

**Modifikation privilegierter Strukturelemente zur
Synthese neuer Arzneistoffkandidaten als
Lipid-Modulatoren und Antiinfektiva**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hjördis Janet Nikola Volka Brückmann

aus Köln

Düsseldorf, Juli 2019

aus dem Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichterstatter:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. hc. Holger Stark

2. Univ.-Prof. Dr. Thomas Kurz

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2019

Meiner Familie

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde zwischen Juni 2014 und Juni 2019 im Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. hc. Holger Stark angefertigt.

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. hc. Holger Stark für das in mich gesetzte Vertrauen und die interessanten Aufgabenstellungen bedanken. Zudem bedanke ich mich für die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ideen sowie das Korrekturlesen der Artikel und dieser Arbeit. Ich habe mich stets gut betreut gefühlt und ein offenes Ohr gefunden.

Ich bedanke mich des Weiteren bei Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz für die Unterstützung meiner ersten Schritte in der wissenschaftlichen Tätigkeit im praktischen Jahr und die Begutachtung der vorliegenden Dissertation.

Für die Kooperation und pharmakologische Testung der synthetisierten Substanzen danke ich Herrn Thomas Ulshöfer, Frau Marina Henke, Herrn Prof. Dr. Michael Parnham und Dr. Susanne Schiffmann vom Fraunhofer Institut in Frankfurt, Herrn Prof. Dr. Dieter Steinhilber und seinem Arbeitskreis an der Goethe-Universität in Frankfurt, Herrn Prof. Dr. Rainer Kalscheuer und seinem Arbeitskreis und Frau Annika Frank aus unserem Arbeitskreis an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.

Ein großer Dank gilt allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises und des Graduiertenkollegs GRK2158 für kollegiale Zusammenarbeit und den wissenschaftlichen Austausch. Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Aleksandra Živković für die Hilfe und den Austausch in allen Lebenslagen sowie das Korrekturlesen dieser Arbeit. Auch meinen Laborkollegen Herrn Sicheng Zhong, Herrn Kiril Lutsenko und Frau Milica Elek danke ich für die Unterstützung in den verschiedenen Phasen meiner Promotion und die schöne Zeit während und außerhalb der Arbeit. Ich danke zusätzlich Herrn Markus Falkenstein für das Korrekturlesen meiner Arbeit und Herrn David Reiner für die Unterstützung beim Messen der Absorptions- und Fluoreszenzspektren.

Ich bedanke mich vor allem bei meiner Familie und meinen Freunden für die bedingungslose Unterstützung und kritischen Diskussionen, die mir stets Mut gegeben und mich weitergebracht haben.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND THEORETISCHER HINTERGRUND	- 1 -
1.1 Privilegierte Struktur motive in der medizinischen Chemie	- 2 -
1.2 Biphenyl-, Benzimidazol-, Imidazo[1,2α]pyridin- und Tetrazol-Strukturelemente in biologisch aktiven Substanzen	- 4 -
1.2.1 Leukotrien B ₄ - Biosynthese, Rezeptoren und Effekte	- 10 -
1.2.2 BLT ₂ -Rezeptor Liganden	- 13 -
1.3 Thiazol-Strukturelemente in biologisch aktiven Substanzen	- 16 -
1.3.1 2-Amino-Thiazole in antiinfektiven Substanzen	- 18 -
1.3.1.1 Tuberkulose	- 18 -
1.3.1.2 Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Tuberkulostatika	- 20 -
1.3.2 Thiazole als Lipid-Modulatoren	- 22 -
1.3.2.1 Sphingosinkinase	- 24 -
1.3.2.2 Inhibitoren der Sphingosinkinase	- 27 -
1.3.2.3 5-Lipoxygenase	- 30 -
1.3.2.4 Inhibitoren der 5-Lipoxygenase	- 34 -
2. ZIELSETZUNG	- 37 -
3. SYNTHETISCHER TEIL	- 40 -
3.1 Biphenyl- und bityklischen Strukturelement in BLT₂-Liganden	- 40 -
3.1.1 Synthese des Biaryl- Strukturelements	- 42 -
3.1.2 Synthese von Benzimidazolen	- 48 -
3.1.3 Darstellung der CAY10583-Analoga	- 49 -
3.1.4 Darstellung der Verbindungen mit Biaryl- und Benzimidazol-Element	- 51 -
3.1.5 Synthese des Imidazo[1,2]pyridin-Derivats mit Biphenyl-Strukturelement	- 55 -
3.2 Thiazol-Derivate	- 57 -
3.2.1 Allgemeine Synthesekonzepte zur Darstellung von Thiazol-Derivaten	- 57 -

3.2.2	2-Aminothiazol-Derivate in potentiell antiinfektiven Substanzen und SphK-Inhibitoren	- 59 -
3.2.2.1	Darstellung der Thioharnstoffe	- 60 -
3.2.2.2	Bromierung von Ketonen in α -Position	- 61 -
3.2.2.3	Synthese symmetrischer Thiazol-Dimer-Derivate mit Ethylendiamin-Partialstruktur	- 63 -
3.2.2.4	Darstellung von acylierten 2-Aminothiazol-Derivaten	- 64 -
3.2.2.5	Darstellung invers substituierter 2-Aminothiazol-Derivate	- 68 -
3.2.2.6	Darstellung von 2-Aminothiazolen mit phenolischer Partialstruktur	- 70 -
3.2.3	4-Hydroxythiazole als 5-LO-Inhibitoren	- 72 -
3.2.3.1	Allgemeine Synthesekonzepte zur Darstellung von 4-Hydroxythiazolen	- 73 -
3.2.3.2	Darstellung von Thioamiden	- 74 -
3.2.3.3	Darstellung von α -Bromestern	- 75 -
3.2.3.4	Alkylierung der 4-Hydroxygruppe des Thiazolrings	- 76 -
3.2.3.5	4-Hydroxythiazole als Fluoreszenz-Liganden	- 77 -
4.	PHARMAKOLOGISCHE TESTUNG UND DISKUSSION	- 83 -
4.1	Testung der Biaryl- und Benzimidazol-Derivate am BLT ₂ -Rezeptor	- 83 -
4.2	Testung der Thiazol-Derivate	- 86 -
4.2.1	Screening gegen <i>M. Tuberculosis</i>	- 87 -
4.2.2	Biologische Testung an der Sphingosinkinase 1 und 2	- 94 -
4.2.3	Biologische Testung ausgewählter an der 5-Lipoxygenase	- 99 -
5.	ZUSAMMENFASSUNG	- 108 -
6.	EXPERIMENTELLER TEIL	- 112 -
6.1	Materialien und Geräte	- 112 -
6.2	Arbeitsvorschriften	- 114 -
6.3	Spektren und Analytik	- 127 -
6.3.1	Substanzen mit Biaryl-, Benzimidazol- und Imidazo[1,2]pyridin-Strukturelementen	- 127 -

6.3.1.1	Biaryl-Strukturelemente	- 127 -
6.3.1.2	Benzimidazol-Strukturelemente	- 133 -
6.3.1.3	CAY10583-Analoga	- 137 -
6.3.1.4	Substanzen mit Biaryl- und Benzimidazol-Strukturelement	- 142 -
6.3.1.5	Imidazo[1,2]pyridin-Derivat mit Biaryl-Strukturelement	- 163 -
6.3.2	Thiazol-Derivate	- 165 -
6.3.2.1	2-Aminothiazol-Derivate	- 165 -
6.3.2.2	4-Hydroxythiazol-Derivate	- 204 -
6.3.3	Absorptions- und 3D-Emissionsspektren ausgewählter 4-Hydroxythiazole	- 232 -
6.4	Pharmakologische Testung	- 244 -
7.	ABKÜRZUNGEN	- 247 -
8.	LITERATURVERZEICHNIS	- 252 -
9.	ANHANG	- 264 -
9.1	Publikationsliste	- 264 -
9.2	Konferenzbeiträge	- 265 -
9.3	Lebenslauf	- 266 -
9.4	Eidesstattliche Erklärung	- 268 -

1. Einleitung und theoretischer Hintergrund

Trotz wachsender Bedeutung der Biologika sind heute kleine Moleküle die Hauptquelle neuer Arzneistoffkandidaten. High-Throughput-Screening (HTS) Methoden lassen die Testung einer Vielzahl von Molekülen und Strukturelementen gegen eine große Zahl an Targets zu und gehören zum State-of-the-Art der Arzneistoff-Forschung. Für initiale Screenings wird häufig auf kommerziell verfügbare Substanzbibliotheken zurückgegriffen, die wenig chemische Diversität bieten. Zudem sind Substanzen mit reaktiven und die Pharmakokinetik ungünstig beeinflussenden Gruppen enthalten. Aus diesen Gründen können oft weniger Hits, als bei der Einführung dieser Methodik erwartet wurden, generiert werden. Die Modifikation sog. privilegierter Strukturelemente stellt daher eine vielversprechende Alternative dar, neue Arzneistoffkandidaten zu entwickeln.¹ Privilegierte Strukturen beschreiben eine Gruppe von Strukturelementen, die mit Zielstrukturen verschiedener Familien wechselwirken und durch Modifikation zu selektiven Liganden entwickelt werden können. In der vorliegenden Arbeit wurden privilegierte Strukturelemente als Startpunkte für die Synthese neuer Lipid-Modulatoren und Antiinfektiva herangezogen.

Das Feld der Lipid-Modulatoren erlangt zunehmend Bedeutung aufgrund der Involvierung dieser Stoffwechsel und Signalmoleküle in eine Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Prozesse. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf dem Leukotrien- und dem Sphingolipid-Stoffwechsel. Beiden Lipid-Kaskaden werden unter anderem tragende Rollen in der Immunmodulation und dem Gleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose zugeschrieben. Diese Funktionen in Schlüsselprozessen einer Zelle und ganzer Organismen sind bis heute nur teilweise aufgeklärt. Sie sind daher attraktive Angriffspunkten für neue Arzneistoffkandidaten für viele verschiedene Erkrankungen. Im Rahmen der Lipid-Modulatoren wurde sich mit stickstoffhaltigen Heterozyklen und Biphenyl-Elementen beschäftigt, die für die Synthese neuer Arzneistoffkandidaten für Targets innerhalb der Leukotrien- und Sphingolipid-Kaskade modifiziert wurden.

In einem weiteren Projekt in dieser Arbeit wurde das Strukturelement der 2-Aminothiazole als Blueprint zur Synthese neuer Antiinfektiva verwendet. Die zunehmende Resistenzrate bei bakteriellen Infektionen und insbesondere bei der Tuberkulose macht die Notwendigkeit neuer Arzneistoffe mit neuartigen Wirkmechanismen deutlich. Ausgehend von einem neuartigen Tuberkulostatikum, das in klinischen Studien aufgrund ungünstiger pharmakokinetischer Eigenschaften keine Wirksamkeit zeigte, wurden neue 2-Aminothiazol-Derivate synthetisiert,

die durch eine Lipophilie-Erhöhung verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften zeigen sollten.

Im Folgenden werden sowohl die privilegierten Strukturelemente, als auch die pharmakologischen Hintergründe sowie bekannte Substanzen beleuchtet.

1.1 Privilegierte Struktur motive in der medizinischen Chemie

Die erste Definition für privilegierte Strukturen wurde 1988 von Evans *et al.*² geprägt und bezog sich auf eine von den Autoren publizierte Benzodiazepin-Analoga-Reihe. Er beschreibt diese Strukturklasse als Liganden, mit denen man in der Lage sei selektiv mit einer oder mehreren Zielstrukturen zu interagieren. Mit einer Sammlung dieser Strukturelemente sei es möglich, alle Zielstruktur-Familien zu adressieren und durch Modifikation dieser Elemente selektive und Multitarget-Liganden herzustellen. Roche *et al.* führte 2002 den Begriff des „Frequent Hitters“ ein, der Substanzelemente beschreibt, die Hits in vielen verschiedenen Assay-Systemen generieren (Abb. 1). Dies kann durch Affinität zu vielen Targets oder durch falsch positive Ergebnisse aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Assay-Verlauf zustande kommen. Schneider *et al.* brachte dies später in Zusammenhang mit privilegierten Strukturmotiven und beschrieb diese als Startpunkte zur Entwicklung selektiver und nicht selektiver Liganden für viele Targets.^{3,4}

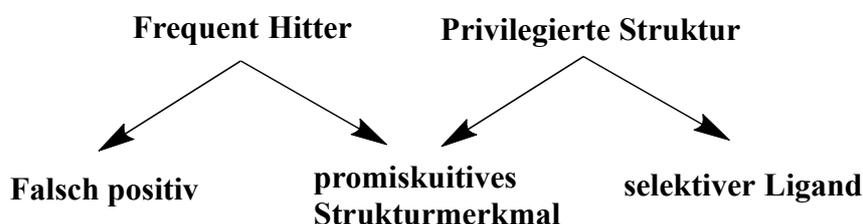


Abbildung 1: „Frequent Hitter“ und privilegierte Struktur.^[modifiziert nach 4]

Im diesem Zusammenhang muss das Konzept der Pan-Assay-interfering-Structures (PAINS) genannt werden, dass Substanzen mit promiskuitivem Bindungsverhalten sowie unspezifischer Bindung z. B. durch Aggregat-Bildung im Testsystem beschreibt und viele Jahre im virtuellen Screening durch molekularen Filter zum Ausschluss großer Substanzgruppen führte.⁵ Dieser

Grundgedanke beruht hauptsächlich auf dem One-drug-one-target Konzept und wird heute von einigen Wissenschaftlern als zunehmend veraltet betrachtet. Zudem hätte er bei früherer Anwendung die Zulassung und Verwendung vieler Arzneistoffe verhindert, die die Basis vieler Therapieregime bilden. Als Beispiele können Anthracyclin-Derivate wie das Zytostatikum Doxorubicin und der 5-Lipoxygenase Inhibitor Zileuton zur Behandlung des Asthmas genannt werden. Des Weiteren kann die Modifikation privilegierter Strukturmerkmale zur Steigerung von Affinität und Selektivität führen. Dennoch muss insbesondere beim Target-Screening dieser Derivate auf ein geeignetes Assay-System geachtet und die Ergebnisse kritisch hinterfragt werden. Auch ein Phänotypen-Screening kann als Alternative in Betracht gezogen werden.^{6,7}

Privilegierte Strukturelemente und Zusammenstellungen dieser sind Gegenstand vieler Publikationen.⁸⁻¹¹ Neben Strukturelementen, die hauptsächlich aus Naturstoffen bekannt sind, wie Coumarin, das Steroid-Gerüst und Kohlenhydrat-Strukturen, sind vor allem stickstoffhaltige Heterozyklen vertreten.^{1,9} Insbesondere die häufige Verwendung der stickstoffhaltigen Heterozyklen spiegelt sich auch in einer Analyse der durch die FDA zugelassenen Arzneistoffe aus dem Jahr 2014 wieder, in der rund 59% der Arzneistoffe (ausgenommen Biologicals, Peptide etc.) eine solche Partialstruktur enthielten (Abb. 2).¹²

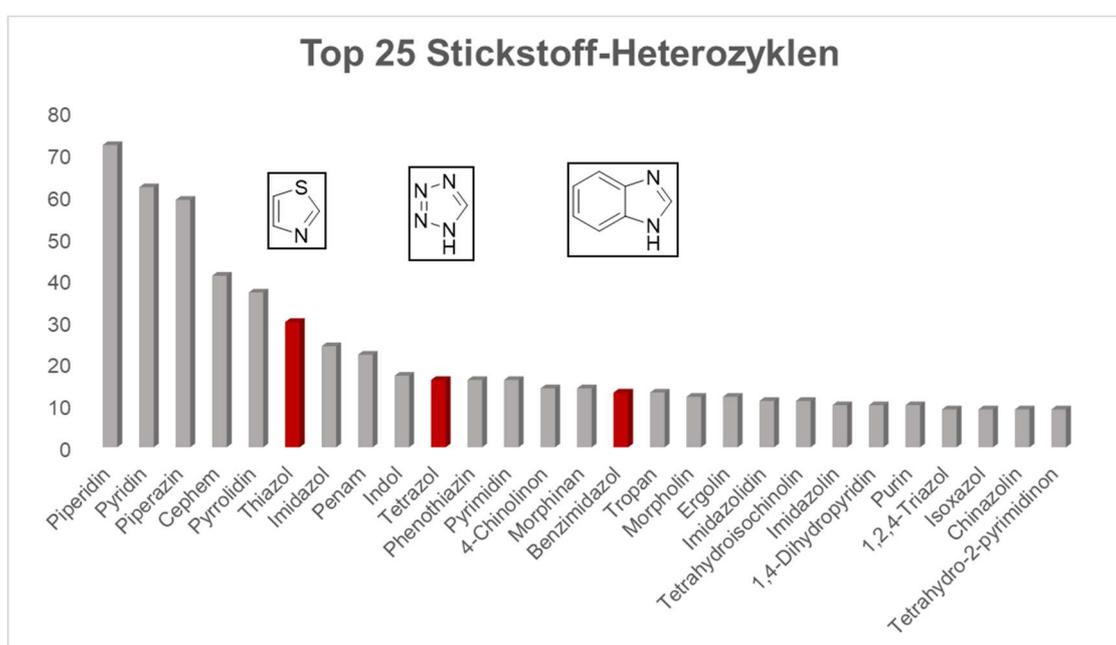


Abbildung 2: Top 25 der meist eingesetzten Stickstoff-Heterozyklen in FDA-zugelassenen Arzneistoffen.^[modifiziert nach 12]

Zu den Top 25 gehören auch Thiazol (Platz 6) und Benzimidazol (Platz 15), die in dieser Arbeit genauer betrachtet und derivatisiert wurden. Unter den aromatischen fünfgliedrigen Heterozyklen ist Thiazol sogar das am häufigsten eingesetzte Strukturmotiv. Zusätzlich wurden Imidazo[1,2 α]pyridine, einem Konstitutionsisomer des Benzimidazols, Tetrazole als ebenfalls verbreiteter Stickstoff-Heterozyklus (Platz 24), sowie Biphenyl- bzw. Biaryl-Derivate zur Synthese neuer Arzneistoffkandidaten in diese Untersuchung einbezogen und synthetisiert.

1.2 Biphenyl-, Benzimidazol-, Imidazo[1,2 α]pyridin- und Tetrazol-Strukturelemente in biologisch aktiven Substanzen

Das Biphenyl-Strukturmotiv zeichnet sich durch zwei Phenylringe aus, die durch eine C-C Einfachbindung miteinander verknüpft sind. Es lässt viel Spielraum für Substituenten und sorgt in für ein hohes Maß an Rigidität, dass weniger Energieverlust bei der Bindung an die Zielstruktur zulässt.¹³ Es gehört zu einer Bibliothek aus 32 Strukturen, durch die 50% aller bekannten Arzneistoffe beschrieben werden können und ist selbst in ca. 4,3% der Arzneistoffe enthalten.¹⁴ Ein Grund für die Häufigkeit von Biphenylen besteht in der Annahme, dass die Interaktionen zwischen Zielstruktur und Arzneistoff bei aromatischen Arzneistoffen hauptsächlich durch Wechselwirkung aromatischer Reste mit hydrophoben Regionen des Targets bestimmt werden.¹⁵ Zusätzlich sind Biphenyle zur Wechselwirkung mit polaren und sogar positiv geladenen Gruppen befähigt.⁹ Bei Kernspinresonanzspektroskopie-Studien konnte nachgewiesen werden, dass Biphenyle 5 von 11 repräsentativ ausgewählte Proteine binden können.⁸ Zudem wurden Hinweise gefunden, dass die Selektivität für bestimmte Proteine durch die Substituenten maßgeblich beeinflusst wurde und nicht alle getesteten Biphenyl-Derivate an die gleichen Proteine banden. Dies bestätigte, dass die Modifikation von Biphenyl ein Ansatz zur Entwicklung neuer Arzneistoffkandidaten sein kann.⁸

Das Biphenyl-Strukturelement kann in Arzneistoffen verschiedener Indikationen gefunden werden. Hierzu zählen unter anderem antiinfektive, antihypertonische, antiinflammatorische, antihypercholesterinämische, analgetische und antithrombotische Wirkstoffe auf dem Markt und in klinischer Entwicklung.⁹ Die bekannteste Strukturklasse ist die der Antagonisten des Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1 (AT₁-Rezeptor), die neben dem Biphenyl-Element, auch

Tetrazol- und Benzimidazol-Strukturelemente enthalten können.¹⁶ Auch der in Kombination mit Valsartan verwendete Neprilysin-Inhibitor Sacubitril und das nichtsteroidale Antirheumatikum Flurbiprofen, das racemisch verwendet wird, enthalten eine Biphenyl-Partialstruktur. Weitere Beispiele sind das Krebstherapeutikum Sonidegib, ein Inhibitor des Hedgehog-Signalwegs und Adapalen, ein Retinoid der dritten Generation, das bei Akne eingesetzt wird (Abb. 3).¹¹

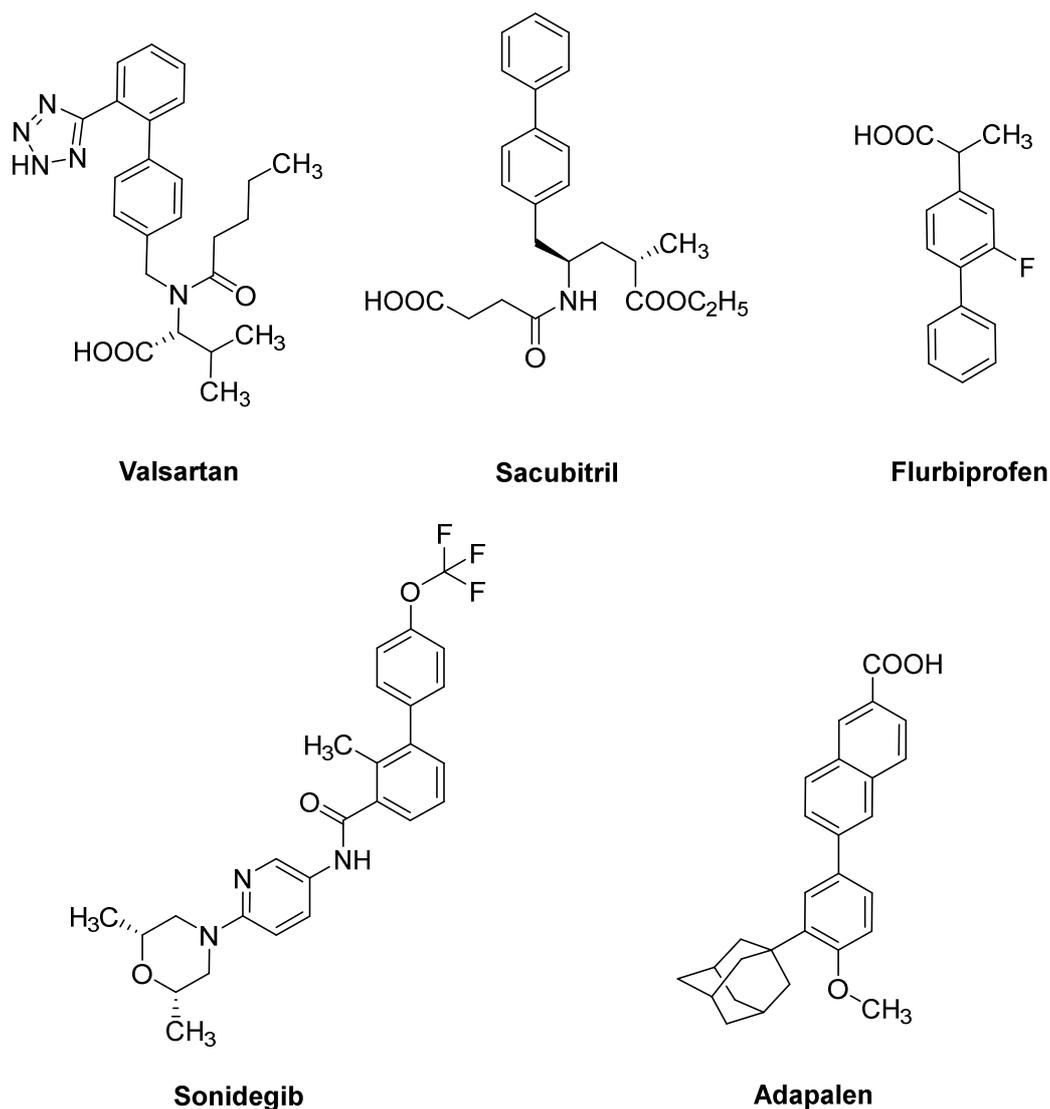


Abbildung 3: Beispiele für Arzneistoffe mit Biphenyl-Strukturelement.

Sowohl Imidazol als auch Benzimidazol gehören zu den privilegierten Strukturelementen. Ein Vorteil Benzimidazols gegenüber Imidazol ist die Vergrößerung des Systems und somit eine Erhöhung der Derivatisierungs-Möglichkeiten und der Lipophilie ($\text{clogP} = -0,08$ gegenüber $\text{clogP} = 1,50$). Es besitzt eine verringerte Basizität bzw. erhöhte Azidität ($\text{pK}_s1: 5,53$; $\text{pK}_s2: 12,8$).¹⁷ Benzimidazol zeigt eine strukturelle Verwandtschaft und Bioisosterie zum Indol, das

ebenso zu der Gruppe der privilegierten Strukturen zu zählen und als Teilstruktur des Tryptophans ubiquitär in der Natur zu finden ist. Eine weitere Verwandtschaft besteht zum Purin, das als DNS-Base ebenso häufig vorkommt. Auch Benzimidazol selbst ist als Cobalt-Ligand im Vitamin B₁₂ als ein Naturstoff zu betrachten (Abb. 4).¹⁸ Neben hydrophoben Wechselwirkungen und π - π -Stacking durch die aromatische Struktur kann es durch unsubstituierte Stickstoffe sowohl als Wasserstoff-Brücken-Akzeptor als auch als -Donor fungieren.¹⁷

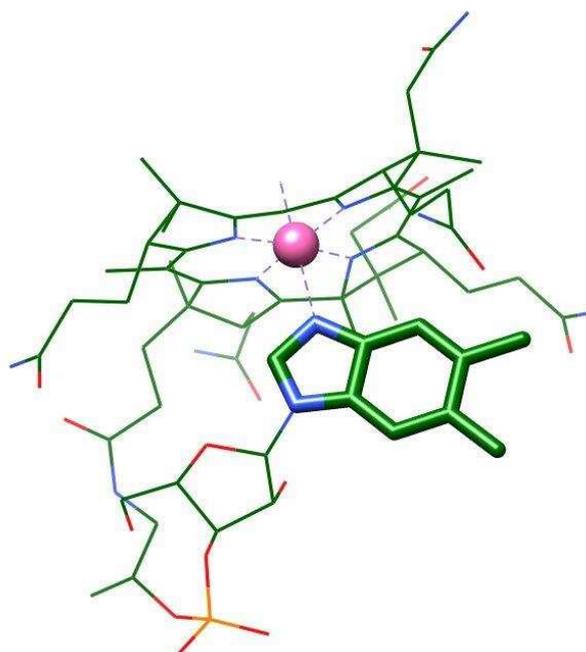


Abbildung 4: Benzimidazol-Derivat als Ligand des Cobalts in Vitamin B₁₂ (PDB: 5NP4).¹⁹

Die Vielfältigkeit der möglichen Wechselwirkungen, die nahe Verwandtschaft zu anderen natürlichen Stickstoff-Heterozyklen und die Möglichkeiten zur Derivatisierung machen das Benzimidazol-Strukturmotiv zu einem geeigneten Startpunkt für die Synthese neuer Arzneistoffkandidaten. Benzimidazol-Partialstrukturen können in Liganden für viele Arten von Zielstrukturen gefunden werden. Es wurden Liganden für G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR), Enzyme bzw. Enzym-Cofaktoren und Transporter entwickelt. So wurden Strukturen mit unter anderem antiarrhythmischen, antiallergischen, antiulzerativen, antiinflammatorischen, antiinfektiven und antihypertensiven Eigenschaften berichtet (Abb. 5).¹⁸

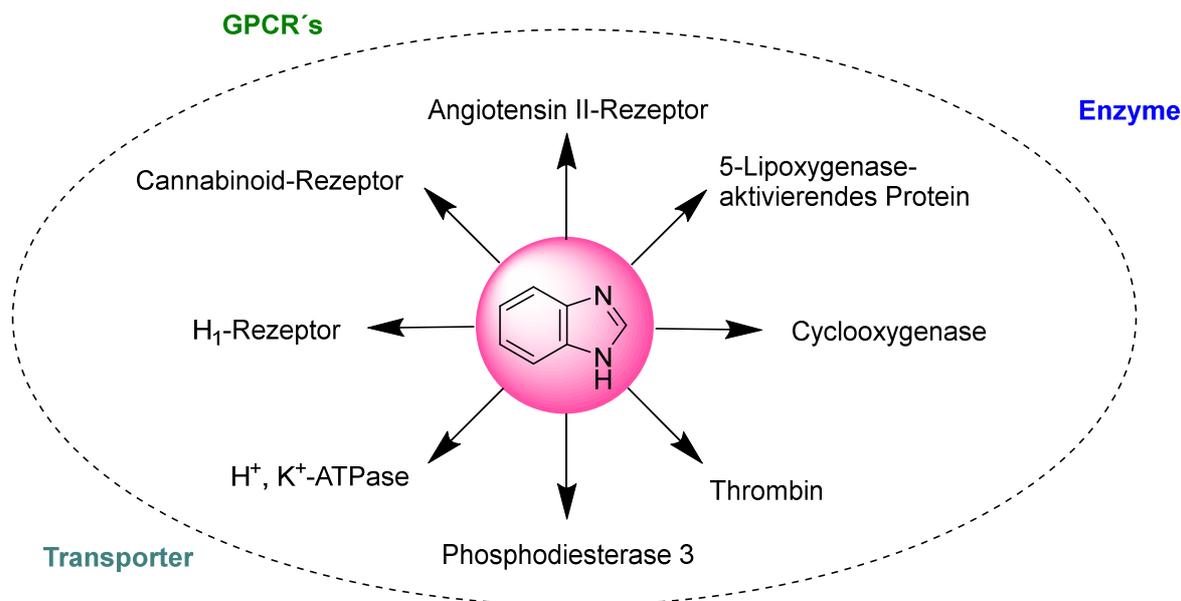


Abbildung 5: Ausgewählte Zielstrukturen von Benzimidazol-Derivaten.^[modifiziert nach 18]

Zu den bekanntesten Arzneistoffen mit Benzimidazol-Strukturelement zählen Vertreter der Sartane, die im Rahmen der Vorstellung des Biphenyls genannt wurden.¹⁶ Als weiterer GPCR-Ligand ist Mizolastin zu nennen, das als Histamin-H₁-Rezeptorantagonist zur Therapie des Heuschnupfens und der allergischen Bindehaut-Entzündung zugelassen ist.²⁰ Transporter können beispielsweise in Protonenpumpen-Inhibitoren ebenfalls eine Zielstruktur der Benzimidazol-Derivate darstellen, in Abb. 6 vertreten durch Pantoprazol.²¹ Das Antihelmintikum Albendazol verhindert die Polymerisation des β -Tubulins der parasitischen Würmer (Abb. 6).²⁰

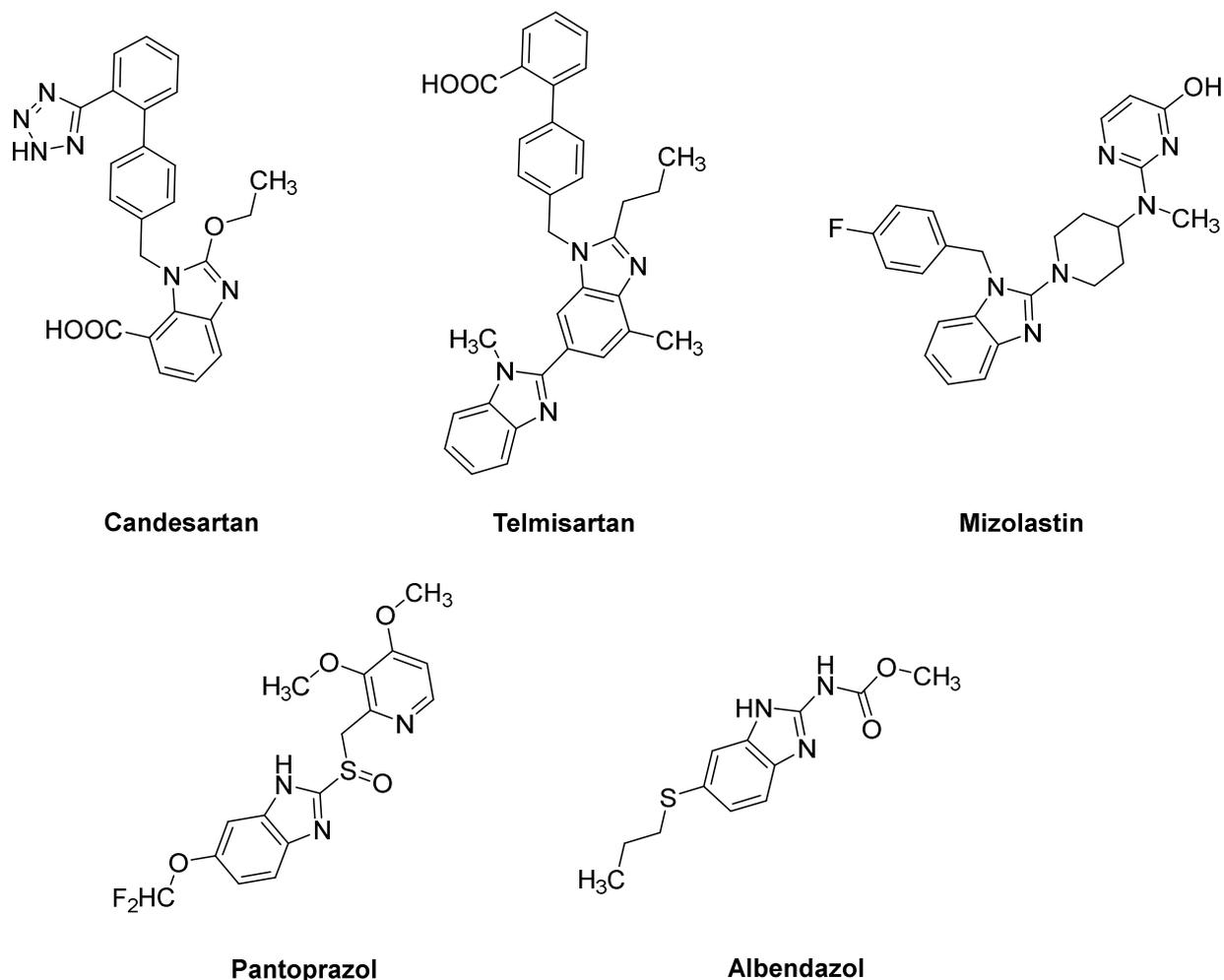


Abbildung 6: Beispiele für zugelassene Arzneistoffe mit Benzimidazol-Strukturelement.

Imidazo[1,2*a*]pyridine sind Konstitutionsisomere des Benzimidazols und teilen viele ihrer strukturellen Verwandtschaften. Die 1925 erstmals beschriebene Struktur zeichnet sich durch hohe Stabilität und Spielraum für strukturelle Modifikationen aus. Der erste zugelassene Arzneistoff ist Zolpidem, ein Mitglied der Z-Substanzen, das als GABA_A-Rezeptoramodulator zur Behandlung von Schlafstörungen auf dem Markt ist. Der Phosphodiesterase-Inhibitor Olprinon ist ausschließlich in Japan zur Therapie der Herzinsuffizienz zugelassen (Abb. 7). Imidazo[1,2*a*]pyridin-Derivate werden unter anderem als Neurotransmitter-Modulatoren, Antinfektiva, Antiinflammativa und Krebstherapeutika untersucht.^{22,23}

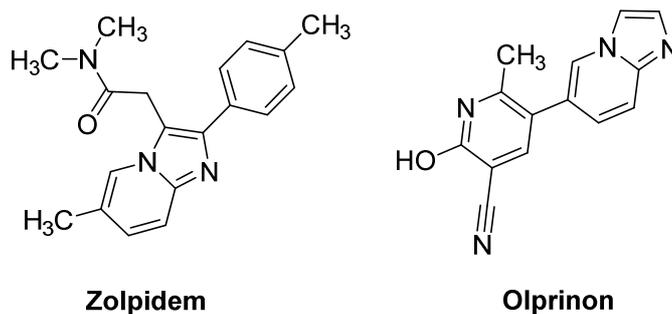


Abbildung 7: Beispiele für zugelassene Arzneistoffe mit Imidazo[1,2a]pyridin-Strukturelement.

Wie für die Sartane (Abb. 6, Candesartan und Telmisartan) gezeigt, ist auch Tetrazol ein häufiges Strukturelement im Bereich der stickstoffhaltigen Heterozyklen. Das Montelukast-Analogon Pranlukast, welches nur in Japan zugelassen ist, beinhaltet wie das Cephalosporin-Antibiotikum Cefazolin eine Tetrazol-Partialstruktur (Abb. 8).^{24,25} Tetrazol liegt im ungefähren Verhältnis von 1:1 als *1H* und *2H* Tautomer vor. Seine Bioisosterie zur Carbonsäure äußert sich auch im ähnlichen pK_s -Wert von 4,5-4,9. Dies kommt zustande durch die gute Stabilisierung der negativen Ladung nach Deprotonierung des Stickstoffs. Trotzdem ist das Tetrazol-Anion größer und ca. 10-mal lipophiler als das entsprechende Carbonsäure-Anion. Die höhere Lipophilie ist insbesondere im Hinblick auf die Pharmakokinetik eine favorisierte Eigenschaft. Zudem ist es beständiger gegenüber Phase II Metabolisierungsreaktionen und meist nur einer Glucuronidierung zugänglich. Trotzdem führt der bioisostere Austausch einer Carbonsäure gegen ein Tetrazol nicht immer zu vorhersehbaren Ergebnissen.²⁶ In der Forschung werden Tetrazol-Derivate derzeit z.B hinsichtlich ihrer antiinfektiven, antiinflammatorischen, antihypoglykämischen und antiproliferativen Effekte untersucht.²⁷

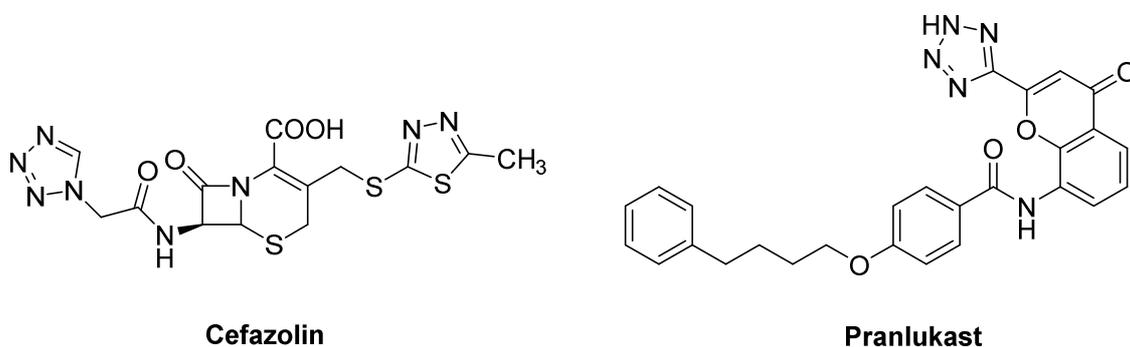


Abbildung 8: Beispiele für weitere Arzneistoffe mit Tetrazol-Strukturelement.

Die vorgestellten Strukturelemente wurden in der vorliegenden Arbeit zur Synthese von BLT₂-Liganden eingesetzt, die in den Leukotrien-Stoffwechsel eingreifen. Die Leitstruktur CAY10583, an der sich das Substanz-Design orientierte, wird in Kapitel 1.2.2 vorgestellt.

1.2.1 Leukotrien B₄ - Biosynthese, Rezeptoren und Effekte

Die Leukotriene sind lipophile Signalmoleküle, die in der Arachidonsäure-Kaskade gebildet werden. Im Jahr 1979 wurde Leukotrien B₄ (LTB₄) das erste Mal als Metabolit der Arachidonsäure beschrieben.²⁸ Obwohl seitdem viele Effekte des LTB₄ aufgeklärt werden konnten, sind viele Funktionen in physiologischen und pathophysiologischen Prozessen bis heute unklar.²⁹

Nach Freisetzen von Arachidonsäure aus der Lipid-Doppelschicht der Zellmembran durch die Phospholipase A₂ teilt sich die Arachidonsäure-Kaskade in den Prostaglandin- und den Leukotrien-Ast. Die Biosynthese des LTB₄ startet mit der Bildung des Peroxids an 5-Position der Arachidonsäure (5-HPETE) und anschließender Umsetzung zum Epoxid (LTA₄). Beide Schritte werden durch die 5-Lipoxygenase (5-LO) katalysiert, die in Kapitel 1.3.2.3 ausführlicher besprochen wird. Die Leukotrien A₄ Hydrolase (LTA₄H) hydrolysiert das Epoxid zum Dihydroxy-Derivat LTB₄ (Abb. 9). Da die LTA₄H in einem weiten Zellspektrum zu finden ist, die Verteilung der 5-LO jedoch sehr viel restriktiver ist, kann die Biosynthese von LTB₄ sowohl innerhalb derselben Zelle als auch transzellulär stattfinden. Es konnte nachgewiesen werden, dass selbst bei Vorhandensein beider Enzyme in der Zelle häufig eine Sezernierung von LTA₄ in den Extrazellulärraum erfolgt.³⁰ Der Abbau von LTB₄ kann sich spezifisch durch CYP3F4 mittels Ω -Oxidation oder unspezifisch mittels Dehydrierung der Hydroxy-Funktion an Position 12 durch eine Dehydrogenase vollziehen.³¹

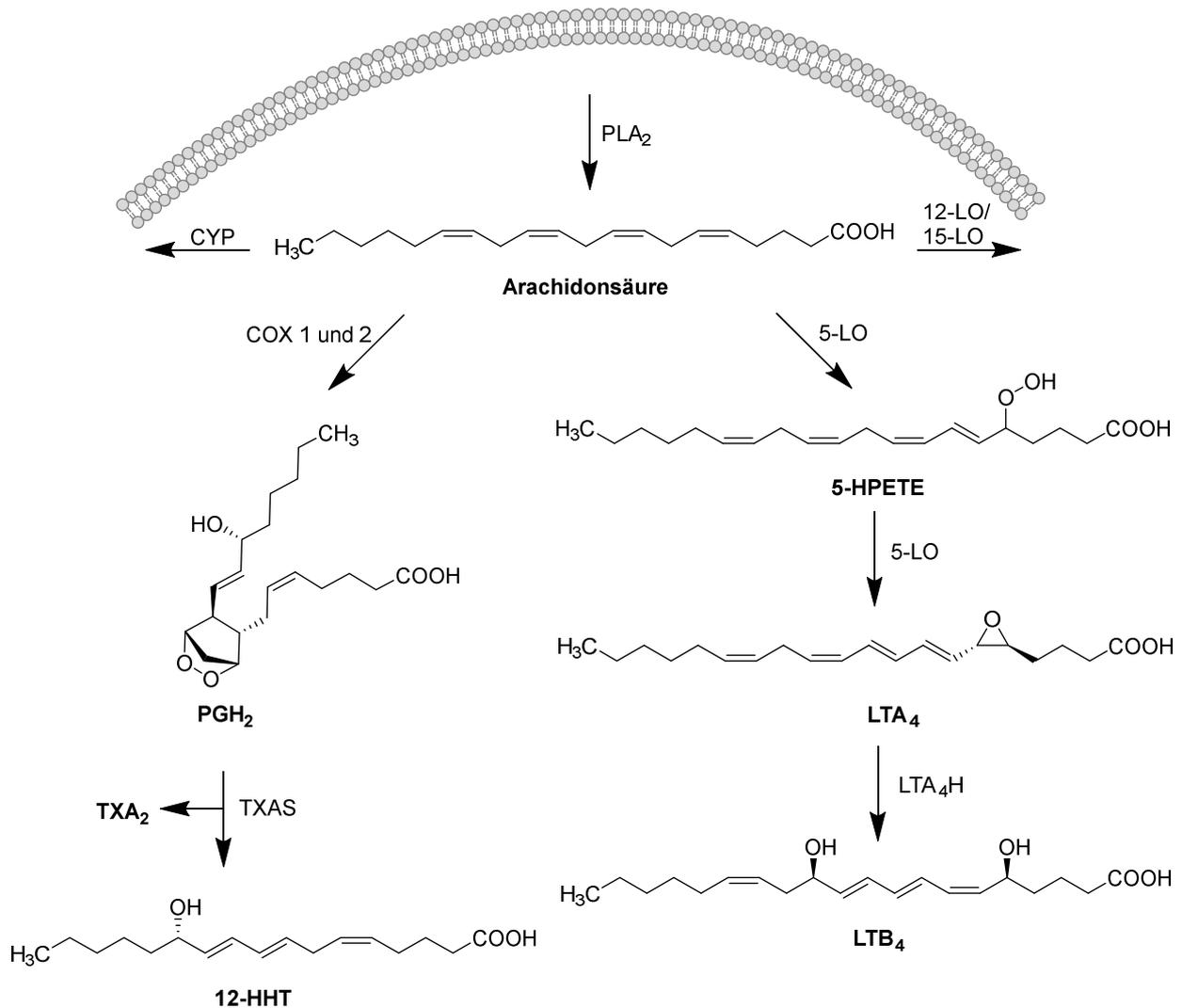


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Biosynthese des LTB₄.

Der bekannteste Effekt des LTB₄ ist die Chemotaxis. Dabei zeigt LTB₄ eine ähnlich hohe Potenz wie IL-8 und C5a. Es fördert die Einwanderung von Leukozyten in entzündetes Gewebe, steigert die Phagozytose sowie die antimikrobielle Abwehr und moduliert die Immunantwort. Diese Effekte spielen bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen wie beispielsweise der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), mehreren Arthritis-Formen und chronischem Asthma eine Rolle. Auch in entarteten Geweben sind Entzündungsprozesse und deren Mediatoren von Bedeutung, sodass LTB₄ auch hier eine Funktion beigemessen wird. Zudem konnten bei metabolischen Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Entzündungsprozesse nachgewiesen werden. LTB₄ erhöht die Produktion von Adipokin über eine MCP-1- und IL-6-Freisetzung aus dem Fettgewebe sowie die Insulin-Resistenz in Maus-Experimenten. Da auch LTB₄-Formationen bei der Plaque-Bildung beobachtet werden konnten,

ist eine Involvierung in kardiovaskuläre Erkrankungen wie der Atherosklerose, dem Myokardinfarkt und dem Apoplex wahrscheinlich.³⁰

LTB₄ vermittelt seine Effekte über die zwei G-Protein gekoppelte Rezeptoren BLT₁ und BLT₂. Beide Rezeptoren sind hauptsächlich G_i-gekoppelt vorzufinden, können aber auch G_q oder G_α-gekoppelt sein. Die Aminosäure-Sequenz beider Rezeptoren ist zu 45% identisch. Die Affinität von LTB₄ zu beiden Rezeptoren ist unterschiedlich. Während die Affinität zum BLT₁-Rezeptor mit einem K_d ~ 0,1-2 nM sehr hoch ist, bindet es nur mit einer Affinität von ca. K_d = 20 nM an den BLT₂-Rezeptor. Zusätzlich unterscheidet sich die Verteilung beider Rezeptor-Subtypen. Eine Expression des BLT₁-Rezeptors konnte in T-Helferzellen des Typs 1, 2, und 17 sowie dendritischen Zellen, Osteoklasten, Granulozyten, Eosinophilen und Makrophagen nachgewiesen werden. Obwohl sich das Vorkommen des BLT₂-Rezeptors in Mäusen auf das Epithel der Intestins und epidermale Keratinocyten beschränkt, scheint er im Menschen ubiquitär exprimiert zu sein.³¹

Durch Knockout-Mausexperimente konnte der chemotaktische Effekt von LTB₄ hauptsächlich der Signalkaskade des BLT₁-Rezeptors zugeordnet werden. Des Weiteren konnte eine Aktivierung von NF-κB in glattem Muskelgewebe, eine Calcium²⁺-Freisetzung in Endothelzellen und eine Steigerung der Proliferation von Myoblasten und neuronalen Stammzellen gezeigt werden. Der BLT₁-Rezeptor scheint eine tragende Rolle in der Abwehr von Mikroorganismen zu spielen.³¹ Eine Mitverantwortlichkeit des BLT₁-Rezeptors konnte für Asthma bronchiale, Rheumatoide Arthritis, Atherosklerose, atopische Dermatitis, Multiple Sklerose, Osteoporose und einige Tumor-Erkrankungen nachgewiesen werden.³²

Dem BLT₂-Signalweg werden vorwiegend protektive Effekte im Entzündungsgeschehen von Darm und Atemwegen zugeschrieben. Eine Funktion bei endothelialer Dysfunktion und der Wundheilung sind in der Diskussion.³³ Auch ein BLT₂-abhängiger Signalweg bei der Angiogenese, Invasivität und Metastasierung von Tumorgewebe wird diskutiert. Zusammengefasst ist die Rolle des BLT₂-Rezeptors in physiologischen und pathophysiologischen Prozessen jedoch bis heute weniger untersucht als die des BLT₁-Rezeptors.^{32,33}

Schlich *et al.* konnten eine weitere Funktion LTB₄-abhängiger Signalwege entdecken.³⁴ Sie fanden einen Zusammenhang zwischen der Intensität des durch den TRPV1-Rezeptor (Transiente Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V) vermittelten Schmerzreizes und einer Stimulation mit LTB₄. Hierzu wurden Spinalganglion-Neuronen einer Maus zunächst mit Capsaicin versetzt und der Calcium²⁺-Einstrom gemessen. Nach Inkubation der Zellen mit LTB₄ wurde erneut mit Capsaicin stimuliert und eine doppelte Calcium²⁺-Antwort beobachtet.

Diese Erkenntnis legt eine sensibilisierende Wirkung von LTB₄ auf den TRPV1-vermittelten Schmerz nahe. Um diesen Effekt einem der beiden LTB₄-Rezeptoren zuordnen zu können, wurde das Experiment in Gegenwart von einem BLT₁-Antagonisten, einem BLT₂-Antagonisten, einem BLT₂-Agonisten und Kombinationen dieser sowie unterschiedlicher LTB₄-Konzentrationen wiederholt. Es konnte beobachtet werden, dass sowohl BLT₁-Antagonisten, als auch BLT₂-Agonisten den Calcium²⁺-Einstrom reduzierten. BLT₂-Antagonisten hingegen erhöhten diesen (Abb. 10). Dies zeigt, dass die sensibilisierende Wirkung von LTB₄ auf den TRPV1-Rezeptor hauptsächlich BLT₁-vermittelt ist. Demzufolge können BLT₂-Rezeptor-Agonisten (evtl. in Kombination mit BLT₁-Rezeptor-Antagonisten) einen neuen Ansatz zur Schmerztherapie darstellen.³⁴

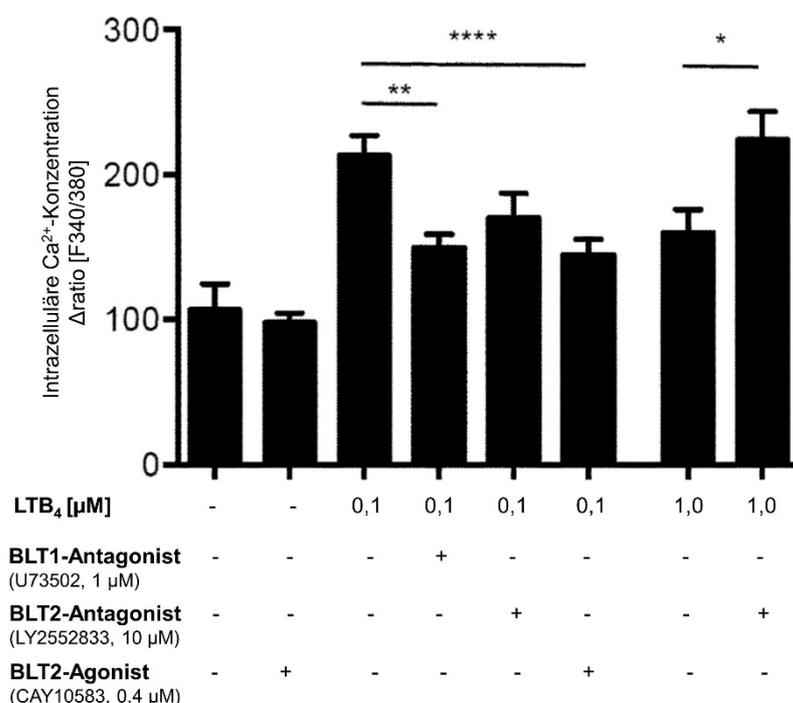


Abbildung 10: Intrazelluläre Ca²⁺Konzentration nach Zugabe von BLT₁-Antagonisten bzw. BLT₂-Agonisten und Antagonisten.^[modifiziert nach 34]

1.2.2 BLT₂-Rezeptor Liganden

Obwohl der BLT₂-Rezeptor als endogene Zielstruktur des LTB₄ entdeckt wurde, konnte nachgewiesen werden, dass es sich um einen promiskuitiven Rezeptor handelt. Der endogene Ligand mit der höchsten Affinität ist nicht LTB₄ (pEC₅₀ = 6,8), sondern

12-Hydroxyheptadecatriensäure (12-HHT) ($pEC_{50} = 7,7$)³⁵, das dem Prostaglandin-Ast der Arachidonsäure-Kaskade entstammt (Abb. 9). Es ist der einzige bekannte endogene Vollagonist dieses Rezeptors. Dennoch vermittelt auch LTB_4 einen Teil seiner Effekte über diesen Rezeptor (siehe Kapitel 1.2.1). Es gehört mit 12(S)-HETE, 15(S)-HETE und 12-epi- LTB_4 zu den endogenen Partial-Agonisten des BLT_2 -Rezeptors (Abb. 11).³⁶

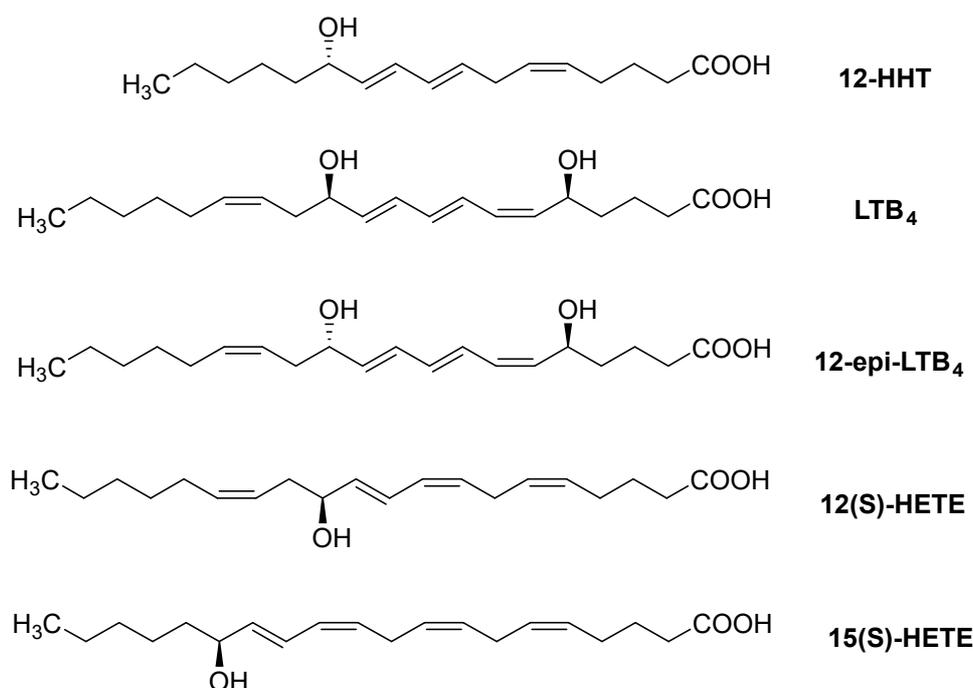


Abb. 11: Endogene Liganden des BLT_2 -Rezeptors mit agonistischen Eigenschaften.

CAY10583 (Abb. 12) ist der erste bekannte synthetische Vollagonist des BLT_2 -Rezeptors. Seine Potenz scheint der des endogenen 12-HHT vergleichbar zu sein mit einem pEC_{50} von 7,7.^{35,37} Im Gegensatz zum weiteren synthetischen Agonisten dieses Rezeptors ist sein Effekt selektiv auf den BLT_2 -Rezeptor beschränkt. CP-195543 (Abb. 12) ist mit einem $pEC_{50} < 5,0$ und einem $pIC_{50} = 6,0$ ein Ligand des BLT_2 -Rezeptors mit geringer Potenz.³⁶ Seine Affinität zum BLT_1 -Rezeptor, an dem er antagonistische Eigenschaften zeigt, ist hingegen wesentlich höher ($pK_i = 8,2$).³⁸ Beide Liganden teilen das strukturelle Grundmotiv des Carbonsäure-substituierten Biphenyls, das im Abstand von einem Kohlenstoff in *para*-Position zum unteren Ring ein Heteroatom aufweist. Zudem teilen beide Antagonisten eine funktionelle Gruppe, die als Wasserstoff-Brücken-Akzeptor agieren kann. Die Hydroxy-Funktion des CP-195543 kann außerdem als Wasserstoff-Brücken-Donor fungieren.

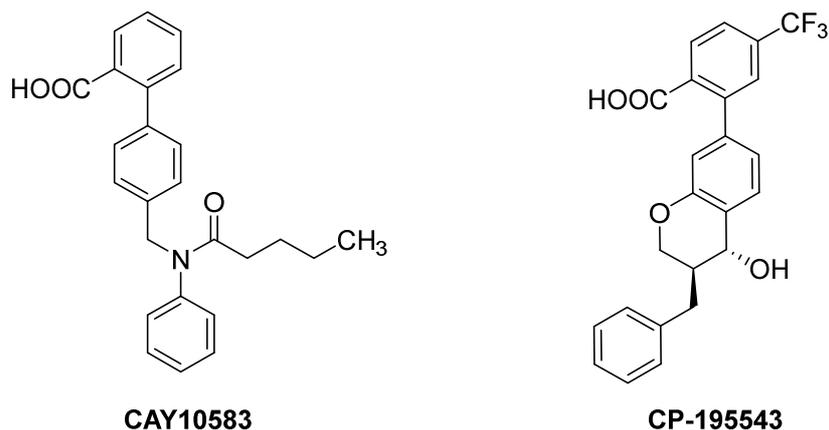


Abbildung 12: Synthetische Liganden des BLT₂-Rezeptors mit agonistischen Eigenschaften.

Auch die Antagonisten des BLT₂-Rezeptors besitzen unterschiedliche Selektivitäten. Während ZK 158252 selektiv den BLT₂-Rezeptor mit einem $pIC_{50}=6,0$ hemmt, wurden für den Liganden LY255283 Werte zwischen $pIC_{50} \sim 6,0-7,1$ am BLT₂-Rezeptor gemessen (Abb. 13).^{36,39} Zusätzlich zeigt LY255283 antagonistische Effekte am BLT₁-Rezeptor mit einem $pK_i=6,6$.⁴⁰ Der inhibitorische Mechanismus an beiden Targets ist unterschiedlich, da LY255283 am BLT₁-Rezeptor einen nicht-kompetitiven Inhibitor und am BLT₂-Rezeptor einen kompetitiven Antagonisten darstellt.³³ Die Aktivitäten des LY255283 an beiden BLT-Rezeptoren sind jedoch aufgrund unterschiedlicher Parameter nicht direkt vergleichbar.

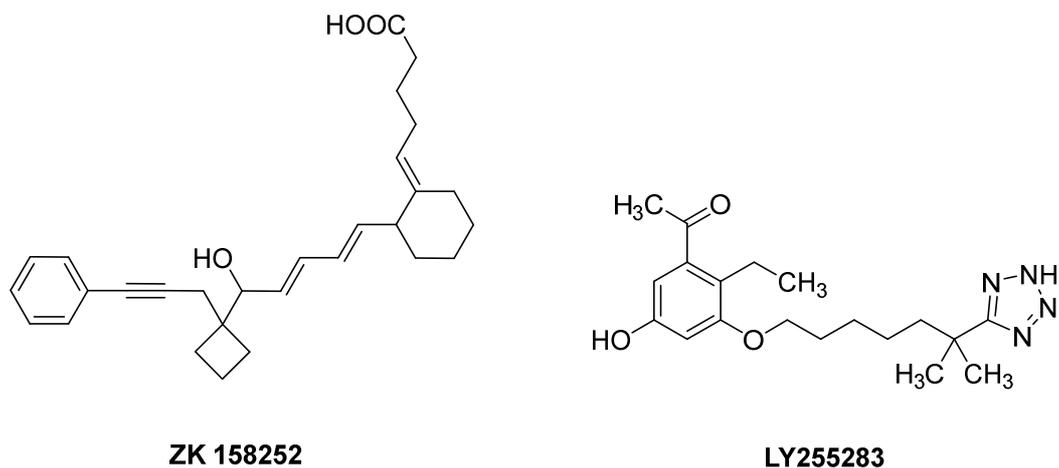


Abbildung 13: Antagonisten des BLT₂-Rezeptors.

1.3 Thiazol-Strukturelemente in biologisch aktiven Substanzen

Thiazol ist der häufigste fünfgliedrige stickstoffhaltige Heterozyklus in Arzneistoffen, die bis zum Jahr 2014 durch die FDA zugelassen wurden.¹² Es kommt als natürlicher Baustein im Vitamin B1 (Thiamin) vor, dass essentiell für die Biosynthese von Neurotransmittern wie GABA und Acetylcholin ist. Durch das freie Elektronenpaar des Schwefels erfüllt es die Hückel-Regel und ist aromatisch. Thiazole können aufgrund der beiden Heteroatome sowohl als Elektronen-Donator als auch als Elektronen-Akzeptor fungieren. Thiazole sind schwach basisch mit einem pK_s der konjugierten Säure von 2.52. Die Ausprägung der Basizität lässt sich durch die Substituenten am Ring stark beeinflussen. Sie stellen chemisch stabile Verbindungen dar und können die Lipophilie von Strukturen erhöhen.⁴¹ Dies ist bei Arzneistoffkandidaten von Vorteil, die als Antiinfektiva mehrere Zellmembranen passieren müssen, oder als Lipid-Modulatoren mit Zielstrukturen und Enzymen lipophiler Signalmoleküle wechselwirken. Auch im Bereich der Arzneistoffe, die ihre Wirkung im zentralen Nervensystem (ZNS) entfalten und die Blut-Hirn-Schranke passieren müssen, können Thiazole zu nützlichen Modifikationen zählen. Zu den ZNS-aktiven Substanzen mit Thiazol-Element zählen Pramipexol und Clomethiazol (Abb. 14), die in zwei Neurotransmitter-Systeme eingreifen. Das Sedativum Clomethiazol greift als allosterischer Modulator am $GABA_A$ -Rezeptor an und wird für die Therapie des akuten Alkohol-Entzugs verwendet.⁴² Im Dopamin- D_2/D_3 -Rezeptor-Agonist Pramipexol erfüllt das 2-Aminothiazol die Aufgabe des bioisosteren Austauschs der Catechol-Struktur des Dopamins.⁴³ Der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonist Famotidin (Abb. 14) ist aufgrund seiner Guanidin-Partialstruktur peripher wirksam und wird zur Senkung Magensäure-Produktion eingesetzt.⁴⁴ Ebenfalls ist in Dasatinib ein 2-Aminothiazol (Abb. 14) enthalten. Hierbei handelt es sich um einen Src/Abl-Kinase-Inhibitor zur Therapie der chronisch-myelotischen Leukämie und der akuten lymphatischen Leukämie mit positivem Nachweis des Philadelphia-Chromosoms.⁴⁵

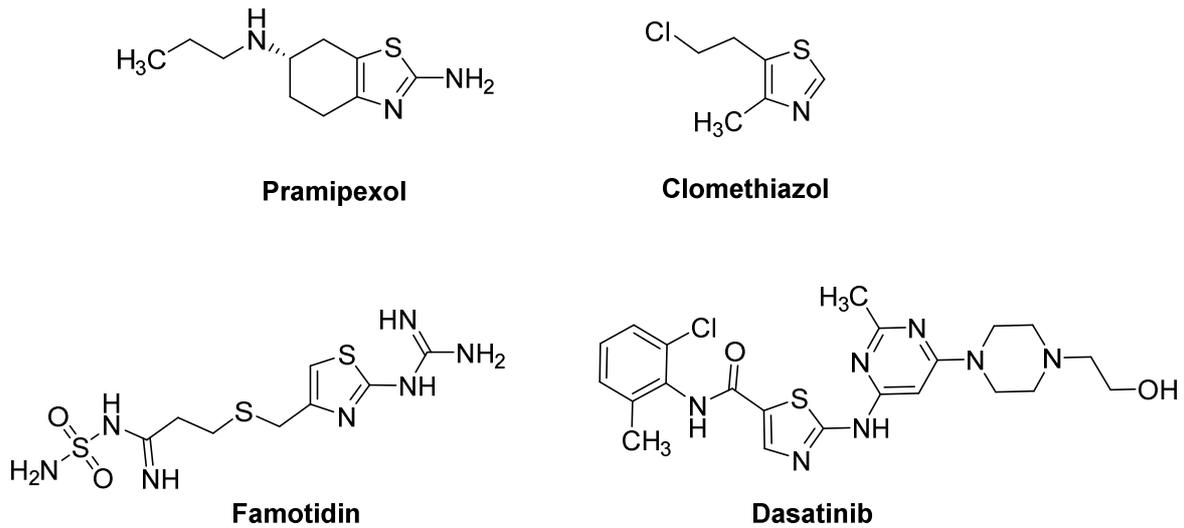


Abbildung 14: Zugelassene Arzneistoffe mit Thiazol-Strukturelement.

Thiazol-Derivate sind auch für weitere zahlreiche Indikationen auf dem Markt bzw. in der Entwicklung. Sie können z.B. antidiabetische, antiinfektive, antihypertensive, antiinflammatorische, analgetische und antitumoröse Aktivitäten zeigen. Zudem sind sie befähigt mit Zielstrukturen aller Arten zu interagieren. Abb. 15 zeigt eine Auswahl an biologischen Targets von Thiazolen, die die drei großen Klassen der Zielstrukturen - GPCR's, Enzyme und Ionenkanäle – repräsentieren.⁴¹

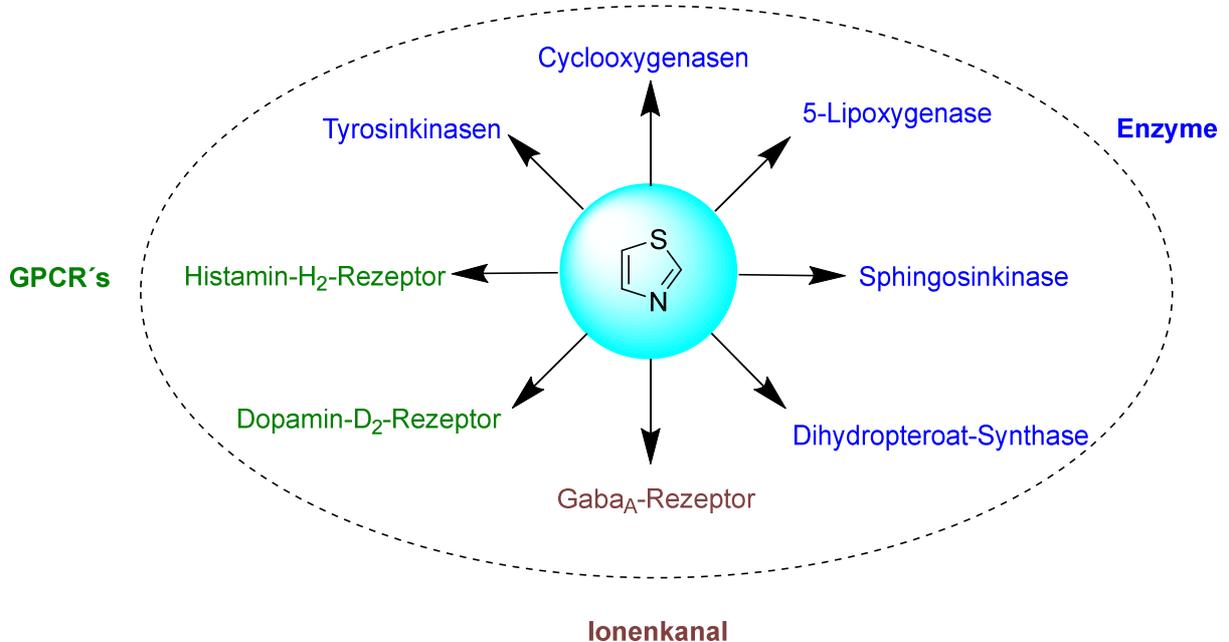


Abbildung 15: Ausgewählte Zielstrukturen von Thiazol-Derivaten.^[modifiziert nach 41]

Durch seine synthetische Zugänglichkeit und chemische Struktur mit drei Substitutionsmöglichkeiten stellt das Thiazol-Grundgerüst einen Ansatz für die Entwicklung von neuen Arzneistoffen dar. Durch seine drei freien Positionen bietet es großen Spielraum für Substituenten aller Art. In dieser Arbeit wurden Modifikationen dieses Strukturmerkmals hinsichtlich antibakterieller und Lipid-modulatorischer Effekte untersucht. Es wurde sich auf 2-Aminothiazole und 4-Hydroxythiazole konzentriert.

1.3.1 2-Amino-Thiazole in antiinfektiven Substanzen

Das Strukturelement des 2-Aminothiazols ist ein häufiger Bestandteil antiinfektiver Substanzen. Mehrere Cephalosporine wie z. B. Cefixim (Abb. 16), aber auch das Monobactam Aztreonam (Abb. 16) zeichnen sich durch ein 2-Aminothiazol aus, das an seiner Position 4 mit dem Oximether des Moleküls verbunden ist und zusammen mit dem Oximether Einfluss auf das Spektrum und die Säurestabilität des Moleküls hat.⁴⁶ Im Sulfonamid-Antibiotikum Sulfathiazol wurde die Sulfonsäure mit der Aminofunktion des 2-Aminothiazols zum Pharmakophor des Moleküls gekoppelt (Abb. 16).⁴⁷

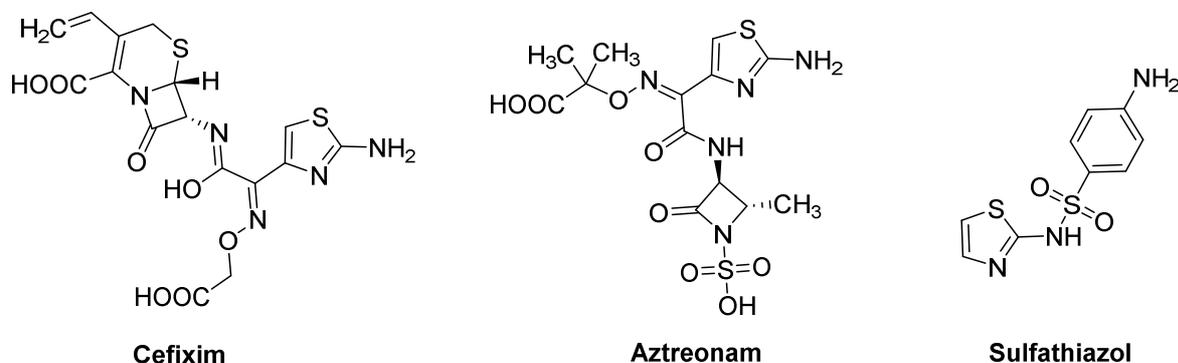


Abbildung 16: Thiazol-Derivate mit antiinfektiver Wirkung.

1.3.1.1 Tuberkulose

Mit ca. 1,6 Millionen Toten weltweit im Jahr 2017 ist die Tuberkulose eine der gefährlichsten Infektionskrankheiten weltweit. Sie zählt zu den 10 häufigsten Todesursachen und verursacht die meisten Tode bei mit nur einem Erreger, in diesem Fall *Mycobacterium tuberculosis*,

infizierten Patienten. In 2017 gab es schätzungsweise 10 Millionen Neuansteckungen, wobei der größte Anteil auf Südostasien und Afrika entfällt (Abb. 17).⁴⁸

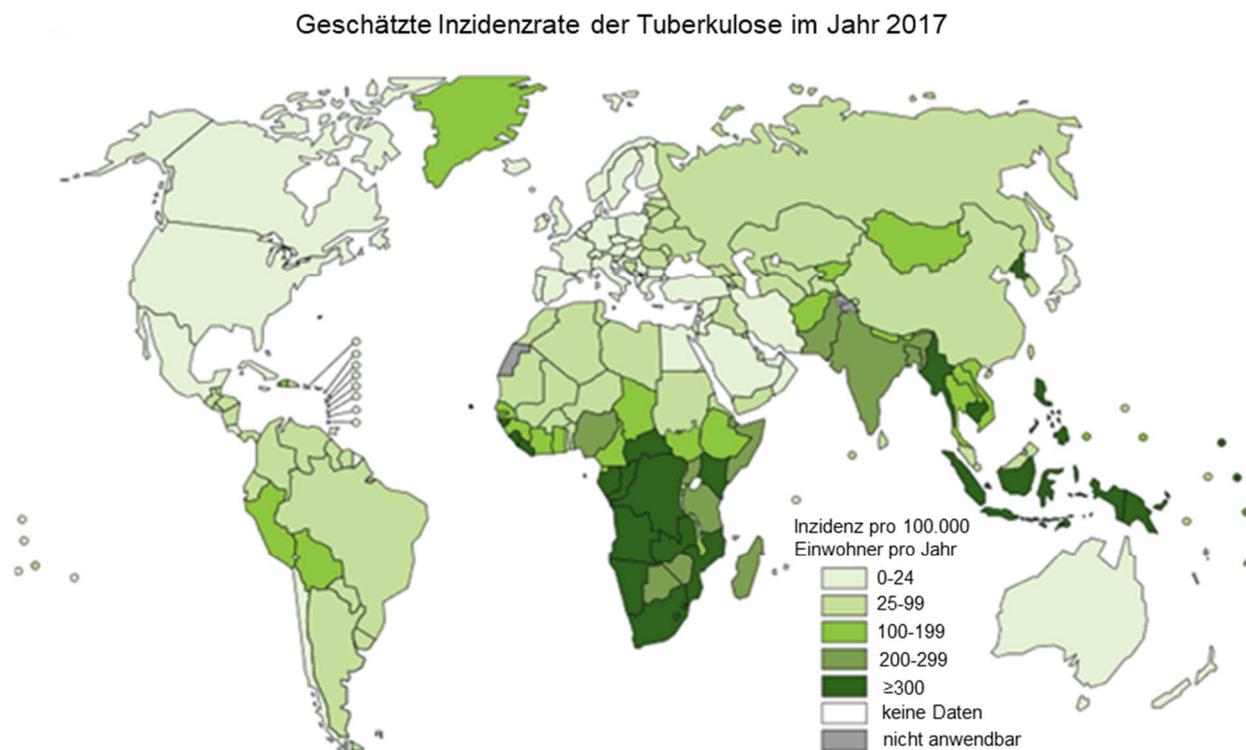


Abbildung 17: geschätzte Tuberkulose-Inzidenz im Jahr 2017.^[modifiziert nach 48]

Die First-Line Therapie der Infektion mit *Mycobacterium Tuberculosis* beinhaltet eine 2-monatige Gabe einer 4-er Kombination aus Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid, der sich eine 4-monatige Gabe der Kombination aus Isoniazid und Rifampicin anschließt. Als Reserve-Therapeutika stehen z. B. das Fluorchinolone Moxifloxacin sowie Bedaquilin und Linezolid zur Verfügung.⁴⁹ Eine Infektion mit Rifampicin-resistenten *M. tuberculosis* Stämmen betraf bereits rund 518.000 Menschen in 2017 von denen 82% auch Resistenzen gegen weitere Arzneistoffe zeigten. Derzeit befinden sich 20 Wirkstoffe in der klinischen Forschung zur Therapie der Tuberkulose und 12 Impfstoffe werden zur Prävention getestet.⁴⁸

1.3.1.2 Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Tuberkulostatika

Die stetig steigende Resistenzrate, hohe Infektions- und Sterblichkeitsrate, die bei Co-Infektionen mit HIV noch zunimmt, zeigen den hohen Bedarf an Wirkstoffen mit neuen Wirkmechanismen. Einer dieser Wirkstoffe ist das Ethylendimin-Derivat SQ109 (MIC = 0,1-0,2 µg/ml), das sich zwar vom altbekannten Ethambutol (MIC = 2 µg/ml) ableitet, jedoch andere Zielstrukturen im Erreger angreift (Abb. 18).⁵⁰

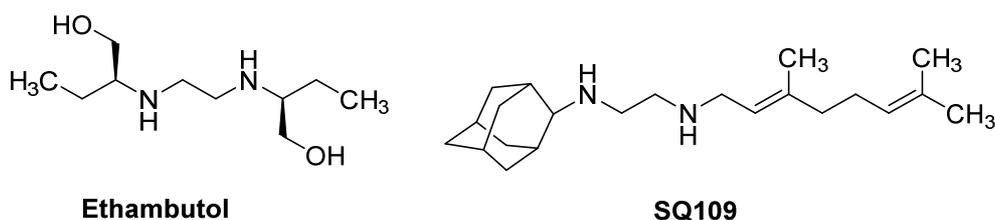


Abbildung 18: Ethylendiamin-Derivate mit tuberkulostatischer / tuberkulozider Wirkung.

Ethambutol und SQ109 hemmen die Zellwandsynthese der Mycobakterien. Ethambutol inhibiert die Arabinosyl-Transferase, die zum Aufbau von Peptidoglykanen, Arabinogalactane und Arabinomannane essentiell ist. Für SQ109 werden mehrere Targets diskutiert. Ein postuliertes Target ist der MmpL3-Transporter, der die den Mykobakterien eigene Mykolsäure zur Zellwandsynthese in die Zelle einschleust. Da SQ109 auch Aktivität gegen andere Organismen wie andere Bakterien, Pilze und Plasmodien zeigt, kann dies nicht der einzige Wirkmechanismus sein. Weitere Untersuchungen legen auch eine Inhibition der Zellatmung durch Hemmung der Enzyme MenA (1,4-Dihydroxy-2-naphthoat-polyprenyl-transferase) und MenG (2-Polyprenyl-1,4-naphthoquinon-methyltransferase) nah, sowie eine Uncoupler-Wirkung des Elektronen-Transports in Mitochondrien (Abb. 19).⁵⁰

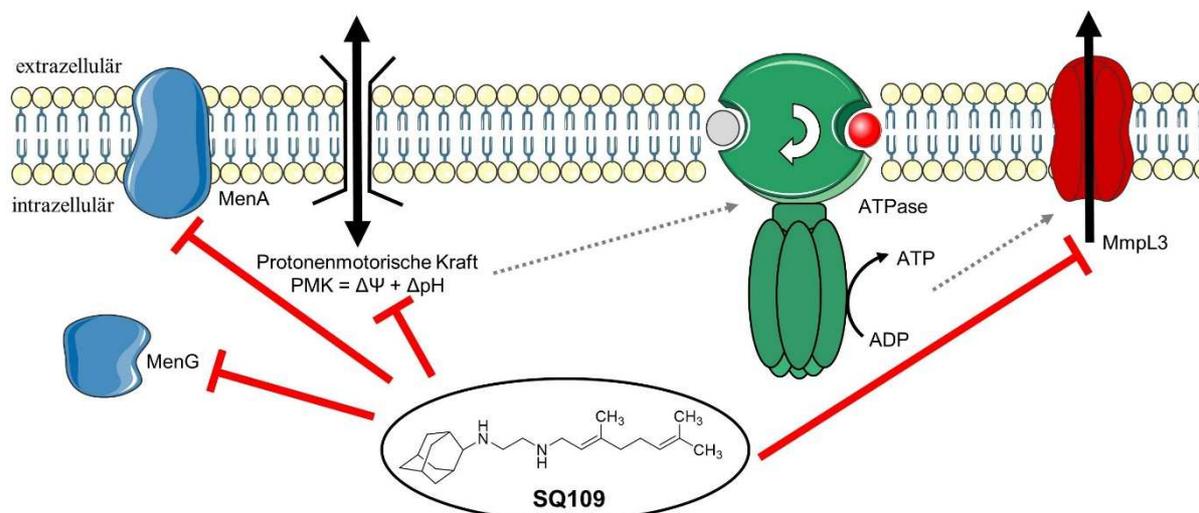


Abbildung 19: Übersicht der postulierten Zielstrukturen von SQ109.^[modifiziert nach 50] (transportierte Ionen: Grau: Na⁺, Rot: K⁺)

SQ109 zeigte vielversprechende Ergebnisse *in vitro*, konnte diese in einer Phase II Studie, die von Boree *et al.* veröffentlicht wurde, aber nicht halten. Es war weder als Einzel-Therapeutikum wirksam, noch konnte ein Synergismus mit Rifampicin festgestellt werden, sodass der SQ109-Therapie-Arm eingestellt wurde.⁵¹ Mögliche Begründungen für die enttäuschenden Ergebnisse von SQ109 könnten unzureichende pharmakokinetische Eigenschaften des Stoffes und eine eingeschränkte Übertragbarkeit von EBA-Studien (Early bacterial activity) sein.⁵²

Weitere Ansätze zur Entwicklung von neuen Tuberkulostatika sind Derivate des SQ109, bei denen die sekundären Amine gegen nicht-basische Gruppen ausgetauscht sind (**Li c8**, MIC = 0,78 µg/ml).⁵⁰ Dies führt auch zu einer veränderten Pharmakokinetik *in vivo* und könnte eine verbesserte Wirkung gegenüber SQ109 hervorrufen. Aber auch 2-Aminothiazol-Derivate, bei denen die Amino-Funktion des Thiazols aryliert oder acyliert ist, konnten in *in vitro* Experimenten überzeugen (Abb.20).⁵³⁻⁵⁵ So zeigt das arylierte 2-Aminothiazol-Derivat **Kesicki c20** z.B. eine MIC von 0,8 µM. Durch eine Acylierung der Amino-Funktion des Thiazols wird die Basizität des Amidin-Elements geschwächt.

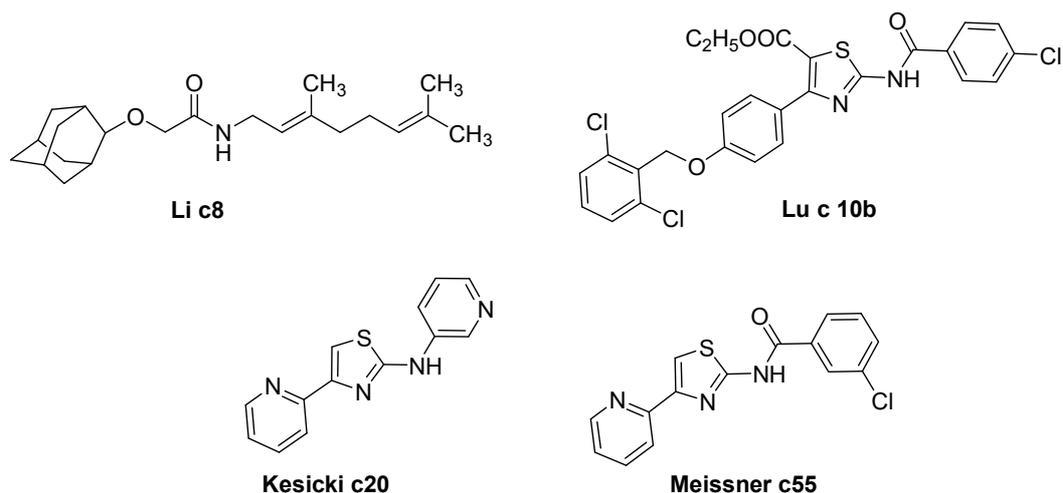


Abbildung 20: Beispiele für weitere Strukturen mit tuberkulostatischer Wirkung.

1.3.2 Thiazole als Lipid-Modulatoren

Lipide sind eine strukturell vielfältige Gruppe lipophiler oder amphiphiler Moleküle. Die verschiedenen Klassen der Lipide können sehr unterschiedliche biologische Funktionen ausüben (Abb. 21). Als Lipid-Doppelschicht sind sie Bestandteile der Zellmembranen und zum Beispiel als Triglyceride wichtige Energie-Speicher. Sie übernehmen auch Signalfunktionen im Körper, deren Effekt auf den Ort ihrer Bildung beschränkt oder als Hormone im ganzen Körper ausgeübt werden kann (z. B. Steroidhormone). Die wichtigsten Lipid-Signalmoleküle sind Diacylglycerole (DAG), Ceramide, Sphingolipide, der Plättchen-aktivierende-Faktor (PAF) und Metabolite der Arachidonsäure-Kaskade.^{56,57}

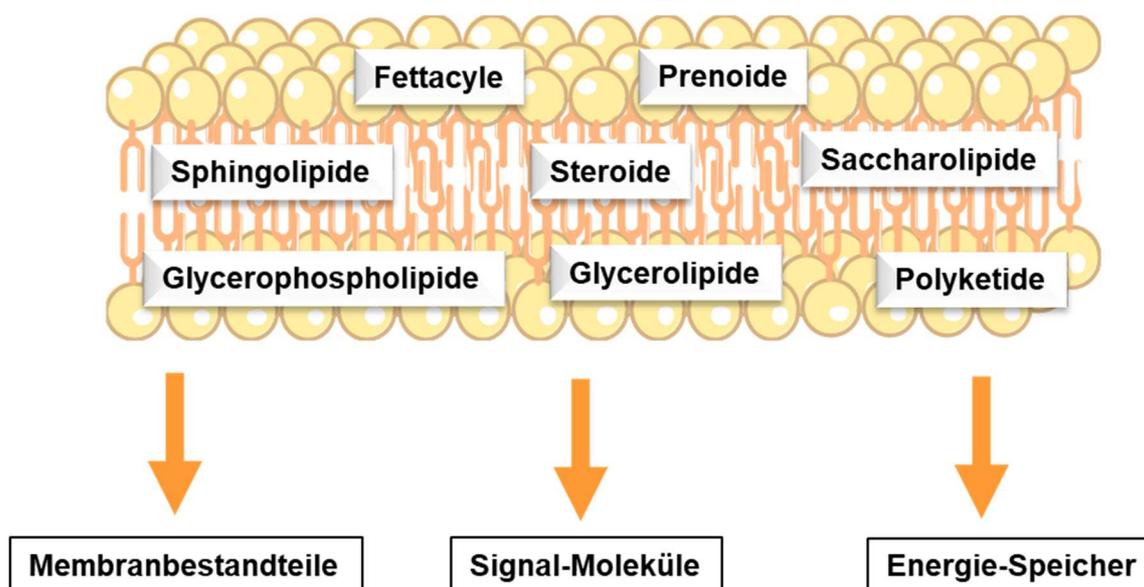


Abbildung 21: Lipid-Klassifikation und Funktionen.

2-Aminothiazol-Derivate sind potente Modulatoren verschiedener Lipidkaskaden. Ein Beispiel für einen Modulator der Phosphatidylinositol-3-Kinase, die verschiedene Zellwachstumsprozesse beeinflusst, ist Alpelisib (Abb. 22). Es befindet sich in Phase I, II und III Studien für verschiedene Krebsarten.^{58,59} Meloxicam (Abb. 22) ist ein Inhibitor der Cyclooxygenasen (COX) mit einer Präferenz für COX 2. Es ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum, das in die Arachidonsäure-Kaskade eingreift und die Bildung von Prostaglandinen hemmt. Es wird zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen und Schmerzzuständen verwendet.⁶⁰ Das Thiazol-Derivat SKI-II (Abb. 22) kann sowohl in die Arachidonsäure-Kaskade, als auch in die Sphingolipid-Kaskade eingreifen. Als potenter Inhibitor der 5-Lipoxygenase (5-LO) ($IC_{50}(PMNL) = 0,68\mu M$) verhindert es die Bildung von LTA_4 und moduliert die Bildung von Entzündungsmediatoren des Leukotrien-Astes.⁶¹ Des Weiteren ist er ein kompetitiver dualer Inhibitor beider Isoformen der Sphingosinkinase ($K_i(SK1) = 16\mu M$; $K_i(SK2) = 8\mu M$) und kann die Bildung von Sphingosin-1-phosphat (S1P), das ebenso ein proinflammatorischer Mediator ist, vermindern.⁶²

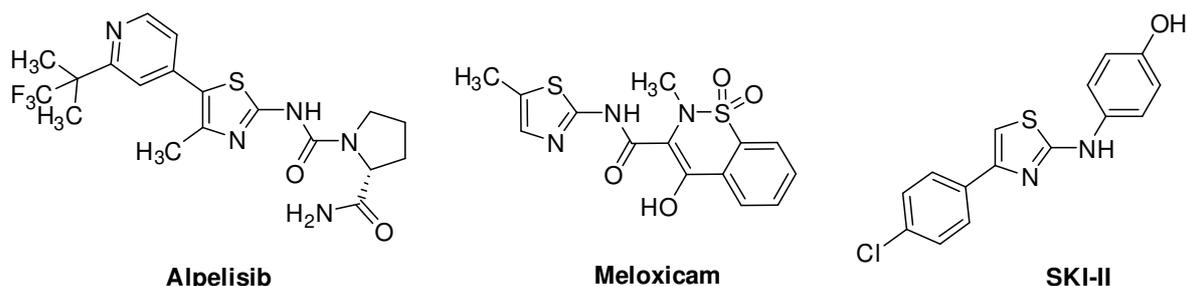


Abbildung 22: Beispiele für Lipid-modulatorische Thiazol-Derivate.

1.3.2.1 Sphingosinkinase

Die Sphingolipide sind amphiphile Moleküle (Abb. 23) und eine wichtige Lipid-Klasse, dessen Stoffwechsel mehrere Signalmoleküle entstammen. Ausgehend von Serin und Palmitoyl-CoA werden in mehreren Schritten die Ceramide synthetisiert, die durch Ceramid-Synthase und Ceramidase in direktem Zusammenhang mit Sphingosin stehen, dass selbst mit intrazellulären Zielstrukturen wechselwirkt. Dieses kann entweder zu methylierten Sphingosin-Derivaten umgesetzt werden oder von den Sphingosinkinasen 1 und 2 an der endständigen Hydroxyl-Gruppe phosphoryliert werden. Sphingosin-1-Phosphat (S1P) kann durch spezifische Transporter die Zelle verlassen und autokrin oder parakrin an fünf GPCR-Rezeptorsubtypen binden. Die Reaktion zu S1P ist durch die S1P-Phosphatase (SPP) oder andere Lipid-Phospho-Hydrolasen (LPP) umkehrbar (Abb. 23).⁶³

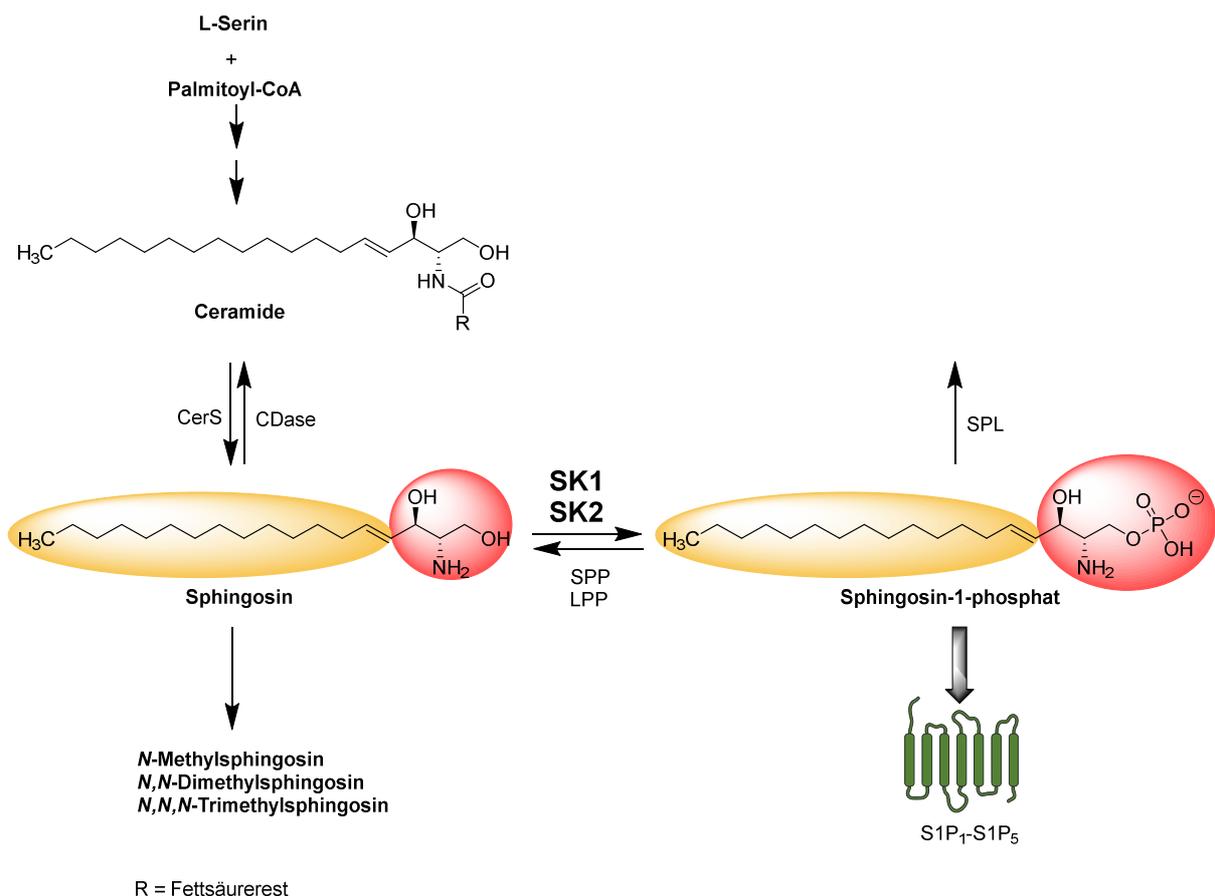


Abbildung 23: Vereinfachter Sphingolipid-Stoffwechsel.

Sphingosin und S1P zeigen unterschiedliche physiologische und pathophysiologische Effekte. Während Sphingosin vornehmlich proapoptisch wirkt und die Zellproliferation hemmt,

vermittelt S1P antiapoptotische Signale und fördert die Zellproliferation (Abb. 24). S1P wird auch eine Rolle in der Migration von Zellen und dem Entzündungsgeschehen zugeschrieben. Beide Metaboliten stehen in einem Gleichgewicht, das über das Schicksal einer Zelle mitentscheidet. Daher wird das gestörte Rheostat von Sphingosin und S1P als ein pathophysiologischer Faktor in Erkrankungen betrachtet. Beispiele hierfür sind autoimmun-Erkrankungen wie Multiple Sklerose und Rheumatoide Arthritis, aber auch Krebsarten, Asthma, Atherosklerose und anaphylaktische und septische Zuständen.^{63–66}

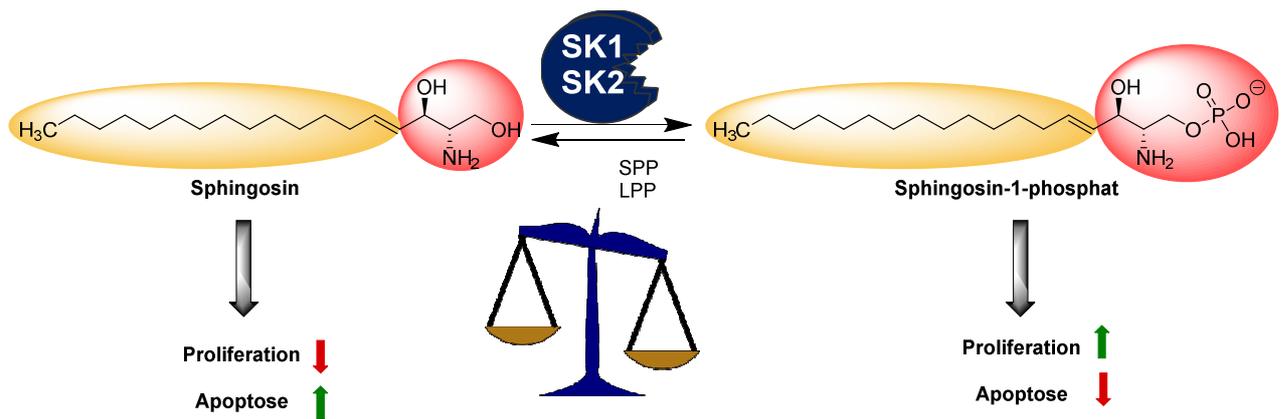


Abbildung 24: Sphingosin / S1P Gleichgewicht beeinflussen das Schicksal einer Zelle.

Die immunmodulatorischen Auswirkungen auf die Multiple Sklerose resultierten in der Entwicklung des S1P-Rezeptor-Modulators Fingolimod, der bereits seit 2010 durch die FDA und 2011 durch die EMA zugelassen ist (Abb. 25).⁶⁷

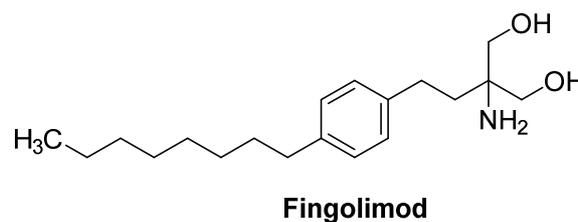


Abbildung 25: Struktur des S1P-Rezeptor-Modulators Fingolimod.

Ein zentrales Element dieses Gleichgewichts ist die Sphingosinkinase (SK), die in zwei Isoformen vorkommt (SK1 und SK2). Beide Isoformen teilen ca. 50% der Aminosäure-Sequenz, unterscheiden sich jedoch sowohl in ihrer zellulären Lokalisation, als auch in ihren Interaktionspartnern. Obgleich eine Kristallisation der SK1 mit und ohne Inhibitoren gelungen ist^{68–70}, konnte dies für die SK2 noch nicht durchgeführt werden. Beide Isoformen können im Zytosol lokalisiert sein. Während SK1 auch an der Membran vorzufinden ist, konnte SK2 auch

im Zellkern nachgewiesen werden.⁶⁶ Je nach Lokalisation (Abb. 26) können ihre Interaktionspartner und physiologischen Effekte variieren. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass ein Knockout der einzelnen Isoformen unterschiedliche Effekte auf die S1P-Konzentration im Blut hat. Ein Fehlen von SK1 reduzierte die Konzentration erwartungsgemäß um etwa das Hälfte. SK2^{-/-}-Knockout Mäuse hatten jedoch eine um das Zwei- bis Vierfach erhöhte Konzentration an S1P, was auf eine zumindest teilweise Kompensation der Funktionen der SK2 durch SK1 hinweist.⁷¹⁻⁷³

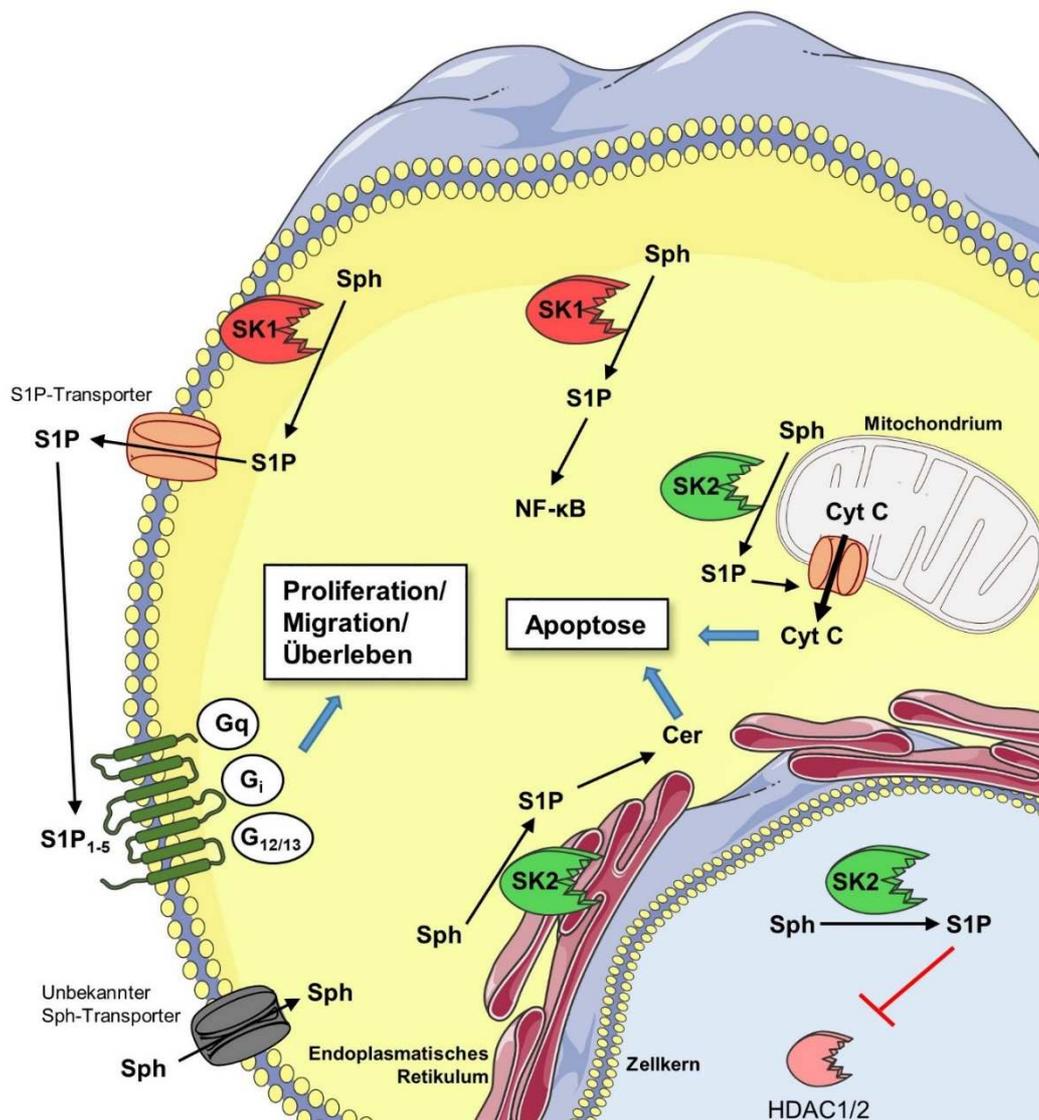


Abbildung 26: Lokalisationen und Interaktionspartner der beiden Isoformen der Sphingosinkinase (SK1 rot, SK2 grün). [modifiziert nach 71]

Obwohl in den letzten Jahren neue Erkenntnisse über die Sphingosinkinasen gewonnen werden konnten, ist ihre genaue physiologische und pathophysiologische Rolle bei vielen

Erkrankungen unklar. Zudem ist auch eine genaue Unterscheidung der Isoformen deren distinkten Funktionen nicht vollständig möglich.

1.3.2.2 Inhibitoren der Sphingosinkinase

Die Entwicklung neuer Sphingosinkinase-Inhibitoren ist für die Aufklärung der Funktionen beider Sphingosinkinase-Isoformen in Physiologie und Pathophysiologie von großer Bedeutung. Gerade aufgrund der unerwarteten Ergebnisse der Knockout-Experimente in Mäusen, sind nicht nur Isoform-selektive, sondern auch Inhibitoren beider Isoformen zugleich mit unterschiedlicher Präferenz von Interesse.

Die bekannten Inhibitoren der Sphingosinkinase lassen sich in drei Gruppen gliedern. Die erste besteht aus Substanzen, die beide Isoformen inhibieren können, sog. duale Inhibitoren (Abb. 27). Dieser Klasse gehören Substanzen an, die direkte strukturelle Analogie zum endogenen Substrat Sphingosin zeigen. Beispiele für diese Substanzklasse sind *N,N*-Dimethylsphingosin ($K_i = 3\text{-}6\ \mu\text{M}$) und Safingol ($K_i = 5\ \mu\text{M}$), die beide K_i -Werte im niedrigen micromolaren Bereich zeigen. Safingol ist ein Substrat der SK2 und ein Inhibitor der Proteinkinase Ca. Es wurden Studien bei verschiedenen Krebsarten, Psoriasis und atopischer Dermatitis durchgeführt. Vermutlich aufgrund von Hepatotoxizität und Off-Target-Effekten wurde zurzeit keine weitere Entwicklung berichtet.^{71,74,75} Weitere Nachteile der Sphingosin-Analoga sind die unvorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften. Dies führte zur Entwicklung der nicht-Sphingosin-Analoga wie z. B. des 2-Aminothiazol-Derivats SKI-II. Mit K_i -Werten von $16\ \mu\text{M}$ und $8\ \mu\text{M}$ für SK1 bzw. SK2 zeigt es eine relativ ausgewogene inhibitorische Potenz.⁶² Dieser kompetitive Inhibitor beider SK-Isoformen wurde bereits in *in vivo* Studien untersucht und konnte nach peroraler Gabe die S1P-Konzentration im Blut senken. Außerdem wurde eine Inhibition der Proliferation und eine Induktion von Apoptose in verschiedenen Krebs-Zelllinien festgestellt.^{76,77} Aus dieser Substanz als Leitstruktur wurden in unserer Arbeitsgruppe durch Vogt *et al.*⁷⁷ 2-Aminothiazol-Derivate synthetisiert und hinsichtlich ihrer SK-Inhibition getestet. Es konnte jeweils ein dualer, ein SK1-selektiver und ein SK2-selektiver Inhibitor entwickelt werden. Die potenteste Verbindung der Reihe ist ST-1803 (Abb. 27), die eine Verknüpfung dreier Thiazol-Elemente darstellt und mit K_i -Werten von $7,3\ \mu\text{M}$ und $6,5\ \mu\text{M}$ für SK1 und SK2 der Leitstruktur überlegen ist.

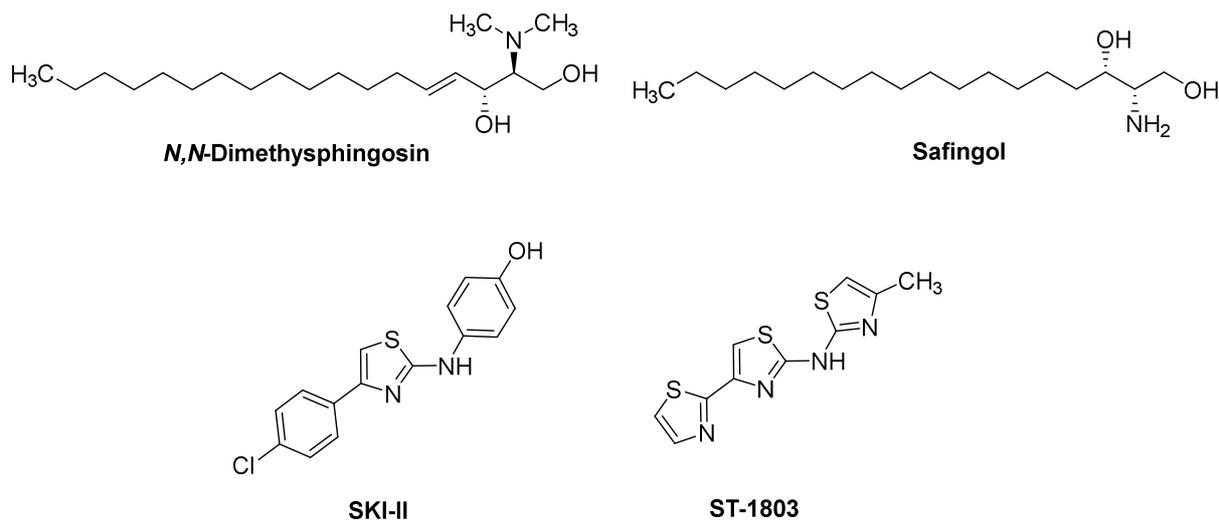


Abbildung 27: Beispiele für duale Inhibitoren beider Sphingosinkinase-Isoformen.

Einer der potentesten bekannten SK-Inhibitoren ist die Verbindung PF-543 (Abb. 28). Sie inhibiert beide Isoformen des Enzyms, zeigt jedoch mit $K_i = 0,004 \mu\text{M}$ (SK1) zu $K_i = 0,5 \mu\text{M}$ (SK2) eine starke Präferenz für die Isoform 1. Ebenso verhält es sich mit der Verbindung VPC96091 (Abb. 28), die 24-fache Präferenz für die SK1 hat.^{62,78} Trotz vielversprechender *in vivo* und *in vitro* Effekte bei der Sichelzellenanämie erfolgt aufgrund unzureichender pharmakokinetischer Eigenschaften keine weitere klinische Entwicklung von PF-543.⁷¹ Auch im Bereich der SK1-selektiven Inhibitoren sind 2-Aminothiazol-Derivate zu finden. Sowohl Compound 82, als auch ST-1780 (Abb. 28) sind Derivate des dualen Inhibitors SKI-II und zeigen das eine Veränderung der Substituenten am 2-Aminothiazol zu einer Veränderung der Selektivität führen kann. Die Selektivität von Compound 82 ist mit $K_i = 0,02 \mu\text{M}$ (SK1) zu $K_i = 0,1 \mu\text{M}$ (SK2) schwach ausgeprägt.⁶² Die Verbindung ST-1780, die von Dominik Vogt aus unserem Arbeitskreis stammt, zeigte in einem Screening bei $10 \mu\text{M}$ eine Inhibition der SK1 von ca. 30,7%, während die SK2 in diesem Assay-System nicht inhibiert wurde.⁷⁷

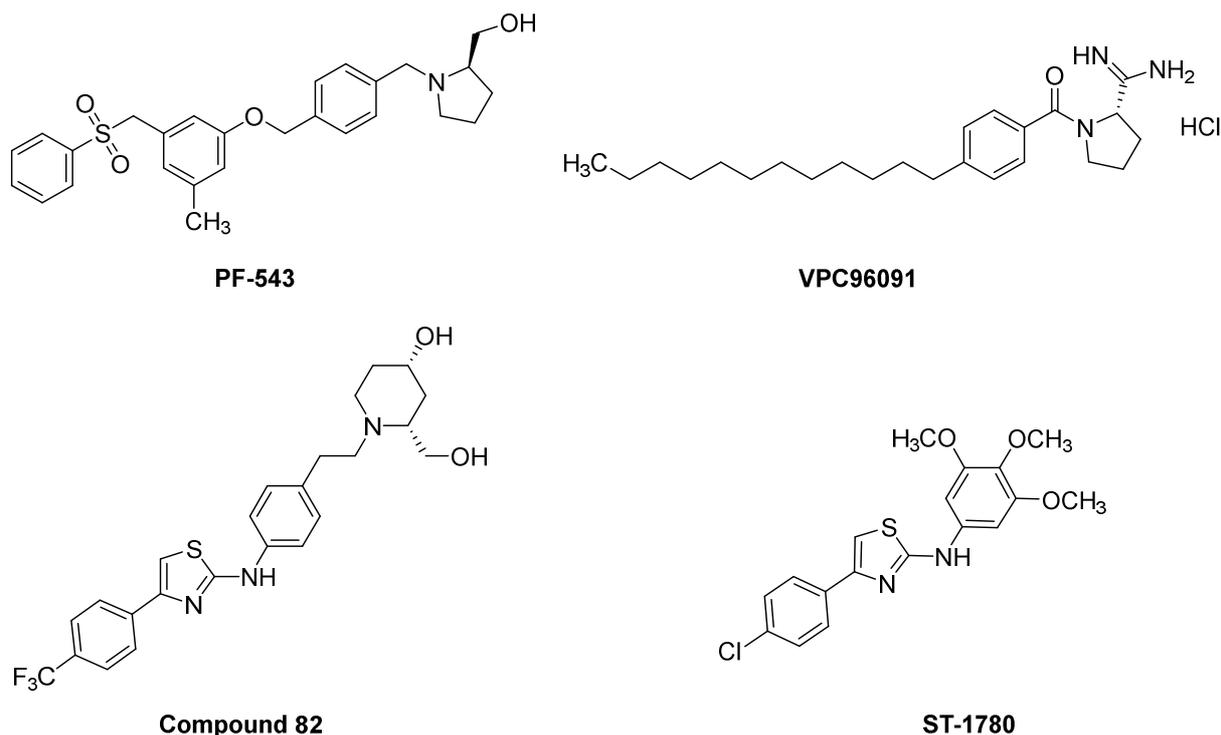


Abbildung 28: Beispiele für Spingosinkinase-Inhibitoren mit SK1-Präferenz.

ABC 294640 (Abb. 29) ist der erste berichtete SK2-selektive Inhibitor mit einem K_i -Wert von ca. 10 μM . Aufgrund seiner Off-Targets wie z. B. Östrogen-Rezeptoren, können seine *in vivo* Effekte wie die Induktion von Autophagie und Reduktion der Proliferation einiger Krebszelllinien jedoch nicht immer eindeutig der SK-Inhibition zugeordnet werden.^{62,71} Ähnliche Effekte konnten auch für den potenteren Inhibitor K145 ($K_i(\text{SK}2) = 6 \mu\text{M}$, Abb. 28) nachgewiesen werden. Auch diese Struktur beinhaltet mit einer Thiazolidindion-Partialstruktur eine Thiazol-verbundene Struktur.⁷⁹ *In-vivo*-Studien zeigten für das Guanidin-Derivat SLR-080811 (Abb. 29) einen schnellen Anstieg der S1P-Konzentration im Blut, die die Ergebnisse Knock-out Experimente in Mäusen bestätigen. Die Verbindung zeigte eine etwa 12-fache Präferenz für die SK2. Strukturelle Ähnlichkeit zum vorher beschriebenen VPC96091 zeigt die Verbindung SLR080811. Der Austausch der Amidin-Struktur gegen eine Guanidin-Struktur und der des Amids gegen ein Oxadiazol führte zu einer Umkehr der Selektivität.⁸⁰ Vogt *et al.* konnte aus dem dualen Inhibitor SKI-II mit ST-1577 (Abb. 29) ein 2-Aminothiazol-Derivat entwickeln, das SK2-Präferenz zeigt. Die Inhibition bei 10 μM lag bei 31,7%, die SK1 wurde nicht inhibiert.⁷⁷

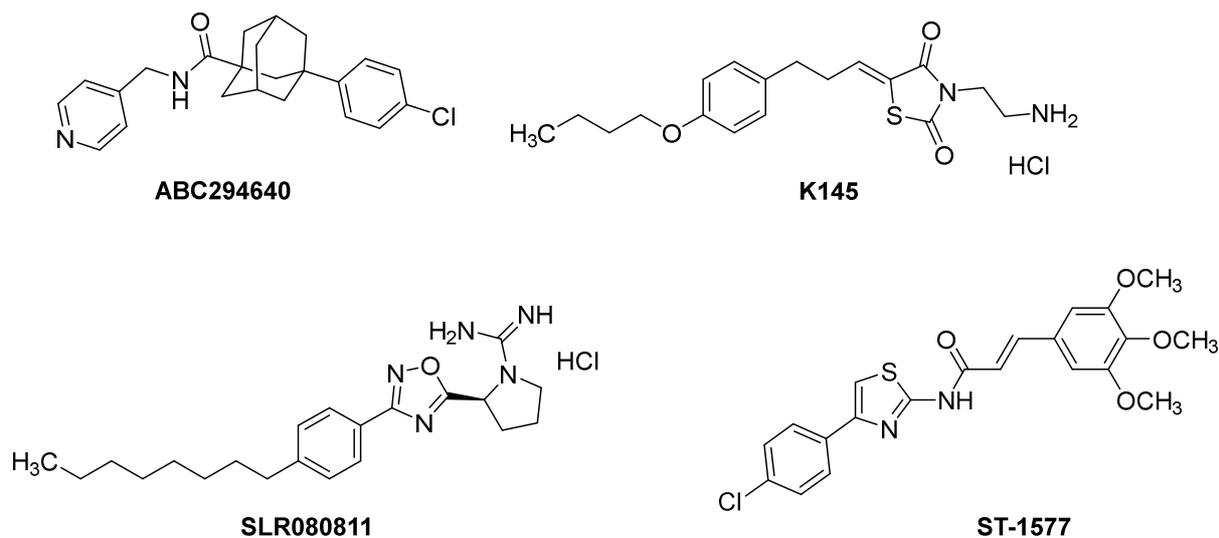


Abbildung 29: Beispiele für Spingosinkinase-Inhibitoren mit SK2-Präferenz.

1.3.2.3 5-Lipoxygenase

Das Metalloenzym 5-Lipoxygenase entstammt dem Leukotrien-Ast des Arachidonsäure-Stoffwechsels (vgl. Abb. 9, Kapitel 1.2.1). Das Protein besteht aus einer C2-ähnlichen Domäne, die für die Bindung des Proteins an die Membran zuständig ist, und einer katalytischen Domäne, in der sich das Eisen³⁺-ion als prosthetische Gruppe im katalytischen Zentrum befindet (Abb. 30). Das Erstellen einer Kristallstruktur gelang durch den Austausch von Aminosäuren in einer Lysin-reichen Region nahe des C-Terminus.⁸¹

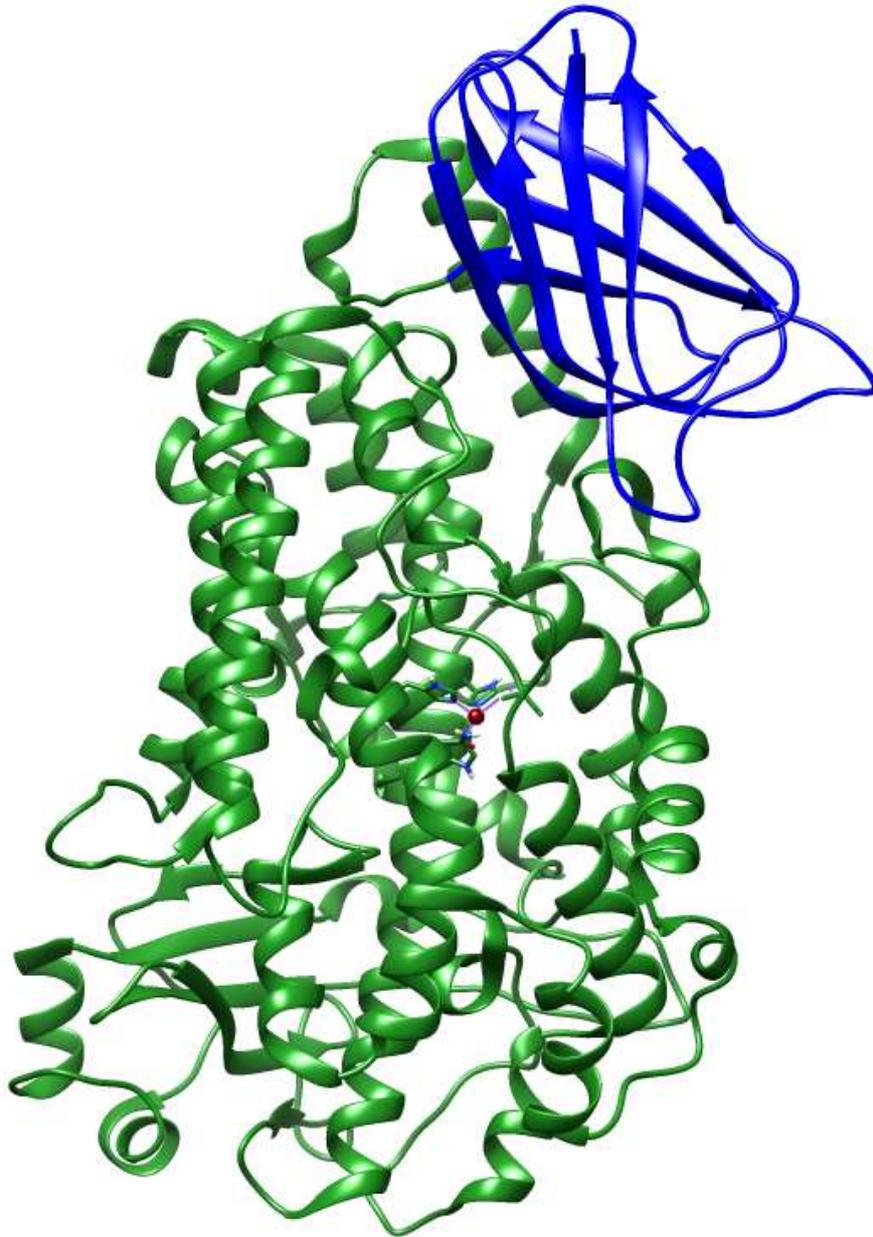


Abbildung 30: Kristallstruktur der stabilisierten 5-Lipoxygenase (PDB ID: 3O8Y)⁸¹; katalytische Domäne: grün, C2-ähnliche Domäne: blau, Eisenion: dunkelrot).

Die 5-LO katalysiert sowohl die Reaktion von Arachidonsäure zu 5-Hydroxyperoxyarachidonsäure (5-HPETE) als auch die Folgereaktion zu LTA₄ (Abb. 31). Zunächst entsteht durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von der Arachidonsäure ein Radikal. Im Zuge dessen wird auch Eisen³⁺-ion zu Eisen²⁺-ion reduziert, was zu einem katalytisch inaktiven Enzym führt. Durch den Angriff eines Sauerstoff-Moleküls an Position C5 und Umlagerung zum Peroxid-Radikal kann im nächsten Schritt wieder ein Elektron vom Eisen²⁺-ion auf das Lipid übertragen werden. Durch Aufnahme eines Protons entsteht 5-HPETE. Nach erneuter Abstraktion eines Wasserstoffatoms an Position C10 und Reduktion des Eisen³⁺-Ions, lagert

sich das Radikal zu Position C6 um. Erneut wird Wasser abgespalten und das Eisenion oxidiert, sodass nun das Epoxid-Derivat LTA₄ freigesetzt werden kann.⁸²

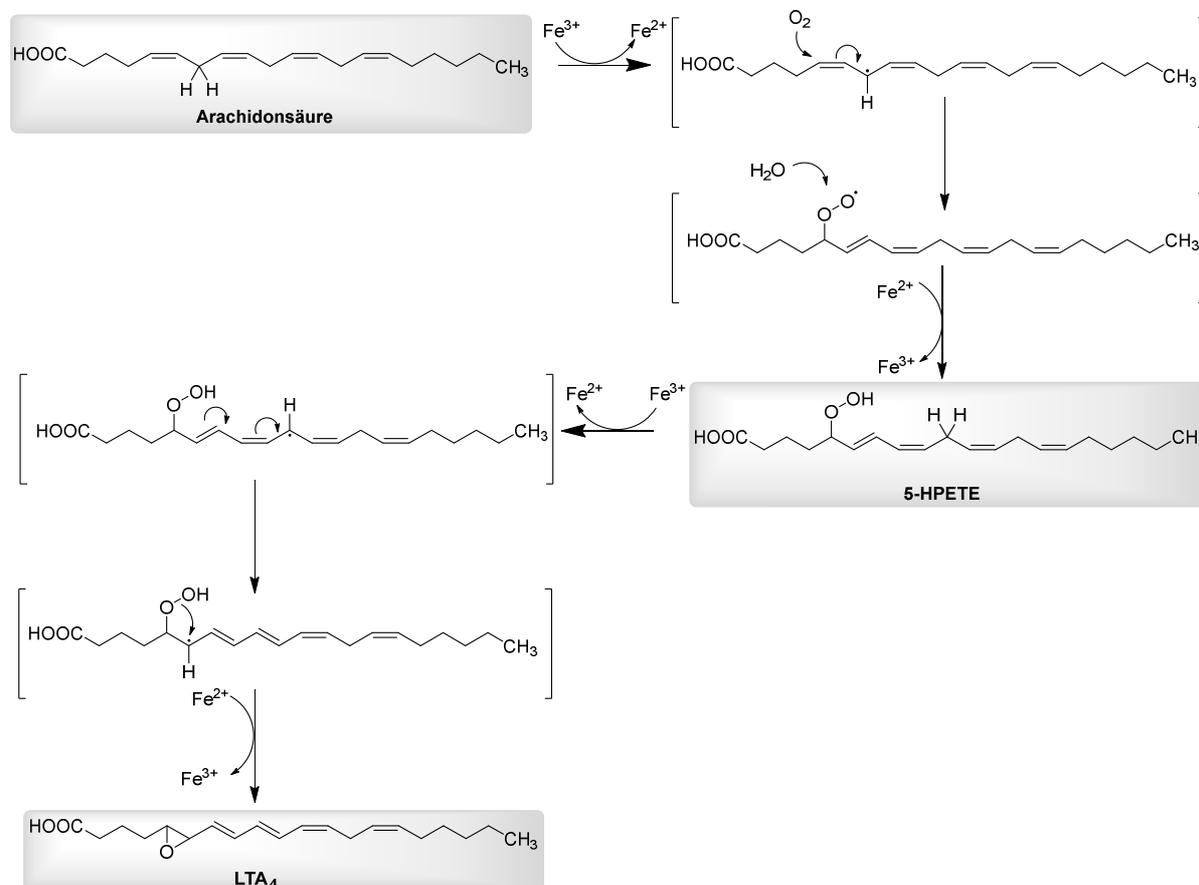


Abbildung 31: Katalytischer Mechanismus der 5-Lipoxygenase.^[modifiziert nach 82]

Die katalytische Aktivität der 5-LO ist nicht nur von der Substrat-Konzentration abhängig, sondern von weiteren Interaktionspartnern. Einer davon ist das sog. 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP), dessen Bedeutung durch die Untersuchung eines vermeintlichen direkten 5-LO-Inhibitors aufgedeckt wurde. Die Verbindung zeigte eine Inhibition der Produktformation in intakten Zellen, nicht jedoch im Zellysate, sodass nicht mehr von einer direkten Inhibition der 5-LO ausgegangen werden konnte. Eine postulierte Funktion des Proteins ist der Transfer der Arachidonsäure zur 5-LO. Weitere Interaktionspartner sind das Coactosin-like Protein (CLP), dessen Fehlen in einer Produktion von 5-HPETE, aber nicht von LTA₄ resultiert und dem Dicer-Protein, dass die Ca²⁺-vermittelte Aktivierung der 5-LO unterstützt. Auch intra- sowie extrazelluläre Kinasen, Phospholipid-Membran-Bruchstücke und ATP gehören unter anderem zu Modulatoren der 5-LO-Aktivität (Abb. 32).⁸³

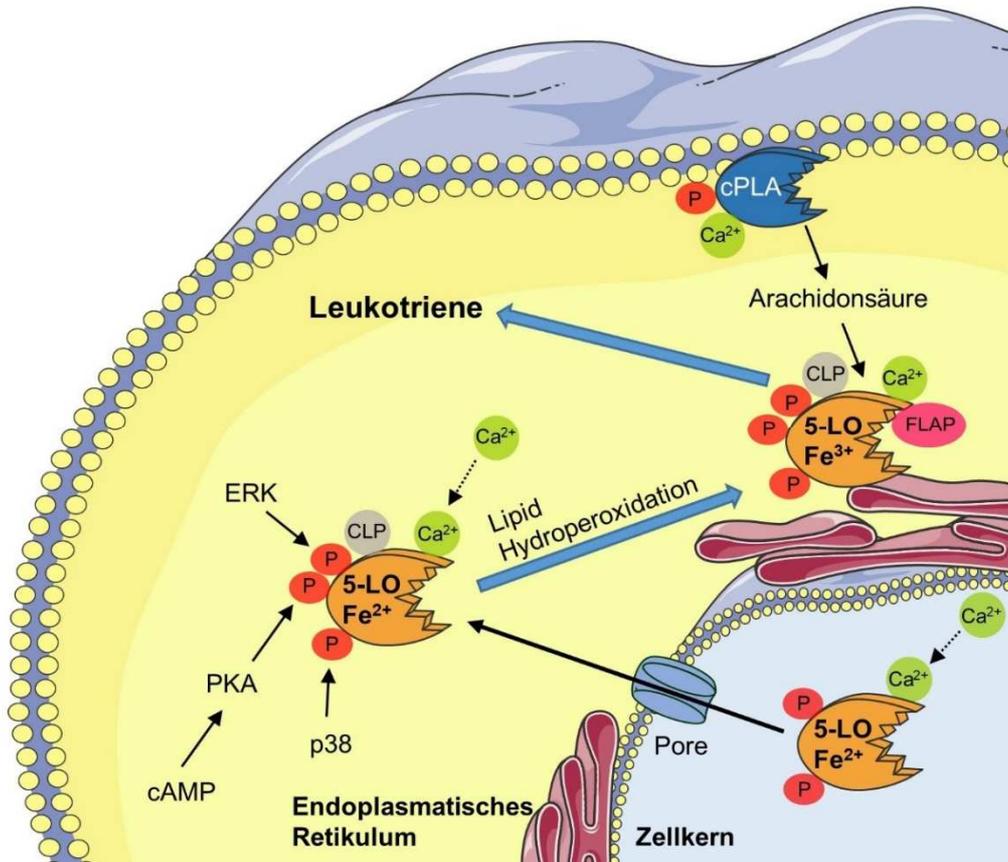


Abbildung 32: Regulatorische Faktoren der 5-Lipoxygenase. [modifiziert nach 83]

Die physiologische und pathophysiologische Relevanz der 5-LO konnte bereits bei mehreren Erkrankungen nachgewiesen werden. Der einzige zugelassene (FDA) 5-LO-Inhibitor ist Zileuton und wird für die Behandlung leichtem bis mittelschwerem Asthma eingesetzt. Bei Knockout-Mausmodellen wurde eine erhöhte Resistenz gegenüber PAF-induzierter Anaphylaxie nachgewiesen. Auch die Reaktion auf chemisch-induzierte Entzündungen war herabgesetzt. Ebenso wird ein Zusammenhang zwischen der 5-LO-Aktivität und Atherosklerose, neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. Morbus Alzheimer, und verschiedenen Krebsarten untersucht. Vor allem bei kolorektalem Krebs war das Tumorwachstum in Knockout-Mäusen beeinträchtigt, wodurch die Rolle der 5-LO als wichtiger Faktor der Tumorgenease zumindest für diese Krebsart bestärkt wurde.^{84–86}

1.3.2.4 Inhibitoren der 5-Lipoxygenase

Die Aktivität der 5-LO kann sowohl durch direkte Inhibitoren, als auch durch Liganden der essentiellen Interaktionspartner wie z. B. FLAP gehemmt werden. Die bekannten direkten Inhibitoren der 5-LO gehören können in drei Gruppen eingeteilt werden. Die erste Gruppe bilden die Redox-aktiven Inhibitoren, die durch eine Reduktion des Eisen³⁺-Ions zum Eisen²⁺-Ion die Aktivität des Enzyms hemmen. Zu diesen gehören neben den synthetischen Substanzen auch Naturstoffe und Derivate dieser wie z. B. CAPE (Abb. 33), ein Derivat der Kaffeesäure. In polymorphkernigen Leukozyten (PMNL), die die 5-LO exprimieren, beträgt der IC₅₀-Wert 0,99 µM.⁸⁷ In epidermalem Homogenaten von Mäusen wurde das Chinon-Derivat Docebenon (Abb. 33) vermessen und zeigte einen IC₅₀-Wert der 5-LO-Inhibition von 1,9 µM. Seine klinische Entwicklung für Asthma, Krebs und weitere Erkrankungen wurde gestoppt.^{88,89} Die Phenol-Derivate L-65224 (IC₅₀ = 0,4 µM) und R68151 (Abb. 33) sind ebenfalls Redox-aktive 5-LO-Inhibitoren, deren Entwicklung jedoch auch nicht weiterverfolgt wird.^{90,91} Alle Redox-aktiven Inhibitoren bergen jedoch das Potential der Methhämoglobin-Bildung und werden daher nicht weiter entwickelt.⁹²

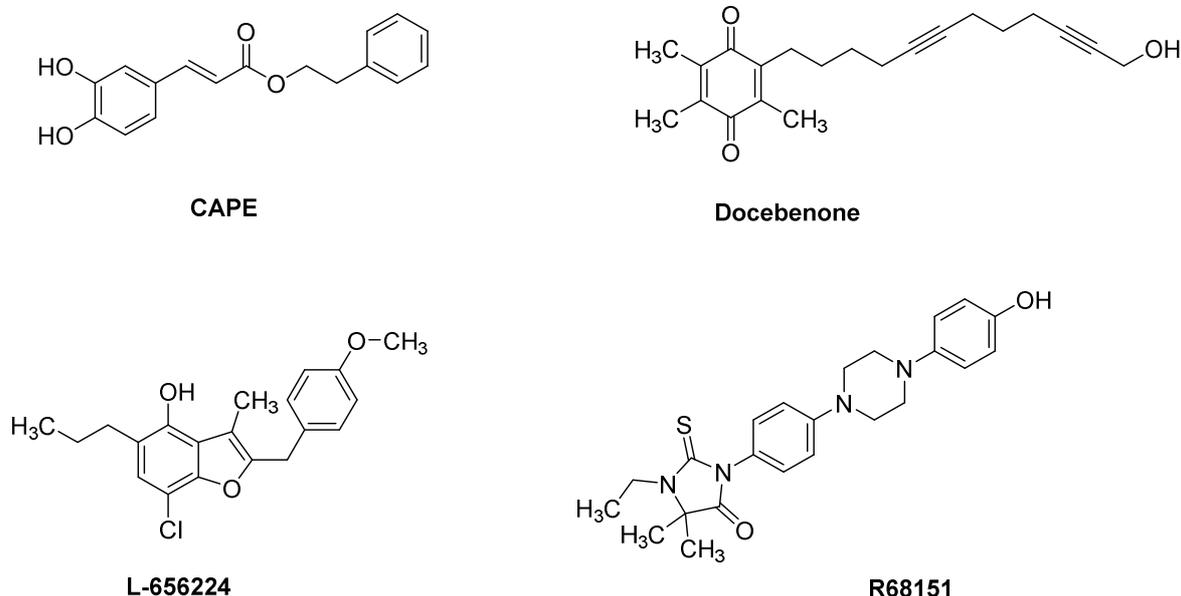


Abbildung 33: Beispiele für Redox-Inhibitoren der 5-Lipoxygenase.

Da es sich bei der 5-LO um ein Metalloenzym handelt, ist ein weiterer Ansatz zur Entwicklung von Inhibitoren die Chelatisierung des prosthetischen Eisen³⁺-Ion. Eine der ersten Substanzen war das Hydroxamsäure-Derivat BW4AC (IC₅₀ = 0,37 µM in RBL-1 Zellen, Abb. 34)⁹³, dessen

Zink-bindende Gruppe zum Hydroxy-Harnstoff weiterentwickelt wurde. Eine solche chelatisierende Gruppe besitzen auch Zileuton ($IC_{50} = 0,37 \mu M$) und Atreleuton, dessen klinische Entwicklung vermutlich aufgrund von hepatotoxischen Effekten ausgesetzt wurde.⁹⁴ Eine der neueren Entwicklungen beinhaltet ein Thiohydroxamsäure-Derivat Jackson cX (Abb. 34) und soll laut des Autors über eine längere Wirkdauer nach peroral Applikation verfügen, die biologischen Daten zu dieser Annahme sind jedoch nicht aufgeführt.^{95,96}

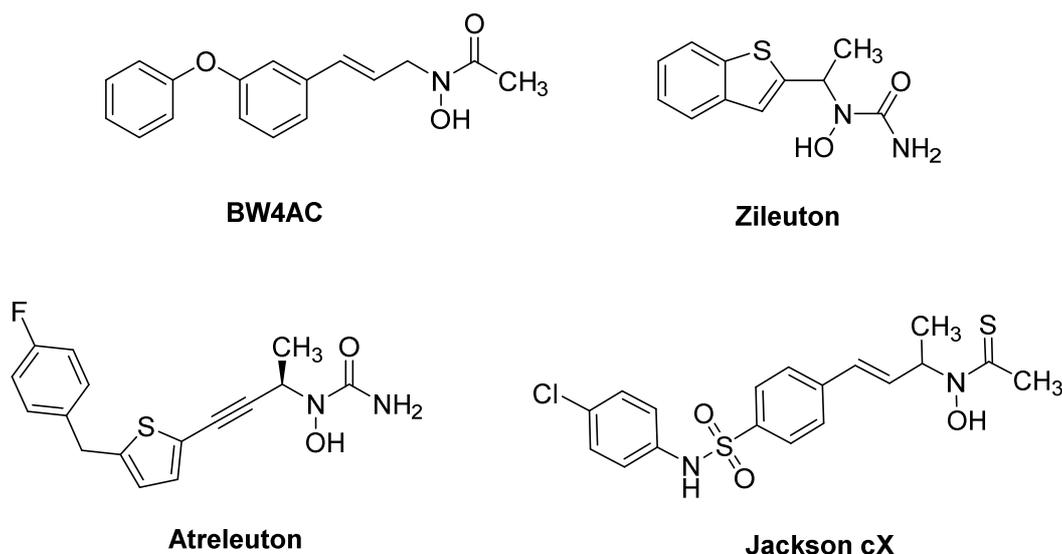


Abbildung 34: Beispiele für Eisen-chelatisierende Inhibitoren der 5-Lipoxygenase.

Ein vielversprechender Ansatz neuer 5-LO-Inhibitoren sind die nicht-redox und nicht-chelatisierenden Inhibitoren (Abb. 35), die sowohl orthosterisch, als auch allosterische Bindungsmodi haben können und die Off-Target-Effekte der beiden anderen Klassen umgehen. Bei diesen Substanzen ist der genaue inhibitorische Mechanismus nicht bekannt. Für das Thiazol-Derivat ICI-211965 konnte im Vollblut-Assay ein IC_{50} -Wert von $0,4 \mu M$ bestimmt werden.⁹⁷ Setileuton ($IC_{50} = 0,039 \mu M$) ist ebenfalls ein potenter 5-LO-Inhibitor, der für Asthma; Atherosclerose und COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) in klinischen Studien war.⁹⁸ Seine klinische Entwicklung wird jedoch nicht weitergeführt.⁹⁹ Das Thiazolidinon-Derivat C06 erreichte im zellfreien 5-LO-Assay einen IC_{50} -Wert von $0,3 \mu M$ und ein Verdrängungsexperiment mit Arachidonsäure konnte die inhibitorische Potenz nicht wesentlich verringern. Dies weist auf eine allosterische Modulation der 5-LO durch C06 hin.¹⁰⁰ Nachteile dieser Substanzklasse sind die schlechte Löslichkeit und damit auch unvorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften. Von Andreas Lill, aus unserer Arbeitsgruppe stammt die Verbindung ST-1748, die eine der Leitstrukturen dieser Arbeit darstellt. Sie inhibiert die Produktformation durch die 5-LO in intakten Zellen stärker als in homogenisierten Zellen, das

zum Beispiel auf eine zusätzliche Wechselwirkung mit Interaktionspartnern der 5-LO und eine gute Membranpermeabilität der Substanz hinweisen kann.¹⁰¹

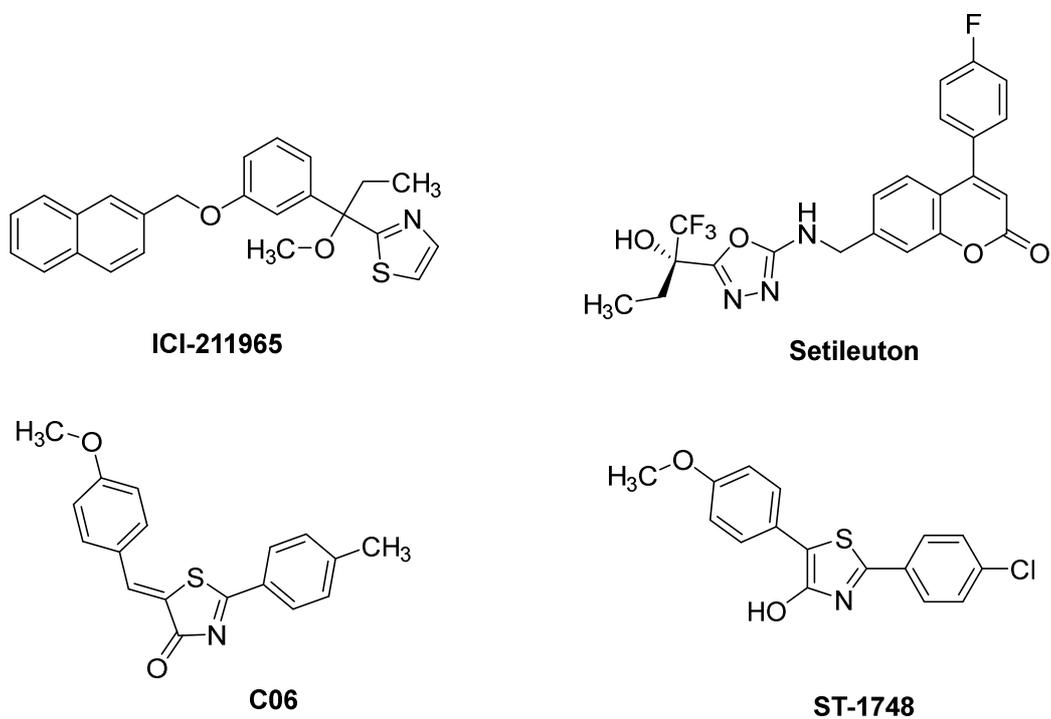


Abbildung 35: Beispiele für nicht-Redox-aktive und nicht-chelatisierende Inhibitoren der 5-Lipoxygenase.

2. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollten verschiedene privilegierte Strukturelemente in pharmakologisch wirksame Substanzen eingebaut werden. Die Modifikation dieser Strukturen sollte hierbei zu pharmakologisch aktiven und trotz gleichbleibender Kernstruktur selektiven Verbindungen führen. Es sollten sowohl GPCR-Liganden als auch Ionenkanal-Modulatoren und Enzym-Inhibitoren bearbeitet werden. Als Leitstrukturen wurden Liganden gewählt, die die beschriebenen privilegierten Strukturelemente enthalten bzw. bei denen ein bioisosterer Austausch von funktionellen Gruppen durch privilegierte Strukturelemente durchgeführt werden konnte und die Aktivität an den gewählten biologischen Targets zeigen.

Als Blueprint dienten die Leitstrukturen CAY10583 zur Synthese neuer BLT₂-Rezeptor-Liganden, SQ109 zum Design neuer 2-Aminothiazol-haltiger Tuberkulostatika, SKI-II für die Synthese neuer Sphingosinkinase-Inhibitoren und SKI-II und ST-1748 für neue Inhibitoren der 5-LO.

Im ersten Teil sollte anhand der Leitstruktur für BLT₂-Rezeptor-Agonisten CAY10583 weitere Liganden dieses Rezeptors synthetisiert werden. Der erste Schritt sollte die geringfügige Modifikation der Struktur hinsichtlich der Position der Carbonsäure und der Untersuchung des Effekts einer Veresterung dieser sein. Anschließend sollte das Amid durch bizyklische Heterozyklen aus der Gruppe der privilegierten Strukturen ersetzt werden.

Im zweiten Teil sollten verschiedene Thiazol-Partialstrukturen hinsichtlich ihrer antiinfektiven und Lipid-modulatorischen Eigenschaften untersucht werden. Hinsichtlich der Synthese neuer potentiell antiinfektiven Substanzen wurde das Ethylendiamin-Derivat SQ109 als Leitstruktur herangezogen. Zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften sollten die primären Amine durch ein 2-Aminothiazol-Strukturelement und ein Amid oder ein weiteres 2-Aminothiazol ausgetauscht. Auch die lipophilen Reste auf beiden Seiten der Ethylendiamin-Struktur sollten variiert werden. Zusätzlich war die Synthese einiger Strukturen geplant, deren lipophilen Reste denen des SQ109 ähneln, deren zentrales Element jedoch das 2-Aminothiazol anstatt der Ethylendiamin-Achse ist.

Das 2-Aminothiazol sollte auch im Rahmen der Lipid-Modulatoren als Derivate des Sphingosinkinase- und 5-LO-Inhibitors SKI-II evaluiert werden. Hier sollten Strukturen synthetisiert werden, die sich in ihrem lipophilen Teil, der mit der Position 4 des Thiazols verknüpft ist, unterscheiden, um den Einfluss dieser Region auf inhibitorische Potenz und Selektivität zu untersuchen. Die neuen SKI-II-Derivate sollten anschließend für beide Targets getestet werden.

Ebenfalls zur Testung an der 5-LO sollten 4-Hydroxythiazole synthetisiert werden, die sowohl in Position 2, als auch in Position 5 des Thiazolrings zur Leitstruktur ST-1748 unterschiedliche Reste tragen. Hier sollte im Besonderen auf verschiedene Elektronen-ziehende Gruppen zum Ersatz des Chlorsubstituenten eingegangen werden. Weitere Varianten der Positionen und Substituenten des Thiazolmotifs sollten in dieser Untersuchung zusätzlich berücksichtigt werden.

Abbildung 36 zeigt eine Übersicht der in dieser Arbeit verwendeten privilegierten Strukturelemente mit ihren biologischen Einsatzmöglichkeiten und die Leitstrukturen für die jeweiligen Zielstrukturen.

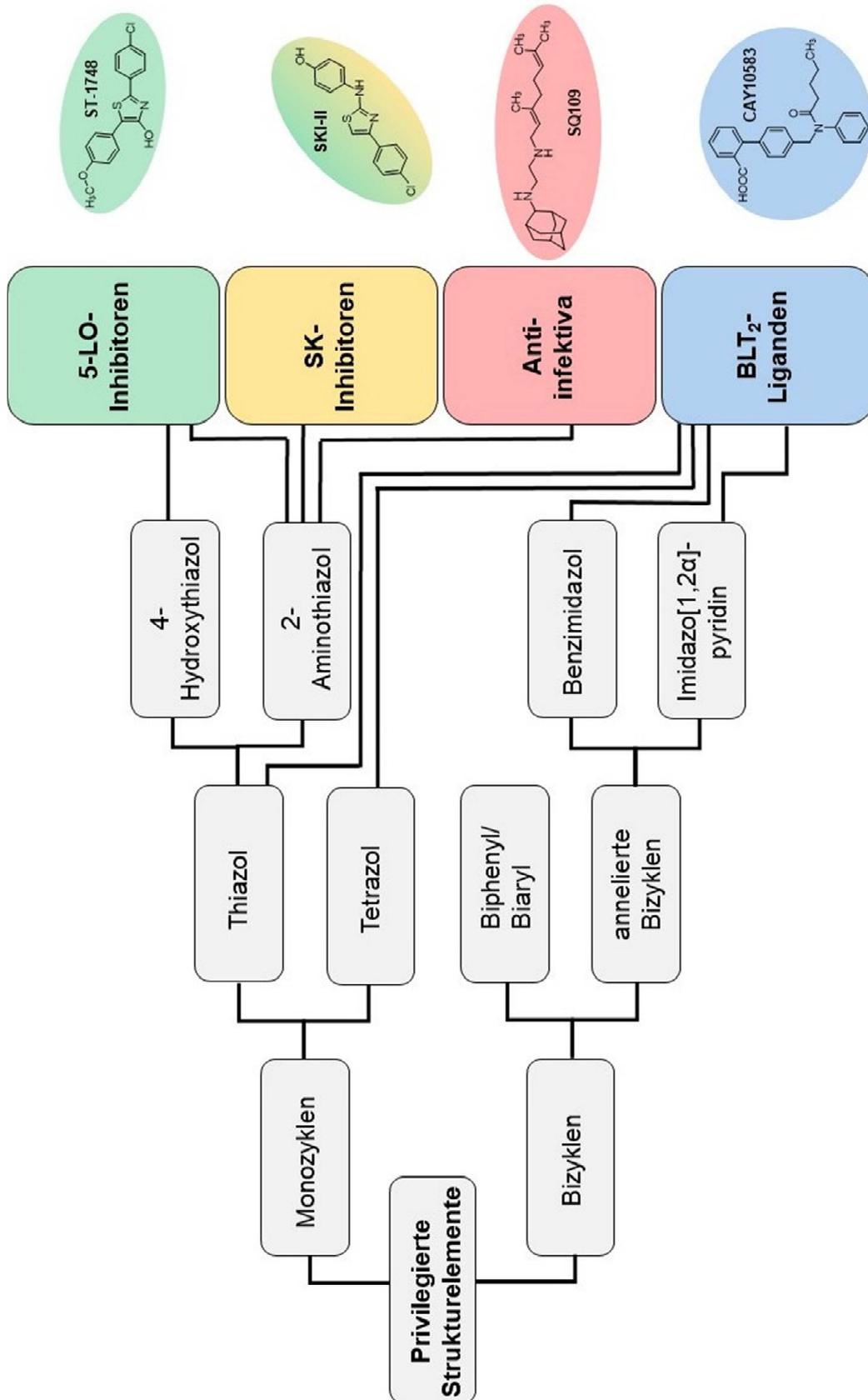


Abbildung 36: Übersicht der eingesetzten Strukturelemente und Leitstrukturen. Biphenyl- und bityklischen Strukturelement in BLT₂-Liganden.

3. Synthetischer Teil

3.1 Biphenyl- und bityklischen Strukturelement in BLT₂-Liganden

Die biphenylische Struktur Cay1583 diente als Leitstruktur zur Synthese neuer BLT₂-Liganden. Abb. 37 zeigt eine Übersicht der Modifikationen, die in dieser Arbeit durchgeführt werden sollten. Zunächst sollten direkte Analoga der Leitstruktur hergestellt werden, die sich lediglich in der Position der Carbonsäure und deren Veresterung am Ring 1 des biphenylischen Strukturelements unterscheiden. Diese Strukturen sind ebenfalls durch das Patent, aus dem CAY10583 stammt fallen, geschützt. Die Amid-Struktur wurde in den weiteren Substanzen gegen einen bityklischen Heterozyklus ausgetauscht werden. Leitgedanke für diese Modifikation war neben dem Einfügen privilegierter Strukturen auch die Erhöhung der Rigidität der Liganden, da durch Catoire *et al.* eine sehr starre Konformation des LTB₄ im BLT₂-Rezeptor postuliert wurde (Abb. 37).¹⁰² Der Austausch des Amids durch ein Benzimidazol bzw. ein Imidazo[1,2 α]pyridin wurden ebenfalls durch Molecular Modelling Experimente von Prof. Dr. E. Proschak von der Goethe-Universität Frankfurt gestützt.

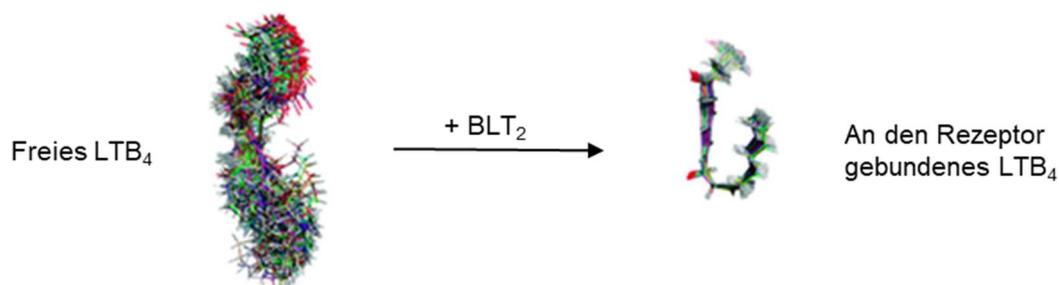


Abbildung 37: Rigide Konformation des LTB₄ im BLT₂-Rezeptor.^[modifiziert nach102]

Hierfür eignen sich Benzimidazol und sein Konstitutionsisomer Imidazo[1,2 α]pyridin. Für beide Heterozyklen sollte jeweils ein Derivat hergestellt werden, das im biarylischen Element mit der Leitstruktur übereinstimmt. Die Substitution des Benzimidazols bzw. des Imidazo[1,2 α]pyridins an Position 2 sollte mit einem *n*-Butylrest und einem Phenylrest erfolgen

(Abb. 38, blau). Des Weiteren sollten im Rahmen der Benzimidazol-Derivate sowohl Modifikationen des Rings 1, als auch der bioisostere Austausch der Carbonsäure mit einem Tetrazol und die Darstellung verschiedener Substitutionen der Position 2 des Benzimidazols vorgenommen werden (Abb. 38, pink). Der Ersatz des Rings 1 durch das privilegierte Strukturelement Thiazol kann durch seine Elektronenakzeptor-Fähigkeiten eine interessante Variante darstellen, da die biologische Testung dieses Derivats weiteren Aufschluss über die Bindetasche des bisher nicht kristallisierten Rezeptors geben kann. Der bioisostere Austausch der Carbonsäure durch das entsprechende tetrazol führt zu einer Steigerung der Lipophilie und ist daher besonders im Rahmen der Lipid-Modulatoren eine vielversprechende Modifikation. Zunächst sollten daher Benzimidazol-Derivate verschiedener Kettenlänge an Position 2 des Heterozyklus, sowie ein an dieser Stelle Phenyl-substituiertes Derivat hergestellt werden. Diese wurden darauf mit dem zur Leitstruktur identischen biarylischen Element verbunden. Zur Evaluation des Einflusses von Heterozyklen im Biaryl-Strukturelement sollte mit dem 2-Butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol gearbeitet werden, sodass eine bessere Vergleichbarkeit mit der Leitstruktur gegeben ist.

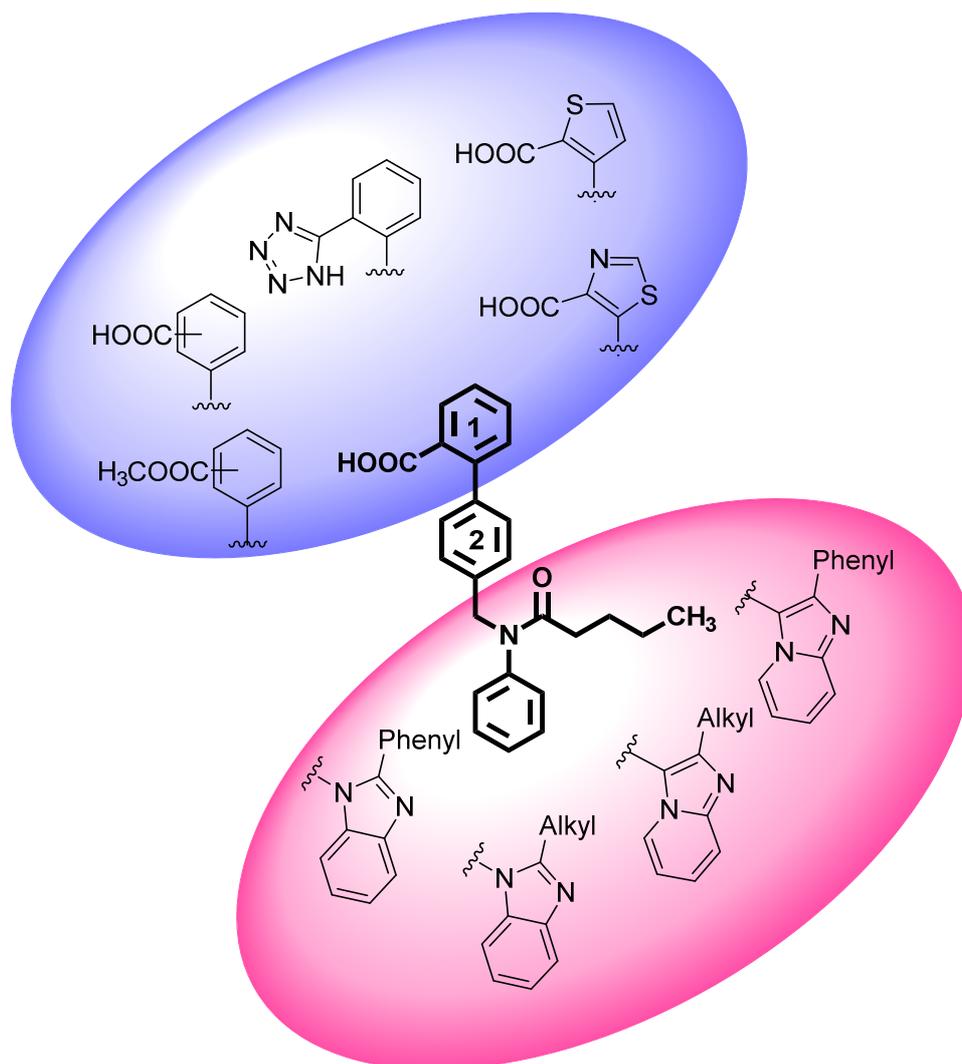
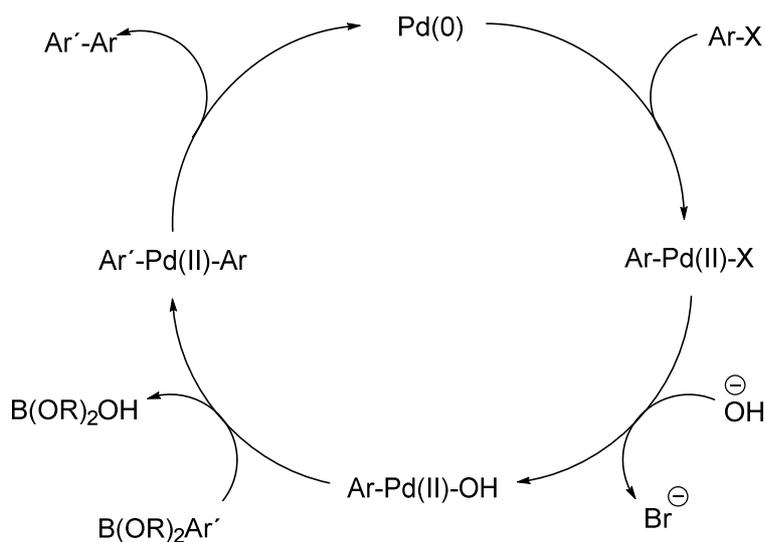


Abbildung 38: Übersicht über die Modifikationen der Leitstruktur CAY10583.

3.1.1 Synthese des Biaryl- Strukturelements

Die Organometall-Chemie zur Knüpfung von C-C-Bindungen ist eines der interessantesten Gebiete des späten letzten Jahrhunderts. Im Jahr 2010 wurden drei ihrer Pioniere mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet (Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki).¹⁰³ Alle gängigen Reaktionen sind durch Übergangsmetalle wie z. B. Palladium, Kupfer oder Eisen in verschiedenen Oxidationsstufen katalysiert. Palladium, eines der am häufigsten verwendeten Metalle in dieser Art der Organometall-Chemie, nimmt innerhalb dieser Reaktionen meist die Oxidationsstufen Pd(0) und Pd(II) an. Die katalytische Spezies ist Pd(0) und kann entweder direkt durch den Einsatz von Ligand-Komplexen, in denen Palladium bereits in dieser Oxidationsstufe vorliegt, oder in stabileren Komplexen als Pd(II), aus dem *in situ* Pd(0) generiert wird, in die Reaktion eingebracht werden. Bewährte Namensreaktionen, die sich zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen eignen, sind z. B. die Heck-Reaktion, in der Alkene mit

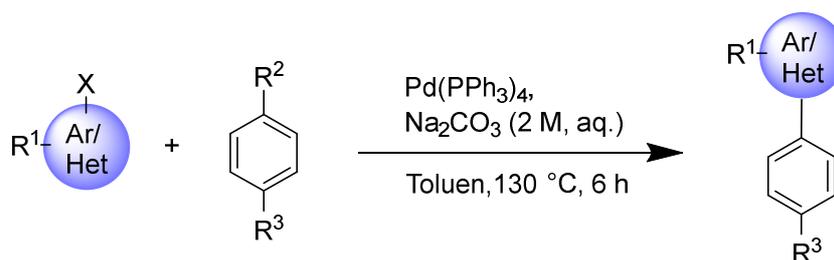
organischen Halogeniden oder Triflaten reagieren, oder die Stille-Kupplung, in denen Stannane und organische Halogenide bzw. Triflate die Edukte darstellen. Auch die Kupfer-katalysierte Ullmann-Reaktionen oder Grignard-Reaktionen können zur Synthese von Biarylen herangezogen werden.^{9,104} Aufgrund der synthetischen Zugänglichkeit und einfachen Handhabung der Edukte und daraus resultierenden großen Auswahl an kommerziell verfügbaren Edukten, ist die Suzuki-Kupplung heute eine Standard-Reaktion der Synthese und der medizinischen Chemie. Borsäure-/ bzw. Borsäureester-Derivate werden hier Palladium-katalysiert und in Anwesenheit einer Base mit organischen Halogeniden gekuppelt. Die Reaktion kann sowohl an der Festphase als auch in Lösung durchgeführt werden und wurde bereits 1994 das erste Mal zur Synthese einer Substanz-Bibliothek verwendet.⁹ Der Mechanismus besteht aus drei aufeinanderfolgenden Schritten, die zum Ende erneut Pd(0) generieren und dadurch mit einer kleinen Menge katalytischem Palladium-Liganden auskommt. Zunächst liegt der Katalysator zur einfachen Lagerung in einem Komplex mit vier Liganden vor und erfüllt somit die 18e-Regel (Schema 1). Um den reaktiven 14e-Zustand zu erreichen müssen daher in Lösung zwei Liganden dissoziieren und zwei Koordinationstellen des Palladiums freimachen. Nun werden das Halogenid und der dazugehörige Rest oxidativ an das Palladium addiert, sodass es in der Oxidationsstufe II vorliegt. Im nächsten Schritt, der durch die Base beschleunigt wird, wird der zweite Rest auf das Palladium übertragen.¹⁰⁵ Dieser Vorgang wird als Transmetallierung bezeichnet. Die reduktive Elimination von H-X regeneriert Pd(II) zu Pd(0) und entlässt das kreuzgekuppelte Produkt (Schema 1). Die Suzuki-Kupplung findet besonders häufig zur Kupplung sterisch anspruchsvoller Edukte und zweier Arylreste Anwendung, da die Geometrie der Edukte in der Reaktion erhalten bleibt.¹⁰⁴ Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die Kupplung zweier Aromaten vorgenommen werden sollte, stellte die Suzuki-Kupplung die Reaktion der Wahl da.



Ar, Ar' = Aryl mit gleichen oder unterschiedlichem Substitutionsmuster
X = Br, I

Schema 1: Mechanismus der Suzuki-Kupplung.¹⁰⁶

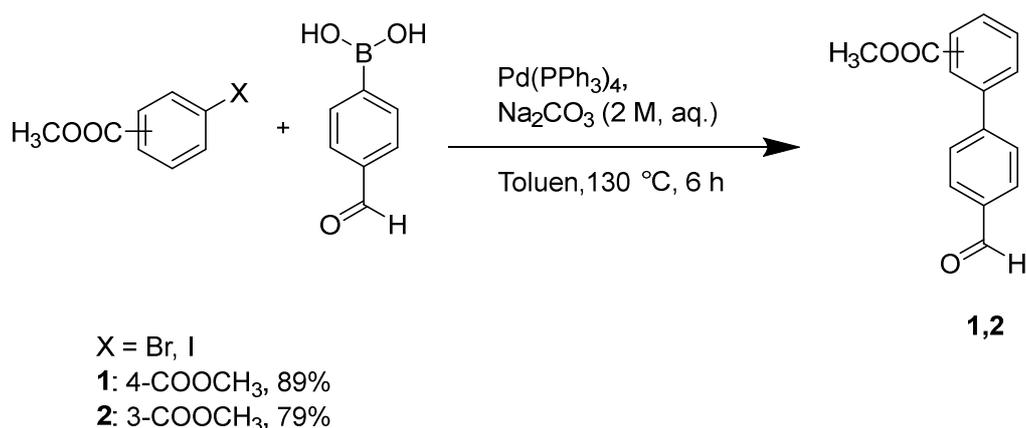
Aufgrund der Ähnlichkeit der Edukte wurde die Vorschrift nach Dallavalle *et al.*¹⁰⁷ als Vorlage zur Synthese der Biaryl-Partialstrukturen herangezogen. Der Einsatz von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator, in der Palladium bereits in der Oxidationsstufe 0 vorliegt, sparte die *in situ* Generierung dieser Spezies aus einem anderen Pd(II)-Komplex. Aufgrund der höheren Reaktivität dieser Verbindung wurde die Reaktion und die Lagerung des Katalysators unter Stickstoff-Atmosphäre vorgenommen. Die allgemeinen Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung zur Synthese der Biaryl-Strukturen in dieser Arbeit sind in Schema 2 dargestellt.



X = Br, Cl
R¹ = COOCH₃, COOC₂H₅, CN
R² = B(OH)₂, Bpin
R³ = CHO, CH₂OH, C≡CH

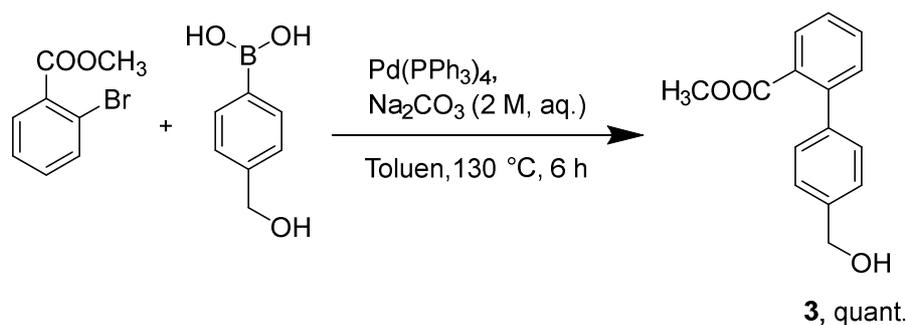
Schema 2: Suzuki-Kupplung mit Angabe der Reaktionsbedingungen. (pin: Pinacolester)

Zunächst sollten Analoga der Leitstruktur der BLT₂-Liganden CAY10583 hergestellt werden, die sich ausschließlich in der Position der Carbonsäure unterscheiden. Hierzu wurden Arylhalogenide, die in unterschiedlichen Positionen mit einem Carbonsäuremethylester substituiert sind mit 4-Formylphenylborsäure gekuppelt. Trotz der reaktiven Aldehydgruppe konnten die Produkte (**1**, **2**) in guten bis quantitativen Ausbeuten gewonnen werden und illustrieren die milden Bedingungen und universellen Einsatzmöglichkeiten der Suzuki-Kupplung (Schema 3).



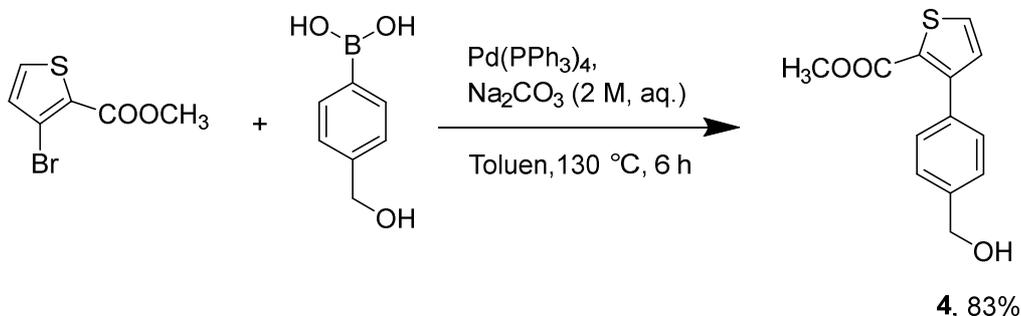
Schema 3: Suzuki-Kupplung zum Aldehyd-Derivat mit Biphenyl-Partialstruktur.

Zur Synthese von BLT₂-Liganden, die sowohl ein Biaryl-, als auch ein Benzimidazol-Strukturelement aufweisen, wurden Biaryl-Derivate hergestellt, die einen Carbonsäuremethylester am oberen Ring 1 in *ortho*-Position zum Aromaten und eine benzyliche Alkoholgruppe im unteren Ring 2 beinhalten, die im Weiteren zu einer besseren Abgangsgruppe umgesetzt werden konnte. Die Ausbeute der Reaktion von 2-Brombenzoesäuremethylester mit 4-Hydroxymethylphenylborsäure verlief quantitativ und konnte durch die größeren Polaritätsunterschiede zwischen Edukten und Produkten als zuvor beim Aldehyd-Derivat vorteilhaft chromatographisch getrennt werden (Schema 4).



Schema 4: Suzuki-Kupplung zum Alkohol-Derivat mit Biphenyl-Partialstruktur.

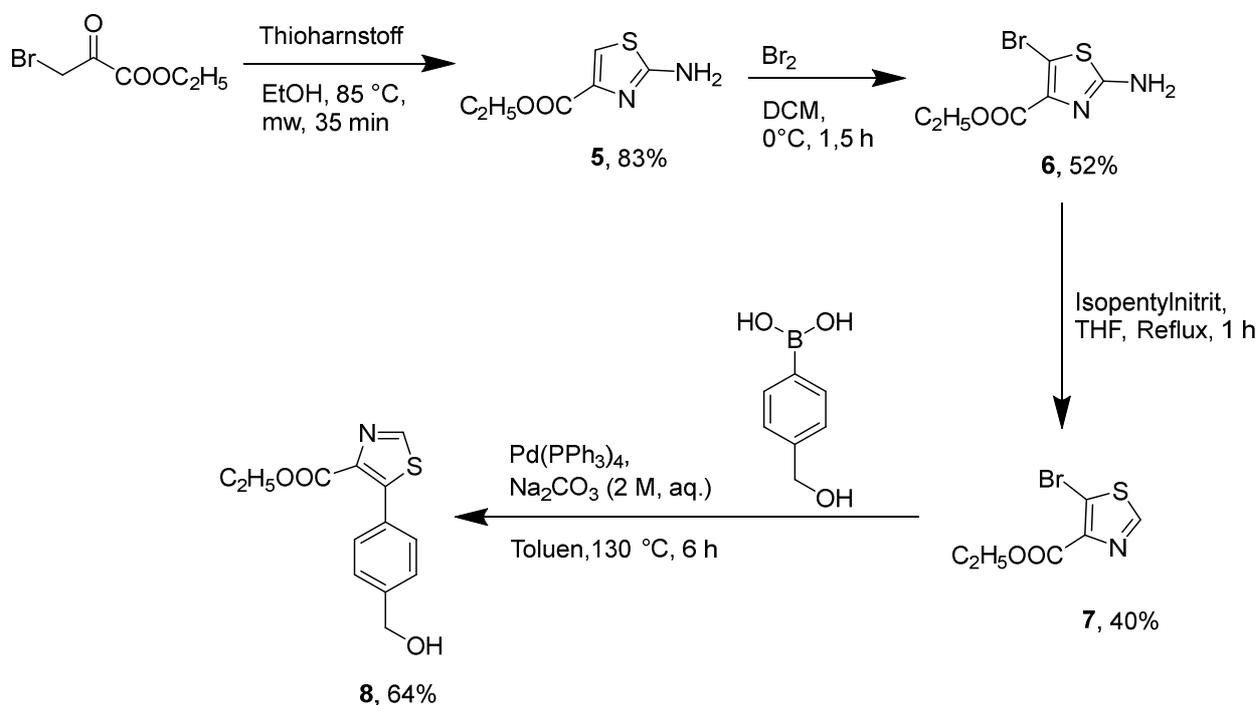
Ebenfalls gute Ausbeuten konnten bei dem Alkohol-Derivat (**4**) erreicht werden, bei dem der obere Phenylring bioisoster mit einem Thiophenring ausgetauscht wurde (Schema 5).



Schema 5: Suzuki-Kupplung zum Alkohol-Derivat mit 3-Phenylthiophen-Partialstruktur.

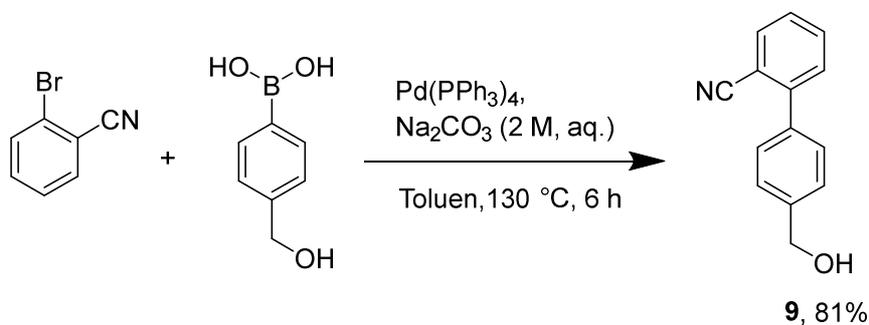
Im Rahmen der BLT₂-Liganden sollte ein Derivat hergestellt werden, das das privilegierte Strukturelement des Thiazols enthält. Zum Erhalt der Vergleichbarkeit wird es wie Thiophen ebenfalls als Carboxylgruppe-tragender Heterozyklus im Biaryl-Element eingebaut. Bevor die Suzuki-Kupplung durchgeführt werden konnte, musste das entsprechende Thiazolhalogenid über drei Schritte aufgebaut werden (Schema 6). Auch dieses Biaryl-Element sollte im Endprodukt lediglich eine Carbonsäure-Substitution an vergleichbarer Stelle tragen. Die direkte Synthese des ansonsten unsubstituierten Thiazolrings hätte jedoch das Arbeiten mit Thioformamid erfordert, das instabil ist und in Schwefelwasserstoff und Blausäure zerfällt.¹⁰⁸ Dies hätte unter anderem niedrigere Ausbeuten zur Folge als mit Thioharnstoff zu erwarten sind. Daher wurde hier der Weg über das 2-Aminothiazol und anschließende Desaminierung gewählt. Der erste Schritt war die Synthese des Thiazolrings nach Hantzsch (vgl. Kapitel 3.2.1), der mit Hilfe von Mikrowellen-Strahlung aus Thioharnstoff und 2-Bromethylpyruvat hergestellt wurde (**5**). Um das Thiazol-Element in einer Suzuki-Kupplung umsetzen zu können und die Position des Carbonsäuremethylesters benachbart zum Aromaten zu gewährleisten, wurde das Produkt im nächsten Schritt mit elementarem Brom an Position 5 halogeniert (**6**). Zur Desaminierung wurde es mit Isopentylnitrit diazotiert und in der Hitze Stickstoff freigesetzt. Da für die Reaktion ein radikalischer Mechanismus postuliert wird und es zur Dimerisierung der Thiazolradikale kommen kann, entstehen neben dem gewünschten desaminierten Thiazol weitere uncharakterisierte Nebenprodukte, sodass nur eine Ausbeute von 40% nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden konnte (**7**).¹⁰⁹ Die geringere Ausbeute der Suzuki-Kupplung für dieses Edukt (**8**) verglichen mit den vorher dargestellten lässt sich darauf zurückführen, dass die vorangegangene Säulenchromatographie

des Rohprodukts der Desaminierung lediglich zu einer Anreicherung des Produkts führte, nicht jedoch zu einem Reinstoff (Schema 6).



Schema 6: Edukt-Synthese und Suzuki-Kupplung zum Alkohol-Derivat mit Thiazol-Partialstruktur.

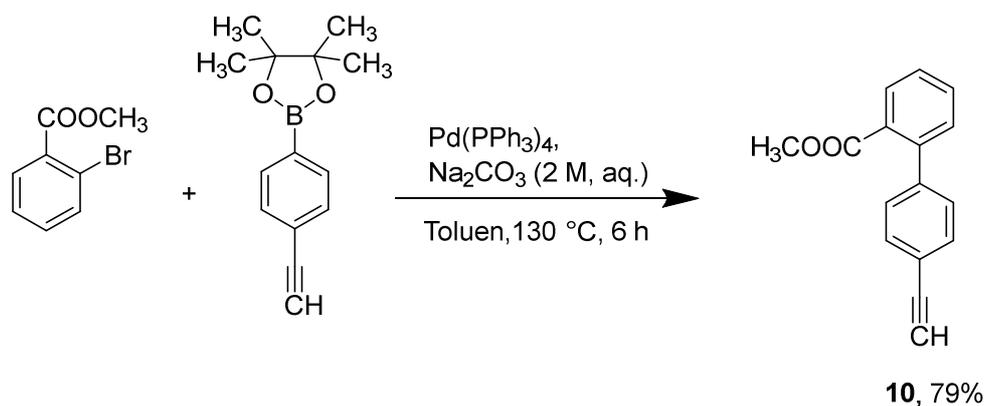
Zur späteren Synthese des zur Carbonsäure bioisosteren Tetrazols (**46**) wurde ein Biaryl-Derivat mit einer Nitril-Funktionalität (**9**) synthetisiert. Diese befindet sich ebenfalls in *ortho*-Position zur aromatischen Substitution. Auch diese funktionelle Pseudohalogenid-Gruppe wird bei den milden Bedingungen der Suzuki-Kupplung gut toleriert und lieferte das Produkt in guter Ausbeute (Schema 7).



Schema 7: Suzuki-Kupplung des Nitril-substituierten Arylhalogenids.

Für die spätere Drei-Komponenten-Reaktion zum Imidazo[1,2- α]pyridin (**47**) muss das Biaryl-Element ein terminales Alkin enthalten. Trotz Basenzusatz eignet sich die Suzuki-

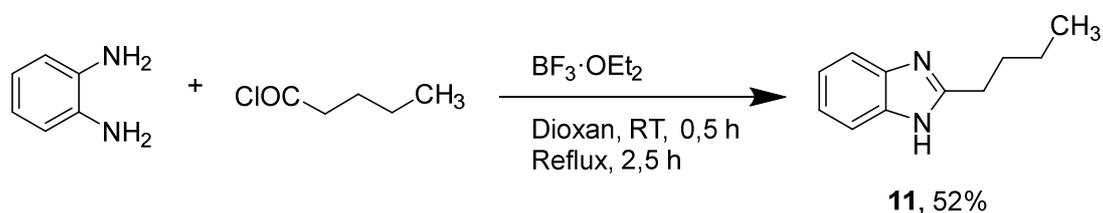
Kupplung aufgrund der Durchführung in einem zweiphasigen Lösungsmittel-System aus Toluol und wässriger Natriumcarbonat-Lösung auch zur Kopplung von Derivaten mit basenlabilen funktionellen Gruppen wie Estern oder endständigen Alkin-Strukturen. Aufgrund der höheren Stabilität kommt als Edukt hier der entsprechende Pinacol-Ester in Frage. Auch dieses Derivat (**10**) konnte in guten Ausbeuten gewonnen werden (Schema 8).



Schema 8: Suzuki-Kupplung zum Acetylen-Derivat mit Biphenyl-Partialstruktur.

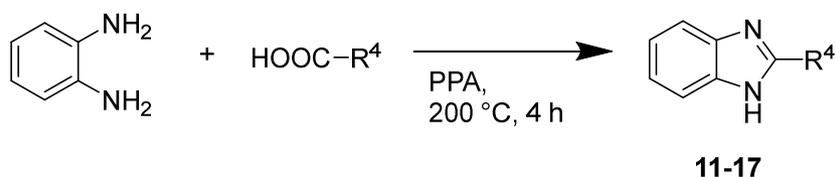
3.1.2 Synthese von Benzimidazolen

Die Synthese von Benzimidazolen kann aus sehr unterschiedlichen Edukten erfolgen. Die erste beschriebene Benzimidazol-Synthese stammt von F. Hobecker¹¹⁰, der die Nitrogruppe von 4-Methyl-2-nitroacetanilid reduzierte und nach anschließender Wasserabspaltung ein *N*-substituiertes Benzimidazol-Derivat isolierte. In dieser Arbeit wurden zwei unterschiedliche Reaktionen zur Darstellung der Benzimidazole durchgeführt. Beide Strategien gehen von *o*-Phenylendiamin, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Komponente, die den Kohlenstoff an Position 2 des späteren Benzimidazols einführt. Die erste Reaktion nach Tandon und Kumar bedient sich des Carbonsäurechlorids, welches zunächst ein einfach acyliertes *o*-Phenylendiamin-Derivat bildet. Anschließend kommt es zu einer durch eine Lewis-Säure unterstützten Dehydrierung und zur Bildung des aromatischen Heterozyklus (Schema 9).¹¹¹



Schema 9: Darstellung von 2-Butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**11**). (RT: Raumtemperatur)

Die zweite Möglichkeit der Darstellung von Benzimidazolen, die in dieser Arbeit verwendet wurde, führt das Kohlenstoffatom an Position 2 des Benzimidazols als Carbonsäure ein (Schema 10).¹¹²



- | | |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 11: R ⁴ = Butyl, 52% | 15: R ⁴ = 2-Methylbutyl, 43% |
| 12: R ⁴ = Neopentyl, 66% | 16: R ⁴ = Hexyl, 54% |
| 13: R ⁴ = Isobutyl, 36% | 17: R ⁴ = Phenyl, 31% |
| 14: R ⁴ = Isopentyl, 34% | |

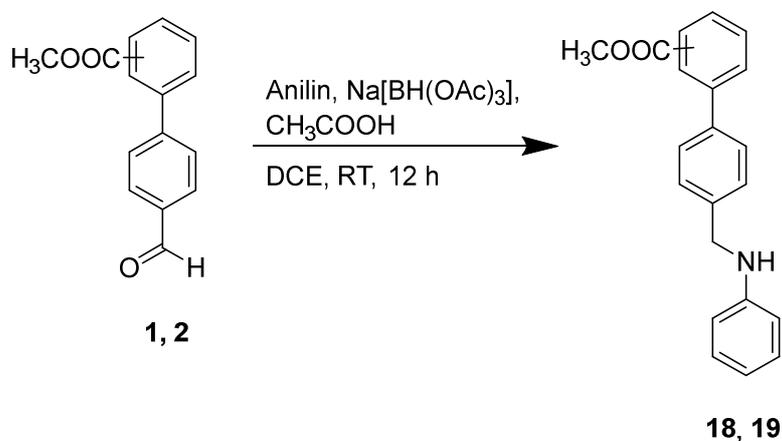
Schema 10: Darstellung von Benzimidazolen aus o-Phenylendiamin und einem Carbonsäurederivat. (PPA: Polyphosphorsäure)

Zur Optimierung der Ausbeuten wurde die Synthese von 2-Butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**11**) erneut in einem kleinen Ansatz als Testreaktion mit beiden Vorschriften durchgeführt und führte zu einer leicht höheren Ausbeute nach der Methode von Payne *et al.*¹¹², als nach Tandon *et al.*¹¹¹ (52% / 59%). Daher wurde für die Synthese der folgenden Benzimidazole (**12-17**) nach Payne *et al.* durchgeführt.

3.1.3 Darstellung der CAY10583-Analoga

Zur Darstellung der Analoga der Leitstruktur CAY10583 mit veränderter Position der Carbonsäurestruktur bzw. veresterter Carbonsäuren mussten die entsprechenden Biphenyl-Derivate (**1**, **2**) in einer reduktiven Aminierung mit Anilin und Na[BH(OAc)₃] umgesetzt werden. Entgegen der Literatur von Abdel-Magid *et al.*¹¹³ konnte bei direkter Zugabe des Reduktionsmittels zu den beiden Edukten eine Reduktion des aromatischen Aldehyds zum Alkohol beobachtet werden. Dieses Problem konnte durch zweistündiges Rühren des Aldehyds und Anilins und somit vollständigem Umsatz zum Imin-Salz vor Zugabe des Reduktionsmittels umgangen werden. Da aromatische Aldehyde weniger reaktiv als aliphatische sind, war ein Zusatz von Essigsäure zur Aktivierung notwendig. Die sekundären Amine mit Esterstruktur

(**18**, **19**) konnten in moderaten bis quantitativen Ausbeuten durch eine Säulenchromatographie isoliert werden (Schema 11).

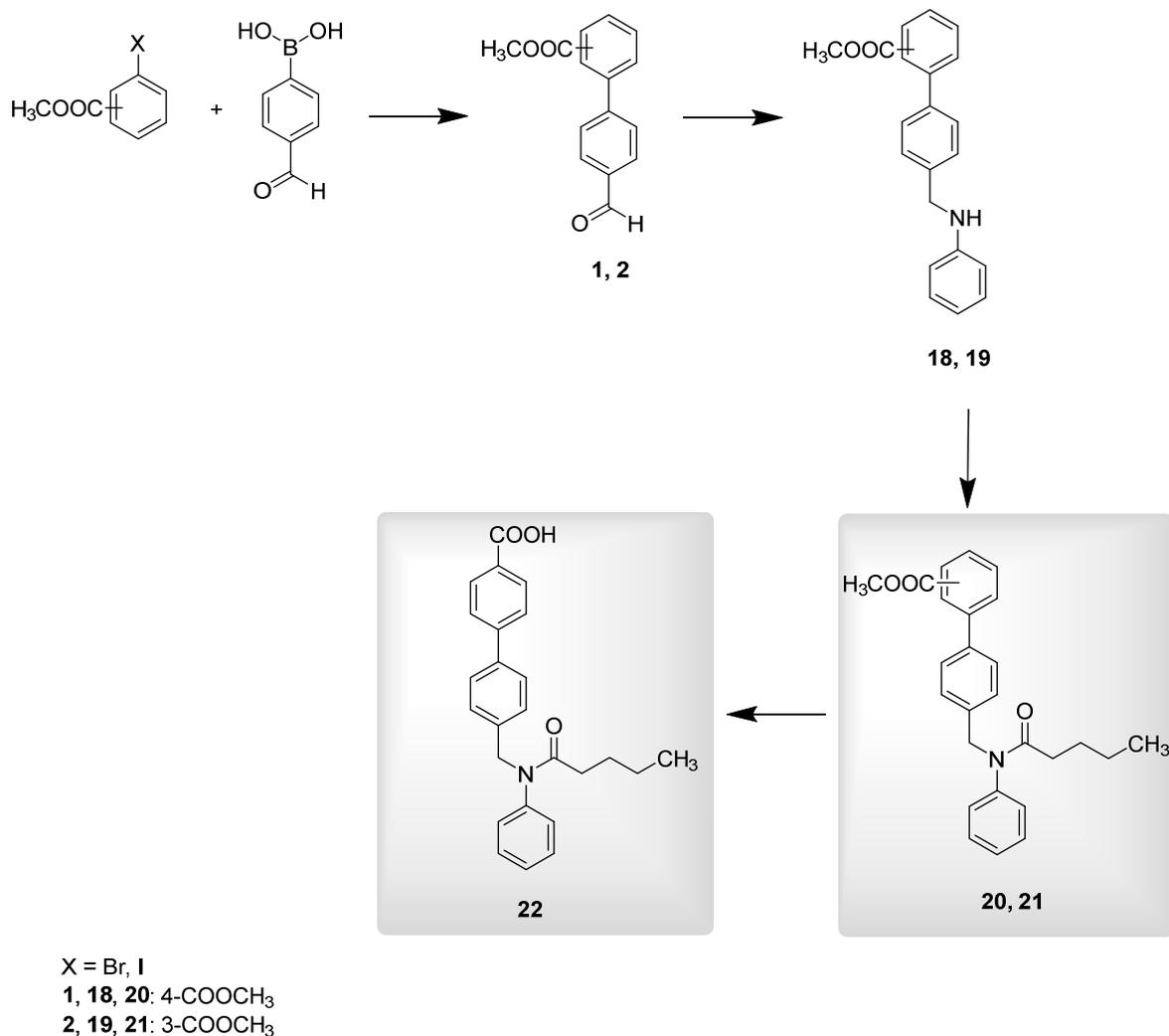


1, 18: 4-COOCH₃, 59%
2, 19: 3-COOCH₃, 82%

Schema 11: Reduktive Aminierung. (DCE: Dichlorethan, RT: Raumtemperatur)

Die Acylierung der sekundären Amine mit Valerylchlorid in THF unter Zusatz der Hilfsbase Pyridin lieferte die CAY10583 Analoga mit veresterter Carbonsäure (**20**, **21**) in moderaten bis guten Ausbeuten. Die Esterspaltung zum Carbonsäure-Derivat in *para*-Stellung zum Aromaten (**22**) wurde zur Erhaltung des Amids bei Raumtemperatur mit Kalilauge und einem Gemisch aus Dioxan und Methanol als Kosolventien durchgeführt (Schema 12).¹¹⁴

Schema 12 zeigt die zusammengefasste Syntheseroute für die Darstellung der CAY10583 Analoga.



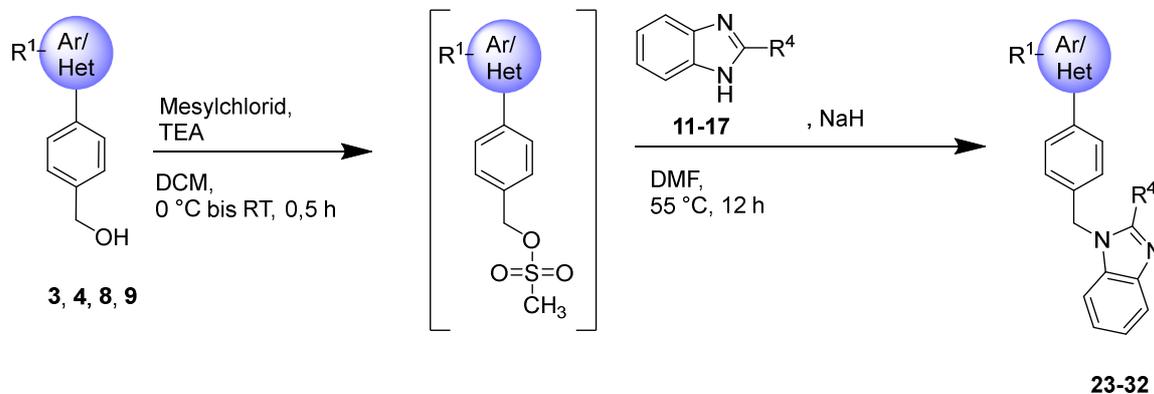
Schema 12: Syntheschema der CAY10583-Analoga. (grau unterlegt: Testsubstanzen)

3.1.4 Darstellung der Verbindungen mit Biaryl- und Benzimidazol-Element

Die unter 3.1.1 beschriebenen Biaryl-Derivate mit benzyli- scher Alkoholgruppe (**3-4, 8-9**, Schema 13) wurden zur Darstellung der *N*-substituierten Benzimidazol-Derivate aktiviert. Zur Erhaltung des Carbonsäureesters wurde der Alkohol nicht als Chlorid mit Thionylchlorid in der Wärme sondern bei 0 °C als Mesylat aktiviert (Schema 13).¹¹⁵ Die hier erhaltenen Produkte (**23-26**) wurden ohne Zwischenlagerung direkt weiter umgesetzt.

Der aktivierte Alkohol und das Benzimidazol-Derivat wurden anschließend in einer nukleophilen Substitution umgesetzt. Hier war zunächst eine Deprotonierung des

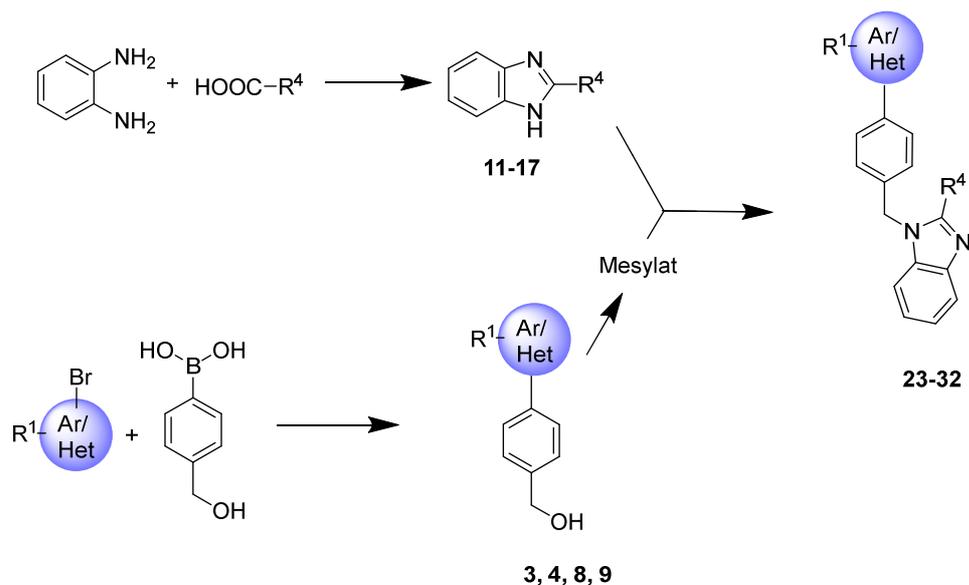
Benzimidazols mit Natriumhydrid nötig und nach vollständiger Umsetzung wurde das Mesylat zugegeben.¹¹⁶ Die Isolierung der Produkte (**23-32**) ergab moderate bis gute Ausbeuten (Schema 14).



- 23:** Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Butyl, 56%
24: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Neopentyl, 87%
25: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Isobutyl, 40%
26: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Isopentyl, 34%
27: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = 2-Methylbutyl, 87%
28: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Hexyl, 50%
29: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Phenyl, 67%
30: Ar/Het-R¹ = Thiophen-3-yl-2-COOCH₃, R⁴ = Butyl, 46%
31: Ar/Het-R¹ = Thiazol-5-yl-4-COOC₂H₅, R⁴ = Butyl, 68%
32: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-CN, R⁴ = Butyl, 60%

Schema 13: Darstellung von 1,2-disubstituierten Benzimidazol-Derivaten

Alle Substanzen, die ein Biaryl- und Benzimidazol-Strukturelement kombiniert enthalten (**23-32**), wurden nach dem Syntheschema 14 hergestellt. Darauf folgend wurden die Ester-Funktionen basisch gespalten (**23-31**, Schema 15) bzw. das Nitril zum Tetrazol umgesetzt (**32**, Schema 16).



3: R¹ = Phenyl-2-COOCH₃

4: R¹ = Thiophen-3-yl-2-COOCH₃

8: R¹ = Thiazol-5-yl-4-COOC₂H₅

9: R¹ = Phenyl-2-CN

11: R⁴ = Butyl

12: R⁴ = Neopentyl

13: R⁴ = Isobutyl

14: R⁴ = Isopentyl

15: R⁴ = 2-Methylbutyl

16: R⁴ = Hexyl

17: R⁴ = Phenyl

23: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Butyl

24: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Neopentyl

25: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Isobutyl

26: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Isopentyl

27: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = 2-Methylbutyl

28: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Hexyl

29: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Phenyl

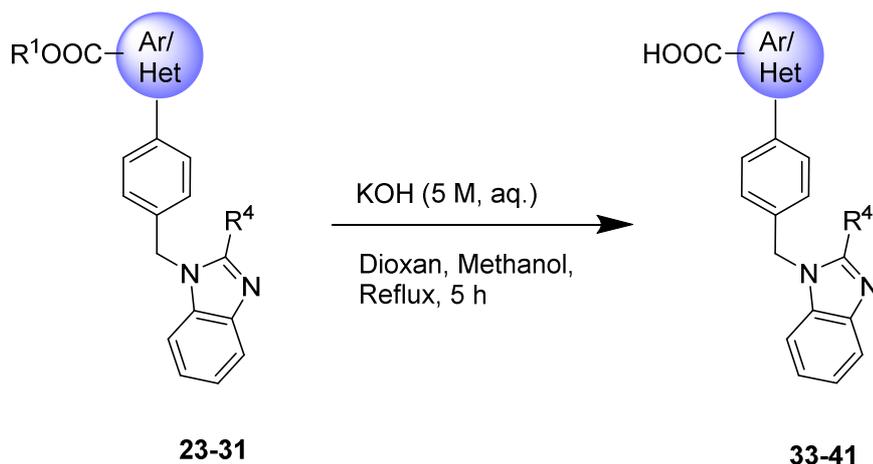
30: Ar/Het-R¹ = Thiophen-3-yl-2-COOCH₃, R⁴ = Butyl

31: Ar/Het-R¹ = Thiazol-5-yl-4-COOC₂H₅, R⁴ = Butyl

32: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-CN, R⁴ = Butyl

Schema 14: Syntheschema der Benzimidazol-Derivate mit Biaryl-Partialstruktur (23-32).

Die Spaltung der Carbonsäureester lieferte die gewünschten Endprodukte in niedrigen bis guten Ausbeuten (Schema 15). Da hier keine weitere basenlabile Gruppe im Molekül enthalten war, konnte die Esterspaltung bei höheren Temperaturen und in kürzerer Zeit durchgeführt werden.



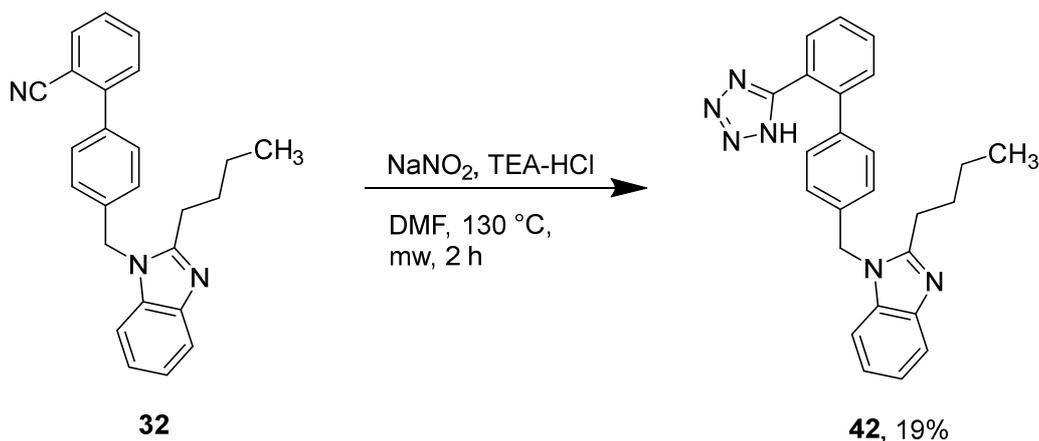
- 23:** Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Butyl
24: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Neopentyl
25: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Isobutyl
26: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Isopentyl
27: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = 2-Methylbutyl
28: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Hexyl
29: Ar/Het-R¹ = Phenyl-2-COOCH₃, R⁴ = Phenyl
30: Ar/Het-R¹ = Thiophen-3-yl-2-COOCH₃, R⁴ = Butyl
31: Ar/Het-R¹ = Thiazol-5-yl-4-COOC₂H₅, R⁴ = Butyl

- 33:** Ar/Het-COOH = Phenyl-2-COOH, R⁴ = Butyl, 76%
34: Ar/Het-COOH = Phenyl-2-COOH, R⁴ = Neopentyl, 26%
35: Ar/Het-COOH = Phenyl-2-COOH, R⁴ = Isobutyl, 63%
36: Ar/Het-COOH = Phenyl-2-COOH, R⁴ = Isopentyl, 65%
37: Ar/Het-COOH = Phenyl-2-COOH, R⁴ = 2-Methylbutyl, 55%
38: Ar/Het-COOH = Phenyl-2-COOH, R⁴ = Hexyl, 53%
39: Ar/Het-COOH = Phenyl-2-COOH, R⁴ = Phenyl, 48%

- 40:** Ar/Het-COOH = Thiophen-3-yl-2-COOH, R⁴ = Butyl, 58%
41: Ar/Het-COOH = Thiazol-5-yl-4-COOH, R⁴ = Butyl, 54%

Schema 15: Esterspaltung der Verbindungen mit Biaryl- und Benzimidazol-Element.

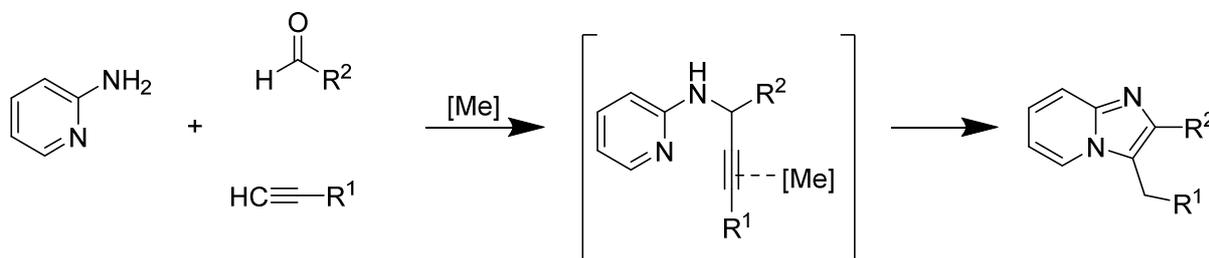
Die Synthese des zur Carbonsäure bioisosteren Tetrazols (**42**) erfolgte aus dem Nitril-Derivat (**32**), das analog zum zuvor besprochenen Syntheseweg (Schema 15) hergestellt wurde. Der letzte Schritt stellte eine Umsetzung mit Natriumnitrit unter Zuhilfenahme von Mikrowellen-Strahlung dar (Schema 16).



Schema 16: Synthese des Tetrazol-Derivats (**42**) aus dem Nitril (**32**). (TEA-HCl: Triethylamin-Hydrochlorid, DMF: Dimethylformamid, mw: Mikrowellenstrahlung)

3.1.5 Synthese des Imidazo[1,2]pyridin-Derivats mit Biphenyl-Strukturelement

Als Konstitutionsisomer des Benzimidazols sollte auch ein vergleichbares Derivat mit Imidazo[1,2 α]pyridin-Partialstruktur synthetisiert werden. Hierzu wurde nach Literaturrecherche eine 3-Komponenten-Reaktion nach Chernyak und Gevorgyan¹¹⁷ herangezogen. Der postulierte Reaktionsmechanismus beinhaltet eine Kondensation der Aminogruppe des 2-Aminopyridins und eine Addition des terminalen Alkins an den Carbonyl-Kohlenstoff des Aldehyds und schließende 5-exo-dig Zyklisierung (Schema 17).



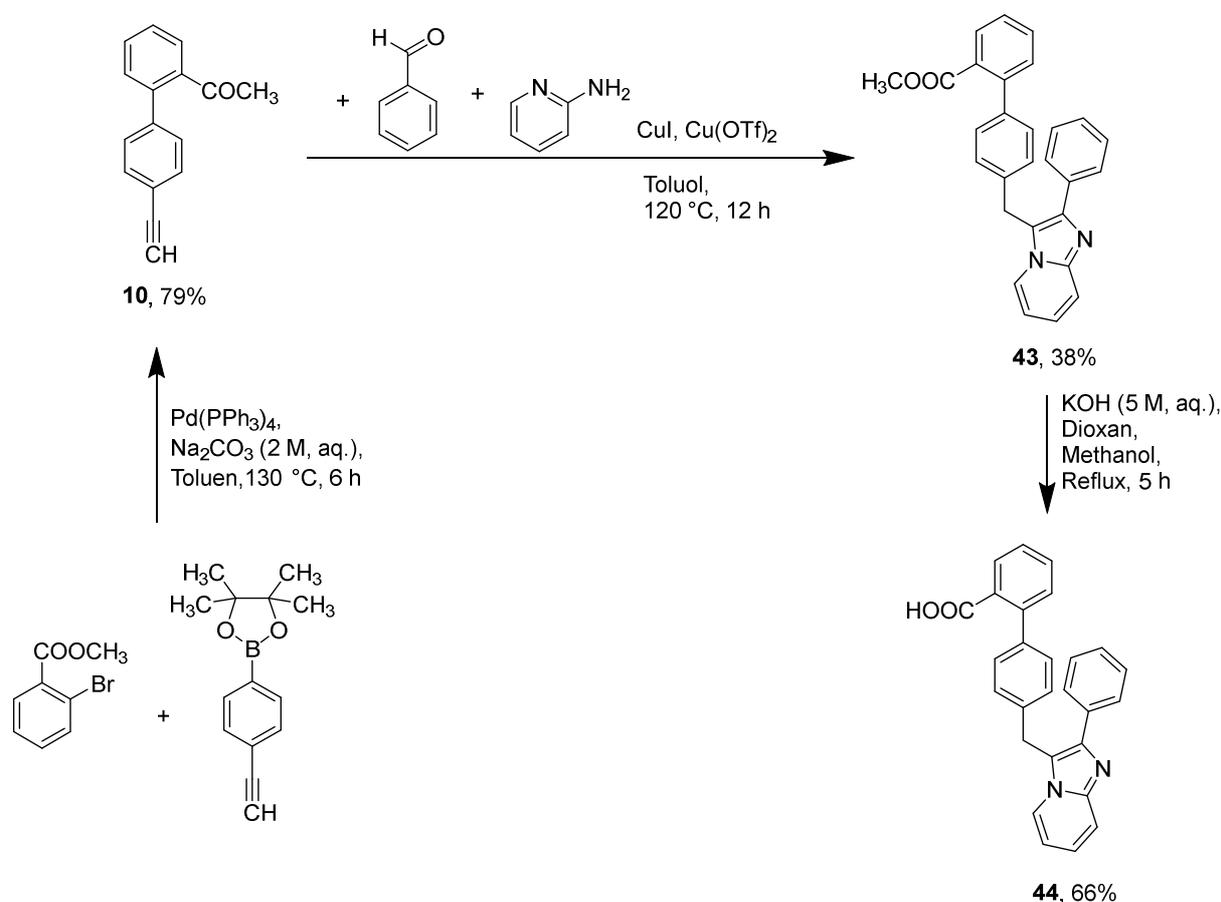
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Aryl, Alkyl}$
 $\text{Me} = \text{Metallion}$

Schema 17: Postulierter Übergangszustand der 3-Komponenten-Reaktion.¹¹⁷

Die Drei-Komponenten-Reaktion des Biaryl-Derivats mit terminaler Alkin-Funktionalität (**10**, Schema 8), Benzaldehyd und 2-Aminopyridin musste wie in der Literatur beschrieben unter

Schutzgas-Atmosphäre durchgeführt werden. Eine offene Reaktion führte zu keiner Produktbildung. Auch die Reaktion mit Valeraldehyd führte zu keiner Umsetzung, was vermutlich auf die unterschiedliche Reaktivität des aliphatischen Aldehyds und damit unterschiedliche Mesomerie-Stabilisierung des postulierten Übergangszustands zurückzuführen ist.

Das durch die Drei-Komponenten-Reaktion erhaltene Derivat (**43**) wurde, wie bereits zuvor beschrieben, einer Esterhydrolyse unterzogen (Bedingungen siehe Schema 15), die das gewünschte Endprodukt (**44**) lieferte (Schema 18).

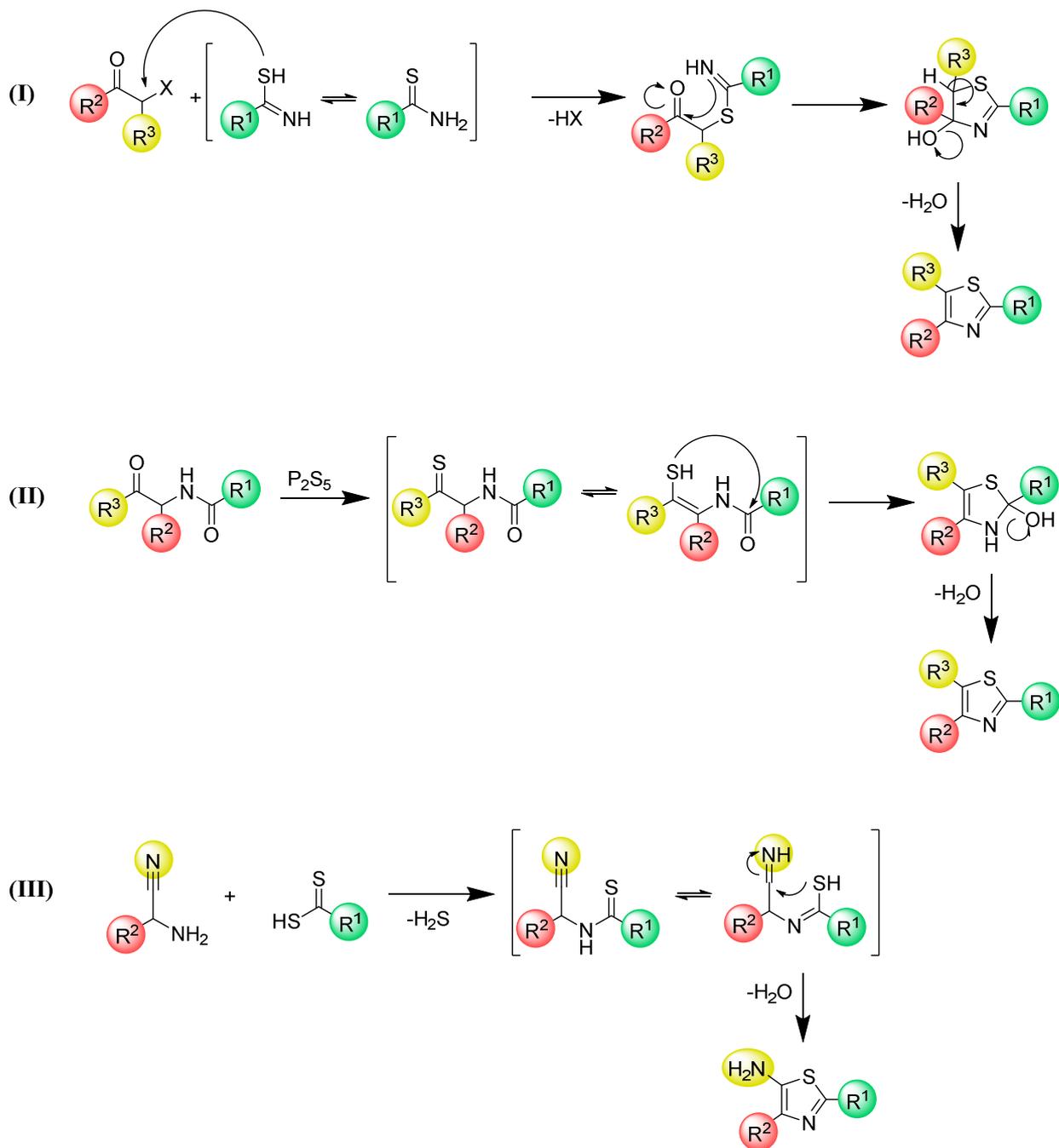


Schema 18: Syntheschema des Imidazo[1,2a]pyridin-Derivats.

3.2 Thiazol-Derivate

3.2.1 Allgemeine Synthesekonzepte zur Darstellung von Thiazol-Derivaten

Zur Darstellung von Thiazol-Derivaten werden die Syntheserouten nach Hantzsch, Robinson-Gabriel und Cook-Heilborn besonders häufig verwendet (Schema 19). Alle drei bieten die Möglichkeit Substituenten an allen freien Kohlenstoffatomen im Rahmen des Ringschlusses bereits einzuführen. Die älteste dieser Methoden ist die Hantzsche Thiazolsynthese, die bereits 1889 publiziert wurde. Als Edukte dienen ein in α -Position halogeniertes Carbonyl-Derivat und ein Thioamid. In Übereinstimmung mit dem HSAB-Konzept, dass Schwefel als ein weiches Nukleophil und Halogen-substituierte Kohlenstoffe als weiches Elektrophil, sowie Stickstoff als hartes Nukleophil und Carbonyl-Kohlenstoffe als hartes Elektrophil klassifiziert entsteht ein substituiertes Thiazol-Derivat (Schema 19).¹¹⁸ Bei der Adaption der Robinson-Gabriel Methode wird die Carbonyl-Komponente des Edukts zunächst in ein Thiocarbonyl überführt, deren mesomere Grenzstruktur zum Ringschluss befähigt ist. Auch hier stellt sich nach Dehydratisierung die Aromatizität her.^{119,120} Das letzte Beispiel zeigt die Synthese von α -Aminothiazolen nach Cook und Heilborn. Ausgehend von einem α -Aminonitril und einem Kohlenstoffdisulfid-Derivat wird unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff und Wasser ein Thiazol-Derivat generiert.¹²¹ In dieser Arbeit wurde hauptsächlich auf die Thiazol-Synthese nach Hantzsch zurückgegriffen, da nicht nur die Synthese der Edukte sehr zuverlässig durchführbar ist, sondern auch die große Auswahl an kommerziell verfügbaren Substanzen vorteilhaft, die zu den Edukten umgesetzt werden können, ist.



Schema 19: Thiazol-Synthesen nach Hantzsch (I), Robinson-Gabriel (II) und Cook-Heilborn (III).

3.2.2 2-Aminothiazol-Derivate in potentiell antiinfektiven Substanzen und SphK-Inhibitoren

Das Grundelement des 2-Aminothiazols sollte durch Modifikationen des Rests R^1 , der mit der Aminogruppe des Rings verknüpft ist, und des Rests R^2 , der sich an Position 4 des Thiazolrings befindet hinsichtlich der Substituenten-Effekte auf Synthese und biologische Aktivität untersucht werden (Abb. 39). Als Leitstrukturen wurden SQ109 mit seinem Ethylendiamin-Element und einem sterisch anspruchsvollen Adamanatylrest und SKI-II mit der Phenol-Funktionalität in der R^1 -Region herangezogen. Es sollten einige Derivate hergestellt werden, die eine oder beide Amino-Funktionen der Ethylendiamin-Einheit des SQ109 gegen 2-Aminothiazole austauscht, sowie weitere polare Gruppen wie Amide und Ether eingeführt werden. Ebenso sollte die Inversion der Substituenten am 2-Aminothiazol und die Einführung verschiedener Reste in der R^2 -Region von SKI-II erfolgen. Hierbei handelt es sich um Sauerstoff- und Stickstoff-haltige Reste verschiedener Größe wie Morpholin, Benzodioxan Thioether und dessen oxidierte Formen.

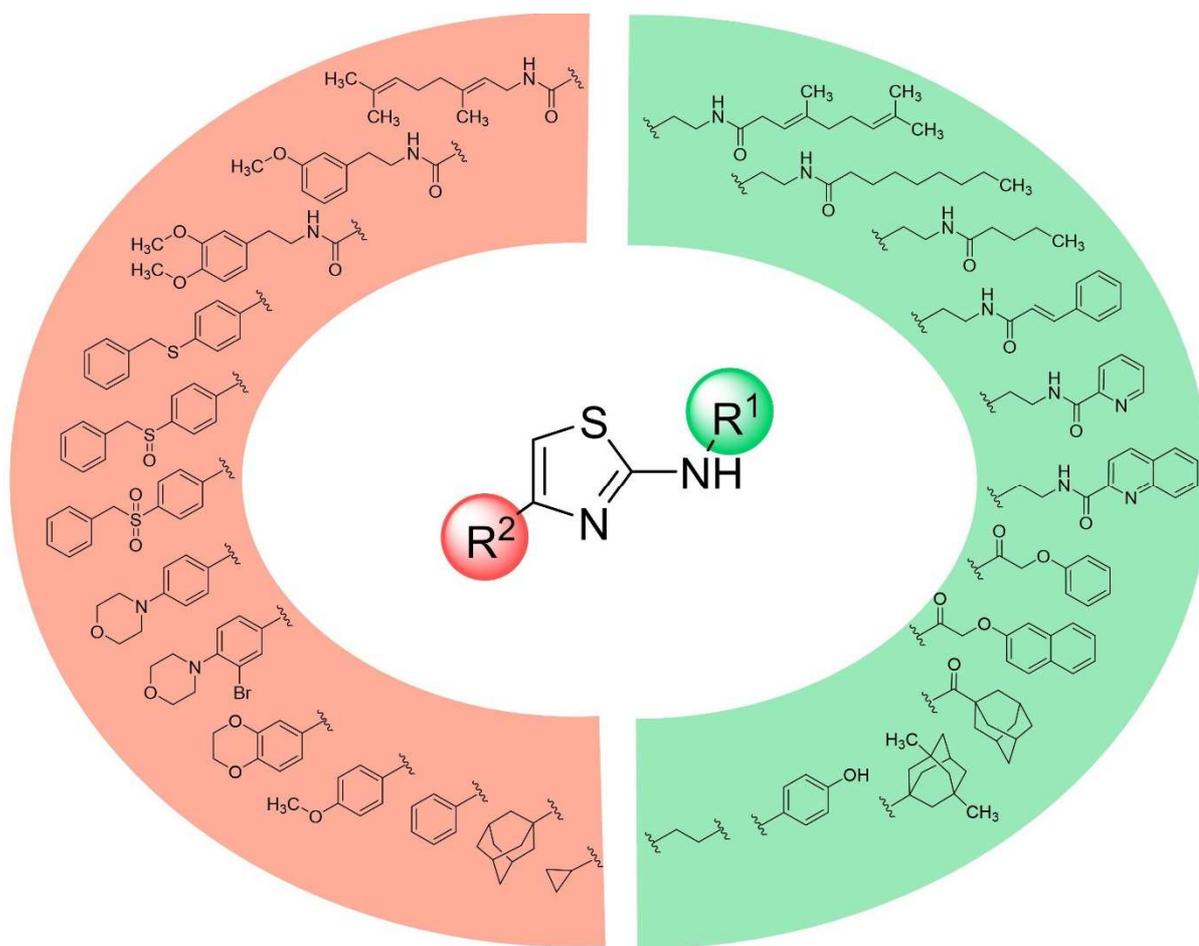
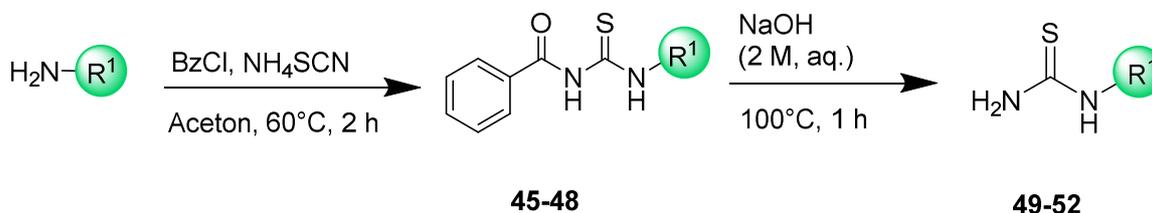


Abbildung 39: Übersicht der 2-Aminothiazol-Grundstrukturen.

3.2.2.1 Darstellung der Thioharnstoffe

Zur Darstellung von 2-Aminothiazolen wurden bereits zahlreiche Methoden publiziert. Auch Reaktionen, in denen der Thioharnstoff *in situ* generiert wird und die Bildung des Heterozyklus als Eintopf-Synthese dargestellt wird, sind beschrieben.¹²² Die Synthese von Thioharnstoff-Building-Blocks ist jedoch ohne Aufreinigung möglich und führte in Vorversuchen zu höheren Ausbeuten als die Eintopf-Synthesen. Daher waren sie in dieser Arbeit Mittel der Wahl. Der Mechanismus der Darstellung von Thioharnstoffen, die bereits den Rest R^1 tragen, startet mit der Generierung von Benzoylthiocyanat aus Ammoniumthiocyanat und Benzoylchlorid (Schema 20). Die anschließende Zugabe von R^1 -substituiertem Amin lieferte den gewünschten *N*-substituierten Benzoylthioharnstoff (**45-48**). Durch Erhitzen in Natronlauge und Fällen mit Salzsäure konnte der *N*-substituierte Thioharnstoff (**49-52**) gewonnen werden.¹²³ Im sauren wurde zudem die entstandene

Benzoessäure gefällt, die anschließend mit Diethylether herausgewaschen werden konnte. Die Ausbeuten waren hier im guten bis sehr guten Bereich. Eine Ausnahme bildete der Thioharnstoff des Boc-geschützten Ethylendiamins, der aufgrund seiner moderaten Wasserlöslichkeit und Säurelabilität nur mit einer Ausbeute von 24% gewonnen werden konnte (Schema 20).



45, 49: R¹ = 1,2-Ethylendiaminyl (bifunktionale Modifizierung), 1. 74%, 2. 75%

46, 50: R¹ = 1-Boc-2-Ethylendiaminyl, 1. 66%, 2. 24%

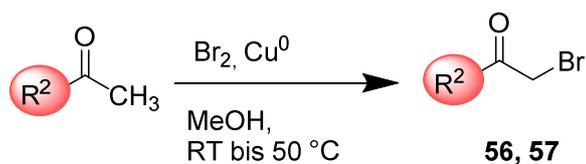
47, 51: R¹ = 1-Memantinyll, 1. 79%, 2. 30%

48, 52: R¹ = 4-Hydroxyphenyl, 1. 78%, 2. 33%

Schema 20: Darstellung der Thioharnstoff-Derivate.

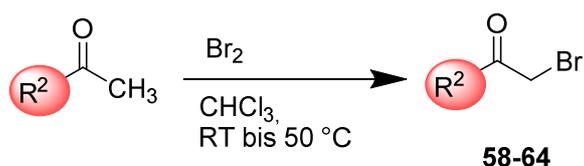
3.2.2.2 Bromierung von Ketonen in α -Position

Die α -Bromketone (**56-64**, Schema 21) als zweiter Reaktionspartner in der Hantzsch-Thiazol-Synthese konnten aus der Bromierung von kommerziell verfügbaren Ketonen hergestellt werden. Um einen radikalischen Mechanismus, der zu Nebenprodukten führt sowie eine Zweitsubstitution zu vermeiden, wurde bei der Durchführung streng darauf geachtet, das elementare Brom tropfenweise und verdünnt zuzugeben, sowie die Tropfgeschwindigkeit an die Reaktionsgeschwindigkeit anzupassen. Für aliphatische Ketone konnte die Zugabe einer katalytischen Menge Kupferpulvers eine schnellere Reaktion sowie höhere Ausbeuten generieren. Die Reaktionsbedingungen sind in Schema 21 aufgeführt.^{124,125}



56: R² = 1-Adamantanyl, quant.

57: R² = 1-Cyclopropyl, 59%



58: R² = 4-Methoxyphenyl, 63%

59: R² = 2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl, 59%

60: R² = 4-(Benzylthio)phenyl, quant.

61: R² = 4-(Benzylsulfinyl)phenyl, 93%

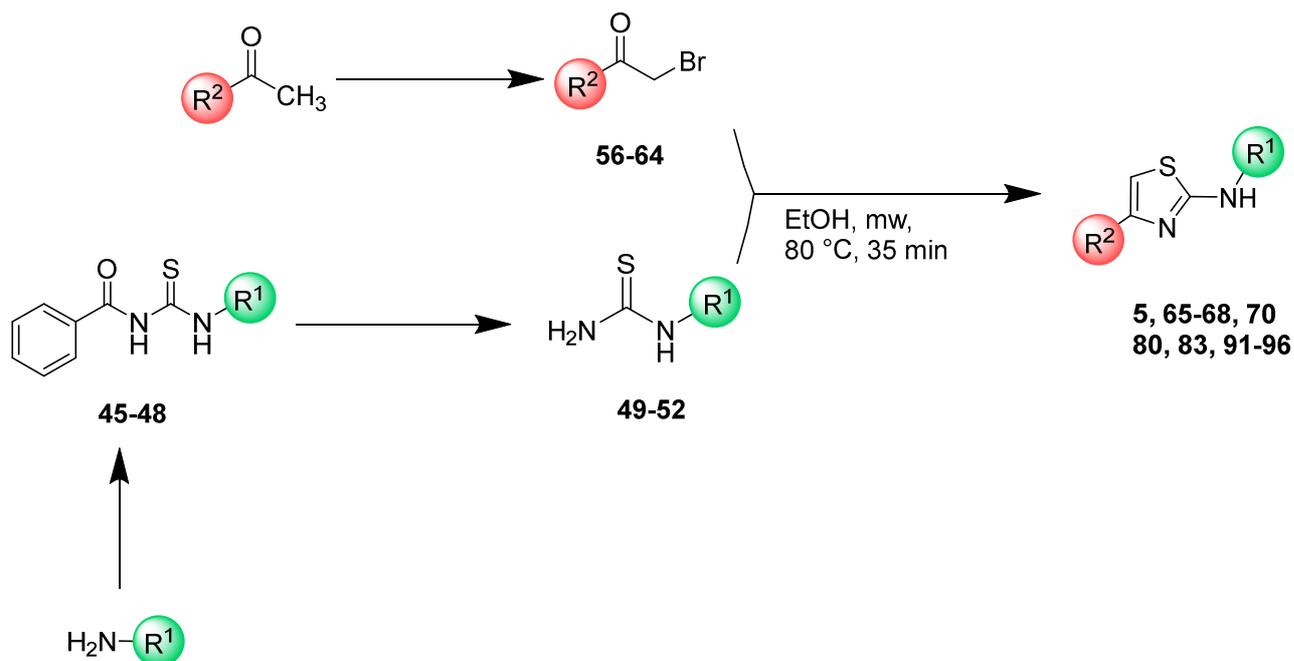
62: R² = 4-(Benzylsulfonyl)phenyl, quant.

63: R² = 4-(Piperazin-1-yl)phenyl, 41%

64: R² = 3-Brom-4-morpholinophenyl, 33%

Schema 21: Bromierung aliphatischer (**56, 57**) und aromatischer (**58-64**) Ketone.

Da in dieser Arbeit nur 2-Aminothiazol-Derivate synthetisiert wurden, die keinen Substituenten an Position 5 tragen, handelt es sich bei allen verwendeten Ketonen um Methylketon- bzw. Acetophenon-Derivate. Schema 22 zeigt die zusammengefasste Route zur Synthese von 2-Aminothiazolen nach Hantzsch, die in dieser Arbeit verwendet wurde. Zur Verkürzung der Reaktionszeit und Einsparung von Lösungsmittel wurde die Thiazol-Synthese mit Hilfe von Mikrowellen-Strahlung durchgeführt.⁷⁷



45, 49: $\text{R}^1 = 1,2\text{-Ethylendiaminyl}$ (bifunktionale Modifizierung)

46, 50: $\text{R}^1 = 1\text{-Boc-2-Ethylendiaminyl}$

47, 51: $\text{R}^1 = 1\text{-Memantanyl}$

48, 52: $\text{R}^1 = 4\text{-Hydroxyphenyl}$

56: $\text{R}^2 = 1\text{-Adamantanyl}$

57: $\text{R}^2 = 1\text{-Cyclopropyl}$

58: $\text{R}^2 = 4\text{-Methoxyphenyl}$

59: $\text{R}^2 = 2,3\text{-Dihydrobenzo}[b][1,4]\text{dioxin-6-yl}$

60: $\text{R}^2 = 4\text{-(Benzylthio)phenyl}$

61: $\text{R}^2 = 4\text{-(Benzylsulfinyl)phenyl}$

62: $\text{R}^2 = 4\text{-(Benzylsulfonyl)phenyl}$

63: $\text{R}^2 = 4\text{-(Piperazin-1-yl)phenyl}$

64: $\text{R}^2 = 3\text{-Brom-4-morpholinophenyl}$

5: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$

65: $\text{R}^2 = 1\text{-Adamantanyl}$

66: $\text{R}^2 = \text{Phenyl}$

67: $\text{R}^2 = 1\text{-Cyclopropyl}$

68: $\text{R}^2 = 4\text{-Methoxyphenyl}$

70: $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2$, $\text{R}^2 = 1\text{-Adamantanyl}$

80: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 1\text{-Adamantanyl}$

83: $\text{R}^1 = 1\text{-Memantanyl}$, $\text{R}^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$

91: $\text{R}^2 = 2,3\text{-Dihydrobenzo}[b][1,4]\text{dioxin-6-yl}$

92: $\text{R}^2 = 4\text{-(Benzylthio)phenyl}$

93: $\text{R}^2 = 4\text{-(Benzylsulfinyl)phenyl}$

94: $\text{R}^2 = 4\text{-(Benzylsulfonyl)phenyl}$

95: $\text{R}^2 = 4\text{-Morpholinophenyl}$

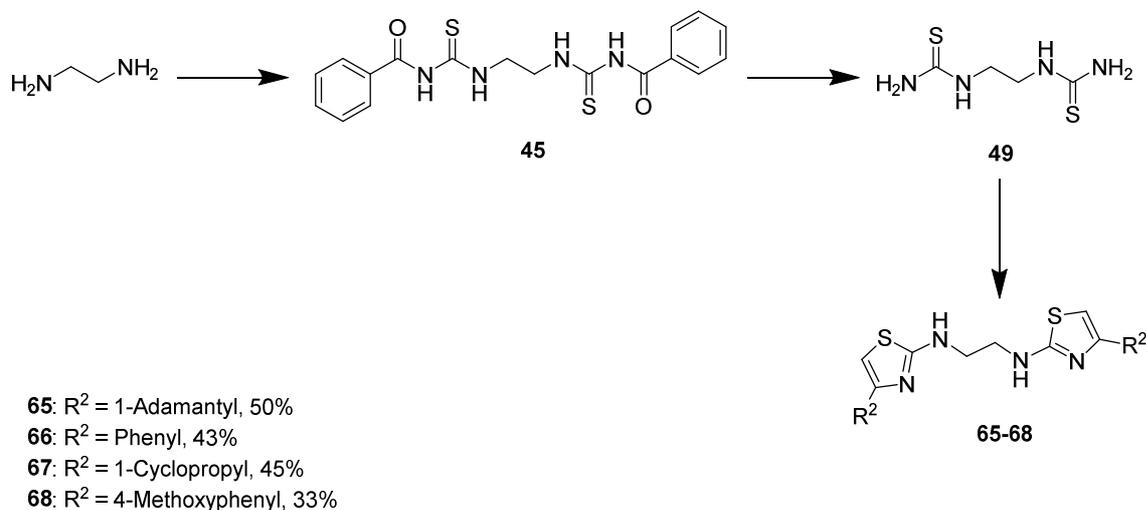
96: $\text{R}^2 = 4\text{-(3-Brom-4-morpholinophenyl)}$

Schema 22: Syntheschema der 2-Aminothiazol-Derivate.

3.2.2.3 Synthese symmetrischer Thiazol-Dimer-Derivate mit Ethylendiamin-Partialstruktur

Die Darstellung symmetrischer Thiazol-Dimere mit Ethylen-Linker (**65-68**) erforderte zunächst die Synthese des bivalenten Thioharnstoffs aus Ethylendiamin (**49**). Die Strategie folgt hierbei

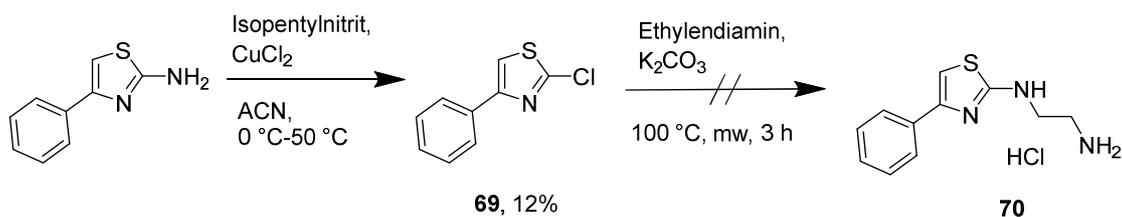
dem in Kapitel 3.2.2.1 beschriebenem Schema. Darauf folgend wurde eine Hantzsche Thiazol-Synthese mit zwei Äquivalenten des α -Bromketons durchgeführt (Schema 23).



Schema 23: Darstellung symmetrischer Thiazol-Dimer-Derivate mit 1,2-Ethylendiamin-Partialstruktur.

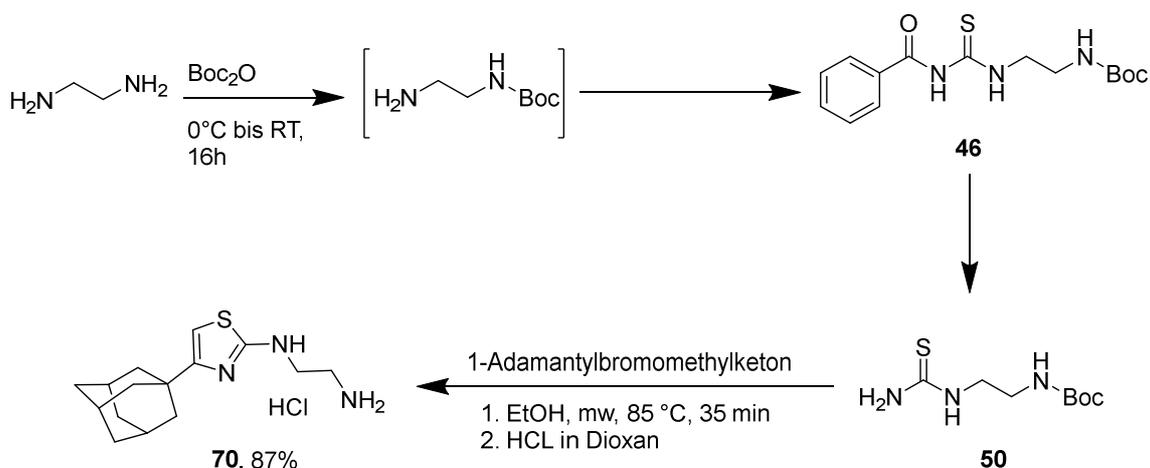
3.2.2.4 Darstellung von acylierten 2-Aminothiazol-Derivaten

Zur Darstellung von 2-Aminothiazol-Derivaten mit acylierter Ethylendiamin-Partialstruktur wurden zunächst Testreaktionen^{77,126} zur Identifizierung der geeignetsten Syntheseroute durchgeführt. Die zunächst angestrebte Route wurde mit 2-Amino-4-phenylthiazol erprobt. Die Amino-Funktion wurde diazotiert und nach Abspaltung von Stickstoff mit Kupfer(II)chlorid halogeniert. Aus dieser Reaktion konnten nur 12% der theoretischen Ausbeute isoliert werden und zusätzlich das 2,5-dichlorierte Nebenprodukt. Anschließend sollte eine nukleophile Substitution am Aromaten in Position 2 mit einem Überschuss Ethylendiamins das gewünschte Zwischenprodukt liefern. Da die letzte Reaktion jedoch kein Produkt lieferte und Ausbeute der vorangegangenen Chlorierung sehr niedrig war, wurde eine alternative Strategie zur Synthese der gewünschten Zielverbindungen getestet (Schema 24).



Schema 24: Darstellung des Zwischenprodukts **70** (I).

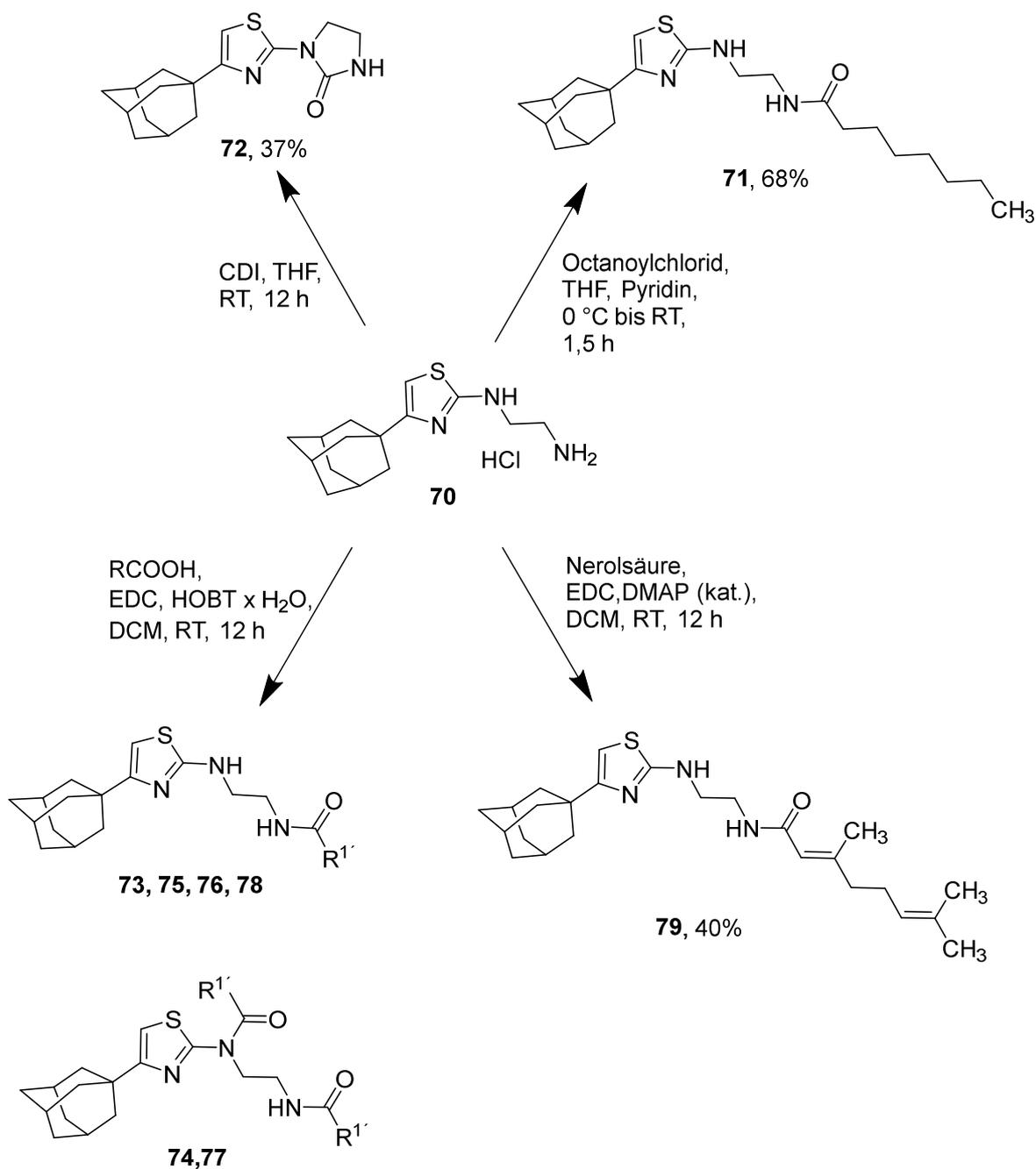
Die zielführende Strategie startete mit der einfachen Einführung einer Boc-Schutzgruppe in Ethylendiamin und der anschließenden Darstellung des Thioharnstoffs der freien Aminogruppe (Schema 24). Die sich anschließende Mikrowellen-gestützte Thiazol-Synthese lieferte durch die Entstehung von HBr ein Gemisch aus Boc-geschütztem und Boc-entschütztem Produkt und wurde ohne Aufreinigung der vollständigen Boc-Entschützung durch einen Überschuss von HCl in Dioxan unterzogen, die das Hydrochlorid-Salz des Zwischenprodukts (**70**) lieferte. (Schema 25).¹²⁷



Schema 25: Darstellung des Zwischenprodukts **70** (II).

Das Zwischenprodukt (**70**) konnte nun in verschiedene Richtungen derivatisiert werden. Das freie primäre Amin wurde in unterschiedlichen Acylierungs-Reaktionen mit unterschiedlichen Säure-Komponenten umgesetzt. Durch die Umsetzung mit Octanoylchlorid unter den bereits in Kapitel 3.1.3 dargestellten Reaktionsbedingungen¹¹⁴ konnte die Zielverbindung (**71**) in 68% Ausbeute erhalten werden. Für die weiteren Acylierungs-Reaktionen wurde nicht mit dem Säurechlorid, sondern mit Kupplungsreagenzien gearbeitet. Der erste Versuch war die Aktivierung der Carbonsäure mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI)¹²⁸, welches jedoch nicht in der Lage war Zimtsäure unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen zu aktivieren. Stattdessen konnte der zweifache nukleophile Angriff des endständigen Amins sowie der Aminogruppe des Thiazols beobachtet werden und das zyklisierte Produkt (**72**) isoliert werden. Für die Umsetzung mit Zimtsäure, 2-Chinolincarbonsäure, Valeriansäure und Picolinsäure zu einfach bzw. zweifach acylierten Derivaten (**73-78**) wurde das Kupplungsreagenzien-System aus 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (HOBT-Hydrat) verwendet.¹²⁹ Hierbei findet zunächst eine Aktivierung der Carbonsäure mit

EDC statt, dessen Produkt sich in den HOBt-Aktivester umwandelt, welcher dann vom entsprechenden Amin nukleophil angegriffen wird. Eine einfache Acylierung am endständigen Amin konnte erreicht werden, indem dieses vorgelegt und das aktivierte Carbonsäure-Derivat zugetropft wurde. Der HOBt-Ester der Nerolsäure stellte sich als sehr stabil heraus und konnte als Hauptprodukt der Reaktion sogar durch säulenchromatographische Reinigung isoliert werden. Daher wurde die Reaktion mit katalytischen Mengen 4-DMAP statt HOBt wiederholt und lieferte das gewünschte Produkt in moderaten Ausbeuten(**79**) (Schema 26).¹³⁰

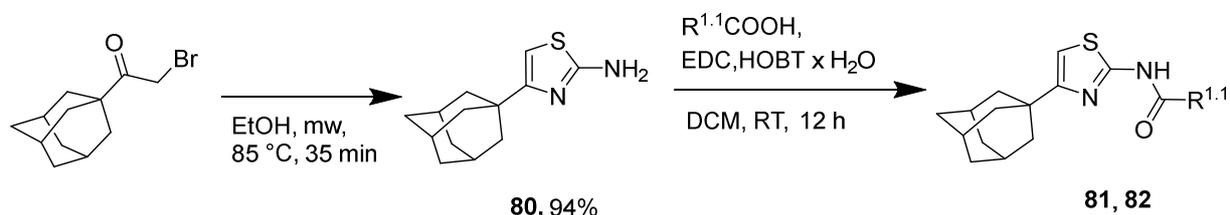


- 73:** R^{1'} = (*E*)-prop-1-en-1-ylbenzyl, 46%
74: R^{1'} = (*E*)-prop-1-en-1-ylbenzyl, 15%
75: R^{1'} = Pentanyl, 25%
76: R^{1'} = Picolinyl, 50%
77: R^{1'} = Picolinyl, 25%
78: R^{1'} = Chinolin-2-yl, 82%

Schema 26: Darstellung der 2-Aminothiazol-Derivate mit acylierter Ethylendiamin-Partialstruktur ausgehend von Synthon **70**.

Um 2-Aminithiazol-Derivate herzustellen, deren 2-Amino-Funktion acyliert ist, wurde 4-Adamantyl-2-Aminothiazol (**80**) aus 1-Adamantylbrommethylketon und Thioharnstoff unter

bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen hergestellt (Kapitel 3.2.1). Im nächsten Schritt wurden erneut unter Einsatz der Kupplungsreagenzien EDC und HOBT die Amide **81** und **82** gebildet (Schema 27).



81: R^{1.1} = Ethoxy-2-naphtyl, 44%

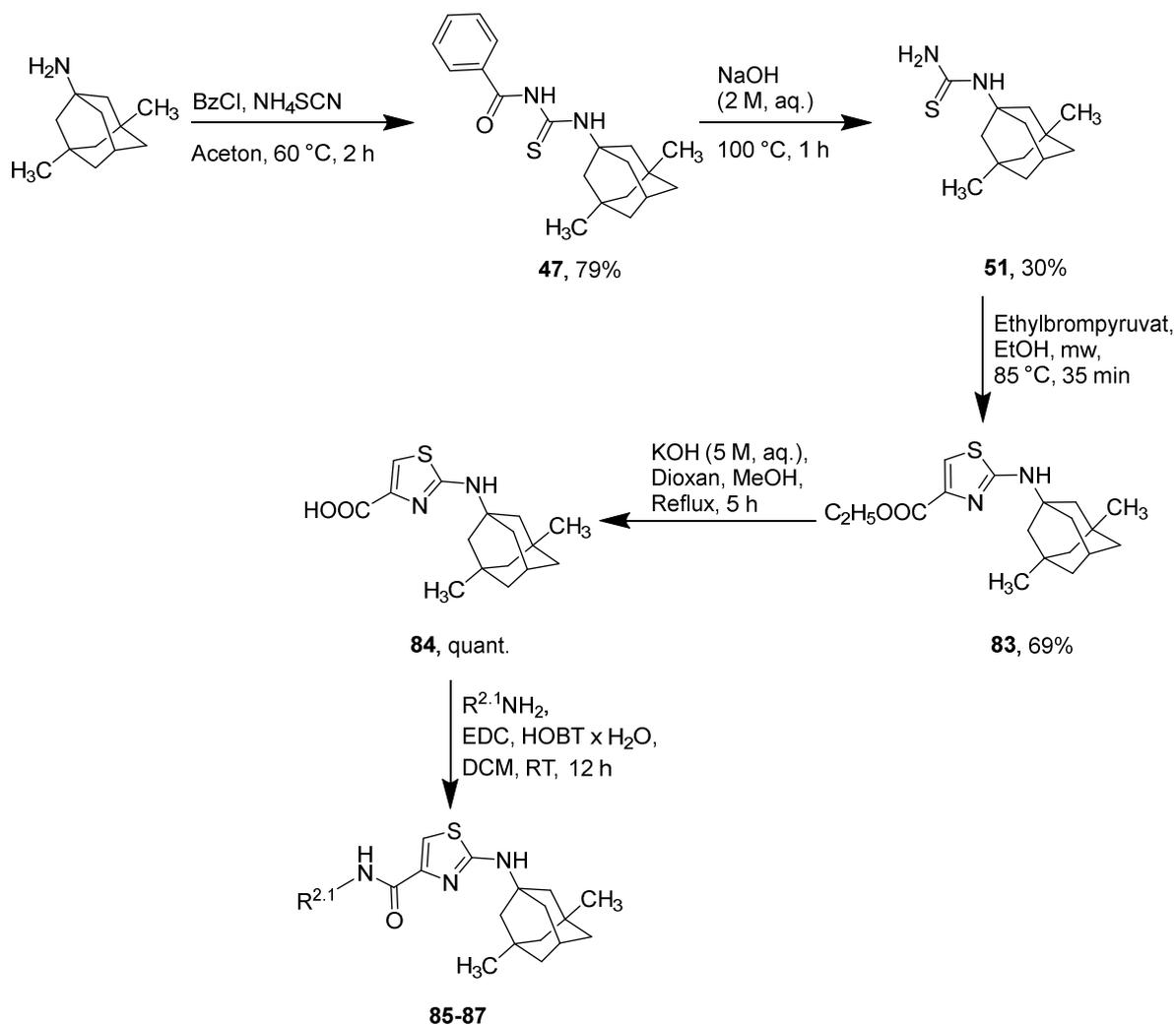
82: R^{1.1} = Ethoxyphenyl, 68%

Schema 27: Darstellung der acylierten 4-Adamantyl-2-Aminithiazol-Derivate.

3.2.2.5 Darstellung invers substituierter 2-Aminothiazol-Derivate

Es sollten ebenfalls Derivate hergestellt werden, die keine Ethylendiamin-Struktur enthalten und dessen Thiazol-Element an der 2-Aminogruppe mit einem sterisch anspruchsvollen Rest verbunden ist. In diesem Fall wurde der Adamantyl- gegen den sperrigeren Memantin-Rest ersetzt. Memantin wurde dazu zu seinem Thioharnstoff umgesetzt und mit Ethyl-2-Brompyruvat zum 2-Aminothiazol zyklisiert (**83**). Nach Spaltung des Ethylesters (**84**) wurde die Carbonsäure erneut mit EDC und HOBT aktiviert und mit verschiedenen Aminen (Geranylamin, 2-(3-Methoxyphenyl)ethan-1-amin, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethan-1-amin) zu den acylierten Zielverbindungen (**85-87**) umgesetzt (Schema 28).

Synthetischer Teil



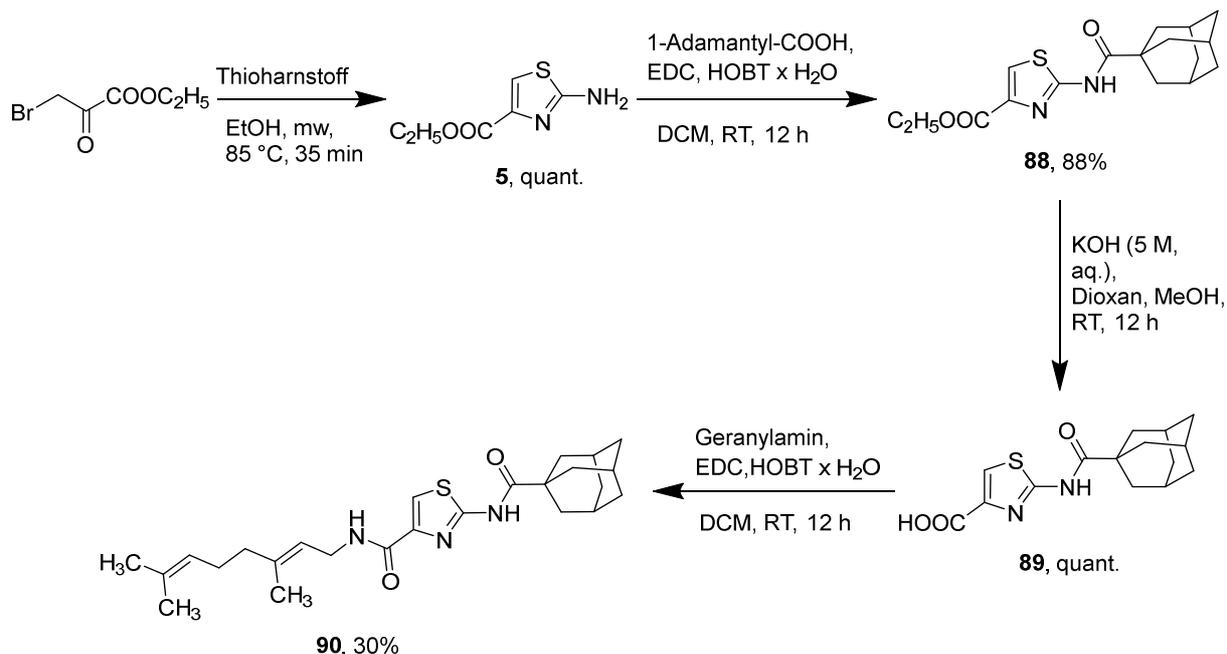
85: $\text{R}^{2.1}$ = Geranyl, 14%

86: $\text{R}^{2.1}$ = 3-Methoxyphenethyl, 82%

87: $\text{R}^{2.1}$ = 3,4-Dimethoxyphenethyl, 58%

Schema 28: Darstellung der invers substituierten 2-Aminothiazol-Derivate.

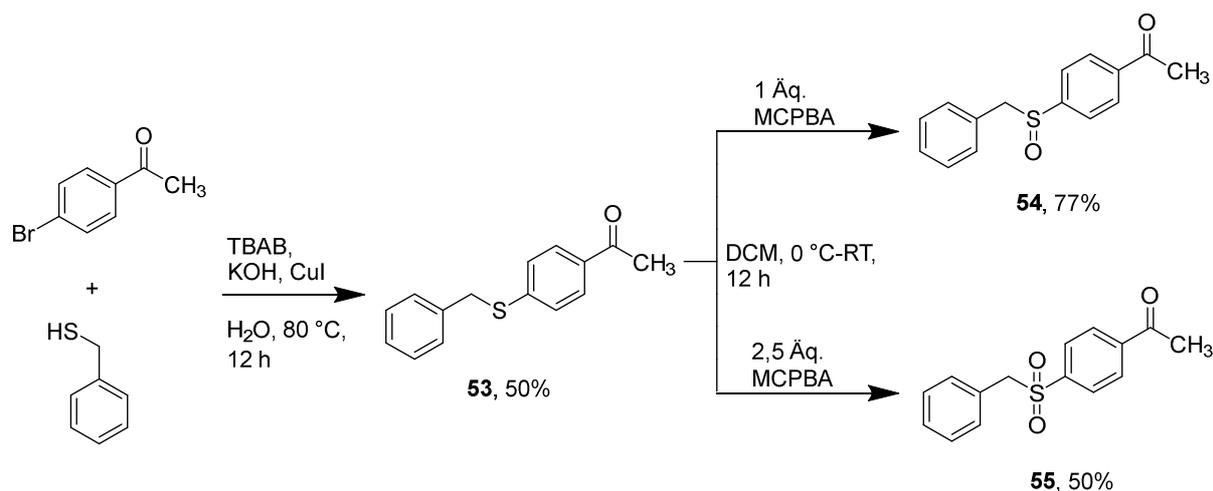
Außerdem wurde ein Derivat hergestellt, bei dem die Verbindung zwischen 2-Aminothiazol und Adamantyl-Element über ein Amid (**90**) erfolgt. Das bereits in Kapitel 3.1.1 vorgestellte Thiazol-Derivat (**5**) wurde mit Adamantancarbonsäure unter Zugabe von EDC und HOBT acyliert. Anschließend wurde der Syntheseroute aus Schema 28 gefolgt, mit Ausnahme der Esterspaltung, die aufgrund der Anwesenheit des Amids bei Raumtemperatur durchgeführt wurde (Schema 29.)



Schema 29: Darstellung der Verbindung **90**.

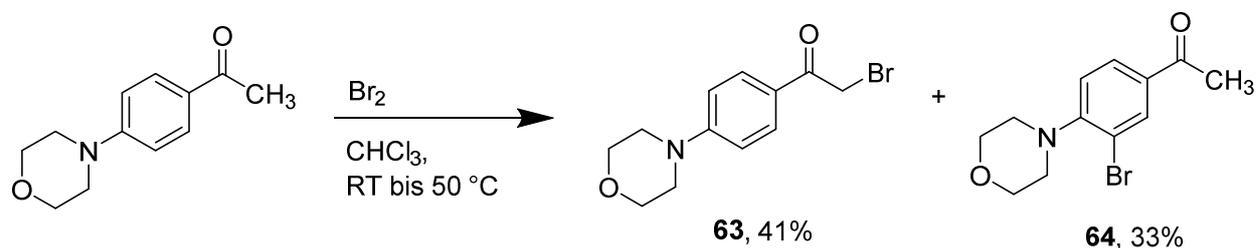
3.2.2.6 Darstellung von 2-Aminothiazolen mit phenolischer Partialstruktur

Die Derivatisierung der Leitstruktur SKI-II sollte den Einfluss der lipophilen Region auf die biologische Aktivität der Verbindungen untersuchen. Dazu wurden in Anlehnung an Congdon *et al.*¹³¹ sechs Derivate mit unterschiedlichen Substitutionen in Position 4 des Thiazolrings hergestellt. Der Substituent an Position 2 des 2-Aminothiazols wurde wie in der Leitstruktur mit einem Phenol beibehalten. Zur Untersuchung verschiedener schwefelhaltiger Gruppen wurde ein Thioether-Derivat (**53**) aus Benzylmercaptan und 4'-Brombenzophenon im Rahmen einer S_NAr und mit Hilfe des Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) in Wasser synthetisiert. Dieses wurde sowohl direkt bromiert und zum entsprechenden 2-Aminothiazol umgesetzt als auch mit verschiedenen Äquivalenten des Oxidationsmittels *m*-Chlorperbenzoesäure zum Sulfon (**54**) und Sulfoxid (**55**) umgesetzt. Das Sulfon, das als Racemat belassen wurde, und das Sulfoxid wurden ebenfalls bromiert (Kapitel 3.2.2.2) und zu Zielverbindungen reagiert (Schema 30).



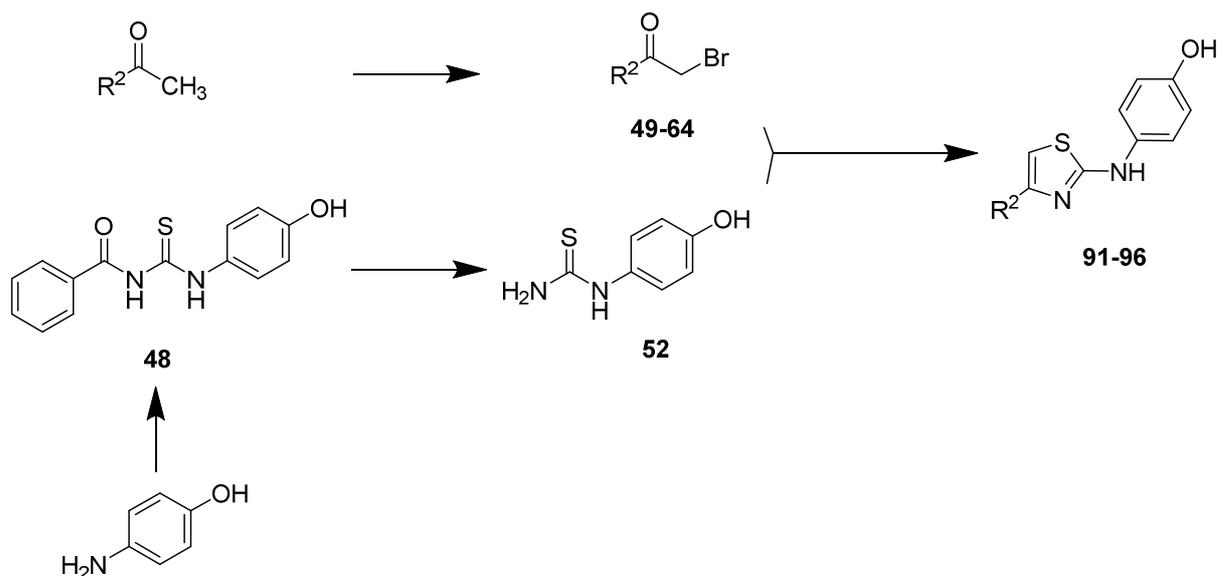
Schema 30: Synthese der Thioether- (**53**), Sulfoxid- (**54**) und Sulfon-Partialstruktur (**55**).

Bei der Bromierung des *N*-Phenylmorpholin-Derivats konnte zusätzlich ein am Aromaten halogeniertes Nebenprodukt (**64**) isoliert werden, dass auf einen zumindest kurzweiligen Überschuss an Brom in der Reaktion hindeutet. Auch dieses Derivat wurde anschließend in α -Stellung bromiert und mit 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff umgesetzt (Schema 31).



Schema 31: Bromierung von 1-(4-Morpholino)acetophenon.

Schema 32 zeigt die zusammengefasste Synthese der SKI-II-Analoga ausgehend vom Keton und *o*-Aminophenol.



- 91** : R^2 = 2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl, 43%
92: R^2 = 4-(Benzylthio)phenyl, 71%
93: R^2 = 4-(Benzylsulfinyl)phenyl, 64%
94: R^2 = 4-(Benzylsulfonyl)phenyl, 78%
95: R^2 = 4-Morpholinophenyl, 75%
96: R^2 = 4-(3-Brom)-4-morpholinophenyl, 32%

Schema 32: Darstellung der 2-Aminothiazol-Derivate mit phenolischer Partialstruktur (SKI-II-Derivate).

3.2.3 4-Hydroxythiazole als 5-LO-Inhibitoren

Die Modifikationen am 4-Hydroxythiazol nach Vorbild der Leitstruktur ST-1748 betreffen hauptsächlich die Regionen R^1 und R^3 . In der R^1 -Region sollten sowohl weitere Elektronenziehende Gruppen, als auch aliphatische Reste unterschiedlicher Größe eingeführt werden und eine Veränderung des konjugierten Systems vorgenommen werden. Des Weiteren sollte die Position der Methoxygruppe am Rest R^3 , ein Fehlen dieser und die Einführung einer Benzodioxan-Struktur mit zwei aromatischen Ether-Einheiten vorgenommen werden, um den Einfluss des mesomeren Effekt des Substituenten auf die inhibitorische Potenz der Substanzen zu untersuchen. Auch der Austausch der aromatischen Untereinheit gegen eine Methylgruppe und ein invers substituiertes Derivat der Leitstruktur sollten synthetisiert werden. Zur Abklärung der Notwendigkeit der freien Hydroxy-Gruppe in Position 4 des Thiazolrings zur Erhaltung der biologischen Aktivität wurde diese methyliert. Auch eine Verschiebung des R^3 -

Rests an diese Position diene der Aufstellung erster Struktur-Wirkungs-Beziehungen (Abb. 40).

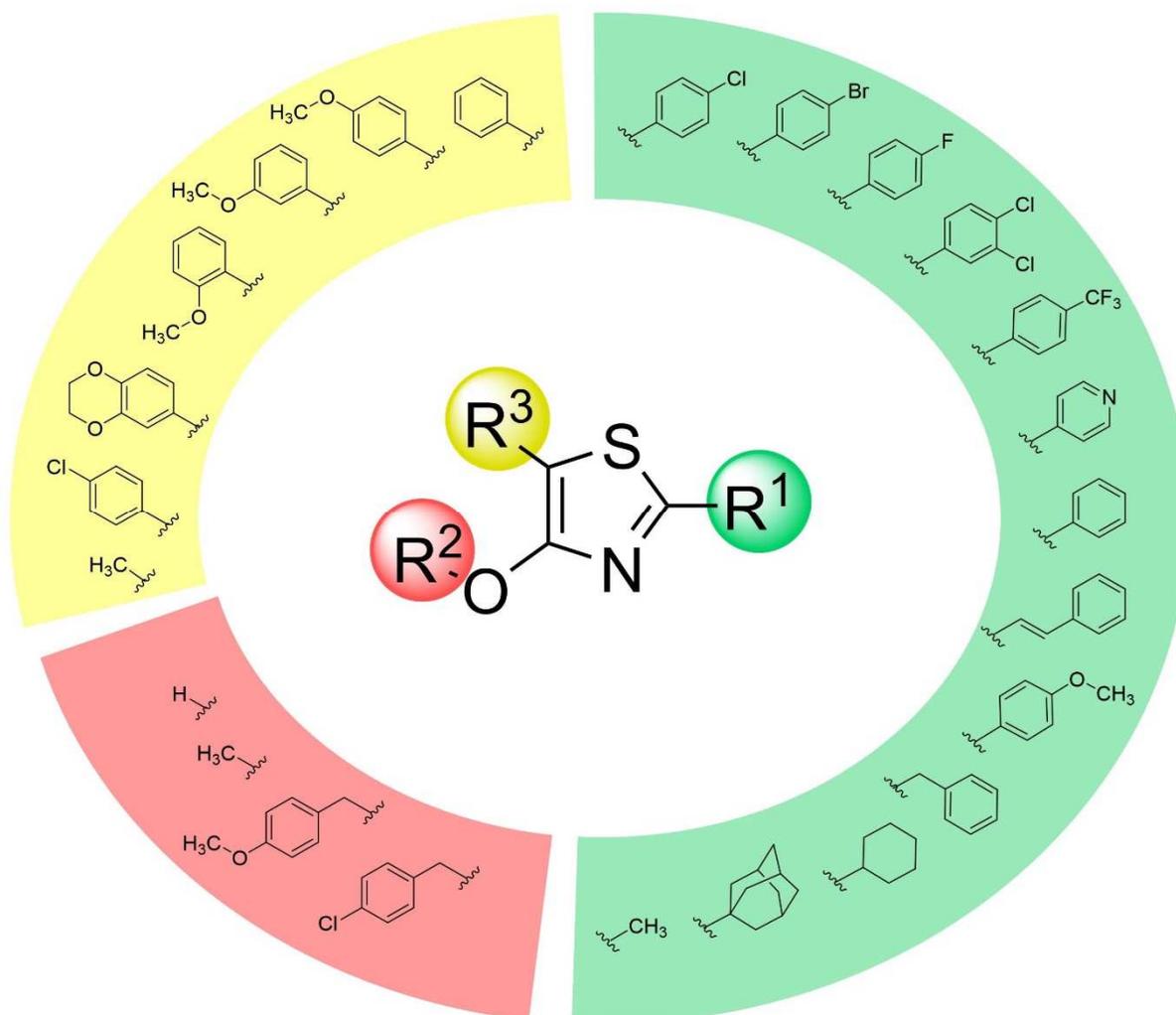
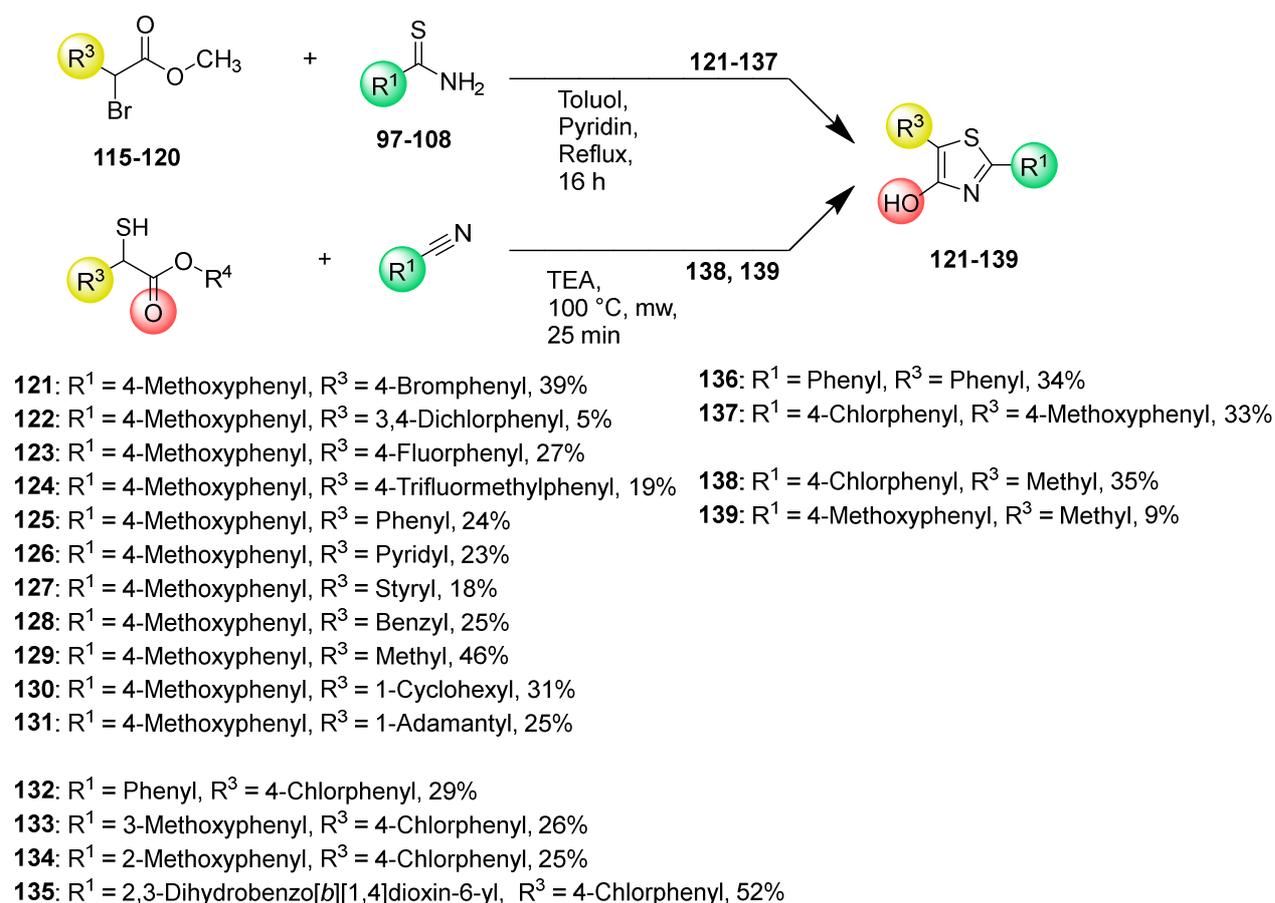


Abbildung 40: Übersicht über die Modifikationen am 4-Hydroxythiazol-Element.

3.2.3.1 Allgemeine Synthesekonzepte zur Darstellung von 4-Hydroxythiazolen

Die Darstellung der 4-Hydroxythiazol-Derivate erfolgte nach zwei verschiedenen Syntheserouten (Schema 33). Die Mehrheit der Derivate wurde nach der Hantzsch-Thiazol-Synthese aus einem Thioamid und einer entsprechenden α -Bromcarbonsäure hergestellt. Für die Derivate mit Methylgruppe in Position 5 und alkylierter Hydroxy-Funktion in Position 4 des Rings, wurde eine Synthesestrategie aus Thiomilchsäure und dem entsprechend

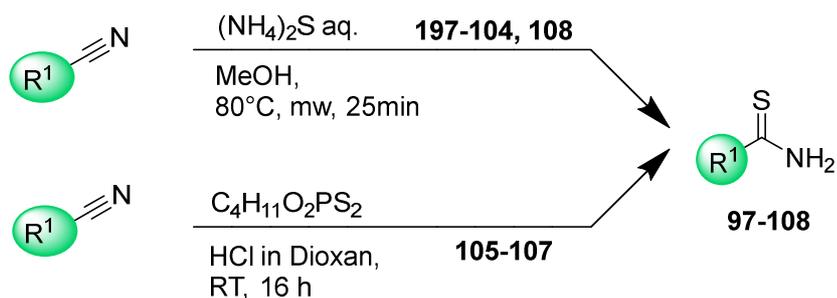
substituierten Benzimidazol verwendet.¹³² Beide Strategien werden mit jeweiligen Reaktionsbedingungen in Schema Schema 33 aufgeführt. Der Reaktionsverlauf konnte mittels Dünnschichtchromatographie auch bei der Bildung vieler Nebenprodukte aufgrund der charakteristischen Fluoreszenz der gewünschten Produkte bei 254 nm und 365 nm eindeutig beobachtet werden.



Schema 33: Syntheserouten zur Darstellung von 4-Hydroxythiazolen.

3.2.3.2 Darstellung von Thioamiden

Die Darstellung der Thioamide musste über verschiedene Reaktionswege erfolgen. Während alle aromatischen Nitrile Mikrowellen-unterstützt mit wässriger Ammoniumsulfid-Lösung in die Thioamide (**97-104**, **108**) überführt werden konnten¹³³, zeigten die aliphatischen Nitrile unter diesen Reaktionsbedingungen keine wesentliche Umsetzung. Daher wurden die aliphatischen Thioamide (**105-107**) durch Umsetzung des Nitrils mit *O*-*O*'-Diethyldithiophosphat in HCl in Dioxan hergestellt (Schema 34).¹³⁴



97: R¹ = 4-Bromphenyl, 79%

98: R¹ = 4-Chlorphenyl, quant.

99: R¹ = 3,4-Dichlorphenyl, 65%

100: R¹ = 4-Fluorphenyl, 75%

101: R¹ = 4-Trifluormethylphenyl, 71%

102: R¹ = Phenyl, 87%

103: R¹ = Pyridyl, 68%

104: R¹ = Stiryly, 69%

108: R¹ = 4-Methoxyphenyl, 85%

105: R¹ = Benzyl, 67%

106: R¹ = 1-Adamantyl, 58%

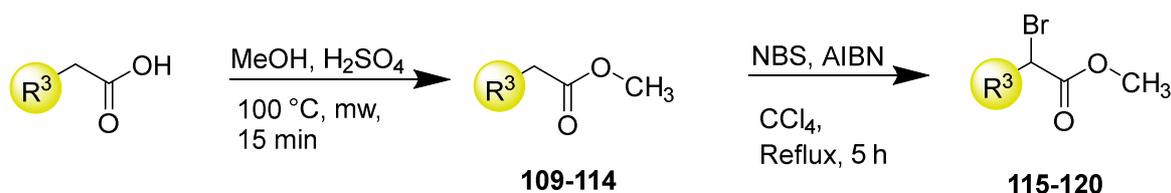
107: R¹ = 1-Cyclohexyl, 61%

Schema 34: Darstellung der Thioamide.

Aromatische Thioamide, die stark Elektronenziehende Gruppen enthielten, lieferten in der Thiazol-Synthese aufgrund der herabgesetzten Nucleophilie des Schwefels geringere Ausbeuten. Die geringste Ausbeute mit 7% konnte für 3,4-Dichlorthioamid bei der Reaktion zu Verbindung **122** beobachtet werden.

3.2.3.3 Darstellung von α -Bromestern

Die α -Bromcarbonsäuren (**115-120**) wurden durch eine Wohl-Ziegler-Bromierung dargestellt, da es sich ausschließlich um aromatische R³-Substituenten und somit um eine benzyliche Position handelte. Aufgrund des radikalischen Mechanismus wurde Azobis(isobutyronitril) (AIBN) als Radikalstarter verwendet (Schema 35).¹³⁵

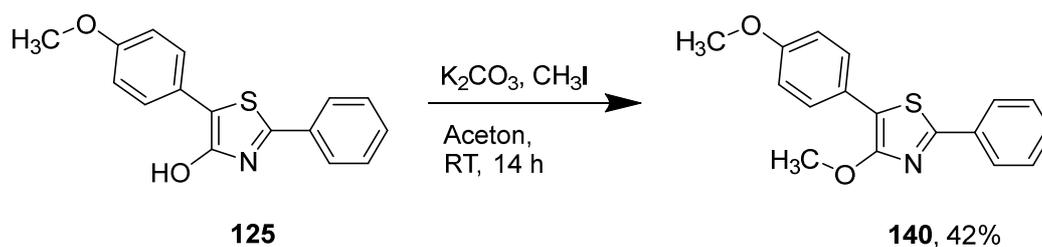


- 109, 115:** $\text{R}^3 = 4\text{-Methoxyphenyl}$, 1. 90%, 2. 92%
110, 116: $\text{R}^3 = 3\text{-Methoxyphenyl}$, 1. quant., 2. 88%
111, 117: $\text{R}^3 = 2\text{-Methoxyphenyl}$, 1. 83%, 2. 81%
112, 118: $\text{R}^3 = 2,3\text{-Dihydrobenzo}[b][1,4]\text{dioxin-6-yl}$, 1. 92%, 2. 87%
113, 119: $\text{R}^3 = \text{Phenyl}$, 1. quant., 2. 86%
114, 120: $\text{R}^3 = 4\text{-Chlorphenyl}$, 1. quant., 2. 91%

Schema 35: Darstellung der α -Bromester.

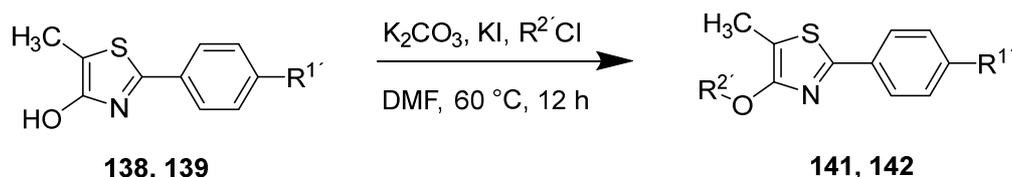
3.2.3.4 Alkylierung der 4-Hydroxygruppe des Thiazolrings

Zur Alkylierung der 4-Hydroxygruppe wurden Williamson Ether-Synthesen durchgeführt, für die zwei unterschiedliche Reaktionsbedingungen angelegt wurden. Die Methylierung konnte direkt mit Methyljodid und Kaliumcarbonat als Hilfsbase in Aceton erfolgen (Schema 36). Die zu erwartenden Nebenprodukte, ein am Schwefel methyliertes ringgeöffnetes Produkt und die kationische am Stickstoff methylierte Verbindung, wurden aufgrund geringer Mengen nicht isoliert und charakterisiert.



Schema 36: Methylierung der 4-Hydroxyfunktion des Thiazolrings.

Für die Alkylierung dieser Position mit Alkylchloriden wurde zur Reaktivitätssteigerung ein Austausch des aliphatischen Chlorids mit Kaliumiodid analog eines Finkelstein-Austauschs durchgeführt. Aufgrund der besseren Löslichkeit wurde Dimethylformamid (DMF) statt Aceton als Lösungsmittel verwendet (Schema 37).



141: R^{1'} = 4-Chlorphenyl, R^{3'} = 4-Methylphenyl, 24%

142: R^{1'} = 4-Methylphenyl, R^{3'} = 4-Chlorphenyl, 19%

Schema 37: Alkylierung der 4-Hydroxygruppe des Thiazolrings.

3.2.3.5 4-Hydroxythiazole als Fluoreszenz-Liganden

Fluoreszenz-Liganden sind nützliche pharmakologische Tools zur Charakterisierung verschiedener Zielstrukturen. Im Rahmen der Enzym-Inhibitoren können sie nicht nur zur Assay-Entwicklung genutzt werden, sondern auch zum Labeling des Zielenzym in Zellen und Geweben und somit um weitere Einblicke in die Lokalisation dieser in der Zelle und im Organismus zu gewinnen.¹³⁶

Bei der Auswahl des geeigneten Fluorophors kommt es sowohl auf die Fluoreszenz-Intensität (Quanten-Ausbeute) als auch auf das Absorptions- und Emissionsspektrum an. Ein großer Stokes-Shift ist aufgrund der geringeren Störanfälligkeit ebenfalls bevorzugt. Zusätzlich muss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Gesamt-Moleküls geachtet werden, um weder die Affinität, noch die Selektivität oder Membrangängigkeit der Liganden zu beeinflussen.^{137,138}

Das 4-Hydroxythiazol-Strukturlement ist ein bekanntes Fluorophor, dessen Eigenschaften maßgeblich durch die Substituenten an 2-Position und die Veretherung der Hydroxygruppe an 4-Position beeinflusst werden.¹³⁹ Da es sich hierbei auch um das postulierte Pharmakophor der 5-LO-Inhibitoren nach Vorbild der Leitstruktur ST-1748 handelt, müssen diese Substanzen nicht zusätzlich mit einem Fluorophor gelabelt werden. Somit können weder die pharmakodynamischen, noch die pharmakokinetischen Eigenschaften durch die mögliche Verknüpfung mit einem weiteren Strukturelement verändert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden einige 5-LO-Inhibitoren mit 4-Hydroxythiazol-Kern absorptions- und emissionsspektroskopisch untersucht, um deren Eignung als Fluoreszenz-Liganden dieses Enzyms zu beurteilen. Die Absorptions- und Emissionsspektren aller vermessenen Derivate befinden sich im experimentellen Teil (Kapitel 6.3.3). An dieser Stelle

werden die Derivate mit den besten Fluoreszenz-Eigenschaften, die sich besonders für die Verwendung als Fluoreszenz-Ligand eignen, besprochen. Da ein Emissionsmaximum nicht nur bei Anregung im Absorptionsmaximum auftreten kann bzw. verschiedene Emissionsmaxima bei unterschiedlichen Absorptionswellenlängen erscheinen können wurden 3D-Scans durchgeführt und im Bereich von 230 nm bis 800 nm angeregt. Alle Messungen wurden bei einer Konzentration der Testsubstanzen von 10 μM in DPBS-Puffer (Dulbecco's phosphate-buffered saline) durchgeführt, der auch für die biologische Testung an der 5-LO verwendet wurde. Zunächst wurden die Absorptionsspektren der Substanzen erfasst (Abb. 41). Auffällig ist, dass besonders die Leitstruktur **ST-1748** eine hohe Absorption zeigt. Wie zu erwarten, zeigt Verbindung **138** mit dem kleinsten konjugierten π -Elektronen-System das Absorptionsmaximum bei kürzester Wellenlänge. Verbindung **126** mit dem Elektronen-armen Pyridin-Substituenten in 2-Position am Thiazol-Ring hat sein Absorptionsmaximum bei der energieärmsten Wellenlänge. Die Absorptionsspektren der Verbindungen mit veretherter Hydroxygruppe am Thiazolring (**140**, **141**, **142**) ähneln sich stark mit relativen Absorptionsmaxima zwischen 340 nm und 380 nm.

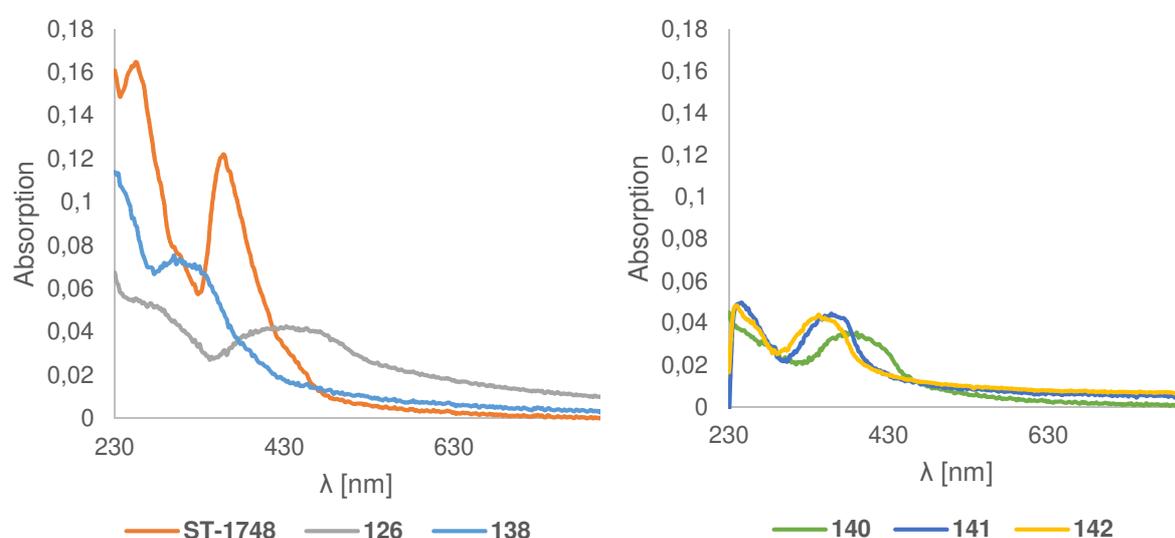
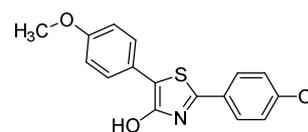
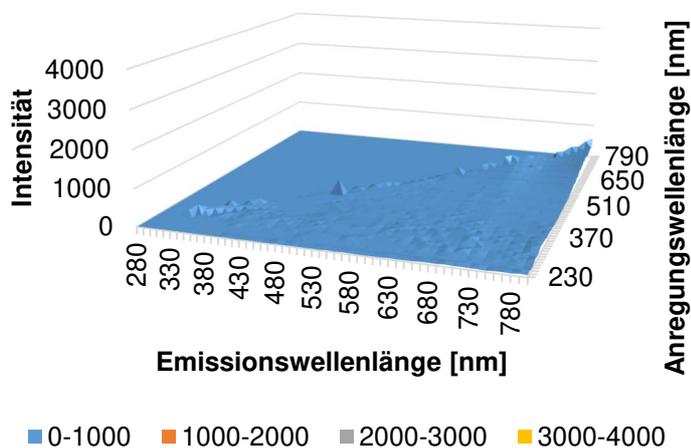


Abbildung 41: Absorptionsspektren ausgewählter 4-Hydroxythiazol-Derivate

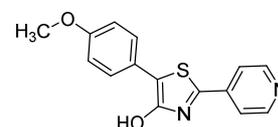
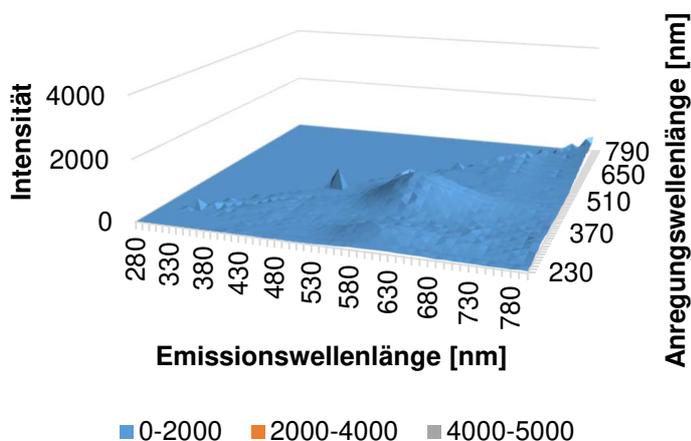
Bei den 3D-Fluoreszenz-Scans wird die Fluoreszenz-Intensität in Abhängigkeit zur Anregungswellenlänge und Emissionswellenlänge dargestellt. Die diagonale im Spektrum zeigt den Grenzbereich, bei dem sich Anregungs- und Emissionswellenlänge sehr ähnlich sind und es zu Störungen der Fluoreszenzmessung durch die Lampe kommt. Bei sehr kleinen Wellenlängen (<300 nm) ist zudem ein Signal zu sehen, dass durch die Eigenfluoreszenz der Pufferlösung bzw. der Platte verursacht wird und nicht den Testsubstanzen zuzuordnen ist.

Die 3D-Emmissionsspektren der nicht an 4-Position des Thiazolrings veretherten Derivate **ST-1748**, **126** und **138** zeigen keine hohe Fluoreszenz-Intensität im vermessenen Wellenlängen-Bereich (Abb.42). Die höchste Intensität dieser Derivate zeigt Verbindung **138**, die überraschenderweise das kleinste μ -Elektronen-System besitzt. Es bestätigt jedoch die Beobachtung von Stippich *et al.*¹³⁹, dass die Fluoreszenz-Eigenschaften dieses Strukturmotivs wenig durch den Substituenten an 5-Position beeinflusst werden, da Derivat **138** an dieser Stelle lediglich eine Methylgruppe besitzt. Der Stokes-Shift dieser Substanz ist mit 180 nm vergleichbar mit dem des Derivats **126**, Beide Derivate sind somit besonders interessant für die Verwendung als fluoreszierender Inhibitor und pharmakologisches Werkzeug für die 5-LO ist.

ST-1748



126



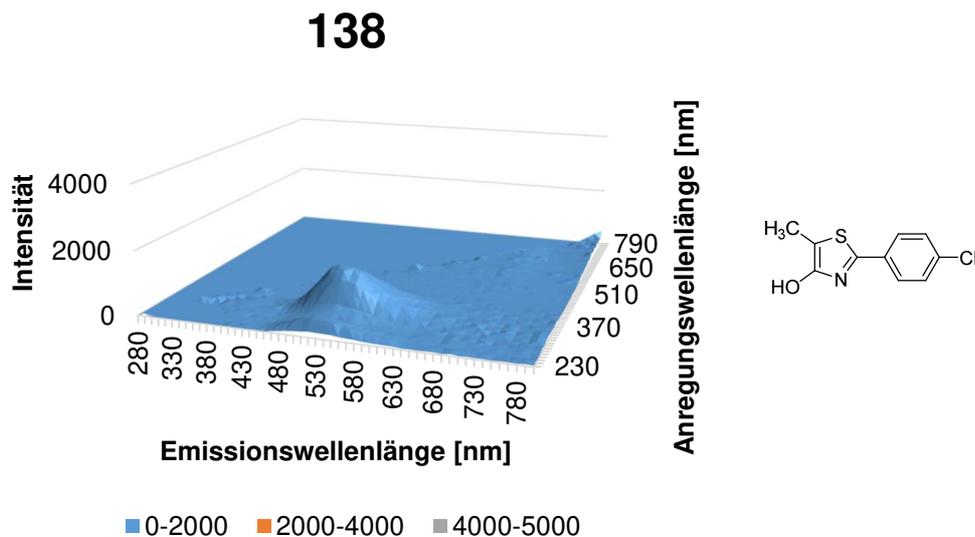
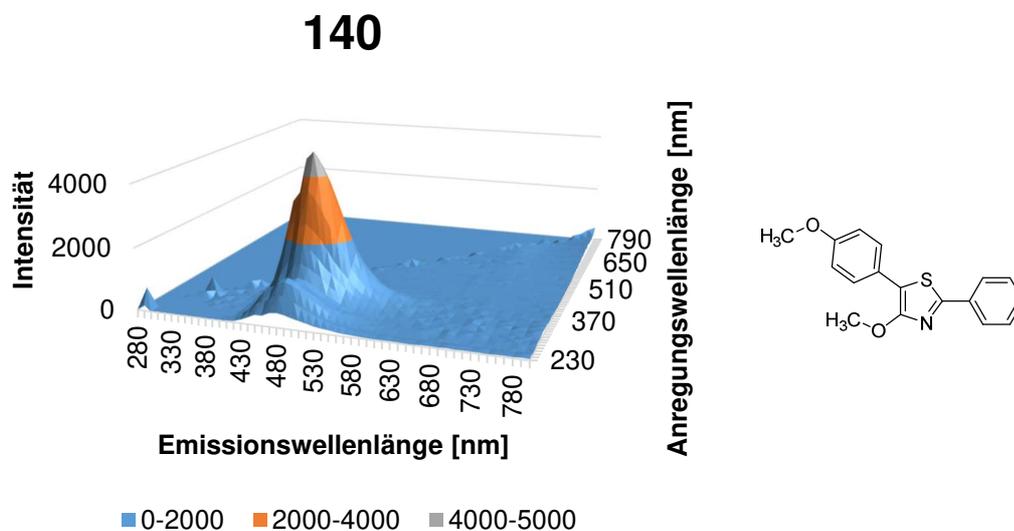


Abbildung 42: 3D-Emissionsspektrum des 4-Hydroxythiazol-Derivats **ST-1748** (Leitstruktur), **126** und **138**

Ebenfalls wie bei Stippich *et al.*¹³⁹ beschrieben ist die Fluoreszenz-Intensität der an 4-Position am Thiazolring veretherten Derivate (**140**, **141**, **142**) höher als die der vorher beschriebenen Derivate (Abb. 43). Die höchste Intensität konnte für Verbindung **140** beobachtet werden, das eine Methoxygruppe in dieser Region trägt. Eine weitere Gemeinsamkeit dieser Derivate ist das Auftreten des gleichen Fluoreszenz-Maximums – wenn auch mit unterschiedlicher Intensität – bei zwei verschiedenen Anregungswellenlängen. Die Anregungswellenlängen zum Auftreten des Emissionsmaximums ähneln sich bei allen Derivaten stark, der Stokes-Shift ist bei Verbindung **140** mit 120 nm für das absolute Emissionsmaximum jedoch am größten.



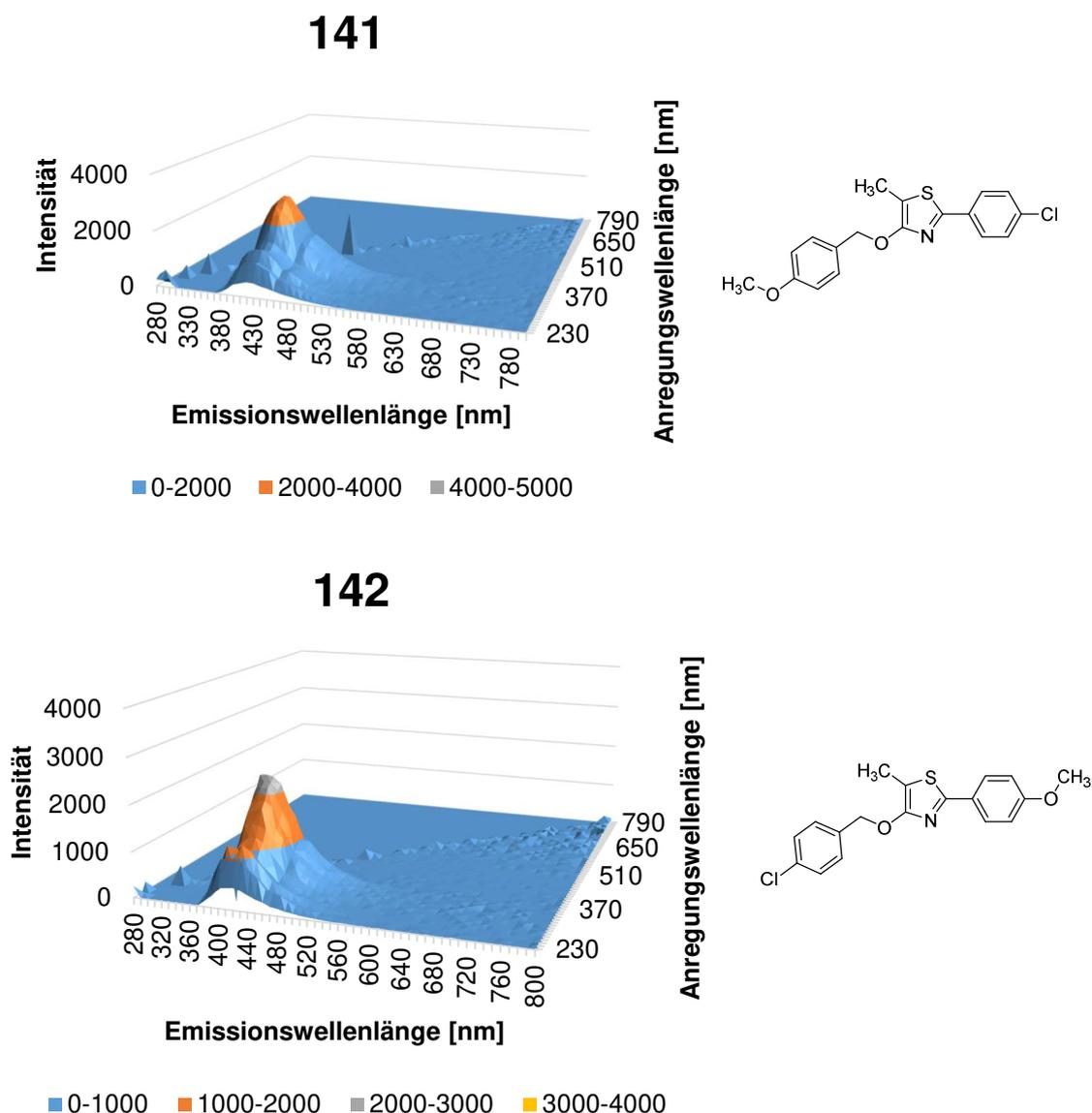
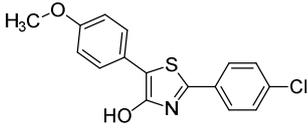
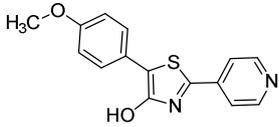
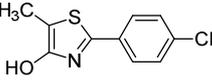
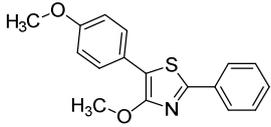
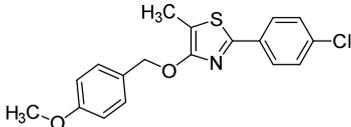
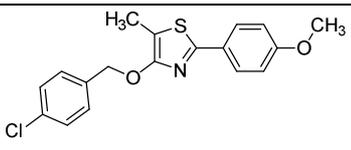


Abbildung 43: 3D-Emissionsspektrum der veretherten 4-Hydroxythiazol-Derivate **140**, **141** und **142**

Tabelle 1 zeigt die Zusammenfassung der Absorptions- und Emissions-Eigenschaften der besprochenen Derivate. Um die Eignung der 5-LO-Inhibitoren als pharmakologische Wekrzeuge ganzheitlich beurteilen zu können, ist jedoch die Betrachtung der Fluoreszenz-Eigenschaften im Zusammenhang mit den Ergebnissen der biologischen Testung der Derivate im zellfreien und Zell-basierten Assay-System notwendig, die zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit noch nicht vorliegen.

Tabelle 1: Absorptions- und Emmissionsmaxima ausgewählter 4-Hydroxythiazol-Derivate

			Absorption		Emission		Stokes-Shift [nm]
Nr.	ST-Code	Struktur	λ_{max} (1) [nm]	λ_{max} (2) [nm]	λ_{max} (Anreg.) [nm]	λ_{max} (Em.) [nm]	
	ST-1748		254	358	-	-	
126	ST-2293		278	434	420	600	180
138	ST-2280		300	-	340	520	180
140	ST-2278		376	-	270 / 360	480	210/ 120
141	ST-2294		246	358	250 / 360	420	230/ 120
142	ST-2295		240	344	260 / 360	410	220/ 120

4. Pharmakologische Testung und Diskussion

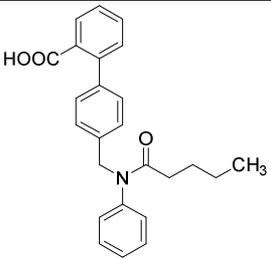
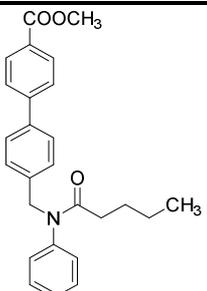
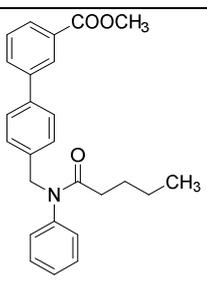
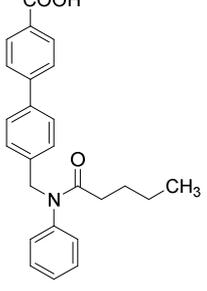
4.1 Testung der Biaryl- und Benzimidazol-Derivate am BLT₂-Rezeptor

Die synthetisierten BLT₂-Liganden wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Scholich am Fraunhofer Institut in Frankfurt und im Arbeitskreis von Prof. Proschak an der Universität Frankfurt vermessen.

Der Assay der Arbeitsgruppe von Prof. Scholich ist ein cAMP-Assay in HEK293-Zellen, der auf der Adenylylcyclase abhängigen Signalkaskade des BLT₂-Rezeptors beruht. Als G_i-gekoppelter Rezeptor sorgt eine Aktivierung durch einen Agonisten für eine Reduktion der cAMP-Bildung nach Stimulation mit dem Adenylylcyclase-Stimulator Forskolin. Ein Antagonist dagegen führt zu einer erhöhten cAMP-Konzentration. Tabelle 1 zeigt die CAY10583-Analoga, die in der Arbeitsgruppe vermessen wurden. Die Referenzsubstanz wurde in diesem Testsystem nicht untersucht, Ergebnisse anderer Publikationen können der Einleitung Kapitel 1.2.2 entnommen werden.

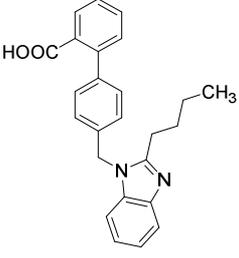
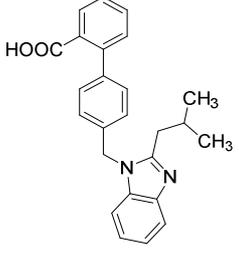
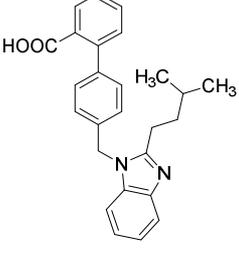
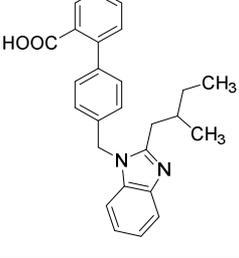
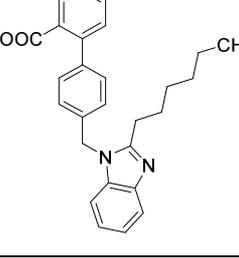
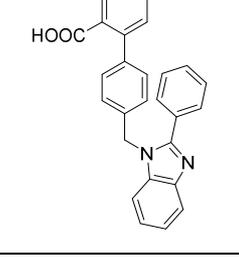
Die Ergebnisse der Cay10583-Analoga **20-22** zeigt eine vermehrte cAMP-Bildung nach Stimulation der Zellen mit den Testsubstanzen (Tab. 2). Dieses lässt einen antagonistischen Effekt der Substanzen vermuten. Die Verminderung des Effekts bei der höchsten Konzentration der Testsubstanzen (10 µM) entspricht nicht den Erwartungen und legt eine Wiederholung des Assays nahe, die jedoch bisher aussteht.

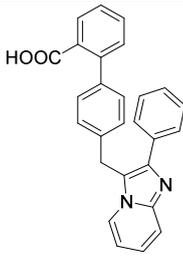
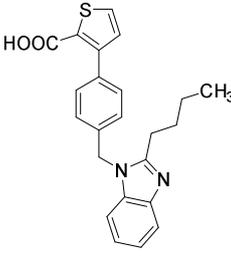
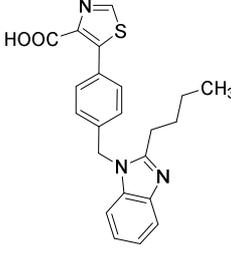
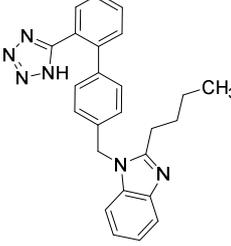
Tabelle 2: Ergebnisse der CAY10583-Analoga am BLT₂-Rezeptor.

Nr.	ST-Code	Struktur	cAMP-Bildung [pmol/ml]		
			Ligand-Konzentration		
			0,1 µmol	1 µmol	10 µmol
			n.d.		
20	ST-1909		30	32	24
21	ST-1908		20	22	19
22	ST-1910		23	26	19

Die weiteren synthetisierten Testsubstanzen gingen an die Arbeitsgruppe von Prof. Proschak (Tab. 3). Die Ergebnisse dieser Testung sind bis zur Niederschrift dieser Arbeit nicht verfügbar.

Tabelle 3: Imidazol-Derivate.

Nr.	ST-Code	Struktur	cAMP-Bildung [pmol/ml]
33	ST-1916		n.d
35	ST-1949		n.d.
36	ST-1948		n.d
37	ST-1946		n.d
38	ST-1947		n.d
39	ST-2136		n.d

44	ST-2137		n.d
40	ST-1994		n.d
41	ST-2138		n.d
42	ST-2145		n.d

4.2 Testung der Thiazol-Derivate

Thiazole sind als privilegierte Strukturmotiv für ein großes Feld an Targetstrukturen einsetzbar. Da durch das Einbringen dieses Strukturelements die Lipophilie von Derivaten gegenüber ihren Amino-Analoga erhöht wird eignet es sich besonders für Zielstrukturen, deren endogene Liganden zu den Lipiden gezählt werden.

Der intrazelluläre Erreger *M. tuberculosis* erfordert durch seine Lokalisation die Membrangängigkeit der potenziellen Therapeutika. Zudem stammen die endogenen Substrate bzw. transportierten Substanzen der postulierten Targets der Leitstruktur SQ109 wie der MmpL3-Transporter und die MenA und MenG aus der Klasse der Lipide. Daher eignet sich das

Thiazol-Element zur Modifikation dieser Substanz und die neu synthetisierten Zielmoleküle zur Testung gegen diesen Erreger.

Auch die Enzyme 5-LO und die Sphingosinkinasen entstammen Lipid-Stoffwechseln und können durch unterschiedlich substituierte Thiazol-Derivate adressiert werden. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Testsysteme für die verschiedenen Zielstrukturen kurz beschrieben und die Ergebnisse der Testung der verschiedenen Substanzen erläutert. Abb. 44 zeigt eine Übersicht der Zielstrukturen der Thiazol-Derivate.

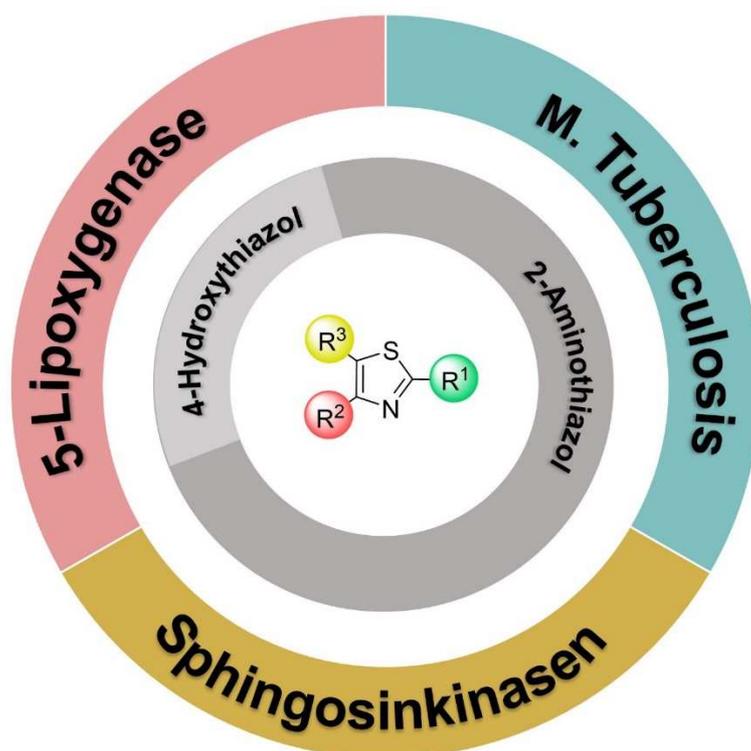


Abbildung 44: Targets der Thiazol-Derivate.

4.2.1 Screening gegen *M. Tuberculosis*

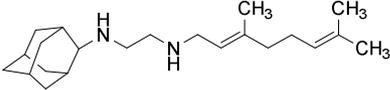
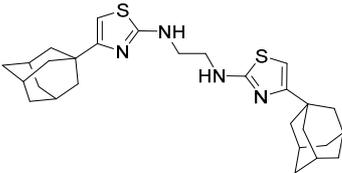
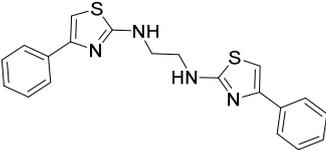
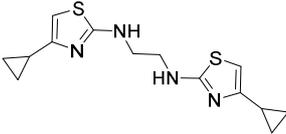
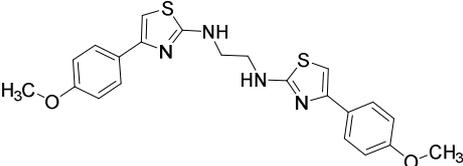
Zur Evaluierung der Testsubstanzen gegen *Mycobacterium tuberculosis* wurde durch Yvonne Gröner aus dem Arbeitskreis Prof. Dr. Rainer Kalscheuer von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf die minimale Hemmkonzentration bestimmt.

Die Modifikation der Leitstruktur durch Austausch eines oder beider sekundärer Amine gegen 2-Aminothiazole und andere weniger basische Gruppen sollte zu Substanzen mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften führen. Der ClogP-Wert und der pK_s-Wert bzw. der daraus resultierende Protonierungsstatus der Substanzen sind wichtige Faktoren zur Einschätzung der

Drug-Likeness von Substanzen. Daher werden Sie zum Vergleich der Strukturen mit Hilfe der Software MarvinSketch bestimmt.

Die Strukturklasse der symmetrischen 2-Aminothiazol-Derivate mit Ethylendiamin-Teilstruktur unterscheiden sich in ihren lipophilen Resten an Position 4 der Thiazolringe. Die pK_s -Werte dieser Klasse beziehen sich auf die protonierte Form des 2-Aminothiazols, bei der der Stickstoff im Ring die basischste Stelle ist. Bei der Leitstruktur SQ109 beschreibt er die konjugierte Säure des sekundären Amins, das mit dem Adamantylrest verbunden ist. Alle Derivate zeigen einen kleineren pK_s -Wert als derjenige der Leitstruktur und liegen bei einem physiologischen pH von 7,4 bevorzugt als Neutral-Teilchen vor. Die Konzentration im Zellinneren der intrazellulären Mycobakterien, sollte somit im Vergleich zur kationische vorliegenden Leitstruktur höher sein. Die ClogP-Werte der synthetisierten Substanzen bewegen sich zwischen 3,23 und 6,88 und liegen somit um bis zu 2,24 höher bzw. 1,41 Einheiten tiefer als bei SQ109 (ClogP = 4,64). Da die Zellmembran durch ihre Lipid-Doppelschicht ein lipophiles Medium darstellt, dass von den Substanzen zu passieren ist, sind die Wasserlöslichkeit von Testsubstanzen und deren Membrangängigkeit gegenläufige Faktoren. Die Erhöhung der Lipophilie bei den in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen führt zu einer deutlich schlechteren Wasserlöslichkeit. Besonders die lipophilen Derivate **65**, **66** und **68** zeigen eine geringe Wasserlöslichkeit und sind daher in den Testsystemen nicht vollständig gelöst. Dies ist eine mögliche Erklärung der Inaktivität dieser Substanzen gegenüber *M. tuberculosis* (Tabelle 4).

Tabelle 4: ClogP-, kalkulierte pK_s -Werte der Leitstruktur SQ109 und der symmetrischen 2-Aminothiazol-Derivate mit Ethylendiamin-Teilstruktur, MIC der Testsubstanzen.

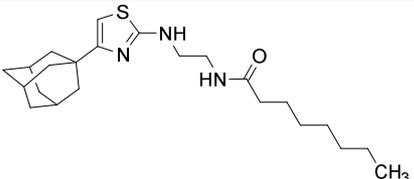
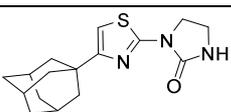
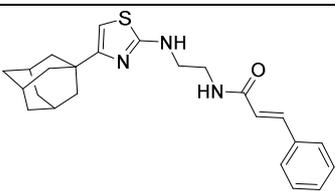
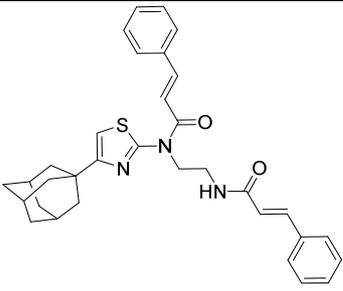
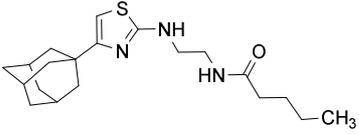
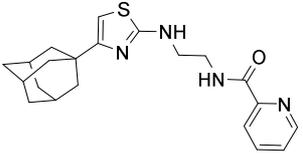
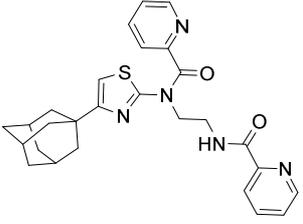
Nr.	ST-Code	Struktur	ClogP ¹⁴⁰	Berechneter pK_s ¹⁴⁰	MIC (<i>M.tuberculosis</i>) [μ M]
SQ 109 ¹⁴¹			4,64	10,24	
65	ST-2210		6,88	3,89	>100
66	ST-2211		5,47	3,25	>100
67	ST-2232		3,23	3,89	>100
68	ST-2234		5,16	3,26	>100

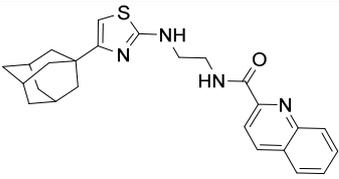
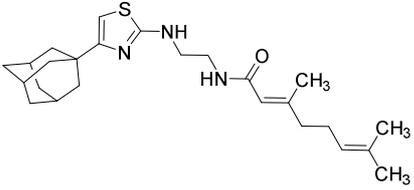
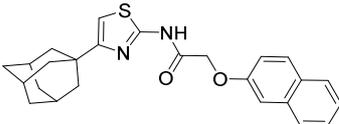
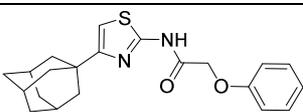
In der Substanzklasse der acylierten 2-Aminothiazolderivate ist das stärker basische Amin der Leitstruktur gegen ein 2-Aminothiazol ausgetauscht und das zweite sekundäre Amin durch ein Amid. Auch diese Modifikation sollten zur Verbesserung der Membrangängigkeit beitragen und die Basizität verringern. Zudem wurden Strukturelemente eingebracht, von bei denen bereits eine antibakterielle Wirkung berichtet wurde bzw. die dazu beitragen können. Ein Strukturmotiv, dem eine antibakterielle Wirkung zugeschrieben wird ist die Zimtsäure und Derivate dieser (**73**, **74**).¹⁴² Auch das Strukturmotiv der Picolinsäure ist bereits aus dem Tuberkulostatikum Isoniazid bekannt und wurde in zwei Derivate integriert (**76**, **77**).¹⁴³ Ebenso ist das um einen Ring erweiterte Chinolin-Element bekannt aus Strukturen mit antibakterieller und tuberkulostatischer Wirkung (**78**).¹⁴⁴ Auch bei diesen Substanzen beziehen sich die berechneten pK_s -Werte auf die am Ring-Stickstoff protonierte Substanz. Zwei Ausnahmen bilden die Verbindung mit zyklischer Harnstoff-Struktur (**72**), deren $pK_s = 15,52$ für die

Deprotonierung des Harnstoff-Stickstoffs steht und die zweifach mit Picolinsäure acylierte Struktur (**77**), bei der der Pyridin-Stickstoff die basischste funktionelle Gruppe darstellt. Somit wurde im Vergleich zur Leitstruktur das Amin durch ein weniger basisches 2-Aminothiazol ersetzt, zugleich aber zusätzlich eine weitere schwach basische Gruppe durch die Stickstoff-Heterozyklen eingeführt, die die Löslichkeit der Substanzen verbessert. Der ClogP-Wert des Analogons zur Leitstruktur SQ109 mit gleichen lipophilen Gruppen (**79**), liegt durch den Austausch beider sekundären Amine um ca. eine Log-Einheit höher. Auch mit diesen Strukturen konnte jedoch keine tuberkulostatische Wirkung generiert werden, was besonders bei den Substanzen mit hohem ClogP unter anderem auf Löslichkeitsprobleme zurückzuführen ist (Tab. 5).

Ebenso konnte durch die direkte Acylierung des 2-Aminothiazols und die Einführung eines Ethers keine tuberkulostatische Wirkung erzielt werden. Anders als bei SQ109 liegen hier keine basischen Strukturen mehr vor, sondern schwach saure Elemente, da das Amid durch den Elektronenzug auf beiden Seiten im stark basischen deprotoniert werden kann. Bei physiologischem pH kommt diese Eigenschaft nicht zum Tragen (Tab. 5).

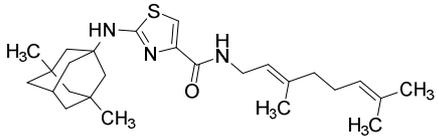
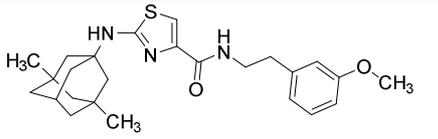
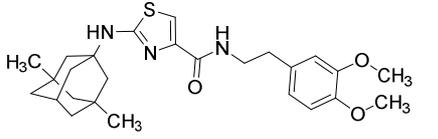
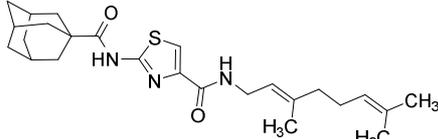
Tabelle 5: ClogP- und kalkulierte pK_s-Werte der 2-Aminothiazol-Derivate mit acylierter Ethylendiamin-Teilstruktur.

Nr.	ST-Code	Struktur	ClogP ¹⁴⁰	Berechneter pK _s ¹⁴⁰	MIC (<i>M.tuberculosis</i>) [μM]
71	ST-2235		5,47	3,59	>100
72	ST-2230		2,87	15,52 (zykl. Thioharnstoff)	>100
73	ST-2212		4,90	3,59	>100
74	ST-2231		6,89	-0,82	>100
75	ST-2240		4,14	3,59	>100
76	ST-2241		3,57	3,61	>100
77	ST-2242		4,22	2,13 (Pyridin)	>100

78	ST- 2243		4,94	3,60	>100
79	ST- 2229		5,59	3,59	>100
81	ST- 2194		5,79	7,68 (Amid)	>100
82	ST- 2226		4,81	7,68 (Amid)	>100

Bei den invers substituierten 2-Aminothiazol-Derivaten wurde neben der Geranyl-Substitution (**85,90**) aus SQ109 mit der Einführung von Phenylethylaminen auf eine weitere Klasse antibakterieller Naturstoffe zurückgegriffen (**86,87**).¹⁴⁵ Die Verbindungen **85-87** sind über die 2-Aminofunktion des Thiazols mit der Adamantan-Einheit verbunden und tragen ihre zweite lipophile Substitution über einen Amid-Linker verknüpft an Position 4. Das Ethylamin-Strukturmotiv des SQ109 wurde hier durch das 2-Aminothiazol selbst ausgetauscht, das nun eine rigide Verbindung beider polarer Gruppen im Molekül herstellt. Durch die Substitution des Adamantans durch das noch voluminösere Memantin ist die Basizität der Verbindungen geringer als bei den vorher beschriebenen Substanzen. Derivat **88**, das die Adamantan-Einheit über einen Amid-Linker verknüpft enthält, ist aufgrund der Stabilisierung einer negativen Ladung durch Deprotonierung des Amids schwach sauer. Bei einem physiologischen pH von 7,4 liegt aber auch dieses Molekül ungeladen vor. Auch diese Modifikationen des 2-Aminothiazols führten hinsichtlich einer antituberkulären Wirkung jedoch nicht zum Erfolg. Aufgrund der hohen ClogP-Werte sind auch diese Derivate schlecht in wässrigen Systemen löslich (Tab. 6).

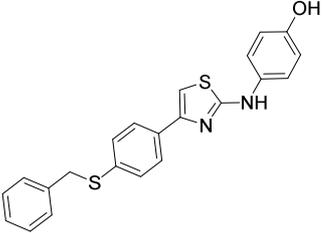
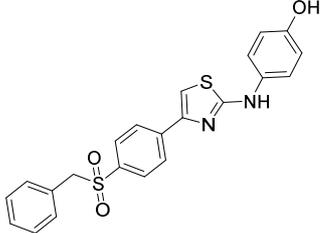
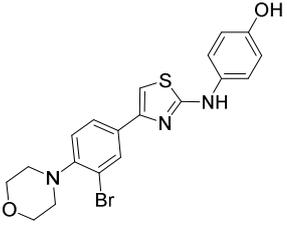
Tabelle 6: ClogP- und kalkulierte pK_s-Werte der invers substituierten 2-Aminothiazol-Derivate.

Nr.	ST-Code	Struktur	ClogP ¹⁴⁰	Berechneter pK _s ¹⁴⁰	MIC (<i>M.tuberculosis</i>) [μM]
85	ST-2193		5,96	0,72	>100
86	ST-2228		4,80	0,72	>100
87	ST-2227		4,64	0,72	>100
88	ST-2233		5,64	7,86 (Amid)	>100

Die Löslichkeit aller vorgestellten SQ109-Derivate mit 2-Aminothiazolstruktur liegt in DMSO bei ca. 50 μmol/ml, in wässrigen Puffer-Medien sinkt sie jedoch auf maximal 1 μmol/ml. Durch die schlechte Löslichkeit in den vorgestellten Assay-Systemen lässt sich keine genaue Aussage über die Potenz der Substanzen treffen, da die MIC nicht erreicht werden kann.

Wie in der Einleitung erwähnt (Kapitel 1.3.1.1, Abb. 20, Kesicki c20, MIC = 0,8μM)⁵³ können auch 2-Aminothiazol-Derivate nach Vorbild des SKI-II tuberkulostatische Wirkungen haben. Daher wurden auch drei Derivate dieser Strukturklasse getestet. Erstmals zeigte Verbindung **96** eine Hemmaktivität, wenn auch deren Ausmaß als MIC-Wert mit 50 μM moderat war (Tab. 7).

Tabelle 7: ClogP- und kalkulierte pK_s-Werte der mikrobiologisch evaluierten SKI-II-Derivate.

Nr.	ST-Code	Struktur	ClogP ¹⁴⁰	Höchster berechneter pK _s ¹⁴⁰	MIC (<i>M.tuberculosis</i>) [µM]
92	ST-2142		6,73	10,28	50
94	ST-2144		5,20	10,28	>100
96	ST-2140		5,14	10,28	>100

Die vorgestellten Substanzen wurden zusätzlich gegen *Staphylokokkus aureus* (ATCC 29213, ATCC 700699), *Enterokokkus faecalis* (ATCC 29212, ATCC51299, ATCC35667, ATCC 700221) und *Acinetobacter baumannii* (BAA 747, BAA 1605) untersucht. Die Testung erfolgte ebenfalls in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Kalscheuer und ergab keine Aktivität der Testsubstanzen gegenüber den genannten Erregern.

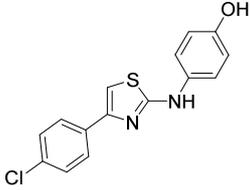
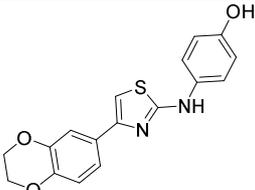
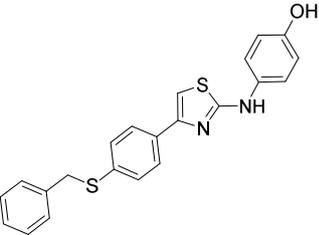
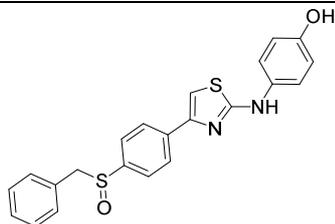
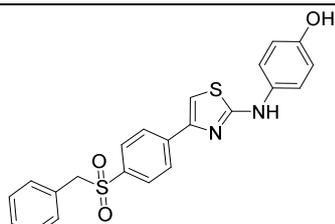
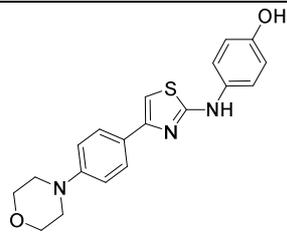
4.2.2 Biologische Testung an der Sphingosinkinase 1 und 2

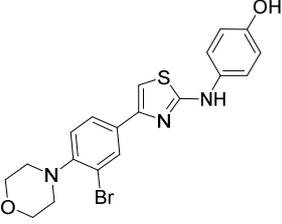
Zur Bestimmung der Sphingosinkinase-Inhibition wurde von Annika Frank aus unserer Arbeitsgruppe für beide Isoformen ein ADP-detektierender Fluoreszenz-Assay durchgeführt. In diesem zellfreien Assay wurden jeweils die rekombinanten Enzyme jeweils Sphingosin, ATP und der zu testenden Substanz versetzt (10 µM oder 1 µM). Nach 30-60-minütiger Inkubation wurde das entstandene ADP durch Zugabe eines Detektionsreagenzes quantifiziert. Die

Reduktion der Menge an entstandenem ADP im Vergleich zur Kontrolle gibt hierbei die prozentuale Inhibition der jeweiligen Sphingosinkinase-Isoform durch die Testsubstanz an.⁷⁷ Bei dieser Methode handelt es sich um eine Einpunkt-Bestimmung, die zur ersten Einschätzung der Substanzen dient.

Nachdem Vorbild von Congdon *et al.*¹³¹ sollte der Einfluss der lipophilen Region, die mit Position 4 des 2-Aminothiazols verknüpft ist, untersucht werden. Hierzu wurden sechs Derivate mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen synthetisiert. Derivat **91** wurde resynthetisiert und erneut evaluiert nach Vogt *et al.*¹⁴⁶ Substanz **93** wurde als Racemat synthetisiert und vermessen. Die Einführung einer Benzodioxan (**91**) oder Morpholin-Struktur (**95**, **96**) führte nicht zu einer nennenswerten inhibitorischen Aktivität unter diesen Testbedingungen. Durch die Einführung einer Thioether-Struktur (**92**) und Oxidation dieser zum Sulfon (**93**) konnte ebenfalls keine ausreichend hohe Inhibition erreicht werden. Die weitere Oxidation dieser Struktur zum Sulfon (**94**) führte jedoch zu einer SK2 Präferenten Inhibition mit einer Inhibition von 32% bei 10 μM (Tabelle 8).

Tabelle 8: Inhibition der getesteten SK-I-II-Derivate an beiden Isoformen der Sphingosinkinase.

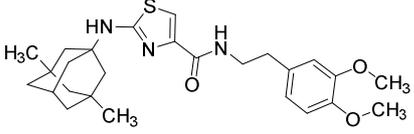
Nr.	ST-Code	Struktur	SK1 Inhibition bei 10 μ M $\bar{x}_{n=3}$ [%] (SEM)	SK2 Inhibition bei 10 μ M [%] $\bar{x}_{n=3}$ [%] (SEM)
SKI-II ⁷⁶			25 (6) ⁷⁷	16 (4) ⁷⁷
91	ST-2139/ ST-1793 ¹⁴⁶		3 (2)	4 (4)
92	ST-2142		6 (5)	9 (6)
93	ST-2143		3 (4)	15 (4)
94	ST-2144		11 (4)	32 (4)
95	ST-2141		14 (4)	7 (5)

96	ST-2140		4 (2)	0 (4)
----	---------	-----------------------------------------------------------------------------------	-------	-------

Auch weitere 2-Aminothiazol-Derivate aus den Strukturklassen der SQ109-Derivate wurden an den Isoformen der Sphingosinkinase vermessen. Aufgrund der Löslichkeit wurde die Einpunkt-Bestimmung bei 1 μ M durchgeführt. Bei diesen Substanzen konnten die Verbindungen **66**, **73**, **81** und **87** als aktive Substanzen identifiziert werden. Diese lipophilen und sperrigen Strukturen zeigen eine Präferenz für die SK2 (Tabelle 9). Sie zeigen eine höhere Aktivität als die bekannte Struktur SKI-II und deren Derivate in Tabelle 9, obwohl sie nur bei einem Zehntel der Konzentration vermessen werden konnten. Alle Substanzen mit höherer Aktivität als die Leitstruktur zeigen zumindest auf einer Seite der Ethylendiamin-Struktur ein aromatisches Strukturelement. Die ausschließlich aliphatisch substituierten Derivate zeigen nicht nur eine geringere Aktivität, sondern auch eine geringere Präferenz für die SK2 gegenüber der SK1. Dennoch haben alle SQ109-Derivate eine Präferenz zur SK2. Da es sich bei allen Derivaten um lipophile Strukturen mit hohem Molekulargewicht handelt ($M_r = >350$, Ausnahme Verbindung **72**), deutet dies auf einen Größenunterschied der Bindetaschen beider Enzyme hin. Dieser Trend wird auch durch die Präferenz für die SK2 von Verbindung **94** (Tab. 8) unterstützt. Zudem scheint die Phenolfunktion bzw. die Chinon-Imin-Struktur, und damit eines Wasserstoffbrücken-Donators, der SKI-II-Derivate nicht essentiell zu sein. Da über dieses Isoenzym im Vergleich zur SK1 wesentlich weniger bekannt ist, stellen sie interessante potentielle pharmakologische Tools dar, um die Funktion der SK2 weiter zu untersuchen.

Tabelle 9: Inhibition weiterer 2-Aminothiazol-Derivate an beiden Isoformen der Sphingosinkinase.

Nr.	ST-Code	Struktur	SK1 Inhibition bei 1 μ M $\bar{x}_{n=3}$ [%] (SEM)	SK2 Inhibition bei 1 μ M $\bar{x}_{n=3}$ [%] (SEM)
66	ST-2211		10 (4)	32 (0,4)
72	ST-2230		10 (3)	22 (2)
73	ST-2212		8 (3)	32 (2)
74	ST-2240		12 (5)	19 (2)
76	ST-2241		5 (3)	10 (2)
77	ST-2242		9 (5)	18 (2)
78	ST-2243		9 (5)	22(1)
81	ST-2194		10 (4)	29 (2)
85	ST-2193		10 (3)	20 (2)

87	ST- 2227		12 (4)	30 (2)
----	-------------	-----------------------------------------------------------------------------------	--------	--------

4.2.3 Biologische Testung ausgewählter 2-Aminothiazol- und 4-Hydroxythiazol-Derivate an der 5-Lipoxygenase

Zur Testung der inhibitorischen Potenz einiger Substanzen stehen zwei verschiedene Testsysteme zur Verfügung, die durch Dr. Bettina Hofmann und Sven George aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Dieter Steinhilber an der Goethe-Universität Frankfurt durchgeführt wurden.

Im zellfreien Enzym-Assay mit aufgereinigter 5-LO aus transformierten *E. coli* BL21 wurde das Enzym zunächst mit den Testsubstanzen inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Arachidonsäure und Calciumionophor A23187 gestartet und nach 10 Minuten gequencht. Auch in diesem Assay-System erfolgte die Quantifizierung der Produkte der 5-LO katalysierten Reaktion mittels HPLC/UV.¹⁴⁷

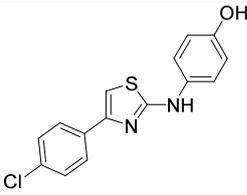
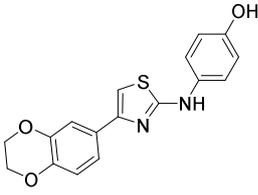
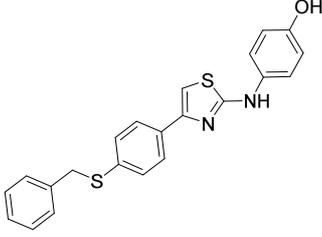
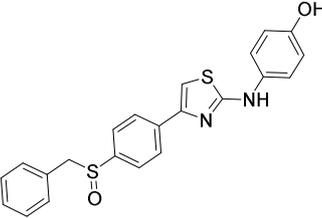
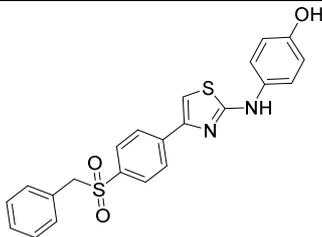
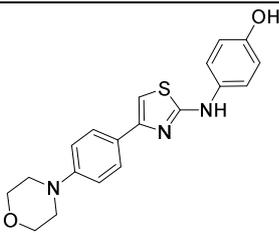
Der PMNL-Assay ist ein zellbasiertes Assay-System, das die Produkt-Formation durch die 5-LO in einem intakten zellulären Umfeld bestimmt. Hierzu wurden Polymorphonukleare Leukozyten (PMNL) aus frischem Blut freiwilliger Spender aus den Städtischen Kliniken Frankfurt-Höchst sowie dem Deutschen Blutspendedienst Frankfurt isoliert und in PBS-Puffer suspendiert. Nach einer Inkubation mit den zu testenden Substanzen wurde die 5-LO durch Zugabe von Calcium-Ionophor und Arachidonsäure gestartet und nach 10 Minuten gequencht. Die Produkte der Reaktion wurden extrahiert und mittels internem Standard über HPLC/UV quantifiziert.¹⁴⁷

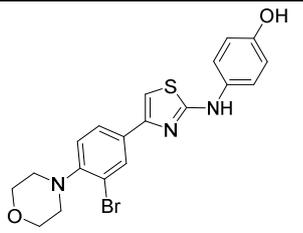
Das Testsystem in intakten Zellen gibt Aufschluss über die Membran-Permeabilität und biologische Aktivität der Substanzen und lässt somit erste Aussagen über die pharmakokinetischen Eigenschaften zu. Es ist jedoch nicht möglich zwischen einer direkten und einer indirekten Inhibition der 5-LO (z. B. durch Inhibition der Interaktionspartner) zu unterscheiden. Im Zellbasierten Testsystem kann zudem eine Inhibition der Interaktionspartner der 5-LO erfasst werden, da auch diese zu reduzierter Produktbildung durch die 5-LO führt. Aufgrund des Fehlens der Interaktionspartner der 5-LO im zellfreien Enzym-Assay, kann durch eine inhibitorische Aktivität in diesem System jedoch auf eine direkte Inhibition des Proteins

geschlossen werden. Die Kombination beider Testsysteme gibt demnach sowohl Hinweise auf den inhibitorischen Mechanismus der Testsubstanzen als auch erste Hinweise auf die Membrangängigkeit und pharmakokinetischen Eigenschaften und somit über die Eignung der Substanzen als Arzneistoffkandidaten.

Die Evaluation der 2-Aminothiazol-Derivate nach Vorbild des Sphingosinkinase und 5-LO Inhibitors SKI-II ergab in beiden Testsystemen IC_{50} -Werte im submikromolaren bis niedrig einstellig mikromolaren Bereich. Dies zeigt nicht nur, dass alle Derivate zu einer direkten Inhibition der 5-LO befähigt sind, sondern auch, dass sie die Zellmembran passieren können. Das aktivste Derivat dieser Reihe ist Verbindung **92**, die mit einem IC_{50} -Wert von $0,57 \mu\text{M}$ im zellbasierten Assay im Bereich der Leitstruktur SKI-II ist. Der Austausch der lipophilen 4-Chlorphenyl-Region durch zwei Aromaten, die durch eine Benzyl-Thioether-Einheit miteinander verbunden sind erhöht die Lipophilie der Substanz und kann zu einer verbesserten Membrangängigkeit führen. Die Lipophilie der weiteren Derivate ist der des SKI-II ähnlich und führt ebenfalls zu vergleichbaren IC_{50} -Werten. Der Austausch des Chlors der lipophilen Region durch das hydrophilere Morpholin (**95**) führte sowohl im zellfreien, als auch im zellbasierten Assay zu einer Reduktion der inhibitorischen Aktivität. Für die ebenfalls hydrophilere Verbindung **91** und das bromierte Derivat **96** konnte dieser Trend allerdings nicht beobachtet werden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Evaluation der Inhibition der 5-LO-Produktbildung der SKI-II-Derivate im Zell-Assay und zellfreien Assay.

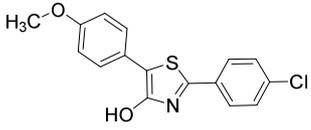
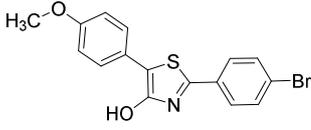
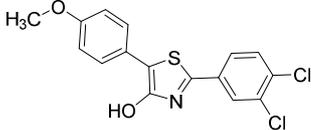
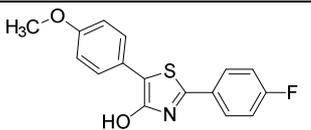
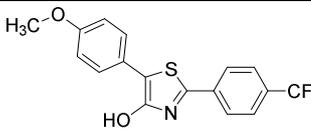
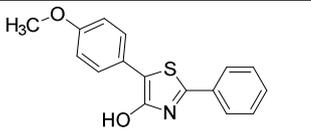
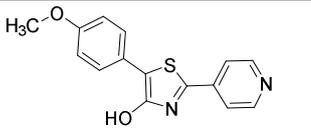
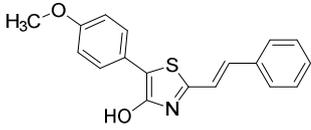
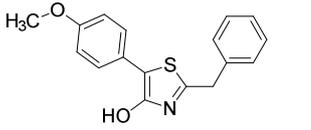
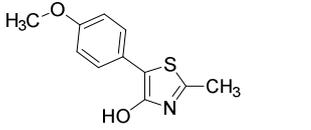
Nr.	ST-Code	Struktur	IC ₅₀ [µM] (95% Konfidenz-Interval, n≥3)	
			Enzym-Assay	PMNL
	SKI-II ⁷⁶		0,03 (0,024-0,045) ¹⁴⁷	0,68 (0,56–0,82) ¹⁴⁷
91	ST-2139/ ST-1793 ¹⁴⁶		0,084 (0,055–0,13)	0,78 (0,63-0,97)
92	ST-2142		0,048 (0,04–0,057)	0,57 (0,49–0,67)
93	ST-2143		0,084 (0,054–0,13)	0,98 (0,76–1,25)
94	ST-2144		0,068 (0,051-0,091)	0,97 (0,63–1,5)
95	ST-2141		0,138 (0,08–0,24)	1,9 (1,49–2,42)

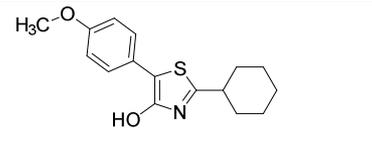
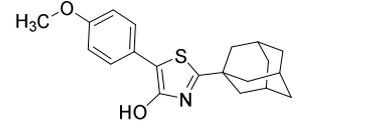
96	ST-2140		0,056 (0,04–0,08)	0,67 (0,51–0,87)
-----------	---------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------	---------------------

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der Leitstruktur ST-1748 an der 5-Lipoxygenase sollten Derivate dieser Struktur mit Modifikationen aller Substituenten des Thiazol-Rings vorgenommen werden. Die ersten Modifikationen beziehen sich auf den Austausch des Rests R¹ durch verschiedene Aromaten mit Elektronen-ziehender Gruppe. Es wurde so nicht nur die Größe dieses Substituenten, sondern auch die Elektronendichte im Thiazolring im Vergleich zur Leitstruktur weiter herabgesetzt. Zusätzlich wurde mit einem Pyridin-Ring (**126**) ein elektronenarmer Aromat eingeführt, der anstelle des Halogens bzw. der Trifluormethylfunktion ein nicht-bindendes Elektronenpaar trägt. Zudem wird durch die Basizität des Pyridins die Löslichkeit der Substanz im wässrigen Medium verbessert.

Zudem wurden Derivate synthetisiert, die keine Elektronen-ziehende Gruppe tragen, um den Einfluss dieser Funktion auf die inhibitorische Aktivität an der 5-LO zu überprüfen. Hierzu wurde zunächst mit Verbindung **125** ein unsubstituierter Phenylring eingeführt, der bei Verbindung **127** durch ein Zimtsäure-Derivat ersetzt wurde und somit zu einer Vergrößerung des mesomeren Systems führte. Verbindung **128** dagegen besitzt ein verringertes konjugiertes System, indem der Phenylring in Region R¹ durch eine Methylen-Einheit vom Thiazolring getrennt wurde. Verbindungen **129-131** tragen aliphatische Reste verschiedener Größe und sollten die Möglichkeit lipophiler Wechselwirkungen ohne Aromaten in dieser Position evaluieren (Tabelle 11).

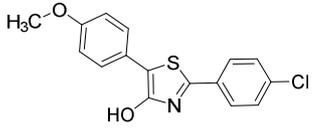
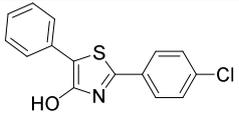
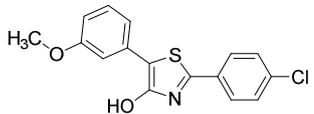
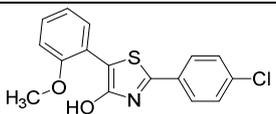
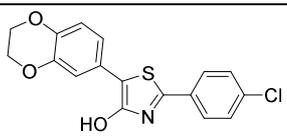
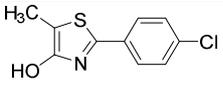
Tabelle 11: Evaluation der Inhibition der 5-LO-Produktbildung der ST-1748-Derivate mit veränderter Region R¹ im Zell-Assay und zellfreien Assay.

Nr.	ST-Code	Struktur	IC ₅₀ [µM] (95% Konfidenz-Interval, n≥3)	
			Enzym-Assay	PMNL
	ST-1748 ¹⁰¹		n.d.	0,01 (0,008–0,02)
121	ST-2244		n.d.	n.d.
122	ST-2246		n.d.	n.d.
123	ST-2254		n.d.	n.d.
124	ST-2255		n.d.	n.d.
125	ST-2247		n.d.	n.d.
126	ST-2293		n.d.	n.d.
127	ST-2248		n.d.	n.d.
128	ST-2257		n.d.	n.d.
129	ST-2256		n.d.	n.d.

130	ST- 2258		n.d.	n.d.
131	ST- 2279		n.d.	n.d.

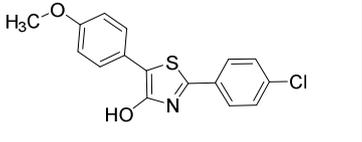
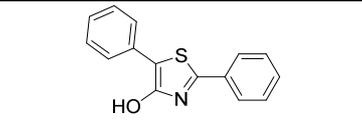
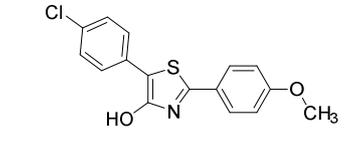
Um den Einfluss des Substituenten in Region R³ zu untersuchen wurden Derivate synthetisiert, die sich in ihren Substituenten an 2-Position am Thiazol-Ring gleichen. Die Methoxy-Funktion wurde in Meta- (**133**) und Ortho-Position (**134**) verschoben, sowie gegen einen Benzodioxan-Substituenten (**135**) ausgetauscht, der formal zwei Ether-Funktionen enthält. Zudem wurde ein Derivat hergestellt, das keine Ether-Funktion enthält und dessen Evaluierung Aufschluss über die Notwendigkeit einer Ether-Funktion in dieser Region geben kann. Derivat **138** trägt keinen Aromaten, sondern nur eine Methylgruppe und verkleinert somit das konjugierte System an dieser Stelle (Tabelle 12).

Tabelle 12: Evaluation der Inhibition der 5-LO-Produktbildung der ST-1748-Derivate im veränderter Region R³ im Zell-Assay und zellfreien Assay.

Nr.	ST-Code	Struktur	IC ₅₀ [µM] (95% Konfidenz-Interval, n≥3)	
			Enzym-Assay	PMNL
ST-1748 ¹⁰¹			n.d.	0,01 (0,008–0,02)
132	ST-2251		n.d.	n.d.
133	ST-2249		n.d.	n.d.
134	ST-2252		n.d.	n.d.
135	ST-2245		n.d.	n.d.
138	ST-2280		n.d.	n.d.

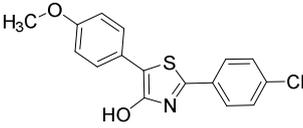
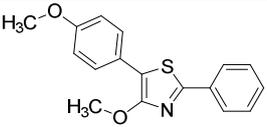
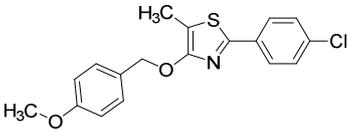
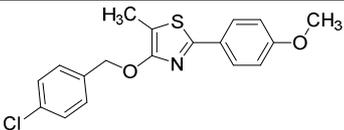
Zudem wurden Derivate synthetisiert, die sich sowohl in Region R¹ als auch in Region R³ von der Leitstruktur ST-1748 unterscheiden. Derivat **136** trägt an beiden Positionen unsubstituierte Phenylringe und Verbindung **137** eine zur Leitstruktur inverse Substitution (Tabelle 13).

Tabelle 13: Evaluation der Inhibition der 5-LO-Produktbildung weiterer 4-Hydroxythiazol-Derivate im veränderten Region R¹ und R³ im Zell-Assay und zellfreien Assay.

Nr.	ST-Code	Struktur	IC ₅₀ [μM] (95% Konfidenz- Intervall, n≥3)	
			Enzym-Assay	PMNL
ST-1748 ¹⁰¹			n.d.	0,01 (0,008–0,02)
136	ST-2250		n.d.	n.d.
137	ST-2253		n.d.	n.d.

Es sollten auch Derivate mit substituierter Hydroxy-Gruppe an Position R² synthetisiert werden. Während Derivat **140** methyliert ist, tragen Verbindungen **141** und **142** substituierte Benzylreste, die denen der Leitstruktur bzw der invers substituierten Verbindung **137**, entsprechen (Tab. 14). In 5-Position wurde eine Methylsubstitution gewählt, da sie die Metabolisierung des Thiazols zu toxischen Epoxiden mit anschließender Ringöffnung verhindert und somit die Eignung der Derivate als Arzneistoffkandidaten erhöht.

Tabelle 14: Evaluation der Inhibition der 5-LO-Produktbildung weiterer 4-Hydroxythiazol-Derivate mit alkylierter Hydroxy-Funktion im Zell-Assay und zellfreien Assay.

Nr.	ST-Code	Struktur	IC ₅₀ [μM] (95% Konfidenz-Interval, n≥3)	
			Enzym-Assay	PMNL
ST-1748 ¹⁰¹			n.d.	0,01 (0,008–0,02)
140	ST-2278		n.d.	n.d.
141	ST-2294		n.d.	n.d.
142	ST-2295		n.d.	n.d.

5. Zusammenfassung

Die sog. privilegierten Strukturelemente beschreiben eine Gruppe von Strukturmotiven, die mit einer großen Anzahl an Zielstrukturen interagieren können und zu selektiven oder Multitarget-Liganden derivatisiert werden können. Die Selektivität dieser Strukturelemente für die gewünschten Targets kann durch Modifikationen und Substituenten generiert werden. Daher stellen privilegierte Strukturelemente vielversprechende Startpunkte für die Synthese neuer Arzneistoffkandidaten für eine Vielzahl biologischer Zielstrukturen und Erkrankungen dar. In der vorliegenden Arbeit wurde sich vor allem mit Biphenylen, Benzimidazolen, sowie deren Konstitutionsisomere Imidazo[1,2a]pyridine, Tetrazolen und Thiazolen beschäftigt. Sie wurden aufgrund ihres starken lipophilen Charakters zur Synthese neuer Lipid-Modulatoren und Antiinfektiva, insb. Tuberkulostatika, herangezogen.

Als Leitstruktur zur Synthese neuer Antiinfektiva mit besonderem Augenmerk auf die Tuberkulose diente das Ethylendiamin-Derivat SQ109 und das 2-Aminothiazol-Derivat SKI-II (Sphingosinkinase- und 5-Lipoxygenase-Inhibitor, Abb. 45), da auch Derivate mit ähnlichem Substitutionsmuster antiinfektive Effekte gezeigt haben. Wie erwartet konnte durch Insertion des 2-Aminothiazol-Elements in die SQ109-Struktur die Lipophilie gesteigert werden, um die pharmakokinetischen Eigenschaften gegenüber der basischen Leitstruktur zu verbessern. Hierdurch wurde die Löslichkeit jedoch stark beeinträchtigt und in den angewandten Testsystemen zeigte einzig das SKI-II-Derivat **94** moderate Aktivität.

Im Rahmen der Lipid-Modulatoren wurde sich mit der Sphingolipid- und der Arachidonsäurekaskade, im speziellen der Leukotrienkaskade beschäftigt. In der Sphingolipidkaskade wurden Inhibitoren der Sphingosinkinasen (SK1 und SK2) untersucht, die die Reaktion von proapoptotischem Sphingosin zu antiapoptotischem Sphingosin-1-phosphat katalysieren und in viele physiologische und pathophysiologische Prozesse eingreifen. Für die Synthese neuer Sphingosinkinase-Inhibitoren wurde das Grundmotiv des 2-Aminothiazols an 2- und 4-Position modifiziert, um die Aktivität und Selektivität der Substanzen gegenüber beiden Isoformen der Sphingosinkinase zu beeinflussen. Die getesteten Substanzen orientierten sich an den Leitstrukturen **SKI-II** (Sphingosinkinase- und 5-Lipoxygenase-Inhibitor, Abb. 45) und SQ109 (Antiinfektivum), die ebenfalls durch Einfügen einer oder mehrerer 2-Aminothiazol-Einheiten verändert wurde. Die Verbindungen **66**, **73** und **94** (Abb. 45) zeigten bezüglich der Sphingosinkinasen erhöhte inhibitorische Potenz verglichen mit SKI-II und mit einer ausgeprägten SK2-Präferenz ein unterschiedliches pharmakologisches Profil. Damit

können sie als vielversprechende potentielle Arzneistoffkandidaten und pharmakologische Werkzeuge dienen, um die Funktionen der Sphingosinkinase insb. in inflammatorischen, Autoimmun- und Tumor-Erkrankungen weiter aufzuklären.

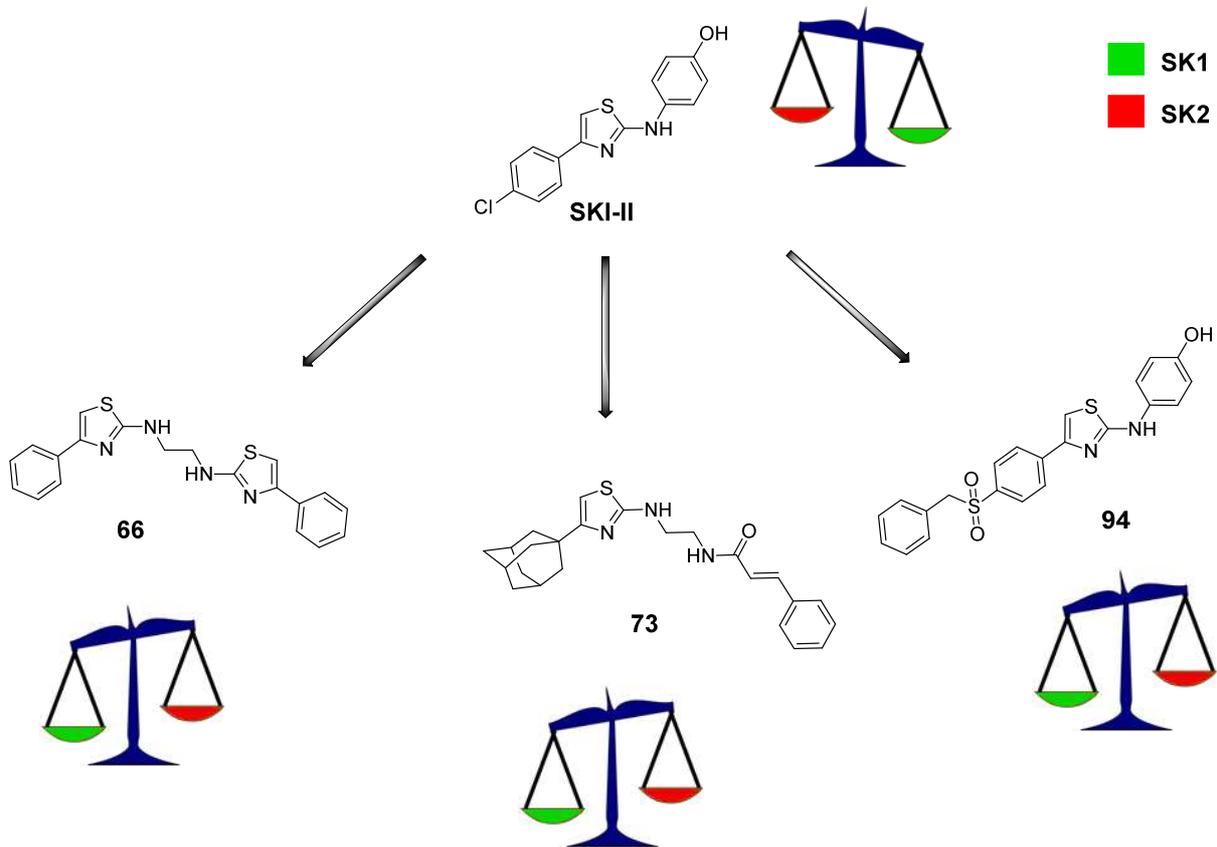


Abbildung 45: Ausgewählte neue Inhibitoren der Sphingosinkinasen

Die Signalmoleküle der Leukotrienkaskade spielen unter anderem in immunmodulatorischen, Proliferations- und Differenzierungsprozessen eine essentielle Rolle. Das macht sie zu vielversprechenden Angriffspunkten für viele Erkrankungen wie z. B. Asthma bronchiale, Brustkrebs und vielen weiteren. In dieser Arbeit wurde der BLT₂-Rezeptor, dessen endogene Liganden das Leukotrien LTB₄ und das Prostaglandin-Derivat 12-HHT sind und dem zusätzlich eine Rolle im Schmerzgeschehen zugeschrieben wird, und die 5-Lipoxygenase, die die zweistufige Umwandlung von Arachidonsäure zu LTA₄ katalysiert, als Zielstrukturen bearbeitet. Auf Grundlage des einzig bekannten synthetischen BLT₂-Agonisten CAY10583 wurden verschiedene Derivate mit Biphenyl-, Benzimidazol-, Imidazo[1,2α]pyridin- und Tetrazol-Partialstruktur synthetisiert, sowie direkte CAY10583-Analoga. Während die Testung der direkten Analoga (**20**, **21**, **22**), die sich lediglich in der Veresterung bzw. Position

der Carbonsäure zu CAY10583 unterscheiden, Hinweise auf eine antagonistische Wirkung dieser Strukturen geben, stehen die Testergebnisse der weiteren Substanzen noch aus.

Für die Synthese neuer 5-Lipoxygenase-Inhibitoren wurden die Thiazol-Derivate SKI-II und ST-1748 herangezogen. Wie für die Leitstruktur SKI-II bestätigt sich auch bei deren Analoga, z.B. Verbindung **92** (Abbildung 45), eine Aktivität im zellbasierten und zellfreien Enzym-Assay im ein- bis zweistelligen micromolaren Bereich in ähnlicher Größenordnung. Aufgrund der Kombination beider Assay-Systeme kann sowohl auf eine direkte Inhibition der 5-LO durch die Derivate als auch auf deren Fähigkeit die Zellmembran zu passieren geschlossen werden. Daher sind diese Strukturen interessante Kandidaten zur weiteren Aufklärung des inhibitorischen Mechanismus gegenüber diesem Metalloenzym. Das 4-Hydroxythiazol ST-1748 (Abb. 46) zeigte im zellbasierten und Zellysat-Assay IC_{50} -Werte im einstelligen micromolaren Bereich. Die Modifikationen dieser Leitstruktur, die in allen 3 Positionen des Thiazolrings durchgeführt wurden, befinden sich zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit noch in der biologischen Testung. Da es sich bei 4-Hydroxythiazol um ein bekanntes Fluorophor handelt, wurden Absorptions- und 3D-Emissionsspektren der Verbindungen aufgenommen. Die Verbindungen **126**, **140**, **141** und **142** (Abb. 46) zeigten große Fluoreszenz-Intensitäten und Stokes-Shift von 120 nm bis 180 nm. Zusätzlich konnte bei den Verbindungen 141 und 142 das Emissionsmaximum durch die Anregung mit zwei unterschiedlichen Wellenlängen detektiert werden. Durch diese Fluoreszenz-Eigenschaften stellen sie potentielle Fluoreszenz-Liganden der 5-LO dar und können als pharmakologische Werkzeuge zur Assay-Entwicklung und Funktions- bzw. Lokalisations-Aufklärung des Enzyms beitragen.

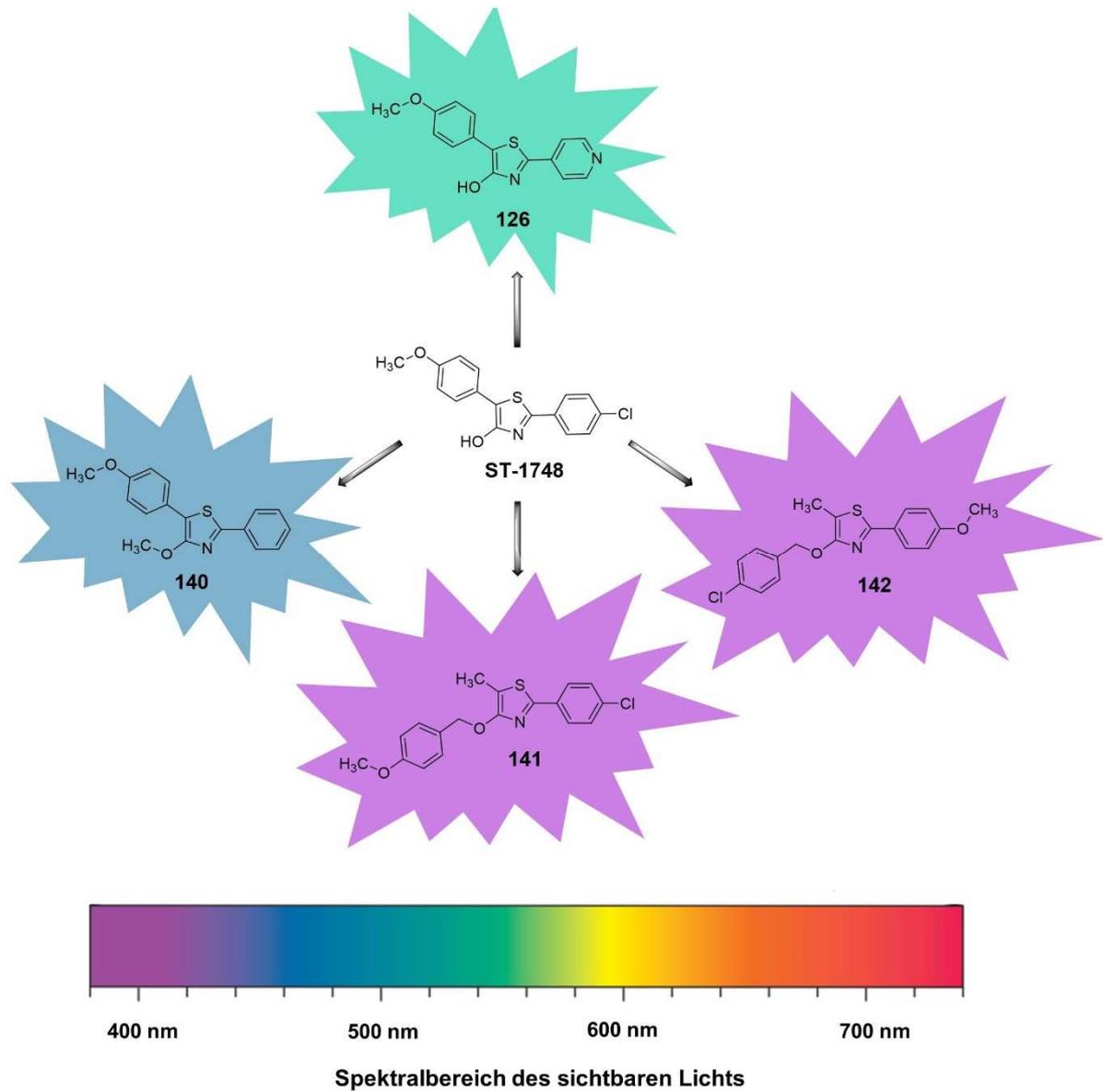


Abbildung 46: Fluoreszenz ausgewählter neuer 4-Hydroxythiazole (Spektralbereich modifiziert nach 148)

6. Experimenteller Teil

6.1 Materialien und Geräte

Chemikalien und Lösungsmittel

Alle kommerziell verfügbaren Chemikalien und Lösungsmittel wurden von ABCR (Karlsruhe, Deutschland), Acros Organics (Geel, Belgien), Alfa Aesar (Ward Hill, USA), Fluka (München, Deutschland), Merck (Darmstadt, Deutschland), Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland), TCI (Portland, USA), Maybridge (Cornwall, UK), Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) oder VWR (Darmstadt, Deutschland) bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Dünnschichtchromatographie

Kieselgelfolien 60 (unmod., 0,2 mm) mit Fluoreszenz-Indikator F254, 20x20 cm (Macherey-Nagel GmbH & Co KG);

Fließmittelgemische aus Dichlormethan und Methanol oder Ethylacetat und *n*-Hexan eventuell mit Zusatz von ammoniakalischem Methanol; Detektion: UV-Licht (254 nm und 365 nm), wässrige Kaliumpermanganat-Lösung (1,5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , 1,25 ml 10% NaOH, 200 ml Wasser), ethanolische Ninhydrin-Lösung (1 g Ninhydrin, 100 ml Ethanol), ethanolische 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (12 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 60 ml Schwefelsäure, 80 ml Wasser, 200 ml 96% Ethanol), wässrige Bromcresolgrün-Lösung (0,04 g Bromkresolgrün, 100 ml 96% Ethanol, einige Tropfen 10% NaOH bis Lösung hellblau).

Säulenchromatographie

Sorbens: Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm) für die Säulenchromatographie (Macherey-Nagel, Düren, Deutschland / Acros Organics, Geel, Belgien).

Flashchromatographie

Isolera™ Spektra Systems with ACI™ and Assist (Biotage, Uppsala, Schweden)

Säulen: SNAP KP-Sil, ZIP®(Biotage, Uppsala, Schweden).

Fließmittelgemische: Dichlormethan / Methanol, Ethylacetat / *n*-Hexan.

Mikrowellensynthese

Initiator+ Microwave System EU (Biotage, Uppsala, Schweden).

Kernresonanz-Spektroskopie

Avance III 300, 600 MHz (Bruker, Reinstädten, Deutschland).

Massenspektrometrie

APCI-MS: Atmosphärendruckionisations-Massenspektrometrie: Expression L CMS (Advion, Ithaca, USA). Die Messung erfolgte im positiven (APCI-MS[+]) oder negativen Modus (APCI-MS[-]).

ESI-MS / ESI-HRMS: UHR-QTOF maXis 4G (Bruker Daltonics, Billerica, USA). Die Messung erfolgte im positiven (ESI-MS[+]) oder negativen Modus (ESI-MS[-]).

Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung

Elute SP (HPG 700) Bruker Daltonics mit Vakuum-Entgaser, Autosampler, Säulenofen, amaZon speed ETD (ESI-MS), Intensity Solo 2 C18 RP column 100 mm * 2.1 mm, 50 °C, Fließmittelgemische: Acetonitril (LC-MS-Grade, Sigma Aldrich, St. Louis, USA) und Wasser (LC-MS-Grade, Sigma Aldrich, St. Louis, USA) mit 0,1% Ameisensäure. Die Messung erfolgte im positiven Modus (ESI-MS[+]).

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Varian ProStar HPLC- System (Varian ProStar Pumpe 210, Varian ProStar 320 UV-Detektor, Varian ProStar 410 Autosampler) (Firma Agilent, Santa Clara, USA); Phenomenex Luna C18(2) (250 mm, 4.6 mm, Partikelgröße 5 µM) (Firma Phenomenex, Torrance, USA), Phenomenex Security Guard Cartridge C18 (4.0 mm, 3.0 mm) (Firma Phenomenex, Torrance, USA); Fließmittelgemische: Acetonitril (HPLC-Grade, Applichem, Darmstadt, Deutschland oder Fischer Scientific, Zürich, Schweiz) und Wasser (HPLC-Grade, Applichem, Darmstadt, Deutschland oder Fischer Scientific, Zürich, Schweiz) mit 0,1% Trifluoressigsäure.

Schmelzpunkt-Bestimmung

Schmelzpunktbestimmungsapparatur Melting Point M-565 (Büchi, Flawil, Schweiz), einfache Bestimmung unkorrigiert.

Rotationsverdampfer

Rotavapor R II (Büchi, Flawil, Schweiz) betrieben mit PC 3001 VARIO Chemie-Vakuumpumpstand (Vacuubrand, Wertheim, Deutschland) mit CVC 3000 Vakuum-Controller.

Hochvakuumpumpe

Vacuubrand Chemie- Hybrid-Pumpe RC 6 (Vacuubrand, Wertheim, Deutschland).

Elementaranalyse

Vario MICRO cube Elemental Analyzer (Elementar Analysensysteme, Hanau, Deutschland).

Absorptions- und Emissionsspektren

TECAN® Infinite 1000 Pro multi-use-reader (Tecan Group, Männedorf, Schweiz);

Aufnahme der Spektren bei einer Konzentration der Testsubstanzen von 10 μM in DPBS-Puffer; Blank: 1% DMSO in DPBS-Puffer

Absorptionsspektren: 2 nm Schritte

Emissionsspektren: jeweils 10 nm Schritte für Anregungs- und Emissionswellenlänge

6.2 Arbeitsvorschriften

A. Darstellung biphenylicher Strukturelemente mittels Suzuki-Kupplung

Das Halogenderivat (1 Äq.) wurde unter Schutzgas-Atmosphäre in Toluol gelöst. Natriumcarbonat-Lösung (2M, 2,5 Äq.), Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0,002 Äq.) und die entsprechende Borsäure (1,2 Äq.) in Ethanol gelöst zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser und Brine gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat (anh.) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt flashchromatographisch oder säulenchromatographisch mit adäquaten Mischungen aus Ethylacetat und *n*-Hexan gereinigt (Genauere Angaben in der jeweiligen Substanzbeschreibung).^[adaptiert nach 107]

B. Darstellung von Thiazolderivaten

B.1 Darstellung von 2-Aminothiazolen

Das in α -Position bromierte Keton und das Thioharnstoffderivat (je 1 Äq.) wurden in Ethanol in einem Mikrowellen-Reaktionsgefäß gelöst und in der Mikrowelle für 35 Minuten auf 85 °C

erhitzt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz in einen Scheidetrichter überführt und mit Diethylether und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase erneut dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurden die Produkte aus verschiedenen Gemischen aus Methanol, Ethanol oder Isopropanol und Wasser umkristallisiert. [adaptiert nach 77]

B.2 Darstellung von 4-Hydroxythiazolen aus Thioamiden und α -Brommethylestern

Die Thioamid-Komponente und der in α -Position bromierte Methylester (je 1 Äq.) wurden in Toluol und Pyridin (7,5:1) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h unter Rückfluss erhitzt und nach Erkalten auf Raumtemperatur im Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Die erhaltenen Rohprodukte wurden in Methanol, Ethanol oder Isopropanol bzw. entsprechenden Gemischen mit Wasser umkristallisiert. In wenigen Fällen war eine säulenchromatographische Reinigung nötig. (Genaue Angaben in der jeweiligen Substanzbeschreibung) [adaptiert nach 149]

B.3 Darstellung von 4-Hydroxythiazolen aus Thiomilchsäure und Nitrilen

Das Nitrilderivat (1 Äq.) wurde mit Thiomilchsäure (1 Äq.) in Triethylamin (2,6 Äq.) gelöst und in der Mikrowelle für 25 Minuten auf 100 °C erhitzt. Nach Entfernen des Triethylamins unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Methanol umkristallisiert. [adaptiert nach 137]

C. Halogenierung von 2-Aminothiazolen

C.1 Bromierung der Position 5 eines 2-Aminothiazolderivats

Das 2-Aminthiazolderivat (1 Äq.) wurde in Dichlormethan gelöst und in einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Mit Dichlormethan verdünntes elementares Brom (1 Äq. Br₂) wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft und weiter 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mit ges. Natriumhydrogensulfat-Lösung aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. [adaptiert nach 150]

C.2 Chlorierung der Position 2 einer 2-Aminothiazols

Kupfer(II)chlorid (1,2 Äq.) wird in Acetonitril gelöst und unter Eiskühlung Isopentylnitrit (1,5 Äq.) zugetropft. Das 2-Aminothiazol-Derivat wird in Acetonitril gelöst tropfenweise

hinzugegeben und drei Stunden bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wird über ein Kieselguhr-Pad abfiltriert und das Filtrat eingengt. Anschließend wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Salzsäure (1 M) und Brine gewaschen. Das Lösungsmittel wird nach Trocknung über Magnesiumsulfat (anh.) am Rotationsverdampfer entfernt.^[adaptiert nach 126]

Die Rohprodukte beider Reaktionen (C.1 und C.2) wurden säulen- / bzw. flashchromatographisch mit einem Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan (1:1) gereinigt.

D. Desaminierung eines 2-Aminthiazolderivats

Das 2-Aminothiazolderivat (1 Äq.) wurde in Tetrahydrofuran gelöst und mit Isopentylnitrit (1,5 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 Stunde zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch mit einem Elutionsgemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan (1:2).^[adaptiert nach 151]

E. Darstellung der Benzimidazolderivate

E.1 Darstellung von Benzimidazolen aus *o*-Phenylendiamin und Carbonsäurechlorid

o-Phenylendiamin (1 Äq.) wurde in Dioxan (anh.) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Das Carbonsäurechlorid (1 Äq.) wurde zugetropft und der Reaktionsansatz wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Bortrifluoriddiethyletherat (1 Äq.) in Dioxan gelöst zugegeben und für 1 bis 2,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Reaktionsansatz mit Ethylacetat verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft.^[adaptiert nach 111]

E.2 Darstellung von Benzimidazolen aus *o*-Phenylendiamin und Carbonsäure

Das Carbonsäurederivat (1 Äq.) und *o*-Phenylendiamin (1 Äq.) wurden in Polyphosphorsäure suspendiert und vier Stunden lang auf 200 °C erhitzt. Das heiße Reaktionsgemisch wurde langsam unter Rühren auf Eiswasser gekippt und mit Natronlauge (3M) auf einen basischen pH-Wert eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde über einen Büchnertrichter abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.^[adaptiert nach 112]

Die Benzimidazolderivate bedürfen i.d.R. keiner weiteren Reinigung und wurden als Rohprodukte weiter umgesetzt.

F. Reduktive Aminierung

Das Aldehyd (1 Äq.) und das Amin (1 Äq.) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 1,2-Dichlorethan gelöst und Essigsäure (1 Äq.) hinzugegeben. Nach dem Rühren des Reaktionsansatzes für 2 Stunden bei Raumtemperatur, wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (1,4 Äq.) zugegeben und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Natronlauge (1M) gequenchet und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt.^[adaptiert nach 113]

Die Rohprodukte aller reduktiven Aminierungen wurden mit adäquaten Mischungen aus Ethylacetat / *n*-Hexan bzw. Dichlormethan / Methanol flashchromatographisch oder säulenchromatographisch gereinigt. (Bedingungen in der jeweiligen Substanzbeschreibung)

G. Acylierung von Aminen

G.1 Acylierung von Aminen mit Carbonsäurechloriden

Die Amin-Verbindung (1 Äq.) wurde in Tetrahydrofuran und Pyridin (7,5:1) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Das Carbonsäurechlorid (1,5 Äq.) wurde langsam zugetropft und der Reaktionsansatz wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Quenchen der Reaktion mit Wasser wurde sie mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (1M), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen und nach Trocknen über Magnesiumsulfat (anh.) im Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt.^[adaptiert nach 114]

G.2 Acylierung von Aminen mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP)

Das Carbonsäurederivat (1,1 Äq.) wurde in Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert und EDC (1,1 Äq.) zugegeben. Nach kurzem Rühren bei Raumtemperatur wurden Aminderivat (1 Äq.) und 4-DMAP (0,2 Äq.) zugesetzt und das Reaktionsgemisch für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer getrocknet.^[adaptiert nach 130]

G.3 Acylierung von Aminen mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol Monohydrat (HOBT x H₂O)

Die Carbonsäure (1,1 Äq.) wurde in Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert und mit EDC (1,1 Äq.) und HOBT x H₂O (1,1 Äq.) versetzt. Nach kurzem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Aminderivat (1 Äq.) in Dichlormethan gelöst zugetropft und für 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt.^[adaptiert nach 129]

G.4 Acylierung von Aminen mit Carbonyldiimidazol (CDI)

Die Carbonsäure-Komponente (1 Äq.) wurde in THF (anh.) gelöst und CDI (1,1 Äq.) versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Amin (1,1 Äq.) zugegeben und weitere 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde THF im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Salzsäure (1M), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeengt.^[adaptiert nach 128]

Die Rohprodukte der Acylierungs-Reaktionen wurden mit unterschiedlichen Gemischen aus Ethylacetat und *n*-Hexan oder Dichlormethan und Methanol flashchromatographisch oder säulenchromatographisch gereinigt. (Genaue Angaben in der Substanzbeschreibung)

H. Darstellung von Carbonsäuren aus Carbonsäureestern

H.1 Darstellung von Carbonsäuren aus Carbonsäureestern bei Anwesenheit von basenlabilen Gruppen

Der Ester (1 Äq.) wurde in einer Mischung aus Dioxan und Methanol und Wasser (2:1:1) gelöst und mit Kaliumhydroxid-Lösung (5M, 10 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 bis 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsfortschritt wurde per Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Reaktion mit Salzsäure (1M) angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wurde mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt (Details zur Reinigung – wenn erfolgt – bei den Substanzbeschreibungen).^[adaptiert nach 114]

H.2 Darstellung von amphiphilen Carbonsäurederivaten aus Carbonsäureestern bei Abwesenheit von basenlabilen Gruppen

Der Carbonsäureester wurde in einer Mischung aus Dioxan und Methanol und Wasser (2:1:1) gelöst und mit Kaliumhydroxid-Lösung (5M, 10 Äq.) versetzt. Anschließend wurde für 5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Salzsäure (1M) auf pH = 7 eingestellt und mit dreimal Ethylacetat extrahiert. Anschließend wurden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt (Details zur Reinigung – wenn erfolgt - bei den Substanzbeschreibungen).^[adaptiert nach 114]

I. Darstellung von Mesylaten aus Alkoholen

Das Alkoholderivat wurde in Dichlormethan zu einer Konzentration von 0,2M gelöst und mit Triethylamin (1,5 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und Methansulfonsäurechlorid (1,1 Äq.) wurde über einen Zeitraum von fünf bis zehn Minuten zugetropft. Nach weiterem 10-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit Eiswasser, eisgekühlter verdünnter Salzsäure (10%), eisgekühlter ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und eisgekühltem Brine gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat (anh.) wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt zügig weiter umgesetzt.^[adaptiert nach 115]

J. Alkylierung von Benzimidazolen

Das Benzimidazolderivat (1 Äq.) und Natriumhydrid (1 Äq.) wurden in wenig Dimethylformamid gelöst und für fünfzehn Minuten bei 50°C gerührt. Das frisch hergestellte Mesylat (0,73 Äq.) wurde in wenig Dimethylformamid gelöst zugetropft und der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde mit Wasser gequench und 3 Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Die Rohprodukte wurden anschließend säulenchromatographisch mit geeigneten Gemischen aus Ethylacetat und *n*-Hexan oder Dichlormethan und Methanol gereinigt (Genauere Angaben finden sich bei der Beschreibung der jeweiligen Substanz).^[adaptiert nach 116]

K. Darstellung eines Tetrazols aus einem Nitril

Natriumnitrit, Triethylamin-Hydrochlorid (je 3 Äq.) und das Nitril (1 Äq.) wurden in einem Mikrowellenreaktionsgefäß in Dimethylformamid gelöst. Die Mischung wurde in der Mikrowelle für 2 Stunden auf 130 °C erhitzt und anschließend mit Ethylacetat und Salzsäure (6 M) versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Die Säulenchromatographie zur Reinigung des Rohproduktes erfolgte mit einem Gradienten aus Dichlormethan und Methanol (10:0→9:1).^[adaptiert nach 152]

L. Darstellung von Imidazo[1,2]pyridinderivaten

2-Aminopyridin (1 Äq.), Kupfer(I)chlorid und Kupfertriflat (je 0,1 Äq.) wurden unter Argon-Atmosphäre in trockenem Toluol gelöst. Die Aldehyd-Komponente (1 Äq.) und das Acetylderivat (1 Äq.) wurden in trockenem Toluol gelöst zugegeben und der Reaktionsansatz wurde für zwölf Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde er mit Ethylacetat verdünnt und durch ein neutrales Alumina-Pad gefiltert. Das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingedampft und mit einer Mischung aus Ethylacetat und *n*-Hexan (1:4) säulenchromatographisch gereinigt.^[adaptiert nach 117]

M. Darstellung von benzoyl-substituierten Thioharnstoffen

Ammoniumthiocyanat (1,1 Äq.) wurde in Aceton gelöst und Benzoylchlorid (1 Äq.) langsam zugetropft. Nach 30-minütigem Erhitzen zum Rückfluss wurde das Aminderivat in Aceton gelöst zugegeben und weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und für 10 Minuten gerührt bis ein flockiger Niederschlag entsteht. Dieser wurde über einen Büchner-Trichter abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Reinheit der erhaltenen Rohprodukte war ausreichend, sodass sie ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurden.^[adaptiert nach 123]

N. Darstellung von unsubstituierten Thioharnstoffen

Das benzoyl-substituierte Thioharnstoffderivat wurde in Natronlage (2 M) suspendiert und für eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Salzsäure (2 M) auf pH 2~3 angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert

und mit Diethylether gewaschen. Das Produkt konnte in den meisten Fällen ohne Reinigung weiter umgesetzt werden (Genaue Angaben bei der jeweiligen Substanzbeschreibung).^[adaptiert nach 123]

O. Bromierung von Ketonen in α -Position

O.1 Bromierung von aromatischen Ketonen in α -Position

Zu einer Lösung des Ketonderivats (1 Äq.) in Chloroform wurde mit Chloroform verdünntes elementares Brom (1 Äq. Br₂) zugetropft und nach dem ersten Tropfen bis zur vollständigen Entfärbung des Ansatzes gewartet. Hierzu war häufig ein Erwärmen des Ansatzes auf ca. 50°C nötig. Anschließend wurde die Reaktion bei Raumtemperatur weitergeführt und die Tropfgeschwindigkeit an die Zeit bis zum Entfärben des Ansatzes angepasst. Sobald keine Entfärbung mehr zu beobachten ist, wurde der Ansatz mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Die weitere Umsetzung der α -Bromketone erfolgte meist ohne weitere Reinigung (Abweichende Vorgehensweisen wurden bei den jeweiligen Substanzen beschrieben).^[adaptiert nach 124]

O.2 Bromierung von aliphatischen Ketonen in α -Position

Das aliphatische Keton (1 Äq.) wurde in Methanol gelöst und eine katalytische Menge Kupferpulver wurde zugesetzt. Elementares Brom (1 Äq. Br₂), das ebenfalls in Methanol gelöst ist, wurde tropfenweise hinzugegeben, wobei sich die Tropfgeschwindigkeit nach der Geschwindigkeit des Entfärbens der Lösung richtet. Sobald sich die Lösung nicht mehr entfärbt wurde ges. Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben und mit ausreichend Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltenen Rohprodukte wurden ohne weitere Reinigung umgesetzt.^[adaptiert nach 125]

Da die Produkte beider Reaktionen in den meisten Fällen als Rohprodukte weiter umgesetzt wurden, wurde auf die Aufnahme eines APCI-Massenspektrometrum verzichtet.

P. Boc-Schutzgruppeneinführung bei einer Diamin-Struktur

Eine Lösung des Diaminderivats (10 Äq.) in Chloroform wurde auf 0°C abgekühlt und über 3 Stunden wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (1 Äq.) in Chloroform gelöst zugetropft. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und der Ansatz 6 Mal mit Brine gewaschen. Die Chloroform-Phase wurde über Magnesiumulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer zur Trockene engeengt. Die weitere Umsetzung des Rohproduktes erfolgte ohne Reinigung.^[adaptiert nach 153]

Q. Entfernung der Boc-Schutzgruppe

Das Boc-geschützte Edukt (1 Äq.) wurde in Dioxan gelöst und mit einem Überschuss HCl in Dioxan (mind. 10 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das Rohprodukt (HCl-Salz) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.^[adaptiert nach 127]

R. Darstellung eines aromatischen Thioethers

Thiol (1 Äq.), Arylhalogenid (1,1 Äq.), Tetrabutylammoniumbromid (1 Äq.) und Kaliumhydroxid (1,5 Äq.) wurden in Wasser (1M) vorgelegt. Kupfer(Diodid (0,01 Äq.) wurde zugegesetzt und über Nacht auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde der wässrige Ansatz dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Brine gewaschen. Zur Reinigung wurde eine Säulenchromatographie mit einem Elutionsmittel aus Ethylacetat und *n*-Hexan (1:4) durchgeführt.^[adaptiert nach 154]

S. Oxidation eines Thioethers

S.1 Oxidation eines Thioethers zum Sulfoxid

m-Chlorperbenzoesäure (1 Äq.) wurde unter Schutzgas-Atmosphäre in Dichlormethan (anh.) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Das Thioetherderivat wurde zugegeben und für 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend lässt man den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für 12 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mit einem Gradienten aus Ethylacetat und *n*-Hexan (20:80→100:0) säulenchromatographisch gereinigt.^[adaptiert nach 155]

S.2 Oxidation eines Thioethers zum Sulfon

Unter Schutzgas-Atmosphäre wurde *m*-Chlorperbenzoesäure (2,6 Äq.) in Dichlormethan (anh.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe des Thioetherderivats wurde das Reaktionsgemisch für 1 Stunde bei 0 °C gerührt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dichlormethan wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie mit einem Gradienten aus Ethylacetat und *n*-Hexan (20:80→100:0) gereinigt. ^[adaptiert nach 155]

T. Darstellung von Thioamiden aus Nitrilen

T.1 Darstellung von Thioamiden aus aromatischen Nitrilen

Das Nitrilderivat (1 Äq.) wurde mit wässriger Ammoniumsulfid-Lösung (20%, 1 Äq.) und Methanol in der Mikrowelle für 25 Minuten auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltenen Rohprodukte wurden ohne weitere Reinigung umgesetzt. ^[adaptiert nach 133]

T.2 Darstellung von Thioamiden aus aliphatischen Nitrilen

Das aliphatische Nitril (1 Äq.) und *O,O'*-Diethyl-dithiophosphat (1, Äq.) wurden in HCl und Dioxan (4 M) gelöst und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit ges. Natriumhydrogensulfat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat (anh.) wurde Ethylacetat im Rotationsverdampfer entfernt und die erhaltenen Rohprodukte flashchromatographisch mit einem Gradienten aus Ethylacetat und *n*-Hexan (20:80→50:50) gereinigt. ^[adaptiert nach 134]

U. Darstellung von Methylestern

U.1 Konventionelle Methode

Das Carbonsäurederivat (1 Äq.) wurde in Methanol (mind. 20 Äq.) gelöst und mit einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Mischung wurde anschließend für 4 Stunden lang zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen mit Wasser gequench. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. ^[adaptiert nach 156]

U.2 Mikrowellensynthese

Das Carbonsäurederivat (1 Äq.) wurde in Methanol im Mikrowellen-Reaktionsgefäß gelöst und mit einer katalytischen Menge konz. Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in der Mikrowelle für 15 Minuten auf 100 °C erhitzt und nach dem Erkalten im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und 3 Mal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und je einmal mit Wasser und Brine gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat (anh.) wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt.^[adaptiert nach 157]

Die Carbonsäureester wurden ohne weitere Reinigung als Rohprodukte umgesetzt. Daher wurde auf die Aufnahme eines Massenspektrums verzichtet.

V. Radikalische Bromierung der α -Position eines Methylesterderivats

Der Methylester (1 Äq.), *N*-Bromsuccinimid (1,1 Äq.) und Azobis(isobutyronitril) (0,05 Äq.) wurden in Tetrachlormethan gelöst und für 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach der Zugabe von *n*-Hexan wurde der entstandene Niederschlag durch ein Kieselgur-Pad abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt. Die Rohprodukte wurden ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.^[adaptiert nach 135]

Die α -Brommethylester wurden ohne weitere Reinigung als Rohprodukte umgesetzt. Daher wurde auf die Aufnahme eines APCI-Massenspektrums verzichtet.

W. Alkylierung der Hydroxy-Funktion in Position 4 des Thiazolrings

W.1 Methylierung der Hydroxy-Funktion in Position 4 des Thiazolrings

Das 4-Hydroxythiazolderivat (1 Äq.) wurde mit Methyljodid (1,1 Äq.) und Kaliumcarbonat (1 Äq.) in Aceton gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Aceton wurde im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Diethylether und Wasser (1:1) aufgenommen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Elutionsmittel aus Ethylacetat und *n*-Hexan (2:98) und anschließender Umkristallisation aus Methanol.^[adaptiert nach 158]

W.2 Benzylierung der Hydroxy-Funktion in Position 4 des Thiazolrings mit Benzylderivaten

Das 4-Hydroxythiazolderivat (1 Äq.) und Kaliumcarbonat (3 Äq.) wurden in DMF gelöst und für 30 Minuten auf 60 °C erhitzt. Das Benzylchlorid (0,9 Äq.) und Kaliumiodid (1 Äq.) wurden zugegeben und über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach Erkalten wurde mit Dichlormethan verdünnt und dreimal mit Natriumcarbonat-Lösung (ges.) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat (anh.) getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung durch eine Säulenchromatographie erfolgte mit einem Fließmittel aus Ethylacetat und *n*-Hexan (1:9) und anschließender Umkristallisation aus Methanol. ^[adaptiert nach 132]

HPLC Methode

Probenvorbereitung: 1 mg/ml in Methanol für HPLC, Einspritzvolumen 10 µl

Elutionsmittel:

A: Wasser für HPLC mit 0,1% Trifluoressigsäure (v/v)

B: Acetonitril für HPLC mit 0,1% Trifluoressigsäure (v/v)

Flussrate: 1 ml/min

Minuten	0-30
% A	90→10

LC-MS Methoden

Probenvorbereitung: 0,1-0,2 mg/ml in Methanol für LS-MS, Einspritzvolumen 2 µl

Elutionsmittel:

A: Wasser für LC-MS mit 0.1 % Ameisensäure (v/v)

B. Acetonitril für LC-MS

Flussrate: 0.2 ml/min

Methode 1:

	Analyse					Rekonditionierung	
Minuten	0-10	10-15	15-20	20-24	24-25	25-26	26-29
% A	99→95	95→60	60	60→5	5→0	0→99	99

Experimenteller Teil

Methode 2:

	Analyse					Rekonditionierung	
Minuten	0-10	10-15	15-17	17-19	19-20	20-21	21-24
% A	99→95	95→60	60	60→5	5→0	0→99	99

Methode 3:

	Analyse				Rekonditionierung	
Minuten	0-10	10-25	25-26	26-28	27-30	30-33
% A	99→95	95→30	30	30→0	0→99	99

Methode 4:

	Analyse		Rekonditionierung	
Minuten	0-20	20-22	22-23	23-26
% A	40→5	5→0	0→40	40

Methode 5:

	Analyse			Rekonditionierung	
Minuten	0-15	15-18	18-20	20-21	21-24
% A	40→20	20→5	5→0	0→40	40

Methode 6:

	Analyse			Rekonditionierung	
Minuten	0-10	10-12	12-13	13-14	14-17
% A	50→20	20→5	5→0	0→50	50

Methode 7:

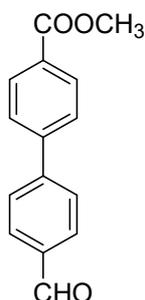
	Analyse				Rekonditionierung	
Minuten	0-5	5-15	15-17	17-18	18-19	19-22
% A	30	30→10	10→0	0	0→30	30

6.3 Spektren und Analytik

6.3.1 Substanzen mit Biaryl-, Benzimidazol- und Imidazo[1,2]pyridin-Strukturelementen

6.3.1.1 Biaryl-Strukturelemente

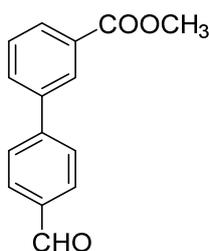
4'-Formyl-[1,1'-biphenyl]-4-carbonsäuremethylester¹⁵⁹ (**1**, HBS1)



Die Synthese erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift A* aus 4-Brombenzoesäuremethylester (1,000 g, 4,65 mmol) und 4-Formylphenylboronsäure (0,837 g, 5,58 mmol) in 5,2 ml einer Na₂CO₃-Lösung (2 M), 15 ml Toluol und 3 ml Ethanol unter Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0,010 g, 0,01 mmol). Anschließend erfolgte die Reinigung flashchromatographisch mit einem Gradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (5:95→20:80).

Ausbeute:	89% (0,993 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₂ O ₃
Molekulargewicht:	240,26 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 10.08 (s, 1H, -CHO), 8.17 – 8.12 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 8.02 – 7.95 (m, 2H, Ph-CHO-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, Ph-COOCH ₃ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.74 – 7.68 (m, 2H, Ph-CHO-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 3.96 (s, 3H, -COOCH ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 240,8 [M+H] ⁺

4'-Formyl-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester¹⁶⁰ (**2**, HBS3)



Die Synthese erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift A* aus 3-Iodobenzoesäuremethylester (1,002 g, 3,82 mmol) und 4-Formylphenylboronsäure (0,688 g, 4,59 mmol) in 4,3 ml Na₂CO₃-Lösung (2 M), 15 ml Toluol und 3 ml Ethanol unter Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0,008 g, 0,01 mmol). Anschließend erfolgte die Reinigung flashchromatographisch mit einem Gradienten aus EtOAc und n-Hexan (5:95→20:80).

Ausbeute: 79% (1,548 g)

Aussehen: grau-brauner Feststoff

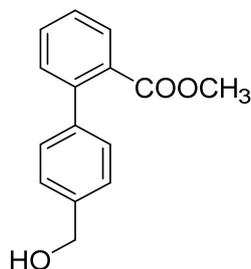
Summenformel: C₁₅H₁₂NO₃

Molekulargewicht: 240,26 g/mol

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 10.07 (s, 1H, -CHO), 8.32 (td, *J* = 1.8, 0.5 Hz, 1H, Ph-COOCH₃-2*H*), 8.09 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 1H, Ph-COOCH₃-6*H*), 8.03 – 7.92 (m, 2H, Ph-CHO-2*H*,6*H*), 7.87 – 7.75 (m, 3H, Ph-CHO-3*H*,5*H*, Ph-COOCH₃-4*H*), 7.56 (td, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H, Ph-COOCH₃-5*H*), 3.96 (s, 3H, -COOCH₃).

APCI-MS[+]: *m/z* = 240,8 [M+H]⁺

4'-(Hydroxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester¹¹⁴ (**3**, HBS22)

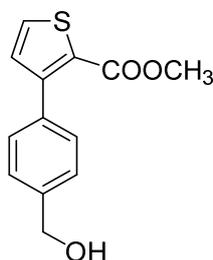


Die Synthese erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift A* aus 2-Brombenzoesäuremethylester (0,250 g, 1,16 mmol) und 4-Hydroxymethylphenylboronsäure (0,212 g, 1,40 mmol) in 1,3 ml Na₂CO₃-Lösung (2 M), 8 ml Toluol und 2 ml Ethanol unter Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0,03 g,

0,02 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (1:4).

Ausbeute:	quantitativ (0,291 g)
Aussehen:	gelbliches Öl
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₄ O ₃
Molekulargewicht:	242,27 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.75 – 7.68 (m, 1H, Ph-COOCH ₃ -4H), 7.61 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.5 Hz, 1H, Ph-COOCH ₃ -3H), 7.51 – 7.40 (m, 2H, Ph-CH ₂ OH-2H,6H), 7.39 – 7.33 (m, 2H, Ph-CH ₂ OH-3H,5H), 7.28 – 7.21 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -5H,6H), 5.23 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, -OH), 4.54 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H, -CH ₂ -), 3.60 (s, 3H, -COOCH ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 243,3 [M+H] ⁺

3-(4-(Hydroxymethyl)phenyl)thien-2-yl-ameisensäuremethylester (4, HBS56)

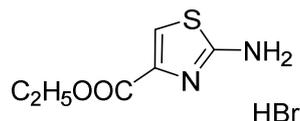


Die Synthese erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift A* aus Methyl-3-bromthiophene-2-carboxylat (0,332 g, 1,50 mmol) und 4-Hydroxymethylphenylboronsäure (0,273 g, 1,80 mmol) in 1,7 ml Na₂CO₃-Lösung (2 M), 12 ml Toluol und 2 ml Ethanol unter Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0,035 g, 0,03 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (1:2).

Ausbeute:	83% (0,310 g)
Aussehen:	gelbliches Öl
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S
Molekulargewicht:	248,30 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.91 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, Thiophen-5H), 7.45 – 7.38 (m, 2H, Ph-CH ₂ OH-2H,6H), 7.37 – 7.31 (m, 2H, Ph-CH ₂ OH-3H,5H), 7.21 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H,

	Thiophen-4 <i>H</i>), 5.24 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, -OH), 4.54 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, -CH ₂ -), 3.70 (s, 3H, -COOCH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 161.79, 147.95, 142.29, 133.44, 131.71, 128.95, 125.87, 62.69, 51.89.
APCI-MS[+]:	$m/z = 247,3$ [M-H] ⁻

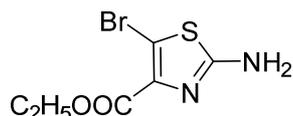
(2-Aminothiazol-4-yl)ameisensäureethylester¹⁶¹ (**5**, HBS63)



Die Synthese erfolgte nach *Arbeitsvorschrift B.1* aus Thioharnstoff (0,380 g, 5 mmol) und Ethyl-2-brompyruvat (0,627 ml, 5 mmol) in EtOH (4 ml).

Ausbeute:	83% (0,718 g als HBr-Salz)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₆ H ₉ BrN ₂ O ₂ S
Molekulargewicht:	253,11 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 8.42 (s, 3H, -NH ₃ ⁺), 7.64 (s, 1H, Thiazol-5 <i>H</i>), 4.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, -CH ₂ -), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH ₃).
APCI-MS[+]:	$m/z = 173,2$ [M+H] ⁺

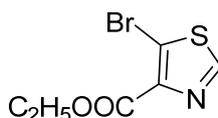
(2-Amino-5-bromthiazol-4-yl)ameisensäureethylesterethylester¹⁶² (**6**, HBS64)



Die erfolgte nach *Arbeitsvorschrift C.1* aus **5** (HBS63) (HBr-Salz, 0,718 g, 4,16 mmol) und Br₂ (0,21 ml, 4,16 mmol) in DCM (30 ml). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:1).

Ausbeute:	52% (0,536 g)
Aussehen:	brauner Feststoff
Summenformel:	C ₆ H ₇ BrN ₂ O ₂ S
Molekulargewicht:	251,10 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.45 (s, 2H-NH ₂), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -CH ₂ -), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH ₃).
APCI-MS[+]:	$m/z = 252,1$ [M+H] ⁺

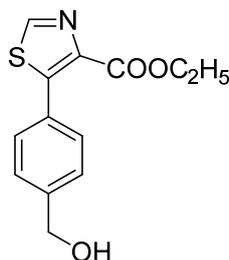
(5-Bromthiazol-4-yl)ameisensäureethylester¹⁶² (**7**, HBS65)



Die erfolgte nach *Arbeitsvorschrift D* aus **6** (HBS64) (0,499 g, 2,00 mmol) und Isopentylnitrit (0,40 ml, 3,00 mmol) in THF (10 ml). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:2).

Ausbeute:	40% (0,188 g)
Aussehen:	brauner Feststoff
Summenformel:	C ₆ H ₆ BrNO ₂ S
Molekulargewicht:	236,08 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.17 (s, 1H, Thiazol-2 <i>H</i>), 4.32 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, -CH ₂ -), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, -CH ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 237,1 [M+H] ⁺

5-(4-(Hydroxymethyl)phenyl)thiazol-4-yl-ameisensäureethylester (**8**, HBS67)

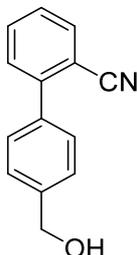


Die Synthese erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift A* aus **7** (HBS65) (0,275 g, 1,16 mmol) und 4-Hydroxymethylphenylboronsäure (0,212 g, 1,36 mmol) in 1,3 ml Na₂CO₃-Lösung (2 M), 13 ml Toluol und 2 ml Ethanol unter Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0,033 g, 0,03 mmol). Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	64% (0,196 g)
Aussehen:	gelblicher Feststoff
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S
Molekulargewicht:	263,31 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.11 (s, 1H, Thiazol-2 <i>H</i>), 7.45 – 7.38 (m, 2H, Ph-CH ₂ OH-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.37 – 7.31 (m, 2H, Ph-CH ₂ OH-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>) 5.56 (s, 2H, -CH ₂ -), 5.24 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, -OH), 4.13 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, -COOCH ₂ -), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, -CH ₃)

APCI-MS[+]: $m/z = 264,3 [M+H]^+$

4'-(Hydroxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-cyanid¹⁶³ (**9**, HBS70)

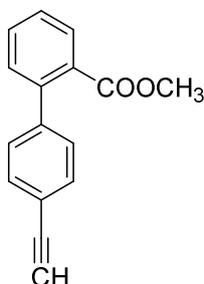


Die Synthese erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift A* aus 2-Brombenzonitril (0,211 g, 1,16 mmol) und 4-Hydroxymethylphenylboronsäure (0,212 g, 1,36 mmol) in 1,33 ml Na₂CO₃-Lösung (2 M), 13 ml Toluol und 2 ml Ethanol unter Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0,033 g, 0,03 mmol). Die säulenchromatographische Trennung wurde mit einem Gradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (20:80→100:0) durchgeführt.

Ausbeute: 81% (0,198 g)
 Aussehen: weißer Feststoff
 Summenformel: C₁₄H₁₁NO
 Molekulargewicht: 209,25 g/mol
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.94 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 0.6 Hz, 1H, Ph-CN-6H), 7.82 – 7.75 (m, 1H, Ph-CN-3H), 7.64 – 7.51 (m, 4H, Ph-CN-4H,5H, Ph-CH₂-OH-2H,6H), 7.50 – 7.44 (m, 2H, Ph-CH₂-OH-3H,5H), 5.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, -OH), 4.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, -CH₂-).

APCI-MS[+]: $m/z = 210,1 [M+H]^+$

4'-Ethynyl-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester (**10**, HBS52)



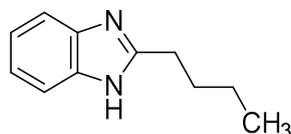
Die Synthese erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift A* aus 2-Brombenzoesäuremethylester (0,250 g, 1,16 mmol) und 2-(4-Ethynylphenyl)-borsäurepinacolester (0,318 g, 1,40 mmol) in 1,5 ml Na₂CO₃-Lösung (2 M), 10 ml Toluol und 2 ml Ethanol unter Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0,033 g,

0,03 mmol). Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (1:7).

Ausbeute:	79% (0,217 g)
Aussehen:	gelbliches Öl
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₂ O ₂
Molekulargewicht:	236,27 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.79 – 7.72 (m, 4H, Ph-COOCH ₃ -3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> , Ph-CCH-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.54 – 7.46 (m, 4H, Ph-COOCH ₃ -5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> , Ph-CCH-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 3.86 (s, 3H, -COOCH ₃), 3.60 (s, 1H, -CCH).
APCI-MS[+]:	m/z = 237,3 [M+H] ⁺

6.3.1.2 Benzimidazol-Strukturelemente

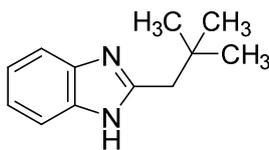
2-Butyl-1*H*-benzimidazol¹⁶⁴ (**11**, HBS23)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift E.1* aus *o*-Phenylendiamin (0,108 g, 1,00 mmol) und Pentanoylchlorid (0,12 ml, 1,00 mmol) in 5 ml Dioxan unter Zugabe von BF₃ x Et₂O. Mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (95:5) wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch getrennt.

Ausbeute:	52% (0,090 g)
Aussehen:	brauner Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₄ N ₂
Molekulargewicht:	174,25 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.30 (s, 1H, -NH), 7.48 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.6 Hz, 2H, Benzimidazol-7 <i>H</i> ,4 <i>H</i>), 7.13 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.5 Hz, 2H, Benzimidazol-5 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 2.32 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 1.64 – 1.51 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 1.33 (h, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H, -CH ₃).
ESI-MS[+]:	m/z = 175,3 [M+H] ⁺

2-Neopentyl-1*H*-benzimidazol¹⁶⁵ (**12**, HBS30)

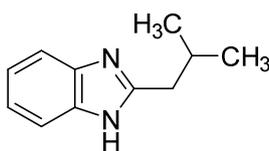


Die Darstellung wurde gemäß *Arbeitsvorschrift E.2* durchgeführt aus *o*-Phenylendiamin (0,540 g, 5,00 mmol) und 3,3-Dimethylbutansäure (0,580 g, 5,00 mmol) in 19 g Polyphosphorsäure. Das Rohprodukt bedurfte keiner Reinigung und wurde weiter umgesetzt.

Ausbeute: 66% (0,622 g)

Aussehen:	brauner Feststoff
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₆ N ₂
Molekulargewicht:	188,27 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.10 (s, 1H, -NH), 7.13 – 7.08 (m, 1H, Benzimidazol-7 <i>H</i>), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 7.2, 1.5 Hz, 1H, Benzimidazol-4 <i>H</i>), 6.72 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H, Benzimidazol-6 <i>H</i>), 6.54 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.5 Hz, 1H, Benzimidazol-5 <i>H</i>), 2.19 (s, 2H, -CH ₂ -), 1.03 (s, 9H, -C(CH ₃) ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 189,3 [M+H] ⁺

2-Isobutyl-1*H*-benzimidazol¹⁶⁶ (**13**, HBS31)



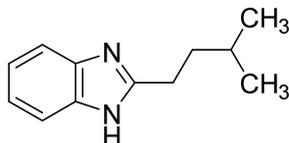
Die Darstellung wurde gemäß *Arbeitsvorschrift E.2* durchgeführt aus *o*-Phenylendiamin (0,540 g, 5,00 mmol) und 3-Methylbutansäure (0,510 g, 5,00 mmol) in 20 g Polyphosphorsäure. Das Rohprodukt bedurfte keiner Reinigung und wurde weiter umgesetzt.

Ausbeute:	36% (0,312 g)
Aussehen:	brauner Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₄ N ₂
Molekulargewicht:	174,25 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.15 (s, 1H, -NH), 7.61 – 7.27 (m, 2H, Benzimidazol-7 <i>H</i> ,4 <i>H</i>), 6.52 – 6.45 (m, 1H, Benzimidazol-6 <i>H</i>), 6.41 – 6.32 (m, 1H, Benzimidazol-5 <i>H</i>), 2.67 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz,

2H, -CH₂-), 2.16 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, -CH(CH₃)₂), 0.97 – 0.88 (m, 6H, -CH(CH₃)₂).

APCI-MS[+]: $m/z = 175,2$ [M+H]⁺

2-Isopentyl-1*H*-benzimidazol¹¹² (**14**, HBS32)



Die Darstellung wurde gemäß *Arbeitsvorschrift E.2* durchgeführt aus *o*-Phenylendiamin (0,540 g, 5,00 mmol) und 4-Methylpentansäure (0,580 g, 5,00 mmol) in 20 g Polyphosphorsäure. Das Rohprodukt bedurfte keiner Reinigung und wurde weiter umgesetzt.

Ausbeute: 34% (0,319 g)

Aussehen: brauner Feststoff

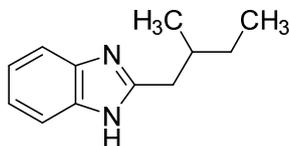
Summenformel: C₁₂H₁₆N₂

Molekulargewicht: 188,27 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.15 (s, 1H, -NH), 7.44 (m, 2H, Benzimidazol-7*H*,4*H*), 7.13 – 7.05 (m, 2H, Benzimidazol-5*H*,6*H*), 2.84 – 2.75 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 1.70 – 1.50 (m, 3H, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂).

APCI-MS[+]: $m/z = 189,2$ [M+H]⁺

2-(2-Methylbutyl)-1*H*-benzimidazol¹⁶⁷ (**15**, HBS33)



Die Darstellung wurde gemäß *Arbeitsvorschrift E.2* durchgeführt aus *o*-Phenylendiamin (0,540 g, 5,00 mmol) und 3-Methylpentansäure (0,580 g, 5,00 mmol) in 20 g Polyphosphorsäure. Das Rohprodukt bedurfte keiner Reinigung und wurde weiter umgesetzt.

Ausbeute: 43% (0,407 g)

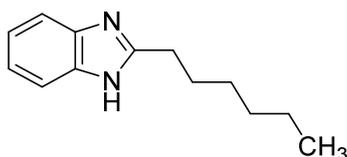
Aussehen: brauner Feststoff

Summenformel: C₁₂H₁₆N₂

Molekulargewicht: 188,27 g/mol

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 12.14 (s, 1H, -NH), 7.45 (d, $J = 23.4$ Hz, 2H, Benzimidazol-7H,4H), 7.14 – 7.04 (m, 2H, Benzimidazol-5H,6H), 2.78 (dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz, 1H, -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 2.59 (dd, $J = 14.2, 8.0$ Hz, 1H, , -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 1.95 (dddd, $J = 15.3, 7.6, 6.5, 5.4$ Hz, 1H, , -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 1.37 (dtd, $J = 14.8, 7.5, 5.5$ Hz, 1H, , -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 1.19 (dq, $J = 13.3, 7.3$ Hz, 1H, , -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 0.95 – 0.82 (m, 6H, , -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃).
APCI-MS[+]:	$m/z = 189,3$ [M+H] ⁺

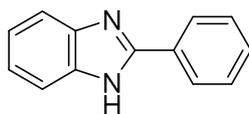
2-Hexyl-1H-benzimidazol¹⁶⁶ (**16**, HBS35)



Die Darstellung wurde gemäß *Arbeitsvorschrift E.2* durchgeführt aus *o*-Phenylendiamin (0,540 g, 5,00 mmol) und Heptansäure (0,654 g, 5,00 mmol) in 20 g Polyphosphorsäure. Das Rohprodukt bedurfte keiner Reinigung und wurde weiter umgesetzt.

Ausbeute:	54% (0,546 g)
Aussehen:	brauner Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$
Molekulargewicht:	202,30 g/mol
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 12.14 (s, 1H, -NH), 7.44 (dd, $J = 33.1, 6.9$ Hz, 2H, Benzimidazol-7H,4H), 7.17 – 7.01 (m, 2H, Benzimidazol-5H,6H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.75 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.38 – 1.22 (m, 6H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.89 – 0.81 (m, 3H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
APCI-MS[+]:	$m/z = 203,3$ [M+H] ⁺

2-Phenyl-1*H*-benzimidazol¹⁶⁶ (**17**, HBS51)

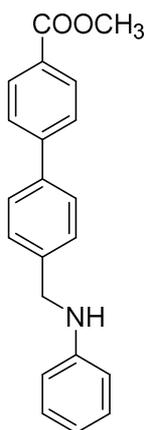


Die Darstellung wurde gemäß *Arbeitsvorschrift E.2* durchgeführt aus *o*-Phenylendiamin (0,540g, 5,00 mmol) und Benzoesäure (0,610g, 5,00 mmol) in 8 g Polyphosphorsäure. Das Rohprodukt bedurfte keiner Reinigung und wurde weiter umgesetzt.

Ausbeute:	31% (0,303 g)
Aussehen:	brauner Feststoff
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₈ N ₂
Molekulargewicht:	194,24 /mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 8.3 (d, J = 6.1 Hz, 2H, PH-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.7-7.5 (m, 4H, Benzimidazol 4 <i>H</i> ,7 <i>H</i> , Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.3-7.2 (m, 3H, Benzimidazol 5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> , Ph-4 <i>H</i>)
APCI-MS[+]:	m/z = 195,3 [M+H] ⁺

6.3.1.3 CAY10583-Analoga

4'-((Phenylamino)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonsäuremethylester¹⁶⁸ (**18**, HBS2)



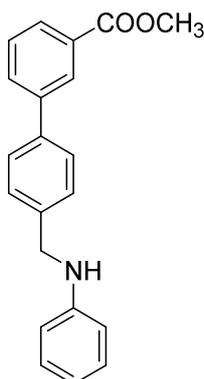
Die Synthese erfolgte nach *Arbeitsvorschrift F* aus **1** (HBS1) (0,300 g, 1,25 mmol) und Anilin (0,140 g, 1,50 mmol) in 10 ml DCE unter Zugabe von Essigsäure (0,08 ml, 1,25 mmol) und NaBH(OAc)₃ (0,370 g, 1,75 mmol). Zur Reinigung wurde eine Flashchromatographie mit einem Gradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (0:100→20:80) durchgeführt.

Ausbeute:	59% (0,233 g)
Aussehen:	braunes Öl

Experimenteller Teil

Summenformel:	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂
Molekulargewicht:	317,39 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 8.06 – 7.97 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.84 – 7.77 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, -Ph-CH ₂ -NH-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.54 – 7.43 (m, 2H, -Ph-CH ₂ -NH-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7.3 Hz, 2H, Ph-NH-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.62 – 6.55 (m, 2H, Ph-NH-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 6.55 – 6.46 (m, 1H, Ph-NH-4 <i>H</i>), 6.29 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H, -NH), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H, -CH ₂ -), 3.87 (s, 3H, -COOCH ₃).
APCI-MS[-]:	<i>m/z</i> = 315,9 [M-H] ⁻

4'-((Phenylamino)methyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester¹⁶⁸ (**19**, HBS4)



Die Synthese erfolgte nach *Arbeitsvorschrift F* aus **2** (HBS3) (0,150 g, 0,62 mmol) und Anilin (0,063 g, 0,69 mmol) in 7,5 ml DCE unter Zugabe von Essigsäure (0,04 ml, 0,624 mmol) und NaBH(OAc)₃ (0,185 g, 0,87 mmol). Zur Reinigung wurde eine Flashchromatographie mit einem Gradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (0:100→20:80) durchgeführt.

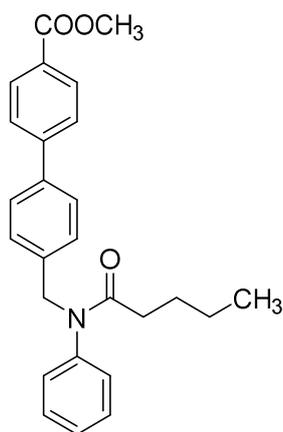
Ausbeute:	82% (0,162 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂
Molekulargewicht:	317,39 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 8.35 (td, <i>J</i> = 1.8, 0.6 Hz, 1H, Ph-COOCH ₃ -2 <i>H</i>), 8.09 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.7, 1.2 Hz, 1H, Ph-COOCH ₃ -6 <i>H</i>), 7.85 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.9, 1.1 Hz, 1H, Ph-COOCH ₃ -4 <i>H</i>), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, Ph-CH ₂ -NH-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.62 – 7.58 (m, 1H, Ph-COOCH ₃ -5 <i>H</i>), 7.57 – 7.51 (m, 2H, Ph-CH ₂ -NH-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>),

7.30 – 7.22 (m, 2H, Ph-NH-3H,5H), 6.86 – 6.78 (m, 1H, Ph-NH-4H), 6.75 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 2H, Ph-NH-2H,6H), 4.47 (s, 2H, -CH₂-), 4.02 (s, 3H, -COOCH₃).

APCI-MS[-]:

$m/z = 315,9$ [M-H]⁻

4'-((*N*-Phenylpentanamido)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonsäuremethylester¹⁶⁸
(**20**, HBS10, ST-1909)



Die Synthese erfolgte nach *Vorschrift G.1* aus **18** (HBS2) (0,100 g, 0,32 mmol) und Pentanoylchlorid (0,057 g, 0,47 mmol) in 1 ml Pyridin und 3 ml Tetrahydrofuran. Anschließend erfolgte die Reinigung flashchromatographisch mit einem Gradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (10:90→90:10).

Ausbeute:

73% (0,092 g)

Aussehen:

weißer Feststoff

Summenformel:

C₂₆H₂₇NO₃

Molekulargewicht:

401,51 g/mol

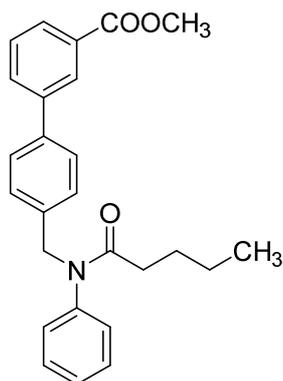
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph-COOCH₃-2H,6H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph-COOCH₃-3H,5H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, -Ph-CH₂-NH-3H,5H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, -Ph-CH₂-NH-2H,6H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, Ph-NH-3H,4H,5H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph-NH-2H,6H), 4.91 (s, 2H, -CH₂-), 3.86 (s, 3H, -COOCH₃), 2.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.55 – 1.38 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.17 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, -CH₂-CH₂-

Experimenteller Teil

	CH_2-CH_3), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 172.39, 166.51, 144.71, 142.79, 138.62, 137.87, 130.26, 129.98, 129.08, 128.81, 128.61, 128.14, 127.35, 127.23, 52.61, 52.14, 33.61, 27.58, 22.18, 14.14.
Schmelzpunkt:	98 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 77.78; H 6.78; N 3.49 Gef.: C 77,51; H 6,82; N 3,37
APCI-MS[+]:	$m/z = 401,9$ [M+H] ⁺

4'-((*N*-Phenylpentanamido)methyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester¹⁶⁸
(**21**, HBS5, ST-1908)



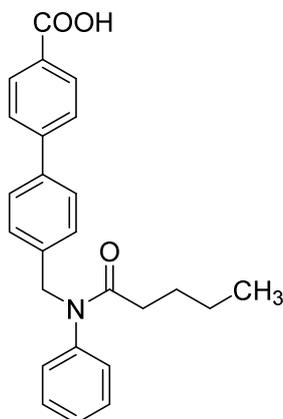
Die Synthese erfolgte nach *Vorschrift G.1* aus **19** (HBS4) (0,100 g, 0,32 mmol) und Pentanoylchlorid (0,057 g, 0,47 mmol) in 1 ml Pyridin und 3 ml Tetrahydrofuran. Anschließend erfolgte die Reinigung flashchromatographisch mit einem Gradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (10:90→90:10).

Ausbeute:	47% (0,060 g)
Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	$C_{26}H_{27}NO_3$
Molekulargewicht:	401,51 g/mol
1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 8.15 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ph-COOCH ₃ -2H), 7.93 (tt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 2H, Ph-COOCH ₃ -4H,6H), 7.65 – 7.57 (m, 3H, Ph-COOCH ₃ -5H, -Ph-CH ₃ -NH-2H,6H,), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, -Ph-CH ₃ -NH-3H,5H), 7.30 (dd, $J = 11.1, 7.6$ Hz, 3H, Ph-NH-3H,4H,5H), 7.22 – 7.16 (m, 2H, Ph-NH,2H,6H), - 140 -

	4.91 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.88 (s, 3H, $-COOCH_3$), 2.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.48 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.21 – 1.13 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 172.36, 166.61, 142.81, 140.74, 138.13, 131.85, 130.78, 129.97, 129.11, 128.63, 128.48, 128.14, 127.44, 127.18, 52.72, 52.14, 33.62, 27.58, 22.19, 14.14.
Schmelzpunkt:	93 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 77.78; H 6.78; N 3.49 Gef.: C 77,65; H 6,87; N 3,58
APCI-MS[+]:	$m/z = 401,9 [M+H]^+$

4'-((*N*-Phenylpentanamido)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonsäure¹⁶⁸

(**22**, HBS14, ST-1910)



Die Darstellung erfolgte nach *Arbeitsvorschrift H.1* aus **20** (HBS10) (0,060 g, 0,15 mmol) in Dioxan (3 ml), MeOH (1 ml), Wasser (1 ml) und KOH-Lösung (5 M, 0,3 ml). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Gemisch aus EtOAc, *n*-Hexan und Essigsäure (1:1:0,01).

Ausbeute:	61% (0,035 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	$C_{25}H_{25}NO_3$
Molekulargewicht:	387,48 g/mol
1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 12.96 (s, 1H, $-COOH$), 8.03 – 7.97 (m, 2H, Ph- $COOCH_3$ -2H,6H), 7.81 – 7.73 (m, 2H, Ph-

COOCH₃-3*H*,5*H*), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, -Ph-CH₂-NH-3*H*,5*H*), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, -Ph-CH₂-NH-2*H*,6*H*), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H, Ph-NH-3*H*,4*H*,5*H*), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ph-NH-2*H*,6*H*), 4.91 (s, 2H, -CH₂-), 2.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.48 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.17 (h, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.38, 167.61, 144.31, 142.81, 138.47, 138.08, 130.41, 130.03, 129.04, 128.61, 128.13, 127.32, 127.08, 52.15, 33.62, 27.58, 22.19, 14.15.

Schmelzpunkt: 183 °C

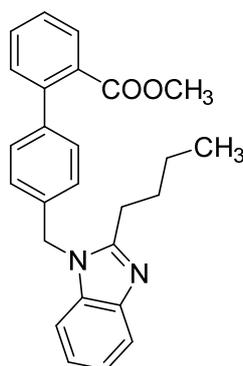
Elementaranalyse: Ber.: C 77,49; H 6,50; N 3,61

Gef.: C 77,21; H 6,47; N 3,54

ESI-MS[+]: *m/z* = 388,2 [M+H]⁺

6.3.1.4 Substanzen mit Biaryl- und Benzimidazol-Strukturelement

4'-((2-Butyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester¹⁶⁹ (**23**, HBS25)

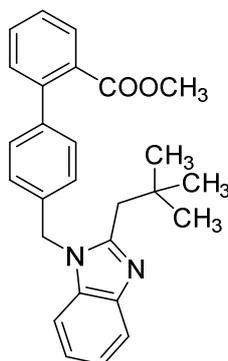


Die Umsetzung von **3** (HBS22) (0,281 g, 1,16 mmol) mit Mesylchlorid (0,11 ml, 1,28 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,26 ml, 1,74 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I*. Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **11** (HBS 23) (0,289 g, 1,66 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,040 g, 1,66 mmol) in 1,5 ml DMF erfolgte nach

Arbeitsvorschriften J. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (1:1).

Ausbeute:	56% (0,258 g)
Aussehen:	bräunliches Öl
Summenformel:	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	398,51 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.72 (ddd, $J = 7.6, 1.5, 0.5$ Hz, 1H, Benzimidazol-7H), 7.63 – 7.55 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -3H,4H), 7.52 – 7.43 (m, 2H, Benzimidazol-4H, Ph-COOCH ₃ -6H), 7.38 (ddd, $J = 7.6, 1.3, 0.5$ Hz, 1H, Ph-COOCH ₃ -5H), 7.27 – 7.21 (m, 2H, -Ph-CH ₂ -3H,5H), 7.18 – 7.07 (m, 4H, -Ph-CH ₂ -2H,6H, Benzimidazol-5H,6H), 5.54 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.54 (s, 3H, -COOCH ₃), 2.91 – 2.78 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.77 – 1.65 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.46 – 1.30 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS[+]:	$m/z = 399,4$ [M+H] ⁺

4'-((2-Neopentyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester (**24**, HBS38)

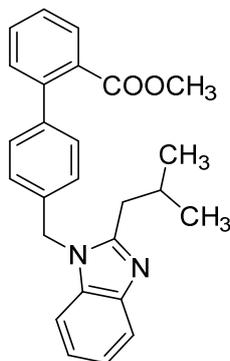


Die Umsetzung von **3** (HBS22) (0,310 g, 1,28 mmol) mit Mesylchlorid (0,12 ml, 1,41 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,29 ml, 1,92 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I.* Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **12** (HBS 30) (0,288 g, 1,54 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,061 g, 1,56 mmol) in 1,5 ml DMF erfolgte nach

Arbeitsvorschriften J. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (1:2).

Ausbeute:	87% (0,457 g)
Aussehen:	bräunliches Öl
Summenformel:	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	412,53 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.74 – 7.68 (m, 1H, Benzimidazol-7H), 7.65 – 7.54 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -3H,4H), 7.50 – 7.42 (m, 2H, Benzimidazol-4H, Ph-COOCH ₃ -6H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 1.4, 0.5 Hz, 1H, Ph-COOCH ₃ -5H), 7.26 – 7.19 (m, 2H, -Ph-CH ₂ -3H,5H), 7.19 – 7.08 (m, 4H, -Ph-CH ₂ -2H,6H, Benzimidazol-5H,6H), 5.58 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 3.53 (s, 3H, -COOCH ₃), 2.81 (s, 2H, Benzimidazol-CH ₂ -), 1.04 (s, 9H, -C(CH ₃) ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 413,5 [M+H] ⁺

4'-((2-Isobutyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester¹⁷⁰ (**25**, HBS36)

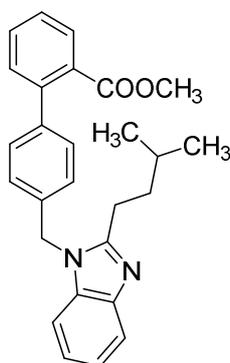


Die Umsetzung von **3** (HBS22) (0,201 g, 0,83 mmol) mit Mesylchlorid (0,46 ml, 0,91 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,19 ml, 1,25 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I.* Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **13** (HBS 31) (0,196 g, 1,12 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,045 g, 1,12 mmol) in 1,5 ml DMF erfolgte nach *Arbeitsvorschriften J.* Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (1:2).

Ausbeute:	40% (0,134 g)
Aussehen:	brauner Feststoff

Summenformel:	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	398,51 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.75 – 7.68 (m, 1H, Benzimidazol-7 <i>H</i>), 7.63 – 7.56 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -3 <i>H</i> ,4 <i>H</i>), 7.52 – 7.43 (m, 2H, Benzimidazol-4 <i>H</i> , Ph-COOCH ₃ -6 <i>H</i>), 7.38 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 1.3, 0.5 Hz, 1H, Ph-COOCH ₃ -5 <i>H</i>), 7.27 – 7.21 (m, 2H, -Ph-CH ₂ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.19 – 7.09 (m, 4H, -Ph-CH ₂ -2 <i>H</i> , 6 <i>H</i> , Benzimidazol-5 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.54 (s, 2H, -Ph-CH ₂ -), 3.53 (s, 3H, -COOCH ₃), 2.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, -Benzimidazol-CH ₂ -), 2.18 (dq, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 1H, -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H, -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 399,5 [M+H] ⁺

4'-((2-Isopentyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester¹⁷⁰ (**26**, HBS34)

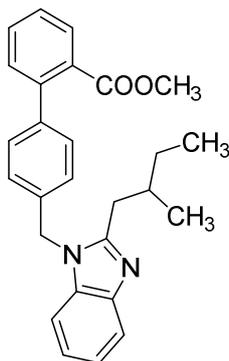


Die Umsetzung von **3** (HBS22) (0,257 g, 1,06 mmol) mit Mesylchlorid (0,10 ml, 1,17 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,25 ml, 1,59 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I*. Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **14** (HBS 32) (0,272 g, 1,45 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,040 g, 1,66 mmol) in 1,5 ml DMF erfolgte nach *Arbeitsvorschriften J*. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (1:1).

Ausbeute:	34% (0,149 g)
Aussehen:	gelbliches Öl
Summenformel:	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	412,53 g/mol

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 7.75 – 7.68 (m, 1H, Benzimidazol-7H), 7.63 – 7.55 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -3H,4H), 7.53 – 7.43 (m, 2H, Benzimidazol-4H, Ph-COOCH ₃ -6H), 7.40 – 7.34 (m, 1H, Ph-COOCH ₃ -5H), 7.27 – 7.21 (m, 2H, -Ph-CH ₂ -3H,5H), 7.19 – 7.10 (m, 4H, -Ph-CH ₂ -2H,6H, Benzimidazol-5H,6H), 5.54 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 3.54 (s, 3H, -COOCH ₃), 2.89 – 2.80 (m, 2H, Benzimidazol-CH ₂ -), 1.61 (dd, $J = 7.2, 4.7$ Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂), 0.91 – 0.83 (m, 6H, -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂).
APCI-MS[+]:	$m/z = 413,7$ [M+H] ⁺

4'-((2-(2-Methylbutyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester (**27**, HBS39)



Die Umsetzung von **3** (HBS22) (0,223 g, 0,92 mmol) mit Mesylchlorid (0,08 ml, 1,01 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,21 ml, 1,38 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I*. Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **15** (HBS 33) (0,217 g, 1,15 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,046 g, 1,15 mmol) in 1,5 ml DMF erfolgte nach *Arbeitsvorschriften J*. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:4) gereinigt.

Ausbeute:	87% (0,330 g)
Aussehen:	bräunliches Öl
Summenformel:	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	412,53 g/mol
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 7.70 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, Benzimidazol-7H), 7.62 – 7.56 (m, 2H, Ph-COOCH ₃ -3H,4H), 7.48 – 7.44 (m, 2H, Benzimidazol-4H, Ph-COOCH ₃ -6H),

7.36 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, Ph-COOCH₃-5H),
 7.25 – 7.21 (m, 2H, -Ph-CH₂-3H,5H), 7.20 – 7.14
 (m, 2H, -PH-CH₂-2H,6H), 7.13 – 7.09 (m, 2H,
 Benzimidazol-5H,6H), 5.52 (s, 2H, -Ph-CH₂-),
 2.83 (dd, $J = 15.1, 6.3$ Hz, 1H, -CH₂-CH(CH₃)-
 CH₂-CH₃), 2.67 (dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz, 1H, -CH₂-
 CH(CH₃)-CH₂-CH₃), 1.97 – 1.90 (m, 1H, -CH₂-
 CH(CH₃)-CH₂-CH₃), 1.40 (dq, $J = 14.9, 7.5, 5.2$
 Hz, 1H, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₃), 1.24 – 1.14
 (m, 1H, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₃), 0.87 (d, $J = 6.6$
 Hz, 3H, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₃), 0.82 (t, $J = 7.4$
 Hz, 3H, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₃).

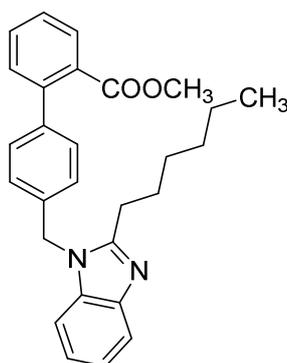
¹³C NMR (151 MHz, DMSO):

δ 168.58, 154.74, 142.43, 140.82, 139.81, 136.34,
 135.41, 131.67, 130.88, 130.60, 129.45, 128.63,
 127.68, 126.48, 121.93, 121.63, 118.60, 110.37,
 52.00, 45.99, 33.76, 33.37, 28.90, 19.21, 11.33.

APCI-MS[+]: m/z =

413,7 [M+H]⁺

4'-((2-Hexyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-
 carbonsäuremethylester¹⁷⁰ (**28**, HBS40)



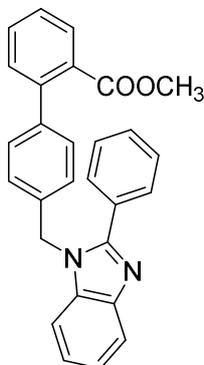
Die Umsetzung von **3** (HBS22) (0,102 g, 0,42 mmol) mit Mesylchlorid (0,04 ml, 0,46 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,10 ml, 0,63 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I*. Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **16** (HBS 35) (0,108 g, 0,53 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,021 g, 0,53 mmol) in 1 ml DMF erfolgte nach *Arbeitsvorschriften J*. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:7) gereinigt.

Ausbeute:

50% (0,089 g)

Aussehen:	bräunliches Öl
Summenformel:	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	426,56 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	<p>δ 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H, 1H, Benzimidazol-7<i>H</i>), 7.65 – 7.54 (m, 2H, Ph-COOCH₃-3<i>H</i>,4<i>H</i>), 7.52 – 7.42 (m, 3H, Benzimidazol-4<i>H</i>, Ph-COOCH₃-5<i>H</i>,6<i>H</i>), 7.40 – 7.33 (m, 1H, Benzimidazol-6<i>H</i>), 7.26 – 7.21 (m, 2H, -PH-CH₂-3<i>H</i>,5<i>H</i>), 7.19 – 7.06 (m, 3H, Benzimidazol-5<i>H</i> - PH-CH₂-2<i>H</i>, 6<i>H</i>), 5.53 (s, 2H, -Ph-CH₂-), 3.54 (s, 3H, -COOCH₃), 2.82 (dt, <i>J</i> = 16.9, 7.6 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.78 – 1.66 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.38 – 1.18 (m, 6H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.84 (t, 3H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).</p>
¹³ C NMR (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	<p>δ 168.31, 155.20, 142.39, 140.75, 139.64, 136.23, 135.39, 131.45, 130.70, 130.43, 129.31, 128.49, 127.47, 126.35, 121.66, 121.31, 120.98, 118.47, 110.10, 51.79, 45.73, 30.99, 28.40, 27.54, 26.89, 26.63, 21.99, 13.90.</p>
APCI-MS[+]:	m/z = 427,7 [M+H] ⁺

4'-((2-Phenyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester¹⁷¹ (**29**, HBS54)

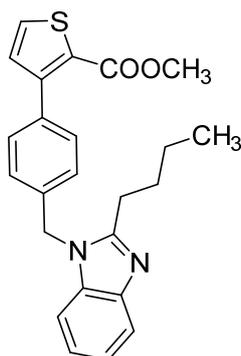


Die Umsetzung von **3** (HBS22) (0,315 g, 1,30 mmol) mit Mesylchlorid (0,12 ml, 1,43 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,30 ml, 1,95 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I*. Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **17** (HBS 51) (0,303 g,

1,56 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,068 g, 1,72 mmol) in 1,5 ml DMF erfolgte nach *Arbeitsvorschriften J*. Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit einem Gradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (20:80→33:66) durchgeführt.

Ausbeute:	67% (0,363 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	418,50 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.80 – 7.69 (m, 4H, Benzimidazol-7H, Benzimidazol-Ph-2H,6H, Ph-COOCH ₃ -3H), 7.62 – 7.50 (m, 5H, Ph-COOCH ₃ -4H,6H, Benzimidazol-Ph-3H,5H, Benzimidazol-4H), 7.46 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H, ph-COOCH ₃ -5H), 7.40 – 7.34 (m, 1H, Benzimidazol-Ph-4H), 7.32 – 7.24 (m, 2H, -Ph-CH ₂ -2H,6H), 7.23 – 7.17 (m, 2H, Benzimidazol-5H,6H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, -Ph-CH ₂ -3H,5H), 5.64 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 3.49 (s, 3H, -COOCH ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 419,5 [M+H] ⁺

3-(4-((2-Butyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)phenyl)thien-2-yl-ameisensäuremethylester (**30**, HBS57)

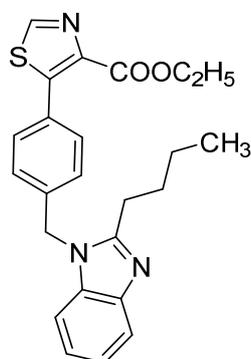


Die Umsetzung von **4** (HBS56) (0,248 g, 1,00 mmol) mit Mesylchlorid (0,09 ml, 1,10 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,23 ml, 1,50 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I*. Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **11** (HBS 23) (0,208 g, 1,20 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,048 g, 1,32 mmol) in 1,5 ml DMF erfolgte nach *Arbeitsvorschriften J*. Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit einem Gemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:2) durchgeführt.

Experimenteller Teil

Ausbeute:	46% (0,0,189 g)
Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂ S
Molekulargewicht:	404,53 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.91 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, Benzimidazol-7 <i>H</i>), 7.63 – 7.57 (m, 1H, Thiophen-5 <i>H</i>), 7.53 – 7.47 (m, 1H, Benzimidazol-4 <i>H</i>), 7.45 – 7.40 (m, 2H, -Ph-CH ₂ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.21 – 7.07 (m, 5H, Thiophen-4 <i>H</i> , Benzimidazol-5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> , -Ph-CH ₂ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.54 (s, 2H, -Ph-CH ₂ -), 3.67 (s, 3H, -COOCH ₃), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.80 – 1.67 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.44 – 1.31 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 405,1 [M+H] ⁺

5-(4-((2-Butyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)phenyl)thiazol-4-yl-ameisensäureethylester (**31**, HBS68)



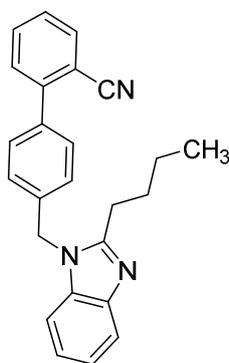
Die Umsetzung von **8** (HBS67) (0,245 g, 0,93 mmol) mit Mesylchlorid (0,09 ml, 1,02 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,21 ml, 1,40 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I*. Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **11** (HBS 23) (0,194 g, 1,12 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,044 g, 1,12 mmol) in 1 ml DMF erfolgte nach *Arbeitsvorschriften J*. Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit einem Gradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (50:50→100:0) durchgeführt.

Ausbeute:	68% (0,263 g)
Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S

Experimenteller Teil

Molekulargewicht:	419,54 g/mol
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6):	δ 9.11 (s, 1H, Thiazol-2H), 7.66 – 7.56 (m, 1H, Benzimidazol-7H), 7.51 – 7.42 (m, 3H, Benzimidazol-4H, Ph-CH ₂ -3H,5H), 7.22 – 7.10 (m, 4H, Benzimidazol-5H,6H, Ph-CH ₂ -2H,6H), 5.56 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -COOCH ₂ -CH ₃), 2.89 – 2.80 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.79 – 1.65 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.46 – 1.29 (m, 3H, -COOCH ₂ -CH ₃), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 161.57, 155.16, 153.39, 144.75, 142.38, 140.91, 138.25, 135.30, 130.12, 129.18, 126.26, 121.72, 121.39, 118.50, 110.08, 60.64, 45.65, 29.03, 26.28, 21.85, 13.69.
APCI-MS[+]:	m/z = 420,6 [M+H] ⁺

4'-((2-Butyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-cyanid¹⁷⁰ (**32**, HBS71)

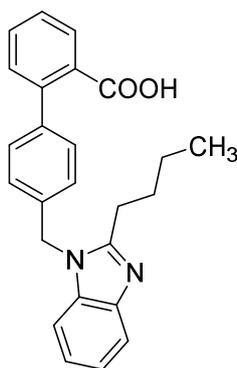


Die Umsetzung von **9** (HBS70) (0,153 g, 0,73 mmol) mit Mesylchlorid (0,07 ml, 0,80 mmol) in 5 ml DCM unter Zusatz von TEA (0,17 ml, 1,10 mmol) zum Mesylat erfolgte nach *Arbeitsvorschriften I*. Die weitere Umsetzung des Mesylats mit **11** (HBS 23) (0,153 g, 0,88 mmol) und NaH auf Paraffin (60%, 0,035 g, 0,88 mmol) in 1 ml DMF erfolgte nach *Arbeitsvorschriften J*. Die säulenchromatographische Reinigung wurde mit einem Gradienten aus DCM und MeOH (98:2) durchgeführt.

Ausbeute:	60% (0,160 g)
Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₅ H ₂₃ N ₃

Molekulargewicht:	365,48 g/mol
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 7.97 – 7.89 (m, 1H, Ph-CN-6H), 7.81 – 7.73 (m, 1H, Benzimidazol-7H), 7.65 – 7.45 (m, 6H, Ph-CN-3H,4H,5H, Benzimidazol-4H, Ph-CH ₂ -3H,5H), 7.27 – 7.13 (m, 4H, Benzimidazol-5H,6H, Ph-CH ₂ -2H,6H), 5.59 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 2.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.79 – 1.66 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.43 – 1.29 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
APCI-MS[+]:	$m/z = 366,5$ [M+H] ⁺

4'-((2-Butyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure¹⁷⁰
(33, HBS28, ST-1916)

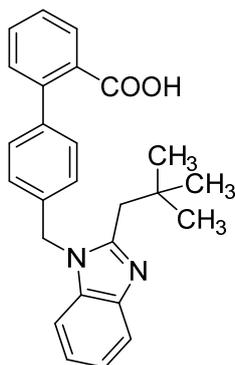


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **23** (HBS25) (0,130 g, 0,33 mmol) in 2,5 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 0,66 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus EtOAc, *n*-Hexan und Essigsäure (1:1:0,01) durchgeführt.

Ausbeute:	76% (0,098 g)
Aussehen:	hellgrauer Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$
Molekulargewicht:	384,48 g/mol
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 12.83 (s, 1H, -COOH), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ph-COOH-6H), 7.62 – 7.58 (m, 1H, Ph-COOH-4H), 7.56 – 7.49 (m, 2H, Ph-COOH-3H, Benzimidazol-7H), 7.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ph-COOH-5H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H,

	Benzimidazol-4H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph-CH ₂ -3H,5H), 7.20 – 7.15 (m, 2H, Ph-CH ₂ -2H,6H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Benzimidazol-5H,6H), 5.54 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.73 (p, J = 7.5 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.38 (h, J = 7.4 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO-d ₆):	δ 170.03, 155.67, 142.82, 140.82, 140.53, 136.49, 135.83, 132.91, 131.23, 130.85, 129.53, 129.15, 127.76, 126.71, 122.17, 121.81, 118.92, 110.61, 46.20, 29.51, 26.78, 22.31, 14.19.
Schmelzpunkt:	225 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 78,10; H 6,29; N 7,29 Gef.: C 77,66; H 6,48; N 6,83
ESI-HRMS[+]:	Ber.: 385,1911 Gef.: 385,1912

4'-((2-Neopentyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure
(**34**, HBS41, ST-1945)



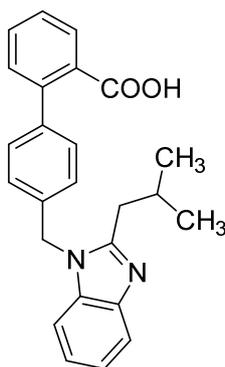
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **24** (HBS38) (0,296 g, 0,72 mmol) in 2 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1 ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 2,0 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (9:1) durchgeführt.

Ausbeute:	26% (0,075 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂

Experimenteller Teil

Molekulargewicht:	398,51 g/mol
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 12.77 (s, 1H, -COOH), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph-COOH-6H), 7.65 – 7.60 (m, 1H, Ph-COOH-4H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph-COOH-3H), 7.49 – 7.40 (m, 2H, Ph-COOH-5H, Benzimidazol-7H), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Benzimidazol-4H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ph-CH ₂ -3H,5H), 7.21 – 7.14 (m, 2H, Ph-CH ₂ -2H,6H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Benzimidazol-5H,6H), 5.58 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 2.82 (s, 2H, -CH ₂ -C(CH ₃) ₃), 1.05 (s, 9H, -C(CH ₃) ₃).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 169.51, 153.44, 142.49, 140.39, 139.99, 136.07, 134.86, 132.22, 130.82, 130.42, 129.08, 128.61, 127.29, 126.20, 121.64, 121.41, 118.55, 110.47, 46.06, 39.52, 32.29, 29.49.
Schmelzpunkt:	203 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 78,36; H 6,58; N, 7,03 Gef.: C 78,12; H 6,48; N, 6,94
ESI-MS[+]:	$m/z = 399,5$ [M+H] ⁺

4'-((2-Isobutyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure¹⁷⁰
(**35**, HBS44, ST-1949)

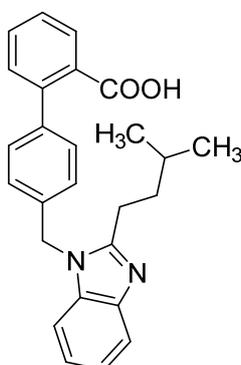


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **25** (HBS36) (0,150 g, 0,37 mmol) in 2,5 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1 ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 1,9 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (95:5) durchgeführt.

Ausbeute:	63% (0,089 g)
Aussehen:	weißer Feststoff

Summenformel:	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	384,48 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.77 (s, 1H, -COOH), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, Ph-COOH-6H), 7.62 – 7.59 (m, 1H, Ph-COOH-4H), 7.53 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, Ph-COOH-3H), 7.50 – 7.47 (m, 1H, Benzimidazol-7H), 7.43 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, Ph-COOH-5H), 7.32 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, Benzimidazol-4H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph-CH ₂ -3H,5H), 7.19 – 7.14 (m, 2H, Ph-CH ₂ -2H,6H), 7.11 (d, 2H, Benzimidazol-5H,6H), 5.54 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 2.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H, -CH ₂ -CH(CH ₃)), 2.26 – 2.16 (m, 1H, -CH ₂ -CH(CH ₃)), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H, -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 169.98, 154.94, 142.93, 140.87, 140.49, 136.52, 135.71, 132.72, 131.29, 130.90, 129.56, 129.12, 127.77, 126.67, 122.14, 121.83, 118.96, 110.72, 46.26, 35.91, 27.53, 22.89.
Schmelzpunkt:	208 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 78,10; H 6,29; N 7,29 Gef.: C 77,82; H 6,45; N 7,21
ESI-MS[+]:	m/z = 385,5 [M+H] ⁺

4'-((2-Isopentyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure¹⁷⁰
(**36**, HBS37, ST-1948)

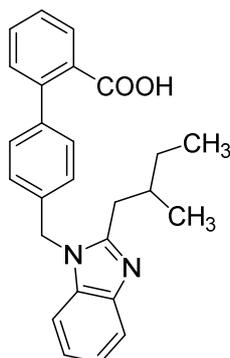


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **26** (HBS34) (0,020 g, 0,05 mmol) in 2,5 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1 ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M,

0,1 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (98:2) durchgeführt.

Ausbeute:	65% (0,013 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	398,51 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.74 (s, 1H, -COOH), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ph-COOH-6H), 7.64 – 7.49 (m, 3H, Ph-COOH-3H,4H, Benzimidazol-7H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ph-COOH-5H), 7.31 (dd, J = 17.6, 7.7 Hz, 3H, Ph-CH ₂ -3H,5H, Benzimidazol-4H), 7.24 – 7.09 (m, 4H, Ph-CH ₂ -2H,6H, Benzimidazol-5H,6H), 5.54 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂), 1.63 (h, J = 6.8, 5.5 Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂), 0.89 (d, J = 5.7 Hz, 6H, -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 169.50, 155.33, 142.34, 140.40, 140.05, 136.06, 135.43, 130.81, 130.40, 129.09, 128.68, 127.30, 126.26, 121.70, 121.32, 118.44, 110.11, 45.75, 39.52, 35.86, 27.13, 24.65, 22.24.
Schmelzpunkt:	212 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 78,36; H 6,58; N, 7,03 Gef.: C 78,08; H 6,69; N, 6,87
ESI-MS[+]:	m/z = 399,7 [M+H] ⁺

4'-((2-(2-Methylbutyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure¹⁷²
(37, HBS42, ST-1946)



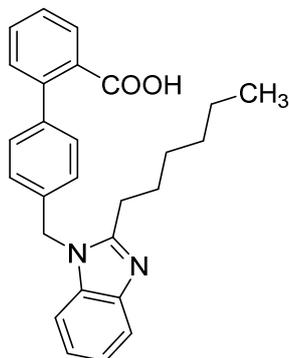
Experimenteller Teil

Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **27** (HBS39) (0,439 g, 1,07 mmol) in 2,5 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 2,0 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (95:5) durchgeführt.

Ausbeute:	55% (0,238 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	398,51 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.79 (s, 1H, -COOH), 7.70 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, Ph-COOH-6H), 7.63 – 7.57 (m, 1H, Ph-COOH-4H), 7.56 – 7.39 (m, 3H, Ph-COOH-3H,5H, Benzimidazol-7H), 7.30 (dd, J = 20.6, 7.8 Hz, 3H, Ph-CH ₂ -3H,5H, Benzimidazol-4H), 7.20 – 7.07 (m, 4H, Ph-CH ₂ -2H,6H, Benzimidazol-5H,6H), 5.54 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 2.84 (dd, J = 15.1, 6.2 Hz, 1H, -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 2.68 (dd, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H, -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 2.04 – 1.93 (m, 1H, -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 1.49 – 1.36 (m, 1H, -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 1.27 – 1.16 (m, 1H, -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 0.97 – 0.79 (m, 6H, -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 169.98, 154.98, 142.89, 140.87, 140.50, 136.52, 135.77, 132.73, 131.29, 130.89, 129.57, 129.13, 127.76, 126.66, 122.15, 121.84, 118.94, 110.69, 99.98, 46.28, 34.08, 33.72, 29.22, 19.55, 11.69.
Schmelzpunkt:	203°C
Elementaranalyse:	Ber.: C 78,36; H 6,58; N, 7,03 Gef.: C 78,32; H 6,62; N, 6,97
ESI-MS[+]:	m/z = 399,5 [M+H] ⁺

4'-((2-Hexyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure¹⁷⁰

(**38**, HBS43, ST-1947)

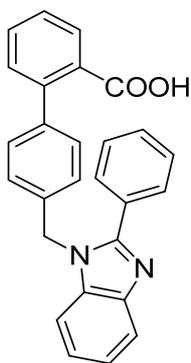


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **28** (HBS40) (0,089 g, 0,21 mmol) in 2,5 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 2,0 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (95:5) durchgeführt.

Ausbeute:	53% (0,046 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	412,53 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	<p>δ 12.76 (s, 1H, -COOH), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H, , Ph-COOH-6H), 7.63 – 7.57 (m, 1H, Ph-COOH-4H), 7.56 – 7.48 (m, 2H, Ph-COOH-3H, Benzimidazol-7H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ph-COOH-5H), 7.30 (dd, J = 20.9, 7.9 Hz, 3H, Ph-CH₂-3H,5H, Benzimidazol-4H), 7.20 – 7.14 (m, 2H, Ph-CH₂-2H,6H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Benzimidazol-5H,6H), 5.53 (s, 2H, Ph-CH₂-), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.73 (p, J = 7.6 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.34 (q, J = 6.7 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.28 – 1.20 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).</p>
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	<p>δ 169.97, 155.69, 143.67, 142.82, 140.88, 140.50, 139.39, 136.52, 135.83, 132.71, 131.29, 130.87, 129.56, 129.13, 127.77, 126.72, 122.17, 121.80,</p>

	118.92, 110.61, 46.20, 31.47, 28.86, 27.37, 27.09, 22.46, 14.40.
Schmelzpunkt:	193 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 78,61; H 6,84; N, 6,79 Gef.: C 78,32; H 7,13; N, 6,62
APCI-MS[+]:	m/z = 413,6 [M+H] ⁺

4'-((2-Phenyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure¹⁷² (**39**, HBS55, ST-2136)



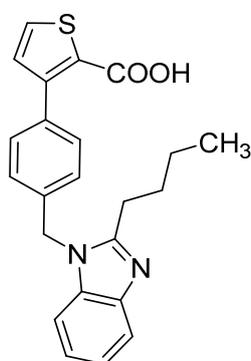
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **29** (HBS54) (0,363 g, 0,87 mmol) in 2 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 1 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (95:5) durchgeführt.

Ausbeute:	48% (0,170 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	404,47 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.80 (s, 1H, -COOH), 7.76 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 3H, Ph-COOH-6 <i>H</i> ,4 <i>H</i> , Benzimidazol-7 <i>H</i>), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ph-COOH-3 <i>H</i>), 7.59 – 7.49 (m, 5H, Benzimidazol-Ph-2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> , Ph-COOH-5 <i>H</i>), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ph-CH ₂ -3 <i>H</i>), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ph-CH ₂ -5 <i>H</i>), 7.26 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 4H, Benzimidazol-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> , Benzimidazol-Ph-4 <i>H</i>), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph-CH ₂ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.63 (s, 2H, Ph-CH ₂ -).

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 169.60, 153.27, 142.69, 140.22, 140.05, 135.86, 135.78, 132.49, 130.69, 130.34, 130.15, 129.84, 129.10, 129.02, 128.81, 128.72, 127.27, 125.88, 122.72, 122.23, 119.28, 111.15, 47.23.
Schmelzpunkt:	265 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 80,18; H 4,98; N, 6,93 Gef.: C 79,92; H 5,17; N, 6,66
APCI-MS[+]:	$m/z = 405,6$ [M+H] $^+$

3-(4-((2-Butyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)phenyl)thien-2-yl-ameisensäure (**40**, HBS60, ST-1994)

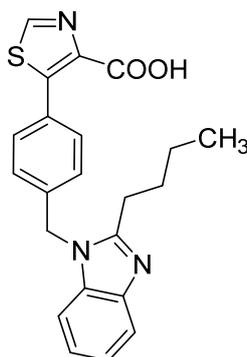


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **30** (HBS57) (0,189 g, 0,47 mmol) in 2 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 1 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (95:5) durchgeführt.

Ausbeute:	58% (0,107 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
Molekulargewicht:	390,50 g/mol
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 12.87 (s, 1H, -COOH), 7.82 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, Thiophen-5 <i>H</i>), 7.62 – 7.57 (m, 1H, Benzimidazol-7 <i>H</i>), 7.52 – 7.47 (m, 1H, Benzimidazol-4 <i>H</i>), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph-CH ₂ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.19 – 7.14 (m, 2H, Benzimidazol-5 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, Thiophen-4 <i>H</i>), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph-CH ₂ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.53 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 2.86 (t, $J = 7.6$ Hz,

	2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.72 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.37 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 162.75, 155.19, 146.52, 142.34, 136.57, 135.34, 134.61, 131.66, 131.04, 129.67, 125.79, 121.70, 121.34, 118.45, 110.14, 99.51, 45.74, 39.52, 29.05, 26.29, 21.84, 13.71.
Schmelzpunkt:	254 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 70,74; H 5,68; N, 7,17; S 8,21 Gef.: C 70,53; H 5,80; N, 7,09; S 8,01
APCI-MS[+]: m/z =	391,6 $[M+H]^+$

5-(4-((2-Butyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)phenyl)thiazol-4-yl-carbonsäure (**41**, HBS69, ST-2138)

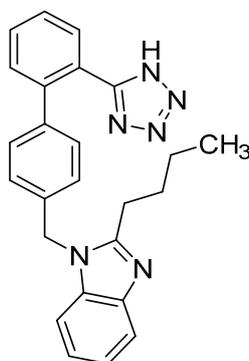


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **31** (HBS68) (0,263 g, 0,63 mmol) in 2 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1 ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 1,2 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (9:1) durchgeführt.

Ausbeute:	54% (0,132g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	$C_{22}H_{21}N_3O_2S$
Molekulargewicht:	391,49 g/mol
1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 13.03 (s, 1H, $-COOH$), 9.02 (s, 1H, Thiazol-2 <i>H</i>), 7.65 – 7.44 (m, 4H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.54 (s, 2H, $-Ph-CH_2-$), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), 1.72 (p, $J =$

	7.6 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.37 (h, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 155.17, 152.50, 142.38, 137.67, 135.29, 130.09, 126.14, 121.70, 121.35, 118.47, 110.10, 45.64, 29.04, 26.26, 21.83, 13.71.
Schmelzpunkt:	197 °C
HPLC Analyse:	Reinheit 99,4%, Retentionszeit: 8,12 min
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 392,6 [M+H] ⁺

1-((2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-butyl-1*H*-benzimidazol¹⁷⁰ (**42**, HBS74, ST-2145)



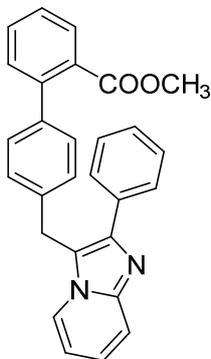
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift K* aus **32** (HBS71) (0,215 g, 0,59 mmol) NaN₃ (0,122 g, 1,77 mmol) und TEA x HCl (0,243 g, 1,77 mmol) in DMF (2,5 ml). Die Flashchromatographie wurde mit einem Gradienten aus DCM und MeOH (98:2→85:5) durchgeführt.

Ausbeute:	19% (0,045 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₅ H ₂₄ N ₆
Molekulargewicht:	408,51 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.64 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 7.4, 1.8 Hz, 2H, Ph-Tetrazol-4 <i>H</i> , Benzimidazol-7 <i>H</i>), 7.60 – 7.52 (m, 2H, Ph-Tetrazol-6 <i>H</i> , Benzimidazol-4 <i>H</i>), 7.51 – 7.43 (m, 2H, Ph-Tetrazol-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.21 – 7.12 (m, 2H, Ph-CH ₂ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.04 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4H, Ph-CH ₂ -2 <i>H</i> , 6 <i>H</i> , Benzimidazol-5 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.48 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -

	CH ₂ -CH ₃), 1.69 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.36 (dt, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 155.09, 142.16, 140.97, 138.51, 136.32, 130.97, 130.57, 129.17, 127.79, 126.42, 123.61, 121.75, 121.40, 118.38, 110.15, 45.65, 28.97, 26.25, 21.81, 13.70.
Schmelzpunkt:	232 °C
HPLC Analyse:	Reinheit 99,8%, Retentionszeit: 9,73 min
ESI-MS[+]:	$m/z = 409,5$ [M+H] ⁺

6.3.1.5 Imidazo[1,2]pyridin-Derivat mit Biaryl-Strukturelement

4'-((2-Phenylimidazo[1,2*α*]pyridin-3-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäuremethylester (**43**, HBS62)



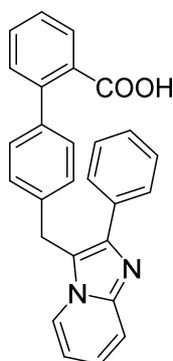
Die Darstellung erfolgte nach *Arbeitsvorschrift L* aus 2-Aminopyridin (0,047 g, 0,50 mmol), Benzaldehyd (0,05 ml, 0,50 mmol) und **10** (HBS52) (0,118 g, 0,5 mmol) in Toluol mit Hilfe von CuI (0,005 g, 0,05 mmol) und Cu(OTf)₂ (0,018 g, 0,05 mmol). Die Reinigung wurde mittels Säulenchromatographie mit einem Fließmittel aus DCM und MeOH (99:1) durchgeführt

Ausbeute:	38% (0,080 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	418,50 g/mol

Experimenteller Teil

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6):	δ 8.21 (dt, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H, Imidazo[1,2 α]pyridin-4H), 7.86 – 7.79 (m, 2H, Imidazo[1,2 α]pyridin-6H,7H), 7.75 – 7.09 (m, 13H, Ph-COOCH ₃ , Ph-CH ₂ -, Imidazo[1,2 α]pyridin-Ph), 6.92 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H, Imidazo[1,2 α]pyridin-5H), 4.64 (s, 2H, Ph-CH ₂ -), 3.53 (s, 3H, -COOCH ₃).
APCI-MS[+]:	m/z = 419,5 [M+H] ⁺

4'-((2-Phenylimidazo[1,2 α]pyridin-3-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure
(**44**, HBS66, ST-2137)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **43** (HBS62) (0,145 g, 0,35 mmol) in 2 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1 ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 0,7 ml). Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gemisch aus DCM und MeOH (93:7) durchgeführt.

Ausbeute:	66% (0,0,093 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₂
Molekulargewicht:	404,47 g/mol
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 8.21 (dd, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H, Imidazo[1,2 α]pyridin-4H), 7.85 – 7.81 (m, 2H, Ph-COOH-4H,6H), 7.65 (ddd, $J = 9.0, 2.6, 1.4$ Hz, 2H, Imidazo[1,2 α]pyridin-6H, Ph-COOH-3H), 7.52 – 7.45 (m, 3H, Ph-CH ₂ -2H,6H, Imidazo[1,2 α]pyridin-7H), 7.42 – 7.35 (m, 2H, Imidazo[1,2 α]pyridin-Ph-2H,6H), 7.34 – 7.31 (m, 1H, Ph-COOH-5H), 7.29 – 7.26 (m, 3H,

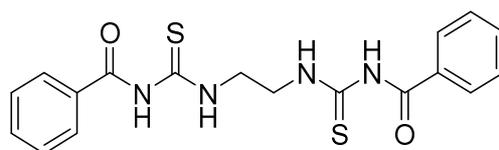
	Ph-CH ₂ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> , Imidazo[1,2 <i>α</i>]pyridin-Ph-4 <i>H</i>), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H, Imidazo[1,2 <i>α</i>]pyridin-Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.91 (td, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz, 1H, Imidazo[1,2 <i>α</i>]pyridin-5 <i>H</i>), 4.62 (s, 2H, -Ph-CH ₂ -).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 143.91, 142.29, 140.13, 139.24, 136.24, 134.61, 130.39, 130.26, 128.85, 128.79, 128.67, 127.53, 127.50, 127.29, 127.08, 124.48, 124.29, 118.32, 116.87, 112.23, 28.38.
Schmelzpunkt:	251 °C
HPLC Analyse:	Reinheit 98,3%, Retentionszeit: 10,13 min
APCI-MS[-]:	<i>m/z</i> = 403,6 [M-H] ⁻

6.3.2 Thiazol-Derivate

6.3.2.1 2-Aminothiazol-Derivate

6.3.2.1.1 Thioharnstoff-Derivate

N,N'-((Ethan-1,2-diylbis(azanediyl))bis(carbonothioyl))dibenzamid¹⁷³ (**45**, HBS143)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift M* aus Ethylendiamin (0,601 g, 10,00 mmol), NH₄SCN (1,675 g, 22,00 mmol) und Benzoylchlorid (2,30 ml, 20,00 mmol) in 30 ml Aceton.

Ausbeute: 74% (2,855 g)

Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: C₁₈H₁₈N₄O₂S₂

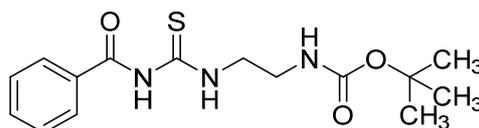
Molekulargewicht: 386,49 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, (CO-NH-CS-)₂), 10.95 (s, 2H, (CS-NH-CH₂-)₂), 7.93 – 7.87 (m, 4H, Ph-2*H*, 6*H*,2*H'*,6*H'*), 7.66 – 7.59 (m, 2H,

Ph-4*H*,4*H'*), 7.53 – 7.48 (m, 4H,
Ph-3*H*,5*H*,3*H'*,5*H'*), 4.00 – 3.94 (m, 4H, -CH₂-
CH₂-).

APCI-MS[+]: $m/z = 267,3$ [M-C₇H₇NO+H]⁺

tert-Butyl (2-(3-benzoylthioureido)ethyl)carbammat¹⁷⁴ (**46**, HBS102)



Die Darstellung erfolgte in zwei Schritten laut *Arbeitsvorschrift P* aus Ethylendiamin (10,02 ml, 150 mmol) und Boc₂O (3,27 g, 15,00 mmol) in 100 ml CHCl₃. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter nach *Arbeitsvorschrift M* mit NH₄SCN (1,256 g, 16,50 mmol) und Benzoylchlorid (1,728 ml, 15,00 mmol) in 60 ml Aceton umgesetzt.

Ausbeute: 66% (3,184 g)

Aussehen: gelber Feststoff

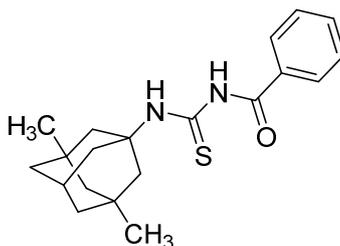
Summenformel: C₁₅H₂₁N₃O₃S

Molekulargewicht: 323,41 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.33 (s, 1H, -CO-NH-CS-), 10.96 – 10.86 (s, 1H, -CH₂-NH-CS-), 7.94 – 7.88 (m, 2H, Ph-2*H*,6*H*), 7.68 – 7.58 (s, 1H, -CH₂-NH-COC(CH₃)₃), 7.55 – 7.49 (m, 2H, Ph-3*H*, 5*H*), 7.02 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, Ph-4*H*), 3.74 – 3.63 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH-COC(CH₃)₃), 3.23 (p, *J* = 6.5, 5.8 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-NH-COC(CH₃)₃), 1.37 (s, 9H, -C(CH₃)₃).

APCI-MS[+]: $m/z = 273,3$ [M+H]⁺

N-((3,5-Dimethyladamantan-1-yl)carbamothioyl)benzamid (**47**, HBS133)

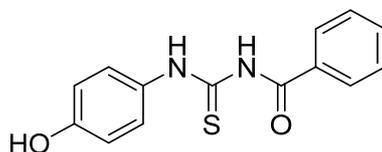


Experimenteller Teil

Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift M* aus Memantin (1,793 g, 10,00 mmol), NH₄SCN (0,837 g, 11,00 mmol) und Benzoylchlorid (1,152 ml, 10,00 mmol) in 70 ml Aceton.

Ausbeute:	79% (2,698 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ OS
Molekulargewicht:	342,50 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 11.07 (s, 1H, -CO-NH-CS-), 10.92 (s, 1H, -CH ₂ -NH-CS-), 7.91 – 7.85 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.66 – 7.58 (m, 1H, Ph-4 <i>H</i>), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.8 Hz, 2H, Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 2.13 (s, 3H, -CH ₂ -CH-(Adamantyl)), 1.97 (dd, <i>J</i> = 11.5, 1.5 Hz, 2H, -CH ₂ -(Adamantyl)), 1.85 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H, -CH ₂ -(Adamantyl)), 1.43 – 1.25 (m, 4H, (-CH ₂) ₂ -(Adamantyl)), 1.16 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H, -CH ₂ -(Adamantyl)), 0.86 (s, 6H, -(CH ₃) ₂).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 343,4 [M+H] ⁺

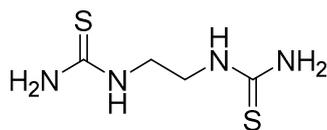
N-((4-Hydroxyphenyl)carbamothioyl)benzamid⁷⁷ (**48**, HBS75)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift M* aus *p*-Aminophenol (0,546 g, 5,00 mmol), NH₄SCN (0,419 g, 5,50 mmol) und Benzoylchlorid (0,58 ml, 5,00 mmol) in 20 ml Aceton.

Ausbeute:	78% (1,066 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S
Molekulargewicht:	272,32 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.41 (s, 1H, -CO-NH-CS-), 11.46 (s, 1H, CS-NH-Ph), 9.58 (s, 1H, Ph-OH), 8.02 – 7.92 (m, 2H, CO-Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.71 – 7.61 (m, 1H, CO-Ph-4 <i>H</i>), 7.59 – 7.49 (m, 2H, CO-Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.47 – 7.39 (m, 2H, Ph-OH-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.85 – 6.74 (m, 2H, Ph-OH-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 273,3 [M+H] ⁺

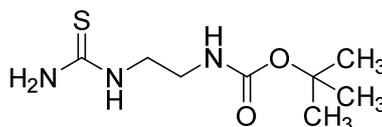
1,1'-(Ethan-1,2-diyl)bis(thioharnstoff)¹⁷⁵ (**49**, HBS144)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift N* aus **45** (HBS143) (2,855 g, 7,39 mmol) in 50 ml Natronlauge (2 M). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	74% (0,964 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₄ H ₁₀ N ₄ S ₂
Molekulargewicht:	178,03 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.67 (s, 2H, (-NH-) ₂), 7.11 (d, <i>J</i> = 49.1 Hz, 4H, (-NH ₂) ₂), 3.47 (s, 4H, -CH ₂ -CH ₂ -).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 179,0 [M+H] ⁺

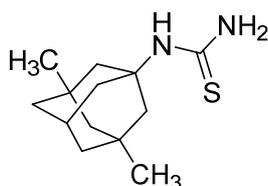
tert-Butyl (2-thioureidoethyl)carbammat¹⁷⁴ (**50**, HBS103)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift N* aus **46** (HBS102) (3,184 g, 9,85 mmol) in 60 ml Natronlauge (2 M). Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (1:1).

Ausbeute:	24% (0,523 g)
Aussehen:	gelbes Öl, teilweise auskristallisierend nach längerem Stehen
Summenformel:	C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
Molekulargewicht:	219,30 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.00 (s, H, -CS-NH-CH ₂ -), 6.82 (s, 3H, -NH ₂ , -(CH ₂) ₂ -NH-CO-), 3.49 (s, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-C(CH ₃) ₃), 3.02 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-C(CH ₃) ₃), 1.38 (s, 9H, -C(CH ₃) ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 119,0 [M-C ₅ H ₉ O ₂ +H] ⁺

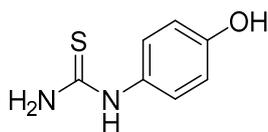
1-(3,5-Dimethyladamantan-1-yl)thioharnstoff¹⁷⁶ (**51**, HBS134)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift N* aus **47** (HBS133) (2,698 g, 7,88 mmol) in 80 ml Natronlauge (2 M). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	30% (0,564 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ S
Molekulargewicht:	238,39 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.36 – 7.25 (m, 1H, -CS-NH-Adamantyl), 6.82 (s, 2H, -NH ₂), 2.07 (q, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H, -CH-(Adamantyl)), 1.94 (s, 2H, -CH ₂ -(Adamantyl)), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H, (-CH ₂) ₂ (Adamantyl)), 1.32 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H, -CH ₂ -(Adamantyl)), 1.22 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H, -CH ₂ -(Adamantyl)), 1.17 – 1.03 (m, 2H, -CH ₂ -(Adamantyl)), 0.81 (s, 6H, (-CH ₃) ₂).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 239,3 [M+H] ⁺

1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff⁷⁷ (**52**, HBS76)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift N* aus **48** (HBS75) (1,039 g, 3,82 mmol) in 15 ml Natronlauge (2 M).

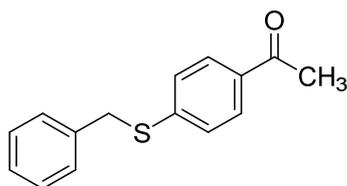
Ausbeute:	33% (0,213 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₇ H ₈ N ₂ OS
Molekulargewicht:	168,21 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.36 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H, -NH-, -OH), 7.36 – 6.99 (m, 4H, -NH ₂ -, -Ph-OH-3H,5H), 6.77 – 6.65 (m, 2H, -Ph-OH-2H,6H).

APCI-MS[+]:

$m/z = 168,8 [M+H]^+$

6.3.2.1.2 α -Bromketone

1-(4-(Benzylsulfanyl)phenyl)ethan-1-on¹⁷⁷ (**53**, HBS84)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift R* aus Benzylmercaptan (1,17 ml, 10,00 mmol) und 4'-Bromacetophenon (2,19 g, 11,00 mmol) in 16 ml Wasser unter Zusatz von TBAB (3,220 g, 10,00 mmol), KOH (0,840 g, 15,00 mmol) und CuI (0,019 g, 0,10 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenromatographisch mit einem Lösungsmittelgemisch aus EtOAc und n-Hexan (1:7).

Ausbeute: 50% (0,1,210 g)

Aussehen: gelblicher Feststoff

Summenformel: $C_{15}H_{14}OS$

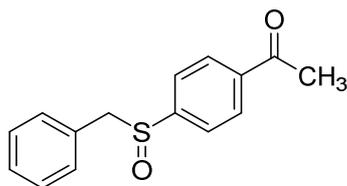
Molekulargewicht: 242,34 g/mol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.88 – 7.81 (m, 2H, Ph-C(CH₃)O-2H,6H), 7.47 – 7.39 (m, 4H, Ph-C(CH₃)O-3H,5H, Ph-CH₂-2H,6H), 7.36 – 7.21 (m, 3H, Ph-CH₂-3H,4H,5H), 4.37 (s, 2H, -CH₂-), 2.52 (s, 3H, -CH₃).

APCI-MS[+]:

$m/z = 243,2 [M+H]^+$

1-(4-(Benzylsulfinyl)phenyl)ethan-1-on¹⁷⁸ (**54**, HBS87)

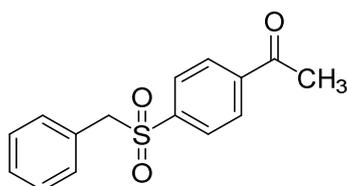


Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift S.1* aus **53** (HBS84) (0,363 g, 1,50 mmol) und *m*-CBPA (0,288 g, 1,50 mmol) in 30 ml DCM. Die Reinigung erfolgte säulenromatographisch mit einem Lösungsmittelgemisch aus EtOAc und n-Hexan (1:4).

Experimenteller Teil

Ausbeute:	77% (0,298 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ S
Molekulargewicht:	258,34 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 8.12 – 8.01 (m, 2H, Ph-C(CH ₃)O-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.70 – 7.62 (m, 2H, Ph-C(CH ₃)O-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.28 (dd, <i>J</i> = 5.1, 2.0 Hz, 3H, Ph-CH ₂ -3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.15 – 7.04 (m, 2H, Ph-CH ₂ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 4.36 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H, -CH ₂ -), 4.11 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H, -CH ₂ -), 2.62 (s, 3H, -CH ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 259,1 [M+H] ⁺

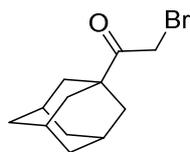
1-(4-(Benzylsulfonyl)phenyl)ethan-1-on¹⁷⁹ (**55**, HBS88)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift S.2* aus **53** (HBS84) (0,363 g, 1,50 mmol) und *m*-CBPA (0,673 g, 3,90 mmol) in 30ml DCM. Die Reinigung erfolgte säulenromatographisch mit einem Lösungsmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:4).

Ausbeute:	50% (0,206 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ S
Molekulargewicht:	274,33 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.91 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H, Ph-C(CH ₃)O-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.40 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H, Ph-C(CH ₃)O-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.09 – 6.98 (m, 2H, Ph-CH ₂ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 6.63 – 6.55 (m, 2H, Ph-CH ₂ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.26 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H, Ph-CH ₂ -4 <i>H</i>), 4.30 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H, -CH ₂ -), 3.69 (s, 3H, -CH ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 275,2 [M+H] ⁺

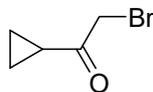
1-(Adamantan-1-yl)-2-bromethan-1-on¹⁸⁰ (**56**, HBS106)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.2* aus Adamantylmethylketon (0,713 g, 4,00 mmol) und Brom (0,21 ml, 4,00 mmol) in 50 ml MeOH unter Zusatz einer katalytischen Menge Kupferpulver.

Ausbeute:	98% (1,01 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₇ BrO
Molekulargewicht:	257,17 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 4.60 (s, 2H, -CO-CH ₂ -Br), 1.97 (q, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H, (-CH-) ₃ (Adamantyl)), 1.80 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.67 (ddt, <i>J</i> = 4.7, 3.3, 1.4 Hz, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)).

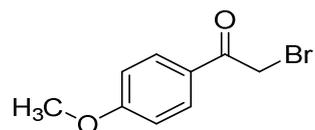
2-Brom-1-cyclopropylethan-1-on¹⁸¹ (**57**, HBS157)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.2* aus Cyclopropylmethylketon (0,421 g, 5,00 mmol) und Brom (0,26 ml, 5,00 mmol) in 50 ml MeOH unter Zusatz einer katalytischen Menge Kupferpulver.

Ausbeute:	59% (0,476 g)
Aussehen:	transparentes Öl
Summenformel:	C ₅ H ₇ BrO
Molekulargewicht:	163,01 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 4.01 (s, 2H, -CO-CH ₂ -Br), 3.48 (s, 2H, -CH ₂ - (Cyclopropyl)), 2.25 – 2.21 (m, 1H, -CH- (Cyclopropyl)), 2.24 – 2.15 (m, 2H, -CH ₂ - (Cyclopropyl)).

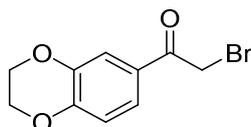
2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on¹⁸² (**58**, HBS158)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.2* aus 4-Methoxyacetophenon (0,751 g, 5,00 mmol) und Brom (0,26 ml, 5,00 mmol) in 30 ml CHCl₃.

Ausbeute:	63% (0,717 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₉ H ₉ BrO ₂
Molekulargewicht:	229,07 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 8.02 – 7.96 (m, 2H, Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.95 – 6.80 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 4.35 (s, 2H, -CO-CH ₂ -Br), 3.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H, -OCH ₃)

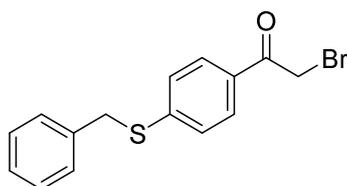
2-Brom-1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)ethan-1-on¹⁸³ (**59**, HBS77)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.1* aus 1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)ethan-1-one (0,534 g, 3,00 mmol) und Brom (0,154 ml, 3,00 mmol) in 50 ml CHCl₃.

Ausbeute:	59% (0,457 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₀ H ₉ BrO ₃
Molekulargewicht:	257,08 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.56 – 7.49 (m, 2H, Ph-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.97 – 6.90 (m, 1H, Ph-4 <i>H</i>), 4.37 (s, 2H, -CO-CH ₂ -Br), 4.36 – 4.27 (m, 4H, (-CH ₂ -) (Dioxan)).

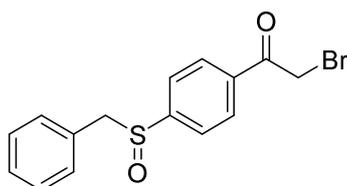
1-(4-(Benzylsulfanyl)phenyl)-2-bromethan-1-on¹⁷⁷ (**60**, HBS85)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.1* aus **53** (HBS84) (0,242 g, 1,00 mmol) und Brom (0,051 ml, 1,00 mmol) in 30 ml CHCl₃.

Ausbeute: quantitativ (0,331 g)
 Aussehen: gelblicher Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₃BrOS
 Molekulargewicht: 321,23 g/mol
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.99 – 7.84 (m, 2H, Ph-C(CH₃)O-2*H*,6*H*), 7.69 – 7.52 (m, 2H, Ph-C(CH₃)O-3*H*,5*H*), 7.35 – 7.27 (m, 3H, Ph-3*H*,4*H*,5*H*), 7.17 – 7.09 (m, 2H, Ph-2*H*,6*H*), 4.73 (s, 2H, -CO-CH₂-Br), 4.31 (s, 2H, -CH₂-).

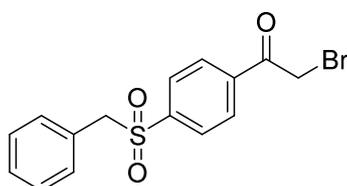
1-(4-(Benzylsulfinyl)phenyl)-2-bromethan-1-on (**61**, HBS90)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.1* aus **54** (HBS87) (0,258 g, 1,00 mmol) und Brom (0,051 ml, 1,00 mmol) in 30 ml CHCl₃.

Ausbeute: 93% (0,331 g)
 Aussehen: weißer Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₃BrO₂S
 Molekulargewicht: 337,23 g/mol
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 – 7.92 (m, 2H, Ph-C(CH₃)O-2*H*,6*H*), 7.72 – 7.55 (m, 2H, Ph-C(CH₃)O-3*H*,5*H*), 7.33 – 7.26 (m, 3H, Ph-3*H*,4*H*,5*H*), 7.21 – 7.13 (m, 2H, Ph-2*H*,6*H*), 4.75 (s, 2H, -CO-CH₂-Br), 4.65 (s, 2H, -CH₂-).

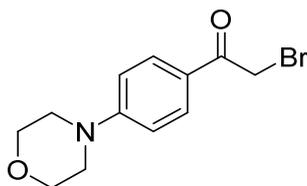
1-(4-(Benzylsulfonyl)phenyl)-2-bromethan-1-on (**62**, HBS92)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.1* aus **55** (HBS88) (0,206 g, 0,75 mmol) und Brom (0,038 ml, 0,75 mmol) in 30 ml CHCl₃.

Ausbeute:	quantitativ (0,284 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₃ BrO ₃ S
Molekulargewicht:	353,23 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 8.19 – 8.07 (m, 2H, Ph-C(CH ₃)O-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.92 – 7.85 (m, 2H, Ph-C(CH ₃)O-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.34 – 7.25 (m, 3H, Ph-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.21 – 7.13 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.00 (s, 2H, -CO-CH ₂ -Br), 4.77 (s, 2H, -CH ₂ -).

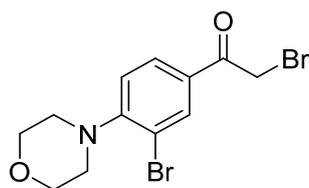
2-Brom-1-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)ethan-1-on¹⁸⁴ (**63**, HBS83)



Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.1* aus 1-(4-Morpholinophenyl)ethan-1-on (0,615 g, 3,00 mmol) und Brom (0,154 ml, 3,00 mmol) in 50 ml CHCl₃. Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch mit einem Lösungsmittelgradienten aus EtOAc und n-Hexan (10:90→50:50).

Ausbeute:	41% (0,353 g)
Aussehen:	gelblicher Feststoff
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₂
Molekulargewicht:	284,15 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.93 – 7.82 (m, 2H, Ph-C(CH ₃)O-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.04 – 6.95 (m, 2H, Ph-C(CH ₃)O-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 4.73 (s, 2H, -CO-CH ₂ -Br), 3.78 – 3.69 (m, 4H, (-CH ₂) ₂ -(Morpholino)), 3.33 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 4H, (-CH ₂) ₂ (Morpholino)).

2-Brom-1-(3-brom-4-morpholinophenyl)ethan-1-on (**64**, HBS79)

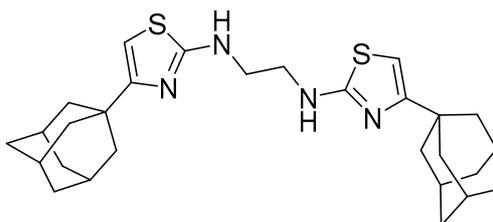


Die Darstellung erfolgte laut *Arbeitsvorschrift O.1* aus 1-(4-Morpholinophenyl)ethan-1-on (0,615 g, 3,00 mmol) und Brom (0,154 ml, 3,00 mmol) in 50 ml CHCl₃. Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch mit einem Lösungsmittelgradienten aus EtOAc und n-Hexan (10:90→50:50). Bei HBS79 handelt es sich um ein Nebenprodukt der Bromierung, das ebenfalls isoliert und weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute:	33% (0,073 g, Ausbeute bezogen auf Br ₂)
Aussehen:	braunes Öl
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₃ Br ₂ NO ₂
Molekulargewicht:	363,05 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	<p>δ 8.16 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, Ph-C(CH₃)O-2<i>H</i>), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H, Ph-C(CH₃)O-6<i>H</i>), 7.30 – 7.15 (m, 1H, Ph-C(CH₃)O-5<i>H</i>), 4.88 (s, 2H, -CO-CH₂-Br), 3.83 – 3.69 (m, 4H, (-CH₂)₂-(Morpholino)), 3.18 – 3.02 (m, 4H, (-CH₂)₂ (Morpholino)).</p>

6.3.2.1.3 Symmetrische Thiazol-Dimer-Derivate mit Ethylendiamin-Partialstruktur

N,N'-bis(4-((1*S*,3*s*)-Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)ethan-1,2-diamin (**65**, HBS147, ST-2210)



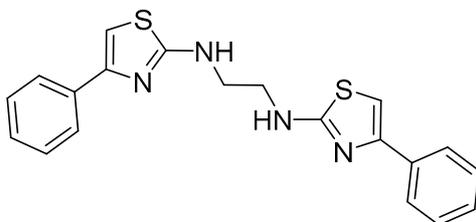
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **49** (HBS144) (0,071 g, 0,40 mmol) und **56** (HBS106) (0,206 g, 0,80 mmol) in 3ml EtOH. Das Rohprodukt wurde

Experimenteller Teil

flashchromatographisch mit einem Fließmittelgradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (20:80→60:40) gereinigt.

Ausbeute:	50% (0,099 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₈ H ₃₈ N ₄ S ₂
Molekulargewicht:	494,76 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 6.00 (s, 2H, (-Thiazol-5 <i>H</i>) ₂), 5.89 (s, 2H, (-NH-) ₂), 3.54 (s, 4H, (-CH ₂ -) ₂), 2.07 – 2.02 (m, 6H, (-CH-) ₆ (Adamantyl)), 1.92 (d, J = 3.1 Hz, 12H, (-CH ₂ -) ₆ (Adamantyl)), 1.79 – 1.72 (m, 12H, (-CH ₂ -) ₆ (Adamantyl))
¹³ C NMR (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 168.90, 163.29, 98.07, 45.99, 42.02, 37.07, 36.67, 28.76.
Schmelzpunkt:	229 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 67,97; H 7,74; N 11,32; S 12,96 Gef.: C 68,03; H 7,44; N 11,03; S 12,74
APCI-MS[+]:	m/z = 495,7 [M+H] ⁺

N,N'-bis(4-Phenylthiazol-2-yl)ethan-1,2-diamin (**66**, HBS152, ST-2211)



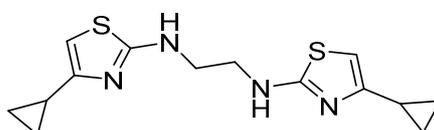
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **49** (HBS144) (0,178 g, 1,00 mmol) und 2-Bromacetophenon (0,398 g, 2,00 mmol) in 3 ml EtOH. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:4) gereinigt.

Ausbeute:	43% (0,163 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ S ₂
Molekulargewicht:	378,51 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.86 – 7.83 (m, 4H, (Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>) ₂), 7.81 (q, J = 5.0, 4.0 Hz, 2H, (-NH-) ₂), 7.36 (t, J = 7.7 Hz,

Experimenteller Teil

	4H, (Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>) ₂), 7.28 – 7.24 (m, 2H, (Ph-4 <i>H</i>) ₂), 7.06 (s, 2H, (Thiazol-5 <i>H</i>) ₂), 3.60 – 3.55 (m, 4H, (-CH ₂ -) ₂).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 168.39, 150.00, 134.92, 128.49, 127.32, 125.68, 101.09, 43.78.
Schmelzpunkt:	141 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 63,46; H 4,79; N 14,80; S 16,94 Gef.: C 63,45; H 4,94; N 14,57; S 16,77
APCI-MS[+]:	m/z = 379,5 [M+H] ⁺

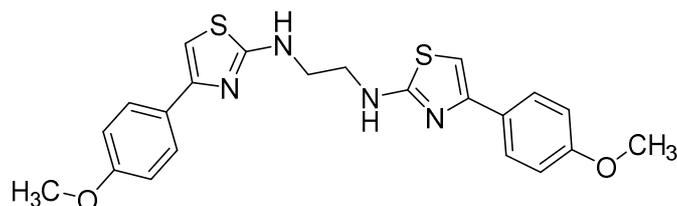
N,N'-bis(4-Cyclopropylthiazol-2-yl)ethan-1,2-diamin (**67**, HBS159, ST-2232)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **49** (HBS144) (0,122 g, 0,69 mmol) und **57** (HBS157) (0,223 g, 1,37 mmol) in 3 ml EtOH. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit einem Fließmittelgradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (30:70→50:50) gereinigt.

Ausbeute:	45% (0,094 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ S ₂
Molekulargewicht:	306,45 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.50 (d, J = 5.4 Hz, 2H, (-NH-) ₂), 6.16 (s, 2H, (Thiazol-5 <i>H</i>) ₂), 3.31 (d, J = 5.4 Hz, 4H, (-CH ₂ -) ₂), 1.78 (tt, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H, (-CH-) ₂ (Cyclopropyl)), 0.76 – 0.69 (m, 8H, (-CH ₂) ₄ (Cyclopropyl)).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 168.30, 153.56, 97.36, 43.71, 12.33, 6.92.
Schmelzpunkt:	156 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 96,16% Retentionszeit: 1,9 min, ESI-MS[+]: 306,94 [M+H] ⁺ (Methode 6)

N,N'-bis(4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl)ethan-1,2-diamin (**68**, HBS161, ST-2234)

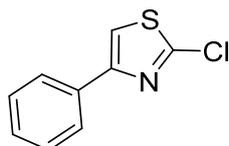


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **49** (HBS144) (0,125 g, 0,70 mmol) und **58** (HBS158) (0,321 g, 1,40 mmol) in 3 ml EtOH. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit einem Fließmittelgradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (20:80→100:0) gereinigt.

Ausbeute:	33% (0,102 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂
Molekulargewicht:	438,56 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.81 – 7.73 (m, 6H, (Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>) ₂ , (Thiazol-5 <i>H</i>) ₂), 6.94 – 6.87 (m, 4H, (Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>) ₂), 3.76 (s, 6H, (-OCH ₃) ₂), 3.57 – 3.51 (m, 4H, (-CH ₂ -) ₂).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 168.25, 164.37, 158.59, 149.75, 127.79, 126.95, 113.78, 98.89, 55.08, 43.76.
Schmelzpunkt:	188 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 100%, Retentionszeit: 2,0 min, ESI-MS[+]: 439,04 [M+H] ⁺ (Methode 5)

6.3.2.1.4 Acylierte 2-Aminothiazol-Derivate

2-Chlor-4-phenylthiazol¹⁸⁵ (**69**, HBS96)

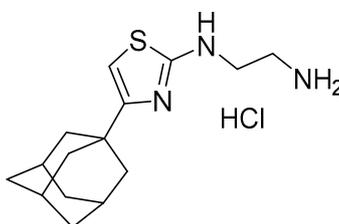


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift C.2* aus 2-Amino-4-phenylthiazol (0,881 g, 5,00 mmol), Isopentylnitrit (1,01 ml, 7,50 mmol) und Kupfer(II)chlorid (0,807 g, 6,00 mmol) in

30 ml Acetonitril. Das Rohprodukt wurde durch eine Flashchromatographie mit einem Fließmittel aus EtOAc und *n*-Hexan (0:100→99:1) gereinigt.

Ausbeute:	13% (0,126 g)
Aussehen:	gelblicher Feststoff
Summenformel:	C ₉ H ₆ ClNS
Molekulargewicht:	195,66 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 8.13 (s, 1H, Thiazol-5 <i>H</i>), 7.94 – 7.86 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.50 – 7.34 (m, 3H, Ph-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i>).
APCI-MS[+]:	m/z = 196,0 [M+H] ⁺

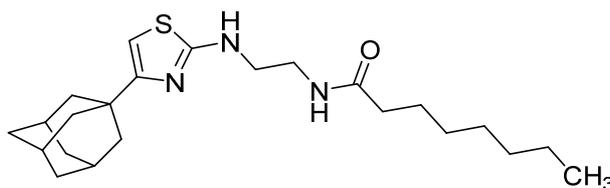
N-((Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)ethan-1,2-diamin-hydrochlorid (**70**, HBS107)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **50** (HBS103) (0,2259 g, 1,03 mmol) und **56** (HBS106) (0,5297 g, 1,03 mmol) in 3 ml EtOH. Das Derivat wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt und die Boc-Schutzgruppe nach Arbeitsanweisung Q abgespalten.

Ausbeute:	87% (0,281 g)
Aussehen:	blassgelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₂₄ ClN ₃ S
Molekulargewicht:	313,14 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.42 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H, Thiazol-5 <i>H</i>), 6.08 (s, 1H, -NH-), 3.19 (q, <i>J</i> = 5.7, 5.2 Hz, 2H, -NH-CH ₂ -), 2.79 (s, 2H, -CH ₂ -NH ₂), 1.99 (p, <i>J</i> = 4.0, 3.4 Hz, 3H, -CH- (Adamantyl)), 1.82 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 8H, (-CH ₂) ₄ (Adamantyl)), 1.69 (dt, <i>J</i> = 6.1, 3.0 Hz, 6H, (-CH ₂ -) ₂ (Adamantyl), -NH ₂).
APCI-MS[+]:	m/z = 278,1 [M+H] ⁺

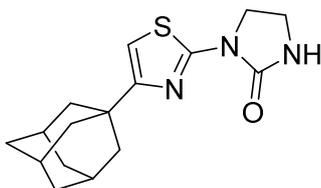
N-(2-((4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)amino)ethyl)octanamid (**71**, HBS136, ST-2235)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.1* aus **70** (HBS107) (0,188 g, 0,60 mmol) und Octanoylchlorid (0,098 g, 0,60 mmol) in 7 ml THF unter Zusatz von TEA (0,42 ml, 3,00 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (95:5).

Ausbeute:	68% (0,164 g)
Aussehen:	hochviskoses gelbliches Öl
Summenformel:	C ₂₃ H ₃₇ N ₃ OS
Molekulargewicht:	403,63 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 6.50 (s, 1H, Thiazol-NH-), 6.01 (s, 1H, Thiazol-5H), 5.53 (s, 1H, -NH-CO-), 3.48 (d, J = 3.8 Hz, 4H, -NH-CH ₂ -CH ₂ -NH-), 2.20 – 2.12 (m, 2H, -CO-CH ₂ -), 2.09 – 1.98 (m, 3H, (-CH ₃) ₃ (Adamantyl)), 1.90 (d, J = 2.9 Hz, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.70 (d, J = 3.4 Hz, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.67 – 1.48 (m, 2H, -CH ₂ - (Octanoyl)), 1.27 (dq, J = 6.0, 3.4, 2.9 Hz, 8H, (-CH ₂) ₄ (Octanoyl)), 0.90 – 0.83 (m, 3H, -CH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 172.57, 168.46, 97.03, 61.57, 44.46, 41.51, 36.47, 35.48, 31.22, 28.67, 28.50, 27.99, 25.25, 22.11, 13.99.
LC-MS Analyse:	Reinheit 100%, Retentionszeit: 2,3 min, ESI-MS[+]: 404,19 [M+H] ⁺ (Methode 4)

1-(4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)imidazolidin-2-on (**72**, HBS142, ST-2230)

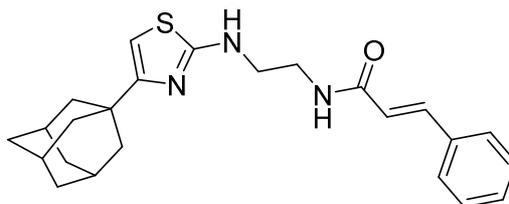


Experimenteller Teil

Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.4* aus **70** (HBS107) (0,172 g, 0,55 mmol) und Zimtsäure (0,074 g, 0,50 mmol) in 20 ml THF unter Zusatz von CDI (0,892 g, 0,55 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:7). Es handelt sich bei der oben dargestellten Substanz um das Hauptprodukt der Acylierungsreaktion.

Ausbeute:	37% (0,061 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ OS
Molekulargewicht:	303,42 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 6.40 (s, 1H, Thiazol-5H), 5.33 (s, 1H, -CO-NH-), 4.22 (t, 2H, -CH ₂ -), 3.64 (t, J = 8.1 Hz, 2H, -CH ₂ -), 2.08 – 2.03 (m, 3H, (-CH-) ₃ (Adamantyl)), 1.92 (d, J = 2.9 Hz, 6H, (-CH ₂ -) ₃ (Adamantyl)), 1.79 – 1.72 (m, 6H, (-CH ₂ -) ₃ (Adamantyl)).
¹³ C NMR (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 161.60, 158.02, 157.77, 103.78, 45.13, 42.03, 38.28, 37.05, 36.44, 28.75.
Schmelzpunkt:	260 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 100%, Retentionszeit: 4,5 min, ESI-MS[+]: 303,97 [M+H] ⁺ (Methode 2)

N-(2-((4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)amino)ethyl)zimmtamid (**73**, HBS145, ST-2212)



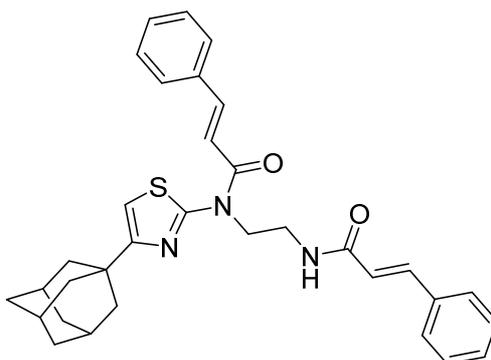
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **70** (HBS107) (0,138 g, 0,50 mmol) und Zimtsäure (0,074 g, 0,50 mmol) in 40 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,09 ml, 0,50 mmol), HOBT x H₂O (0,077 g, 0,50 mmol) und TEA (0,07 ml, 0,50 mmol). Die Reihenfolge der Zugabe wurde verändert (Amin vorgelegt). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (95:5)

Ausbeute:	46% (0,094 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ OS
Molekulargewicht:	407,58 g/mol

Experimenteller Teil

^1H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.61 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, Thiazol-NH-), 7.51 – 7.42 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.33 (dq, $J = 4.7, 2.8, 2.3$ Hz, 3H, Ph-3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, -CH-Ph), 6.43 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, -CO-CH-), 6.02 (s, 1H, Thiazol-5 <i>H</i>), 5.59 (s, 1H, -CH ₂ -NH-CO-), 3.62 (dq, $J = 7.1, 4.5, 4.0$ Hz, 2H, -CH ₂ -NH-CO-), 3.56 (dd, $J = 6.9, 3.7$ Hz, 2H, Thiazol-NH-CH ₂ -), 2.08 – 2.03 (m, 3H, (-CH) ₃ (Adamantyl)), 1.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.79 – 1.71 (m, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)).
^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 169.50, 166.61, 162.77, 141.13, 135.02, 129.74, 128.88, 127.90, 120.80, 98.52, 45.09, 42.16, 41.39, 36.98, 36.65, 28.68.
Schmelzpunkt:	151 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 70,73; H 7,17; N 10,31; S 7,87 Gef.: C 70,58; H 7,08; N 10,02; S 7,74
APCI-MS[+]:	$m/z = 408,6$ [M+H] ⁺

N-(4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)-*N*-(2-zimtamidoethyl)zimtamid (**74**, HBS146, ST-2231)



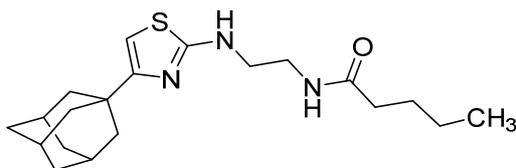
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **70** (HBS107) (0,138 g, 0,50 mmol) und Zimtsäure (0,074 g, 0,50 mmol) in 40 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,09 ml, 0,50 mmol), HOBT x H₂O (0,077 g, 0,50 mmol) und TEA (0,07 ml, 0,50 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:4). Die Dargestellte Verbindung war das Hauptprodukt der Reaktion.

Ausbeute: 15% (0,021 g berechnet auf Zimtsäure)
Aussehen: weißer Feststoff

Experimenteller Teil

Summenformel:	C ₃₃ H ₃₅ N ₃ O ₂ S
Molekulargewicht:	537,72 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.84 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH ₂ -NH-CO), 7.58 – 7.53 (m, 4H, (Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>) ₂), 7.36 – 7.28 (m, 7H, (Ph-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i>) ₂ , Thiazol-5 <i>H</i>), 7.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H, -N-CO-CH-CH-), 6.65 (s, 1H, -NH-CO-CH-CH-), 6.57 (s, 1H, -N-CO-CH-), 6.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H, -NH-CO-CH-), 4.64 (s, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -NH-), 3.92 – 3.83 (m, 2H, -CH ₂ -NH-CO-), 2.09 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 3H, (-CH-) ₃ (Adamantyl)), 1.98 (d, J = 2.8 Hz, 6H, (-CH ₂ -) ₃ (Adamantyl)), 1.80 (dd, J = 12.0, 9.1 Hz, 6H, (-CH ₂ -) ₃ (Adamantyl)).
¹³ C NMR (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 166.97, 165.92, 146.41, 141.63, 134.79, 134.69, 130.53, 129.82, 128.97, 128.84, 128.60, 127.86, 100.13, 46.27, 42.39, 40.10, 36.99, 36.47, 28.74.
Schmelzpunkt:	190 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 100%, Retentionszeit: 11,9 min, ESI-MS[+]: 538,14 [M+H] ⁺ (Methode 4)

N-(2-((4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)amino)ethyl)pentanamid (**75**, HBS171, ST-2240)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **70** (HBS107) (0,626 g, 2,00 mmol) und Valeriansäure (0,216 ml, 2,00 mmol) in 15ml DCM unter Zusatz von EDC (0,35 ml, 2,00 mmol) und HOBT x H₂O (0,306 g, 2,00 mmol). Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch mit einem Fließmittelgradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (25:75→35:65).

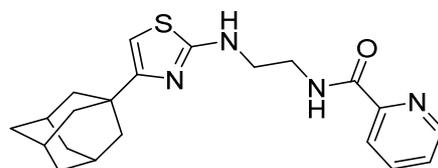
Ausbeute:	25% (0,181 g)
Aussehen:	hochviskoses gelbliches Öl
Summenformel:	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ OS
Molekulargewicht:	361,55 g/mol

Experimenteller Teil

^1H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 6.57 (s, 1H, Thiazol-NH-), 6.01 (s, 1H, Thiazol-5H), 3.58 – 3.39 (m, 4H, (-CH ₂) ₂), 2.71 (s, 1H, -NH-CO-), 2.19 – 2.14 (m, 2H, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 2.06 – 2.01 (m, 3H, (-CH) ₃ (Adamantyl)), 1.89 (d, J = 2.9 Hz, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.80 – 1.70 (m, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.58 (tt, J = 7.7, 6.6 Hz, 2H, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 1.34 – 1.27 (m, 2H, -CO-CH ₂ -CH ₂ -), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H, -CH ₃).
^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 174.02, 169.59, 98.19, 45.53, 41.97, 40.47, 36.93, 36.62, 36.55, 28.64, 27.96, 22.57, 13.94.
LC-MS Analyse:	Reinheit 99,31%, Retentionszeit: 26,7 min, ESI-MS[+]: 362,21 [M+H] ⁺ (Methode 2)

N-(2-((4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)amino)ethyl)picolinamid

(**76**, HBS172, ST-2241)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **70** (HBS107) (0,219 g, 0,70 mmol) und Picolinsäure (0,086 g, 0,70 mmol) in 30ml DCM unter Zusatz von EDC (0,12 ml, 0,70 mmol) und HOBT x H₂O (0,107 g, 0,70 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (98:2).

Ausbeute: 50% (0,133 g)

Aussehen: weißer Feststoff

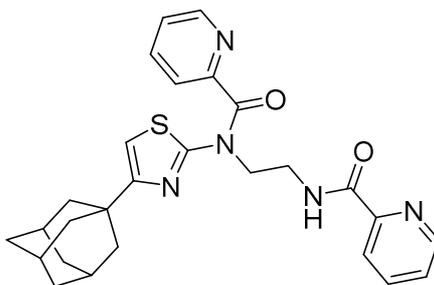
Summenformel: C₂₁H₂₆N₄OS

Molekulargewicht: 382,53 g/mol

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.55 – 8.50 (m, 1H, Pyridin-6H), 8.34 (t, J = 6.4 Hz, 1H, Pyridin-3H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Pyridin-4H), 7.84 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, Pyridin-5H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.3 Hz, 1H, Thiazol-NH-), 6.01 (s, 1H, Thiazol-5H), 5.51 (s, 1H, -CO-NH-), 3.75 (q, J = 6.0 Hz, 2H, Thiazol-NH-CH₂-), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H, -CH₂-CO-), - 185 -

	2.03 (dd, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 3H, (-CH-) ₃ (Adamantyl)), 1.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H, (-CH ₂ -) ₃ (Adamantyl)), 1.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H, (-CH ₂ -) ₃ (Adamantyl)).
¹³ C NMR (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 168.94, 165.16, 163.31, 149.70, 148.21, 137.48, 126.41, 122.37, 98.13, 46.00, 41.96, 39.16, 37.01, 36.59, 28.71.
Schmelzpunkt:	192 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 100%, Retentionszeit: 25,3 min, ESI-MS[+]: 383,18 [M+H] ⁺ (Methode 2)

N-(4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)-*N*-(2-(picolinamido)ethyl)picolinamid
(**77**, HBS173, ST-2242)



Die Substanz wurde als Nebenprodukt isoliert (vgl. Darstellung **76** (HBS172)).

Ausbeute: 25% (0,030 g berechnet auf 0,175 mmol Picolinsäure)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₂₇H₂₉N₅O₂S

Molekulargewicht: 487,62 g/mol

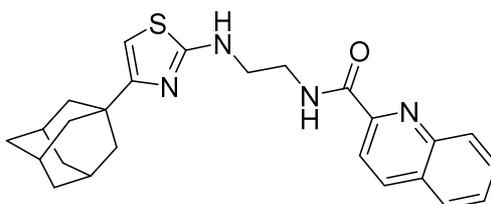
¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.01 (s, 1H, Pyridin-6*H*), 8.70 (s, 1H, Pyridin-6*H*), 8.51 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H, Pyridin-3*H*), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Pyridin-3*H*), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, Pyridin-4*H*), 7.71 – 7.66 (m, 2H, Pyridin-4*H*), 7.41 – 7.36 (m, 2H, Pyridin-5*H*), 6.59 (s, 1H, Thiazol-5*H*), 4.72 (s, 2H, Thiazol-NH-CH₂-), 3.97 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H, -CH₂-CO-), 2.09 – 2.04 (m, 3H, (-CH-)₃ (Adamantyl)), 1.96 (s, 6H, (-CH₂-)₃ (Adamantyl)), 1.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H, (-CH₂-)₃ (Adamantyl)).

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*): δ 164.86, 152.80, 150.20, 148.25, 148.07, 137.32, 137.25, 126.11, 125.36, 125.07, 122.31, 42.16, 39.01, 37.00, 36.47, 28.75.

LC-MS Analyse: Reinheit 97,99%, Retentionszeit: 6,8 min, ESI-MS[+]: 488,23 [M+H]⁺ (Methode 4)

N-(2-((4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)amino)ethyl)quinoline-2-amid (**78**, HBS175, ST-2243)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **70** (HBS107) (0,188 g, 0,60 mmol) und Quinolin-2-carbonsäure (0,104 g, 0,60 mmol) in 25ml DCM unter Zusatz von EDC (0,11 ml, 0,60 mmol) und HOBT x H₂O (0,092 g, 0,60 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (98:2).

Ausbeute: 82% (0,212 g)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₅H₂₈N₄OS

Molekulargewicht: 432,59 g/mol

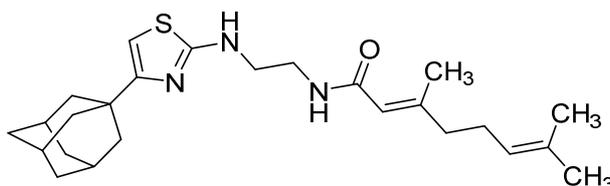
^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, Chinolin-3*H*), 8.33 – 8.27 (m, 2H, Chinolin-4*H*,8*H*), 8.10 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H, Chinolin-5*H*), 7.88 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H, Chinolin-7*H*), 7.77 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, Chinolin-6*H*), 7.62 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H, Thiazol-NH-), 6.02 (s, 1H, Thiazol-5*H*), 5.62 (s, 1H, -NH-CO-), 3.82 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, Thiazol-NH-CH₂-), 3.58 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, -CH₂-CO-), 2.04 – 1.99 (m, 3H, (-CH-)₃ (Adamantyl)), 1.88 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H, (-CH₂)₃ (Adamantyl)), 1.77 – 1.69 (m, 6H, (-CH₂)₃ (Adamantyl)).

^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*): δ 169.10, 165.38, 149.54, 146.61, 137.67, 130.28, 129.86, 129.50, 128.12, 127.88, 118.92, 98.14, 46.16, 41.96, 39.31, 37.00, 36.58, 28.70.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkt: 196 °C
 LC-MS Analyse: Reinheit 97,30%, Retentionszeit: 21,8 min,
 ESI-MS[+]: 433,17 [M+H]⁺ (Methode 3)

(E)-N-(2-((4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)amino)ethyl)-3,7-dimethylocta-2,6-dienamid (**79**, HBS162, ST-2229)



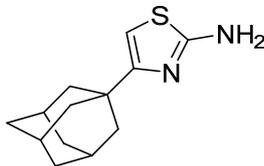
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.2* aus **70** (HBS107) (0,313 g, 1,00 mmol) und Nerolsäure (0,244 ml, 1,10 mmol) in 40 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,194 ml, 1,10 mmol) und 4-DMAP (0,020 g, 0,20 mmol). Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch mit einem Fließmittelgradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (25:75→35:65).

Ausbeute: 40% (0,169 g)
 Aussehen: hochviskoses gelbliches Öl
 Summenformel: C₂₅H₃₇N₃OS
 Molekulargewicht: 427,65 g/mol
¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ 6.37 (t, J = 5.3 Hz, 1H, Thiazol-NH-), 6.01 (s, 1H, Thiazol-5H), 5.56 (q, J = 1.3 Hz, 1H, -CO-CH-), 5.06 (ddp, J = 7.0, 5.7, 1.4 Hz, 1H, -CH₂-CH-), 3.53 (q, J = 5.3 Hz, 2H, Thiazol-NH-CH₂-), 3.46 (dd, J = 6.8, 4.1 Hz, 2H, -CH₂-NH-CO-), 2.14 – 2.05 (m, 8H, -CH₂-, -CH₃-, , (-CH-)₃ (Adamantyl)), 2.04 (d, J = 3.3 Hz, 2H, -CH₂-), 1.90 (d, J = 2.9 Hz, 6H, (-CH₂)₃ (Adamantyl)), 1.75 (tt, J = 5.7, 3.7 Hz, 6H, , (-CH₂)₃ (Adamantyl)), 1.67 (d, J = 1.3 Hz, 3H, -CH₃), 1.59 (d, J = 1.3 Hz, 3H, -CH₃).
¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*): δ 169.54, 167.79, 154.80, 132.44, 123.33, 117.96, 98.16, 45.62, 41.99, 40.98, 40.10, 36.97, 36.57, 28.67, 26.31, 25.83, 18.45, 17.84.

Experimenteller Teil

LC-MS Analyse: Reinheit 100%, Retentionszeit: 2,8 min,
ESI-MS[+]: 428,20 [M+H]⁺ (Methode 5)

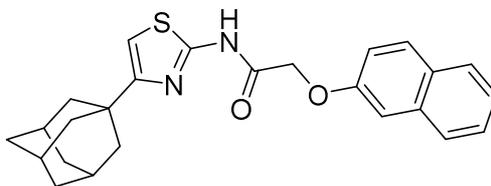
4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-amin¹⁸⁶ (**80**, HBS130)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **56** (HBS106) (0,5121 g, 2,00 mmol) und Thioharnstoff (0,152 g, 2,00 mmol) in 3 ml EtOH.

Ausbeute: 94% (0,439 g)
Aussehen: blassgelber Feststoff
Summenformel: C₁₃H₁₈N₂S
Molekulargewicht: 234,36 g/mol
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.75 (s, 2H, Thiazol-NH₂), 5.99 (s, 1H, Thiazol-5H), 1.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, (-CH-)₃ (Adamantyl)), 1.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H, (-CH₂-)₃ (Adamantyl)), 1.74 – 1.60 (m, 6H, (-CH₂-)₃ (Adamantyl)).
APCI-MS[+]: *m/z* = 234,8 [M+H]⁺

N-(4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)-2-(naphthalen-2-yloxy)acetamid
(**81**, HBS141, ST-2194, CAS-Nr. 389066-37-9)



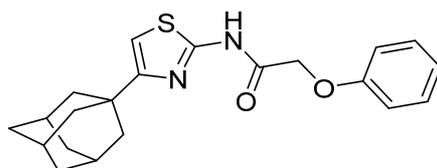
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **80** (HBS130) (0,234 g, 1,00 mmol) und 2-(Naphthalen-2-yloxy)essigsäure (0,222 g, 1,10 mmol) in 30 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,19 ml, 1,10 mmol) und HOBT x H₂O (0,169 g, 1,10 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:7)

Ausbeute: 44% (0,185 g)
Aussehen: grauweißer Feststoff
Summenformel: C₂₅H₂₆N₂O₂S
Molekulargewicht: 418,56 g/mol
- 189 -

Experimenteller Teil

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 12.40 (s, 1H, Thiazol-NH-), 7.85 (ddd, $J = 11.1, 8.3, 1.3$ Hz, 2H, Naphtyl-4H,5H), 7.79 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H, Naphtyl-8H), 7.46 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, Naphtyl-6H), 7.36 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, Naphtyl-7H), 7.28 (s, 2H, Naphtyl-1H,3H), 6.72 (s, 1H, Thiazol-5H), 4.95 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.08 – 2.00 (m, 3H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.77 – 1.67 (m, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 166.44, 160.62, 156.52, 155.69, 133.97, 129.41, 128.74, 127.52, 126.73, 126.49, 123.87, 118.50, 106.98, 104.83, 66.02, 41.63, 36.33, 35.84, 27.93.
Schmelzpunkt:	196 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 71,74; H 6,26; N 6,69; S 7,66 Gef.: C 71,55; H 6,12; N 6,54; S 7,47
APCI-MS[+]:	$m/z = 419,5$ [M+H] ⁺

N-(4-(Adamantan-1-yl)thiazol-2-yl)-2-phenoxyacetamid (**82**, HBS163, ST-2226, CAS-Nr. 373610-89-0)



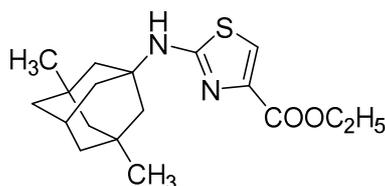
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **80** (HBS130) (0,164 g, 0,70 mmol) und 2-Phenoxyessigsäure (0,117 g, 0,77 mmol) in 20 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,14 ml, 0,77 mmol) und HOBT x H₂O (0,118 g, 0,77 mmol). Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch mit einem Fließmittelgradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (20:80→30:70)

Ausbeute:	68% (0,177 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 12.32 (s, 1H, Thiazol-NH-), 7.33 – 7.27 (m, 2H, Ph-2H,6H), 6.99 – 6.92 (m, 3H, Ph-3H,4H,5H), 6.71 (s, 1H, Thiazol-5H), 4.81 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.04

	– 2.00 (m, 3H, (-CH-)₃ (Adamantyl)), 1.87 (d, J = 2.9 Hz, 6H, (-CH₂-)₃ (Adamantyl)), 1.76 – 1.66 (m, 6H, (-CH₂-)₃ (Adamantyl)).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 166.64, 160.67, 157.78, 156.52, 129.57, 121.21, 114.49, 104.87, 65.89, 41.68, 36.38, 35.88, 27.98
Schmelzpunkt:	161 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 68,45; H 6,57; N 7,60; S 8,70 Gef.: C 68,37; H 6,42; N 7,37; S 8,53
APCI-MS[+]:	m/z = 419,5 [M+H] ⁺

6.3.2.1.5 Invers substituierte 2-Aminothiazol-Derivate

2-((3,5-Dimethyladamantan-1-yl)amino)thiazol-4-yl-ameisensäureethylester
(**83**, HBS135, CAS-Nr. 1522900-60-2)



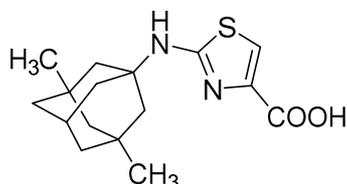
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **51** (HBS134) (0,564 g, 2,37 mmol) und Ethyl-2-brompyruvat (0,462 g, 2,37 mmol) in 3 ml EtOH. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit einem Fließmittelgradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (20:80→60:40) gereinigt.

Ausbeute:	69% (0,543 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ S
Molekulargewicht:	334,48 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.50 (s, 1H, Thiazol-NH-), 7.44 (s, 1H, Thiazol-5H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -COO-CH ₂ -CH ₃), 2.15 – 2.08 (m, 1H, -CH- (Adamantyl)), 1.99 (s, 1H, -CH ₂ - (Adamantyl)), 1.85 (d, J = 3.1 Hz, 2H, -CH ₂ - (Adamantyl)), 1.71 – 1.55 (m, 4H, (-CH ₂ -) ₂ (Adamantyl)), 1.32 – 1.22 (m, 6H, -CH ₂ - (Adamantyl), -COO-CH ₂ -CH ₃),

1.12 (s, 2H, $-CH_2-$ (Adamantyl)), 0.83 (s, 6H, $(-CH_3)_2$).

APCI-MS[+]: $m/z = 335,4 [M+H]^+$

2-((3,5-Dimethyladamantan-1-yl)amino)thiazol-4-yl-ameisensäure (**84**, HBS137)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **83** (HBS135) (0,543 g, 1,63 mmol) in 3 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 1 ml). Das Rohprodukt bedarf keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 98% (0,489 g)

Aussehen: hautfarbener Feststoff

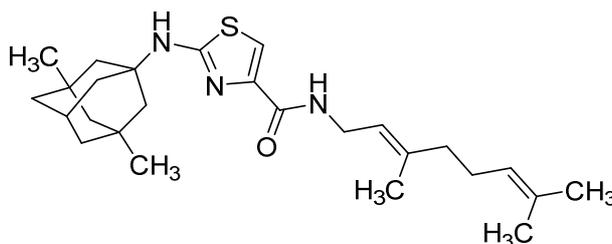
Summenformel: $C_{16}H_{22}N_2O_2S$

Molekulargewicht: 306,42 g/mol

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.36 (s, 1H, $-COOH$), 7.42 (s, 1H, Thiazol-NH-), 7.38 (s, 1H, Thiazol-5H), 2.17 – 2.07 (m, 1H, $-CH-$ (Adamantyl)), 1.91 – 1.82 (m, 2H, $-CH_2-$ (Adamantyl)), 1.73 – 1.54 (m, 4H, $(-CH_2)_2$ (Adamantyl)), 1.39 – 1.21 (m, 4H, $(-CH_2)_2$ (Adamantyl)), 1.13 (s, 2H, $-CH_2-$ (Adamantyl)), 0.83 (s, 6H, $(-CH_3)_2$).

APCI-MS[+]: $m/z = 307,4 [M+H]^+$

2-((3,5-Dimethyladamantan-1-yl)amino)-*N*-((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)thiazol-4-amid (**85**, HBS138, ST-2193)



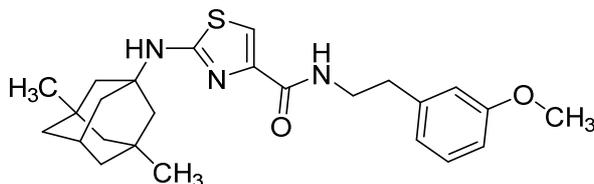
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.2* aus **84** (HBS137) (0,337 g, 1,10 mmol) und Geranylamin (0,153 g, 1,00 mmol) in 20 ml DCM unter Zusatz von EDC-HCl (0,211 g,

Experimenteller Teil

1,10 mmol) und 4-DMAP (0,024 g, 0,20 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:4)

Ausbeute:	14% (0,066 g)
Aussehen:	hochviskoses gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₆ H ₃₉ N ₃ OS
Molekulargewicht:	441,68 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.45 (s, 1H, Thiazol-NH-), 7.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H, Thiazol-5H), 7.15 (s, 1H, -CO-NH-), 5.23 (tq, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H, -NH-CH ₂ -CH-), 5.07 (tp, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H, -CH ₂ -CH-), 3.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H, -NH-CH ₂ -), 2.11 (p, J = 3.2 Hz, 1H, -CH- (Adamantyl)), 2.08 – 2.01 (m, 2H, -CH ₂ -), 1.97 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 2H, -CH ₂ -), 1.89 – 1.84 (m, 2H, -CH ₂ - (Adamantyl)), 1.71 – 1.64 (m, 5H, -CH ₂ - (Adamantyl), -CH ₃), 1.63 – 1.56 (m, 5H, -CH ₂ - (Adamantyl), -CH ₃), 1.55 (d, J = 1.3 Hz, 3H, -CH ₃), 1.36 (dt, J = 12.4, 2.6 Hz, 2H, -CH ₂ - (Adamantyl)), 1.26 (d, J = 12.5 Hz, 2H, -CH ₂ - (Adamantyl)), 1.17 – 1.09 (m, 2H, -CH ₂ - (Adamantyl)), 0.83 (s, 6H, (-CH ₃) ₂).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 165.64, 160.55, 145.50, 137.99, 130.96, 123.85, 121.22, 110.25, 54.66, 50.29, 47.10, 42.24, 36.39, 32.07, 30.11, 29.68, 26.07, 25.48, 17.55, 16.12.
Elementaranalyse:	Ber.: C 70,70; H 8,90; N 9,51; S 7,26 Gef.: C 70,51; H 9,11; N 9,32; S 7,39
APCI-MS[+]:	m/z = 442,6 [M+H] ⁺

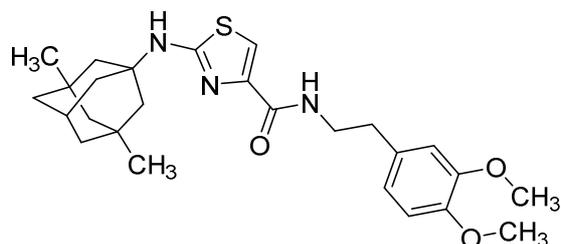
2-((3,5-Dimethyladamantan-1-yl)amino)-*N*-(3-methoxyphenethyl)thiazol-4-amid
(**86**, HBS155, ST-2228)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **84** (HBS137) (0,153 g, 0,50 mmol) und 2-(3-methoxyphenyl)ethan-1-amin (0,076 g, 0,50 mmol) in 40 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,09 ml, 0,50 mmol) und HOBT x H₂O (0,077 g, 0,50 mmol). Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch mit einem Fließmittelgradienten aus EtOAc und *n*-Hexan (15:85→100:0).

Ausbeute:	82% (0,181 g)
Aussehen:	hochviskoses gelbliches Öl
Summenformel:	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ S
Molekulargewicht:	439,62 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	<p>δ 7.28 (s, 1H, Thiazol-5<i>H</i>), 7.14 (t, J = 6.2 Hz, 1H, Ph-5<i>H</i>), 6.84 – 6.81 (m, 1H, Ph-2<i>H</i>), 6.79 – 6.75 (m, 2H, Ph-4<i>H</i>,6<i>H</i>), 4.97 (s, 1H, -CO-NH-), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 3.66 (td, J = 7.0, 6.0 Hz, 2H, -CH₂-Ph), 2.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H, -NH-CH₂-), 2.19 (hept, J = 3.2 Hz, 1H, -CH- (Adamantyl)), 1.83 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 2H, -CH₂- (Adamantyl)), 1.64 (dq, J = 12.0, 1.5 Hz, 2H, -CH₂- (Adamantyl)), 1.54 (dq, J = 11.8, 1.5 Hz, 2H, -CH₂- (Adamantyl)), 1.36 – 1.30 (m, 4H, (-CH₂)₂ (Adamantyl)), 1.19 – 1.12 (m, 2H, -CH₂- (Adamantyl)), 0.87 (s, 6H, (-CH₃)₂).</p>
¹³ C NMR (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	<p>δ 165.71, 161.63, 159.89, 145.58, 140.68, 129.69, 121.15, 114.33, 112.23, 111.95, 55.27, 55.09, 50.68, 48.12, 42.68, 40.37, 36.04, 32.73, 30.27, 30.20.</p>
LC-MS Analyse:	<p>Reinheit 100%, Retentionszeit: 7,4 min, ESI-MS[+]: 440,16 [M+H]⁺ (Methode 5)</p>

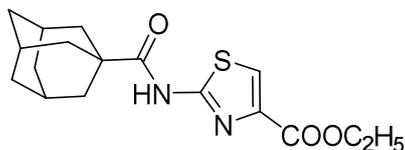
N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-((3,5-dimethyladamantan-1-yl)amino)thiazol-4-amid
(**87**, HBS148, ST-2227)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **84** (HBS137) (0,153 g, 0,50 mmol) und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethan-1-amin (0,091 g, 0,50 mmol) in 40 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,09 ml, 0,50 mmol) und HOBT x H₂O (0,077 g, 0,50 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:1).

Ausbeute:	58% (0,135 g)
Aussehen:	eierschalenfarbener Feststoff
Summenformel:	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₃ S
Molekulargewicht:	469,64 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	<p>δ 7.28 (s, 1H, Thiazol-NH-), 7.14 (t, J = 6.3 Hz, 1H, Thiazol-5H), 6.83 – 6.76 (m, 2H, Ph-2H,6H), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H, Ph-5H), 4.97 (s, 1H, -CO-NH-), 3.85 (d, J = 5.2 Hz, 6H, (-OCH₃)₂), 3.64 (q, J = 6.8 Hz, 2H, Ph-CH₂-), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H, -NH-CH₂-), 2.19 (h, J = 3.2 Hz, 1H, -CH-(Adamantyl)), 1.85 – 1.81 (m, 2H, -CH₂-(Adamantyl)), 1.57 – 1.51 (m, 2H, -CH₂-(Adamantyl)), 1.33 (q, J = 2.4 Hz, 4H, (-CH₂)₂-(Adamantyl)), 1.20 – 1.12 (m, 2H, -CH₂-(Adamantyl)), 0.87 (s, 6H, (-CH₃)₂).</p>
¹³ C NMR (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	<p>δ 165.71, 161.57, 149.07, 147.71, 131.63, 120.63, 112.09, 111.96, 111.43, 55.99, 55.92, 55.07, 50.66, 48.12, 42.66, 40.59, 40.38, 35.54, 32.74, 30.28, 30.19.</p>
Schmelzpunkt:	56 °C
LC-MS Analyse:	<p>Reinheit 97,76%, Retentionszeit: 5,2 min, ESI-MS[+]: 470,17 [M+H]⁺ (Methode 4)</p>

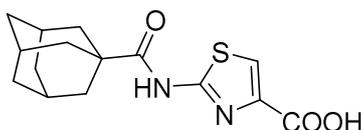
2-(Adamantan-1-carboxamido)thiazol-4-yl-ameisensäureethylester (**88**, HBS149, CAS-Nr. 1371333-49-1)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **5** (HBS63) (0,172 g, 1,00 mmol) und Adamantancarbonsäure (0,198 g, 1,10 mmol) in 20 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,18 ml, 1,10 mmol), HOBT x H₂O (0,153 g, 1,00 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:4).

Ausbeute:	88% (0,294 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S
Molekulargewicht:	334,43 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.13 (s, 1H, Thiazol-NH-), 8.02 (s, 1H, Thiazol-5H), 4.27 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, COO-CH ₂ -), 1.99 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 3H, COO-CH ₂ -CH ₃), 1.92 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.73 – 1.62 (m, 6H, (-CH ₂) ₃ (Adamantyl)), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, (-CH-) ₃ (Adamantyl)).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 335,7 [M+H] ⁺

2-(Adamantan-1-carboxamido)thiazol-4-yl-ameisensäure⁵³ (**89**, HBS150)



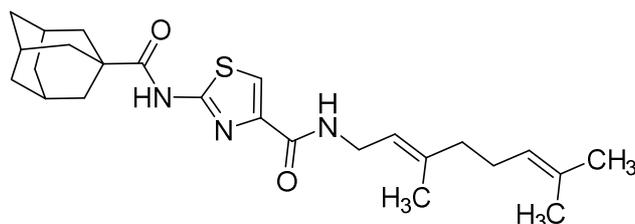
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift H.2* aus **88** (HBS149) (0,294 g, 0,88 mmol) in 2 ml Dioxan, 1 ml MeOH und 1 ml Wasser mit einem Zusatz von KOH-Lösung (5 M, 2 ml). Das Rohprodukt bedarf keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute:	99% (0,251 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S
Molekulargewicht:	306,38 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 12.08 (s, 1H, Thiazol-NH-), 7.94 (s, 1H, Thiazol-5H), 2.03 – 1.96 (m, 3H, (-CH-) ₃

(Adamantyl)), 1.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H, (-CH₂)₃
 (Adamantyl)), 1.68 (t, $J = 3.1$ Hz, 6H, (-CH₂)₃
 (Adamantyl)).

APCI-MS[+]: $m/z = 307,3$ [M+H]⁺

2-(Adamantan-1-amido)-N-((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)thiazol-4-amid
(90, HBS151, ST-2233)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift G.3* aus **89** (HBS150) (0,123 g, 0,40 mmol) und Geranylamin (0,074 ml, 0,40 mmol) in 10 ml DCM unter Zusatz von EDC (0,07 ml, 0,40 mmol) und HOBT x H₂O (0,061 g, 0,40 mmol). Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und *n*-Hexan (1:1).

Ausbeute: 30% (0,053 g)

Aussehen: transparentes, hochviskoses Öl

Summenformel: C₂₅H₃₅N₃O₂S

Molekulargewicht: 441,63 g/mol

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.79 (s, 1H, Thiazol-NH-), 7.73 (s, 1H, Thiazol-5H), 5.27 (tq, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 1H, -NH-CH₂-CH-), 5.09 (ddp, $J = 7.1, 5.8, 1.5$ Hz, 1H, -CH₂-CH-), 4.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, -NH-CH₂-), 2.13 – 2.08 (m, 5H, (-CH₂)₂, -CH- (Adamantyl)), 2.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, -CH- (Adamantyl)), 1.97 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H, -CH₂- (Adamantyl), -CH- (Adamantyl, -CH₃)), 1.80 (dt, $J = 12.9, 3.0$ Hz, 3H, -CH₃), 1.75 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H, -CH₂- (Adamantyl)), 1.72 (d, $J = 10.6$ Hz, 4H, (-CH₂)₂ (Adamantyl)), 1.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 4H, (-CH₂)₂ (Adamantyl)), 1.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, -CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*): δ 140.33, 131.92, 123.99, 119.83, 118.03, 100.12, 41.17, 39.66, 39.01, 37.38, 36.36, 32.07, 29.80,

29.50, 27.98, 26.56, 25.84, 22.83, 17.86, 16.49, 14.26.

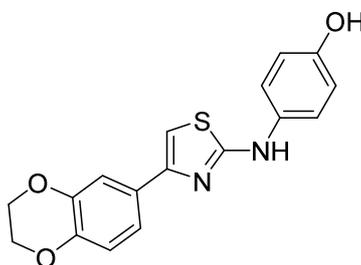
LC-MS Analyse:

Reinheit 95,23%, Retentionszeit: 7,9 min,
ESI-MS[+]: 442,15 [M+H]⁺ (Methode 5)

6.3.2.1.6 2-Aminothiazole mit phenolischer Partialstruktur

4-((4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)thiazol-2-yl)amino)phenol¹⁴⁶

(**91**, HBS78, ST-2139)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **52** (HBS76) (0,168 g, 1,00 mmol) und **59** (HBS77) (0,367 g, 1,00 mmol) in 3 ml EtOH. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus einem Gemisch aus EtOH und Wasser.

Ausbeute: 43% (0,142 g)

Aussehen: bräunlicher Feststoff

Summenformel: C₁₇H₁₄N₂O₃S

Molekulargewicht: 326,37 g/mol

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85 (s, 1H, Thiazol-NH-), 9.10 (s, 1H, -OH), 7.47 – 7.43 (m, 2H, Ph-OH-3*H*,5*H*), 7.38 – 7.33 (m, 2H, Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5*H*,7*H*), 7.04 (s, 1H, Thiazol-5*H*), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-8*H*), 6.77 – 6.73 (m, 2H, Ph-OH-2*H*, 6*H*), 4.25 (d, J = 4.2 Hz, 4H, (-CH₂-)₂).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.02, 152.26, 149.59, 143.26, 142.96, 133.33, 128.38, 119.15, 118.77, 117.10, 115.45, 114.27, 100.18, 64.15, 64.08.

Schmelzpunkt: 183 °C

Elementaranalyse: Ber.: C 62,56; H 4,32; N, 8,58; S 9,82

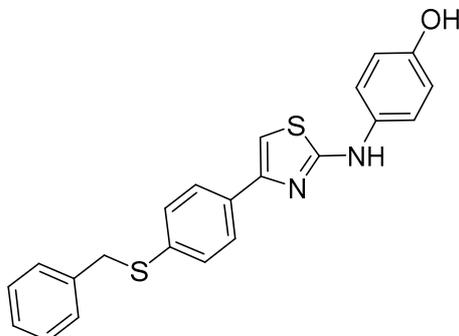
Experimenteller Teil

Gef.: C 62,56; H 4,40; N, 8,29; S 9,86

APCI-MS[+]:

m/z = 326,8 [M+H]⁺

4-((4-(4-(Benzylsulfanyl)phenyl)thiazol-2-yl)amino)phenol (**92**, HBS86, ST-2142)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **60** (HBS85) (0,331 g, 1,00 mmol) und **52** (HBS76) (0,168 g, 1,00 mmol) in 3 ml EtOH. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus einem Gemisch aus EtOH und MeOH und einem Gemisch aus EtOH und Wasser.

Ausbeute: 71% (0,277 g)

Aussehen: beiger Feststoff

Summenformel: C₂₂H₁₈N₂OS₂

Molekulargewicht: 390,52 g/mol

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.90 (s, 1H, Thiazol-NH-), 9.12 (s, 1H, -OH), 7.82 – 7.77 (m, 2H, Ph-S-3*H*,5*H*), 7.49 – 7.45 (m, 2H, Ph-S-2*H*,6*H*), 7.36 (dq, J = 8.8, 2.3, 1.9 Hz, 4H, Ph-OH-3*H*,5*H*, Ph-2*H*,6*H*), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ph-3*H*,5*H*), 7.25 – 7.21 (m, 1H, Ph-4*H*), 7.19 (s, 1H, Thiazol-5*H*), 6.78 – 6.73 (m, 2H, Ph-OH-2*H*,6*H*), 4.26 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.25, 152.35, 149.40, 137.51, 135.14, 133.24, 132.33, 128.82, 128.47, 128.38, 127.05, 126.10, 119.27, 115.48, 101.74, 36.65.

Schmelzpunkt: 185 °C

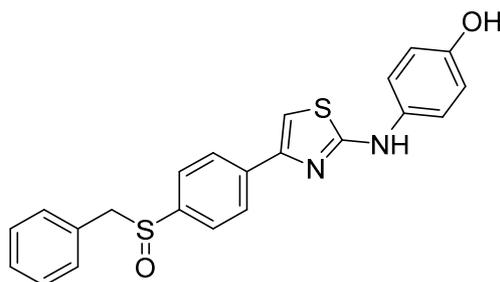
Elementaranalyse: Ber.: C 67,66; H 4,65; N 7,17; S 16,42

Gef.: C 67,39; H 4,56; N 7,03; S 16,45

APCI-MS[+]:

m/z = 391,1 [M+H]⁺

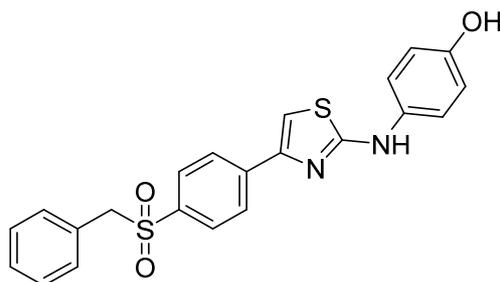
4-((4-(4-(Benzylsulfinyl)phenyl)thiazol-2-yl)amino)phenol (**93**, HBS91, ST-2143)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **61** (HBS90) (0,316 g, 0,94 mmol) und **52** (HBS76) (0,158 g, 0,94 mmol) in 3 ml EtOH. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus einem Gemisch aus EtOH und Wasser.

Ausbeute:	64% (0,244 g)
Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂
Molekulargewicht:	406,52 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.96 (s, 1H, Thiazol-NH-), 9.14 (s, 1H, -OH), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph-SO-3H,5H), 7.56 – 7.51 (m, 2H, Ph-SO-2H,6H), 7.50 – 7.45 (m, 2H, Ph-OH-3H,5H), 7.39 (s, 1H, Thiazol-5H), 7.30 – 7.25 (m, 3H, Ph-3H,4H,5H), 7.13 – 7.07 (m, 2H, Ph-2H,6H), 6.80 – 6.74 (m, 2H, Ph-OH-2H,6H), 4.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H, -CH ₂ -), 4.11 (d, J = 12.8 Hz, 1H, -CH ₂ -).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 164.46, 152.46, 148.95, 141.92, 136.90, 133.15, 130.43, 130.30, 128.12, 127.83, 125.89, 124.79, 119.40, 115.53, 103.85, 61.53.
Schmelzpunkt:	210 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 65,00; H 4,46; N 6,89; S 15,77 Gef.: C 64,87; H 4,51; N 6,77; S 15,91
APCI-MS[+]:	m/z = 407,1 [M+H] ⁺

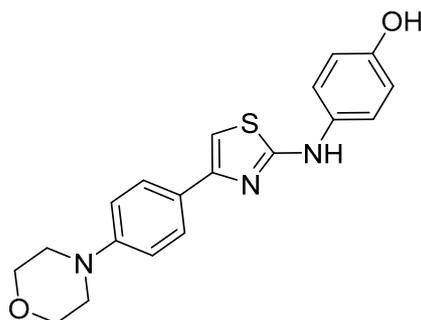
4-((4-(4-(Benzylsulfonyl)phenyl)thiazol-2-yl)amino)phenol (**94**, HBS93, ST-2144)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **62** (HBS92) (0,284 g, 0,75 mmol) und **52** (HBS76) (0,128 g, 0,75 mmol) in 3 ml EtOH. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus einem Gemisch aus EtOH, MeOH, Isopropanol und Wasser.

Ausbeute:	78% (0,247 g)
Aussehen:	pinkfarbener Feststoff
Summenformel:	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂
Molekulargewicht:	422,52 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.99 (s, 1H, Thiazol-NH-), 9.17 (s, 1H, -OH), 8.09 – 8.03 (m, 2H, Ph-SOO-3H,5H), 7.74 – 7.68 (m, 2H, Ph-SOO-2H,6H), 7.50 (s, 1H, Thiazol-5H), 7.49 – 7.45 (m, 2H, Ph-OH-3H,5H), 7.33 – 7.26 (m, 3H, , Ph-3H,4H,5H), 7.18 – 7.13 (m, 2H, Ph-2H,6H), 6.79 – 6.74 (m, 2H, Ph-OH-2H,6H), 4.67 (s, 2H, -CH ₂ -).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 164.63, 152.56, 148.34, 139.23, 136.55, 133.06, 131.00, 128.78, 128.64, 128.37, 128.27, 125.87, 119.51, 115.56, 105.72, 60.85.
Schmelzpunkt:	240 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 62,54; H 4,29; N 6,63; S 15,18 Gef.: C 62,29; H 4,01; N 6,69; S 15,14
APCI-MS[+]:	m/z = 423,0 [M+H] ⁺

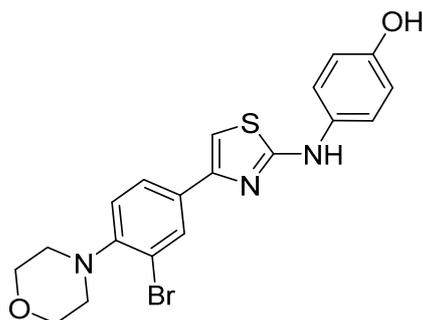
4-((4-(4-Morpholinophenyl)thiazol-2-yl)amino)phenol¹⁸⁴ (**95**, HBS82, ST-2141)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **63** (HBS83) (0,284 g, 1,00 mmol) und **52** (HBS76) (0,168 g, 1,00 mmol) in 3 ml EtOH. Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch mit einem Gradienten aus DCM und MeOH (98:2→85:15) und durch Umkristallisation aus einem Gemisch aus EtOH und EtOAc.

Ausbeute:	75% (0,267 g)
Aussehen:	rosafarbener Feststoff
Summenformel:	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S
Molekulargewicht:	353,12 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.83 (s, 1H, Thiazol-NH-), 9.09 (s, 1H, -OH), 7.78 – 7.71 (m, 2H, Ph-Morpholino-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.50 – 7.44 (m, 2H, Ph-OH-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.99 – 6.93 (m, 3H, Ph-Morpholino-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> , Thiazol-5 <i>H</i>), 6.78 – 6.73 (m, 2H, Ph-OH-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H, -CH ₂ -O-CH ₂ -), 3.13 (t, J = 5.8, 3.9 Hz, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -)
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 163.99, 152.20, 150.31, 150.24, 133.43, 126.48, 125.96, 119.12, 115.44, 114.77, 98.85, 66.06, 48.16.
Schmelzpunkt:	244 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 64,57; H 5,42; N 11,89; S 9,07 Gef.: C 64,30; H 5,64; N 11,68; S 8,71
APCI-MS[+]:	m/z = 354,5 [M+H] ⁺

4-((4-(4-Morpholinophenyl)thiazol-2-yl)amino)phenol (**96**, HBS80, ST-2140)



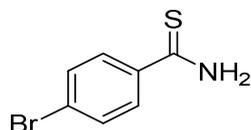
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.1* aus **64** (HBS79) (0,073 g, 0,50 mmol) und **52** (HBS76) (0,084 g, 0,50 mmol) in 2,5 ml EtOH. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus einem Gemisch aus EtOH und Wasser.

Ausbeute:	32% (0,071 g)
Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ S
Molekulargewicht:	432,34 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.90 (s, 1H, Thiazol-NH-), 9.13 (s, 1H, -OH), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ph-Morpholino-6H), 7.85 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, Ph-Morpholino-4H), 7.46 – 7.41 (m, 2H, Ph-Morpholino-3H, Thiazol-5H), 7.23 – 7.17 (m, 2H, Ph-OH-3H,5H), 6.78 – 6.73 (m, 2H, Ph-OH-2H,6H), 3.79 – 3.73 (m, 4H, -CH ₂ -O-CH ₂ -), 3.02 – 2.96 (m, 4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 164.45, 152.46, 149.08, 148.28, 133.16, 131.38, 130.44, 125.88, 121.28, 119.42, 118.89, 115.48, 101.77, 66.34, 51.68.
Schmelzpunkt:	233 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 52,79; H 4,20; N 9,72; S 7,42 Gef.: C 52,72; H 4,19; N 9,45; S 7,13
APCI-MS[+]:	m/z = 434,0 [M+H] ⁺

6.3.2.2 4-Hydroxythiazol-Derivate

6.3.2.2.1 Thioamid-Derivate

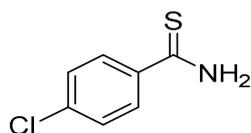
4-Brombenzothioamid¹⁸⁷ (**97**, HBS184)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus 4-Brombenzonitril (0,364 g, 2,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ -Lösung (20%, 0,68 ml, 2,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	79% (0,341 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNS}$
Molekulargewicht:	216,10 g/mol
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):	δ 9.95 (s, 1H, $-\text{NH}_2$), 9.57 (s, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.86 – 7.78 (m, 2H, Ph-2H,6H), 7.66 – 7.59 (m, 2H, Ph-3H,5H).
APCI-MS[+]:	$m/z = 216,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

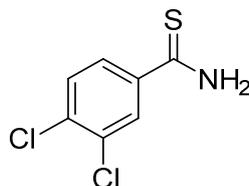
4-Chlorbenzothioamid¹⁸⁸ (**98**, HBS188)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus 4-Chlorbenzonitril (0,688 g, 5,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ -Lösung (20%, 1,71 ml, 5,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	quantitativ (0,861 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNS}$
Molekulargewicht:	171,64 g/mol
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):	δ 9.95 (s, 1H, $-\text{NH}_2$), 9.56 (s, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.92 – 7.87 (m, 2H, Ph-2H,6H), 7.52 – 7.45 (m, 2H, Ph-3H,5H).
APCI-MS[+]:	$m/z = 172,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

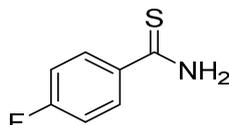
3,4-Dichlorbenzothioamid¹⁸⁸ (**99**, HBS190)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus 3,4-Dichlorobenzonitril (0,172 g, 1,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von (NH₄)₂S-Lösung (20%, 0,34 ml, 1,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	65% (0,135 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₇ H ₅ Cl ₂ NS
Molekulargewicht:	206,08 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 10.09 (s, 1H, -NH ₂), 9.67 (s, 1H, -NH ₂), 8.29 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H, Ph-5 <i>H</i>).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 206,1 [M+H] ⁺

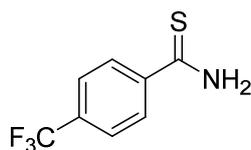
4-Fluorbenzothioamid¹⁸⁸ (**100**, HBS221)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus 4-Fluorbenzonitril (0,606 g, 5,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von (NH₄)₂S-Lösung (20%, 1,71 ml, 5,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	75% (0,582 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₇ H ₆ FNS
Molekulargewicht:	155,19 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.88 (s, 1H, -NH ₂), 9.51 (s, 1H, -NH ₂), 8.04 – 7.89 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.33 – 7.14 (m, 2H, Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 156,0 [M+H] ⁺

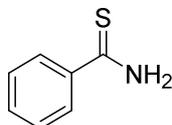
4-Trifluormethylbenzothioamid¹⁸⁹ (**101**, HBS222)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus 4-Trifluormethylbenzonnitril (0,856 g, 5,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von (NH₄)₂S-Lösung (20%, 1,71 ml, 5,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	71% (0,729 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₈ H ₆ F ₃ NS
Molekulargewicht:	205,20 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 10.18 – 10.05 (m, 1H, -NH ₂), 9.72 (s, 1H, -NH ₂), 8.03 – 7.99 (m, 2H, Ph-2H,6H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, Ph-3H,5H).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 206,1 [M+H] ⁺

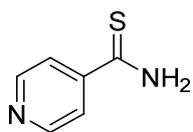
Benzothioamid¹⁹⁰ (**102**, HBS197)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus Benzonnitril (0,516 g, 5,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von (NH₄)₂S-Lösung (20%, 1,71 ml, 5,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	87% (0,597 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₇ H ₇ NS
Molekulargewicht:	137,20 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.86 (s, 1H, -NH ₂), 9.49 (s, 1H, -NH ₂), 7.93 – 7.83 (m, 2H, Ph-2H,6H), 7.53 – 7.46 (m, 1H, Ph-4H), 7.46 – 7.36 (m, 2H, Ph-3H,5H).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 138,1 [M+H] ⁺

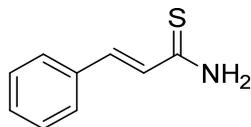
Pyridin-4-thioamid¹⁸⁸ (**103**, HBS235)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus 4-Trifluormethylbenzonitril (0,520 g, 5,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von (NH₄)₂S-Lösung (20%, 1,71 ml, 5,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	68% (0,471 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₆ H ₆ N ₂ S
Molekulargewicht:	138,19 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.60 (s, 2H, -NH ₂), 8.87 – 8.63 (m, 2H, Pyridin-2H,6H), 7.79 – 7.67 (m, 2H, Pyridin-3H,5H).
APCI-MS[+]:	m/z = 139,1 [M+H] ⁺

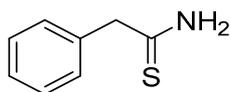
Zimtsäurethioamid¹⁹¹ (**104**, HBS198)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus Zimtsäurenitril (0,646 g, 5,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von (NH₄)₂S-Lösung (20%, 1,71 ml, 5,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	69% (0,563 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₉ H ₉ NS
Molekulargewicht:	163,24 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.55 (s, 1H, -NH ₂), 9.27 (s, 1H, -NH ₂), 7.68 – 7.56 (m, 2H, Ph-2H,6H), 7.46 – 7.27 (m, 3H, Ph-4H, (-CH-) ₂), 7.01 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 2H, Ph-3H,5H).
APCI-MS[+]:	m/z = 164,1 [M+H] ⁺

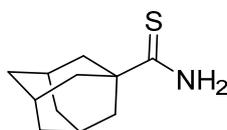
2-Phenylethanthioamid¹⁹² (**105**, HBS219)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.2* aus 2-Phenylacetonitril (0,820 g, 7,00 mmol) in HCl in Dioxan (1 M, 30 ml) unter Zusatz von *O,O'*-Diethyldithiophosphat (1,29 ml, 7,70 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	67% (0,709 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₈ H ₉ NS
Molekulargewicht:	151,23 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.46 (s, 1H, -NH ₂), 9.35 (s, 1H, -NH ₂), 7.39 – 7.18 (m, 5H, Ph-2H,3H,4H,5H,6H), 3.81 (s, 2H, -CH ₂ -).
APCI-MS[+]:	m/z = 152,2 [M+H] ⁺

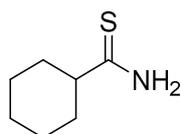
Adamantan-1-thioamid¹⁹³ (**106**, HBS226)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.2* aus 1-Adamantancarbonitril (0,806 g, 5,00 mmol) in HCl in Dioxan (1 M, 30 ml) unter Zusatz von *O,O'*-Diethyldithiophosphat (0,92 ml, 5,50 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	58% (0,568 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₇ NS
Molekulargewicht:	195,32 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.41 (s, 1H, -NH ₂), 8.62 (s, 1H, -NH ₂), 1.98 (dq, <i>J</i> = 6.2, 3.3, 2.8 Hz, 3H, (-CH-) ₂ (Adamantyl)), 1.84 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 6H, (-CH ₂ -) ₂ (Adamantyl)), 1.70 – 1.56 (m, 6H, (-CH ₂ -) ₂ (Adamantyl)).
APCI-MS[+]:	m/z = 196,2 [M+H] ⁺

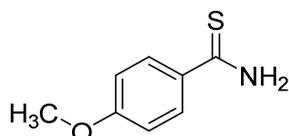
Cyclohexanthioamid¹³³ (**107**, HBS227)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.2* aus 1-Cyclohexanarbonitril (0,546 g, 5,00 mmol) in HCl in Dioxan (1 M, 30 ml) unter Zusatz von *O,O'*-Diethyldithiophosphat (0,92 ml, 5,50 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	61% (0,440 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₇ H ₁₃ NS
Molekulargewicht:	143,25 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.26 (s, 1H, -NH ₂), 9.00 (s, 1H, -NH ₂), 2.45 (dt, <i>J</i> = 11.4, 3.3 Hz, 1H, -CH-), 1.78 – 1.57 (m, 5H, -CH ₂ -), 1.57 – 1.40 (m, 2H, -CH ₂ -), 1.31 – 1.04 (m, 3H, -CH ₂ -).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 144,2 [M+H] ⁺

4-Methoxybenzothioamid¹⁸⁷ (**108**, HBS217)

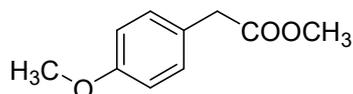


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift T.1* aus 4-Methoxybenzonitril (0,666 g, 5,00 mmol) in MeOH (3 ml) unter Zusatz von (NH₄)₂S-Lösung (20%, 1,71 ml, 5,00 mmol). Das Rohprodukt wird ohne Reinigung umgesetzt.

Ausbeute:	85% (0,710 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₈ H ₉ NOS
Molekulargewicht:	167,23 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 9.64 (s, 1H, -NH ₂), 9.32 (s, 1H, -NH ₂), 7.99 – 7.91 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 6.98 – 6.91 (m, 2H, Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 3.81 (s, 3H, -OCH ₃).
APCI-MS[+]:	<i>m/z</i> = 168,0 [M+H] ⁺

6.3.2.2.2 α -Bromester

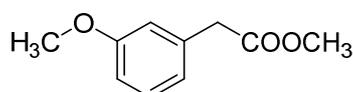
4-Methoxyphenylessigsäuremethylester¹⁹⁰ (**109**, HBS182)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift U.2* aus 4-Methoxyessigsäure (5,020 g, 30,20 mmol) in Methanol (13 ml) unter Zusatz einer katalytischen Menge konz. H₂SO₄.

Ausbeute:	90% (4,914 g)
Aussehen:	transparentes Öl
Summenformel:	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
Molekulargewicht:	180,20 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.23 – 7.17 (m, 2H, Ph-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i>), 6.90 – 6.83 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 3.79 (s, 3H, -OCH ₃), 3.69 (s, 3H, -COOCH ₃), 3.57 (s, 2H, -CH ₂ -).

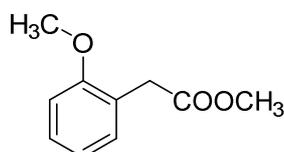
3-Methoxyphenylessigsäuremethylester¹⁹⁴ (**110**, HBS199)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift U.2* aus 3-Methoxyphenylessigsäure (0,831 g, 5,00 mmol) in Methanol (3 ml) unter Zusatz einer katalytischen Menge konz. H₂SO₄.

Ausbeute:	96% (0,865 g)
Aussehen:	transparentes Öl
Summenformel:	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
Molekulargewicht:	180,20 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.30 – 7.22 (m, 1H, Ph-5 <i>H</i>), 6.92 – 6.81 (m, 3H, Ph-2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 3.82 (s, 3H, -OCH ₃), 3.71 (s, 3H, -COOCH ₃), 3.63 (s, 2H, -CH ₂ -).

2-Methoxyphenylessigsäuremethylester¹⁹⁵ (**111**, HBS211)

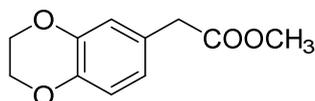


Experimenteller Teil

Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift U.2* aus 2-Methoxyphenylessigsäure (0,831 g, 5,00 mmol) in Methanol (3 ml) unter Zusatz einer katalytischen Menge konz. H₂SO₄.

Ausbeute:	83% (0,751 g)
Aussehen:	transparentes Öl
Summenformel:	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
Molekulargewicht:	180,20 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.30 – 7.22 (m, 1H, Ph-3 <i>H</i>), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.7 Hz, 1H, Ph-5 <i>H</i>), 6.97 – 6.85 (m, 2H, Ph-4 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 3.81 (s, 3H, -OCH ₃), 3.69 (s, 3H, -COOCH ₃), 3.64 (s, 2H, -CH ₂ -).

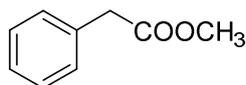
2-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)phenylessigsäuremethylester¹⁹⁶ (**112**, HBS193)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift U.2* aus 2-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)essigsäure (0,971 g, 5,00 mmol) in Methanol (3 ml) unter Zusatz einer katalytischen Menge konz. H₂SO₄.

Ausbeute:	92% (0,954 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₂ O ₄
Molekulargewicht:	208,21 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 6.83 – 6.78 (m, 2H, Dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-5 <i>H</i> ,7 <i>H</i>), 6.76 – 6.70 (m, 1H, Dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-8 <i>H</i>), 4.24 (s, 4H, (-CH ₂ -) ₂), 3.69 (s, 3H, -COOCH ₃), 3.51 (s, 2H, -CH ₂ -COOCH ₃).

Phenylessigsäuremethylester¹⁹⁷ (**113**, HBS207)

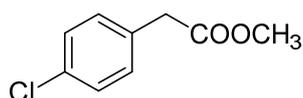


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift U.2* aus Phenylessigsäure (0,953 g, 7,00 mmol) in Methanol (3 ml) unter Zusatz einer katalytischen Menge konz. H₂SO₄.

Ausbeute:	quantitativ (1,020 g)
Aussehen:	transparentes Öl

Summenformel:	$C_9H_{10}O_2$
Molekulargewicht:	150,18 g/mol
1H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.33 – 7.21 (m, 5H, Ph-2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 3.66 (s, 3H, -COOCH ₃), 3.60 (s, 2H, -CH ₂ -).

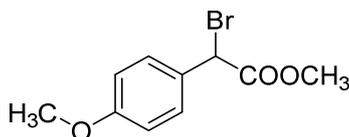
4-Chlorphenylessigsäuremethylester¹⁹⁸ (**114**, HBS215)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift U.2* aus 4-Chlorphenylessigsäure (0,853 g, 5,00 mmol) in Methanol (3 ml) unter Zusatz einer katalytischen Menge konz. H₂SO₄.

Ausbeute:	quantitativ (0,905 g)
Aussehen:	bräunliches Öl
Summenformel:	$C_9H_9ClO_2$
Molekulargewicht:	184,62 g/mol
1H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.30 – 7.24 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.22 – 7.16 (m, 2H, Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 3.67 (s, 3H, -COOCH ₃), 3.58 (s, 2H, -CH ₂ -).

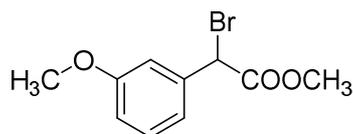
2-Brom-2-(4-methoxyphenyl)essigsäuremethylester¹⁹⁹ (**115**, HBS183)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift V* aus **109** (HBS182) (0,485 g, 2,96 mmol) in CCl₄ (6 ml) unter Zusatz von NBS (0,579 g, 3,26 mmol) und AIBN (0,024 g, 0,15 mmol).

Ausbeute:	92% (0,705 g)
Aussehen:	rötliches Öl
Summenformel:	$C_{10}H_{11}BrO_3$
Molekulargewicht:	259,10 g/mol
1H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.50 – 7.46 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.90 – 6.85 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.35 (s, 1H, -CH-), 3.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H, -OCH ₃), 3.79 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 3H, -COOCH ₃).

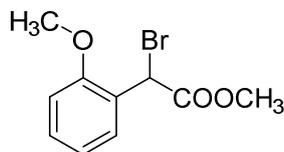
2-Brom-2-(3-methoxyphenyl)essigsäuremethylester²⁰⁰ (**116**, HBS200)



Die Darstellung erfolgte gemäß Arbeitsvorschrift V aus **110** (HBS199) (0,865 g, 4,80 mmol) in CCl₄ (15 ml) unter Zusatz von NBS (0,867 g, 5,28 mmol) und AIBN (0,043 g, 0,24 mmol).

Ausbeute:	88% (1,091 g)
Aussehen:	bräunliches Öl
Summenformel:	C ₁₀ H ₁₁ BrO ₃
Molekulargewicht:	259,10 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.30 – 7.21 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -4 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.12 – 7.04 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2 <i>H</i>), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.4, 1.3 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -6 <i>H</i>), 5.33 (s, 1H, - <i>CH</i> -), 3.81 (s, 3H, -OCH ₃), 3.77 (s, 3H, -COOCH ₃).

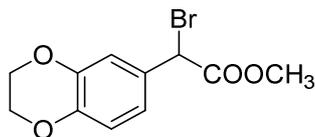
2-Brom-2-(2-methoxyphenyl)essigsäuremethylester²⁰¹ (**117**, HBS212)



Die Darstellung erfolgte gemäß Arbeitsvorschrift V aus **111** (HBS211) (0,751 g, 4,18 mmol) in CCl₄ (15 ml) unter Zusatz von NBS (0,753 g, 4,59 mmol) und AIBN (0,037 g, 0,21 mmol).

Ausbeute:	81% (0,877 g)
Aussehen:	bräunliches Öl
Summenformel:	C ₁₀ H ₁₁ BrO ₃
Molekulargewicht:	259,10 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -3 <i>H</i>), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -5 <i>H</i>), 6.99 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -4 <i>H</i>), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -6 <i>H</i>), 5.90 (s, 1H, - <i>CH</i> -), 3.87 (s, 3H, -OCH ₃), 3.78 (s, 3H, -COOCH ₃).

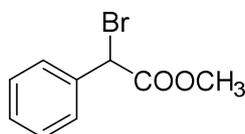
2-Brom-2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)phenyllessigsäuremethylester
(**118**, HBS194, CAS-Nr. 1508463-50-0)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift V* aus **112** (HBS193) (0,954 g, 4,58 mmol) in CCl₄ (15 ml) unter Zusatz von NBS (0,827 g, 5,04 mmol) und AIBN (0,041 g, 0,23 mmol).

Ausbeute: 87% (1,144 g)
 Aussehen: bräunliches Öl
 Summenformel: C₁₁H₁₁BrO₄
 Molekulargewicht: 287,11 g/mol
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 6.87 – 6.80 (m, 2H, Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5*H*,7*H*), 6.79 – 6.73 (m, 1H, Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-8*H*), 5.34 (s, 1H, -CH-), 4.27 (s, 4H, (-CH₂-)₂), 3.71 (s, 3H, -COOCH₃).

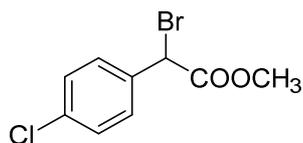
2-Brom-2-phenyllessigsäuremethylester¹⁹⁸ (**119**, HBS208)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift V* aus **113** (HBS207) (1,020 g, 6,80 mmol) in CCl₄ (15 ml) unter Zusatz von NBS (1,227 g, 7,48 mmol) und AIBN (0,061 g, 0,34 mmol).

Ausbeute: 86% (1,339 g)
 Aussehen: bräunliches Öl
 Summenformel: C₉H₉BrO₂
 Molekulargewicht: 229,07 g/mol
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.51 – 7.39 (m, 2H, Ph-2*H*,6*H*), 7.35 – 7.13 (m, 3H, Ph-3*H*, 4*H*,5*H*), 5.27 (s, 1H, -CH-), 3.69 (s, 3H, -COOCH₃).

2-Brom-2-(4-chlorophenyl)essigsäuremethylester¹⁹⁸ (**120**, HBS216)

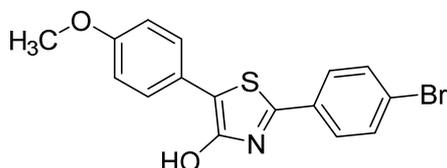


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift V* aus **114** (HBS215) (0,905 g, 4,90 mmol) in CCl₄ (15 ml) unter Zusatz von NBS (0,979 g, 5,50 mmol) und AIBN (0,041 g, 0,25 mmol).

Ausbeute:	91% (1,199 g)
Aussehen:	bräunliches Öl
Summenformel:	C ₉ H ₈ BrClO ₂
Molekulargewicht:	263,52 g/mol
¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>):	δ 7.50 – 7.43 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.22 – 7.14 (m, 2H, Ph-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 5.30 (s, 1H, -CH-), 3.77 (s, 3H, -COOCH ₃).

6.3.2.2.3 4-Hydroxythiazol-Derivate

2-(4-Bromphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-ol (**121**, HBS185, ST-2244)



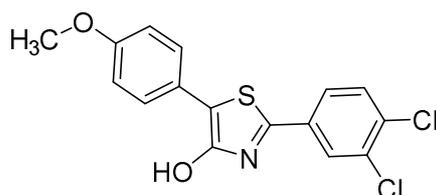
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **97** (HBS184) (0,215 g, 1,00 mmol) und **115** (HBS183) (0,259 g, 1,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	39% (0,141 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₂ BrNO ₂ S
Molekulargewicht:	362,24 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 11.41 (s, 1H, -OH), 7.80 – 7.77 (m, 2H, Ph-Br-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.70 – 7.67 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.66 – 7.63 (m, 2H, Ph-Br-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 6.99 – 6.96 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 3.77 (s, 3H, -OCH ₃).

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 157.81, 157.54, 156.93, 132.23, 132.17, 127.41, 126.91, 124.02, 123.07, 114.35, 108.40, 55.16.
Schmelzpunkt:	248 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 53,04; H 3,34; N 3,87; S 8,85 Gef.: C 53,04; H 3,33; N 3,86; S 8,79
APCI-MS[+]:	$m/z = 363,9$ [M+H] $^+$

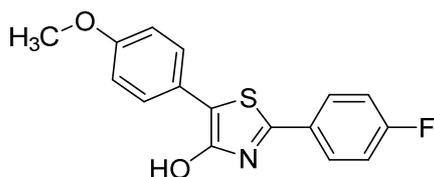
2-(3,4-Dichlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-ol (**122**, HBS196, ST-2246)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,518 g, 2,00 mmol) und **99** (HBS190) (0,412 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus einem Gemisch aus Isopropanol und Aceton umkristallisiert.

Ausbeute:	5% (0,032 g)
Aussehen:	bräunlicher Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$
Molekulargewicht:	352,23 g/mol
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 11.47 (s, 1H, -OH), 8.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ph-Cl $_2$ -3H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, Ph-Cl $_2$ -5H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ph-Cl $_2$ -6H), 7.68 – 7.63 (m, 2H, Ph-OCH $_3$ -3H,5H), 7.02 – 6.96 (m, 2H, Ph-OCH $_3$ -2H,6H), 3.78 (s, 3H, -OCH $_3$).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 157.95, 157.63, 155.12, 133.38, 132.08, 131.52, 127.47, 126.32, 125.04, 123.79, 114.37, 109.43, 55.17.
Schmelzpunkt:	250 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 54,56; H 3,15; N 3,98; S 9,10 Gef.: C 54,27; H 3,13; N 3,82; S 8,90
APCI-MS[+]:	$m/z = 353,6$ [M+H] $^+$

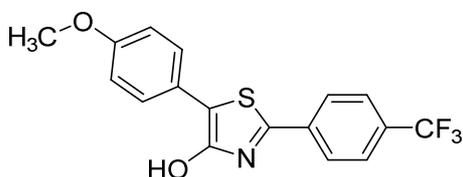
2-(4-Fluorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-ol (**123**, HBS223, ST-2254)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,518 g, 2,00 mmol) und **100** (HBS221) (0,310 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	27% (0,163 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₂ FNO ₂ S
Molekulargewicht:	301,34 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 11.36 (s, 1H, -OH), 7.92 – 7.87 (m, 2H, Ph-F-3H,5H), 7.66 – 7.61 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.35 – 7.30 (m, 2H, Ph-F-2H,6H), 7.00 – 6.95 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 3.76 (s, 3H, -OCH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 163.82, 162.17, 157.71, 157.38, 157.21, 129.71, 127.33, 124.13, 116.24, 114.32, 107.81, 55.15.
Schmelzpunkt:	224 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 63,77; H 4,01; N 4,65; S 10,64 Gef.: C 63,84; H 4,10; N 4,55; S 10,66
APCI-MS[+]:	m/z = 302,4 [M+H] ⁺

5-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-(trifluormethyl)phenyl)thiazol-4-ol (**124**, HBS224, ST-2255)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,518 g, 2,00 mmol) und **101** (HBS222) (0,410 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	19% (0,132 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ NO ₂ S

Experimenteller Teil

Molekulargewicht:	351,34 g/mol
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 11.53 (s, 1H, -OH), 8.08 – 8.01 (m, 2H, Ph-CF ₃ -2H,6H), 7.87 – 7.81 (m, 2H, Ph-CF ₃ -3H,5H), 7.70 – 7.63 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.01 – 6.95 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 3.77 (s, 3H, -OCH ₃).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 157.98, 157.85, 156.07, 136.48, 129.52, 129.31, 127.53, 126.25, 126.22, 125.59, 124.94, 123.81, 123.13, 114.36, 109.68, 55.15.
Schmelzpunkt:	265 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 58,12; H 3,44; N 3,99; S 9,12 Gef.: C 58,26; H 3,33; N 4,05; S 9,09
APCI-MS[+]:	m/z = 350,4 [M-H] ⁺

5-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylthiazol-4-ol²⁰² (**125**, HBS201, ST-2247)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,518 g, 2,00 mmol) und **102** (HBS197) (0,274 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus Isopropanol umkristallisiert.

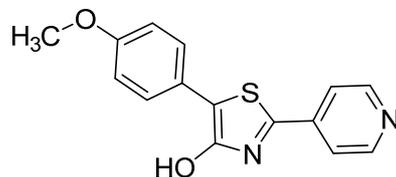
Ausbeute:	24% (0,136 g)
Aussehen:	oranger Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S
Molekulargewicht:	283,35 g/mol
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 11.36 (s, 1H, -OH), 7.90 – 7.83 (m, 2H, Ph-2H,6H), 7.68 – 7.63 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.53 – 7.43 (m, 3H, Ph-3H,4H,5H), 7.01 – 6.95 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 3.77 (s, 3H, -OCH ₃).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 158.33, 157.70, 157.41, 133.01, 129.96, 129.26, 127.35, 125.04, 124.19, 114.31, 107.71, 55.15.
Schmelzpunkt:	215 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 67,82; H 4,62; N 4,94; S 11,31

Gef.: C 67,84; H 4,62; N 4,81; S 11,32

APCI-MS[+]:

$m/z = 283,9 [M+H]^+$

5-(4-Methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-yl)thiazol-4-ol (**126**, HBS236, ST-2293)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,518 g, 2,00 mmol) und **103** (HBS235) (0,276 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 23% (0,131 g)

Aussehen: rotbrauner Feststoff

Summenformel: $C_{15}H_{12}N_2O_2S$

Molekulargewicht: 284,33 g/mol

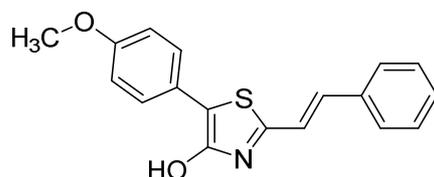
1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6 , DCl, D $_2$ O): δ 8.86 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, Pyridin-2*H*,6*H*), 8.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, Ph-OCH $_3$ -3*H*,5*H*), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Pyridin-3*H*,5*H*), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-OCH $_3$ -2*H*,6*H*), 3.75 (s, 3H, -OCH $_3$).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6 , DCl, D $_2$ O): δ 159.89, 159.47, 150.98, 147.37, 142.40, 128.74, 123.24, 121.88, 117.55, 115.11, 55.81.

Schmelzpunkt: 270 °C

LC-MS Analyse: Reinheit 97,38%, Retentionszeit: 1,7 min, ESI-MS[+]: 284,95 $[M+H]^+$ (Methode 7)

(*E*)-5-(4-Methoxyphenyl)-2-styrylthiazol-4-ol (**127**, HBS202, ST-2248)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,518 g, 2,00 mmol) und **104** (HBS198) (0,327 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus einem Gemisch aus Aceton und Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 18% (0,108 g)

Aussehen: oranger Feststoff

Summenformel:	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂ S
Molekulargewicht:	309,38 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆):	δ 11.31 (s, 1H, -OH), 7.69 – 7.65 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.65 – 7.61 (m, 2H, Ph-2H,6H), 7.42 – 7.38 (m, 2H, Ph-3H,5H), 7.38 – 7.28 (m, 3H, Ph-4H, (-CH-) ₂), 6.99 – 6.95 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 3.77 (s, 3H, -OCH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO-d ₆):	δ 157.65, 157.49, 157.22, 135.56, 131.93, 128.87, 128.78, 127.28, 127.19, 124.35, 121.19, 114.32, 107.51, 55.15.
Schmelzpunkt:	205 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 69,88; H 4,89; N 4,53; S 10,36 Gef.: C 69,81; H 4,91; N 4,40; S 10,62
APCI-MS[+]:	m/z = 310,1 [M+H] ⁺

2-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-ol (**128**, HBS229, ST-2257)



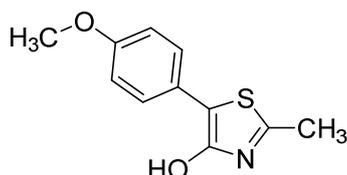
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,463 g, 1,79 mmol) und **105** (HBS219) (0,270 g, 1,79 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	25% (0,129 g)
Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S
Molekulargewicht:	297,37 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆):	δ 11.03 (s, 1H, -OH), 7.54 – 7.48 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.36 – 7.32 (m, 5H, Ph-2H,3H,4H,5H,6H), 6.94 – 6.88 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 4.19 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.74 (s, 3H, -OCH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO-d ₆):	δ 162.28, 157.31, 156.13, 137.81, 129.03, 128.61, 127.07, 126.90, 124.48, 114.16, 106.14, 55.07.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkt:	184 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 68,66; H 5,08; N 4,71; S 10,78 Gef.: C 68,88; H 4,82; N 4,68; S 11,03
APCI-MS[+]:	m/z = [M+H] ⁺

5-(4-Methoxyphenyl)-2-methylthiazol-4-ol²⁰² (**129**, HBS228, ST-2256)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,518 g, 2,00 mmol) und Thioacetamid (0,150 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	46% (0,205 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S
Molekulargewicht:	221,27 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆):	δ 10.94 (s, 1H, -OH), 7.55 – 7.49 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 6.95 – 6.90 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 3.74 (s, 3H, -OCH ₃), 2.54 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO-d ₆):	δ 158.40, 157.24, 155.77, 127.05, 124.67, 114.19, 105.35, 55.09, 19.17.
Schmelzpunkt:	211 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 59,71; H 5,01; N 6,33; S 14,49 Gef.: C 59,79; H 4,85; N 6,18; S 14,45
APCI-MS[+]:	m/z = 222,3 [M+H] ⁺

2-Cyclohexyl-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-ol (**130**, HBS230, ST-2258)

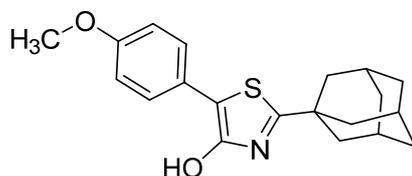


Experimenteller Teil

Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,463 g, 1,79 mmol) und **107** (HBS227) (0,256 g, 1,79 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	31% (0,182 g)
Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S
Molekulargewicht:	289,39 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 10.94 (s, 1H, -OH), 7.59 – 7.45 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.96 – 6.85 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 2.81 (tt, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H, -CH-), 2.06 – 1.98 (m, 2H, -CH ₂ -), 1.77 (dp, J = 10.8, 3.6, 3.1 Hz, 2H, -CH ₂ -), 1.69 – 1.62 (m, 1H, -CH ₂ -), 1.47 – 1.32 (m, 4H, (-CH ₂ -) ₂), 1.22 (qt, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H, -CH ₂ -).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 168.26, 155.81, 127.05, 124.70, 114.14, 104.67, 55.06, 41.66, 32.64, 25.38.
Schmelzpunkt:	156 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 66,41; H 6,62; N 4,84; S 11,08 Gef.: C 66,38; H 6,62; N 4,48; S 11,03
APCI-MS[+]:	m/z = 290,4 [M+H] ⁺

2-((3*r*,5*r*,7*r*)-Adamantan-1-yl)-5-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-ol
(**131**, HBS239, ST-2279)



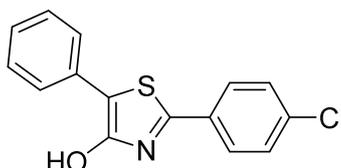
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **115** (HBS183) (0,345 g, 1,30 mmol) und **106** (HBS226) (0,260 g, 1,30 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute:	25% (0,114 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ S
Molekulargewicht:	341,47 g/mol

Experimenteller Teil

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 10.92 (s, 1H, -OH), 7.60 – 7.43 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.02 – 6.81 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 3.74 (s, 3H, -OCH ₃), 2.07 – 2.02 (m, 3H, (-CH-) ₃ (Adamantyl)), 1.94 (d, J = 2.8 Hz, 6H, (-CH ₂ -) ₃ (Adamantyl)), 1.76 – 1.68 (m, 6H, (-CH ₂ -) ₃ (Adamantyl)).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 172.97, 157.33, 155.91, 127.20, 124.81, 114.27, 104.74, 55.18, 42.22, 36.01.
Schmelzpunkt:	238 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 99,21%, Retentionszeit: 6,7 min, ESI-MS[+]: 342,08 [M+H] ⁺ (Methode 7)

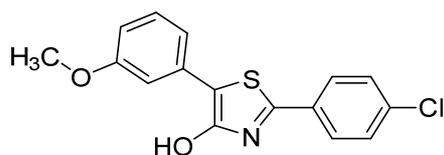
2-(4-Chlorphenyl)-5-phenylthiazol-4-ol²⁰³ (**132**, HBS210, ST-2251)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **113** (HBS207) (0,458 g, 2,00 mmol) und **98** (HBS188) (0,343 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	29% (0,167 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₀ ClNOS
Molekulargewicht:	287,76 g/mol
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6):	δ 11.64 (s, 1H, OH), 7.91 – 7.85 (m, 2H, Ph-Cl-3H,5H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ph-2H,6H), 7.58 – 7.53 (m, 2H, Ph-Cl-2H,6H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Ph-3H,5H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ph-4H).
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6):	δ 158.53, 158.16, 134.64, 131.70, 131.61, 129.34, 128.83, 126.85, 126.22, 125.93, 108.16.
Schmelzpunkt:	253 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 62,61; H 3,50; N 4,87; S 11,14 Gef.: C 62,82; H 3,57; N 4,81; S 11,05
APCI-MS[+]:	m/z = 288,3 [M+H] ⁺

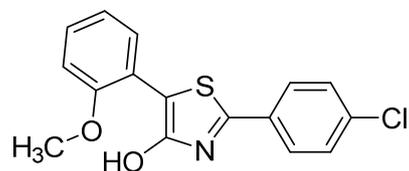
2-(4-Chlorphenyl)-5-(3-methoxyphenyl)thiazol-4-ol (**133**, HBS203, ST-2249)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **116** (HBS200) (0,518 g, 2,00 mmol) und **98** (HBS188) (0,343 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	26% (0,165 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₂ ClNO ₂ S
Molekulargewicht:	317,79 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 11.68 (s, 1H, -OH), 7.92 – 7.83 (m, 2H, Ph-Cl-3H,5H), 7.59 – 7.50 (m, 2H, Ph-Cl-2H,6H), 7.36 – 7.21 (m, 3H, Ph-OCH ₃ -2H,4H,5H), 6.82 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -6H), 3.78 (s, 3H, -OCH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 159.46, 158.68, 158.26, 134.68, 132.84, 131.68, 129.94, 129.35, 126.88, 118.48, 111.77, 111.42, 108.00, 55.04.
Schmelzpunkt:	189 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 60,47; H 3,81; N 4,41; S 10,09 Gef.: C 60,42; H 3,81; N 4,40; S 9,85
APCI-MS[+]:	m/z = 318,9 [M+H] ⁺

2-(4-Chlorphenyl)-5-(2-methoxyphenyl)thiazol-4-ol (**134**, HBS213, ST-2252)



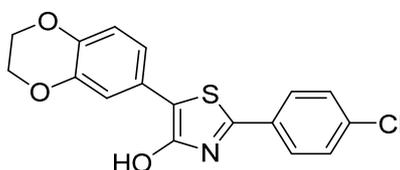
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **117** (HBS212) (0,518 g, 2,00 mmol) und **98** (HBS188) (0,343 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	25% (0,159 g)
Aussehen:	gelber Feststoff

Experimenteller Teil

Summenformel:	C ₁₆ H ₁₂ ClNO ₂ S
Molekulargewicht:	317,79 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 11.44 (s, 1H, -OH), 8.16 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -3H), 7.93 – 7.86 (m, 2H, Ph-Cl-3H,5H), 7.57 – 7.52 (m, 2H, Ph-Cl-2H,6H), 7.25 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -5H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -4H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H, Ph-OCH ₃ -6H), 3.91 (s, 3H, -OCH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 159.95, 159.16, 154.11, 134.20, 132.13, 129.27, 127.94, 127.59, 126.70, 120.64, 120.45, 111.55, 102.92, 55.69.
Schmelzpunkt:	222 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 60,47; H 3,81; N 4,41; S 10,09 Gef.: C 60,18; H 3,73; N 4,27; S 9,89
APCI-MS[+]:	m/z = 318,9 [M+H] ⁺

2-(4-Chlorphenyl)-5-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)thiazol-4-ol
(**135**, HBS195, ST-2245)



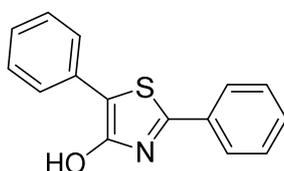
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **118** (HBS194) (0,574 g, 2,00 mmol) und **98** (HBS188) (0,343 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	52% (0,360 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₃ S
Molekulargewicht:	345,80 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 11.46 (s, 1H, -OH), 7.88 – 7.83 (m, 2H, Ph-Cl-3H,5H), 7.58 – 7.52 (m, 2H, Ph-Cl-2H,6H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H, Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-8H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H, -

Experimenteller Teil

	Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-7H), 4.26 (s, 4H, (-CH ₂) ₂).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 157.71, 157.06, 143.39, 142.12, 134.42, 131.77, 129.31, 126.73, 124.77, 119.36, 117.46, 114.50, 108.04, 64.15.
Schmelzpunkt:	254 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 59,05; H 3,50; N 4,05; S 9,27 Gef.: C 58,77; H 3,41; N 4,01; S 9,14
APCI-MS[+]: m/z =	345,7 [M+H] ⁺

2,5-Diphenylthiazol-4-ol²⁰⁴ (**136**, HBS209, ST-2250)

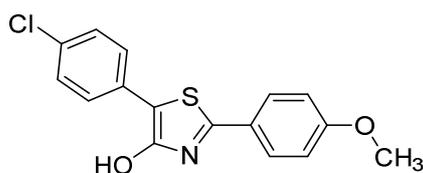


Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **113** (HBS207) (0,458 g, 2,00 mmol) und **102** (HBS197) (0,274 g, 2,00 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 34% (0,172 g)

Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₁ NOS
Molekulargewicht:	253,32 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 11.60 (s, 1H, -OH), 7.92 – 7.87 (m, 2H, Thiazol-2-Ph-2H,6H), 7.75 – 7.71 (m, 2H, Thiazol-5-Ph-2H,6H), 7.53 – 7.46 (m, 3H, Thiazol-2-Ph-3H,4H,5H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Thiazol-5-Ph-3H,5H), 7.24 – 7.20 (m, 1H, Thiazol-5-Ph-4H).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 159.62, 158.45, 132.88, 131.77, 130.21, 129.28, 128.81, 126.08, 125.90, 125.19, 107.54.
Schmelzpunkt:	214 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 71,12; H 4,38; N 5,53; S 12,66 Gef.: C 70,85; H 4,38; N 5,43; S 12,87
APCI-MS[+]:	m/z = 254,3 [M+H] ⁺

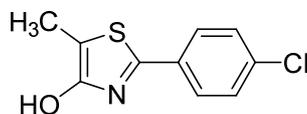
5-(4-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-ol (**137**, HBS218, ST-2253)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.2* aus **108** (HBS217) (0,658 g, 2,50 mmol) und **120** (HBS216) (0,418 g, 2,50 mmol) in Pyridin (2 ml) und Toluol (15 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus einem Gemisch aus MeOH, Aceton und Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute:	33% (0,262 g)
Aussehen:	oranger Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₂ ClNO ₂ S
Molekulargewicht:	317,79 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 11.69 (s, 1H, -OH), 7.83 – 7.80 (m, 2H, Ph-Cl-3H,5H), 7.72 – 7.68 (m, 2H, Ph-Cl-2H,6H), 7.45 – 7.40 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.07 – 7.03 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 3.82 (s, 3H, -OCH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 161.02, 160.24, 158.64, 130.97, 129.91, 128.73, 127.18, 126.93, 125.58, 114.67, 104.99, 55.41.
Schmelzpunkt:	247 °C
Elementaranalyse:	Ber.: C 60,47; H 3,81; N 4,41; S 10,09 Gef.: C 60,65; H 3,97; N 4,46; S 9,97
APCI-MS[+]:	m/z = 318,9 [M+H] ⁺

2-(4-Chlorphenyl)-5-methylthiazol-4-ol²⁰⁴ (**138**, HBS240, ST-2280)



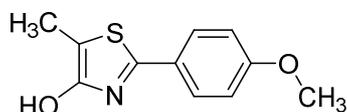
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.3* aus Thiomilchsäure (0,531 g, 5,00 mmol) und 4-Chlorbenzonnitril (0,688 g, 5,00 mmol) in TEA (3 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	35% (0,392 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₀ H ₈ ClNOS
Molekulargewicht:	225,69 g/mol

Experimenteller Teil

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 10.37 (s, 1H, -OH), 7.81 – 7.74 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.53 – 7.47 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 2.21 (s, 3H, -CH ₃).
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 158.98, 156.89, 133.95, 132.25, 129.25, 126.53, 103.44, 9.22.
Schmelzpunkt:	199 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 97,38%, Retentionszeit: 2,3 min, ESI-MS[+]: 225,85 [M+H] ⁺ (Methode 7)

2-(4-Chlorphenyl)-5-methylthiazol-4-ol²⁰⁴ (**139**, HBS242)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift B.3* aus Thiomilchsäure (0,531 g, 5,00 mmol) und 4-Methoxybenzonnitril (0,6658 g, 5,00 mmol) in TEA (3 ml). Das Rohprodukt wurde anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	9% (0,095 g)
Aussehen:	gelber Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S
Molekulargewicht:	221,27 g/mol
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):	δ 10.19 (s, 1H, -OH), 7.75 – 7.66 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3H,5H), 7.04 – 6.96 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2H,6H), 3.79 (s, 3H, -OCH ₃), 2.18 (s, 3H, -CH ₃).
APCI-MS[+]:	m/z = 222,1 [M+H] ⁺

6.3.2.2.4 Alkylierte 4-Hydroxythiazole

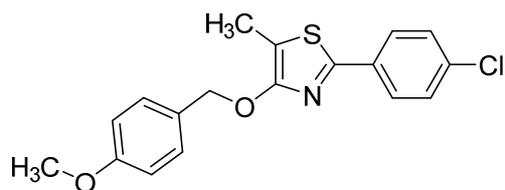
4-Methoxy-5-(4-methoxyphenyl)-2-phenylthiazol (**140**, HBS214, ST-2278)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift W.1* aus **125** (HBS201) (0,085 g, 0,30 mmol) und Methyljodid (0,047 g, 0,33 mmol) in Aceton (5 ml) unter Zusatz von K₂CO₃ (0,041 g, 0,30 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (98:2) getrennt und anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	42% (0,038 g)
Aussehen:	neongrüner Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S
Molekulargewicht:	297,37 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.93 – 7.85 (m, 2H, Ph-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.65 – 7.56 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.53 – 7.43 (m, 3H, Ph-3 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.03 – 6.95 (m, 2H, Ph-OCH ₃ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 4.10 (s, 3H, Thiazol-OCH ₃), 3.77 (s, 3H, Ph-OCH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 158.55, 158.24, 158.14, 132.88, 130.21, 129.30, 127.91, 125.19, 123.22, 114.46, 110.73, 57.75, 55.24.
Schmelzpunkt:	87 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 99,37%, Retentionszeit: 7,7 min, ESI-MS[+]: 297,98 [M+H] ⁺ (Methode 7)

2-(4-Chlorphenyl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methylthiazol (**141**, HBS241, ST-2294)



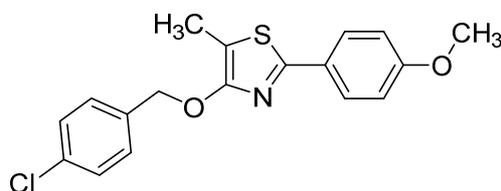
Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift W.2* aus **138** (HBS240) (0,288 g, 1,27 mmol) und 1-(Chloromethyl)-4-methoxybenzol (0,180 g, 1,15 mmol) in DMF (5 ml) unter Zusatz von K₂CO₃ (0,529 g, 3,82 mmol) und KI (0,211 g, 1,27 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Elutionsgemisch aus EtOAc und n-Hexan (1:7) gereinigt und anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	24% (0,094 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₂ S
Molekulargewicht:	345,84 g/mol

Experimenteller Teil

¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph-Cl-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph-Cl-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph-OCH ₃ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph-OCH ₃ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.28 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.74 (s, 3H, -OCH ₃), 2.20 (s, 3H, Thiazol-CH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 159.08, 157.28, 134.20, 131.99, 129.83, 129.25, 126.65, 113.76, 107.78, 71.38, 55.08, 9.04.
Schmelzpunkt:	83 °C
LC-MS Analyse:	Reinheit 98,11%, Retentionszeit: 8,7 min, ESI-MS[+]: 346,00 [M+H] ⁺ (Methode 7)

4-((4-Chlorbenzyl)oxy)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methylthiazol (**142**, HBS243, ST-2295)



Die Darstellung erfolgte gemäß *Arbeitsvorschrift W.2* aus **139** (HBS242) (0,346 g, 1,56 mmol) und 1-chloro-4-(chloromethyl)benzol (0,227 g, 1,41 mmol) in DMF (5 ml) unter Zusatz von K₂CO₃ (0,648 g, 4,69 mmol) und KI (0,259 g, 1,56 mmol). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Elutionsgemisch aus EtOAc und n-Hexan (1:4) gereinigt und anschließend aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute:	19% (0,097 g)
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₂ S
Molekulargewicht:	345,84 g/mol
¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph-OCH ₃ -3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph-Cl-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph-Cl-3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph-OCH ₃ -2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>), 5.34 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.80 (s, 3H, -OCH ₃), 2.21 (s, 3H, Thiazol-CH ₃).
¹³ C NMR (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	δ 160.57, 159.00, 158.40, 136.58, 132.42, 129.68, 128.36, 126.57, 125.97, 114.52, 105.71, 70.55, 55.36, 8.94.
Schmelzpunkt:	82 °C

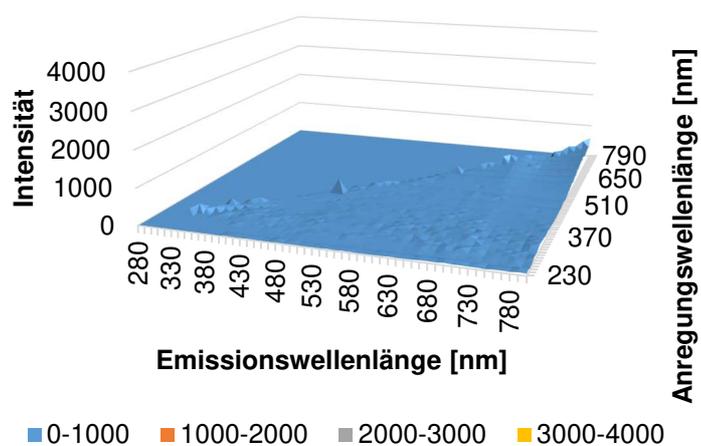
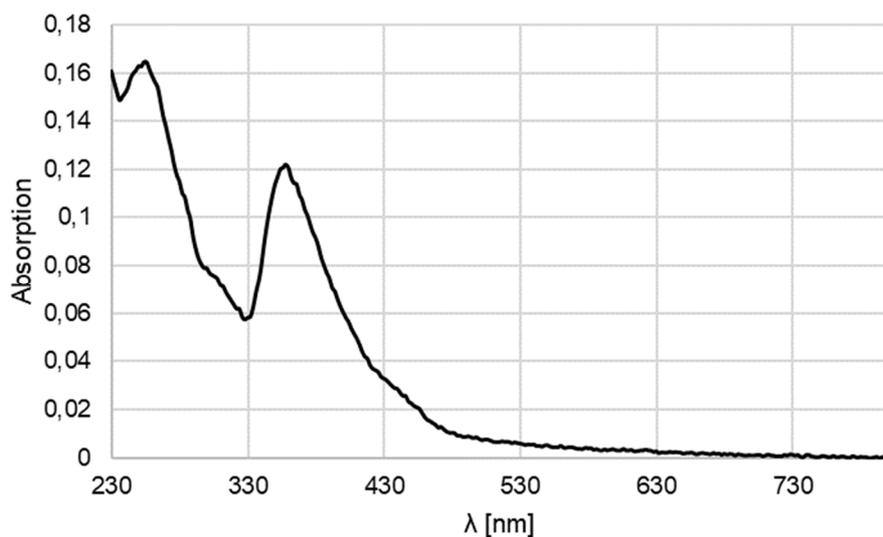
Experimenteller Teil

LC-MS Analyse:

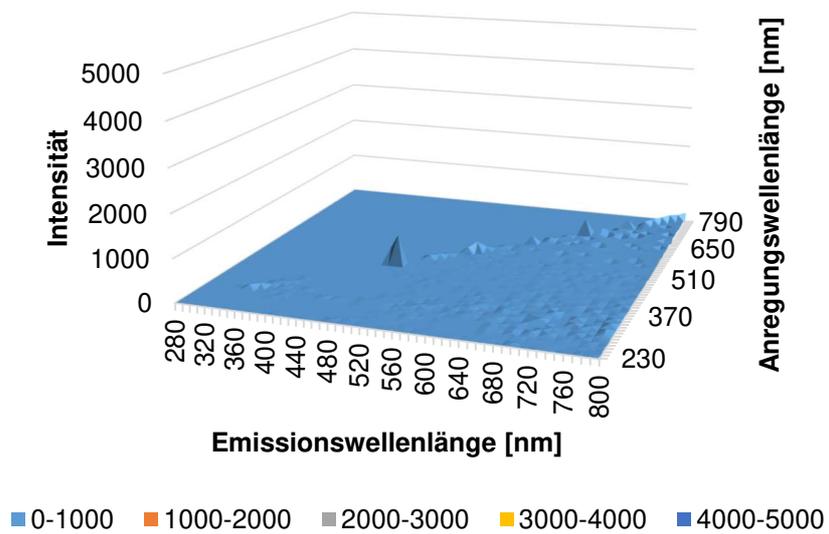
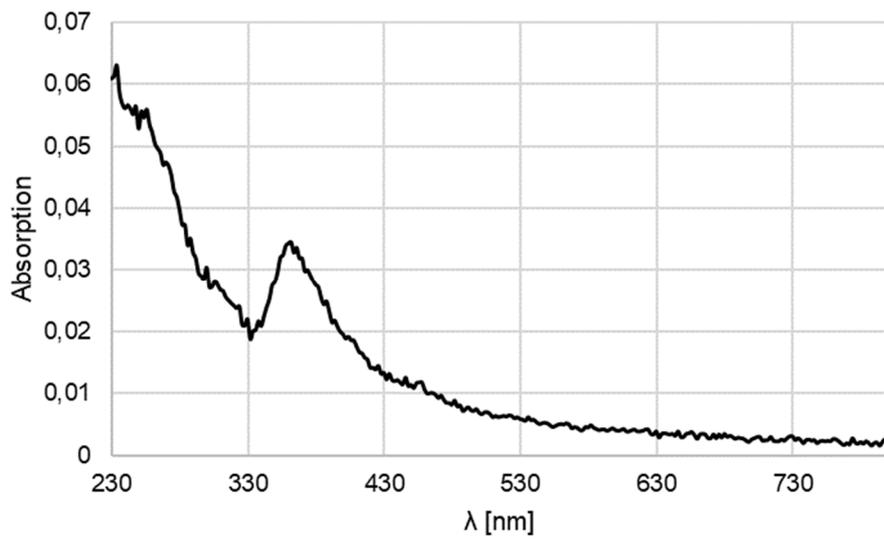
Reinheit 98,78%, Retentionszeit: 8,7 min,
ESI-MS[+]: 346,00 [M+H]⁺ (Methode 7)

6.3.3 Absorptions- und 3D-Emissionsspektren ausgewählter 4-Hydroxythiazole

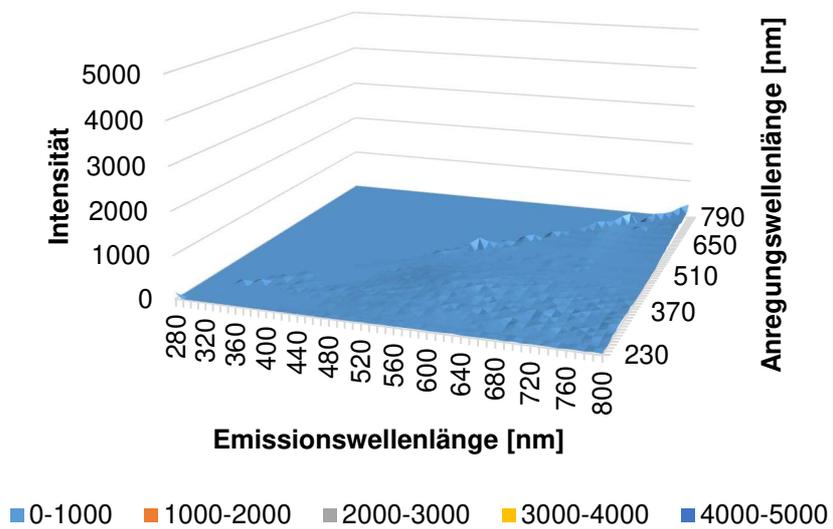
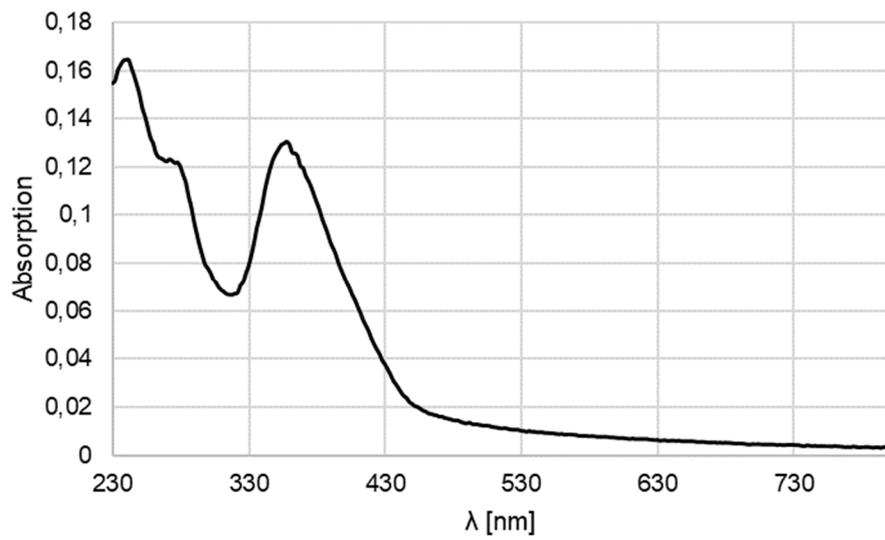
ST-1748



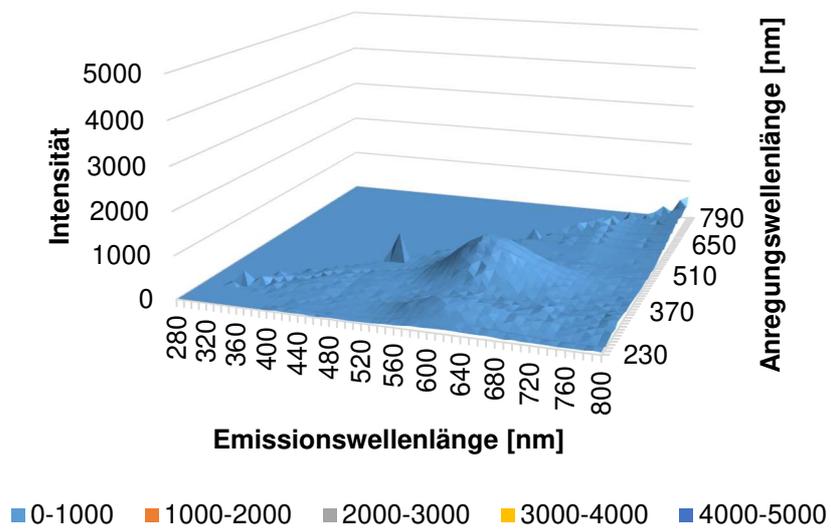
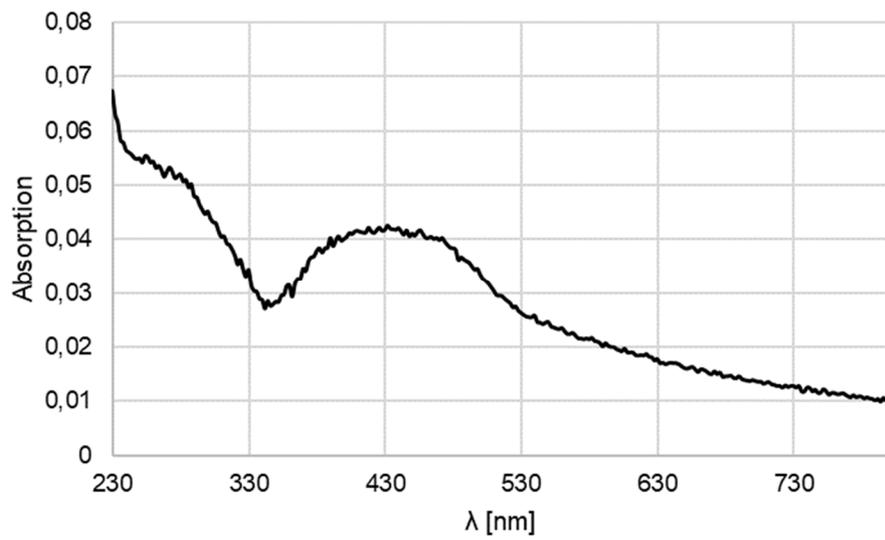
122 (HBS196, ST-2246)



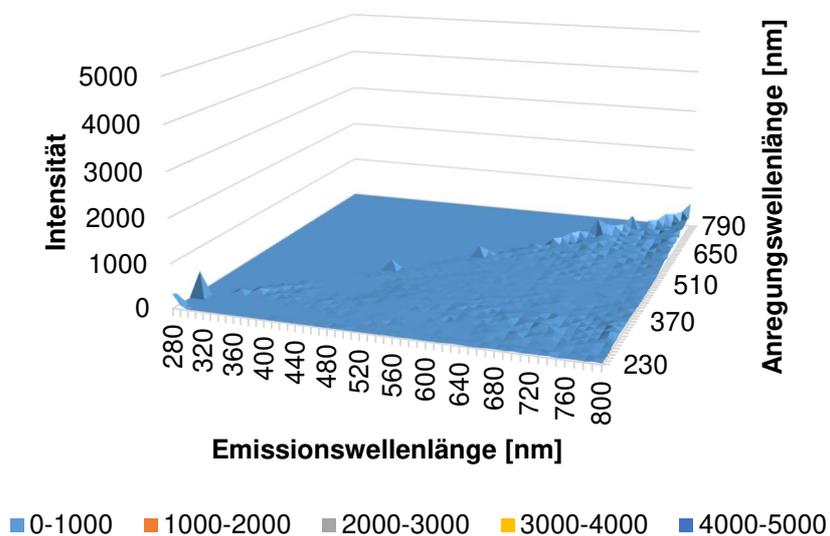
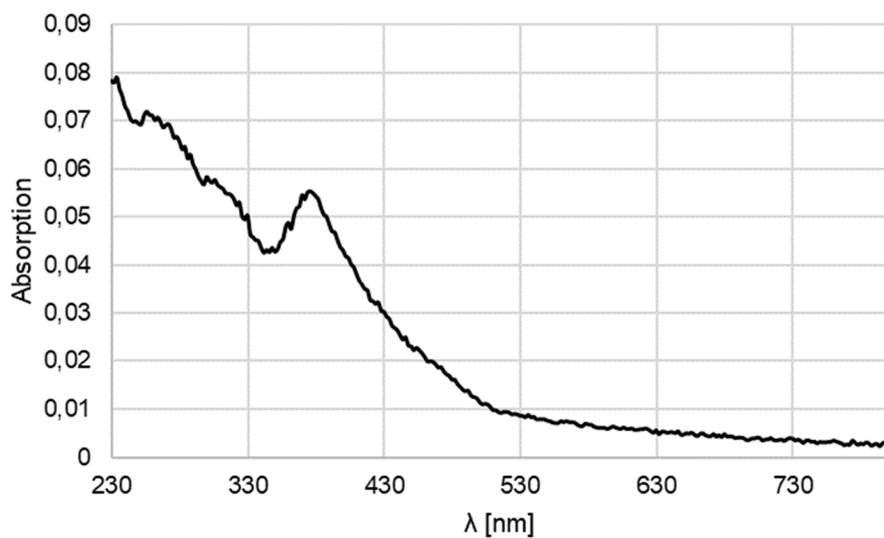
125 (HBS201, ST-2247)



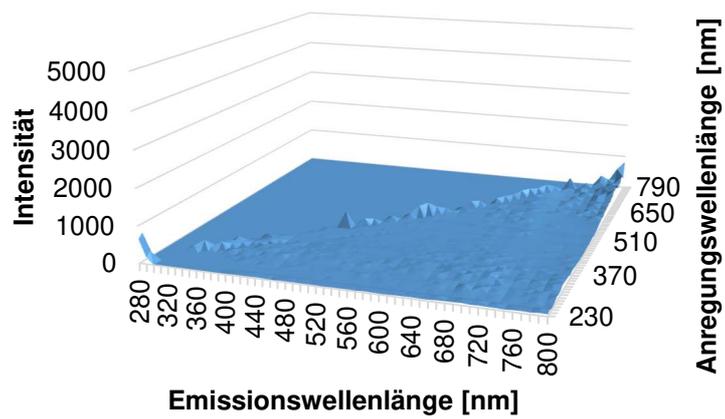
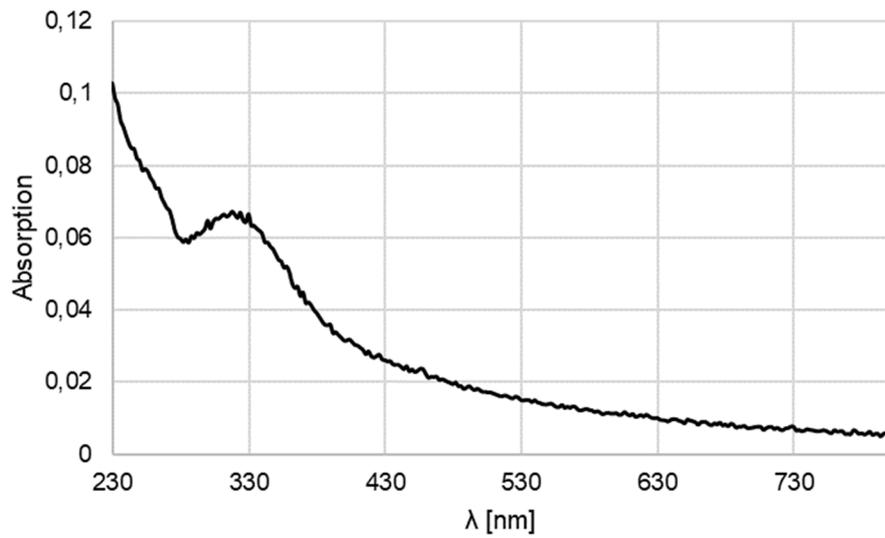
126 (HBS236, ST-2293)



127 (HBS202, ST-2248)

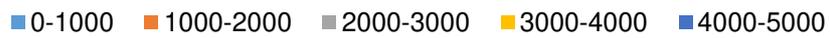
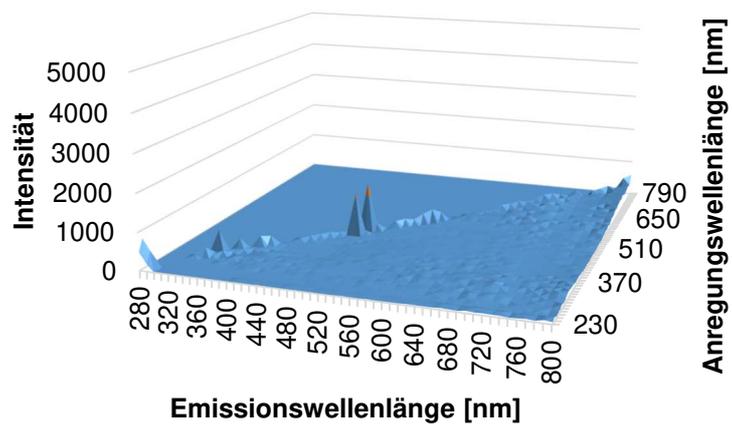
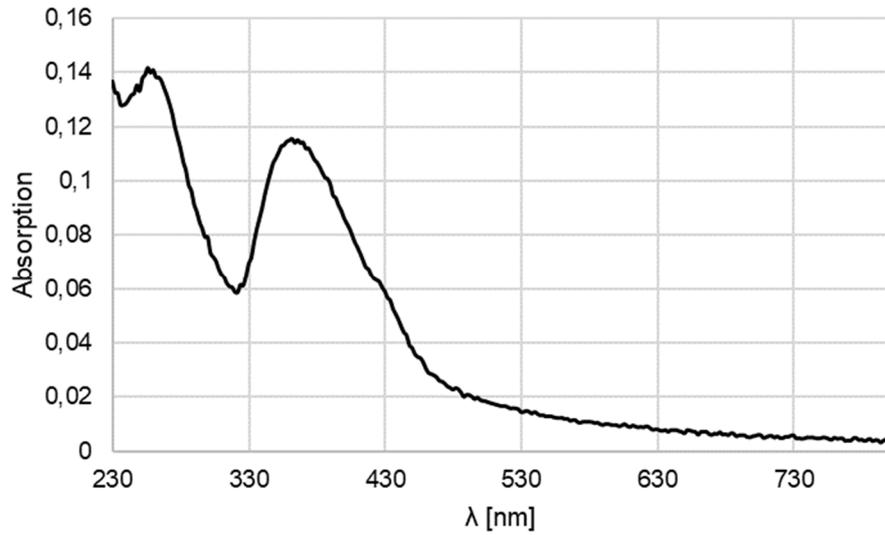


130 (HBS230, ST-2258)

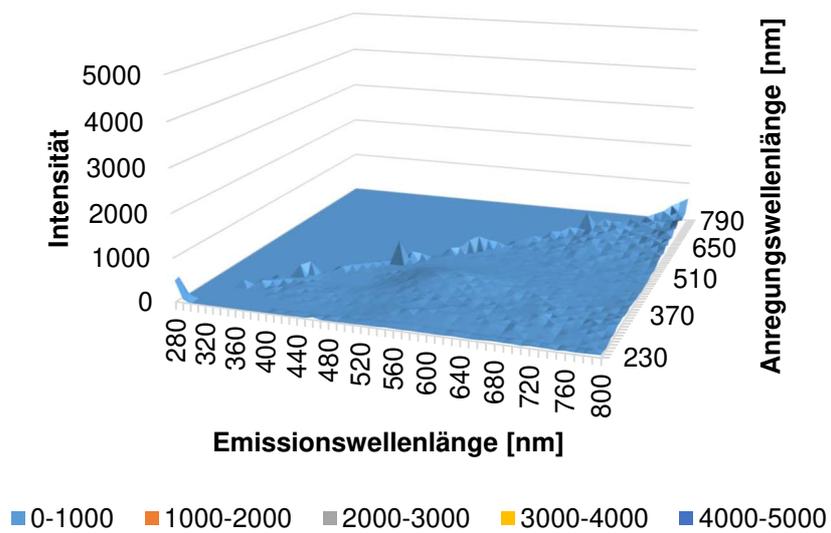
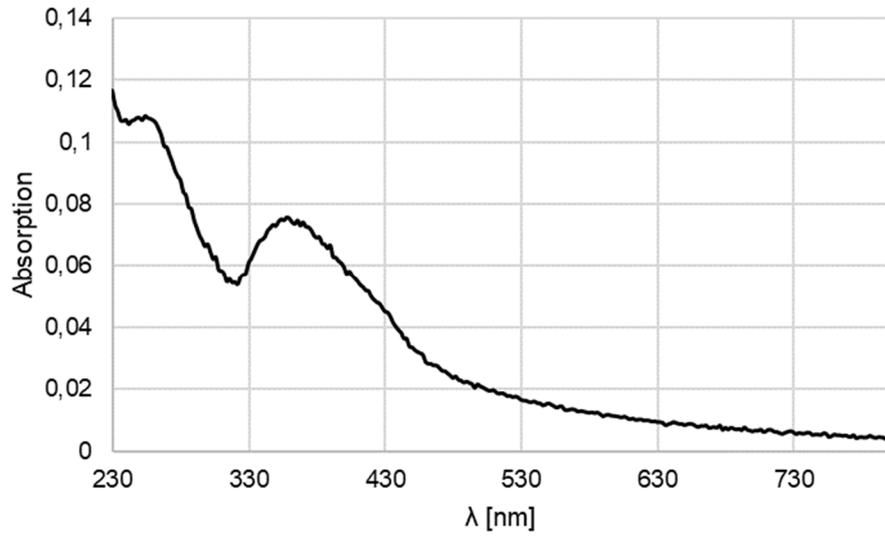


■ 0-1000 ■ 1000-2000 ■ 2000-3000 ■ 3000-4000 ■ 4000-5000

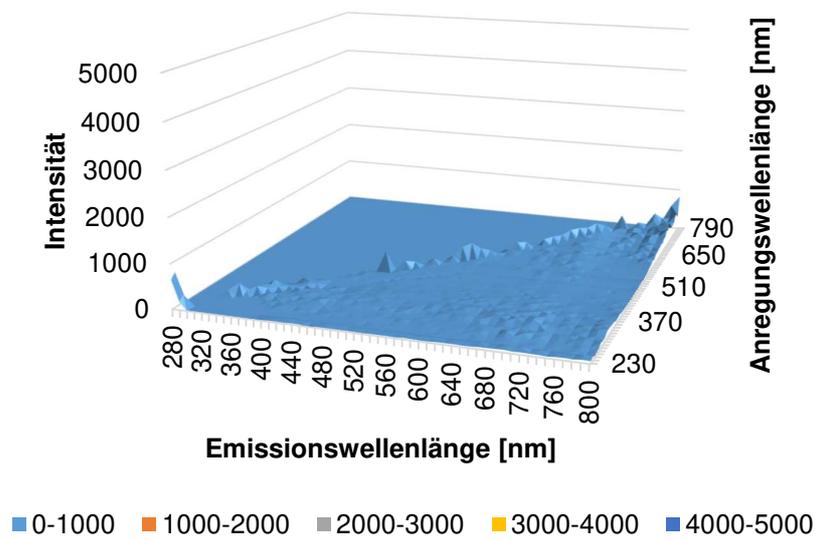
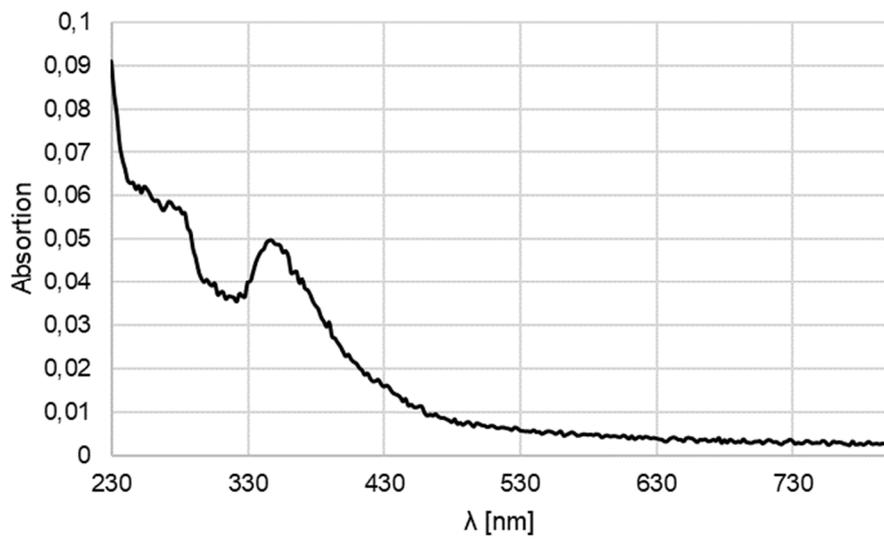
135 (HBS210, ST-2251)



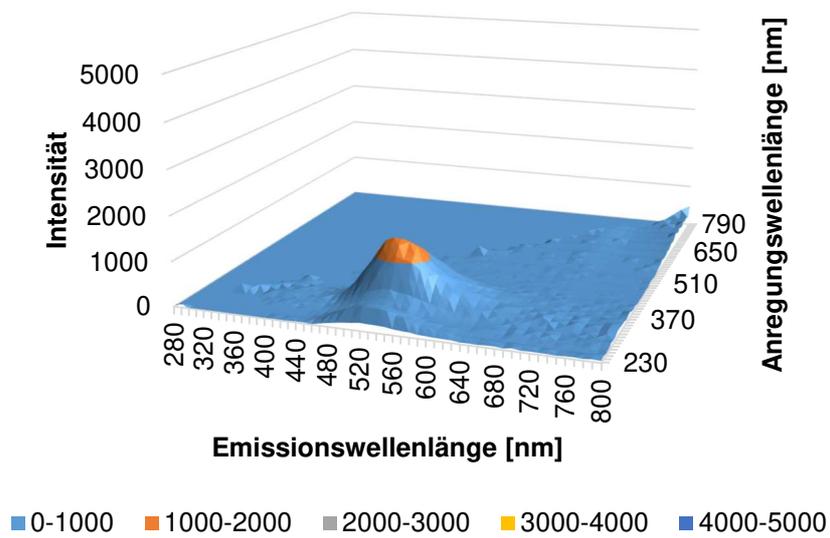
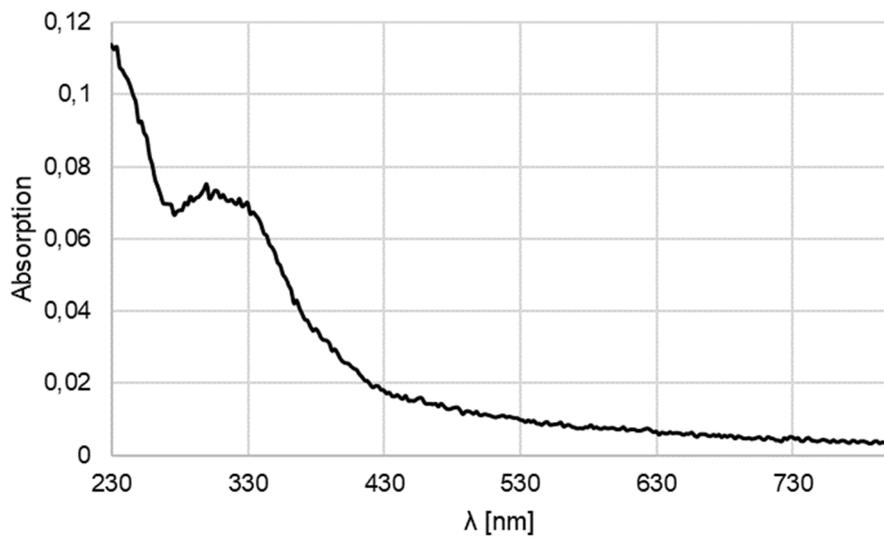
136 (HBS209, ST-2250)



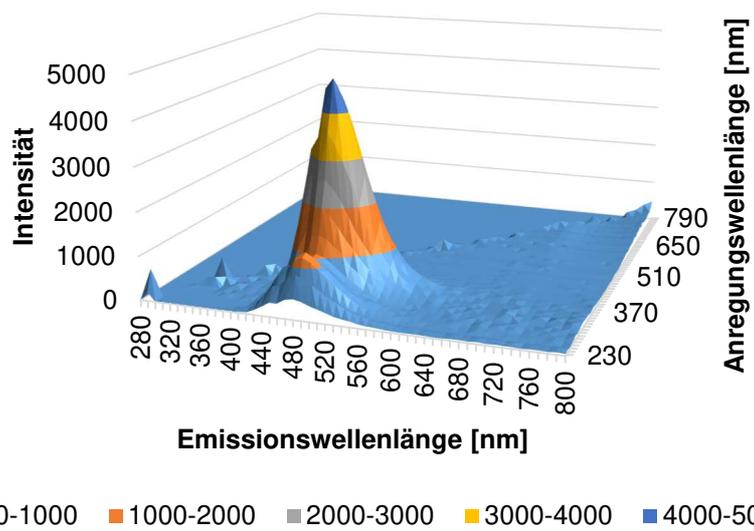
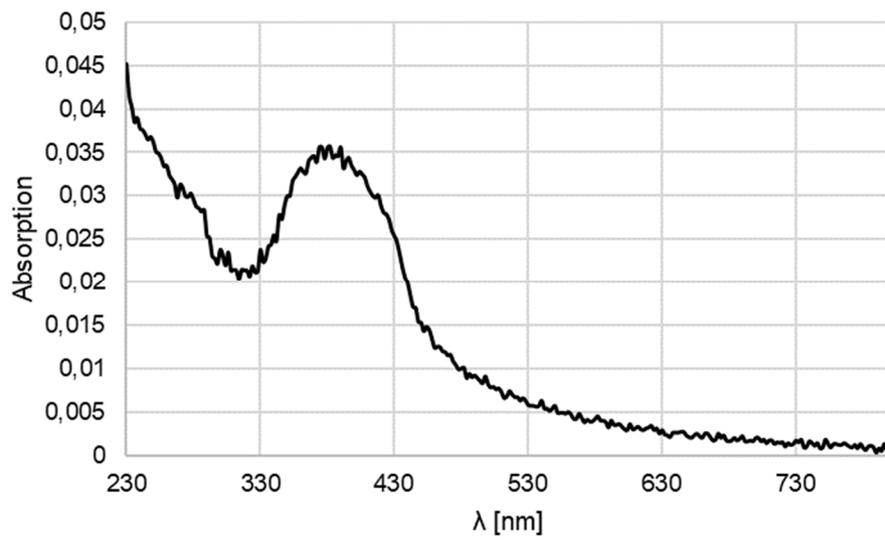
137 (HBS218, ST-2253)



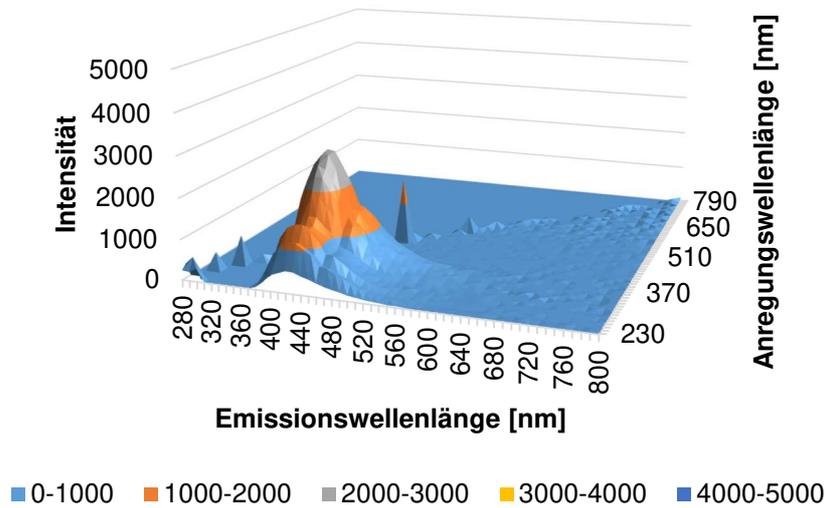
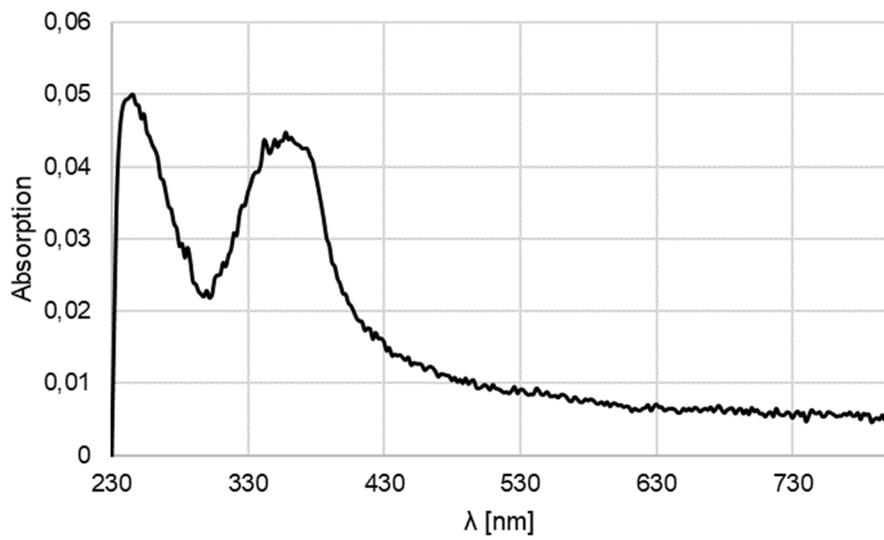
138 (HBS240, ST-2280)



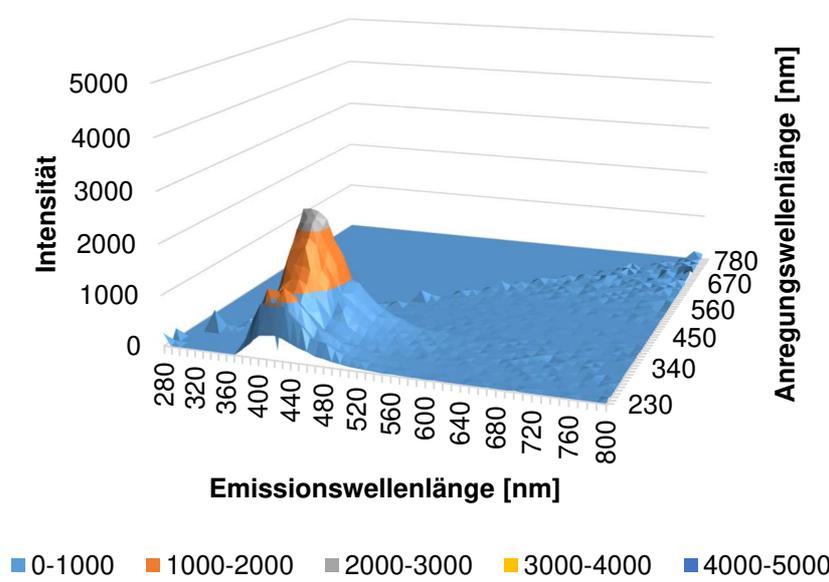
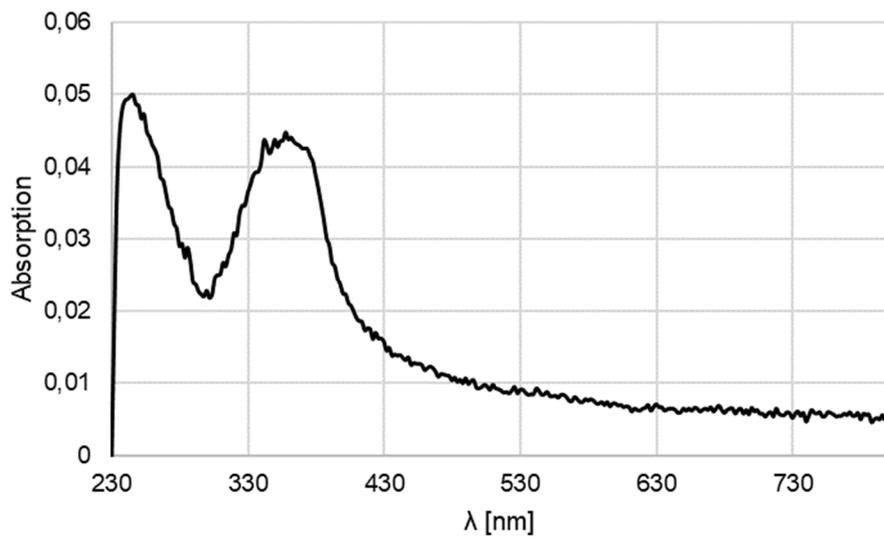
140 (HBS214, ST-2278)



141 (HBS241, ST2294)



142 (HBS243, ST2295)



6.4 Pharmakologische Testung

cAMP-Bestimmung in BLT₂-transfizierten HEK293-Zellen

Transfizierte HEK293-Zellen werden für 10 Minuten bei 37 °C mit 100 µl einer 0,1mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin-Lösung inkubiert (in Dulbecco's Modified Eagle Medium mit Penicillin / Streptomycin). Anschließend wurde die Platte 5 Minuten bei 300 x g zentrifugiert und der Überstand abgesogen. Nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten mit 100 µl Forskolin und / oder Agonist / LTB₄ im selben Medium wurde erneut für 5 Minuten bei 300 x g

zentrifugiert, um die abgelösten Zellen zu sedimentieren. Nach Absaugen des Überstands wurde mit 200 µl PBS-Puffer (Phosphate-Buffered Saline) gewaschen und erneut für 5 Minuten bei 300 x g zentrifugiert. Durch Zugabe von 100 µl sample diluent (cAMP-Kit) wurden die Zellen lysiert und für 15 Minuten bei 600 x g zentrifugiert. Die cAMP-Bestimmung erfolgte mit dem cAMP-Kit der Firma Biotrend, Köln, Deutschland (Total Cyclic AMP Enzyme Immunoassay Kit Cat.-Nr.: BT900-066).

Bestimmung der MIC gegen *M. tuberculosis*

M. tuberculosis Bakterien wurden bis zur log-Phase $OD_{600\text{ nm}} = 0,5-1$ vorinkubiert und zu 1×10^5 Zellen pro Well in einem Gesamtvolumen von 100 µl platziert. Anschließend wurden sie mit zweifach seriell verdünnten Lösungen der Testsubstanzen (Konzentrationen 100-0,78 µg/ml oder µM) inkubiert. Nach 5-tägiger Inkubationszeit bei 37 °C wurde 10 µl einer Resazurin-Lösung der Konzentration 100 µg/ml zugegeben und die Platten für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Formalin-Zugabe (5%, v/v, Konzentration im Gesamtvolumen) wurden die Zellen für 30 Minuten fixiert und die Fluoreszenz (540 nm) bestimmt. Als Kontrollen dienten Rifampicin und DMSO.²⁰⁵

Bestimmung der MIC gegen nosokomiale Bakterienstämme

(*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii*)

Die MIC-Bestimmung gegen nosokomiale Bakterienstämme wurde nach der Broth-Microdilution-Methode bestimmt, die durch das Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) empfohlen wird. Die Bakterien wurden bis zur log-Phase $OD_{600\text{ nm}} = 0,5-1$ vorinkubiert und zu 1×10^4 Zellen pro Well in einem Gesamtvolumen von 100 µl platziert. Anschließend wurden sie mit zweifach seriell verdünnten Lösungen der Testsubstanzen (Konzentrationen 100-0,78 µg/ml oder µM) bei 37 °C für 24 Stunden inkubiert. Die Konzentration, bei der eine vollständige Inhibition des visuellen Wachstums beobachtet wurde, wurde als MIC festgelegt.²⁰⁵

Bestimmung der Sphingosinkinase 1 und 2 Inhibition

Die Bestimmung der Inhibition beider Isoformen der Sphingosinkinase stellt ein erstes Screening durch eine Einpunkt-Bestimmung dar und erfolgte nach Vogt *et al.*⁷⁷ mit geringfügigen Abänderungen. Die zu testende Substanz (1 µM oder 10 µM) wurde in 6 µl mit der entsprechenden Isoform des Enzyms für 15 Minuten co-inkubiert (0.5 U/mL (SK1) or 0.1 U/mL (SK2) Gesamtvolumen 10 µl). Anschließend wurden 5µM Sphingosin und Adenosin-

Triphosphat hinzugegeben und für weitere 30 bis 60 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Zugabe des im Assay-Kit enthaltenen Detektionsreagenz wurde erneut für 60 Minuten unter Lichtausschluss inkubiert. Der Puffer beinhaltete 50 mM Hepes (pH 7.5), 4 mM Magnesiumchlorid, 100 µM Natriumorthovanadat, 1 mM Dithiothreitol, 0.01 % Brij 35 und 2 mM Ethylenglycol-bis(aminoethylether)-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure. Die Bestimmungen wurden als Triplikate in zwei von einander unabhängigen Assays durchgeführt. Die Daten wurden mit Hilfe von Prism 6.0 analysiert. Die relative Fluoreszenz der Substanz wurde vergleichend zur spezifischen Fluoreszenz (Gesamt-Fluoreszenz abzüglich des Hintergrundsignals) berechnet. Die prozentuale Inhibition ist somit die Verringerung der Gesamt-Fluoreszenz (100%). Der Mittelwert der Ergebnisse wird mit Standardabweichung angegeben.

Bestimmung der 5-LO-Produktbildung in Polymorphonuklearen Leukozyten (PMNL)

In 1 ml PBS-Puffer (pH 7.4, enthält 1 mg/mL Glucose und 1 mM Calciumchlorid) wurden frisch isolierte PMNL (5×10^6) aufgenommen und für 15 Minuten mit den zu testenden Substanzen bei 37 °C vorinkubiert. Durch die Zugabe von Calciumionophore A23187 (2,5 µM) und exogener Arachidonsäure (20 µM, Überschuss) wurde die Produktbildung durch die 5-LO angeregt. Nach weiteren 10 Minuten bei 37 °C wurde die Reaktion mit 1 ml Methanol gequencht und 30 µM HCl sowie 200 ng Prostaglandin B₁ (interner Standard) zugegeben. Die Mischung wurde bei 800 g für 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand mit den 5-LO-Produkten durch eine HPLC/UV mit C₁₈-Säule analysiert. Die gemessenen Produkte waren LTB₄, das *trans*-Isomer und 5-HPETE. Jede Verbindung wird mindestens 3 Mal vermessen.²⁰⁶

Bestimmung der 5-LO-Produktbildung im zellfreien Assay (Enzym-Assay)

Aus transformierten E. coli BL21 isolierte 5-LO (3 µg) wurde in 1 ml Reaktionsgemisch (PBS, 1 mM EDTA und 1 mM ATP) aufgenommen und für 15 Minuten bei 4 °C mit den zu testenden Substanzen präinkubiert. Anschließend wurden die Proben für 30 Sekunden bei 37 °C vorgewärmt. Die Enzym-Reaktion wurde durch die Zugabe von 2 mM Calciumchlorid und 20 µM Arachidonsäure gestartet und nach 10 Minuten bei 37 °C mit 1 ml eiskaltem Methanol gequencht. Die Produkte (LTB₄, all-*trans*-LTB₄, 5-HPETE) wurden wie oben beschrieben durch HPLC/UV analysiert. Die Verbindungen wurden jeweils 3 Mal vermessen.¹⁴⁷

7. Abkürzungen

12-HHT	12-Hydroxyheptadecatriensäure
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
5-HPETE	5-Hydroxyperoxyarachidonsäure
5-LO	5-Lipoxygenase
Abb.	Abbildung
ACN	Acetonitril
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
anh.	Anhydrous (wasserfrei)
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
aq.	aquous
Äq.	Äquivalent
Ar	Aromat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AT ₁ -Rezeptor	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BF ₃ etherat	Bortrifluoriddiethyletherat
BLT-Rezeptor	LTB ₄ -Rezeptor
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
Brine	Gesättigte Natriumchlorid-Lösung
BzCl	Benzoylchlorid
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa

Abkürzungen

cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CDI	Carbonyldiimidazol
CLP	Coactosin-like Protein
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochrom P450
DAG	Diacylglycerin
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPBS	Dulbecco's phosphate-buffered saline
EBA	Early bacterial activity
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EMA	European Medical Agency
ESI	Elektronenspray-Ionisation
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FDA	Food and drug administration
FLAP	5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein
GABA	γ -Aminobuttersäure
ges.	gesättigt

Abkürzungen

GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
Het	Heterozyklus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOBT H ₂ O	1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat
HPLC	high performance liquid chromatography
HTS	High Throughput Screening
IL-6	Interleukin-6
konz.	konzentriert
LC	Flüssigchromatographie
LPP	Lipid-Phospho-Hydrolasen
LTA ₄	Leukotrien A ₄
LTA ₄ H	Leukotrien A ₄ -Hydrolase
LTB ₄	Leukotrien B ₄
<i>m</i> -CBPA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1
MeOH	Methanol
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
min.	Minuten
MmPL3	Trehalose monomycolate exporter
M _r	Molekulargewicht
MS	Massenspektrometrie
mw	Mikrowellenstrahlung
NBS	N-Bromsuccinimid
NFκB	Nuclear Faktor κB

Abkürzungen

<i>o</i> -PDA	<i>ortho</i> -Phenylendiamin
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PAINS	Pan-assay-interfering substances
PDB	Protein Data Base
pin	Pinacol
PMNL	polymorphkernige Leukozyten
PPA	Polyphosphorsäure
quant.	Quantitativ
RBL-1	Rat basophilic leukaemia granulocyte
RP	Umkehrphase
RT	Raumtemperatur
S1P	Sphingosin-1-phosphat
SK	Sphingosinkinase
SN _{Ar}	nukleophile Substitution am Aromaten
sog.	sogenannt
SPP	Sphingosin-1-phosphat-Phosphatase
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TRPV1	Transiente Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V
UV	Ultraviolettes Licht
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

Abkürzungen

ZNS Zentrales Nervensystem

8. Literaturverzeichnis

- (1) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (3), 347–361.
- (2) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; et al. Methods for Drug Discovery: Development of Potent, Selective, Orally Effective Cholecystokinin Antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (12), 2235–2246.
- (3) Roche, O.; Schneider, P.; Zuegge, J.; Guba, W.; Kansy, M.; Alanine, A.; Bleicher, K.; Danel, F.; Gutknecht, E. M.; Rogers-Evans, M.; et al. Development of a virtual screening method for identification of “frequent hitters” in compound libraries. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (1), 137–142.
- (4) Schneider, P.; Schneider, G. Privileged Structures Revisited. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (27), 7971–7974.
- (5) Baell, J. B.; Holloway, G. A. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (7), 2719–2740.
- (6) Senger, M. R.; Fraga, C. A. M.; Dantas, R. F.; Silva, F. P. Filtering promiscuous compounds in early drug discovery: is it a good idea? *Drug Discov. Today* **2016**, *00* (00), 2–7.
- (7) Baell, J. B.; Nissink, J. W. M. Seven Year Itch: Pan-Assay Interference Compounds (PAINS) in 2017—Utility and Limitations. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13* (1), 36–44.
- (8) Hajduk, P. J.; Bures, M.; Praetgaard, J.; Fesik, S. W. Privileged molecules for protein binding identified from NMR-based screening. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (18), 3443–3447.
- (9) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (3), 893–930.
- (10) Kim, J.; Kim, H.; Park, S. B. Privileged structures: Efficient chemical “navigators” toward unexplored biologically relevant chemical spaces. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (42), 14629–14638.
- (11) Yet, L. *Privileged Structures in Drug Discovery: Medicinal Chemistry and Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2018.
- (12) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274.
- (13) Han, C.; Zhang, J.; Zheng, M.; Xiao, Y.; Li, Y.; Liu, G.; Han, C.; Zhang, J.; Xiao, Y.; Li, Y.; et al. An integrated drug-likeness study for bicyclic privileged structures: from physicochemical properties to in vitro ADME properties. *Mol Divers* **2011**, *15*, 857–876.
- (14) Bemis, G. W.; Murcko, M. A. The Properties of Known Drugs. 1. Molecular Frameworks. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (15), 2887–2893.
- (15) McGaughey, G. B.; Gagné, M.; Rappé, A. K. π -Stacking interactions. Alive and well in proteins. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (25), 15458–15463.
- (16) Muszalska, I.; Sobczak, A.; Dothań, A.; Jelińska, A. Analysis of Sartans: A Review. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103* (1), 2–28.
- (17) Bräse, S. *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry*; 2015.
- (18) Gaba, M.; Singh, S.; Mohan, C. Benzimidazole: An emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 494–505.
- (19) Bloch, J. S.; Ruetz, M.; Kräutler, B.; Locher, K. P. Structure of the human transcobalamin beta domain in four distinct states. *PLoS One* **2017**, *12* (9), e0184932.
- (20) Verma, N.; Singh, R. B.; Srivastava, S.; Dubey, P. Benzimidazole: A plethora of biological load Neelam. *J. Chem. Pharm. Res.* **2016**, *8* (3), 365–374.

- (21) Schubert-Zsilavec, M.; Stark, H. Protonenpumpeninhibitoren: Strukturen, Mechanismen und Entwicklungen. *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34* (3), 194–199.
- (22) Enguehard-gueiffier, C.; Gueiffier, A. Recent Progress in the Pharmacology of Imidazo [1 , 2- a] pyridines. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2007**, *7*, 888–899.
- (23) Boulahjar, R.; Rincon Arias, A.; Bolteau, R.; Renault, N.; Coevoet, M.; Barczyk, A.; Duroux, R.; Yous, S.; Melnyk, P.; Agouridas, L. Design and synthesis of 2,6-disubstituted-8-amino imidazo[1,2 a]pyridines, a promising privileged structure. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26* (12), 3296–3307.
- (24) Keam, S. J.; Lyseng-Williamson, K. A.; Goa, K. L. Pranlukast. *Drugs* **2003**, *63* (10), 991–1019.
- (25) Kariyone, K.; Harada, H.; Kurita, M.; Takano, T. Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic I Synthesis and chemical properties of cephalosolin. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1970**, *23* (3), 131–136.
- (26) Herr, R. J. 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (11), 3379–3393.
- (27) Mohite, P. B.; Bhaskar, V. H. Potential pharmacological activities of tetrazoles in the new millennium. *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3* (3), 1557–1566.
- (28) Borgeat, P.; Samuelsson, B. Transformation of Arachidonic Acid by Rabbit Polymorphonuclear Leukocytes. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254* (8), 2643–2646.
- (29) Bhatt, L.; Roinestad, K.; Van, T.; Springman, E. B. Recent advances in clinical development of leukotriene B4 pathway drugs. *Semin. Immunol.* **2017**, *33*, 65–73.
- (30) Wan, M.; Tang, X.; Stsiapanava, A.; Haeggström, J. Z. Biosynthesis of leukotriene B4. *Seminars in Immunology*. Academic Press October 1, 2017, pp 3–15.
- (31) Yokomizo, T. Two distinct leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2. *J. Biochem.* **2014**, *157* (2), 1–32.
- (32) Bäck, M.; Powell, W. S.; Dahlén, S.-E.; Drazen, J. M.; Evans, J. F.; Serhan, C. N.; Shimizu, T.; Yokomizo, T.; Rovati, G. E. Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR Review 7. *Br. J. Pharmacol.* **2014**, *171* (15), 3551–3574.
- (33) Yokomizo, T. Two distinct leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2. *J. Biochem.* **2014**, *157* (2), 65–71.
- (34) Fraunhofer Ges. zur Förderung der angewandten Forschung E.V. BLT2 agonists for the treatment of pain, Erfinder: Scholich, K., Zinn, S., Geisslinger, G. de Bruin, N. 12.05.2016, DE , WO2016071121A1, 2016.
- (35) Okuno, T.; Iizuka, Y.; Okazaki, H.; Yokomizo, T.; Taguchi, R.; Shimizu, T. 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2. *J. Exp. Med.* **2008**, *205* (4), 759–766.
- (36) Yokomizo, T.; Kato, K.; Hagiya, H.; Izumi, T.; Shimizu, T. Hydroxyeicosanoids Bind to and Activate the Low Affinity Leukotriene B4Receptor, BLT2. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276* (15), 12454–12459.
- (37) Iizuka, Y.; Yokomizo, T.; Terawaki, K.; Kominel, M.; Tamaki, K.; Shimizui, T.; Iizuka, Y.; Yokomizo, T.; Terawaki, K.; Komine, M.; et al. Characterization of a mouse second leukotriene B4 receptor, mBLT2: BLT2-dependent ERK activation and cell migration of primary mouse keratinocytes. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (26), 24816–24823.
- (38) Showell, H. J.; Pettipher, E. R.; Cheng, J. B.; Breslow, R.; Conklyn, M. J.; Farrell, C. A.; Hingorani, G. P.; Salter, E. D.; Hackman, B. C.; Wimberly, D. J.; et al. The in vitro and in vivo pharmacologic activity of the potent and selective leukotriene B4 receptor antagonist CP-105696. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *273* (1), 176–184.
- (39) Herron, D. K.; Goodson, T.; Bollinger, N. G.; Swanson-Bean, D.; Wright, I. G.; Staten, G. S.; Thompson, A. R.; Froelich, L. L.; Jackson, W. T. Leukotriene B4 receptor antagonists: the LY255283 series of hydroxyacetophenones. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*

- (10), 1818–1828.
- (40) Richards, I. M.; Sun, F. F.; Taylor, B. M.; Shields, S. K.; Griffin, R. L.; Morris, J.; Wishka, D. G.; Smith, H. W.; Johnson, R. A.; Dunn, C. J. Contribution of leukotriene B4 to airway inflammation and the effect of antagonists. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1991**, *629*, 274–287.
- (41) Mishra, R.; Sharma, P. K.; Verma, P. K.; Tomer, I.; Mathur, G.; Dhakad, P. K. Biological Potential of Thiazole Derivatives of Synthetic Origin. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54* (4), 2103–2116.
- (42) Clarkson, A. N.; Liu, H.; Rahman, R.; Jackson, D. M.; Appleton, I.; Kerr, D. S. Clomethiazole: mechanisms underlying lasting neuroprotection following hypoxia-ischemia. *FASEB J.* **2005**, *19* (8), 1036–1038.
- (43) Boeckler, F.; Gmeiner, P. Dopamine D3 receptor ligands: recent advances in the control of subtype selectivity and intrinsic activity. *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1768* (4), 871–887.
- (44) Pola, S. Significance of Thiazole-based Heterocycles for Bioactive Systems. In *Scope of Selective Heterocycles from Organic and Pharmaceutical Perspective*; Varala, R., Ed.; InTechOpen: London, 2016; pp 1–47.
- (45) Liu, F.; Lang, L.-W.; Jiang, J.; Lu, H.-J.; Wang, J.-M.; Wang, S.-C. Synthesis and Biopharmaceutical Studies of JLTN as Potential Dasatinib Prodrug. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61* (8), 877–881.
- (46) Shahbaz, K. Cephalosporins: pharmacology and chemistry. *Pharm. Biol. Eval.* **2017**, *4* (6), 234.
- (47) Rouf, A.; Tanyeli, C. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97* (1), 911–927.
- (48) Geneva: World Health Organisation. *Global Tuberculosis Report 2018*; 2018.
- (49) Igarashi, M.; Ishizaki, Y.; Takahashi, Y. New antituberculous drugs derived from natural products: Current perspectives and issues in antituberculous drug development. *Journal of Antibiotics*. 2018, pp 15–25.
- (50) Li, K.; Schurig-Briccio, L. A.; Feng, X.; Upadhyay, A.; Pujari, V.; Lechartier, B.; Fontes, F. L.; Yang, H.; Rao, G.; Zhu, W.; et al. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (7), 3126–3129.
- (51) Boeree, M. J.; Heinrich, N.; Aarnoutse, R.; Diacon, A. H.; Dawson, R.; Rehal, S.; Kibiki, G. S.; Churchyard, G.; Sanne, I.; Ntinginya, N. E.; et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17* (1), 39–49.
- (52) Wellington, S.; Hung, D. T. The Expanding Diversity of Mycobacterium tuberculosis Drug Targets. *ACS Infect. Dis.* **2018**, *4* (5), 696–714.
- (53) Kesicki, E. A.; Bailey, M. A.; Ovechkina, Y.; Early, J. V.; Alling, T.; Bowman, J.; Zuniga, E. S.; Dalai, S.; Kumar, N.; Masquelin, T.; et al. Synthesis and evaluation of the 2-aminothiazoles as anti-tubercular agents. *PLoS One* **2016**, *11* (5), 1–25.
- (54) Meissner, A.; Boshoff, H. I.; Vasan, M.; Duckworth, B. P.; Barry, C. E.; Aldrich, C. C. Structure–activity relationships of 2-aminothiazoles effective against Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (21), 6385–6397.
- (55) Lu, X.; Liu, X.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Chen, L.; Zhou, C.; You, Q. Synthesis and evaluation of anti-tubercular and antibacterial activities of new 4-(2,6-dichlorobenzoyloxy)phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives. Part 2. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 164–171.
- (56) Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K.; Merrill, A. H.; Murphy, R. C.; Raetz, C. R. H.; Russell, D. W.; Seyama, Y.; Shaw, W.; et al. A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* **2005**, *46* (5), 839–862.
- (57) Fernandis, A. Z.; Wenk, M. R. Membrane lipids as signaling molecules. *Curr Opin*

- Lipidol* **2007**, *18*, 121–128.
- (58) Jain, S.; Shah, A. N.; Santa-Maria, C. A.; Siziopikou, K.; Rademaker, A.; Helenowski, I.; Cristofanilli, M.; Gradishar, W. J. Phase I study of alpelisib (BYL-719) and trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) after trastuzumab and taxane therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* **2018**, *171* (2), 371–381.
- (59) Adis International Ltd. Part of Springer Science+Business Media; © Springer Nature Switzerland AG. Alpelisib - Novartis Oncology - AdisInsight <https://adisinsight.springer.com/drugs/800033053>, 16.01.2019.
- (60) Engelhardt, G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br. J. Rheumatol.* **1996**, *35 Suppl 1*, 4–12.
- (61) Suh, J.; Yum, E. K.; Cheon, G.; Cho, Y. S. Synthesis and Biological Evaluation of N - aryl- 4-aryl-1 , 3-Thiazole-2-Amine Derivatives as Direct 5-Lipoxygenase Inhibitors. **2012**, No. 1, 90–99.
- (62) Pitman, M. R.; Costabile, M.; Pitson, S. M. Recent advances in the development of sphingosine kinase inhibitors. *Cell. Signal.* **2016**, *28* (9), 1349–1363.
- (63) Maceyka, M.; Spiegel, S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease. *Nature* **2014**, *510* (7503), 58–67.
- (64) Hannun, Y. a; Obeid, L. M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9* (2), 139–150.
- (65) Wymann, M. P.; Schneider, R. Lipid signalling in disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9* (2), 162–176.
- (66) Pyne, S.; Adams, D. R.; Pyne, N. J. Sphingosine 1-phosphate and sphingosine kinases in health and disease: Recent advances. *Prog. Lipid Res.* **2016**, *62*, 93–106.
- (67) Chew, W. S.; Wang, W.; Herr, D. R. To fingolimod and Beyond: The rich pipeline of drug candidates that target S1P signaling. *Pharmacological Research*. Elsevier Ltd November 2016, pp 521–532.
- (68) Wang, Z.; Min, X.; Xiao, S.-H.; Johnstone, S.; Romanow, W.; Meininger, D.; Xu, H.; Liu, J.; Dai, J.; An, S.; et al. Molecular Basis of Sphingosine Kinase 1 Substrate Recognition and Catalysis. *Structure* **2013**, *21* (5), 798–809.
- (69) Wang, J.; Knapp, S.; Pyne, N. J.; Pyne, S.; Elkins, J. M. Crystal Structure of Sphingosine Kinase 1 with PF-543. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5* (12), 1329–1333.
- (70) Gustin, D. J.; Li, Y.; Brown, M. L.; Min, X.; Schmitt, M. J.; Wanska, M.; Wang, X.; Connors, R.; Johnstone, S.; Cardozo, M.; et al. Structure guided design of a series of sphingosine kinase (SphK) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (16), 4608–4616.
- (71) Santos, W. L.; Lynch, K. R. Drugging sphingosine kinases. *ACS Chemical Biology*. 2015, pp 225–233.
- (72) Moreno, A. S.; Mcphee, R.; Arruda, L. K.; Howell, M. D. Targeting the T helper 2 inflammatory axis in atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2016**, *171* (2), 71–80.
- (73) Adams, D. R.; Pyne, S.; Pyne, N. J. Sphingosine Kinases: Emerging Structure-Function Insights. *Trends Biochem. Sci.* **2016**, *41* (5), 395–409.
- (74) Dickson, M. A.; Carvajal, R. D.; Merrill, A. H.; Gonen, M.; Cane, L. M.; Schwartz, G. K. A phase I clinical trial of safinol in combination with cisplatin in advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* **2011**, *17* (8), 2484–2492.
- (75) Adis International Ltd. Part of Springer Science+Business Media; © Springer Nature Switzerland AG. Safinol - AdisInsight <https://adisinsight.springer.com/drugs/800003796>, 24.01.2019.
- (76) French, K. J.; Schrecengost, R. S.; Lee, B. D.; Zhuang, Y.; Smith, S. N.; Eberly, J. L.; Yun, J. K.; Smith, C. D. Discovery and evaluation of inhibitors of human sphingosine

- kinase. *Cancer Res.* **2003**, *63* (18), 5962–5969.
- (77) Vogt, D.; Weber, J.; Ihlefeld, K.; Brüggerhoff, A.; Proschak, E.; Stark, H. Design, synthesis and evaluation of 2-aminothiazole derivatives as sphingosine kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (19), 5354–5367.
- (78) Kennedy, A. J.; Mathews, T. P.; Kharel, Y.; Field, S. D.; Moyer, M. L.; East, J. E.; Houck, J. D.; Lynch, K. R.; MacDonald, T. L. Development of amidine-based sphingosine kinase 1 nanomolar inhibitors and reduction of sphingosine 1-phosphate in human leukemia cells. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3524–3548.
- (79) Liu, K.; Guo, T. L.; Hait, N. C.; Allegood, J.; Parikh, H. I.; Xu, W.; Kellogg, G. E.; Grant, S.; Spiegel, S.; Zhang, S. Biological Characterization of 3-(2-amino-ethyl)-5-[3-(4-butoxyl-phenyl)-propylidene]-thiazolidine-2,4-dione (K145) as a Selective Sphingosine Kinase-2 Inhibitor and Anticancer Agent. *PLoS One* **2013**, *8* (2), e56471.
- (80) Kharel, Y.; Raje, M.; Gao, M.; Gellert, A. M.; Tomsig, J. L.; Lynch, K. R.; Santos, W. L. Sphingosine kinase type 2 inhibition elevates circulating sphingosine 1-phosphate. *Biochem. J.* **2012**, *447* (1), 149–157.
- (81) Gilbert, N. C.; Bartlett, S. G.; Waight, M. T.; Neau, D. B.; Boeglin, W. E.; Brash, A. R.; Newcomer, M. E. The Structure of Human 5-Lipoxygenase. *Science* **2011**, *331* (6014), 217–219.
- (82) Murphy, R. C.; Gijón, M. A. Biosynthesis and metabolism of leukotrienes. *Biochem. J.* **2007**, *405* (3), 379–395.
- (83) Rådmark, O.; Werz, O.; Steinhilber, D.; Samuelsson, B. 5-Lipoxygenase: regulation of expression and enzyme activity. *Trends Biochem. Sci.* **2007**, *32* (7), 332–341.
- (84) Rådmark, O.; Werz, O.; Steinhilber, D.; Samuelsson, B. 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids* **2015**, *1851* (4), 331–339.
- (85) J. Roos, B. Kühn, J. Fettel, I.V. Maucher, M. Ruthardt, A. Kahnt, T. Vorup-Jensen, C. Matrone, D. Steinhilber, T. J. M. Role of Lipoxygenases in Pathogenesis of Cancer. In *Lipoxygenase in Inflammation*; Steinhilber, D., Ed.; Springer International Publishing Switzerland: Basel, 2016; pp 131–158.
- (86) Mashima, R.; Okuyama, T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biology*. Elsevier December 1, 2015, pp 297–310.
- (87) Doiron, J. A.; Leblanc, L. M.; Hébert, M. J. G.; Levesque, N. A.; Paré, A. F.; Jean-François, J.; Cormier, M.; Surette, M. E.; Touaibia, M. Structure-activity relationship of caffeic acid phenethyl ester analogs as new 5-lipoxygenase inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.* **2017**, *89* (4), 514–528.
- (88) Steele, V. E.; Holmes, C. A.; Hawk, E. T.; Kopelovich, L.; Lubet, R. A.; Crowell, J. A.; Sigman, C. C.; Kelloff, G. J. Lipoxygenase inhibitors as potential cancer chemopreventives. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **1999**, *8* (5), 467–483.
- (89) Adis International Ltd. Part of Springer Science+Business Media; AG, © Springer Nature Switzerland. Docebenone - AdisInsight <https://adisinsight.springer.com/drugs/800000099>, 25.01.2019.
- (90) Belanger, P.; Maycock, A.; Guindon, Y.; Bach, T.; Dollob, A. L.; Dufresne, C.; Ford-Hutchinson, A. W.; Gale, P. H.; Hopple, S.; Lau, C. K.; et al. L-656,224 (7-chloro-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-3-methyl-5-propyl-4-benzofuranol): a novel, selective, orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1987**, *65* (12), 2441–2448.
- (91) Mariën, K.; Morren, M.; Degreef, H.; Doncker, P. De; Rooman, R. P.; Cauwenbergh, G. Treatment of Hyperkeratotic Skin Diseases With R 68151, a Topical 5-Lipoxygenase Inhibitor: Four Case Reports. *Arch. Dermatol.* **1992**, *128* (7), 993.
- (92) Ford-Hutchinson, A. W.; Gresser, M.; Young, R. N. 5-Lipoxygenase. *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, *63* (1), 383–417.
- (93) Summers, J. B.; Gunn, B. P.; Martin, J. G.; Mazdidasni, H.; Stewart, A. O.; Young, P.

- R.; Goetze, A. M.; Bouska, J. B.; Dyer, R. D. Orally active hydroxamic acid inhibitors of leukotriene biosynthesis. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (1), 3–5.
- (94) Werz, O.; Steinhilber, D. Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *112* (3), 701–718.
- (95) Hofmann, B.; Steinhilber, D. 5-Lipoxygenase inhibitors: a review of recent patents (2010 – 2012). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, *23* (7), 895–909.
- (96) Jackson, W. P. 5-Lipoxygenase Inhibitors, 10.12.2009. WO/2009/146871, 2009.
- (97) Bird; Bruneau, P.; Crawley, G. C.; Edwards, M. P.; Foster, S. J.; Girodeau, J. M.; Kingston, J. F.; McMillan, R. M. (Methoxyalkyl)thiazoles: a new series of potent, selective, and orally active 5-lipoxygenase inhibitors displaying high enantioselectivity. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (7), 2176–2186.
- (98) Ducharme, Y.; Blouin, M.; Brideau, C.; Châteauneuf, A.; Gareau, Y.; Grimm, E. L.; Juteau, H.; Laliberté, S.; MacKay, B.; Massé, F.; et al. The discovery of setileuton, a potent and selective 5-lipoxygenase inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1* (4), 170–174.
- (99) Adis International Ltd. Part of Springer Science+Business Media; © Springer Nature Switzerland AG. Setileuton - AdisInsight <https://adisinsight.springer.com/drugs/800024714>, 25.01.2019.
- (100) Hofmann, B.; Rödl, C.; Kahnt, A.; Maier, T.; Michel, A.; Hoffmann, M.; Rau, O.; Awwad, K.; Pellowska, M.; Wurglics, M.; et al. Molecular pharmacological profile of a novel thiazolinone-based direct and selective 5-lipoxygenase inhibitor. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165* (7), 2304–2313.
- (101) Lill, A. P.; Rödl, C. B.; Steinhilber, D.; Stark, H.; Hofmann, B. Development and evaluation of ST-1829 based on 5-benzylidene-2-phenylthiazolones as promising agent for anti-leukotriene therapy. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *89*, 503–523.
- (102) Catoire, L. J.; Damian, M.; Giusti, F.; Heijenoort, C. van; Popot, J. L.; Guittet, E.; Bane, J.; Martin, A.; Heijenoort, C. van; Popot, J. L.; et al. Structure of a GPCR Ligand in Its Receptor-Bound State : Leukotriene B4 Adopts a Highly Constrained Conformation When Associated to Human BLT2. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (13), 9049–9057.
- (103) Nobel Media AB. The Nobel Prize in Chemistry 2010 <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary>, 07.01.2019.
- (104) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, 2012.
- (105) Lima, C. F. R. A. C.; Rodrigues, A. S. M. C.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Santos, L. M. N. B. F. Role of the Base and Control of Selectivity in the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction. *ChemCatChem* **2014**, *6* (5), 1291–1302.
- (106) Bruice, P. Y. *Organic Chemistry*, 8th ed.; Zalesky, J., Ed.; Pearson Education: London, 2016.
- (107) Dallavalle, S.; Cincinelli, R.; Nannei, R.; Merlini, L.; Morini, G.; Penco, S.; Pisano, C.; Vesci, L.; Barbarino, M.; Zuco, V.; et al. Design, synthesis, and evaluation of biphenyl-4-yl-acrylohydroxamic acid derivatives as histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (5), 1900–1912.
- (108) Willstätter, R.; Wirth, T. Über Thioformamid. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1909**, *42* (2), 1908–1922.
- (109) Ek, F.; Axelsson, O.; Wistrand, L.-G.; Frejd, T. Aromatic Allylation via Diazotization: Metal-Free C–C Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (18), 6376–6381.
- (110) Hobrecker, F. Ueber Reduktionsprodukte der Nitracetamidverbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, *5* (2), 920–924.
- (111) Tandon, V. K.; Kumar, M. BF₃·Et₂O promoted one-pot expeditious and convenient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and 3,1,5-benzoxadiazepines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (21), 4185–4187.

- (112) Payne, J. E.; Bonnefous, C.; Symons, K. T.; Nguyen, P. M.; Sablad, M.; Rozenkrants, N.; Zhang, Y.; Wang, L.; Yazdani, N.; Shiau, A. K.; et al. Discovery of Dual Inducible/Neuronal Nitric Oxide Synthase (iNOS/nNOS) Inhibitor Development Candidate 4-((2-Cyclobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)-7,8-difluoroquinolin-2(1H)-one (KD7332) Part 2: Identification of a Novel, Potent, and Selective. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (21), 7739–7755.
- (113) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures 1. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (11), 3849–3862.
- (114) Nakade, S.; Shouno, T.; Shimizu, T.; Yokomizo, T.; Izuka, Y. Novel BLT2-mediated disease, and BLT2 binding agent and compound, Erfinder: Nakade, S. Shouno, T. Shimizu, T. Yokomizo, T. Izuka, Y. WO2005102388 (A1), 2005.
- (115) Crossland, R. K.; Servis, K. L. Facile synthesis of methanesulfonate esters. *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (3), 3195–3196.
- (116) Pfizer Prod. Inc. (US). 5HT7 Antagonists and invers agonists, Erfinder: Bright, G. M. Coffman, K. J., 11.09.2009. EP20040703447, 2004.
- (117) Chernyak, N.; Gevorgyan, V. General and Efficient Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction towards Imidazoheterocycles: One-Pot Synthesis of Alpidem and Zolpidem. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49* (15), 2743–2746.
- (118) Hantzsch, A. Untersuchungen über Azole. *Liebigs Ann. Chem.* **1889**, *250* (3), 257–273.
- (119) Robinson, R. CCXXXII.—A new synthesis of oxazole derivatives. *J. Chem. Soc., Trans.* **1909**, *95* (0), 2167–2174.
- (120) Gabriel, S. Eine Synthese von Oxazolen und Thiazolen. I. *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1910**, *43* (1), 134–138.
- (121) Cook, A. H.; Heilbron, I.; Levy, A. L. 318. Studies in the azole series. Part I. A novel route to 5-aminothiazoles. *J. Chem. Soc.* **1947**, *0* (0), 1594.
- (122) Azizi, N.; Rahimi, Z.; Alipour, M. Deep eutectic solvent-assisted one-pot synthesis of 2-aminothiazole and 2-aminooxazole derivatives. *Comptes Rendus Chim.* **2015**, *18* (6), 626–629.
- (123) Rasmussen, C. R.; Villani, Jr., F. J.; Weaner, L. E.; Reynolds, B. E.; Hood, A. R.; Hecker, L. R.; Nortey, S. O.; Hanslin, A.; Costanzo, M. J.; Powell, E. T.; et al. Improved Procedures for the Preparation of Cycloalkyl-, Arylalkyl-, and Arylthioureas. *Synthesis (Stuttg.)* **1988**, *1988* (06), 456–459.
- (124) Contino, M.; Zinzi, L.; Perrone, M. G.; Leopoldo, M.; Berardi, F.; Perrone, R.; Colabufo, N. A. Potent and selective tariquidar bioisosters as potential PET radiotracers for imaging P-gp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (5), 1370–1374.
- (125) Woltersdorf, S. Entwicklung neuartiger Modulatoren der Arachidonsäurekaskade [Dissertation], Frankfurt a. M.: Johann Wolfgang Goethe-Universität, 2015.
- (126) Masuda, K.; Kida, S.; Hayashi, K.; Katou, M.; Yoshikawa, N.; Kugimiya, A.; Nakajima, M.; Tanaka, N.; Takayama, H.; Shionogi & Co. Acetic acid amide derivative having inhibitory activity on vascular endothelial lipase. 22.04.2010, WO2010044441, 2010.
- (127) Ji, H.; Delker, S. L.; Li, H.; Martásek, P.; Roman, L. J.; Poulos, T. L.; Silverman, R. B. Exploration of the active site of neuronal nitric oxide synthase by the design and synthesis of pyrrolidinomethyl 2-aminopyridine derivatives. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (21), 7804–7824.
- (128) Wang, J.; Wang, Z.-M.; Li, X.-M.; Li, F.; Wu, J.-J.; Kong, L.-Y.; Wang, X.-B. Synthesis and evaluation of multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease based on the fusion of donepezil and melatonin. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (18), 4324–4338.
- (129) Sun, J.; Yang, Y.-S.; Li, W.; Zhang, Y.-B.; Wang, X.-L.; Tang, J.-F.; Zhu, H.-L.

- Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (20), 6116–6121.
- (130) Alves Avelar, L. A.; Held, J.; Engel, J. A.; Sureechatchaiyan, P.; Hansen, F. K.; Hamacher, A.; Kassack, M. U.; Mordmüller, B.; Andrews, K. T.; Kurz, T. Design and Synthesis of Novel Anti-Plasmodial Histone Deacetylase Inhibitors Containing an Alkoxyamide Connecting Unit. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2017**, *350* (3–4), 1600347.
- (131) Congdon, M. D.; Childress, E. S.; Patwardhan, N. N.; Gumkowski, J.; Morris, E. A.; Kharel, Y.; Lynch, K. R.; Santos, W. L. Structure-activity relationship studies of the lipophilic tail region of sphingosine kinase 2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (21), 4956–4960.
- (132) Khanfar, M. A.; Reiner, D.; Hagenow, S.; Stark, H. Design, synthesis, and biological evaluation of novel oxadiazole- and thiazole-based histamine H₃ R ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26* (14), 4034–4046.
- (133) Bagley, M.; Chapaneri, K.; Glover, C.; Merritt, E. Simple Microwave-Assisted Method for the Synthesis of Primary Thioamides from Nitriles. *Synlett* **2004**, *2004* (14), 2615–2617.
- (134) Takeda Pharmaceutical. Thiazole derivative, Erfinder: Imaeda, Y., Wakabayashi, T., Kimura, E., Tokumaru, K. 05.12.2012, EP2530078 (A1), 2011.
- (135) Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. Total Synthesis of Dictyodendrin A and B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49* (34), 5925–5929.
- (136) Humpolickova, J.; Mejdrová, I.; Matousova, M.; Nencka, R.; Boura, E. Fluorescent Inhibitors as Tools To Characterize Enzymes: Case Study of the Lipid Kinase Phosphatidylinositol 4-Kinase III β (PI4KB). *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (1), 119–127.
- (137) Lill, A. Bioaktive Lipide - Funktionale Liganden des Lipidstoffwechsels, Frankfurt a. M.: Johann Wolfgang Goethe-Universität, 2014.
- (138) Stoddart, L. A.; White, C. W.; Nguyen, K.; Hill, S. J.; Pflieger, K. D. G. Fluorescence- and bioluminescence-based approaches to study GPCR ligand binding. *Br. J. Pharmacol.* **2016**, *173* (20), 3028–3037.
- (139) Stippich, K.; Weiss, D.; Guether, A.; Gorls, H.; Beckert, R. Novel luminescence dyes and ligands based on 4-hydroxythiazole. *J. Sulfur Chem.* **2009**, *30* (2), 109–118.
- (140) MarvinSketch 18.15.0; ChemAxon Ltd.
- (141) Lee, R. E.; Protopopova, M.; Crooks, E.; Slayden, R. A.; Terrot, M.; Barry, C. E. Combinatorial lead optimization of [1,2]-diamines based on ethambutol as potential antituberculosis preclinical candidates. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5* (2), 172–187.
- (142) Vasconcelos, N. G.; Croda, J.; Simionatto, S. Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: A review. *Microb. Pathog.* **2018**, *120*, 198–203.
- (143) Laborde, J.; Deraeve, C.; Lecoq, L.; Sournia-Saquet, A.; Stigliani, J.-L.; Orena, B. S.; Mori, G.; Pratviel, G.; Bernardes-Génisson, V. Synthesis, oxidation potential and anti-mycobacterial activity of isoniazid and analogues: insights into the molecular isoniazid activation mechanism. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (2), 172–179.
- (144) Keri, R. S.; Patil, S. A. Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomed. Pharmacother.* **2014**, *68* (8), 1161–1175.
- (145) Irsfeld, M.; Spadafore, M.; Prüß, B. M. β -phenylethylamine, a small molecule with a large impact. *Webmedcentral* **2013**, *4* (9).
- (146) Vogt, D. Entwicklung und Charakterisierung von Enzym-Inhibitoren des Eicosanoid- und Sphingolipid-Metabolismus [Dissertation], Frankfurt a. M.: Johann Wolfgang Goethe-Universität, 2015.
- (147) M Kretschmer, S. B.; Woltersdorf, S.; Rödl, C. B.; Vogt, D.; Häfner, A. K.; Steinhilber, D.; Stark, H.; Hofmann, B. Development of novel aminothiazole-comprising 5-LO inhibitors. *Future Med. Chem.* **2016**, *8* (2), 149–164.

- (148) Vallero, D.; Letcher, T. Radiation. In *Unraveling Environmental Disasters*; Elsevier: Waltham, MA, USA, 2012; pp 299–320.
- (149) Katritzky, A.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*; Pergamon Press: Oxford, 1984.
- (150) Pammer, F.; Jager, J.; Rudolf, B.; Sun, Y. Suppl: Soluble head-to-tail regioregular polythiazoles: Preparation, properties, and evidence for chain-growth behavior in the synthesis via Kumada-Coupling polycondensation. *Macromolecules* **2014**, *47* (17), 5904–5912.
- (151) Wang, J.; Zhang, X. Z.; Chen, S. Y.; Yu, X. Q. Iron-catalyzed arylation or aroylation of benzothiazoles with benzylic alcohols and aryl ketones. *Tetrahedron* **2014**, *70* (2), 245–250.
- (152) Yoneyama, H.; Usami, Y.; Komeda, S.; Harusawa, S. Efficient transformation of inactive nitriles into 5-substituted 1 H-tetrazoles using microwave irradiation and their applications. *Synth.* **2013**, *45* (8), 1051–1059.
- (153) Eisenführ, A.; Arora, P. S.; Sengle, G.; Takaoka, L. R.; Nowick, J. S.; Famulok, M. A ribozyme with michaelase activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (2), 235–249.
- (154) Rout, L.; Saha, P.; Jammi, S.; Punniyamurthy, T. Efficient Copper(I)-Catalyzed C–S Cross Coupling of Thiols with Aryl Halides in Water. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (4), 640–643.
- (155) Gasman, P. G.; Drewes, H. R. The Ortho Functionalization of Aromatic Amines. Benzoylation, Formylation, and Vinylation of Anilines. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (24), 7600–7610.
- (156) Syntex (U.S.A.) Inc. Processes for preparing 1-butyl-2-[2'-(2H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-ylmethyl]-1H-indole-3-carboxylic acid, Erfinder: Clark, Robin D. Fisher, Lawrence E. Flippin, Lee A. Martin, Michael G. Stabler, Stephen R. US5412102, 1995.
- (157) Yang, Q.; Wang, X. J.; Li, Z. Y.; Sun, L.; You, Q. D. Microwave-assisted esterification of diverse carboxylic acids and chiral amino acids. *Synth. Commun.* **2008**, *38* (23), 4107–4115.
- (158) Wrona-Piotrowicz, A.; Plazuk, D.; Zakrzewski, J.; Métivier, R.; Nakatani, K.; Makal, A. Solution- and solid-state emitters with large Stokes shifts combining pyrene and 4-hydroxythiazole fluorophores. *Dye. Pigment.* **2015**, *121*, 290–298.
- (159) Schneider, S.; Bannwarth, W. Application of the Fluorous Biphasic Concept to Palladium-Catalyzed Suzuki Couplings. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84* (3), 735–742.
- (160) Marinozzi, M.; Carotti, A.; Sansone, E.; Macchiarulo, A.; Rosatelli, E.; Sardella, R.; Natalini, B.; Rizzo, G.; Adorini, L.; Passeri, D., De Franco, F., Pruzanski, M., Pellicciari, R. Pyrazole[3,4-e][1,4]thiazepin-7-one derivatives as a novel class of Farnesoid X Receptor (FXR) agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (11), 3429–3445.
- (161) Rao, K. E.; Bathini, Y.; Lown, J. W. Synthesis of novel thiazole-containing DNA minor groove binding oligopeptides related to the antibiotic distamycin. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (2), 728–737.
- (162) Blank, B.; DiTullio, N. W.; Owings, F. F.; Deviney, L.; Miao, C. K.; Saunders, H. L. Mercapto heterocyclic carboxylic acids, analogues of 3-mercaptopycolinic acid. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 572–576.
- (163) López-Rodríguez, R.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. Pinacolborane as the Boron Source in Nitrogen-Directed Borylations of Aromatic *N, N*-Dimethylhydrazones. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (21), 9915–9920.
- (164) Merck & Co Inc. Substituted benzimidazoles as angiotensin II antagonists, Erfinder: Chakravarty, P., Patchett, A., Camara, V., Walsh, T., Greenlee, W. 05.12.1990, EP0400835 (A1), 1990.
- (165) Pizzetti, M.; Luca, E. De; Petricci, E.; Porcheddu, A.; Taddei, M. A General Approach

- to Substituted Benzimidazoles and Benzoxazoles via Heterogeneous Palladium-Catalyzed Hydrogen-Transfer with Primary Amines. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354 (13), n/a-n/a.
- (166) Weidenhagen, R. Eine neue Synthese von Benzimidazol-Derivaten. *Ber. Dt. Chem. Ges. A B Ser.* **1936**, 69 (10), 2263–2272.
- (167) Seka, R.; Mueller, R. H. Beitrage zur Identifizierung der Fettsaeuren I. *Monatshefte fuer Chemie* **1931**, 57 (1–3), 97–105.
- (168) Univ DOngguk Ind Acad Coop. (Korea Health Industry Dev Inst Khid), Lee, C., Lee, K. Novel biphenyl derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and pharmaceutical composition for preventing or treating inflammatory diseases or autoimmune diseases comprising same as an active ingredient, Erfinder: Lee, Chang Hoon Lee, Kyeong. 14.02.2014, WO2013022243A2, 2013.
- (169) Thomas, A. P.; Allott, C. P.; Gibson, K. H.; Major, J. S.; Masek, B. B.; Oldham, A. A.; Ratcliffe, A. H.; Roberts, D. A.; Russell, S. T.; Thomason, D. A. New nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. 1. Synthesis, biological properties, and structure-activity relationships of 2-alkyl benzimidazole derivatives. *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (5), 877–885.
- (170) Tao Eiyo K. K. (Japan). Preparation of 1-(biphenylalkyl)benzimidazole derivatives as angiotensin II antagonists and antihypertensive agents, Erfinder: Shinichi, Y., Horoyasu, S., Takeshi, A., Takehiro, U., Kentaro, K., Senichi, N. 11.09.1992, JP 04257564 A, 1992.
- (171) Zhiming, Z.; Weifa, Y.; Jun, Z.; Congxuan, Y.; Xinqi, Z. Synthesis of six new 2-Aryl-N-biphenyl benzimidazoles and crystal structure of methyl 4' [(2-p-Chlorophenyl-1 H-benzimidazole-1-yl)-methyl]biphenyl-2-carboxylate. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41 (4), 621–625.
- (172) Narr, B.; Bomhard, A.; Hael, N.; Van Meel, J.; Wienen, W.; Entzeroth, M. Benzimidazoles, drugs containing these compounds and process for their preparation. EP0392317 (A2), 1990.
- (173) Abu El-Reash, G. M.; Taha, F. I.; Badr, G. Complexes of copper(II) with some new thiocarbamide derivatives. *Transit. Met. Chem.* **1990**, 15 (2), 116–119.
- (174) Hecker, S. J.; Cho, A.; Glinka, T. W.; Calkins, T.; Lee, V. J. Prodrugs of a 7-acylamino-3-heteroarylthio-3-cephem carboxylic acid antibiotic. WO2002024708 (A1), 2001.
- (175) Faulkner, R. A.; Patmore, N. J.; Rice, C. R.; Slater, C. Dihydrogen phosphate-containing dinuclear double assemblies that demonstrate phosphate reactivity to the tetrafluoroborate anion. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (66), 9159–9162.
- (176) Sugawara, K.; Endo, M.; Taguchi, Y.; Kushibe, K. Method for manufacturing highly-pure memantine hydrochloride. JP2017039656 (A), 2017.
- (177) Cutler, R. A.; Stenger, R. J.; Suter, C. M. New Antibacterial Agents. 2-Acylamino-1-(4-hydrocarbonylsulfonylphenyl)-1,3-propanediols and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 (21), 5475–5481.
- (178) Wang, L.; Chen, M.; Zhang, P.; Li, W.; Zhang, J. Palladium/PC-Phos-Catalyzed Enantioselective Arylation of General Sulfenate Anions: Scope and Synthetic Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (9), 3467–3473.
- (179) Zheng, D.; Chen, M.; Yao, L.; Wu, J. A general route to sulfones via insertion of sulfur dioxide promoted by cobalt oxide. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3 (8), 985–988.
- (180) Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. Directed regioselectivity of bromination of ketones with NBS: solvent-free conditions versus water. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (27), 4707–4710.
- (181) Pirrung, M. C.; McGeehan, G. M. Cyclopropylsubstituierte Aminocyclopropan-carbonsäure (Cyclopropyl-ACC) – eine Studie zum Mechanismus der Ethylen-Biosynthese. *Angew. Chem.* **1985**, 97 (12), 1074–1075.
- (182) Buu-Hoi, N. P.; Xuong, N. D.; Khoi, N. H. 59. Three new analogues of chloramphenicol.

- J. Chem. Soc.* **1951**, 0 (0), 255–257.
- (183) Chodnekar, M. S.; Crowther, A. F.; Hepworth, W.; Howe, R.; McLoughlin, B. J.; Mitchell, A.; Rao, B. S.; Slatcher, R. P.; Smith, L. H.; Stevens, M. A. .beta.-Adrenergic blocking agents. 11. Heterocyclic analogs of pronethalol [2-isopropylamino-1-(2-naphthyl)ethanol]. *J. Med. Chem.* **1972**, 15 (1), 49–57.
- (184) Bursavich, M. G.; Parker, D. P.; Willardsen, J. A.; Gao, Z.-H. H.; Davis, T.; Ostanin, K.; Robinson, R.; Peterson, A.; Cimborá, D. M.; Zhu, J.-F. F.; et al. 2-Anilino-4-aryl-1,3-thiazole inhibitors of valosin-containing protein (VCP or p97). *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (5), 1677–1679.
- (185) Varma, R. S. Solvent-free synthesis of heterocyclic compounds using microwaves. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36 (6), 1565–1571.
- (186) Sasaki, T.; Eguchi, S.; Toru, T. Synthesis of Adamantane Derivatives. III. Synthesis of Adamantane Heterocycles. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42 (6), 1617–1621.
- (187) Papadopoulos, E. P. Friedel-Crafts thioacylation with ethoxycarbonyl isothiocyanate. One-step synthesis of aromatic thioamides. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (6), 962–965.
- (188) Stephenson, L.; Warburton, W. K.; Wilson, M. J. Reaction of some aromatic nitriles with hydroxylamine to give amides, and an alternative preparation of amidoximes. *J. Chem. Soc. C Org.* **1969**, 0 (6), 861.
- (189) Louvel, J.; Guo, D.; Agliardi, M.; Mocking, T. A. M.; Kars, R.; Pha, T.; Xia, L.; Vries, H. De; Brussee, J.; Heitman, L. H.; et al. Agonists for the Adenosine A1 Receptor with Tunable Residence Time. A Case for Nonribose 4-Amino-6-aryl-5-cyano-2-thiopyrimidines. *J. Med* **2014**, 57 (i), 3213–3222.
- (190) Kindler, K. Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Carbonsäuren, III. Mitteil.: Über die Lenkung der Hydrierung von O -Acetylmandelsäureestern. *Ber. Dt. Chem. Ges. A B Ser.* **1941**, 74 (3), 315–321.
- (191) Erlenmeyer, H.; Weber, O.; Schmidt, P.; Küng, G.; Zinsstag, C.; Prijs, B. Über die Kondensationsfähigkeit der 2-ständigen Methylgruppe in Thiazolverbindungen. *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31 (4), 1142–1158.
- (192) Falco, E. A.; Roth, B.; Hitchings, G. H. 5-Arylthiopyrimidines. I. 2,4-Diamino Derivatives. *J. Org. Chem.* **1961**, 26 (4), 1143–1146.
- (193) Zahid, M.; Khawar Rauf, M.; Bolte, M.; Hameed, S. Adamantane-1-thio-amide. *Acta Crystallogr. Sect. E. Struct. Rep. Online* **2009**, 65 (Pt 8), o1891.
- (194) Lumma, W. C.; Berchtold, G. A. Photochemistry of isothiochroman-4-one. *J. Org. Chem.* **1969**, 34 (6), 1566–1572.
- (195) Hubacher, M. H. Bis(p-hydroxyphenyl)acetic Acid. *J. Org. Chem.* **1959**, 24 (12), 1949–1951.
- (196) Zappalà, M.; Pellicanò, A.; Micale, N.; Menniti, F. S.; Ferreri, G.; De Sarro, G.; Grasso, S.; De Micheli, C. New 7,8-ethylenedioxy-2,3-benzodiazepines as noncompetitive AMPA receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (1), 167–170.
- (197) Rising, M.; Stisgitz, J. The preparation of phenylethylbarbituric acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, 40 (4), 723–730.
- (198) Ogura, K.; Furukawa, S.; Tsuchihashi, G. A Convenient Synthesis of α -Bromophenylacetic Acid from Benzaldehyde Using Methyl (Methylthio) methyl Sulfoxide. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48 (7), 2219–2220.
- (199) Sweeney, J. ; Tavassoli, A.; Carter, N. B.; Hayes, J. F. [2,3]-Sigmatropic rearrangements of didehydropiperidinium ylids. *Tetrahedron* **2002**, 58 (51), 10113–10126.
- (200) Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Fanshawe, W. J.; Hofmann, C. M.; McKenzie, T. C.; Safir, S. R.; Osterberg, A. C.; Cosulich, D. B.; Lovell, F. M. 1-Aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanes, a new series of nonnarcotic analgesic agents. *J. Med. Chem.* **1981**, 24 (5), 481–490.
- (201) Astles, P. C.; Brown, T. J.; Halley, F.; Handscombe, C. M.; Harris, N. V.; Majid, T. N.;

- McCarthy, C.; McLay, I. M.; Morley, A.; Porter, B.; et al. Selective ET A Antagonists. 5. Discovery and Structure–Activity Relationships of Phenoxyphenylacetic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (5), 900–910.
- (202) Robert, A.; Ferrey, M.; Foucaud, A. Hydroxy-4 thiazoles. Ylures de thiocarbonyle potentiels. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (16), 1377–1380.
- (203) Matsuda, T.; Honjo, N.; Yamazaki, M.; Goto, Y. Studies on Azole Compounds. IV. Reaction of 2, 5-Diarylthiazole 3-Oxides with Acetic Anhydride. Isolation of the Intermediates, 4, 5-Diacetoxy-2, 5-diaryl-4, 5-dihydrothiazoles. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25* (12), 3270–3276.
- (204) Kerdesky, F. A. J.; Holms, J. H.; Moore, J. L.; Bell, R. L.; Dyer, R. D.; Carter, G. W.; Brooks, D. W. 4-Hydroxythiazole inhibitors of 5-lipoxygenase. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (7), 2158–2165.
- (205) Rehberg, N.; Akone, H. S.; Ioerger, T. R.; Erlenkamp, G.; Daletos, G.; Gohlke, H.; Proksch, P.; Kalscheuer, R. Chlorflavonin Targets Acetohydroxyacid Synthase Catalytic Subunit IlvB1 for Synergistic Killing of *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Infect. Dis.* **2018**, *4* (2), 123–134.
- (206) Barzen, S.; Rödl, C. B.; Lill, A.; Steinhilber, D.; Stark, H.; Hofmann, B. Synthesis and biological evaluation of a class of 5-benzylidene-2-phenyl-thiazolinones as potent 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (11), 3575–3583.
- [Abbildungen zellulärer Prozesse mit Hilfe der Vorlagen von Servier Medical Art by Servier, verfügbar unter: <https://smart.servier.com>, 06.02.2018]

9. Anhang

9.1 Publikationsliste

Publikationen

Butini, S., Nikolic, K., Kassel, S., **Brückmann, H.**, Filipic, S., Agbaba, D., Gemma, S., Brogi, S., Brindisi, M., Campiani, G., Stark, H., (2016). Polypharmacology of dopamine receptor ligands. *Prog. Neurobiol.* Vol. 142, 2016, S. 68-103 (Impact Factor 2017: 14,163)

Brückmann, H.; Stank, L.; Stark, H. (2016) Morbus Parkinson – Therapie in Bewegung. *Pharmazeutische Zeitung.* Vol. 38: S. 22–31

Brückmann, H.; Stank, L.; Stark, H. (2016) Morbus Parkinson – Bekannte Arzneistoffe neu entdeckt. *Pharmazeutische Zeitung.* Vol. 43: S. 26–33

Brückmann, H., Frank, A., Reiner, D., Stark, H. (2018) Pharmakotherapie des Restless-Legs Syndroms – eine detaillierte Betrachtung. *Pharmakon* 01/2018: S. 35-47

Brückmann, H., Zhong, S., Stark, H. (2018) Juckreiz, Schuppen, Rötung - Pathogenese und leitliniengerechte Therapie der atopischen Dermatitis. *Deutsche Apothekerzeitung* Vol. 31/2018: S.42-45

Brückmann, H., Zhong, S., Stark, H. (2018) Blick in die Zukunft – Neue Wirkstoffe gegen atopische Dermatitis im Markt und in der Pipeline. *Deutsche Apothekerzeitung* Vol. 31/2018: S.46-52

Brückmann, H., Zhong, S., Stark, H. (2018) Lernen und Punkten; Atopische Dermatitis. *Deutsche Apothekerzeitung* Vol. 31/2018: S.53

Nguyen, L. T.; Kurz, T.; Preston, S.; **Brueckmann, H.**; Lungerich, B.; Herath, H. M. P. D.; Koehler, A. V.; Wang, T.; Skálová, L.; Jabbar, A.; Jabbar, Abdul, Gasser, Robin B. (2019) Phenotypic Screening of the ‘Kurz-Box’ of Chemicals Identifies Two Compounds (BLK127 and HBK4) with Anthelmintic Activity in Vitro against Parasitic Larval Stages of *Haemonchus contortus*. *Parasit. Vectors.* Vol. 12 (1), 191.

9.2 Konferenzbeiträge

Vorträge

Vogt, D., **Brückmann, H.**, Weber, J. Ihlefeld, K., Brüggerhoff, A., Proschak, E., Stark, H.
Novel Sphingosinekinase Inhibitors.
COST CM1103 ESR Conference “Computational Chemistry for Neurological Targets”
6.-8. Mai, Belgrad, Serbien

Brückmann, H., Stark, H.
Synthesis of Novel Sphingosine Kinase Inhibitors.
GRK 2158 Symposium 2017 20.-22. September, Düsseldorf

Poster

Brückmann, H., Stark, H.
Synthesis of Novel Sphingosine Kinase Inhibitors.
GRK 2158 Symposium 2017 20.-22. September, Düsseldorf

Brückmann, H., Zivkovic, A., Frank, A., Imeri, F., Schwalm, S., Lyck, R., Engelhardt, B., Pfeilschifter, J., Huwiler, A., Stark, H.
Modulation of S1P Sphingolipid Signaling.
GRK 2158 Symposium 2018 17.-21. September, Peking, China

Brückmann, H., Hofmann, B., Steinhilber, D., Stark, H.
Modification of Thiazole Elements for the Synthesis of New Lipid-Modulators.
GRK 2158 Symposium 2019 25.-26. Mai, Düsseldorf

9.3 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der *Online*-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

9.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt wurde. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form bei keiner anderen Fakultät eingereicht.

Düsseldorf, Juli 2019

(Hjördis Brückmann)