Inhibitoren tumorrelevanter Proteinkinasen: Synthese und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Universität Hamburg Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Judith Maria Möllenbeck

aus Karlsruhe

Hamburg 2005

Gutachter: Prof. Dr. D. Geffken Prof. Dr. C. Kunick

Datum der Disputation: 11. November 2005

Für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 2001 bis Juli 2005 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. C. Kunick**, dem ich für die Überlassung des Themas, die überaus engagierte Betreuung und die vielen wissenschaftlichen Diskussionen ganz besonders herzlich danke.

Herrn Prof. Dr. D. Geffken gilt mein Dank für die freundliche Bereitstellung des Arbeitsplatzes, der technischen Ausstattung und seine großzügige Förderung sowie für die Begutachtung dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. Th. Lemcke für die Erstellung der Molecular Modelling Abbildungen.

Für die Durchführung der biologischen Testungen möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Kubbutat, Herrn Dr. F. Totzke, Herrn Dr. C. Schächtele und der Firma ProQinase (Freiburg, Deutschland), bei Herrn Dr. D. Zaharevitz und dem National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA), bei Herrn Dr. Johann Hofmann (Biocenter, Bereich Biochemie und Chemie, Universität Innsbruck, Österreich) und Herrn Dr. E. Paitel (Center for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Canada) sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau S. Kohfeld, Frau B. Berger, Herrn D. Reichert, Herrn S. Roever, Herrn F. Möllenbeck sowie Frau A. Günther für die Hilfe beim Lesen der Korrekturen.

Zudem danke ich Frau Dr. T. Pies, Herrn C. Prühs, Frau S. Kohfeld, Frau B. Berger, Frau U. Dunkel und Herrn H. Stukenbrock für die erfolgreiche und angenehme Zusammenarbeit sowie allen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazie und des Institutes für Chemie, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Abschließend möchte ich mich bei Sönke und meiner Familie für die große Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
ACN	Acetonitril
aliph.	aliphatisch
ALL	Akute lymphatische Leukämie
arom.	aromatisch
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATP	Adenosin-5´-triphosphat
ber.	berechnet
br.	breit
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CML	Chronisch-myeloische Leukämie
CRC	Colorectal Carcinoma
Сус	Cyclin
δ	chemische Verschiebung
Δ	Rückfluss
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

DNA	Deoxyribonucleic Acid
dppf	Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
ECM	Extracellular Matrix
EGF	Epidermal Growth Factor
EphB4	Ephrin-Rezeptor B4
evt.	eventuell
FAK	Focal Adhesion Kinase
FDA	Food and Drug Administration
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1
Flt	fms-like Tyrosine Kinase
Flk	Fetal Liver Kinase
gef.	gefunden
GIST	Gastrointestinale Stromatumore
h	Stunde
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IC ₅₀	Inhibitory Concentration for 50%
IGF1	Type-1 Insulin-like Growth Factor
IGF1-R	Type-1 Insulin-like Growth Factor Receptor
INS-R	Insulin-Rezeptor
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
KDR	Kinase Insert Domain Containing Receptor
klin.	klinisch
konz.	konzentriert

log ₁₀	dekadischer Logarithmus
m	Multiplett
Μ	molar
MDL	Myelodysplastisches Syndrom
min	Minute
NCI	National Cancer Institute
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer = Nicht-kleinzelliges Lun- genkarzinom
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PENDANT	Polarization Enhancement During Attached Nucleus Testing
PKC	Proteinkinase C
PLK	Polo-like Kinase
ppm	Parts Per Million
Präklin.	Präklinik
proz.	prozentig
РТВ	phosphotyrosine binding
PTK	Protein-Tyrosinkinase
q	Quartett
quart.	quartär
quint	Quintett
RNA	Ribonucleic Acid
RPTK	Rezeptor-Protein-Tyrosinkinase
RT	Raumtemperatur
S	Singulett
S.	siehe

SCCHN	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck = Plattenepithelkarzinom im Mund-, Kiefer- und Gesichts- bereich
SCF	Stem Cell Factor
Schmp.	Schmelzpunkt
SH2	SRC homology 2
SRC	Rous Sarcoma Virus Transforming Oncogene
t	Triplett
t _s	Retentionszeit
Tab.	Tabelle
tert.	tertiär (Spektren)
tert	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TGF-α	Transforming Growth Factor α
THF	Tetrahydrofuran
TIE	Tyrosine Kinase with Immunoglobulin and EGF Factor Homology Domains
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel
zugel.	zugelassen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 P	roteinkinasen als Zielstrukturen in der Tumortherapie	1
1.1.1	Serin-/Threoninkinasen	2
1.1.2	Rezeptor-Protein-Tyrosinkinasen	6
1.1.3	Nicht-Rezeptor-assoziierte Protein-Tyrosinkinasen	11
1.2 P	roteinkinase-Inhibitoren	13
1.2.1	Kleinmolekulare Proteinkinase-Inhibitoren	14
1.2.1.	1 Pyrimidin-Derivate	15
1.2.1.2	2 Anilinochinazolin-Derivate	17
1.2.1.3	3 6,7-Disubstituierte Anilinochinolin-3-carbonitrile	20
1.2.1.4	4 Phthalazin-Derivat Vatalanib (PTK787/ZK 222584)	21
1.2.1.	5 Staurosporin	22
1.2.1.6	6 Indolinone	22
1.2.1.7	7 Dianilinophthalimide	23
1.2.1.8	8 Flavopiridol	24
1.2.1.9	9 Paullone	25
1.2.2	Monoklonale Antikörper	26
1.2.3	Antisense-Oligonucleotide	26
1.3 Zi	el der Arbeit	32
1.3.1	Leitstruktur-Suche und Optimierung	33
1.3.2	Aufgabenstellung	34

1

2 Synthe	se	41
2.1 Palla	adium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	41
2.1.1 E	dukte für Palladium-katalysierte Reaktionen	42
2.1.1.1	Synthese von 7-lodbenzazepin-2,5-dion	42
2.1.1.2	Synthese von 6-Iodchinazolin-4-on-Verbindungen	44
2.1.2 S	uzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion	56
2.1.2.1	Mechanismus der Kreuzkupplungsreaktion	57
2.1.2.2	Einfluss von Halogenid-Ionen auf den Katalyse-	
	zyklus	60
2.1.2.3	B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung	63
2.1.2.4	Suzuki-Miyaura-Kupplung von Arylboronsäuren an Arylhalogenide	79
2.2 Mod Ethe	lifikation der Leitstruktur durch Einführung einer erbrücke	81
2.2.1 P D	Phthalimidalkoxy-substituierte Benzazepindion- Derivate	82
2.2.2 S F	trukturelle Vereinfachung des Benzazepindion- ragmentes	84
2.2.2.1	Phthalimid-substituierte Verbindungen	86
2.2.2.2	Tetrachlorphthalimid-substituierte Verbindungen	88
2.2.2.3	4-Aminophthalimid-substituierte Verbindungen	90
2.2.2.4	2-Sulfobenzoesäureimid-substituierte Verbindungen	92
2.2.2.5	Succinimid-substituierte Verbindungen	94
2.3 Synt 2,5-0	these von 7-Amino-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -[1]benzazepin- dion	96

2.3.1 Ei na		Einführung der Aminogruppe über eine Nitrierung mit achfolgender Reduktion (Methode A)	
2.3.2	2 Bild Ver	lung eines Azides und Reduktion zur Amino- bindung (Methode B)	105
2.4	Synthe	ese von Triazenverbindungen	106
3 Bio	ologis	che Aktivität	112
3.1	Protei	nkinase-inhibitorische Aktivität	112
3.1.1	l Inh	ibition von Aurora-A und Aurora-B	115
3.1.2	2 Stro	uktur-Aktivitäts-Beziehungen	117
3.1	.2.1	Beibehaltung des Benzazepindion-Fragmentes	118
3.1	.2.2	Beibehaltung des Phthalimid-Strukturelementes	123
3.1	.2.3	Einführung einer Aminogruppe in das Phthalimid- Strukturelement	126
3.1	.2.4	Austausch der Phthalimid-Struktur gegen Succinimid	127
3.1	.2.5	2-Sulfobenzoesäureimid-substituierte Verbin- dungen	128
3.1	.2.6	Tetrachlorphthalimid-substituierte Verbindungen	130
3.1.3	3 Scł	nlussfolgerung und Ausblick	135
3.2	In vitro	o Antitumoraktivität an MCF7, NCI-H460, SF-268	138
3.3	3 In vitro Antitumoraktivität von Triazenverbindungen an HT-29 und CCRF		140
3.4	7-Ami	nobenzazepindion als γ -Sekretase-Inhibitor	141

	VIII			
4	Zusammenfassung 145			
5	Su	nmary	147	
6	Ex	perimenteller Teil	149	
6	.1	Allgemeines	149	
6	.2	Synthese/Analytische Daten	152	
6	.3	Biologische Daten	253	
(6.3.1	Proteinkinase-Assays (ProQinase)	253	
(6.3.2	In vitro Tumorzelllinien-Testung des NCI	266	
	6.3.3	In vitro Tumorzelllinien-Testung an HT-29 und CCRF	267	
7	Lite	eraturverzeichnis	268	
8	Ge	fahrstoffverzeichnis	287	

1 Einleitung

1.1 Proteinkinasen als Zielstrukturen in der Tumortherapie

Proteinkinasen sind Enzyme, die die Übertragung von Phosphatresten von Adenosin-5'-triphosphat (ATP) auf Substratproteine katalysieren. Solche Phosphorylierungen regeln grundlegende zelluläre Prozesse wie Wachstum, Differenzierung, Proliferation, Bewegung und Zelltod. Bei einer Vielzahl von Krankheiten, bei denen inflammatorische und proliferative Prozesse ablaufen, werden überschießende Kinaseaktivitäten beobachtet, wie zum Beispiel bei Krebs, rheumatoider Arthritis, kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen, Asthma und Psoriasis.¹ In der Tumorgenese spielen Proteinkinasen eine zentrale Rolle bei Signaltransduktions-Prozessen, die die Zellproliferation, die Transkription, das Überleben (Survival), die Angiogenese, die Metastasierung und die Apoptose regulieren. Genetische Veränderungen dieser Enzyme sowie Stimulation durch Wachstumsfaktoren führen zu überhöhter Aktivität und damit zu entartetem Zellwachstum.² Nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms konnte das Proteinkinase-Komplement ("Kinom") identifiziert werden, das für 518 Proteinkinasen codiert.3,4 Sie werden in Abhängigkeit ihrer Substratspezifität in Serin/Threonin- und Tyrosinkinasen unterteilt. Letztere sind entweder membranständig (Rezeptor-Tyrosinkinasen) oder cytosolisch (Nicht-Rezeptor-assoziierte Tyrosinkinasen).

1.1.1 Serin-/Threoninkinasen

Zu den Serin-/Threonin-spezifischen Proteinkinasen, die mit Tumorerkrankungen in Zusammenhang gebracht werden, gehören eine ganze Reihe von Enzymen, deren physiologische Funktion aufgrund von Mutationen überschießende Aktivität erlangt hat oder verloren gegangen ist. Einige dieser Enzyme wurden als Produkte von Tumor-Suppressor-Genen identifiziert, bei denen ein Funktionsverlust zu einem erhöhten Krebsrisiko führt.

<u>ATM</u>

Zu den Tumor-Suppressor-Genen gehört beispielsweise das Gen ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*), dessen Träger ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämien, Brustkrebs und anderen Krebsarten haben. Die Mutation in besagtem Gen führt zur Synthese eines veränderten Proteins mit eingeschränkter Serin-/Threoninkinase-Aktivität. Die natürliche Funktion dieser Kinase besteht in der Aktivierung einer Signalkaskade durch Phosphorylierung verschiedener Substrate (bspw. p53, c-ABL) als Reaktion auf DNA-Schäden und das Einleiten eines Reparaturmechanismus gebrochener DNA-Stränge. Ein Funktionsverlust dieser ATM-Kinase verhindert die DNA-Reparatur und führt zu anomalen Zellzyklen. Zugleich wird der Eintritt in die Apoptose verhindert.^{2,5}

Cyclin-abhängige Kinasen (CDKs)

Zur Gruppe der Serin-/Threoninkinasen gehören ebenso die Cyclinabhängigen Kinasen (CDKs), deren Aufgabe die Regulierung des Zellzyklus ist. Ihre katalytische Aktivität ist abhängig von der Bildung eines Komplexes zwischen der entsprechenden Kinase und einem spezifischen Cyclin und wird durch Konzentrationsänderungen des Cyclins während verschiedener Phasen des Zellzyklus gesteuert. Überexpression des Cyclins kann zur Tumorgenese führen.^{2,6} Es sind viele verschiedene CDK-Cyclin-Kombinationen bekannt. In dem in dieser Arbeit beschriebenen Screening (s. Kapitel 3.1) kommen CDK2/Cyclin A (Kontrolle der S-Phase) und CDK4/Cyclin D1 (Kontrolle von G1- und G2-Phase) zum Einsatz.

Aurora-A, B und C

Eine weitere wichtige Gruppe ist die Aurora-Kinase-Familie, bestehend aus Aurora-A, B und C. Ihre Funktion liegt in der Regulation verschiedener mitotischer Vorgänge. Ihre Überexpression führt zu Zentrosomen-Amplifikation oder Fehlregulierung von "Checkpoints" während der Mitosephase. Überexpression und Inhibierung von Aurora-A führt zu verschiedenen Spindeldefekten, des Weiteren fungiert das Enzym als Produkt eines Onkogen, das in seiner aktiven Form Zelltransformationen hervorruft. Die Funktion von Aurora-B ist bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Kinase kontrolliert den Ausgang der Metaphase und sorgt dafür, dass der Zellzyklus nur dann fortschreitet, wenn alle Chromosomen ihre korrekte Anordnung und Form eingenommen haben.^{7,8}

Polo-ähnliche Kinasen (PLKs)

Die Familie der Polo-like Kinases (PLKs) gehört zur Gruppe der Serin-/Threonin-Kinasen, die verantwortlich für die Regulation der Mitose sind. Sie sind charakterisiert durch eine N-terminale Serin-/Threonin-Kinase-Domäne und einer oder zwei gleichen C-terminalen Regionen, die als "polo boxes" bezeichnet werden. Bisher sind vier PLKs bekannt, von denen PLK1 am besten untersucht ist. Das Enzym liegt bei vielen Krebsarten (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, non small cell lung cancer (NSCLC), Plattenepithelkarzinom im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich (squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN), Melanom, Brustkrebs, Ösophagus-, Dickdarm-, Ovarial-, Pankreas-, Prostatakarzinom u. a.) überexprimiert vor und seine Expression korreliert stark mit der Zellproliferation des Tumors und der Prognose des Patienten.^{9,10}

Diese und weitere Serin-/Threoninkinasen sind in Tabelle 1-1 aufgelistet.

Kinase	Molekularer Defekt	Krankheit
ATM⁵	Homozyg. Inaktivierung, Heterozygote Mutation	A-T, Prädisposition für Krebs, erhöhtes Brustkrebsrisiko
CDKs ¹¹	Überexpression verschie- dener Cycline (v.a. D und E)	Brust-, Blasenkrebs, Ösophaguskarzinom u.a.
AURORA-A, AURORA-B ⁷	Genamplifikation Überexpression	Dickdarmkarzinom und Brustkrebs
PLK1 ⁹	Überexpression	NSCLC, SCCHN, Brust-, Dickdarm- Karzinom u.a.
PKA ²	Überexpression von RI	Brust-, Eierstockkrebs
PKC ²	Überexpression, Umlagerung	Schilddrüsenkrebs
RAF1 ²	Überexpression, Mutation	Magenkrebs, Nierenzellkarzinom, Glioblastom

<u>Tab. 1-1</u>: Serin-/Threoninkinasen in der Tumorgenese.*

A-T: *Ataxia Telangiectasia*; PKA: Proteinkinase A (cAMP-abhängige Proteinkinase); PKC: Proteinkinase C (Calcium- und Phospholipid-abhängige Proteinkinase); RI: regulatorische Untereinheit I.

* Tabelle modifiziert nach Sachsenmaier².

Die Quellenangaben sind separat für jede Kinase angegeben.

1.1.2 Rezeptor-Protein-Tyrosinkinasen

Rezeptor-Protein-Tyrosinkinasen (RPTKs) sind membranständige Rezeptoren, die an der extrazellulären Oberfläche eine ligandenbindende Domäne besitzen, die Phospholipidmembran mit einer hydrophoben α -Helix durchspannen und im cytoplasmatischen Bereich ihre Protein-Tvrosinkinase-Aktivität entfalten. Die Bindung des spezifischen Liganden an eine RPTK führt in der Regel zur Dimerisierung des Rezeptors, der durch Konformationsänderung in seine aktive Form überführt wird. Nach Aktivierung der Tyrosinkinase erfolgt die Bindung von ATP in der ATP-Bindungstasche, und es kommt zunächst zur Übertragung von Phosphatgruppen auf verschiedene Tyrosinreste des C-terminalen Teils des Proteins (Autophosphorylierung). Eine Gruppe intrazellulärer Signalproteine erkennt über ihre SH2 (SRC homology 2)- oder PTB (phosphotyrosine binding)-Domäne diese Phosphotyrosinreste als Anheftungsstelle. Die Weiterleitung des Signals findet nun über einen Multi-Protein-Signalkomplex statt, von dem aus sich das Signal ins Zellinnere ausbreitet.^{4,12,13} Mutationen und Überexpression der RPTKs führen wahrscheinlich zu einer konstitutiven Dimerisierung und damit zu überschießender Aktivität.^{2,14} Aufgrund der großen Anzahl an Rezeptor-Protein-Tyrosinkinasen (58 sind im humanen Kinom enthalten¹⁴), werden an dieser Stelle nur einige ausgewählte Kinasen beschrieben.

HER (erbB1-4)

Die Familie der Human Epidermal Growth Factor Receptors (HER) ist ein wichtiges Target in der Tumortherapie, da diese Enzyme in vielen Tumoren stark überexprimiert vorliegen. Sie werden durch die Anlagerung verschiedener Liganden aktiviert, beispielsweise dem Epidermal Growth Factor (EGF), dem Transforming Growth Factor- α (TGF- α) oder Heparin-Binding EGF. Ebenso kann eine vorhandene Mutation der HER zu konstitutiver Aktivierung führen. Die vier zu dieser Familie gehörigen Proteine sind erbB1 (oder EGFR, HER1), erbB2 (HER2/NEU), erbB3 (HER3) und erbB4 (HER4). Sie spielen bei verschiedenen Tumoren als Regulatoren der Zellproliferation eine Rolle, u.a. beim Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) und beim Plattenepithelkarzinom im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich (SCCHN).¹⁵

<u>IGF1-R</u>

Der Typ-1 Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF1-R) und sein Ligand IGF1 liegen beide überexprimiert bei Brustkrebs, Prostatakrebs und beim Knochensarkom vor. Verstärkte Signaltransduktion dieses Rezeptors verursacht gesteigerte Zellproliferation und Blockade der Apoptose, was zu einem verlängerten Zellüberleben (Survival) der Tumorzellen auch bei zytostatischer Behandlung durch Chemotherapeutika oder Bestrahlung führt.^{2,16-19}

VEGFR und TIE/TEK

Für das Wachstum eines Tumors ist eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen notwendig. Bis zu einer Größe von zwei mm³ geschieht dies durch Diffusion. Für das weitere Wachstum ist eine Ausbildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) essentiell, ein Vorgang, der als physiologischer Prozess nur dort stattfindet, wo neue Gewebe versorgt werden müssen (beispielsweise beim Wundheilungsprozess oder beim Einnisten und Wachsen eines Embryos). In pathologischen Prozessen spielt Angiogenese eine große Rolle, insbesondere bei chronisch inflammatorischen Krankheiten und bei Krebs.²⁰

Eine zentrale Rolle in der Tumorangiogenese spielt die Familie der VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) und TIE/TEK

(Tyrosine Kinase with Immunoglobulin and EGF Factor Homology Domains / Protein Receptor Tyrosine Kinase, epithelial specific). Sie werden ausschließlich in Endothel- und glatten Muskelzellen exprimiert und von ihren natürlichen Liganden VEGF und Angiopoietin aktiviert. Dies führt zum Wachstum des Endothels und zur Ausbildung von Gefäßen zum Primärtumor hin.^{2,21,22} Dabei vermitteln die verschiedenen VEGF-Rezeptoren (VEGFR1 [Flt-1 (Fms-like Tyrosine Kinase)]; VEGFR2 [Flk-1 (Fetal Liver Kinase), KDR (Kinase Insert Domain Containing Receptor)]; VEGFR3 [Flt-4]) und TIE/TEK-Rezeptoren unterschiedliche Funktionen in der Endothelzelle, wie beispielsweise eine starke Erhöhung der vaskulären Permeabilität und Auslösung der Endothelzell-Proliferation sowie Ausbildung primitiver Gefäße und deren Stabilisierung.²³

<u>PDGFR-β</u>

Der Platelet-Derived Growth Factor Receptor β (PDGFR- β) ist in vielen Tumoren exprimiert, unter ihnen chronisch-myeloische Leukämie (CML), Gebärmutterhalskrebs und Dickdarmkarzinome. Der Tyrosinkinase-Rezeptor wird durch seinen Liganden Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) aktiviert und spielt ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Angiogenese in Tumorgeweben.²⁴

EphB4

Der Ephrin-Rezeptor EphB4 gehört zu einer Gruppe von 14 Rezeptoren, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Liganden in EphA- und EphB-Rezeptoren eingeteilt werden. Die Liganden (bisher wurden acht Ephrine identifiziert) werden zwei Familien zugeordnet, abhängig von ihrer Bindung zur Plasmamembran. Ephrine der Klasse A (EphA) sind an die äußere Schicht der Plasmamembran über einen Glykosylphosphoinositid-Anker gebunden, die Ephrine der Klasse B (EphB) sind transmembranäre Proteine. Aufgrund der Verankerung sowohl der Rezeptoren als auch der Liganden an bzw. in der Plasmamembran, findet eine Interaktion nur bei direktem Zell-Zell-Kontakt statt.^{25,26} EphB4 und sein Ligand Ephrin B2 sind zentrale Regulatoren der embryogenen Angiogenese. EphB4-positive Zellen werden verstärkt am Rand und in Kapillargefäß-reichen Gebieten verschiedener Tumoren, vor allem bei Brustkrebs aber auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom und beim Dickdarmkarzinom gefunden.²⁷

Diese und weitere ausgewählte RPTKs werden in Tabelle 1-2 aufgelistet.

Tab. 1-2	2: Reze	ptor-Protein-	-Tvrosinkinasen	in der	Tumoraenese.*
					i anno gonooo

Kinase	Molekularer Defekt	Krankheit	
erbB1 (EGFR) ^{2,15}	Überexpression,	NSCLC, SCCHN,	
	Amplifikation, Mutation	Glioblastom	
erbB2	Überexpression,	Mamma-, Ovarial-,	
(HER2/NEU) ²⁸	Amplifikation	Bronchial-, Prostata-,	
		Magen-, kolorektale	
		Karzinome,	
		Lebertumore	
IGF1-R ²	Überexpression	Brust-, Prostatakrebs	
VEGFRs,		Brust-, Dickdarm-,	
TIE/TEK ²³		Blasen-, Magen-,	
		Prostatakrebs,	
		Hepatom, u.a.	
PDGFR ^{24,29}	Deregulation, Mutation	CML, Ovarial-,	
		Dickdarmkarzinom,	
		Dermatofibrosarkom,	
		Hypereosinophilie-	
		Syndrom	
EphB4 ²⁷	Deregulation	Brust-, Dickdarmkrebs,	
		kleinzelliges	
		Lungenkarzinom	
SCFR/KIT ²⁹	Mutation	Mastzellleukämie,	
		GIST	

SCFR: Stem Cell Factor Receptor; KIT: c-KIT-Tyrosinkinase; GIST: gastrointestinale Stromatumore.

* Tabelle modifiziert nach Sachsenmaier.²

Die Quellenangaben sind separat für jede Kinase angegeben.

1.1.3 Nicht-Rezeptor-assoziierte Protein-Tyrosinkinasen

Nicht-Rezeptor-assoziierte Protein-Tyrosinkinasen (non-receptor PTKs) sind Proteine, die in der Regel im Cytoplasma, seltener im Zellkern, vorliegen und häufig mit Rezeptoren assoziieren, die selber keine intrinsische Aktivität besitzen (z.B. Cytokinrezeptoren, T-/B-Zell-Rezeptoren). Sie stellen eine Gruppe von mehr als 32 Proteinen in zehn Familien dar, von denen bisher nur ein kleiner Teil in Zusammenhang mit Tumorerkrankungen gebracht wurde.¹⁴

BCR-ABL

Bereits 1960 entdeckten Nowell und Hungerford³⁰ eine Mutation des Chromosoms 22 bei der chronisch-myeloischen Leukämie (CML), das sie als Philadelphia-Chromosom bezeichneten. Diese genetische Veränderung führt zur Expression des BCR-ABL-Gens, das für die 210 kDa BCR-ABL-Tyrosinkinase codiert. Im Gegensatz zur normalen ABL-Tyrosinkinase ist BCR-ABL konstitutiv aktiviert und verursacht neben der CML auch die akute lymphatische Leukämie (ALL).^{2,28,31}

<u>SRC</u>

Die SRC- (Rous Sarcoma Virus Transforming Oncogene) Tyrosinkinase war das erste Onkogen, das vor fast hundert Jahren entdeckt wurde.^{32,33} In einer großen Zahl von soliden Tumoren ist SRC stark exprimiert und aktiviert. Dennoch ist bis heute die Rolle, die es in der menschlichen Krebsentstehung und -entwicklung spielt, nicht geklärt. In gesunden Zellen ist SRC an Proliferation, interzellulären Kontakten und Zellbewegung beteiligt. Bei Aktivierung durch verschiedene Mechanismen, u. a. Stimulation durch Wachstumsfaktoren und Mutationen, kommt es wahrscheinlich zu Vorgängen, die in einem transformierten Phänotyp mit erhöhter Zellproliferation, Invasion und Beweglichkeit, sowie verringerter interzellulärer und Zellmatrix-Adhäsion resultieren. Daher wird eine Beteiligung der SRC-Tyrosinkinase an den Vorgängen, die bei Metastasierung eines Tumors ablaufen, vermutet.³⁴

<u>FAK</u>

Die Focal Adhesion Kinase (FAK) ist eine cytoplasmatische Protein-Tyrosinkinase, deren Funktion in der Regulierung von Zellbewegung und Invasion in andere Gewebe liegt. Die Zellmotilität wird durch extrazelluläre Signale an Integrinen, einer Gruppe von transmembranären Rezeptoren, eingeleitet. Diese verbinden die extrazelluläre Matrix (ECM) mit dem intrazellulären Zytoskelett an Stellen, an denen Interaktionen zwischen Zelle und Substrat stattfinden, sogenannte "focal contacts". Da die Integrine keine eigene katalytische Aktivität besitzen, werden die Signale, die durch ECM-Integrin-Interaktion entstehen, an intrazelluläre Protein-Tyrosinkinasen wie FAK, ABL oder SRC weitergegeben. Die Signalweiterleitung über FAK führt zu einer erhöhten Zellmotilität und Invasion. Überexpression und Aktivierung von FAK in vielen hoch malignen Tumoren weist auf ihre Bedeutung bei der Metastasierung von Karzinomen hin.³⁵

1.2 Proteinkinase-Inhibitoren

Seit der Identifikation der Proteinkinasen als potentielle Zielstrukturen in der Tumortherapie wurde verstärkt an der Entwicklung spezifischer Inhibitoren gearbeitet. Anfängliche Bedenken beruhten darauf, dass den verschiedenen Kinasen ein gemeinsamer Katalyse-Mechanismus zugrunde liegt und die strukturellen Ähnlichkeiten in den aktiven Zentren groß sind. Es wurde daher allgemein angenommen, dass keine selektive Hemmung durch Inhibitoren erreichbar sei. Zudem spielten Kinasen bei vielen physiologischen Prozessen eine große Rolle, so dass mit vielen Nebenwirkungen zu rechnen sei. Nicht zuletzt sei eine kompetitive Bindung von Inhibitoren in der ATP-Bindungstasche bei den hohen intrazellulären ATP-Konzentrationen nur schwer möglich.⁴

Eine verstärkte Suche nach potentiellen Kinase-Inhibitoren zeigte jedoch schon bald, dass eine selektive Hemmung einzelner Kinasen durchaus möglich ist und sowohl *in vitro* als auch *in vivo* antiproliferative Wirkung zeigt. Bestimmte Kinasen sind in einzelnen Tumoren besonders stark exprimiert und bilden so attraktive Targets. Beispielswiese ist Gefitinib (ZD1839; Iressa[®], AstraZeneca) (**6**) ein selektiver reversibler erbB1-Tyrosinkinase-Inhibitor, der in den USA bereits seit 2003 beim Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) zugelassen ist.¹

In jüngerer Zeit entwickelte sich vor allem das Interesse an Substanzen, die verschiedene Kinasen zugleich hemmen. Auf diese Art und Weise konnte in Tierversuchen eine verstärkte antitumorale Wirkung erreicht werden, da in verschiedene Mechanismen der Krebsentstehung und -entwicklung zugleich eingegriffen wurde. Beispielsweise inhibiert ZD6474 (9) zugleich die Proteinkinasen erbB1, VEGFR und PDGFR und greift somit sowohl in die Zellproliferation als auch in die Angiogenese ein.²⁸

Die Inhibition der Proteinkinasen ist durch verschiedene Strategien möglich: Hemmung der Phosphorylierungsaktivität durch kompetitive oder irreversible Bindung eines kleinmolekularen Hemmstoffs in der ATP-Bindungstasche, Unterbrechung der Signaltransduktion durch Bindung eines monoklonalen Antikörpers (entweder an den Rezeptor selbst oder an seinen Liganden), Downregulation der Kinase-Genexpression durch Antisense-Oligonucleotide oder durch Eingriffe in die RNA.¹

Ein Überblick über die verschiedenen Proteinkinase-Inhibitoren und ihren Status in der klinischen Entwicklung wird in Tabelle 1-3 (auf S.28 ff.) gegeben.

1.2.1 Kleinmolekulare Proteinkinase-Inhibitoren

Kleinmolekulare Proteinkinase-Inhibitoren sind Wirkstoffmoleküle, die entweder kompetitiv oder irreversibel antagonistisch an der ATP-Bindungsstelle der Kinase binden. Da dieser Wirkort im cytosolischen Bereich der Zellen liegt, muss der Inhibitor die Phospholipidmembran durchdringen. Der Vorteil der kleinmolekularen Proteinkinase-Inhibitoren im Vergleich zu Peptiden und Proteinen besteht in der Möglichkeit, entsprechende Leitstrukturen im Hinblick auf ihre Membrangängigkeit zu optimieren und damit ihre orale Bioverfügbarkeit zu gewährleisten.

1.2.1.1 Pyrimidin-Derivate

Imatinib (Glivec®)

Imatinib (STI571; Glivec[®], Novartis Pharma) (**1**) ist ein 2-Phenylaminopyrimidin-Derivat, dessen Löslichkeit durch Einführung der *N*-Methylpiperazingruppe verbessert wurde. Dies hatte zugleich eine Wirkungssteigerung zur Folge, da diese Struktur durch Wasserstoffbrückenbindungen stark mit der ATP-Bindungstasche interagiert.³¹

Mit Imatinib wurde 2001 der erste Proteinkinase-Inhibitor für die Behandlung von CML (chronisch-myeloische Leukämie) und GIST (gastrointestinale Stromatumore) von der FDA zugelassen. Bereits im Jahr 2003 erreichte es mit einem Jahresumsatz von 1,128 Milliarden US-Dollar einen "Blockbuster"-Status in den USA.¹ Imatinib hemmt die BCR-ABL-Tyrosinkinase in submikromolaren Konzentrationen und ist somit für den Einsatz bei Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (BCR-ABL)-positiver (Ph⁺) CML geeignet. Zusätzlich hemmt Imatinib die PDGFR-, die Stem Cell Factor (SCF)- sowie die c-KIT-Tyrosinkinase und ist für die Behandlung KIT-(CD 117)-positiver nicht reserzierbarer und/oder metastasierter maligner GIST bei Erwachsenen zugelassen.³⁶



15

1

BIBX1382BS

BIBX1382BS (Boehringer Ingelheim) (**2**) ist ein Pyrimidino[5,4-*d*]pyrimidin-Derivat, das selektiv die erbB1-Tyrosinkinase in submikromolaren Konzentrationen inhibiert. Ein hoher First-Pass-Effekt verhindert jedoch eine gute orale Bioverfügbarkeit.^{37,38}



PD180970

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine sind vielversprechende Wirkstoffe bei Imatinibresistenter CML. Sie werden als "ABL-Kinase-Inhibitoren der 2. Generation" bezeichnet. PD180970 (**3**) hemmt bereits in geringen Konzentrationen Mutanten der BCR-ABL, die auf Imatinib (Glivec[®]) nicht ansprechen.^{39,40} Die schlechte Löslichkeit der Substanz macht jedoch weitere Entwicklungen notwendig.



3

<u>PKI-166</u>

PKI-166 (CGP59326; Novartis Pharma) (**4**) ist ein Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Derivat, das reversibel sowohl erbB1 als auch erbB2 inhibiert. Es befindet sich in klinischen Studien der Phasen I und II.^{15,38}



1.2.1.2 Anilinochinazolin-Derivate

Die Gruppe der Anilinochinazolin-Derivate verfügt über eine enge strukturelle Verwandtschaft mit den Pyrimidin-Derivaten. Sie zeigen daher ein ähnliches Wirkprofil und hemmen in der Regel Enzyme der HER-Familie.

Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (Iressa®)

Erlotinib (OSI-774; Tarceva[®], Roche, Genentech, Inc. und OSI Pharmaceuticals, Inc.) (**5**) und Gefitinib (ZD1839; Iressa[®], AstraZeneca) (**6**) sind Anilinochinazolin-Derivate mit reversibler erbB1-Tyrosinkinaseantagonistischer Aktivität. Sie sind in den USA bereits seit November 2004 bzw. Mai 2003 beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) zugelassen. Besonders gute Ergebnisse zeigen sie in Kombination mit Chemo- und Strahlentherapie, da sie die Apoptose-Induktion um das doppelte bis dreieinhalbfache erhöhen.⁴¹ Wie AstraZeneca im Dezember 2004 mitteilte, konnte jedoch in einer Placebo-kontrollierten Phase III-Studie mit 1692 Patienten trotz statistisch signifikantem Ansprechen der Tumore auf Gefitinib keine überlebensverlängernde Wirkung festgestellt werden. Damit ist eine EU-Zulassung für Iressa[®] derzeit nicht möglich, zudem wurde die FDA-Zulassung beschränkt. Erlotinib und Gefitinib befinden sich momentan in verschiedenen klinischen Phasen zur Anwendung bei diversen Tumoren, unter anderem beim Plattenepithelkarzinom im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich (SCCHN), beim kolorektalen Karzinom (CRC), beim Pankreas- und Mammakarzinom und bei verschiedenen anderen Tumoren.^{15,42,43}



Canertinib

Canertinib (CI-1033; Pfizer) (**7**) ist ebenfalls ein oral verfügbares Anilinochinazolin-Derivat mit antagonistischer Wirkung gegen alle vier HER-Tyrosinkinasen. Dabei kommt es durch Bindung des Inhibitors in die ATP-Bindungstasche zur Alkylierung von Cystein im aktiven Zentrum der Kinasen und somit zur irreversiblen Inaktivierung der Rezeptoren.^{44,45} Canertinib befindet sich momentan in klinischen Studien der Phase II.



Lapatinib und ZD6474

Zur Gruppe der Anilinochinazoline gehören des Weiteren Lapatinib (GW572016; GlaxoSmithKline) (**8**) und ZD6474 (AstraZeneca) (**9**). Sie befinden sich in unterschiedlichen klinischen Phasen und hemmen verschiedene Kinasen der HER- und VEGFR-Familien.^{1,28,46}



1.2.1.3 6,7-Disubstituierte Anilinochinolin-3-carbonitrile

Ausgehend von der Gruppe der Anilinochinazolin-Derivate (s. Kapitel 1.2.1.2) entwickelte eine Forschungsgruppe der Firma Wyeth neue Anilinochinolin-Derivate⁴⁷, von denen einige sehr gute biologische Aktivitäten zeigen (**10**, **11**, **12**). Die Einführung eines Michael-Akzeptors an C-6, wie bereits in Canertinib, bewirkte eine irreversible kovalente Bindung des Inhibitors an Serin im aktiven Zentrum des Zielenzyms. Um die Wasserlöslichkeit zu erhöhen, wurde an dieser Stelle eine Dialkylamino-Gruppe eingeführt, was zusätzlich die Bindungsgeschwindigkeit der Sulfhydryl-Gruppe des Enzyms an den Michael-Akzeptor erhöhte.

20

Mit EKB569 (Wyeth-Ayerst) (**12**) wurde ein irreversibler Inhibitor für erbB1 und erbB2 gefunden, der eine ausgezeichnete orale Bioverfügbarkeit zeigt und sich derzeit in klinischen Studien der Phasen I und II befindet.⁴⁷





12

1.2.1.4 Phthalazin-Derivat Vatalanib (PTK787/ZK 222584)

Eine strukturelle Verwandtschaft zu den oben genannten Wirkstoffgruppen zeigt ebenfalls das Phthalazin-Derivat Vatalanib (PTK787/ZK 222584; Novartis Pharma/Schering) (**13**). Als potenter Inhibitor der VEGFR1- und -2-, PDGFR-β-, c-KIT- und c-Fms-Tyrosinkinase hemmt diese Substanz die Tumorangiogenese und ist derzeit in Phase III beim kolorektalen Karzinom (CRC) sowie in Phase II für die Anwendung beim myelodysplastischen Syndrom (MDL). PTK787/ZK 222584 zeigt eine sehr gute orale Bioverfügbarkeit sowie eine gute Verträglichkeit.^{1,22}



13

1.2.1.5 Staurosporin

Staurosporin (**14**) ist ein Naturstoff, der aus *Streptomyces staurosporeus* gewonnen wird. Als unselektiver kompetitiver ATP-Antagonist hemmt Staurosporin viele Proteinkinasen, vor allem die Serin-/Threonin-Kinase PKC und verschiedene CDKs.^{6,48} Aufgrund ihrer Toxizität findet die Substanz jedoch in der Therapie keinen Einsatz.⁴⁹



14

1.2.1.6 Indolinone

In Anlehnung an die Struktur des Staurosporins (**14**) entwickelte in den 1990er Jahren die Firma Sugen/Pharmacia Wirkstoffe mit einem Indolinon-Grundgerüst, die VEGFR-inhibitorische Wirkung zeigten.^{50,51} Die erste Substanz, die in klinischen Studien untersucht wurde, war SU5416 (Semaxanib) (**15a**). Sie zeigt eine selektive und potente VEGFR2-inhibitorische Wirkung. Die Weiterentwicklung dieser Verbindung, SU6668 (**15b**), verfügt über etwas bessere pharmakokinetische Eigenschaften. Zudem hemmt sie neben VEGFR2 auch die PDGFR- β -und Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1)-Tyrosinkinasen. Sowohl SU5416 als auch SU6668 konnten aufgrund ihrer vergleichs-
weise schlechten pharmakokinetischen Eigenschaften nicht in klinischen Studien überzeugen. Die neueste Substanz aus dieser Reihe, SU11248 (**15c**), hemmt die Kinasen PDGFR- α , PDGFR- β , VEGFR2, KIT und Flt-3. *In vivo* zeigte die Verbindung bisher gute Ergebnisse beim Nierenzellkarzinom sowie bei Imatinib-resistenten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST).^{20,23,39}



1.2.1.7 Dianilinophthalimide

Das Staurosporin-Grundgerüst veranlasste die Firma Ciba-Geigy in den 1990er Jahren, eine Reihe von Dianilinophthalimid-Verbindungen, die gute selektive erbB1-inhibitorische Wirkungen zeigen, zu entwickeln. Unter diesen weist Verbindung **16a** gute *in vivo* Antitumor-Eigenschaften auf.⁴⁸



16a R = H **16b** R = F

1.2.1.8 Flavopiridol

Das Flavonoidderivat Flavopiridol (HMR-1275; Sanofi-Aventis) (**17**) ist ein potenter Inhibitor der CDK1, CDK2 und CDK4.⁶ Es befindet sich seit einiger Zeit in klinischen Studien, die teilweise eine schwache Aktivität der Substanz als Monotherapeutikum zeigen. Weitere Studien in Kombination mit Chemotherapeutika sind nötig, um den therapeutischen Nutzen von Flavopiridol abschätzen zu können.⁵²



17

1.2.1.9 Paullone

Paullone sind annellierte Benzazepin-2-one mit sehr guten CDKinhibitorischen Eigenschaften. Ihr bekanntester Vertreter, das Alsterpaullon (**18**), hemmt CDK1, CDK2, CDK5 und GSK-3β.⁵³ Aufgrund seiner sehr schlechten Wasserlöslichkeit wurden Polyethylenglycol-(PEG)-Prodrugs dieser Substanz entwickelt, von denen bei intraperitonealer Gabe das 20 kDa-Derivat NSC 726142 (**18a**) gegenüber der intravenösen Gabe eine relative Bioverfügbarkeit des freigesetzten Alsterpaullons von 99% aufweist, während das analoge 40 kDa-Derivat NSC 723779 (**18b**) immerhin noch zu 46% bioverfügbar ist.⁵⁴



18



 $PEG = -(O-CH_2-CH_2-O)_n$ **18a** MW: 20kDa **18b** MW: 40kDa

1.2.2 Monoklonale Antikörper

Um Proteinkinasen zu inhibieren, werden monoklonale Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne der Tyrosinkinase-Rezeptoren oder gegen deren Liganden eingesetzt. Eine ganze Reihe von Antikörpern befinden sich derzeit in klinischen Studien.55 Cetuximab (IMC-C225, Erbitux[®]; Merck/ImClone/Bristol-Myers Squibb), seit 2004 in der EU und den USA zugelassen, ist ein Antikörper gegen den Epidermal Growth Factor Receptor 1 (erbB1, EGFR).¹ Panitumumab (ABX-EGF[®]; Amgen/Abgenix) ist ebenfalls ein erbB1-Antikörper, der sich derzeit in Phase II-Studien befindet und besser verträglich zu sein scheint, da er ein voll humanisierter monoklonaler Antikörper ist.¹ Trastuzumab (Herceptin®, Genentech/Roche), ebenfalls ein humanisierter monoklonaler Antikörper, ist für die Behandlung des erbB2-überexprimierenden Mammakarzinoms zugelassen.²⁸ Im Gegensatz zu den erstgenannten ist Bevacizumab (Avastin[®], Genentech) ein Antikörper, der nicht am Rezeptor angreift, sondern dessen Liganden, den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) abfängt und so in die Tumorangiogenese eingreift.56

1.2.3 Antisense-Oligonucleotide

Die Resistenz von Tumoren gegenüber Chemotherapie und Bestrahlung kann in vielen Fällen auf eine Reduktion der Apoptose zurückgeführt werden. Ursache hierfür ist häufig die Überexpression eines bestimmten Proteins, das eine antiapoptotische Wirkung besitzt. Um die Expression dieses Proteins zu hemmen, werden kurze Nucleotid-Sequenzen eingesetzt, die komplementär zur codierenden Sequenz des entsprechenden Gens sind. Damit ist die intrazelluläre Synthese des Proteins nicht mehr möglich. Mehrere Wirkstoffe befinden sich in präklinischer und klinischer Entwicklung. Das bcl-2Antisense-Oligonukleotid Oblimersen (Genasense[®]) befindet sich in präklinischer Testung⁵⁷ und mehrere Substanzen der Firma ISIS Pharmaceuticals in Phase II und III.⁴

Inhibitor		Ziel	erbB1	erbB2	VEGFR1	VEGFR2	PDGFRβ	Andere	Andere	Klin. Phase
I. Kleinmole- kulare Wirkstoffe										
Imatinib (Glivec ^{®)1,38}	~	BCR-ABL					0.1	BCR-ABL: 0.025	KIT: 0.1	Zugel.
BIBX 1382BS ³⁷	7	erbB1	0.003	3.4		>10				_
PD180970 ⁴⁰	ю	ABL						ABL: 0.033- 0.048 *		Präklin.
PKI-166 ⁴⁶	4	erbB1/2	0.025	0.01						I/I
Erlotinib (Tarceva ^{®)1,46}	5	erbB1	0.002	0.35	0.6	0.6				III (USA zugel.)
Gefitinib (Iressa ^{®)46}	9	erbB1	0.033	>3.7	>100	>3.7				III (USA zugel.)**
Canertinib ^{38,46}	7	erbB1-4	0.0014	0.0009				erbB3: 0.014	erbB4: 0.010	=
Lapatinib ⁴⁶	œ	erbB1/2	0.008	0.008						_

<u>Tab. 1-3:</u> Proteinkinase-Inhibitoren und ihre Aktivität (IC₅₀ in μM)

			1	1						
Inhibitor		Ziel	erbB1	erbB2	VEGFR1	VEGFR2	ρυσεκβ	Andere	Andere	Klin. Phase
ZD6474 ^{1,28}	6	VEGFR	0.5			0.04	1.1	VEGFR3:	FGFR1:	I/I
		erbB1 PDGFR						0.11	3.6	
EKB569 ^{46,47}	12	erbB1	0.039	1.255						/
Carbonitril 1 ⁴⁷	10	erbB1/2	0.09	0.18						
Carbonitril 2 ⁴⁷	11	erbB1	0.65	1.95						
Vatalanib (РТК787) ^{1,28}	13	VEGFR	>10		0.077	0.037	0.58	KIT: 0.73		/
Staurosporin ⁶	14	Unselektiv: PKCs + CDKs						PKCα: 0.0025	CDK1: 0.006	
SU5416 (Semaxanib) ⁵⁸	15a	VEGFR2				1.04 ± 0.53				
SU6668 ^{28,59}	15b	VEGFR2 FGFR PDGFR-β				2.1	0.008	FGFR1: 1.2		=

<u>Tab. 1-3:</u> Proteinkinase-Inhibitoren und ihre Aktivität (IC₅₀ in μM)

Inhibitor		Ziel	erbB1	erbB2	VEGFR1	VEGFR2	PDGFRβ	Andere	Andere	Klin. Phase
SU11248 ^{1,59}	15c	VEGFR	8.9		KIT: 0.01	0.009	0.008	FGFR1: 0.7	Flt-3: 0.25	≡
Dianilino-	16a	erbB1	0.3						C7.0	
phthalimid 1 ⁴⁸										
Dianilino-	16b	erbB1	0.7							
phthalimid 2 ⁴⁸										
Flavopiridol ^{4,6}	17	CDK1, 2, 4					CDK1:	CDK2:	CDK4:	_
							0.100	0.220	0.400	
Alsterpaullon ⁶	18	CDK1, 2, 5					CDK1:	CDK2:	CDK5:	Präklin.
							0.035	0.015	0.040	
II. Monoklonale										
Antikörper										
Cetuximab (Erbitux ^{®)1}		erbB1								Zugel.
Panitumumab (ABX-EGF ^{®)1}		erbB1								Ξ

<u>Tab. 1-3:</u> Proteinkinase-Inhibitoren und ihre Aktivität (IC₅₀ in μM)

		5							
Inhibitor	Ziel	erbB1	erbB2	VEGFR1	VEGFR2	PDGFRβ	Andere	Andere	Klin. Phase
Trastuzumab (Herceptin [®]) ^{4,28}	erbB2								Zugel.
Bevacizumab (Avastin ^{®)56}	VEGF								
III. Antisense Oligo- nukleotide									
Oblimersen (Genasense [®]) ⁵⁷	bcl-2								Präklin.
ISIS-3521 ⁴	ΡΚΟα								Ξ
Die angegebenen W ⁽ Werte, die aus versch ATP-Konzentration).	erte sind IC ₅₀ -Werte (K niedenen Messungen s	onzentratic tammen, k	n des Inhil önnen auf	bitors in µM, grund versch	bei der eine riedener Ver	Enzym-Hemm suchsparamet	nung von 50% st er variieren (bsp	tattfindet). wv. Aktivität c	der Enzyme,

Tab. 1-3: Proteinkinase-Inhibitoren und ihre Aktivität (ICEn in uM)

Die Werte stammen aus unterschiedlichen Quellen, die am jeweiligen Inhibitor angegeben sind.

Zellen ohne Eintragungen bedeuten, dass die Daten nicht verfügbar sind.

* PD180970 ist gegen verschiedene Mutanten der ABL-Kinase (Y253F, E255K, A380T, H396P) aktiv, bei denen Imatinib keine Wirkung zeigt. ** FDA-Zulassung für Iressa® ist beschränkt (evt. Rückzug der FDA-Zulassung).

1.3 Ziel der Arbeit

Im High-Throughput-Screening der Firma ProQinase wurde die von Zeng⁶⁰ synthetisierte Verbindung **19** als Substanz mit interessantem Wirkprofil identifiziert. Sie hemmt die Proteinkinasen IGF1-R, TIE2 und SRC, die in unterschiedlichen Phasen der Tumorentstehung eine Rolle spielen. Die Angiogenese wird durch TIE2 beeinflusst, das Survival durch IGF1-R und die Metastasierung durch SRC. (vgl. Kapitel 1.1)



Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten ausgehend von dieser Struktur neue Verbindungen mit potentieller Proteinkinase-inhibitorischer Aktivität synthetisiert werden. Die neuen Derivate sollten Aufschluss über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen geben, sowie eine verbesserte Hemmwirkung besitzen. **19** wurde als Leitstruktur angesehen und nach den klassischen Methoden der Arzneistoffentwicklung abgewandelt.

1.3.1 Leitstruktur-Suche und Optimierung

Eine Substanz eignet sich als Leitstruktur, wenn sie eine biologische Wirkung aufweist, aber aufgrund geringer Wirkstärke, Toxizität, schlechter Bioverfügbarkeit, ungünstiger physikochemischer Eigenschaften und/oder schlechten Selektivitätsprofils weiterentwickelt werden muss. Durch gezielte chemische Veränderungen werden Analoga hergestellt, von denen beispielsweise die Wirkstärke, Selektivität oder andere Eigenschaften diejenigen der Leitstruktur übertreffen. Ziel ist die Optimierung aller relevanten Eigenschaften bis hin zum fertigen Wirkstöff für die Therapie.

In früherer Zeit dienten natürlich vorkommende Verbindungen wie Pflanzeninhaltsstoffe, tierische Gifte, mikrobielle oder körpereigene Substanzen als Leitstrukturen. Beispielsweise stellte Penicillin G, das aus dem Schimmelpilz Penicillium notatum isoliert wurde, die Leitsubstanz für die Entwicklung der β-Lactam-Antibiotika dar. Beim Screening großer Substanzbibliotheken aus sowohl natürlichen als auch synthetischen Verbindungen an Tiermodellen und später in vitro-Testsystemen konnten viele Leitstrukturen entdeckt werden. Allerdings führten der hohe Aufwand und die kostenintensive Forschung zu verhältnismäßig geringem Erfolg, so dass in jüngerer Zeit neue Strategien in der Arzneimittelforschung verfolgt werden. Vor allem die Identifikation therapeutisch relevanter Proteine spielt hierbei eine große Rolle. Ist ihre dreidimensionale Struktur einmal aufgeklärt, können sowohl am Computer als auch chemisch, ausgehend von ihrem natürlichen Substrat, gezielt neue Leitstrukturen entwickelt werden, die mit hoher Affinität an dieses Protein binden.^{61,62} Ihre Weiterentwicklungen sollen zu Verbindungen mit Eigenschaften führen, die eine gute in vivo-Wirksamkeit erwarten lassen. Kriterien hierfür wurden 1997 von Lipinski in dessen "Rule of Five" definiert⁶³, die beschreiben, welche Eigenschaften ein Molekül aufweisen muss, um als peroral applizierbarer Arzneistoff geeignet zu sein (molare Masse ≤ 500 Da; Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient MlogP \leq 5; Anzahl der Wasserstoffbrückendonoren \leq 5; Anzahl der

Wasserstoffbrückenakzeptoren (O-, N-Atome) \leq 10). Eine Leitstruktur darf demzufolge keine zu große molare Masse aufweisen, da Strukturabwandlungen meist durch Einführung neuer Gruppen, die die molare Masse erhöhen, erreicht werden.

1.3.2 Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollten Strukturmodifikationen an der Leitstruktur **19**, die in drei Fragmente einteilbar ist, durchgeführt werden:



Verknüpfende Kette K

19

Modifikationen der verknüpfenden Kette K

Die Alkylkette **K**, die beide aromatische Fragmente verbindet, sollte durch Entfernen beziehungsweise Einfügen von Methylengruppen verkürzt oder verlängert werden. Darüber hinaus sollten einzelne oder mehrere Methylengruppen der Kette durch Heteroatome ersetzt werden. Hierbei wurde auch auf den praktischen Gesichtspunkt einer möglichst einfachen Zugänglichkeit der Strukturen geachtet. In diesem Zusammenhang war die Einführung von Stickstoffatomen sowie von Sauerstoffatomen in Form von Etherbrücken geplant. (Beispiel: Zielstruktur **20a**)



Modifikationen der Phthalimid-Struktur P

Das Phthalimid-Fragment **P** sollte durch analoge Ringstrukturen ersetzt werden. Vorgesehen waren hierbei 4-Aminophthalimid (**21**), 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid (**22**), Succinimid (**23**) und 2-Sulfobenzoesäureimid (**24**), die ebenfalls über ihren Imid-Stickstoff an die Kette **K** angeknüpft werden sollten.



Des Weiteren sollte eine Reihe von Derivaten synthetisiert werden, bei denen das Phthalimid-Fragment **P** nicht vorhanden ist. Verschiedene lipophile Reste sollten an das Benzazepindion-Fragment **B** gebunden werden; zum einen lineare Alkylketten, zum anderen verschiedene Arylreste. Diese sollten mittels Palladium-katalysierter C,C-Kupplungsreaktionen an die Iod-substituierten heterocyclischen Fragmente **B** gebunden werden. Beispiele für solche Zielstrukturen stellen **25b** und **26a** dar.



Modifikationen des Benzazepin-2,5-dion-Fragmentes B

Das Benzazepin-2,5-dion-Fragment **B** sollte strukturell vereinfacht oder durch Heterocyclen ersetzt werden, um eine möglichst große Anzahl verwandter Verbindungen in wenigen einfachen Syntheseschritten zugänglich zu machen. Es waren Analoga geplant, bei denen der Azepino-Anelland auf eine Carbamoylgruppe reduziert ist (vgl. Zielstruktur **27f**). Bei anderen Strukturen sollte zusätzlich eine Carbonsäureester-Struktur vorhanden sein (vgl. Zielstruktur **28**).



27f



Als Heterocyclen, die das Benzazepindion-Fragment **B** ersetzen sollten, wurden verschiedene Chinazolinon-Derivate eingesetzt. Sie wiesen eine Ähnlichkeit zu den bekannten Anilinochinazolin-Strukturen der Proteinkinase-Inhibitoren Erlotinib (**5**), Gefitinib (**6**), Canertinib (**7**), Lapatinib (**8**) und ZD6474 (**9**) (vgl. Kapitel 1.2.1.2) auf und sind zudem leicht zugänglich und modifizierbar. Bereits in früheren Publikationen wurden Chinazolinverbindungen als Inhibitoren verschiedener Proteinkinasen (bspw. CDKs, erbB1) beschrieben, wo sie durch kompetitive Bindung an der ATP-Bindungsstelle der Enzyme ihre hemmende Wirkung entfalten.^{64,65} Geplant war unter anderem die Synthese und Kupplung folgender Chinazolinon-Derivate:



Polymergestützte Synthese

Das Fragment **B** sollte im Rahmen polymergestützter Synthesestrategien an festen Trägerpartikeln aufgebaut werden. Besondere Diversitätsmöglichkeiten in der kombinatorischen Chemie bieten sogenannte Triazen-Linker, wie sie von Bräse⁶⁶ entwickelt wurden. Diazoniumsalze werden an Harze gekoppelt, die mit sekundären Aminen funktionalisiert sind. Nach Durchführung der Synthesen am immobilisierten Molekül wird dieses wieder abgespalten. Der Vorteil von Triazen-Linkern liegt in ihrer Beständigkeit gegenüber vielen Reagenzien und drastischen Reaktionsbedingungen. Ferner sind bei Abspaltung der Verbindung zusätzliche Diversitätselemente einführbar.⁶⁶ (Schema 1-1)

Schema 1-1:



38

In Modellreaktionen sollten zunächst niedermolekulare Triazen-Verbindungen aus dem Benzazepindion-Fragment **B** und dessen Vorstufen synthetisiert werden. Diese Reaktionen sollten anschließend auf die feste Phase übertragen werden.

Rachid et al.^{67,68} berichteten 2003 von so genannten "Kombi-Triazenen", die aus einer Grundstruktur mit Proteinkinase-inhibitorischer Aktivität und aus einem Triazenrest mit DNA-alkylierenden Eigenschaften bestehen. Ziel dieser Verbindungen ist es, zunächst als komplettes Molekül die enzymhemmende Wirkung zu entfalten und anschließend durch Hydrolyse in einen weiteren (noch potenteren) Proteinkinase-Inhibitor und ein DNA-alkylierendes Triazen-Fragment zu zerfallen. Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte eine Auswahl der als Modellsubstanzen synthetisierten niedermolekularen Triazen-Verbindungen auf Wachstumshemmung an Tumorzellen geprüft werden. Eine dieser Strukturen ist Verbindung **32a**.



"Schlüsselverbindung" 7-Amino-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion

Als eine Schlüsselverbindung zur Anknüpfung sowohl der Triazene als auch des Phthalimid-Kette-Fragmentes **P-K** über ein Stickstoffatom an das Benzazepindion **B** sollte schließlich das bisher unbekannte 7-Amino-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33a**) zugänglich gemacht werden. Diese Substanz war nicht nur als Synthese-Zwischenstufe von Interesse, sondern auch aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu der von Petit et al.⁶⁹ gefundenen Verbindung JLK 6 (**34**), einem Hemmstoff der γ-Sekretase, die eine Zielstruktur bei der Alzheimer-Therapie darstellt. Ein charakteristischer histologischer Befund bei Alzheimer-Patienten sind Protein-Ablagerungen im Gehirn. In den Nervenzellen werden Alzheimer-Fibrillen beobachtet, während extrazellulär so genannte "senile Plaques" gefunden werden. Letztere bestehen aus Amyloid β-Peptiden, die durch proteolytische Spaltung aus dem Aβ precursor protein (βAPP) hervorgehen. Eines der Schlüsselenzyme bei der Bildung des Amyloid β-Peptides ist die γ-Sekretase, deren Hemmung einen hoffnungsvollen neuen Therapieansatz in der Behandlung des *Morbus Alzheimer* darstellt.⁷⁰



2 Synthese

2.1 Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Einen Schwerpunkt dieser Arbeit bildet die Darstellung einer Reihe von Derivaten mittels Palladium-katalysierter Synthesen. In verschiedenen Kreuzkupplungsreaktionen sollten olefinische Reste in einer Hydroborierungs-Kupplungs-Sequenz⁷¹ an aromatische Grundkörper gebunden werden. Auch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung von aromatischen Resten an den aromatischen Grundkörper mittels der von Miyaura, Yanagi und Suzuki⁷² entwickelten Kreuzkupplungsreaktion wurde angestrebt. Bei diesen Synthesen kommen halogenierte Arene zum Einsatz, so dass zunächst Iod-substituierte aromatische Verbindungen synthetisiert wurden.

2.1.1 Edukte für Palladium-katalysierte Reaktionen

2.1.1.1 Synthese von 7-lodbenzazepin-2,5-dion

Zur Knüpfung von C,C-Bindungen an das Fragment **B** der Leitstruktur **19** (s. Kapitel 1.3) wurde zunächst 7-lod-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33b**) dargestellt. Die Synthese dieser Verbindung wurde nach einer von Kunick et al.⁷³ beschriebenen und von Xie⁷⁴ modifizierten Methode durchgeführt. Im ersten Schritt wurde 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**35**) mit lodethan zu 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) umgesetzt. Dieses bildete beim Erhitzen unter Rückfluss mit Bernsteinsäureethylesterchlorid (**37**) in Toluen und Pyridin das Amid **38a**. (Schema 2-1)

Schema 2-1:



In einer nachfolgenden, durch Kaliumhydrid katalysierten Dieckmann-Cyclisierung wurde das Amid **38a** zum Benzazepin-Derivat **39a** umgesetzt. Eine erstmalig durch Kunick⁷⁵ beschriebene Dealkoxycarbonylierung, die in wasserhaltigem Dimethylsulfoxid durchgeführt wird, resultierte im gewünschten 7-lod-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33b**). (Schema 2-2)

Schema 2-2:



38a

39a



33b

2.1.1.2 Synthese von 6-lodchinazolin-4-on-Verbindungen

In der Literatur sind viele verschiedene Zugänge zu Derivaten mit dem heterocyclischen Ringsystem Chinazolin-4(*3H*)-on (**40**) beschrieben.



Der Ringschluss von N-acylierten Anthranilsäureester-Derivaten **41** wurde mit Hilfe von primären Aminen **42** analog Schema 2-3 angestrebt. Diese Methode wurde bereits 1987 in einer Patentschrift⁷⁶ vorgestellt.

<u>Schema 2-3:</u> Angestrebter Ringschluss zum Chinazolinon nach einer Methode von Sekiya et al.⁷⁶



Die hierfür benötigten Amide **41a-d** wurden nach einer von Le Bihan et al.⁷⁷ beschriebenen Methode gemäß Schema 2-4 aus 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) und den entsprechenden Säurechloriden **43a-d** dargestellt. Die Synthese von 2-Acetylamino-5-iodbenzoesäureethylester (**41e**) wurde nach Ukita et al.⁷⁸ bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid in Dichlormethan durchgeführt. (Schema 2-5)

Schema 2-4:



Schema 2-5:



Die anschließende Umsetzung der Amide **41a-e** mit verschiedenen primären Aminen (Benzylamin, 4-Methoxybenzylamin, Anilin, 3-Chloranilin) verlief hingegen nicht erfolgreich. Sowohl beim direkten Schmelzen der beiden Komponenten als auch beim Einsatz diverser Lösungsmittel konnte keine Reaktion zu den verschiedenen gewünschten Chinazolinonen erreicht werden. Beispielsweise konnte bei der Umsetzung von **41e** mit Benzylamin, 4-Methoxybenzylamin und 3-Chloranilin keine Produktbildung, teilweise jedoch das unveränderte Edukt oder eine Zersetzung des Eduktes beobachtet werden. (Schema 2-6)

Schema 2-6:



40c

Da die vorstehende Synthese nicht den gewünschten Erfolg brachte, erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche nach weiteren Methoden zur Darstellung des Chinazolinon-Grundkörpers. Die Literatur gibt Aufschluss über eine Vielzahl anderer Synthese-Strategien, von denen hier einige exemplarisch aufgeführt werden:

Von Niementowski beschreibt bereits 1895⁷⁹ die Bildung von "δ-Oxychinazolinderivaten" beim Zusammenschmelzen äquimolarer Mengen 4-Methylanthranilsäure (**44**) und Acetamid (**45**) bei 180 °C (Schema 2-7). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts beobachten Bogert und Gotthelf⁸⁰⁻⁸³ das Entstehen von "Alkyl-ketodihydrochinazolinen" beim gemeinsamen Erhitzen unter erhöhtem Druck von Acetylanthranilsäure (**47**) mit verschiedenen Alkyl- und Aryl-Nitrilen, bzw. von Acetylanthranilnitril (**48**) mit Essigsäure (Schema 2-8). Beide Verfahren erfordern jedoch recht drastische Bedingungen und liefern oft schlechte Ausbeuten.

<u>Schema 2-7:</u> Bildung von "δ-Oxychinazolinderivaten" nach von Niementowski⁷⁹



<u>Schema 2-8:</u> Synthese von "Alkyl-ketodihydrochinazolinen" nach Bogert und Gotthelf⁸⁰⁻⁸³



Von Connolly und Guiry⁸⁴ sowie von Couture et al.⁸⁵ entwickelte Methoden gehen ebenfalls von Nitrilen **51** aus. Während die erste Gruppe zunächst Imidat-Hydrochloride **52** bildet, die sie dann mit Anthranilsäure umsetzt (Schema 2-9), bringt letztere Gruppe (hetero)aromatische und aliphatische Nitrile **51** mit Lithium-Derivaten **55** von *N*,*N*-Diethylanthranilamid (**54**) zur Reaktion. (Schema 2-10)

Schema 2-9: Synthese von Chinazolinonen nach Connolly und Guiry⁸⁴





Schema 2-10: Synthese von Chinazolinonen nach Couture et al.85

LDA: Lithiumdiisopropylamid

Weitere in der Literatur beschriebene Synthesen für das Chinazolinon-Grundgerüst schließen eine intramolekulare Aza-Wittig-Reaktion⁸⁶ sowie die Cyclisierung von Isocyanaten **57** mit N-AryInitriliumsalzen **56**⁸⁷ (Schema 2-11) ein. <u>Schema 2-11:</u> Cyclisierung von Isocyanaten mit N-Arylnitriliumsalzen nach Al-Talib⁸⁷



Zur Synthese des Chinazolinongerüsts finden sich in der Literatur auch eine ganze Reihe von Festphasen-Reaktionen. Yang und Kaplan⁸⁸ setzen an Merrifield-Harz gekoppelte Isothioharnstoff-Derivate mit Isatosäureanhydrid um; Mayer et al.⁸⁹ berichten von der Umsetzung eines Harz-gebundenen Anthranilamids mit Aldehyden und anschließender Oxidation der annellierten Verbindungen. Makino et al.⁹⁰ umgehen die späte Oxidation durch den Einsatz von Triethyl- und Trimethylorthoformiatverbindungen als höher oxidierte Reagenzien in Essigsäure und *N*-Methylpyrrolidon bei leicht erhöhten Temperaturen. So sind auch leicht oxidierbare Chinazolinon-Verbindungen zugänglich. Der Einsatz einer Trimethyl- oder Triethylorthoformiat-Verbindung als cyclisierendes Agens wird auch in anderen Veröffentlichungen beschrieben.^{91,92}

Beispielsweise führen Dabiri et al.⁹³ 2004 eine Eintopf-Reaktion von Isatosäureanhydrid (**59**) mit primären Aminen **42** und Orthoestern **60** in Gegenwart katalytischer Mengen Toluensulfonsäure sowohl unter Rückfluss als auch unter Einwirkung von Mikrowellen durch. (Schema 2-12)

Schema 2-12: Synthese von Chinazolinonen nach Dabiri et al.⁹³



Methode A: Isatosäureanhydrid 8 mmol; Amin 10 mmol; Orthoester 2 ml; p-Toluensulfonsäure (5 mol%); Rückfluss in Ethanol; 5 h.

Auch Yadav und Reddy⁹⁴ beschreiben eine Mikrowellen-unterstützte, Lösungsmittel-freie Synthese des Chinazolinon-Grundkörpers **62** aus Isatosäureanhydrid (**59**) und verschiedenen Lactamen **61** (Schema 2-13).

Schema 2-13: Synthese von Chinazolinonen nach Yadav und Reddy⁹⁴



Methode B: Isatosäureanhydrid 8 mmol; Amin 10 mmol; Orthoester 2 ml; p-Toluensulfonsäure (5 mol%); Mikrowelle: 210 Watt / 3 min, dann 385 Watt / 3 min.

Besonders häufig wird in der Literatur die Bildung von Chinazolinonen aus Benzoxazinonen und primären Aminen aufgeführt.⁹⁵⁻¹⁰¹ Da die Durchführung dieser Reaktionen unkompliziert ist, wurde die Darstellung der gewünschten Verbindungen über diese Synthesestrategie verfolgt. Zunächst wurde 5-lodanthranilsäure (**35**) mit Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid oder Benzoylchlorid zum Rückfluss erhitzt, so dass die bereits in der Literatur^{95,99,102} beschriebenen korrespondierenden 2-substituierten 6-lod-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one **63a-c** entstanden. (Schema 2-14)

Schema 2-14:



Diese wurden mit 4-Methoxybenzylamin (64a) und mit Anilin (64b) bei Temperaturen von 170 – 190 °C zusammen geschmolzen.⁹⁵ Die Umsetzung von 6-lod-2-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (63a) führte zu den gewünschten Chinazolinonen 40b und 40d (Schema 2-15). Die Synthese der Verbindung 40d wurde bereits 1965 von Kishor et al.⁹⁵ durchgeführt.



Schema 2-15: Darstellung von Chinazolinonen nach Kishor et al.⁹⁵

Durch gemeinsames Schmelzen von 2-Ethyl-6-iod-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (**63b**) und 4-Methoxybenzylamin (**64a**) nach oben dargestelltem Verfahren wurde jedoch ein Produktgemisch erhalten, aus dem nur das offenkettige Amid **65a** isoliert werden konnte (Schema 2-16). Diese Beobachtung wurde bereits von Papadopoulos bei der Umsetzung eines Benzoxazinon-Derivates mit Anilin beschrieben¹⁰³. Die gewünschten Verbindungen **40e** und das aus der Literatur¹⁰⁴ bekannte **40f** konnten jedoch durch Erhitzen in Eisessig¹⁰⁵ erhalten werden, **40e** jedoch nicht in reiner Form (Schema 2-17).



Schema 2-17:



Bei der Umsetzung von 6-lod-2-phenyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (**63c**) mit 4-Methoxybenzylamin (**64a**) und Anilin (**64b**) nach Kishor's Methode⁹⁵ wurden ebenfalls die offenkettigen Amide **65b** und **65c** erhalten (Schema 2-18). Der sterisch anspruchsvolle Phenylrest in 2-Position des Benzoxazinons verhinderte wahrscheinlich die Bildung des Chinazolinon-Ringsystems.

Schema 2-18:



2.1.2 Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion

Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion (in der Literatur häufig nur als Suzuki-Reaktion bezeichnet) ist neben der Stille- und der Heck-Reaktion eine der gebräuchlichsten Methoden zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen.¹⁰⁶ In Gegenwart einer Base und eines Palladium(0)-Katalysators werden Organoboran-Verbindungen **66** mit Aryl- oder Vinylhalogeniden, -triflaten oder -enolphosphaten **67** umgesetzt. (Schema 2-19)

Schema 2-19:



R ¹ = Alkyl-, Aryl-, Vinyl-	R ² = Aryl-, Vinyl-
$BR_2 = Dialkylboran$	X = -halogenid, -triflat, -enolphosphat

2.1.2.1 Mechanismus der Kreuzkupplungsreaktion

Der von Miyaura und Suzuki¹⁰⁷ beschriebene Mechanismus folgt einem Katalysezyklus, bestehend aus oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung. (Abbildung 2-1)

Abb. 2-1: Katalysezyklus I (nach Miyaura und Suzuki¹⁰⁷)



Eine ganze Reihe verschiedener Palladiumkatalysatoren kann bei der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion Verwendung finden, beispiels-

weise $Pd^{0}(PPh_{3})_{4}$, $Pd^{II}Cl_{2}(PPh_{3})_{2}$ oder $Pd^{II}(OAc)_{2}$ unter Zusatz von Triphenylphosphit. Ihnen allen gemeinsam ist, dass sie zunächst in ihre aktive Form $Pd^{0}L_{2}$ überführt werden müssen. Als Ligand L wird meist ein Phosphin-Ligand (PPh_3) gewählt. Diese Aktivierung geschieht *in situ*, entweder aus stabilen nullwertigen Palladiumkomplex-Vorstufen, wie beispielsweise $Pd^{0}(PPh_{3})_{4}$, oder durch Reduktion von stabilen zweiwertigen Palladiumkomplexen $Pd^{II}X_{2}L_{2}$ nach Schema 2-20. Das Reduktionsmittel ist in der Regel eine organometallische Verbindung, meist das Nucleophil selbst, oder ein Phosphin.¹⁰⁸

Schema 2-20: Aktivierung des Palladium-Katalysators

$$Pd^{II}X_{2}L_{2} \xrightarrow{\text{Reduktion}} Pd^{0}L_{2} + 2X^{1}$$

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Katalysezyklus I ist zumeist die oxidative Addition des Alkenyl- oder Arylhalogenids R²-X an den Palladium-Komplex Pd⁰L₂.¹⁰⁷ Die Reaktivität des Halogenids nimmt hierbei wie folgt ab: I > OTf > Br >> Cl. Eine Aktivitätssteigerung des Arylhalogenids wird durch elektronenziehende Substituenten am Aromaten erreicht.

Der Mechanismus der oxidativen Addition wird als eine Insertion des $Pd^{0}L_{2}$ in die R²-X σ -Bindung betrachtet. So entsteht zunächst immer ein cis-Derivat **71**, das sich in den thermodynamisch stabileren trans- σ -Palladium(II)-Komplex (**69**) umlagert. (Schema 2-21)

Schema 2-21: Oxidative Addition


Im Transmetallierungsschritt erfolgt durch die Organo-Bor-Verbindung ein nucleophiler Angriff auf den trans- σ -Palladium(II)-Komplex (**69**). Der Einsatz einer Base ist unumgänglich, da diese die Borverbindung quaternisiert und somit die Nucleophilie der organischen Gruppe am Boratom erhöht. So ist die Kreuzkupplungsreaktion von Arylboronsäuren mit Arylhalogeniden bei pH = 7 - 8,5 stark verlangsamt gegenüber der Umsetzung bei pH = 9,5 - 11.¹⁰⁸ (Schema 2-22)

Schema 2-22:

$$Ar - B(OH)_{2} \xrightarrow{[OH^{-}]} Ar - B - OH | - Ar - B - OH | - OH |$$

Der aus dem Transmetallierungsschritt resultierende trans-Palladium(II)-Komplex (**72**) muss zunächst zum cis-Derivat **70** isomerisieren (Schema 2-23), bevor die reduktive Eliminierung stattfinden kann, bei der das Kupplungsprodukt R^1-R^2 und der Katalysator Pd^0L_2 in seiner aktiven Form freigegeben werden.

Schema 2-23: Transmetallierung



2.1.2.2 Einfluss von Halogenid-Ionen auf den Katalysezyklus

Im Jahr 1993 veröffentlichten Amatore et al.¹⁰⁸ Untersuchungen, die den beschriebenen Katalysemechanismus zumindest teilweise in Frage stellen. Sie beschreiben die Beobachtung, dass sich bei Durchführung der Reaktion mit stöchiometrischen Mengen des Katalysators zunächst der trans- σ -Palladium(II)-Komplex (**69**) beobachten lässt, aus dem neben dem gewünschten Produkt auch immer zu 30 – 50 % das Biphenyl R²-R² als Nebenprodukt entsteht. Sie vermuten eine Zersetzung des trans- σ -Palladium(II)-Komplexes (**69**), bevor eine nucleophile Substitution stattfinden kann.

Hingegen wird beim Einsatz katalytischer Mengen des Katalysators in Gegenwart von Halogenid-Ionen, beispielsweise durch Einsatz eines Halogenid-koordinierten Palladium-Katalysators $Pd^{II}X_2L_2$, keine Bildung dieses Nebenproduktes beobachtet. Zudem läuft die Reaktion am halogenierten Katalysator zu höheren Ausbeuten ab. Diese Beobachtungen lassen einen zweiten Katalysemechanismus vermuten, der nicht über den trans- σ -Palladium(II)-Komplex (**69**) des Zyklus I erfolgt.

Die Ergebnisse der detaillierten kinetischen und mechanistischen Untersuchungen der Gruppe um Amatore¹⁰⁸ bestätigen den sich unterscheidenden Reaktionsablauf und führen zur Postulierung des in Abbildung 2-2 dargestellten Katalysezyklus II. Unter den genannten Bedingungen (katalytische, nicht stöchiometrische Mengen des Palladium-Katalysators; Anwesenheit von Halogenid-Ionen) scheint die Gesamtreaktion schneller abzulaufen als die in Zyklus I beschriebene, und somit über diesen ersten Mechanismus zu dominieren.

<u>Abb. 2-2:</u> Katalysezyklus II für Kreuzkupplungsreaktionen in Anwesenheit von Halogenid-Ionen (nach Amatore et al.¹⁰⁸)



Im Gegensatz zu Zyklus I bildet sich als aktive Komponente bei Anwesenheit von Halogenid-Ionen nicht der zweifach koordinierte Komplex $Pd^{0}L_{2}$, sondern ein durch das Halogenid X⁻ stabilisierter Komplex **73**. (Schema 2-24) Schema 2-24: Aktivierung des Pd-Katalysators



Den ersten Schritt des Katalysezyklus II stellt die rasche Addition des Arylhalogenids R^2 -X an den Halogenid-stabilisierten Palladium(0)-Komplex Pd^0XL_2]⁻ (73) dar. Es bildet sich der fünffach koordinierte Komplex $R^2Pd^{II}X_2L_2$]⁻ (75) aus, der sich im Gleichgewicht mit einem zweiten fünffach koordinierten Palladiumkomplex 76 befindet. Dieser bildet sich vermutlich durch Austausch eines Halogenid-Ions durch ein Lösungsmittelmolekül, beispielsweise Tetrahydrofuran. Aus 76 bildet sich der bekannte trans- σ -Palladium(II)-Komplex (69) (Schema 2-25). Da 69 recht langsam gebildet wird, verläuft die Reaktion überwiegend über den Reaktionszyklus II.

Schema 2-25:



A = Lösungsmittelmolekül, beispielsweise Tetrahydrofuran

2.1.2.3 B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Die erstmals 1986 von Miyaura, Suzuki et al.⁷¹ beschriebene *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung stellt den Typ der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen dar, bei dem Alkylborane mit Aryl- oder Vinylhalogeniden, -triflaten oder -enolphosphaten reagieren.¹⁰⁶ Im Rahmen dieser Arbeit wurden Alkylborane **66** mit Iodarenen **77** gemäß Schema 2-26 umgesetzt.

Schema 2-26: B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung



Die Alkylborankomponente **66** wird in der Regel durch Hydroborierung des entsprechenden 1-Alkens **79** dargestellt. Die Reaktion verläuft als cis-Anti-Markownikow-Addition von der weniger substituierten Seite der Doppelbindung aus und führt so selektiv zum Regioisomer mit endständiger Alkylborylgruppe.¹⁰⁹ Als Hydroborierungsreagenzien können unter anderem Boran, Disiamylboran, Dicyclohexylboran und 9-Borabicyclo-[3.3.1]nonan (9-BBN-H) (**80**) eingesetzt werden, wobei letzteres den Vorteil hat, dass nur ein Alkylrest umgesetzt wird, und die Regio- und Stereoselektivität hier am höchsten sind.¹¹⁰ (Schema 2-27)

Schema 2-27: Hydroborierung

THF, RT, N₂ 79 81 80

Als Katalysator setzen Miyaura et al.¹⁰⁹ den bereits von Hayashi et al.¹¹¹ beschriebenen zweizähnigen Katalysator 1,1´-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid $Pd^{II}CI_2(dppf)$ (**82**) ein (Abbildung 2-3). Aufgrund seiner fixierten cis-Anordnung ist er für Kreuzkupplungsreaktionen von *B*-Alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan-Derivaten mit Halogenarenen in Gegenwart einer Base sehr geeignet. Da die Bildung des stabilen und thermodynamisch günstigen trans- σ -Palladium(II)-Komplexes (**69**) hier nicht möglich ist, ist sowohl die reduktive Eliminierung des Produktes in Katalysezyklus I, als auch der Ablauf von Katalysezyklus II begünstigt.

<u>Abb. 2-3:</u> 1,1´-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid Pd^{II}Cl₂(dppf) (**82**) (nach Chemler et al.¹⁰⁶)



82

N-Propylphthalimid- und N-Butylphthalimid-substituierte Derivate

Zur Darstellung von *N*-Propylphthalimid- und *N*-Butylphthalimid-substituierten Derivaten wurden die in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Iod-substituierten Verbindungen mit *N*-Allylphthalimid (**85a**) bzw. *N*-But-3-enylphthalimid (**85b**) umgesetzt. **85a** und **85b** wurden durch Reaktion von Allylbromid (**83a**) beziehungsweise 4-Brombut-1-en (**83b**) mit Kaliumphthalimid (**84**) in Dimethylformamid erhalten.^{112,113} (Schema 2-28)

Schema 2-28:



Die Hydroborierung des Alkens wurde bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN-H) (**80**) in Tetrahydrofuran durchgeführt. Für die nachfolgende Kreuzkupplungsreaktion standen verschiedene Methoden zur Auswahl: mit Natriumhydroxid in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser, mit Natriummethanolat in Tetrahydrofuran oder mit Kaliumcarbonat in trockenem Dimethylformamid.¹⁰⁹ Die zu erwartende Instabilität des Phthalimids in alkalisch-wässrigem Milieu gab den Ausschlag für die letztgenannte Methode.

Ein häufig auftretendes Problem bei der *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung ist die Entstehung von Nebenprodukten. Die Bildung eines (Neben-)Produktes, dessen Alkylkette eine Doppelbindung beinhaltet, wird des Öfteren beobachtet. Zum einen liegt dies vermutlich an der Neigung des Alkyl-Palladium-Komplexes, β -Hydrid-Eliminierung statt reduktiver Eliminierung einzugehen.⁷¹ Zum anderen kann durch eine nicht vollständig abgelaufene Hydroborierung verbleibendes *N*-Allylphthalimid (**85a**) mit dem Iodaren eine Heck-Reaktion¹¹⁴ eingehen. Der hierfür erforderliche Palladium(0)-Katalysator und die Base liegen im Reaktionsgemisch vor. Beispielsweise wurde bei der Umsetzung von *N*-Allylphthalimid (**85a**) mit 6-Iod-3-(4-methoxybenzyl)-2-methylchinazolin-4(3*H*)-on (**40b**) ein Gemisch aus dem gesättigten **86a** und dem ungesättigten Produkt **86b** erhalten. (Schema 2-29)



* Der Stoffmengenanteil wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemisches ermittelt.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemisches kann ein doppelter Satz von Signalen identifiziert werden. Die unterschiedliche Intensität der Signale lässt eine Zuordnung der Peaks zu Verbindung **86a** (77 %) und **86b** (23 %) zu. Die Protonen an der Doppelbindung von **86b** bilden ein Dublett bei 6.76 ppm (H^A) und ein "Triplett vom Dublett" bei 6.47 ppm (H^B) mit den Kopplungskonstanten $J_{AB} = 16.0$ Hz und $J_{BX} = 5.6$ Hz. Die große Kopplung von 16.0 Hz lässt auf eine trans-Stellung der Protonen H^A und H^B an der Doppelbindung schließen. Während für cis-ständige Protonen in der Literatur¹¹⁵ eine Kopplung von 5 – 12 Hz angegeben ist, werden für trans-ständige Kopplungspartner Werte von 13 – 19 Hz gefunden. (Abbildung 2-4)



<u>Abb. 2-4:</u> Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums des Produktgemisches der Verbindungen **86a** und **86b**

a: Peak zugehörig zu Verbindung 86a; b: Peak zugehörig zu Verbindung 86b.

a+b: Peaks der Verbindungen 86a und 86b überlagern sich.

Integral des Peaks bei 6.91 ppm wurde gleich 2.00 gesetzt: entspricht jeweils zwei Protonen am Aromaten des Benzylrestes von **86a** und **86b**.

Spektrum bei 400 MHz aufgenommen in [D₆]-DMSO, interner Standard:Tetramethylsilan. Die strukturelle Ähnlichkeit der Verbindungen **86a** und **86b** erschwerte die Trennung der Produkte. Zwar konnten durch fraktionierte Kristallisation die beiden Substanzen zum Teil voneinander getrennt werden, aber jede von ihnen war mit der jeweils anderen verunreinigt, wie aus den entsprechenden ¹H-NMR-Spektren hervorging. Die Untersuchung der Produktgemische mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie führte zu dem Ergebnis, dass aufgrund ihrer ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften eine säulenchromatographische Reinigung nicht möglich ist. Eine ausreichende Isolierung der Substanzen konnte nicht erreicht werden.

Eine vergleichbare Problematik ergab sich bei der Synthese von 2-(Benzoylamino)-5-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propyl]-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamid **87a**. Es wurde wiederum ein Produktgemisch aus dem gewünschten Produkt und dem ungesättigten Nebenprodukt **87b** im Verhältnis zwei zu eins isoliert, dessen Zusammensetzung sich auch durch Rekristallisation nicht veränderte. (Schema 2-30)



* Der Stoffmengenanteil wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Produktgemisches ermittelt.

Die nahe liegende Möglichkeit, diese Produktgemische durch Hydrierung in die gesättigte Verbindung zu überführen, wurde nicht realisiert, da frühere Versuche von Kunick et al.⁶⁰ ergeben hatten, dass die Hydrierung der Doppelbindung von Allylphthalimiden wie Verbindung **88a** aufgrund deren geringer Löslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln problematisch ist. Dies schloss ebenso einen möglichen alternativen zweistufigen Syntheseablauf aus, der aus einer Heck-Reaktion mit nachfolgender Hydrierung besteht.



Zudem sollte die Anwendung der Hydroborierung-Kreuzkupplung-Sequenz einen direkten einstufigen Zugang zu Alkyl-substituierten Derivaten ermöglichen.

Bei der Kreuzkupplungsreaktion von *N*-Allylphthalimid (**85a**) mit den Verbindungen **38a** und **41a** kristallisierten bei der Aufarbeitung ausschließlich die nicht gewünschten ungesättigten Produkte **89** und **90** aus. (Schema 2-31 und 2-32)

Schema 2-31:





Bei der Umsetzung des Benzoxazinon-Derivates **63a** mit *N*-Allylphthalimid (**85a**) wurde das gewünschte gesättigte Produkt 2-[3-(2-Methyl-4-oxo-4*H*-3,1-benzoxazin-6-yl)propyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (**91**) in analysenreiner Form, jedoch in geringer Ausbeute, erhalten. (Schema 2-33)

Schema 2-33:



Die Identität der Verbindung wurde mittels ¹H- und ¹³C-Kernresonanzspektroskopie und hochauflösender Massenspektrometrie (Abbildung 2-5) nachgewiesen, deren Reinheit durch HPLC-Analyse (Abbildung 2-6).



Abb. 2-5: Hochaufgelöstes FAB-Massenspektrum von 91

Berechnete Masse des Addukt-Ions $[M+H]^+$ = 349,1189.





Elutionsmittel-Gradient: Acetonitril/Wasser pH 1.5 40/60 – 55/45, Probe gelöst in Acetonitril, Detektion bei 254 nm; Reinheit: 97%, Evaluierung: 100%-Methode, Integrations-Wellenlänge: 240-261 nm, Laufzeit: 30 min. Als strukturell eng verwandtes Analogon der Leitstruktur **19** wurde 7-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propyl]-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**88b**) aus *N*-Allylphthalimid (**85a**) und 7-lod-3,4dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33b**) dargestellt. (Schema 2-34)

Schema 2-34:



Die Reinigung dieser Substanz bereitete aufgrund ihrer ungünstigen Löslichkeitseigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit der Nebenprodukte große Schwierigkeiten. Trotz Optimierung der Methoden konnte nur eine Reinheit von 79 Prozent erreicht werden, die mittels HPLC ermittelt wurde (Abbildung 2-7).



Abb. 2-7: Reinheitsbestimmung von Verbindung 88b per HPLC

Elutionsmittel-Gradient: Acetonitril/Wasser 25/75 – 75/25, Probe gelöst in DMSO, Detektion bei 254 nm;

Reinheit: 79%, Evaluierung: 100%-Methode, Integrations-Wellenlänge: 240-261 nm, Laufzeit: 30 min.

Die Umsetzung von *N*-But-3-enylphthalimid (**85b**) mit **40b** führte zur Bildung der Verbindung **92**. (Schema 2-35)

Schema 2-35:



Sofern für die genannten Verbindungen keine korrekten Elementaranalysen erhalten werden konnten, wurde die Identität dieser Verbindungen mittels ¹H- und ¹³C-Kernresonanzspektroskopie sowie hochauflösender FAB-Massenspektrometrie sichergestellt. Die Reinheit dieser Verbindungen wurde mit Hilfe der HPLC bestimmt. Alkyl- und Arylalkyl-substituierte Derivate

Neben den oben beschriebenen Phthalimid-Derivaten sollten lipophile Reste mit den Iodverbindungen gekuppelt werden. Als Alkene kamen hierbei 1-Hexen (93a), 1-Octen (93b) und Styrol (93c) zum Einsatz, die mit dem 7-lodbenzazepindion 33b (Schema 2-36) und dem 6-lodchinazolinon-Derivat 40d gekuppelt wurden. (Schema 2-37)

Schema 2-36:





Н

1. 9-BBN-H (80), THF, RT, N ₂	
2. + 33b , K ₂ CO ₃ , PdCl ₂ (dppf),	
DMF, N ₂ , 50 °C	
	1. 9-BBN-H (80), THF, RT, N ₂ 2. + 33b , K ₂ CO ₃ , PdCl ₂ (dppf), DMF, N ₂ , 50 °C







78

Schema 2-37:



Die Identität der Verbindungen **25a-c** und **94a,b** wurde ebenfalls mittels ¹H- und ¹³C-Kernresonanzspektroskopie sowie hochauflösender FAB-Massenspektrometrie sichergestellt. Die Reinheit der Verbindungen wurde anhand ihrer HPLC-Chromatogramme ermittelt.

2.1.2.4 Suzuki-Miyaura-Kupplung von Arylboronsäuren an Arylhalogenide

Zur Synthese Aryl-substituierter Derivate wurden einige Iod-substituierte Vorstufen mit Phenylboronsäure (**95**) beziehungsweise 2-Thienylboronsäure (**97**) umgesetzt. Die bereits oben (Schema 2-19) beschriebene Kreuzkupplungsreaktion⁷² wurde nach einer von Shieh und Carlson¹¹⁶ modifizierten Vorschrift durchgeführt. (Schema 2-38 und 2-39)

Schema 2-38:



33b







+
$$95$$
 OH
95 OH
Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃,
N₂, Toluen,
85 - 90 °C

 \sim



- **40b** R = (4-Methoxy)benzyl
 40d R = Phenyl
- 96a R = (4-Methoxy)benzyl96b R = Phenyl

Schema 2-39:

40d

`s^{-,}_В-^{ОН} **97** ^ОН Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, N₂, Toluen, 85 - 90 °C



98

2.2 Modifikation der Leitstruktur durch Einführung einer Etherbrücke

Eine weitere Diversität der Substanzen wurde durch die formale Einführung eines Sauerstoffatoms in die Alkylkette erreicht (s. Kapitel 1.3.2). Diese Verbindungen sind durch die Knüpfung von Etherbrücken an einen hydroxylierten aromatischen Grundkörper leicht zugänglich. Die Kombination unterschiedlicher aromatischer Verbindungen **102** mit Dibromalkanen verschiedener Kettenlängen **101a,b** und diversen Imiden **100** führte zu einer großen Anzahl an Zielstrukturen **99** (Schema 2-40). Ebenso wurden Derivate durch Umsetzung mit Saccharin (2-Sulfobenzoesäureimid) als Imid synthetisiert.

Schema 2-40:











101a n = 3 **101b** n = 4

102

2.2.1 Phthalimidalkoxy-substituierte Benzazepindion-Derivate

Zur Darstellung von Etherverbindungen mit dem Benzazepindion-Fragment **B** als aromatische Komponente musste zunächst die bereits von Jarikote et al.¹¹⁷ beschriebene Verbindung 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33d**) synthetisiert werden. Jarikote et al. bildeten diese Substanz durch intramolekulare Kondensation von 4-[(4-Hydroxyphenyl)amino]-4-oxobutansäure (**103**). (Schema 2-41)

Schema 2-41:



Eine neue Syntheseroute für **33d** wurde ausgehend von dem von Wieking¹¹⁸ dargestellten 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33c**) erschlossen, dessen Darstellung analog Schema 2-1 und 2-2 verläuft. **33c** wurde mit Bortribromid bei Raumtemperatur in Dichlormethan demethyliert¹¹⁹. (Schema 2-42)

Schema 2-42:



Die nachfolgende Umsetzung mit 1,3-Dibrompropan (**101a**) beziehungsweise 1,4-Dibrombutan (**101b**) wurde nach einer bereits 1913 von Claisen und Eisleb¹²⁰ beschriebenen und von Prühs¹²¹ modifizierten Methode durchgeführt. Die erhaltenen Brom-substituierten Verbindungen **104a** und **104b** konnten sodann mit Kaliumphthalimid (**84**) zu den Zielstrukturen **20a** und **20b** umgesetzt werden.¹²¹ (Schema 2-43)

Schema 2-43:



2.2.2 Strukturelle Vereinfachung des Benzazepindion-Fragmentes

Zur Einführung weiterer Diversitätselemente wurde das Benzazepindion-Fragment **B** der Leitstruktur **19** strukturell stark vereinfacht (s. Kapitel 1.3.2). Zur Darstellung von Vorstufen dieser Analoga wurden 2-, 3- und 4-Acetamidophenol (**105**, **106**, **107**) sowie *N*-(4-Hydroxyphenyl)propanamid (**108**) und *N*-(4-Hydroxyphenyl)benzamid (**109**) auf vergleichbare Art und Weise unter Zusatz von Kaliumcarbonat mit 1,3-Dibrompropan (**101a**) und 1,4-Dibrombutan (**101b**) in Aceton unter Rückfluss umgesetzt (Schema 2-44). Die erhaltenen Produkte **104c-k** sind in Tabelle 2-1 aufgelistet. *N*-(4-Hydroxyphenyl)propanamid^{122,123} (**108**) und *N*-(4-Hydroxyphenyl)benzamid¹²⁴ (**109**) wurden zunächst mittels Literaturmethoden^{77,78} aus 4-Aminophenol und Propionsäureanhydrid beziehungsweise Benzoylchlorid dargestellt.

Schema 2-44:



105 $R^1 = NHCOCH_3$, R^2 , $R^3 = H$; **106** R^1 , $R^3 = H$, $R^2 = NHCOCH_3$; **107** R^1 , $R^2 = H$, $R^3 = NHCOCH_3$; **108** R^1 , $R^2 = H$, $R^3 = NHCOC_2H_5$; **109** R^1 , $R^2 = H$, $R^3 = NHCOC_6H_5$. **104c-k** s. Tabelle 2-1.

Tab. 2-1: Bromalkoxy-substituierte Verbindungen als Zwischenprodukte



104c-k

104	n	R ¹	R ²	R ³	Edu	ıkte
C ¹²⁵	3	NHCOCH ₃	Н	Н	105	101a
d ¹²⁶	3	Н	NHCOCH ₃	Н	106	101a
е	4	Н	NHCOCH ₃	Н	106	101b
f ^{127,128}	3	Н	Н	NHCOCH ₃	107	101a
g ¹²⁹	4	Н	Н	NHCOCH ₃	107	101b
h	3	Н	Н	$NHCOC_2H_5$	108	101a
i	4	Н	Н	$NHCOC_2H_5$	108	101b
j	3	Н	Н	$NHCOC_6H_5$	109	101a
k	4	Н	Н	NHCOC ₆ H ₅	109	101b

Quellenangaben für bekannte Verbindungen sind separat an der jeweiligen Substanznummer in der Tabelle angegeben.

2.2.2.1 Phthalimid-substituierte Verbindungen

Die beschriebenen Bromalkoxy-substituierten Verbindungen **104c-k** wurden mit Kaliumphthalimid (**84**), wie bereits in Schema 2-42 beschrieben, umgesetzt. Exemplarisch wird hier die Synthese von *N*-{4-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}propanamid (**27g**) abgebildet (Schema 2-45). Diese und alle weiteren Substanzen dieser Gruppe sind in Tabelle 2-2 aufgelistet.

Schema 2-45:







27a-i

27*	n	R ¹	R ²	R ³	Edukt (104)
а	3	NHCOCH ₃	Н	Н	С
b	3	Н	NHCOCH ₃	Н	d
с	4	Н	NHCOCH ₃	Н	е
d ¹³⁰	3	Н	Н	NHCOCH ₃	f
e**	4	Н	Н	NHCOCH ₃	g
f	3	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	h
g	4	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	i
h	3	Н	Н	NHCOC ₆ H ₅	j
i	4	Н	Н	NHCOC ₆ H ₅	k

*Quellenangaben für bekannte Verbindungen sind separat an der jeweiligen Substanznummer in der Tabelle angegeben.

** Verbindung **27e** wurde von Prühs¹²¹ synthetisiert.

2.2.2.2 Tetrachlorphthalimid-substituierte Verbindungen

Neben den Phthalimid-substituierten Verbindungen sollten Substanzen mit veränderten elektronischen, lipophilen und Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften dargestellt werden. Zur Erhöhung der Lipophilie sowie der Raumerfüllung des Phthalimidfragments P der Leitstruktur 19 wurde 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid (110) mit den Verbindungen 104c, e-k umgesetzt. Das Imid wurde zunächst mit Natriumhydrid depro-Nach abgeschlossener Wasserstoffentwicklung wurde eine toniert. Lösung der Bromalkoxy-substituierten Verbindungen 104c. e-k zugegeben. Das unten stehende Schema 2-46 stellt die Synthese von N-{2-[3-(4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}acetamid (111a) dar. Eine Auflistung aller Tetrachlorphthalimid-substituierten Verbindungen 111a, c-i ist in Tabelle 2-3 gegeben.

Schema 2-46:







111a, c-i

111	n	R^1	R ²	R ³	Edukt (104)
а	3	NHCOCH ₃	Н	Н	С
с	4	Н	NHCOCH ₃	Н	е
d	3	Н	Н	NHCOCH ₃	f
е	4	Н	Н	NHCOCH ₃	g
f	3	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	h
g	4	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	i
h	3	Н	Н	NHCOC ₆ H ₅	j
i	4	Н	Н	NHCOC ₆ H ₅	k

2.2.2.3 4-Aminophthalimid-substituierte Verbindungen

Des Weiteren wurde das Phthalimid-Fragment **P** im Hinblick auf seine Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften so verändert, dass ein weiterer Wasserstoffbrückenbindungs-Donor in Form einer Aminogruppe eingeführt wurde. Zur Darstellung dieser Verbindungen erfolgte die Umsetzung von **104c-k** mit 4-Aminophthalimid (**112**) ebenfalls nach erfolgter Deprotonierung mit Natriumhydrid (vgl. Kapitel 2.2.2.2). Als Beispiel für die Darstellung dieser Substanzgruppe wird in Schema 2-47 die Synthese von *N*-{3-[3-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-iso-indol-2-yl)propoxy]phenyl}acetamid (**113b**) abgebildet. Eine Aufstellung aller 4-Aminophthalimid-substituierten Verbindungen **113a-i** erfolgt in Tabelle 2-4.

Schema 2-47:







113a-i

113	n	R ¹	R^2	R ³	Edukt (104)
а	3	NHCOCH ₃	Н	Н	С
b	3	Н	NHCOCH ₃	Н	d
с	4	Н	NHCOCH ₃	Н	е
d	3	Н	Н	NHCOCH ₃	f
е	4	Н	Н	NHCOCH ₃	g
f	3	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	h
g	4	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	i
h	3	Н	Н	NHCOC ₆ H ₅	j
i	4	Н	Н		k

2.2.2.4 2-Sulfobenzoesäureimid-substituierte Verbindungen

Eine weitere Gruppe von Substanzen wurde durch den Austausch des Phthalimids durch das cyclische Sulfimid 2-Sulfobenzoesäureimid (Saccharin) dargestellt. Hierzu wurden **104c-k** mit 2-Sulfobenzoesäureimid Natriumsalz (**114**) umgesetzt. Ein Beispiel dieser Reaktionen ist in Schema 2-48 anhand der Synthese von *N*-{4-[4-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)butoxy]phenyl}acetamid (**115e**) abgebildet. Alle 2-Sulfobenzoesäureimid-substituierten Verbindungen **115a-i** sind in Tabelle 2-5 aufgelistet.

Schema 2-48:



114

115e

Tab. 2-5: 2-Sulfobenzoesäureimid-substituierte Verbindungen



115a-i

115	n	R ¹	R^2	R ³	Edukt (104)
а	3	NHCOCH ₃	Н	Н	С
b	3	Н	NHCOCH ₃	Н	d
с	4	Н	NHCOCH ₃	Н	е
d	3	Н	Н	NHCOCH ₃	f
е	4	Н	Н	NHCOCH ₃	g
f	3	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	h
g	4	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	i
h	3	Н	Н	NHCOC ₆ H ₅	j
i	4	Н	Н		k

2.2.2.5 Succinimid-substituierte Verbindungen

Eine strukturelle Vereinfachung des Phthalimid-Fragments **P** sollte durch das formelle Entfernen des Benzo-Annellanden erreicht werden. Das Fehlen des aromatischen Kerns bewirkt eine geringere Lipophilie und den Verlust von π - π -Wechselwirkungsmöglichkeiten mit biologischen Zielstrukturen in diesem Molekülbereich. Zur Darstellung dieser Derivate wurde Succinimid (**116**) nach erfolgter Deprotonierung durch Natriumhydrid mit **104c-k** umgesetzt. Ein Beispiel hierfür stellt die Synthese von *N*-{4-[4-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)butoxy]phenyl}benzamid (**117i**) dar (Schema 2-49). Eine Auflistung dieser und aller weiteren Succinimid-substituierten Verbindungen **117a-i** wird in Tabelle 2-6 gegeben.

Schema 2-49:






117a-i

117	n	R ¹	R^2	R ³	Edukt (104)
а	3	NHCOCH ₃	Н	Н	С
b	3	Н	NHCOCH ₃	Н	d
с	4	Н	NHCOCH ₃	Н	е
d	3	Н	Н	NHCOCH ₃	f
е	4	Н	Н	NHCOCH ₃	g
f	3	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	h
g	4	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅	i
h	3	Н	Н	NHCOC ₆ H ₅	j
i	4	Н	Н		k

2.3 Synthese von 7-Amino-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5dion

Die Verbindung 7-Amino-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33a**) stellte eine Schlüsselverbindung für weitere Syntheserouten im Rahmen dieser Arbeit dar. Wie bereits in Kapitel 1.3.2 erläutert wurde, sollte diese Substanz als Ausgangsverbindung für die Darstellung von Triazenverbindungen sowie zur Kupplung an Festphasenpartikel über so genannte Triazenlinker⁶⁶ dienen.

2.3.1 Einführung der Aminogruppe über eine Nitrierung mit nachfolgender Reduktion (Methode A)

Die Synthese der Aminoverbindung **33a** wurde zunächst ausgehend vom unsubstituierten 3,4-Dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33e**) angestrebt. Diese Substanz wurde ebenfalls (wie bereits in den Schemata 2-1 und 2-2 dargestellt) nach der von Kunick⁷⁵ erstmalig beschriebenen vierstufigen Synthesesequenz dargestellt, die im folgenden noch einmal kurz skizziert ist: die Umsetzung von Anthranilsäureethylester (**35b**) mit Bernsteinsäureethylesterchlorid (**37**) ergibt Amid **38b**. Dieses geht unter Zusatz von Kaliumhydrid eine Dieckmann-Kondensation zu **39b** ein. Eine nachfolgende Dealkoxycarbonylierung ergibt die Verbindung **33e**. (Schema 2-50)



Die Verbindung **33e** sollte zunächst in 7-Position nitriert und nachfolgend zu **33a** reduziert werden (Schema 2-51). Unter Verwendung von Nitriersäure¹³¹ wurde eine Zersetzung des Eduktes **33e** beobachtet.

Schema 2-51:



Als alternative Syntheseroute wurde die Nitrierung des Benzazepin-Derivates **39b** gewählt. Diese Reaktion verlief ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt, so dass eine Nitrierung des noch nicht zum Ring geschlossenen Amids **38b** angestrebt wurde. Die Umsetzung mit Nitriersäure führte zu guten Ergebnissen (Schema 2-52).

Schema 2-52:



Der Ringschluss dieser Verbindung zum Benzazepin-Derivat über eine Dieckmann-Kondensation war nicht möglich. Infolgedessen wurde zunächst die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin durchgeführt. Hierzu wurde 38c in Ethanol mit Zinkpulver unter Zusatz von Calciumchlorid unter Rückfluss erhitzt^{119,132}. Nach sechsstündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Produkt 38d in geringen Ausbeuten erhalten werden. Eine nachträgliche Zugabe von Calciumchlorid sowie eine verkürzte Reaktionszeit führte hingegen zur Bildung und Isolierung eines Produktes. das sich auf dem Dünnschichtchromatogramm anders verhielt als das gewünschte Amin. Das Infrarot-Spektrum dieser unbekannten Verbindung 118 unterschied sich ebenfalls deutlich von dem des Amins. (Abbildung 2-8)

<u>Abb. 2-8:</u> Übereinandergelegte IR-Spektren der unbekannten Verbindung **118** (obere Kurve) und des gewünschten Produktes **38d** (untere Kurve)



Im ¹H-NMR-Spektrum (vgl. Abb. 2-9) war das Signal der Aminogruppe nicht vorhanden, wohingegen ein doppelter Satz von Peaks erkennbar war. Dies ist im aromatischen Bereich besonders deutlich sichtbar. Der Vergleich der Spektren von **38d** und **118** führte zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei der entstandenen zitronengelb gefärbten Substanz um die Azoxy-Verbindung **118** handelt. Sie stellt ein Nebenprodukt der Reduktion von **38c** dar (Schema 2-53). Ihre Bildung wird durch ein alkalisches Medium begünstigt und erfolgt durch Kondensation der zunächst gebildeten Nitroso- und Hydroxylamin-Verbindungen¹³².

Schema 2-53:





Abb. 2-9: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren* von **38d** und **118**

Das sehr breite Signal für die NH₂-Gruppe erscheint bei δ = 3.60 ppm. Das Singulett für das am Amid-Stickstoff gebundene Proton wird bei δ = 10.79 ppm detektiert.



Ein Signal für die NH₂-Gruppe wird nicht gefunden. Ein doppelter Satz an Signalen ist erkennbar, bspw. wird ein Dublett für die beiden an den Amid-Stickstoffen gebundenen Protonen bei δ = 11.41 ppm detektiert.

* Lösungsmittel: CDCl₃, 400 MHz, interner Standard: Tetramethylsilan.

Eine weitere Möglichkeit, eine Aminoverbindung aus einer Nitroverbindung zu erhalten, stellt die Reduktion mit Hilfe von Zinnchlorid in konzentrierter Salzsäure¹³³ dar. Diese Umsetzung führte zwar zur Reduktion der Nitrogruppe, jedoch wurde zugleich eine Hydrolyse der Amidstruktur zum Amin beobachtet (Schema 2-54).

Schema 2-54:



Die bei weitem besten Ergebnisse wurden durch Hydrierung der Nitroverbindung erreicht. Das Schütteln der in Methanol gelösten und mit Palladiumkohle versetzten Substanz **38c** bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von zwei Bar führte zur Bildung des gewünschten Produktes **38d** in hohen Ausbeuten¹³² (Schema 2-55).





Die Cyclisierung dieser Verbindung nach Dieckmann erfolgte mittels Kaliumhydrid in Tetrahydrofuran unter Stickstoff. Die anschließende Dealkoxycarbonylierung führte zu 7-Amino-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33a**) (Schema 2-56). Sowohl **39c** als auch **33a** lassen sich auf diesem Wege jedoch nur in geringen Ausbeuten gewinnen.

Schema 2-56:



Des Weiteren wurde die Darstellung N-acetylierter Derivate angestrebt. Hierzu wurde **38d** durch Acetanhydrid⁷⁸ in 5-(Acetylamino)-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**38e**) überführt. Der Versuch, dieses zu cyclisieren, resultierte in der Isolierung von 5-(Acetylamino)-2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)benzoesäureethylester (**120**). Von dieser Imidbildung als Konkurrenzreaktion zur Dieckmann-Kondensation wurde bereits von Snieckus et al.¹³⁴ berichtet. (Schema 2-57)





104

2.3.2 Bildung eines Azides und Reduktion zur Amino-Verbindung (Methode B)

Neben der oben beschriebenen Methode A wurde nach anderen Synthesemöglichkeiten gesucht, um die Schlüsselverbindung **33a** in höheren Ausbeuten zu erhalten. Eine Alternative ergab sich aus einer Veröffentlichung von Zhu und Ma¹³⁵ aus dem Jahr 2004, in der sie von der Darstellung von Arylaziden durch Kupferiodid-katalysierte Kupplungsreaktionen unter Zusatz von L-Prolin berichten. Entsprechend dieser Methode wurde die Ausgangsverbindung 7-lod-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33b**) (vgl. Kapitel 2.1.1.1) zunächst zum Azid **33g** umgesetzt, welches durch nachfolgende Reduktion mit Zinkpulver in Gegenwart von Ammoniumchlorid¹³⁶ **33a** lieferte (Schema 2-58).

Schema 2-58:





33a

2.4 Synthese von Triazenverbindungen

Die in Kapitel 2.3 dargestellten Aminoverbindungen sollten an festen Trägerpartikeln gebunden und durch polymergestützte kombinatorische Chemie zu unterschiedlichen Derivaten verändert werden. Die von Bräse et al. entwickelten "Triazenlinker-Systeme" bieten den Vorteil, dass sie regenerierbar und zudem leicht "spurlos" abspaltbar sind.^{66,137,138} Das so genannte "T1-Linker-System" besteht aus 3,3-Dialkyl-1-aryltriazenen, die über eine Alkylkette mit dem Harz verbunden sind (Struktur **128**, Schema 2-60). Der von uns favorisierte Linker ist der von Bräse beschriebene "Piperazinyl-Typ" dieses Linkersystems. Das Piperazinylmethylpolystyrol-Harz **123** ist leicht aus Merrifield-Harz **121** erhältlich (Schema 2-59). In Schema 2-60 wird die Funktionsweise des Triazenlinkers dargestellt.

<u>Schema 2-59:</u> Darstellung des Piperazinylmethylpolystyrol-Harzes aus Merrifield-Harz



<u>Schema 2-60:</u> Anwendung des Piperazinyl-Typs des T1-Linkers nach Bräse⁶⁶



Das Diazoniumsalz **125**, das aus primären aromatischen Aminen **124** gebildet wurde, wird an das Piperazinmethylpolystyrol-Harz (**123**) gekoppelt. Am gebildeten T1-Linker-System **128** findet die Festphasensynthese zum Produkt **129** statt. Die Abspaltung des Produktes und Regeneration des Harzes wird mit verdünnten Mineralsäuren, in der Regel HCI in THF, durchgeführt. So kann man einerseits das unsubstituierte Produkt (Y = H) erhalten ("Traceless Linker"), zum anderen können aber auch durch Einsatz verschiedener Nucleophile weitere Funktionalisierungen zum Produkt **127** vorgenommen werden. Zur Vorbereitung derartiger Synthesen an festen Trägermaterialien wurden ausgehend von der in Kapitel 2.3 beschriebenen Aminoverbindung **38d** Modellreaktionen zur Darstellung niedermolekularer Triazene durchgeführt. Triazene wie die Verbindungen **32a-d** sind aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Dacarbazin (**130**) und der aktiven Form des Prodrugs Temozolomid (**131**) von Interesse, die in der Behandlung von malignen Melanomen, Weichteilsarkomen und Hodgkin-Krankheit eingesetzt werden^{68,139}, und sollten auf Wachstumshemmung an Tumorzellen geprüft werden.



Mehrere Arbeitsgruppen¹⁴⁰⁻¹⁴² arbeiten an der Synthese und Testung von vergleichbaren Verbindungen als potentielle Tumorhemmstoffe und anti-inflammatorische Substanzen. Dabei stellt das Konzept der "Kombi-Triazene"⁶⁷ einen neuen Ansatzpunkt dar. Wie bereits in Kapitel 1.3.2 angeführt wurde, entwickelt die Gruppe um Jean-Claude⁶⁸ Verbindungen, die sowohl Proteinkinase-inhibitorische Aktivität besitzen, als auch DNA-alkylierende Eigenschaften durch einen Triazenrest. Durch Hydrolyse sollen diese Verbindungen in einen weiteren Proteinkinase-Inhibitor und ein DNA-alkylierendes Triazen-Fragment zerfallen.

32a-d wurden durch Umsetzung des Diazoniumsalzes **38f** mit verschiedenen sekundären Aminen (*N*-Methylpentylamin, Dimethylamin, Piperidin, Dibenzylamin) dargestellt.¹⁴³ **38f** wurde zuvor durch Diazotierung¹⁴⁴ von **38d** mittels Bortrifluorid-Etherat und *tert*-Butylnitrit gebildet. (Schema 2-61)



Untersuchungen von Wilman und Goddard¹⁴⁵ führten zu der Annahme, dass Triazene mit einer Methyl-Gruppe und einer längeren Alkylkette an N-3 eine besonders gute Wirkung zeigen. Sie untersuchten den Einfluss unterschiedlicher Substituenten an dieser Position in 3-Alkyl-1-(4-carboxyphenyl)-3-methyltriazenen (**132**) und fanden die beste Wirkung beim 3,3-Methylpentylderivat. Aus diesem Grund wurden unter anderem Dimethylamin und Methylpentylamin als sekundäre Amine ausgewählt.



132

Beim Versuch, das Dimethyltriazen **32b** anschließend nach Dieckmann zu cyclisieren, konnte wiederum nur das unerwünschte Imid **134** isoliert werden. (Schema 2-62)

Schema 2-62:



Der Versuch, aromatische Amine als Modellverbindungen mit dem trägergebundenen Piperazin **123** zu Triazenen zu verknüpfen und diese nach der Methode von Bräse wieder abzuspalten, lieferte nur

unbefriedigende Ergebnisse, insbesondere im Hinblick auf die erzielten Ausbeuten und Reinheitsgrade. Da beide Bedingungen für eine erfolgreiche Synthese an fester Phase erfüllt sein müssen, wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt.

3 Biologische Aktivität

3.1 Proteinkinase-inhibitorische Aktivität

Wie bereits in Kapitel 1.1 ausgeführt wurde, spielen Proteinkinasen bei der Regulation des Zellzyklus eine zentrale Rolle. Sie sind beteiligt an Vorgängen wie Proliferation, Survival, Angiogenese und Metastasierung. Genetische Veränderungen dieser Enzyme, gestörte Regulationsmechanismen oder Stimulation durch Wachstumsfaktoren können zu erhöhter Aktivität dieser Kinasen und damit zu entartetem Zellwachstum und dem Entstehen von Tumoren führen.

Von einer breiten Auswahl der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen (20a, b; 25b, c; 26; 27a-i; 33a; 88b; 89; 91; 92; 94b; 96a, b; 98; 111a, c-i; 113a-i; 115a-i; 117a-i; 120) wurde durch die Firma ProQinase (ProQinase GmbH, Freiburg, www.proqinase.com) ein Selektivitätsprofil gegenüber ausgewählten Proteinkinasen erstellt. Hierzu wurden die Substanzen an sechzehn Proteinkinasen (Aurora-A, Aurora-B, CDK2/CycA, CDK4/CycD1, erbB1, erbB2, PDGFR-β, PLK1, IGF1-R, VEGFR2, VEGFR3, TIE2, EphB4, FAK, SRC und INS-R) getestet und deren Restaktivität ("residual activity") in Prozent bestimmt. "INS-R" steht für den Insulin-Rezeptor, der als wichtiges Enzym für den Stoffwechsel nicht inhibiert werden sollte. Die Testsubstanzen wurden dem Assay in einer Konzentration von 10 µmol/l zugefügt. Es wurden Kontrollproben ohne Proteinkinase ("low control") und solche mit Proteinkinase, jedoch ohne Inhibitor ("high control"), vermessen. Die Differenz zwischen high und low control wurde gleich 100 Prozent gesetzt. Die Restaktivität wurde anhand nachfolgender Formel berechnet:

Restaktivität (%) = $\frac{\text{Messergebnis der Testsubstanz - low control}}{\text{high control - low control}} \times 100\%$

Zwanzig der getesteten Substanzen (**20a**, **b**; **25b**, **c**; **27b**, **h**; **92**; **94b**; **96a**, **b**; **111a**, **c**-**i**; **115a**; **117a**;) bewirkten eine Reduktion der Restaktivität von mindestens einer Kinase auf \leq 70 Prozent (Hemmung \geq 30 Prozent). Von diesen Verbindungen wurden in einer zweiten Testreihe IC₅₀-Werte bestimmt. Ein IC₅₀-Wert beschreibt die Konzentration des Inhibitors, bei dem die Enzymaktivität zu 50 Prozent gehemmt wird (IC₅₀ = inhibitory concentration for 50%). Zur Ermittlung dieser Größe wurde jede einzelne Substanz bei zehn verschiedenen Konzentrationen (1 x 10^{-4} M – 3 x 10^{-9} M) getestet. Die erhaltenen Werte ergeben eine Kurve, aus der sich der IC₅₀-Wert ermitteln lässt.¹⁴⁶ Dieser wurde anschließend zur besseren Veranschaulichung in pIC₅₀-Werte umgerechnet (pIC₅₀ = $- \log_{10}$ IC₅₀).

Die biologischen Aktivitäten der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen werden hier mit der der Leitstruktur **19** verglichen. Von **19** liegen jedoch nur IC₅₀-Werte vor, so dass ein direkter Vergleich von Daten nur mit den 20 "aktiven" Verbindungen möglich ist, von denen IC₅₀-Werte ermittelt wurden.



Leitstruktur



Abb. 3-1: pIC₅₀-Werte der Leitstruktur **19**

Nicht vorhandene Balken zeigen entweder an, dass keine Daten verfügbar sind (Aurora-A) oder dass der pIC_{50} -Wert ≤ 4.0 ist. Alle Werte finden sich in Tabelle 6-3 in Kapitel 6.3.1.

Auffällig bei **19** ist die hervorstechende Aktivität der Verbindung an der TIE2-Rezeptor-Tyrosinkinase. Diese Selektivität findet sich jedoch bei keiner der neu synthetisierten Substanzen. Allerdings zeigen einige im Vergleich zur Leitstruktur **19** eine erhöhte Aktivität gegenüber vielen anderen Enzymen. Besonders auffällig sind hierbei die Tetrachlor-phthalimid-substituierten Verbindungen **111a, c-i**, von denen **111a** die stärkste Hemmung vor allem gegenüber IGF1-R, VEGFR2 und SRC erreicht (s. Kapitel 3.1.2.6). Interessante Ergebnisse wurden auch bei den Verbindungen mit dem Benzazepindion-Strukturelement gefunden. Im Verlauf dieses Kapitels werden die ermittelten biologischen Daten aufgeführt und mögliche Struktur-Aktivitäts-Beziehungen diskutiert. Eine tabellarische Auflistung aller gemessenen Werte findet sich in den Tabellen 6-1, 6-2 und 6-3 in Kapitel 6.3.1.

3.1.1 Inhibition von Aurora-A und Aurora-B

Die regulierende Funktion der Aurora-Kinase-Familie bei der Mitose einer Zelle macht diese Serin-/Threoninkinasen zu potentiellen Zielstrukturen bei der Entwicklung neuer Krebstherapeutika. (s. Kapitel 1.1.1). Obgleich die Leitstruktur **19** über keine Hemmwirkung an diesen Enzymen verfügt, wurden die neu dargestellten Verbindungen an den beiden Aurora-Kinasen getestet. Im ersten Screening wurde eine 46bzw. 55-prozentige Inhibierung von Aurora-A bzw. -B durch die Chinazolinonverbindung **96b** gefunden, die jedoch in der nachfolgenden IC₅₀-Bestimmung nicht bestätigt wurde (IC₅₀ > 10⁻⁴ M). Alle weiteren Verbindungen zeigen eine Restaktivität von über 75 Prozent.



96b

<u>Abb. 3-2:</u> Restaktivität von Aurora-A und -B (10 Verbindungen exemplarisch ausgewählt)



Bei Substanzen, bei denen die Balken über 100 Prozent hinausgehen, wird eine Steigerung der Enzymaktivität beobachtet.

3.1.2 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen werden die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten und auf biologische Aktivität getesteten Verbindungen nach strukturellen Merkmalen in Gruppen zusammen gefasst. Auf diese Art und Weise sollen Zusammenhänge zwischen biologischer Aktivität der Substanzen und ausgetauschten Gruppen bzw. eingeführten Substituenten gefunden werden. Zur besseren Übersichtlichkeit werden charakteristische Enzyme heraus gegriffen, die die verschiedenen Bereiche der Tumorgenese vertreten (erbB1 – Proliferation; IGF1-R – Survival; VEGFR2 – Angiogenese; SRC – Metastasierung; INS-R – Insulinrezeptor, der wichtig für den physiologischen Stoffwechsel ist). Diese Enzyme werden ebenso nach dem Gesichtspunkt der stärksten Interaktion mit den getesteten Substanzen ausgewählt. Eine Auflistung aller Messergebnisse ist in den Tabellen 6-1, 6-2 und 6-3 in Kapitel 6.3.1 aufgeführt.

3.1.2.1 Beibehaltung des Benzazepindion-Fragmentes

Ausgehend von Leitstruktur **19** werden hier zunächst alle Strukturen mit dem Benzazepindion-Fragment **B** untereinander verglichen.



Stellt man die Restaktivitäten der ausgewählten Enzyme nach Inkubation mit den genannten Substanzen nebeneinander, so ergibt sich nachfolgend abgebildetes Diagramm (Abbildung 3-3).





Die große Ähnlichkeit der Verbindung **88b** mit der Leitstruktur **19** (Verkürzung der Alkylkette **K** um eine Methylengruppe) ließ eine vergleichbar gute Hemmwirkung erwarten. Man beobachtet jedoch gegenüber keinem der sechzehn Enzyme eine biologische Aktivität. Hingegen sind die Phthalimid-substituierten Verbindungen **20a** und **20b** Inhibitoren mehrerer Kinasen. Ihre Aktivität wurde durch die Bestimmung von IC₅₀-Werten genauer charakterisiert. Die Einführung einer Aminogruppe in 7-Position bei Verbindung **33a** stellt sich als ungünstig heraus, wohingegen einige der lipophilen Substituenten zu guten Hemmwirkungen beitragen (vgl. Verbindungen **25b** und **25c**).

Anhand der IC₅₀-Werte lassen sich konkrete Aussagen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen innerhalb der Gruppe der 7-substituierten Benzazepindione machen. Dazu werden einerseits die Phthalimidalkoxy-Derivate **20a** und **20b** und andererseits die 7-Alkylverbindungen **25b** und **25c** jeweils mit der Leitstruktur **19** verglichen.

119

<u>Abb. 3-4:</u> pIC₅₀-Werte der Phthalimidalkoxy-Derivate **20a** und **20b** im Vergleich zur Leitstruktur **19**



Nicht vorhandene Balken stehen für einen plC₅₀-Wert \leq 4.0.

Beide neu synthetisierten Verbindungen **20a** und **20b** zeigen gegenüber der Mehrzahl der Kinasen eine stärkere Aktivität als die Leitstruktur **19**. Allerdings geht die Selektivität für TIE2 bei Einführung eines Sauerstoffes in die Alkylkette verloren. Der formale Austausch einer CH₂-Gruppe gegen ein Sauerstoff-Atom (in Verbindung **20a**) führt zu einem Aktivitätsverlust an TIE2 von einer Größenordnung. Zugleich bewirkt diese Strukturmodifikation eine leichte Wirkungssteigerung mit einer moderaten Selektivität gegenüber IGF1-R, VEGFR2, EphB4 und SRC. Wird die Alkylkette um eine weitere CH₂-Gruppe verlängert (**20b**), verstärkt sich dieser Effekt nochmals, allerdings wird hier die unerwünschte Hemmung des Insulinrezeptors registriert. <u>Abb. 3-5:</u> pIC₅₀-Werte der lipophil substituierten Verbindungen **25b** und **25c** im Vergleich zur Leitstruktur **19**



Nicht vorhandene Balken stehen für einen plC₅₀-Wert \leq 4.0.

Sowohl 7-Octyl-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion 25b als auch 7-(2-Phenylethyl)-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion **25c** inhibieren die verschiedenen Enzyme im Allgemeinen stärker als Leitstruktur 19. Doch auch diese Substanzen zeigen nur schwache Aktivität gegenüber TIE2. Ihr Selektivitätsprofil ist vergleichbar mit dem der Phthalimid-substituierten Verbindungen 20a und 20b. Dies deutet darauf hin, dass die Benzazepindion-Struktur für die Interaktion mit den Enzymen eine wichtigere Rolle spielt als die Substitution in 7-Position, solange diese eine kettenförmige Ausrichtung hat. Bei den Verbindungen 25b, 25c und 26 spielen wahrscheinlich lipophile Wechselwirkungen zwischen den Substituenten und Zielstrukturen in den Enzymen eine wichtige Rolle. Dabei ist die verknüpfende Alkylkette notwendig, wie die mangelnde Aktivität des Phenyl-Derivates **26** zeigt. Das Phenylethyl-Derivat **25c**, das im Gegensatz zu 26 über eine Ethylenkette verfügt, ist deutlich aktiver, was möglicherweise daran liegt, dass sich die Seitenkette in eine eventuell vorhandene hydrophobe Tasche des Enzyms ausrichten kann.

Ebenso scheint der aromatische Teil des Substituenten notwendig zu sein, da die Phenylethyl-Verbindung **25c** gegenüber der Octyl-Verbindung **25b** eine stärkere Aktivität zeigt. Die äußerst geringe Selektivität dieser Hemmstoffe gegenüber einzelnen Enzymen führt allerdings zur unerwünschten Inhibierung des Insulin-Rezeptors INS-R. Aus diesen Beobachtungen lässt sich schließen, dass die Kombination einer Alkylkette oder besser noch einer über ein Sauerstoff-Atom verknüpften Alkylkette mit einer aromatischen Gruppe die Hemmung der Proteinkinasen verbessert.

3.1.2.2 Beibehaltung des Phthalimid-Strukturelementes

Vergleicht man alle Strukturen miteinander, die über das Phthalimid-Fragment **P** in unveränderter Form verfügen, so ergibt sich das Diagramm in Abbildung 3-7. Hier werden die Restaktivitäten der nachfolgend dargestellten Verbindungen **27a-i**, **91**, **92**, **89**, **88b**, **20a** und **20b** miteinander verglichen:

Tab. 3-1: Phthalimid-substituierte Verbindungen



27	n	R ¹	R ²	R ³
а	3	NHCOCH ₃	Н	Н
b	3	Н	NHCOCH ₃	Н
С	4	Н	NHCOCH ₃	Н
d	3	Н	Н	NHCOCH ₃
е	4	Н	Н	NHCOCH ₃
f	3	Н	Н	$\rm NHCOC_2H_5$
g	4	Н	Н	NHCOC ₂ H ₅
h	3	Н	н	NHCOC ₆ H ₅
i	4	Н	Н	NHCOC ₆ H₅



<u>Abb. 3-6:</u> Strukturformeln weiterer Phthalimid-Verbindungen

<u>Abb. 3-7:</u> Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Einwirkung von 15 Verbindungen mit Phthalimid-Fragment



Betrachtet man die Wirkungen dieser Substanzen auf die Aktivität der Kinasen (Abbildung 3-7), fällt auf, dass nur die oben bereits beschriebenen Benzazepindion-Verbindungen **20a** und **20b** starke Hemmungen zeigen. Das "Aufschneiden" des Azepin-Ringes, wie bei den Verbindungen **27a-i**, führt zu einem fast vollständigen Verlust der Aktivität. Ausnahmen sind die Substanzen **27b** und **27h**, die schwach die Enzyme TIE2 (nicht abgebildet) bzw. SRC hemmen. Der Austausch des Benzazepindion-Fragmentes durch ein Chinazolinon-Ringsystem in Verbindung **92** bewirkt eine leichte Hemmung von SRC. Bei Vergleich dieser Ergebnisse mit den nachfolgend bestimmten pIC₅₀-Werten lässt sich nur für die letztgenannte Verbindung **92** eine moderate Inhibierung von IGF1-R, VEGFR2, EphB4 und SRC im Besonderen feststellen. (Abbildung 3-8)

<u>Abb. 3-8:</u> pIC₅₀-Werte der Phthalimid-substituierten Verbindungen **27b**, **27h** und **92** im Vergleich zur Leitstruktur **19**



Nicht vorhandene Balken stehen für einen pIC₅₀-Wert \leq 4.0.

3.1.2.3 Einführung einer Aminogruppe in das Phthalimid-Strukturelement

Die Einführung einer Aminogruppe in 4-Position des Phthalimid-Fragmentes führt zu einem fast vollständigen Verlust der Enzym-inhibitorischen Aktivität (Abbildung 3-9). Bei diesen Verbindungen ist jedoch ebenfalls kein Azepindion-Ring vorhanden, was ebenfalls zur Verringerung der Hemmung beiträgt. Einzig das recht lipophile Derivat **113i** hemmt einzelne Kinasen bis zu 28 Prozent. Dies reicht jedoch nicht für eine weitere Untersuchung aus. Die Auflistung der Strukturformeln ist in Tabelle 2-4 in Kapitel 2.2.2.3 gegeben.



<u>Abb. 3-9:</u> Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Einwirkung von 9 Verbindungen mit 4-Aminophthalimid-Fragment (**113a-i**)



3.1.2.4 Austausch der Phthalimid-Struktur gegen Succinimid

Zur weiteren Untersuchung des Einflusses der Phthalimid-Struktur wurden Derivate mit Succinimid als Substituenten getestet (Verbindungen **117a-i**, Tabelle 2-6 in Kapitel 2.2.2.5). Das Fehlen des aromatischen Ringes an der Imid-Struktur wirkt sich nachteilig auf die Aktivität der Verbindungen aus (Abbildung 3-10). Allerdings ist auch bei diesen Substanzen der Azepindion-Ring geöffnet.

<u>Abb. 3-10:</u> Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Einwirkung von 9 Verbindungen mit Succinimid-Fragment (**117a-i**)



Lediglich Verbindung **117a** zeigt in der ersten Testung eine leichte Inhibierung von TIE2 von 33 Prozent (nicht abgebildet).



117a

Durch die Bestimmung von IC_{50} -Werten dieser Verbindung konnte dieses Ergebnis an TIE2 nicht bestätigt werden, es ließ sich jedoch eine sehr schwache Hemmung der Proteinkinasen VEGFR2 und SRC feststellen. (Abbildung 3-11)

<u>Abb. 3-11:</u> pIC₅₀-Werte der Succinimid-substituierten Verbindung **117a** im Vergleich zur Leitstruktur **19**



Nicht vorhandene Balken stehen für einen plC₅₀-Wert \leq 4.0.

3.1.2.5 2-Sulfobenzoesäureimid-substituierte Verbindungen

Die Einführung des 2-Sulfobenzoesäureimid-Substituenten bewirkt ebenso keine Wirkungssteigerung (Verbindungen **115a-i**, Tabelle 2-5 in Kapitel 2.2.2.4). Die Restaktivitäten liegen bei fast allen Verbindungen oberhalb von 80 Prozent (Abbildung 3-12). Einzig von Verbindung **115a** wurden IC₅₀-Werte ermittelt (Abbildung 3-13), da die Hemmung von CDK4/Cyclin D1 durch diese Substanz 39 Prozent beträgt. Dieses Ergebnis lässt sich durch die IC₅₀-Bestimmung nicht bestätigen. Bei Darstellung der pIC₅₀-Werte für **115a** (Abbildung 3-13) fällt die Parallelität der Aktivitäten zu Verbindung **117a** (s. Kapitel 3.1.2.4) auf, die ebenso eine leichte Hemmung der Kinasen VEGFR2 und SRC verursacht. Ihr gemeinsames Strukturelement ist der *N*-(2-Propoxyphenyl)acetamid-Substituent, der für die Aktivität der Verbindungen günstiger zu sein scheint als die anderen Substituenten.



<u>Abb. 3-12:</u> Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Einwirkung von 9 Verbindungen mit 2-Sulfobenzoesäureimid-Fragment (**115a-i**)



<u>Abb. 3-13:</u> pIC₅₀-Werte der Succinimid-substituierten Verbindung **115a** im Vergleich zur Leitstruktur **19**



Nicht vorhandene Balken stehen für einen pIC₅₀-Wert \leq 4.0.

3.1.2.6 Tetrachlorphthalimid-substituierte Verbindungen 111a, c-i

Ein völlig anderes Ergebnis ergab die Testung der 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid-substituierten Derivate **111a, c-i** (Tabelle 3-2). Alle Substanzen dieser Reihe überschreiten gegenüber einem oder mehreren Enzymen Hemmwerte von 30 Prozent, so dass von allen Verbindungen IC₅₀-Werte bestimmt wurden. Dabei sind einige Enzyme nicht betroffen, sowohl Aurora-A und -B als auch PLK1 werden von keiner der Substanzen nennenswert inhibiert. Hydrophobe Interaktionen der Verbindungen mit den Zielenzymen durch ihren sehr großen und lipophilen Substituenten haben sicherlich einen großen Anteil an den guten Werten. Dabei handelt es sich um spezifische Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Enzymen und Inhibitoren, da die Enzyme unterschiedlich stark betroffen sind. Ebenso spielen die weiteren Struktureigenschaften der einzelnen Verbindungen eine große Rolle, da nicht alle Substanzen mit dem Tetrachlorphthalimid-Strukturelement vergleichbar starke Hemmungen zeigen. (Abbildung 3-14)
Tab. 3-2: 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid-substituierte Verbindungen



111a, c-i

111	n	R^1	R ²	R^3
а	3	NHCOCH ₃	Н	Н
С	4	Н	NHCOCH ₃	Н
d	3	Н	Н	NHCOCH ₃
е	4	Н	Н	NHCOCH ₃
f	3	Н	Н	$NHCOC_2H_5$
g	4	Н	Н	$NHCOC_2H_5$
h	3	Н	Н	$NHCOC_6H_5$
i	4	Н	Н	NHCOC ₆ H₅

<u>Abb. 3-14:</u> Restaktivitäten ausgewählter Kinasen nach Einwirkung von 8 Verbindungen mit Tetrachlorphthalimid-Fragment (**111a, c-i**)



Die Darstellung der pIC_{50} -Werte erfolgt aufgeteilt in zwei Grafiken aufgrund der großen Anzahl an Substanzen (Abbildungen 3-15 und 3-16).

<u>Abb. 3-15:</u> pIC₅₀-Werte der 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid-substituierten Verbindungen **111a, c-e** im Vergleich zur Leitstruktur **19**



Nicht vorhandene Balken stehen für einen plC₅₀-Wert \leq 4.0.

Die Substanz **111a** zeigte unter allen im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen die größte Aktivität. Sie beinhaltet ebenfalls den *N*-(2-Propoxyphenyl)acetamid-Substituenten wie die oben genannten Verbindungen **115a** und **117a**.



111a

111a hemmt zehn der sechzehn Enzyme mit IC₅₀-Werten im mikromolaren bis submikromolaren Bereich (pIC₅₀ \ge 5.0; s. auch Tabellen 6-2 und 6-3 in Kapitel 6.3.1). Besonders herausragende Aktivität zeigt die Verbindung gegenüber IGF1-R (IC₅₀ = 1.04 µM), VEGFR2 (IC₅₀ = 0.72 µM), EphB4 (IC₅₀ = 1.40 µM) und SRC (IC₅₀ = 0.45 µM). Da diese Enzyme bei Survival, Angiogenese und Metastasierung von Tumoren eine Rolle spielen, könnte die parallele Hemmung dieser Kinasen eine Möglichkeit darstellen, Krebserkrankungen zu bekämpfen. Allerdings ist die fehlende Selektivität der Substanz problematisch, da auch der Insulin-Rezeptor, wenn auch schwach, inhibiert wird (IC₅₀(INS-R) = 20 µM) (Abbildung 3-15).

<u>Abb. 3-16:</u> pIC₅₀-Werte der 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid-substituierten Verbindungen **111f-i** im Vergleich zur Leitstruktur **19**



Nicht vorhandene Balken stehen für einen pIC_{50} -Wert ≤ 4.0 .

Neben **111a** fallen noch die Verbindungen **111f** und **111h** ins Auge. Sie hemmen den Insulin-Rezeptor nicht und inhibieren recht selektiv nur eine kleine Anzahl Enzyme im niedrigen mikromolaren Bereich. Dabei besitzt das durch den Phenyl-Substituenten lipophilere Derivat **111h** eine höhere Aktivität (IC₅₀(IGF1-R) = 2.51 μ M; IC₅₀(VEGFR2) = 2.03 μ M; IC₅₀(EphB4) = 2.44 μ M; IC₅₀(SRC) = 1.18 μ M) als die Ethylsubstituierte Verbindung **111f** (IC₅₀(VEGFR2) = 2.11 μ M; IC₅₀(SRC) = 1.85 μ M).



111f	$R = NHCOC_2H_5$
111h	$R = NHCOC_6H_5$

3.1.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die breite Testung der synthetisierten Verbindungen führte zu folgenden Erkenntnissen:

Die im Allgemeinen am stärksten inhibierten Enzyme sind IGF1-R, VEGFR2, EphB4 und vor allem SRC, die für drei Bereiche der Tumorgenese mit verantwortlich sind: Survival, Angiogenese und Metastasierung. An den Enzymen Aurora-A und -B und PLK1 zeigen sowohl die Leitstruktur **19** wie auch alle neuen Substanzen keinerlei Aktivität. Ebenso lässt sich keine nennenswerte Inhibierung der Cyclin-abhängigen Kinasen CDK2/CyclinA und CDK4/CyclinD1 feststellen mit Ausnahme der Verbindung **111a**, die die aktivste getestete Substanz darstellt.

Die Einführung einer Etherbrücke in die Alkylkette führt zu einer Aktivitätssteigerung (**20a** bzw. **20b**). Einen günstigen Einfluss hat auch die Kettenverlängerung von vier auf fünf Glieder (**20b**). Eine Kettenverkürzung zum dreigliedrigen Propylen (**88b**) führt zu vollständigem Wirkungsverlust.

Positive Auswirkungen dagegen hat die Veränderung des Phthalimid-Substituenten zu lipophileren Strukturen wie bspw. 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid oder Phenyl. So zeigen die Verbindungen mit dem 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid-Substituenten (**111a, c-i**) gute Aktivitäten, ebenso wie das 2-Phenylethyl-Derivat **25c**.

Das Öffnen des Benzazepindion-Ringes zu verschiedenen Amid-Derivaten von 2-, 3- oder 4-Aminophenol führt hingegen zu einem relativen Wirkungsverlust. Einzig verschiedene Derivate mit dem Substituenten *N*-(2-Propoxyphenyl)acetamid (**117a**, **115a**, **111a**) zeigen gegenüber vergleichbaren Substanzen leicht erhöhte Aktivitäten.

Der Austausch des Benzazepindion-Fragmentes gegen eine Chinazolinon-Struktur führte nur bei Verbindung **92** zu einer leichten Aktivität gegenüber einzelnen Kinasen und brachte somit keinen Vorteil.

Einen Überblick über diese Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gibt Abbildung 3-18. Abb. 3-18: Überblick über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in Bezug auf

Leitstruktur 19



Stärkere Kinaseinhibition sollten Strukturen ergeben, die das Benzazepindion-Fragment **B** enthalten, über eine vier- bis fünfgliedrige, über ein Sauerstoff-Atom verknüpfte Kette **K** verfügen und 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid oder andere lipophile Phthalimidfragmente aufweisen. Derartige Verbindungen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht synthetisiert. Diejenigen der vorstehend beschriebenen Strukturen, die sich als multiple Hemmstoffe tumorrelevanter Kinasen erwiesen haben, sollen bei Kooperationspartnern *in vitro* auf antiproliferative Aktivität an Tumorzellinien getestet werden. Ergebnisse dieser Testungen lagen bis zum Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor.

3.2 In vitro Antitumoraktivität an MCF7, NCI-H460, SF-268

Fünf der neu synthetisierten Substanzen (**38d**, **38e**, **39c**, **118**, **120**) wurden vom National Cancer Institute (Bethesda, USA) in einer *in vitro*-Testung gegenüber drei Tumorzellinien [MCF7 (Brustkrebs), NCI-H460 (Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, NSCLC), SF-268 (ZNS)] untersucht. Dabei wird das prozentuale Wachstum der behandelten Zellen im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollzellen betrachtet. Werte größer hundert zeigen somit eine Wachstumsinduktion an, Werte zwischen null und hundert Prozent eine Hemmung und negative Werte das Abtöten von Zellen. Bei dieser Untersuchung, bei der die Substanzen bei einer Konzentration von 0.1 mM getestet wurden, zeigte keine Verbindung ausreichend große antiproliferative Eigenschaften, um anhand von IC₅₀-Werten näher charakterisiert zu werden. Hierzu müsste das prozentuale Wachstum einen Wert von 32 Prozent unterschreiten.



 $R = NH_2$

 $R = NHCOCH_3$

38d

38e

H₂N COOC₂H₅

39c

 $H_{5}C_{2}OOC + H_{5}C_{2}OOC + H_{5}C_{2}OO$



Tab. 3-3: In vitro Antitumoraktivität	(Zellwachstum in Prozent)
---------------------------------------	---------------------------

Nr.	MCF7 (Brustkrebs)	NCI-H460 (NSCLC)	SF-268 (ZNS)
38d	122	124	119
38e	102	80	95
39c	100	101	88
118	119	64	94
120	87	80	91

3.3 *In vitro* Antitumoraktivität von Triazenverbindungen an HT-29 und CCRF

Die Gruppe um Johann Hofmann (Biocenter, Bereich Biochemie und Chemie, Universität Innsbruck, Österreich) testete zwei Triazen-Derivate (**32a** und **32c**) auf ihre Antitumoraktivität an der Colonkarzinom-Zelllinie HT-29 und an der Leukämie-Zelllinie CCRF-CEM (akute lymphatische Leukämie, ALL). Es wurden die IC₅₀-Werte an den beiden Zelllinien ermittelt. Die Verbindung **32a** zeigt an HT-29 einen IC₅₀-Wert von 8.04 ± 3.92 μ M und damit eine gewisse Selektivität für diese Colontumorzellen gegenüber der Leukämie-Zelllinie. Dies ist ungewöhnlich, da gegenüber den meisten Zytostatika CCRF-Zellen empfindlicher als HT-29-Zellen sind.



Tab. 3-4: In vitro Antitumoraktivität (IC₅₀ in µM)

Nr.	HT-29 (Colonkarzinom)	CCRF-CEM (Akute lymph. Leukämie)
32a	8.04 ± 3.92	32.84 ± 13.74
32c	45.65 ± 15.40	45.3 ± 2.6

3.4 7-Aminobenzazepindion als γ-Sekretase-Inhibitor

Das Enzym γ -Sekretase gilt als eines der Schlüsselenzyme bei der Entstehung der "Amyloid-Plaques", morphologisch auffälliger Proteinablagerungen in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten. Diese bestehen hauptsächlich aus Amyloid β (A β)-Peptiden, die durch proteolytische Spaltung aus dem A β Precursor Protein (β APP) gebildet werden. (Abbildung 3-19)





* Abbildung modifiziert nach Wolfe⁷⁰

Die Entstehung der A β -Peptide bei Morbus Alzheimer wird gegenwärtig folgendermaßen erklärt: Zunächst spaltet β -Sekretase β APP in einen löslichen Teil (β APP_s) und ein membrangebundenes C-terminales Fragment (C99 = β CTF). Letzteres wird durch γ -Sekretase innerhalb seiner transmembranären Region gespalten und setzt dabei A β frei.⁷⁰ Unter physiologischen Bedingungen wird β APP innerhalb seiner A β -Sequenz durch α -Sekretase in lösliches α APP_s und ein membrangebundenes C-terminales Fragment (C83) gespalten, dessen weitere Prozessierung durch γ-Sekretase ebenfalls zu löslichen Bruchstücken führt.⁷⁰ Dieser Weg über α-Sekretase schützt vor Entstehung von Aβ-haltigen Amyloid-Plaques. Die Inhibierung von β- und/oder γ-Sekretase stellt einen viel versprechenden neuen Ansatz in der Alzheimer-Therapie dar. Die Arbeitsgruppe um Kraus⁶⁹ hat eine Gruppe von Aminoisocumarinen, die "JLK-Inhibitoren", synthetisiert, die die Aβ-Produktion wahrscheinlich durch γ-Sekretase-Hemmung inhibiert. Da 7-Amino-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion **33a** vergleichbare Strukturmerkmale wie JLK 6 (**34**) aufweist, wurde es ebenfalls auf seine Aktivität gegenüber der Aβ-Bildung untersucht.



Betrachtet man die elektrostatischen, lipophilen und Wasserstoffbrückenbindungs-Donor/Akzeptor-Eigenschaften (Abbildung 3-20) dieser beiden Verbindungen, findet man im Allgemeinen eine große Übereinstimmung. Zwei Unterschiede fallen dennoch auf: das Aminoisocumarin JLK 6 (**34**) ist ein recht flaches Molekül, während bei **33a** die Ethylenbrücke des Azepinringes aus der durch den annellierten Benzenring definierten Ebene heraussteht. Des Weiteren besitzt **33a** eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungs-Donor-Position durch den Lactam-Stickstoff. (Abbildung 3-20)



Das Molecular Modelling von **33a** (in **a** grüne Struktur, bei **b-d** links) und **34** (in **a** rote Struktur, bei **b-d** rechts) wurde von Dr. Thomas Lemcke mit dem SYBYL Programmpaket durchgeführt. Energieminimierung: Tripos Force Field.¹⁴⁷

a 33a (grün) und 34 (rot) wurden übereinander gelegt (structure fitted);

b Darstellung des elektrostatischen Potentials auf der für Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche (rot steht für positives, blau für negatives Potential);

c Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren (rot) und Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptoren (blau) auf der für Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche;

d Darstellung des lipophilen Charakters auf der für Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche (braun steht für lipophilen, blau für hydrophilen Charakter).

Abb. 3-20: Molecular Modelling der Verbindungen 33a und 34

In einer qualitativen Untersuchung wurde die Verbindung **33a** an β APPüberexprimierenden HEK293-Zellen getestet. Diese Untersuchung wurde von E. Paitel (University of Toronto, Kanada) durchgeführt. Die Zellen wurden 24 Stunden mit Substanz **33a** bzw. Indirubin-3´-oxim (IO) als Kontrollsubstanz inkubiert. Wie man in dem durch Western Blot detektierten Gel erkennen kann, verhindert **33a** die Umwandlung von β CTF in A β (wenn auch in hoher Konzentration), erkennbar an der Akkumulation von β CTF in diesen Zellen. (Abbildung 3-21)

Abb. 3-21: Western Blot nach Inkubation mit 33a



Inkubation über 24 Stunden; IO, Indirubin-3´-oxim; Konzentration von 33a und IO: 1 mM

Hingegen wurde keine Interaktion von **33a** mit der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein gefunden. Dieses ist der Hauptbestandteil von intrazellulären neurofibrillären Bündeln, der zweiten histologischen Auffälligkeit im Gehirn von Alzheimer-Patienten.

In weiteren Versuchen wurde getestet, ob **33a** auch einen Einfluss auf die Aktivität der Kinasen GSK-3 α und GSK-3 β ausübt. Diese beiden Enzyme spielen eine zentrale Rolle bei der Tau-Phosphorylierung und der γ -Sekretase-Aktivierung.¹⁴⁸ Da eine Inhibition der Kinasen unterblieb, kann eine Hemmung der A β -Bildung über diesen Mechanismus ausgeschlossen werden.

4 Zusammenfassung

Proteinkinasen sind Enzyme, die grundlegende zelluläre Prozesse wie Wachstum, Differenzierung, Proliferation, Bewegung und Zelltod regulieren. Sie gelten daher als Zielstrukturen in der Tumortherapie. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ausgehend von Leitstruktur **19**, einem multiplen Proteinkinase-Inhibitor, Strukturen synthetisiert und zur biologischen Testung an 16 Proteinkinasen bereitgestellt.

Zur Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurden in verschiedenen Bereichen der Leitstruktur **19** Strukturabwandlungen durchgeführt:

- Einfügen einer Etherbrücke in die Alkylkette
- Verlängerung oder Verkürzung der verknüpfenden Kette
- Substitution des Phthalimid-Strukturelementes durch Succinimid, 2-Sulfobenzoesäureimid, 4-Aminophthalimid oder 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid
- Darstellung von 7-Alkyl- und 7-(2-Phenylethyl)-substituierten Benzazepindion-Derivaten
- "Öffnen" des Azepindion-Ringes: Synthese von N-(2-, 3- und 4-Alkoxyphenyl)acetamid-Verbindungen sowie von N-(4-Alkoxyphenyl)propanamid- und N-(4-Alkoxyphenyl)benzamid-Derivaten

Die Verbindung **111a** entfaltet gegenüber den Enzymen IGF1-R, VEGFR2 und v. a. SRC 7–30fach stärkere Hemmaktivität als Leitstruktur **19**. Diese Proteinkinasen sind mitverantwortlich für die Regulierung von Proliferation, Angiogenese und Metastasierung in Tumoren. **111a** stellt somit einen potenten multiplen Proteinkinase-Inhibitor dar. Die Etherverbindungen **20a** und **20b** sind ebenfalls wirksamere Hemmstoffe als **19**. Sie zeigen ein ähnliches Selektivitätsprofil wie **111a**.



Die besten kinaseinhibitorischen Eigenschaften zeigen somit die 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid-substituierten Verbindungen sowie Strukturabwandlungen von **19**, bei denen ein Sauerstoffatom in die Alkylkette eingefügt ist. Die *in vitro* Antitumoraktivität ausgewählter Vertreter der oben genannten Verbindungsgruppen wird derzeit beim National Cancer Institute getestet.

Die ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Verbindung **33a** bewirkte eine Hemmung der γ -Sekretase, einem Schlüsselenzym bei der Entstehung der histologisch auffälligen Amyloid-Plaques im Gehirn von Alzheimer-Patienten.



33a

5 Summary

Protein kinases represent a family of enzymes which regulate fundamental cellular processes such as growth, differentiation, proliferation, motility and apoptosis. In this regard kinases constitute potential targets in tumor therapy. Based on lead structure **19**, a multiple protein kinase inhibitor, compounds were synthesized and provided for biological testing on 16 protein kinases.

$$H = 0$$

$$19 \quad n = 1 \quad X = CH_2$$

$$20a \quad n = 1 \quad X = 0$$

$$20b \quad n = 2 \quad X = 0$$

With a view to analyze structure-activity-relationships structural modifications in different parts of lead structure **19** were accomplished.

- Insertion of an ether-oxygen into the alkyl chain
- Lengthening or shortening of the alkyl chain
- Substitution of the phthalimide structure by succinimide, o-benzoic sulfimide, 4-aminophthalimide or 3,4,5,6-tetrachlorophthalimide
- Preparation of 7-alkyl- and 7-(2-phenylethyl)-substituted benzazepindione derivatives
- "Opening" of the azepindione structure: synthesis of *N*-(2-, 3- and 4alkoxyphenyl)acetamide compounds as well as *N*-(4-alkoxyphenyl)propanamide and *N*-(4-alkoxyphenyl)benzamide derivatives

With respect to the protein kinases IGF1-R, VEGFR2 and especially SRC substance **111a** was found to be 7–30 fold more active than lead structure **19**. These enzymes are involved in the regulation of proliferation, angiogenesis and metastasis in tumors. Therefore **111a** represents a potent multiple protein kinase inhibitor. Furthermore the ether derivatives **20a** and **20b** exhibit higher inhibitory activities than **19**. They display a similar selectivity profile as compound **111a**.



111a

Altogether we found that 3,4,5,6-tetrachlorophthalimide substituted compounds as well as structure modifications of **19** containing an inserted ether oxygen are the most potent protein kinase inhibitors synthesized within the scope of this thesis. The *in vitro* antitumor activity of an assortment of compounds is presently under investigation at the National Cancer Institute.

Another compound (**33a**) synthesized within the scope of this thesis exhibited inhibitory activity against γ -Secretase, an enzyme that plays a major role in the development of "extracellular amyloid plaques", morphological hallmarks in the brains of Alzheimer patients.



33a

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

Schmelzpunkte:

IA 9100, Electrothermal, Southend-on-Sea, Essex, Großbritannien

IR-Spektren:

vermessen als KBr-Presslinge (falls nicht anders angegeben)

PU 9712 Infrared Spectrophotometer, Philips, Cambridge, Großbritannien

¹H-NMR-Spektren:

AMX 400 (400 MHz), Bruker, Karlsruhe, Deutschland

AMX 500 (500 MHz), Bruker, Karlsruhe, Deutschland

Lösungsmittel: [D₆]-DMSO, CDCl₃

Innerer Standard: Tetramethylsilan

Angabe der chemischen Verschiebungen mit δ -Werten (ppm)

Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration

Abkürzungen für Signalmultiplizitäten: (s) = Singulett, (d) = Dublett, (t) = Triplett, (q) = Quartett, (quint) = Quintett, (m) = Multiplett, (br.) = verbreitertes Signal, "d" = kein echtes Dublett, Peakaufspaltung aber vergleichbar mit der eines Dubletts

¹³C-NMR-Spektren:

AMX 400 (100.6 MHz), Bruker, Karlsruhe, Deutschland

Lösungsmittel: [D₆]-DMSO, CDCl₃

Innerer Standard: Tetramethylsilan

Angabe der chemischen Verschiebungen mit δ -Werten (ppm)

Die Spektren wurden breitbandentkoppelt und zusätzlich als DEPTbzw. PENDANT-Spektren aufgenommen.

Elementaranalysen:

C, H, N: CHN-O-Rapid, Heraeus, Hanau, Deutschland

EA 1108, Carlo Erba, Mailand, Italien

Angabe der berechneten (ber.) und gefundenen (gef.) Werte in Prozent

Massenspektren:

VG 70-250S, VG Analytical, Manchester, Großbritannien

Xenon-FAB-Kanone

Dünnschichtchromatographie:

DC-Mikrokarten Polygram Sil G/UV₂₅₄, Macherey-Nagel

Detektion unter UV-Licht bei 254 nm

Säulenchromatographie:

Adsorption der Substanzen an Kieselgel 100-200 aktiv, 60 Å, ICN, Eschwege, Deutschland Säulenfüllung: Kieselgel 60 (unter 0.063 mm), Merck, Darmstadt, Deutschland

Säulendurchmesser: 3 cm

HPLC-Chromatographie:

Merck Hitachi L-7000 series , DAD Detektor L-7455, Merck Hitachi, Darmstadt, Deutschland

Säule: LiChroCART 125-4, LiChrospher 100 RP-18 (5 µm), Merck, Darmstadt, Deutschland

Elutionsmittel: Acetonitril/Wasser- und Acetonitril/Wasser-(pH 1.5, eingestellt mit Trifluoressigsäure)-Gradienten Flussrate: 1 ml/min

Detektion bei 254 nm

Reinigung von Lösungsmitteln:

Die Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln erfolgte nach publizierten Methoden.¹⁴⁹

6.2 Synthese/Analytische Daten

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1): Synthese von 2-Carboxylamino-5-iodbenzoesäureethylester-Derivaten (**41a-d**)

873 mg (3 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.27 ml (3.3 mmol) Pyridin versetzt. Eine Lösung von 3.3 mmol des Säurechlorides (**43a-d**) in 2 ml Dichlormethan wird zugetropft. Anschließend wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die Reaktion abgeschlossen ist (DC-Kontrolle). Ein ausgefallener Feststoff wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser und konzentrierter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der hieraus resultierende Feststoff und der abgesaugte Niederschlag werden gemeinsam aus Ethanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2): Synthese von 6-Iod-4H-3,1benzoxazin-4-onen (63a-c)

Die angegebene Menge 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**35**) wird mit der angegebenen Menge des Säureanhydrids bzw. Säurechlorides erhitzt. Wenn die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle), lässt man abkühlen, saugt die gebildeten Kristalle ab und wäscht sie mit viel Wasser, etwas Ethanol und Hexan.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3): Hydroborierungs-Kreuzkupplungs-Reaktion nach Suzuki/Miyaura an lodverbindungen (25b,c, 88b, 89-92, 94a,b)

In einem mit Septen verschlossenen 10 ml-Zweihalskolben wird die entsprechende Menge des Alkens (85a, 85b, 93b, 93c) vorgelegt. Hier-

zu wird die angegebene Menge einer 0.5-molaren 9-BBN-Lösung in Tetrahydrofuran gegeben. Durch Kanülen wird Stickstoff durch das Reaktionsgefäß geleitet. Unter kräftigem Stickstoffstrom wird die Lösung so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis das Tetrahydrofuran zum größten Teil verdampft ist. Zu dem öligen Rückstand werden die angegebenen Mengen Kaliumcarbonat und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid (PdCl₂(dppf)) sowie eine Lösung der entsprechenden lodverbindung (**33b**, **38a**, **40b**,d, **41a**, **63a**) in *N,N*-Dimethylformamid gegeben. Diese Suspension wird weiterhin unter Stickstoff bei 50 °C im Ölbad gerührt bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzminderung durch die lodverbindung mehr erkennbar ist.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4): Darstellung von Biphenylen durch Suzuki-Kupplungen an Iodverbindungen (26, 96a, b, 98)

Die angegebenen Mengen der lodverbindung (**33b**, **40b**, **40d**), der Boronsäure-Verbindung (**95**, **97**) und des wasserfreien Kaliumcarbonats werden unter Stickstoff 15 min in der entsprechenden Menge wasserfreiem Toluen bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (Pd(PPh₃)₄) zugegeben und solange bei 90 °C gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt mehr zu erkennen ist. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird auf Ethylacetat gegossen, die organische Phase nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, 10%-iger Zitronensäurelösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5): Synthese von Bromalkoxy-substituierten Verbindungen **104a-k**

Die angegebenen Mengen der Hydroxyverbindung (**33d**, **105-109**) und des wasserfreien Kaliumcarbonats werden in Aceton 30 min zum Sieden gebracht. Man gibt das entsprechende Volumen 1,3-Dibrompropan (**101a**) bzw. 1,4-Dibrombutan (**101b**) hinzu und erhitzt weiterhin zum Rückfluss, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt mehr zu erkennen ist. Die abgekühlte Suspension wird auf Ethylacetat gegossen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zum Öl eingeengt. Bei der Lagerung über Nacht im Kühlschrank entstehen Kristalle, die abgesaugt, mit viel Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert werden. Bei Substanzen, bei denen es nicht zur Bildung von Kristallen kam, wurde, wie bei den einzelnen Verbindungen beschrieben, weiter vorgegangen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6): Synthese von Phthalimidalkoxysubstituierten Verbindungen 20a, 20b, 27a-i

0.75 mmol der Bromalkoxy-substituierten Verbindung (**104a-k**) und 167 mg (0.9 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) werden in 8 ml getrocknetem Dimethylsulfoxid bei 80-90 °C solange gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt mehr erkennbar ist. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV 7): Synthese von 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimidalkoxy-substituierten Verbindungen **111a, c-i**

24 mg (0.6 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) werden unter Stickstoff in 1 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid suspendiert. Hinzugefügt wird eine Suspension aus 171 mg (0.6 mmol) 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid (**110**) in 4 ml Dimethylsulfoxid. Es wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden und die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird eine Lösung von 0.5 mmol der Bromalkoxy-substituierten Verbindung (**104a-k**) in 2 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid hinzugefügt und bei 80-90 °C so lange gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt mehr erkennbar ist. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV 8): Synthese von 4-Aminophthalimidalkoxy-substituierten Verbindungen **113a-i**

Die angegebene Menge Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) wird unter Stickstoff in wasserfreiem Dimethylsulfoxid suspendiert. Hinzugefügt wird eine Lösung aus der entsprechenden Menge 4-Aminophthalimid (**112**) in Dimethylsulfoxid. Es wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden und die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird die Bromalkoxy-substituierte Verbindung (**104a-k**) hinzugefügt und bei 80-90 °C solange gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt mehr erkennbar ist. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Allgemeine Arbeitsvorschrift 9 (AAV 9): Synthese von 2-Sulfobenzoesäureimid-substituierten Verbindungen **115a-i**

Die angegebene Menge der Bromalkoxy-substituierten Verbindung (**104a-k**) und die entsprechende Menge Saccharin Natriumsalz Dihydrat (2-Sulfobenzoesäureimid Natriumsalz Dihydrat; 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazol-3-on-1,1-dioxid Natriumsalz Dihydrat) (**114**) werden in getrocknetem Dimethylsulfoxid bei 80-90 °C solange gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt mehr erkennbar ist. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 (AAV 10): Synthese von Succinimidalkoxy-substituierten Verbindungen **117a-i**

Die angegebene Menge Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) wird unter Stickstoff in wasserfreiem Dimethylsulfoxid suspendiert. Hinzugefügt wird eine Lösung aus der entsprechenden Menge Succinimid (**116**) in Dimethylsulfoxid. Es wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden und die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird die Bromalkoxy-substituierte Verbindung (**104a-k**) hinzugefügt und bei 80-90 °C solange gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt mehr erkennbar ist. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Allgemeine Arbeitsvorschrift 11 (AAV 11): Synthese von Triazenverbindungen **32a-d**

Die angegebene Menge 3-Ethoxycarbonyl-4[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzendiazonium-tetrafluoroborat (**38f**) wird in Wasser gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die angegebene Menge des entsprechenden Amins hinzu, rührt weiter, saugt nach abgeschlossener Reaktion den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht ihn mit Wasser und Petrolether und kristallisiert ihn aus dem angegebenen Lösungsmittel um. 7-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**20a**)



Nach AAV 6 aus 78 mg (0.25 mmol) 7-(3-Brompropoxy)-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**104a**) und 56 mg (0.3 mmol) Kaliumphthalimid (**84**). Reaktionsdauer: 2 h. Der gefällte sehr feine Feststoff wird gründlich mit Wasser und Petrolether gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 55 mg (58%) ockerfarbenes Pulver.

Schmp.: 239-241 °C; IR (KBr): 3295 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1770 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.05 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 2.59 – 2.63 und 2.86 – 2.90 (m, AA´XX´, 4H, CH₂-CH₂), 3.76 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 7.00 – 7.06 (m, 2H, arom. H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H, arom. H), 7.82 – 7.87 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 9.90 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.5, 29.1, 34.9, 38.3, 65.8 (CH₂), 113.2, 121.5, 122.9, 123.3, 134.2 (tert. arom. C), 127.5, 131.7, 132.8, 154.1, 167.9, 173.2, 198.4 (quart. C); C₂₁H₁₈N₂O₅ (378.39); Ber. C 66.66, H 4.79, N 7.40; Gef. C 66.35, H 4.93, N 7.25.

```
7-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butoxy]-3,4-dihydro-1H-
[1]benzazepin-2,5-dion (20b)
```



Nach AAV 6 aus 32 mg (0.1 mmol) 7-(4-Brombutoxy)-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**104b**) und 22 mg (0.12 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 1 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 1.5 h. Umkristallisation aus Ethylacetat/Ethanol ergibt 14 mg (36%) hellgelbes Pulver.

Schmp.: 186 °C (Zers.); IR (KBr): 3220 cm⁻¹ (NH), 3120 cm⁻¹ (CH arom.), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1675 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.60 – 2.63 und 2.87 – 2.90 (m, AA'XX', 4H, Azepin-CH₂-CH₂), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 7.15 (dd, *J* = 8.9/3.0 Hz, 1H, arom. H), 7.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, arom. H), 7.82 – 7.88 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 9.91 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.5, 25.9, 29.1, 37.0, 38.4, 67.2 (CH₂), 113.2, 121.7, 122.9, 123.4, 134.3 (tert. arom. C), 131.5, 132.7, 154.2, 161.1, 167.9, 173.2, 198.5 (quart. C); C₂₂H₂₀N₂O₅ (392.42); Ber. C 67.34, H 5.14, N 7.14; Gef. C 67.11, H 5.50, N 6.67.

7-Hexyl-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (25a)



In einem mit Septen verschlossenen 10 ml-Zweihalskolben werden 75 µl (0.6 mmol) 1-Hexen (93a) vorgelegt. Hierzu werden 1.44 ml (0.72 mmol) 0.5-molare 9-BBN-Lösung (80) in Tetrahydrofuran gegeben. Durch Kanülen wird Stickstoff durch das Reaktionsgefäß geleitet. Unter kräftigem Stickstoffstrom wird die Lösung 13 h bei Raumtemperatur gerührt, bis das Tetrahydrofuran zum größten Teil verdampft ist. Zu dem öligen Rückstand werden 0.5 ml (1.5 mmol) 3-molare Natronlauge, 12 mg (0.015 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid (PdCl₂(dppf)) sowie eine Lösung von 150 mg (0.5 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (33b) in 2.5 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird unter Stickstoff 1.5 h zum Sieden erhitzt (verdampftes Tetrahydrofuran ergänzen!). Nach Zugabe von 0.25 ml 30%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 25 ml Wasser gegossen, die wässrige Phase mit Diethylether und Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und zum Öl einrotiert, welches säulenchromatographisch weiter gereinigt wird (Elutionsmittel: Hexan/Ethylacetat). Man erhält 23 mg (18%) eines ockerfarbenen Pulvers.

Schmp.: 144-148 °C; IR (KBr): 3220 cm⁻¹ (NH), 2925 cm⁻¹, 2855 cm⁻¹ (CH aliph.), 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.60 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.79 – 2.82 und 3.00 – 3.03 (m, AA[×]XX[×], 4H, Azepin-CH₂-CH₂), 6.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, arom. H), 7.33 (dd, *J* = 8.1/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.95 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.1 (CH₃), 22.6, 28.9, 29.5, 29.7, 31.2, 35.0, 38.9 (CH₂), 121.5, 130.7, 134.7 (tert. arom. C), 127.2, 135.6, 139.7, 174.3, 198.6 (quart. C); C₁₆H₂₁NO₂ (259.35); HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 260.1651; [M+H]⁺ gef. 260.1620; HPLC: t_s: 5.23 min, Reinheit: 58.6% (ACN-H₂O [Gradient: 50/50 – 75/25], 30 min, 100%-Methode).

7-Octyl-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (25b)



Nach AAV 3 aus 157 µl (1.0 mmol) 1-Octen (**93b**) und 3 ml (1.5 mmol) 9-BBN-Lösung (**80**) in Tetrahydrofuran für 4 h, dann nach entsprechender Zugabe von 221 mg (1.6 mmol) Kaliumcarbonat, 20 mg (0.024 mmol) PdCl₂(dppf) und 241 mg (0.8 mmol) 7-lod-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33b**) in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid 12.5 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Im Anschluss wird zur Trockne eingeengt, in Aceton aufgenommen, das ungelöste Kaliumcarbonat abgesaugt und die resultierende rot-gefärbte Lösung zum Öl eingeengt. Durch Zugabe von Diethylether wird ein weißer Feststoff ausgefällt, der abgesaugt und getrocknet wird. Man erhält 48 mg (21%) weißes Pulver.

Schmp.: 149-151 °C; IR (KBr): 3220 cm⁻¹ (NH), 3120 cm⁻¹ (CH arom.), 2920 cm⁻¹, 2850 cm⁻¹ (CH aliph.), 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 0.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.24 – 1.27 (m, 10H, (CH₂)₅), 1.53 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.62 – 2.65 und 2.87 – 2.90 (m, AA´XX´, 4H, Azepin-CH₂-CH₂), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, arom. H), 7.38 (dd, *J* = 8.1/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 10.00 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.9 (CH₃), 22.0, 28.5, 28.6, 28.7, 29.3, 30.7, 31.22, 34.0, 38.3 (CH₂), 121.8, 129.4, 134.2 (tert. arom. C), (keine quart. C detektiert unter Anwendung von 3072 Scans); C₁₈H₂₅NO₂ (287.41); HRMS-FAB (m/z): [M]⁺ ber. 287.1885; [M+H]⁺ gef. 287.1875; HPLC: t_s: 20.24 min, Reinheit: 89.3% (ACN-H₂O(TFA) [Gradient: 25/75 – 75/25], 30 min, 100%-Methode).

7-(2-Phenylethyl)-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**25c**)



Nach AAV 3 aus 115 µl (1.0 mmol) Styrol (93c) und 3 ml (1.5 mmol) 9-BBN-Lösung (80) in Tetrahydrofuran für 5 h, dann nach entsprechender Zugabe von 243 mg (1.76 mmol) Kaliumcarbonat, 20 mg (0.024 mmol) PdCl₂(dppf) und 241 mg (0.8 mmol) 7-lod-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (33b) in 6 ml N,N-Dimethylformamid 18 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Im Anschluss wird zur Trockne eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, bis ein Öl zurückbleibt. Durch Zugabe von 10 ml Diethylether wird ein weißer Feststoff ausgefällt, die Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Es resultieren 40 mg (18%) eines dunkelbraunen amorphen Pulvers (A). Aus der Etherphase fallen weitere 21 mg (9%) hellbraune Kristalle (B) aus, die ebenfalls isoliert und getrocknet werden. Die spektroskopischen Daten der beiden Verbindungen entsprachen einander.

Schmp.: A: 148-156 °C; B: 165-168 °C; IR (KBr): 3200 cm⁻¹ (NH), 3055 cm⁻¹ (CH arom.), 2920 cm⁻¹ (CH aliph.), 1670 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.62 – 2.65 (m, 2H, Azepin-CH₂), 2.87 – 2.90 (m, 6H, Azepin-CH₂ und Ethylen-CH₂-CH₂), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.17 – 7.29 (m, 5H, arom. H, Phenyl), 7.41 (dd, *J* = 8.1/1.5 Hz, 1H, arom. H), 7.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, arom. H), 10.01 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.3, 36.0, 36.7, 38.3 (CH₂), 121.7, 125.9, 128.2, 128.4, 129.6, 134.3 (tert. arom. C), 126.5, 136.6, 137.3, 141.2, 173.5, 198.8 (quart. C); C₁₈H₁₇NO₂ (279.34); HRMS-FAB (m/z) (A): [M]⁺ ber. 279.1259; [M]⁺ gef. 279.1255;

HPLC (A): t_s : 19.33 min, Reinheit: 94.2% (ACN-H₂O [Gradient: 25/75 – 40/60], 30 min, 100%-Methode); HPLC (B): t_s : 18.75 min, Reinheit: 94.3% (ACN-H₂O [Gradient: 25/75 – 40/60], 30 min, 100%-Methode).

7-Phenyl-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (26)



Nach AAV 4 aus 361 mg (1.2 mmol) 7-lod-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33b**), 293 mg (2.4 mmol) Phenylboronsäure (**95**) und 249 mg (1.8 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Toluen. Nach Zusatz von 42 mg (0.036 mmol) Pd(PPh₃)₄ wird 3.5 h bei 90 °C gerührt. Andere Aufarbeitung als in AAV 4: Nach Abkühlung werden 10 ml Dichlormethan und 30 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1-molarer Natronlauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der resultierende Feststoff mehrfach umkristallisiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ethylacetat, Ethanol und wiederum Ethanol erhält man 33 mg (11%) farblose Kristalle.

Schmp.: 231-232 °C; IR (KBr): 3205 cm⁻¹ (NH), 3070 cm⁻¹ (CH arom.), 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.70 – 2.73 und 2.94 – 2.97 (m, AA´XX´, 4H, Azepin-CH₂-CH₂), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 7.38 (m, 1H, arom. H, Phenyl), 7.48 ("t", *J* = 7.4 Hz, 2H, arom. H, Phenyl), 7.66 ("d", *J* = 7.1 Hz, 2H, arom. H, Phenyl), 7.89 (dd, *J* = 8.4/2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 10.21 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.2, 38.1 (CH₂), 122.4, 126.2, 127.5, 127.9, 129.0, 132.2 (tert. arom.

C), 126.8, 134.9, 138.47, 138.54, 173.4, 198.5 (quart. C); $C_{16}H_{13}NO_2$ (251.29); Ber. C 76.48, H 5.21, N 5.57; Gef. C 75.92, H 5.36, N 5.51; HRMS-FAB (m/z): $[M+H]^+$ ber. 252.1025; $[M+H]^+$ gef. 252.1026; HPLC: t_s : 6.19 min, Reinheit: 97.6% (ACN-H₂O 35/65, 20 min, 100%-Methode).

<u>N-{2-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}acet-amid (27a)</u>



Nach AAV 6 aus 136 mg (0.5 mmol) *N*-[2-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104c**) und 111 mg (0.6 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 98 mg (58%) farblose Kristalle.

Schmp.: 130 °C; IR (KBr): 3320 cm⁻¹ (NH), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1720 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1670 cm⁻¹, 1535 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.08 – 2.14 (m, 5H, CH₃ und CH₂, 2 Peaks übereinander liegend), 3.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.06 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.88 (m, 1H, arom. H), 7.00 (m, 2H, arom. H), 7.82 – 7.88 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, arom. H), 8.86 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.8 (CH₃), 27.5, 34.6, 65.7 (CH₂), 112.2, 120.3, 121.6, 122.9, 124.0, 134.2 (tert. arom. C), 127.7, 131.6, 148.3, 168.0, 168.1 (quart. C); C₁₉H₁₈N₂O₄ (338.37); Ber. C 67.45, H 5.36, N 8.28; Gef. C 67.20, H 5.42, N 8.15. <u>N-{3-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}acet-</u> amid (**27b**)^{*}



Nach AAV 6 aus 136 mg (0.5 mmol) *N*-[3-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104d**) und 111 mg (0.6 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 93 mg (55%) farblose Kristalle.

Schmp.: 145-146 °C; IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH), 3145 cm⁻¹, 3100 cm⁻¹ (CH arom.), 2950 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1655 cm⁻¹, 1555 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.02 – 2.08 (m, 5H, CH₃ und CH₂, 2 Peaks übereinander liegend), 3.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.96 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 6.46 (dd, *J* = 8.1/1.5 Hz, 1H, arom. H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.20 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.82 – 7.87 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 9.86 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 27.6, 34.9, 65.2 (CH₂), 105.2, 108.7, 111.2, 122.9, 129.2, 134.2 (tert. arom. C), 131.6, 140.3, 158.6, 167.9, 168.1 (quart. C); C₁₉H₁₈N₂O₄ (338.37); Ber. C 67.45, H 5.36, N 8.28; Gef. C 67.19, H 5.51, N 8.14.

^{*} Die Verbindung **27b** ist in der online-Datenbank CAS (Zugang über Scifinder[®]) bei Abfassung dieser Arbeit als kommerziell erhältlich angegeben, es sind jedoch keine Veröffentlichungen bekannt, in denen sie beschrieben wird.

<u>N-{3-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}acetamid</u> (27c)*



Nach AAV 6 aus 215 mg (0.75 mmol) *N*-[3-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104e**) und 167 mg (0.9 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 3 h. Nach absaugen, waschen und trocknen der in Wasser gefällten Substanz erhält man 218 mg (82%) weißes Pulver.

Schmp.: 134-135 °C; IR (KBr): 3325 cm⁻¹ (NH), 2870 cm⁻¹ (CH aliph.), 1770 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1660 cm⁻¹, 1555 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.73 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.93 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 6.57 (dd, *J* = 8.1/1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.25 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.82 – 7.88 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 9.87 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 24.6, 26.0, 37.1, 66.7 (CH₂), 105.2, 108.8, 111.1, 122.9, 129.3, 134.3 (tert. arom. C), 131.6, 140.4, 158.7, 167.9, 168.2 (quart. C); C₂₀H₂₀N₂O₄ (352.39); Ber. C 68.17, H 5.72, N 7.95; Gef. C 67.87, H 5.89, N 7.84.

^{*} Die Verbindung **27c** ist in der online-Datenbank CAS (Zugang über Scifinder[®]) bei Abfassung dieser Arbeit als kommerziell erhältlich angegeben, es sind jedoch keine Veröffentlichungen bekannt, in denen sie beschrieben wird.
<u>N-{4-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}acet-amid (27d)</u>



Nach AAV 6 aus 204 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104f**) und 167 mg (0.9 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 8 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 1 h. Umkristallisation aus Ethylacetat/Ethanol ergibt 162 mg (64%) farblose Kristalle.

Schmp.: 162 °C (Lit.¹⁵⁰: 163.8-164.3 °C)

<u>N-{4-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}propanamid (27f)</u>



Nach AAV 6 aus 215 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]propanamid (**104h**) und 167 mg (0.9 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 50 min. Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 179 mg (68%) farblose Kristalle.

Schmp.: 169 °C; IR (KBr): 3275 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1770 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1650 cm⁻¹, 1530 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H,

CH₃), 2.04 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 2.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 3.76 (t, J = 6.6 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 3.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 6.71 ("d", J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.42 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.82 – 7.88 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 9.67 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 27.5, 29.3, 35.0, 65.6 (CH₂), 114.2, 120.3, 122.9, 134.3 (tert. arom. C), 131.7, 132.5, 154.0, 167.9, 171.3 (quart. C); C₂₀H₂₀N₂O₄ (352.39); Ber. C 68.17, H 5.72, N 7.95; Gef. C 67.78, H 6.04, N 7.77.

<u>N-{4-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}propanamid (**27g**)</u>



Nach AAV 6 aus 225 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]propanamid (**104i**) und 167 mg (0.9 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 2.5 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 50 min. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 223 mg (84%) farblose Kristalle.

Schmp.: 146-147 °C; IR (KBr): 3325 cm⁻¹ (NH), 3050 cm⁻¹ (CH arom.), 2950 cm⁻¹ (CH aliph.), 1770 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1655 cm⁻¹, 1525 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.69 – 1.76 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.26 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, Butoxy-CH₂), 3.93 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, Butoxy-CH₂), 6.82 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.45 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.82 – 7.88 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 9.67 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 24.6, 26.1, 29.2, 37.1, 66.9 (CH₂), 114.3, 120.3, 122.9, 134.3 (tert. arom. C), 131.5, 132.4, 154.1, 167.9, 171.3 (quart.

C); C₂₁H₂₂N₂O₄ (366.42); Ber. C 68.84, H 6.05, N 7.65; Gef. C 68.54, H 6.20, N 7.51.

<u>N-{4-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}benz-amid (27h)</u>



Nach AAV 6 aus 251 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]benzamid (**104j**) und 167 mg (0.9 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 5 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 2 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 220 mg (73%) farblose Kristalle.

Schmp.: 205-206 °C; IR (KBr): 3315 cm⁻¹ (NH), 3050 cm⁻¹ (CH arom.), 2930 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1645 cm⁻¹, 1535 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.06 (quint, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.00 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 6.79 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.63 (m, 5H, arom. H), 7.83 – 7.89 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 7.92 – 7.94 (m, 2H, arom.H), 10.10 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.5, 35.0, 65.6 (CH₂), 114.2, 121.8, 122.9, 127.4, 128.3, 131.3, 134.3 (tert. arom. C), 131.7, 132.2, 135.0, 154.6, 165.0, 167.9 (quart. C); C₂₄H₂₀N₂O₄ (400.44); Ber. C 71.99, H 5.03, N 7.00; Gef. C 72.26, H 5.24, N 6.93. <u>N-{4-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}benz-</u> amid (27i)



Nach AAV 6 aus 261 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]benzamid (**104k**) und 167 mg (0.9 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) in 5 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 2 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 202 mg (65%) farblose Kristalle.

Schmp.: 174 °C; IR (KBr): 3335 cm⁻¹ (NH), 3060 cm⁻¹ (CH arom.), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1645 cm⁻¹, 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.97 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 6.90 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.60 (m, 3H, arom. H), 7.64 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.82 – 7.89 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 7.93 – 7.95 (m, 2H, arom.H), 10.10 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.7, 26.1, 37.1, 67.0 (CH₂), 114.2, 121.8, 122.9, 127.4, 128.2, 131.3, 134.3 (tert. arom. C), 131.5, 132.1, 135.0, 154.7, 165.0, 167.9 (quart. C); C₂₅H₂₂N₂O₄ (414.47); Ber. C 72.45, H 5.35, N 6.76; Gef. C 72.53, H 5.54, N 6.68.





Nach AAV 11 aus 407 mg (1.0 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-4[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzendiazonium-tetrafluoroborat (**38f**) in 25 ml Wasser. Zugabe von 560 μ l (4.0 mmol) *N*-Methylpentylamin. Umkristal-lisation aus Ethanol ergibt 238 mg (57%) beigefarbene Kristalle.

Schmp.: 55 °C; IR (KBr): 3265 cm⁻¹ (NH), 2930 cm⁻¹ (aliph. C), 1730 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ (C=O), 1675 cm⁻¹, 1530 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Pentyl-CH₃), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Ethyl-CH₃), 1.22 – 1.35 (m, 7H, 2x CH₂ und Ethyl-CH₃), 1.64 (quint, *J* = 7.1 Hz, 2H, Pentyl-CH₂), 2.58 – 2.68 (m, AA´BB´, 4H, Butanoyl-CH₂-CH₂), 3.14 (br. s, 3H, CH₃), 3.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, Pentyl-CH₂), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 7.55 (dd, *J* = 8.9/2.6 Hz, 1H, arom. H), 7.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 10.52 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.8, 13.9, 14.0 (3x CH₃, ein Peak fehlt aufgrund von Peaküberlappung), 21.6, 28.6, 31.5, 59.9, 61.1 (CH₂, drei Peaks fehlen aufgrund von Peaküberlappung), 121.5, 121.8, 124.8 (tert. arom. C), 118.4, 136.4, 145.8 (quart. arom. C), 167.0, 170.0, 172.0 (C=O); C₂₁H₃₂N₄O₅ (420.51); Ber. C 59.98, H 7.67, N 13.32; Gef. C 60.01, H 7.69, N 13.36.

5-(3,3-Dimethyltriaz-1-enyl)-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**32b**)



Nach AAV 11 aus 814 mg (2.0 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-4[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzendiazonium-tetrafluoroborat (**38f**) in 65 ml Wasser. Zugabe von 1.01 ml (8.0 mmol) einer 40-proz. wässrigen Dimethylamin-Lösung. Reaktionsdauer: 45 min. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 382 mg (52%) farblose nadelförmige Kristalle.

Schmp.: 90 °C; IR (KBr): 3305 cm⁻¹ (NH), 2930 cm⁻¹ (aliph. C), 1740 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹ (C=O), 1515 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Ethyl-CH₃), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Ethyl-CH₃), 2.75 (m, AA´BB´, 4H, Butanoyl-CH₂-CH₂), 3.35 (br. s, 6H, 2x CH₃), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 4.39 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 7.63 (dd, *J* = 8.9/2.5 Hz, 1H, arom. H), 8.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.2, 14.3 (2x Ethyl-CH₃, beide CH₃-Gruppen am N nicht detektiert bei 1600 Scans), 29.4, 32.8, 60.7, 61.4 (CH₂), 121.0, 123.0, 125.8 (tert. arom. C), 115.6, 138.9, 145.7, (quart. arom. C), 170.0, 172.6 (C=O, 1 quart. C nicht detektiert unter Anwendung von 1600 Scans); C₁₇H₂₄N₄O₅ (364.40); Ber. C 56.03, H 6.64, N 15.37; Gef. C 56.18, H 6.62, N 15.28.





Nach AAV 11 aus 244 mg (0.6 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-4[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzendiazonium-tetrafluoroborat (**38f**) in 15 ml Wasser. Zugabe von 237 μ l (2.4 mmol) Piperidin. Reaktionsdauer: 45 min. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 150 mg (62%) rot-braune Kristalle.

Schmp.: 88 °C; IR (KBr): 3250 cm⁻¹ (NH), 2975 cm⁻¹, 2940 cm⁻¹, 2860 cm⁻¹ (aliph. C), 1730 cm⁻¹, 1675 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Ethyl-CH₃), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Ethyl-CH₃), 1.65 (s, 6H, Piperidin-(CH₂)₃), 2.58 – 2.68 (m, AA´BB´, 4H, Butanoyl-CH₂-CH₂), 3.75 (br. s, 4H, 2x Piperidin-CH₂), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 7.58 (dd, *J* = 8.9/2.5 Hz, 1H, arom. H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 10.54 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.9, 14.0 (CH₃), 23.6, 28.6, 31.5, 59.9, 61.2 (CH₂, 2 C nicht detektiert unter Anwendung von 1024 Scans), 121.6, 121.8, 124.9 (tert. arom. C), 118.3, 136.8, 145.3, (quart. arom. C), 166.9, 169.7, 172.0 (C=O); C₂₀H₂₈N₄O₅ (404.47); Ber. C 59.39, H 6.98, N 13.85; Gef. C 59.14, H 6.99, N 13.60.

5-(3,3-Dibenzyltriaz-1-enyl)-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**32d**)



Nach AAV 11 aus 204 mg (0.5 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-4[(4-ethoxy-4oxobutanoyl)amino]benzendiazonium-tetrafluoroborat (**38f**) in 13 ml Wasser. Zugabe von 385 µl (2.0 mmol) Dibenzylamin. Reaktionsdauer: 1 h. Dann werden 25 Tropfen Eisessig zugegeben und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, verdünnter Essigsäure und Petrolether gewaschen. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 85 mg (33%) farblose nadelförmige Kristalle.

Schmp.: 93 °C; IR (KBr): 3305 cm⁻¹, 3275 cm⁻¹ (NH), 2985 cm⁻¹ (aliph. C), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1685 cm⁻¹, 1515 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.72 – 2.81 (m, 4H, CH₂-CH₂), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 4.89 (s, 4H, 2x Benzyl-CH₂), 7.19 – 7.34 (m, 10H, arom. H, Benzyl), 7.73 (dd, *J* = 8.9/2.5 Hz, 1H, arom. H), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, arom. H), 11.14 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.2, 14.3 (CH₃), 29.4, 32.8, 60.7, 61.5 (CH₂, keine Signale für die benzylischen CH₂-Gruppen unter Anwendung von 1024 Scans detektiert), 121.0, 123.4, 126.1, 127.6, 128.3, 128.6 (tert. arom. C), 115.7, 139.2, 145.3, (quart. arom. C, 1 quart. C nicht detektiert unter Anwendung von 1024 Scans), 169.4, 170.0, 172.6 (C=O); C₂₉H₃₂N₄O₅ (516.60); Ber. C 67.43, H 6.24, N 10.85; Gef. C 67.01, H 6.21, N 10.80.

7-Amino-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (33a)



Methode A:

Eine Lösung von 96 mg (0.37 mmol) 7-Amino-5-hydroxy-2-oxo-2,3dihydro-1*H*-[1]benzazepin-4-carbonsäureethylester (**39c**) in 3 ml Dimethylsulfoxid wird mit 50 μ l Wasser versetzt und bei 150°C unter Stickstoff 5 h gerührt. Nach 1 h und 3 h werden jeweils weitere 50 μ l Wasser hinzugefügt. Die abgekühlte Lösung wird in 10 ml Wasser gegossen. Die Lösung wird mit insgesamt 300 ml Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zum Öl eingeengt, das mehrfach säulenchromatographisch gereinigt wird (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat). Man erhält 22 mg (32%) ockerfarbenes Pulver.

Schmp.: 217-219°C (Zers.); $C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190.20); HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 191.0821; [M+H]⁺ gef. 191.0825; HPLC: t_s: 3.22 min, Reinheit: 98.1% (ACN-H₂O [Gradient: 15/85 – 40/60], 22 min, 100%-Methode).

Die spektroskopischen Daten (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR) entsprechen den Daten, die mit der nach Methode B hergestellten Substanz erhalten wurden.

Methode B:

Das ölige Rohprodukt **33g** wird in 8 ml Ethanol und 2.7 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 125 mg (2.33 mmol) Ammoniumchlorid und 87 mg (1.33 mmol) Zinkpulver wird 15 min zum Rückfluss erhitzt, anschließend wird bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die Reaktion

wird mittels DC und IR (charakteristische Azid-Bande bei 2115 cm⁻¹ verschwindet) kontrolliert und ist nach etwa 5 h beendet. Man gibt 1 ml verdünnten Ammoniak und 30 ml Ethylacetat hinzu, filtriert die Lösung und wäscht sie mit gesättigter Kochsalzlösung. Die wässrige Phase wird anschließend mit Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Durch Umkristallisation aus Ethanol und Ethylacetat erhält man 24 mg (13%) ockerfarbenes Pulver.

Schmp.: 236 °C (Zers.); IR (KBr): 3405 cm⁻¹ (NH₂), 3350 cm⁻¹, 3250 cm⁻¹ (NH), 3060 cm⁻¹ (CH arom.), 2980 cm⁻¹ (CH aliph.), 1670 cm⁻¹, 1500 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.54-2.57 und 2.81-2.84 (m, AA´XX´, 4H, Azepin-CH₂-CH₂), 5.18 (s, 2H, NH₂), 6.76 (dd, *J* = 8.6/2.8 Hz, 1H, arom. H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 6.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, arom. H), 9.60 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.4, 38.9 (CH₂), 113.2, 120.0, 122.9 (tert. C), 128.2, 128.5, 144.9 (quart. C), 173.2 (C-2), 199.6 (C-5); C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.20); Ber. C 63.15, H 5.30, N 14.73; Gef. C 62.94, H 5.22, N 14.83.

7-lod-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (33b)



1.12 g (3.0 mmol) 5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-4-carbonsäureethylester (**39a**) werden unter Stickstoffatmosphäre in 30 ml Dimethylsulfoxid unter Zusatz von 0.5 ml Wasser bei 150 °C gerührt. Nach 1 h und 3 h werden jeweils 0.5 ml Wasser ergänzt. Nach dem Abkühlen gießt man in 15 ml Wasser, lässt das Gemisch 12 h im Kühlschrank stehen, saugt die Kristalle ab und wäscht mit Wasser und etwas Petrolether. Man erhält 722 mg (78%) beigefarbene Kristalle. Schmp.: 216 °C (Lit.¹⁵¹: 217 °C)

7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (33d)



105 mg (0.5 mmol) 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33c**) werden unter Stickstoffatmosphäre in 5 ml trockenem Dichlormethan gerührt. Es werden 193 µl (2.0 mmol) Bortribromid zugegeben und bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wird weitere 2 h gerührt. Man gießt auf 10 ml Wasser und extrahiert die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigte organische Phase wird mit 10%-iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Man erhält 55 mg (57%) eines weißen Pulvers, das ohne weitere Reinigung zur Darstellung von **104a** und **104b** verwendet wird.

Schmp.: 190-191 °C (Lit.¹¹⁷: 192 °C)

3,4-Dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (33e)



2.47 g (10 mmol) 5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-4-carbonsäureethylester (**39b**) werden unter Stickstoffatmosphäre in 27 ml Dimethylsulfoxid unter Zusatz von 0.33 ml Wasser bei 140 °C 4 h gerührt. Nach 1 h und 3 h werden jeweils 0.33 ml Wasser ergänzt. Nach dem Abkühlen gießt man in 200 ml Wasser, lässt das Gemisch 12 h im Kühlschrank stehen, saugt die Kristalle ab und wäscht mit Wasser und etwas Petrolether. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 1.10 g (63%) farblose Kristalle.

Schmp.: 187 °C (Lit.¹⁵²: 187-188 °C)

7-Azido-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (33g)



301 mg (1.0 mmol) 7-lod-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33b**), 78 mg (1.2 mmol) Natriumazid, 19 mg (0.1 mmol) Kupfer(I)iodid (Vorsicht! Beim Umgang mit Natriumazid und Kupfer(I)iodid ist in jedem Fall darauf zu achten, dass die Isolierung von eventuell unter den gewählten Reaktionsbedingungen entstehendem explosionsgefährlichem Kupfer(I)azid vermieden wird!), 23 mg (0.2 mmol) L-Prolin und 8 mg (0.2 mmol) fein gepulvertes Natriumhydroxid werden in 2 ml DMSO suspendiert und unter Stickstoff bei 60 °C im Ölbad gerührt. Die Umsetzung wird mittels DC und IR (charakteristische Azid-Bande bei 2115 cm⁻¹) kontrolliert und ist nach etwa 3 h quantitativ erfolgt. Nach dem Abkühlen wird der Reaktionsansatz auf 20 ml gesättigte Kochsalzlösung gegossen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Ethylacetat-Diethylether-Gemischen, dann mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zum Öl einrotiert, das ohne weitere Reinigung und Charakterisierung zur Darstellung von **33a** verwendet wird.

2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (36a)



Eine Suspension von 13.15 g (0.05 mol) 2-Amino-5-iodbenzoesäure und 13.80 g (0.1 mol) Kaliumcarbonat in 80 ml *N,N*-Dimethylformamid wird 30 min bei 20 °C gerührt. Eine Lösung von 4.5 ml (0.055 mol) lodethan in 20 ml *N,N*-Dimethylformamid wird langsam zugetropft und 1 h bei 20 °C weitergerührt. Im Anschluss wird auf Eiswasser gegossen, abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert. Man erhält 10.54 g (72%) schwach amethyst-farbener Kristalle.

Schmp.: 69 °C (Lit.⁷⁴: 69-70 °C)

2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-iodbenzoesäureethylester (38a)



Zu einer Lösung von 1.24 g (4.3 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) in 4 ml Toluen und 0.7 ml Pyridin wird unter Rühren und Kühlen eine Mischung von 0.73 ml (5.1 mmol) Bernsteinsäureethylesterchlorid (**37**) in 1.2 ml Toluen getropft. Die entstandene Suspension wird 2.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Feststoff abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Das vereinigte Filtrat wird nacheinander mit 10proz. Salzsäure, 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 1.58 g (88%) farblose Kristalle.

Schmp.: 106 °C (Lit.¹⁵¹: 106 °C)

2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (38b)



Zu einem Gemisch aus 28.1 g (0.17 mmol) Anthranilsäureethylester (**35b**), 20 ml Pyridin und 75 ml Toluen wird unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 33.7 g (0.205 mol) Bernsteinsäureethylesterchlorid (**37**) in 25 ml Toluen getropft. Die entstandene Suspension wird 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 35 ml Wasser zugesetzt. Es wird in einen Scheidetrichter überführt, die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase nacheinander mit 30 ml 10proz. Salzsäure und 30 ml 5proz. Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das resultierende Öl wird in 40 ml Ethanol aufgekocht, woraus 36.2 g (73%) farblose Kristalle ausfallen.

Schmp.: 60 °C (Lit.¹⁵³: 60 °C)



5.87 g (0.02 mol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**38b**) werden in 10 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und bei -5 – 0 °C gerührt. Zu dieser Suspension wird eine Mischung aus 1.00 ml (0.024 mol) rauchender Salpetersäure und 1.29 ml (0.024 mol) konzentrierter Schwefelsäure zugetropft. Nach 6 h lässt man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen, rührt eine weitere Stunde, gießt auf Eis und lässt über Nacht stehen. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 4.38 g (65%) hellbeige Kristalle.

Schmp.: 100-101 °C; IR (KBr): 3240 cm⁻¹ (NH), 2980 cm⁻¹ (CH aliph.), 1730 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹ (C=O), 1510 cm⁻¹ (C-NO₂); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.62 – 2.65 und 2.74 – 2.78 (m, AA´BB´, 4H, CH₂-CH₂), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 8.45 (dd, *J* = 9.2/2.8 Hz, 1H, arom. H), 8.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, arom. H), 8.65 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, arom. H), 10.99 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.8, 14.0 (CH₃), 28.4, 31.8 (CH₂-CH₂), 59.9, 62.0 (CH₂), 120.9, 125.9, 128.8 (tert. C), 117.4, 141.5, 144.7 (quart. arom. C), 165.5, 170.8, 171.9 (C=O); C₁₅H₁₈N₂O₇ (338.32); Ber. C 53.25, H 5.36, N 8.28; Gef. C 53.14, H 5.40, N 8.25.

5-Amino-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (38d)



1.69 g (5.0 mmol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-nitrobenzoesäureethylester (**38c**) werden in 150 ml Methanol gelöst, mit Palladium-Kohle als Katalysator versetzt und 2 h hydriert ($p_{H2} = 2$ bar). Die Suspension wird durch Kieselgur filtriert und die erhaltene Lösung auf 10 ml eingeengt. Die Lösung wird über Nacht im Kühlschrank zum Auskristallisieren gebracht. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.30 g (84%) gelb-grüne Kristalle.

Schmp.: 97 °C; IR (KBr): 3410 cm⁻¹ (NH), 3330 cm⁻¹ (NH₂), 2990 cm⁻¹ (aliph. C), 1730 cm⁻¹, 1680 cm⁻¹, 1530 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.56 (s, 4H, CH₂-CH₂), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 5.20 (s, 2H, NH₂), 6.77 (dd, *J* = 8.7/2.8 Hz, 1H, arom. H), 7.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, arom. H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, arom. H), 10.03 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.0 (CH₃, ein Peak fehlt aufgrund von Peaküberlappung), 28.8, 31.2 (CH₂-CH₂), 59.8, 60.7 (CH₂), 114.2, 118.7, 123.4 (tert. C), 120.0, 128.3, 144.7 (quart. arom. C), 167.1, 169.0, 172.1 (C=O); C₁₅H₂₀N₂O₅ (308.34); Ber. C 58.43, H 6.54, N 9.09; Gef. C 58.47, H 6.58, N 9.10.

182

5-Acetylamino-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (38e)



Eine Lösung von 308 mg (1.0 mmol) 5-Amino-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**38d**) in 6 ml Dichlormethan wird mit 0.14 ml (1.5 mmol) Acetanhydrid versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 20 ml Dichlormethan hinzugefügt, in einen Scheidetrichter überführt und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Umkristallisation aus Toluen ergibt 303 mg (87%) weiße Kristalle.

Schmp.: 129 °C; IR (KBr): 3270 cm⁻¹ (NH), 2980 cm⁻¹ (CH aliph.), 1730 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.56 – 2.66 (m, AA´BB´, 4H, CH₂-CH₂), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.77 (dd, *J* = 8.9/2.5 Hz, 1H, arom. H), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 8.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, arom. H), 10.06 (s, 1H, NH), 10.41 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.93, 13.97 (CH₃), 23.8 (Acetyl-CH₃), 28.6, 31.4 (CH₂-CH₂), 59.8, 61.1 (CH₂), 120.4, 121.9, 124.1 (tert. C), 118.5, 134.5, 134.6 (quart. arom. C), 166.7, 168.2, 169.6, 172.0 (C=O); C₁₇H₂₂N₂O₆ (350.37); Ber. C 58.28, H 6.33, N 8.00; Gef. C 58.10, H 6.29, N 8.02.

<u>3-Ethoxycarbonyl-4[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzendiazonium-</u> tetrafluoroborat (**38f**)



Zu 0.57 ml (4.5 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat wird eine Lösung von 925 mg (3.0 mmol) 5-Amino-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**38d**) in 7 ml getrocknetem Dichlormethan gegeben. Die auf -10 bis -15 °C gekühlte Lösung wird über 15 min tropfenweise mit einer Lösung von 0.43 ml (3.6 mmol) *tert*-Butylnitrit in 4 ml Dichlormethan versetzt. Es wird 2.5 h bei -10 bis -15 °C gerührt, dann lässt man die Lösung über 30 min auf 5 °C erwärmen. Es werden 20 ml n-Hexan zugegeben und 40 min weitergerührt. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und die harzige Substanz am Gefäßboden im Vakuum getrocknet. Es werden 15 ml Ethylacetat hinzugefügt, 1 h gerührt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Man erhält 1.02 g (83%) weiße Kristalle.

Schmp.: 89 °C; IR (KBr): 3410 cm⁻¹ (NH), 2990 cm⁻¹ (CH aliph.), 2260 cm⁻¹ (N₂⁺), 1720 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.63 – 2.66 und 2.82 – 2.85 (m, AA´BB´, 4H, CH₂-CH₂), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 8.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, arom. H), 9.25 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, arom. H), 11.35 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.8, 14.0 (CH₃), 28.2, 32.1 (CH₂-CH₂), 60.0, 62.6 (CH₂), 121.4, 137.1, 137.4 (tert. C), 106.3, 118.3, 148.5 (quart. arom. C), 164.1, 171.6, 171.8 (C=O); C₁₅H₁₈N₃O₅*BF₄ (320.33*86.80); Ber. C 44.25, H 4.46, N 10.32; Gef. C 43.80, H 4.38, N 10.28.

5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-4-carbonsäureethylester (**39a**)



2.4 g Kaliumhydrid (Vorsicht! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit!) werden unter Stickstoff dreimal mit jeweils 5 ml Toluen gewaschen und dann in 25 ml Toluen suspendiert. Unter Rühren im tiefgekühlten Silikonbad und Stickstoffatmosphäre wird langsam eine Lösung von 5.45 g (0.013 mol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-iodbenzoesäureethylester (**38a**) in 25 ml Toluen und 2.5 ml *N,N*-Dimethylformamid zugetropft. Nach abgeschlossener Gasentwicklung wird 2.5 h auf 80 °C erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt vorsichtig zunächst 4 ml Eisessig, dann 100 ml Wasser zu und rührt die Suspension im Eisbad. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser und Hexan gewaschen. Umkristallisation aus Toluen/Ethanol ergibt 4.01 g (83%) farblose Kristalle.

Schmp.: 253 °C (Zers.) (Lit.¹⁵¹: 254 °C (Zers.))

5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-4-carbonsäureethylester (**39b**)



3.0 g Kaliumhydrid (Vorsicht! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit!) werden unter Stickstoff dreimal mit jeweils 15 ml Toluen gewaschen und dann in 25 ml Toluen suspendiert. Unter Rühren im tiefgekühlten Silikonbad und unter Stickstoffatmosphäre wird langsam eine Lösung von 4.40 g (15 mmol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**38b**) in 45 ml Toluen und 6.6 ml *N,N-*Dimethylformamid zugetropft. Nach abgeschlossener Gasentwicklung wird 3 h auf 70 °C erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt vorsichtig zunächst 2-3 ml Eisessig, dann 45 ml Wasser zu und rührt die Suspension im Eisbad. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser und Petrolether gewaschen. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 2.55 g (69%) farblose Kristalle.

Schmp.: 212 °C (Lit.⁷⁵: 210-213 °C)

7-Amino-5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-4-carbonsäureethylester (**39c**)



0.27 g Kaliumhydrid (Vorsicht! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit!) werden unter Stickstoff dreimal mit jeweils 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gewaschen und dann in 2 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Eine Lösung aus 0.37 g (1.2 mmol) 5-Amino-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**38d**) in 7 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird in die unter Stickstoff im vorgekühlten Silikonbad gerührte Suspension getropft, während sich diese langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 h, wenn keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist, wird 30 min auf 50 °C erwärmt. Zur abgekühlten Suspension werden vorsichtig 20 Tropfen Eisessig, dann 30 ml Wasser hinzugefügt. Ein ausgefallener Feststoff wird am nächsten Tag abgesaugt und das Filtrat mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Dieser erhaltene Feststoff wird zusammen mit dem abgetrennten Niederschlag säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat). Man erhält 54 mg (17%) eines beigefarbenen Pulvers.

Schmp.: 230-232 °C (Zers.); IR (KBr): 3410 cm⁻¹, 3330 cm⁻¹ (NH₂), 3200 cm⁻¹ (NH), 2980 cm⁻¹ (CH aliph.), 1680 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.87 (s, 2H, Azepin-CH₂), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 5.21 (s, 2H, NH₂), 6.76 (dd, *J* = 8.6/2.5 Hz, 1H, arom. H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, arom. H), 9.80 (s, 1H, NH), 12.56 (s, 1H, OH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.0 (CH₃), 30.6 (Azepin-CH₂), 61.1 (CH₂), 110.9, 118.4, 122.6 (tert. C), 95.5, 125.7, 127.5, 144.8 (quart. arom. C), 167.0, 170.7, 171.5 (C=O und C-OH); C₁₃H₁₄N₂O₄ (350.37); Ber. C 59.54, H 5.38, N 10.68; Gef. C 59.41, H 5.52, N 10.41.

6-lod-3-(4-methoxybenzyl)-2-methylchinazolin-4(3H)-on (40b)



287 mg (1.0 mmol) 6-lod-2-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (**63a**) werden zusammen mit 137 mg (1.0 mmol) 4-Methoxybenzylamin (**64a**) bei 190 °C im Ölbad 15 min gerührt. Aufgrund nicht vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurden nochmals 137 mg (1.0 mmol) 4-Methoxybenzylamin (**64a**) zugesetzt und weitere 60 min bei 190 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das resultierende Öl in 0.5 ml Ethanol aufgekocht, nach dem Auskristallisieren abgesaugt und mit etwas Ethanol und Petrolether gewaschen. Man erhält 297 mg (73%) beigefarbene Kristalle.

Schmp.: 136-137 °C; IR (KBr): 2950 cm⁻¹ (CH aliph.), 1670 cm⁻¹, 1600 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 5.29 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 6.90 ("d", *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.15 ("d", *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 8.09 (dd, *J* = 8.4/2.0 Hz, 1H, arom. H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 22.9 (CH₃), 55.0 (OCH₃), 45.9 (CH₂), 114.1, 127.8, 128.8, 134.6, 142.7 (tert. C), 91.1, 121.7, 128.0, 146.3, 155.9, 158.4, 160.2 (quart. C); C₁₇H₁₅IN₂O₂ (406.23); Ber. C 50.27, H 3.72, N 6.90; Gef. C 50.55, H 3.83, N 7.07.

6-lod-2-methyl-3-phenylchinazolin-4(3H)-on (40d)



1.44 g (5.0 mmol) 6-lod-2-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (**63a**) werden zusammen mit 512 mg (5.5 mmol) Anilin (**64b**) bei 170 °C im Ölbad 15 min gerührt. Nach dem Abkühlen wird in 2 ml Ethanol aufgekocht. Nach dem Auskristallisieren wird abgesaugt und mit etwas Ethanol und Petrolether gewaschen. Man erhält 1.20 g (66%) ockerfarbene Kristalle.

Schmp.: 152-154 °C (Lit.⁹⁵: 151-152 °C)

2-Benzoylamino-5-iodbenzoesäureethylester (41a)



Nach AAV 1 aus 873 mg (3.0 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) und 464 mg (3.3 mmol) Benzoylchlorid (**43a**). Ausbeute: 982 mg (83%) farblose nadelförmige Kristalle.

Schmp.: 138 °C; IR (KBr): 3250 cm⁻¹ (NH), 2990 cm⁻¹ (CH aliph.), 1690 cm⁻¹, 1670 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.58 – 7.68 (m, 3H, arom. H), 7.95 ("d", *J* = 6.9 Hz, 2H, arom. H), 8.00 (dd, *J* = 8.9/2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 11.51 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.8 (CH₃), 61.7 (CH₂), 122.9, 127.0, 128.9, 132.3, 138.4, 142.3 (tert. C), 86.7, 119.6, 134.0, 139.7, 164.7, 166.2 (quart. C); C₁₆H₁₄INO₃ (395.20); Ber. C 48.63, H 3.57, N 3.54; Gef. C 48.60, H 3.55, N 3.57.

2-(4-Chlorbenzoyl)amino-5-iodbenzoesäureethylester (41b)



Nach AAV 1 aus 873 mg (3.0 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) und 577 mg (3.3 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid (**43b**). Ausbeute: 880 mg (68%) farblose Nadeln.

Schmp.: 185 °C; IR (KBr): 3240 cm⁻¹ (NH), 2990 cm⁻¹ (CH aliph.), 1690 cm⁻¹, 1670 cm⁻¹, 1600 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.66 – 7.70 (m, 2H, arom. H), 7.94 – 7.97 (m, 2H, arom. H), 8.00 (dd, *J* = 8.9/2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.23 – 8.26 (m, 2H, arom. H), 11.44 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.8 (CH₃), 61.7 (CH₂), 123.3, 129.0 (4C), 138.4, 142.3 (tert. C), 87.1, 120.2, 132.8, 137.1, 139.3, 163.7, 166.1 (quart. C); C₁₆H₁₃CIINO₃ (429.64); Ber. C 44.73, H 3.05, N 3.26; Gef. C 44.70, H 3.08, N 3.00.

2-Butyrylamino-5-iodbenzoesäureethylester (41c)



Nach AAV 1 aus 873 mg (3.0 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) und 352 mg (3.3 mmol) Buttersäurechlorid (**43c**). Nach 3 h Zugabe von weiteren 1.2 mmol Buttersäurechlorid und Pyridin. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 575 mg (56%) farblose Nadeln.

Schmp.: 84 °C; IR (KBr): 3320 cm⁻¹ (NH), 2950 cm⁻¹ (CH aliph.), 1700 cm⁻¹, 1680 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.62 (m, 2H, CH₂), 2.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.91 (dd, *J* = 8.7/2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 10.52 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.4, 13.8 (CH₃), 18.2, 39.0, 61.5 (CH₂),

123.1, 138.2, 142.0 (tert. C), 86.1, 119.9, 139.2, 165.7, 171.2 (quart. C); $C_{13}H_{16}INO_3$ (361.18); Ber. C 43.23, H 4.47, N 3.88; Gef. C 43.13, H 4.46, N 3.97.

2-(2,2-Dimethylpropanoyl)amino-5-iodbenzoesäureethylester (41d)



Nach AAV 1 aus 873 mg (3.0 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) und 398 mg (3.3 mmol) Pivalinsäurechlorid (**43d**). Nach 3 h Zugabe von weiteren 1.2 mmol Pivalinsäurechlorid und Pyridin und nach weiteren 5 h nochmals Zugabe von jeweils 1.5 mmol Pivalinsäurechlorid und Pyridin. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 703 mg (62%) farblose wachsartige Kristalle.

Schmp.: 110 °C; IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH), 2970 cm⁻¹ (CH aliph.), 1680 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.93 (dd, *J* = 8.9/1.8 Hz, 1H, arom. H), 8.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, arom. H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 10.96 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.8 (CH₃), 27.0 (3x CH₃), 61.7 (CH₂), 122.2, 138.4, 142.4 (tert. C), 39.7, 85.7, 118.0, 140.4, 166.2, 176.6 (quart. C); C₁₄H₁₈INO₃ (375.21); Ber. C 44.82, H 4.84, N 3.73; Gef. C 44.67, H 4.84, N 3.66.

2-Acetylamino-5-iodbenzoesäureethylester (41e)



873 mg (3.0 mmol) 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**36a**) werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit 460 mg (4.5 mmol) Acetanhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h werden weitere 1.5 mmol Acetanhydrid zugegeben und weitere 1.5 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) werden 15 ml Dichlormethan zugegeben und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 792 mg (83%) farblose Kristalle.

Schmp.: 142 °C; IR (KBr): 3260 cm⁻¹ (NH), 2980 cm⁻¹ (CH aliph.), 1700 cm⁻¹, 1680 cm⁻¹, 1600 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.90 (dd, *J* = 8.9/2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 8.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 10.48 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.8, 24.5 (CH₃), 61.4 (CH₂), 123.2, 138.2, 141.9 (tert. C), 86.3, 120.2, 140.1, 165.6, 168.4 (quart. C); C₁₁H₁₂INO₃ (333.13); Ber. C 39.66, H 3.63, N 4.20; Gef. C 39.62, H 3.61, N 4.23.

6-lod-2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (63a)



Nach AAV 2 aus 2.63 g (0.01 mol) 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**35**) und 5.67 ml (0.06 mol) Acetanhydrid. 6.5 h zum Rückfluss erhitzen. Ergibt 2.45 g (87%) farblose Kristalle, die ohne weitere Reinigung zur Synthese von **40b** und **40d** eingesetzt werden.

Schmp.: 154 °C (Lit⁹⁵: 150-154 °C)

2-Ethyl-6-iod-4H-3,1-benzoxazin-4-on (63b)



Nach AAV 2 aus 3.95 g (0.015 mol) 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**35**) und 11.60 ml (0.09 mol) Propionsäureanhydrid. 1 h bei 150 °C rühren. Ergibt 3.28 g (73%) farblose Kristalle, die ohne weitere Charakterisierung und Reinigung zur Synthese von **40e**, **40f** und **65a** eingesetzt werden.

6-lod-2-phenyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (63c)*



Nach AAV 2 aus 2.63 g (0.01 mol) 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**35**) und 6.96 ml (0.06 mol) Benzoylchlorid. 3 h bei 150 °C rühren. Ergibt 3.02 g (87%) farblose Kristalle, die ohne weitere Reinigung und Charakterisierung zur Synthese von **65b** und **65c** eingesetzt werden.

5-lod-N-(4-methoxybenzyl)-2-(propionylamino)benzamid (65a)



602 mg (2.0 mmol) 2-Ethyl-6-iod-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (**63b**) und 302 mg (2.2 mmol) 4-Methoxybenzylamin (**64a**) werden bei 190 °C im Ölbad 30 min gerührt. Nach dem Abkühlen wird kurz in 1 ml Ethanol aufgekocht. Der auskristallisierte Feststoff ist ein Produktgemisch, aus dem durch Umkristallisation aus Toluen 115 mg (13%) **65a** als farblose Kristalle gewonnen werden können.

Schmp.: 150 °C; IR (KBr): 3280 cm⁻¹ (NH), 2960 cm⁻¹ (CH aliph.), 1680 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 2.35 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H,

^{*} Verbindung **63c** wurde bereits in einem Patent¹⁵⁴ beschrieben, das jedoch nicht zugänglich war.

OCH₃), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H, Benzyl-CH₂), 6.90 ("d", J = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.26 ("d", J = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.81 (dd, J = 8.6/2.0 Hz, 1H, arom. H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 8.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 9.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 11.23 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.3 (CH₃), 55.0 (OCH₃), 30.4 (CH₂), 42.1 (Benzyl-CH₂), 113.7, 122.4, 128.7, 136.0, 140.2 (tert. C), 85.9, 122.5, 130.7, 138.7, 158.2, 166.6, 171.8 (quart. C); C₁₈H₁₉IN₂O₃ (438.27); Ber. C 49.33, H 4.37, N 6.39; Gef. C 48.88, H 4.44, N 6.17.

2-(Benzoylamino)-5-iod-N-(4-methoxybenzyl)benzamid (65b)



349 mg (1.0 mmol) 6-lod-2-phenyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (**63c**) und 151 mg (1.1 mmol) 4-Methoxybenzylamin (**64a**) werden bei 190 °C im Ölbad 50 min gerührt. Nach 10 min werden weitere 124 mg (0.9 mmol) 4-Methoxybenzylamin zugegeben. Nach dem Abkühlen wird kurz in 0.5 ml Dichlormethan aufgekocht. Man setzt einige Tropfen Ethanol zu und lässt im Kühlschrank auskristallisieren. Man erhält 399 mg (82%) farblose, nadelförmige Kristalle.

Schmp.: 180 °C; IR (KBr): 3290 cm⁻¹ (NH), 1680 cm⁻¹, 1625 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, Benzyl-CH₂), 6.90 ("d", *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.28 ("d", *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.62 (m, 3H, arom. H), 7.91 (m, 3H, arom. H), 8.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, arom. H), 8.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 9.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 12.48 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.0 (OCH₃), 42.2

(Benzyl-CH₂), 113.7, 122.3, 126.9, 128.7, 128.9, 132.1, 136.1, 140.6 (tert. C), 86.5, 122.1, 130.5, 134.2, 139.1, 158.3, 164.4, 167.0 (quart. C); $C_{22}H_{19}IN_2O_3$ (486.31); Ber. C 54.34, H 3.94, N 5.76; Gef. C 54.40, H 4.07, N 5.70.

2-(Benzoylamino)-5-iod-N-phenylbenzamid (65c)



349 mg (1.0 mmol) 6-lod-2-phenyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (**63c**) und 102 mg (1.1 mmol) Anilin (**64b**) werden bei 170 °C im Ölbad 1 h gerührt. Nach 15 min werden weitere 102 mg (1.1 mmol) Anilin zugegeben. Der nach dem Abkühlen resultierende Feststoff wird in einer Mischung aus Ethanol, Aceton und Dichlormethan umkristallisiert. Man erhält 309 mg (70%) farblose Kristalle.

Schmp.: 222 °C; IR (KBr): 3280 cm⁻¹ (NH), 1640 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹, 1500 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, arom. H), 7.60 (m, 3H, arom. H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, arom. H), 7.90 (m, 2H, arom. H), 7.95 (dd, *J* = 8.9/2.0 Hz, 1H, arom. H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 10.61 (s, 1H, NH), 11.62 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 121.1, 123.3, 124.3, 127.0, 128.6, 128.8, 132.1, 136.9, 140.5 (tert. C), 87.1, 125.0, 134.2, 138.19, 138.22, 164.5, 165.8 (quart. C); C₂₀H₁₅IN₂O₂ (442.26); Ber. C 54.32, H 3.42, N 6.33; Gef. C 54.28, H 3.53, N 6.26.

N-Allylphthalimid (85a)



2.78 g (15 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) werden in 15 ml *N,N*-Dimethylformamid unter Stickstoff gerührt. Nach Zugabe von 0.86 ml (10 mmol) Allylbromid (**83a**) wird bei 75 °C im Ölbad 75 h gerührt. Nach 3 und 6 h werden jeweils 10 ml *N,N*-Dimethylformamid ergänzt. Nach Abschluss der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum stark eingeengt, 50 ml Dichlormethan zugegeben, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Öl einrotiert, das in der Kälte auskristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Man erhält 1.38 g (74%) cremefarbene Kristalle.

Schmp.: 67-68 °C (Lit.¹¹²: 66-67 °C)

N-But-3-enylphthalimid (85b)



2.04 g (11 mmol) Kaliumphthalimid (**84**) werden in 10 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 1.02 ml (10 mmol) 4-Brombut-1-en (**83b**) wird bei 75 °C im Ölbad 8 h gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum stark eingeengt, 80 ml Hexan/Dichlormethan-Mischung (9:1) zugegeben, die organische Phase mit Wasser, verdünnter Natronlauge und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Öl einrotiert, das in der Kälte auskristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Hexan gewaschen. Man erhält 1.49 g (74%) farblose Kristalle. Schmp.: 52-53 °C (Lit.¹¹³: 51-52 °C)

7-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propyl]-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**88b**)



Nach AAV 3 aus 187 mg (1.0 mmol) *N*-Allylphthalimid (**85a**) und 2.4 ml (1.2 mmol) 9-BBN-Lösung (**80**) in Tetrahydrofuran für 8 h, dann nach Zugabe von 221 mg (1.6 mmol) Kaliumcarbonat, 20 mg (0.024 mmol) PdCl₂(dppf) und 241 mg (0.8 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-[1]benz-azepin-2,5-dion (**33b**) in 5 ml *N*,*N*-Dimethylformamid 23 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Der feste Rückstand wird abfiltriert und mit etwa 20 ml *N*,*N*-Dimethylformamid gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen. Das resultierende Öl wird säulenchromato-graphisch gereinigt (Elutionsmittel: Hexan/Ethylacetat). Man erhält 50 mg (17%) ockerfarbenes Pulver, das nochmals aus Diethylether/Dichlormethan (1:3) umkristallisiert wird. Es resultieren 23 mg (8%) ockerfarbenes Pulver.

Schmp.: 234-237 °C; IR (KBr): 3210 cm⁻¹ (NH), 3120 cm⁻¹ (CH arom.), 2995 cm⁻¹ (CH aliph.), 1710 cm⁻¹, 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.03 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.70 (m, 2H, CH₂), 2.76 – 2.79 und 2.97 – 3.00 (m, AA´XX´, 4H, Azepin-CH₂-CH₂), 3.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.37 (dd, J = 8.1/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.68 (s, 1H, NH), 7.71 – 7.73 und 7.83 – 7.85 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.4, 29.6, 32.2, 37.5, 38.8 (CH₂), 121.6, 123.3, 130.8, 134.0, 134.6 (tert. C), 127.2, 132.1, 135.9, 137.8, 168.4, 173.9, 198.3 (quart. C); C₂₁H₁₈N₂O₄ (362.39); HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 363.1346; [M+H]⁺ gef. 363.1372; HPLC: t_s: 8.77 min, Reinheit: 78.8% (ACN-H₂0 [Gradient: 25/75 – 75/25], 30 min, 100%-Methode).

<u>5-[(1*E*)-3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)prop-1-enyl]-2-[(4-eth-oxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**89**)</u>



Nach AAV 3 aus 187 mg (1.0 mmol) *N*-Allylphthalimid (**85a**) und 2 ml (1.0 mmol) 9-BBN-Lösung (**80**) in Tetrahydrofuran für 3 h, dann nach Zugabe von 221 mg (1.6 mmol) Kaliumcarbonat, 20 mg (0.024 mmol) PdCl₂(dppf) und 335 mg (0.8 mmol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-iodbenzoesäureethylester (**38a**) in 5 ml *N*,*N*-Dimethylformamid 7.5 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Die Suspension wird auf 80 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Hexan (1:1) gegossen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, bis auf etwa 3 ml Lösung eingeengt und im Eisfach zum Auskristallisieren gebracht. Man erhält 48 mg (13%) farblose Kristalle.

Schmp.: 168-169 °C; IR (KBr): 3255 cm⁻¹ (NH), 2980 cm⁻¹ (CH aliph.), 1770 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1600 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (m, 4H, CH₂-CH₂), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.35 ("dd", J = 5.6/1.3 Hz, 2H, Propenyl-CH₂), 6.31 (td, J = 16.0/5.6 Hz, 1H, CH), 6.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 7.70 (dd, J = 8.9/2.3 Hz, 1H, arom. H), 7.82-7.91 (m, 5H, arom. H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H, arom. H), 10.60 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.92 (CH₃), 13.98 (CH₃), 28.6, 31.5 (CH₂-CH₂), 39.5 (Propenyl-CH₂), 59.9, 61.2 (Ester-CH₂), 121.1, 123.0, 124.2, 128.4, 129.6, 131.0, 134.3 (tert. C), 131.7, 138.7, 166.9, 169.9 (quart. C, 4 quart. C nicht detektiert unter Anwendung von 6144 Scans); C₂₆H₂₆N₂O₇ (478.51); HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 479.1819; [M+H]⁺ gef. 479.1826; HPLC: t_s: 4.83 min, Reinheit: 98.3%. (ACN-H₂0(TFA) [Gradient: 60/40 – 75/25], 20 min, 100%-Methode).

<u>2-(Benzoylamino)-5-[(1*E*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)prop-1-enyl]benzoesäureethylester (**90**)</u>



Nach AAV 3 aus 187 mg (1.0 mmol) *N*-Allylphthalimid (**85a**) und 2 ml (1.0 mmol) 9-BBN-Lösung (**80**) in Tetrahydrofuran für 2 h, dann nach Zugabe von 221 mg (1.6 mmol) Kaliumcarbonat, 20 mg (0.024 mmol) PdCl₂(dppf) und 316 mg (0.8 mmol) 2-Benzoylamino-5-iodbenzoe-säureethylester (**41a**) in 5 ml *N*,*N*-Dimethylformamid 18 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Die Suspension wird auf 80 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Hexan (1:1) gegossen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne einrotiert. Unter Zugabe von Aceton löst sich ein Teil des Feststoffgemisches, ein Teil fällt aus. Der Feststoff

wird abgesaugt. Umkristallisation aus Aceton ergibt 34 mg (9%) farblose Kristalle.

Schmp.: 189 °C; IR (KBr): 3295 cm⁻¹ (NH), 3050 cm⁻¹ (CH arom.), 2990 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1670 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.32 – 4.39 (m, 4H, Ethyl-CH₂ und Propenyl-CH₂), 6.36 (td, J = 16.0/5.6 Hz, 1H, CH), 6.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH), 7.58 - 7.67 (m, 3H, arom. H), 7.80 (dd, J = 8.6/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.85 – 7.92 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 7.95 (m, 2H, arom. H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 11.60 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ($[D_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.9 (CH₃), 61.4 (Ester-CH₂, PropenvI-CH₂ nicht detektiert unter Anwendung von 6144 Scans). 121.0, 123.1, 124.4, 127.0, 128.6, 128.9, 129.6, 131.4, 132.2, 134.4 (tert. C), 117.5, 131.3, 131.7, 134.2, 139.3, 164.6, 167.4, 167.6 (quart. C); C₂₇H₂₂N₂O₅ (454.49); HRMS-FAB (m/z); [M⁺] ber. 454.1529; [M⁺] gef. 454.1513; [M+H]⁺ ber. 455.1608; [M+H]⁺ gef. 455.1610; HPLC: t_s: 15.20 min, Reinheit: 96.8% (ACN-H₂0 [Gradient: 50/50 - 70/30], 30 min, 100%-Methode).

2-[3-(2-Methyl-4-oxo-4*H*-3,1-benzoxazin-6-yl)propyl]-1*H*-isoindol-1,3-(2*H*)-dion (**91**)



Nach AAV 3 aus 187 mg (1.0 mmol) *N*-Allylphthalimid (**85a**) und 2 ml (1.0 mmol) 9-BBN-Lösung (**80**) in Tetrahydrofuran für 2.5 h, dann nach Zugabe von 221 mg (1.6 mmol) Kaliumcarbonat, 20 mg (0.024 mmol) PdCl₂(dppf) und 230 mg (0.8 mmol) 6-Iod-2-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-

4-on (**63a**) in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid 5.5 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Die Suspension wird auf 80 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Hexan (1:1) gegossen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 1 ml eingeengt. In der Kälte fällt ein Feststoff aus, der abfiltriert und mit Hexan gewaschen wird. Man erhält 47 mg (17%) ockerfarbenes Pulver.

Schmp.: 194 °C; IR (KBr): 2930 cm⁻¹ (CH aliph.), 1755 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.97 (quint, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, arom. H), 7.75 (dd, *J* = 8.1/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.81 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 20.7 (CH₃), 29.0, 31.9, 37.0 (CH₂), 122.8, 126.0, 126.7, 134.1, 137.0 (tert. arom. C), 116.0, 131.6, 141.8, 144.2, 159.2, 159.4, 167.9 (quart. C); C₂₀H₁₆N₂O₄ (348.36); HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 349.1189; [M+H]⁺ gef. 349.1210; HPLC: t_s: 4.27 min, Reinheit: 97.2% (ACN-H₂0 (TFA) [Gradient: 40/60 – 55/45], 30 min, 100%-Methode).

2-{4-[3-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-yl]butyl}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (**92**)



Nach AAV 3 aus 119 mg (0.6 mmol) *N*-But-3-enylphthalimid (**85b**) und 1.2 ml (0.6 mmol) 9-BBN-Lösung (**80**) in Tetrahydrofuran für 3.5 h,
dann nach Zugabe von 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 12 mg (0.015 mmol) PdCl₂(dppf) und 203 mg (0.5 mmol) 6-lod-3-(4-methoxybenzyl)-2-methylchinazolin-4(3*H*)-on (**40b**) in 3 ml *N,N*-Dimethylformamid 23 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Die Suspension wird auf eine Mischung aus Dichlormethan und Hexan gegossen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Öl einrotiert. Nach kurzem Aufkochen in etwas Dichlormethan und Hexan fällt in der Kälte ein Feststoff aus, der abgesaugt wird und aus Ethylacetat umkristallisiert wird. Man erhält 50 mg (21%) ockerfarbenes Pulver.

Schmp.: 111 °C; IR (KBr): 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1770 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1675 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.64 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.61 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 5.29 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 6.90 ("d", *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.14 ("d", *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, arom. H), 7.65 (dd, *J* = 8.4/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.81 – 7.87 (m, 4H, arom. H, Phthalimid), 7.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 22.8 (CH₃), 55.0 (OCH₃), 27.5, 28.2, 34.2, 37.1, 45.7 (CH₂), 114.1, 122.9, 125.1, 126.5, 127.8, 134.3, 135.1 (tert. arom. C), 119.6, 128.4, 131.5, 140.5, 145.3, 154.2, 158.4, 161.4, 167.9 (quart. C); C₂₉H₂₇N₃O₄ (481.56); Ber. C 72.33, H 5.65, N 8.73; Gef. C 71.50, H 5.84, N 8.36; HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 482.2081; [M+H]⁺ gef. 482.2087; HPLC: t₈: 24.99 min, Reinheit: 93.0% (ACN-H₂0(TFA) [Gradient: 30/70 – 50/50], 30 min, 100%-Methode).

2-Methyl-6-octyl-3-phenylchinazolin-4(3H)-on (94a)



Nach AAV 3 aus 157 µl (1.0 mmol) 1-Octen (**93b**) und 3 ml (1.5 mmol) 9-BBN-Lösung (**80**) in Tetrahydrofuran für 8 h, dann nach Zugabe von 221 mg (1.6 mmol) Kaliumcarbonat, 20 mg (0.024 mmol) PdCl₂(dppf) und 290 mg (0.8 mmol) 6-Iod-2-methyl-3-phenylchinazolin-4(3*H*)-on (**40d**) in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid 14 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Im Anschluss wird zum Öl eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen, der ungelöste Rückstand abgetrennt und gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Öl eingeengt, welches durch Säulenchromatographie gereinigt wird (Elutionsmittel: Hexan/Dichlormethan). Es resultieren 166 mg (60%) eines farblosen Öls.

IR (KBr): 2925 cm⁻¹ (CH aliph.), 1695 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.26 – 1.31 (m, 10H, (CH₂)₅), 1.66 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 7.25 – 7.27 (m, 2H, arom. H), 7.50 – 7.67 (m, 5H, arom. H), 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.1, 24.0 (CH₃), 22.7, 29.19, 29.22, 29.4, 31.3, 31.9, 35.7 (CH₂), 126.0, 128.0 (3C), 129.4, 130.1 (2C), 135.6 (tert. arom. C), 120.4, 137.6, 142.3 (quart. C, 3 quart. C nicht detektiert unter Anwendung von 6144 Scans); C₂₃H₂₈N₂O (348.49); HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 349.2281; [M+H]⁺ gef. 349.2288; HPLC: t_s: 11.25 min, Reinheit: 98.2% (ACN-H₂O [Gradient: 50/50 – 70/30], 30 min, 100%-Methode).

2-Methyl-3-phenyl-6-(2-phenylethyl)chinazolin-4(3H)-on (94b)



Nach AAV 3 aus 115 µl (1.0 mmol) Styrol (93c) und 3 ml (1.5 mmol) 9-BBN-Lösung (80) in Tetrahydrofuran für 9 h, dann nach Zugabe von 221 mg (1.6 mmol) Kaliumcarbonat, 20 mg (0.024 mmol) PdCl₂(dppf) und 290 mg (0.8 mmol) 6-lod-2-methyl-3-phenylchinazolin-4(3H)-on (40d) in 5 ml N,N-Dimethylformamid 14 h bei 50 °C unter Stickstoff gerührt. Im Anschluss wird zum Öl eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Öl eingeengt. Durch Zugabe von 2 ml Aceton kommt es zu einer Trübung, aus der sich nach einiger Zeit sehr wenige Kristalle bilden. Diese werden als Impfkristalle abgetrennt, die Lösung zum Öl eingeengt, dieses mit den Impfkristallen versehen und 2 Monate in der Kälte gelagert. Das Öl, in dem nun mehr Kristalle vorhanden sind, wird in einem Gemisch aus Ethanol und Diethylether aufgeschwemmt, die Kristalle abgesaugt und getrocknet. Man erhält 79 mg (29%) hellbeige Kristalle, die zur genaueren Charakterisierung der Verbindung nochmals aus Ethanol umkristallisiert werden. Es resultieren 34 mg (13%) ockerfarbene Kristalle.

Schm.-Ber.: 144-153 °C; IR (KBr): 3020 cm⁻¹ (CH arom.), 2915 cm⁻¹ (CH aliph.), 1680 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.91 – 2.95 und 3.02 – 3.06 (m, AA'XX', 4H, CH₂-CH₂), 7.15 – 7.19 (m, 1H, arom. H), 7.23 – 7.29 (m, 4H, arom. H), 7.41 – 7.44 (m, 2H, arom. H), 7.49 – 7.59 (m, 4H, arom. H), 7.70 (dd, *J* = 8.4/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.9 (CH₃), 36.5, 36.9 (CH₂), 125.3, 125.9, 126.5, 128.2 (2C), 128.4 (3C), 128.9, 129.6 (2C), 135.3 (tert. arom. C), 120.2, 137.9, 140.0, 141.1, 145.6, 153.6, 161. (quart. C); C₂₃H₂₀N₂O (340.43); HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 341.1655; [M+H]⁺ gef. 341.1682; HPLC: t_s: 12.91 min, Reinheit: 96.6% (ACN-H₂O (TFA) [Gradient: 25/75 – 75/25], 30 min, 100%-Methode).



Nach AAV 4 aus 406 mg (1.0 mmol) 6-lod-3-(4-methoxybenzyl)-2methylchinazolin-4(3*H*)-on (**40b**), 244 mg (2.0 mmol) Phenylboronsäure (**95**) und 276 mg (2.0 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Toluen. Nach Zusatz von 35 mg (0.03 mmol) Pd(PPh₃)₄ 4.5 h bei 90 °C gerührt. Aufarbeitung analog AAV 4. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 105 mg (29%) zitronengelbe Kristalle.

Schmp.: 141-142 °C; IR (KBr): 3035 cm⁻¹ (CH arom.), 2960 cm⁻¹, 2840 cm⁻¹ (CH aliph.), 1675 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 5.34 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 6.91 ("d", *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.18 ("d", *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.42 (m, 1H, arom. H, Phenyl), 7.52 ("t", *J* = 7.4 Hz, 2H, arom. H, Phenyl), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, arom. H), 7.77 – 7.79 (m, 2H, arom. H, Phenyl), 8.14 (dd, *J* = 8.6/2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 22.9 (CH₃), 55.0 (OCH₃), 45.8 (CH₂), 114.1 (2C), 123.6, 126.7 (2C), 127.3, 127.8 (3C), 129.1 (2C), 132.9 (tert. arom. C), 120.1, 128.2, 138.0, 138.8, 146.3, 155.1, 158.4, 161.5 (quart. C); C₂₃H₂₀N₂O₂ (356.43); Ber. C 77.51, H 5.66, N 7.86; Gef. C 76.88, H 5.78, N 7.76.

2-Methyl-3,6-diphenylchinazolin-4(3H)-on (96b)



Nach AAV 4 aus 724 mg (2.0 mmol) 6-lod-2-methyl-3-phenylchinazolin-4(3*H*)-on (**40d**), 488 mg (4.0 mmol) Phenylboronsäure (**95**) und 552 mg (2.0 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Toluen. Nach Zusatz von 70 mg (0.06 mmol) Pd(PPh₃)₄ 6 h bei 90 °C gerührt. Aufarbeitung analog AAV 4. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 375 mg (60%) beigeglänzende Kristalle.

Schmp.: 173-175 °C; IR (KBr): 3050 cm⁻¹ (CH arom.), 2925 cm⁻¹ (CH aliph.), 1680 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 (s, 3H, CH₃), 7.40 – 7.62 (m, 8H, arom. H), 7.75 – 7.78 (m, 3H, arom. H), 8.17 (dd, *J* = 8.6/2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 123.5, 126.7, 127.4, 127.9, 128.4, 128.9, 129.1, 129.5, 133.0 (tert. arom. C), 120.8, 137.8, 138.0, 138.8, 146.6, 154.5, 161.3 (quart. C); C₂₁H₁₆N₂O (312.37); HRMS-FAB (m/z): [M+H]⁺ ber. 313.1342; [M+H]⁺ gef. 313.1365; HPLC: t_s: 11.92 min, Reinheit: 96.2% (ACN-H₂0 (TFA) [Gradient: 25/75 – 75/25], 30 min, 100%-Methode).

2-Methyl-3-phenyl-6-thien-2-ylchinazolin-4(3H)-on (98)



Nach AAV 4 aus 362 mg (1.0 mmol) 6-lod-2-methyl-3-phenylchinazolin-4(3*H*)-on (**40d**), 256 mg (2.0 mmol) Thiophen-2-boronsäure (**97**) und 276 mg (2.0 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Toluen. Nach Zusatz von 35 mg (0.03 mmol) Pd(PPh₃)₄ 2 h bei 90 °C und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Aufarbeitung analog AAV 4. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ethanol und Ethylacetat erhält man 48 mg (15%) hellbraune Kristalle.

Schmp.: 194-195 °C; IR (KBr): 3115 cm⁻¹ (CH arom.), 2920 cm⁻¹ (CH aliph.), 1690 cm⁻¹, 1585 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.13 (s, 3H, CH₃), 7.19 ("dd", J = 5.1/3.8 Hz, 1H, arom. H, Thienyl), 7.45 – 7.48 (m, 2H, arom. H), 7.51 – 7.61 (m, 3H, arom. H), 7.62 ("dd", J = 5.1/1.0 Hz, 1H, arom. H, Thienyl), 7.67 ("dd", J = 3.6/1.0 Hz, 1H, arom. H, Thienyl), 7.67 ("dd", J = 3.6/1.0 Hz, 1H, arom. H, Thienyl), 7.67 ("dd", J = 3.6/1.0 Hz, 1H, arom. H, Thienyl), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 8.17 (dd, J = 8.6/2.3 Hz, 1H, arom. H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 121.8, 124.6, 126.4, 127.5, 128.3, 128.8, 128.9, 129.5, 131.6 (tert. arom. C), 120.9, 131.7, 137.7, 141.9, 146.5, 154.4, 161.1 (quart. C); C₁₉H₁₄N₂OS (318.40); Ber. C 71.67, H 4.43, N 8.80; Gef. C 71.09, H 4.67, N 8.68.

7-(3-Brompropoxy)-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (104a)



Nach AAV 5 aus 93mg (0.5 mmol) 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33d**) und 69 mg (0.5 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Aceton. Zugabe von 511 μ l (5.0 mmol) 1,3-Dibrompropan (**101a**). Reaktionsdauer: 13.5 h. Trocknen im Vakuum ergibt 110 mg (70%) eines cremefarbenen Pulvers, das ohne weitere Reinigung zur Synthese von **20a** eingesetzt wird. ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.24 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 2.61 – 2.64 und 2.89 – 2.92 (m, AA´XX´, 4H, Azepin-CH₂-CH₂), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 7.20 (dd, J = 8.6/3.0 Hz, 1H, arom. H), 7.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H, arom. H), 9.93 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 29.1, 31.1, 31.6, 38.4, 65.6 (CH₂), 113.3, 121.7, 123.4 (tert. arom. C), 127.6, 133.0, 154.0, 173.2, 198.5 (quart. C); C₁₃H₁₄BrNO₃ (312.17).

7-(4-Brombutoxy)-3,4-dihydro-1H-[1]benzazepin-2,5-dion (104b)



Nach AAV 5 aus 93mg (0.5 mmol) 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**33d**) und 83 mg (0.6 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Aceton. Zugabe von 590 μ l (5.0 mmol) 1,4-Dibrombutan (**101b**). Reaktionsdauer: 4 h. Trocknen im Vakuum ergibt 38 mg (23%) eines cremefarbenen Pulvers, das ohne weitere Reinigung zur Synthese von **20b** eingesetzt wird.

¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.80 – 2.00 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.60 – 2.64 und 2.88 – 2.91 (m, AA'XX', 4H, Azepin-CH₂-CH₂), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, arom. H), 7.18 (dd, *J* = 8.9/3.3 Hz, 1H, arom. H), 7.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, arom. H), 9.92 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.3, 28.9, 29.1, 34.8, 38.4, 66.9 (CH₂), 113.3, 121.7, 123.4 (tert. arom. C), 127.6, 132.8, 154.3, 173.2, 198.5 (quart. C); C₁₄H₁₆BrNO₃ (326.19).

N-[2-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (104c)



Nach AAV 5 aus 1.52 g (10 mmol) *N*-(2-Hydroxyphenyl)acetamid (**105**) und 1.38 g (10 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton. Zugabe von 10.2 ml (0.1 mol) 1,3-Dibrompropan (**101a**). Reaktionsdauer: 21.5 h. Das Öl wird mit 25 ml Petrolether versetzt, 1 h auf dem Eisbad gerührt und die Suspension über Nacht im Kühlschrank belassen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 879 mg (32%) farblose Kristalle. Schmp.: 63 °C (Lit.¹⁵⁵: 62-62.5 °C)

N-[3-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (104d)*



Nach AAV 5 aus 1.52 g (10 mmol) *N*-(3-Hydroxyphenyl)acetamid (**106**) und 1.38 g (10 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton. Zugabe von 10.2 ml (0.1 mol) 1,3-Dibrompropan (**101a**). Reaktionsdauer: 21.5 h. Das Öl wird mit 25 ml Petrolether versetzt, 1 h auf dem Eisbad gerührt und die Suspension über Nacht im Kühlschrank belassen. Die gebilde-

^{*} Verbindung **104d** wurde bereits in einem Patent¹²⁶ beschrieben, aus dem der Schmelzpunkt jedoch nicht ersichtlich war.

ten Kristalle werden abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 1.32 g (48%) farblose Kristalle.

Schmp.: 70-71 °C; ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.24 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.03 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.62 (dd, J = 8.1/1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 9.90 (s, 1H, NH).

N-[3-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (104e)



Nach AAV 5 aus 1.52 g (10 mmol) *N*-(3-Hydroxyphenyl)acetamid (**106**) und 1.38 g (10 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton. Zugabe von 11.8 ml (0.1 mol) 1,4-Dibrombutan (**101b**). Reaktionsdauer: 7 h. Das Öl wird mit 25 ml Petrolether versetzt, 1 h auf dem Eisbad gerührt und die Suspension über Nacht im Kühlschrank belassen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 1.13 g (39%) farblose Kristalle.

Schmp.: 69-70 °C; IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH), 3150 cm⁻¹ (CH arom.), 2920 cm⁻¹ (CH aliph.), 1660 cm⁻¹, 1615 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.79 – 1.86 und 1.92 – 1.99 (m, AA´BB´, 4H, CH₂-CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.60 (dd, *J* = 8.1/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 9.89 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 27.3, 29.0, 34.8, 66.4 (CH₂), 105.3, 108.7, 111.2, 129.3 (tert. arom. C), 140.4, 158.6, 168.2 (quart. C); C₁₂H₁₆BrNO₂ (286.17); Ber. C 50.37, H 5.64, N 4.89; Gef. C 50.49, H 5.77, N 4.81.





Nach AAV 5 aus 1.51 g (10 mmol) *N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamid (**107**) und 1.38 g (10 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton. Zugabe von 10.2 ml (0.1 mol) 1,3-Dibrompropan (**101a**). Reaktionsdauer: 12.5 h. Man erhält 2.24 g (82%) farblose Kristalle, die ohne weitere Reinigung zur Synthese von **27d**, **111d**, **113d**, **115d** und **117d** eingesetzt werden.

Schmp.: 135 °C; ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.22 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.03 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.88 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.47 ("d", J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 9.78 (s, 1H, NH).

N-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (104g)



Nach AAV 5 aus 1.51 g (10 mmol) *N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamid (**107**) und 1.38 g (10 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton. Zugabe von 11.8 ml (0.1 mol) 1,4-Dibrombutan (**101b**). Reaktionsdauer: 9 h. Man erhält 2.47 g (86%) farblose Kristalle, die ohne weitere Reinigung zur Synthese von **111e**, **113e**, **115e** und **117e** eingesetzt werden.

^{*} Verbindung **104f** wurde bereits in einem Patent¹²⁷ beschrieben, aus dem der Schmelzpunkt jedoch nicht ersichtlich war.

Schmp.: 99 °C (Lit.¹²⁹: 100-102 °C)

N-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]propanamid (104h)



Nach AAV 5 aus 2.48 g (15 mmol) *N*-(4-Hydroxyphenyl)propanamid (**108**) und 2.07 g (15 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton. Zugabe von 15.3 ml (0.15 mol) 1,3-Dibrompropan (**101a**). Reaktionsdauer: 9 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 2.47 g (86%) farblose Kristalle.

Schmp.: 136 °C; IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH), 2975 cm⁻¹ (CH aliph.), 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 2.19 – 2.30 (m, 4H, Ethyl-CH₂ und Propoxy-CH₂, 2 Peaks übereinander liegend), 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.03 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.87 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.49 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 9.70 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 29.4, 31.2, 31.8, 65.3 (CH₂), 114.4, 120.4 (tert. arom. C), 132.7, 153.9, 171.4 (quart. C); C₁₂H₁₆BrNO₂ (286.17); Ber. C 50.37, H 5.64, N 4.89; Gef. C 50.60, H 5.82, N 4.70.

N-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]propanamid (104i)



Nach AAV 5 aus 578 mg (3.5 mmol) *N*-(4-Hydroxyphenyl)propanamid (**108**) und 484 mg (3.5 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Aceton. Zugabe von 4.1 ml (35 mmol) 1,4-Dibrombutan (**101b**). Reaktionsdauer: 26 h. Man erhält 950 mg (90%) farblose Kristalle.

Schmp.: 117 °C; IR (KBr): 3325 cm⁻¹ (NH), 2930 cm⁻¹ (CH aliph.), 1660 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.76 – 1.84 und 1.92 – 2.00 (m, AA´BB´, 4H, CH₂-CH₂), 2.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 6.85 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.47 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 9.68 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 27.3, 29.0, 29.3, 34.8, 66.6 (CH₂), 114.3, 120.4 (tert. arom. C), 132.5, 154.1, 171.3 (quart. C); C₁₃H₁₈BrNO₂ (300.20); Ber. C 52.01, H 6.04, N 4.67; Gef. C 52.25, H 6.16, N 4.55.

N-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]benzamid (104j)



Nach AAV 5 aus 1.07 g (5.0 mmol) *N*-(4-Hydroxyphenyl)benzamid (**109**) und 0.69 g (5.0 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Aceton. Zugabe von 5.1 ml (50 mmol) 1,3-Dibrompropan (**101a**). Reaktionsdauer: 10 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 1.12 g (67%) farblose glänzende Kristalle.

Schmp.: 152 °C; IR (KBr): 3330 cm⁻¹ (NH), 2915 cm⁻¹ (CH aliph.), 1650 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.25 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.07 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.85 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.60 (m, 3H, arom. H), 7.68 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.94 (m, 2H, arom. H), 10.13 (s, 1H,

NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.2, 31.8, 65.3 (CH₂), 114.3, 121.9, 127.4, 128.2, 131.3 (tert. arom. C), 132.3, 134.9, 154.5, 165.0 (quart. C); C₁₆H₁₆BrNO₂ (334.21); Ber. C 57.50, H 4.83, N 4.19; Gef. C 57.96, H 4.94, N 4.19.

N-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]benzamid (104k)



Nach AAV 5 aus 710 mg (3.3 mmol) *N*-(4-Hydroxyphenyl)benzamid (**109**) und 460 mg (3.3 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Aceton. Zugabe von 3.9 ml (33 mmol) 1,4-Dibrombutan (**101b**). Reaktionsdauer: 10 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 760 mg (66%) farblose glänzende Kristalle.

Schmp.: 160 °C; IR (KBr): 3335 cm⁻¹ (NH), 2955 cm⁻¹ (CH aliph.), 1645 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.80 – 1.87 und 1.94 – 2.01 (m, AA´BB´, 4H, CH₂-CH₂), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.92 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.60 (m, 3H, arom. H), 7.66 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.94 (m, 2H, arom. H), 10.12 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.3, 29.0, 34.8, 66.6 (CH₂), 114.3, 121.8, 127.4, 128.2, 131.3 (tert. arom. C), 132.1, 135.0, 154.7, 165.0 (quart. C); C₁₇H₁₈BrNO₂ (348.24); Ber. C 58.63, H 5.21, N 4.02; Gef. C 58.78, H 5.36, N 3.97.

N-(4-Hydroxyphenyl)propanamid (108)



3.274 g (30 mmol) 4-Aminophenol werden in 90 ml Dichlormethan gelöst. Es wird 4.25 ml (33 mmol) Propionsäureanhydrid zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Dichlormethan, Wasser und Petrolether gewaschen und getrocknet. Man erhält 4.69 g (95%) weißes Pulver, das ohne weitere Reinigung zur Synthese von **104h** und **104i** verwendet wird.

Schmp.: 169-170 °C (Lit.¹²²: 169 °C)

N-(4-Hydroxyphenyl)benzamid (109)



Zu 2.18 g (20 mmol) 4-Aminophenol in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 2.81 g (20 mmol) Benzoylchlorid in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird etwa 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und die organische Lösung nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und wiederum Wasser gewaschen. Mittels einmolarer Natronlauge wird das Produkt als Phenolat in die alkalische Phase überführt und durch Neutralisierung mit verdünnter Salzsäure wieder ausgefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.52 g (36%) weißes Pulver, das ohne weitere Reinigung zur Synthese von **104j** und **104k** verwendet wird.

Schmp.: 216-218 °C (Zers.) (Lit.¹²⁴: 196-200 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 6.74 ("d", J = 8.8 Hz, 2H, arom. H); 7.50 – 7.58 (m, 5H, arom. H), 7.93 ("d", J = 6.9 Hz, 2H, arom. H), 9.27 (s, 1H, OH), 10.03 (s, 1H, NH).

<u>N-{2-[3-(4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}acetamid (**111a**)</u>



Nach AAV 7 aus 136 mg (0.5 mmol) *N*-[2-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104c**). Umkristallisation aus Ethanol ergibt 185 mg (77%) zitronengelbe Kristalle.

Schmp.: 205 °C; IR (KBr): 3360 cm⁻¹ (NH), 2960 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1690 cm⁻¹, 1520 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.06 – 2.14 (m, 5H, CH₃ und CH₂, 2 Peaks übereinander liegend), 3.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.08 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.87 (m, 1H, arom. H), 7.00 (m, 2H, arom. H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, arom. H), 8.88 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 27.0, 35.4, 65.5 (CH₂), 112.1, 120.2, 121.6, 124.0 (tert. arom. C), 127.6, 127.8, 128.5, 137.8, 148.3, 163.5, 168.1 (quart. C); C₁₉H₁₄Cl₄N₂O₄ (476.15); Ber. C 47.93, H 2.96, N 5.88; Gef. C 47.83, H 3.06, N 5.75. <u>N-{3-[4-(4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}acetamid (**111c**)</u>



Nach AAV 7 aus 143 mg (0.5 mmol) *N*-[3-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104e**). Reaktionsdauer: 3.5 h. Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 133 mg (54%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 206 °C; IR (KBr): 3310 cm⁻¹ (NH), 2945 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1670 cm⁻¹, 1555 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 1.79 – 1.92 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.16 (s, 3H, CH₃), 3.78 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.98 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, arom. H), 7.09 (s, 1H, arom. H), 7.14 – 7.18 (m, 2H, arom. H und NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.8 (CH₃), 24.9, 26.5, 38.6, 66.9 (CH₂), 106.0, 110.6, 111.8, 129.7 (tert. arom. C), 127.6, 129.6, 138.5, 139.0, 159.3, 163.7 (quart. C, 1 quart. C nicht detektiert unter Anwendung von 6144 Scans); C₂₀H₁₆Cl₄N₂O₄ (490.17); Ber. C 49.01, H 3.29, N 5.71; Gef. C 49.26, H 3.52, N 5.63.





Nach AAV 7 aus 136 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104f**). Reaktionsdauer: 4 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 115 mg (48%) hellbeige-farbene Kristalle.

Schmp.: 234 °C; IR (KBr): 3290 cm⁻¹ (NH), 2955 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1655 cm⁻¹, 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.99 – 2.07 (m, 5H, CH₂ und CH₃), 3.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.98 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.77 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.42 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 9.75 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 27.2, 35.7, 65.4 (CH₂), 114.3, 120.3 (tert. arom. C), 127.9, 128.4, 132.6, 137.9, 154.0, 163.4, 167.7 (quart. C); C₁₉H₁₄Cl₄N₂O₄ (476.15); Ber. C 47.93, H 2.96, N 5.88; Gef. C 47.91, H 3.05, N 5.71.

<u>N-{4-[4-(4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}acetamid (**111e**)</u>



Nach AAV 7 aus 143 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104g**). Reaktionsdauer: 9 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 115 mg (47%) gelbliches Pulver.

Schmp.: 229 °C; IR (KBr): 3315 cm⁻¹ (NH), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1655 cm⁻¹, 1515 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.99 (s, 3H, CH₃), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 6.80 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.42 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 9.73 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 24.1, 25.9, 37.9, 66.8 (CH₂), 114.2, 120.2 (tert. arom. C), 127.8, 128.3, 132.4, 137.9, 154.1, 163.5, 167.5 (quart. C); C₂₀H₁₆Cl₄N₂O₄ (490.17); Ber. C 49.01, H 3.29, N 5.71; Gef. C 49.04, H 3.51, N 5.58.

<u>N-{4-[3-(4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}propanamid (**111f**)</u>



Nach AAV 7 aus 143 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]propanamid (**104h**). Reaktionsdauer: 3.5 h. Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 149 mg (61%) gelbliches Pulver.

Schmp.: 230-231 °C; IR (KBr): 3280 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1650 cm⁻¹, 1545 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 2.04 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 2.26 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, PropionyI-CH₂), 3.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 3.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 6.77 ("d", J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.45 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 9.68 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 27.1, 29.2, 35.6, 65.3 (CH₂), 114.3, 120.3 (tert. arom. C), 127.8, 128.4, 132.6, 137.9, 153.9, 163.4, 171.3 (quart. C); C₂₀H₁₆Cl₄N₂O₄ (490.17); Ber. C 49.01, H 3.29, N 5.71; Gef. C 48.59, H 3.32, N 5.68.

<u>N-{4-[4-(4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}propanamid (**111g**)</u>



Nach AAV 7 aus 150 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]propanamid (**104i**). Umkristallisation aus Ethanol ergibt 147 mg (58%) farblose Kristalle.

Schmp.: 237 °C; IR (KBr): 3290 cm⁻¹ (NH), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1655 cm⁻¹, 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.26 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 3.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, Butoxy-CH₂), 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, Butoxy-CH₂), 6.81 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.45 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 9.66 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 24.1, 25.9, 29.2, 37.9, 66.8 (CH₂), 114.2, 120.2 (tert. arom. C), 127.8, 128.3, 132.5, 137.8, 154.0, 163.5, 171.2 (quart. C); C₂₁H₁₈Cl₄N₂O₄ (504.20); Ber. C 50.03, H 3.60, N 5.56; Gef. C 49.90, H 3.89, N 5.41. <u>N-{4-[3-(4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}benzamid (**111h**)</u>



Nach AAV 7 aus 167 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]benzamid (**104j**). Reaktionsdauer: 4 h. Umkristallisation aus Aceton/Ethanol ergibt 178 mg (66%) gelbliche Kristalle.

Schmp.: 250 °C; IR (KBr): 3310 cm⁻¹ (NH), 3060 cm⁻¹ (CH arom.), 2930 cm⁻¹, 2865 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1655 cm⁻¹, 1520 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.06 (quint, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.84 ("d", J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.60 (m, 3H, arom. H), 7.64 ("d", J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.92 – 7.94 (m, 2H, arom. H), 10.11 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.2, 35.7, 65.4 (CH₂), 114.3, 121.8, 127.5, 128.3, 131.4 (tert. arom. C), 127.9, 128.5, 132.3, 135.0, 138.0, 154.6, 163.5, 165.1 (quart. C); C₂₄H₁₆Cl₄N₂O₄ (538.22); Ber. C 53.56, H 3.00, N 5.20; Gef. C 53.39, H 3.13, N 5.02.

<u>N-{4-[4-(4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}benzamid (**111i**)</u>



Nach AAV 7 aus 174 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]benzamid (**104k**). Reaktionsdauer: 4 h. Umkristallisation aus Ethanol/Hexan/Aceton ergibt 188 mg (68%) gelbliche Kristalle.

Schmp.: 247 °C; IR (KBr): 3320 cm⁻¹ (NH), 3065 cm⁻¹ (CH arom.), 2930 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1710 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1650 cm⁻¹, 1520 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.76 (br. s, 4H, CH₂-CH₂), 3.64 (m, 2H, CH₂), 3.97 (m, 2H, CH₂), 6.89 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.59 (m, 3H, arom. H), 7.64 ("d", *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H), 7.93 ("d", *J* = 7.4 Hz, 2H, arom. H), 10.09 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.2, 25.9, 37.9, 66.9 (CH₂), 114.2, 121.7, 127.4, 128.2, 131.3 (tert. arom. C), 127.8, 128.4, 132.1, 135.0, 137.9, 154.6, 163.5 (quart. C, 1 quart. C wurde nicht detektiert unter Verwendung von 3072 Scans); C₂₅H₁₈Cl₄N₂O₄ (552.25); Ber. C 54.37, H 3.29, N 5.07; Gef. C 54.19, H 3.37, N 4.95.

(*N*-{2-[3-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}acetamid) (**113a**)



Nach AAV 8 aus 24 mg (0.6 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 97 mg (0.6 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 4 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 136 mg (0.5 mmol) *N*-[2-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104c**). Reaktionsdauer: 3 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 96 mg (54%) ockerfarbenes Pulver.

Schmp.: 176 °C; IR (KBr): 3450 cm⁻¹, 3350 cm⁻¹ (NH₂), 2950 cm⁻¹ (CH aliph.), 1755 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1635 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.02 – 2.10 (m, 5H, CH₃ und CH₂, 2 Peaks übereinander liegend), 3.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.46 (s, 2H, NH₂), 6.77 (dd, *J* = 8.1/2.0 Hz, 1H, arom. H), 6.86 – 6.92 (m, 2H, arom. H), 6.98 – 7.04 (m, 2H, arom. H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, arom. H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, arom. H), 8.86 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.8 (CH₃), 27.6, 34.0, 65.6 (CH₂), 106.9, 112.2, 116.4, 120.3, 121.5, 124.0, 124.8 (tert. arom. C), 116.5, 127.7, 134.4, 148.2, 154.8, 168.0, 168.2, 168.3 (quart. C); C₁₉H₁₉N₃O₄ (353.38); Ber. C 64.58, H 5.42, N 11.89; Gef. C 64.33, H 5.60, N 11.71.

<u>N-{3-[3-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}acetamid (**113b**)</u>



Nach AAV 8 aus 24 mg (0.6 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 97 mg (0.6 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 4 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 136 mg (0.5 mmol) *N*-[3-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104d**). Reaktionsdauer: 3 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 123 mg (70%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 157 °C; IR (KBr): 3460 cm⁻¹, 3355 cm⁻¹ (NH₂), 2950 cm⁻¹ (CH aliph.), 1760 cm⁻¹, 1685 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1615 cm⁻¹ (C=O), 1540 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.98 – 2.02 (m, 5H, CH₂ und CH₃, 2 Peaks übereinander liegend), 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.92 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 6.44 (s, 2H, NH₂), 6.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 6.78 (dd, *J* = 8.1/1.3 Hz, 1H, arom. H), 6.91 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, arom. H), 7.07 – 7.16 (m, 2H, arom. H), 7.22 (s, 1H, arom. H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 9.87 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 27.9, 34.4, 65.1 (CH₂), 105.2, 106.9, 108.8, 111.2, 116.4, 124.7, 129.3 (tert. arom. C), 116.6, 134.4, 140.3, 154.8, 158.6, 167.9, 168.2, 168.3 (quart. C); C₁₉H₁₉N₃O₄ (353.38); Ber. C 64.58, H 5.42, N 11.89; Gef. C 64.22, H 5.50, N 11.73.

<u>N-{3-[4-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}-acetamid (113c)</u>



Nach AAV 8 aus 60 mg (1.5 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 243 mg (1.5 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 6 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 286 mg (1.0 mmol) *N*-[3-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104e**). Reaktionsdauer: 2.5 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 271 mg (74%) ockerfarbene Kristalle.

Schmp.: 160 °C; IR (KBr): 3460 cm⁻¹, 3335 cm⁻¹ (NH₂), 2930 cm⁻¹ (CH aliph.), 1755 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1685 cm⁻¹, 1545 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.69 (br. s, 4H, CH₂-CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 3.54 (br. s, 2H, CH₂), 3.92 (br. s, 2H, CH₂), 6.46 (s, 2H, NH₂), 6.57 (dd, *J* = 8.1/1.3 Hz, 1H, arom. H), 6.78 (dd, *J* = 8.1/1.8 Hz, 1H, arom. H), 6.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, arom. H), 7.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.25 (s, 1H, arom. H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 9.88 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 24.8, 26.0, 36.6, 66.7 (CH₂), 105.2, 106.9, 108.8, 111.1, 116.4, 124.7, 129.3 (tert. arom. C), 116.5, 134.4, 140.4, 154.8, 158.7, 168.0, 168.2, 168.3 (quart. C); C₂₀H₂₁N₃O₄ (367.41); Ber. C 65.38, H 5.76, N 11.44; Gef. C 65.07, H 5.95, N 11.29.

<u>N-{4-[3-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propoxy]phe-</u> nyl}acetamid (**113d**)



Nach AAV 8 aus 29 mg (0.72 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 120 mg (0.72 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 163 mg (0.6 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104f**) gelöst in 2.5 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 3 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 145 mg (68%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 237 °C; IR (KBr): 3430 cm⁻¹, 3325 cm⁻¹ (NH₂), 3235 cm⁻¹ (NH), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1765 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1615 cm⁻¹ (C=O), 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.93 – 1.98 (m, 5H, CH₂ und CH₃), 3.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.43 (s, 2H, NH₂), 6.73 – 6.79 (m, 3H, arom. H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.40 – 7.47 (m, 3H, arom. H), 9.74 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 27.8, 34.5, 65.5 (CH₂), 106.9, 114.3, 116.4, 120.3, 124.7 (tert. arom. C), 116.7, 132.5, 134.5, 154.1, 154.8, 167.6, 167.9, 168.3 (quart. C); C₁₉H₁₉N₃O₄ (353.38); Ber. C 64.58, H 5.42, N 11.89; Gef. C 64.38, H 5.61, N 11.73.

<u>N-{4-[4-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}-acetamid (113e)</u>



Nach AAV 8 aus 29 mg (0.72 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 120 mg (0.72 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 172 mg (0.6 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104g**) in 2.5 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Reaktionsdauer: 3 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 175 mg (80%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 209 °C; IR (KBr): 3430 cm⁻¹, 3335 cm⁻¹ (NH₂), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1705 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1615 cm⁻¹ (C=O), 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.68 (br. s, 4H, CH₂-CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃), 3.54 (br. s, 2H, CH₂), 3.92 (br. s, 2H, CH₂), 6.46 (s, 2H, NH₂), 6.78 – 6.85 (m, 3H, arom. H), 6.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, arom. H), 7.44 – 7.49 (m, 3H, arom. H), 9.75 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 24.8, 26.1, 36.6, 66.9 (CH₂), 106.9, 114.3, 116.4, 120.4, 124.7 (tert. arom. C), 116.5, 132.4, 134.4, 154.2, 154.8, 167.6, 168.0, 168.3 (quart. C); C₂₀H₂₁N₃O₄ (367.41); Ber. C 65.38, H 5.76, N 11.44; Gef. C 64.91, H 5.83, N 11.27.





Nach AAV 8 aus 60 mg (1.5 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 243 mg (1.5 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 3 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 286 mg (1.0 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]propanamid (**104h**). Reaktionsdauer: 4 h. Umkristallisation aus Ethylacetat/Ethanol ergibt 223 mg (71%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 221 °C; IR (KBr): 3350 cm⁻¹ (NH₂), 3215 cm⁻¹ (NH), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1760 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1615 cm⁻¹ (C=O), 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.97 (m, 2H, Propoxy-CH₂), 2.27 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 3.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 3.93 (br. s, 2H, Propoxy-CH₂), 6.44 (s, 2H, NH₂), 6.74 – 6.79 (m, 3H, arom. H), 6.91 (s, 1H, arom. H), 7.43 – 7.47 (m, 3H, arom. H), 9.67 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 27.8, 29.3, 34.5, 65.5 (CH₂), 106.9, 114.3, 116.4, 120.3, 124.7 (tert. arom. C), 116.7, 132.5, 134.5, 154.1, 154.8, 167.9, 168.3, 171.3 (quart. C); C₂₀H₂₁N₃O₄ (367.41); Ber. C 65.38, H 5.76, N 11.44; Gef. C 65.20, H 5.88, N 11.31.

<u>N-{4-[4-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}-</u> propanamid (**113g**)



Nach AAV 8 aus 19 mg (0.48 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 78 mg (0.48 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 3.2 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 120 mg (0.4 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]propanamid (**104i**). Reaktionsdauer: 3 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 112 mg (73%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 207-208 °C; IR (KBr): 3375 cm⁻¹ (NH₂), 3215 cm⁻¹ (NH), 2930 cm⁻¹ (CH aliph.), 1765 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1610 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.67 (s, 4H, CH₂-CH₂), 2.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 3.54 (br. s, 2H, Butoxy-CH₂), 3.92 (br. s, 2H, Butoxy-CH₂), 6.46 (s, 2H, NH₂), 6.77 – 6.84 (m, 3H, arom. H), 6.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, arom. H), 7.45 – 7.48 (m, 3H, arom. H), 9.68 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 24.8, 26.1, 29.3, 36.6, 66.9 (CH₂), 106.9, 114.3, 116.4, 120.4, 124.7 (tert. arom. C), 116.5, 132.4, 134.4, 154.1, 154.8, 168.0, 168.3, 171.3 (quart. C); C₂₁H₂₃N₃O₄ (381.44); Ber. C 66.13, H 6.08, N 11.02; Gef. C 65.89, H 6.37, N 10.73.

<u>N-{4-[3-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propoxy]phenyl}benzamid (**113h**)</u>



Nach AAV 8 aus 29 mg (0.72 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 117 mg (0.72 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 4.8 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 167 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]benzamid (**104j**). Reaktionsdauer: 3 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 176 mg (85%) zitronengelbe Kristalle.

Schmp.: 206 °C; IR (KBr): 3460 cm⁻¹, 3330 cm⁻¹ (NH₂), 3325 cm⁻¹ (NH), 3050 cm⁻¹ (CH arom.), 2935 cm⁻¹ (CH aliph.), 1760 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1615 cm⁻¹ (C=O), 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.00 (quint, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 3.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.97 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 6.45 (s, 2H NH₂), 6.78 – 6.83 (m, 3H, arom. H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H, arom. H), 7.46 – 7.64 (m, 6H, arom. H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 2H, arom. H), 10.11 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.8, 34.6, 65.6 (CH₂), 106.9, 114.2, 116.4, 121.8, 124.7, 127.4, 128.3, 131.3 (tert. arom. C), 116.7, 132.2, 134.5, 135.0, 154.7, 154.8, 165.0, 168.0, 168.3 (quart. C); C₂₄H₂₁N₃O₄ (415.45); Ber. C 69.39, H 5.10, N 10.11; Gef. C 69.33, H 5.22, N 10.02.

<u>N-{4-[4-(5-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butoxy]phenyl}-benzamid (113i)</u>



Nach AAV 8 aus 24 mg (0.6 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 97 mg (0.6 mmol) 4-Aminophthalimid (**112**) in 3 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 174 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]benzamid (**104k**) gelöst in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 4 h. Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 106 mg (49%) zitronengelbe Kristalle.

Schmp.: 197-198 °C; IR (KBr): 3460 cm⁻¹, 3365 cm⁻¹ (NH₂), 2945 cm⁻¹ (CH aliph.), 1760 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹ (C=O, Phthalimid), 1615 cm⁻¹, 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.70 ("s", 4H, CH₂-CH₂), 3.55 (m, 2H, CH₂), 3.96 (m, 2H, CH₂), 6.46 (s, 2H, NH₂), 6.79 (dd, *J* = 8.1/2.0 Hz, 1H, arom. H), 6.88 – 6.93 (m, 3H, arom. H), 7.47 – 7.59 (m, 4H, arom. H), 7.65 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.93 (m, 2H, arom. H), 10.11 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.9, 26.1, 36.7, 67.0 (CH₂), 106.9, 114.2, 116.4, 121.8, 124.8, 127.4, 128.3, 131.3 (tert. arom. C), 116.5, 132.1, 134.4, 135.0, 154.8, 154.9, 165.0, 168.0, 168.3 (quart. C); C₂₅H₂₃N₃O₄ (429.17); Ber. C 69.92, H 5.40, N 9.78; Gef. C 69.68, H 5.59, N 9.61.

<u>N-{2-[3-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)propoxy]phenyl}-acetamid (115a)</u>



Nach AAV 9 aus 163 mg (0.6 mmol) *N*-[2-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104c**) und 174 mg (0.72 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 3 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 2 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 114 mg (51%) farblose Kristalle.

Schmp.: 126 °C; IR (KBr): 3310 cm⁻¹ (NH), 3065 cm⁻¹ (CH arom.), 2955 cm⁻¹ (CH aliph.), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1675 cm⁻¹, 1540 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.24 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.88 (m, 1H, arom. H), 7.01 (m, 2H, arom. H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H, arom. H), 7.97 – 8.11 (m, 3H, arom. H), 8.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 8.87 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.8 (CH₃), 27.5, 35.8, 65.3 (CH₂), 112.1, 120.3, 121.4, 121.7, 124.1, 125.0, 135.2, 135.7 (tert. arom. C), 126.3, 127.6, 136.6, 148.4, 158.6, 168.2 (quart. C); C₁₈H₁₈N₂O₅S (374.42); Ber. C 57.74, H 4.86, N 7.48, S 8.56; Gef. C 57.28, H 4.88, N 7.37 S 8.75.

<u>N-{3-[3-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)propoxy]phenyl}-acetamid (115b)</u>



Nach AAV 9 aus 245 mg (0.9 mmol) *N*-[3-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104d**) und 261 mg (1.08 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 3 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 2 h. Zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol bzw. Ethylacetat ergibt 91 mg (27%) farblose glänzende Kristalle.

Schmp.: 186 °C; IR (KBr): 3310 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1740 cm⁻¹ (C=O), 1660 cm⁻¹, 1550 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.18 (quint, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 4.03 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.58 (dd, J = 8.1/1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, arom. H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.98 – 8.11 (m, 3H, arom. H), 8.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 9.89 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 27.7, 35.8, 64.5 (CH₂), 105.4, 108.7, 111.3, 121.4, 125.0, 129.3, 135.2, 135.7 (tert. arom. C), 126.3, 136.7, 140.4, 158.55, 158.57, 168.2 (quart. C); C₁₈H₁₈N₂O₅S (374.42); Ber. C 57.74, H 4.85, N 7.48, S 8.56; Gef. C 57.92, H 5.07, N 7.44, S 8.51.

<u>N-{3-[4-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)butoxy]phenyl}-</u> acetamid (**115c**)



Nach AAV 9 aus 286 mg (1.0 mmol) *N*-[3-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104e**) und 362 mg (1.5 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 4 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 2 h. Dreimaliges Umkristallisieren aus Ethanol bzw. Ethylacetat ergibt 51 mg (13%) beigefarbene Kristalle. Schmp.: 108 °C; IR (KBr): 3250 cm⁻¹ (NH), 3100 cm⁻¹ (CH, arom.), 2930 cm⁻¹ (CH aliph.), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1660 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.77 – 1.92 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 3.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.96 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.60 (dd, *J* = 8.1/1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, arom. H), 7.16 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.27 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.98 – 8.12 (m, 3H, arom. H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, arom. H), 9.88 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 24.7, 25.9, 38.4, 66.6 (CH₂), 105.3, 108.8, 111.2, 121.4, 125.0, 129.3, 135.2, 135.7 (tert. arom. C), 126.3, 136.7, 140.4, 158.6, 158.7, 168.2 (quart. C); C₁₉H₂₀N₂O₅S (388.45); Ber. C 58.75, H 5.19, N 7.21, S 8.25; Gef. C 58.81, H 5.36, N 7.04, S 8.05.

<u>N-{4-[3-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)propoxy]phenyl}-acetamid (115d)</u>



Nach AAV 9 aus 204 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104f**) und 217 mg (0.9 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 4 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 22 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 162 mg (58%) farblos glänzende nadelförmige Kristalle.

Schmp.: 177 °C; IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1680 cm⁻¹, 1540 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.18 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 4.04 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.85

("d", J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.46 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.99 – 8.13 (m, 3H, arom. H), 8.31 (m, 1H, arom. H), 9.78 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 27.6, 35.8, 64.8 (CH₂), 114.4, 120.4, 121.4, 125.0, 135.2, 135.7 (tert. arom. C), 126.3, 132.6, 136.7, 154.1, 158.5, 167.6 (quart. C); C₁₈H₁₈N₂O₅S (374.42); Ber. C 57.74, H 4.85, N 7.48, S 8.56; Gef. C 57.51, H 4.83, N 7.26, S 8.35.

<u>N-{4-[4-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butoxy]phenyl}-acetamid (115e)</u>



Nach AAV 9 aus 215 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104g**) und 217 mg (0.9 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 22 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 157 mg (54%) farblose Kristalle.

Schmp.: 143-144 °C; IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1680 cm⁻¹, 1535 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.78 – 1.94 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃), 3.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.86 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.46 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.99 – 8.13 (m, 3H, arom. H), 8.32 (m, 1H, arom. H), 9.76 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 24.7, 25.9, 38.4, 66.9 (CH₂), 114.3, 120.4, 121.4, 125.0, 135.2, 135.7 (tert. arom. C), 126.3, 132.5, 136.7, 154.2, 158.5, 167.6 (quart. C); C₁₉H₂₀N₂O₅S (388.45); Ber. C 58.75, H 5.19, N 7.21, S 8.25; Gef. C 58.47, H 5.23, N 7.09, S 8.29.

<u>N-{4-[3-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)propoxy]phenyl}-propanamid (115f)</u>



Nach AAV 9 aus 286 mg (1.0 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]propanamid (**104h**) und 362 mg (1.5 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 5 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 2 h. Zweifache Umkristallisation aus Ethanol bzw. Ethylacetat ergibt 70 mg (18%) farblose Kristalle.

Schmp.: 132 °C; IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1690 cm⁻¹, 1535 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 2.17 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 2.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 3.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 4.03 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 6.84 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.47 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.98 – 8.12 (m, 3H, arom. H), 8.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 9.69 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 27.6, 29.3, 35.8, 64.8 (CH₂), 114.4, 120.3, 121.4, 125.0, 135.1, 135.6 (tert. arom. C), 126.3, 132.6, 136.7, 154.0, 158.5, 171.3 (quart. C); C₁₉H₂₀N₂O₅S (388.45); Ber. C 58.75, H 5.19, N 7.21, S 8.25; Gef. C 58.65, H 5.28, N 7.13, S 8.23.

<u>N-{4-[4-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butoxy]phenyl}-propanamid (115g)</u>



Nach AAV 9 aus 150 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]propanamid (**104i**) und 145 mg (0.6 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 4 h. Zweifache Umkristallisation aus Ethanol bzw. Ethylacetat ergibt 25 mg (12%) farblose Kristalle.

Schmp.: 99 °C; IR (KBr): 3340 cm⁻¹ (NH), 2930 cm⁻¹, 2870 cm⁻¹ (CH aliph.), 1730 cm⁻¹ (C=O), 1665 cm⁻¹, 1525 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.78 – 1.89 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.27 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 3.79 (m, 2H, Butoxy-CH₂), 3.96 (m, 2H, Butoxy-CH₂), 6.85 ("d", *J* = 8.7 Hz, 2H, arom. H), 7.47 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.98 – 8.12 (m, 3H, arom. H), 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, arom. H), 9.68 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 24.7, 25.9, 29.3, 38.4, 66.9 (CH₂), 114.3, 120.4, 121.4, 125.0, 135.2, 135.7 (tert. arom. C), 126.2, 132.5, 136.7, 154.1, 158.5, 171.3 (quart. C); C₂₀H₂₂N₂O₅S (402.47); Ber. C 59.69, H 5.51, N 6.96, S 7.97; Gef. C 59.62, H 5.63, N 6.83, S 7.91.
<u>N-{4-[3-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)propoxy]phenyl}-benzamid (115h)</u>



Nach AAV 9 aus 167 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]benzamid (**104j**) und 145 mg (0.6 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 4 h. Dreifache Umkristallisation aus Ethanol bzw. zweimal Ethylacetat ergibt 64 mg (29%) farblose Kristalle.

Schmp.: 168 °C; IR (KBr): 3410 cm⁻¹ (NH), 2960 cm⁻¹ (CH aliph.), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1670 cm⁻¹, 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.19 (quint, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.91 ("d", J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.67 (m, 5H, arom. H), 7.93 – 8.12 (m, 5H, arom. H), 8.31 (m, 1H, arom. H), 10.12 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.6, 35.8, 64.8 (CH₂), 114.3, 121.4, 121.8, 125.0, 127.4, 128.2, 131.3, 135.1, 135.6 (tert. arom. C), 126.3, 132.2, 134.9, 136.7, 154.6, 158.5, 165.0 (quart. C); C₂₃H₂₀N₂O₅S (436.49); Ber. C 63.29, H 4.62, N 6.42, S 7.35; Gef. C 63.18, H 4.74, N 6.35, S 7.39.

<u>N-{4-[4-(1,1-Dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)butoxy]phenyl}-benzamid (115i)</u>



Nach AAV 9 aus 174 mg (0.5 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]benzamid (**104k**) und 145 mg (0.6 mmol) Saccharin Natriumsalz Dihydrat (**114**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 4 h. Zweifache Umkristallisation aus Ethanol bzw. Ethylacetat ergibt 15 mg (7%) weißes Pulver.

Schmp.: 128-132 °C; IR (KBr): 3330 cm⁻¹ (NH), 2950 cm⁻¹ (CH aliph.), 1735 cm⁻¹ (C=O), 1645 cm⁻¹, 1530 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.80 – 1.94 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 6.92 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.59 (m, 3H, arom. H), 7.66 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.92 – 8.13 (m, 5H, arom. H), 8.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, arom. H), 10.11 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.7, 25.9, 38.4, 66.9 (CH₂), 114.3, 121.4, 121.8, 125.0, 127.4, 128.2, 131.3, 135.2, 135.7 (tert. arom. C), 132.1, 135.0, 148.4, 154.7 (quart. C, 3 quart. C nicht detektiert unter Anwendung von 5120 Scans); C₂₄H₂₂N₂O₅S (450.52); Ber. C 63.99, H 4.92, N 6.22, S 7.12; Gef. C 63.77, H 5.06, N 5.95, S 6.53.



Nach AAV 10 aus 17 mg (0.42 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 42 mg (0.42 mmol) Succinimid (**116**) in 3 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 95 mg (0.35 mmol) *N*-[2-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104c**). Reaktionsdauer: 4 h. Der gewaschene Niederschlag ergibt nach Trocknen 76 mg (75%) beigefarbene Kristalle.

Schmp.: 91 °C; IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (NH), 2960 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ (C=O, Succinimid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.97 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.62 (s, 4H, CH₂-CH₂, Succinimid), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.88 (m, 1H, arom. H), 6.98 – 7.05 (m, 2H, arom. H), 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H, arom. H), 8.91 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.8 (CH₃), 26.6, 28.0, 34.7, 65.4 (CH₂), 112.3, 120.3, 121.7, 124.0 (tert. arom. C), 127.7, 148.3, 168.2, 177.9 (quart. C); C₁₅H₁₈N₂O₄ (290.32); Ber. C 62.06, H 6.25, N 9.65; Gef. C 62.06, H 6.48, N 9.34.

N-{3-[3-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}acetamid (117b)



Nach AAV 10 aus 36 mg (0.9 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 89 mg (0.9 mmol) Succinimid (**116**) in 4 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 204 mg (0.75 mmol) *N*-[3-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104d**). Reaktionsdauer: 5.5 h. Der gewaschene Niederschlag ergibt nach Trocknen 148 mg (68%) farblose Kristalle.

Schmp.: 146 °C; IR (KBr): 3335 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹, 2860 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1690 cm⁻¹ (C=O, Succinimid), 1600 cm⁻¹ (C=O), 1555 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.92 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 4H, CH₂-CH₂, Succinimid), 3.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.56 (dd, J = 8.1/2.0 Hz, 1H, arom. H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H, arom. H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.25 (t, J = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 9.89 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 26.9, 28.0, 35.3, 65.3 (CH₂), 105.3, 108.6, 111.2, 129.4 (tert. arom. C), 140.4, 158.6, 168.3, 177.7 (quart. C); C₁₅H₁₈N₂O₄ (290.32); Ber. C 62.06, H 6.25, N 9.65; Gef. C 61.81, H 6.37, N 9.44.

N-{3-[4-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)butoxy]phenyl}acetamid (117c)



Nach AAV 10 aus 36 mg (0.9 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 89 mg (0.9 mmol) Succinimid (**116**) in 1.5 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 215 mg (0.75 mmol) *N*-[3-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104e**) gelöst in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 3 h. Beim Gießen auf Wasser bildet sich nur wenig Niederschlag. Die DMSO/Wasser-Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zum Öl eingeengt, das im Vakuum weiter getrocknet wird. Der dabei entstandene

Feststoff wird in Hexan/Ethylacetat geschwenkt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 122 mg (53%) weißes Pulver.

Schmp.: 119 °C; IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH), 1765 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ (C=O, Succinimid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.57 - 1.70 (m, 4H, Butoxy-CH₂-CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 4H, CH₂-CH₂, Succinimid), 3.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.91 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.58 (dd, *J* = 7.6/1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.16 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom. H), 7.26 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, arom. H), 9.89 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 24.0 (CH₃), 23.9, 26.0, 28.0, 37.5, 66.7 (CH₂), 105.3, 108.8, 111.2, 129.4 (tert. arom. C), 140.4, 158.7, 168.3, 177.8 (quart. C); C₁₆H₂₀N₂O₄ (304.35); Ber. C 63.14, H 6.62, N 9.20; Gef. C 62.87, H 6.59, N 8.98.

N-{4-[3-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}acetamid (117d)



Nach AAV 10 aus 36 mg (0.9 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 89 mg (0.9 mmol) Succinimid (**116**) in 8 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 204 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]acetamid (**104f**) in 6 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Reaktionsdauer: 2 h. Beim Gießen auf Wasser bildet sich nur wenig Niederschlag. Die DMSO/Wasser-Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zum Öl eingeengt, dem 10 ml Wasser zugesetzt werden. Nach 2 Tagen im Kühlschrank bilden sich große beigefarbene nadelförmige Kristalle, die abgesaugt und getrocknet werden. Ausbeute: 145 mg (67%).

Schmp.: 140.5 °C; IR (KBr): 3335 cm⁻¹, 3235 cm⁻¹ (NH), 3050 cm⁻¹ (CH arom.), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹ (C=O, Succinimid), 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.90 (quint, J = 6.6 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 4H, Succinimid-CH₂-CH₂), 3.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.82 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.45 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 9.76 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 26.9, 27.9, 35.3, 65.5 (CH₂), 114.3, 120.4 (tert. arom. C), 132.5, 154.1, 167.6, 177.7 (quart. C); C₁₅H₁₈N₂O₄ (290.32); Ber. C 62.06, H 6.25, N 9.65; Gef. C 62.03, H 6.41, N 9.45.

N-{4-[4-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)butoxy]phenyl}acetamid (117e)



Nach AAV 10 aus 36 mg (0.9 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 89 mg (0.9 mmol) Succinimid (**116**) in 9 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 215 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]acetamid (**104g**) in 5 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Reaktionsdauer: 2 h. Beim Gießen auf Wasser bildet sich nur wenig Niederschlag. Die DMSO/Wasser-Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zum Öl eingeengt, dem 10 ml Wasser zugesetzt werden. Nach 1 Tag im Kühlschrank wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Man erhält 100 mg (44%) farblose Kristalle, die zur Charakterisierung zweimal in Ethylacetat umkristallisiert werden. Es resultieren 20 mg (7%) farblose Kristalle.

Schmp.: 109-110 °C; IR (KBr): 3335 cm⁻¹ (NH), 2950 cm⁻¹ (CH aliph.), 1695 cm⁻¹ (C=O, Succinimid), 1665 cm⁻¹, 1530 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.61 – 1.67 (m, 4H, Butoxy-CH₂-CH₂), 1.99 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 4H, Succinimid-CH₂-CH₂), 3.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.83 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.45 ("d", J = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 9.76 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.7 (CH₃), 23.9, 26.0, 27.9, 37.5, 66.9 (CH₂), 114.3, 120.4 (tert. arom. C), 132.4, 154.2, 167.6, 177.8 (quart. C); C₁₆H₂₀N₂O₄ (304.35); Ber. C 63.14, H 6.62, N 9.20; Gef. C 62.73, H 6.69, N 8.99.





Nach AAV 10 aus 36 mg (0.9 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 89 mg (0.9 mmol) Succinimid (**116**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 215 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]propanamid (**104h**) gelöst in 2 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 9 h. Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 69 mg (30%) farblose Kristalle.

Schmp.: 141 °C; IR (KBr): 3265 cm⁻¹ (NH), 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1775 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹ (C=O, Succinimid), 1650 cm⁻¹, 1530 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.90 (quint, J = 6.4 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 2.27 (q, J = 7.6 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 2.61 (s, 4H, Succinimid-CH₂-CH₂), 3.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H, Propoxy-CH₂), 6.82 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.47 ("d", J = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 9.68 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 26.9, 27.9, 29.3, 35.3, 65.5 (CH₂), 114.3, 120.4 (tert. arom. C), 132.5, 154.0, 171.3, 177.7 (quart. C); C₁₆H₂₀N₂O₄ (304.35); Ber. C 63.14, H 6.62, N 9.20; Gef. C 62.94, H 6.85, N 9.07.

N-{4-[4-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)butoxy]phenyl}propanamid (117g)



Nach AAV 10 aus 36 mg (0.9 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 89 mg (0.9 mmol) Succinimid (**116**) in 2 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 225 mg (0.75 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]propanamid (**104i**) gelöst in 1.5 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 1.5 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 46 mg (19%) farblose Kristalle.

Schmp.: 106 °C; IR (KBr): 3325 cm⁻¹ (NH), 2945 cm⁻¹ (CH aliph.), 1770 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹ (C=O, Succinimid), 1660 cm⁻¹, 1520 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.61 – 1.67 (m, 4H, Butoxy-CH₂-CH₂), 2.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, Propionyl-CH₂), 2.61 (s, 4H, Succinimid-CH₂-CH₂), 3.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Butoxy-CH₂), 3.90 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, Butoxy-CH₂), 6.83 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.47 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 9.68 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH₃), 23.9, 26.0, 27.9, 29.3, 37.5, 66.9 (CH₂), 114.3, 120.4 (tert. arom. C), 132.5, 154.1, 171.3, 177.7 (quart. C); C₁₇H₂₂N₂O₄ (318.38); Ber. C 64.13, H 6.97, N 8.80; Gef. C 64.01, H 7.09, N 8.66.



247

Nach AAV 10 aus 29 mg (0.72 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 71 mg (0.72 mmol) Succinimid (**116**) in 3 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 201 mg (0.6 mmol) *N*-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]benzamid (**104j**) gelöst in 3 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 2 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 134 mg (64%) farblose Kristalle.

Schmp.: 187-188 °C; IR (KBr): 3390 cm⁻¹ (NH), 2945 cm⁻¹ (CH aliph.), 1770 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹ (C=O, Succinimid), 1660 cm⁻¹, 1515 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.93 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 2.62 (s, 4H, Succinimid-CH₂-CH₂), 3.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.89 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.60 (m, 3H, arom. H), 7.65 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.94 (m, 2H, arom. H), 10.12 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 26.9, 27.9, 35.3, 65.5 (CH₂), 114.2, 121.8, 127.4, 128.2, 131.3 (tert. arom. C), 132.2, 134.9, 154.6, 165.0, 177.7 (quart. C); C₂₀H₂₀N₂O₄ (352.39); Ber. C 68.17, H 5.72, N 7.95; Gef. C 68.46, H 5.87, N 7.87.

N-{4-[4-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)butoxy]phenyl}benzamid (117i)



Nach AAV 10 aus 29 mg (0.72 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) und 71 mg (0.72 mmol) Succinimid (**116**) in 3 ml Dimethylsulfoxid. Zugabe von 209 mg (0.6 mmol) *N*-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]benzamid (**104k**) gelöst in 3 ml Dimethylsulfoxid. Reaktionsdauer: 2 h. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 176 mg (80%) farblose glänzende Kristalle.

Schmp.: 168 °C; IR (KBr): 3260 cm⁻¹ (NH), 2945 cm⁻¹ (CH aliph.), 1700 cm⁻¹ (C=O), 1645 cm⁻¹, 1510 cm⁻¹ (C=O, Amid); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.62 – 1.69 (m, 4H, Butoxy-CH₂-CH₂), 2.62 (s, 4H, Succinimid-CH₂-CH₂), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Butoxy-CH₂), 3.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, Butoxy-CH₂), 6.91 ("d", *J* = 9.2 Hz, 2H, arom. H), 7.50 – 7.59 (m, 3H, arom. H), 7.65 ("d", *J* = 8.9 Hz, 2H, arom. H), 7.93 (m, 2H, arom. H), 10.11 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.9, 26.0, 27.9, 37.5, 67.0 (CH₂), 114.2, 121.8, 127.4, 128.2, 131.3 (tert. arom. C), 132.1, 135.0, 154.7, 165.0, 177.7 (quart. C); C₂₁H₂₂N₂O₄ (366.42); Ber. C 68.84, H 6.05, N 7.65; Gef. C 68.65, H 6.18, N 7.52.

5-({3-(Ethoxycarbonyl)-4-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]phenyl}-NNOazoxy)-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**118**)



Zu einer Lösung von 271 mg (0.8 mmol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-nitrobenzoesäureethylester (**38c**) in 8 ml Ethanol wird eine Suspension aus 56 mg Calciumchlorid und 1.68 g Zinkpulver in 1.5 ml Wasser gegeben. Es wird 30 min zum Rückfluss erhitzt, die abgekühlte Lösung filtriert, das Filtrat mit 30 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf ca. 5 ml eingeengt. Durch Kratzen mit einem Glasstab bilden sich gelbe Kristalle, die abgesaugt und getrocknet werden. Ausbeute: 84 mg (33%).

Schmp.: 184 °C; IR (KBr): 3255 cm⁻¹ (NH), 2980 cm⁻¹ (CH aliph.), 1735 cm⁻¹, 1705 cm⁻¹, 1685 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), (Signale liegen übereinander, Tripletts deutlich erkennbar), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), (Signale liegen übereinander, Tripletts deutlich erkennbar), 2.74 - 2.83 (m, 8H, 2x CH₂-CH₂), 4.18 (g, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.18 (g, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), (Signale liegen übereinander, Quartetts deutlich erkennbar), 4.46 (m, 4H, 2x CH₂), 8.40 (dd, J = 9.2/2.6 Hz, 1H, arom. H), 8.47 (dd, J = 9.2/2.5 Hz, 1H, arom. H), 8.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, arom. H), 8.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, arom. H), 8.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H, arom. H), 9.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 11.40 (s, 1H, NH), 11.43 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ $(ppm) = 14.2, 14.3 (CH_3), 29.1, 29.2, 32.9, 60.78, 60.83, 61.9, 62.2$ (CH₂), 120.3, 120.4, 124.9, 128.0, 128.6, 132.3 (tert. arom. C), 115.0, 138.4, 141.9, 144.1, 167.4, 168.0, 170.5, 170.7, 172.4, 172.5 (quart. C); C₃₀H₃₆N₄O₁₁ (628.64); Ber. C 57.32, H 5.77, N 8.91; Gef. C 57.33, H 5.74, N 8.97.

5-(Acetylamino)-2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)benzoesäureethylester (120)



0.40 g Kaliumhydrid (Vorsicht! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit!) werden unter Stickstoff dreimal mit je 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gewaschen und anschließend in 2 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Es wird auf -10°C gekühlt. Eine Lösung aus 0.27 g (0.77 mmol) 5-Acetylamino-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)-amino]benzoesäureethylester (38e) und 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird langsam zugetropft, während sich die Suspension auf Raumtemperatur erwärmt. Nach ca. 1 h, wenn keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist, wird für 45 min auf 50-60 °C erwärmt. Zur abgekühlten Suspension wird tropfenweise Eisessig gegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Der entstandene Niederschlag wird am nächsten Tag abgesaugt und mit 10 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Ethanol gewaschen. Diese organische Phase wird mit Wasser extrahiert, die vereinigte wässrige Lösung mit 10-prozentiger Natriumcarbonatlösung auf pH 10 gebracht und anschließend mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte Dichlormethanphase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der resultierende Feststoff aus wenig Ethanol umkristallisiert. Man erhält 49 mg (21%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 232 °C (Zers.); IR (KBr): 3375 cm⁻¹ (NH), 2985 cm⁻¹, 2940 cm⁻¹ (CH aliph.), 1720 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹, 1685 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO; 400 MHz): δ (ppm) = 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃) 2.08 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.81 (br. d, *J* = 9.4 Hz, 4H, CH₂-CH₂), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, arom. H), 7.95 (dd, *J* = 8.6/2.5 Hz, 1H, arom. H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, arom. H), 10.30 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO; 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.9 (CH₃), 23.9 (Acetyl-CH₃), 28.4 (CH₂-CH₂), 61.0 (CH₂), 120.8, 122.9, 130.3 (tert. arom. C), 126.5, 128.0, 139.7, 164.2, 168.7, 176.7 (quart. C); C₁₅H₁₆N₂O₅ (304.31); Ber. C 59.21, H 5.30, N 9.21; Gef. C 58.89, H 5.49, N 8.76.

5-[3,3-Dimethyltriaz-1-enyl]-2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)benzoesäureethylester (134)



150 mg Kaliumhydrid (Vorsicht! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit!) werden unter Stickstoff dreimal mit jeweils 2 ml Tetrahydrofuran gewaschen und dann in 4 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren im tiefgekühlten Silikonbad und unter Stickstoffatmosphäre wird langsam eine Lösung von 364 mg (1.0 mmol) 5-(3,3-Dimethyltriaz-1-enyl)-2-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]benzoesäureethylester (**32b**) in 6 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach abgeschlossener Gasentwicklung wird 2.5 h auf 50 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man vorsichtig zunächst 5 Tropfen Eisessig, dann 1 ml Wasser hinzu. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das resultierende rote Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Ethanol/Methanol). Man erhält 23 mg (7%) orangefarbene Kristalle.

Schmp.: 130-135 °C; IR (KBr): 2930 cm⁻¹ (aliph. C), 1720 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.82 (br. d, J = 7.9 Hz, 4H, Succinimid-CH₂-CH₂), 3.20 (s, 3H, CH₃), 3.54 (s, 3H, CH₃), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Ethyl-CH₂), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H, arom. H), 7.64 (dd, J = 8.4/2.3 Hz, 1H, arom. H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H, arom. H); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.8 (Ethyl-CH₃, beide CH₃-Gruppen am N nicht detektiert bei 3072 Scans), 28.4 (CH₂-CH₂), 61.0 (CH₂), 121.8, 123.9, 130.5 (tert. arom. C), 128.3, 128.4, 150.6, 164.4, 176.7 (quart. C); C₁₅H₁₈N₄O₄ (318.34); HRMS-FAB (m/z): $[M+H]^+$ ber. 319.1407; $[M+H]^+$ gef. 319.1421; HPLC: t_s: 5.17 min, Reinheit: 98.6% (ACN-H₂0(TFA) 30/70], 20 min, Detektionswellenlänge: 285 nm, 100%-Methode).

6.3 Biologische Daten

6.3.1 Proteinkinase-Assays (ProQinase)

Die Proteinkinase-inhibitorische Aktivität der Verbindungen wurde durch die Firma ProQinase (ProQinase GmbH, Freiburg, www.proqinase.com) bestimmt. Die Kinase-Aktivitäten wurden anhand der Phosphorylierungsaktivitäten an ihren unterschiedlichen Substraten bestimmt. Gemessen wurde die Einlagerung von radioaktiv markiertem Phosphat in die Substrate.

Alle Proteinkinasen (Aurora-A, Aurora-B, CDK2/CycA, CDK4/CycD1, erbB1, erbB2, PDGFR-β, PLK1, IGF1-R, VEGFR2, VEGFR3, TIE2, EphB4, FAK, SRC und INS-R) wurden in Sf9 Insektenzellen als rekombinante GST-fusion Proteine oder His-tagged Proteine mit Hilfe des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert. Sie wurden durch Affinitätschromatographie an GSH-Agarose (Sigma) oder Ni-NTH-Agarose (Qiagen) isoliert. Sowohl die Bestimmung der Restaktivitäten ("residual activity") als auch der IC₅₀-Werte erfolgte anhand des ³³PanQinase[®] Activity Assays. Die Testmischung (Endvolumen 50 µl) wurde in vier Schritten wie folgt pipettiert: 20 µl Standardpuffer, 5 µl ATP-Lösung in Wasser, 5 µl des Inhibitors (in 10% DMSO), und 20 µl Mischung aus 10 µl Substrat-Lösung und 10 µl Enzym-Lösung. Der resultierende Assay für alle Enzyme beinhaltete 60mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 3 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 3 µM Na-ortho-Vanadat, 1.2 mM DTT, 50 µg/ml PEG₂₀₀₀₀, $1 \mu M [\gamma^{-33}P]$ -ATP (ca. 5 x 10^5 cpm per well). Es wurden sechs verschiedene Substrate in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt: 500 ng/50 µl tetra(LRRWSLG) für 50 ng/50 µl Aurora-A bzw. 250 ng/50 µl tetra(LRRWSLG) für 200 ng/50 µl Aurora-B; 250 ng/50 µl Histon H1 für 100 ng/50 µl CDK2/CycA; 250 ng/50 µl Rb-CTF für 50 ng/50 µl CDK4/CycD1; 125 ng/50 µl Poly(Glu, Tyr)_{4:1} für 20 ng/50 µl erbB1, 200 ng/50 µl erbB2, 25 ng/50 µl IGF1-R, 50 ng/50 µl VEGFR2, 100 ng/50 µl VEGFR3, 20 ng/50 µl EphB4, 200 ng/50 µl FAK, 10 ng/50 µl SRC; 250 ng/50 µl Poly(Glu, Tyr)₄₁ für 200 ng/50 µl TIE2; 125 ng/50 µl Poly(Ala,

Glu, Lys, Tyr)_{6:2:5:1} für 50 ng/50 μl PDGFR-β und 25 ng/50 μl INS-R; 250 ng/50 μl Casein für 200 ng/50 μl PLK1. Die Testmischung wurde 80 min bei 30 °C inkubiert, die Reaktion mit 50 μl 2-prozentiger Phosphorsäure gestoppt und zweimal mit 200 μl Wasser oder 0.9-prozentiger Kochsalzlösung gewaschen. Die Inkorporierung von ³³P-Phosphat in die Substrate wurde mit einem Mikrotiterplatten-Scintillationszähler (Microbeta, Wallace) bestimmt.

Es wurden Kontrollproben ohne Proteinkinase vermessen ("low control"), die die unspezifische Bindung von Radioaktivität an der Mikrotiterplatte in Gegenwart des Substrates darstellen. Ebenso wurde eine "high control" ermittelt, indem Kontrollproben mit Proteinkinase aber ohne Inhibitor vermessen wurden. Die Differenz zwischen high und low control wurde gleich 100% gesetzt. Die Berechnung der Restaktivität erfolgte anhand dieser Formel:

Bestimmung der Restaktivitäten

Die Bestimmung der Restaktivitäten fand wie oben beschrieben statt, die Konzentration der Inhibitoren betrug 10 μ M. Die Ergebnisse dieser Testung sind in Tabelle 6-1 wiedergegeben.

Bestimmung der IC₅₀-Werte

Es wurden von zehn verschiedenen Inhibitor-Konzentrationen (0.1 mM, 30 μ M, 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0.3 μ M, 0.1 μ M, 30 nM, 10 nM, 3 nM) Restaktivitäten bestimmt (wie unter 6.3.1 beschrieben). Die IC₅₀-Werte wurden hieraus mit Hilfe des Programms Quattro Workflow V1.1.0.8 (Quattro Research GmbH, München; www.quattro-research.com) berechnet. Die Ergebnisse dieser Testung sind in Tabelle 6-2 wiedergegeben.

Angabe von pIC₅₀-Werten

Zur besseren Veranschaulichung der IC_{50} -Werte der einzelnen Inhibitoren in Kapitel 3.1 wurden die ermittelten IC_{50} -Werte in logarithmische Werte umgerechnet. Hierzu wurde folgende Formel angewandt:

 $pIC_{50} = -log_{10} IC_{50}$

Hierbei wurde der IC_{50} -Wert in der Einheit Mol pro Liter (M) eingesetzt.

Die berechneten pIC_{50} -Werte sind in Tabelle 6-3 angegeben.

۲. ۲.	Aurora	Aurora	CDK2	CDK4/	erb	erb	PDGF	PLK	IGF1	VEGF	VEGF	TIE2	Eph	FAK	SRC	-SNI
	۷	B	/CycA	CycD1	B1	B2	R-β	1	-R	R2	R3		B4			R
20a	98	102	91	26	68	94	102	84	57	40	78	<u>85</u>	69	83	25	94
20b	78	88	<i>LL</i>	85	57	84	84	88	28	26	66	55	43	67	12	81
25b	117	112	108	106	92	110	66	105	89	69	98	<u> </u>	28	102	42	95
25c	110	118	104	86	61	94	114	109	61	41	84	86	23	87	22	66
26	108	101	92	105	106	104	94	66	96	94	106	92	98	107	94	103
27a	118	108	106	112	108	112	06	105	101	86	136	101	100	104	96	06
27b	103	100	94	105	103	121	94	66	86	94	103	63	88	103	85	103
27c	109	112	101	115	92	108	113	91	96	96	113	107	86	105	97	98
27d	75	95	100	106	106	96	101	91	16	78	100	26	<u> </u>	106	86	103
27e	133	139	117	114	102	106	104	110	02	82	128	100	86	105	95	109
27f	113	110	103	104	97	102	105	96	87	86	114	96	96	103	86	100

256

۲.	Aurora A	Aurora B	CDK2 /CycA	CDK4/ CycD1	erb B1	erb B2	PDGF R-β	PLK 1		IGF1 -R	IGF1 VEGF -R R2	IGF1 VEGF VEGF -R R2 R3	IGF1 VEGF VEGF TIE2 -R R2 R3	IGF1 VEGF VEGF TIE2 Eph -R R2 R3 B4	IGF1 VEGF VEGF TIE2 Eph FAK -R R2 R3 B4	IGF1 VEGF VEGF TIE2 Eph FAK SRC -R R2 R3 B4
27g	115	108	97	78	102	112	111	÷	10	10 83	10 83 109	10 83 109 112	10 83 109 112 87	10 83 109 112 87 94	10 83 109 112 87 94 100	10 83 109 112 87 94 100 93
27h	100	112	66	107	85	98	88	96		77	77 72	77 72 101	77 72 101 92	77 72 101 92 80	77 72 101 92 80 114	77 72 101 92 80 114 53
27i	100	109	86	125	91	101	101	107		98	98 87	98 87 102	98 87 102 87	98 87 102 87 87	98 87 102 87 87 101	98 87 102 87 87 101 74
33a	109	103	06	105	101	104	26	95		96	96 90	96 90 98	96 90 98 89	96 90 98 89 84	96 90 98 89 84 87	96 90 98 89 84 87 80
88b	77	103	97	66	92	106	94	82	8	37	37 86	37 86 98	37 86 98 87	37 86 98 87 94	57 86 98 87 94 90	57 86 98 87 94 90 86
89	95	88	107	111	81	106	100	98	ò	4	4 108	4 108 112	4 108 112 92	4 108 112 92 92	4 108 112 92 92 103	4 108 112 92 92 103 87
91	106	101	63	103	67	111	109	103	8	5	5 92	5 92 108	5 92 108 95	5 92 108 95 94	5 92 108 95 94 94	5 92 108 95 94 94 91
92	121	113	81	103	106	107	108	113	8	8	8 86	8 86 103	8 86 103 93	8 86 103 93 86	8 86 103 93 86 79	8 86 103 93 86 79 59
94b	103	111	108	16	89	98	108	100	8	6	6 84	6 84 103	6 84 103 91	6 84 103 91 95	6 84 103 91 95 104	6 84 103 91 95 104 68
96a	79	77	98	105	94	109	103	84	ω	33	3 82	3 82 118	3 82 118 99	3 82 118 99 93	3 82 118 99 93 104	3 82 118 99 93 104 68
)6b	54	45	67	98	89	93	93	96	တ	4	4 84	4 84 78	4 84 78 77	4 84 78 77 99	4 84 78 77 99 89	4 84 78 77 99 89 89

Nr.	Aurora A	Aurora B	CDK2 /CycA	CDK4/ CycD1	erb B1	erb B2	PDGF R-β	PLK 1	IGF1 -R	VEGF R2	VEGF R3	TIE2	Eph B4	FAK	SRC	R INS-
98	100	105	98	97	93	100	66	93	87	84	104	98	93	105	72	102
111a	83	113	42	73	26	56	65	84	12	10	49	53	16	70	7	52
111c	98	114	108	104	96	95	96	93	83	85	102	91	93	92	70	98
111d	101	113	103	66	78	91	82	66	63	92	84	74	63	88	31	95
111e	107	105	80	69	46	71	84	91	51	48	67	51	51	70	40	72
111f	100	104	107	91	41	84	93	88	42	54	78	64	52	87	29	75
111g	98	122	44	88	51	87	76	101	39	17	60	60	41	64	10	63
111h	80	120	50	83	32	69	79	81	27	21	66	53	25	78	11	68
111i	115	149	70	96	39	77	70	105	40	38	67	69	40	74	22	83
113a	106	109	108	113	118	108	96	97	06	96	111	96	83	102	92	102
113b	131	126	112	116	66	105	107	94	94	124	126	100	112	110	101	113

Nr.	Aurora A	Aurora B	CDK2 /CycA	CDK4/ CycD1	erb B1	erb B2	PDGF R-β	PLK 1	IGF1 -R	VEGF R2	VEGF R3	TIE2	Eph B4	FAK	SRC	R INS-
113c	115	110	116	92	100	66	107	106	106	86	108	94	88	107	91	105
113d	122	115	104	96	105	107	107	102	106	105	107	06	98	105	96	104
113e	26	116	108	110	88	66	94	92	87	92	103	93	97	<u> </u>	91	104
113f	26	111	122	112	93	102	105	96	88	108	114	97	93	98	79	103
113g	126	113	108	104	97	105	103	100	93	94	115	98	98	86	92	102
113h	66	103	117	100	101	101	103	86	89	97	112	92	89	107	87	105
113i	66	110	103	106	06	66	98	97	78	88	109	89	62	107	72	104
115a	124	111	110	61	101	100	109	112	89	104	104	98	101	102	91	108
115b	98	116	102	92	97	106	108	102	106	92	117	92	95	101	93	102
115c	67	109	110	96	96	104	103	95	97	101	108	86	98	102	06	101
115d	133	111	121	111	96	106	96	108	71	121	117	112	98	111	91	106

N.	Aurora A	Aurora B	CDK2 /CycA	CDK4/ CycD1	erb B1	erb B2	PDGF R-β	PLK 1	IGF1 -R	VEGF R2	VEGF R3	TIE2	Eph B4	FAK	SRC	R INS-
115e	94	108	112	66	94	66	103	96	92	95	113	95	91	105	87	102
115f	97	107	103	110	06	104	104	105	108	85	108	102	91	100	87	106
115g	114	114	109	109	102	97	91	86	93	103	66	95	89	92	06	66
115h	100	107	116	26	88	66	97	88	84	104	108	87	06	109	83	97
115i	96	104	103	105	93	116	88	109	86	94	96	136	06	85	80	89
117a	26	103	105	103	100	104	94	92	96	68	110	67	91	101	78	98
117b	109	104	103	112	107	103	97	102	85	88	109	95	102	103	91	102
117c	103	104	100	106	66	100	66	96	87	66	123	97	93	100	06	102
117d	121	111	107	105	102	105	102	95	80	96	112	102	86	102	93	101
117e	126	128	109	105	89	110	66	110	71	107	115	94	93	109	91	109
117f	110	109	113	108	91	117	108	102	101	92	112	115	97	101	83	101

Nr.	Aurora	Aurora	CDK2	CDK4/	erb	erb	PDGF	PLK	IGF1	VEGF	VEGF	TIE2	Eph	FAK	SRC	-SNI
	A	B	/CycA	CycD1	B1	B2	R-ß	1	-R	R2	R3		B4			R
117g	113	105	104	105	102	107	112	107	95	95	86	94	98	102	92	117
117h	96	104	119	67	66	107	91	91	88	97	103	94	92	94	84	104
117 i	26	98	101	117	100	102	98	06	83	101	103	94	101	105	76	102
120	101	85	98	98	109	118	107	100	93	91	101	93	94	104	95	102

Tab. 6-2: IC₅₀-Werte der Leitstruktur und der 20 Verbindungen mit den besten Hemmeigenschaften (µM)

N.	Aurora	Aurora	CDK2	CDK4/	EGF	ERB	PDGF	PLK	IGF1	VEGF	VEGF	TIE2	Eph	FAK	SRC	-SN
	۷	В	/CycA	CycD1	R	B2	R-ß	-	Ļ	R2	R3		- B4			R
19*	n/a			38	28	42		86	7.5	20	61	0.98	26	32	ω	
20a				34.4	23.3	13.9	56.2		4.33	3.52	15.0	12.2	5.80	16.0	2.23	
20b				32.8	15.0	14.3	19.9		2.63	2.25	9.82	10.9	3.29	16.9	1.16	31.2
25b				77.1	26.9	30.4			7.06	8.66	29.5	28.0	15.5	38.0	3.52	
25c				54.6	15.7	17.2	67.4		3.04	3.83	13.5	15.1	4.72	20.2	2.04	49.7
27b				99.9	98.0					99.9					50.1	
27h				73.2	47.7				76.6	25.1		63.5	61.1	70.6	57.5	
92					54.0	63.8			13.2	10.0	96.1		20.1		6.85	
94b					61.9	77.4			35.1	37.8	56.2	96.2	51.2	41.4	22.9	
96a			80.7		37.4	78.1			22.3	12.4	62.7	97.4	29.7		13.0	
96b				97.9									91.0			

Tab. 6-2: IC₅₀-Werte der Leitstruktur und der 20 Verbindungen mit den besten Hemmeigenschaften (µM)

Nr.	Aurora A	Aurora B	CDK2 /CycA	CDK4/ CycD1	EGF R	ERB B2	PDGF R-β	PLK 1	IGF1 -R	VEGF R2	VEGF R3	TIE2	Eph B4	FAK	SRC	INS- R
111a		64.4	15.4	9.13	4.74	6.35	15.2		1.05	0.72	4.54	3.19	1.40	8.8	0.45	20.3
111c										88.1					39.5	
111d				86.2		66.1				10.6		22.7	4.3			
111e									42.1	4.93	58.7		36.5		7.02	
111f					37.6	37.6			6.06	2.11	43.3	7.60	6.68	65.2	1.85	
111g					98.3				39.3	13.3					6.30	
111h					12.1	13.8			2.51	2.03	13.4	6.72	2.44	20.0	1.18	
111i					65.2				4.67	6.51			26.7		3.47	
115a										81.0					46.6	
11 7 a										69.9					42.7	
C ₅₀ -We	arte größer	als 100 µM	wurden a	aus Gründe	n der Ü	bersicht	lichkeit n	icht abç	gebildet].				-		

*) Werte für Verbindung 19 wurden in einer separaten Testung ermittelt. n/a: Wert wurde nicht ermittelt.

263

Tab. 6-3: Umgerechnete pIC₅₀-Werte der Leitstruktur und der 20 Substanzen mit den besten Hemmeigenschaften [-log₁₀ IC₅₀ (molar)]

Nr.	Aurora	Aurora	CDK2	CDK4/	EGF	ERB	PDGF	PLK	IGF1	VEGF	VEGF	TIE2	EPH	FAK	SRC	-SNI
	A	В	/CycA	CycD1	R	B 2	Rβ	-	Å	R2	R3		B4			ĸ
19*	n/a			4.42	4.55	4.38		4.07	5.12	4.70	4.21	6.01	4.59	4.49	5.10	
20a				4.46	4.63	4.86	4.25		5.36	5.45	4.82	4.91	5.24	4.80	5.65	
20b				4.48	4.82	4.84	4.70		5.58	5.65	5.01	4.96	5.48	4.77	5.94	4.51
25b				4.11	4.57	4.52			5.15	5.06	4.53	4.55	4.81	4.42	5.45	
25c		3.99		4.26	4.80	4.76	4.17		5.52	5.42	4.87	4.82	5.33	4.70	5.69	4.30
27b					4.01										4.30	
27h				4.14	4.32				4.12	4.60		4.20	4.21	4.15	4.24	
92					4.27	4.20			4.88	5.00	4.02		4.70		5.16	
94b					4.21	4.11			4.46	4.42	4.25	4.02	4.29	4.38	4.64	
96a			4.09		4.43	4.11			4.65	4.91	4.20	4.01	4.53		4.89	
96b				4.01									4.04			
111a		4.19	4.81	5.04	5.32	5.20	4.82		5.98	6.14	5.34	5.50	5.85	5.05	6.35	4.69

Tab. 6-3: Umgerechnete pIC₅₀-Werte der Leitstruktur und der 20 Substanzen mit den besten Hemmeigenschaften [-log₁₀ IC₅₀ (molar)]

F ERB PC B2 F	GF PLK I	ОGF PLK IGF1 8β 1 -R	GF PLK IGF1 VEGF ββ 1 -R R2	GF PLK IGF1 VEGF VEGI ββ 1 -R R2 R3	OGF PLK IGF1 VEGF VEGF TIE; 1 -R R2 R3	GF PLK IGF1 VEGF VEGF TIE2 EPI 1 -R R2 R3 B4	GF PLK IGF1 VEGF VEGF TIE2 EPH FAI 1 -R R2 R3 B4 A1	OGF PLK IGF1 VEGF VEGF TIE2 EPH FAK SR ¹ ββ 1 -R R3 B4 A A
			4.06	4.06	4.06	4.06	4.06	4.4
4.18			4.98	4.98	4.98	4.98 4.64 5.3	4.98 4.64 5.36	4.98 4.64 5.36
		4.38	4.38 5.31	4.38 5.31 4.23	4.38 5.31 4.23	4.38 5.31 4.23 4.4	4.38 5.31 4.23 4.44	4.38 5.31 4.23 4.44 5.1
2 4.42		5.22	5.22 5.68	5.22 5.68 4.36	5.22 5.68 4.36 5.12	5.22 5.68 4.36 5.12 5.18	5.22 5.68 4.36 5.12 5.18 4.1	5.22 5.68 4.36 5.12 5.18 4.19 5.7
	×	4.41	4.41 4.88	4.41 4.88	4.41 4.88	4.41 4.88	4.41 4.88	4.41 4.88 5.2
2 4.86	~	5.60	5.60 5.69	5.60 5.69 4.87	5.60 5.69 4.87 5.17	5.60 5.69 4.87 5.17 5.6	5.60 5.69 4.87 5.17 5.61 4.7	5.60 5.69 4.87 5.17 5.61 4.70 5.9
6		5.33	5.33 5.19	5.33 5.19	5.33 5.19	5.33 5.19 4.5	5.33 5.19 4.57	5.33 5.19 4.57 5.4
			4.09	4.09	4.09	4.09	4.09	4.09
			4.16	4.16	4.16	4.16	4.16	4.16

, ה

*) Werte für Verbindung 19 wurden in einer separatenTestung ermittelt. n/a: Wert wurde nicht ermittelt.

6.3.2 In vitro Tumorzelllinien-Testung des NCI

Die Untersuchung der Testsubstanzen auf Antitumoraktivität wurde vom National Cancer Institute (Bethesda, USA) in einer *in vitro*-Testung gegenüber drei Tumorzellinien [MCF7 (Brustkrebs), NCI-H460 (Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, NSCLC), SF-268 (ZNS)] durchgeführt. Hierzu wurden die Kavitäten von Mikrotiterplatten mit den drei Zellinien beimpft und vorinkubiert. Nach Zugabe der Testsubstanzen in einer Konzentration von 0.1 mM wurden die Kulturen 48 h inkubiert. Im Anschluss wurde der Redox-Farbstoff alamarBlue¹⁵⁶ zugegeben, mit dem sich eine direkte Bestimmung von Zellen in ihrem Medium durchführen lässt. Der Farbstoff wird durch mitochondriale Enzyme der Zellen direkt proportional zu ihrer Anzahl in seine reduzierte Form überführt, die eine verstärkte Fluoreszenz zeigt und spektroskopisch bestimmt werden kann.

Die Ergebnisse für jede Substanz werden als Prozent Wachstum der behandelten Zellen im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollzellen angegeben. Werte größer hundert zeigen eine Wachstumsinduktion an, Werte zwischen null und hundert Prozent eine Hemmung und negative Werte das Abtöten von Zellen. Reduziert eine Substanz das Zellwachstum auf unter 32%, so wird diese Verbindung einem Tumorzellinien-Screening gegenüber 60 Zellinien unter Bestimmung der IC₅₀-Werte unterzogen. Dies war für keine der getesteten Verbindungen der Fall.

6.3.3 In vitro Tumorzelllinien-Testung an HT-29 und CCRF

Die Bestimmung der *in vitro*-Antitumoraktivität von zwei Triazen-Derivaten wurde von der Gruppe um Johann Hofmann (Biocenter, Bereich Biochemie und Chemie, Universität Innsbruck, Österreich) durchgeführt. Es wurden die IC₅₀-Werte an CCRF-CEM (akute lymphatische Leukämie, ALL, ATTC Nr. CCL119) und HT-29 (Colonkarzinomzellen, ATCC Nr. HTB 38) ermittelt.

Beide Zelllinien wurden in RPMI 1640 Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und 100 µg/ml Gentamycin gezogen. 10 000 Zellen per well wurden in 96-well Platten ausplattiert. Nach 4 h wurden die Substanzen in den angegebenen Konzentrationen zugegeben und 72 h in einer wassergesättigten Atmosphäre bei 37 °C und 5% CO₂ inkubiert. Die Substanzen wurden in DMSO gelöst und so zugegeben, dass höchstens 0.1% DMSO im Wachstumsmedium waren. Eine entsprechende DMSO-Konzentration wurde als Kontrolle ohne Substanz verwendet und ist für diese Zellen nicht toxisch. Nach 72 h wurde das Zellwachstum bei CCRF-CEM Zellen mit dem MTT-Assay (Roche, Cell Proliferation Kit I (MTT), Katalog Nr. 1 465 007; MTT = 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) bestimmt.¹⁵⁷ Für die Bestimmung der Wachstumshemmung von HT-29 Zellen wurde der SRB-Assay (Sulforhodamin B Assay) verwendet.¹⁵⁸ Da der Farbstoff Sulforhodamin B an basische Aminosäurereste in Proteinen bindet, ist eine direkte spektrophotometrische Bestimmung der entstandenen Zellmasse möglich. Die Absorption wurde mit einem Microplate Reader (Model 3550, Bio-Rad, Hercules, Kanada) gemessen.

Die IC₅₀-Werte wurden mit CalcuSyn Software (Biosoft, Cambridge, Großbritannien) bestimmt.

7 Literaturverzeichnis

- 1. Melnikova, I. and Golden, J.: Targeting protein kinases. *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 993-994.
- 2. Sachsenmaier, C.: Targeting protein kinases for tumor therapy. *Onkologie* **2001**, 24, 346-355.
- Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T. and Sudarsanam, S.: The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002, 298, 1912-1934.
- Dancey, J. and Sausville, E. A.: Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nature Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 296-312.
- 5. Khanna, K. K.: Cancer risk and the ATM gene: a continuing debate. *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 795-802.
- Pies, T.: 9-Substituted paullones: Synthesis and analysis of structure-activity relationships. *Dissertation Universität Hamburg* 2003.
- 7. Keen, N. and Taylor, S.: Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents. *Nature Rev. Cancer* **2004**, 4, 927-936.
- 8. Montembault, E. and Prigent, C.: Aurora kinases: therapeutic potential. *Drugs Fut.* **2005**, 30, 29-37.
- 9. Eckerdt, F., Yuan, J. and Strebhardt, K.: Polo-like kinases and oncogenesis. *Oncogene* **2005**, 24, 267-276.
- 10. Takai, N., Hamanaka, R., Yoshimatsu, J. and Miyakawa, I.: Pololike kinases (PLKs) and cancer. *Oncogene* **2005**, 24, 287-291.
- 11. Sherr, C. J.: Cancer cell cycles. *Science* **1996**, 274, 1672-1677.
- 12. Schlessinger, J. and Ullrich, A.: Growth factor signalling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* **1992**, 9, 383-391.

- Schlessinger, J.: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* **2000**, 103, 211-225.
- 14. Blume-Jensen, P. and Hunter, T.: Oncogenic kinase signalling. *Nature* **2001**, 411, 355-365.
- 15. Ranson, M.: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Brit. J. Cancer* **2004**, 90, 2250-2255.
- Kulik, G., Klippel, A. and Weber, M. J.: Antiapoptotic signalling by the insulin-like growth factor I receptor, phosphatidylinositol 3kinase, and Akt. *Mol. Cell. Biol.* **1997**, 17, 1595-1606.
- Chan, J. M., Stampfer, M. J., Giovannucci, E., Gann, P. H., Ma, J., Wilkinson, P., Hennekens, C. H. and Pollak, M.: Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: an prospektive study. *Science* **1998**, 279, 563-566.
- 18. Burrow, S., Andrulis, I. L., Pollak, M. and Bell, R. S.: Expression of insulin-like growth factor receptor, IGF-1, and IGF-2 in primary and metastatic osteosarcoma. *J. Surg. Oncol.* **1998**, 69, 21-27.
- Sachdev, D., Hartell, J. S., Lee, A. V., Zhang, X. and Yee, D.: A dominant negative type I insulin-like growth factor receptor inhibits metastasis of human cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 5017-5024.
- 20. Kerbel, R. and Folkman, J.: Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Rev. Cancer* **2002**, 2, 727-739.
- Holash, J., Maisonpierre, P. C., Compton, D., Boland, P., Alexander, C. R., Zagzag, D., Yancopoulos, G. D. and Wiegand, S. J.: Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* **1999**, 284, 1994-1998.
- Wood, J. M., Bol, G., Buchdunger, E., Cozens, R., Ferrari, S., Frei, J., Hofmann, F., Mestan, J., Mett, H., O'Reilly, T., Persohn, E., Rösel, J., Schnell, C., Stover, D., Theuer, A., Towbin, H., Wenger, F., Woods-Cook, K., Menrad, A., Siemeister, G., Schirner, M., Thierauch, K.-H., Schneider, M. R., Drevs, J.,

Martiny-Baron, G., Totzke, F. and Marmé, D.: PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res.* **2000**, 60, 2178-2189.

- 23. Ellis, L. M., Takahashi, Y., Liu, W. and Shaheen, R. M.: Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: biology and therapeutic implications. *Oncologist* **2000**, 5 (suppl. 1), 11-15.
- Jayson, G. C., Parker, G. J. M., Mullamitha, S., Valle, J. W., Saunders, M., Broughton, L., Lawrance, J., Carrington, B., Roberts, C., Issa, B., Buckley, D. L., Cheung, S., Davies, K., Watson, Y., Zinkewich-Péotti, K., Rolfe, L. and Jackson, A.: Blockade of platelet-derived growth factor receptor-beta by CDP860, a humanized, PEGylated di-fab´, leads to fluid accumulation and is associated with increased tumor vascularized volume. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 973-981.
- Wang, Z., Cohen, K., Shao, Y., Mole, P., Dombkowski, D. and Scadden, D. T.: Ephrin receptor, EphB4, regulates ES cell differentiation of primitive mammalian hemangioblasts, blood, cardiomyocytes, and blood vessels. *Blood* 2004, 103, 100-109.
- Steinle, J. J., Meininger, C. J., Forough, R., Wu, G., Wu, M. H. and Granger, H. J.: Eph B4 receptor signaling mediates endothelial cell migration and proliferation via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 43830-43835.
- Noren, N. K., Lu, M., Freeman, A. L., Koolpe, M. and Pasquale,
 E. B.: Interplay between EphB4 on tumor cells and vascular ephrin-B2 regulates tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 5583-5588.
- Medinger, M., Soltau, J., Unger, C. and Drevs, J.: Rezeptor-Tyrosinkinasen: Angriffspunkte f
 ür neue Tumortherapien. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2004, 27, 50-58.

- 29. Baselga, J. and Arribas, J.: Treating cancer's kinase 'addiction'. *Nature Med.* **2004**, 10, 786-787.
- 30. Nowell, P. C. and Hungerford, D. A.: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* **1960**, 132, 1497-.
- 31. Capdeville, R., Buchdunger, E., Zimmermann, J. and Matter, A.: Glivec (STI571, Imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 493-502.
- 32. Rous, P. A.: Transmission of a malignant new growth by means of a call-free filtrate. *J. Am. Med. Assoc.* **1911**, 56, 198.
- 33. Rous, P. A.: A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumour cells. *J. Exp. Med.* **1911**, 13, 397-411.
- 34. Yeatman, T. J.: A renaissance for SRC. *Nature Rev. Cancer* **2004**, 4, 470-480.
- 35. Schlaepfer, D. D., Mitra, S. K. and Ilic, D.: Control of motile and invasive cell phenotypes by focal adhesion kinase. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, 1692, 77-102.
- 36. Fachinformation Glivec[®] Filmtabletten, Novartis Pharma Stand März 2004. *Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg* **2004**, 1-8.
- Solca, F. F., Baum, A., Langkopf, E., Dahmann, G., Heider, K.-H., Himmelsbach, F. and van Meel, J. C. A.: Inhibition of epidermal growth factor receptor activity by two pyrimidopyrimidine derivatives. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 311, 502-509.
- Bridges, A. J.: Chemical inhibitors of protein kinases. *Chem. Rev.* 2001, 101, 2541-2571.
- 39. Daub, H., Specht, K. and Ullrich, A.: Strategies to overcome resistance to targeted protein kinase inhibitors. *Nature Rev. Drug Disc.* **2004**, 3, 1001-1010.
- 40. La Roseé, P., Corbin, A. S., Stoffregen, E. P., Deininger, M. W. and Druker, B. J.: Activity of the Bcr-Abl kinase inhibitor PD180970 against clinically relevant Bcr-Abl isoforms that cause

resistance to imatinib mesylate (Gleevec, STI571). *Cancer Res.* **2002**, 62, 7149-7153.

- Ciardiello, F., Caputo, R., Bianco, R., Damiano, V., Pomatico, G., De Placido, S., Bianco, A. R. and Tortora, G.: Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptorselective tyrosine kinase inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 2000, 6, 2053-2063.
- 42. Herbst, R. S., Fukuoka, M. and Baselga, J.: Gefitinib a novel targeted approach to treating cancer. *Nature Rev. Cancer* 2004, 4, 956-965.
- 43. Dowell, J., Minna, J. D. and Kirkpatrick, P.: Erlotinib hydrochloride. *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 13-14.
- Calvo, E., Tolcher, A. W., Hammond, L. A., Patnaik, A., De Bono, J. S., Eiseman, I. A., Olson, S. C., Lenehan, P. F., McCreery, H., LoRusso, P. and Rowinsky, E. K.: Administration of CI-1033, an irreversible Pan-erbB tyrosine kinase inhibitor, is feasible on a 7day on, 7-day off schedule: a phase I pharmakokinetic and food effect study. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 7112-7120.
- Smaill, J. B., Rewcastle, G. W., Loo, J. A., Greis, K. D., Chan, O. H., Reyner, E. L., Lipka, E., Hollis Showalter, H. D., Vincent, P. W., Elliott, W. L. and Denny, W. A.: Tyrosine kinase inhibitors. 17. Irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor: 4-(phenylamino)quinazoline- and 4-(phenylamino)pyrido[3,2-*d*]-pyrimidine-6-acrylamides bearing additional solubilizing functions. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 1380-1397.
- Tamura, K. and Fukuoka, M.: Molecular target-based cancer therapy: tyrosine kinase inhibitors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2003, 8, 207-211.
- Wissner, A., Overbeek, E., Reich, M. F., Brawner Floyd, M., Johnson, B. D., Mamuya, N., Rosfjord, E. C., Discafani, C., Davis, R., Shi, X., Rabindran, S. K., Gruber, B. C., Ye, F., Hallett, W. A.,

Nilakantan, R., Shen, R., Wang, Y.-F., Greenberger, L. M. and Tsou, H.-R.: Synthesis and structure-activity relationships of 6,7-disubstituted 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles. The design of orally active, irreversible inhibitor of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 49-63.

- Trinks, U., Buchdunger, E., Furet, P., Kump, W., Mett, H., Meyer, T., Müller, M., Regenass, U., Rihs, G., Lydon, N. and Traxler, P.: Dianilinophthalimides: potent and selective, ATP-competitive inhibitors of the EGF-receptor protein tyrosin kinase. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1015-1027.
- 49. Lumetzberger, A.: Potentielle VEGFR- und EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren des 2-Indolinon- und des 4-Anilinochinazolin-Typs. *Dissertation Freie Universität Berlin* **2004**.
- 50. McMahon, G.: VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist* **2000**, 5 (suppl 1), 3-10.
- 51. Rosen, L.: Antiangiogenic strategies and agents in clinical trials. *Oncologist* **2000**, 5 (suppl. 1), 20-27.
- Kouroukis, C. T., Belch, A., Crump, M., Eisenhauer, E., Gascoyne, R. D., Meyer, R., Lohmann, R., Lopez, P., Powers, J., Turner, R. and Connors, J. M.: Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J. Clin. Oncol.* 2003, 21, 1740-1745.
- Schultz, C., Link, A., Leost, M., Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Sausville, E. A., Meijer, L. and Kunick, C.: Paullones, a series of cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis, evaluation of CDK1/ cyclin B inhibition, and in vitro antitumor activity. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2909-2919.
- 54. Greenwald, R. B., Zhao, H., Xia, J., Wu, D., Nervi, S., Stinson, S. F., Majerova, E., Bramhall, C. and Zaharevitz, D. W.:

Poly(ethylene glycol) Prodrugs of the CDK Inhibitor, Alsterpaullone (NSC 705701): Synthesis and pharmacokinetic studies. *Bioconjugate Chem.* **2004**, 15, 1076-1083.

- 55. Harari, P. M.: Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr. Relat. Cancer* **2004**, 11, 689-708.
- 56. Muhsin, M., Graham, J. and Kirkpatrick, P.: Bevacizumab. *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 995-996.
- Hu, Y. P., Bebb, G., Tan, S., Ng, R., Yan, H., Sartor, J. R., Mayer, L. D. and Bally, M. B.: Antitumor efficacy of Oblimersen Bcl-2 antisense oligonucleotide alone and in combination with Vinorelbine in xenograft models of human non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 7662-7670.
- Fong, T. A. T., Shawver, L. K., Sun, L., Tang, C., App, H., Powell, T. J., Kim, Y. H., Schreck, R., Wang, X., Risau, W., Ullrich, A., Hirth, K. P. and McMahon, G.: SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res.* 1999, 59, 99-106.
- 59. Marmé, D.: The impact of anti-angiogenic agents on cancer therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2003**, 129, 607-620.
- Kunick, C., Zeng, Z., Gussio, R., Zaharevitz, D. W., Leost, M., Totzke, F., Schächtele, C., Kubbutat, M. H. G., Meijer, L. and Lemcke, T.: Structure-aided optimization of kinase inhibitors derived from alsterpaullone. *ChemBioChem* 2005, 6, 1-9.
- 61. Böhm, H.-J., Klebe, G. and Kubinyi, H.: 7. Die Suche nach der Leitstruktur. In: *Wirkstoffdesign*, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**, 131-146.
- 62. DeStevens, G.: 3.2 Lead structure discovery and development. In: Hansch, C., Sammes, P. G. and Taylor, J. B.: *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, New York,
Beijing, Frankfurt, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto, **1990**, 1, 261-278.

- 63. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3-25.
- Sielecki, T. M., Johnson, T. L., Liu, J., Muckelbauer, J. K., Grafstrom, R. H., Cox, S., Boylan, J., Burton, C. R., Chen, H., Smallwood, A., Chang, C.-H., Boisclair, M., Benfield, P. A., Trainor, G. L. and Seitz, S. P.: Quinazolines as cyclin dependent kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1157-1160.
- Thompson, A. M., Murray, D. K., Elliott, W. L., Fry, D. W., Nelson, J. A., Hollis Showalter, H. D., Roberts, B. J., Vincent, P. W. and Denny, W. A.: Tyrosine kinase inhibitors. 13. Structure-activity relationships for soluble 7-substituted 4-[(3-bromophenyl)amino]pyrido[4,3-*d*]pyrimidines designed as inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3915-3925.
- 66. Bräse, S.: The virtue of the multifunctional triazene linkers in the efficient solid-phase synthesis of heterocycle libraries. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 805-816.
- 67. Rachid, Z., Brahimi, F., Katsoulas, A., Teoh, N. and Jean-Claude,
 B. J.: The combi-targeting concept: Chemical dissection of the dual targeting properties of a series of "combi-triazenes". *J. Med. Chem.* 2003, 46, 4313-4321.
- 68. Rachid, Z., Katsoulas, A., Brahimi, F. and Jean-Claude, B. J.: Synthesis of pyrimidinopyridine-triazene conjugates targeted to abl tyrosine kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3297-3300.
- 69. Petit, A., Bihel, F., Alvès da Costa, C., Pourquié, O., Checler, F. and Kraus, J.-L.: New protease inhibitors prevent γ -secretase-

mediated production of A β 40/42 without affecting Notch cleavage. *Nature Cell Biol.* **2001**, 3, 507-511.

- Wolfe, M. S.: Secretase targets for alzheimer's disease: Identification and therapeutic potential. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2039-2060.
- Miyaura, N., Ishiyama, T., Ishikawa, M. and Suzuki, A.: Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of B-alkyl-9-BBN or trialkylboranes with aryl and 1-alkenyl halides. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 6369-6372.
- 72. Miyaura, N., Yanagi, T. and Suzuki, A.: The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases. *Synth. Comm.* **1981**, 11, 513-519.
- Kunick, C., Schultz, C., Lemcke, T., Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Jalluri, R. K., Sausville, E. A., Leost, M. and Meijer, L.: 2-Substituted paullones: CDK1/cyclin B-inhibiting property and in vitro antiproliferative activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 567-569.
- 74. Xie, X. and Kunick, C.: unveröffentlichte Ergebnisse.
- 75. Kunick, C.: Synthese [*b*]-kondensierter Azepindione durch Dealkoxycarbonylierung. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579-581.
- Sekiya, T., Tsutsui, M., Horii, D. and Ishibashi, A. (Mitsubishi Chemical Industries Limited, Tokyo): 2-Phenylalkyl-3-aminoalkyl-4(3H)-quinazolinone compound. *United States Patent* 4,668,682 1987.
- Le Bihan, G., Rondu, F., Pelé-Tounian, A., Wang, X., Lidy, S., Touboul, E., Lamouri, A., Dive, G., Huet, J., Pfeiffer, B., Renard, P., Guardiola-Lemaître, B., Manéchez, D., Pénicaud, L., Ktorza, A. and Godfroid, J.-J.: Design and synthesis of imidazoline derivatives active on glucose homeostasis in a rat model of type II diabetes. 2. Syntheses and biological activities of 1,4-dialkyl-, 1,4dibenzyl- and 1-benzyl-4-alkyl-2-(4´,5´-dihydro-1´*H*-imidazol-2´-

yl)piperazines and isosteric analogues of imidazoline. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1587-1603.

- 78. Ukita, T., Nakamura, Y., Kubo, A., Yamamoto, Y., Moritani, Y., Saruta, K., Higashijima, T., Kotera, J., Takagi, M., Kikkawa, K. and Omori, K.: Novel, potent, and selective phosphodiesterase 5 inhibitors: Synthesis and biological activities of a series of 4-aryl-1-isoquinolinone derivatives. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2205-2218.
- 79. von Niementowski, S.: Synthesen von Chinazolinverbindungen. *J. Prakt. Chem.* **1895**, 51, 564-571.
- Bogert, M. T. and Gotthelf, A. H.: The direct synthesis of ketodihydroquinazolins from orthoamino acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1900, 22, 522-535.
- 81. Bogert, M. T. and Gotthelf, A. H.: A new synthesis in the quinazoline group. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 129-132.
- 82. Bogert, M. T. and Hand, W. F.: The synthesis of alkylketodihydroquinazolines from anthranilic nitrile. *J. Am. Chem. Soc.* **1902**, 24, 1031-1050.
- 83. Gotthelf, A. H.: The synthesis of alkyl ketodihydroquinazolins from anthranilic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1901**, 23, 611-632.
- 84. Connolly, D. J. and Guiry, P. J.: A facile and versatile route to 2-substituted-4(3*H*)-quinazolinones and quinazolines. *Synlett* 2001, 11, 1707-1710.
- Couture, A., Cornet, H. and Grandclaudon, P.: An expeditious synthesis of 2-aryl- and 2-alkylquinazolin-4(3*H*)-ones. *Synthesis* **1991**, 11, 1009-1010.
- 86. Eguchi, S., Suzuki, T., Okawa, T. and Matsushita, Y.: Synthesis of optically active vasicinone based on intramolecular Aza-Wittig reaction and asymmetric oxidation. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7316-7319.

- AI-Talib, M., Jochims, J. C., Hamed, A., Wang, Q. and EI-Hamid Ismail, A.: 4(3*H*)-quinazolinones from the reaction of *N*-arylnitrilium salts with isocyanates. *Synthesis* **1992**, 7, 697-700.
- Yang, R.-Y. and Kaplan, A.: A concise and efficient solid-phase synthesis of 2-amino-4(3*H*)-quinazolinones. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7005-7008.
- 89. Mayer, J. P., Lewis, G. S., Curtis, M. J. and Zhang, J.: Solid Phase Synthesis of Quinazolinones. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8445-8448.
- 90. Makino, S., Suzuki, N., Nakanishi, E. and Tsuji, T.: Efficient solid phase synthesis of diverse quinazolinones. *Synlett* **2000**, 11, 1670-1672.
- Hutchinson, J. H., Cook, J. J., Brashear, K. M., Breslin, M. J., Glass, J. D., Gould, R. J., Halczenko, W., Holahan, M. A., Lynch, R. J., Sitko, G. R., Stranieri, M. T. and Hartman, G. D.: Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa antagonists. 11. Design and *in Vivo* evaluation of 3,4-dihydro-1(1*H*)-isoquinolinone-based antagonists and ethyl ester prodrugs. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4583-4591.
- Liverton, N. J., Armstrong, D. J., Claremon, D. A., Remy, D. C., Baldwin, J. J., Lynch, R. J., Zhang, G. and Gould, R. J.: Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: Substituted quinazolinediones and quinazolinones as potent fibrinogen receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 483-486.
- Dabiri, M., Salehi, P., Khajavi, M. S. and Mohammadi, A. A.: Microwave-assisted one-pot three component synthesis of some new 4(3*H*)-quinazolinone derivatives. *Heterocycl.* 2004, 63, 1417-1421.
- Yadav, J. S. and Reddy, B. V. S.: Microwave-assisted rapid synthesis of the cytotoxic alkaloid luotonin A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1905-1907.
- 95. Kishor, K., Arora, R. C. and Parmar, S. S.: Some 2,3,6trisubstituted quinazolones. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 550-551.

- Parmar, S. S. and Singh, S. P.: Synthesis of substituted 2-methyl-3-(3,4-dimethoxy/dihydroxyphenyl-ethyl)-4-quinazolones as possible antiparkinson drugs. *J.Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 449-451.
- Webber, S. E., Bleckman, T. M., Attard, J., Deal, J. G., Kathardekar, V., Welsh, K. M., Webber, S., Janson, C. A., Matthews, D. A., Smith, W. W., Freer, S. T., Jordan, S. R., Bacquet, R. J., Howland, E. F., Booth, C. L. J., Ward, R. W., Hermann, S. M., White, J., Morse, C. A., Hilliard, J. A. and Bartlett, C. A.: Design of thymidylate synthase inhibitors using protein crystal structures: the synthesis and biological evaluation of a novel class of 5-substituted quinazolinones. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 733-746.
- 98. Shrimali, M., Kalsi, R., Dixit, K. S. and Barthwal, J. P.: Substituted quinazolones as potent anticonvulsants and enzyme inhibitors. *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* **1991**, 41, 514-519.
- Arora, R. C., Rastogi, V. K., Agrawal, A. K. and Parmar, S. S.: Synthesis of substituted 2-ethyl-3-(4-hydrazinocarbonylphenyl)-4quinazolones and 2-ethyl-3-(4-hydrazinocarbonylmethylphenyl)-4quinazolones. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, 15, 869-871.
- 100. Alagarsamy, V., Meena, S., Vijayakumar, S., Ramseshu, K. V. and Revathi, R.: Synthesis and pharmacological investigation of some novel 2,3-disubstituted quinazolin-4(3*H*)-ones as analgesic and antiinflammatory agents. *Pharmazie* **2003**, 58, 233-236.
- 101. Ghorab, M. M., Abdel-Hamide, S. G. and Abou Zeid, M. M.: Synthesis of some new thiadiazole, selena, triazine, thiazole and cyanopyridine derivatives with assay for their antitumor activity. *Phosph. Sulf. Silic.* **1996**, 112, 7-17.
- Misra, V. S., Gupta, P. N., Pandey, R. N., Nath, C. and Gupta, G.
 P.: Search for potential anticonvulsant agents. Synthesis of 2phenyl/methyl-3-[o-, m-, or p-(benzimidazol-2´-yl)phenyl]-6 or 6,8-

substituted/unsubstituted quinazolin(3*H*)-4-ones. *Pharmazie* **1980**, 35, 400-401.

- Papadopoulos, E. P.: Reactions of *o*-aminonitriles with isocyanates.
 A facile synthesis of imidazo[1,2-*c*]quinazoline-2,5-(3*H*,6*H*)dione.
 J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 515-518.
- Aziza, M. A., Nassar, M. W. I., El-Hamide, S. G. A., El-Hakim, A. E. and El-Azab, A. S.: Synthesis of 2-ethyl-6-iodo-3-aryl-4(3*H*)-quinazolone derivatives for antimicrobial testing. *Al-Azhar J. Pharm. Sci.* **1995**, 16, 125-131.
- 105. Dinakaran, M., Selvam, P., DeClercq, E. and Sridhar, S. K.: Synthesis, antiviral and cytotoxic activity of 6-bromo-2,3disubstituted-4(3*H*)-quinazolinones. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, 26, 1278-1282.
- 106. Chemler, S. R., Trauner, D. and Danishefsky, S. J.: Die *B*-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung: Entwicklung, Untersuchungen zum Mechanismus und Anwendungen in der Naturstoffsynthese. *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4676-4701.
- Miyaura, N. and Suzuki, A.: Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- 108. Amatore, C., Jutand, A. and Suarez, A.: Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions and its relevance to the mechanism of palladium-catalyzed nucleophilic substitutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9531-9541.
- 109. Miyaura, N., Ishiyama, T., Sasaki, H., Ishikawa, M., Satoh, M. and Suzuki, A.: Palladium-catalyzed inter- and intramolecular crosscoupling reactions of *B*-alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane derivatives with 1-halo-1-alkenes or haloarenes. Syntheses of functionalized alkenes, arenes, and cycloalkenes via a hydroborationcoupling sequence. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314-321.

- 110. Brown, H. C., Knights, E. F. and Scouten, C. G.: Hydroboration. XXXVI. A direct route to 9-borabicyclo[3.3.1]nonane *via* the cyclic hydroboration of 1,5-cyclooctadiene. 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane as a uniquely selective reagent for the hydroboration of olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7765-7770.
- 111. Hayashi, T., Konishi, M., Kobori, Y., Kumada, M., Higuchi, T. and Hirotsu, K.: Dichloro[1,1´-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II): An effective catalyst for cross-coupling of secondary and primary alkyl grignard and alkylzinc reagents with organic halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 158-163.
- 112. Heyes, J. A., Niculescu-Duvaz, D., Cooper, R. G. and Springer,
 C. J.: Synthesis of novel cationic lipids: Effect of structural modification on the efficiency of gene transfer. *J. Med. Chem.*2002, 45, 99-114.
- 113. Frank, W. C., Kim, Y. C. and Heck, R. F.: Palladium-catalyzed vinylic substitution reactions with heterocyclic bromides. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2947-2949.
- 114. Heck, R. F.: Palladium-catalyzed vinylation of organic halides. *Org. React.* **1982**, 27, 345-391.
- 115. Hesse, M., Meier, H. and Zeeh, B.: In: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 5. überarbeitete Auflage, G. Thieme, Stuttgart, **1995**, 106-109.
- Shieh, W.-C. and Carlson, J. A.: A simple asymmetric synthesis of 4-arylphenylalanines via palladium-catalyzed cross-coupling reaction of arylboronic acids with tyrosine triflate. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 379-381.
- 117. Jarikote, D. V., Pawar, V. G., Bhusare, S. R., Hangarge, R. V., Vibhute, Y. B. and Pawar, R. P.: A facile synthesis of 1,3,4,6tetrahydro-1,6-benzodiazocine-2,5-diones. *Russ. J. Org. Chem.* 2004, 40, 575-577.

- Wieking, K., Knockaert, M., Leost, M., Zaharevitz, D. W., Meijer,
 L. and Kunick, C.: Synthesis of paullones with aminoalkyl side chains. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 335, 311-317.
- 119. Wieking, K.: Strukturmodifikationen und Affinitätsuntersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Paullonen. *Dissertation Universität Hamburg* **2001**.
- Claisen, L. and Eisleb, O.: Umlagerung von Phenolallyläthern in die isomeren Allylphenole. 2. Darstellung der Phenolallyläther. *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 401, 29-31.
- 121. Prühs, C. and Kunick, C.: unveröffentlichte Ergebnisse. 2004.
- 122. Rohmann, C. and Friedrich, K.: Zusammenhänge von Konstitution und Wirkung bei Derivaten des 4-Aminophenols. Arch. Pharm. 1940, 278, 456-464.
- de Feo, R. and Strickler, P. D.: An Improved Method of Synthesis of Secondary Amides from Carboxylic Esters. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2915-2917.
- 124. Stout, D., Matier, W. L., Barcelon-Yang, C., Reynolds, R. D. and Brown, B. S.: Synthesis and antiarrhythmic and parasympatholytic properties of substituted phenols. 2. Amides. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1347-1350.
- 125. Weigel, W.: Special substitution phenomena in the nitration of phenol ethers. *J Physiol. (Paris)* **1956**, 4, 79-88.
- 126. Strupczewski, J. T., Helsley, G. C., Chiang, Y., Bordeau, K. J. and Glamkowski, E. J. (Hoechst - Roussel): Preparation of heteroarylpiperidines, pyrrolidines and piperazines and their use as antipsychotics and analgetics. *Eur. Pat. Appl. 0 542 136 A1* 1993.
- 127. Edenhofer, A. and Spiegelberg, H. (Hoffmann-La Roche Inc.): Process for the preparation of [3-(4-phenyl)-1-(2H)-3,6-dihydropyridyl]-propoxy or propylthio-anilides or derivatives thereof. United States Patent 3,723,445 1971.

- 128. Kubota, H., Kakefuda, A., Watanabe, T., Ishii, N., Wada, K., Masuda, N., Sakamoto, S. and Tsukamoto, S.: Synthesis and pharmacological evaluation of 1-oxo-2-(3-piperidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and related analogues as a new class of specific bradycardic agents possessing I_f channel inhibitory activity. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4728-4740.
- Sharpe, C. J., Palmer, P. J., Evans, D. E., Brown, G. R., King, G., Shadbolt, R. S., Trigg, R. B., Ward, R. J., Ashford, A. and Ross, J. W.: Basic ethers of 2-anilinobenzothiazoles and 2-anilinobenzoxazoles as potential antidepressants. *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 523-529.
- 130. Sugino, T., Nohara, F., Fujinawa, T., Ogawa, K., Mizukami, T. and Shirai, S. Benzimidazole derivatives as ulcer inhibitors. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60226810* **1985**.
- Mann, F. G. and Turnbull, J. H.: Xanthones and thioxanthones.
 Part I. The synthesis of 2- and 3-dialkylaminoalkylamino-derivatives. *J. Chem. Soc.* **1951**, 747-756.
- 132. Schröter, R. and Möller, F.: Amine durch Reduktion. In: Müller, E.
 H.: *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4.
 Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, **1957**, Bd. XI/1, 341-731.
- Smith, M. E., Elisberg, E. and Sherrill, M. L.: Quinazoline derivatives. II.Synthesis of 4-(4´-diethylamino-1´-methylbutylamino)-6-methoxyquinazoline (SN 12,253). **1946**, 68, 1301-1303.
- 134. Snieckus, V. A., Onouchi, T. and Boekelheide, V.: Stereoselective syntheses of isoquinuclidones. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2845-2848.
- Zhu, W. and Ma, D.: Synthesis of aryl azides and vinyl azides via Cul-catalyzed coupling reactions. *Chem. Commun.* 2004, 888-889.
- 136. Lin, W., Zhang, X., He, Z., Jin, Y., Gong, L. and Mi, A.: Reduction of azides to amines or amides with zinc and ammonium chloride as reducing agent. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3279-3284.

- 137. Bräse, S., Enders, D., Köbberling, J. and Avemaria, F.: Ein überraschender Festphaseneffekt: Entwicklung eines regenerierbaren, "spurlosen" Linker-Systems für Festphasenreaktionen. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3614-3616.
- Bräse, S. and Schroen, M.: Effiziente Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Strategie für Festphasenreaktionen - ein Baukastensystem für die kombinatorische Chemie. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1139-1142.
- 139. Vaughan, K., Tang, Y., Llanos, G., Horton, J. K., Simmonds, R. J., Hickman, J. A. and Stevens, M. F. G.: Studies of the mode of action of antitumor triazenes and triazines. 6. 1-Aryl-3-(hydroxy-methyl)-3-methyltriazenes: Synthesis, chemistry, and antitumor properties. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 357-363.
- 140. Daidone, G., Raffa, D., Maggio, B., Raimondi, M. V., Plescia, F. and Schillaci, D.: Synthesis and antiproliferative activity of triazenoindazoles and triazenopyrazoles: a comparative study. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 219-224.
- Little, V. R. and Vaughan, K.: Synthesis and characterization of a series of 1-methyl-4-[2-aryl-1-diazenyl]piperazines and a series of ethyl 4-[2-aryl-1-diazenyl]-1-piperazinecarboxylates. *Can. J. Chem.* 2004, 82, 1294-1303.
- 142. Kažemékaité, M., Talaikyté, Z., Udrénaité, E., Labanauskas, L., Staniulyté, Z. and Palaima, A.: Anti-inflammatory action of sulfoaryl 3,3-disubstituted triazenes in rat experimental edema models. *Pharmazie* **2003**, 58, 730-732.
- Ng, N. S., Katzenellenbogen, J. A. and Kilbourn, M. R.: Aromatic fluorinations suitable for fluorine-18 labeling of estrogens. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2520-2528.
- 144. Doyle, M. P. and Bryker, W. J.: Alkyl nitrite metal halide deamination reactions. 6. Direct synthesis of arenediazonium tetrafluoroborate salts from aromatic amines, tert-butyl nitrite and

boron trifluoride etherate in anhydrous media. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572-1574.

- 145. Wilman, D. E. V. and Goddard, P. M.: Tumor inhibitory triazenes.
 2. Variation of antitumor activity within an homologous series. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1052-1054.
- 146. Quattro Workflow V1.1.0.8. *Quattro Research GmbH* Munich, Germany.
- 147. SYBYL[®] 6.9, Tripos Inc., 1699 South Hanley Rd., St. Louis, Missouri, 63144, USA.
- 148. Phiel, C. J., Wilson, C. A., Lee, V. M.-Y. and Klein, P. S.: GSK-3α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-β peptides. *Nature* 2003, 423, 435-439.
- 149. Perrin, D. D. and Armarego, W. L. F.: In: *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1988**, 57-371.
- 150. Belotsvetov, A. V.: Separated donor-enoid systems. XXII. Color effects in 3-phthalimidopropyl ethers of phenols. *Zh. Obshch. Khim.* **1944**, 14, 226-235.
- 151. Schultz, C.: Antitumoraktive [d]-anellierte [1]Benzazepin-2-one. *Dissertation Universität Hamburg* **1999**.
- Moriconi, E. J. and Maniscalco, I. A.: π-Equivalent heterocyclic congeners of tropone. Azatropones. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 208-215.
- Balasubramaniyan, V. and Argade, N.: Reactions of cyclic anhydrides: Part XIII - Facile synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-10Hpyridazino[6,1-b]quinazoline-2,10-diones. *Indian J. Chem.* 1988, 27B, 906-908.
- 154. Misra, R. N., Kimball, S. D., Rawlins, D. B., Webster, K. R. and Bursuker, I.: Preparation of benzoylpyrazolo[3,4-*b*]pyridines and analogs as cyclin dependent kinase inhibitors. *PCT Int. Appl. WO* 99 30,710 **1999**.

- 155. Jacobs, W. A. and Heidelberger, M.: Über Nitro- und Aminophenoxyessigsäuren. *Chem. Zentralbl.* **1918**, 89, 426-433.
- 156. Gray, G. D. and Wickstrom, E.: Evaluation of anchorageindependent proliferation in tumorigenic cells using the redox dye alamarBlue[™]. *BioTechniques* **1996**, 21, 780-782.
- 157. Mosman, T.: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55-63.
- Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenney, S. and Boyd, M. R.: New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, 82, 1107-1112.

8 Gefahrstoffverzeichnis

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen und verwendeten Chemikalien liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Sie sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgende im Rahmen dieser Arbeit verwendete gefährliche Stoffe und Zubereitungen sind im Anhang der Gefahrstoffverordnung eingestuft:

Aceton:	F Leichtentzündlich
	Xi Reizend
	R 11-36-66-67 Leichtentzündlich – Reizt die Au- gen – Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen – Dämpfe können Schläfrig- keit und Benommenheit verursachen
	S 9-16-26 Behälter an einem gut belüfteten Ort aufbewahren – Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren
Allylbromid:	F Leichtentzündlich
	T Giftig
	N Umweltgefährlich
	R 11-23/25-34-50 Leichtentzündlich – Giftig beim Einatmen und Verschlucken – Verursacht Ver- ätzungen – Sehr giftig für Wasserorganismen

S 16-26-36/37/39-45-60-61 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

4-Aminophenol: Xn Gesundheitsschädlich

N Umweltgefährlich

R 20/22-50/53-68 Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken – Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben – Irreversibler Schaden möglich

S 28.2-36/37-60-61 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Polyethylenglykol 400 – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen – Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Ammoniak-Lösung	C Ätzend
(verdünnt):	R 34 Verursacht Verätzungen
Anilin:	T Giftig
	N Umweltgefährlich

R 20/21/22-40-48/23/24/25-50 Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut – Verdacht auf krebserzeugende Wirkung – Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken – Sehr giftig für Wasserorganismen

S 28-36/37-45-61 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen / Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Anthranilsäure- Xi Reizend

ethylester: R 36/38 Reizt die Augen und die Haut

S 26-36 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen

Benzoylchlorid: C Ätzend

R 34 Verursacht Verätzungen

S 26-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

9-Borabicyclo- F Leichtentzündlich

[3.3.1]nonan-Lösung: Xi Reizend

(0.5 M in THF) R 11-14/15-19-36/37 Leichtentzündlich – Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase – Kann explosionsfähige Peroxide bilden – Reizt die Augen und die Atmungsorgane

S 16-26-33-43.11 Von Zündquellen fernhalten – Nicht Rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen – Zum Löschen Trockenlöschmittel verwenden. Kein Wasser verwenden

Bortribromid: T+ Sehr giftig

C Ätzend

R 14-26/28-35 Reagiert heftig mit Wasser – Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken – Verursacht schwere Verätzungen

S 9-26-28-36/37/39-45 Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Bortrifluorid- T Giftig

diethyletherat: R 10-14-20/22-35-48/23 Entzündlich – Reagiert heftig mit Wasser – Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken – Verursacht schwere Verätzungen – Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen

> S 16-23-26-36/37/39-45 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Dampf nicht einatmen – Bei

Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
4-Brom-1-buten: F Leichtentzündlich Xi Reizend R 11-36/37-42/43 Leichtentzündlich – Reizt die Augen und die Atmungsorgane – Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich

> S 16-26-27-36/37/39 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Beschmutzte getränkte Kleidung sofort ausziehen – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen

- Buttersäurechlorid: F Leichtentzündlich
 - C Ätzend

R 11-34 Leichtentzündlich – Verursacht Verätzungen

S 16-23-26-36-45 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Dampf nicht einatmen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

tert-Butylnitrit: F Leichtentzündlich

Xn Gesundheitsschädlich

	R 11-20/22 Leichtentzündlich – Gesundheits- schädlich beim Einatmen und Verschlucken
	S 16-24-46 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Berührung mit der Haut vermeiden – Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen
4-Chlorbenzoyl-	C Ätzend
chlorid:	R 34-36/37 Verursacht Verätzungen – Reizt die Augen und die Atmungsorgane
	S 26-36/37/39-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutz- kleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Ge- sichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
1,4-Dibrombutan:	Xi Reizend
	R 37/38 Reizt die Atmungsorgane und die Haut
	S 23-24/25 Dampf nicht einatmen – Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden
1,3-Dibrompropan:	Xn Gesundheitsschädlich
	N Umweltgefährlich
	R 10-22-38-51/53 Entzündlich – Gesundheits- schädlich beim Verschlucken – Reizt die Haut – Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
	S 16-26-36-61 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutz- kleidung tragen – Freisetzung in die Umwelt

	vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/ Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen
Dichlormethan:	Xn Gesundheitsschädlich
	R 40 Verdacht auf krebserzeugende Wirkung
	S 23-24/25-36/37 Dampf nicht einatmen – Berüh- rung mit den Augen und der Haut vermeiden – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen
Diethylether:	F+ Hochentzündlich
	Xn Gesundheitsschädlich
	R 12-19-22-66-67 Hochentzündlich – Kann explo- sionsfähige Peroxide bilden – Gesundheitsschäd- lich beim Verschlucken – Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen – Däm- pfe können Schläfrigkeit und Benommenheit ver- ursachen
	S 9-16-29-33 Behälter an einem gut belüfteten Ort aufbewahren – Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Nicht in die Kanalisation gelan- gen lassen – Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen
N,N-Dimethyl-	T Giftig
formamid:	R 61-20/21-36 Kann das Kind im Mutterleib schä- digen – Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut – Reizt die Augen
	S 53.1-45 Exposition vermeiden – Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. Achtung – nur für den berufsmäßigen Verwender – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn mög- lich dieses Etikett vorzeigen)
Dimethylsulfoxid:	Xi Reizend

R 36/38 Reizt die Augen und die Haut

S 26 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren

Essigsäure (>90%): C Ätzend

R 10-35 Entzündlich – Verursacht schwere Verätzungen

S 26-36/37/39-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Essigsäureanhydrid: C Ätzend

R 10-20/22-34 Entzündlich – Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken – Verursacht Verätzungen

S 26-36/37/39-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Essigsäure- F Leichtentzündlich

ethylester: Xi Reizend

R 11-36-66-67 Leichtentzündlich – Reizt die Augen – Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen – Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen

	S 16-26-33 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsul- tieren – Maßnahmen gegen elektrostatische Auf- ladungen treffen
Ethanol:	F Leichtentzündlich
	R 11 Leichtentzündlich
	S 7-16 Behälter dicht geschlossen halten – Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen
Hexan:	F Leichtentzündlich
	Xn Gesundheitsschädlich
	N Umweltgefährlich
	R 11-38-48/20-51/53-62-65-67 Leichtentzündlich – Reizt die Haut – Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposi- tion durch Einatmen – Giftig für Wasserorganis- men, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben – Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen – Ge- sundheitsschädlich: kann beim Verschlucken Lun- genschäden verursachen – Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen
	S 9-16-29-33-36/37-61-62 Behälter an einem gut belüfteten Ort aufbewahren – Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Nicht in die Kanali- sation gelangen lassen – Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutz- kleidung tragen – Freisetzung in die Umwelt ver- meiden. Besondere Anweisungen einholen/ Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen – Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort

	ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen
1-Hexen:	F Leichtentzündlich
	Xn Gesundheitsschädlich
	R 11-65 Leichtentzündlich – Gesundheitsschäd- lich: kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen
	S 9-16-23-29-62 Behälter an einem gut belüfteten Ort aufbewahren – Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Dampf nicht einatmen – Nicht in die Kanalisation gelangen lassen – Bei Ver- schlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Eti- kett vorzeigen
lodethan:	Xn Gesundheitsschädlich
	R 10-20-36/37/38-42/43 Entzündlich – Gesund- heitsschädlich beim Einatmen – Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut – Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich
	S 23-26-36/37-45 Dampf nicht einatmen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutz- kleidung tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
Kaliumhydrid:	F Leichtentzündlich
	C Ätzend
	R 11-14/15-34 Leichtentzündlich – Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Ga- se – Verursacht Verätzungen

S 16-26-27-36/37/39-45 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Beschmutzte getränkte Kleidung sofort ausziehen – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Kupferiodid: Xn Gesundheitsschädlich

R 22-36/37/38 Gesundheitsschädlich beim Verschlucken – Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut

S 26-36 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen

Methanol: F Leichtentzündlich

T Giftig

R 11-23/24/25-39/23/24/25 Leichtentzündlich – Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut – Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken

S 7-16-36/37-45 Behälter dicht geschlossen halten – Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

4-Methoxy-	C Ätzend
benzylamin:	R 34-37 Verursacht Verätzungen – Reizt die At- mungsorgane
	S 26-36/37/39-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutz- kleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Ge- sichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
Natriumazid:	T+ Sehr giftig
	N Umweltgefährlich
	R 28-32-50/53 Sehr giftig beim Verschlucken – Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase – Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
Natriumcarbonat:	Xi Reizend
	R 36 Reizt die Augen
	S 22-26 Staub nicht einatmen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser ab- spülen und Arzt konsultieren
Natriumhydrid	F Leichtentzündlich
(60%ig in Mineralöl):	Xi Reizend
	R 15-36 Reagiert mit Wasser unter Bildung hoch- entzündlicher Gase – Reizt die Augen
	S 24/25-26-43.11-7/8 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Zum Löschen Trockenlösch-

	mittel, kein Wasser, verwenden – Behälter trocken und dicht geschlossen halten
Natriumnydroxid:	
	R 35 Verursacht schwere Verätzungen
	S 26-37/39-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutz- handschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tra- gen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zu- ziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
1-Octen:	F Leichtentzündlich
	Xn Gesundheitsschädlich
	N Umweltgefährlich
	R 11-51/53-65 Leichtentzündlich – Giftig für Was- serorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben – Gesundheits- schädlich: kann beim Verschlucken Lungenschä- den verursachen
	S 16-60-62 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen – Bei Ver- schlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Eti- kett vorzeigen
Palladium auf	F Leichtentzündlich
Aktivkohle:	R 7 Kann Brand verursachen
	S 17 Von brennbaren Stoffen fernhalten
Petrolether:	F Leichtentzündlich
	Xn Gesundheitsschädlich
	N Umweltgefährlich

R 11-38-48/20-51/53-62-65-67 Leichtentzündlich – Reizt die Haut – Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen – Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben – Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen – Gesundheitsschädlich: kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen – Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen

S 16-33-36/37-60-62 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen – Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen – Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen

Phenylboronsäure: Xn Gesundheitsschädlich

R 22 Gesundheitsschädlich beim Verschlucken

S 22-24/25 Staub nicht einatmen – Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden

Pivalinsäurechlorid: F Leichtentzündlich

T+ Sehr giftig

R 11-14-22-26-34 Leichtentzündlich – Reagiert heftig mit Wasser – Gesundheitsschädlich beim Verschlucken – Sehr giftig beim Einatmen – Verursacht Verätzungen

S 16-26-36/37/39-45 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt

	konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutz- kleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Ge- sichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
Propionsäure-	C Ätzend
anhydrid:	R 34 Verursacht Verätzungen
	S 26-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsul- tieren – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
Pyridin:	F Leichtentzündlich
	Xn Gesundheitsschädlich
	R 11-20/21/22 Leichtentzündlich – Gesundheits- schädlich beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut
	S 26-28 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsul- tieren – Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen
Salpetersäure	O Brandfördernd
(rauchend):	C Ätzend
	R 8-35 Feuergefahr bei Berührung mit brenn- baren Stoffen – Verursacht schwere Verätzungen
	S 23-26-36-45 Dampf nicht einatmen – Bei Be- rührung mit den Augen sofort gründlich mit Was- ser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Salzsäure:	C Ätzend
	R 34-37 Verursacht Verätzungen – Reizt die Atmungsorgane
	S 26-36/37/39-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutz- kleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Ge- sichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
Schwefelsäure	C Ätzend
(95-98%):	R 14-35-37 Reagiert heftig mit Wasser – Ver- ursacht schwere Verätzungen – Reizt die Atmungsorgane
	S 26-30-45 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsul- tieren – Niemals Wasser hinzu gießen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
Styrol:	Xn Gesundheitsschädlich
	R 10-20-36/38 Entzündlich – Gesundheitsschäd- lich beim Einatmen – Reizt die Augen und die Haut
	S 23 Dampf nicht einatmen
Succinimid:	S 22-24/25 Staub nicht einatmen – Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden
Tetrahydrofuran:	F Leichtentzündlich
	Xi Reizend
	R 11-19-36/37 Leichtentzündlich – Kann explo- sionsfähige Peroxide bilden – Reizt die Augen und die Atmungsorgane

	S 16-29-33 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Nicht in die Kanalisation gelangen las- sen – Maßnahmen gegen elektrostatische Aufla- dungen treffen
Toluen:	F Leichtentzündlich
	Xn Gesundheitsschädlich
	R 11-20 Leichtentzündlich – Gesundheitsschäd- lich beim Einatmen
	S 16-25-29-33 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Berührung mit den Augen ver- meiden – Nicht in die Kanalisation gelangen las- sen – Maßnahmen gegen elektrostatische Aufla- dungen treffen
Zinkpulver:	F Leichtentzündlich
	R 10-15 Entzündlich – Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase
	S 43.12-7/8 Zum Löschen Spezialpulver für Metallbrände verwenden. Kein Wasser verwen- den – Behälter trocken und dicht geschlossen halten



Lebenslauf

Name:	Judith Maria Möllenbeck
Geburtsdatum:	25. März 1977
Geburtsort:	Karlsruhe
1983 – 1987	Grundschule Leopoldshafen
1987 – 1996	Humboldt-Gymnasium Karlsruhe
Okt. 1996 – Juli 1998	Studium der Pharmazie, Johann-Wolfgang- Goethe-Universität Frankfurt am Main
Okt. 1998 – Okt. 2000	Studium der Pharmazie, Universität Ham- burg
Nov. 2000 – Feb. 2001	Praktikum, University of Sydney, Institute of Pharmacy, Sydney, Australien
Mai 2001 – Okt. 2001	Pharmazie-Praktikum, Gode-Wind-Apothe- ke Hamburg
02.07.2002	Approbation als Apothekerin
Nov. 2001 – Juli 2005	Anfertigung der vorliegenden Dissertation, Arbeitskreis Prof. Dr. C. Kunick, Institut für Pharmazie, Universität Hamburg
Nov. 2001 – Apr. 2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Pharmazie, Universität Hamburg