

**Synthese, biologische Testung &  
physikochemische Charakterisierung  
von tetra- und trisubstituierten Imidazolen  
als Inhibitoren der p38 $\alpha$  MAP Kinase**

**DISSERTATION**

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

2010

vorgelegt von

**Claudia Bracht**



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 01.01.2007 bis 15.04.2010 unter der Anleitung von Professor Dr. Stefan Laufer am Pharmazeutischen Institut der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2010

Dekan: Prof. Dr. Lars Wesemann

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Laufer

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Böckler



*für meine familie*

**Mein Dank gilt allen Kollegen, Freunden und meiner Familie, die mich während dieser Arbeit begleitet haben.** Insbesondere bedanke ich mich bei...

... meinem Doktorvater **Professor Stefan Laufer** für die Überlassung des interessanten Themas, die Betreuung und das Interesse am Fortgang meiner Arbeit, die Übernahme des Erstgutachtens und die Finanzierung über die gesamten dreieinhalb Jahre. Nicht unerwähnt lassen möchte ich die Ermöglichung der Teilnahme an wissenschaftlichen Tagungen und an der Weiterbildung zum Fachapotheker für Analytik.

... **Professor Frank Böckler** für die zeitnahe Erstellung des Zweitgutachtens.

... meinem „kleinen Chef“ **Dr. Dominik Hauser** für die hervorragende Zusammenarbeit, das motivierende Arbeitsklima und für die umfassende Unterstützung auch über seine Zeit im Arbeitskreis hinaus. Außerdem für die Einführung der HPLC-Anlagen „Harry, Sally und Bonnie“ und sein HPLC-Troubleshooting sowie das Mitbringen einiger Ausgangssubstanzen.

... **Dr. Wolfgang Albrecht** von c-a-i-r Biosciences Tübingen für die Ermöglichung des BMBF-Projektes, sein Interesse am Thema und die gute Zusammenarbeit.

...Frau **Dr. Anke Unger** von c-a-i-r Biosciences Tübingen für die gute Zusammenarbeit im Rahmen des BMBF-Projektes.

... der Abteilung **Wirkstoffforschung** bei der **Ratiopharm Group**, Ulm, für das Überlassen einiger Ausgangssubstanzen, die Möglichkeit, auf ihr Know-How zurückzugreifen und die netten Weihnachtsmarkt-Besuche.

... **Verena Schattel** nicht nur für das Molecular Modelling, weitere computerchemische Berechnungen, Hilfe bei sämtlichen Computerfragen und fürs Korrekturlesen des biologischen und computergestützten Teils dieser Arbeit, sondern auch für ihre Freundschaft.

... **Dr. Sabine Luik, Marcia Goettert, Katharina Bauer, Sarah Fehr** und **Amrai Gerull** für die Entwicklung, Optimierung und Durchführung der biologischen Testung, ersterer auch für spaßige Stunden auf dem Tennisplatz.

... meinen ehemaligen Boxnachbarn **Thomas Stegmiller** und **Katharina Mayer** für das angenehme, produktive Klima, zahlreiche fachliche und nicht-fachliche Diskussionen, eine erfolgreiche Zusammenarbeit und den ein oder anderen feuchtfröhlichen Abend.

... meinen Laborkollegen **Stefanie Bühler, Dr. Pierre Koch, Joachim Schlosser, Hartmut Jahns, Mahmoud El-Kady, Maria Guttowski, Dr. Christiane Bäuerlein** und **Roland Selig** für ihre Diskussionsbereitschaft und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Dr. Pierre Koch zusätzlich für das Korrekturlesen des chemischen Teils dieser Arbeit und administrative Hilfe in Promotionsfragen.

... **Dr. Christian Peifer** für seine begeisternde Freude an der Chemie, die während meines Wahlpflichtfachpraktikums auf mich übergesprungen ist und welche mich nicht zuletzt zu dieser Arbeit motiviert hat sowie für das Versprühen guter Laune.

...den anderen derzeitigen und ehemaligen Kollegen aus der vierten Ebene, **Dr. Andy Liedtke, Peter Keck, Dr. Mohammed Abadleh, Fabiana Geller, Marc Weißer** sowie dem Nachbarn **Professor Joachim Schultz** für viele inspirierende Gespräche und eine gute Arbeitsatmosphäre. Ersterem als Imidazol-Profi auch für seine Diskussionsbereitschaft und Zweiterem für die Hilfe bei Computerfragen und –problemen.

... **Andi Walker** und **Helga Söllinger** aus der Chemikalienausgabe für unzählige Gummibärchen, amüsante Gespräche, schokoladige und koffeinhaltige Heißgetränke.

... den Mitarbeitern des „M-Parks“: **Claudia Mayer, Frank Zwanziger, Maisaa Sakr, Dr. Dino Bullinger** und **PD Bernd Kammerer** für die Messung der Proben. Erstgenannter danke ich zusätzlich für die gute Zusammenarbeit rund um Pamapimod.

... **Dr. Roland Müller** und **Claudia Krause** für die Erfassung der FAB, EI und HRMS-Massen.

... **Dr. Werner Zimmermann** für die Erledigung zahlreicher organisatorischer Dinge.

...unserer Kükenmama **Karin Ward** für die immer freundliche administrative Unterstützung.

... **Gerd Helms** für seine stetige Hilfsbereitschaft bei Fragen rund um das NMR-Gerät und dessen Wartung.

... **Holger Kahnt** für die Wartung der analytischen Geräte.

... **Dr. Gabriele Ahrens, Dr. Angelika Dorn, Sabine Klos, Anne Freitag, Matthias Gehringer, Kathrin Martz, Benjamin Baur, Stefan Fischer**, meinen Wahlpflichtfachpraktikanten sowie allen ehemaligen Kollegen des Arbeitskreises, für das gute und konstruktive Arbeitsklima, interessante fachliche und nicht-fachliche Diskussionen, und die ein oder andere gute Feier.

...der hauseigenen Werkstatt rund um **Karl-Heinz Geiger** und **Michael Scheer** für zahlreiche rasch und kompetent ausgeführte „Uffträge“.

...dem **Bundesministerium für Bildung und Forschung** für die finanzielle Unterstützung des Projektes „Regeneration der Beweglichkeit durch neuartige Therapeutika in der Arthritistherapie“, BMBF-Förderkennzeichen: 0313857A.

... **meinen Mädels** und den Kolleginnen und Kollegen aus der **Bären Apotheke** für zahlreiche schöne Stunden sowie Ablenkung vom Uni- und Promotionsalltag, wodurch ich immer wieder gut gelaunt und frisch motiviert weiter arbeiten konnte.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern **Helga** und **Klaus Bracht**, die mir das Studium und die Promotion ermöglicht, mich in allen Belangen unterstützt und motiviert haben und meinem Bruder **Tobias. Daniel** gilt mein ganz herzlicher Dank für die liebevolle Unterstützung, die schöne gemeinsame Zeit und alles was noch vor uns liegt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in der folgenden Form veröffentlicht oder vorgestellt:

### **Publikation**

Bracht, C., Hauser, D., Schattel, V., Laufer, S. Synthesis and biological testing of novel *N*-aminoimidazole based p38 $\alpha$  MAP kinase inhibitors, *Chem. Med. Chem.*, in press.

### **Poster**

Bracht, C., Albrecht, W., Unger, A., Laufer, S., Hauser, D. Scaffold hopping between imidazole and pyridine – synthesis and biological evaluation of novel p38 MAP kinase inhibitors, 2008 (Drugs Future 2008, 33, (Suppl. A): Abstract des auf dem *XXth International Symposium on Medicinal Chemistry* in Wien präsentierten Posters)

Hauser, D., Unger, A., Stegmüller, T., Ziegler, K., Bracht, C., Bühler, S., Selig, R., Albrecht, W., Laufer, S. Synthesis and biological evaluation of 2 acylamino-pyridin-4-yl imidazoles as p38 MAP kinase inhibitors, 2008 (Drugs Future 2008, 33, (Suppl. A): Abstract des auf dem *XXth International Symposium on Medicinal Chemistry* in Wien präsentierten Posters)

Bracht, C., Albrecht, W., Unger, A., Laufer, S., Hauser, D. Residue hopping between imidazole and pyridine to obtain novel p38 MAP kinase inhibitors, 2009 (Abstract des auf der *DPhG-Jahrestagung* in Jena präsentierten Posters)

Mayer, C., Unger A., Hauser, D., Bracht, C., Albrecht, W., Laufer, S. Investigation of the in-vitro metabolism of the p38 MAP kinase inhibitor Pamapimod using liver tissue fractions and tandem mass spectrometry, 2009 (Abstract des auf der *DPhG-Jahrestagung* in Jena präsentierten Posters)



# INHALTSVERZEICHNIS

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>EINLEITUNG</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Proteinkinasen als Arzneistofftargets.....   | 1         |
| 1.2      | Die MAP Kinase Familie .....   | 3         |
| 1.2.1    | Die p38 MAP Kinase.....  | 5         |
| 1.2.2    | JNK.....   | 9         |
| 1.2.3    | ERK1/2.....  | 10        |
| 1.3      | Inhibitoren der p38 MAP Kinase .....   | 11        |
| 1.3.1    | Die Entwicklung der p38 MAP Kinase Inhibitoren als Target der Anti-Zytokin-Therapie .....  | 11        |
| 1.3.2    | MAP Kinase Inhibitoren in der klinischen Entwicklung .....   | 12        |
| <b>2</b> | <b>AUFGABENSTELLUNG</b> .....  | <b>28</b> |
| 2.1      | Teil 1: .....  | 29        |
| 2.2      | Teil 2 .....   | 30        |
| 2.3      | Teil 3 .....   | 32        |
| 2.4      | Teil 4 .....   | 33        |
| <b>3</b> | <b>CHEMIE</b> .....  | <b>34</b> |
| 3.1      | 4-Fluorphenyl-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3 <i>H</i> -imidazol-pyridinylacetamide .....   | 34        |
| 3.1.1    | Synthese des $\alpha$ -Hydroxyiminoketons.....   | 36        |
| 3.1.2    | Synthese der Triazinane .....  | 37        |
| 3.1.3    | Synthese der Imidazol- <i>N</i> -Oxide .....   | 38        |
| 3.1.4    | Synthese der Imidazol-2-thione .....   | 39        |
| 3.1.5    | Synthese der Methylthioether .....   | 40        |
| 3.1.6    | Darstellung von 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanylimidazol-1-yl]-propan-/butan-/pentansäure .....                                    | 42        |
| 3.1.7    | Nucleophile Substitution der Hydroxygruppe von Hydroxy-alkyl-pyridinylimidazolen durch Halogenide .....  | 46        |
| 3.2      | {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkylamine .....   | 50        |
| 3.2.1    | Darstellung des 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazols .....  | 51        |
| 3.2.2    | Nucleophile aromatische Substitution des 2-Fluor-Pyridins.....   | 53        |
| 3.2.3    | Buchwald-Hartwig Reaktion zur Synthese von <i>N,N</i> -Diethyl-3-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propanamid ..... | 57        |
| 3.3      | Sulfoxide .....  | 61        |
| 3.4      | <i>N</i> -Aminoimidazole.....  | 63        |
| 3.4.1    | Darstellung der <i>N</i> -Aminopyridinylimidazole über die in Kapitel 3.1 beschriebene regioselektive Synthese für tetrasubstituierte Imidazole .....                  | 64        |
| 3.4.2    | Aminierung.....  | 65        |
| 3.4.3    | Aufbau des <i>N</i> -Aminoimidazols über Kondensation eines Bromketons mit Kaliumrhodanid und Acylhydraziden.....  | 66        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 3.4.4    | Synthese der- <i>N</i> -[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-midazol-1-yl]-acylamide .....         | 71         |
| 3.4.5    | Synthese der Referenzstrukturen .....  | 77         |
| 3.5      | Pamapimod und sein Monocarbonsäuremetabolit.....   | 80         |
| 3.5.1    | Pamapimod-Synthese.....  | 80         |
| 3.5.2    | Synthese von 3-Aminopentan-1,5-diol .....  | 81         |
| 3.5.3    | Synthese des Carbonsäuremetaboliten .....  | 83         |
| <b>4</b> | <b>DISKUSSION DER BIOLOGISCHEN UND COMPUTERGESTÜTZTEN ERGEBNISSE .....</b>                                       | <b>90</b>  |
| 4.1      | Biologische Testverfahren.....   | 90         |
| 4.1.1    | p38 MAP Kinase Assay.....  | 90         |
| 4.1.2    | Hemmung der Zytokinfreisetzung in humanem Vollblut.....  | 93         |
| 4.1.3    | JNK3 .....   | 96         |
| 4.2      | Biologische und computergestützte Ergebnisse .....   | 97         |
| 4.2.1    | Ausgangsposition .....   | 97         |
| 4.2.2    | <i>N</i> -{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide..... | 100        |
| 4.2.3    | 2-Alkyl-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl]-pyridine.....                           | 112        |
| 4.2.4    | Sulfoxide .....  | 117        |
| 4.2.5    | Vergleich tri-und tetrasubstituierter Imidazolderivate .....   | 118        |
| 4.2.6    | <i>N</i> -Aminoimidazole .....   | 121        |
| 4.2.7    | Pamapimod und sein Monocarbonsäuremetabolit.....   | 128        |
| <b>5</b> | <b>PHYSIKOCHEMISCHE EIGENSCHAFTEN .....</b>  | <b>129</b> |
| 5.1      | Lipophilie – der Oktanol-Wasser-Koeffizient .....  | 129        |
| 5.1.1    | Berechnung der Lipophilie .....  | 130        |
| 5.2      | Phospholipophilie - Immobilized Artificial Membrane Chromatographie .....  | 131        |
| 5.2.1    | Versuchsdurchführung .....   | 131        |
| 5.2.2    | Bestimmung des Kapazitätsfaktors $\log k'_{IAM}$ .....   | 132        |
| 5.2.3    | Überprüfung der Säulenstabilität.....  | 133        |
| 5.2.4    | Untersuchte Substanzklassen.....   | 135        |
| 5.2.5    | Ergebnisse und Diskussion der $\log k'_{IAM}$ -Koeffizienten .....   | 136        |
| 5.3      | Übersicht über die physikochemischen Parameter .....   | 138        |
| 5.3.1    | Diskussion der $c \log P$ und $\log k'_{IAM}$ -Daten .....   | 142        |
| 5.4      | Fazit .....  | 147        |
| <b>6</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>   | <b>148</b> |
| 6.1      | Chemie.....  | 148        |
| 6.2      | Biologische Ergebnisse.....  | 153        |
| 6.3      | 156  |            |
| 6.4      | Physikochemische Ergebnisse .....  | 157        |
| <b>7</b> | <b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>  | <b>158</b> |
| 7.1      | Material, Geräte und Methoden .....  | 158        |

---

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 7.1.1    | HPLC-Methoden .....  | 159        |
| 7.1.2    | HPLC-MS-Methoden.....  | 161        |
| 7.1.3    | GC-MS-Methoden.....  | 162        |
| 7.1.4    | Docking .....  | 163        |
| 7.2      | Benötigte Lösungen .....   | 164        |
| 7.3      | Synthese .....   | 165        |
| 7.3.1    | Arbeitsvorschriften .....  | 165        |
| 7.3.2    | Synthese der in Kapitel 3.1.2 beschrieben Triazinane .....   | 167        |
| 7.3.3    | Synthese der in Kapitel 3.1.3 beschriebenen N-Oxide .....  | 172        |
| 7.3.4    | Synthese der in Kapitel 3.1.4 beschriebenen Imidazol-2-thione.....   | 186        |
| 7.3.5    | Synthese der in Kapitel 3.1.5 beschriebenen Methylthioether .....  | 200        |
| 7.3.6    | Synthese der in Kapitel 3.1.6 beschriebenen Verbindungen .....   | 219        |
| 7.3.7    | Synthese der in Kapitel 3.1.7 beschriebenen Halogenverbindungen .....  | 221        |
| 7.3.8    | {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine (Kapitel 3.2)..... | 226        |
| 7.3.9    | In Kapitel 3.2.3 hergestellten Verbindungen .....  | 238        |
| 7.3.10   | Synthese der in Kapitel 3.3 beschriebenen Sulfoxide.....   | 241        |
| 7.3.11   | Synthese der in Kapitel 3.4 beschriebenen N-Aminopyridinylimidazole .....                                      | 244        |
| 7.3.12   | Synthese der in Kapitel 3.4.5 beschriebenen Referenzsubstanzen .....   | 265        |
| 7.3.13   | Synthese von Pamapimod und seinem Monocarbonsäuremetaboliten (Kapitel 3.5).....                                | 272        |
| <b>8</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>  | <b>282</b> |
| <b>9</b> | <b>VERZEICHNIS ALLER TESTVERBINDUNGEN.....</b>   | <b>294</b> |

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|                 |   |
|-----------------|---|
| 4-NPP           | 4-Nitrophenolphosphat   |
| ACN             | Acetonitril   |
| ATF-2           | aktivierender Transkriptionsfaktor-2                          |
| ATP             | Adenosin-5'-triphosphat                                       |
| BINAP           | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl                   |
| CDI             | <i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol                               |
| CYP450          | hepatisches Cytochrom P450 System                             |
| CO <sub>2</sub> | Kohlenstoffdioxid   |
| COPD            | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung                        |
| DAST            | Diethylaminoschwefeltrifluorid                                |
| DAD             | Dioden Array Detector   |
| DCM             | Dichlormethan   |
| DMF             | Dimethylformamid  |
| DMSO            | Dimethylsulfoxid  |
| DTT             | Dithiothreitol  |
| ELISA           | Enzyme-linked immunosorbant Assay                             |
| ERK             | extrazellulär signal-regulierte Kinase                        |
| EtOAc           | Ethylacetat   |
| EtOH            | Ethanol   |
| GM-CSF          | Granulozyten und Makrophagen Kolonie stimlierender Faktor     |
| HBr             | Hydrobromid-Salz oder Bromwasserstoffsäure                    |
| HCl             | Hydrochlorid-Salz oder Salzsäure                              |
| HPLC            | Hochleistungsflüssigkeitschromatographie                      |
| IAM             | immobilized artificial membrane                               |
| JNK             | c-Jun N-terminale Kinase                                      |
| LC-MS           | Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie gekoppelt |

---

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| LPS                                | Lipopolysaccharid(e)                        |
| MAPK                               | Mitogen aktivierte Proteinkinase            |
| MAPKAPK                            | MAPK aktivierte Protein Kinase              |
| MAPKK                              | MAPK Kinase                                 |
| MAPKKK                             | MAPK Kinase Kinase                          |
| MCP-1                              | Monozyten-Chemoattractant Protein-1         |
| MeOH                               | Methanol                                    |
| MeOD                               | deuteriertes Methanol                       |
| MIP                                | Makrophagen inflammatorisches Protein       |
| MKK                                | MAPK Kinase                                 |
| MS                                 | Massenspektrometrie                         |
| MMP                                | Metallo-Matrix-Protease                     |
| NaH                                | Natriumhydrid                               |
| NaHMDS                             | Natriumhexamethyldisilazan                  |
| NaOtBu                             | Natrium <i>tert</i> -Butanolat              |
| NF- $\kappa$ B                     | nuclear factor kappa B                      |
| NMP                                | N-Methyl-2-pyrrolidon                       |
| NMR                                | Kernspinresonanz                            |
| NSB                                | nicht spezifische Bindung                   |
| Pd/C                               | Palladium auf Kohle                         |
| Pd(OH) <sub>2</sub> /C             | Palladiumhydroxid auf Kohle                 |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium       |
| PPh <sub>3</sub>                   | Triphenylphosphin                           |
| ppm                                | parts per million                           |
| POBr <sub>3</sub>                  | Phosphorylbromid                            |
| PE                                 | Petrolether                                 |
| RA                                 | Rheumtoide Arthritis                        |
| RANKL                              | receptor activator of NF- $\kappa$ B-Ligand |

|          |  |
|----------|--|
| RT       | Raumtemperatur   |
| TAB1     | transforming growth factor- $\beta$ -activated protein kinase 1(TAK)-binding protein |
| TBDMS    | <i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl   |
| TBDMS-Cl | <i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl-Chlorid   |
| THF      | Tetrahydrofuran  |
| $t_0$    | Totzeit  |
| $t_R$    | Retentionszeit   |
| TSIM     | Trimethylsilylanyl-1 <i>H</i> -imidazol  |
| UV       | ultraviolett   |
| VCAM     | vaskuäres zelluläres Adhäsionsmolekül  |
| VEGF     | vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor   |

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 PROTEINKINASEN ALS ARZNEISTOFFTARGETS

Viele Aspekte der Signaltransduktion werden reversibel durch Proteinkinasen reguliert<sup>[1;2]</sup>. Kinasen sind ATP-abhängige Phosphotransferasen, die eine einzelne Phosphatgruppe aus der  $\gamma$ -Position ihres Cosubstrats ATP auf Hydroxylgruppen von Serin, Threonin und Tyrosin übertragen. Man unterscheidet Serin/Threonin-, Tyrosin- und dualspezifische Kinasen. Für den Transfer und als Unterstützung zur ATP-Bindung benötigen sie ein zweiwertiges Metallkation, normalerweise  $Mg^{2+}$ <sup>[3]</sup>. Durch die Phosphorylierung dienen sie als Schaltstellen für eine Reihe nachfolgender Aktionen, die durch nachgeschaltete Enzyme oder Transkriptionsfaktoren vermittelt werden. Phosphatasen entfernen die Phosphatgruppen, wodurch die Enzymaktivität beendet wird<sup>[4]</sup>. Gestörte Phosphorylierungsmechanismen sind im Rahmen von Tumor- und Autoimmunerkrankungen sowie dem metabolischen Syndrom bekannt. Aber die Behandlung der Erkrankungen mit Proteinkinase- und Phosphataseinhibitoren wurde erst in den letzten 20 Jahren realistisch<sup>[1;2]</sup>. Die meisten bisher entwickelten Kinaseinhibitoren binden an die hochkonservierte ATP-Bindungsstelle. Obwohl dies Selektivitätsprobleme nach sich ziehen kann, sind mittlerweile selektive und potente Hemmstoffe bekannt und diverse Strategien zur Entwicklung weiterer werden verfolgt<sup>[5]</sup>.

Das humane Genom kodiert 518 Proteinkinasen, dies entspricht ~1,7 % aller menschlichen Gene. Berücksichtigt man mögliche Splice-Varianten so erhält man ungefähr 2500 im menschlichen Genom verschlüsselte Kinasen<sup>[6]</sup>. 24 % des ~30.000 Gene umfassenden „Druggable Genome“ codiert für Proteinkinasen<sup>[7]</sup>. Als „Druggable Genome“ versteht man den Teil des menschlichen Genoms, der für potentielle Angriffspunkte von Arzneistoffmolekülen codiert. Das heißt, das Gen muss für eine Krankheit codieren und durch kleine Moleküle angreifbar sein.

Bisher wurden 244 der Kinase-Gene mit Krankheiten in Verbindung gebracht<sup>[8]</sup>. Neben Imatinib (Glivec®) und Gefitinib (Iressa®), die zur Behandlung von Tumorerkrankungen erfolgreich auf den Markt gebracht wurden, sind nur acht weitere Arzneistoffe auf dem Markt, die diese Enzyme adressieren. Dagegen existieren mehr als 1000 zugelassene Arzneistoffe gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, welche 15 % des „Druggable Genome“ ausmachen<sup>[6,9]</sup> (Abbildung 1-1).

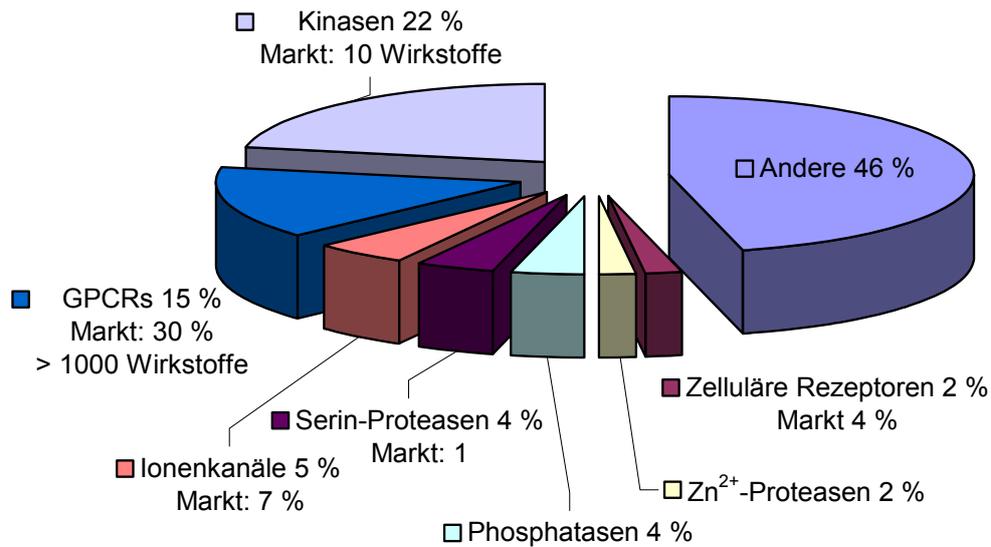


Abbildung 1-1: Anteile der Proteine "Druggable Genome" am Markt<sup>[6]</sup>

## 1.2 DIE MAP KINASE FAMILIE

Die Familien der Mitogen aktivierten Protein (MAP) Kinasen zählen zu den wichtigsten signalregulierenden Enzymen und sind in zahlreiche zelluläre Prozesse involviert. Zu diesen gehören Phasen des Zellzyklus wie Embryogenese, Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Zelltod sowie kurzfristige Veränderungen wie Homöostase und akute hormonelle Antworten<sup>[10]</sup>.

Obwohl jede MAP Kinase (MAPK) einzigartige Charakteristiken aufweist, haben sie einige Gemeinsamkeiten: Der MAPK-Signalweg ist bei allen Mitgliedern der MAPK-Familie ähnlich und setzt sich typischerweise aus einer hochkonservierten MAPK-Kaskade zusammen (Abbildung 1-2).

Bisher sind fünf MAP Kinase Familien bekannt:

- die extrazellulär signal-regulierte Kinase 1/2 (ERK1/2)
- die c-Jun N-terminale Kinase (JNK) 1,2 und 3
- die p38 MAP Kinase, Isoformen  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$
- die ERK3 und ERK4 und
- die ERK5<sup>[10]</sup>.

Sie sind zu ~60-70 % homolog und unterscheiden sich in der Aminosäuresequenz (Tabelle 1-1), der Größe der Aktivierungsschleife und in der Aktivierung durch unterschiedliche Stimuli<sup>[11;12]</sup>. Jede MAP Kinase Subfamilie besteht aus mehreren Isoformen und Mitgliedern mit sich unterscheidenden Funktionen. Die ERKs werden im Allgemeinen durch mitogenetische und proliferative Stimuli aktiviert, während die JNKs und p38 MAP Kinasen auf Zellstress wie mechanische Belastung durch Druck oder Scherkräfte, UV-Licht, Hitze, osmotischen Schock und inflammatorische Zytokine reagieren<sup>[13]</sup>.

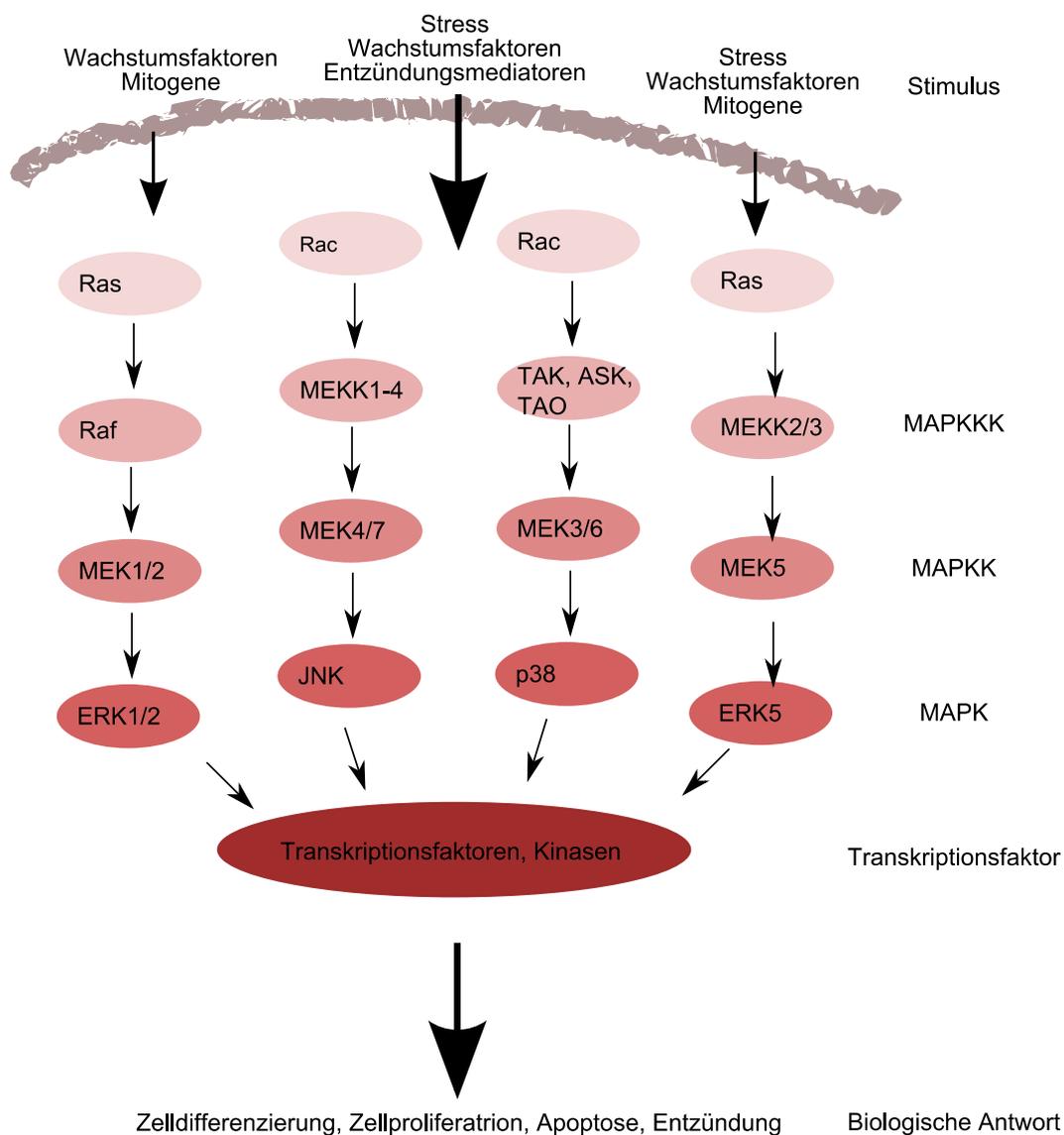


Abbildung 1-2: Übersicht über die MAP Kinase Signaltransduktionswege

Tabelle 1-1: Übersicht der p38 MAPK Isoformen

| MAP Kinase   | ATP-Bindungsstelle          | Phosphorylierungsstelle |
|--------------|-----------------------------|-------------------------|
| p38 $\alpha$ | Thr106-His107-Leu108-Met109 | Thr180-Gly181-Tyr182    |
| p38 $\beta$  | Thr106-Thr107-Leu108-Met109 |                         |
| p38 $\gamma$ | Met109-Pro110-Phe111-Met112 | Thr183-Gly184-Tyr185    |

| MAP Kinase   | ATP-Bindungsstelle          | Phosphorylierungsstelle |
|--------------|-----------------------------|-------------------------|
| p38 $\delta$ | Met107-Pro108-Phe109-Met110 |                         |
| JNK1/2       | Met108-Glu109-Leu110-Met111 | Thr183-Gly184-Tyr185    |
| JNK3         | Met146-Glu147-Leu148-Met149 | Thr221-Pro222-Tyr223    |
| ERK1         | Gln122-Asp123-Leu124-Met125 | Thr202-Glu203-Tyr204    |
| ERK2         | Gln103-Asp104-Leu105-Met106 | Thr183-Glu183-Tyr185    |

### 1.2.1 Die p38 MAP Kinase

Die p38 Isoformen  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  werden als separate Gene codiert und in verschiedenen Geweben sowie Zellen des Immunsystems unterschiedlich exprimiert. p38 $\beta$ , p38 $\gamma$  und p38 $\delta$  sind zu 75 %, 62 % bzw. 64 % homolog zur p38 $\alpha$ . Unterschiede in Aktivierung, Regulation, Hemmung, Substratspezifität und Funktion unterliegen den unterschiedlichen gewebeabhängigen Expressionsmustern<sup>[14;15]</sup>. p38 $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\delta$  werden weit verbreitet, die Isoform  $\gamma$  nur in der Skelettmuskulatur exprimiert<sup>[10;16;17]</sup>. In Entzündungszellen ist die p38 $\alpha$  Isoform die hauptsächlich aktive Form. Belegt wurde dies in zahlreichen Studien mit der Gruppe der Pyridinylimidazole<sup>[13;14;16;18]</sup>. Die Rolle der Isoformen p38 $\beta$ , p38 $\gamma$  und p38 $\delta$  ist noch nicht vollständig verstanden. Jedoch sollten p38  $\gamma$  und  $\delta$  nicht an der Biosynthese von Freisetzung proinflammatorischer Zytokine beteiligt sein<sup>[14]</sup>.

#### 1.2.1.1 Die Aktivierung und Funktion der p38 MAP Kinase

Die p38 Kinasekaskade wird durch Stressoren wie mechanische Belastung, osmotischen oder chemischen Schock, UV-Licht, Tumor Nekrose Faktor (TNF)- $\alpha$  und Interleukin (IL)-1 $\beta$ , Endotoxine, Zigarettenrauch sowie Wachstumsfaktoren und costimulierende Moleküle aktiviert. Die ersten Kinasen der Signalkaskade sind die MAP Kinase Kinasen (MAPKKK). Diese sind über kleine GTPasen der Rho-Familie (Ras, Rac, Rho, Cdc42) mit Plasmamembranrezeptoren verbunden. Durch Interaktion mit den kleinen GTPasen werden sie phosphoryliert und aktivieren die MAPKK (MAP Kinase Kinase) MKK3 oder MKK6. Erstere wird primär durch Zytokine, letztere durch osmotischen Stress aktiviert<sup>[19]</sup>. MAPKK sind dual-spezifische Kinasen. Sie phosphorylieren Thr180 und Tyr182 im TGY-Motiv der Aktivierungsschleife und aktivieren somit die p38 MAPK.

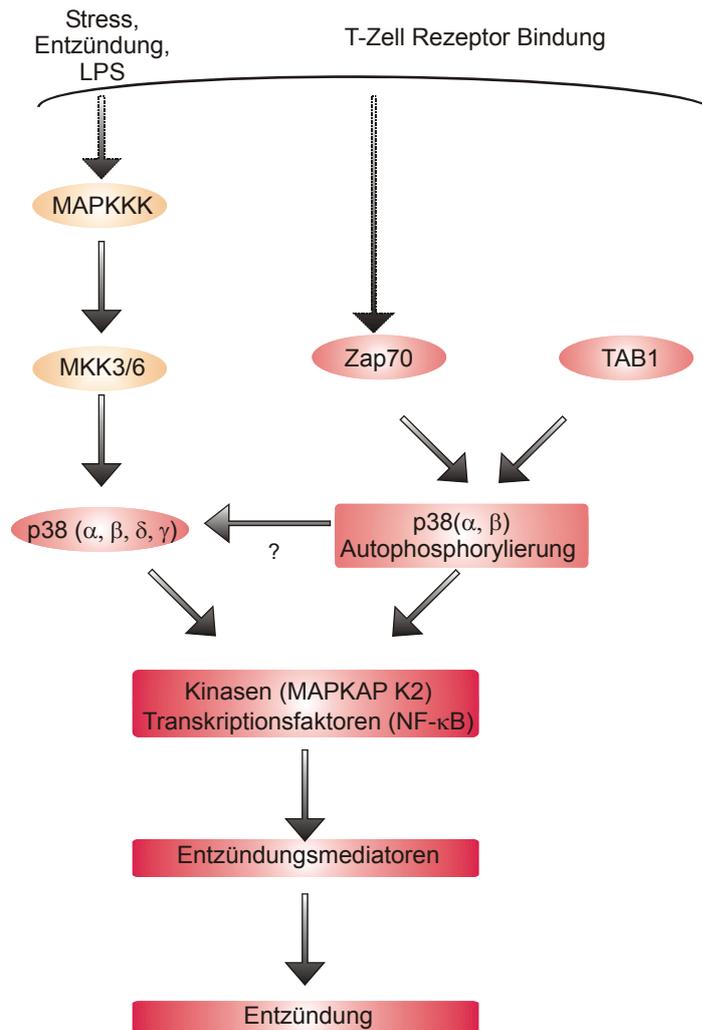


Abbildung 1-3: Klassische und alternative MAPKK-unabhängige Aktivierung der p38 MAPK

Mittlerweile sind zwei weitere Aktivierungswege bekannt, die nicht mit der klassischen MAPK Signalkaskade interferieren und zu einer Autophosphorylierung von p38 $\alpha$  und p38 $\beta$  führen (Abbildung 1-3)<sup>[14;20]</sup>. Die p38 $\alpha$  MAPK kann durch spezifische Interaktion mit TAB1 (transforming growth factor- $\beta$ -activated protein kinase 1(TAK)-binding protein)<sup>[14;21;22]</sup>, p38 $\alpha$  und p38 $\beta$  in T-Zellen über ZAP-70 ( $\zeta$ -chain associated protein kinase of 70 kDa) aktiviert werden.

Die aktive p38 MAPK bindet das Co-Substrat ATP an der ATP-Bindungsstelle, um  $\gamma$ -Phosphat auf Ser und Thr der nachgeordneten Substrate zu übertragen<sup>[23]</sup>. Zu diesen gehören Kinasen wie MAPK aktivierte Protein Kinase (MAPKAPK)-2, 3, 5<sup>[10;24]</sup> und Transkriptionsfaktoren wie ATF-2 (aktivierender Transkriptionsfaktor-2) und NF- $\kappa$ B (nuclearer Faktor kappa B)<sup>[14;23]</sup>.

Die aktivierte p38 MAP Kinase spielt eine Schlüsselrolle im Entzündungsgeschehen (Abbildung 1-4).

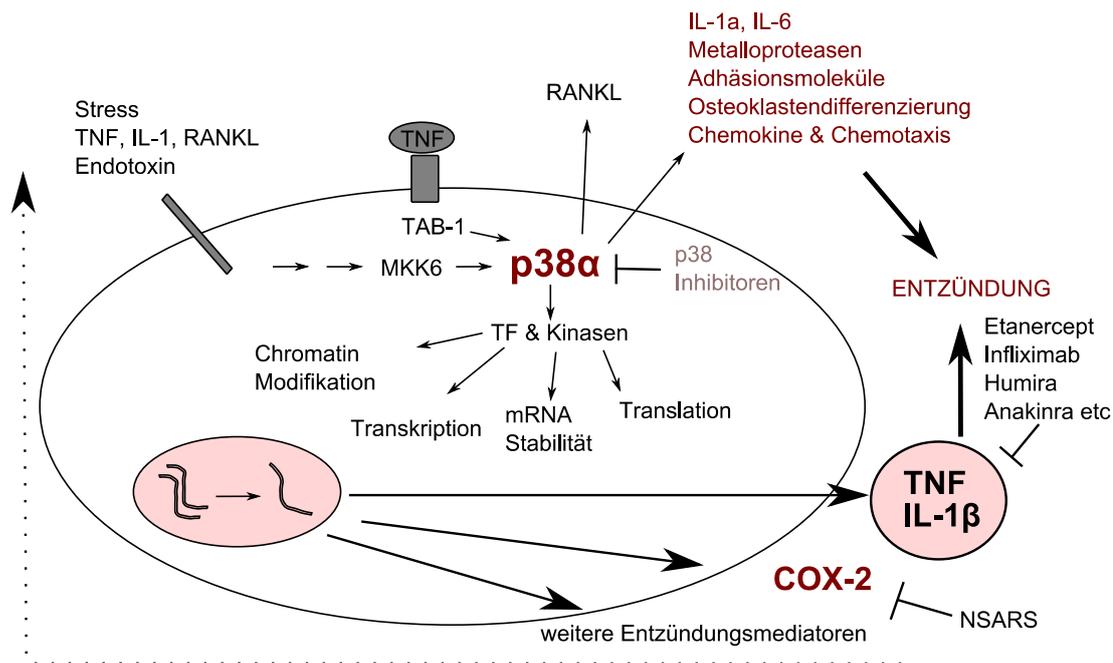


Abbildung 1-4: Die Rolle der p38α bei Entzündungen: p38α reguliert die Produktion von Schlüsselmediatoren wie TNF-α, IL-1 und COX-2 und wird zusätzlich durch proentzündliche Zytokine wie TNF-α, IL-1β und RANKL aktiviert.

Sie reguliert die Produktion von Entzündungsmediatoren sowohl auf transkriptioneller, posttranskriptioneller und translationaler Ebene. Zu den wichtigsten durch die p38 MAPK regulierten Proteinen gehören TNF-α, IL-1 und die Cyclooxygenase (COX)-2. Die p38 MAPK reguliert nicht nur die Expression inflammatorischer Moleküle, sie wird auch signifikant durch inflammatorische Zytokine wie TNF-α, IL-1β und RANKL aktiviert und greift in die zellulären Antworten dieser Substanzen ein<sup>[13;14;16;25]</sup>.

Des Weiteren spielt die p38 MAP Kinase eine regulatorische Rolle in der Proliferation und Differenzierung von Zellen des Immunsystems<sup>[13;14;16;25]</sup> (Tabelle 1-2).

Tabelle 1-2: Rolle der p38 MAPK bei der Zellproliferation und Differenzierung in Immunzellen

| Immunzellen               | Funktion der p38   |
|---------------------------|--|
| CD4 <sup>+</sup> T-Zellen | Differenzierung von TH1-Helferzellen und Produktion von Interferon-γ (IFN-γ) |
| CD8 <sup>+</sup> T-Zellen | IFN-γ Produktion und Aktivierungs-induzierter Zelltod                        |
| B-Zellen                  | CD40-induzierte Genexpression und Proliferation                              |

### 1.2.1.2 Die Inaktivierung der p38 MAPK

Zur Inaktivierung der p38 MAPK reicht eine einfache Dephosphorylierung von Thr180 oder Tyr182 aus. Dies kann durch Tyrosin-spezifische MAPK-Phosphatasen wie Phosphotyrosin-Phosphatase Typ 2A oder Tyrosin- und Threonin-dualspezifische Phosphatasen wie MKP1 vermittelt werden. Die MAPK-Kaskade kann als negativen Feedback-Mechanismus die Phosphatase-Gentranskription induzieren<sup>[13;26]</sup>.

Ein weiterer Mechanismus zur Inaktivierung der p38 MAP Kinase wird über growth arrest und DNA damage-inducible genes 45 (GADD45 $\alpha$ )-Proteine induziert<sup>[26]</sup>.

### 1.2.1.3 Die Topologie der p38 $\alpha$ MAPK

Die Struktur der phosphorylierten und unphosphorylierten p38 $\alpha$  MAP Kinase wurde in zahlreichen kristallographischen<sup>[11;12;27]</sup>, biochemischen<sup>[28]</sup> und mutativen<sup>[29]</sup> Untersuchungen aufgeklärt. Wie die anderen Enzyme der MAP Kinase Familie besteht die p38 $\alpha$  aus zwei Domänen, welche durch einen tiefen Tunnel voneinander getrennt vorliegen und über eine Gelenkregion miteinander verbunden sind (Abbildung 1-5).

Die Gelenkregion ermöglicht es den Domänen, sich auseinanderzudrehen und umgesetztes Substrat freizugeben. Der Tunnel bildet die katalytische Tasche, in welcher ATP und Substrat binden können. Die N-terminale Domäne besteht vorwiegend aus fünfsträngigen  $\beta$ -Faltblattstrukturen und zwei  $\alpha$ -Helices und bildet die Bindungstasche für den Adeninring des ATP. Die C-terminale Domäne besteht primär aus  $\alpha$ -Helices und vier kurzen  $\beta$ -Faltblattstrukturen. Sie enthält die katalytische Base, eine Magnesium-Bindestelle und auf der Oberfläche die Phosphorylierungsschleife mit dem Thr-X-Tyr Motiv. Unter anderem in den Bereichen der ATP-Bindungsstelle und Phosphorylierungsstelle unterscheiden sich die Isoformen der p38, JNK und ERK<sup>[12;30]</sup> (Tabelle 1-1). Durch Phosphorylierung am Thr-Gly-Tyr (TGY) Motiv kommt es zu einer Konformationsänderung der Aktivierungsschleife, so dass die Substratbindungstasche frei vorliegt und die katalytischen Reste in funktionsfähiger Weise ausgerichtet werden<sup>[23]</sup>.

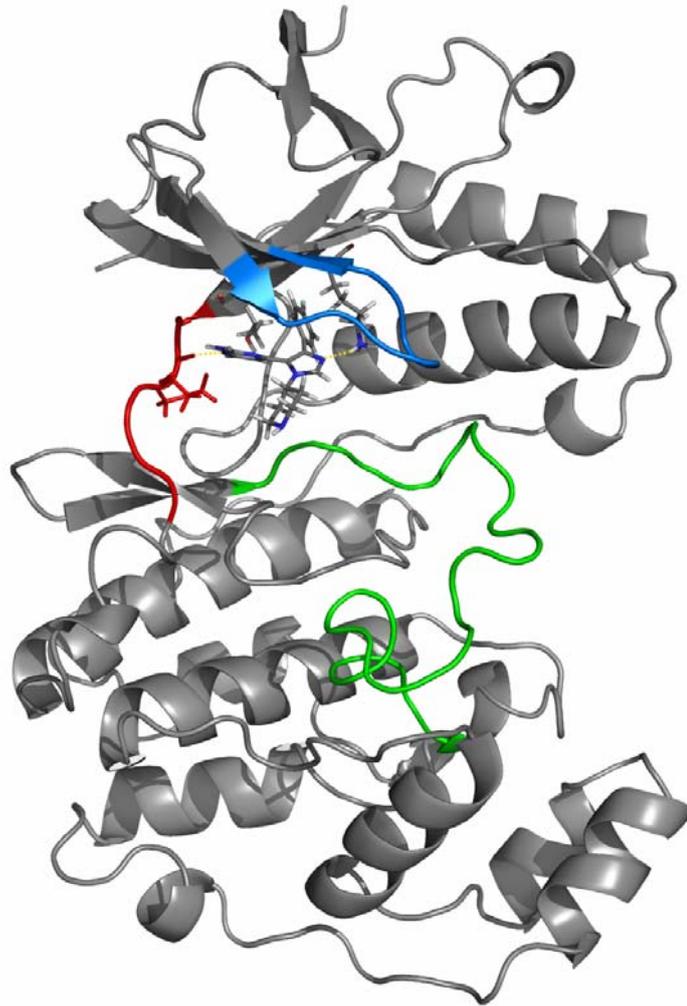


Abbildung 1-5: Die Abbildung zeigt die schematische Darstellung der p38 MAP Kinase. Als Vorlage diente die Kristallstruktur 1BL7.pdb<sup>[31]</sup>

### 1.2.2 JNK

Die JNK-Familie ist eine durch Zytokine, Wachstumsfaktoren, Schadstoffe und Onkogene aktivierte MAPK-Familie. Sie aktiviert Mitglieder der Aktivator Protein-1 (AP-1) Familie und weitere Regulatoren, die veränderte Genexpression, zelluläres Leben, Zelltod und Proliferation regeln (wie Bcl2 und den Tumorsuppressor p53)<sup>[32-34]</sup>. In Säugtieren und Menschen sind drei auf separaten Genen kodierte Enzyme bekannt: Die ubiquitär exprimierte JNK1 und 2 und die primär in zentralem Nervensystem, Herzen und Hoden exprimierte JNK3<sup>[33]</sup>. Aus diesen werden durch unterschiedliche Splicingvarianten 10 Isoformen exprimiert<sup>[35]</sup>.

Die Hemmung der durch JNK vermittelten AP-1 Aktivierung ist ein weitere antiinflammatorischer Ansatz<sup>[34]</sup>. JNK3-selektive Inhibitoren können außerdem für die Behandlung von Schlafanfall, Alzheimer sowie Parkinson nützlich sein, wie Studien mit JNK3-Knock-out-Mäusen gezeichnet haben<sup>[36;37]</sup>.

### **1.2.3 ERK1/2**

ERK1/2 werden in unterschiedlichem Ausmaß in allen Geweben exprimiert<sup>[38]</sup>. Ihre Signaltransduktions-Kaskade wird durch Stressoren (Wachstumsfaktoren, Serum und Phorbol ester, Liganden von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, Zytokine, osmotischen Schock und mikotubuläre Disorganisation) aktiviert<sup>[10]</sup> und läuft Ras/Raf (MAPKKK)-vermittelt ab<sup>[39]</sup> (Abbildung 1-2).

Die MAPK aktiviert im Zellkern Transkriptionsfaktoren und reguliert Genexpression und zelluläre Prozesse wie die Proliferation, Zelltransformation und Differenzierung<sup>[39]</sup>. Dieser Signalweg ist in etwa 30 % der Tumoren überaktiviert. Mutationen in Ras treten in fast 15-30 % der Tumore auf, Mutationen in B-Raf in etwa 7 %<sup>[40]</sup>. Daher stellt die Ras-Raf-Signalkaskade ein interessantes Target in der Tumorthherapie dar.

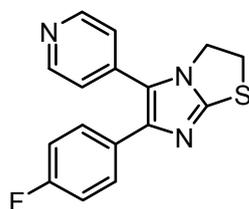
## 1.3 INHIBITOREN DER P38 MAP KINASE

### 1.3.1 Die Entwicklung der p38 MAP Kinase Inhibitoren als Target der Anti-Zytokin-Therapie

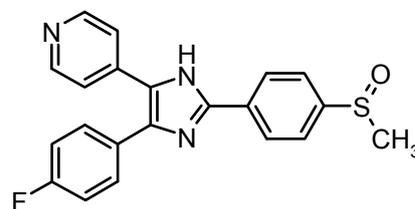
Schon seit den 1960-er Jahren waren antientzündliche Wirkungen bestimmter Imidazole in Arthritismodellen von Interesse. Dabei handelte es sich um Immunmodulatoren mit unbekanntem Wirkmechanismus und COX/LOX-Inhibitoren.

Unabhängig davon wurde in den frühen 70-er Jahren Pionierarbeit im Bereich der Anti-Zytokin-Therapie geleistet durch die Entdeckung, dass Zytokine Autoimmunerkrankungen auslösen können<sup>[41]</sup>. In den darauffolgenden Jahren wurden erste klinische Tests mit TNF- $\alpha$ -Antikörpern an Patienten mit akuter Rheumatoider Arthritis (RA) durchgeführt, in denen eine signifikante Reduktion der Gelenkschmerzen, Entzündung und Ödemen erreicht wurde<sup>[42]</sup>. Später konnte gezeigt werden, dass die Expression von aus Synoviozyten von Rheumapatienten isolierten proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8 und GM-CSF) durch einen TNF- $\alpha$  blockierenden Antikörper gehemmt wird<sup>[43]</sup>.

Ende der 1980er Jahre wurde von Smith Kline and French festgestellt, dass die Produktion von IL-1 und TNF- $\alpha$  durch die Verbindung SK&F 86002 gehemmt wird, ohne den molekularen Wirkmechanismus zu kennen<sup>[44]</sup>. Die Substanz stammte zwar aus der COX/LOX-Forschung, hemmt diese allerdings nicht. 1994 wurde die p38 MAP Kinase als molekulares Target entdeckt<sup>[18]</sup>. Ausgehend von SK&F 86002 wurde der selektive p38 MAPK Inhibitor SB 203580 entwickelt, der als Prototyp für die Entwicklung einer Reihe weiterer Inhibitoren diente und einen wesentlichen Beitrag dazu leistete, die Rolle der p38 MAPK im Immunsystem und Entzündungsgeschehen aufzuklären<sup>[24]</sup>.



**SK&F 86002**



**SB 203580**

Abbildung 1-6: Prototypen der p38 MAP Kinase Inhibitoren

Die Entdeckung der p38 MAP Kinase und die Publikation der Pyridinylimidazole als Inhibitoren verursachte in der Pharmazeutischen Industrie eine intensive Suche nach

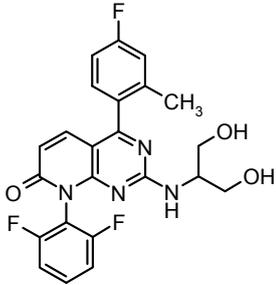
potenten, selektiven, effektiven und sicheren p38 $\alpha$  Hemmstoffen<sup>[45]</sup>. Ziel war stets durch die Hemmung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF- $\alpha$  eine Linderung der Entzündung in Autoimmunerkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis, Morbus Crohn oder Psoriasis zu erlangen.

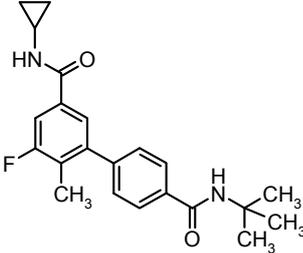
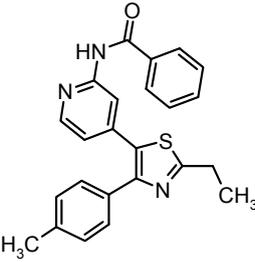
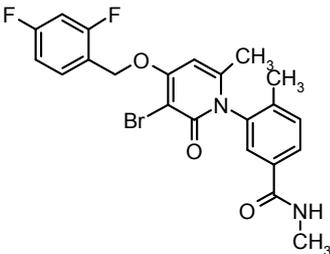
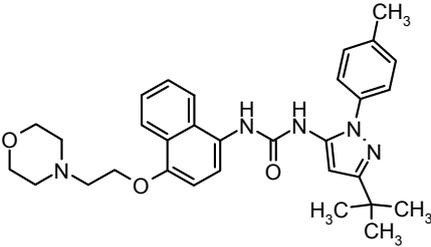
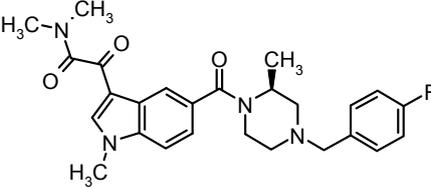
Die erfolgreiche Markteinführung der sogenannten „Biologicals“ in den letzten 10 Jahren hat diesen Ansatz bestätigt. „Biologicals“ sind rekombinante therapeutische Proteine wie Antikörper und Rezeptorantagonisten, die sich gegen inflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 richten und diese neutralisieren. Sie haben in der Therapie von Autoimmunerkrankungen wie der RA einen Paradigmenwechsel herbeigeführt. Allerdings hat sich herausgestellt, dass ein Teil der Patienten nicht auf die anti-TNF-Therapie anspricht oder unter erheblichen Nebenwirkungen wie Immunsuppression leidet, welche zum Abbruch der Therapie führen können<sup>[46]</sup>. Des Weiteren führt der Proteincharakter zu weiteren Nachteilen wie hohen Therapiekosten, einer notwendigen parenteralen Applikation sowie einem teilweise auftretenden immunogenen Potenzial mit entsprechendem Wirkverlust bei fortschreitender Behandlung. Daher stellte die p38 MAP Kinase in den letzten Jahren ein gefragtes therapeutisches Target für kleine Arzneistoffmoleküle zur Behandlung autoimmuner entzündlicher Erkrankungen dar<sup>[47-49]</sup>.

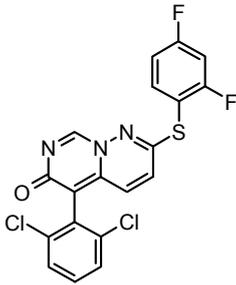
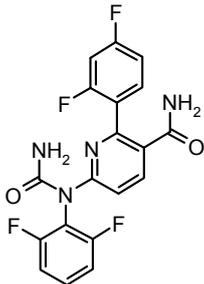
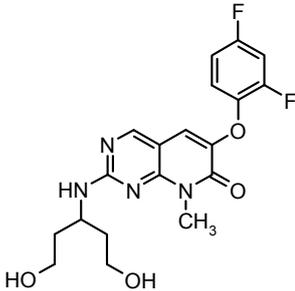
### 1.3.2 MAP Kinase Inhibitoren in der klinischen Entwicklung

In den letzten Jahren befanden sich Inhibitoren mehrerer Firmen in Klinischer Phase I; GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Scios, Pfizer, Takeda, Array BioPharma und Roche schafften es mit ihren Inhibitoren sogar in Phase II (Tabelle 1-3)<sup>[49-52]</sup>

Tabelle 1-3: p38 MAP Kinase Inhibitoren in Phase II Studien

| Bezeichnung                           | Studien / Entwicklungsstatus  | Struktur   |
|---------------------------------------|---|--|
| <b>SB681323</b><br><b>Dilamapimod</b> | Phase II für COPD, RA, MTX-Interaktionsstudie und neuropathischen Schmerz, KHK beendet, Phase II für ALI/ARDS in Rekrutierungsphase |  |

| Bezeichnung                           | Studien / Entwicklungsstatus   | Struktur   |
|---------------------------------------|--|--|
| <b>GW856553</b><br><b>Losamapimod</b> | Rekrutierung für COPD, Depression, KHK und neuropathischen Schmerz   |    |
| <b>TAK-715</b>                        | RA<br>Phase II (2005)  |    |
| <b>PH-797804</b>                      | Phase II zu RA sowie Interaktionsstudie mit MTX beendet<br>Rekrutierung für COPD   |   |
| <b>BMS-582949</b>                     | Phase II zu RA beendet<br>Rekrutierung: Phase II zu Arteriosklerose<br>Phase II (2007)                                       | Struktur unbekannt   |
| <b>BIRB 796</b><br><b>Doramapimod</b> | Phase II Studien zu RA, Morbus Crohn, Psoriasis beendet<br>Entwicklung eingestellt   |  |
| <b>SCIO-469</b><br><b>Talamapimod</b> | Phase II zu RA + MTX, Zahnschmerzen, Myeloplastischem Syndrom beendet<br>aktiv: Phase II zu Multiple Myelom, RA Monotherapie |  |

| Bezeichnung                          | Studien / Entwicklungsstatus  | Struktur   |
|--------------------------------------|---|--|
| <b>VX-745</b>                        | Entwicklung eingestellt   |    |
| <b>VX-702</b>                        | Phase II zu RA beendet<br>Entwicklung eingestellt   |    |
| <b>ARRY-797</b>                      | Phase Ib zu chronisch entzündlichen Erkrankungen eingestellt<br>Phase II für akuten entzündlichen Schmerz (Zahnschmerzen);<br>Rekrutierung für Phase II ankyloisierende Spondylitis | Struktur unbekannt   |
| <b>ARRY-614</b>                      | Phase I, Phase II Myeloplastisches Syndrom  | N1-substituiertes 5-aryloxyindazol   |
| <b>RO4402257</b><br><b>Pamapimod</b> | Phase II zu RA beendet<br>Entwicklung eingestellt für RA  |  |

Abkürzungen: RA: Rheumatoide Arthritis, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, MTX: Methotrexat, ACS: akutes Koronarsyndrom, KHK: koronare Herzerkrankung, PNI: periphere Nervenverletzung, ALI: akute Lungenverletzung, ARDS: akutes progressives Lungenversagen

Tabelle 1-4: p38 MAPK Inhibitoren in Phase I Studien

| Bezeichnung      | Studien / Entwicklungsstatus                       | Struktur           |
|------------------|--|--------------------|
| <b>AMG-548</b>   | RA, COPD<br>Phase I (eingestellt)                  |                    |
| <b>RWJ67657</b>  | antiinflammatorisch<br>Phase I (eingestellt)       |                    |
| <b>AVE-9940</b>  | RA<br>Phase I (eingestellt)                        | Struktur unbekannt |
| <b>PS-540446</b> | RA Phase I (2005)                                  | Struktur unbekannt |
| <b>PS-516895</b> | Phase I (2004)                                     | Struktur unbekannt |
| <b>RO3201195</b> | Phase I zu RA                                      |                    |
| <b>AKP-001</b>   | Phase I zu COPD                                    |                    |
| <b>ARRY-614</b>  | Phase I,<br>Phase II Myeloplastisches Syn-<br>drom | Struktur unbekannt |

Später soll neben der Strukturklasse der Diarylheterozyklen insbesondere auf VX-745, SCIO 469, RO3201195 und Pamapimod eingegangen werden.

### 1.3.2.1 Selektivitäts-Hotspots in der ATP-Bindespalte der p38 $\alpha$

Abbildung 1-7 zeigt eine schematische Darstellung des von Traxler 1999 vorgestellten Pharmakophormodells für Kinase-Inhibitoren<sup>[53]</sup>. Neben den von ATP verwendeten Domänen existieren innerhalb der ATP-Bindetasche verschiedene „Selektivitäts-hotspots“, die zwischen den 518 bekannten menschlichen Kinasen beträchtlich variieren und im struktur-basierten Hemmstoffdesign genutzt werden können, um Affinität und Selektivität zu erhöhen<sup>[51;54]</sup>.

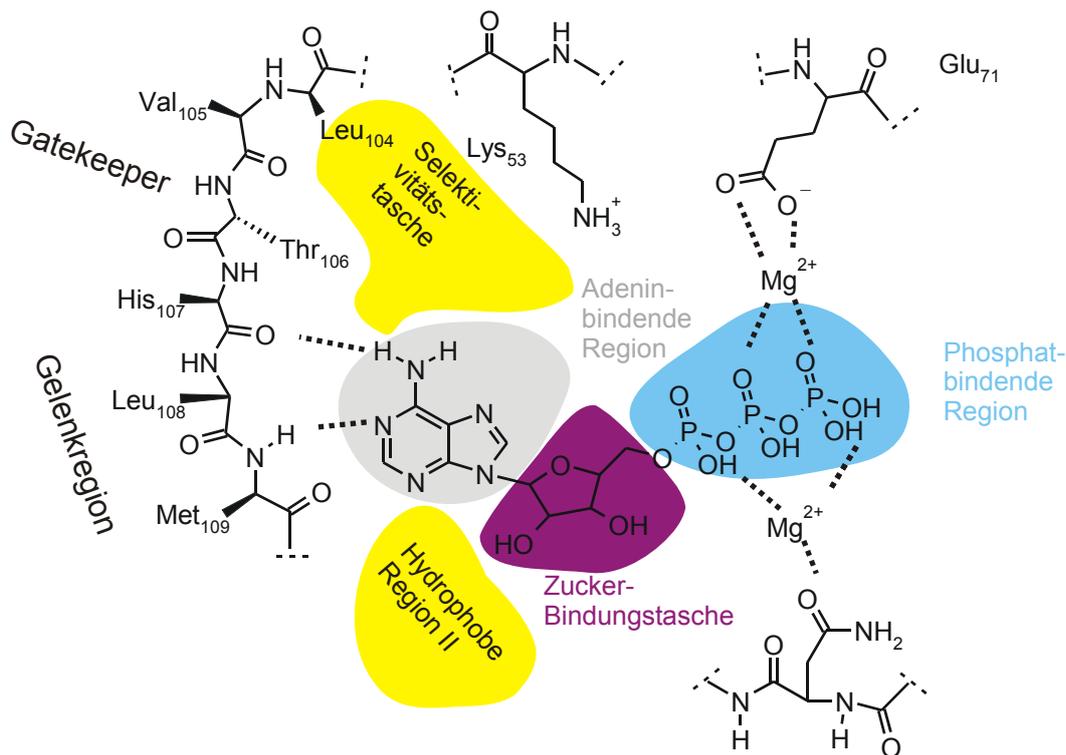


Abbildung 1-7 Schematische ATP-Bindungsstelle der Proteinkinasen mit gebundenem ATP modifiziert nach Traxler<sup>[53]</sup>

**Selektivitätstasche** (Hydrophobe Region I, HR I): Diese hydrophobe Tasche wird von ATP in den meisten Proteinkinasen nicht beansprucht. Die Seitenkette eines „Gatekeepers“, bei der p38 $\alpha$  MAPK Thr106, kontrolliert den Zugang. Threonin ermöglicht aufgrund seiner geringen Größe und Drehbarkeit auch raumerfüllenden Substituenten wie dem 4-Fluorphenylring ein Eindringen in die Hydrophobe Region. Somit kann Selektivität bezüglich der p38 $\alpha$ - und  $\beta$ -Isoformen gegenüber verwandten Kinasen erlangt werden. Dies wird bei den p38 $\delta$ - und p38 $\gamma$ -Isoformen, die an entsprechender Stelle einen Methioninrest tragen oder ERK2 mit Glutaminrest sterisch verhindert<sup>[51]</sup>.

**Gelenkregion:** Die Gelenkregion besteht aus einer flexiblen Proteinkette (Thr106 bis Asp112 in p38 $\alpha$ ), welche die N- und C-terminalen Domänen der Proteinkinase mitein-

ander verbindet. Sie verankert ATP und die meisten bis dato publizierten Kinaseinhibitoren durch Wasserstoffbrückenbindungen in die Bindetasche. Bei praktisch allen in der Proteindatenbank (PDB)<sup>[31]</sup> bekannten Kinase-Liganden-Strukturen wird mindestens eine Wasserstoffbrückenbindung zur Linkerregion ausgebildet. Typischerweise sind der Carbonylsauerstoff von His107 und die Backbone NH-Gruppe von Met109 an den Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt. Manche Inhibitoren können bei der p38 $\alpha$  wegen der kleinen Aminosäure Gly110 (~8 % der Kinasen haben Gly an entsprechender Stelle) einen Peptid Flip induzieren. Dadurch können zwei Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Inhibitor und Met109 NH sowie Gly110 NH ausgebildet werden. Dies ist in der Kristallstruktur von PH797804 zu erkennen (Abbildung 1-8)<sup>[51]</sup>.

**Frontregion (Met109 bis Asp112)** Sequenz- und Strukturvergleiche enthüllen, dass in etwa 14 % der Kinasen, p38 $\alpha$  eingeschlossen, eine Aminosäure in der Frontregion fehlt. Dies führt zu zusätzlichem Platz für die Bindung eines Inhibitors. Pamapimod, Scio469, VX702 und PH797804 füllen zumindest teilweise diesen vorderen Gelenkregion-Hotspot (Abbildung 1-8)<sup>[51]</sup>.

**Hydrophobe Region II (HR II):** Die hydrophobe Region II ist wie eine Furche ausgebildet, die sich zum umgebenden Solvens öffnet. Sie erstreckt sich im Bereich ober- und unterhalb der formalen Adeninringebene des gebundenen ATPs, wird aber von selbigem nicht beansprucht und ist nicht hochkonserviert. Einzigartig ist in diesem Bereich in der p38 $\alpha$  das Ala157, welches nur in fünf weiteren Kinasen in der Hydrophoben Region II gefunden wurde. Es bildet den Boden des C-terminalen Bereichs der Tasche. Pamapimod, Scio469 und VX-702 haben nur 5 Å Abstand zu Ala157. Vermutlich binden Kinasen mit größeren Resten diese Inhibitoren mit schlechterer Affinität<sup>[51]</sup>.

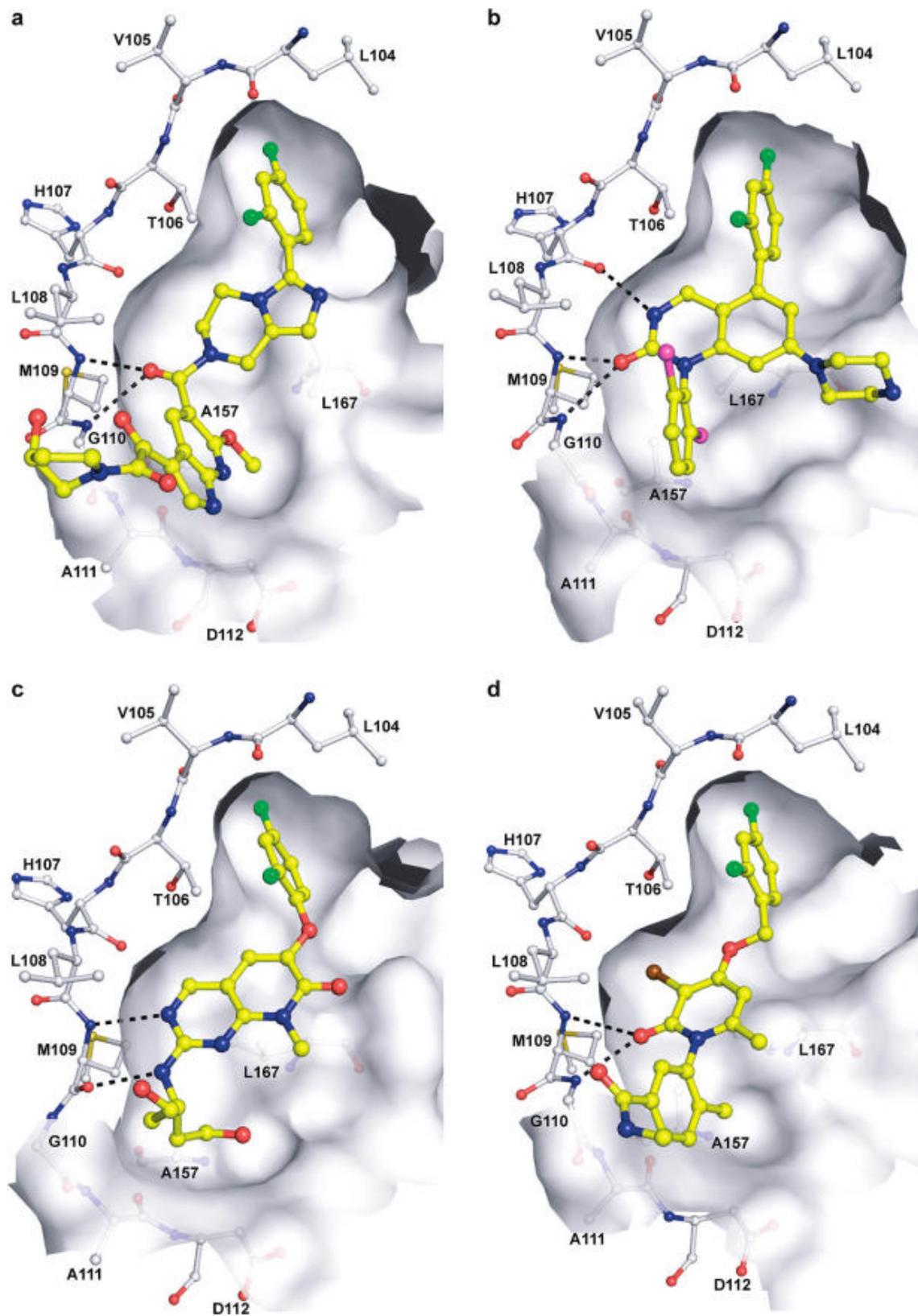


Abbildung 1-8: Kristallstrukturen von a Talamapimod (PDB 2QD9, 1,7 Å), b einem heterobicyklischen Analogon von VX 702 (PDB code 1M7Q, 2,4Å), c Pamapimod (PDB code 3FLW, 2,1 Å), d PH797804 (PDB code 3HLL, 1,95 Å)<sup>[51]</sup>

Weniger Einfluss auf die Selektivität haben die Adenin-bindende Region, die Zuckertasche und die Phosphatbindende Region, da sie größtenteils hochkonserviert vorliegen.

**Adenin-Region:** Adenin, der planare Heterozyklus des Cofaktors ATP bindet in eine überwiegend hydrophobe Region, die durch die beiden Untereinheiten der Kinase gebildet wird. Verantwortlich für die Hydrophobizität sind die Reste hochkonservierter lipophiler Aminosäuren. Es werden hauptsächlich hydrophobe Effekte wie Van-der-Waals-Wechselwirkungen zu Co-Substrat und ATP-kompetitiven Hemmstoffmolekülen ausgebildet.

**Zuckertasche:** Diese Tasche wird aus Aminosäuren gebildet, die hydrophile Wechselwirkungen mit der Ribose und den gebundenen Kinaseinhibitoren eingehen können. Sie enthält zwar einmalige Reste, ist aber im proximal zum Adenin gelegenen Bereich stark konserviert und eignet sich daher weniger zur Erhöhung der Selektivität als aufgrund der hydrophilen Anteile zur Modifizierung der physikochemischen Eigenschaften wie der Löslichkeit.

**Phosphatbindende Region:** Die Aminosäuren der phosphatbindenden Region spielen eine wichtige Rolle sowohl bei der Übertragung des Phosphatrestes vom Co-Substrat ATP auf das Substrat als auch in der Komplexierung des gebundenen Phosphats über zweifach geladene Metallkationen, meist Magnesiumionen. Die Region ist stark zum umgebenden Cytosol hin exponiert und spielt in Bezug auf die Bindungsaffinität eine untergeordnete Rolle.

#### 1.3.2.2 Diarylheterozyklen

Diarylheterozyklen wie die Pyridinylimidazole leiten sich von dem Prototyp Inhibitor SB 203580 ab. Kristallographische Untersuchungen zeigten, dass dieser ATP-kompetitiv in der katalytischen Tasche der p38 $\alpha$  MAP Kinase bindet. Die Kinase liegt in ihrer DFG-in-Form vor<sup>[11;12;27]</sup> (Abbildung 1-9).

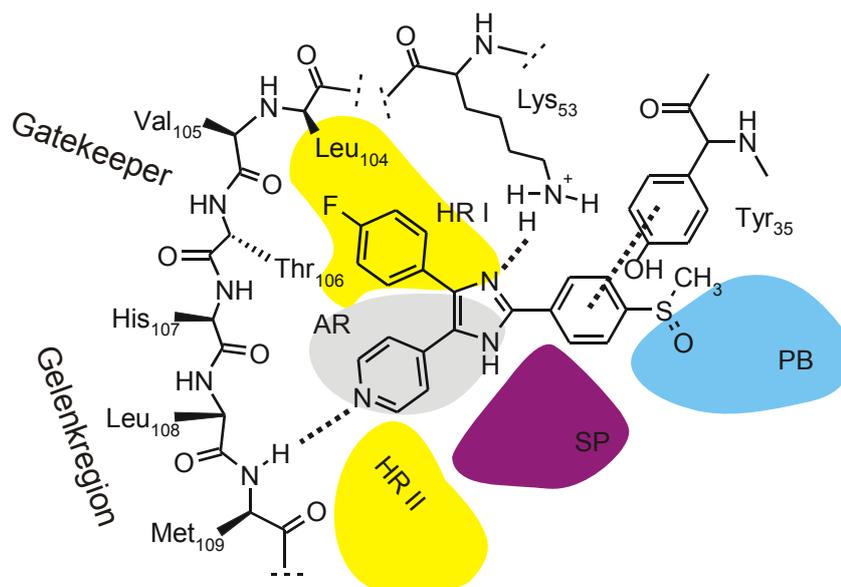


Abbildung 1-9 Schematischer Bindemodus von SB 203580 in der ATP Bindetasche der p38 MAP Kinase. Neben den Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Pyridin und dem Met109 Backbone NH sowie Imidazol-N und der Seitenkette von Lys53 ist SB 203580 dazu in der Lage, mit Tyr35 über ein  $\pi$ -Stacking zu interagieren<sup>[47;55;56]</sup>.

Die Pyridinylimidazole der ersten Generation wie SB 203580 scheiterten in der klinischen Entwicklung aufgrund von Lebertoxizität (Lebervergrößerung, Leberzellneoplasie). Ursache ist die Interaktion der Pyridinylimidazole mit den Enzymen des hepatischen Cytochrom P450 Systems (CYP450)<sup>[57;58]</sup>. Imidazole und Pyridine können mit ihrem  $sp^2$ -hybridisierten Stickstoff sehr gut an das Häm-System des CYP450-Systems koordinieren. Diese Eigenschaft steht in Zusammenhang mit der Elektronendichte der Heterozyklen<sup>[58;59]</sup>.

Geeignete Substitutionsmuster an C-2 des Pyridins<sup>[60;61]</sup> sowie N-1 und C-2 des Imidazols<sup>[62]</sup>, Austausch des Pyridins durch andere H-Brücken-Akzeptoren wie Pyridimidin<sup>[58;60]</sup> oder Austausch des zentralen Heterozyklus durch fünf- und sechsgliedrige Heterozyklen<sup>[47]</sup> führen zu einer Veränderung der Elektronendichte und sterischen Abschirmung. Somit soll die Affinität des Inhibitors zu den Enzymen des Cytochromsystems abgeschwächt werden ohne die wichtigen Wechselwirkungen zur p38 $\alpha$  MAP Kinase zu verringern.

Abbildung 1-10 zeigt die Inhibitoren RWJ67657, AMG548, TAK-715 und AKP-001, die sich in den letzten Jahren in klinischer Entwicklung mit den Indikationen Rheumatoide Arthritis (RA) und Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) befanden<sup>[49-52]</sup>.

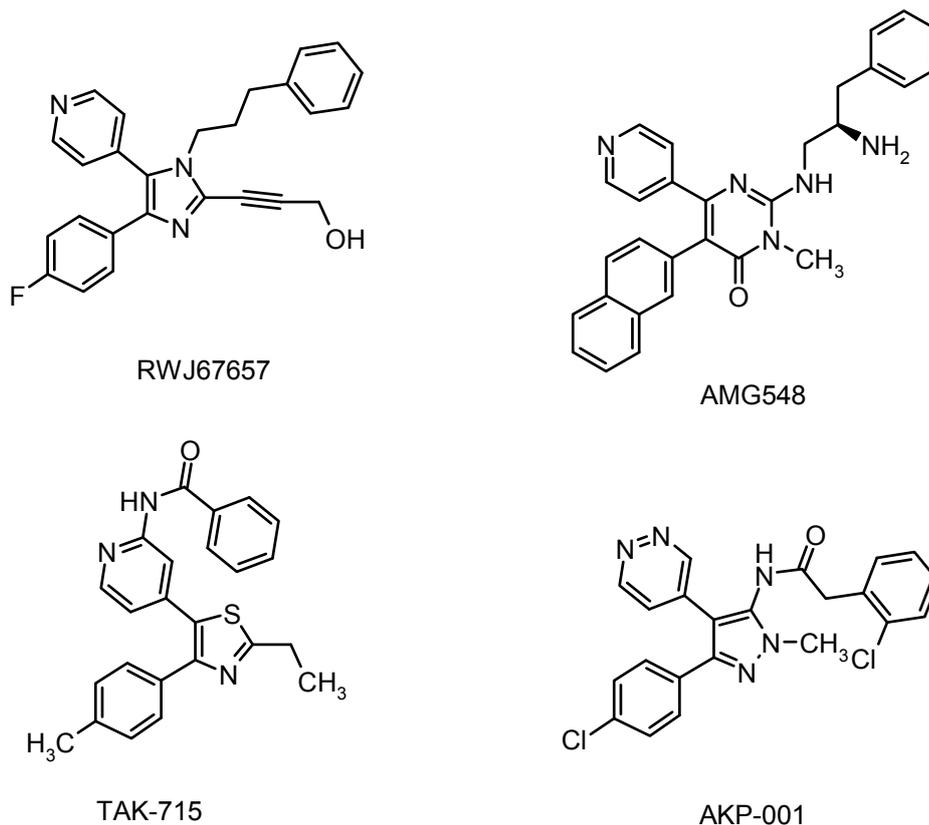


Abbildung 1-10: Pyridinylimidazole und von ihnen abgeleitete Verbindungen in klinischer Entwicklung

Abbildung 1-11 zeigt weitere Inhibitoren, bei denen die Pyridin- oder Pyrimidinsubstituenten durch bicyclische Heterozyklen ausgetauscht wurden<sup>[63-66]</sup>.

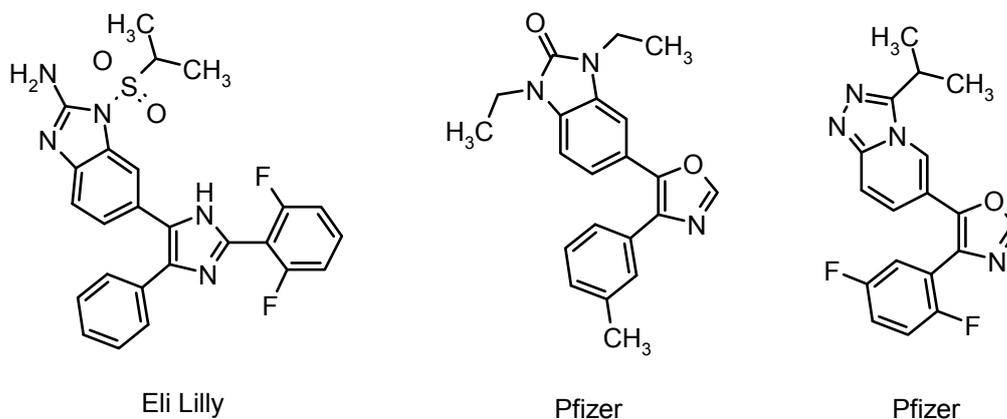


Abbildung 1-11: Präklinische Diarylheterozyklen von Eli Lilly und Pfizer

Aufgrund ihres Bindemodus wurde von Lee und Dominguez die Bezeichnung „Teardrop Binder“ eingeführt (Abbildung 1-12)<sup>[45]</sup>. Die Verbindungen nehmen eine drei-

dimensionale Struktur ein, welche einer Träne ähnelt. Ein erster hydrophober Substituent füllt die Hydrophobe Region I aus, ein zweiter, der meistens noch substituiert ist, die Hydrophobe Region II und bildet eine Wasserstoff-Brücke zu Met109 aus.

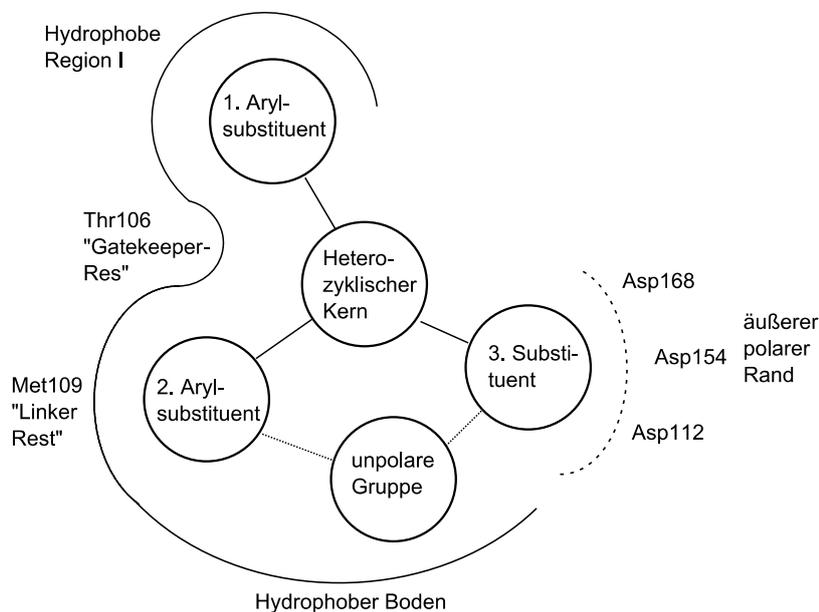


Abbildung 1-12: Bindemodell der Teardrop Binders modifiziert nach Lee und Dominguez<sup>[67]</sup>

Im Gegensatz dazu zeigen Verbindungen wie VX-745<sup>[68]</sup>, SCIO469<sup>[69]</sup> und Pamapi-mod<sup>[70]</sup> einen linearen Bindemodus (Abbildung 1-13) und werden als „Linear Binders“ bezeichnet. Sie bestehen aus zwei arylischen Substituenten, die direkt oder über ein Atom als Spacer miteinander verknüpft sind. Einer der Substituenten dringt in die Hydrophobe Region I ein, der andere, der zusätzlich substituiert sein kann, interagiert mit der Gelenkregion über H-Brücken-Bindung. Sein Substituent kann mit der Hydrophoben Region II wechselwirken.

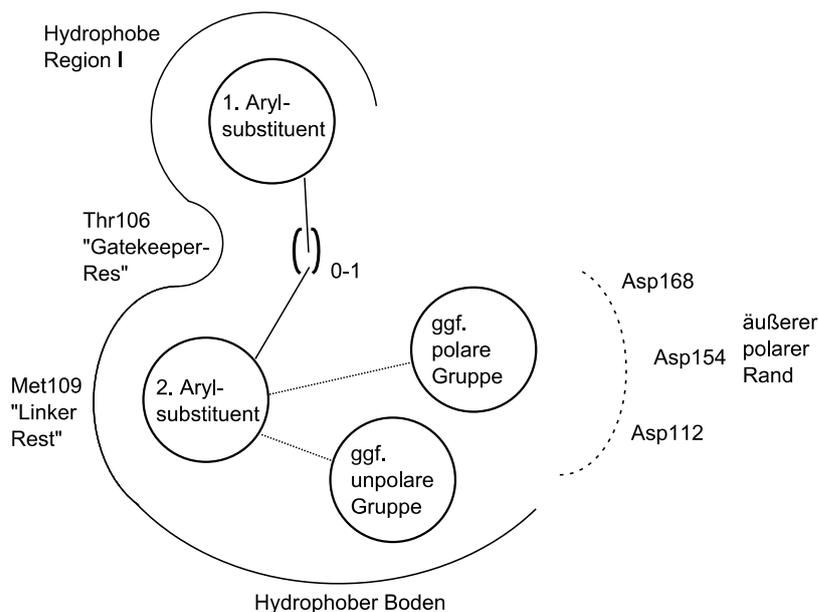


Abbildung 1-13: Bindemodell der „Linear Binders“ modifiziert nach Lee und Dominguez<sup>[67]</sup>

### 1.3.2.3 Klinische Phase II Studien

#### **VX-745 und VX-702**

Die Verbindung VX-745 zeigt sehr hohe Aktivität im p38 $\alpha$  Assay (5 nM) und hemmt die TNF- $\alpha$ -Freisetzung aus mit Lipopolysacchariden (LPS) stimuliertem humanem Vollblut *in vitro* ( $IC_{50}$  = 700 nM). Im Selektivitätsscreening zeigt er recht gute Selektivität<sup>[54;71]</sup>. Aufgrund des in Co-Kristallisationen aufgeklärten Bindemodus strukturverwandter Verbindungen der Firma Merck wird vermutet, dass VX-745 einen Peptidflip induziert, d.h. dass Gly110 sich um 180° dreht<sup>[72]</sup>. Daraufhin können zwischen dem Carbonylsauerstoff des Pyrimidopyridazinons und der Gelenkregion zwei Wasserstoffbrückenbindungen, eine zum NH des Met109 und eine zum NH des Gly110 ausgebildet werden (Abbildung 1-14).

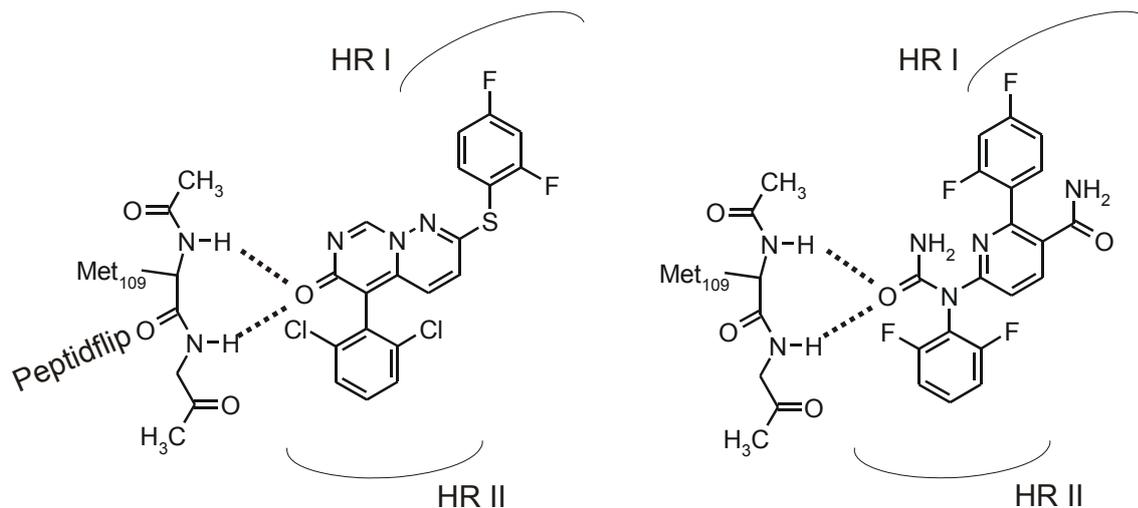


Abbildung 1-14: p38 MAP Kinase Inhibitor VX-745 (links) und VX-702 (rechts)

In einer ersten Phase II Studie mit 59 Patienten erreichte VX-745 einen ACR20-Response (mind. 20 % Verbesserung der RA basierend auf den Kriterien des American College of Rheumatology Score) von 43 % im Vergleich zu 8 % in der Placebogruppe) und wurde prinzipiell gut vertragen<sup>[73]</sup>. Allerdings wurde die Verbindung 2001 wegen ZNS-Toxizität in präklinischen Untersuchungen mit Hunden aus der klinischen Entwicklung zurückgezogen. Weiterentwickelt wurde stattdessen VX-702, ein ringgeöffnetes Analogon, das die Blut-Hirn-Schranke nicht zu überschreiten vermag<sup>[74]</sup>. Eine klinische Studie aus 2004 zeigte signifikant reduzierte Serumlevel des C-reaktiven Proteins bei Patienten mit akuten Coronarsyndrom<sup>[49]</sup>. Vertex veröffentlichte kürzlich die Ergebnisse zweier 12-wöchiger randomisierter doppelblinder placebokontrollierter Studien. In der ersten Studie, VeRA, erhielten 313 Patienten Placebo oder täglich 2 Dosen VX-702, in der zweiten Studie (Studie 304) erhielten 117 Patienten Placebo, täglich oder zwei Mal wöchentlich VX-702 zusätzlich zu MTX. Die Substanz wurde relativ gut vertragen, als Nebenwirkungen traten insbesondere bei der VeRA-Studie vereinzelt schwere Infektionen auf. In beiden Studien wurde eine signifikante Abnahme der CRP-Level in der ersten Woche festgestellt. Diese stiegen ab der zweiten Woche wieder an und erreichten in der 12. Woche ihr Ursprungslevel. Damjanov *et. al.* postulieren, dass Möglichkeiten, eine bedeutende anhaltende Unterdrückung von chronischen Entzündungen wie der RA durch Hemmung der p38 limitiert seien<sup>[75]</sup>.

### BIRB 796 (Doramapimod)

BIRB 796 war einer der ersten p38 $\alpha$ -Hemmstoffkandidaten in der klinischen Phase. Eine Co-Kristallstruktur von BIRB 796 mit der humanen p38 $\alpha$  (PDB ID 1KV2) zeigt, dass die Kinase in ihrer DFG-out Form vorliegt, wodurch ein verbessertes Selektivi-

tätsprofil erwartet wurde (Abbildung 1-15)<sup>[45]</sup>. Selektivitätsscreenings zeigten jedoch eine im Vergleich zu den Pyridinylimidazolen schlechtere Selektivität<sup>[54;71]</sup>.

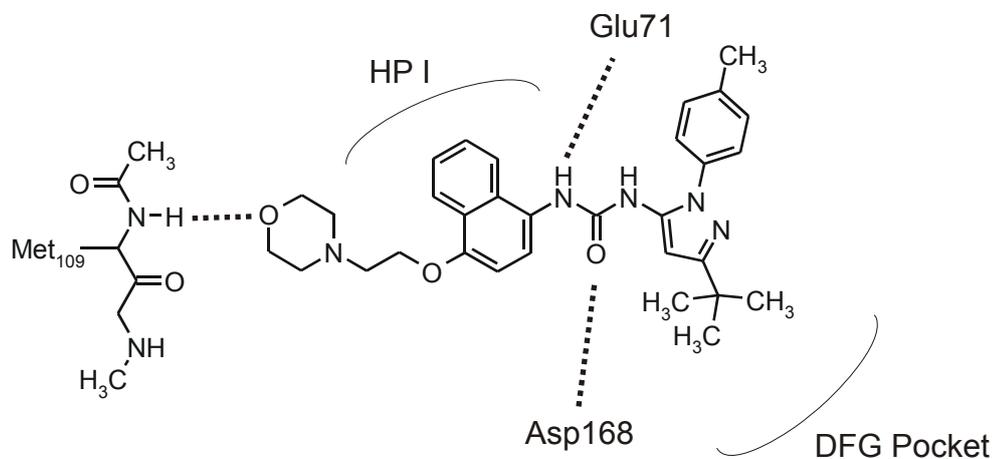


Abbildung 1-15: DFG-out inhibitor BIRB 796

2004 wurde die klinische Entwicklung des Kandidaten nach Phase II aufgrund erhöhter Transaminasewerte eingestellt. Auch hier trat ein dosisabhängiger, vorübergehender Abfall der CRP-Werte und später wieder ein Anstieg auf den zuvor beobachteten Level ein<sup>[51]</sup>.

### SCIO-469 (Talamapimod)

SCIO-469 ist ein hochpotenter p38 $\alpha$  Inhibitor ( $IC_{50}$  = 9 nM) und hemmt die Freisetzung von TNF- $\alpha$  aus humanem Vollblut mit einem  $IC_{50}$  von 0,3  $\mu$ M. Der erste klinische Kandidat von Scios wurde in verschiedenen klinischen Phase II Studien geprüft. In einer Studie mit akuten postoperativen Zahnschmerzen zeigte er eine im Vergleich zu Placebo gute analgetische Wirkung<sup>[76]</sup>. Die Studie repräsentiert somit die erste klinische Demonstration einer akuten Analgesie bei Hemmung von p38 $\alpha$ <sup>[51]</sup>. Scios ist auch das erste Unternehmen, das p38 $\alpha$ -Inhibitoren bei Multiplem Myelom testet. Dahinter steckt die Überlegung, dass die p38-Hemmung die Produktion von tumorbegünstigenden Faktoren wie IL-6 und VEGF verhindert und Proteasom-Inhibitoren induzierte Apoptose erleichtert. Eine 2008 veröffentlichte Studie an Patienten mit aktiver RA ergab keine statistisch signifikante anhaltende Verbesserung der Zielparameter<sup>[77]</sup>.

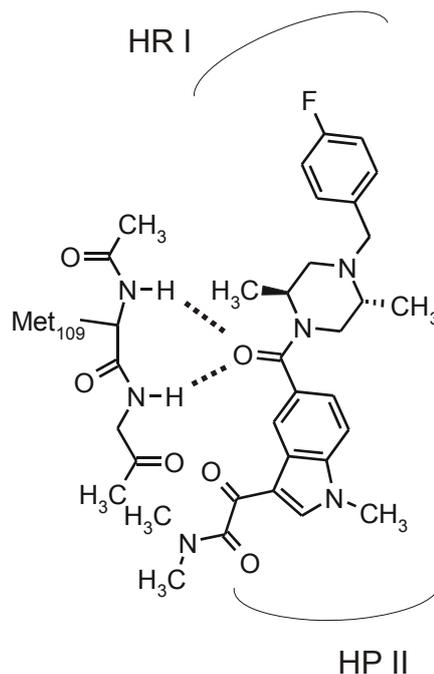


Abbildung 1-16: Vorgeschlagener Bindemodus von SCIO-469

### Pamapimod (RO4402257)

Pamapimod und sein Tetrahydropyranylanalogon R1487 sind extrem potente Inhibitoren der p38 $\alpha$  (14 nM und 10 nM) sowie gute Hemmer der TNF- $\alpha$ -Freisetzung aus LPS-stimuliertem humanem Vollblut (400 und 200 nM). Sie zeigen ein hervorragendes Selektivitätsprofil. Pamapimod bindet neben den Isoformen p38 $\alpha$  nur viel schwächer an p38 $\beta$ , JNK und fünf weitere Proteinkinasen<sup>[76;78]</sup>.

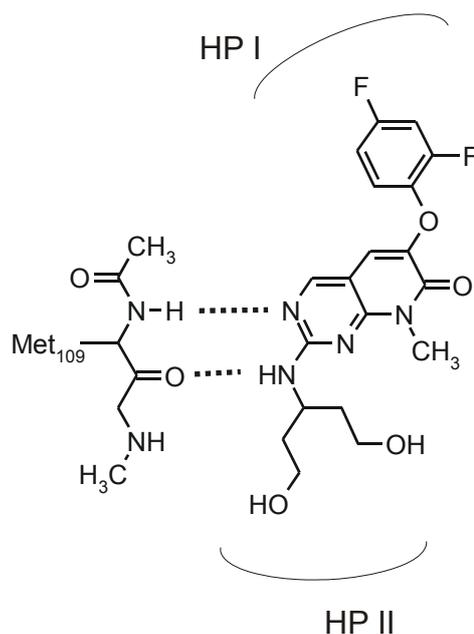


Abbildung 1-17: Bindemodus von Pamapimod

Pamapimod wird über eine zweizählige Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Guanidinteilstruktur und Met109 der Gelenkregion in der ATP-Bindungstasche der p38 $\alpha$  MAP Kinase verankert. Der 2,4-Difluorphenylring bindet in der Selektivitätstasche und der 3-Amino-1,5-diol-Rest bildet optimale Wechselwirkungen mit der Hydrophoben Region II und angrenzenden Cytosol aus (Abbildung 1-17).

In präklinischen Studien hemmte Pamapimod die Produktion von TNF- $\alpha$  aus Monozytenzellen, die Freisetzung von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  aus humanem Vollblut sowie in weiteren Studien zusätzlich die Produktion von IL-6. Es zeigte in einem kollagen-induzierten Arthritis-Modell an Mäusen ab einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht eine signifikante Unterdrückung der klinischen Zielparameter<sup>[70]</sup>.

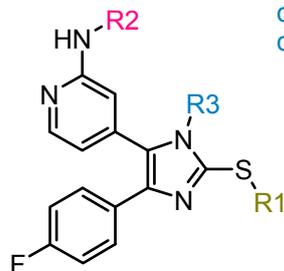
Zwei weiterführende doppelblinde plazebokontrollierte randomisierte Phase II Studien zeigten, dass Pamapimod weniger effektiv ist als MTX in der Behandlung der RA<sup>[78;79]</sup>. In der ersten Studie wurde Pamapimod als Monotherapie in Vergleich zu MTX bei erwachsenen Patienten mit aktiver RA untersucht. Die Patienten wurden in 4 Gruppen unterteilt, eine erhielt MTX, die anderen Pamapimod einmal täglich (50, 150 oder 300 mg). Nach 12 Wochen hatten weniger Patienten der Pamapimodgruppen (23 %, 18 %, 31 %) als der MTX-Gruppe einen ACR20-Response, d.h. mind. 20 % Verbesserung der RA basierend auf den Kriterien des American College of Rheumatology. Pamapimod wurde insgesamt gut vertragen, die Nebenwirkungen beschränkten sich auf Infektionen, Hautreizungen und Schwindel und stiegen mit zunehmender Dosis an<sup>[78]</sup>. In der zweiten Studie wurde die Effizienz von Pamapimod in Kombination mit MTX untersucht. Hier unterschied sich der ACR20-Response nicht signifikant von dem der MTX Monotherapie<sup>[79]</sup>. Aufgrund dieser Phase II Studien wurde die Entwicklung von Pamapimod für Rheuma eingestellt.

## 2 AUFGABENSTELLUNG

Unser Arbeitskreis beschäftigt sich seit einigen Jahren mit der Synthese von Pyridinylsulfanylimidazolen als Inhibitoren der p38 $\alpha$  MAP Kinase. Dabei ist es gelungen, die Affinität zu den Enzymen des Cytochromsystems zu verringern bei gleichzeitiger Steigerung der Affinität und Selektivität zur p38 $\alpha$  MAP Kinase<sup>[80-86]</sup>. Abbildung 2-1 fasst die wichtigsten zu Beginn der Arbeit vorliegenden Ergebnisse zusammen:

Alkylische und acylische Reste R2:

- Erhöhung der Affinität und Selektivität durch Wechselwirkungen mit der HR II
- Verminderung der CYP450-Wechselwirkungen durch sterische Abschirmung



Verminderung der CYP Interaktion durch sterische Abschirmung des Imidazolrings

- kleine Reste R1: Affinitätssteigerung durch tieferes Eindringen des Inhibitors in die ATP-Bindetasche
- hydrophile Reste R1: Erhöhung der Affinität durch Wechselwirkung mit der PB oder SP

Abbildung 2-1: Auswirkungen des Substitutionsmuster bei Pyridinylsulfanylimidazolen auf die inhibitorische Potenz, Selektivität und die Interaktionen mit den Enzymen des Cytochromsystems

- Die Einführung kleiner Substituenten an der Imidazol C-2-Position begünstigt die Affinität zur p38 $\alpha$  MAP Kinase durch tieferes Eindringen in die ATP-Bindungstasche<sup>[80;83]</sup>.

- Durch Substitution am Pyridin C-2 gelingt es, die Affinität sowie Selektivität zur Hydrophoben Region II zu erhöhen und die Interaktionen mit dem Cytochromsystem durch sterische Abschirmung des Pyridins zu verhindern<sup>[82]</sup>.
- Die Einführung von Resten R3 verringert durch sterische Abschirmung des Imidazols die Interaktionen mit dem Cytochromsystem. Allerdings nimmt auch die Hemmaktivität ab<sup>[83;84]</sup>. Diese wird durch die verbesserten toxikologischen Eigenschaften gerne in Kauf genommen.
- Die Einführung von sterisch anspruchsvollen Resten R2 kann zu Wechselwirkungen mit Substituenten R3 führen<sup>[84]</sup>. Eventuell konkurrieren die Substituenten um die gleichen Bereiche der Hydrophoben Region II.

Aus den bisherigen Arbeiten blieben einige Fragestellungen offen. Ein Schwerpunkt der Synthese soll in der Variation an der zur Pyridinkomponente gerichteten Imidazol N-Position liegen.

## 2.1 TEIL 1:

### Abklärung bisher unbekannter Struktur-Wirk-Beziehungen an Imidazol N-3-Position mit Alkylsubstituenten

Bisher wurden primär unverzweigte Alkohole, Methoxyalkylverbindungen, Morpholine und Amine an Imidazol N-Position eingeführt<sup>[62;83]</sup>. Es wird vermutet, dass diese Reste mit polaren Aminosäuren interagieren. In dieser Reihe erwies sich der Methoxyethylrest mit einem  $IC_{50}$  von  $0,03 \pm 0,01 \mu M$  als potentester Inhibitor<sup>[62;83]</sup>.

Bisher unbekannte Struktur-Wirk-Beziehungen der Kinase mit zyklischen Alkoholen, Carbonsäuren, Estern, Amiden sowie Zuckern ähnelnden Diolen sollen in dieser Arbeit abgeklärt werden.

Von besonderem Interesse ist hier zunächst die Substitution mit Carbonsäuren als R3. Die Säuren sollen bei ausreichender Hemmaktivität mit nicht antibiotischen macrozyklischen Drug Carriern verbunden werden, welche sich von Azithromycin ableiten<sup>[87]</sup>. Von diesen ist bekannt, dass sie gut oral bioverfügbar sind und sich in Entzündungszellen wie z. B. Makrophagen und Neutrophilen anreichern.

Da sich der Methylsulfanylrest an Imidazol C-2 sowie der Acetylsubstituent an Pyridin C-2 Position bewährt hatten<sup>[83]</sup>, sollen diese zunächst beibehalten werden. Die Methylsulfanylgruppe ermöglicht tiefes Eindringen in die ATP-Bindespalte. Die Acetylgruppe stellt den kleinsten Acylsubstituenten dar. Sie verstärkt durch eine zusätzliche Was-

serstoffbrückenbindung zwischen Amid-NH und der Carbonylgruppe des Met109 die Verankerung des Inhibitors in der ATP-Bindetasche.

### Syntheseoptimierungen

Die Synthesen zur Darstellung der tri- und tetrasubstituierten Imidazole<sup>[82;83]</sup> sollen nach Möglichkeit optimiert werden.

## 2.2 TEIL 2

### Synthese von *N*-Aminoimidazolen:

Die Firma ASKA Pharmaceutical Company Ltd. beschreibt eine Reihe acylierte Aminopyrazol- und Aminoisoxazolderivate mit Hemmaktivitäten im niederen nanomolaren Bereich (Abbildung 2-2)<sup>[88-91]</sup>.

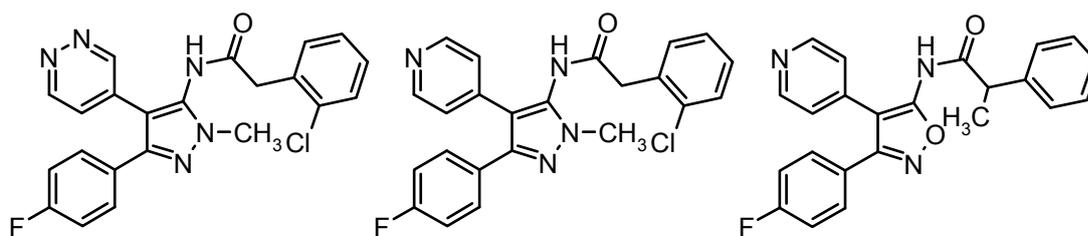


Abbildung 2-2: Beispiele aus der Reihe der Aminopyrazol- und Aminoisoxazolverbindungen von ASKA

Für die postulierte hohe Hemmaktivität können neben Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Pyrimidin N-1 und Met109 Backbone NH sowie Pyrazol-N und der Seitenkette von Lys53 nur hydrophobe Wechselwirkungen mit der HR II sowie über Wassermoleküle vermittelte Wechselwirkungen mit hydrophilen Aminosäuren verantwortlich sein (Abbildung 2-3).

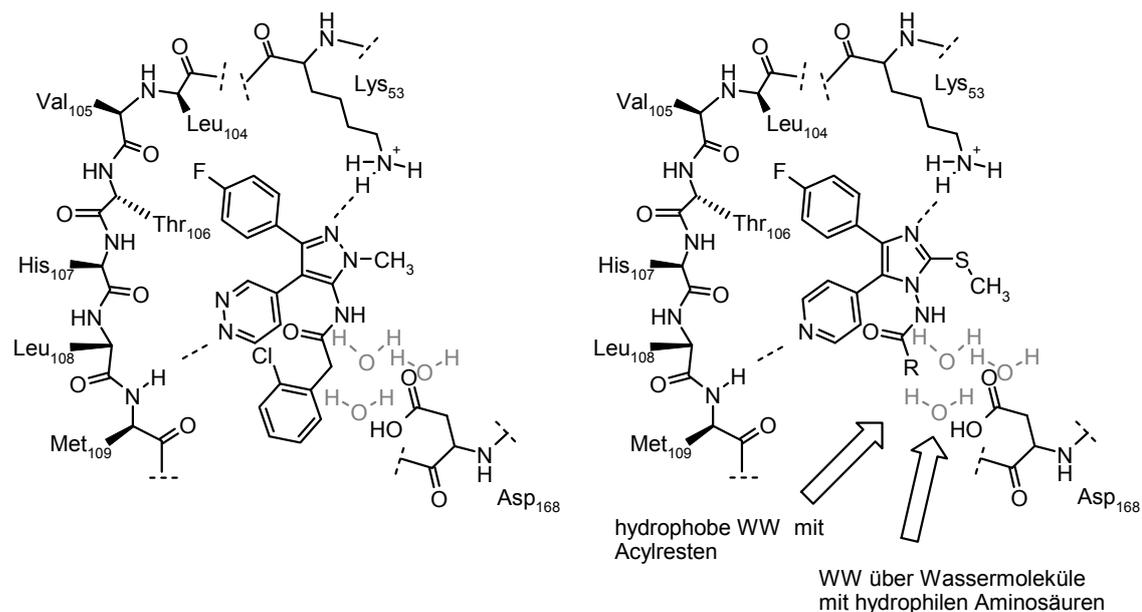


Abbildung 2-3: Postulierter Bindemodus von AKP-001 (links) und den *N*-Aminoimidazolen (rechts)

Das Modell von ASKA soll über ein Scaffold Hopping-Konzept auf die Sulfanylpyridinylimidazol-Grundstruktur übertragen und eine Synthese zur Darstellung von bisher nicht bekannten *N*-Aminoimidazolen entwickelt werden. Des Weiteren sollen einzelne Aminopyrazole und Aminoisoxazole als Referenzmoleküle synthetisiert werden.

Bisher fanden an der Imidazol *N*-Position nur Variationen mit Alkylresten statt. Über Struktur-Aktivitätsbeziehungen zwischen *N*-Aminopyridinylimidazolen und der p38 $\alpha$  MAP Kinase liegen bisher keine Daten vor. Durch Substitution des Imidazol-Stickstoffs entfällt ein Wasserstoffbrückendonator. Dafür werden die Interaktion des Imidazols mit den CYP450 Isoenzymen sterisch abgeschirmt und Wechselwirkungen mit der Zuckertasche bzw. Hydrophoben Region II aufgebaut. Acylierte *N*-Aminoimidazole enthalten einen Wasserstoffbrückendonator und ermöglichen Wechselwirkungen mit der HR II. Sie versprechen neue potente Inhibitoren darzustellen.

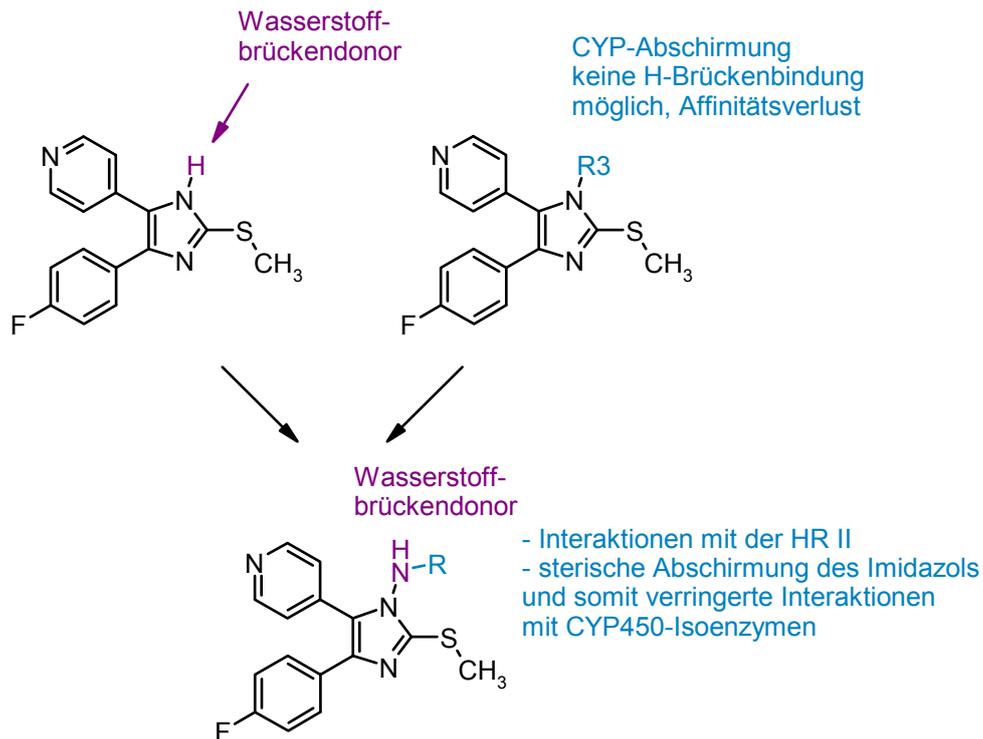


Abbildung 2-4: N-Aminoimidazole

## 2.3 TEIL 3

### Synthese von Pamapimod und dem Pamapimod-Monocarbonsäure-Metaboliten

Roche's Pamapimod war zu Beginn des BMBF-geförderten Projektes, in dessen Rahmen diese Dissertation angefertigt wurde, noch in klinischen Studien und als Referenzstruktur von Bedeutung.

Metabolismusuntersuchungen in humanen Lebermikrosomen (HLM) ergaben, dass als Hauptmetabolit die entsprechende Monocarbonsäure entsteht<sup>[92]</sup>. Von c-a-i-r durchgeführte *in vivo* –Tests ergaben, dass Pamapimod in der Maus die TNF-Freisetzung auch dann noch hemmt, wenn die Substanz bereits 6 Stunden vor Lipopolysaccharid (LPS)-Gabe verabreicht wurde (>50 % Hemmung bei 6 mg/kg p.o.). Pamapimod ist zu diesem Zeitpunkt weitestgehend eliminiert.

Um die Frage zu beantworten, ob der Metabolit zur guten Wirksamkeit beiträgt und zur Verifizierung der durch HPLC-MS entstandenen Daten soll neben Pamapimod auch der Monocarbonsäuremetabolit synthetisiert werden.

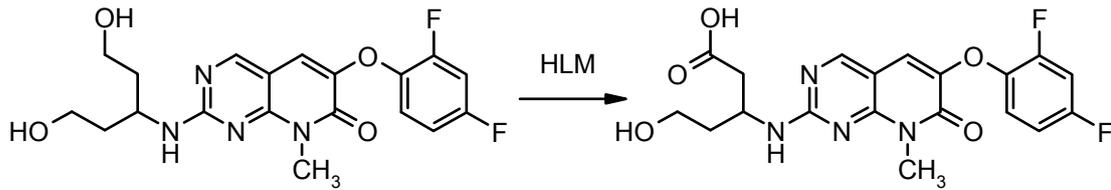


Abbildung 2-5: Pamapimod und sein Monocarbonsäuremetabolit

## 2.4 TEIL 4

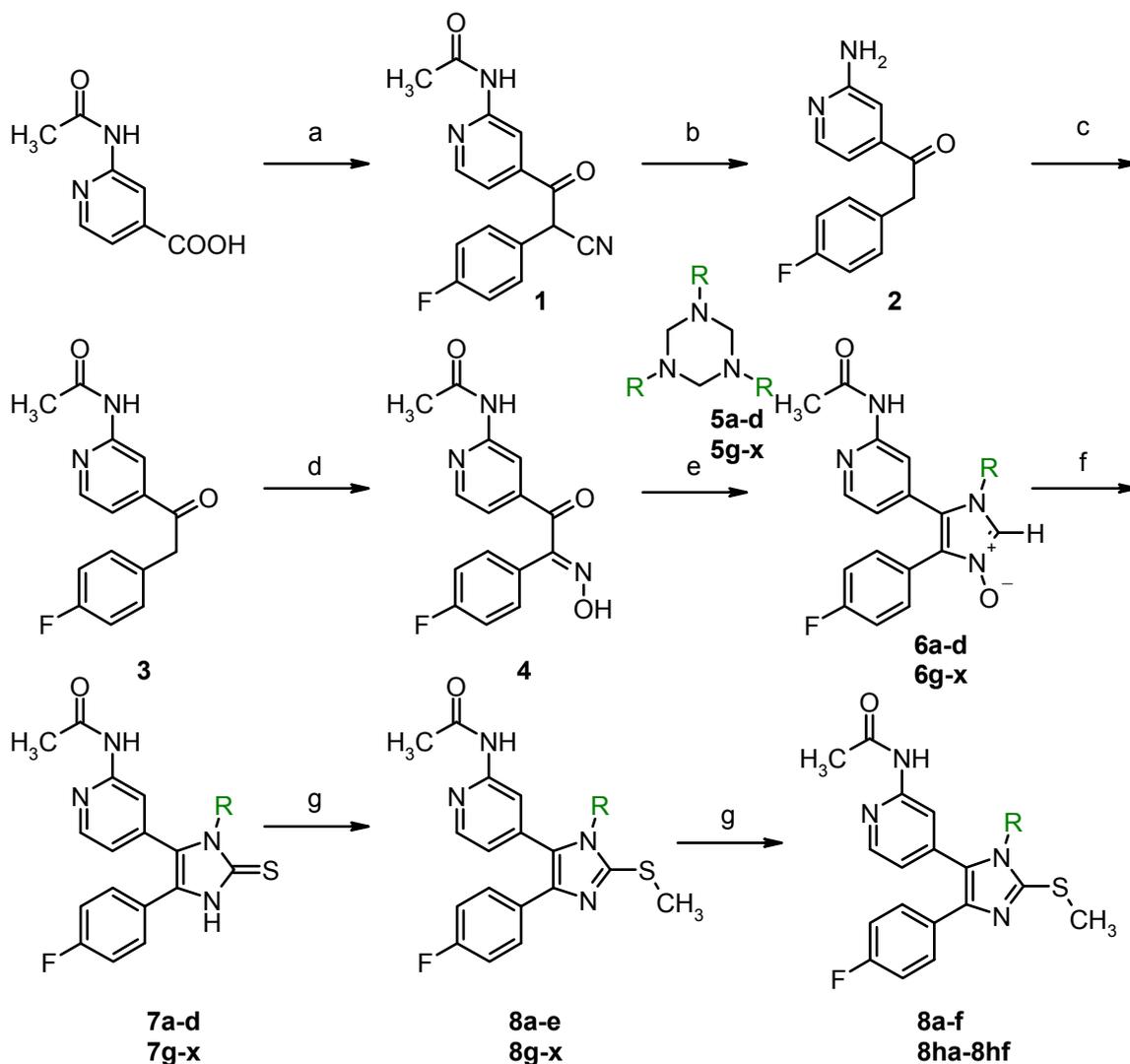
### Bestimmung physikochemischer Parameter

Bei der präklinischen Entwicklung von Arzneistoffen tritt oft bei dem Übergang von Enzymassays zu zellbasierten oder Vollblutassays ein starker Wirkabfall ein. Dieser kann neben hoher Plasmaproteinbindung und Metabolisierung auf schlechte Membrangängigkeit zurückzuführen sein. Die Membrangängigkeit eines Arzneistoffs steht in Zusammenhang mit seinen physikochemischen Eigenschaften. Daher sollen neben den Aktivitäts-Parametern physikochemische Parameter wie  $c \log P$  und  $\log k'_{IAM}$  zur Beurteilung der chemischen Strukturen bestimmt werden.

## 3 CHEMIE

### 3.1 4-FLUORPHENYL-3-ALKYL-2-METHYLSULFANYL-3*H*-IMIDAZOL-PYRIDINYLACETAMIDE

Für die Darstellung der *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide **8** wurde auf eine optimierte Version der regioselektiven Synthese von Kotschenreuther<sup>[61;93]</sup> und Ruff<sup>[62]</sup> zurückgegriffen (Schema 3-1).

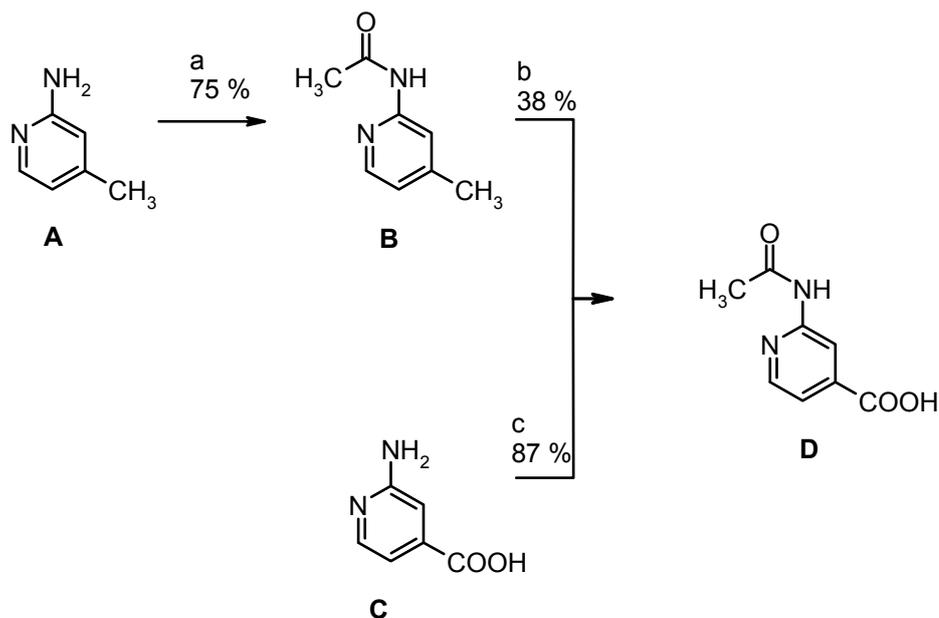


*Schema 3-1: Synthese der N-(4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl)-acetamide: a) 4-Fluorphenyl-acetonitril, N,N'-Carbonyldiimidazol, abs. Dimethylformamid, Kalium-tert-Butanolat, 120 °C b) 48 %ige Bromwasserstoffsäure, Rückfluss c) Acetanhydrid, 4-(Dimethylamino)-pyridin, Rückfluss d) Isoamylnitrit, Natriummethanolat, Methanol, Rückfluss e) Ethanol, Rückfluss f) 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-thion, Dichlormethan, 0 °C → Raumtemperatur g) Methyljodid, Kaliumcarbonat, Ethanol/Methanol/N-Methylpyrrolidinon, Raumtemperatur*

Eine Variation der Alkylreste wurde auf der Stufe der Imidazol-N-Oxide **6** durch Umsetzung des  $\alpha$ -Hydroxyiminoketons **4** mit unterschiedlich substituierten 1,3,5-Trisalkyl-[1,3,5]-triazinanen **5** ermöglicht.

### 3.1.1 Synthese des $\alpha$ -Hydroxyiminoketons

Die Synthese des  $\alpha$ -Hydroxyiminoketons **4** erfolgte im Rahmen des Projektes bereits früher und soll daher nur kurz beschrieben werden. Es diente nicht das von Kotschenreuther und Ruff verwendete 2-Aminopicolin **A**, sondern die durch Auftragsynthese kommerziell erhältliche 2-Aminoisonicotinsäure **C** als Ausgangssubstanz (Schema 3-2).



Schema 3-2: Darstellung der 2-Acetylaminoisonicotinsäure auf dem Weg von Kotschenreuther / Ruff (oben) und Merckle / Ziegler<sup>[84]</sup> (unten): a) Dimethylaminopyridin, Acetanhydrid, Rückfluss b) Kaliumpermanganat, H<sub>2</sub>O, 60 °C c) Acetanhydrid, Eisessig, konz. Schwefelsäure, Rückfluss.

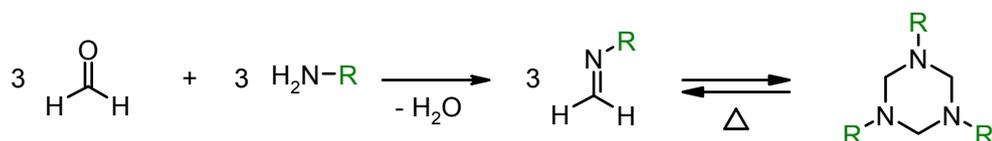
Dies hat zum Vorteil, dass auf die schwer zu kontrollierende Oxidation der Methylgruppe des Picolins zur Acetylaminoisonicotinsäure mit Kaliumpermanganat verzichtet werden kann. Zudem zeigt Ziegler, dass die Ausbeuten auf diesem Weg erheblich verbessert werden konnten<sup>[84]</sup>. Aus der 2-Aminoisonicotinsäure erhält man nach Einführung einer Acetylschutzgruppe direkt die Acetylaminoisonicotinsäure **D**. Die Schutzgruppe wird benötigt, um das Amin im nächsten Schritt einer Reaktion mit der durch *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) aktivierten Isonicotinsäure zu entziehen. Diese wird unter Basenkatalyse mit 4-Fluorphenylacetonitril zu *N*-{4-[2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-acetyl]pyridin-2-yl}-acetamid **1** umgesetzt. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Bessere Ausbeuten werden jedoch bei Arbeiten unter Eiskühlung und Schutzgas erzielt, wie die von Ziegler beschriebene Steigerung der Ausbeute von 62 % auf 80 % beweist.

Das entstandene Zwischenprodukt **1** wird anschließend mit 48 %iger Bromwasserstoffsäure umgesetzt. Dabei wird die Cyanogruppe durch saure Hydrolyse und anschließende Decarboxylierung abgespalten. Zusätzlich geht die Acetylschutzgruppe am Amin durch säurekatalysierte Deacetylierung verloren. Die Schutzgruppe wird im nächsten Reaktionsschritt wieder eingefügt. Dies verhindert eine Nitrosierung oder Nitrierung des freienamins in der nächsten Synthesestufe mit Isoamylnitrit. Mit Isoamylnitrit und Natriummethanolat wird das Keton **3** zum  $\alpha$ -Hydroxyiminoketon **4** nitrosiert.

### 3.1.2 Synthese der Triazinane

Der Aufbau des zentralen Imidazolkerns erfolgte durch Reaktion des  $\alpha$ -Hydroxyiminoketons **4** mit einem 1,3,5-Trisalkyl-[1,3,5]-triazinan **5** zu den Imidazol-*N*-Oxiden **6** (Schema 3-1). Der Alkylrest des Triazinans wurde so regioselektiv an Position N-3 des Imidazols eingeführt.

Die Triazinane wurden in einer exothermen Reaktion aus Paraformaldehyd und einem Alkylamin in equimolaren Mengen generiert<sup>[94-96]</sup>. Die Amine wurden in absolutem Ethanol suspendiert und unter Eiskühlung portionsweise mit Paraformaldehyd versetzt. Flüssige niedrigviskose Amine konnten lösungsmittelfrei umgesetzt werden. Die Reaktion lief, wie in Schema 3-3 dargestellt, über eine in der Literatur beschriebene Aldimin-Zwischenstufe ab<sup>[97]</sup>.

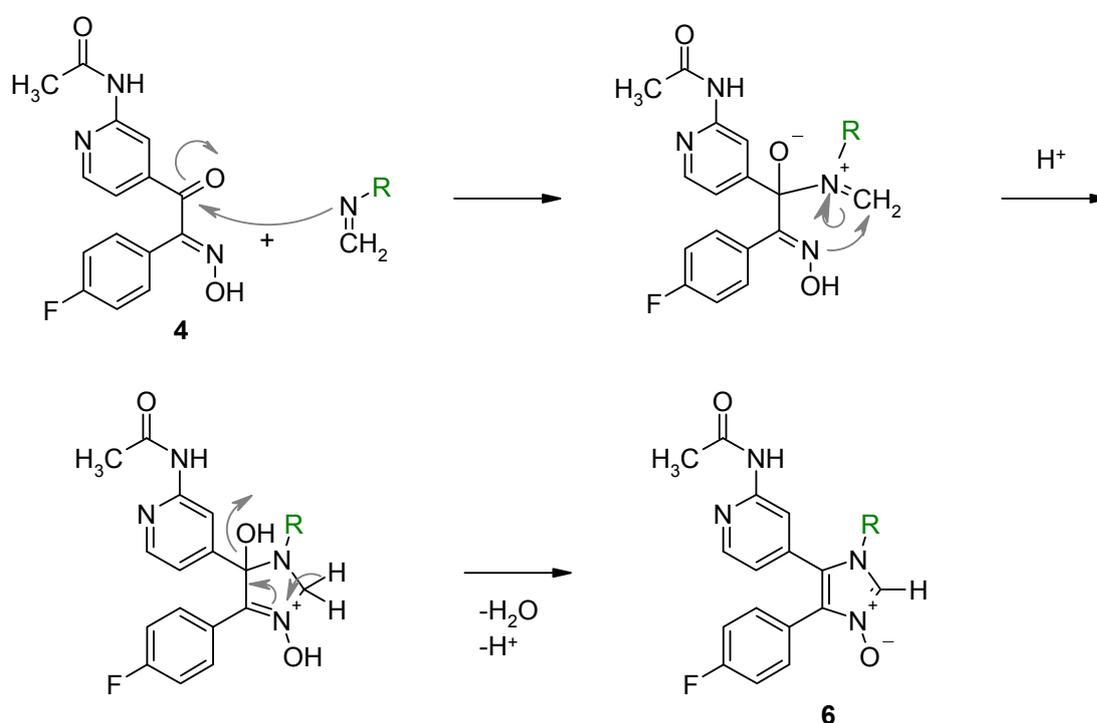


Schema 3-3: Darstellung der Triazinane über ein Aldimin als Zwischenprodukt

Das Aldimin steht mit dem Triazinan in einem temperaturabhängigen Gleichgewicht, das bei Raumtemperatur das Triazinan und bei höheren Temperaturen oder sterisch anspruchsvollen Resten das reaktivere Aldimin begünstigt. Zur Weiterreaktion wurde nicht, wie bei Ruff und Ziegler beschrieben, das unaufgereinigte Rohprodukt verwendet, sondern das bei der Reaktion entstandene Wasser vorher mit Toluol azeotrop abdestilliert. In einzelnen Fällen war das Triazinan bzw. Aldimin leicht flüchtig, so dass in Ethanol über Natriumsulfat getrocknet und diese Lösung direkt für die weitere Reaktion eingesetzt wurde.

### 3.1.3 Synthese der Imidazol-*N*-Oxide

Die Triazinane **5** wurden anschließend wie in Schema 3-4 dargestellt mit dem  $\alpha$ -Hydroxyiminoketon **4** in Ethanol zum Rückfluss erhitzt, um die ringgeschlossenen Imidazol-*N*-Oxide **6** zu erhalten. Dabei war ein bis zu dreifacher Überschuss der Triazinane notwendig, um die Reaktion auf die Seite des Produkts zu verschieben, die Reaktionsgeschwindigkeit zu beschleunigen und eine Umlagerung der *N*-Oxide **6** zu Imidazolonen zu verhindern. Die hohe Temperatur verschiebt das Aldimin – Triazinan – Gleichgewicht zu Gunsten des reaktiveren Aldimins.

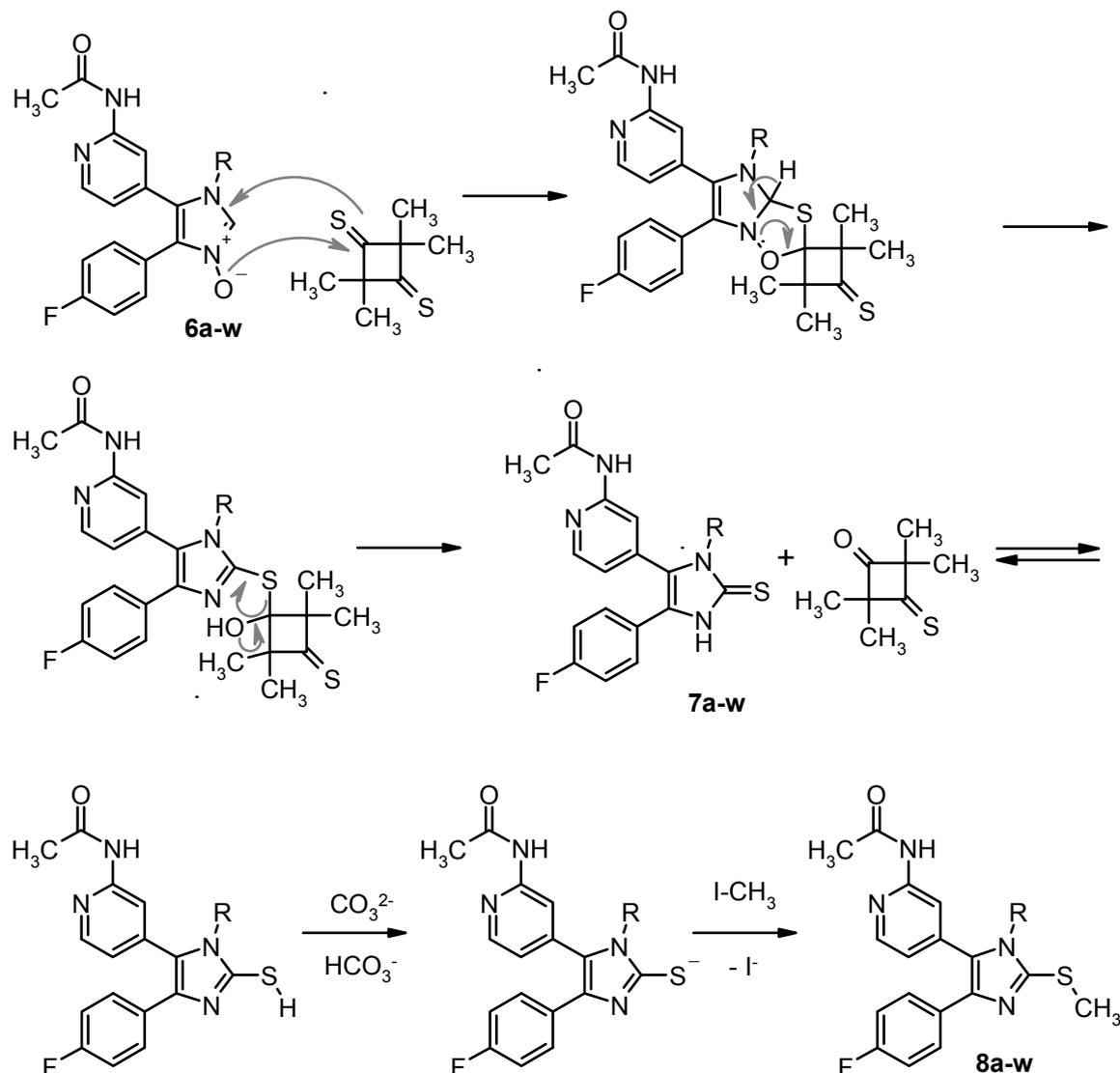


Schema 3-4: Ringschlussreaktion zu den substituierten *N*-Oxiden

Durch den Überschuss an Triazinan wurde gelegentlich eine zähe Masse erhalten, aus welcher in den meisten Fällen mit Diethylether oder Ethylacetat das entsprechende *N*-Oxid **6** ausgerührt werden konnte. Einige Triazinane ließen sich durch einfaches Ausfällen der *N*-Oxide nicht abtrennen, störten aber die weitere Reaktion nicht und gingen spätestens bei der wässrigen Aufarbeitung der Endprodukte **8** in die Wasserphase über.

### 3.1.4 Synthese der Imidazol-2-thione

Ausgehend von den Imidazol-*N*-Oxiden **6** wurden mit 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dithion die entsprechenden Imidazol-2-thione **7** erhalten (Schema 3-5)<sup>[97,98]</sup>. Formal wird der Sauerstoff des *N*-Oxids an N-3 durch einen Schwefel an C-2 ausgetauscht.



Schema 3-5: Reaktionsschema zur Darstellung der Imidazol-2-thione **7** und Methylthioether **8**

Das Schwefelungsreagenz wurde aus 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dion und *di*-Phosphorpentasulfid in Pyridin unter Rückflusserhitzen gewonnen<sup>[99]</sup>. Während der Reaktion änderte sich die Farbe der Reaktionsmischung von gelb über orange nach dunkelrot. Die Aufreinigung erfolgte nach einer optimierten Variante: Nach Abfiltrieren der Pyridinlösung wurde aus den unlöslichen Schwefelrückstände nicht mit Pyridin, sondern mit *n*-Hexan weiteres Produkt extrahiert. Beim anschließenden Waschen der

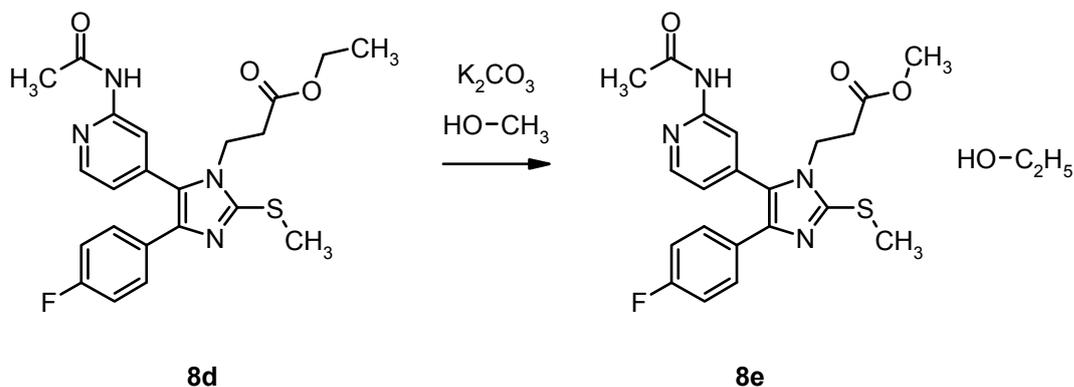
vereinigten organischen Phasen ging Pyridin größtenteils in die wässrige Phase über. Das Produkt kristallisierte beim Einrotieren rot aus und wurde relativ geruchsneutral in 69 %iger Ausbeute und 95 %iger Reinheit gewonnen.

Die Schwefelung der *N*-Oxide erfolgte in Dichlormethan (DCM). Vereinzelt war es nötig, Methanol hinzuzufügen, um die *N*-Oxide in Lösung zu bringen. Die Imidazol-2-thione **7** ließen sich nach Abrotieren des DCMs mit Diethylether ausfällen. Gelingt dies nicht, führte Ausrühren mit Diisopropylether oder Ethylacetat oder behandeln mit Ultraschall in den meisten Fällen zum pulverigen Produkt.

### 3.1.5 Synthese der Methylthioether

Die Testsubstanzen **8** wurden aus den Imidazol-2-thionen **7** durch basenkatalysierte Methylierung mit Methyljodid gewonnen (Schema 3-5). Meistens lief die Reaktion bei Raumtemperatur (RT) in Methanol rasch ab, was durch Aufklaren der Suspension zu erkennen war. Insbesondere Thione mit sterisch anspruchsvollen polaren Substituenten reagierten in Methanol sehr langsam und mussten in *N*-Methyl-Pyrrolidinon (NMP) gelöst werden.

Im Falle der Methylierung des Propansäureethylester-Thions **7d** in Methanol erfolgte eine Umesterung zum entsprechenden Methylester (Schema 3-6). Bei der Umesterung traten Ausbeuteverluste durch unvollständige Umsetzung auf.



Schema 3-6: Umesterung des Ethylesters **8d** zum Methylester **8e**

Wie NMR und LC-MS belegen wurde statt **8d** die analoge Verbindung **8e** erhalten (Abbildung 3-1). Im <sup>1</sup>H-NMR ist die Abwesenheit eines Quartetts bei einer chemischen Verschiebung von 4 ppm sowie eines Triplets bei 1 ppm auffällig. Stattdessen erscheint die Methylgruppe als Singulett bei 3.5 ppm. Um **8d** zu erhalten, wurde die Methylierung in Ethanol durchgeführt.

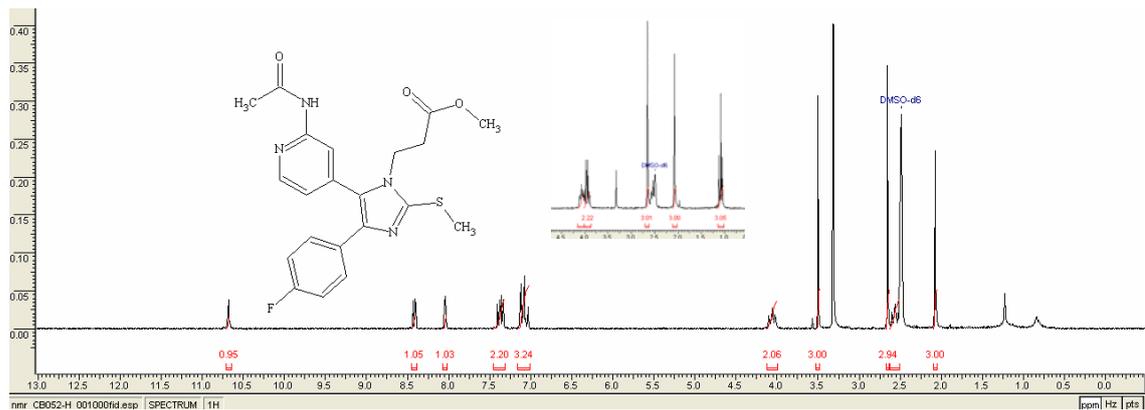
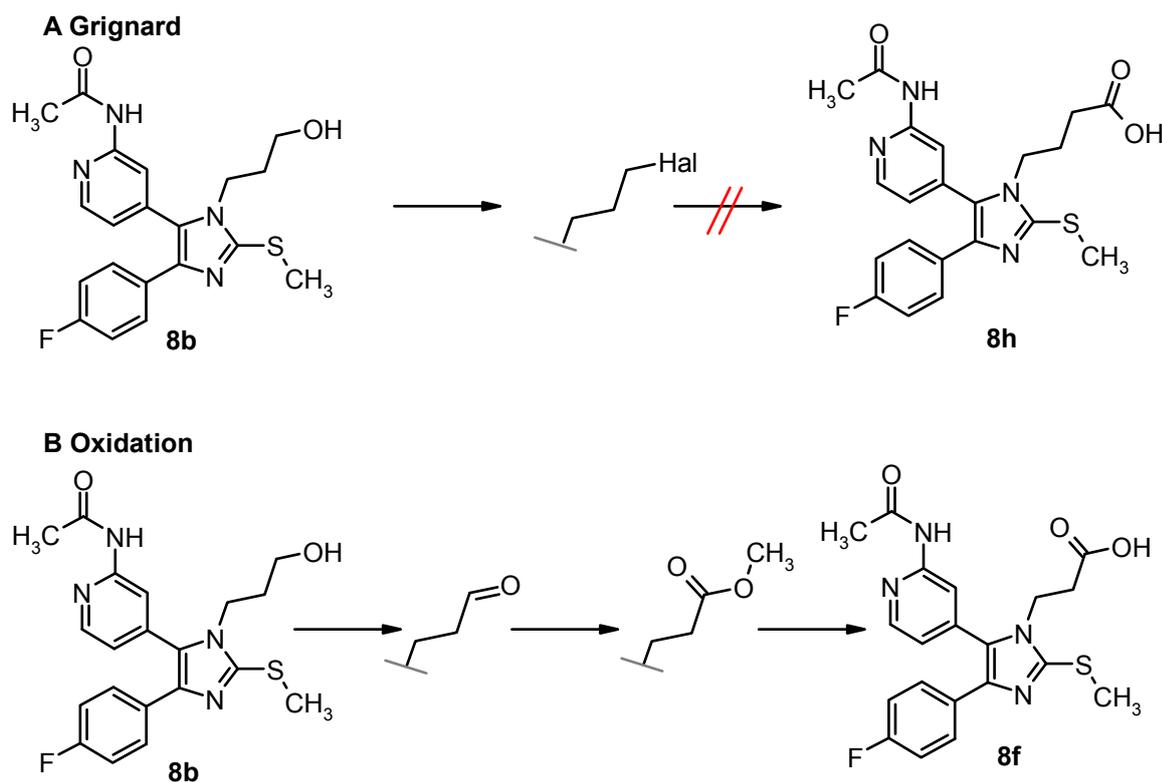


Abbildung 3-1:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **8e** im Vergleich zu **8d** (kleines Bild): Abwesenheit eines Quartetts bei einer chemischen Verschiebung von 4 ppm sowie eines Triplets bei 1 ppm; stattdessen Signal der Methylgruppe als Singulett bei 3.5 ppm.

Nach der Methode von Ruff lassen sich Triazinane, deren Substituenten am  $\alpha$ -C-Atom verzweigt sind, nicht zu *N*-Oxiden umsetzen. Ohne Lösungsmittel bildete sich eine feste am Kolben klebende Masse. Die Edukte mussten für die Reaktion in Ethanol suspendiert werden. Durch diese optimierte Variante wurden zahlreiche Testsubstanzen mit verzweigten Alkylresten hergestellt.

### 3.1.6 Darstellung von 3-[5-(2-Acetylaminopyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanylimidazol-1-yl]-propan-/butan-/pentansäure

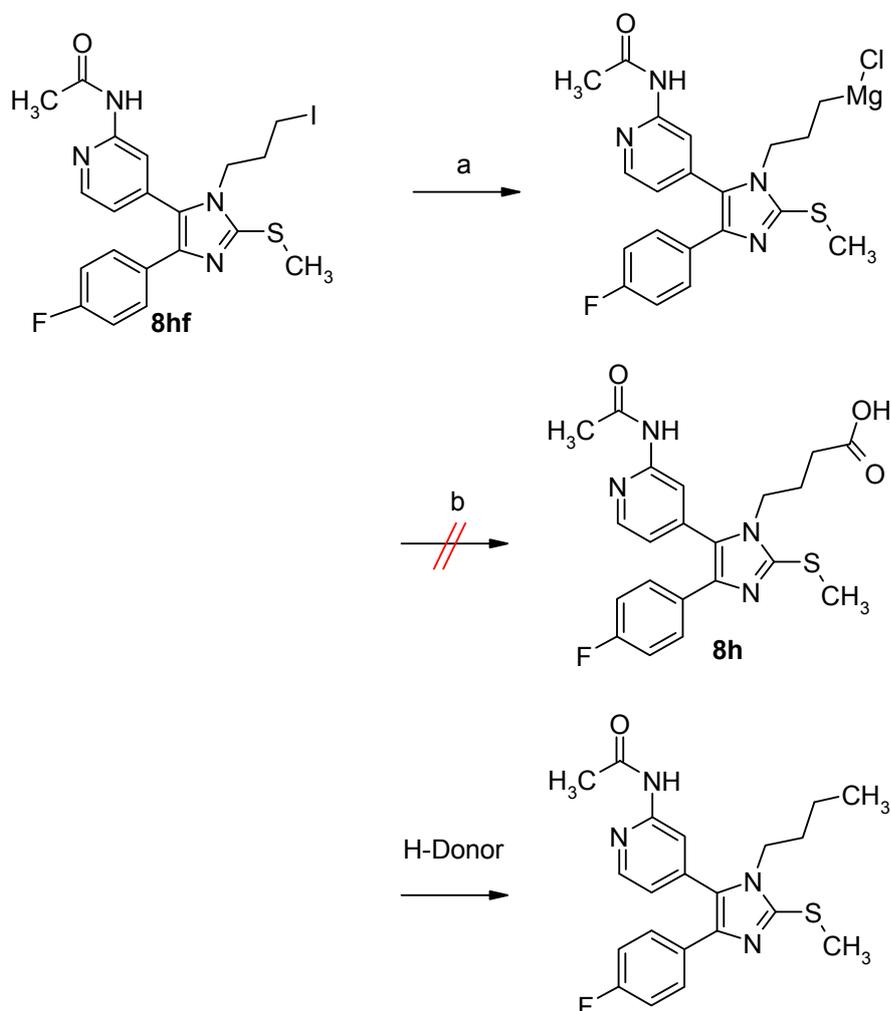
Wie bereits in der Aufgabenstellung beschrieben war zunächst ein Ziel, am Imidazol-N1 Substituenten mit freien Säureresten einzufügen. Dabei standen neben der zuvor beschriebenen „Triazinan-Route“ zwei weitere in Schema 3-7 dargestellte Syntheserouten zur Auswahl.



Schema 3-7: Mögliche Syntheserouten zur Darstellung der Imidazol-1-yl-propan-/butan-/pentansäuren

Route **A** führt ausgehend von Brom- oder Iodalkylverbindungen über eine Grignard-Reaktion zu der um einen Kohlenstoff verlängerten Säure. Die Darstellung der Alkylhalogenide **8ha-8hf** wird in Kapitel 3.1.7 beschrieben. Bei einer Grignard-Reaktion wird zunächst aus einem Alkylhalogenid und Magnesium durch Umpolung des Kohlenstoffs das hoch reaktive Grignardreagenz generiert<sup>[100;101]</sup>. Unter den gewählten Standardbedingungen (trockenes Tetrahydrofuran (THF), Magnesiumspähne oder -pulver, Jod, Erwärmen) trat keine Reaktion ein. Daher wurde die aktive Zwischenstufe durch Halogenid-Magnesium-Austausch aus Alkyljodid mit Isopropylmagnesiumchlorid hergestellt. Nach Quenchen der Reaktion mit Wasser oder Methanol ist die entsprechende Alkylverbindung entstanden. Diese wurde durch Vergleich der UV-Spektren und durch GC-

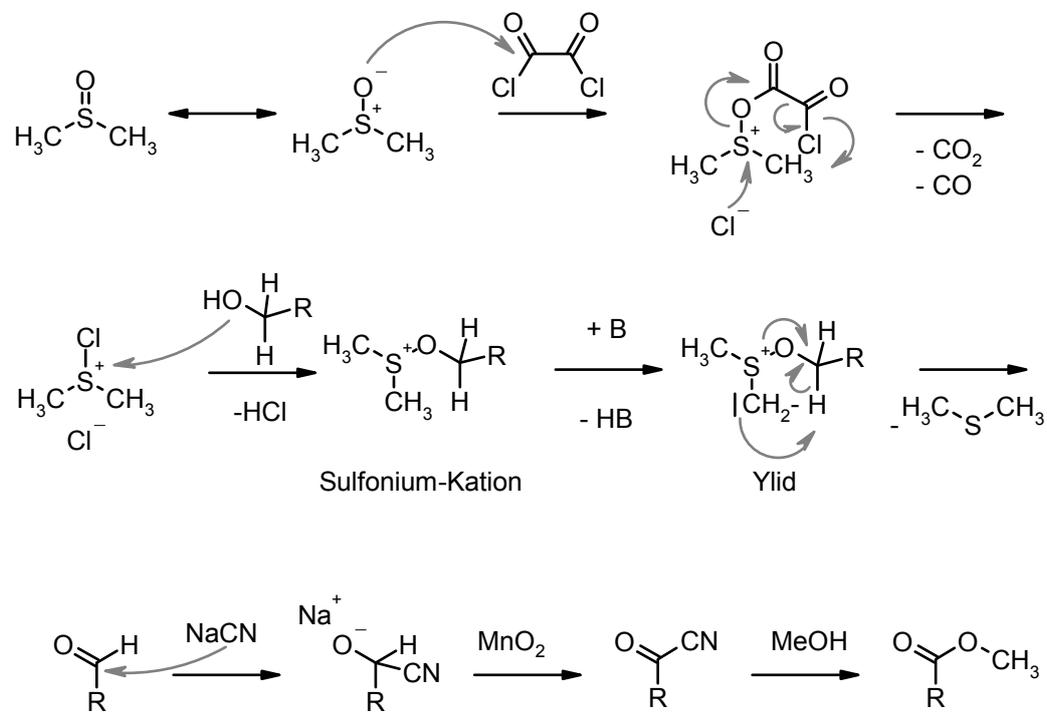
MS ( $M_r$  384) identifiziert. Somit war die Anwesenheit der Grignard-Spezies bewiesen, die sich jedoch nicht mit trockenem Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) zur Carbonsäure umsetzen ließ (Schema 3-8). Vermutlich war es nicht möglich, Restwasser aus Schlauch und Apparatur komplett zu entfernen.



Schema 3-8: Grignard-Reaktion: a) Isopropylmagnesiumchlorid, THF, 0 °C b) 7 bar  $\text{CO}_2$ , THF

Über Route **B** wurde der Alkohol stufenweise oxidiert: In der ersten Stufe bei -70 °C über eine Swern-Oxidation (Schema 3-9) zum Aldehyd<sup>[100;102]</sup> und in der zweiten Stufe mit aktiviertem Braunstein und Natriumcyanid zum entsprechenden Methylester<sup>[103;104]</sup>. Bei der Aufarbeitung der Swern-Oxidation musste auf moderate Temperaturen geachtet werden. Denn der Aldehyd stellte sich als instabiles Zwischenprodukt dar und zersetzte sich zum Teil schon bei 40 °C im Wasserbad. Als Zersetzungprodukt wurde durch Vergleich der HPLC Retentionszeiten und UV-Spektren die in der hauseigenen UV-Datenbank (UV-DB) bekannte dealkylierte Verbindung identifiziert. Aus dem Aldehyd wurde anschließend durch Umsetzung mit aktiviertem Braunstein und Natriumcy-

nid in Methanol nach 8 Tagen Reaktionszeit der entsprechende Methylester zu knapp 50 % erhalten. Aufgrund von geringen Ausbeuten und langer Reaktionszeit wurde diese Route nicht weiter verfolgt.

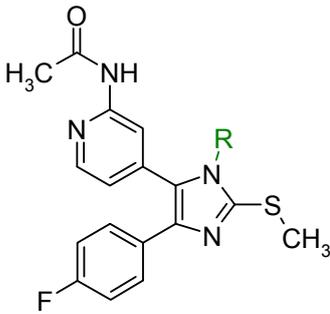
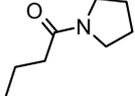
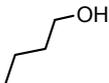
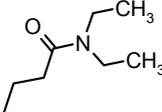
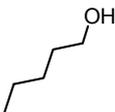
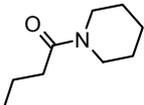
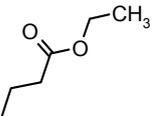
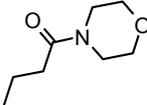
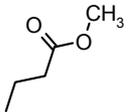
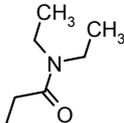
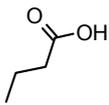
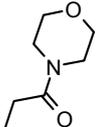
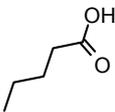
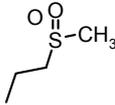


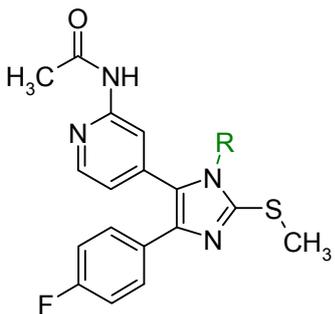
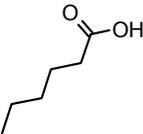
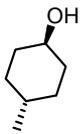
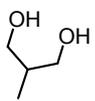
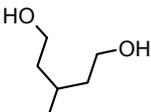
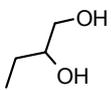
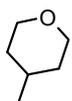
Schema 3-9: Swern-Oxidation und anschließende Oxidation zum Ester nach Corey<sup>[104]</sup>

Schließlich führte ausgehend von den entsprechenden Aminosäure Hydrochloriden bzw. Propansäureethylester Hydrochlorid die in Kapitel 3.1.2 bis 3.1.5 beschriebene Synthese zu den Verbindungen **8f-h**. **8f** wurde aus **8d** durch alkalische Verseifung des Esters mit Kaliumcarbonat gewonnen.

Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht der in dieser Arbeit dargestellten *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide.

Tabelle 3-1: *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide

|  |   |          |    |   |          |
|---|---|----------|----|---|----------|
| #   | R   | Ausbeute | #  | R   | Ausbeute |
| 8a  |   | 73 %     | 8n |   | 71 %     |
| 8b  |  | 75 %     | 8o |  | 76 %     |
| 8c  |  | 79 %     | 8p |  | 62 %     |
| 8d  |  | 96 %     | 8q |  | 59 %     |
| 8e  |  | 44 %     | 8r |  | 54 %     |
| 8f  |  | 35 %     | 8s |  | 85 %     |
| 8g  |  | 95 %     | 8t |  | 48 %     |

|  |   |          |    |  |          |
|---|---|----------|----|--|----------|
| #   | R   | Ausbeute | #  | R  | Ausbeute |
| 8h  |    | 69 %     | 8u |    | 80 %     |
| 8i  |    | 74 %     | 8v |    | 75 %     |
| 8k  |   | 62 %     | 8w |  | 63 %     |
| 8l  |  | 83 %     | 8x |  | 41 %     |
| 8m  |  | 53 %     |    |  |          |

### 3.1.7 Nucleophile Substitution der Hydroxygruppe von Hydroxy-alkylpyridinylimidazolen durch Halogenide

Für die in Kapitel 3.1.6 beschriebene Grignard-Reaktion wurden Alkylhalogenide benötigt. Diese lassen sich durch nucleophile Substitution gewinnen.

#### 3.1.7.1 Nucleophile Substitution der Hydroxygruppe durch Brom oder Chlor mittels Appel-Reaktion

Die Darstellung von *N*-{4-[3-(Brom/Chloralkyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamiden ließ sich problemlos über die Appel-Reaktion realisieren (Schema 3-10)<sup>[105-107]</sup>. Die Appel Reaktion ist eine nucleophile Substitutionsreaktion vom Typ S<sub>N</sub>2.

### Die S<sub>N</sub>2-Reaktion

Die S<sub>N</sub>2 ist eine einstufige, bimolekulare Reaktion, die dem Geschwindigkeitsgesetz zweiter Ordnung folgt:  $v=k[a][b]$  mol/(L\*s). D.h. das Nucleophil greift das Halogenalkan unter gleichzeitigem Austritt der Abgangsgruppe an.

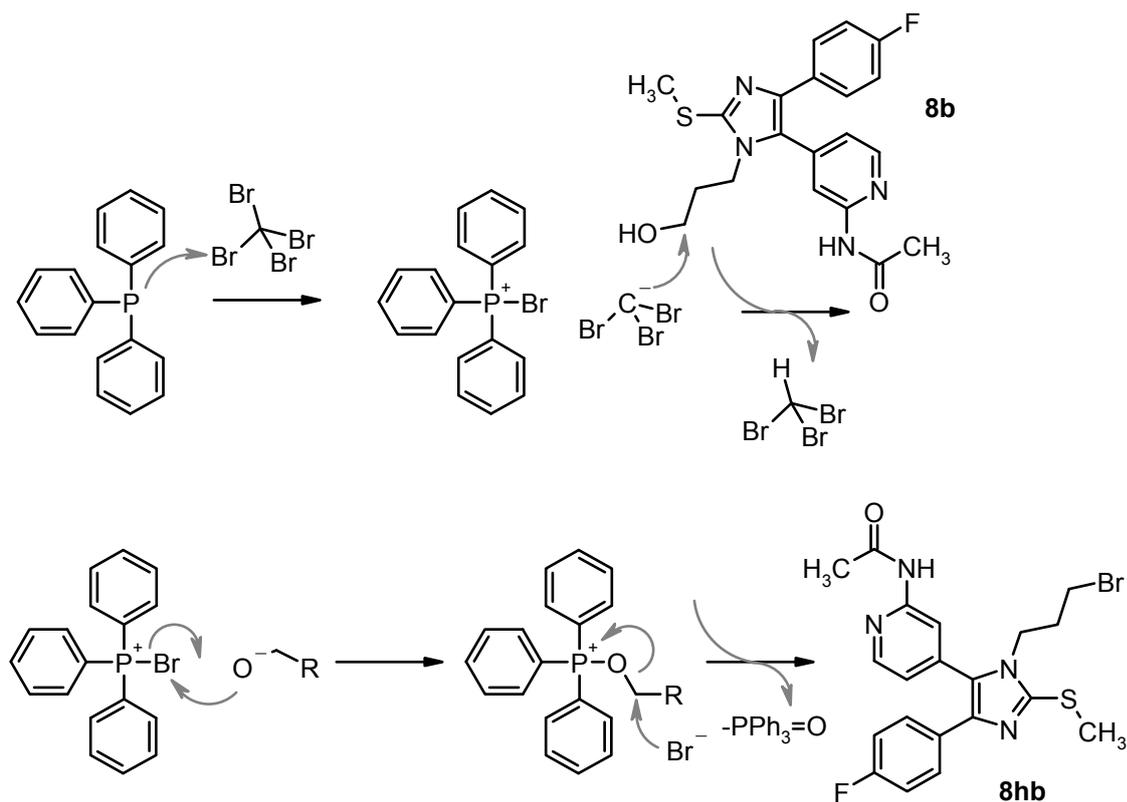
Die relative Leichtigkeit von S<sub>N</sub>2-Reaktionen hängt von mehreren Faktoren ab: Von der Abgangsgruppe, der Reaktivität des Nucleophils und von der Struktur der Alkylgruppe. Das Austrittsvermögen des Nucleophils korreliert mit der Fähigkeit, eine negative Ladung zu stabilisieren. Je schwächer basisch die Abgangsgruppe X<sup>-</sup> ist, desto stärker azide ist die konjugierte Säure HX und desto besser fungiert X<sup>-</sup> als Abgangsgruppe. Als starke Base stellt OH<sup>-</sup> eine sehr schwache Abgangsgruppe dar und muss zunächst beispielsweise durch Überführung in ein Sulfonat oder durch Protonierung aktiviert werden. Bei den Halogenen nimmt das Austrittsvermögen in der Reihe I<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > F<sup>-</sup> ab<sup>[101]</sup>.

Bei S<sub>N</sub>2-Reaktionen können polar protische und polar aprotische Lösungsmittel eingesetzt werden. Polar aprotische Lösungsmittel wie Dichlormethan können keine Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Das Nucleophil liegt weniger solvatisiert vor, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit sehr stark gesteigert wird<sup>[101]</sup>.

### Die Appel Reaktion

Die Appel Reaktion stellt eine milde Variante zur Bromierung und Chlorierung von primären und sekundären Alkoholen dar. Chlorierungsreagenzien wie Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Phosphortrichlorid oder Chlortrimethylsilan führen oft zu unerwünschten Nebenreaktionen. Zur Durchführung der Appel-Reaktion wird ein Alkohol mit stöchiometrischen Mengen Triphenylphosphin (PPh<sub>3</sub>) und Tetrahalogenmethan unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Statt Tetrachlorkohlenstoff wurde für die Chlorierung das weniger flüchtige und weniger toxische Hexachloroacetone mit PPh<sub>3</sub> in 1,5 fachem Überschuss verwendet<sup>[108;109]</sup>. Die Umsetzung zu den halogenierten Produkten erfolgte unmittelbar.

Schema 3-10 zeigt das Reaktionsschema einer Appel-Reaktion. Die treibende Kraft ist hier die Bildung von Triphenylphosphinoxid, also die Oxidation von P-(III) zu P-(V). Zunächst wird Triphenylphosphin durch Halogenierung aktiviert und dabei aus dem Halogenalkan ein Carbanion gebildet. Dieses deprotoniert den Alkohol, so dass das Alkoholat durch nucleophilen Angriff an Triphenylphosphoniumhalogenid binden kann und anschließend aktiviert vorliegt. Die Bildung der P=O-Doppelbindung und somit von Triphenylphosphinoxid ermöglicht den nucleophilen Angriff des Halogenids.

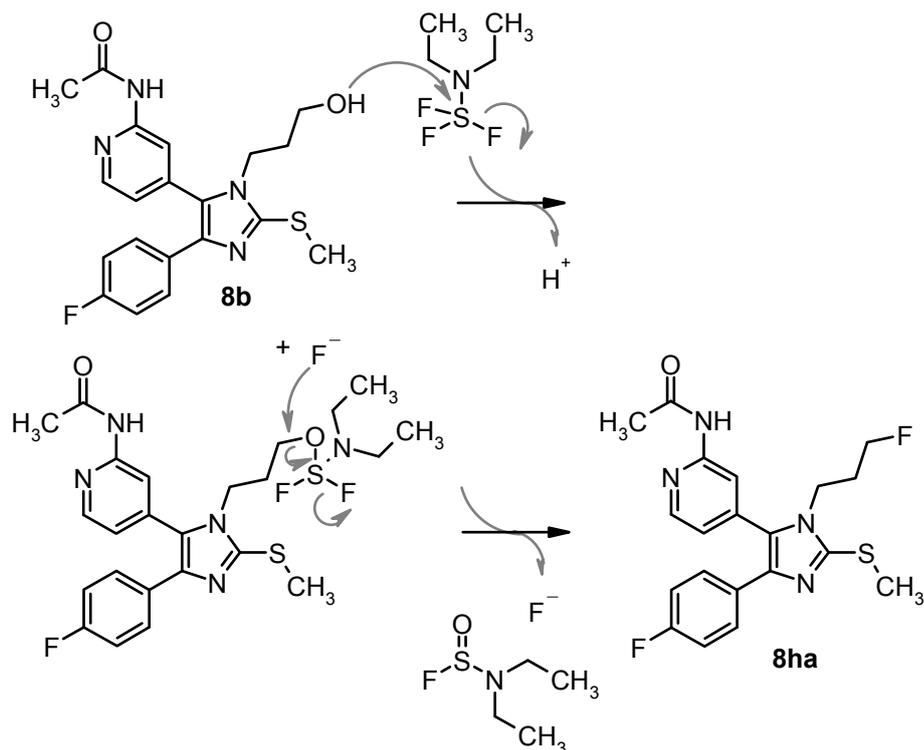


Schema 3-10: Reaktionsschema der Appel-Reaktion

### 3.1.7.2 Desoxofluorierung mit Diethylaminoschwefeltrifluorid

Die geringe Nucleophilie von Fluor macht die Einführung durch direkte nucleophile Substitution unwahrscheinlich. Das gängigste Reagenz zur Desoxofluorierung, dem Austausch von Sauerstoff durch Fluor, ist Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST)<sup>[110]</sup>. DAST ist ein selektives, vom hochreaktiven, toxischen Schwefeltetrafluorid abgeleitetes, Fluorierungreagenz. Es überführt Alkohole in Alkylfluoride, Carbonylgruppen in Acylfluoride und Carbonylgruppen in geminale Fluoride<sup>[111]</sup>. DAST ist thermisch instabil. Daher wurde die Fluorierung bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in trockenem DCM durchgeführt. Neuere thermostabilere von DAST abgeleitete Desoxofluorierungsreagenzien wie Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid erlauben Umsetzungen auch bei höheren Temperaturen<sup>[112]</sup>.

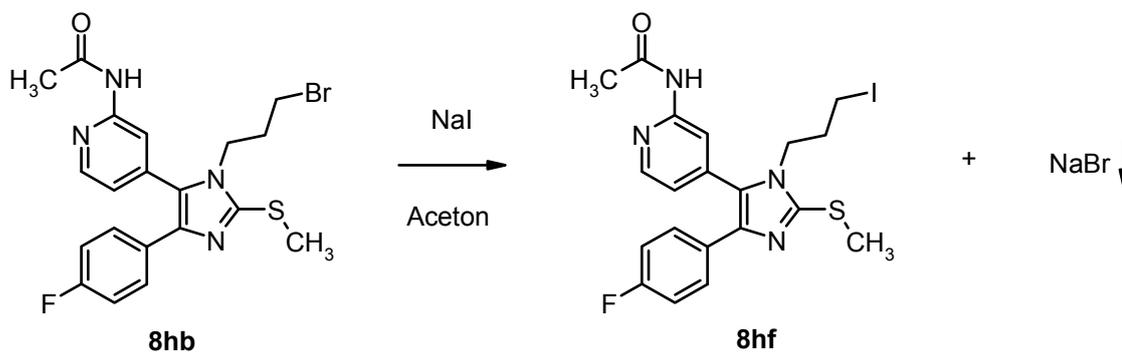
Schema 3-11 zeigt den von Middleton vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus<sup>[111]</sup>. Die alkoholische Funktion greift zunächst nucleophil den positiv polarisierten Schwefel von DAST an. Fluorid fungiert als Abgangsgruppe und greift ebenfalls nucleophil den aktivierten Alkohol am  $\alpha$ -C-Atom an. Die Bildung einer S=O-Doppelbindung wirkt wieder als treibende Kraft.



Schema 3-11: *Reaktionmechanismus der Desoxyfluorierung* <sup>[110;113]</sup>

### 3.1.7.3 Finkelstein-Umhalogenierung

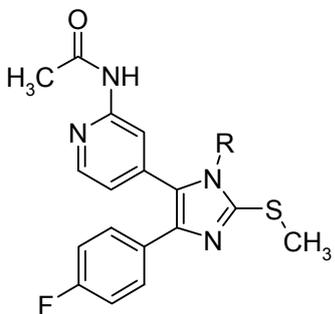
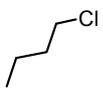
Halogenatome in primären Alkylchloriden oder Alkylbromiden lassen sich in einer  $S_N2$ -Reaktion durch ein Iodatom substituieren. Die Reaktion profitiert von der Schwerlöslichkeit von Natriumchlorid bzw. Natriumbromid in Aceton. Dieses fällt aus und wird der Reaktion entzogen <sup>[100;101]</sup>.



Schema 3-12: *Finkelstein-Umhalogenierung*

Tabelle 3-2 stellt eine Übersicht aller in dieser Arbeit synthetisierten *N*-{4-[3-(Alkylhalogenid)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide dar.

Tabelle 3-2: Übersicht aller N-{4-[3-(Alkylhalogenid)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide

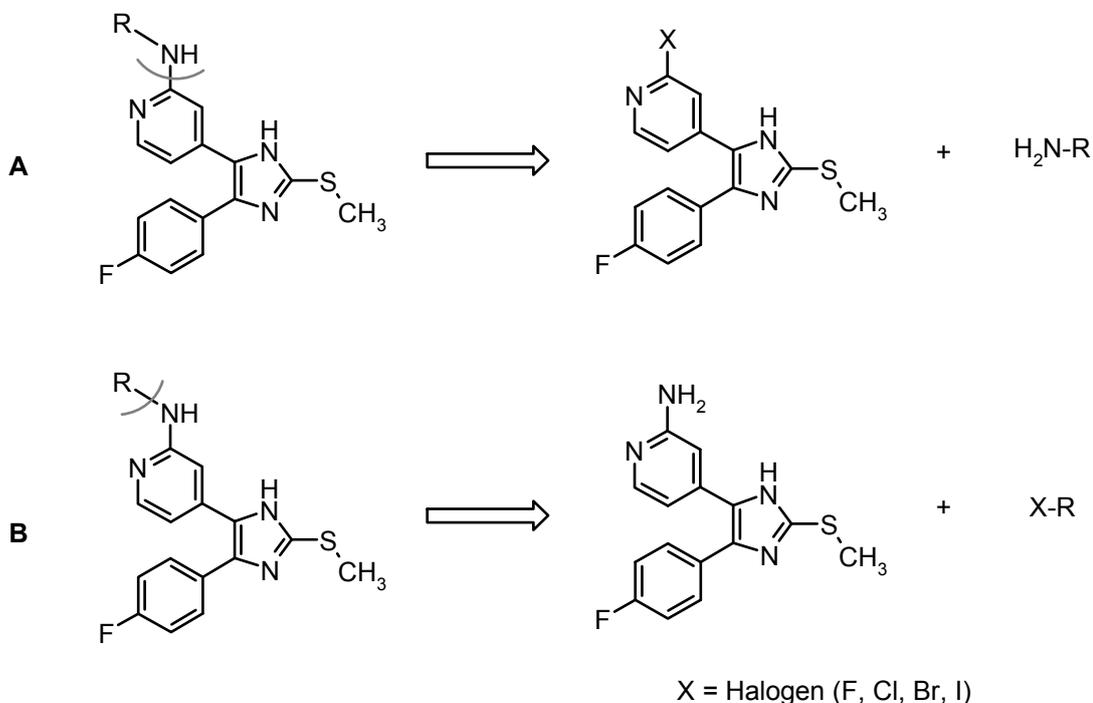
|  |   |          |     |  |          |
|---|---|----------|-----|--|----------|
| #   | R   | Ausbeute | #   | R  | Ausbeute |
| 8ha   |    | 63 %     | 8hd |    | 53 %     |
| 8hb   |   | 58 %     | 8he |   | 24 %     |
| 8hc   |  | 64 %     | 8hf |  | 64 %     |

### 3.2 {4-[5-(4-FLUORPHENYL)-2-METHYLSULFANYL-3H-IMIDAZOL-4-YL]-PYRIDIN-2-YL}-ALKYL-AMINE

Retrosynthetische Schnitte der 2-Alkylaminopyridine lassen zwei Syntheseverfahren zu: eine aromatische nucleophile Substitution mit einem Alkylamin ausgehend von einem 5-(2-Halogenpyridin-4-yl)-imidazol oder eine nucleophile Substitution eines Alkylhalogenids durch 5-(2-Aminopyridin-4-yl)-imidazol. Gewählt wurde Route **A**. Diese hat gegenüber der Route **B** einige Vorteile:

- Die Verfügbarkeit vieler Alkylamine ermöglicht rasche Variation des Substitutionsmusters.
- Enantiomerenreine Amine können unter Konfigurationserhalt verknüpft werden, während bei  $S_N$ -Reaktionen mit Alkylhalogeniden eine Konfigurationsumkehr oder Racemisierung auftritt.

- Die geringe Nucleophilie des Stickstoffs erfordert drastische Bedingungen für die Umsetzung mit Halogeniden, welche oftmals zur Bisalkylierung führen<sup>[81]</sup>.
- Die Darstellung des 5-(2-Aminopyridin-4-yl)-imidazol erfolgt aus dem entsprechenden 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazol (Schema 3-15)<sup>[86]</sup>.



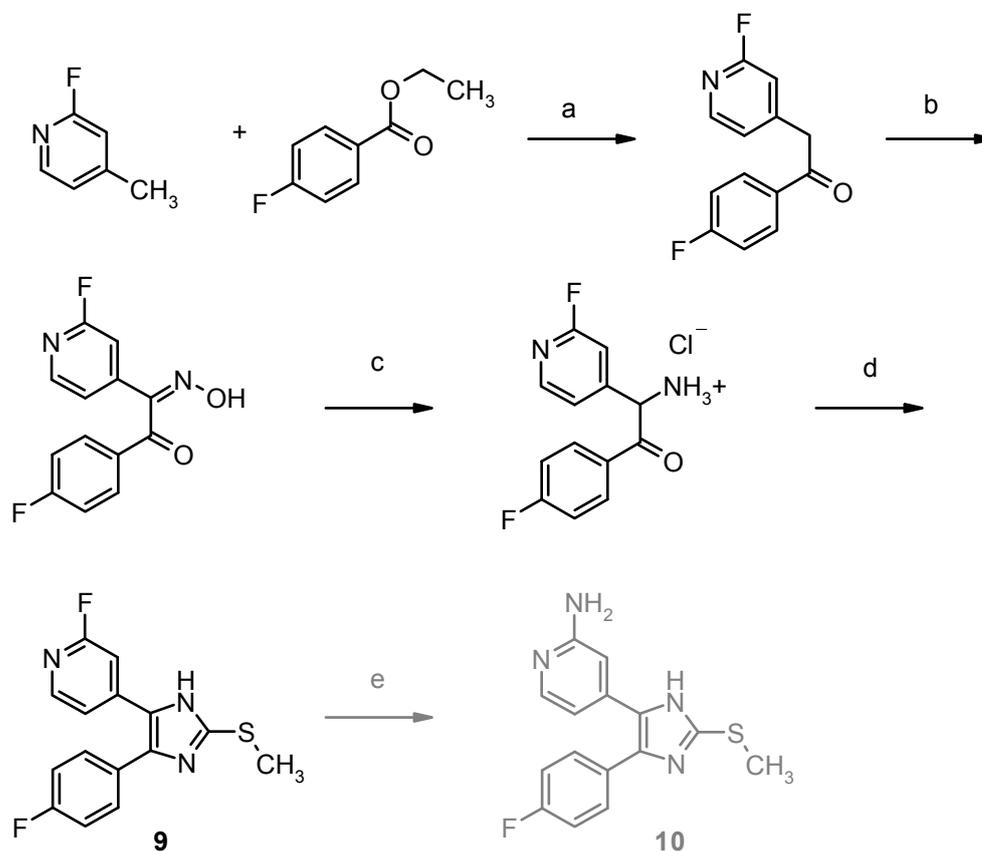
Schema 3-13: Retrosynthetische Schnitte zur Darstellung der 2-Alkylamino-pyridine

### 3.2.1 Darstellung des 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazols

Pyridin gehört zu den Elektronenmangelaromaten. Sein Stickstoff ist  $sp^2$ -hybridisiert, so dass das freie Elektronenpaar orthogonal zu den p-Orbitalen des Ringsystems steht und an der Mesomerie nicht beteiligt ist. In diesem Fall wäre außerdem die Hückelregel verletzt. Aufgrund der Elektronegativität des Stickstoffs entzieht dieser dem Ringsystem Elektronen. Dies ermöglicht eine nucleophile aromatische Substitution in ortho und para-Stellung. Die Elektronegativität und somit die Fähigkeit, die Aryl-Halogen-Bindung zu polarisieren sinkt in der Reihenfolge  $F > Cl > Br > I$ . Da Fluor die beste Abgangsgruppe darstellt wurde das 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazol **9** als Edukt für die nucleophile aromatische Substitution hergestellt.

Die Darstellung des 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazols erfolgte nach der von Liedtke beschriebenen Synthese (Schema 3-14)<sup>[82]</sup> und geht von 2-Fluorpicolin und 4-Fluorbenzoesäure-ethylester aus. Für den ersten Schritt wurde die Methylgruppe des Picolins mit Natriumhexamethyldisilazan (NaHMDS) deprotoniert und das Anion mit

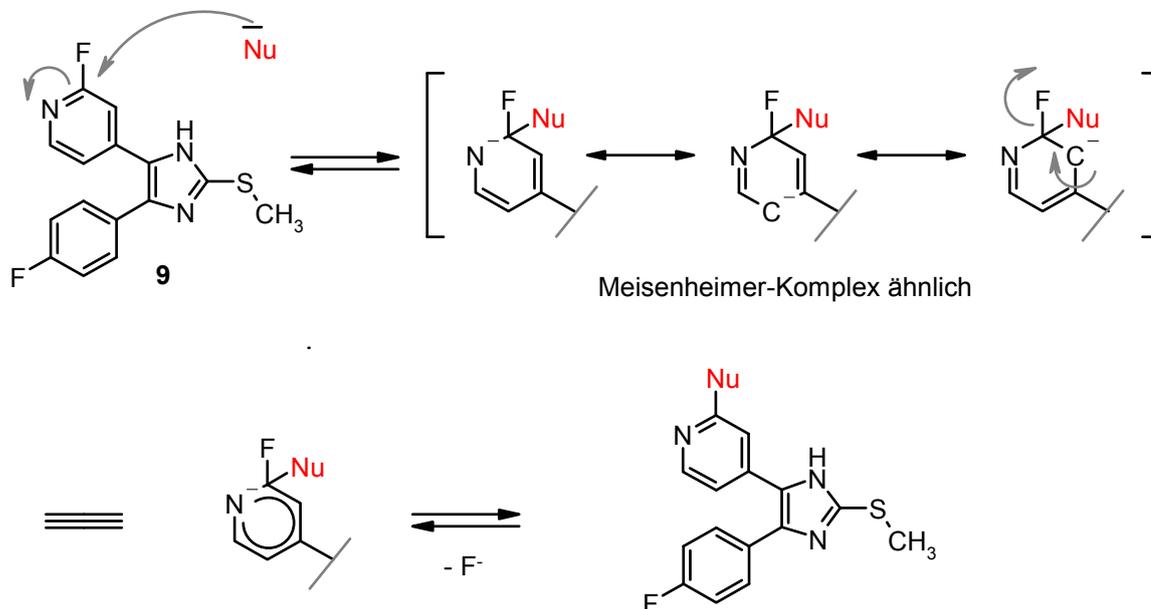
dem Ester umgesetzt. Dabei entstand 1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-ethanon, welches mit Natriumnitrit in Eisessig zu dem im Vergleich zu **4** inversen  $\alpha$ -Hydroxyiminoketon umgesetzt wurde. Regioselektive Hydrierung mit Wasserstoff und dem Katalysator Palladiumkohle in salzsaurer Isopropanol ergab 2-Amino-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon Hydrochlorid. Aus diesem erfolgte der Ringschluss zum trisubstituierten Imidazol durch Kondensation mit Methylrhodanid. Der Ringschluss auch mit Kaliumrhodanid durchgeführt werden. Das Imidazol-2-thion kann anschließend wie in der Synthese für tetrasubstituierte Imidazole beschrieben unter basischen Bedingungen methyliert oder mit anderen Alkylhalogeniden variiert werden (Kapitel 3.1.5). Aus dem 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazol **9** kann unter drastischen Bedingungen – 10 h bei 180 °C im Autoklaven – mit wässriger konzentrierter Ammoniaklösung das entsprechende Aminoprodukt **10** erhalten werden<sup>[86]</sup>.



Schema 3-14: Syntheseroute zur Darstellung des 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazols **9** und 5-(2-Aminopyridin-4-yl)-imidazols: a) NaHMDS 2M in Tetrahydrofuran, 0 °C bis RT b) NaNO<sub>2</sub>, Eisessig c) Pd/C 10 %, H<sub>2</sub>, salzsaurer Isopropanol, RT d) Methylrhodanid, Dimethylformamid, Rückfluss e) NH<sub>3</sub>, 180 °C, Autoklav

### 3.2.2 Nucleophile aromatische Substitution des 2-Fluor-Pyridins

Die nucleophile aromatische Substitution  $S_{N,Ar}$  erfolgt in zwei Schritten nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus (Schema 3-15):



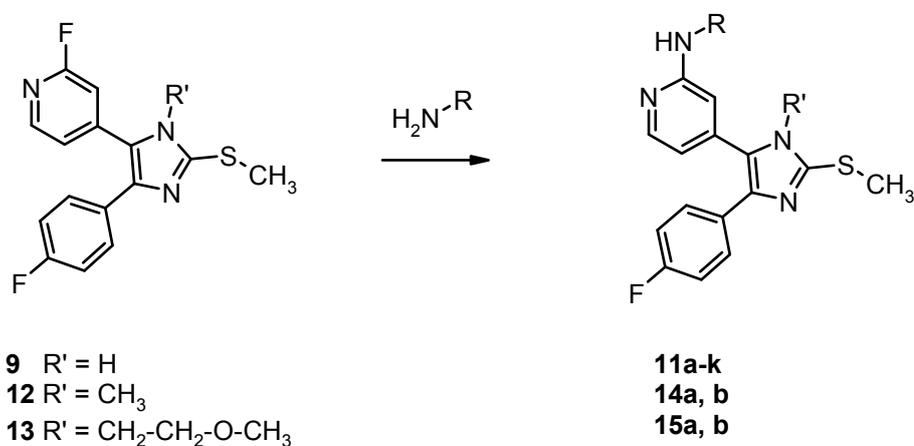
Schema 3-15: Reaktionsmechanismus einer aromatischen nucleophilen Substitutionsreaktion

In dem ersten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird das Nucleophil ( $Nu^-$ ) unter Bildung einer anionischen Zwischenverbindung, die mit mehreren Resonanzformeln beschrieben werden kann, angelagert. Sie ähnelt dem Meisenheimer-Komplex. Im Gegensatz zu dem Übergangszustand bei einer  $S_N2$ -Reaktion wird hier ein echtes Zwischenprodukt ausgebildet, das als Beweis für den zweistufigen Reaktionsmechanismus gilt. Erst im zweiten Reaktionsschritt wird die Bindung zur Abgangsgruppe gelöst und der aromatische Zustand wieder regeneriert. Die Reaktion gehorcht dem Zeitgesetz 2. Ordnung. Stark elektronenziehende Abgangsgruppen wie Fluorid beschleunigen die Reaktion, weil sie das Ring-C-Atom stärker positivieren und dadurch dem angreifenden Nucleophil leichter zugänglich machen. Zudem stabilisieren sie die anionische Zwischenstufe besser<sup>[101]</sup>.

Die Präparative Umsetzung der Alkylamine mit dem 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazol **9** zu den 2-Alkylamin-pyridinen **10** erfolgte lösungsmittelfrei unter Schutzgas in der Schmelze. Je nach Amin wurden unterschiedlichen Apparaturen verwendet. Zähflüssige Amine mit geringem Dampfdruck wie 3-Amino-1,5-pentandiol und als Feststoff vorliegende Amine wie 2-Methansulfonylethylamin Hydrochlorid wurden in einem verschlossenen Schraubdeckelröhrchen erhitzt. Leichtflüchtige Amine wie *tert*-Butylamin

reagierten in einem kleinen Hochdruckreaktor. Durch diese Optimierungen der von Liedtke bei Atmosphärendruck beschriebenen Reaktionsbedingungen<sup>[82]</sup> gelang es, das Pyridin auch mit flüchtigen und sterisch gehinderten Aminen zu substituieren. Denn durch ein geschlossenes System können die flüchtigen Amine nicht entweichen. Zudem erhöht Druck die Trefferwahrscheinlichkeit und Temperatur die kinetische Energie und erleichtern somit die Reaktion.

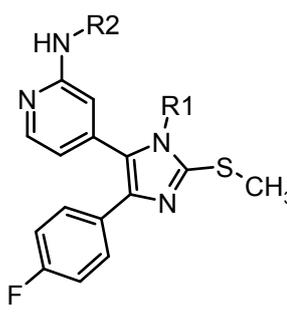
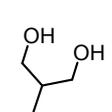
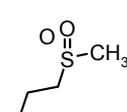
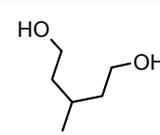
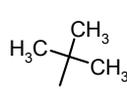
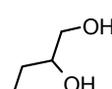
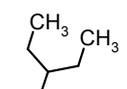
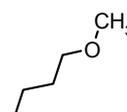
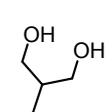
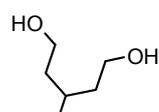
Auf diesem Weg wurden ausgehend von **9** trisubstituierte und ausgehend von **12** und **13** auch tetrasubstituierte Imidazole hergestellt (Schema 3-16). Die Edukte standen im Rahmen des Projektes zur Verfügung.

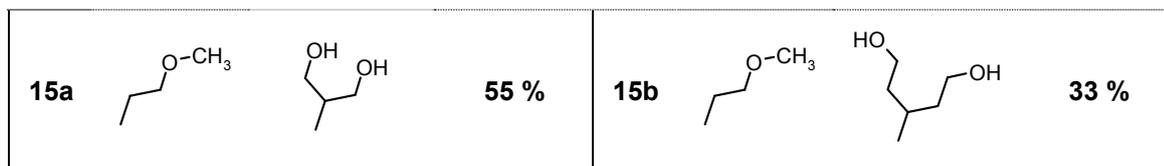


Schema 3-16: Darstellung der Verbindungen 11a-k, 14a,b und 15a,b.

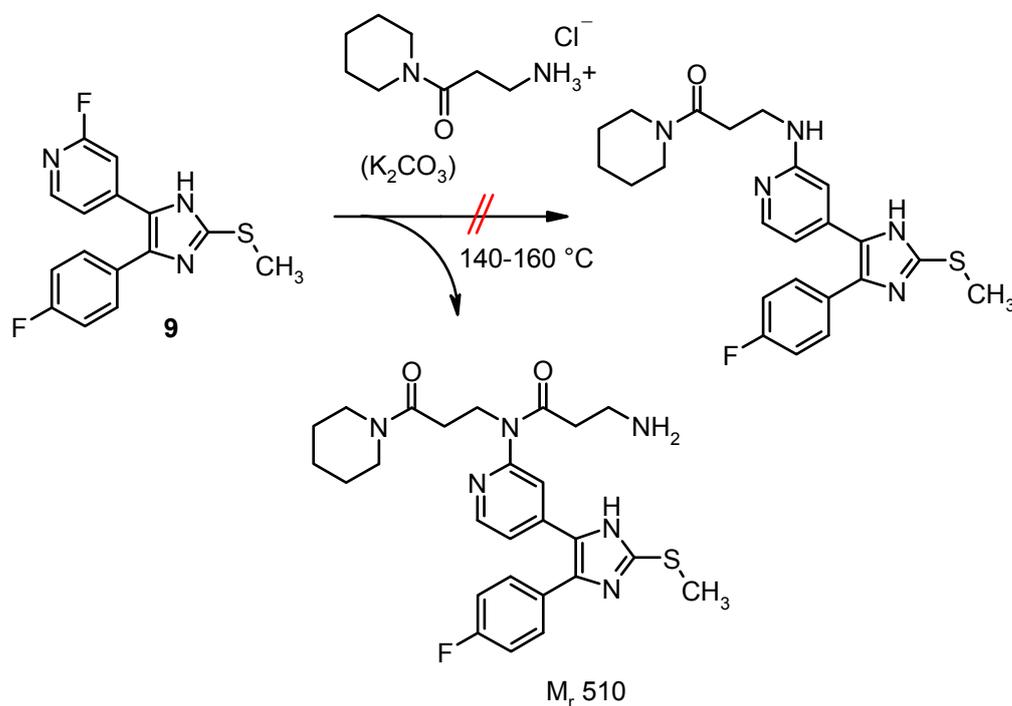
Tabelle 3-3 gibt einen Überblick über die durch nucleophile aromatische Substitution dargestellten {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine.

Tabelle 3-3: Übersicht der über nucleophile aromatische Substitution hergestellten {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine und {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-alkyl-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine

|  |   |   |          |     |  |   |          |
|---|---|---|----------|-----|--|---|----------|
| #   | R1  | R2  | Ausbeute | #   | R1   | R2  | Ausbeute |
| 11a   | H   |  | 94 %     | 11f | H  |  | 22 %     |
| 11b   | H   |  | 46 %     | 11g | H  |  | 41 %     |
| 11c   | H   |  | 45 %     | 11h | H  |  | 60 %     |
| 11d   | H   |  | 92 %     | 11i | H  |  | 31 %     |
| 11e   | H   |  | 86 %     | 11k | H  |  | 93 %     |
| 14a   |  |  | 72 %     | 14b |  |  | 55 %     |



Nicht erfolgreich war die Darstellung von *N,N*-Dialkyl-3-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-alkylamiden ausgehend von 2-Fluorpyridin **9** und Amino-*N,N*-di-alkyl-alkylamid Hydrochlorid über die  $S_{N,Ar}$  (Schema 3-17).



Schema 3-17: Reaktion

Die Reaktionen wurden mit und ohne Carbonat zum Freisetzen des Amins aus dem Hydrochlorid in der Schmelze bei 140-160 °C durchgeführt. Statt dem Zielprodukt wurde das entsprechende *N*-(3-oxo-3-piperidin-1-yl)propanamid-Derivat isoliert, wie das HPLC-MS(ESI) Chromatogramm (Abbildung 3-2) und das  $^1\text{H-NMR}$  zeigen. Daher wurde eine Methode entwickelt, Amino-*N,N*-di-alkylamide über die Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplung an C2-Position des Pyridins einzufügen.

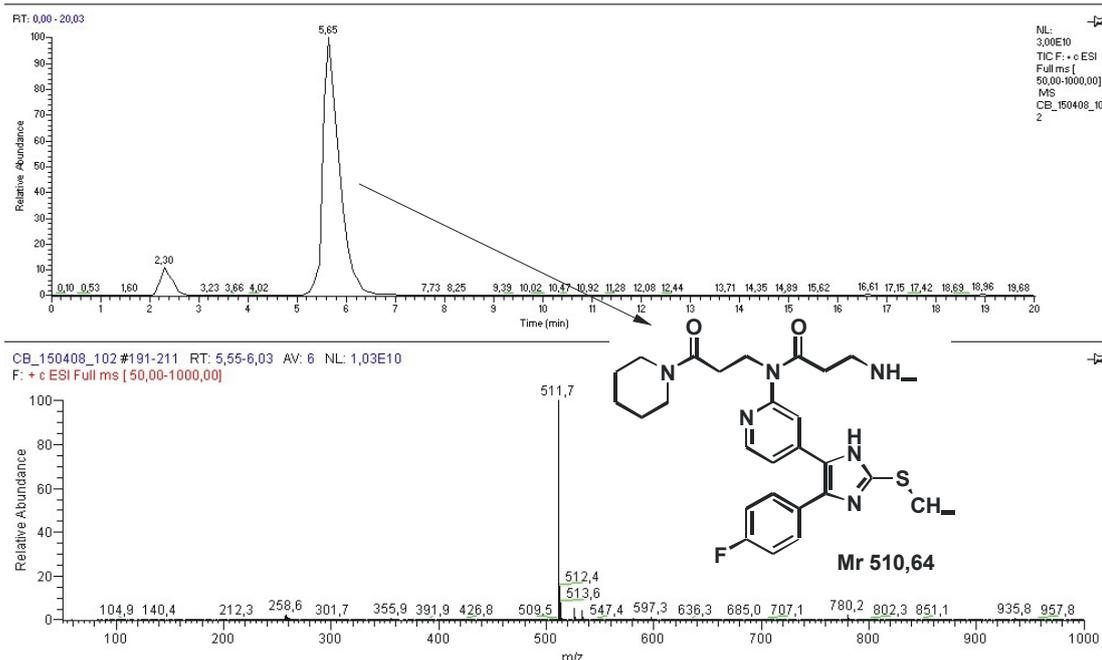
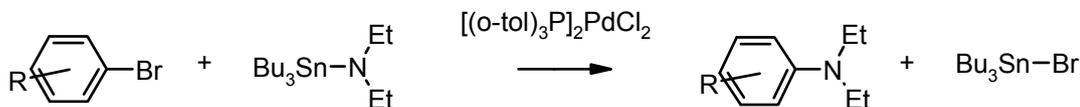


Abbildung 3-2: LC-MS-Chromatogramm von dem bei der Umsetzung von 3-Amino-1-piperidin-1-yl-propan-1-on x HCl mit **9** lösungsmittelfrei in der Schmelze bei 160 °C.

### 3.2.3 Buchwald-Hartwig Reaktion zur Synthese von *N,N*-Diethyl-3-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propanamid

Neben der nucleophilen Substitution bietet die Palladium-katalysierte Aryl-C-N-Kreuzkupplung eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Arylaminen. 1983 wurde von Migita erstmals eine palladiumkatalysierte aromatische Aminierung von Arylbromiden mit *N,N*-Diethylamino-Tributylzinn beschrieben<sup>[114]</sup>.



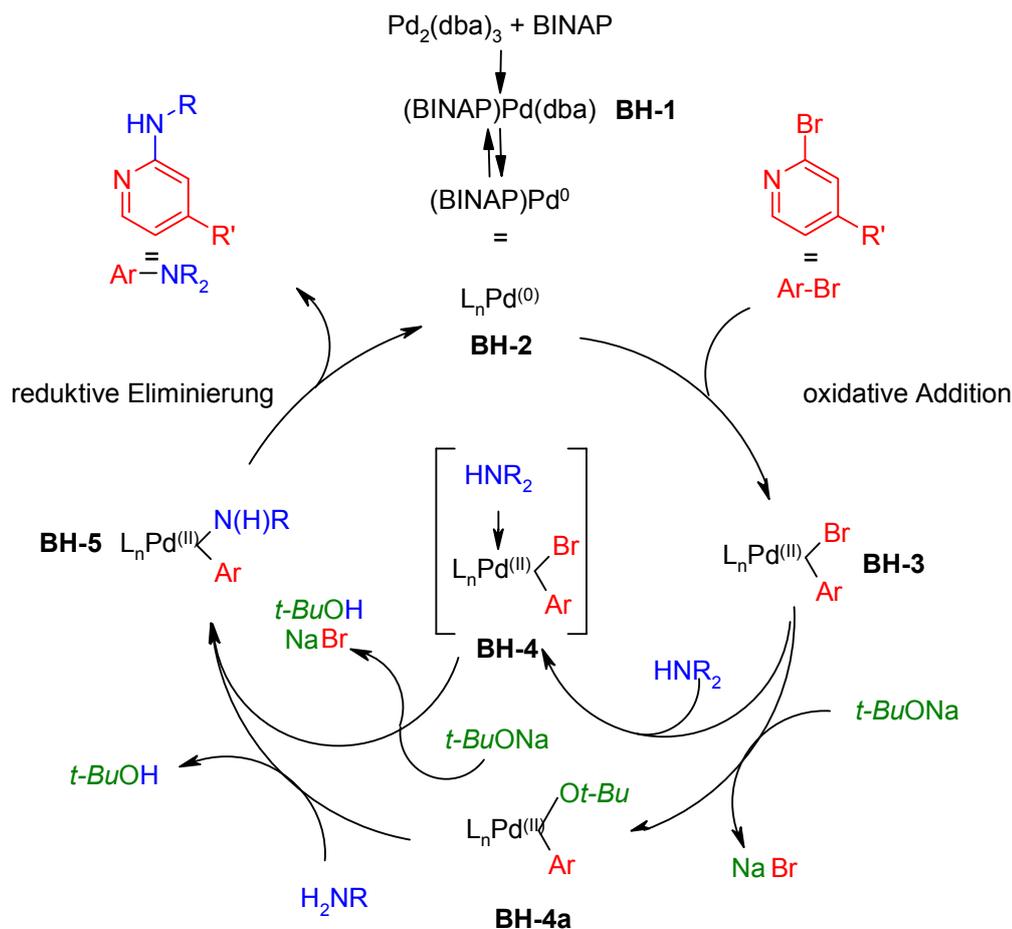
Schema 3-18: Palladiumkatalysierte aromatische Aminierung von Arylbromiden mit *N,N*-Diethylamino-Tributylzinn nach Migita et al<sup>[114]</sup>.

Die Arbeitsgruppen von S. L. Buchwald und J. F. Hartwig publizierten 1995 unabhängig voneinander die palladiumkatalysierte zinnfreie Synthese von Arylaminen aus Arylhalogeniden<sup>[115;116]</sup>. Die Umsetzung erfolgte in Gegenwart einer Base an den Katalysatorsystemen  $[(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_3\text{P}]\text{PdCl}_2$  oder  $[\text{Pd}(\text{dba})_2 / 2 \text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_3]$ . Während sekundäre Amine hervorragende Substrate der Reaktion darstellten, reagierten primäre Amine

nur mit elektronenarmen Arylhalogeniden in guten Ausbeuten. Nicht erfolgreich war die Reaktion mit Stickstoffheterozyklen, die starke Liganden für späte Übergangsmetalle darstellen und schwache Liganden wie  $P(o-C_6H_4CH_3)_3$  unter Bildung von Palladium-Pyridin-Komplexen verdrängen<sup>[117]</sup>.

Die Weiterentwicklung der Aminierungsreaktionen unter Verwendung von Palladiumkomplexen mit den chelatbildenden Liganden 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen und 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) wurde von beiden Arbeitsgruppen 1996 unabhängig voneinander beschrieben<sup>[118;119]</sup>. Sie ermöglichte nun auch die Aminierung von Arylbromiden, -iodiden und -triflaten mit primären Aminen, Anilinen und sekundären zyklischen Aminen. Chelatisierende Phosphane werden nicht durch Stickstoffheterozyklen verdrängt<sup>[120]</sup>. Ein System aus Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium ( $Pd_2(dba)_3$ ) und BINAP ermöglicht es, aus Pyridinylhalogenid und primären sowie sekundären Aminen Pyridinylamine herzustellen<sup>[121]</sup> und wurde für die Aminierung der Pyridinylimidazols an Position 2 herangezogen.

Schema 3-19 stellt den von Buchwald und Hartwig beschriebenen Mechanismus schematisch dar<sup>[121;122]</sup>. Wie bei allen Kreuzkupplungsreaktionen besteht der katalytische Kreislauf aus einer Folge von oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung. Aus  $Pd_2(dba)_3$  und BINAP bildet sich der isolierbare Komplex (BINAP) $Pd(dba)$  (**BH-1**)<sup>[123]</sup>. Das Pyridinylbromid reagiert nach Dissoziation eines Liganden unter oxidativer Addition an den Komplex **BH-2**, woraus der Komplex **BH-3** hervorgeht. Unter Verwendung von Natrium-*tert*-butanolat als Base kann der Katalysezyklus nun auf zwei unterschiedlichen Wegen verlaufen.



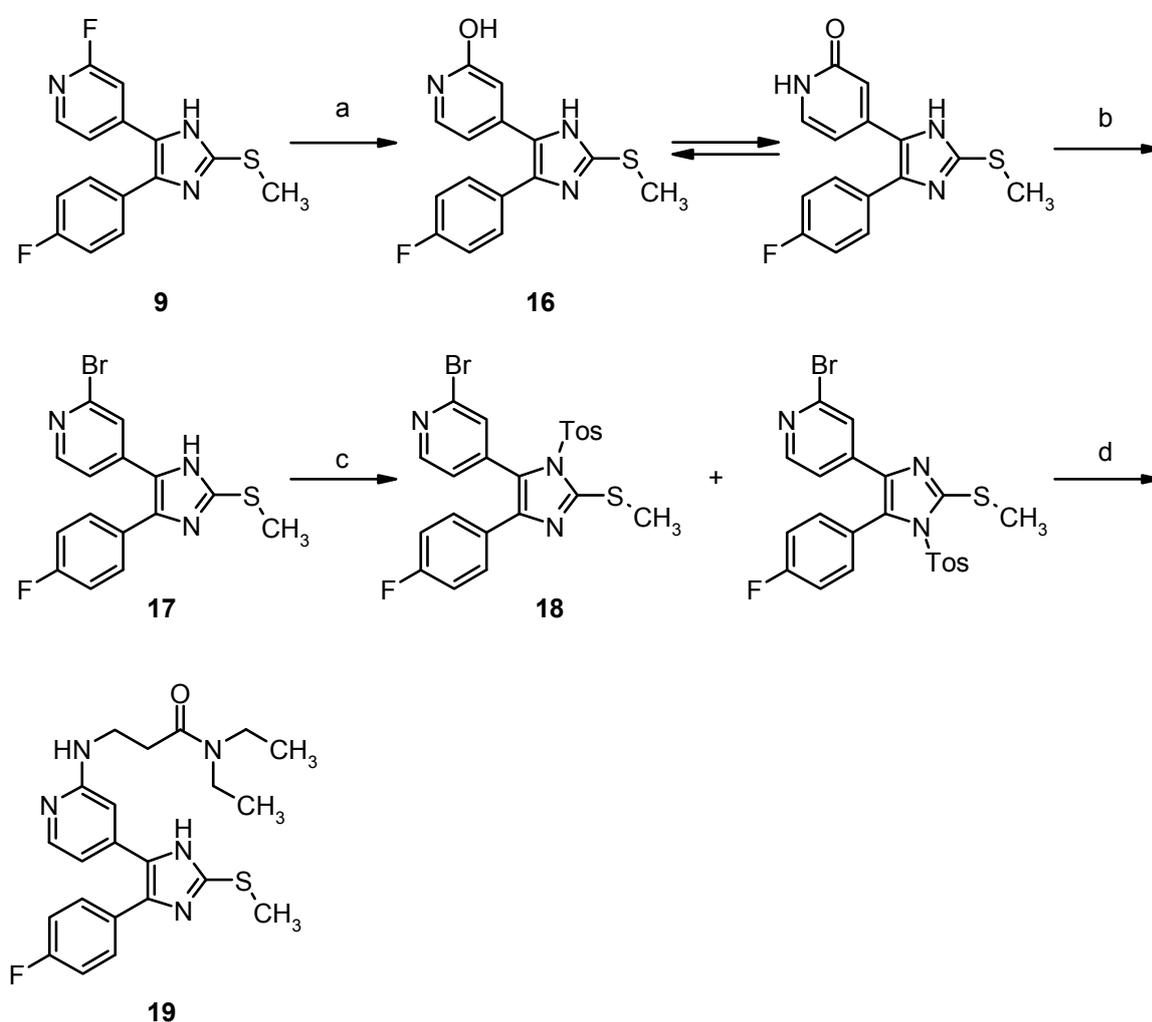
Schema 3-19: Mechanismus der Buchwald-Hartwig-Reaktion<sup>[121;122]</sup> modifiziert nach Koch<sup>[85]</sup>

Durch Koordinierung desamins an **BH-3** kommt es nach Buchwald zur Bildung des Komplexes **BH-4**<sup>[124]</sup>. Anschließende Deprotonierung mit Natrium-*tert*-Butanolat führt unter Freisetzung von Natriumbromid und *tert*-Butanol zu dem Amidokomplex **BH-5**. Untersuchungen von Hartwig zeigten, dass bei Verwendung von Natrium-*tert*-Butanolat als Base auch ein alternativer Weg über den Komplex **BH-4a** möglich ist<sup>[125]</sup>. Mit diesem reagiert das Amin zu Komplex **BH-5**. Aus dem Amidokomplex entsteht durch reduktive Eliminierung als Schlüsselschritt unter Regeneration des Katalysators die neue Bindung<sup>[121]</sup>.

### 3.2.3.1 Hydroxylierung und anschließende Bromierung an der Position 2 des Pyridins

Das für die Buchwald-Hartwig-Reaktion als Edukt benötigte 5-(2-Brompyridin-4-yl)-imidazol **17** lässt sich nicht durch die in Schema 3-14 beschriebene Synthese darstellen<sup>[82]</sup>. Daher wurde ein neuer Syntheseweg ausgehend von 5-(2-Fluorpyridin-4-yl)-imidazol **9** entwickelt (Schema 3-20).

Verbindung **9** wurde zunächst durch Rückflusserhitzen in 6 N wässriger Salzsäure (HCl) zu dem entsprechenden Hydroxypyridin sauer hydrolysiert<sup>[126]</sup>. Dieses steht mit seiner tautomeren Form 2-Pyridon im Gleichgewicht. Das Pyridinylbromid **17** wurde durch lösungsmittelfreies Erhitzen von **16** mit Phosphorylbromid (POBr<sub>3</sub>) in Ausbeuten von bis zu 50 % erhalten<sup>[127]</sup>. Anschließend wurde das die weitere Reaktion störende freie NH des Imidazols tosylgeschützt<sup>[128]</sup>. Die Aminierung erfolgte anschließend mit BINAP, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> und Natrium-*tert*-Butanolat unter Rückfluss in Dioxan. Unter den gewählten Bedingungen wurde die Tosylschutzgruppe gleich abgespalten und *N,N*-Diethyl-3-{4-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-1*H*-imidazol-5-yl]-pyridin-2-ylamino}-propionamid **19** in 12 % Ausbeute gewonnen.



Schema 3-20: Reaktionsschema zur Darstellung von *N,N*-Diethyl-3-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propionamid; a) 6N HCl, Rückfluss 1h b) POBr<sub>3</sub>, 120 °C 2h c) Tosylsulfonylchlorid, Benzyltriethylammoniumchlorid, KOH, 15 min 0 °C → 2 h RT d) 3-Amino-*N,N*-diethylpropanamid\*HCl, BINAP, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, NaOtBu, Dioxan, N<sub>2</sub>.

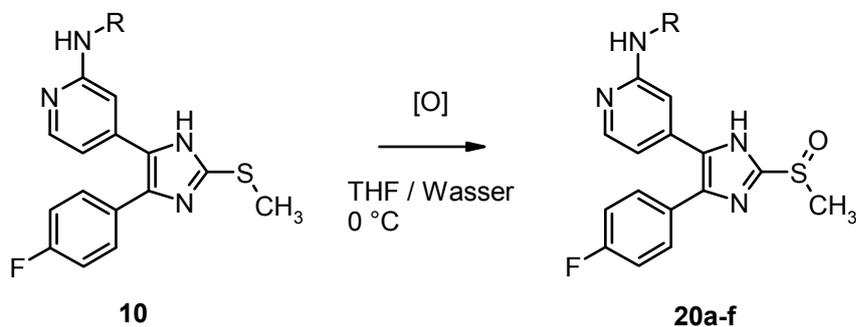
Aufgrund der moderaten Hemmwirkung des Produktes wurde auf eine weitere Optimierung der Synthese und die Darstellung weiterer Produkte verzichtet.

### 3.3 SULFOXIDE

Untersuchungen zum Metabolismus der 2-Alkylamino-sulfanylimidazole zeigten, dass Pyridinylsulfanylimidazole zu Sulfoxide als Hauptmetaboliten metabolisiert werden<sup>[129-131]</sup>. Von ausgewählten guten Inhibitoren aus der Reihe der 2-Alkylaminoimidazole wurden daher die Sulfoxide synthetisiert.

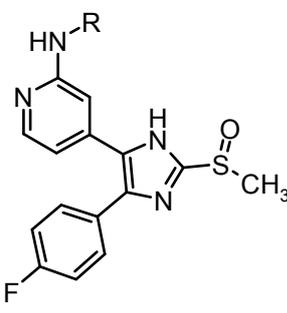
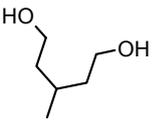
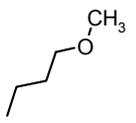
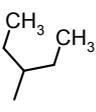
Die Oxidation des Thioethers erfolgte wie in Schema 3-21 dargestellt mit Oxone<sup>®</sup>. Oxone<sup>®</sup> ist ein aus  $2 \cdot \text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  zusammengesetztes Dreifachsalz. Die oxidative Komponente ist Kaliumperoxomonosulfat ( $\text{KHSO}_5$ ).

Die Darstellung der Sulfoxide **20a-f** wurde bei 0 °C in einer Wasser / THF-Mischung mit einem geringen molaren Überschuss von Oxone<sup>®</sup> durchgeführt. Eine strenge Reaktionskontrolle über HPLC sowie der geringe Überschuss waren indiziert, um die unerwünschte Oxidation zum Sulfon zu verhindern.



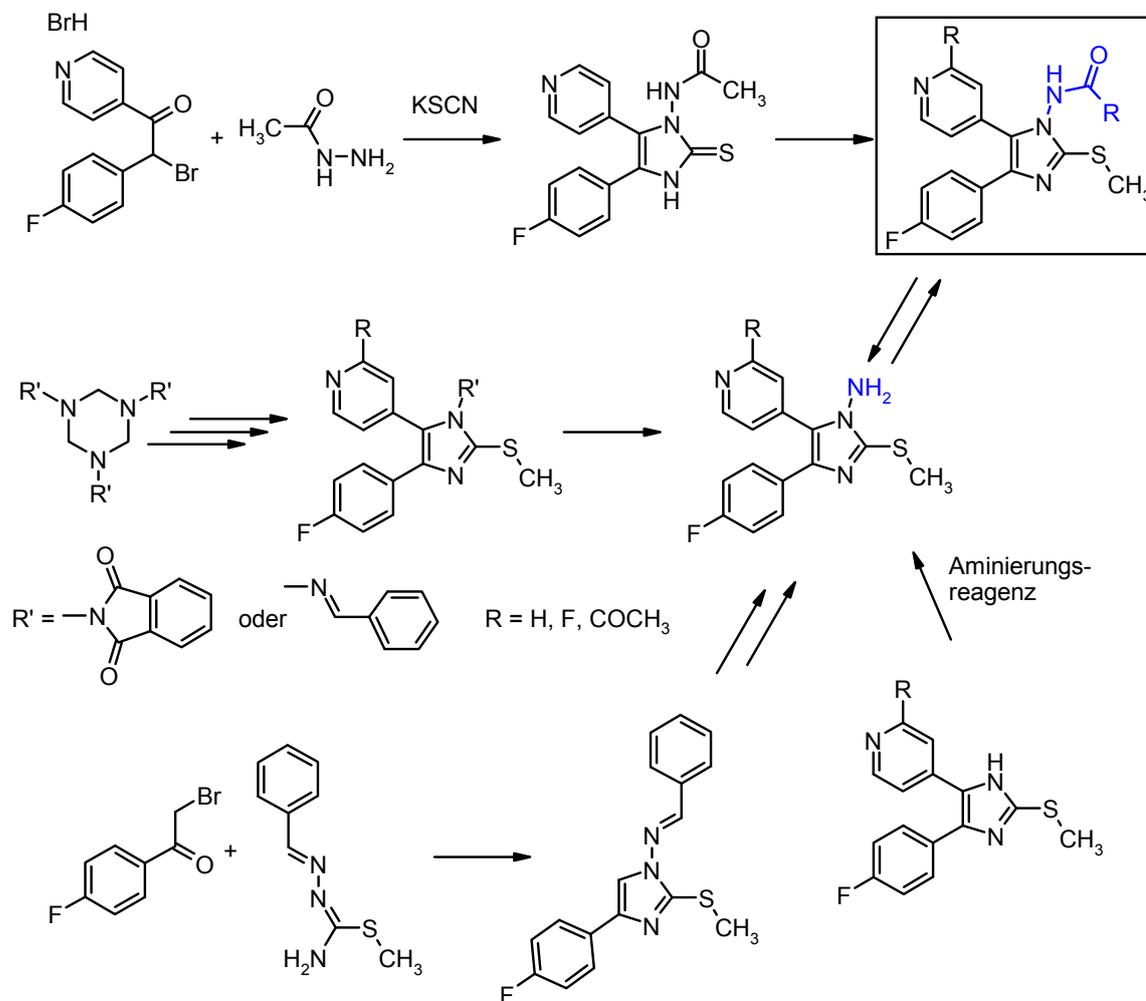
Schema 3-21: Sulfoxidation der 2-Alkylamino-sulfanylimidazole.

Tabelle 3-4: Sulfoxide

|  |   |          |     |   |          |
|---|---|----------|-----|---|----------|
| #   | R   | Ausbeute | #   | R   | Ausbeute |
| 20a   |    | 13 %     | 20d |  | 82 %     |
| 20b   |   | 23 %     | 20e |  | 75 %     |
| 20c   |  | 65 %     |     |   |          |

### 3.4 N-AMINOIMIDAZOLE

Schema 3-22 gibt einen Überblick über mögliche Strategien, die zur Entwicklung einer Synthese für N-Aminoimidazole herangezogen wurden.

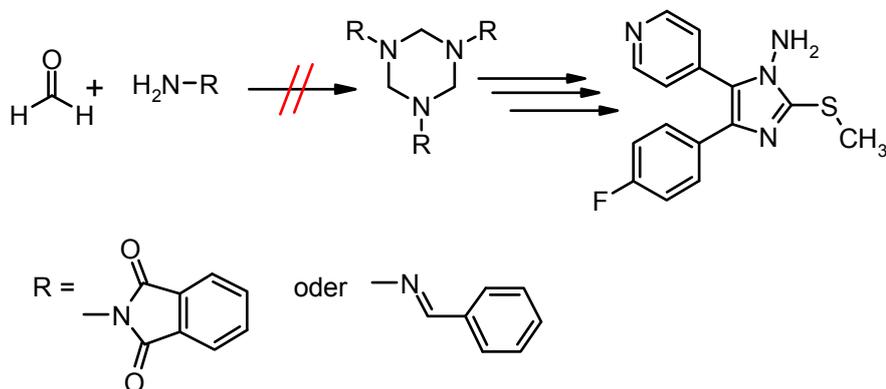


Schema 3-22: Mögliche Synthesestrategien zur Darstellung der N-Aminoimidazole

### 3.4.1 Darstellung der *N*-Aminopyridinylimidazole über die in Kapitel 3.1 beschriebene regioselektive Synthese für tetrasubstituierte Imidazole

*N*-Aminoimidazole lassen sich als Derivate der 1,2,4,5-tetrasubstituierten Imidazole betrachten. Daher wurde zunächst auf die in den Kapiteln 3.1.2 bis 3.1.5 beschriebene etablierte Synthese zurückgegriffen.

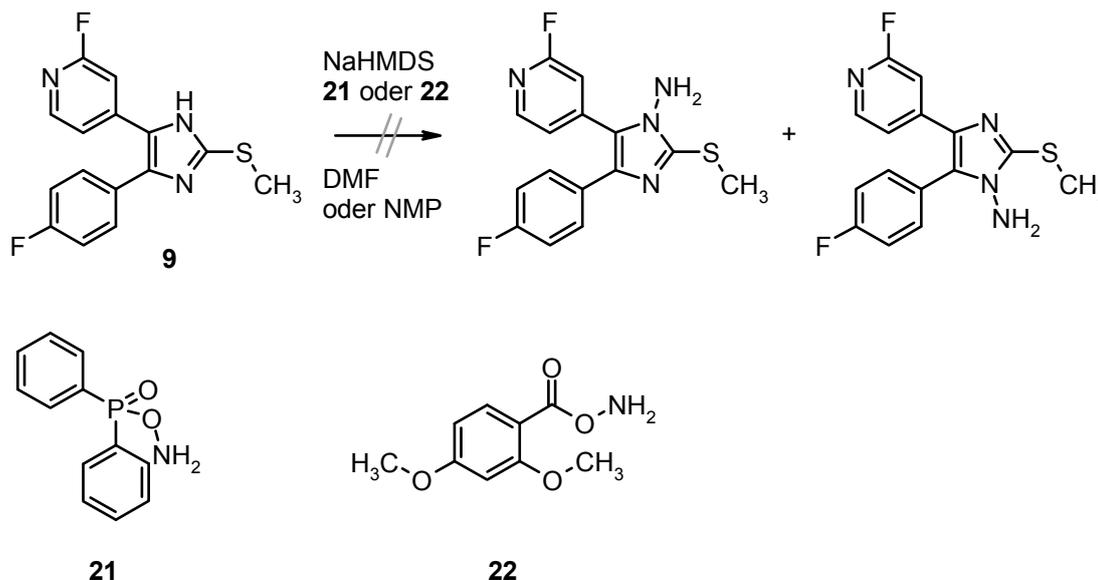
Als Edukt wurde neben dem  $\alpha$ -Hydroxyiminoketon **4** ein *N*-Aminotriazinan benötigt. Da Hydrazin zwei reaktive Aminofunktionen besitzt, kann es nicht zur Triazinansynthese eingesetzt werden. Eine Aminofunktion muss vorher geschützt werden. Es wurden die Hydrazinderivate *N*-Aminophthalimid sowie Benzaldehydhyrazon ausgewählt, die jeweils nur eine freie Aminofunktion besitzen (Schema 3-23). In beiden Fällen wurde vermutlich die Reaktivität der Aminogruppe durch Elektronensog zu stark herabgesetzt. Es konnte keine Umsetzung mit Paraformaldehyd zu einem Triazinan detektiert werden.



Schema 3-23: Darstellung der *N*-Aminoimidazole über die Triazinanroute

### 3.4.2 Aminierung

Ein zweiter Ansatz führt ausgehend von dem trisubstituierten Pyridinylimidazol **9** nach Deprotonierung des Imidazols durch Aminierung zu zwei regioisomeren N-Aminoimidazolen, die anschließend vermutlich säulenchromatographisch getrennt werden müssen (Schema 3-24).



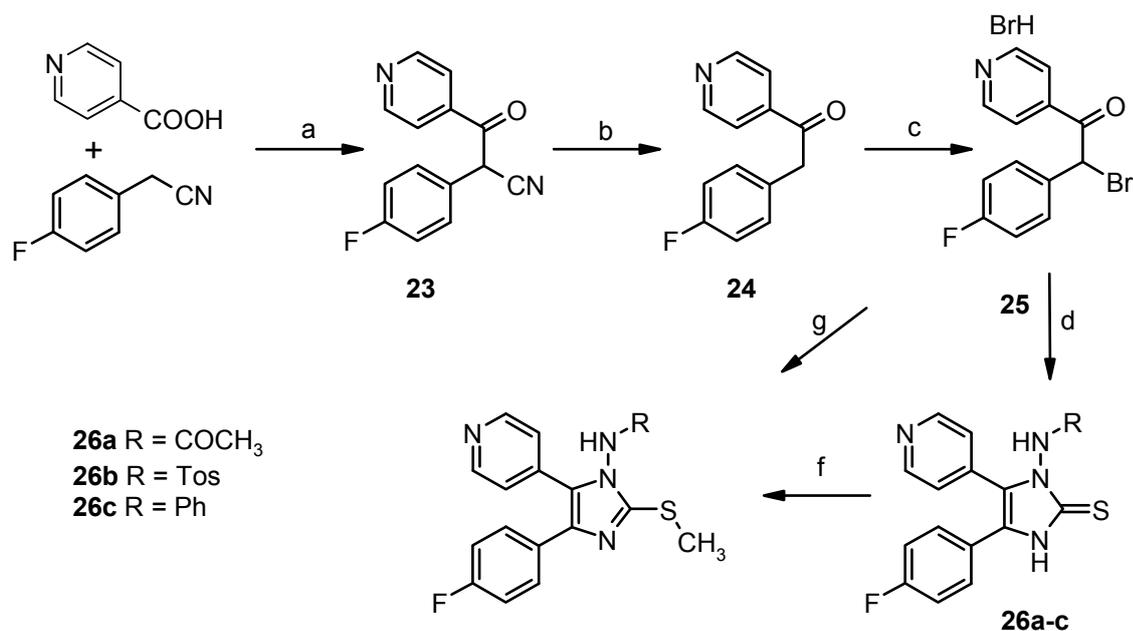
Schema 3-24: Aminierung des Pyridinylimidazols **9**

Als Amino-Transfer-Reagenzien wurden O-(Diphenylphosphinyl)hydroxylamin **21** sowie 2,4-Dimethoxyphosphinylhydroxylamin **22** synthetisiert. Beide sind in der Literatur zur Aminierung von Imidazolen beschrieben<sup>[132;133]</sup> und aminieren im Gegensatz zu Hydroxylamin-O-sulfonsäure selektiv Amine. Für letztere ist auch die Aminierung von Thiethern beschrieben<sup>[132;134]</sup>.

Die Aminierung von 2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]pyridin (**9**) wurde in DMF oder NMP mit NaHMDS als Base durchgeführt<sup>[133]</sup>. Weder mit **21** noch mit **22** fand eine Aminübertragung statt. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde diese Route nicht weiter verfolgt.

### 3.4.3 Aufbau des *N*-Aminoimidazols über Kondensation eines Bromketons mit Kaliumrhodanid und Acylhydraziden

Schema 3-25 zeigt eine weitere Syntheseoption zur Darstellung von *N*-Aminoimidazolen, bei der während des Ringschlusses zum Imidazolin-2-thion regioselektiv an der zum Pyridin gerichteten *N*-Position ein Amin-Rest und an Position 2 ein Thion eingeführt wird.

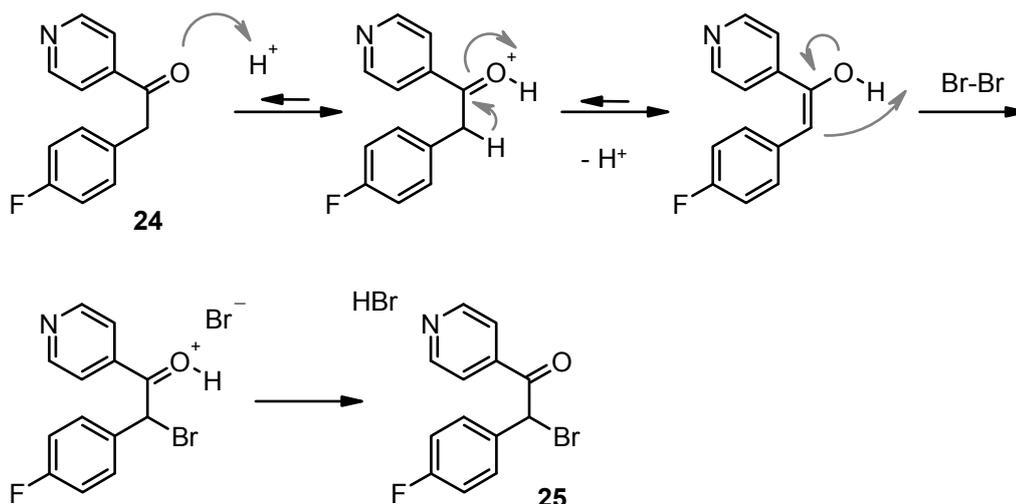


Schema 3-25: Syntheschema zur Aufbau des *N*-Aminoimidazols über Kondensation eines Bromketons mit Kaliumrhodanid und Acylhydraziden a) *N,N'*-Carbonyldiimidazol, abs. DMF, Kalium-*tert*-Butanolat, 120 °C b) 48 %ige Bromwasserstoffsäure, Rückfluss c) Br<sub>2</sub>, Eisessig, Rückfluss d) Kaliumthiocyanat, Acethylhydrazid, Eisessig, 30 °C f) Kaliumcarbonat, Methyljodid g) Methylthiocyanat, Acethylhydrazid, Eisessig, 30 °C

Die Darstellung von Ethanon **24** ist in der Literatur beschrieben<sup>[135]</sup> und erfolgte analog zu der in Kapitel 3.1.1 erläuterten Synthese von Ethanon **3**. Anschließend wurde in  $\alpha$ -Stellung des Ethanons elektrophil bromiert.

#### 3.4.3.1 Elektrophile Seitenkettenbromierung

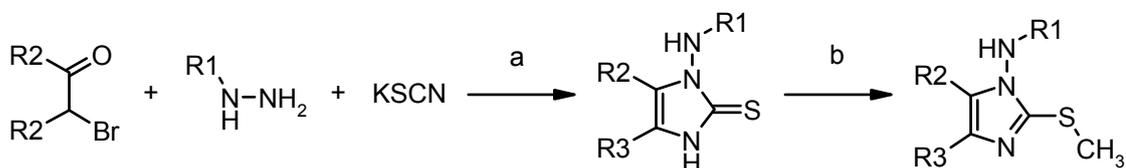
Die elektrophile Seitenkettenbromierung wurde sauer katalysiert in Eisessig mit äquimolaren Mengen Brom bei Raumtemperatur durchgeführt<sup>[136]</sup>. Der Mechanismus ist in Schema 3-26 dargestellt. Nach Protonierung des Ketons durch Eisessig enolisiert dieses, so dass Brom elektrophil an der  $\alpha$ -Position angreifen kann. Bromwasserstoff (HBr) wird freigesetzt und vom Pyridin abgefangen. Das Produkt wurde als gelbes Hydrobromid gewonnen.



Schema 3-26: Reaktionsmechanismus der elektrophilen Seitenkettenbromierung

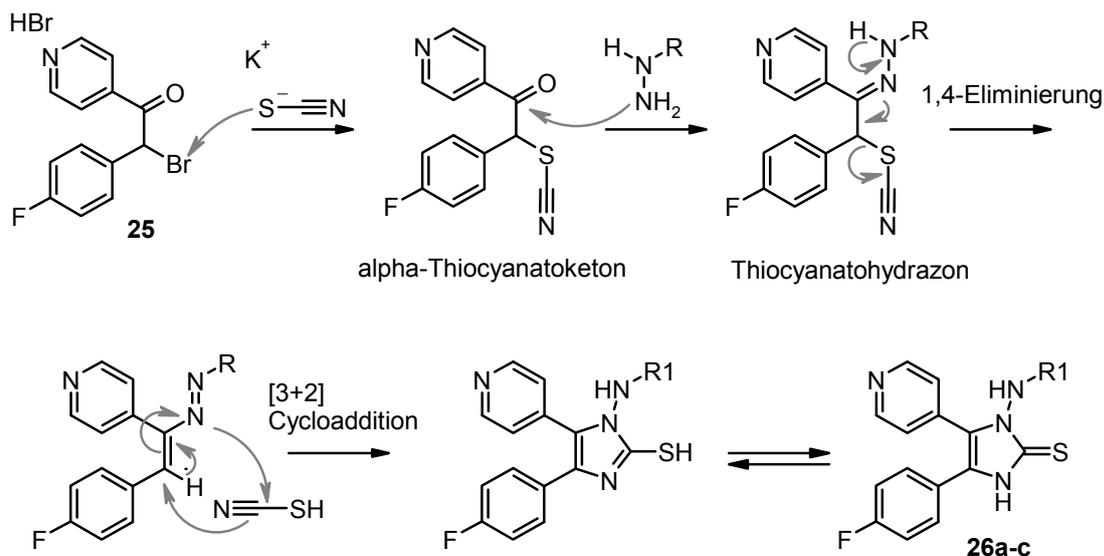
### 3.4.3.2 Ringschluss

Anschließend erfolgte der Ringschluss zum Imidazol-2-thion nach einer Vorschrift von Lagoja *et al.*, die eine Synthese zur Darstellung von Imidazol-2-thionen mit anschließender Alkylierung oder Acylierung des Schwefels beschreiben<sup>[137]</sup> (Schema 3-27).



Schema 3-27 Ringschluss zum N-Aminoimidazol-2-thion nach Lagoja *et al.* a) Eisessig 30 °C b) Methyljodid 21 eq, Dichlormethan oder Mitsunobu Bedingungen<sup>[137]</sup>

Der zum Ringschluss führende Reaktionsmechanismus wird in Schema 3-28 gezeigt<sup>[137]</sup>. Zunächst wird durch Angriff des nucleophilen Thiocyanats das  $\alpha$ -Thiocyanatoketon gebildet. Anschließend kondensiert das Hydrazid mit dem Keton **25** zum Hydrazon. Bei einer folgenden 1,4-Eliminierung wird Thiocyanatosäure freigesetzt, die letztendlich mit dem Azoalken in einer [3+2] Cycloaddition zum Thion **26** reagiert.



Azoalken + Thiocyanensäure

Schema 3-28: Reaktionsmechanismus des Ringschlusses von Bromketon zum Imidazol-2-thion mit Kaliumthiocyanat und einem Hydrazid<sup>[137]</sup>.

Bei der Reaktion von **25** mit Kaliumthiocyanat und Acethydrazid in Methanol oder Eisessig wurde das Thion **26a** als orangefelbe hygroskopische klebrige Masse erhalten, die aus Isoether ausgerührt werden konnte (Schema 3-25). Ebenfalls gelang die Synthese der Thione **26b** und **26c** aus 4-Methylbenzensulfonhydrazid sowie Phenylhydrazin.

Tabelle 3-5: Imidazol-2-thione aus Bromketon **25** und einem Hydrazid

| #          | R | Ausbeute | #          | R | Ausbeute |
|------------|---|----------|------------|---|----------|
| <b>26a</b> |   |          | <b>26b</b> |   |          |
| <b>26c</b> |   |          |            |   |          |

Bei der Umsetzung mit Methylrhodanid statt Kaliumrhodanid entstand eine undefinierte Produktmischung ohne die gewünschte Masse (LC-MS). Der zum Ringschluss führenden Reaktionsmechanismus wird in Schema 3-28 gezeigt<sup>[137]</sup>. Eine Erklärung für diese Ergebnisse liegt in dem von Lagoja beschriebenen Reaktionsmechanismus, in dem das Thiocyanat nucleophil am Bromketon angreift (Schema 3-28). Durch die Methylierung des Schwefels wäre dieser Reaktionsschritt nicht mehr möglich.

### 3.4.3.3 Methylierung / Mitsunobu-Reaktion

Anschließend sollte das Thion methyliert werden, um das Methylsulfanylimidazol zu erhalten. Die Methylierung wurde zunächst wie in Kapitel 3.1.5 beschrieben mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in Methanol durchgeführt. Obwohl die Methylierung der 3-Alkyl-2-thio-imidazole erfolgreich verläuft und Lagoja<sup>[137]</sup> eine Methylierung von N-Aminoimidazol-2-thionen mit Methylhalogeniden beschreibt, gelang diese nicht mit **26a-c**. Mit Kaliumcarbonat und Methyljodid trat weder bei Raumtemperatur noch unter Rückfluss eine Reaktion ein. In absolutem THF mit der Base NaHMDS wurde von **26a** statt des Schwefels der Imidazol-Stickstoff methyliert. Dies ist in dem <sup>1</sup>H-NMR an der Verschiebung des Singulets der Methylgruppe zu erkennen (Abbildung 3-3). Eine Methylsulfanyl-Gruppe hat eine chemische Verschiebung von ~2.5 ppm, eine Methylamin-Gruppe eine chemische Verschiebung von ~3.5 ppm.

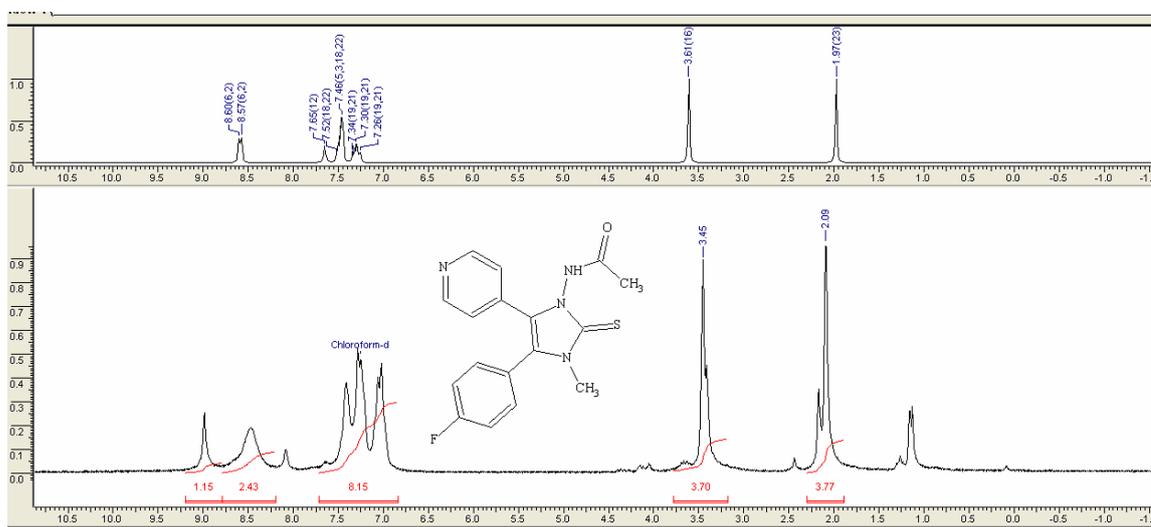
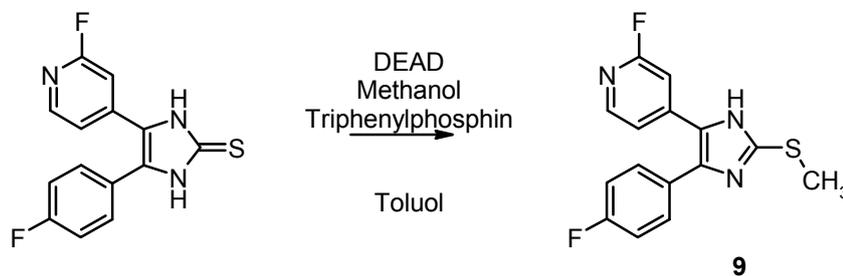


Abbildung 3-3: Das <sup>1</sup>H-NMR zeigt aufgrund der chemischen Verschiebung der Methylgruppe von  $\delta=3.45$  ppm, dass der Stickstoff methyliert wurde (oben: berechnet, unten: gemessen).

Um herauszufinden, ob die Mitsunobu-Reaktion prinzipiell zur Methylierung der Thione geeignet wäre, wurde 4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, die Vorstufe von **9**, unter Mitsunobu-Bedingungen methyliert. Durch Vergleich

der Retentionszeiten und UV-Spektren konnte bestätigt werden, dass eine Methylierung stattgefunden hat. Somit steht die Mitsunobu-Reaktion als Alternative zur Methylierung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat zur Verfügung.



Schema 3-29: Mitsunobu-Reaktion zur Synthese von **9**

Im Fall der *N*-Aminoimidazole fand unter Mitsunobu-Bedingungen (Triphenylphosphin, Diethylazodicarboxylat, Methanol, Toluol, 0 °C) eine Umlagerung zu 4-[4-(4-Fluorphenyl)-thiazol-5-yl]-pyridin statt. LC-MS (nicht abgebildet) und <sup>1</sup>H-NMR (Abbildung 3-4) beweisen dies.

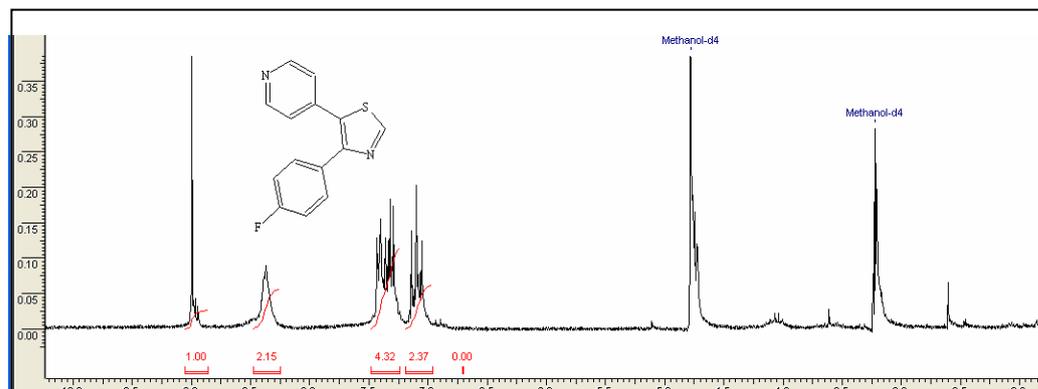
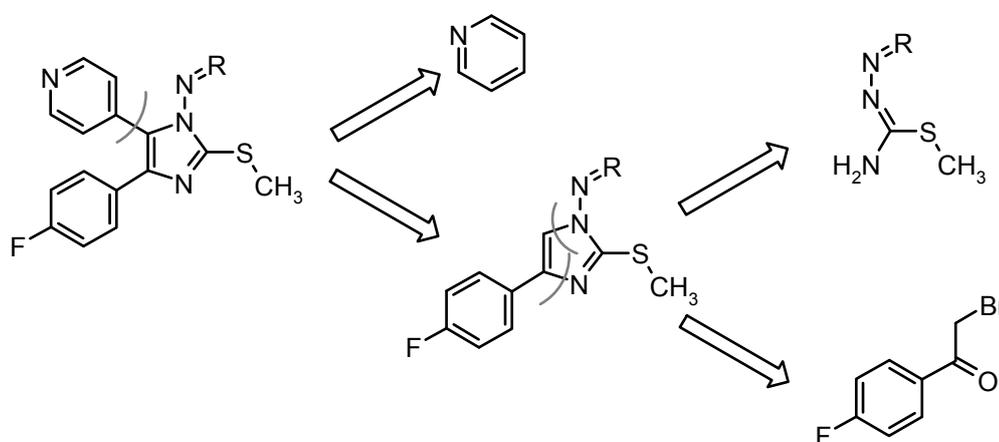


Abbildung 3-4: <sup>1</sup>H-NMR des nach der Umsetzung von **26a** unter Mitsunobu-Bedingungen erhaltenen Produktes zeigt, dass 4-[4-(4-Fluorphenyl)-thiazol-5-yl]-pyridin entstanden ist.

### 3.4.4 Synthese der-N-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-midazol-1-yl]-acylamide

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der *N*-Aminoimidazole ist die Synthese des *N*-Aminoimidazol-Heterozyklus mit Methylsulfanyl- und Aminosubstituenten, aber ohne Pyridin. Die Pyridin-Imidazol-Bindung kann im nächsten Schritt geknüpft werden.

Schützt man das Amin als Hydrazone, lässt sich der Heterozyklus durch retrosynthetische Schnitte in drei Komponenten zerlegen: Pyridin, 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-ethanon und ein Thiosemicarbazon.



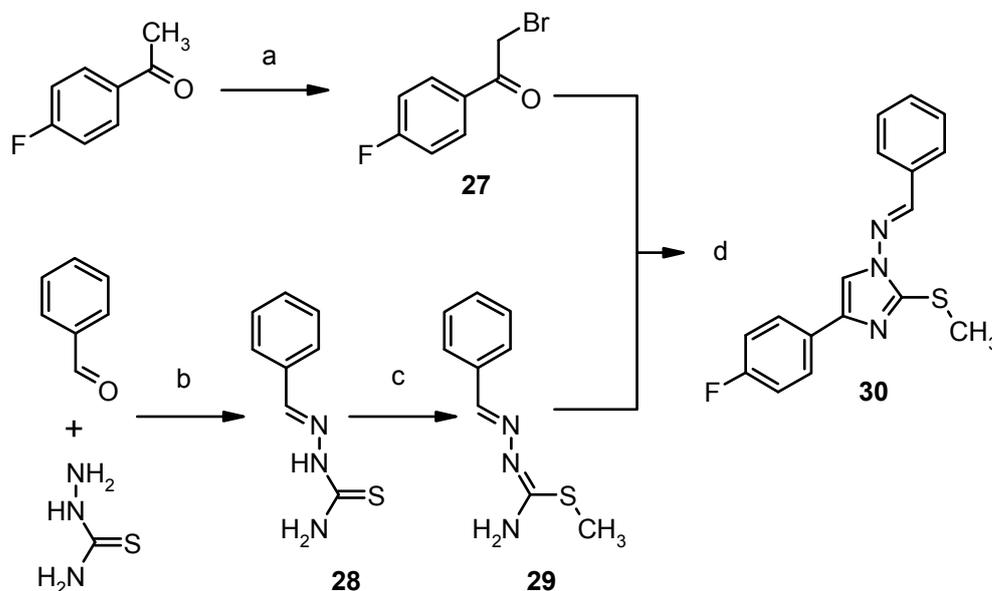
Schema 3-30: Retrosynthetische Schnitte

#### 3.4.4.1 Synthese von [4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-[1-phenyl-methyliden]-amin **30**

2-Brom-1-(4-Fluorphenyl)-ethanon **27** wurde aus 4-Fluorphenylacetophenon durch Bromierung mit äquimolaren Mengen Brom (Br<sub>2</sub>) in Dichlormethan gewonnen (Schema 3-31). Dabei wurde auf langsame Zugabe des Broms geachtet, um schlagartiges Sieden und Verspritzen der Ansatzlösung zu verhindern<sup>[82]</sup>. Neben dem  $\alpha$ -bromierten Ethanon **27** wurde auch das  $\alpha,\alpha$ -dibromierte Ethanon erhalten. Dieses reagierte interessanterweise im nächsten Schritt wie das einfach bromierte Zwischenprodukt und musste daher nicht abgetrennt werden.

Benzaldehyd-thiosemicarbazon **28** wurde aus Benzaldehyd und Thiosemicarbazid in einer 60 °C warmen Ethanol/Wasser-Mischung hergestellt<sup>[138]</sup>. Nach Abkühlen der Lösung fiel das weiße Produkt aus und konnte aus Wasser/Ethanol umkristallisiert werden. Anschließende Methylierung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Ethanol führte zu **29** als gelbes Öl.

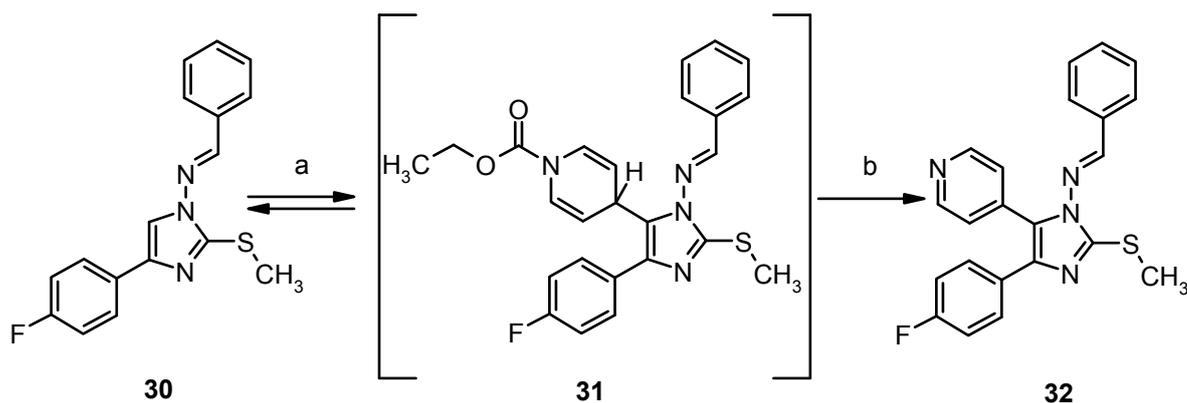
Die Kondensation von Thiosemicarbazon und 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-ethanon zum 1,2,4-trisubstituierten *N*-Aminoimidazol erfolgte nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) in Acetonitril (ACN) bei 75 °C Ölbadtemperatur<sup>[139]</sup>. Das ringgeschlossene Imidazol fiel als gelbes Pulver aus. Nach Auswaschen der anorganischen Salze lag es in hochreiner Qualität vor und benötigte keine weitere Aufreinigung.



Schema 3-31: Reaktionsschema zum Aufbau des 1,2,4-trisubstituierten *N*-Aminoimidazols **30**.  
 a)  $\text{Br}_2$ , DCM, RT b) Wasser/Ethanol 60 °C  $\rightarrow$  RT c) Methyljodid, Kaliumcarbonat, Ethanol  
 d)  $\text{NaHCO}_3$ , ACN, 75 °C.

#### 3.4.4.2 Einführen des Pyridinrings mit einem Chloroformat/Pyridin-Komplex

Um die Pyridin-Imidazol-Bindung zu knüpfen wurde ein Syntheseverfahren von Lantos herangezogen<sup>[140]</sup>. Der Pyridinring wurde als Pyridin/Ethylchloroformat Komplex mit Imidazol **30** zu einem 4*H*-Pyridin-1-carboxylethylester-Zwischenprodukt umgesetzt und dieses im nächsten Schritt zum Pyridin oxidiert (Schema 3-32). Dabei wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung des Imidazols **30** in Pyridin und Dichlormethan Ethylchloroformat hinzutropft. Erste Versuche führten nach einer Stunde zu 60 % Umsetzung. Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wie in der Vorschrift beschrieben führte interessanterweise zu einer Rückreaktion. Am nächsten Morgen wurden 91 % **30** und 9 % **31** detektiert. Austausch des Lösungsmittels durch Dichlorethan führte zu vergleichbarer Umsetzung und erhöhter Stabilität. Die Ausbeute konnte verbessert werden, indem der Ansatz wiederholt unter Eiskühlung mit Pyridin und Chloroformat versetzt wurde und auf Nachrühren bei Raumtemperatur verzichtet wurde. Nach der Aufarbeitung wurde das 4*H*-Pyridin **31** sofort mit Schwefel in Mesitylen oxidiert<sup>[140]</sup>.

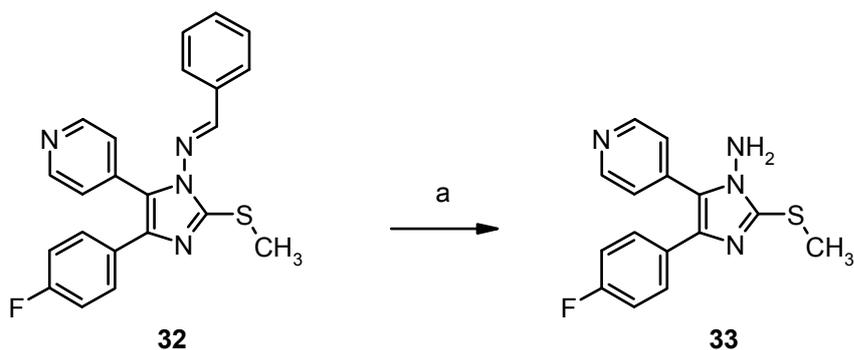


Schema 3-32: Einführen des Pyridinrings mit einem Chloroformat/Pyridin-Komplex nach Lantos<sup>[140]</sup>. a) Pyridin, Chloroformat, Dichlorethan, 0°C b) Schwefel, Mesitylen, Rückfluss

Pyridinylimidazol **32** wurde nach Abziehen des Lösungsmittels mit Diethylether gefällt und konnte mittels Flashchromatographie weiter aufgereinigt werden. Mit dem Filtrat, das eine Mischung aus **30**, **31** und **32** enthielt, wurde die Reaktion wiederholt.

#### 3.4.4.3 Hydrazinolyse

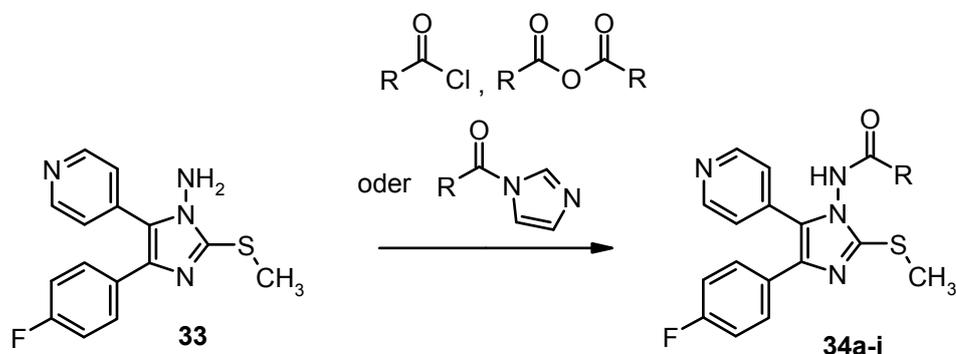
Anschließend wurde die Hydrazon-Schutzgruppe durch Hydrazinolyse abgespalten<sup>[139]</sup>. Das N-Amino-Imidazol **33** konnte durch Fällen aus Ethylacetat ohne weitere Aufreinigung gewonnen und als Rohprodukt eingesetzt werden. Somit wurde ein Schlüssel-Intermediat mit freier Aminogruppe erhalten, das mit Acylresten und Harnstoffen zur Darstellung zahlreicher Testverbindungen verknüpft werden kann.



Schema 3-33: Hydrazinolyse zur Entfernung der Hydrazonschutzgruppe a) Hydrazin\*Hydrat, Rückfluss.

### 3.4.4.4 Amidkopplungen

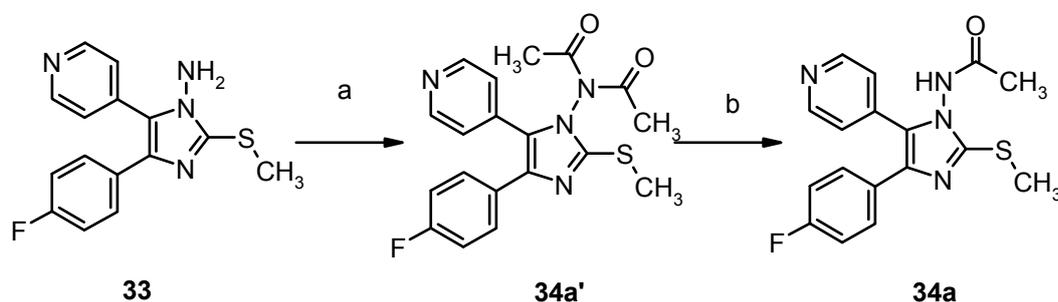
Da freie Carbonsäuren nicht ausreichend reaktiv sind, wurden aktivierte Carbonsäuren zur Darstellung der Acylverbindungen eingesetzt.



Schema 3-34: Acylierung von **33** mit aktivierten Carbonsäuren zur Darstellung der Testverbindungen **34a-i**

Aktivierte Carbonsäuren sind u. a. Carbonsäurechloride, Carbonsäureanhydride sowie Carbonsäureimidazole. Säurechloride können durch Chlorierung einer Carbonsäure mit Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Phosphorylchlorid erhalten werden. Das in dieser Arbeit verwendete Acetylchlorid sowie Essigsäureanhydrid waren kommerziell erhältlich.

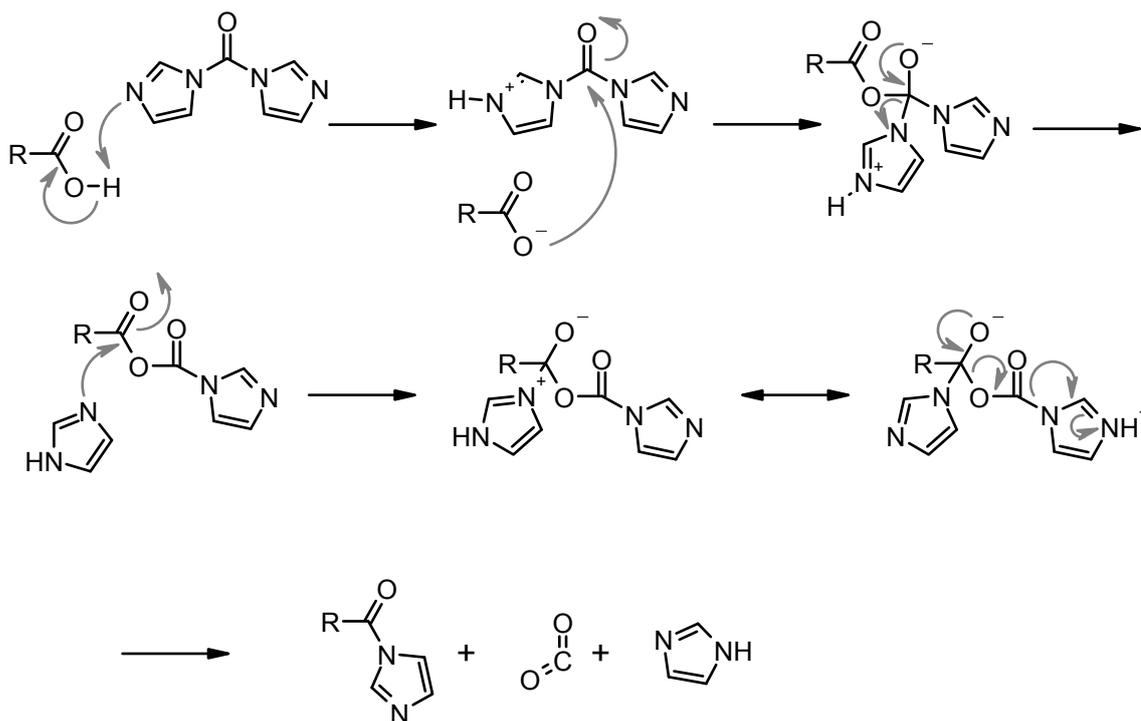
Bei der Acetylierung von **33** wurde sowohl bei Verwendung äquimolarer Mengen Acetylchlorid als auch bei Rückfluss in Essigsäureanhydrid neben dem monoacetylierten auch das diacetylierte Produkt **34a'** erhalten. Die zweite Acetylgruppe konnte in 6N HCl bei Raumtemperatur säurekatalysiert hydrolysiert werden.



Schema 3-35: Acetylierung a) Acetylchlorid, DCM, Pyridin, 0 °C oder Essigsäureanhydrid, Rückfluss b) 5N HCl, RT

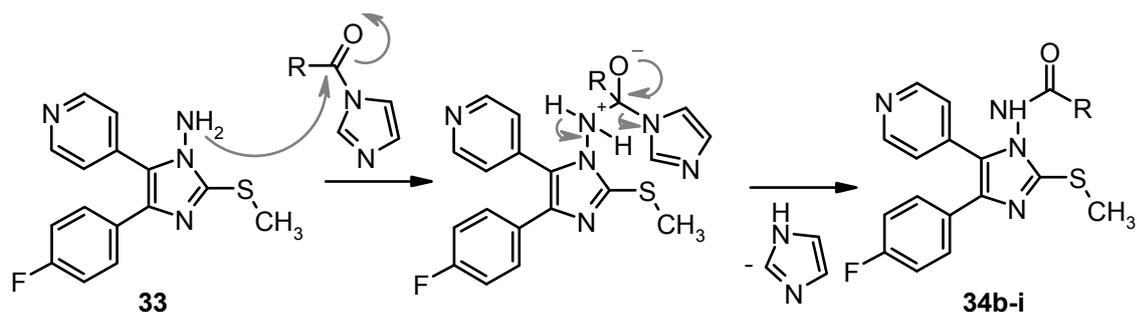
Da bei der Umsetzung von Aminen mit Säurechloriden und –anhydriden häufig diacetylierte Produkte entstehen, wurden die (hetero)aromatischen Carbonsäuren mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) aktiviert. CDI ist aufgrund des von beiden Seiten der Carbo-

nylgruppe angreifenden Elektronensogs gegenüber nucleophilen Reagenzien äußerst reaktiv<sup>[141]</sup>. Die Säureaktivierung zum Imidazolid wurde in einer geringen Menge wasserfreier NMP-Lösung bei Raumtemperatur durchgeführt. CDI zerfällt in CO<sub>2</sub> und Imidazol. Da CO<sub>2</sub> entweicht und Imidazol die weitere Reaktion nicht stört, wurden Carbonsäureaktivierung und anschließende Amidkopplung in einem Eintopfverfahren durchgeführt<sup>[141]</sup>. Schema 3-36 zeigt den Reaktionsmechanismus der Carbonsäureaktivierung mit CDI.



Schema 3-36: Reaktionsmechanismus der Carbonsäureaktivierung mit CDI<sup>[142]</sup>

Nach beendeter CO<sub>2</sub>-Entwicklung wurde das entsprechende Imidazolid mit dem Amin **33** versetzt und im Ölbad auf 120 °C erwärmt (Schema 3-37). Aufgrund seiner sterischen Beanspruchung erschwert das Imidazolid eine Diacetylierung. Verbindungen **34b-i** ließen sich auf diese Weise problemlos darstellen.



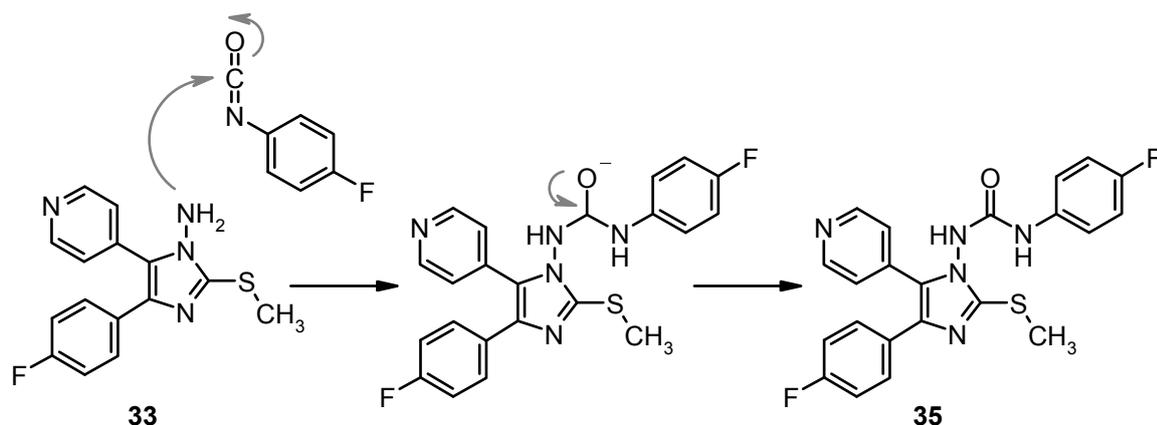
Schema 3-37: Acylierung von 4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-ylamine mit einem Imidazolid.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in einer Mischung aus halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. NMP sowie Imidazol gehen in die Wasserphase über. Ließen sich die Produkte nicht in ausreichender Reinheit ausfällen erfolgte die Aufreinigung mittels Flashchromatographie.

#### 3.4.4.5 Harnstoffderivate

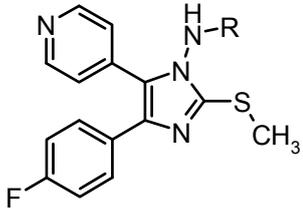
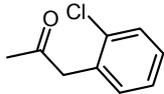
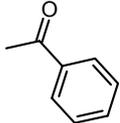
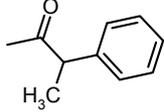
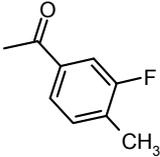
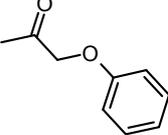
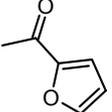
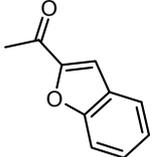
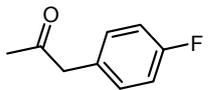
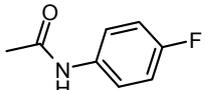
Ersetzt man den  $\alpha$ -Kohlenstoff einer Acetylverbindung formal durch NH erhält man den entsprechenden unsymmetrisch substituierten Harnstoff. Dieser enthält einen Wasserstoffbrückendonator mehr und ist polarer als die Acetylverbindung.

Als Vergleichsverbindung wurde das zu **34e** strukturverwandte Harnstoffderivat **35** synthetisiert. Dies gelang durch Umsetzung des Amins **33** mit 1-Fluor-4-isocyanatobenzol in Pyridin (Schema 3-38)<sup>[143]</sup>.



Schema 3-38: Reaktionsschema zur Darstellung des unsymmetrisch substituierten Harnstoffs **35** aus Amin **33** und 1-Fluor-4-isocyanatobenzol<sup>[143]</sup>.

Tabelle 3-6: Übersicht der Acylverbindungen

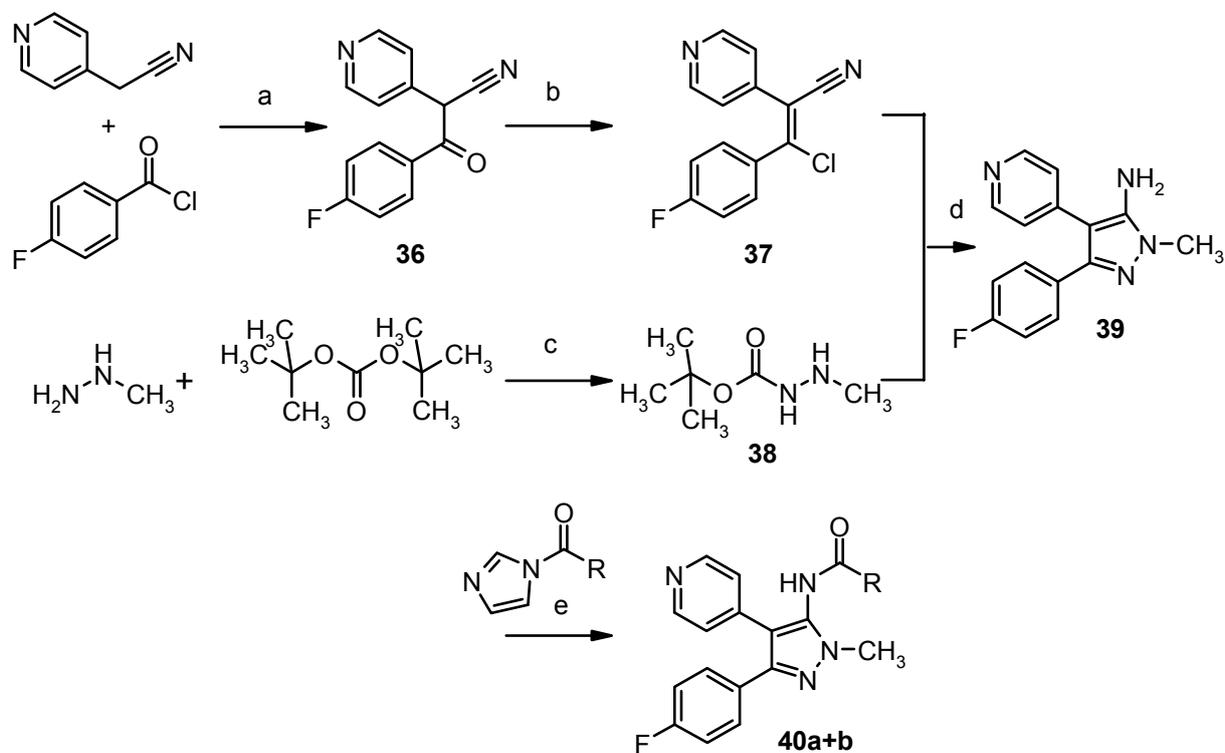
|  |   |          |     |   |          |
|---|---|----------|-----|---|----------|
| #   | R   | Ausbeute | #   | R   | Ausbeute |
| 34a   |    | 57 %     | 34f |    | 81 %     |
| 34b   |    | 38 %     | 34g |    | 14 %     |
| 34c   |  | 36 %     | 34h |  | 43 %     |
| 34d   |  | 20 %     | 34i |  | 43 %     |
| 34e   |  | 46 %     | 35  |  | 50 %     |

### 3.4.5 Synthese der Referenzstrukturen

Des Weiteren wurden die Referenzstrukturen **40** und **44** von ASKA synthetisiert, die statt einem zentralen Isoxazolring einen Methylpyrazol- oder Isoxazolkern besitzen.

Das Syntheschema für die Pyrazolderivate orientierte sich an der im Patent angegebenen Route (Schema 3-39)<sup>[88]</sup>. Teilweise wurden andere Reagenzien verwendet. Pyridin-4-yl-acetonitril wurde nach Deprotonierung mit 4-Fluor-benzoylchlorid anstatt mit einem Weinrebamid zum Ethanon **36** verknüpft. Dieses wurde nicht mit Phosphorylch-

lorid, sonden mit Oxalylchlorid aktiviert und anschließend mit Boc-geschütztem Methylhydrazin **38** zu dem Aminopyrazol **39** kondensiert. Die Referenzstrukturen **40a+b** wurden durch Acylierung mit Imidazoliden anstelle von den im Patent verwendeten Säurechloriden gewonnen.

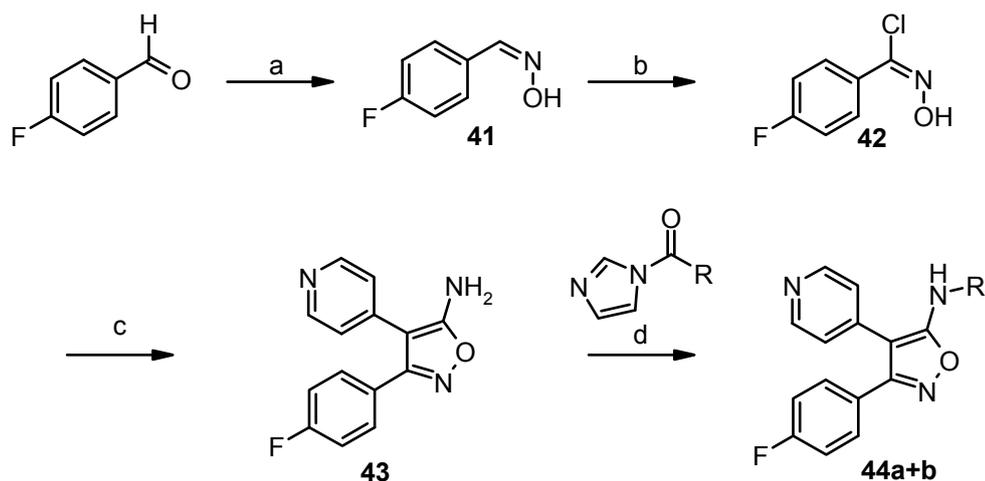


Schema 3-39: Reaktionsschema zur Synthese der Pyrazolderivate a) K-tert-Butanolat, Pyridin, RT b) Oxalylchlorid, DMF, RT c) NaOH, Methanol <0 °C d) 1. Ethanol, Rückfluss 2. Trifluoressigsäure, Rückfluss d) NMP, 120 °C

Tabelle 3-7: Pyrazole von ASKA als Referenzstrukturen

| #   | R | Ausbeute | #   | R | Ausbeute |
|-----|---|----------|-----|---|----------|
| 40a |   | 24 %     | 40b |   | 33 %     |

Aminoisoxazol **43** wurde aus 4-Fluor-benzylchlorid-oxim **42** und Pyridin-4-yl-acetonitril über eine 1,3-dipolare Addition aufgebaut (Schema 3-40). Oxim **42** wurde aus Benzaldehyd und Hydroxylamin und anschließender Chlorierung mit N-Chlor-Succinimid gebildet. Die Darstellung der Referenzsubstanzen **44a+b** gelang durch Umsetzung mit den entsprechenden Imidazoliden.



Schema 3-40: Reaktionsschema zur Darstellung der Aminoimidazole a) Hydroxylamin HCl, NaOH Wasser/EisEthanol b) N-Chlor-Succinimid, DMF, RT c) Pyridin-4-yl-acetonitril Hydrochlorid Na--Ethanolat, Ethanol, THF d) NMP, 120 °C

Tabelle 3-8 Isoxazole von ASKA als Referenzstrukturen

| #          | R | Ausbeute | #          | R | Ausbeute |
|------------|---|----------|------------|---|----------|
| <b>44a</b> |   | 46 %     | <b>44b</b> |   | 49 %     |

### 3.5 PAMAPIMOD UND SEIN MONOCARBONSÄUREMETABOLIT

Roche's Pamapimod war zu Beginn des BMBF-geförderten Projektes, in dessen Rahmen diese Dissertation angefertigt wurde, noch in klinischen Studien und als Referenzstruktur von Bedeutung. Metabolismusuntersuchungen in humanen Lebermikrosomen (HLM) ergaben, dass als Hauptmetabolit die entsprechende Monocarbonsäure entsteht<sup>[92]</sup>. *In vivo*-Tests ergaben, dass Pamapimod in der Maus die TNF-Freisetzung auch dann noch hemmt, wenn die Substanz bereits 6 Stunden vor Lipopolysaccharid (LPS)-Gabe verabreicht wurde (>50 % Hemmung bei 6 mg/kg p.o.). Pamapimod ist zu diesem Zeitpunkt weitestgehend eliminiert. Um die Frage zu beantworten, ob der Metabolit zur guten Wirksamkeit beiträgt und zur Verifizierung der durch HPLC-MS entstandenen Daten sollte auch der Monocarbonsäuremetabolit synthetisiert werden.

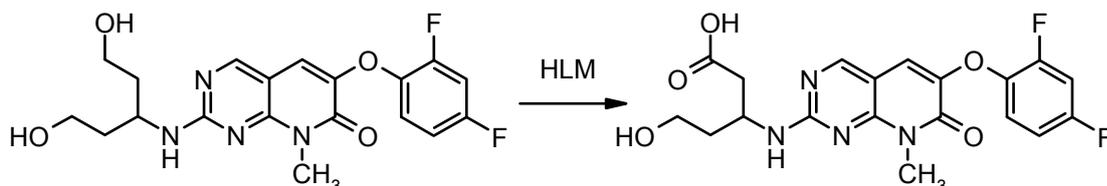
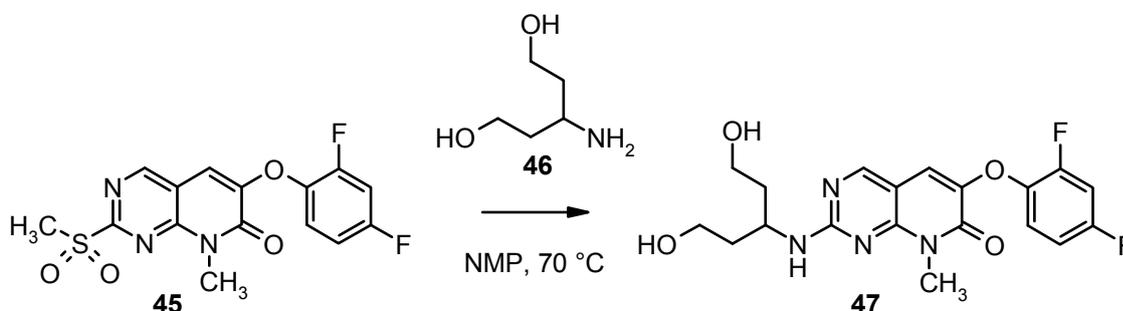


Abbildung 3-5: Pamapimod und sein Monocarbonsäuremetabolit

#### 3.5.1 Pamapimod-Synthese

Die Vorstufen der Pamapimod-Synthese bis zu Intermediat **45** wurden in der Arbeitsgruppe Hauser synthetisiert<sup>[144;145]</sup>. Für die letzte Stufe wurde 3-Aminopentan-1,5-diol **46** benötigt, welches zwar in der Literatur bekannt, aber nicht kommerziell erhältlich war. Die Synthese wird in Kapitel 3.5.2 beschrieben.



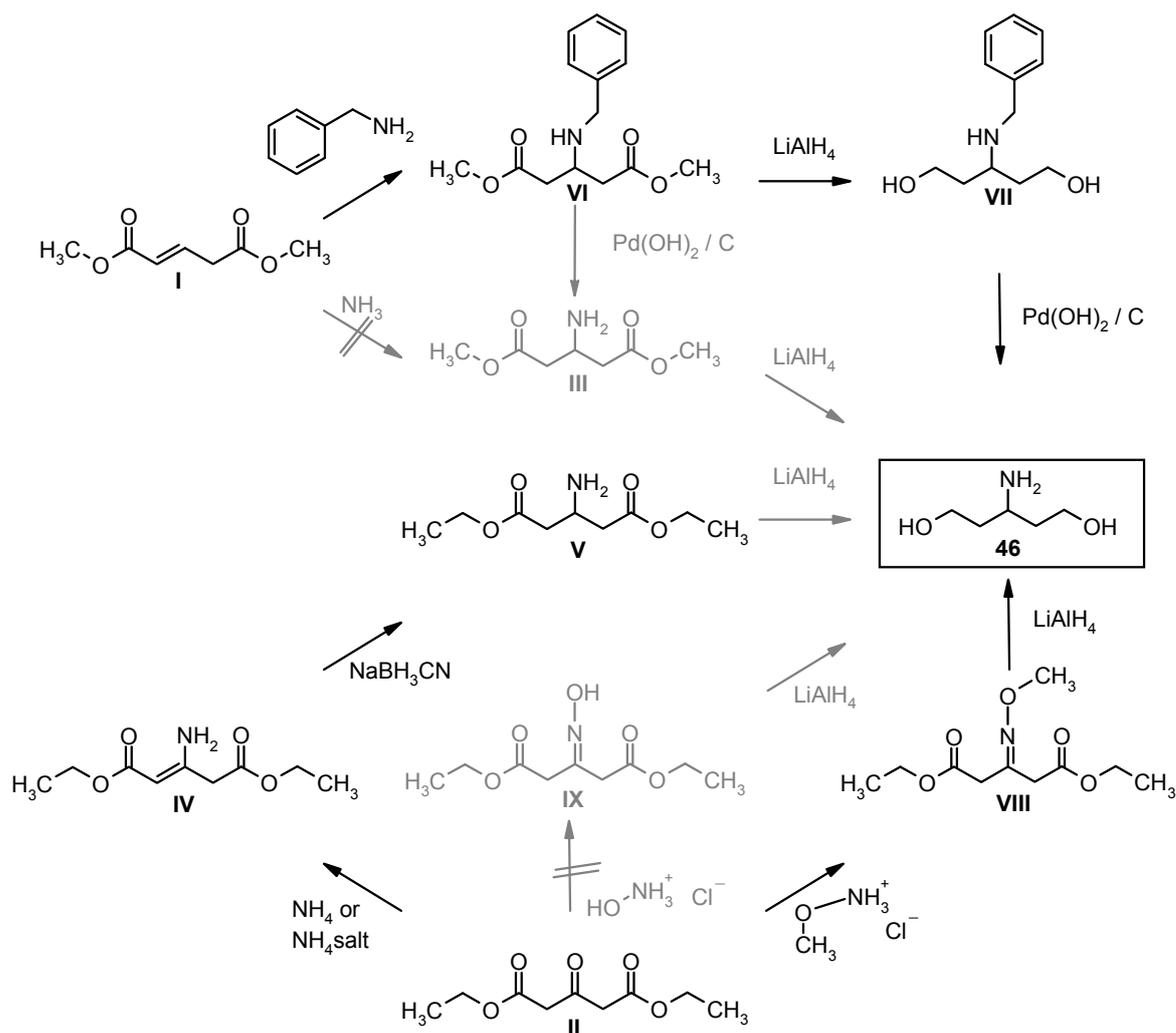
Schema 3-41: Pamapimod

Die Bildung von Pamapimod (**47**) gelang durch nucleophile Substitution unter Abspaltung der Methylsulfonylgruppe. Sie erfolgte mit vierfachem Überschuss des Amins bei

70 °C Ölbadtemperatur in einer konzentrierten NMP-Lösung (Schema 3-41). Aufgereinigt wurde das Produkt säulenchromatographisch oder durch Umkristallisieren aus Ethylacetat.

### 3.5.2 Synthese von 3-Aminopentan-1,5-diol

Aus dem Pamapimod-Patent<sup>[144;145]</sup> sowie durch Literaturrecherche<sup>[146-148]</sup> ergaben sich die in Schema 3-42 dargestellten Synthesen für 3-Aminopentan-1,5-diol **46**.



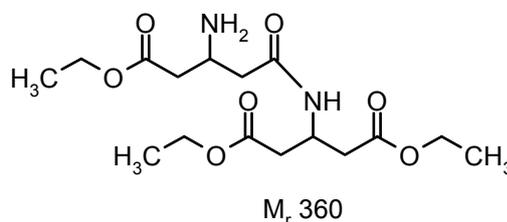
Schema 3-42: Syntheserouten zur Darstellung von 3-Aminopentan-1,5-diol (**46**)

Die Synthesen gehen von den C5-Bausteinen Dimethylglutaconat **I** oder Diethylketoglutarat **II** aus. In jedem Fall wird zunächst eine Aminofunktion eingeführt und anschließend werden die Ester mit Lithiumaluminiumhydrid zu Alkoholen reduziert. Mehrere Syntheserouten führten zum Zielprodukt. Die Herausforderung war, das Amin in hoher Reinheit und in ausreichender Menge zu synthetisieren. Schwierigkeiten machte,

dass das polare Amin bei wässriger Aufarbeitung in die Wasserphase übergang und schlecht zu detektieren war. Für die Gaschromatographie musste es erst mit 1-Trimethylsilylanyl-1*H*-imidazol (TSIM) silyliert werden<sup>[149]</sup>.

Die erste Option, ein Amin einzuführen, ist die Reaktion von Dimethylglutaconat **I** mit ammoniakgesättigtem wasserfreiem Ethanol zu 3-Amino-pentansäureester **III**<sup>[146;147]</sup>. Bei der Reaktionskontrolle über GC-MS war keine Umsetzung erkennbar.

Eine zweite Strategie führte ausgehend von Diethyl-3-ketoglutarat **II** durch reduktive Aminierung über das Enamin **IV** zu 3-Amino-pentandisäurediethylester **V**<sup>[148]</sup>. Die Bildung des Enamins wurde in einer ammoniumacetatgepufferten ethanolischen Lösung bei pH 6 durchgeführt. Anschließend wurde mit Natriumcyanoborhydrid die Pentendoppelbindung hydriert. Bei der Hydrierung entstand neben **V** etwa zur Hälfte ein Nebenprodukt mit der Masse  $m/z=360$ . Die nebenstehende Formel zeigt die vermutete Strukturformel des Nebenproduktes, das durch Amidkopplung zweier Moleküle **V** entstanden ist. Dieser Weg wurde anschließend nicht weiter verfolgt.

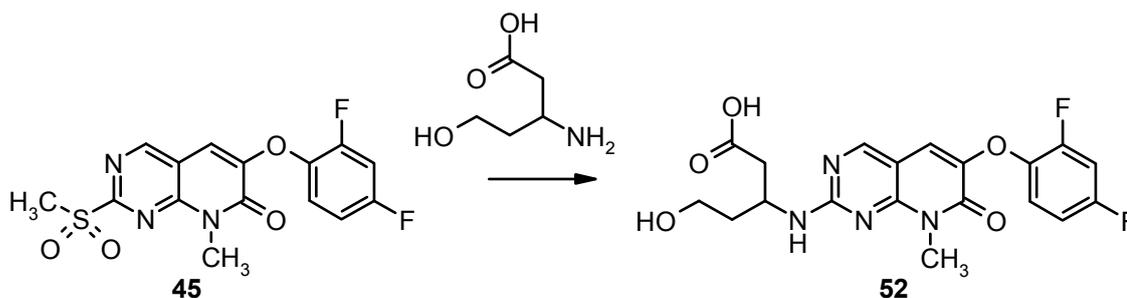


Stattdessen wurde **I** mit Benzylamin im Sinne einer Michaeladdition zum benzylgeschützten Amin **VI** umgesetzt<sup>[150;151]</sup>. Die Aminierung erfolgte entweder durch dreitägiges Rühren bei Raumtemperatur lösungsmittelfrei oder unter Rückflusserhitzen in Methanol über Nacht. In der Literatur wird zunächst die Schutzgruppe mittels Palladiumhydroxid / Kohle ( $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ) hydrogenolytisch abgespalten. Da das UV-aktive benzylierte Derivat **VII** eine Reaktionskontrolle über DC und HPLC-DAD ermöglicht, wurden zunächst die Ester mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Alkoholen reduziert und anschließend debenzyliert. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid verlief insbesondere bei größeren Ansätzen mit schlechten Ausbeuten. Vermutlich kann ein Großteil des Diols beim Aufarbeiten nicht von den polaren Rückständen des Aluminiumhydroxids abgetrennt werden. Die hydrogenolytische Debenzylierung zu 3-Aminopentan-1,5-diol **46** wurde im Büchi Miniclav mittels  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  bei 6-10 bar Wasserstoffs durchgeführt und erfolgte sehr langsam (500 mg nach einer Woche). Nachdem eine andere Charge des Katalysators verwendet wurde erfolgte keine Reaktion mehr.

Eine weitere Synthesestrategie führte von Diethylketoglutarat **II** durch Bildung des Methoxylamins **VIII** in acetatgepufferten methanolischer Lösung und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Zielprodukt **47**. Eine Umsetzung von Hydroxylamin Hydrochlorid zum entsprechenden Hydroxylamin **IX** erfolgte nicht<sup>[152]</sup>.

### 3.5.3 Synthese des Carbonsäuremetaboliten

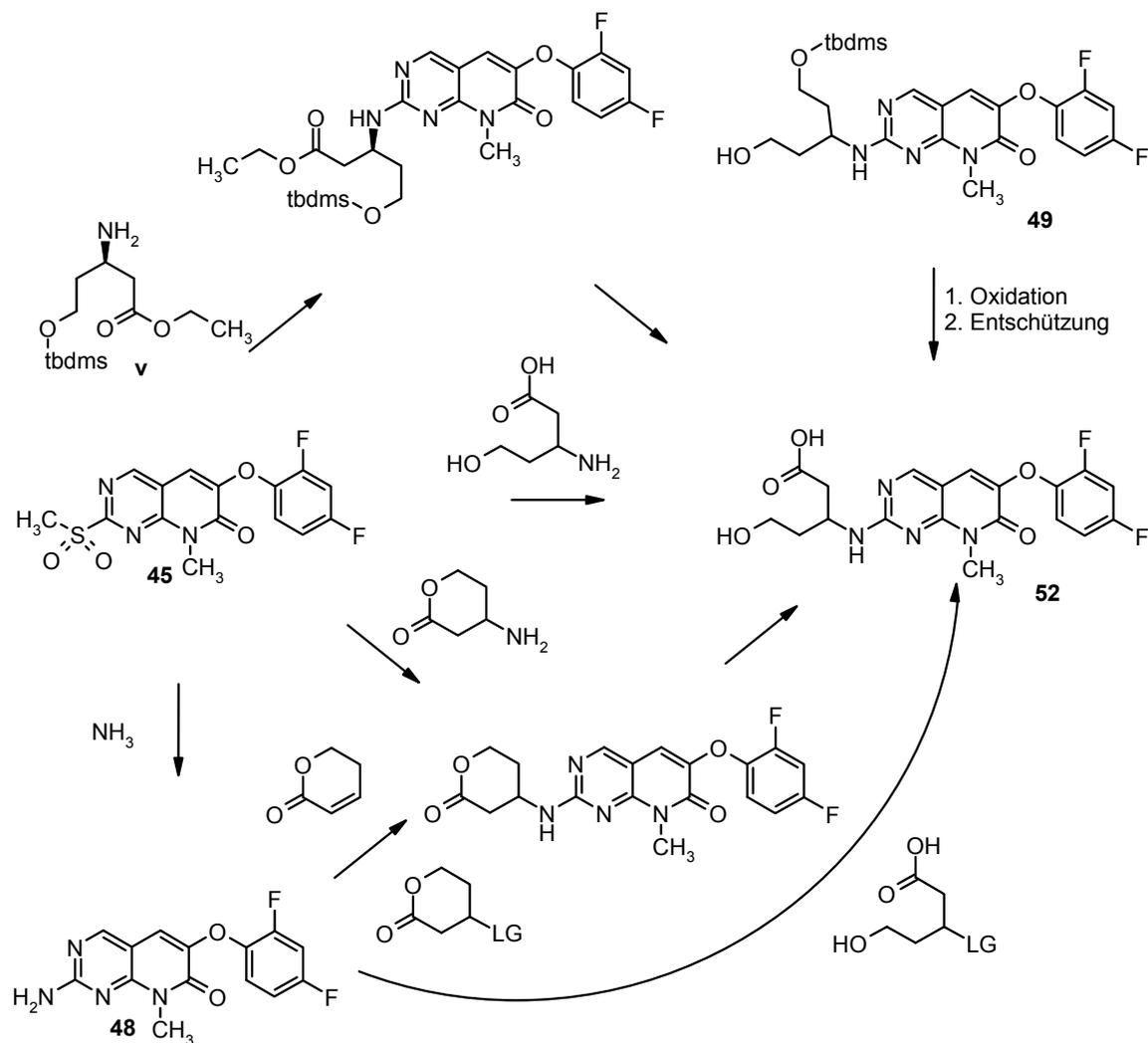
Der einfachste Weg zur Darstellung des Monocarbonsäuremetaboliten wäre analog zur Pamapimod-Synthese die nucleophile Substitution mit 3-Amino-5-hydroxypentansäure aus **45** (Schema 3-43). Allerdings ist das Amin weder kommerziell erhältlich noch in der Literatur beschrieben.



Schema 3-43: Synthese des Metaboliten aus **45** und 3-Amino-5-hydroxypentansäure

Weitere Überlegungen ergaben folgende Syntheseoptionen zur Darstellung des Metaboliten (Schema 3-44):

- Synthese eines an Alkohol und/oder Säure geschützten 3-Amino-5-hydroxypentansäure-Derivates und Abspaltung der Schutzgruppe nach nucleophiler Substitution an die Pamapimod-Vorstufe.
- Synthese des Lactons 4-Amino-tetrahydropyran-2-on und Spaltung des Lactons nach nucleophiler Substitution an die Pamapimod-Vorstufe.
- Substitution der Methylsulfonylgruppe durch Ammoniak und
  - Synthese von 3,5-Dihydroxy-pentansäure oder des Lactons 4-Hydroxy-tetrahydropyran-2-on und Substitution unter Abspaltung des Alkohols als Tosyl oder Nosyl.
  - Michael-Addition von 5,6-Dihydropyran-2-on an das Amin.
- Selektive Oxidation von 3-Aminopentan-1,5-diol nach vorhergehender Schützung einer Alkoholfunktion.
- Selektive Oxidation von Pamapimod zur Monocarbonsäure nach vorhergehender Schützung einer Alkoholfunktion.

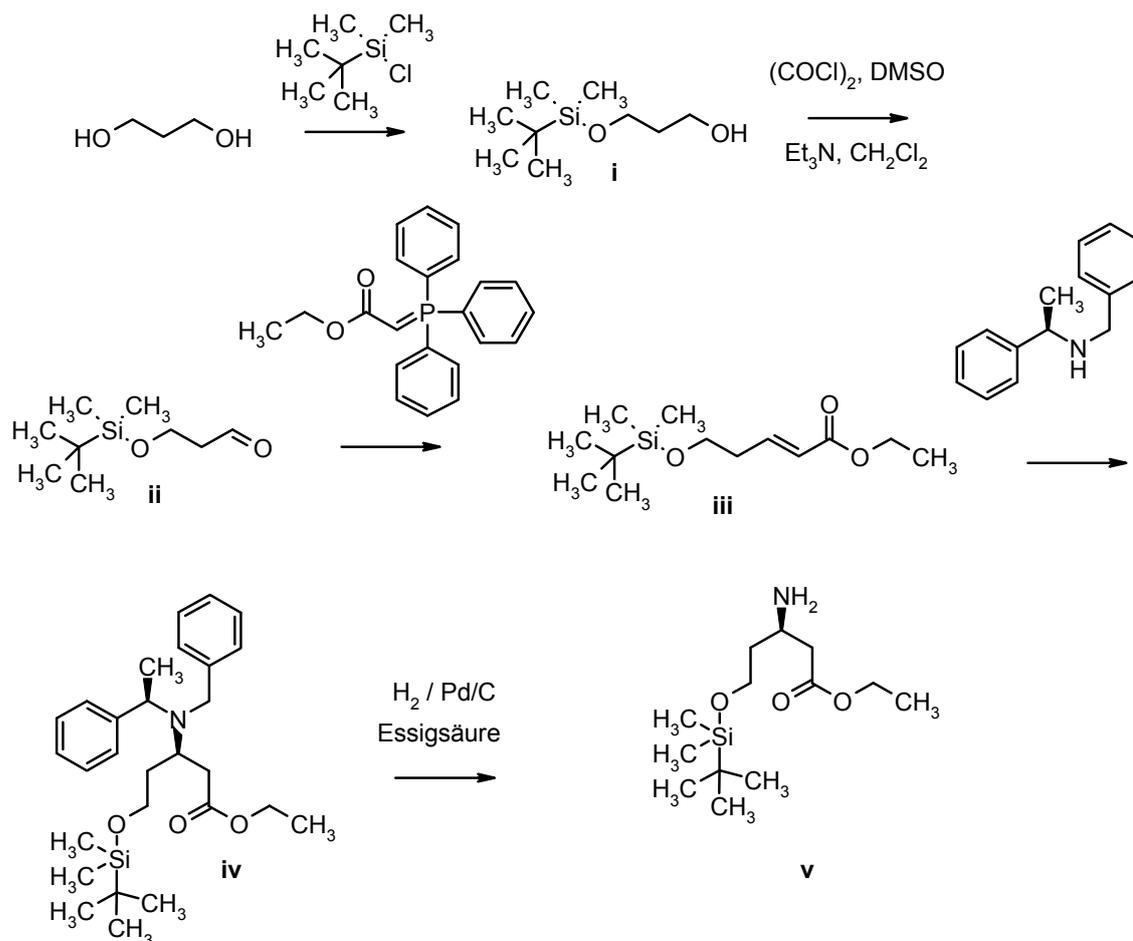


Schema 3-44: Syntheseeoptionen zur Darstellung des Monocarbonsäuremetaboliten

Im Folgenden werden die Wege genauer beschrieben, die bis zur erfolgreichen Synthese des Metaboliten eingeschlagen wurden:

### 3.5.3.1 Synthese eines an Alkohol und Säure geschützten 3-Amino-5-hydroxypentansäure-Derivates

Ein geschütztes 3-Amino-5-hydroxypentansäure-Derivat ist der 3-Amino-5-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-pentansäureethylester **v**. Er kann aus 1,3-Propandiol nach selektiver Schützung einer Alkoholfunktion, Olefinierung und anschließender Addition der Aminofunktion an das Olefin synthetisiert werden (Schema 3-45).



Schema 3-45: Syntheschema zur Darstellung von 3-Amino-5-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-pentansäureethylester

Eine Alkoholfunktion wurde zunächst *tert*-Butyl-dimethyl-silyl(TBDMS)-geschützt. Die andere wurde anschließend selektiv über eine Swern-Oxidation zum Aldehyd **ii** oxidiert und dieser in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit (Triphenylphosphanyliden)-essigsäureethylester um Essigsäureethylester verlängert. Dabei entstand 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-pent-2-ensäureethylester **iii**<sup>[153]</sup>. An diesen wurde Benzyl-(1-phenyl-ethyl)-amin über eine Michael-Addition addiert<sup>[154]</sup>. Über ein chirales Amin kann in diesem Schritt ein Chiralitätszentrum eingeführt und somit der Metabolit enantiomerenrein erhalten werden. Wie auch schon bei der Synthese von 3-Aminopentan-1,5-diol war die anschließende hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe der limitierende Schritt. Die Hydrogenolyse erfolgte über 3 Tage mit 6-10 bar Wasserstoff (Druckabfall auf 4,5 bar) in Essigsäure über Palladium/Kohle<sup>[154]</sup>. Dabei wurde ein Produktgemisch ohne **v** erhalten. Die 1-Phenyl-ethyl-Schutzgruppe wurde teilweise abgespalten, die Benzylschutzgruppe noch enthalten.

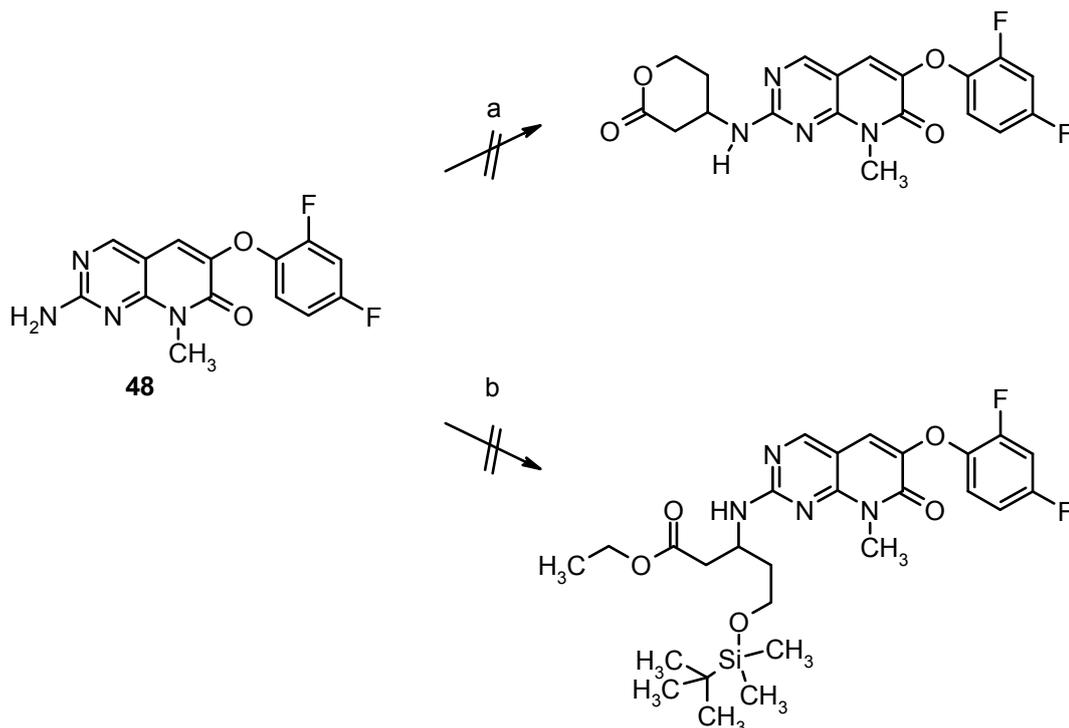
### 3.5.3.2 Substitution der Methylsulfonylgruppe durch Ammoniak

Um das Pamapimod-Amin **48** zu gewinnen, wurde Intermediat **45** mit gesättigter ammoniakalischer Isopropanollösung im Autoklav bei 155 °C umgesetzt. Die Isopropanollösung wurde verwendet, da in ammoniakalischer Methanollösung als Nebenprodukt die entsprechende Methoxyverbindung entstanden ist. Anschließend standen drei Alternativen zur Verfügung:

- Michaeladdition mit 5,6-Dihydropyran-2-on oder 5-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-pent-2-ensäureethylester **iii** zum Pamapimod-Lacton
- Verknüpfung mit Toluol-4-sulfonsäure-2-oxo-tetrahydropyran-4-yl-ester zum Pamapimod-Lacton
- Umsetzung mit 5-Hydroxy-3-(toluol-4-sulfonyloxy)-pentansäure

#### **Michaeladdition mit 5,6-Dihydro-pyran-2-on oder 5-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-pent-2-ensäureethylester zum Pamapimod-Lacton**

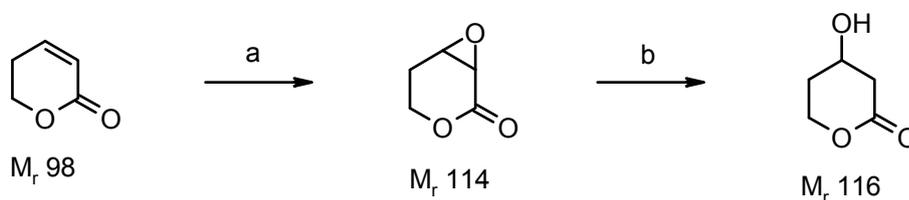
5,6-Dihydro-pyran-2-on ist kommerziell erhältlich und wurde in einer Michaeladdition mit dem Amin **48** umgesetzt<sup>[155]</sup>. Zur Deprotonierung wurde zunächst Kaliumcarbonat gewählt, als Lösungsmittel Acetonitril. Die Masse des entsprechenden Lactons war im Produktgemisch nicht enthalten, dafür die des Säuremetaboliten in geringen Mengen. Das Fragmentierungsmuster stimmte dabei mit dem der Probe aus den Metabolismuntersuchungen überein. Es gelang nicht, die Synthese optimieren. Austauschen der Base (NaH oder NaHMDS) sowie des Lösungsmittels (THF oder Ethanol) führten zu keiner besseren Umsetzung. Vermutlich ist nach Deprotonieren die negative Ladung über die Guanidinteilstruktur delocalisiert und ein nucleophiler Angriff erschwert. Mit dem Michael-Akzeptor 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-pent-2-ensäureethylester erfolgte gar keine Umsetzung<sup>[154]</sup>. Die Darstellung des Pentens wurde bereits auf Seite 85 beschrieben.



Schema 3-46: Syntheschema zur Michaeladdition mit 5,6-Dihydropyran-2-on sowie 5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-pent-2-ensäureethylester zum Pamapimod-Lacton a) 1. NaH, Na-tert-Butanolat oder Na-HMDS; 2. 5,6-Dihydro-pyran-2-on in ACN oder THF b) 1. n-BuLi 2. 5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-pent-2-ensäureethylester (iii) in THF

### Verknüpfung mit Toluol-4-sulfonsäure-2-oxo-tetrahydropyran-4-yl-ester zum Pamapimod-Lacton

4-Hydroxy-tetrahydro-pyran-2-on ist kommerziell nicht erhältlich. Literaturvorschriften zur Darstellung von **4-Alkyl**-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-onen führten zu folgendem Reaktionsschema<sup>[156;157]</sup>:



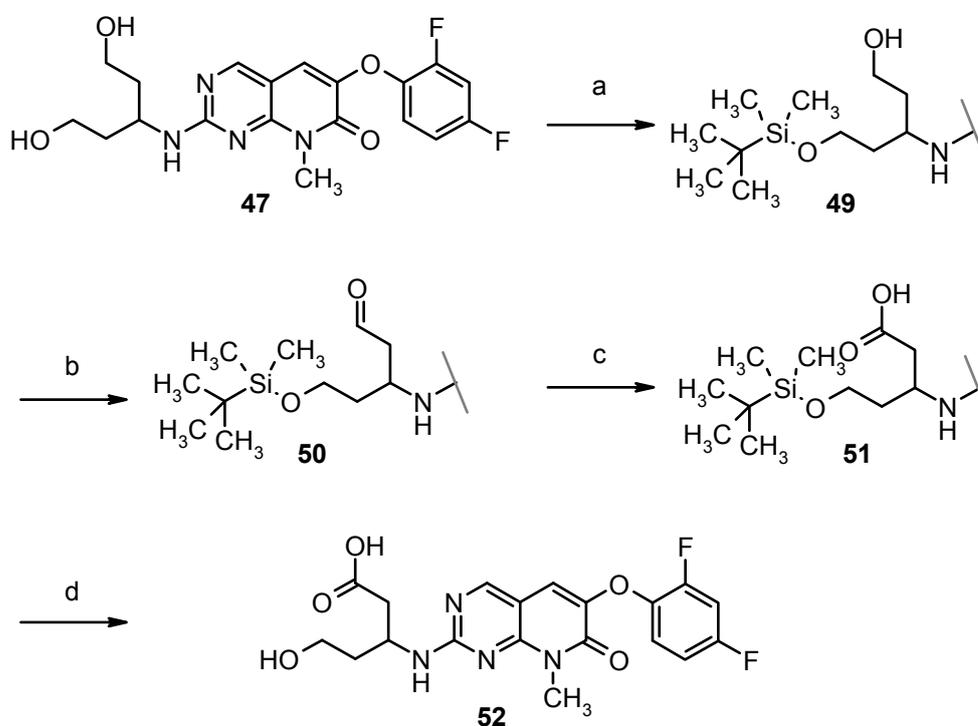
Schema 3-47: Synthese von 4-Hydroxy-tetrahydro-pyran-2-on a)  $H_2O_2$ , NaOH, Methanol b) Phenylselenol, Essigsäure

Die 4-Hydroxygruppe soll anschließend mit Nosyl- oder Tosylchlorid zu einer guten Abgangsgruppe umgesetzt werden. Bei der Oxidation von 5,6-Dihydro-pyran-2-on mit Wasserstoffperoxid zum Epoxid konnte zu etwa 50 % ein Produkt mit der gewünschten

Masse  $m/z=114$  in der GC-MS detektiert werden. Dieses wurde aufgrund der kleinen Ansatzgröße nicht isoliert, sondern nach Aufarbeiten direkt mit Phenylselenol umgesetzt. Dabei entstand ein nicht genauer identifizierbares Produktgemisch. Die Synthese wurde mit ähnlichen Ergebnissen wiederholt. Aufgrund des unsauberen Reaktionsverlaufs wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

### Selektive Oxidation von Pamapimod zur Monocarbonsäure nach vorhergehender Schützung einer Alkoholfunktion

Die Alkoholfunktion des Pamapimods wurde zunächst mit *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl) geschützt und anschließend selektiv über zwei Stufen oxidiert<sup>[158]</sup>.



Schema 3-48: Syntheschema zur Darstellung des Pamapimod-Monocarbonsäuremetabiten aus Pamapimod durch selektive Oxidation einer Alkoholfunktion. a) TBDMS-Cl, Natriumhydrid, THF, RT b) Schwefeltrioxid\*Pyridin, Triethylamin, DMSO, DCM, 0 °C c) Natriumchlorit, Natriumdihydrogenphosphat, 2-Methyl-2-Buten, *tert*-Butanol, Wasser, RT d) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat, THF, RT

Die Oxidation zum Aldehyd verlief über die der Swern-Oxidation ähnelnde Parikh-Doering-Oxidation. Zur Aktivierung wurde ein Schwefeltrioxid\*Pyridin-Komplex in Anwesenheit von Triethylamin eingesetzt<sup>[159]</sup>. Der Aldehyd 50 wurde ohne Aufreinigung mit Natriumchlorit und Natriumdihydrogenphosphat zur Säure 51 oxidiert. Auch hier traten bei der Entschützung in der letzten Stufe Schwierigkeiten auf. So gelang es nur in einem kleinen Testansatz 30 mg des Carbonsäuremetaboliten 52 rein zu isolieren.

Bei Wiederholung in größeren Mengen trat ein Nebenprodukt mit einer um ein Kohlenstoffatom verkürzten Kette auf, welches aufgrund der ähnlichen physikochemischen Eigenschaften nicht abgetrennt werden konnte. Das isolierte Produkt reichte jedoch zur Charakterisierung, Testung und Verifizierung der Metabolismus-Untersuchungen aus.

## 4 DISKUSSION DER BIOLOGISCHEN UND COMPUTERGESTÜTZTEN ERGEBNISSE

### 4.1 BIOLOGISCHE TESTVERFAHREN

Die biologische Testung der Hemmstoffen auf p38 und JNK wurde von Dr. Sabine Luik, Marcia Goettert, Katharina Bauer, Sarah Fehr sowie Amrai Gerull durchgeführt. Eine Auswahl an Verbindungen wurde bei Prokinase<sup>[160]</sup> auf 16 weitere Kinasen (AKT1, ARK5, Aurora-B, AXL, B-RAF VE, CK2-alpha1, FAK, IGF1-R, INS-R, MET, PLK1, PRK1, SAK, SRC, TRK-B und VEGFR-2 getestet).

#### 4.1.1 p38 MAP Kinase Assay

Zur Beurteilung der synthetisierten Substanzen wurden diese zunächst routinemäßig auf ihre inhibitorische Potenz gegenüber der isolierten p38 $\alpha$  MAP-Kinase getestet. Der p38 MAP Kinase Assay ist ein von Forrer et al.<sup>[161]</sup> entwickelter und von Greim und Thuma<sup>[162]</sup> optimierter *in-vitro*-Test. Es wird die Hemmwirkung einer Substanz auf die Aktivität der p38 $\alpha$  MAP Kinase untersucht und durch einen ELISA (enzyme linked immuno sorbant assay) mit einer Farbreaktion sichtbar gemacht (Abbildung 4-1).

Der Test wurde in 96-Well-Mikrotiter-Platten durchgeführt. Zunächst wurden die Wells mit ATF-2 beschichtet. Dazu werden je 50  $\mu$ L einer ATF-2 Lösung (10  $\mu$ L/mL) in jede Vertiefung pipettiert und 90 Minuten präinkubiert. Anschließend werden die Platten sorgfältig mit Wasser gewaschen und die freien Bindungskapazitäten zur Minimierung der unspezifischen Antikörperbindung mit einer Pufferlösung blockiert. Dieser Blocking Buffer enthält bovines Serum-Albumin (BSA).

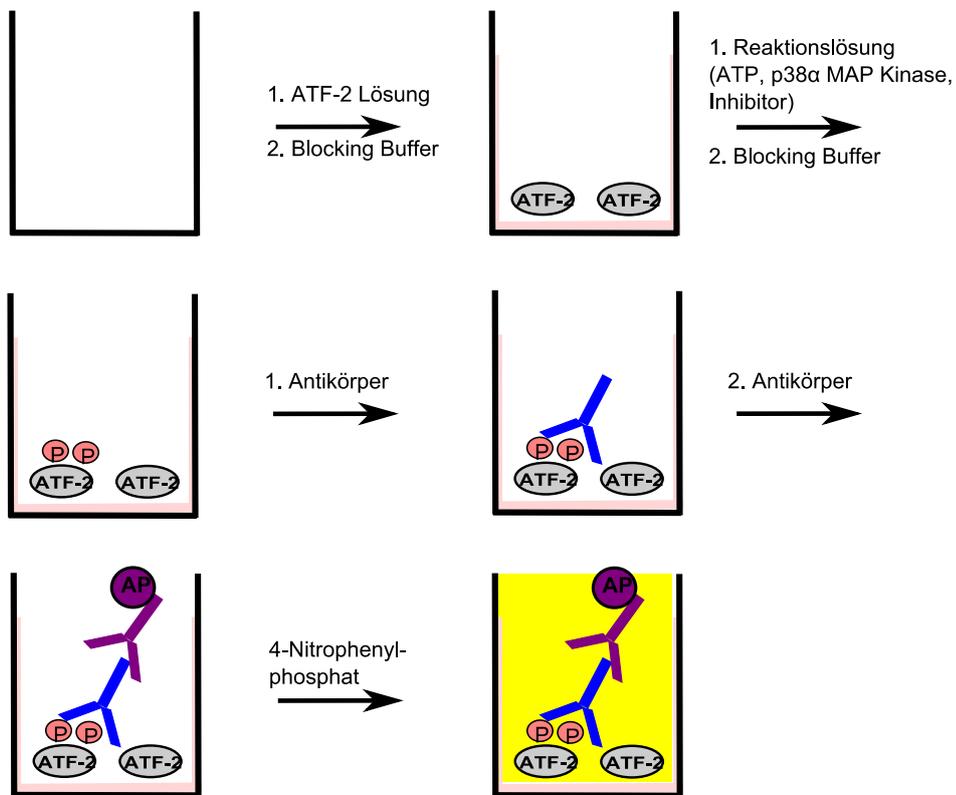


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Kinase Assays

Im nächsten Schritt wurde die eisgekühlte Reaktionslösung aus Adenosintriphosphat (ATP), aktivierter p38α MAP Kinase und dem zu testenden Inhibitor in die Wells pipetiert. Aus einer 10 mM Stammlösung der Testsubstanz in DMSO wurden Verdünnungsreihen hergestellt, von denen vier Konzentrationen, entsprechend der zu erwartenden Wirkstärke normalerweise  $10^{-5}$  bis  $10^{-8}$  M, als Testlösungen verwendet wurden. Innerhalb einer 60 minütigen Inkubationszeit bei  $37^{\circ}\text{C}$  konkurrieren ATP (100  $\mu\text{M}$ ) und Inhibitor um die Bindung in der ATP-Bindungsstelle des Enzyms. Bindet das Co-Substrat ATP, wird das Substrat ATF-2 durch die p38 MAP Kinase an den Aminosäuren Thr69 und Thr71 phosphoryliert. Bindet der Inhibitor, so wird dies verhindert. Je stärker die Hemmaktivität, desto weniger ATF-2 liegt phosphoryliert vor. Anschließend wurden nochmals freie Bindungsstellen der Wells mit Blocking Buffer besetzt.

Zur Quantifizierung des phosphorylierten ATF-2 wurde ein ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay) mit einer zweistufigen Antigen-Antikörper-Reaktion durchgeführt. Der primäre Antikörper ist ein aus dem Kaninchen isolierter anti-phospho-ATF-2 Antikörper. Er bindet spezifisch an das zweifach phosphorylierte ATF-2. Der zweite Anti-

körper ist ein mit alkalischer Phosphatase konjugierter goat anti-rabbit IgG-AP-Antikörper, der spezifisch an den primären Antikörper bindet. Die alkalische Phosphatase ermöglicht die visuelle Detektion, da sie das am Ende zugegebene 4-Nitrophenolphosphat (4-NPP) dephosphoryliert. Das Chromophor 4-Nitrophenol kann im ELISA-Reader bei 405 nm VIS-spektrometrisch erfasst und quantifiziert werden.

Zusätzlich wurden zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität im gleichen Versuch Stimulationskontrollen und nicht spezifische Bindung (NSB) an der Polystyroloberfläche der Wells erfasst. Die Stimulationskontrolle enthielt nur ATP und die aktivierte p38 $\alpha$  MAP Kinase, aber keinen Inhibitor. Nach Zugabe der Antikörper und des 4-NPP konnte der Wert für die maximale Phosphorylierung bestimmt werden. Zur Bestimmung des NSB-Wertes wurde Kinasepuffer ohne p38 $\alpha$  MAP Kinase und Inhibitor verwendet. Da in diesen Wells keine Kinase enthalten war, kam es zu keiner Phosphorylierung von ATF-2 und somit zu keiner Farbreaktion. Für die Auswertung wurde von allen Proben und Stimulationskontrollen der NSB-Wert abgezogen.

Die relative Hemmwirkung wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$relativeHemmung[\%] = 100 - \left( \frac{OD_{TS}}{OD_{Stim}} \right) * 100$$

*Formel 4-1: Berechnung der prozentualen Hemmung der p38 $\alpha$  MAP Kinase.  $OD_{TS}$ : Mittelwert der optischen Dichte in 3 entsprechenden Wells der Testsubstanz,  $OD_{Stim}$ : Mittelwert der optischen Dichte in den nicht inhibierten Stimulationskontrollen*

Anschließend wurden die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt. Der IC<sub>50</sub>-Wert ist definiert als die Inhibitorkonzentration, bei der ein Enzym noch 50 % seiner Aktivität ausübt. Er kann graphisch (Abbildung 4-2) oder rechnerisch bestimmt werden, durch Interpolation der halblogarithmischen Auftragung der Hemmung [%] über der Hemmstoffkonzentration [log c]. Die Verbindungsgerade der Messpunkte schneidet das 50 %-Hemmniveau bei der dem IC<sub>50</sub>-Wert entsprechenden Konzentration.

Auf jeder Platte wurde das Pyridinylimidazol SB 203580 als Referenz mitgetestet. Um die Testergebnisse der unterschiedlichen Platten miteinander vergleichen zu können, wurde der Beurteilungsquotient BQ aus dem IC<sub>50</sub>-Wert der Referenzverbindung und dem des Inhibitors gebildet.

$$BQ = \frac{IC_{50}SB203580}{IC_{50}TS}$$

Formel 4-2: Bestimmung des Beurteilungsquotienten BQ aus dem  $IC_{50}$ -Wert der Referenzsubstanz und dem  $IC_{50}$ -Wert der Testsubstanz (TS)

Der durchschnittliche  $IC_{50}$ -Wert der Referenzverbindung bei den für diese Arbeit durchgeführten Testungen war  $0,032 \mu\text{M}$ .

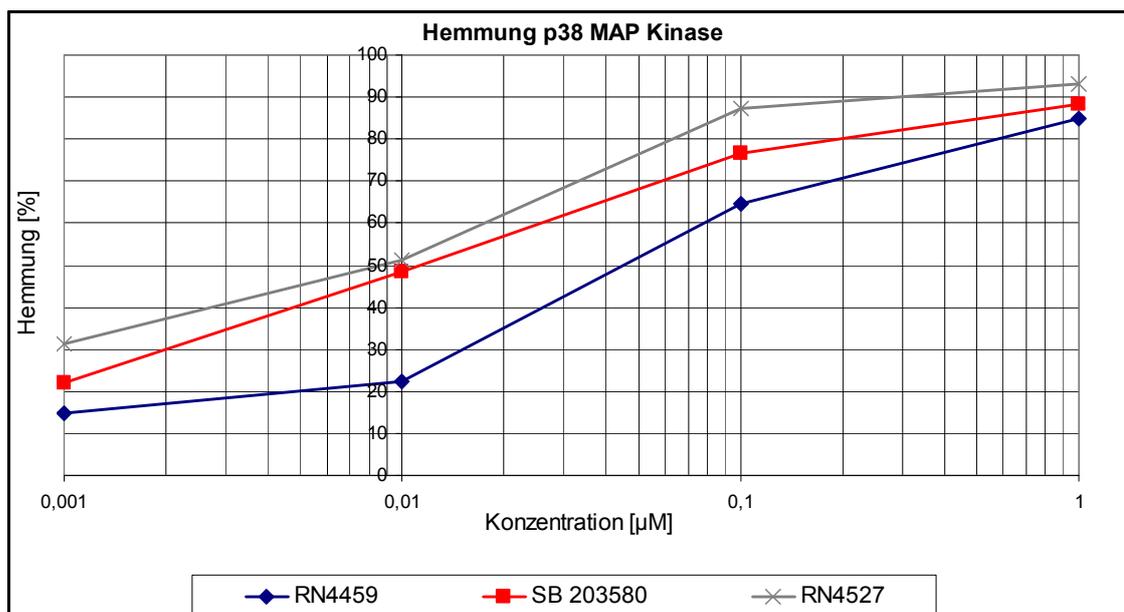


Abbildung 4-2: Prozentuale Hemmung der p38-MAPK bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen

Es wurde, soweit in den Ergebnistabellen nicht anders gekennzeichnet, jeweils eine Dreifachbestimmung durchgeführt

#### 4.1.2 Hemmung der Zytokinfreisetzung in humanem Vollblut

Ausgewählte potente Inhibitoren wurden anschließend in humanem Vollblut auf ihren hemmenden Effekt bezüglich der TNF- $\alpha$ -Freisetzung untersucht (Kapitel 4.1.2). Mit leicht veränderten Parametern ist dieser Test auch zur Untersuchung des hemmenden Effekts bezüglich IL-1 $\beta$  einsetzbar. Im Vollblut-Assay spielen zusätzlich Faktoren wie Löslichkeit, Plasmaproteinbindung, Penetrationsvermögen durch die Zellmembran und Metabolismus eine Rolle. Daher können sich Testsubstanzen, die im Kinase Assay gute Hemmwerte hatten, im Vollblut-Assay als schwächer wirksam erweisen. Bei die-

sem Testsystem wird indirekt über einen ELISA die TNF- $\alpha$ -Konzentration bestimmt, die sich unter Stimulation von humanem Vollblut durch Lipopolysaccharide bildet<sup>[163]</sup>.

Die Inhibitoren werden zunächst in Cremophor<sup>®</sup>-EL/Ethanol (1+1)  $10^{-2}$  M gelöst. Aus der Stammlösung werden mit DPBS-Gentamicin und Cremophor<sup>®</sup>-EL/Ethanol Verdünnungen hergestellt, die jeweils 1 % Cremophor<sup>®</sup>-EL/Ethanol enthalten. Für den Test werden Konzentrationen von  $10^{-3}$  bis  $10^{-6}$  M (für SB 203580 und potentiell gute Inhibitoren  $10^{-4}$  bis  $10^{-7}$  M) verwendet. Diese werden im Test mit Blut und LPS um eine weitere Zehnerpotenz verdünnt (Abbildung 4-3). Das Blut wird zunächst 1:1 mit fetalem bovinem Serum (FBS, Rinderserum) verdünnt und mit den jeweiligen Hemmstofflösungen für 15 min im CO<sub>2</sub>-Schrank (37°C, 5 % CO<sub>2</sub>-Sättigung, 100 % Luftfeuchtigkeit) präinkubiert.

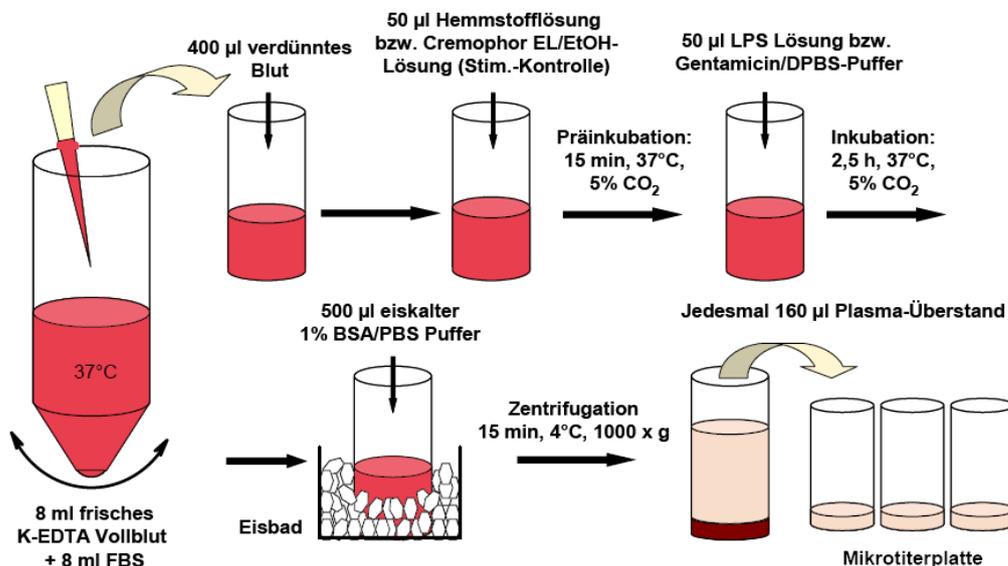


Abbildung 4-3: Stimulation der Zytokin-Freisetzung in 1:2 verdünntem humanen Vollblut durch Lipopolysaccharide (modifiziert nach Liedtke)<sup>[82]</sup>

Danach wird durch Zugabe einer bakteriellen Lipopolysaccharid (LPS)-Lösung die Zytokinfreisetzung stimuliert und erneut inkubiert. (für TNF- $\alpha$  2,5 h; für IL-1 $\beta$  4h, 37°C, 5 % CO<sub>2</sub>-Sättigung, 100 % Luftfeuchtigkeit). Nach der Inkubationsphase wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem 1 %-igem BSA/Puffer gestoppt. Die zellulären Bestandteile werden abzentrifugiert. Die Konzentrationen der gebildeten proinflammatorischen Zytokine können aus dem Zentrifugationsüberstand mittels ELISA bestimmt werden (Abbildung 4-1).

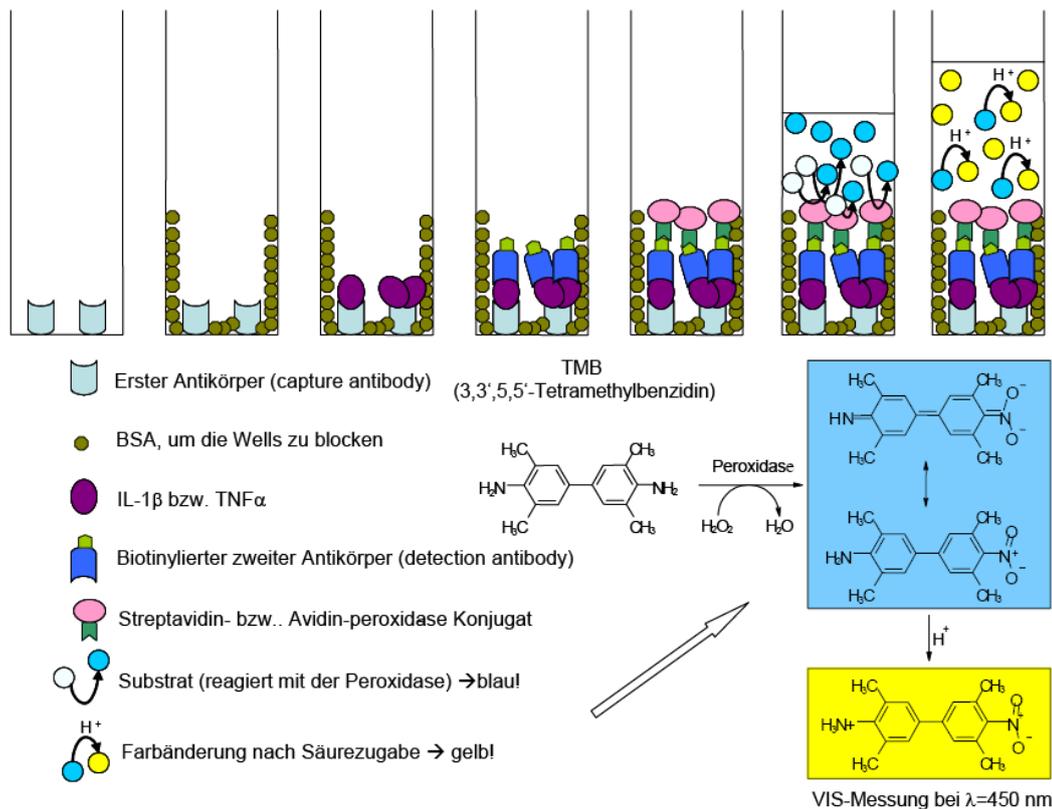


Abbildung 4-4: Schematischer Ablauf des Zytokin-ELISAs zur Bestimmung der TNF- $\alpha$  bzw. der IL-1 $\beta$ -Freisetzung (modifiziert nach Friedrichs)<sup>[163]</sup>

Für den ELISA wird der Überstand mit einem speziellen Verdünnungsmedium (TNF- $\alpha$  Diluent, Beckman Coulter) 1:1,5 verdünnt (IL-1 $\beta$ -Test 1:2 mit BSA-haltiger Pufferlösung). Die Platte wird zunächst mit dem primären Antikörper (capture antibody; TNF- $\alpha$ : muriner anti-human TNF- $\alpha$ -Antikörper; IL-1 $\beta$ : monoklonaler anti-human IL-1 $\beta$ -Antikörper) beschichtet und die freien Bindungsstellen mit BSA blockiert. Es werden je 100  $\mu\text{L}$  der Plasmaüberstände zu einer TNF- $\alpha$  bzw. IL-1 $\beta$  Standardreihe hinzugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. In dieser Zeit binden die Zytokine an den primären Antikörper. Anschließend erfolgt die Zugabe des zweiten Antikörpers (detection antibody; TNF- $\alpha$ : biotinylierter Antihuman-TNF- $\alpha$ -Antikörper; IL-1 $\beta$ : biotinylierter polyklonaler Antihuman-IL-1 $\beta$ -Antikörper) und erneute zweistündige Inkubation. Es wird eine Enzym-Reagenz-Lösung bestehend aus Streptavidin(TNF- $\alpha$ )/Avidin(IL-1 $\beta$ )-Merrettich-Peroxidase-Konjugat hinzupipettiert. Streptavidin bzw. Avidin binden an den Biotinteil des zweiten Antikörpers. Nach Zugabe einer Substratlösung aus 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) und Wasserstoffperoxid kommt es durch Oxidation einer der beiden Aminogruppen von TMB zu einer Blaufärbung. Nach 30 Minuten wird die Enzymreaktion mit 1M Schwefelsäure gestoppt. Durch Protonierung der verbleibenden

Aminogruppe wird das Absorptionsmaximum bathochrom verschoben und es resultiert eine Gelbfärbung.

Die Detektion erfolgt an einem ELISA-Reader bei 450 nm. Die Kalibrierung erfolgt aus der Zytokinverdünnungsreihe. Die prozentuale Hemmung der Zytokinfreisetzung wird mit folgender Gleichung berechnet:

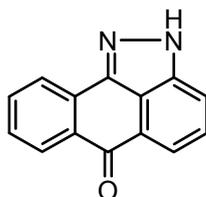
$$\text{relativeHemmung}[\%] = 100 - \frac{c_{TS} - c_{Basal}}{c_{Stim} - c_{Basal}} * 100$$

*Formel 4-3: Berechnung der prozentualen Hemmung der Zytokinfreisetzung.  $c_{TS}$ : Zytokinkonzentration im Well mit Testsubstanz;  $c_{Basal}$ : Zytokinkonzentration in den Testsubstanz- und LPS-freien Wells und  $c_{Stim}$ : Mittelwert der Zytokinkonzentrationen in den Stimulationskontrollen.*

Auch hier wird auf jeder Platte SB 203580 als Referenz mit vermessen. Jede Verbindung wurde doppelt vermessen, mit dem Blut von zwei unterschiedlichen Spendern.

### 4.1.3 JNK3

Da ATF-2 nicht nur als natürliches Substrat der p38 $\alpha$  MAP Kinase, sondern auch der JNK3, dient, kann das in Kapitel 4.1.1 beschriebene Testsystem auf JNK3 übertragen werden<sup>[164]</sup>. Als Referenzsubstanz diente in diesem Testverfahren die Verbindung SP600125, die mit einem IC<sub>50</sub> von 0,128  $\mu$ M hemmt.



**SP600125**

*Abbildung 4-5: SP600125 als Referenzverbindung für die Bestimmung der Hemmaktivität gegenüber JNK3*

## 4.2 BIOLOGISCHE UND COMPUTERGESTÜTZTE ERGEBNISSE

Sämtliche in dieser Arbeit verwendeten Dockingresultate wurden von Verena Schattel im Rahmen ihrer Dissertation angefertigt.

### 4.2.1 Ausgangsposition

Pyridinylimidazole sind seit etwa 15 Jahren Gegenstand der Forschung im Bereich der p38 $\alpha$  MAP Kinase Inhibitoren. Kristallographische<sup>[11;27;30]</sup>, biochemische<sup>[28]</sup> und mutative<sup>[29]</sup> Studien haben den Bindemodus des Prototyp-Inhibitors SB 203580 aufgeklärt.

Von den in unserem Arbeitskreis synthetisierten Sulfinylpyridinylimidazolen selber existiert keine Co-Kristallstruktur mit der p38 $\alpha$  MAP Kinase. Aufgrund der zahlreichen in der pdb-Datenbank<sup>[31]</sup> veröffentlichten Kristallstrukturen mit strukturverwandten diaryl-heterozyklischen Inhibitoren wird von dem in Abbildung 4-6 dargestellten Bindemodus unserer Inhibitoren ausgegangen<sup>[56]</sup>.

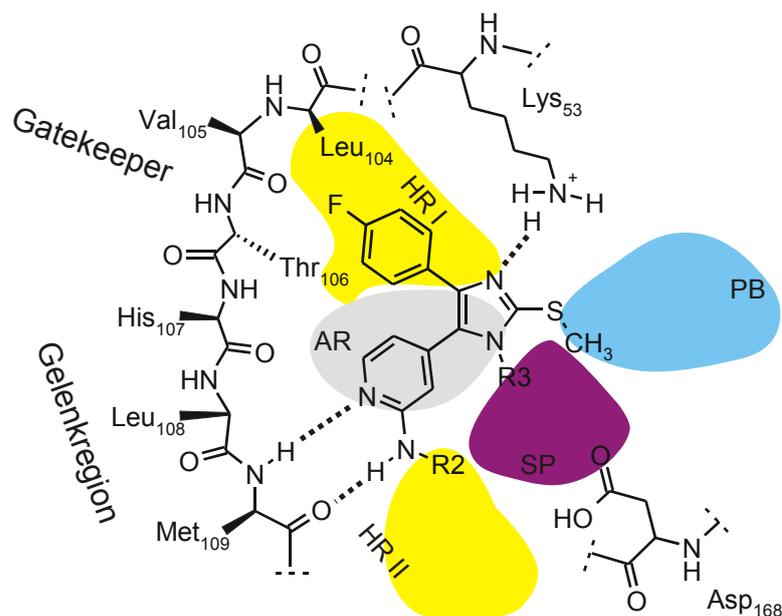


Abbildung 4-6: Schematische Darstellung des Bindemodus der Sulfinylpyridinylimidazole in der Bindetasche der p38 $\alpha$  MAP Kinase, Bindetasche modifiziert nach Traxler<sup>[53]</sup> (HR I = Hydrophobe Region I, HR II = Hydrophobe Region II, AR = Adininbindende Region, SP = Zuckertasche, PB = Phosphatbindende Region)

Über die Struktur-Wirk-Beziehungen der Pyridinylsulfinylimidazole mit der p38 $\alpha$  ist folgendes bekannt:

- Das Pyridin-4-yl/4-Fluorphenyl-System stellt die notwendige Grundvoraussetzung für eine effiziente und selektive Bindung von p38 $\alpha$  MAP Kinase-Inhibitoren dieser Strukturklasse dar.
  - Der Pyridin-Stickstoff bildet eine Wasserstoffbrücke zu Met109 der Gelenkregion aus und mimt somit den N1-Stickstoff des ATP-Adeninrings.
  - Der 4-Fluorphenylring dringt in die durch den kleinen Gatekeeper-Rest Thr106 definierte Hydrophobe Region I ein. Thr106 ermöglicht Selektivität bezüglich der p38 $\alpha$ - und  $\beta$ -Isoformen gegenüber verwandten Kinasen. Der kleine Rest ermöglicht auch raumerfüllenden Substituenten wie dem 4-Fluorphenylring ein Eindringen in die Hydrophobe Region. Dies wird bei den p38 $\delta$ - und p38 $\gamma$ -Isoformen, die an entsprechender Stelle einen Methioninrest tragen oder ERK2 mit Glutaminrest sterisch verhindert.
- Eine weitere Wasserstoffbrückenbindung wird zwischen dem basischen Imidazol-Stickstoff und der protonierten Aminosäure Lys53 ausgebildet. Daher wird eine Substitution des Imidazol-Stickstoffs nur auf der zur Pyridin-4-yl-Komponente gelegenen Seite toleriert<sup>[93]</sup>.

Die Entwicklung der tri- und tetrasubstituierten Imidazole ausgehend von der Merckle-Substanz ML3161 ist in Abbildung 4-7 dargestellt.

- Der Austausch des 4-Methansulfonylrestes in Position 2 des Imidazols durch einen kleinen Methylsulfonyl-Substituenten führte trotz fehlender  $\pi$ - $\pi$ -Interaktionen mit Tyr35 zu einer gesteigerten Hemmwirkung. Die Abwesenheit einer sterischen Hinderung durch den raumerfüllenden Substituenten in 2-Position ermöglicht ein tieferes Eindringen in die ATP-Spalte der p38 und somit stärkere Interaktionen zwischen Pyridin und der NH-Gruppe von Met109. Diese starke Interaktion kompensiert den Verlust der schwachen  $\pi$ - $\pi$ -Interaktionen<sup>[56;61]</sup>.
- Die Hydrophobe Region II bietet Platz für raumerfüllende lipophile Substituenten und bietet zusätzliche unspezifische Interaktionsmöglichkeiten für polare Seitenketten mit dem angrenzenden Lösungsmittelareal<sup>[61]</sup>. Die Einführung eines Amino-Substituenten an der 2-Position des Pyridins ermöglicht die Ausbildung einer zweiten Wasserstoffbrücke mit dem Backbone-Met109 in der Gelenkregion. Zudem erhöht eine Aminogruppe als elektronenliefernder Substituent die Elektronendichte am Pyridin, wodurch die Affinität der Wirkstoffmoleküle zum Enzym zusätzlich verstärkt wird<sup>[80]</sup>.

- Durch N-Substitution wurden zusätzliche Bereiche wie die Ribose-Bindetasche (SP) und die Hydrophobe Region II adressiert (HR II)<sup>[62;165]</sup>. Sie führten zwar meistens zu einem Abfall der Hemmaktivität, allerdings haben sie ein günstigeres Interaktionsprofil gegenüber dem CYP450-System als ihre N-unsubstituierten Analoga. Sie hemmen die einzelnen Isoenzyme selten mehr als 50 % bei 10  $\mu\text{M}$  InhibitorKonzentration<sup>[48;62]</sup>. **Durch die verbesserten toxischen Eigenschaften wird die reduzierte Aktivität in Kauf genommen.**

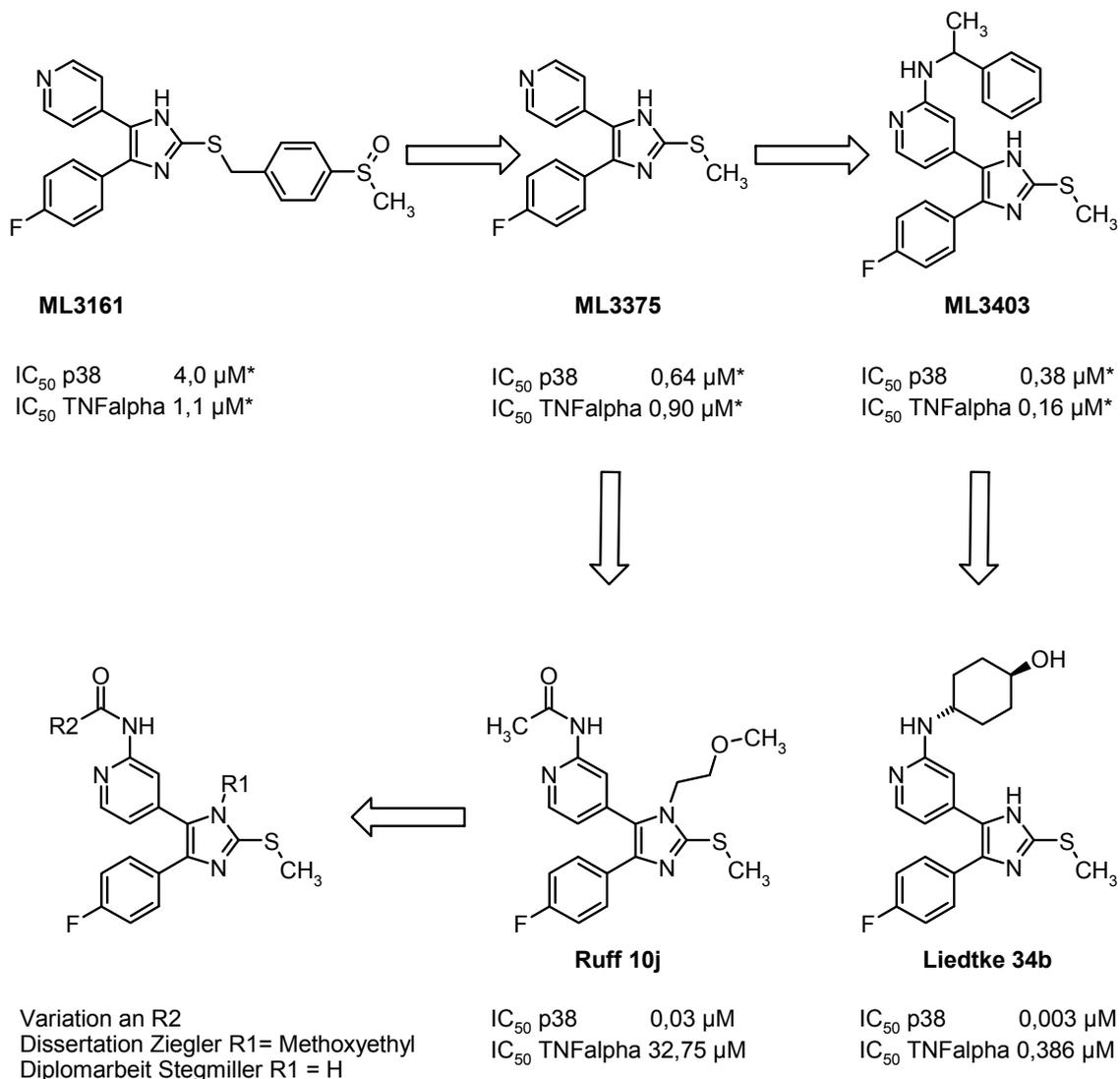


Abbildung 4-7: Entwicklung der tri- und tetrasubstituierten Sulfanylimidazole \*) Die angegebenen p38-Hemmkonzentrationen stammen noch aus einem Vorläufer-ELISA-Assay, bei dem die Testwerte um etwa eine Zehnerpotenz höher ausfielen als bei dem aktuellen Verfahren.

SB 203580: p38 0,29  $\mu\text{M}$ ; TNF- $\alpha$  0,59  $\mu\text{M}$ ; IL-1 $\beta$  0,037  $\mu\text{M}$ .

In dieser Arbeit wurde an den Positionen N-3 des Imidazols sowie C-2 des Pyridins variiert, während das vicinale Pyridin-4-yl/4-Fluorphenyl-System sowie der Methylsulfanylrest konstant blieben.

#### 4.2.2 *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide

Zunächst stand an, unklare Struktur-Wirk-Beziehungen bei den tetrasubstituierten Imidazolen<sup>[81;83]</sup> abzuklären. Variiert wurde zunächst an der Position N-3 des Imidazols. Bisher wurden primär unverzweigte Alkohole, Methoxyalkylverbindungen, Morpholine und Amine als N-Substituenten eingefügt. Es wird vermutet, dass diese Reste mit polaren Aminosäuren der Zuckerregion interagieren. Dabei erwies sich der Methoxyethylrest mit einem IC<sub>50</sub> von 0,03±0,01 µM als potentester Inhibitor. Es wurde eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Methoxygruppe und der Seitenkette der unterhalb der Inhibitorebene liegenden Aminosäure Asp168 vermutet<sup>[83]</sup>. Dafür wird eine unter physiologischen Bedingungen eher unwahrscheinliche Protonierung des Carboxylat-Restes vorausgesetzt.

Die meisten tetrasubstituierten Pyridinylimidazole sind in Pyridin-C-2-Position durch einen Acetylamino substituenten funktionalisiert. Er ist der kleinste mögliche Acylsubstituent. Seine Methylgruppe kann hydrophobe Wechselwirkungen mit der Hydrophoben Region II eingehen und das Amid-NH durch eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung zu der Carbonylgruppe des Met109 die Verankerung des Inhibitors in der ATP-Bindetasche verstärken.

Unbeantwortet blieben in der bisherigen Testreihe Fragestellungen über die Struktur-Wirk-Beziehungen der Kinase mit zyklischen Alkoholen, Carbonsäuren, Estern, Amiden sowie Zuckern ähnelnden Diolen. Diese wurde in dieser Arbeit aufgeklärt.

Die Synthese der Carbonsäurederivate erfolgte auch vor dem Hintergrund, dass Carbonsäuren, an Makrolide gekoppelt, zu einer erhöhten Resorption führen können. Da die Carbonsäuren **8f-8h** im p38 Assay Testwerte im niederen µM-Bereich zeigten (Tabelle 4-1), wurde diese Idee nicht weiter verfolgt. Die Säuren wurden später aufgrund von Docking-Ergebnissen für ein neues Projekt in unserem Arbeitskreis mit großem Erfolg auf ihre Hemmwirkung gegenüber der JNK3 getestet. Ihre Aktivität gegenüber der JNK3 ist um den Faktor 10 stärker als gegenüber der p38α. Somit stellen die Verbindungen **8f-8g** selektive JNK3-Inhibitoren dar. JNK3 und p38α unterscheiden sich in der Hydrophoben Region II an zwei Stellen: Statt Asp112 liegt bei der JNK3 an entsprechender Position Asn152 vor und statt Asn115 ein Gln155<sup>[166]</sup>. Abbildung 4-8 zeigt

einen möglichen Bindemodus der Verbindung **8f** in der JNK3 in der Kristallstruktur 1PMQ.pdb<sup>[31]</sup>. Der Gatekeeper Met146 dreht sich zur Seite und erlaubt dem 4-Fluorphenylring, in die Hydrophobe Region I einzudringen. Der Inhibitor wird durch eine zweizählige Wasserstoffbrückenbindung zwischen Acetylaminopyridin und Met149 in der Gelenkregion verankert. Zusätzlich kann eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff und Asn152 ausgebildet werden. Liegt die Säure protoniert vor, kann eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Säure-Proton und Ser193 ausgebildet werden.

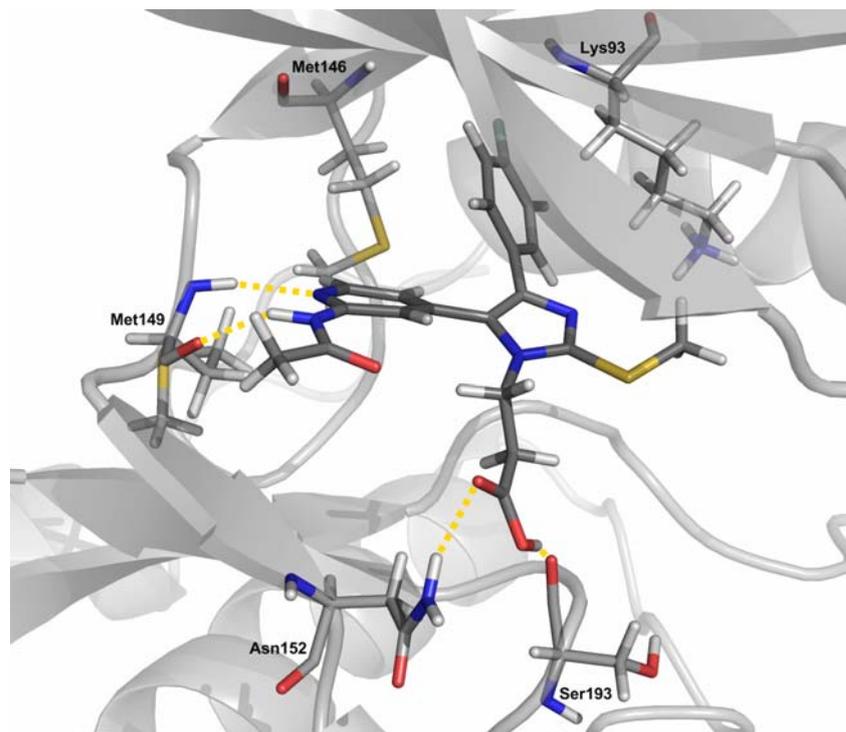


Abbildung 4-8: Möglicher Bindemodus der Verbindung **8f** in der JNK3. Als Grundlage wurde die Kristallstruktur 1PMQ.pdb verwendet. Zwischen der Carbonylgruppe der Säurefunktion und Asn152 kann eine Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet werden.

Abbildung 4-9 zeigt einen möglichen Bindemodus der Verbindung **8f** in der p38 $\alpha$  MAP Kinase, gedockt in die Kristallstruktur 1YWR.pdb. Es ist zu sehen, dass sich die Säuregruppe eher vom Asp112 wegdreht. In dieser Docking Pose bildet die Carbonylgruppe der Säure eine Wasserstoffbrückenbindung zum Seitenketten-OH von Tyr35 aus. Vermutlich liegen die Säuren bei den im Testsystem vorliegenden physiologischen Bedingungen deprotoniert vor, so dass Asp112 (isoelektrischer Punkt (pH) der Asparaginsäure 2,77) in der p38 $\alpha$  die ebenfalls negativ geladenen Carbonsäuren abstößt und ein tiefes Eindringen des Inhibitors verhindert.

Die Testwerte bezüglich der p38 $\alpha$  MAP Kinase verbessern sich ausgehend von **8f** hin zu **8h** mit einer um 2 CH<sub>2</sub>-Einheiten verlängerten Alkylkette. Vielleicht reicht die flexible 5 Kohlenstoffatome enthaltende Kette bei **8h** durch die Hydrophobe Region II bis in den Bereich, in dem sich der Spalt zu dem umgebenden Solvens öffnet.

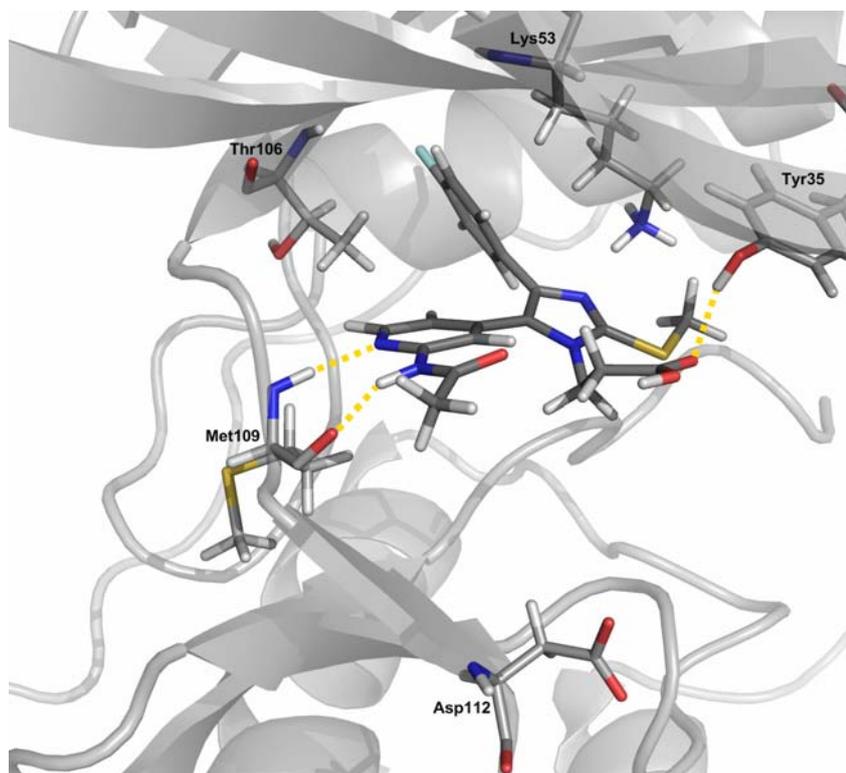
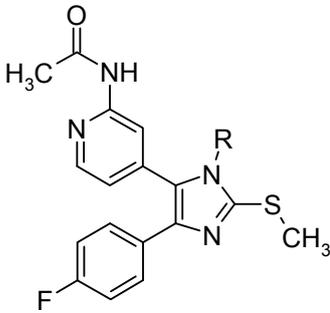
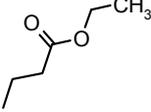
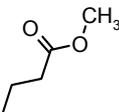
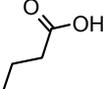
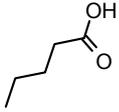
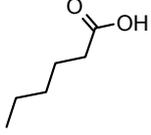


Abbildung 4-9: Möglicher Bindemodus der Verbindung **8f** in der p38 $\alpha$  MAP Kinase. Die Säuregruppe am Imidazol dreht sich eher weg vom Asp112. Als Grundlage diente die Kristallstruktur 1YWR.pdb

Des Weiteren wurden Ester und Amide synthetisiert. Ester und Amide sind ebenfalls polare Moleküle, die allerdings ungeladen vorliegen und somit von Asp112 nicht abgestoßen werden können. Der Propansäureethyl- (**8d**) sowie der -methylester (**8e**) zeigten eine drei bis vier Mal bessere Hemmung der p38 $\alpha$  als die entsprechende Säure **8f** (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Säuren und Ester

|  |   |                            |       |                            |              |
|---|---|----------------------------|-------|----------------------------|--------------|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ           |
|   |   | p38α                       |       | JNK3                       |              |
| <b>8d*</b>  |   | 0,442±0,071                | 0,048 |                            |              |
| <b>8e*</b>  |  | 0,330±0,079                | 0,064 |                            |              |
| <b>8f*</b>  |  | 2,260±0,875<br>(n=6)       | 0,015 | 0,405±0,037                | <b>0,316</b> |
| <b>8g*</b>  |  | 1,615±0,283                | 0,028 | 0,163±0,037                | <b>0,784</b> |
| <b>8h*</b>  |  | 0,767±0,171                | 0,058 | 0,403±0,037                | <b>0,317</b> |

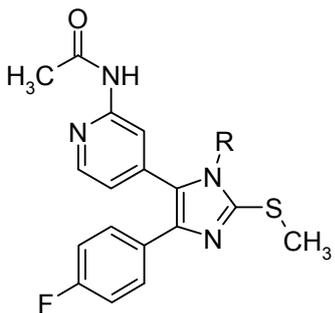
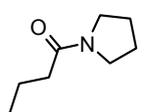
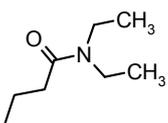
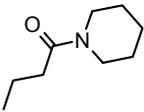
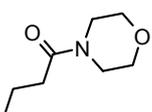
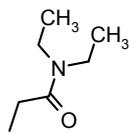
\* Bei Proqinase auf 16 weitere Kinasen getestet; Hemmung < 25 % bei 1 μM

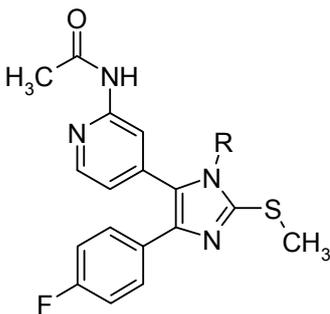
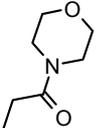
Betrachtet man die Testwerte der Amide (Tabelle 4-2), so fällt auf, dass die Propan-säurealkylamide **8n-8q** die p38α vergleichbar schlecht hemmen wie die Propansäure **8f**. Dies lässt vermuten, dass sowohl die Säure- als auch die Amidreste keine starken Interaktionen mit der p38α eingehen. Aufgrund der Molekülgeometrie reichen die Reste

nicht in die Hydrophobe Region II und scheinen auch nicht mit Aminosäuren der Zuckertasche zu interagieren.

Die Inhibitoren verbessern sich um mehr als eine Zehnerpotenz, wenn die Kettenlänge verkürzt wird. So zeigt **8r** mit dem *N,N*-Diethylacetamid-Substituenten eine 20-fache Verbesserung gegenüber **8o** und hemmt die Kinase halb so gut wie die Referenzsubstanz SB 203580.

Tabelle 4-2: Amide

|  |   |                            |              |
|---|---|----------------------------|--------------|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ           |
|   |   | p38α                       |              |
| <b>8n*</b>  |  | 1,139±0,122                | 0,021        |
| <b>8o*</b>  |  | 1,201±0,150                | 0,026        |
| <b>8p*</b>  |  | 2,243±0,687                | 0,012        |
| <b>8q*</b>  |  | 1,57±30,195                | 0,020        |
| <b>8r*</b>  |  | 0,060±0,006                | <b>0,533</b> |

|  |   |                            |       |
|---|---|----------------------------|-------|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    |
|   |   | p38α                       |       |
| 8s*   |  | 0,283±0,028                | 0,113 |

\* Bei Proqinase auf 16 weitere Kinasen getestet; Hemmung < 25 % bei 1 μM

Ausgehend von den schon von Ruff eingefügten Ethanol- und Propanolsubstituenten wurde die Reihe um weitere Alkohole, Diole und Ether ergänzt (Tabelle 4-3).

Hierbei gab es zwei Hintergedanken: Einerseits lag ein Schwerpunkt auf einem „Residue-Hopping“-Konzept mit Substituenten, die an der Position C-2 des Pyridins gute Testergebnisse brachten (s. Tabelle 4-6). Es war interessant zu erfahren, wie sich diese an einer anderen Molekülposition bewähren. Die Alkylkette kann mit der hydrophoben Oberfläche interagieren, die polaren Reste zusätzliche Wechselwirkungen mit polaren Aminosäuren oder dem umgebenden Cytosol eingehen. Andererseits könnten flexible Diole Ribose imitieren und sich räumlich so anordnen, dass sie mit Aminosäuren der zuckerbindenden Region in Wechselwirkung treten (Abbildung 4-10).

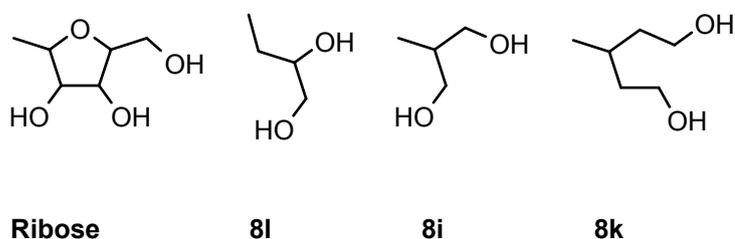


Abbildung 4-10: Diole als Riboseanaloge

Testergebnisse im niederen einstellig mikromolaren Bereich zeigen, dass die Diole der Verbindungen **8i**, **8k** und **8l** keine starken Interaktionen mit dem Enzym eingehen. Wie

Dockingstudien der Verbindung **8k** in die Kristallstruktur 1YWR.pdb<sup>[31]</sup> zeigen, können zusätzlich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxygruppen und beispielsweise den Carbonylgruppen von Ala111 und Ser154 ausgebildet werden (Abbildung 4-11). Vermutlich findet eine sterische Hinderung innerhalb des Liganden statt. Denn der Pyridinring liegt, wie im Dockingbild zu sehen ist, verdreht im Liganden. Auch schon in vorangegangenen Arbeiten hatten sich sterisch anspruchsvolle Substituenten an dieser Position negativ auf die Hemmung ausgewirkt<sup>[81;83]</sup>. Es ist möglich, dass die räumliche Ausdehnung ein tiefes Eindringen der Verbindungen in die ATP-Bindetasche verhindert.

Ähnlich wenige Wechselwirkungen geht die Methylsulfonylverbindung **8t** mit der Kinase ein.

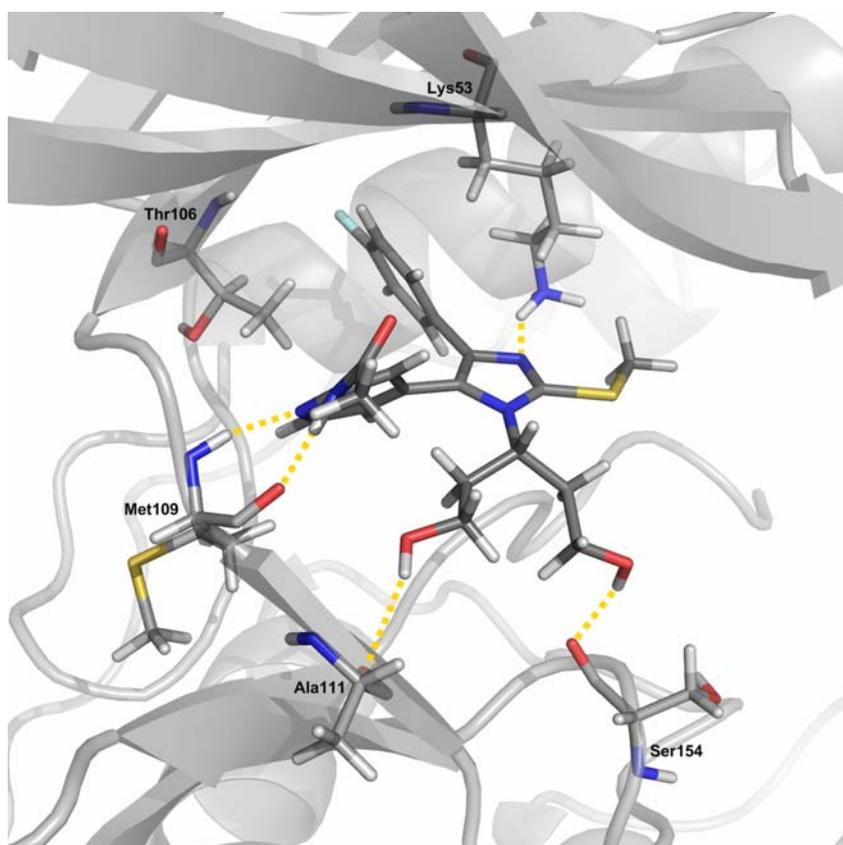


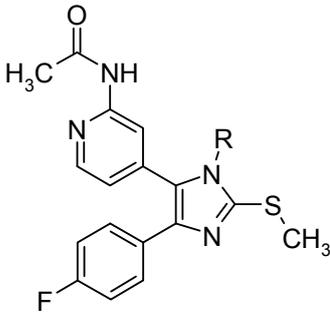
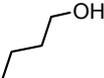
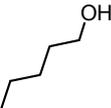
Abbildung 4-11: Möglicher Bindemodus der Verbindung **8k** in der p38 $\alpha$  MAP Kinase. Als Grundlage wurde die Kristallstruktur 1YWR.pdb verwendet.

Fixiert man den Sauerstoff in einem Tetrahydropyranring (**8m**) so nehmen die Zahl der Freiheitsgrade sowie die räumliche Ausdehnung ab. Der Tetrahydropyranlysubstituent kann auch als fixierter Methoxypropylsubstituent angesehen werden. Dieser ergab in der vorangegangenen Arbeit von Ruff mit die besten Hemmwerte<sup>[83]</sup>. Die Aktivität im Vergleich zu den Diolen wird durch die Fixierung um eine Zehnerpotenz verbessert.

sert, bleibt allerdings noch um den Faktor 20 schlechter als die der Methoxypropyl-Verbindung. Als nächstes wurde ein trans-4-Cyclohexanol-Ring eingefügt (**8u**). Durch die exozyklische Sauerstofffunktion verbessert sich der Hemmwert um den Faktor 2. Der Tetrahydropyranyl-Sauerstoff kann als Wasserstoffbrückenakzeptor, die Hydroxy-Gruppe von **8u** als Wasserstoffbrückendonor fungieren.

Zusammenfassend lässt sich zu diesem Teil der Arbeit sagen, dass es nicht gelingt, mit polaren Substituenten am Imidazol-N eine Wirkungssteigerung zu erreichen. Aus den Dockingbildern alleine wäre hier keine klare Antwort zu erwarten gewesen, da wie bereits beschrieben der Pyridinring zwar verdreht, aber zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zu erkennen sind (Abbildung 4-11).

Tabelle 4-3: Alkohole / Dirole / Ether / Methylsulfonylethylrest

|  |   |                            |       |
|--|---|----------------------------|-------|
| #  | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    |
|  |   | p38α                       |       |
| <b>8a*</b>   |  | 0,108 ± 0,04               | 0,102 |
| <b>8b*</b>   |  | 0,149 ± 0,048              | 0,074 |
| <b>8c*</b>   |  | 0,147±0,031                | 0,160 |
| <b>8i*</b>   |  | 6,278±1,500                | 0,004 |

| #          | R | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    |
|------------|---|----------------------------|-------|
|            |   | p38α                       |       |
| <b>8k*</b> |   | 6,143±1,595                | 0,004 |
| <b>8l</b>  |   | 1,490±0,636                | 0,014 |
| <b>8m*</b> |   | 0,777±0,250                | 0,048 |
| <b>8u*</b> |   | 0,315±0,089                | 0,101 |
| <b>8t</b>  |   | 1,727±0,081                | 0,006 |

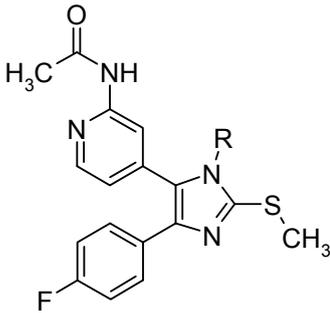
\* Bei Proqinase auf 16 weitere Kinasen getestet; Hemmung < 25 % bei 1 μM

Daher wurden die Sauerstoff-Atome formal entfernt und die Verbindungen **8v** mit Cyclohexyl-Substituent sowie **8x** mit Isopentyl-Substituent synthetisiert. Die Hemmaktivität wird unwesentlich verbessert.

**8x** ist das lipophile Analogon zu **8k**. Die Verbindung ist knapp 20 Mal besser als **8k** und zudem sterisch weniger anspruchsvoll. Betrachtet man die Reihe Cyclohexan (**8v**) → Pentan-2-yl (**8x**) → Cyclopropyl (**8w**) setzt sich ein Trend zu besseren Testwerten bei weniger raumfüllenden Substituenten fort. Dieser wird durch weitere Verbindungen aus

dem Pool der tetrasubstituierten Imidazolderivate gestärkt. Allerdings sind bei unpolaren Substituenten außer schwachen hydrophoben Wechselwirkungen keine weiteren affinitätssteigernden Wechselwirkungen möglich, so dass keine Hemmwerte im zweistellig nanomolaren Bereich erreicht werden. Zudem sind polare Funktionen zur Modulation der physikochemischen Eigenschaften wie der Löslichkeit von Vorteil<sup>[167]</sup>.

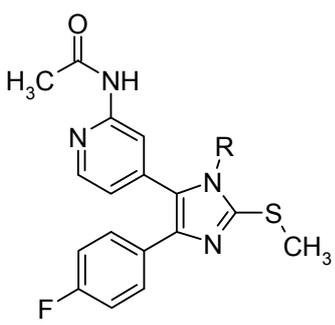
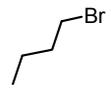
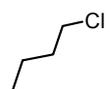
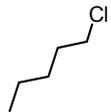
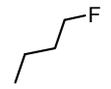
Tabelle 4-4: Lipophile verzweigte Alkylreste

|  |   |                            |       |
|---|---|----------------------------|-------|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    |
|   |   | p38α                       |       |
| 8v  |  | 0,792±0,353                | 0,080 |
| 8w  |  | 0,395±0,041                | 0,160 |
| 8x  |  | 0,570±0,042                | 0,068 |

Als Ausgangsstoffe für eine Grignard-Reaktion wurden tetrasubstituierte Pyridinylimidazole mit Iod- (**8hf**) und Brompropylsubstituenten (**8ha**) synthetisiert. Diese zeigten Hemmwerte im zweistellig nanomolaren Bereich, vergleichbar mit der Referenzverbindung SB 203580. Daher wurde die Testreihe ausgeweitet (Tabelle 4-5). Die Fluorverbindung **8he** wurde genauso wie die Chlorverbindungen **8hb-hd** nicht für die Grignard-Reaktion benötigt. Sie stellt trotzdem eine interessante Variation dar. Die Einführung von Fluor in organische Verbindungen kann deren biologische Eigenschaften grundlegend ändern. Fluor ahmt Wasserstoff in Bezug auf die sterischen Anforderungen nach,

führt aber zu einer Veränderung der elektronischen Eigenschaften des Moleküls und kann wie eine OH-Gruppe Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Es erhöht die Lipophilie sowie die metabolische, oxidative und thermische Stabilität. Tatsächlich entspricht die fluorierte Verbindung **8he** in ihrem Hemmpotential dem Alkohol **8b**.

Tabelle 4-5: Alkylhalogenide

|  |   |                            |              |  |       |
|---|---|----------------------------|--------------|--|-------|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ           | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]                 | BQ    |
|   |   | p38α                       |              | TNF-α                                      |       |
| <b>8ha*</b>   |  | 0,027±0,012                | <b>1,046</b> | Spender1: 3,4<br>Spender2: 4,2<br>MW: 3,9  | 0,230 |
| <b>8hb*</b>   |  | 0,147±0,045                | 0,177        |  |       |
| <b>8hc*</b>   |  | 0,017±0,002                | <b>0,912</b> | Spender1: 6,3<br>Spender2: 3,8<br>MW: 5,1  | 0,212 |
| <b>8hd*</b>   |  | 0,024±0,002                | <b>0,975</b> | Spender1: 2,2<br>Spender2: 1,9<br>MW: 2,0  | 0,435 |
| <b>8he*</b>   |  | 0,175±0,086                | 0,214        |  |       |
| <b>8hf*</b>   |  | 0,019±0,009                | <b>1,468</b> | Spender 1: 3,5<br>Spender2: 3,0<br>MW: 3,3 | 0,327 |

*\* Bei Proqinase auf 16 weitere Kinasen getestet; Hemmung < 25 % bei 1  $\mu$ M*

Auffällig ist, dass die Inhibitoren in der Reihe I > Br > Cl > F eine nachlassende Hemmwirkung zeigen, d.h. in der Reihe, in der die Tendenz von Halogeniden, als Abgangsgruppe zu fungieren, oder auch die Polarisierbarkeit, nachlässt. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde zunächst vermutet, dass die Verbindungen als irreversible Inhibitoren an die p38 $\alpha$  MAP Kinase binden. Um dies zu überprüfen, wurden die Halogenpropylverbindungen in Zusammenarbeit mit Marcia Goettert in einer 10<sup>-4</sup> M Kinase-Pufferlösung mit der gleichen Menge L-Cystein Hydrochlorid bei 37 °C für eine Stunde inkubiert. Für diesen Kinase Buffer wurde auf die BSA- sowie DTT (Dithiothreitol)-Stammlösungen verzichtet, da sie die Reaktion stören könnten. Nach dieser Stunde war in der HPLC-DAD-Kontrolle keine Derivatisierung der Verbindungen zu erkennen, d.h. es handelt sich wohl eher nicht um irreversible Inhibitoren.

Ein signifikanter Abfall der Testergebnisse um den Faktor 5 ist bei Verkürzung der Alkylkette von 3-Chlor-propyl- auf 2-Chlor-ethyl- (**8hb**) zu verzeichnen, während eine Verlängerung der Alkylkette auf den 4-Chlor-butylrest (**8hd**) keine Auswirkung zeigt.

Im Vollbluttest lässt ihre Hemmaktivität signifikant nach. Hier zeigen die getesteten Inhibitoren untereinander vergleichbare Hemmaktivität mit Beurteilungsquotienten von 0,212 bis 0,435. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Brom- der Chlor- und der Iodverbindung zu erkennen. Dies mag an einer schlechten Löslichkeit, schlechter Penetrationsfähigkeit oder Bindung an Zellmembran und Plasmaproteine liegen.

→ **Fazit: Die Reihe der tetrasubstituierten Imidazolderivate wurde um Säuren, Ester, Amide, Diole sowie Halogenverbindungen ergänzt. Durch die Halogenverbindungen ist es gelungen, die Hemmaktivität gegenüber Ruffs Methoxyethylsubstituenten zu verbessern. Es gelang jedoch nicht, mit Diolen, Säuren und Säurederivaten eine Wirkungssteigerung zu erreichen. Bei einem Selektivitätsscreening auf 16 weitere Kinasen erwiesen sich die tetrasubstituierten Imidazole als selektiv für p38 $\alpha$ . Alle getesteten Verbindungen hemmten die Kinasen bei einer Konzentration von 1  $\mu$ M mit weniger als 25 %.**

### 4.2.3 2-Alkyl-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridine

In einem zweiten Teil der Arbeit wurde die Reihe der trisubstituierten Imidazole erweitert. Durch hydrophile Substituenten sollten nicht nur hydrophobe Kontakte mit der Hydrophoben Region II, sondern auch hydrophile Kontakte mit dem angrenzenden Lösungsmittelareal herbeigeführt werden. Sehr gute Testergebnisse im p38 sowie Vollblut-Assay zeigten sowohl kleine verzweigte und unverzweigte Alkylsubstituenten als auch Diole, die als Substituenten an Position 2 des Imidazols keine gesteigerte Aktivität brachten (Tabelle 4-6).

Zunächst wurden drei Inhibitoren mit Diol-Substituenten synthetisiert. Hier waren große Unterschiede in der Hemmaktivität zu erkennen. Während **11a** mit dem 2-Aminopropan-1,3-diol Rest sowie **11b** mit 3-Amino-pentan-1,5-diol Substituenten im p38 MAP Kinase Assay mit der Vergleichssubstanz SB 203580 konkurrieren können, zeigt **11c** mit dem 3-Aminopropan-1,2-diol Substituenten eine signifikant schlechtere Hemmung der Kinase. Im TNF- $\alpha$ -Assay zeigte **11b** besonders gute Hemmwirkung, um den **Faktor 10** besser als die Vergleichssubstanz. Abbildung 4-12 zeigt einen möglichen Bindemodus der Verbindung **11b** in der p38 $\alpha$  MAP Kinase. Der polare Substituent kann sich sehr flexibel ausrichten und beispielsweise Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den OH-Gruppen und den Carbonylgruppen von Gly110 und Se154 ausbilden.

Dass die Verbindung **11a** im Vollblut keine vergleichbar guten Hemmwerte lieferte, kann durch ihre schlechte Löslichkeit erklärt werden. Denn trotz der Hydroxygruppen war diese Substanz in den gängigen organischen Lösungsmitteln und Wasser kaum zu lösen. Löslichkeitsdefizite sind ein Hauptgrund für schlechte Werte im Vollblut-Assay. **11b** lieferte insgesamt in dieser Arbeit die besten Ergebnisse und überzeugt vor allem durch ihre hervorragende Hemmung der TNF- $\alpha$ -Freisetzung aus humanem Vollblut. Somit ist der Inhibitor noch etwas besser als die Tetrahydropyranyl- und Aminocyclohexanol-Verbindungen von Liedtke<sup>[82]</sup> und ein geeigneter Kandidat für weitere präklinische Untersuchungen.

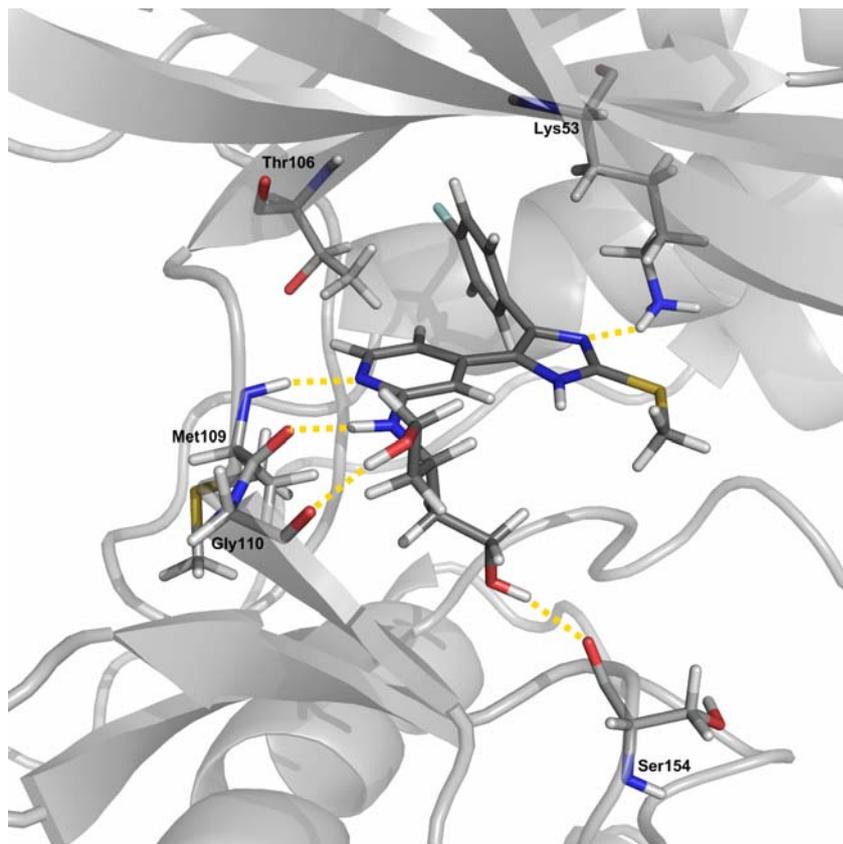


Abbildung 4-12: Möglicher Bindemodus der Verbindung **11b** in der p38 $\alpha$  MAP Kinase. Als Vorlage wurde die Kristallstruktur 1YWR.pdb verwendet.

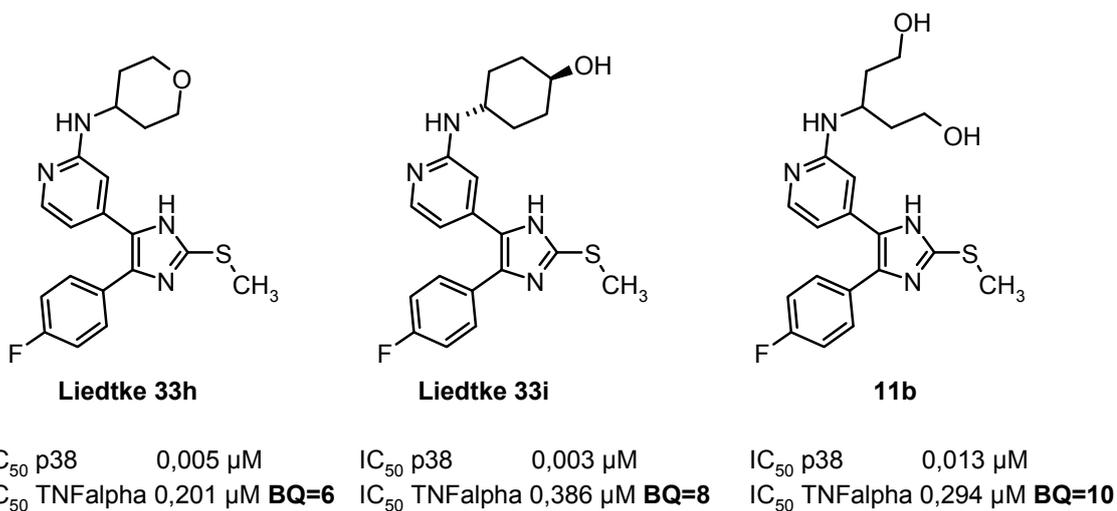


Abbildung 4-13: polare Pyridinylimidazolinhibitoren mit Hemmung der TNF- $\alpha$ -Freisetzung im nanomolaren Bereich.

Des Weiteren wurden einige lipophile Substituenten eingefügt. Hydroxygruppen sind zwar positiv in Bezug auf die physikochemischen Eigenschaften von Inhibitoren, liefern

aber Angriffspunkte in der Phase I-Metabolisierung durch Oxidation sowie in der Phase II-Metabolisierung durch Glucuronidierung. Daher wurden auch einige lipophile verzweigte und unverzweigte Alkylsubstituenten an das Aminopyridin substituiert.

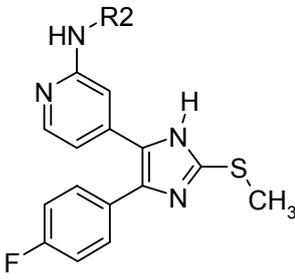
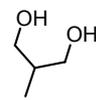
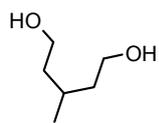
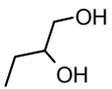
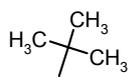
Die Reihe beginnt mit dem 3-Aminopentan-Substituenten (**11h**), dem formal die Hydroxygruppen von **11b** abstrahiert wurden. **11h** zeigt in beiden Testsystemen eine vergleichbar gute Hemmaktivität. Weiter geht die Reihe mit Methylamin (**11d**), Ethylamin (**11i**), Propylamin (**11e**) und *tert*-Butylamin (**11f**). Der kleine Methylrest ist möglicherweise nicht lipophil genug, um genügend Interaktionen mit der Hydrophoben Region II eingehen zu können. Die Hemmaktivität bricht um eine Zehnerpotenz ein. Die anderen Substituenten zeigen mit einem Beurteilungsquotienten von 2-3 in p38 $\alpha$  Assay sogar bessere Hemmwerte als die Diole. Im Vollblut-Assay fällt der 3-Amino-pentan-Substituent durch gute Hemmung auf. Mit einem Beurteilungsquotienten von 8 ist er fast so gut wie der Pentan-1,5-diol-3-yl-Substituent. **11i**, **11h** und **11f** behalten auch im Vollblut-Test ihre gute Hemmaktivität. Somit sind die Ergebnisse konform mit denen vorangegangener Arbeiten<sup>[82]</sup>.

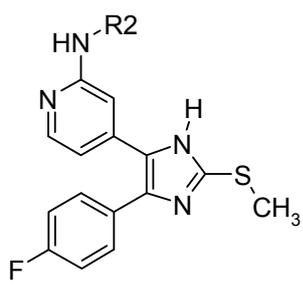
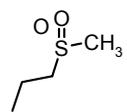
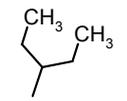
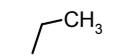
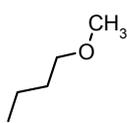
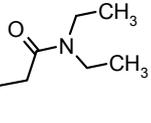
Die Reihe der trisubstituierten Imidazole wurde um weitere polare Substituenten ergänzt. Der Methylsulfonylethylrest ist aus dem dualen Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib bekannt. **11g** zeigt eine mittelmäßige Hemmung der p38 $\alpha$  MAP Kinase sowohl im p38 Assay als auch im Vollblut-Assay. Vermutlich ist die Alkylkette zu kurz, um durch die hydrophobe Region durch mit dem Solvens interagieren zu können.

**11k** mit einer Methoxypropylgruppe entspricht formal einer aufgeschnittenen Tetrahydropyranylgruppe. Sie zeigt gute Hemmwerte im p38 sowie im TNF- $\alpha$ -Assay, was dafür spricht, dass sie sowohl mit der hydrophoben Oberfläche als auch mit dem umgebenden Solvens interagiert, bringt aber keine Wirkverbesserung gegenüber ihrem Tetrahydropyranyl-Analogen.

Als letztes Molekül dieser Reihe wurde ein Diethylpropanamid-Substituent eingefügt (**19**). Dieser Substituent wird toleriert, allerdings werden keine zusätzlichen starken Wechselwirkungen ausgebildet. Daher wurde bei den trisubstituierten Imidazolen auf die Synthese weiterer Amidverbindungen verzichtet.

Tabelle 4-6: Trisubstituierte Imidazole

| #    | R   | p38 $\alpha$                     |       | TNF- $\alpha$  |        |
|------|---|----------------------------------|-------|--|--------|
|      |   | IC <sub>50</sub> ±SEM [ $\mu$ M] | BQ    | IC <sub>50</sub> ±SEM [ $\mu$ M]   | BQ     |
|      |   |                                  |       |  |        |
|      |    |                                  |       |  |        |
| 11a* |    | 0,021±0,004                      | 1,031 | Spender1: 2,7<br>Spender2: 2,2<br>Spender 3: 1,5<br>Spender 4: 1,1<br>MW:1,8 | 1,173  |
| 11b  |  | 0,013±0,002                      | 1,238 | Spender1: 0,48<br>Spender2: 0,21<br>MW: 0,29                                 | 10,393 |
| 11c  |  | 0,110±0,006                      | 0,184 | Spender1: 5,2<br>Spender2: 4,9<br>MW: 5,0                                    | 0,606  |
| 11d  |  | 0,235±0,018                      | 0,223 |  |        |
| 11e  |  | 0,031±0,006                      | 2,061 | Spender1: 0,30<br>Spender2: 0,42<br>MW: 0,36                                 | 2,985  |
| 11f  |  | 0,013±0,002                      | 3,079 | Spender1: 0,43<br>Spender2: 0,35<br>MW: 0,39                                 | 2,715  |

|  |   |                            |               |  |              |
|---|---|----------------------------|---------------|--|--------------|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ            | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]                   | BQ           |
|   |   | p38α                       |               | TNF-α  |              |
| 11g   |    | 0,052±0,001                | <b>0,497</b>  | Spender1: 1,9<br>Spender2: 2,3<br>MW: 2,1    | 0,419        |
| 11h   |   | 0,013±0,000                | <b>2,192</b>  | Spender1: 0,13<br>Spender2: 0,13<br>MW: 0,13 | <b>8,274</b> |
| 11i   |  | 0,022±0,001                | <b>3,900</b>  | Spender1: 0,74<br>Spender2: 1,47<br>MW: 1,11 | <b>0,968</b> |
| 11k   |  | 0,050±0,013                | <b>0,815</b>  | Spender1: 0,31<br>Spender2: 0,30<br>MW: 0,30 | <b>3,536</b> |
| 19  |  | 0,037±0,004                | <b>0,445t</b> |  |              |

\* Bei Proqinase auf 16 weitere Kinasen getestet; Hemmung < 25 % bei 1 μM

→ **Fazit:** Durch Substitution mit alkyliischen lipophilen sowie polaren Substituenten gelingt es, die Hemmaktivität gegenüber der Referenzsubstanz SB 203580 erheblich zu verbessern. Das beste Ergebnis (13 nM im p38 Assay und 294 nM im Vollblut-Assay) wurde durch Einfügen des 3-Aminopropan-1,5-diol-Substituenten erreicht. Mit einem Beurteilungsquotienten im Vollblut von 10 wurde somit die beste Substanz in der Reihe der trisubstituierten Imidazole synthetisiert, ein viel-

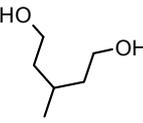
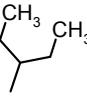
**versprechender Kandidat für weitere präklinische Untersuchungen. In einem Selektivitätsscreening auf 16 weitere Kinasen erwies sie sich als selektiv für p38 $\alpha$ .**

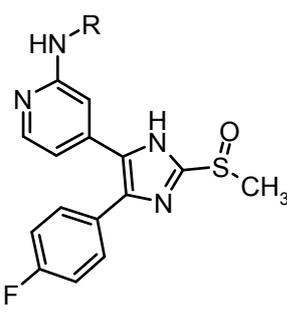
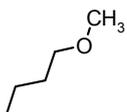
#### 4.2.4 Sulfoxide

Von den vielversprechendsten Kandidaten unter den Alkylsulfanylimidazolen wurden die Sulfoxide synthetisiert (Tabelle 4-7). Metabolismusstudien haben ergeben, dass Sulfoxide zu den Hauptmetaboliten der Pyridinylsulfanylimidazole zählen<sup>[84;129]</sup>. Daher ist es interessant und wichtig zu wissen, ob der Hauptmetabolit auch noch eine hemmende Wirkung am Enzym aufweist.

Wie die Daten zeigen, hemmen die meisten Sulfoxide die isolierte p38 MAP Kinase vergleichbar, wenn nicht sogar besser als die Sulfide. Im Vollblut-Assay bricht die inhibitorische Wirkung allerdings signifikant ein.

Tabelle 4-7: Sulfoxide

| #   | R   | p38 $\alpha$                     |                                      | TNF- $\alpha$                                   |                                       |
|-----|---|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
|     |   | IC <sub>50</sub> ±SEM [ $\mu$ M] | BQ                                   | IC <sub>50</sub> ±SEM [ $\mu$ M]                | BQ                                    |
|     |   |                                  |                                      |   |                                       |
| 20a |  | 0,059±0,018                      | 0,508<br>(11a: 1,031)                |   |                                       |
| 20b |  | 0,009±0,001                      | <b>1,222</b><br>(11b: <b>1,238</b> ) | Spender1: 6,558<br>Spender2: 1,287<br>MW:3,9225 | <b>0,779</b><br>(11b: <b>10,393</b> ) |
| 20c |  | 0,012±0,001                      | <b>2,417</b><br>(11d; <b>2,192</b> ) |   |                                       |

|  |  |                            |                                     |                            |    |
|---|--|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----|
| #   | R  | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ                                  | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ |
|   |  | p38α                       |                                     | TNF-α                      |    |
| 20d   |   | 0,033±0,006                | <b>1,469</b><br><b>(11g: 2,061)</b> |                            |    |
| 20e   |  | 0,085±0,033                | 0,331<br>(11k: 0,815)               |                            |    |

#### 4.2.5 Vergleich tri- und tetrasubstituierter Imidazolderivate

In vorangegangenen Arbeiten<sup>[83;84]</sup> sowie in dem Teil dieser Arbeit ging eine Alkylsubstitution an Imidazol N-Position stets mit einer Schwächung der Hemmaktivität der p38α einher. Abbildung 4-14 zeigt die potentesten tetrasubstituierten Pyridinylsulfanylimidazole im Vergleich zu dem N-unsubstituierten Imidazol. Selbst in bei diesen Substanzen ist ein Abfall der Aktivität um die Hälfte oder sogar den Faktor vier zu verzeichnen. Eine Ursache dafür ist nicht bekannt und kann auch durch Docking nicht erklärt werden.

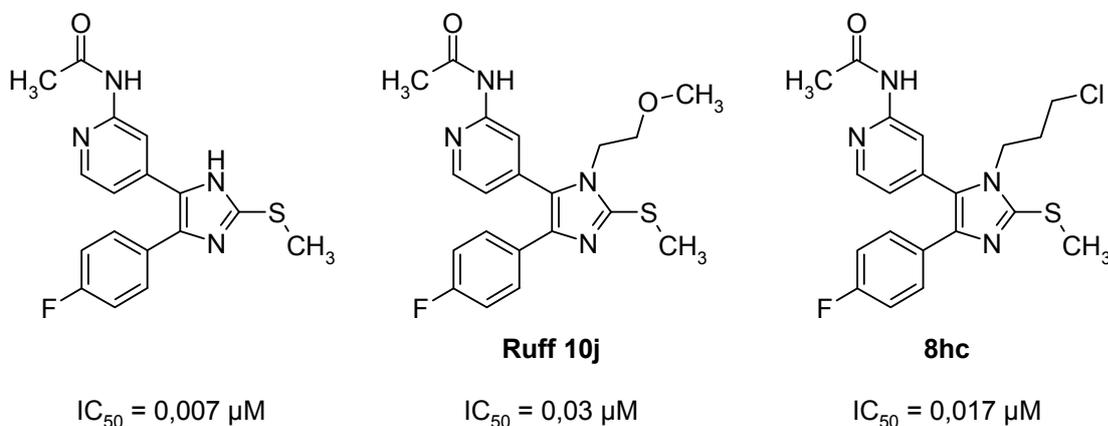
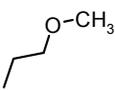
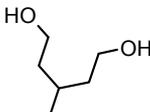
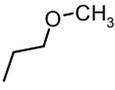
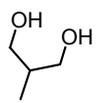


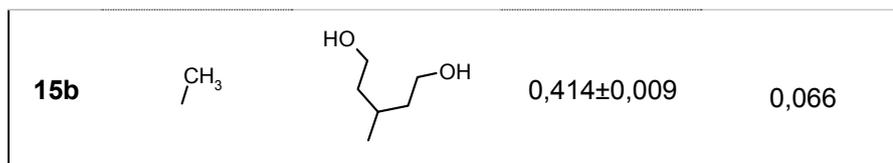
Abbildung 4-14: Vergleich tri- und tetrasubstituierter Imidazole mit Acetylaminofunktion an Pyridin C-2 Position

Als Abschluss in der Reihe der tetrasubstituierten N-Alkylimidazolen wurde der Methoxyalkylrest mit dem 3-Aminopentan-1,5-diol-Substituenten an Pyridin C-2 Position kombiniert (Verbindung **14a**). Mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 59 nM und einem Beurteilungsquotienten von 0,5 sticht sie aus der Reihe der tetrasubstituierten Pyridinylimidazole als außergewöhnlich guter Inhibitor hervor. Die Hemmaktivität im p38-Assay lässt um etwas mehr als die Hälfte gegenüber der N-unsubstituierten Verbindung nach. Wird der 3-Amino-pentan-1,5-diol-Substituent durch den 2-Aminopropan-1,3-diol-Substituenten ersetzt so sinkt die Aktivität um den Faktor 2.

Aus der Überlegung heraus, ob die polaren Reste sich gegenseitig sterisch behindern und die Aktivität steigt, wenn ein kleinerer Substituent in Imidazol-N-Position eingefügt wird, wurden die Verbindungen **15a** und **15b** mit einem Methylrest synthetisiert. In beiden Fällen ist eine stark nachlassende Hemmwirkung zu verzeichnen. Somit kann eine sterische Hinderung nicht der Grund für nachlassende Wirkung sein.

Tabelle 4-8: Tetrasubstituierte Imidazole

| #          | R1  | R2  | $IC_{50} \pm SEM$ | BQ           |
|------------|---|---|-------------------|--------------|
|            |   |   | p38 $\alpha$      |              |
|            |   |   | [ $\mu M$ ]       |              |
| <b>14a</b> |  |  | 0,059 $\pm$ 0,018 | <b>0,508</b> |
| <b>14b</b> |  |  | 0,110 $\pm$ 0,031 | 0,250        |
| <b>15a</b> |  |  | 2,242 $\pm$ 0,058 | 0,012        |



Vergleicht man beide Imidazolreihen, so hat man im Fall der trisubstituierten Imidazole ein tautomerisierbares Imidazol-Proton. Aufgrund der Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem freien Elektronenpaar des  $sp^2$ -hybridisierten Stickstoffs zu dem protoniert vorliegenden Lys53 ist das Proton stets an das N-3 gebunden.

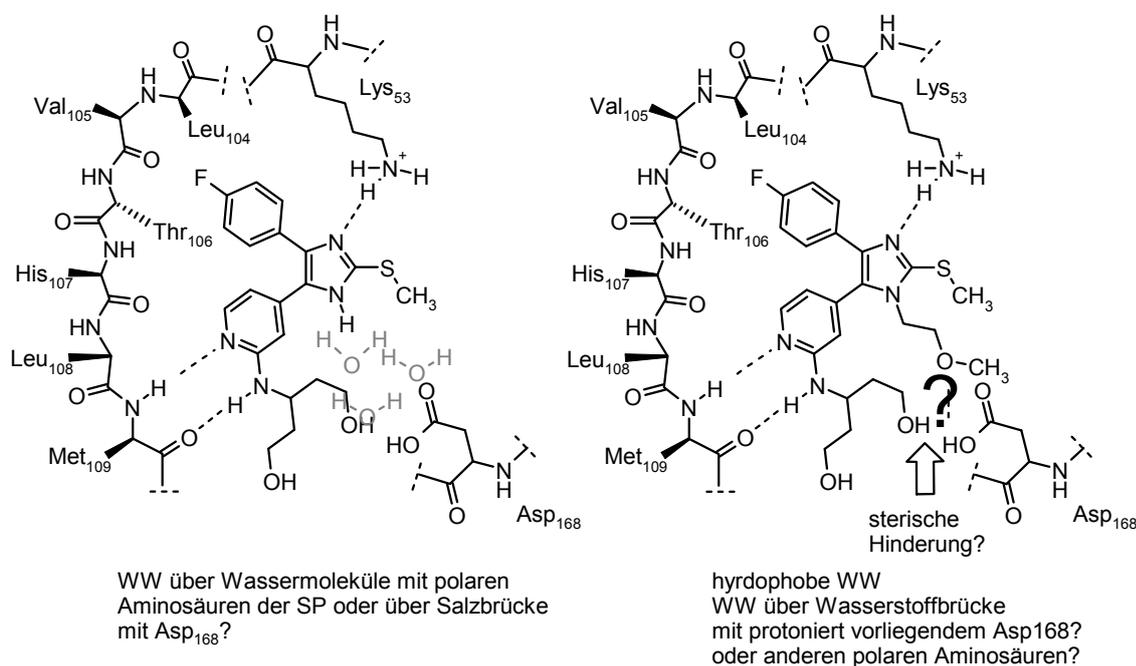


Abbildung 4-15: Hypothetischer Bindemodus der tri- und tetrasubstituierten Imidazole in der ATP-Bindestasche

In einer in unserem Arbeitskreis angefertigten Diplomarbeit<sup>[86]</sup> wird vermutet, dass es, da das Proton einer Wasserstoffbrücke formal an beide Partner gebunden ist, im Imidazol zu einer symmetrisch stabilisierten positiven Ladung kommen kann. Von dieser aus wäre über eine Salzbrücke eine Interaktion zu einer sauren Aminosäure wie Asp<sub>168</sub> möglich. Diese Wechselwirkungen wären im Fall der tetrasubstituierten Imidazole nicht mehr in dieser Form denkbar.

Außerdem geht durch die Substitution des Imidazol-Protons ein Wasserstoffbrückendonator verloren. In der unmittelbaren Umgebung des Protons ist zwar keine Aminosäure lokalisiert, zu der eine Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet werden kann, aber po-

lare Wechselwirkungen können auch über Wassermoleküle vermittelt werden. Dass Wassermoleküle in der Bindetasche existieren ist aus Kristallstrukturen bekannt<sup>[31]</sup>.

#### 4.2.6 *N*-Aminoimidazole

ASKA Pharmaceutical Company Ltd. beschreiben eine Reihe von auf der zur Pyridinyl/Pyrimidinyl-Komponente gelegenen Seite substituierten Pyrazol- und Isoxazolderivaten mit Hemmaktivitäten im niederen nanomolaren Bereich<sup>[88-91]</sup>. Basierend auf Docking-Resultaten von Verbindung **40a** in die Kristallstruktur 3HL7.pdb wird von dem in Abbildung 4-16 dargestellten Bindemodus für die ASKA-Substanz AKP-001 ausgegangen. Das vicinale Diarylsystem wird durch den Pyrimidinring sowie den 4-F-Phenylring tief in die ATP-Bindetasche gezogen. Wasserstoffbrückenbindungen werden zwischen dem Pyrimidin N-1 und Met109-NH sowie zwischen Pyrazol N und Lys53 ausgebildet. Für die angegebene hohe Hemmaktivität können zusätzlich nur hydrophobe Wechselwirkungen mit der Hydrophoben Region II sowie Wasserbrücken-Wechselwirkungen mit polaren Aminosäuren der Zuckerbindenden Region verantwortlich sein.

Das Modell von ASKA wurde auf unsere Pyridinysulfanylimidazol-Grundstruktur übertragen und eine Synthese zur Darstellung von *N*-Aminoimidazolen entwickelt.

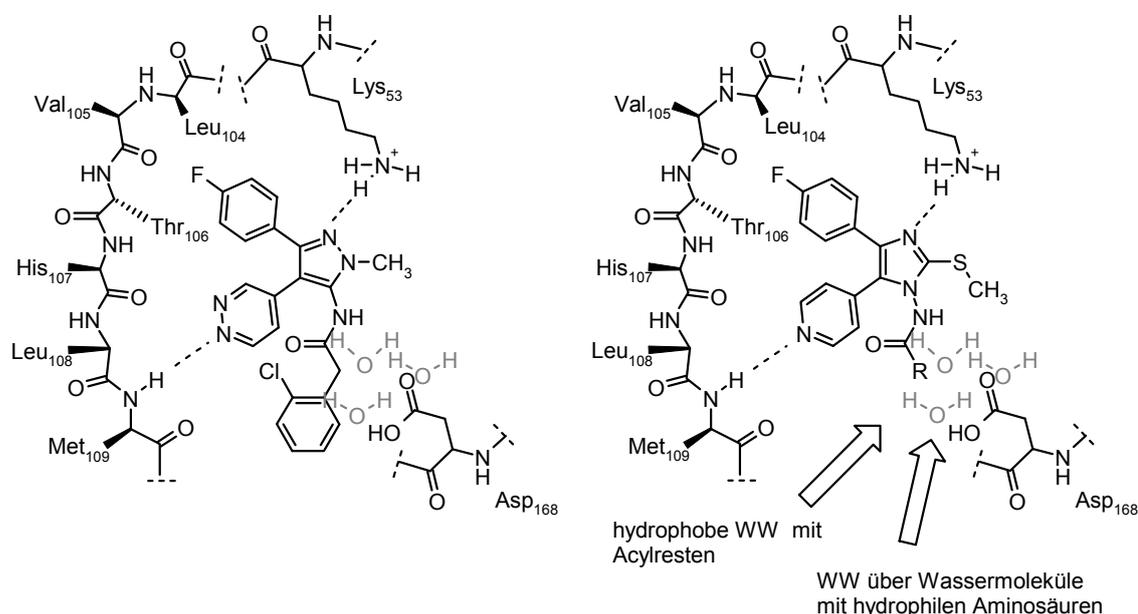


Abbildung 4-16: Hypothetischer Bindemodus von AKP-001 (links) und den *N*-Aminoimidazolen

Ausgehend von der *N*-Amino-Imidazolverbindung **33** wurde eine Acetylfunktion sowie diverse (hetero)aromatische Acylreste eingefügt (Tabelle 4-9). In jedem Fall wurde eine Verbesserung der Hemmaktivität gegenüber dem unsubstituierten *N*-Amino-Imidazol **33** festgestellt.

Die Einführung einer Acetylfunktion (**34a**) führe bereits zu einem Anstieg der Hemmwirkung um den Faktor 2,5, obwohl sie kaum dazu in der Lage ist, hydrophobe Wechselwirkungen einzugehen. Dennoch ändert sie die elektronischen Eigenschaften des Moleküls. Durch benzyliche Substituenten (**34b-34c**) konnte die Aktivität noch einmal um das eineinhalbfache gesteigert werden. Ob nun einfach ein Benzoessäurerest, eine 3-Fluor-4-Methoxybenzoessäure oder eine 2-Furansäure substituiert wurde, schlug sich nicht in den Hemmwerten nieder. Offensichtlich stellen hydrophobe Kontakte die maßgebenden Interaktionen dar und der 2-Furylrest reicht nicht in Areale, in denen er zusätzliche Wasserstoffbrücken über seine Sauerstofffunktion ausbilden kann. Durch Verlängerung der Substituenten durch eine Methylen-Brücke wurde erhofft, dass der Substituent tiefer in die Hydrophobe Region II eindringen kann und somit der Inhibitor stärkere Interaktionen mit der Kinase eingeht. Zunächst wurde die 4-Fluorphenylessigsäure als Substituent ausgewählt. Das Fluoratom kann, sofern der Substituent durch die Hydrophobe Region ins umgebende Solvens ragt, zusätzliche polare Interaktionen eingehen und ist zudem aus metabolischer Sicht sinnvoll, um Hydroxylierungen in para-Position zu verhindern. Dies führt zu einer Steigerung der Aktivität gegenüber den kürzeren Resten um den Faktor 2,5-3. Die Hemmaktivität steigt fast dreifach, wenn der Phenylessigsäuresubstituent in Position 2 mit einem Chlor oder die Methylenbrücke mit einem Methylsubstituenten versehen wird, woraufhin die freie Drehbarkeit einschränkt wird. Somit sind die Inhibitoren **34f** und **34g** bei einer **Aktivität im zweistellig nanomolaren Bereich** und einem Beurteilungskoeffizienten von ungefähr 0,5 angelangt und erreichen bessere Hemmwerte als die in Kapitel 4.2.2 beschriebenen tetrasubstituierten Imidazole. Im Docking Modell der Verbindung **34f** in die Kristallstruktur 3HL7.pdb ist zu erkennen, dass sich der 2-Chlorphenylsubstituent in Richtung der Hydrophoben Region II orientiert. In dieser Pose ist nur eine Wasserstoffbrückenbindung zum Met109, keine zum Lys53 zu erkennen. Da Docking keine definitiven Voraussagen erlaubt und die Flexibilität von Aminosäureseitenketten wie der Lysin-Seitenkette nicht ausreichend vorhergesagt werden kann, ist es trotzdem sehr wahrscheinlich, dass eine weitere Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Imidazol N-3 und Lys53 ausgebildet wird.

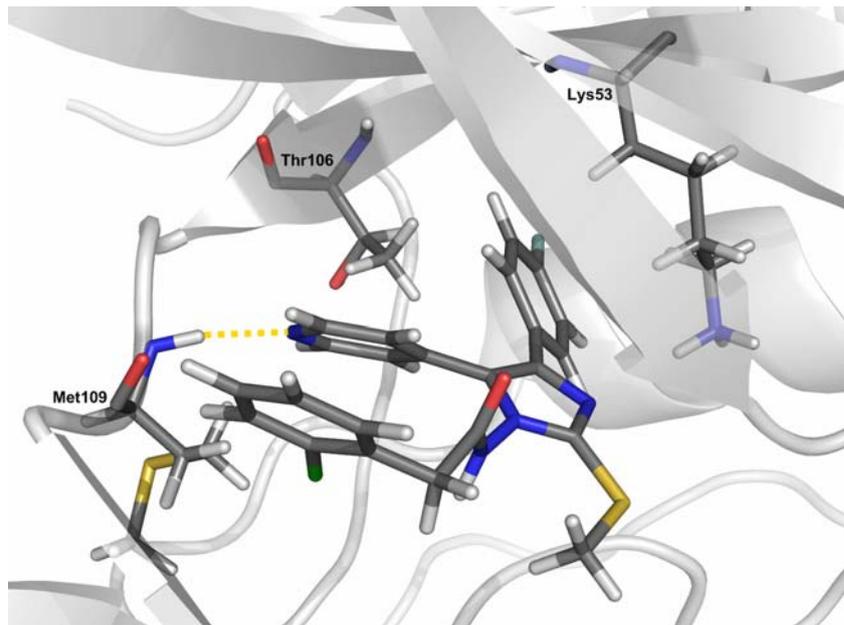


Abbildung 4-17: Docking Pose der Verbindung **34f** in der ATP-Bindetasche der p38 MAP Kina-  
se. Als Grundlage wurde die Kristallstruktur 3HL7.pdb verwendet.

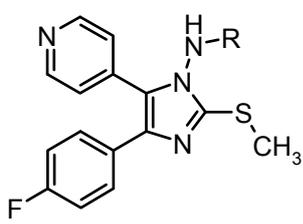
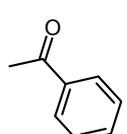
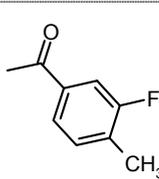
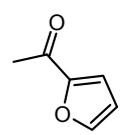
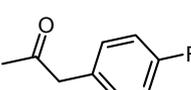
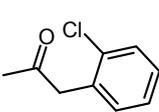
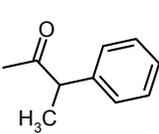
Eine Verlängerung der Kette durch den Phenoxyessigsäuresubstituenten **34h** führte zu einem drastischen Verlust der Hemmaktivität, ebenso wie die Substitution mit Benzofuransäure **34i**. Die Substituenten sind vermutlich zu groß bzw. zu sperrig, um sich optimal in die Hydrophobe Region II einlagern zu können.

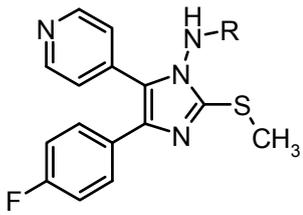
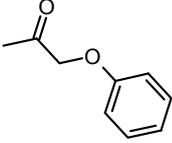
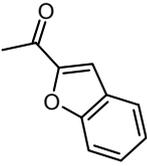
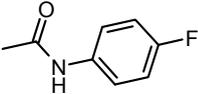
Mit **34d**, **34h** und **34i** wurden drei Verbindungen mit einem Sauerstoff als Wasserstoffbrückenakzeptor synthetisiert, der mit polaren Aminosäureresten interagieren könnte. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein. Aufgrund der planaren (hetero)aromatischen Substituenten sind sie in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt und können sich nicht wie alkyliche Alkohole und Methoxyalkohole unter die Ebene hin zu polaren Resten wie dem Asp168 biegen. Die Hydrophobizität des aromatischen Systems bevorzugt vermutlich die Einbettung in hydrophobe Areale, in denen hydrophile Interaktionen keine Rolle spielen.

Des Weiteren wurde ein Harnstoffderivat **35** synthetisiert. Hier ist die CH<sub>2</sub>-Brücke der Verbindung **34e** formal durch einen Stickstoff ersetzt. Harnstoffe bieten weitere Möglichkeiten für hydrophile Kontakte. De facto ist kein signifikanter Unterschied der Hemmung durch den Harnstoff **35** gegenüber dem Essigsäurederivat **34e** zu verzeichnen.

Die drei Essigsäurederivate wurden zusätzlich auf ihre Hemmung der TNF- $\alpha$ -Freisetzung im Vollblut-Assay getestet. Hier können sie allerdings nicht mit der Referenz SB 203580 mithalten.

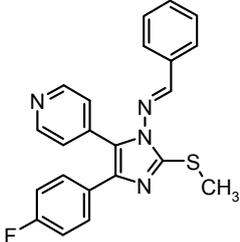
Tabelle 4-9: N-Aminoimidazole

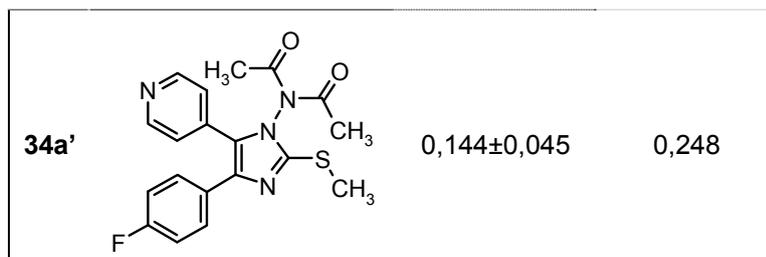
|  |   |                            |              |   |       |
|---|---|----------------------------|--------------|---|-------|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ           | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]                    | BQ    |
|   |   | p38α                       |              | TNF-α   |       |
| 33  | H   | 1,875±0,089                | 0,022        |   |       |
| 34a   |   | 0,740±0,100                | 0,055        |   |       |
| 34b   |  | 0,314±0,027                | 0,060        |   |       |
| 34c   |  | 0,242±0,106                | 0,079        |   |       |
| 34d   |  | 0,308±0,027                | 0,061        |   |       |
| 34e   |  | 0,244±0,027                | 0,192        | Spender1: 14,0<br>Spender2: 14,3<br>MW: 14,2  | 0,063 |
| 34f   |  | 0,058±0,004                | <b>0,520</b> | Spender1: 9,1<br>Spender2: 10,2<br>MW: 9,7    | 0,199 |
| 34g   |  | 0,095±0,010                | <b>0,494</b> | Spender 1: 15,3<br>Spender2: 10,9<br>MW: 13,1 | 0,147 |

|  |   |                            |       |       |  |
|---|---|----------------------------|-------|-------|--|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] |       | BQ    |  |
|   |   | p38α                       |       | TNF-α |  |
| 34h   |    | 1,080±0,281                | 0,031 |       |  |
| 34i   |   | 0,873±0,206                | 0,023 |       |  |
| 35  |  | 0,145±0,043                | 0,131 |       |  |

Neben den Endstufen wurde auch die Vorstufe **32** sowie das Nebenprodukt **34a'** auf ihre Hemmaktivität getestet (Tabelle 4-10). Die Vorstufe ist vermutlich zu starr, um sich optimal in der p38α ausrichten zu können. Das diacetylierte Produkt **34a'** ist trotz räumlicher Ausbreitung mit 144 nM etwa vier Mal besser als das monoacetylierte **34a**.

Tabelle 4-10: Weitere N-Aminoimidazole

| #  | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] |       | BQ |
|----|---|----------------------------|-------|----|
|    |   | p38α<br>TNF-α              |       |    |
| 32 |  | 1,099±0,178                | 0,052 |    |

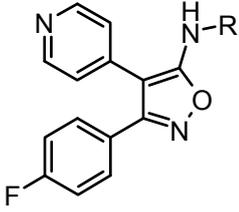
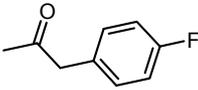
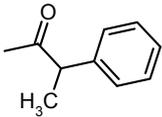


Zu Vergleichszwecken wurden jeweils zwei Aminopyrazol- und Aminoisoxazolverbindungen aus der Reihe von ASKA synthetisiert. Als Substituenten wurden im Patent als besonders wirkstark angegebene Reste verwendet<sup>[88;90]</sup>. Die beiden Pyrazolderivate hemmen die p38 $\alpha$  im p38-Assay geringfügig besser als unsere Imidazole, die Isoxazol-derivate geringfügig schlechter.

Tabelle 4-11: ASKA-Referenzverbindungen aus der Reihe der Aminopyrazole

| #   | R | IC <sub>50</sub> ±SEM [ $\mu$ M] | BQ           |
|-----|---|----------------------------------|--------------|
|     |   | p38 $\alpha$                     |              |
| 40a |   | 0,038±0,010                      | <b>0,757</b> |
| 40b |   | 0,071±0,062                      | <b>0,681</b> |

Tabelle 4-12: ASKA-Referenzverbindungen aus der Reihe der Aminoisoxazole

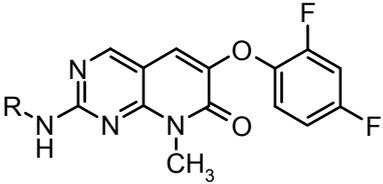
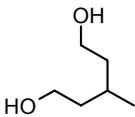
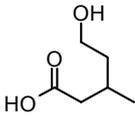
|  |  |                            |       |
|---|--|----------------------------|-------|
| #   | R  | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    |
|   |  | p38α                       |       |
| 44a   |   | 0,113±0,019                | 0,417 |
| 44b   |  | 0,107±0,007                | 0,319 |

→ Fazit: Es ist gelungen, acylsubstituierte *N*-Aminoimidazole zu synthetisieren, die in ihrer Wirkstärke im p38α Assay den von ASKA patentierten Inhibitoren ebenbürtig sind und die mit den besseren Verbindungen aus der tetrasubstituierten Imidazolreihe mithalten können.

### 4.2.7 Pamapimod und sein Monocarbonsäuremetabolit

Pamapimod hemmt die p38 $\alpha$  MAP Kinase mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 15 nM, d.h. 3 Mal besser als die Referenz SB 203580. Durch die Oxidation des Alkohols zur Carbonsäure bei dem Metaboliten **52** lässt die Hemmwirkung fast 30fach nach. Daher ist der Metabolit eher inaktiv.

Tabelle 4-13: Pamapimod und sein Monocarbonsäuremetabolit

|  |   |                            |       |                            |       |
|---|---|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
| #   | R   | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    |
|   |   | p38 $\alpha$               |       | TNF- $\alpha$              |       |
| 47  |  | 0,015±0,001                | 3,124 |                            |       |
| 52  |  | 0,251±0,051                | 0,112 | 49,7                       | 0,018 |

## 5 PHYSIKOCHEMISCHE EIGENSCHAFTEN

Die Wirkstärke eines Arzneistoffs hängt nicht nur von seiner Hemmaktivität am Target ab, sondern auch von seiner Fähigkeit, an den Wirkort zu gelangen. Nach peroraler Einnahme müssen Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung (LADME) berücksichtigt werden. Absorption, Verteilung und Ausscheidung hängen von der Fähigkeit eines Arzneistoffs ab, Biomembranen zu passieren. Diese steht in Zusammenhang mit physikochemischen Eigenschaften wie der Lipophilie, dem Molekulargewicht und der Anzahl von Wasserstoffbrückendonoren und Akzeptoren. Bei der Entwicklung von Arzneistoffkandidaten tritt häufig ein Abfall der Hemmaktivität auf, wenn von einem Enzymassay auf einen zellbasierten oder einen Vollblutassay übergegangen wird. Bei zellbasierten Assays spielt die Membranpassage, bei Vollblutassay zusätzlich Plasmaproteinbindung und Metabolismus eine Rolle.

In diesem Kapitel wurden eine Reihe {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine (=2,4,5-**tris**substituierte Pyridinylsulfanylimidazole) und *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide (=1,2,4,5-**tetra**substituierter Pyridinylsulfanyimidazole) auf ihre Lipophilie untersucht. Zur Abschätzung der Membrangängigkeit der Testsubstanzen wurden  $c \log P$ -Werte berechnet und Phospholipophilie ( $\log k'_{IAM}$ ) mittels Immobilized Artificial Membrane (IAM)-Chromatographie bestimmt.

### 5.1 LIPOPHILIE – DER OKTANOL-WASSER-KOEFFIZIENT

Die Lipophilie, beschrieben als Logarithmus des Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten  $\log P$ , ist einer der wichtigsten physikochemischen Parameter zur Abschätzung der Membranpermeabilität<sup>[168]</sup>. In der medizinischen Chemie stellt der Verteilungskoeffizient  $P$  (im Fall von ionisierten Substanzen  $D$ ) das Konzentrationsverhältnis einer Verbindung zwischen zwei nicht miteinander mischbaren Phasen dar. Polare Substanzen mit niedrigem Verteilungskoeffizienten können die Biomembran

einer Zelle nur über speziell für sie vorgesehene Carrier, Ionenpumpen oder –kanäle durchdringen und halten sich bevorzugt in hydrophilen Kompartimenten auf<sup>[169]</sup>. Potentielle Wirkstoffe können diese Transportmittel allerdings selten nutzen. Stark lipophile Moleküle sind wasserunlöslich und können schlecht ins Blut aufgenommen und transportiert werden. Sie reichern sich in hydrophoben Kompartimenten wie Biomembranen an<sup>[170]</sup>. Von daher spielt bei der Optimierung einer Leitstruktur auch der Grad der Lipophilie eine bedeutende Rolle.

Die klassische Methode zur Bestimmung der Lipophilie ist die experimentelle Bestimmung des Oktanol-Wasser-Koeffizienten über die Verteilung einer Arzneistoffs zwischen einer wässrigen und einer *n*-Oktanol-Phase. Diese weist Vor- und Nachteile auf. Vorteile liegen in dem einfachen Aufbau des Messsystems sowie in den Eigenschaften des üblich verwendeten *n*-Oktanols: membranähnlich, H-Brücken-Donator und H-Brücken-Akzeptor, niedriger Dampfdruck, gutes Lösungsvermögen, UV-transparent<sup>[171]</sup>. Als nachteilig erweist sich die nur oberflächliche Ähnlichkeit mit Biomembranen. Des Weiteren kann nachteilig sein, dass der Verteilungskoeffizient bei ionisierbaren Substanzen stark vom pH-Wert der wässrigen Lösung abhängig ist oder dass bei einzelnen zwitterionischen Substanzen bei keinem pH-Wert eine für übliche analytische Bestimmungen ausreichende Menge in die organische Phase übergeht.

### 5.1.1 Berechnung der Lipophilie

Insbesondere im frühen Stadium der Arzneistoffentwicklung sind computergestützte Lipophilieberechnungen von großer Bedeutung. Sie ermöglichen bei der Entwicklung neuer Arzneistoffkandidaten den Vergleich noch nicht synthetisierter Moleküle mit schon vorhandenen Analogstrukturen. In der Literatur sind mehrere Berechnungsmethoden für den Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten beschrieben<sup>[172-174]</sup>. Der kalkulierte Wert wird allgemein als  $c \log P$ -Wert bezeichnet. Einflüsse lipophiler und hydrophiler Substituenten im Molekül werden additiv verrechnet. Das in dieser Arbeit verwendete Programm MarvinView 5.0.6.1 von Chemaxon berechnet den  $c \log P$ -Wert mit einer modifizierte Fragmentierungsmethode nach Viswanadhan<sup>[174;175]</sup>. Der  $c \log P$ -Wert setzt sich dabei aus inkrementellen Beiträgen zusammen, die den atomen Bestandteilen des Moleküls zugeordnet sind.

Die verschiedenen Kalkulationsmethoden liefern im Allgemeinen leicht variierende  $c \log P$ -Werte für die einzelnen Verbindungen.

## 5.2 PHOSPHOLIPOPHILIE - IMMOBILIZED ARTIFICIAL MEMBRANE CHROMATOGRAPHIE

Die wichtigste Biomembran im menschlichen Körper ist die aus einer Lipiddoppelschicht aufgebaute Zellmembran mit dem Hauptbestandteil Phosphatidylcholin, einem Phospholipid. Die Phospholipophilie kann entweder zeitaufwendig durch Diffusion in Liposomen oder durch die IAM-Chromatographie bestimmt werden<sup>[176;177]</sup>. Bei der IAM-Chromatographie bildet eine „künstliche Zellmembran“ die stationäre Phase (Abbildung 5-1). Sie ermöglicht die Simulation der menschlichen Zellmembran in einem zeiteffizienten HPLC-Prozess. Die Oberfläche der IAM-Säulen besteht hauptsächlich aus einem Monolayer amphiphiler Phospholipide, die über eine terminale Amidbindung kovalent an Aminopropylkieselgel gebunden sind. Die Phospholipidteilstrukturen verleihen der stationären Phase einen amphiphilen Charakter, so dass neben den lipophilen auch hydrophile Wechselwirkungen erfasst werden können.

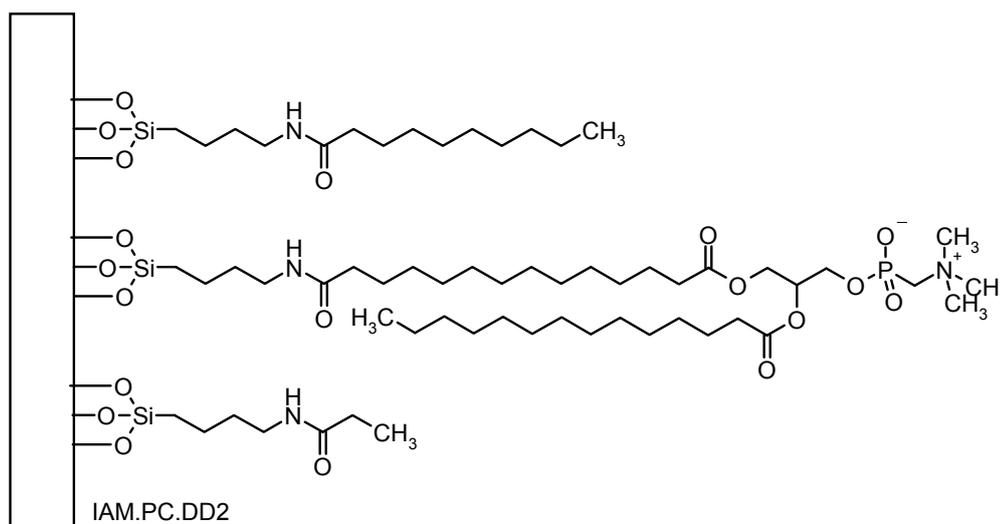


Abbildung 5-1: Schematische Darstellung der stationären Phase bei der IAM-Chromatographie am Beispiel der IAM.PC.DD2 Säule

### 5.2.1 Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden auf einer HP1090 Series II Anlage mit der **HPLC-Methode D** durchgeführt, die Auswertung erfolgte mit der Agilent ChemStation Software (Version Rev. A.09.03). Jede Testsubstanz wurde entsprechend ihrer Affinität bei drei verschiedenen Mischungsverhältnissen von Acetonitril und 100 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> / 0,9 %-igem NaCl-Puffer chromatographiert. Bei einer Veränderung des Eluentengemisches wurde die Säule etwa eine Stunde mit dem neuen Mischungsverhältnis equilibriert. Pro Mi-

schungsverhältnis wurde der Kapazitätsfaktor jeder Substanz mindestens zwei Mal bestimmt. Die Messungen wurden teilweise von Wahlpflichtfachpraktikanten durchgeführt.

## 5.2.2 Bestimmung des Kapazitätsfaktors $\log k'_{IAM}$

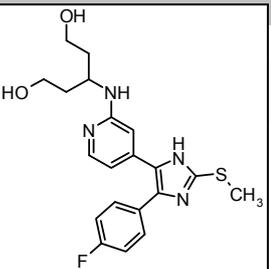
Der Kapazitätsfaktor  $\log k'_{IAM}$  gibt die Affinität einer Substanz zur Phospholipidstruktur in Abwesenheit von organischen Lösungsmitteln an<sup>[178]</sup>. Mit diesem Wert lassen sich Zellpermeabilität und intestinale Absorption von Arzneistoffkandidaten abschätzen. Zur Bestimmung der Totzeit des Systems wurde am Anfang und am Ende einer Sequenz die Retentionszeit von Zitronensäure bestimmt. Diese geht keine Wechselwirkungen mit der stationären Phase ein. Aus der jeweiligen Totzeit und der Retentionszeit der Substanzen wurde der Kapazitätsfaktor  $\log k'_{IAM}$  rechnerisch mit Formel 5-1 bestimmt.

$$\log k'_{IAM} = \log \frac{(t_R - t_0)}{t_0}$$

Formel 5-1: Berechnung des Kapazitätsfaktors  $\log k'_{IAM}$ .  $t_R$ =Retentionszeit,  $t_0$ =Totzeit

In Tabelle 5-1 ist die Bestimmung der  $\log k'$  sowie des  $\log k'_{IAM}$ -Wertes der Substanz **11b** aufgeführt.

Tabelle 5-1: Tabelle zur Berechnung der  $\log k'$ -Werte ausgehend von Totzeit und Retentionszeit der Verbindung **11b**

| <b>11b</b>  | <b>f(ACN)</b> | <b>t<sub>0</sub> [min]</b> | <b>t<sub>R</sub> [min]</b> | <b>k'</b>     | <b>log k'<sub>IAM</sub></b> |
|---|---------------|----------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------------|
|  | 0,3           | 1,842                      | 4,156                      | 1,26          | 0,099                       |
|   | 0,3           | 1,841                      | 4,138                      | 1,25          | 0,096                       |
|   | 0,25          | 1,834                      | 6,348                      | 2,46          | 0,391                       |
|   | 0,25          | 1,834                      | 6,329                      | 2,45          | 0,389                       |
|   | 0,2           | 1,826                      | 12,063                     | 5,61          | 0,749                       |
|   | 0,2           | 1,826                      | 12,198                     | 5,68          | 0,754                       |
| <b>Steigung</b>   |               |                            |                            |               | <b>-6,5393</b>              |
| <b>y-Achsenabschnitt</b>  |               |                            |                            |               | <b>2,0479</b>               |
| <b>Korrelationskoeffizient</b>  |               |                            |                            |               | <b>-0,9981</b>              |
| <b>Berechnung für 0 % Acetonitril</b>   | <b>0</b>      | <b>1,834</b>               | <b>206,617</b>             | <b>111,67</b> | <b>2,05</b>                 |
| <b>R<sup>2</sup></b>  |               |                            |                            |               | <b>0,9963</b>               |
| <b>c log P</b>  |               |                            |                            |               | <b>3,88</b>                 |

Mittels linearer Regression wurde anhand der für die Substanz erhaltenen drei Wertepaare (ACN-Gehalt /  $\log k'$ ) eine Ausgleichsgerade ermittelt und auf 0 % ACN extrapoliert.

liert. Der  $\log k'_{IAM}$ -Wert kann rechnerisch bestimmt oder graphisch aus der Schnittstelle mit der Ordinate abgelesen werden (Abbildung 5-2).

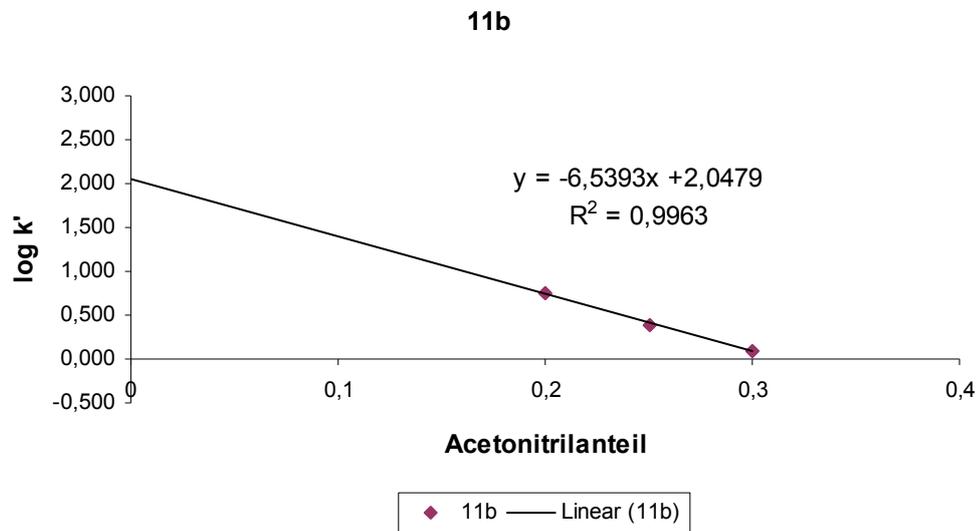


Abbildung 5-2: graphische Auswertung zur Bestimmung des Kapazitätsfaktors

### 5.2.3 Überprüfung der Säulenstabilität

Vor jeder neuen Messreihe wurde die Säule auf Säulenkonstanz und Säulenstabilität überprüft. Hierfür wurden drei Substanzen aus einer vorangegangenen Messreihe herangezogen (Abbildung 5-1, Tabelle 5-2). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen reproduzierbar sind. Die Werte für 03/2009 sind konstant etwas höher als die Werte für 2008 und 08/2009. Das ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Umgebungstemperatur zurückzuführen, da bei niedriger Temperatur Adsorptions- und Desorptionsprozesse in der Säule langsamer ablaufen.

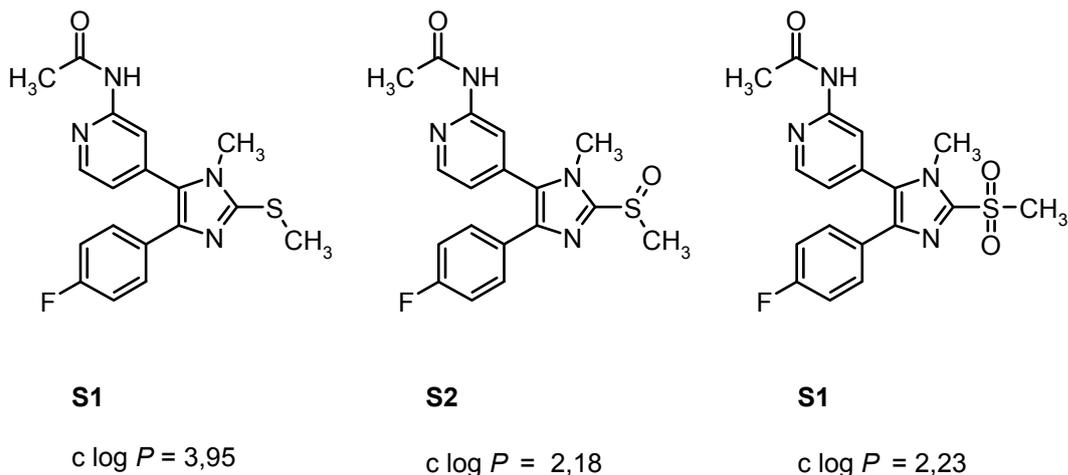


Abbildung 5-3: Für die Bestimmung der Säulenkonstanz herangezogene Substanzen. Die angegebenen c log P Werte wurden von Verena Schattel mit dem Programm MarvinView 5.0.6.1 von Chemaxon berechnet.

Tabelle 5-2: log k'<sub>IAM</sub> Werte der Referenzsubstanzen

| Substanz          | log k' 2008 | log k' 03/2009 | log k' 08/2009 |
|-------------------|-------------|----------------|----------------|
| Temperaturbereich | 26-27°C     | 24-25°C        | 26-27 °C       |
| S1                | 2,31        | 2,33           | 2,29           |
| S2                | 1,35        | 1,37           | 1,37           |
| S3                | 1,75        | 1,77           | 1,74           |

### 5.2.4 Untersuchte Substanzklassen

Die untersuchten Strukturen unterteilen sich in 2,4,5-**trisubstituierte** und 2,3,4,5-**tetrasubstituierte** Pyridinylsulfanylimidazole.

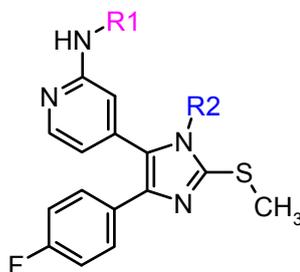


Abbildung 5-4: allgemeine Struktur der Pyridinylsulfanylimidazole. Im Falle der trisubstituierten Imidazole ist R<sub>2</sub>=H.

Aus den beiden Grundstrukturen wurden über ein „residue hopping“-Konzept gemischte Paare gebildet, von denen jeweils ein Partner am N-3 des Imidazolrings, der andere Partner am C-2 des Pyridinrings mit identischen Resten substituiert ist. Im Fall der trisubstituierten Imidazole enthält der Imidazolring ein mesomeriestabilisiertes Wasserstoffproton. Bei den tetrasubstituierten Imidazolen sitzt am C-2 des Pyridins eine Acetylgruppe. Um eine möglichst umfassende Aussage über die physikochemischen Eigenschaften der Strukturklasse machen zu können, wurden die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen um weitere Substanzen der genannten Gruppen ergänzt. Dabei wurden sowohl sehr hydrophile als auch stark lipophile Substituenten R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ausgewählt.

### 5.2.5 Ergebnisse und Diskussion der $\log k'_{IAM}$ -Koeffizienten

Tabelle 5-3 gibt eine Übersicht über die Retentionszeiten der einzelnen Substanzen und der daraus berechneten  $\log k'_{IAM}$ -Koeffizienten. Die Substitutionsmuster der Verbindungen sind ist aus Tabelle 5-4 zu entnehmen.

*Tabelle 5-3: Übersicht der Retentionszeiten und  $\log k'_{IAM}$ -Werte der untersuchten Substanzen. Die  $c \log P$ -Werte wurden von Verena Schattel mit dem Programm MarvinView 5.0.6.1 von Chemaxon berechnet.*

| #                        | Acetonitrilanteil und Retentionszeit [min] |        |       |      |     | c log P | log $k'_{IAM}$ | R       |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|--------------------------|--|--------|-------|------|-----|---------|----------------|---------|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|--------------------------|--------|--------|-------|--|--|------|-------------|---------|--------|--------|-------|--|--|-----------|--------|-------|------|--|
|                          | 0,2  | 0,25   | 0,3   | 0,35 | 0,4 |         |                |         |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>11b</b>               | 12,063                                     | 6,348  | 4,156 |      |     | 2,64    | <b>2,05</b>    | -0,9981 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 12,198                                     | 6,329  | 4,138 |      |     |         |                |         | <b>8k</b>                | 7,178  | 4,190  | 3,045 |  |  | 2,67 | <b>1,76</b> | -0,9983 | 7,158  | 4,188  | 3,048 |  |  | <b>11b</b>               | 11,148 | 6,009  | 4,059 |  |  | 2,53 | <b>1,95</b> | -0,9978 | 11,158 | 6,027  | 4,050 |  |  | <b>8i</b>                | 5,111  | 3,416  | 2,704 |  |  | 2,57 | <b>1,41</b> | -0,9986 | 5,093  | 3,414  | 2,704 |  |  | <b>11g</b>               | 16,365 | 7,609  | 4,615 |  |  | 2,66 | <b>2,33</b> | -0,9984 | 16,368 | 7,673  | 4,621 |  |  | <b>8t</b>                | 7,791  | 4,403  | 3,115 |  |  | 2,7  | <b>1,85</b> | -0,9988 | 7,762  | 4,421  | 3,114 |  |  | <b>11<sub>IAMa</sub></b> | 16,798 | 8,422  | 5,132 |  |  | 3,26 | <b>2,22</b> | -0,9988 | 16,633 | 8,417  | 5,161 |  |  | <b>8a</b>                | 8,439  | 4,811  | 3,379 |  |  | 3,27 | <b>1,82</b> | -0,9988 | 8,372  | 4,842  | 3,368 |  |  | <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539 | 13,602 | 7,125 |  |  | 3,78 | <b>2,71</b> | -0,9992 | 31,517 | 13,709 | 7,131 |  |  | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b> | 21,621 | 9,373 | 5,19 |  |
| <b>8k</b>                | 7,178                                      | 4,190  | 3,045 |      |     | 2,67    | <b>1,76</b>    | -0,9983 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 7,158                                      | 4,188  | 3,048 |      |     |         |                |         | <b>11b</b>               | 11,148 | 6,009  | 4,059 |  |  | 2,53 | <b>1,95</b> | -0,9978 | 11,158 | 6,027  | 4,050 |  |  | <b>8i</b>                | 5,111  | 3,416  | 2,704 |  |  | 2,57 | <b>1,41</b> | -0,9986 | 5,093  | 3,414  | 2,704 |  |  | <b>11g</b>               | 16,365 | 7,609  | 4,615 |  |  | 2,66 | <b>2,33</b> | -0,9984 | 16,368 | 7,673  | 4,621 |  |  | <b>8t</b>                | 7,791  | 4,403  | 3,115 |  |  | 2,7  | <b>1,85</b> | -0,9988 | 7,762  | 4,421  | 3,114 |  |  | <b>11<sub>IAMa</sub></b> | 16,798 | 8,422  | 5,132 |  |  | 3,26 | <b>2,22</b> | -0,9988 | 16,633 | 8,417  | 5,161 |  |  | <b>8a</b>                | 8,439  | 4,811  | 3,379 |  |  | 3,27 | <b>1,82</b> | -0,9988 | 8,372  | 4,842  | 3,368 |  |  | <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539 | 13,602 | 7,125 |  |  | 3,78 | <b>2,71</b> | -0,9992 | 31,517 | 13,709 | 7,131 |  |  | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>11b</b>               | 11,148                                     | 6,009  | 4,059 |      |     | 2,53    | <b>1,95</b>    | -0,9978 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 11,158                                     | 6,027  | 4,050 |      |     |         |                |         | <b>8i</b>                | 5,111  | 3,416  | 2,704 |  |  | 2,57 | <b>1,41</b> | -0,9986 | 5,093  | 3,414  | 2,704 |  |  | <b>11g</b>               | 16,365 | 7,609  | 4,615 |  |  | 2,66 | <b>2,33</b> | -0,9984 | 16,368 | 7,673  | 4,621 |  |  | <b>8t</b>                | 7,791  | 4,403  | 3,115 |  |  | 2,7  | <b>1,85</b> | -0,9988 | 7,762  | 4,421  | 3,114 |  |  | <b>11<sub>IAMa</sub></b> | 16,798 | 8,422  | 5,132 |  |  | 3,26 | <b>2,22</b> | -0,9988 | 16,633 | 8,417  | 5,161 |  |  | <b>8a</b>                | 8,439  | 4,811  | 3,379 |  |  | 3,27 | <b>1,82</b> | -0,9988 | 8,372  | 4,842  | 3,368 |  |  | <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539 | 13,602 | 7,125 |  |  | 3,78 | <b>2,71</b> | -0,9992 | 31,517 | 13,709 | 7,131 |  |  | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>8i</b>                | 5,111                                      | 3,416  | 2,704 |      |     | 2,57    | <b>1,41</b>    | -0,9986 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 5,093                                      | 3,414  | 2,704 |      |     |         |                |         | <b>11g</b>               | 16,365 | 7,609  | 4,615 |  |  | 2,66 | <b>2,33</b> | -0,9984 | 16,368 | 7,673  | 4,621 |  |  | <b>8t</b>                | 7,791  | 4,403  | 3,115 |  |  | 2,7  | <b>1,85</b> | -0,9988 | 7,762  | 4,421  | 3,114 |  |  | <b>11<sub>IAMa</sub></b> | 16,798 | 8,422  | 5,132 |  |  | 3,26 | <b>2,22</b> | -0,9988 | 16,633 | 8,417  | 5,161 |  |  | <b>8a</b>                | 8,439  | 4,811  | 3,379 |  |  | 3,27 | <b>1,82</b> | -0,9988 | 8,372  | 4,842  | 3,368 |  |  | <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539 | 13,602 | 7,125 |  |  | 3,78 | <b>2,71</b> | -0,9992 | 31,517 | 13,709 | 7,131 |  |  | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>11g</b>               | 16,365                                     | 7,609  | 4,615 |      |     | 2,66    | <b>2,33</b>    | -0,9984 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 16,368                                     | 7,673  | 4,621 |      |     |         |                |         | <b>8t</b>                | 7,791  | 4,403  | 3,115 |  |  | 2,7  | <b>1,85</b> | -0,9988 | 7,762  | 4,421  | 3,114 |  |  | <b>11<sub>IAMa</sub></b> | 16,798 | 8,422  | 5,132 |  |  | 3,26 | <b>2,22</b> | -0,9988 | 16,633 | 8,417  | 5,161 |  |  | <b>8a</b>                | 8,439  | 4,811  | 3,379 |  |  | 3,27 | <b>1,82</b> | -0,9988 | 8,372  | 4,842  | 3,368 |  |  | <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539 | 13,602 | 7,125 |  |  | 3,78 | <b>2,71</b> | -0,9992 | 31,517 | 13,709 | 7,131 |  |  | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>8t</b>                | 7,791                                      | 4,403  | 3,115 |      |     | 2,7     | <b>1,85</b>    | -0,9988 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 7,762                                      | 4,421  | 3,114 |      |     |         |                |         | <b>11<sub>IAMa</sub></b> | 16,798 | 8,422  | 5,132 |  |  | 3,26 | <b>2,22</b> | -0,9988 | 16,633 | 8,417  | 5,161 |  |  | <b>8a</b>                | 8,439  | 4,811  | 3,379 |  |  | 3,27 | <b>1,82</b> | -0,9988 | 8,372  | 4,842  | 3,368 |  |  | <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539 | 13,602 | 7,125 |  |  | 3,78 | <b>2,71</b> | -0,9992 | 31,517 | 13,709 | 7,131 |  |  | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>11<sub>IAMa</sub></b> | 16,798                                     | 8,422  | 5,132 |      |     | 3,26    | <b>2,22</b>    | -0,9988 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 16,633                                     | 8,417  | 5,161 |      |     |         |                |         | <b>8a</b>                | 8,439  | 4,811  | 3,379 |  |  | 3,27 | <b>1,82</b> | -0,9988 | 8,372  | 4,842  | 3,368 |  |  | <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539 | 13,602 | 7,125 |  |  | 3,78 | <b>2,71</b> | -0,9992 | 31,517 | 13,709 | 7,131 |  |  | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>8a</b>                | 8,439                                      | 4,811  | 3,379 |      |     | 3,27    | <b>1,82</b>    | -0,9988 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 8,372                                      | 4,842  | 3,368 |      |     |         |                |         | <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539 | 13,602 | 7,125 |  |  | 3,78 | <b>2,71</b> | -0,9992 | 31,517 | 13,709 | 7,131 |  |  | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>11<sub>IAMb</sub></b> | 31,539                                     | 13,602 | 7,125 |      |     | 3,78    | <b>2,71</b>    | -0,9992 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 31,517                                     | 13,709 | 7,131 |      |     |         |                |         | <b>8m</b>                | 20,254 | 9,208  | 5,148 |  |  | 3,82 | <b>2,49</b> | -0,9992 | 20,288 | 9,189  | 5,145 |  |  | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>8m</b>                | 20,254                                     | 9,208  | 5,148 |      |     | 3,82    | <b>2,49</b>    | -0,9992 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 20,288                                     | 9,189  | 5,145 |      |     |         |                |         | <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851 | 9,389  | 5,474 |  |  | 3,21 | <b>2,38</b> | -0,9987 | 19,762 | 9,372  | 5,469 |  |  | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>11<sub>IAMc</sub></b> | 19,851                                     | 9,389  | 5,474 |      |     | 3,21    | <b>2,38</b>    | -0,9987 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 19,762                                     | 9,372  | 5,469 |      |     |         |                |         | <b>8b</b>                | 10,826 | 5,686  | 3,71  |  |  | 3,24 | <b>2,05</b> | -0,9989 | 10,786 | 5,687  | 3,71  |  |  | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>8b</b>                | 10,826                                     | 5,686  | 3,71  |      |     | 3,24    | <b>2,05</b>    | -0,9989 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 10,786                                     | 5,687  | 3,71  |      |     |         |                |         | <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659 | 11,946 | 6,482 |  |  | 4,18 | <b>2,64</b> | -0,9986 | 27,697 | 11,979 | 6,461 |  |  | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>11<sub>IAMd</sub></b> | 27,659                                     | 11,946 | 6,482 |      |     | 4,18    | <b>2,64</b>    | -0,9986 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
|                          | 27,697                                     | 11,979 | 6,461 |      |     |         |                |         | <b>8u</b>                | 21,621 | 9,373  | 5,19  |  |  | 4,21 | <b>2,57</b> | -0,9988 |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |
| <b>8u</b>                | 21,621                                     | 9,373  | 5,19  |      |     | 4,21    | <b>2,57</b>    | -0,9988 |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |                          |        |        |       |  |  |      |             |         |        |        |       |  |  |           |        |       |      |  |

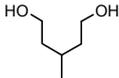
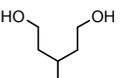
|                          |        |        |        |        |       |      |             |         |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|------|-------------|---------|
|                          | 21,622 | 9,408  | 5,179  |        |       |      |             |         |
| <b>11<sub>IAMe</sub></b> | 26,888 | 12,122 | 6,605  |        |       | 3,78 | <b>2,57</b> | -0,9991 |
|                          | 26,798 | 12,093 | 6,605  |        |       |      |             |         |
| <b>8<sub>IAMa</sub></b>  | 13,979 | 7,108  | 4,337  |        |       | 3,82 | <b>2,20</b> | -0,9994 |
|                          | 14,113 | 7,104  | 4,330  |        |       |      |             |         |
| <b>11<sub>IAMf</sub></b> |        |        | 11,679 | 6,719  | 4,53  |      |             |         |
|                          |        |        | 11,374 | 6,744  | 4,529 | 4,51 | <b>2,43</b> | -0,9988 |
| <b>8w</b>                | 33,293 | 13,995 | 7,397  |        |       | 4,35 | <b>2,76</b> | -0,9990 |
|                          | 33,15  | 13,952 | 7,275  |        |       |      |             |         |
| <b>11<sub>IAMg</sub></b> |        |        | 12,792 | 7,053  | 4,656 | 4,76 | <b>2,58</b> | -0,9989 |
|                          |        |        | 12,834 | 7,063  | 4,652 |      |             |         |
| <b>8<sub>IAMb</sub></b>  |        |        | 8,242  | 4,990  | 3,507 | 4,70 | <b>2,36</b> | -0,9997 |
|                          |        |        | 8,322  | 4,986  | 3,510 |      |             |         |
| <b>11i</b>               |        |        | 10,173 | 6,013  | 4,175 | 4,76 | <b>2,36</b> | -0,9991 |
|                          |        |        | 10,195 | 6,025  | 4,175 |      |             |         |
| <b>8<sub>IAMc</sub></b>  | 27,401 | 11,620 | 6,286  |        |       | 4,80 | <b>2,68</b> | -0,9988 |
|                          | 27,275 | 11,578 | 6,312  |        |       |      |             |         |
| <b>11k</b>               |        |        | 9,773  | 4,811  | 3,559 | 4,55 | <b>2,65</b> | -0,9890 |
|                          |        |        | 9,712  | 4,828  | 3,559 |      |             |         |
| <b>8<sub>IAMd</sub></b>  | 18,102 | 8,260  | 4,816  |        |       | 4,39 | <b>2,33</b> | -0,9990 |
|                          | 18,067 | 8,236  | 4,820  |        |       |      |             |         |
| <b>11e</b>               |        |        | 14,547 | 7,792  | 5,066 | 4,95 | <b>2,62</b> | -0,9988 |
|                          |        |        | 14,097 | 7,828  | 5,066 |      |             |         |
| <b>8<sub>IAMe</sub></b>  |        |        | 8,193  | 4,865  | 3,495 | 4,80 | <b>2,35</b> | -0,9994 |
|                          |        |        | 8,064  | 4,885  | 3,464 |      |             |         |
| <b>11<sub>IAMh</sub></b> |        |        | 35,663 | 15,940 | 8,737 | 5,96 | <b>3,36</b> | -0,9985 |
|                          |        |        | 36,099 | 16,004 | 8,738 |      |             |         |
| <b>8<sub>IAMf</sub></b>  |        |        | 19,617 | 9,338  | 5,487 | 5,81 | <b>3,07</b> | -0,9989 |
|                          |        |        | 19,586 | 9,341  | 5,487 |      |             |         |
| <b>11f</b>               |        |        | 19,692 | 9,878  | 6,065 | 5,16 | <b>2,90</b> | -0,9983 |
|                          |        |        | 19,830 | 9,865  | 6,056 |      |             |         |
| <b>11h</b>               |        |        | 26,701 | 12,394 | 6,925 | 5,93 | <b>3,47</b> | -0,9992 |
|                          |        |        | 26,551 | 12,375 | 6,903 |      |             |         |
| <b>8x</b>                |        |        | 14,682 | 7,520  | 4,565 | 5,77 | <b>3,16</b> | -0,9996 |
|                          |        |        | 14,676 | 7,439  | 4,561 |      |             |         |
| <b>11c</b>               | 12,322 | 6,424  | 12,322 |        |       | 2,79 | <b>2,33</b> | -0,9986 |
|                          | 12,285 | 6,432  | 12,285 |        |       |      |             |         |
| <b>8l</b>                | 5,832  | 3,665  | 2,814  |        |       | 2,63 | <b>1,88</b> | -0,9991 |
|                          | 5,814  | 3,693  | 2,802  |        |       |      |             |         |

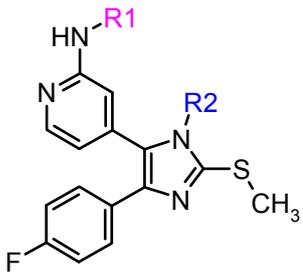
|                         |       |       |        |        |      |             |         |
|-------------------------|-------|-------|--------|--------|------|-------------|---------|
| <b>11d</b>              | 5,109 | 7,889 | 14,510 | 31,770 | 4,07 | <b>2,75</b> | -0,9977 |
|                         | 5,113 | 7,887 | 14,720 | 31,757 |      |             |         |
| <b>8<sub>IAMG</sub></b> | 4,922 | 8,314 | 17,354 | 17,136 | 3,91 | <b>2,59</b> | -0,9981 |
|                         | 4,932 | 8,281 | 17,136 |        |      |             |         |

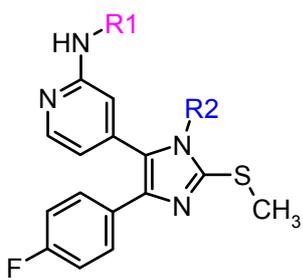
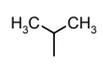
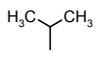
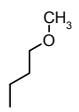
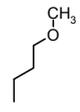
### 5.3 ÜBERSICHT ÜBER DIE PHYSIKOCHEMISCHEN PARAMETER

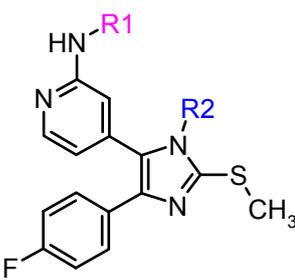
Um die Substanzen nach ihren physikochemischen Parametern beurteilen zu können, wurden ergänzend zu den  $c \log P$ - und  $\log k'_{IAM}$ -Werten das Molekulargewicht sowie die Anzahl der Wasserstoffbrückenakzeptoren (A) und Wasserstoffbrückendonoren (D) bestimmt. In Tabelle 5-4 sind diese Parameter aufgelistet.

*Tabelle 5-4: Übersicht über die berechneten physikochemischen Daten und die  $\log k'_{IAM}$ -Werte: Molekülmasse (M) in Dalton (Da), Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren (A), -donoren (D).*

| #          | R1  | R2  | M [Da] | A | D | $c \log P$ | $\log k'_{IAM}$ |
|------------|---|---|--------|---|---|------------|-----------------|
| <b>11b</b> |  | H   | 402,49 | 5 | 4 | 3,88       | 2,05            |
| <b>8k</b>  | COCH <sub>3</sub>   |  | 444,52 | 6 | 3 | 3,72       | 1,76            |
| <b>11a</b> |  | H   | 374,43 | 5 | 4 | 2,79       | 1,95            |
| <b>8i</b>  | COCH <sub>3</sub>   |  | 416,47 | 6 | 3 | 2,63       | 1,41            |
| <b>11g</b> |  | H   | 406,50 | 5 | 2 | 3,42       | 2,33            |
| <b>8t</b>  | COCH <sub>3</sub>   |  | 448,53 | 6 | 1 | 3,26       | 1,85            |

|  |   |   |         |   |   |         |                       |
|---|---|---|---------|---|---|---------|-----------------------|
| #   | R1  | R2  | M [Da]  | A | D | c log P | log k' <sub>IAM</sub> |
| 11 <sub>IAMa</sub>  |    | H   | 344,41  | 4 | 3 | 3,38    | 2,22                  |
| 8a  | COCH <sub>3</sub>   |    | 386,443 | 5 | 2 | 3,23    | 1,82                  |
| 11 <sub>IAMB</sub>  |    | H   | 384,47  | 4 | 2 | 4,77    | 2,71                  |
| 8m  | COCH <sub>3</sub>   |  | 426,51  | 5 | 1 | 4,62    | 2,49                  |
| 11 <sub>IAMc</sub>  |  | H   | 358,43  | 4 | 3 | 3,93    | 2,38                  |
| 8b  | COCH <sub>3</sub>   |  | 400,47  | 5 | 2 | 3,24    | 2,05                  |
| 11 <sub>IAMd</sub>  |  | H   | 398,50  | 4 | 3 | 4,68    | 2,64                  |
| 8u  | COCH <sub>3</sub>   |  | 440,534 | 5 | 2 | 4,52    | 2,57                  |
| 11 <sub>IAMe</sub>  |  | H   | 358,43  | 4 | 2 | 4,01    | 2,57                  |
| 8 <sub>IAMa</sub>   | COCH <sub>3</sub>   |  | 400,47  | 5 | 1 | 3,85    | 2,20                  |

|  |   |   |        |   |   |         |                       |
|---|---|---|--------|---|---|---------|-----------------------|
| #   | R1  | R2  | M [Da] | A | D | c log P | log k' <sub>IAM</sub> |
| <b>11<sub>IAMf</sub></b>  |    | H   | 340,42 | 3 | 2 | 4,51    | 2,43                  |
| <b>8w</b>   | COCH <sub>3</sub>   |    | 382,45 | 4 | 1 | 4,35    | 2,76                  |
| <b>11<sub>IAMg</sub></b>  |    | H   | 342,43 | 3 | 2 | 4,76    | 2,58                  |
| <b>8<sub>IAMB</sub></b>   | COCH <sub>3</sub>   |  | 384,47 | 4 | 1 | 4,70    | 2,36                  |
| <b>11i</b>  |  | H   | 328,41 | 3 | 2 | 4,42    | 2,36                  |
| <b>8<sub>IAMC</sub></b>   | COCH <sub>3</sub>   |  | 370,44 | 4 | 1 | 4,26    | 2,68                  |
| <b>11k</b>  |  | H   | 372,46 | 4 | 2 | 4,55    | 2,65                  |
| <b>8<sub>IAMd</sub></b>   | COCH <sub>3</sub>   |  | 414,50 | 5 | 1 | 4,39    | 2,33                  |
| <b>11e</b>  |  | H   | 342,43 | 3 | 2 | 4,95    | 2,62                  |
| <b>RN2737</b>   | COCH <sub>3</sub>   |  | 384,47 | 4 | 1 | 4,80    | 2,35                  |

|  |   |   |        |   |   |         |                       |
|---|---|---|--------|---|---|---------|-----------------------|
| #   | R1  | R2  | M [Da] | A | D | c log P | log k' <sub>IAM</sub> |
| <b>11<sub>IAMh</sub></b>  |    | H   | 382,50 | 3 | 2 | 5,96    | 3,36                  |
| <b>8<sub>IAMe</sub></b>   | COCH <sub>3</sub>   |    | 424,53 | 4 | 1 | 5,81    | 3,07                  |
| <b>11f</b>  |    | H   | 356,46 | 3 | 2 | 5,16    | 2,90                  |
| <b>11h</b>  |   | H   | 370,49 | 3 | 2 | 5,93    | 3,47                  |
| <b>8x</b>   | COCH <sub>3</sub>   |  | 412,52 | 4 | 1 | 5,77    | 3,16                  |
| <b>11c</b>  |  | H   | 374,43 | 5 | 4 | 2,79    | 2,33                  |
| <b>8l</b>   | COCH <sub>3</sub>   |  | 416,47 | 6 | 3 | 2,63    | 1,88                  |
| <b>11d</b>  |  | H   | 314,38 | 3 | 2 | 4,07    | 2,75                  |
| <b>8<sub>IAMf</sub></b>   | COCH <sub>3</sub>   |  | 356,42 | 4 | 1 | 3,91    | 2,59                  |

Arzneistoffkandidaten gelten als ungeeignet, wenn sie mehr als fünf Wasserstoffbrückendonoren, mehr als zehn Wasserstoffbrückenakzeptoren, ein Molekulargewicht über 700 Da oder stark lipophile Eigenschaften besitzen. Alle untersuchten Verbindungen entsprechen den Kriterien bezüglich der Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren sowie des Molekulargewichts.

Die experimentell und rechnerisch bestimmten Kapazitätsfaktoren nehmen stark unterschiedliche Werte an. Im folgenden Kapitel sollen diese Daten genauer diskutiert werden.

### 5.3.1 Diskussion der $c \log P$ und $\log k'_{IAM}$ -Daten

Der  $\log P$ -Wert einer Substanz wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Dazu gehören die Möglichkeit zur Ausbildung von Van-der-Waals-Wechselwirkungen, die Zahl der Wasserstoffbrückenakzeptoren und -Donoren, das Molekülvolumen und die kohäsive Energie. Da die untersuchten Verbindungen jeweils die gleiche Grundstruktur haben und sich nur durch ihre Substituenten und durch die Position der Substitution unterscheiden, sind die Einflüsse der unterschiedlichen Reste von besonderem Interesse. Prinzipiell gilt, dass aliphatische oder aromatische Reste die Lipophilie erhöhen. Hydrophile Substituenten, welche Wasserstoffbrückenakzeptoren und -Donoren darstellen und somit mit Wassermolekülen wechselwirken können, erhöhen die Hydrophilie. Dies ist gut zu erkennen, wenn man **11b** und **11h** vergleicht. Durch die fehlenden Hydroxygruppen steigt der  $c \log P$  von 3,88 auf 5,93 und der  $\log k'_{IAM}$ -Wert von 2,05 auf 3,47!

Da der Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient eine wichtige Standard- und Bezugsgröße ist, versucht man die Ergebnisse neuerer Methoden wie der IAM-Chromatographie mit ihm zu korrelieren. Dabei kann man entweder auf experimentell bestimmte Werte zurückgreifen oder computergestützte Methoden anwenden. In dieser Untersuchung werden die berechneten  $c \log P$ -Werte mit den experimentell erhaltenen  $\log k'_{IAM}$ -Werten korreliert. Ziel ist es abzuschätzen, ob eine Berechnung von  $c \log P$ -Werten in der Strukturklasse der Pyridinylimidazole für die Abschätzung der Phospholipophilie ausreicht.

#### 5.3.1.1 Korrelation von $c \log P$ und $\log k'_{IAM}$

Die IAM-Chromatographie wird oft mit anderen Lipophilieparametern wie  $c \log P$ ,  $\log P$  und  $\log K_w$  verglichen. Der Hauptunterschied liegt in der Anwesenheit einer Phospholipidoberfläche bei der IAM-Chromatographie. Aufgrund der Betain-Struktur des Cholins basiert das Verteilungsverhalten auf Lipophilie und elektrostatischen Wechselwirkungen, während das Verteilungsverhalten bei dem Oktanol-Wasser-Koeffizienten aufgrund des neutralen anisotropen *n*-Oktanols nur auf Lipophilie beruht. Dies ist die Ursache für die Überlegenheit der IAM-Chromatographie, den Membrantransport abzuschätzen<sup>[168]</sup>.

Betrachtet man die Gesamtheit der in Tabelle 5-4 vorgestellten tri- und tetrasubstituierten Imidazole bezüglich der Korrelation der  $\log k'_{IAM}$ -Werte mit den  $c \log P$ -Werten so

ist eine lineare Tendenz erkennbar (Abbildung 5-5). Es gibt zwei Möglichkeiten für eine lineare Korrelation. Zum einen ist eine Korrelation durch den Ursprung denkbar (blau), zum anderen eine Korrelation, bei der der Korrelationskoeffizient  $R$  maximal wird (lila). Der Korrelationskoeffizient  $R$  bzw. das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  stellen ein Maß für die Qualität einer Korrelation dar. Je näher die Werte an 1 sind desto besser ist die Korrelation. Werden  $\log P$  und  $\log k'_{IAM}$  beider Strukturklassen gemeinsam korreliert, ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß von 0,7706. Wird die Korrelationsgerade durch den Ursprung gelegt, so lässt die Qualität der Korrelation nach.

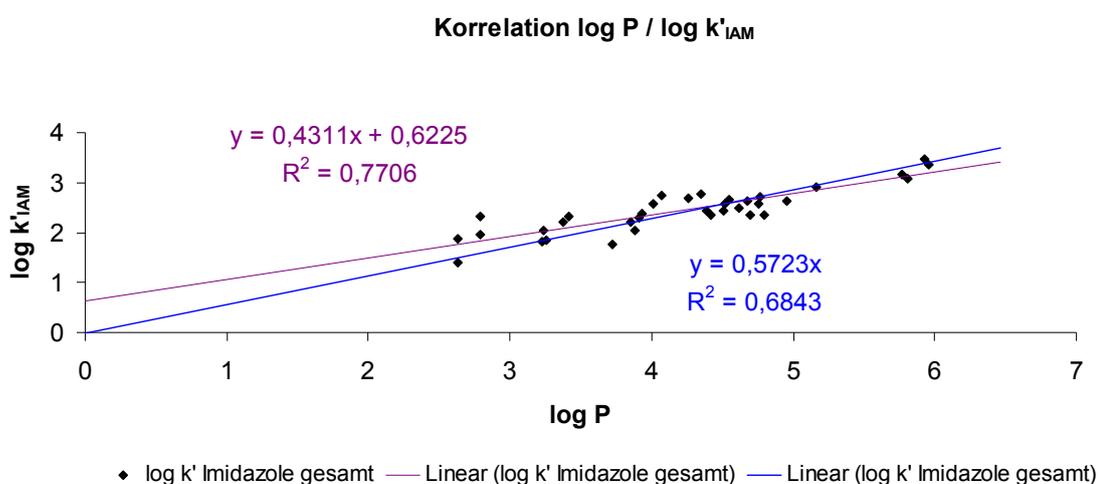


Abbildung 5-5: Korrelation  $\log P$  und  $\log k'_{IAM}$

Werden die Gruppen der trisubstituierten (**11**) und tetrasubstituierten (**8**) Imidazole getrennt voneinander betrachtet, so sind aufgrund der höheren Strukturähnlichkeit innerhalb einer Gruppe bessere Korrelationen zu erwarten.

### Trisubstituierte Imidazole (11)

Entgegen der Erwartungen lässt die Qualität der Korrelation zwischen  $\log P$  und  $\log k'_{IAM}$  nach, wenn die Gruppe der trisubstituierten Imidazole isoliert betrachtet wird (Abbildung 5-6).

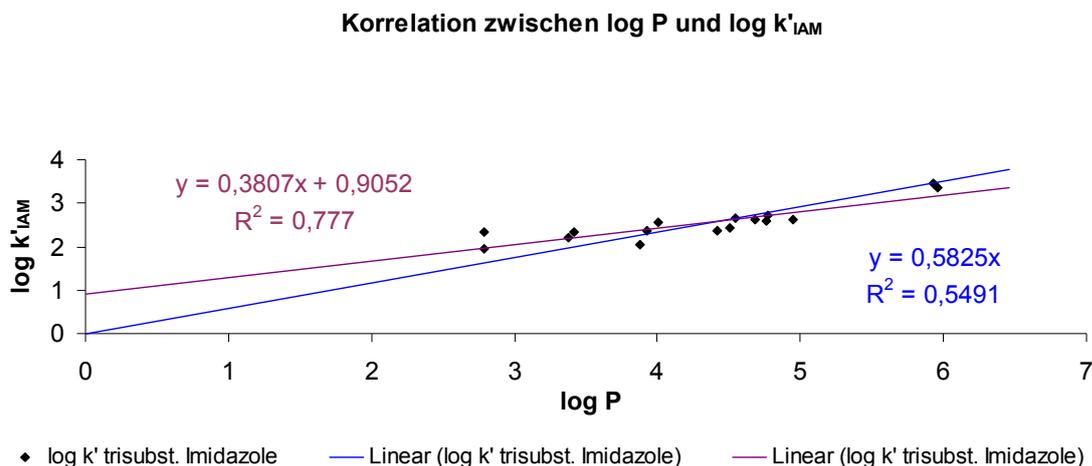


Abbildung 5-6: Trisubstituierte Imidazole: Korrelation  $\log P$  und  $\log k'_{IAM}$ .

Dies lässt sich dadurch erklären, dass in der Gruppe der trisubstituierten Pyridinylimidazole eine Tautomerie des Protons am Imidazolstickstoff möglich ist. Somit liegen hier jeweils zwei Imidazolgrundstrukturen vor (Abbildung 5-7).

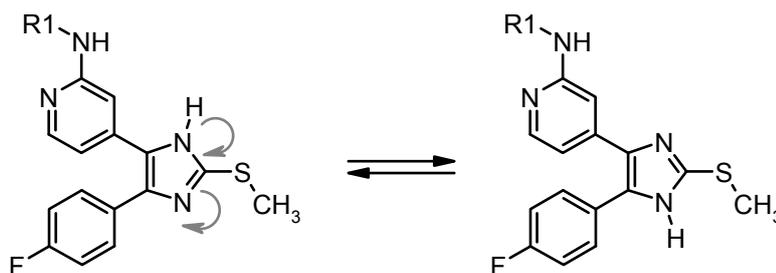


Abbildung 5-7: Tautomerie des Protons bei den trisubstituierten Imidazolen

An einem Tautomer ist das Proton am N-1 und am anderen Tautomer am N-3 gebunden. Welche von beiden vorliegt hängt von der Möglichkeit ab, das Proton zu stabilisieren. Durch die tautomeren Formen ist die Anzahl möglicher Wasserstoffbrücken erhöht und hydrophile Interaktionsmöglichkeiten werden dominanter. Dadurch werden die Substanzen zu ungeeigneten Substraten für den hauptsächlich lipophile Parameter beschreibenden  $\log P$ -Wert.

### Tetrasubstituierte Imidazole (8)

In der Gruppe der tetrasubstituierten Imidazole ist keine Tautomerie möglich, da das Proton regioselektiv durch einen Substituenten R2 ersetzt wurde. Dadurch ist die Strukturklasse in sich homogener. Man erhält eine lineare Korrelation mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,8236 bei einer Geradengleichung mit einem Ordinatenabschnitt von 0,4153. Bei der durch den Nullpunkt erzwungenen Korrelation verschlechtert sich das Bestimmtheitsmaß geringfügig auf 0,7856. Somit erhält man hier eine akzeptable Korrelation zwischen  $\log P$  und  $\log k'_{IAM}$ . Nach Bestimmung der Korrelationsgleichung ist die Abschätzung von  $\log k'_{IAM}$  aufgrund des  $\log P$  gerechtfertigt.

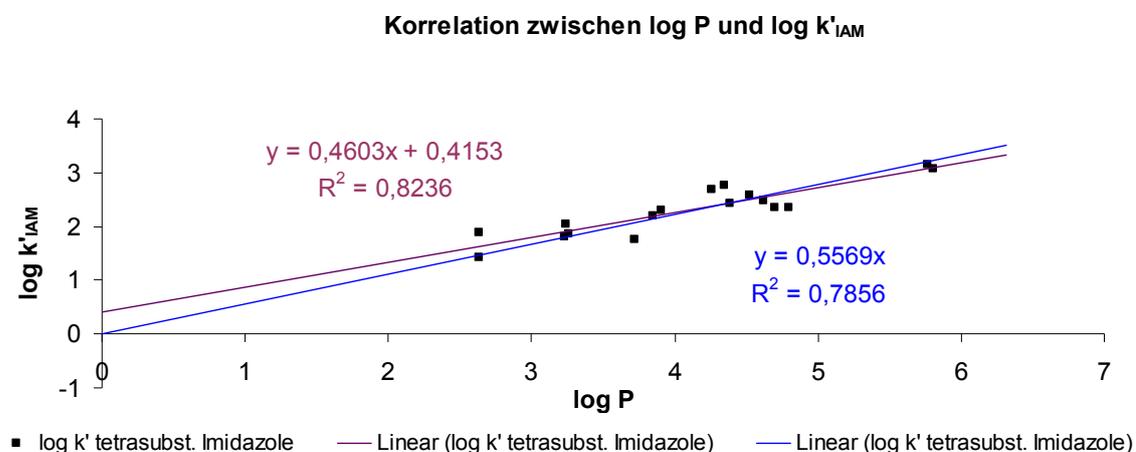


Abbildung 5-8: Tetrasubstituierte Imidazole: Korrelation zwischen  $\log P$  und  $\log k'_{IAM}$

### Vergleich der gemischten Paare

Vergleicht man die  $\log P$ -Werte innerhalb eines gemischten Paares (gleiche Substituenten an R1 oder R2) so unterscheiden sich die Werte kaum. Dies mag auf die inkrementelle Berechnungsweise zurückzuführen sein. Für die tetrasubstituierten Imidazole werden geringfügig kleinere  $\log P$ -Werte berechnet. Bei den experimentell bestimmten  $\log k'_{IAM}$ -Werten sind innerhalb eines Paares mit wenigen Ausnahmen die  $\log k'_{IAM}$ -Werte des tetrasubstituierten Imidazols deutlich kleiner als die des trisubstituierten Partners. Die Ursache der kleineren Werte sollte im Sauerstoff der Acetylfunktion zu suchen sein, die einen zusätzlichen Wasserstoffbrückenakzeptor darstellt und Polarität ins Molekül bringt. Ausnahmen stellen die Paare **11<sub>IAM</sub>f/8w** sowie **11i/8<sub>IAM</sub>c** dar. Diese Paare wurden aufgrund ihrer Retentionszeiten bei einem ACN-Gehalt von 30 % anschließend bei unterschiedlichen ACN-Konzentrationen vermessen. Die tetrasubstituierten Imidazole **11<sub>IAM</sub>f** und **11i** ( $t_R$  bei 30 % ACN < 8 min) wurden bei 30 %, 25 %

und 20 % ACN vermessen, die trisubstituierten Imidazole **8w** und **8IAMc** ( $t_R$  bei 30 % ACN > 10 min) bei 30 %, 35 % und 40 % ACN, um die Retentionszeiten und somit die Versuchsdauer zu verkürzen. Anscheinend sind die beiden Messreihen nicht absolut vergleichbar. Für eine Abschätzung der Phospholipophilie reicht die Vergleichbarkeit trotzdem aus.

Abbildung 5-9 gibt eine graphische Darstellung der  $\log k'_{IAM}$ -Daten der trisubstituierten Imidazole verglichen mit dem Mittelwert aller  $\log k'_{IAM}$ -Daten wieder, Abbildung 5-10 die entsprechende Graphik für die tetrasubstituierten Imidazole.

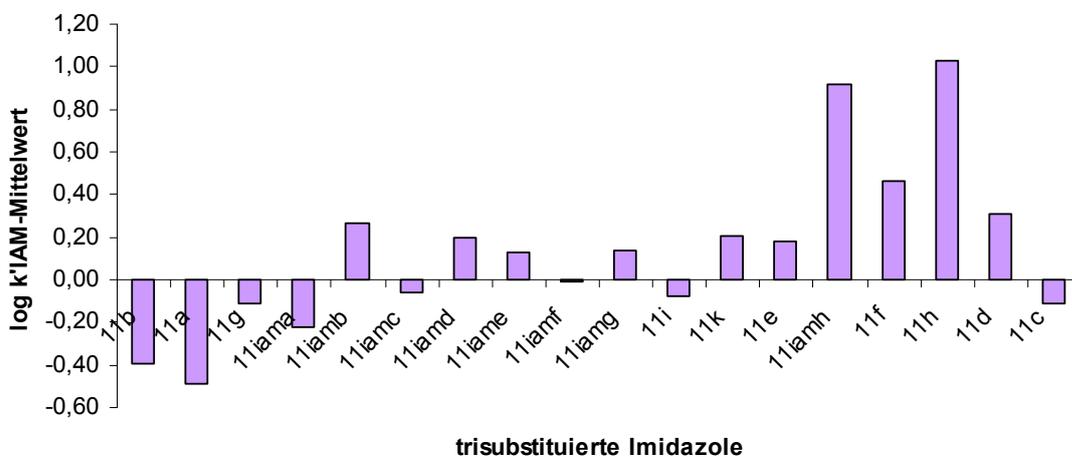


Abbildung 5-9: Verteilung der  $\log k'_{IAM}$ -Daten der trisubstituierten Imidazole um den Mittelwert.

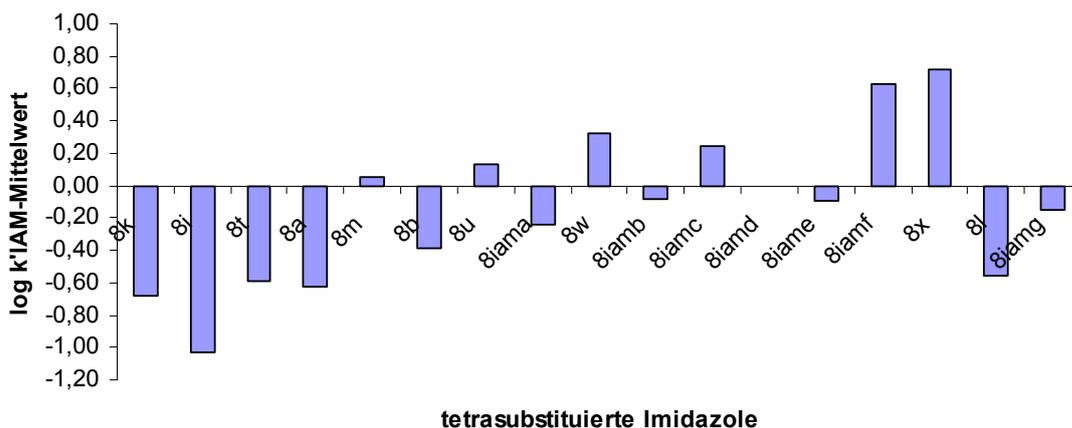


Abbildung 5-10: Verteilung der  $\log k'_{IAM}$ -Daten der tetrasubstituierten Imidazole um den Mittelwert.

Bei den trisubstituierten Imidazolen fallen besonders die Verbindungen **11<sub>IAM</sub>h** (Cyclohexyl-Substituent) und **11h** (Propan-2-yl-Substituent) durch ihre hohen  $\log k'_{IAM}$ -Werte auf. Sie können aufgrund ihrer lipophilen Substituenten keine weiteren starken Interaktionen mit der stationären Phase eingehen. In der Reihe der tetrasubstituierten Imidazole stellen die entsprechenden Partner **8<sub>IAM</sub>f** und **8x** ebenfalls Ausreißer dar. **11a** und **11b** sowie **8k** und **8i**, jeweils mit Diol-Substituenten versehen, führen zu erhöhter Hydrophilie und somit zu den niedrigsten  $\log k'_{IAM}$ -Daten.

## 5.4 FAZIT

Mit der Fragestellung, wie sich  $\log k'_{IAM}$ -Werte mit anderen Lipophiliemaßen korrelieren lassen, haben sich schon mehrere Arbeitsgruppen beschäftigt<sup>[168;179]</sup>. Die Autoren weisen dabei darauf hin, dass durch  $\log^{\circ}k'_{IAM}$  und  $c \log P$  bzw.  $\log P$  unterschiedliche Datensätze generiert werden. Eine Korrelation funktioniert nur bei Substanzen aus einer Substanzklasse gut. Insbesondere bei geladenen Substanzen treten Schwierigkeiten auf.

Zu vergleichbaren Ergebnissen ist auch diese Untersuchung gelangt. In dieser Arbeit wurden  $\log k'_{IAM}$  und  $c \log P$  für Imidazole mit unterschiedlichen Substitutionmustern bestimmt, die sich in zwei Strukturklassen einordnen lassen. Die Grundstrukturen der beiden Klassen stimmen überein (vicinale Pyridinylsulfanylimidazole). Lediglich die Position der Substituenten unterscheidet sich.

Die Substanzgruppe der trisubstituierten Imidazole zeigt aufgrund eines tautomerisierbaren Protons eine schlechtere Korrelation zwischen  $c \log P$  und  $\log k'_{IAM}$ . Dieses wird bei der inkrementellen Berechnung der  $c \log P$ -Werte nicht berücksichtigt, spielt aber bei der experimentellen Bestimmung der  $\log k'_{IAM}$ -Werte eine Rolle. Daher werden  $c \log P$  und  $\log k'_{IAM}$  in dieser Gruppe schlechter vergleichbar.

Die Substanzgruppe der tetrasubstituierten Imidazole ist eine recht homogene Gruppe, die sich nur durch einen variierten Rest unterscheidet, der einen erheblichen Einfluss auf die Hydrophilie oder Lipophilie hat. Insgesamt zeigt diese Gruppe eine gute Korrelation mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,8236.

Prinzipiell ist es für die Gruppe der Pyridinylsulfanylimidazole möglich, aufgrund der  $c \log P$ -Werte auf die  $\log k'_{IAM}$ -Werte zu schließen. Allerdings sind Korrelationen zwischen berechneten Werten und experimentell bestimmten Werten oder zwischen zwei experimentellen Systemen mit Vorsicht zu betrachten und müssen für jede Strukturklasse neu evaluiert werden.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

### 6.1 CHEMIE

Der synthesechemische Schwerpunkt dieser Arbeit bestand in der Darstellung von 1,2,4,5-**tetra**substituierten Pyridinylsulfanylimidazolen als Hemmstoffe der p38 $\alpha$  MAP Kinase. Diese lassen sich unterteilen in

- *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide,
- {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-alkyl-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine und
- neuartige *N*-[4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-acylamide.

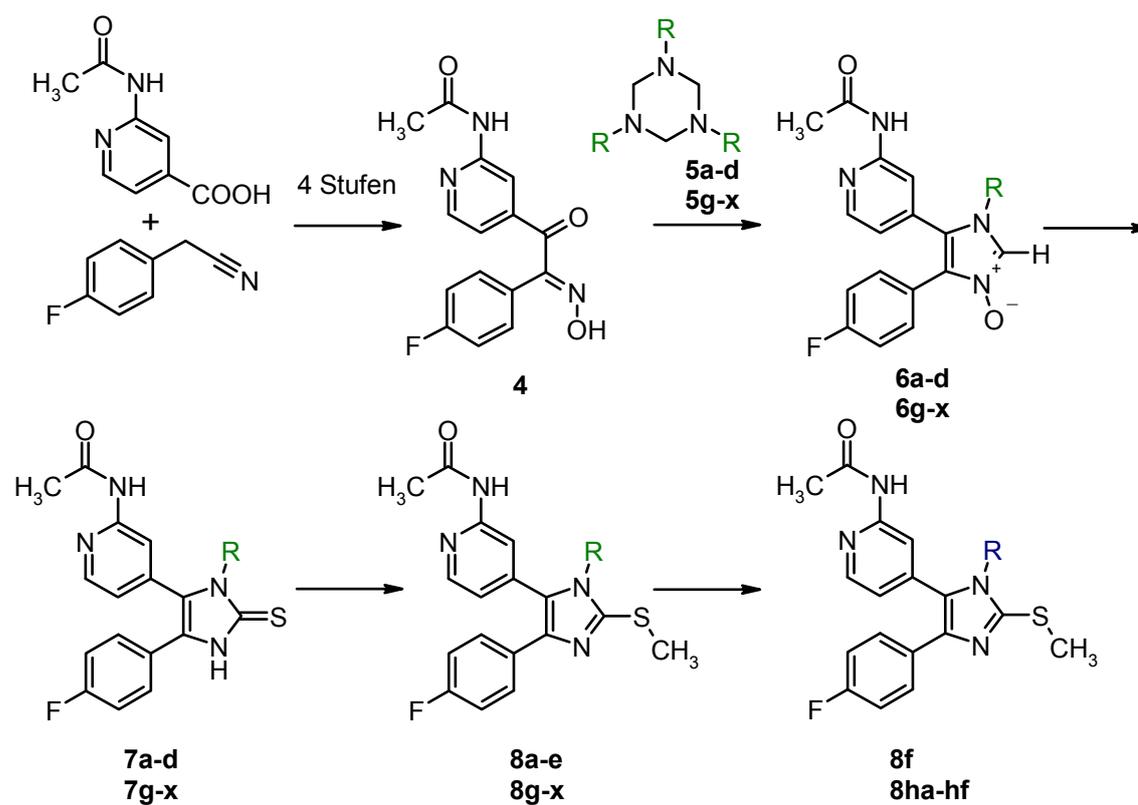
Des Weiteren wurden

- 2,4,5-**tris**substituierte Pyridinylimidazole aus der Gruppe der {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine sowie deren Sulfoxid-Metabolite,
- acylierte Aminopyrazole,
- acylierte Aminoisoxazole und
- Pamapimod sowie sein Monocarbonsäuremetabolit

synthetisiert.

### ***N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazo 1-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide**

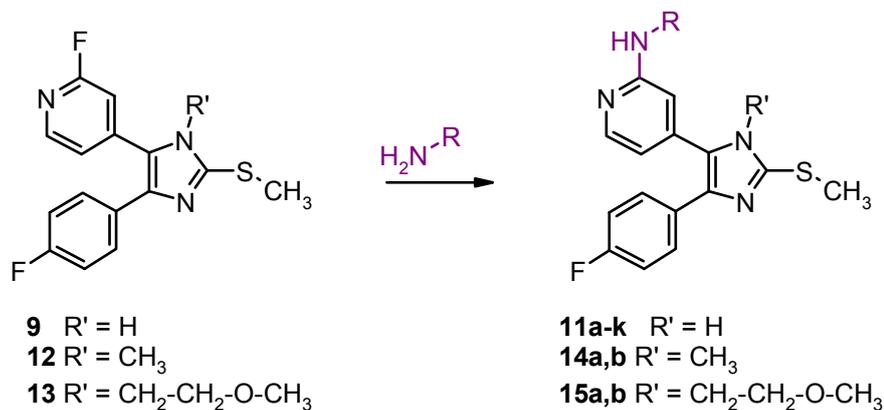
Die Synthese der *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide erfolgte auf dem in Schema 6-1 dargestellten Syntheseweg. Für manche Testsubstanzen wurden die Alkylreste an der Imidazol N-3 Position anschließend modifiziert: Alkohole wurden über nucleophile Substitutionsreaktionen durch Halogenide ersetzt und Carbonsäureester gespalten.



Schema 6-1: Übersicht über die Synthesewege zur Darstellung der *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide

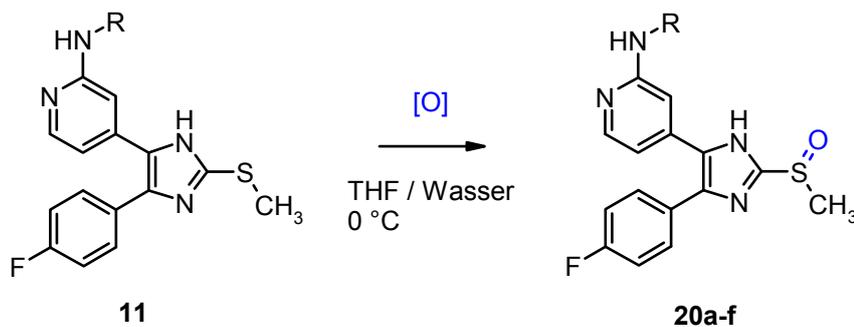
### {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H / alkyl-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine

Die Darstellung der {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine erfolgte ausgehend von **9** durch nucleophile aromatische Substitution.



Schema 6-2: Syntheschema zur Darstellung der {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine und der {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-alkyl-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine

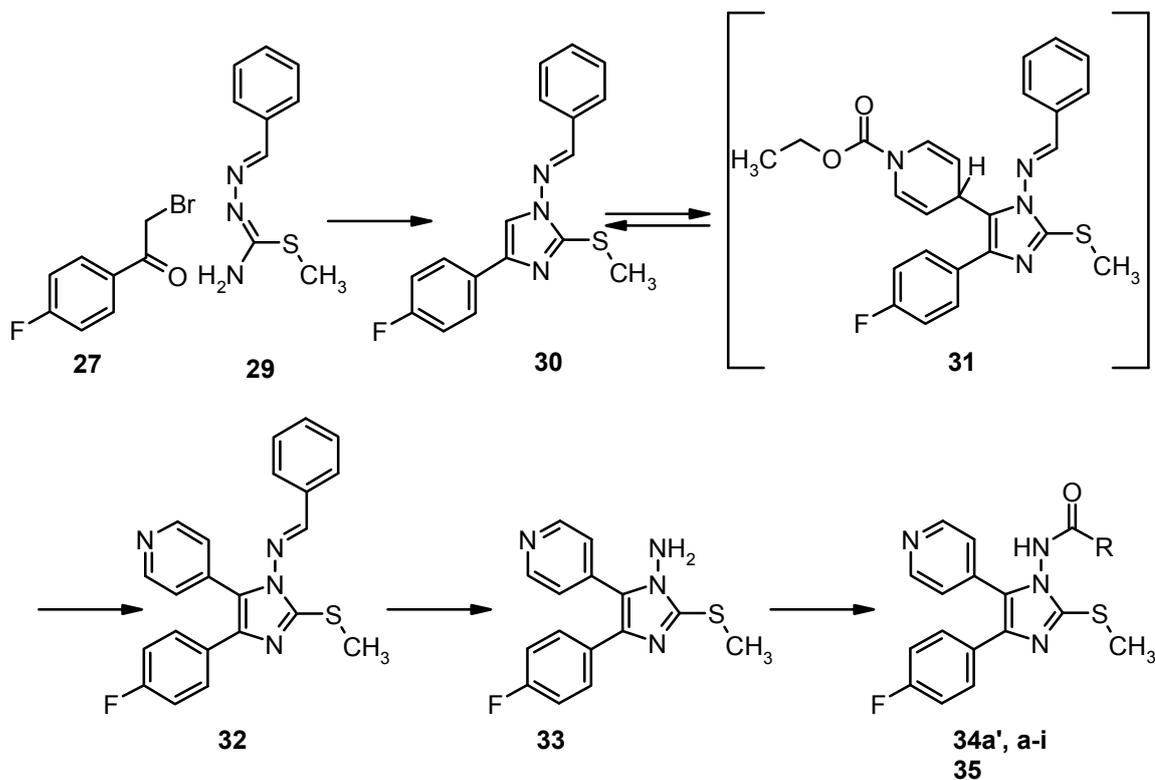
Durch Sulfoxidation wurden von den potentesten Testsubstanzen aktive Metaboliten synthetisiert.



Schema 6-3: Sulfoxidation

***N*-[4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-acylamide**

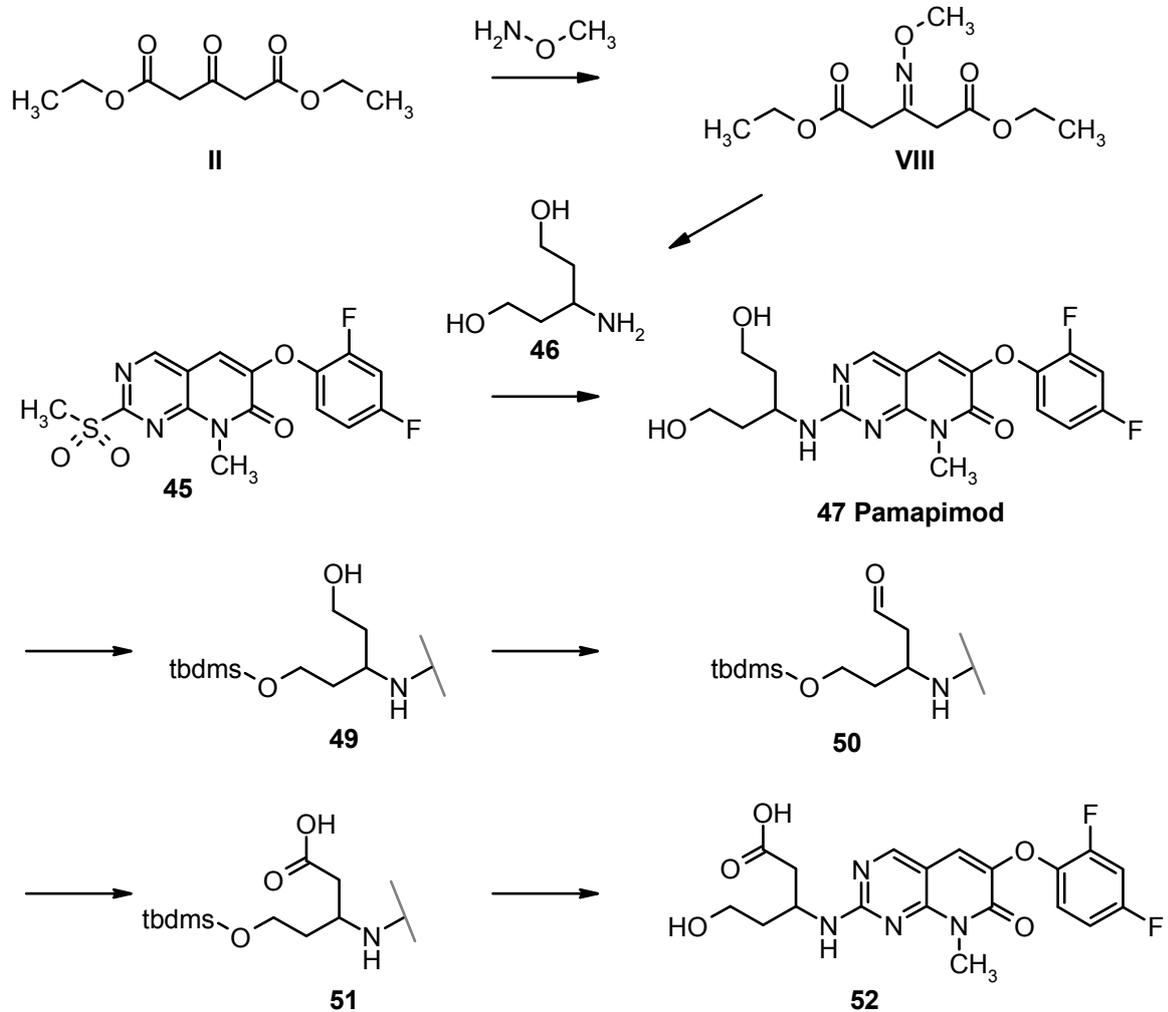
Zur Darstellung der *N*-[4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-acylamide wurde folgende Synthesesequenz beschrieben:



Schema 6-4: Synthesesequenz zur Darstellung der *N*-Aminoimidazole

### Pamapimod und sein Monocarbonsäuremetabolit

Die Synthese von Pamapimod und seinem Metaboliten erfolgte nach dem folgenden Schema:



Schema 6-5: Syntheschema zur Darstellung von 3-Aminopentan-1,5-diol, Pamapimod und seinem Monocarbonsäuremetaboliten

## 6.2 BIOLOGISCHE ERGEBNISSE

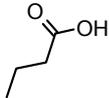
Die in dieser Arbeit synthetisierten Pyridinylsulfanylimidazole wurden routinemäßig in einem *in-vitro* Assay auf ihre Hemmwirkung gegenüber der p38 $\alpha$  untersucht. Potente Inhibitoren wurden anschließend auf ihr Hemmpotential der Freisetzung von TNF- $\alpha$  aus LPS-stimuliertem humanem Vollblut untersucht. Einige Testverbindungen wurden zusätzlich auf ihre Hemmaktivität gegenüber der JNK3 sowie bei Proqinase<sup>[160]</sup> auf 16 weitere Kinasen (AKT1, ARK5, Aurora-B, AXL, B-RAF VE, CK2-alpha1, FAK, IGF1-R, INS-R, MET, PLK1, PRK1, SAK, SRC, TRK-B und VEGFR-2 getestet). Alle zeigten bei einer Konzentration von 1  $\mu$ M Hemmwerte unter 25 %.

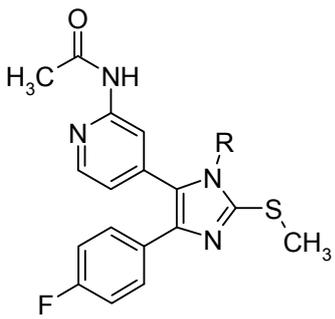
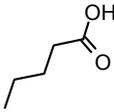
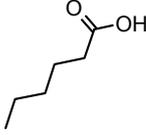
### 1,2,4,5-Tetrasubstituierte Pyridinylsulfanylimidazole

Die erhaltenen biologischen Daten lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

- Durch die Alkylsubstituenten am Imidazol-N-3 sinkt die Hemmaktivität der tetrasubstituierten gegenüber der trisubstituierten Pyridinylsulfanylimidazole.
  - Carbonsäuren und Carbonsäurederivate (Ester, Amide) als Imidazol-N-Substituenten beeinflussen die Hemmaktivität gegenüber der p38 $\alpha$  negativ. Carbonsäuren induzieren eine gewisse JNK3-Selektivität.

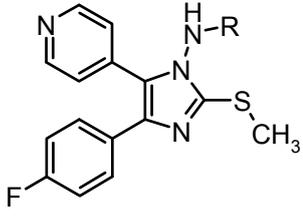
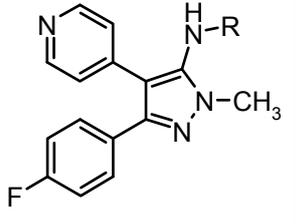
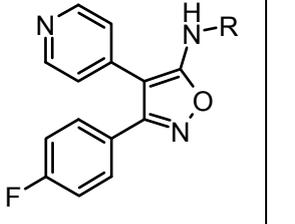
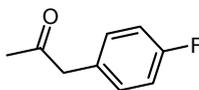
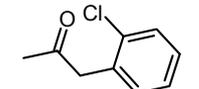
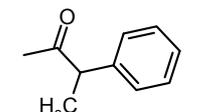
Tabelle 6-1: JNK3-selektive Pyridinylsulfanylimidazole

| #  | R   | p38 $\alpha$                     |       | JNK3                             |              |
|----|---|----------------------------------|-------|----------------------------------|--------------|
|    |   | IC <sub>50</sub> ±SEM [ $\mu$ M] | BQ    | IC <sub>50</sub> ±SEM [ $\mu$ M] | BQ           |
| 8f |  | 2,260±0,875<br>(n=6)             | 0,015 | 0,405±0,037                      | <b>0,316</b> |

|  |  |                            |       |                            |              |
|---|--|----------------------------|-------|----------------------------|--------------|
| #   | R  | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ    | IC <sub>50</sub> ±SEM [μM] | BQ           |
|   |  | p38α                       |       | JNK3                       |              |
| 8g  |   | 1,615±0,283                | 0,028 | 0,163±0,037                | <b>0,784</b> |
| 8h  |  | 0,767±0,171                | 0,058 | 0,403±0,037                | <b>0,317</b> |

- Verzweigte polare und unpolare Substituenten wie cyclische Alkohole, verzweigte Dirole (als Ribose-Imitatoren) und Methylsulfinyethyl sowie verzweigte Alkyle führen zu keiner verbesserten Hemmaktivität. Es ist ein Trend zu erkennen, dass kleinere Substituenten eine bessere Hemmaktivität aufweisen.
- Halogenierte Alkylreste (F, Cl, Br, I) führen mit steigender Fähigkeit, als gute Abgangsgruppe zu fungieren (F<Cl<Br<I), zu einer gesteigerten Hemmaktivität im p38α Assay. Dadurch werden IC<sub>50</sub>-Werte im niedrigen zweistellig nanomolaren Bereich erhalten. Diese binden vermutlich irreversibel an die Kinase.
- Durch N-Aminosubstitution gelingt es, Inhibitoren im zweistellig nanomolaren Bereich zu erhalten. Ein besonders gutes Hemmpotential weisen N-Aminoimidazole mit sterisch fixierten Phenyllessigsäuresubstituenten auf ((2-Chlor-)Phenyllessigsäure und 2-Phenyl-propionsäure) (Tabelle 6-2).
- Austausch des Aminoimidazols durch Pyrazol steigert das Hemmpotential geringfügig, Austausch durch Isoxazol führt zu etwas geringerem Hemmpotential (Tabelle 6-2).

Tabelle 6-2: N-Aminoimidazole im Vergleich zu den Pyrazol- und Isoxazolreferenzsubstanzen

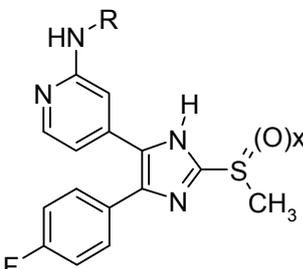
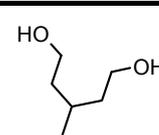
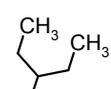
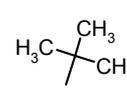
|   |  |  |  |  |
|---|---|--|---|--|
|   | IC <sub>50</sub> ±<br>SEM<br>[μM]      BQ   | IC <sub>50</sub> ±<br>SEM<br>[μM]      BQ  | IC <sub>50</sub> ±<br>SEM<br>[μM]      BQ   |  |
|   | #   | #  | #   |  |
|   | p38α  |  | p38α  |  |
|    | <b>34e</b> 0,224±<br>0,027      0,192   | <b>40a</b> 0,038±<br>0,010 <b>0,757</b>  | <b>44a</b> 0,113±<br>0,019      0,417   |  |
|    | <b>34f</b> 0,058±<br>0,004 <b>0,520</b>   | <b>40b</b> 0,071±<br>0,062 <b>0,681</b>  |   |  |
|  | <b>34g</b> 0,095±<br>0,010 <b>0,494</b>   |  | <b>44b</b> 0,107±<br>0,007      0,319   |  |

### 2,4,5-Trisubstituierte Pyridinylsulfanylimidazole

Die erhaltenen biologischen Daten lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

- Eine Substitution an Pyridin-C-2 Position mit lipophilen verzweigten und unverzweigten Alkylresten sowie polaren Diolen führt zu sehr potenten p38α MAP Kinase Inhibitoren sowohl am isolierten Enzym als auch im Vollblut-Assay.
- Es wurden sehr potente Sulfoxide der besten Pyridinylsulfanylimidazole synthetisiert. Allerdings lässt die Aktivität des Sulfoxids von **11b** im Vollblutassay stark nach.

Tabelle 6-3: Auswahl einiger biologisch besonders potenter 2,4,5-trisubstituierter Pyridinylsulfanylimidazole und deren Sulfoxide

|  |   |   |                       |                       |     |   |                       |                       |       |
|---|---|---|-----------------------|-----------------------|-----|---|-----------------------|-----------------------|-------|
| #   | R   | x | IC <sub>50</sub> ±SEM | IC <sub>50</sub> ±SEM | #   | x | IC <sub>50</sub> ±SEM | IC <sub>50</sub> ±SEM |       |
|   |   |   | [μM]                  | [μM]                  |     |   | [μM]                  | [μM]                  |       |
|   |   |   | p38α                  | TNF-α                 |     |   |                       | p38α                  | TNF-α |
| 11b   |    | 0 | 0,013±0,002           | 0,294                 | 20b | 1 | 0,009±0,001           | 3,923                 |       |
| 11d   |  | 0 | 0,013±0,000           | 0,130                 | 20c | 1 | 0,012±0,001           | -                     |       |
| 11f   |  | 0 | 0,022±0,001           | 1,107                 | -   |   |                       |                       |       |
| 11g   |  | 0 | 0,031±0,006           | 0,359                 | 20d | 1 | 0,033±0,006           | -                     |       |
| 11h   |  | 0 | 0,013±0,002           | 0,390                 | -   |   |                       |                       |       |

### 6.3

## 6.4 PHYSIKOCHEMISCHE ERGEBNISSE

Eine Auswahl unterschiedlich substituierter Pyridinylsulfanylimidazole wurde mittels IAM-Chromatographie auf ihre Phospholipophilie untersucht und die entsprechenden  $\log k'_{IAM}$ -Werte bestimmt. Diese erlauben es, abzuschätzen, in welchem Maß ein Arzneistoffkandidat mit Phospholipiden wechselwirkt und wie gut er zur Permeation durch eine Zellmembran befähigt ist.  $\log P$  bzw.  $c \log P$  und  $\log k'_{IAM}$  werden gerne korreliert. Für die Substanzgruppe der trisubstituierten Imidazole ergibt sich aufgrund eines tautomerisierbaren Protons eine schlechtere Korrelation. Die Substanzgruppe der tetra-substituierten Imidazole dagegen ist eine recht homogene Gruppe, die sich nur durch den Imidazol-*N*-Substituenten unterscheidet. Dieser hat einen erheblichen Einfluss auf die Hydrophilie oder Lipophilie. Insgesamt ergibt sich für diese Gruppe eine gute Korrelation mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,8236.

Prinzipiell ist es für die Gruppe der Pyridinylsulfanylimidazole möglich, aufgrund der  $c \log P$ -Werte auf die  $\log k'_{IAM}$ -Werte zu schließen. Allerdings sind Korrelationen zwischen berechneten Werten und experimentell bestimmten Werten oder zwischen zwei experimentellen Systemen mit Vorsicht zu betrachten und müssen für jede Strukturklasse neu evaluiert werden.

## 7 EXPERIMENTELLER TEIL

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Feinchemikalien wurden von ABCR, Acros, Merck, Aldrich Chemie, Chempur, Fluka und CHESS Chem bezogen. Sofern nicht explizit erwähnt wurden sie ohne vorherige Aufreinigung verwendet. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre mit absolutierten Lösungsmittel durchgeführt. Die Apparaturen wurden zuvor ausgeheizt, mit Schutzgas gespült, feste Reagenzien im Gegenstrom hinzugefügt, flüssige über eine Spritze durch ein Septum hinzugetropft.

Die Benennung der Substanzen erfolgt nicht immer streng nach IUPAC, soll aber der besseren Erkennung des Substitutionsmusters dienen.

### 7.1 MATERIAL, GERÄTE UND METHODEN

Die chromatographische Reinigung und analytische Charakterisierung der synthetisierten Substanzen wurden unter Verwendung der folgenden Materialien, Geräten und Methoden durchgeführt.

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Säulenchromatographie      | LaFlash, VWR<br>PharmPrep® Kieselgel 60 mit Korngröße 25-60 µm, MERCK                 |
| Dünnschichtchromatographie | Kieselgel 60 F <sub>254</sub> Fertigfolien, MERCK                                     |
| HPLC                       | Hewlett Packard 1090 Series II<br>DAD Detector  |
| Schmelzpunkte              | Büchi Melting Point B-545 (thermodyn. Korrektur)                                      |
| NMR-Spektroskopie          | Bruker Advance 200, 200 MHz für <sup>1</sup> H-NMR und 50 MHz für <sup>13</sup> C-NMR |

|                     |  |
|---------------------|--|
| IR-Spektroskopie    | Perkin Elmer Spektrum One (ATR Technik)  |
| GC / MS             | Hewlett Packard HP 6890 Series GC-System<br>Hewlett Packard HP 5973 Mass Selective Detector  |
| HPLC / MS           | MAT Spectra System, Thermo Finnigan<br>LCQduo Ion Trap MS System, Thermo Finnigan  |
| Massenspektrometrie | EI / FAB: TSQ70 Massenspektrometer, Thermo Finnigan<br>HRMS (EI-Modus): Sektorfeld-Massenspektrometer der Firma Finnigan MAT, Bremen |

Als interner Standard in der NMR-Spektroskopie diente das Restsignal der undeuterten Lösungsmittel (Dimethylsulfoxid 2.49 oder 39.5 ppm, Methanol 3.31 oder 39.2 ppm, Chloroform 7.25 oder 7.70 ppm, Aceton 2.04 und 29.8 ppm).

Die Angaben der Ausbeute bei den Synthesen sind als Prozent (%) der Theorie zu verstehen.

Dünnschichtchromatogramme wurden mittels einer UV-Lampe bei  $\lambda=254$  und  $\lambda=366$  nm detektiert.

### 7.1.1 HPLC-Methoden

|               |   |
|---------------|---|
| Fließmittel 1 | Methanol, HPLC Qualität   |
| Fließmittel 2 | 0,01 KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -Puffer pH 2,3 (eingestellt mit verd. Phosphorsäure) |
| Fließmittel 3 | 0,015 M HCOONH <sub>4</sub> -Puffer pH 3,5  |
| Fließmittel 4 | Wasser / Acetonitril, HPLC Qualität / Ameisensäure – 90/10/0,1                            |
| Fließmittel 5 | Acetonitril + 0,1 % Ameisensäure  |

#### HPLC-Methode A

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Säule</b>             | Thermo Betasil C8 (150 mm x 4,6 mm i.D., dp = 5 µm) |
| <b>Ofentemperatur</b>    | 35 °C   |
| <b>Injektionsvolumen</b> | 5 µL  |
| <b>Detektor</b>          | DAD   |

| Zeit (min) | Fluss (mL / min) | Fließmittel 1 (%) | Fließmittel 2 (%) |
|------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 0          | 1,5              | 40                | 60                |
| 8,00       | 1,5              | 85                | 15                |
| 13,00      | 1,5              | 85                | 15                |
| 14,00      | 1,5              | 40                | 60                |
| 16,00      | 1,5              | 40                | 60                |

### HPLC-Methode B

**Säule** ZORBAX EclipseXDB-C8 (150 mm x 4,6 mm i.D., dp = 5 µm)

**Ofentemperatur** 35 °C

**Injektionsvolumen** 5 µL

**Detektor** DAD

| Zeit (min) | Fluss (mL / min) | Fließmittel 1 (%) | Fließmittel 2 (%) |
|------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 0          | 1,5              | 40                | 60                |
| 8,00       | 1,5              | 85                | 15                |
| 13,00      | 1,5              | 85                | 15                |
| 14,00      | 1,5              | 40                | 60                |
| 16,00      | 1,5              | 40                | 60                |

### HPLC-Methode C

Die HPLC-Methode C wird zur Reaktionskontrolle bei Sulfoxidationen verwendet, da sie Sulfoxide und Sulfone besser autrennt als Methode A und Methode B.

**Säule** Supelco Ascentis RP Amide C18 (150 mm x 4,6 mm i.D., dp = 3 µm)

**Ofentemperatur** Raumtemperatur (25-27 °C)

**Injektionsvolumen** 5 µL

**Detektor** DAD

| Zeit (min) | Fluss (mL / min) | Fließmittel 1 (%) | Fließmittel 3 (%) |
|------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 0,00       | 1,0              | 40                | 60                |

| <b>Zeit (min)</b> | <b>Fluss (mL / min)</b> | <b>Fließmittel 1 (%)</b> | <b>Fließmittel 3 (%)</b> |
|-------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 12,00             | 1,0                     | 60                       | 40                       |
| 15,00             | 1,0                     | 90                       | 10                       |
| 20,00             | 1,0                     | 90                       | 10                       |
| 21,00             | 1,0                     | 40                       | 60                       |
| 22,00             | 1,0                     | 40                       | 60                       |

#### **HPLC-Methode D (IAM Chromatographie-Methode)**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Säule</b>               | S12-300-IAM.PC.DD2 (150 x 4,6 mm) (Regis Cat # 774014, Ser # 1000148), Regis Technologies       |
| <b>Ofentemperatur</b>      | Raumtemperatur (24-27 °C)   |
| <b>Injektionsvolumen</b>   | 10 µL (A < 50 mAU)  |
| <b>Probenkonzentration</b> | ca. 100 µg / mL in Methanol oder Acetonitril  |
| <b>Detektor</b>            | HP1090 DAD bei 210 nm   |
| <b>Fließmittel 1</b>       | Acetonitril, HPLC Qualität  |
| <b>Fließmittel 2</b>       | 0,1 M NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> / 0,9%iger NaCl-Puffer, pH 7 (eingestellt mit NaOH 15 %) |
| <b>Fluss (mL / min)</b>    | 1,0   |

#### **7.1.2 HPLC-MS-Methoden**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>HPLC</b>              | <b>MAT Spectra System, Thermo Finnigan</b>  |
| <b>Detektor</b>          | LCQduo Ion Trap MS System, Thermo Finnigan<br><br>Detektionsbereich 50,00 bis 1000,00 Dalton mit positivem (+ ESI Full ms) oder negativem (-ESI full ms) Ionen-Polarisation-Modus |
| <b>Ionisation</b>        | Elektronenspray-Ionisation (ESI), Kapillartemperatur 250 °C, Sprühspannung 4,5 kV   |
| <b>Säule</b>             | Grom-Sil 120ODS-5 ST 3 µm (150 mm x 2 mm i.D., dp = 3 µm)   |
| <b>Ofentemperatur</b>    | nicht beheizt   |
| <b>Injektionsvolumen</b> | 20 µL   |

**Fließmittel 1** Wasser/ Acetonitril/ Ameisensäure – 90/10/0,1

**Fließmittel 2** Acetonitril + 0,1 % Ameisensäure

#### HPLC-MS-Methode A

| Zeit (min) | Fluss (mL / min) | Fließmittel 1 (%) | Fließmittel 2 (%) |
|------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 0,00       | 0,20             | 100               | 0                 |
| 3,00       | 0,20             | 100               | 0                 |
| 25,00      | 0,20             | 5                 | 95                |
| 30,00      | 0,20             | 5                 | 95                |
| 30,10      | 0,20             | 100               | 0                 |
| 35,00      | 0,20             | 100               | 0                 |

#### HPLC-MS-Methode B

|       |      |     |    |
|-------|------|-----|----|
| 0,00  | 0,20 | 100 | 0  |
| 4,00  | 0,20 | 5   | 95 |
| 15,00 | 0,20 | 5   | 95 |
| 16,00 | 0,20 | 100 | 0  |
| 20,00 | 0,20 | 100 | 0  |

Die Massenspektren sind ausgedrückt als Masse-zu-Ladungs-Verhältnis (m/z) und die relativen Intensitäten sind bezogen auf den Basispeak (100 %).

### 7.1.3 GC-MS-Methoden

|                   |   |                           |              |                    |
|-------------------|---|---------------------------|--------------|--------------------|
| <b>Säule</b>      | Zebron ZB-5-ms – Kapillarsäule, 30 m, PHENOMENEX, 5% Polysilylen/ 95% Polydimethylsiloxan |                           |              |                    |
| <b>Detektor</b>   | Hewlett Packard HP 5973 Mass Selective Detector   |                           |              |                    |
| <b>Trägergas</b>  | Helium  |                           |              |                    |
| <b>GC-Methode</b> | <b>Temperaturprogramm</b>   | <b>Einlass-temperatur</b> | <b>Druck</b> | <b>Heliumfluss</b> |

|   |  |        |           |           |
|---|--|--------|-----------|-----------|
| A | 80 °C (3 min); 15 °C/min → 150 °C (4 min) 35 °C/min → 200 °C (4 min )                                | 250 °C | 0,805 bar | 54 mL/min |
| B | 100 °C (1 min) 15 °C/min → 150 °C (5 min) 25 °C/min → 240 °C (8 min)                                 | 250 °C | 0,891 bar | 54 mL/min |
| C | 100 °C (2 min); 25 °C/min → 190 °C (2 min); 25 °C/min → 250 °C (2.0 min); 25 °C/min → 290 °C (2 min) | 250 °C | 0,891 bar | 54 mL/min |

#### 7.1.4 EI / FAB / HRMS

TSQ70 Massenspektrometer, Thermo Finnigan

|                  |                        |  |  |
|------------------|------------------------|--|--|
| <b>EI-Modus</b>  | Ionenquellentemperatur | 200 °C                                       |  |
|                  | Verdampfungstemperatur | 30-300 °C                                    |  |
|                  | Ionisierungsenergie    | 70 eV  |  |
| <b>FAB-Modus</b> | Ionenquellentemperatur | 200 °C                                       |  |
|                  | Ionisierungsmedium     | Xenon-Atome                                  |  |
|                  | Matrix                 | 3-Nitrobenzylalkohol<br>(Protonierungsmittel | oder Glycerin<br>p-Toluolsulfon-<br>säure) |

Sektorfeld-Massenspektrometer der Firma Finnigan MAT, Bremen

|                           |                         |           |
|---------------------------|-------------------------|-----------|
| <b>HRMS</b><br>(EI-Modus) | Ionenquellentemperatur  | 200 °C    |
|                           | Beschleunigungsspannung | 4,7 kV    |
|                           | Verdampfungstemperatur  | 30-300 °C |
|                           | Ionisierungsenergie     | 70 eV     |

#### 7.1.5 Docking

Glide, Version 5 0 Schrödinger, LLC, New York, 2010<sup>[180]</sup>

## 7.2 BENÖTIGTE LÖSUNGEN

### **p38 MAP Kinase Assay:**

Natrium *ortho*-Vanadat Stammlösung (100 mM)

Magnesiumchlorid-Stammlösung (1M)

Tris-Salzsäure-Stammlösung, pH 7,5 (1M)

BSA-Stammlösung (10 mg/mL)

DTT-Stammlösung (1M)

rATP-Stammlösung (100 mM)

$\beta$ -Glycerolphosphat-Stammlösung (1M)

Tris-Salzsäure-buffered-saline (TBS) (50 mM)

Blocking Buffer

4-Nitrophenylphosphat-Substratlösung (4-NPP)

Kinase Buffer (Tris-Salzsäure-Stammlösung, Magnesiumchlorid -Stammlösung,  $\beta$ -Glycerolphosphat-Stammlösung, BSA-Stammlösung, DTT-Stammlösung, rATP-Stammlösung, Natrium *ortho*-Vanadat Stammlösung, Wasser)

### **Vollblut-Assay:**

KB-p38-Lösung

DPBS-Puffer (500 mL)

15 BSA/PBS-Puuvver (100 mL)

Cremophor-EL/EtOH-Lösung (250 mL)

0,025 % DPBS-Gentamicin-Lösung

LPS-Stammlösung

1 % oder 10 % Cr-EL/EtOH in DPBS

## 7.3 SYNTHESE

### 7.3.1 Arbeitsvorschriften

#### **Arbeitsvorschrift 1 für die Darstellung der [1,3,5]Triazinane**

1 mmol des Amins werden in absolutem Ethanol gelöst / suspendiert und unter Eiskühlung portionsweise mit 1 mmol Paraformaldehyd versetzt. Anschließend wird entweder über Nacht oder bis eine klare Lösung entstanden ist bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen und während der Reaktion entstandenes Wasser mit Toluol azeotrop abgezogen. Das entstandene [1,3,5]Triazinan wird an der Hochvakuumpumpe getrocknet und ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

#### **Arbeitsvorschrift 2 für die Darstellung der *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-1-oxy-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide**

1 mmol *N*-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxyimino-acetyl]-pyridin-2-yl}-acetamid wird in ausreichend absolutem Ethanol gelöst und mit 1,5 mmol des entsprechenden [1,3,5]Triazinans versetzt. Es wird bis zur vollständigen Umsetzung (HPLC-Kontrolle) rückflusserhitzt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Zur Aufreinigung wird das Produkt mit Ethylacetat (EtOAc), Diethylether oder Isoether gefällt, abgesaugt, gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

#### **Arbeitsvorschrift 3 für die Darstellung der *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide.**

1 mmol *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-1-oxy-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid wird in DCM gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung mit 0,6 mmol 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dion in wenig DCM versetzt. Anschließend wird bis zur vollständigen Umsetzung (HPLC-Kontrolle) bei RT gerührt. Das DCM wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Diethylether gefällt, abgesaugt, gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

#### **Arbeitsvorschrift 4 für die Darstellung der *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide.**

1 mmol *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid wird in Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat versetzt. 1,3 mmol Jodmethan werden hinzugefügt und der Ansatz bis zur vollendeten Reaktion bei RT gerührt (HPLC-Kontrolle). Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand in einer Mischung aus Wasser und

EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird drei Mal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung (ges. NaCl-Lsg.) gewaschen, über Natriumsulfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) getrocknet und einrotiert. Das Produkt wird entweder ausgefällt oder flashchromatographisch aufgereinigt und anschließend an der Vakuumpumpe getrocknet.

**Die Arbeitsvorschrift 5 für die Synthese der 2-Alkyl-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridine:**

**Arbeitsvorschrift 5a:** 1 mmol 2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin und 3 mmol des entsprechendenamins werden in einem verschließbaren mit Schutzgas gespültem Schraubdeckelröhrchen über Nacht oder bis zur beendeten Reaktion (HPLC-Kontrolle) bei 150 – 160 °C in der Schmelze gerührt. Anschließend wird die Schmelze in Methanol gelöst, in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus ausreichend EtOAc und halbges. Natriumhydrogencarbonatlösung ( $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.) aufgenommen und in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen werden getrennt, die org. Phase 3x mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lsg gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und einrotiert. Das Produkt wird entweder ausgefällt oder flashchromatographisch aufgereinigt und anschließend an der Vakuumpumpe getrocknet.

**Arbeitsvorschrift 5b:** 1 mmol 2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin und 3–25 mmol des entsprechendenamins werden in einem Hochdruckreaktor bei 160–180 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (HPLC-Kontrolle) wird der Rückstand in einer Mischung aus halbges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und EtOAc aufgenommen. Es wird wie bei Arbeitsvorschrift 5a aufgearbeitet und aufgereinigt.

**Arbeitsvorschrift 6 für die Darstellung der 3-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methansulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridine**

1 mmol 2-Alkyl-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin werden in einer Mischung aus 90 eq THF und 40 eq Wasser gelöst und im Eis/Salzbad unter Rühren abgekühlt. 0,6 mmol Oxone werden in 18 mL Wasser gelöst und ebenfalls im Eis/Salzbad abgekühlt. Die Oxone-Lösung wird unter starkem Rühren bei 0–10 °C zur ersten Lösung zugetropft und stark weitergerührt. Mit HPLC-Analytik wird der Reaktionsverlauf kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wird EtOAc zum Ansatz gegeben. Die wässrige Phase ist sauer (pH=3) und wird mit 50 mL halbges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung bis pH=8 neutralisiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser und anschließend mit ges.

NaCl-Lsg. waschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, dieses abfiltriert und das Lösungsmittel einrotiert. Anschließend wird im Hochvakuum getrocknet.

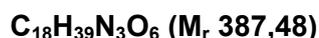
**Arbeitsvorschrift 7 für die Darstellung der *N*-[4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-2-acylamide:**

3,0 mmol Carbonsäure werden unter Stickstoff gemeinsam mit 3,3 mmol Carbonyldiimidazol in 2-4 mL NMP gelöst und bei RT bis zur vollendeten Carbonsäureaktivierung gerührt (DC- oder HPLC-Kontrolle). 1,0 mmol **33** werden zugegeben und über Nacht oder bis zur vollständigen Umsetzung bei 120 °C gerührt (HPLC-Kontrolle). Anschließend wird der Ansatz in EtOAc aufgenommen und mit halbges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg.) gewaschen. Es wird mind. 3 Mal mit Wasser und anschließend einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Das Produkt wird entweder ausgefällt oder flashchromatographisch aufgereinigt und anschließend an der Vakuumpumpe getrocknet

**7.3.2 Synthese der in Kapitel 3.1.2 beschriebenen Triazinane**

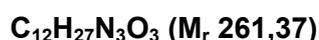
**(5a) 3-{3,5-Bis-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-propyl]-[1,3,5]triazinan-1-yl}-pentane-1,5-diol**

1,38 g (11,6 mmol) 3-Aminopentan-1,5-diol und 314 mg (10,4 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abgezogen und bei der Reaktion entstandenes Wasser mit Toluol azeotrop abgezogen. Dabei entsteht eine klare hochviskose Flüssigkeit. Das entstandene Triazinan wird ohne Aufreinigung direkt umgesetzt.



**(5b) 3-[3,5-Bis-(3-hydroxy-propyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-propan-1-ol**

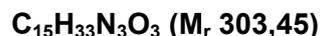
7,5 g (100 mmol) 3-Aminopropanol werden unter Rühren langsam mit 3,0 g (100 mmol) Paraformaldehyd versetzt und eine halbe Stunde nachgerührt. Dabei kommt es zur Aufklärung der trüben Suspension. Anschließend wird wie in Arbeitsvorschrift 1 beschrieben aufgearbeitet.



**(5c) 4-[3,5-Bis-(4-hydroxy-butyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-butan-1-ol**

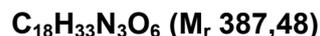
Nach Arbeitsvorschrift 1 werden 1,78 g (20 mmol) 4-Aminobutan-1-ol und 601 mg (20 mmol) Paraformaldehyd umgesetzt. Aus der Suspension entsteht eine klare Lösung.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und anschließend bei der Reaktion entstandenes Wasser mit Toluol azeotrop entfernt. Das Triazinan kann ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt werden.



**(5d) 3-[3,5-Bis-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-propansäureethylester**

5,069 g (33 mmol) 3-Aminopropansäureethylester HCl und 1,001 g (33 mmol) Paraformaldehyd werden nach der Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Es entsteht eine weißliche Suspension, welche wie in der Vorschrift beschrieben aufgearbeitet wird. Der entstandene weiße 3-[3,5-Bis-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-propansäureethylester wird direkt weiter umgesetzt.



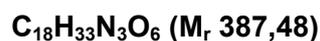
**(5g) 4-[3,5-Bis-(3-carboxy-propyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-buttersäure**

5,16 g (50 mmol) Gammaaminobuttersäure und 1,5 g (50 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abgezogen und bei der Reaktion entstandenes Wasser mit Toluol azeotrop abgezogen.



**(5h) 5-[3,5-Bis-(4-carboxy-butyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-pentansäure**

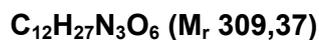
500 mg (42,7 mmol) 5-Aminopentansäure und 128 mg (42,7 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abgezogen und bei der Reaktion entstandenes Wasser mit Toluol azeotrop abgezogen.



**(5i) 2-[3,5-Bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-propan-1,3-diol**

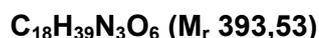
5,5 g (60 mmol) 2-Aminopropan-1,3-diol und 1,622g (54 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Dabei entsteht eine klare Lösung. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abgezogen und bei der Reaktion entstandene-

nes Wasser mit Toluol azeotrop abgezogen. Das Triazinan kann ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt werden.



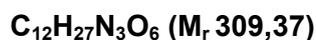
**(5k) 3-{3,5-Bis-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-propyl]-[1,3,5]triazinan-1-yl]-pentane-1,5-diol**

1,38 g (11,6 mmol) 3-Amino-pentan-1,5-diol werden in 5g Ethanol gelöst und unter Eiskühlung mit 314 mg (10,4 mmol) Paraformaldehyd versetzt. Die Suspension wird bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (24h) und wie in Arbeitsvorschrift 1 beschrieben aufgearbeitet.



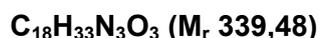
**(5l) 3-[3,5-Bis-(2,3-dihydroxy-propyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-propan-1,2-diol**

5,467 g (60 mmol) 3-Amino-1,2-propandiol werden nach Arbeitsvorschrift 1 mit 1,766 g (5,88 mmol) Paraformaldehyd umgesetzt und aufgearbeitet. Es entsteht ein klares Öl, welches ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wird.



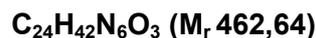
**(5m) 1,3,5-Tris-(tetrahydro-pyran-4-yl)-[1,3,5]triazinan**

3,0 g (30 mmol) Tetrahydropyranylamin und 910 mg (30 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abgezogen und bei der Reaktion entstandenes Wasser mit Toluol azeotrop abgezogen. Dabei entsteht weißes Pulver, das direkt weiter umgesetzt werden kann.



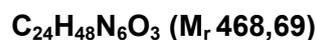
**(5n) 3-[3,5-Bis-(3-oxo-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on**

Nach Arbeitsvorschrift 1 werden 1,429 g (8,0 mmol) 3-Amino-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-one HCl und 240 mg (8,0 mmol) Paraformaldehyd umgesetzt. Nach Rühren über Nacht ist eine weiße Suspension entstanden. Ethanol wird unter vermindertem Druck abgezogen und anschließend Reaktionswasser mit Toluol azeotrop entfernt. Es fällt amorphe weiße Substanz aus. Diese wird an der Vakuumpumpe getrocknet und ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.



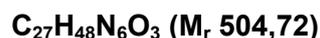
**(5o): 3-[3,5-Bis-(2-diethylcarbamoyl-ethyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-N,N-diethylpropanamid**

1,5 g (8,3 mmol) 3-Amino-N,N-diethylpropanamid HCl und 250 mg (8,3 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Nach Rühren bei RT über Nacht ist eine weiße Suspension entstanden. Dabei entsteht eine weiße trübe Suspension. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, bei der Reaktion entstandenes Wasser azeotrop mit Toluol entfernt und die Substanz anschließend an der Vakuumpumpe getrocknet.



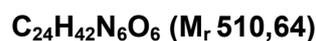
**(5p) 3-[3,5-Bis-(3-oxo-3-piperidin-1-yl-propyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-1-piperidin-1-yl-propan-1-on**

1,54g (8,0 mmol) 3-Amino-1-piperidin-1-yl-propan-1-on HCl und 240 mg (8,0 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Der Ethanol wird unter vermindertem Druck abgezogen und bei der Reaktion entstandenes Wasser azeotrop mit Toluol entfernt. Das Triazinan kann ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt werden.



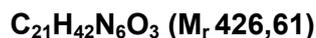
**(5q) 3-[3,5-Bis-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-1-morpholin-4-yl-propan-1-on**

1,460 g (7,5 mmol) 3-Amino-1-morpholin-4-yl-propan-1-on HCl und 225 mg (7,5 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Es entsteht ein feines weißes Pulver.



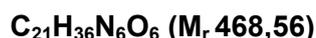
**(5r) 2-(3,5-Bis-diethylcarbamoylmethyl-[1,3,5]triazinan-1-yl)-N,N-diethylacetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 1 werden 1,5 g (9,0 mmol) 2-Amino-N,N-diethylacetamid HCl mit 270 mg (9,0 mmol) Paraformaldehyd umgesetzt und über Nacht gerührt. Es entsteht eine amorphe leicht klebrige weiße Substanz.



**(5s) 2-[3,5-Bis-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-[1,3,5]triazinan-1-yl]-1-morpholin-4-yl-ethanon**

1,536 g (9,0 mmol) 2-Amino-1-morpholin-4-yl-ethanon x HCl und 0,265 g (8,8 mmol) Paraformaldehyd werden wie in Arbeitsvorschrift 1 beschrieben umgesetzt. Es entsteht ein feines weißes Pulver.



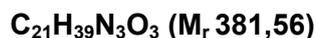
**(5t) 1,3,5-Tris-(2-methansulfonyl-ethyl)-[1,3,5]triazinan**

Nach Arbeitsvorschrift 1 werden 1,038 g (6,5 mmol) 2-Methansulfonylethylamin HCl und 195 mg (6,5 mmol) Paraformaldehyd umgesetzt. Es entsteht ein grobes weißes Pulver.



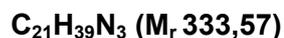
**(5u) 1,3,5-Tris-(5-aminocyclohexanol)-[1,3,5]triazinan**

1,728g (15,0 mmol) trans-5-Aminocyclohexanol werden nach Arbeitsvorschrift 1 mit 441 mg (14,7 mmol) Paraformaldehyd umgesetzt.



**(5v) 1,3,5-Tricyclohexyl-[1,3,5]triazinan**

992 mg (10 mmol) Cyclohexylamin und 300 mg (10 mmol) Paraformaldehyd werden nach Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Es entsteht ein klares durchsichtiges Öl, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.



**(5w): 1,3,5-Tricyclopropyl-[1,3,5]triazinan**

Nach der Arbeitsvorschrift 1 werden 570 mg (10,0 mmol) Cyclopropylamin mit 300 mg (10 mmol) Paraformaldehyd umgesetzt und aufgearbeitet. Es entsteht ein klares Öl, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.



**(5x): 1,3,5-Tris-(1-ethyl-propyl)-[1,3,5]triazinan**

Entsprechend der Arbeitsvorschrift 1 werden 872 mg (10 mmol) 3-Aminopentan 300 mg (10 mmol) Paraformaldehyd umgesetzt. Nach 2,5 h ist die Reaktion beendet und eine klare Lösung entstanden. Das Reaktionswasser wird mit Natriumsulfat entfernt, der Ansatz filtriert und gleich weiter umgesetzt.

|  |   |
|--|---|
|  | <b>C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 297,53)</b> |
|--|---|

**7.3.3 Synthese der in Kapitel 3.1.3 beschriebenen N-Oxide****(6a) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-hydroxy-ethyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 756 mg **5a** und 2,019 g (6,7 mmol) **4** umgesetzt. Nach 6 h ist die Reaktion beendet. Der Ansatz wird auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether ausgerührt. Die hellgelben Kristalle von **6a** werden abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  |   |
|--|---|
|  | <b>C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 356,36)</b> |
|--|---|

|  |   |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,85 g (78 %), hellgelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 222,3 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.06 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.48-3.61 (t, 2H, <i>J</i> = 5.06 Hz, CH <sub>2</sub> -O), 3.82-3.96 (m, 2H, <i>J</i> = 5.06, N-CH <sub>2</sub> ), 5.02-5.16 (t, 1H, <i>J</i> = 5.08), 7.01-7.2 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.45-7.57 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.00-8.07 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.33-8.37 (d, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 8.52 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.68 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | 3073, 3006, 1702 (C=O), 1606, 1552, 1509, 1392, 1266, 1223 (C-F), 1090, 827, 802  |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 457 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 339 (18), 297 (8)  |
| HPLC-Methode B                                       | <i>t<sub>R</sub></i> = 2,018 min (91 %)   |

**(6b) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-hydroxypropyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,003 g (3,33 mmol) **4** und 1,302 g (5,0 mmol) **5b** werden in 215 ml Ethanol 16 h Rückflusserhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der gelbe, zähe Rückstand in EtOAc aufgenommen und mit Diethylether gelbliches Pulver von **6b** ausgefällt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|                           | <b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 370,39)</b>   |
|---------------------------|---|
| Ausbeute                  | 979 mg (78,9 %), gelbliches Pulver  |
| Schmelzpunkt              | 166,9° C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD) | δ (ppm) 1.9 (qi, 2H, J = 7.07 Hz, -CH <sub>2</sub> -), 2.18 (s 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 3.55 (t, 2H, J = 5.93 Hz, O-CH <sub>3</sub> ), 4.2 (t, 2H, J = 7.2 N-CH <sub>2</sub> ), 7.1 (m, 3H, 4-F-Ph, 4-Pyr), 7.5 (m, 2 H, 4-F-Ph), 8.2 (s, 1H, C-H), 8.35 (d, 1H, J = 5.05, 4-Pyr), 8.6 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)                  | (cm <sup>-1</sup> ) 3415, 3092, 2160, 1672, 1608, 1549, 1510, 1458, 1436, 1411, 1392, 1221 (C-F), 1196, 1161, 1070, 842   |
| MS (ESI)                  | m/z (%) 371 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 355 (26), 307 (48), 289 (43), 257 (21), 167 (50), 165 (70)  |
| HPLC-Methode A            | t <sub>R</sub> = 2,441 min  |

**(6c) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-butyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 2,019 g **4** und 1,006 g (3,3 mmol) **5c** umgesetzt. Anschließend wird der Ansatz auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether ausgerührt. Die dabei ausfallenden hellgelben Kristalle von N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-butyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid werden abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|          | <b>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 384,41)</b> |
|----------|---|
| Ausbeute | 2,203 (86,4 %), hellgelbes Pulver   |

|  |  |
|--|--|
| Schmelzpunkt   | 201,1 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.19-1.36 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH), 1.51-1.70 (m, 2H, <u>CH</u> <sub>2</sub> -OH), 2.07 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.22-3.43 (m, 2H, O- <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 3.82-3.95 (t, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH <sub>2</sub> -N), 4.40 (s, 1H, OH), 6.98-7.04 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 7.08-7.20 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.45-7.57 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.06 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.34-8.39 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 8.62 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.70 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3085, 2941, 1693 (C=O), 1604, 1548, 1508, 1392, 1265, 1226 (C-F), 1158, 1034, 835, 641, 555, 521   |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 385 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 367 (17), 330 (13), 307 (54), 289 (34), 165 (20)  |
| HPLC-Methode B                                       | <i>t</i> <sub>R</sub> = 2,302 min (96,7 %)   |

**(6d) 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-3-oxy-imidazol-1-yl]-propansäureethylester**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 4,69 g **4** und 3,4 g (8,8 mmol) **5d** umgesetzt. Nach 4 h ist die Reaktion beendet. Nach Abkühlen des Ansatzes wird der Ethanol im Vakuum entfernt. Die schmierig-ölige Verbindung lässt sich nicht ausfällen und wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

|                |   |
|----------------|---|
|                | <b>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 412,42)</b> |
| MS (ESI)       | Bei 11,92 min: 413 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 296 (57), 385 (48), 312 (18)           |
| HPLC-Methode A | <i>t</i> <sub>R</sub> = 3,243 min (81 %)  |

**(6g) 4-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-3-oxy-imidazol-1-yl]-buttersäure**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 5,0 g (16,6 mmol) **4** werden mit 3,4 g (10 mmol) **5g** umgesetzt. Dabei fällt **6g** analysenrein aus. Der Ansatz wird auf RT abgekühlt und das Kristallisat abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und zum Trocknen an die Vakuumpumpe gehängt.

|  |  |
|--|--|
|  | <b>C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 398,4)</b> |
|--|--|

|   |  |
|---|--|
| Ausbeute  | 86% (99,6 %)   |
| Schmelzpunkt  | 225,2 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> und D2O) | δ (ppm) 1.67-1.85 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.04 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.09-2.21 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -COOH), 3.87-3.99 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 6.94-7.23 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.40-7.53 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.97 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.33 (d, 1H, J=5.3 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 8.56 (C <sup>2</sup> Imidazol) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 1981, 1712, 1607, 1558, 1506, 1437, 1418, 1393, 1351, 1249, 1216, 1184, 1158, 1031, 1014, 959, 901, 878, 835, 816, 800, 699, 662   |
| MS (ESI)  | m/z (%) 399 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 313 (13)   |
| HPLC-Methode A  | t <sub>R</sub> = 2,4 min (99,3-99,9 %)   |

**(6h) 5-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-3-oxy-imidazol-1-yl]-pentansäure**

500 mg (1,66 mmol) **4** werden mit 456 mg (1,2 mmol) **5h** nach Arbeitsvorschrift 2 umgesetzt. Die Reaktion ist nach 3 h beendet, der Ansatz wird heruntergekühlt und das Ethanol unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird in einer Mischung aus EtOAc und Diethylether versetzt. Beim Einrotieren des Lösungsmittel fällt weißes **6h** aus, wird abfiltriert und mit Ether gewaschen. Die Substanz wird an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 412,42)</b>   |
|--|---|
| Ausbeute   | 862,2 mg (88,8 %), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 220,8 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.25-1.46 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 1.47-1.68 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH), 1.95-2.18 (m, 5H, CO-CH <sub>3</sub> und CH <sub>2</sub> -CHOOH), 3.76-3.97 (t, 2H J = 6,45 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 6.93-7.04 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 7.05-7.22 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.38-7.59 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.96-8.10 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 8.25-8.44 (d, 1H, J = 5.18, C <sup>6</sup> Pyr), 8.58-8.69 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 10.63-10.75 (s, 1H, NH) |

|                |   |
|----------------|---|
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 3285, 2949, 1676, 1608, 1560, 1560, 1509, 1434, 1412, 1392, 1347, 1315, 1272, 1249, 1223, 1184, 1155, 1100, 1061, 1033, 1013, 969, 884, 853, 823, 808, 759, 691 |
| MS (ESI)       | m/z (%) 413 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 313 (7)   |
| HPLC-Methode A | t <sub>R</sub> = 2,68 min (99,1 %)  |

**(6i) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 1,5 g **4** und 1,665 g (5,0 mmol) **5i** umgesetzt. Es entsteht eine trübe gelbe Suspension. Das Ethanol wird bei vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mit Methanol versetzt. Dabei fällt ein weißes Pulver von **6i** analysenrein aus. Das Pulver wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 386,39)</b>   |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,313 g (68,6 %), weißes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 228,6 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.04 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.55-3.77 (m, 4H, CH(CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 3.88-4.04 (m, 1H, CH(CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 5.09-5.19 (t, 2H, <i>J</i> = 5.18 Hz, CH(CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 7.06-7.72 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.45-7.57 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.00-8.04 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.35-8.42 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 8.62 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.65 (s, 1H, NH). |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3224, 3069, 2998, 1708 (C=O); 1607, 1551, 1532, 1516, 1422, 1393, 1258, 1226 (C-F), 1068, 857   |
| MS (FAB)   | m/z (%) 387 ([M+1] <sup>+</sup> , 22), 307 (100), 307 (93), 165 (56)  |
| HPLC-Methode<br>A                                    | t <sub>R</sub> = 2,379 min (100 %)  |

**(6k): *N*-(4-{5-(4-Fluorphenyl)-3-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-propyl]-1-oxy-3*H*-imidazol-4-yl}-pyridin-2-yl)-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 1,87 g **5k** und 768 mg (2,55 mmol) **4** umgesetzt. Nach 24 h wird der Ansatz auf RT heruntergekühlt und das Lösungsmittel eingengt. Das Produkt wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

|                | <b>C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 414,44)</b> |
|----------------|---|
| MS (ESI)       | m/z (%) 415 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 313 (42)                                      |
| HPLC-Methode A | t <sub>R</sub> = 3,245 min (53,3 %)   |

**(6l) *N*-(4-[3-(2,3-Dihydroxy-propyl)-5-(4-fluorphenyl)-1-oxy-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl)-acetamid**

1,5 g (5,0 mmol) **4** und 1,531 g (5,0 mmol) **5l** werden wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 beschrieben bis zur vollständigen Umsetzung 6 h refluxiert. Nach Abziehen des Ethanol im Vakuum wird der Rückstand mit EtOAc versetzt. Dabei fällt beiges **6l** aus, welches abgesaugt und mit EtOAc gewaschen wird. Das Pulver wird an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> M<sub>r</sub> (386,39)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,64 g (85,8 %), beiges Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 144,4 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.05 (s, 1H, COCH <sub>3</sub> ), 3.07-4.38 (m, 5H, Propandiol + H <sub>2</sub> O), 4.61-4.80 (s, 1H, OH), 5.26 (s, 1H, OH), 6.99-7.23 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.43-7.59 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.98-8.05 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.32-8.40 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 8.45 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.65 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3141, 1708 (C=O), 1551, 1508, 1434, 1412, 1392, 1352, 1258, 1228 (C-F), 1186, 1160, 1106, 1013, 887, 830, 809  |
| MS (FAB)   | m/z (%) 387 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 369 (16), 307 (8)  |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 1.955 min (95.9 %)  |

**(6m) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-1-oxy-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

600 mg (2,0 mmol) **4** und 336 mg (1,0 mmol) **5m** werden nach Arbeitsvorschrift 2 umgesetzt. Der Ansatz wird auf RT heruntergekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt. **6m** wird mit Isoether ausgefällt, abgesaugt und mit Isoether gewaschen.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> Mr (396,42)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 373 mg (53,3 %)  |
| Schmelzpunkt   | Zersetzt sich bei 210 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.81-2.13 (m, 7H, <i>J</i> = 10.74 Hz, COCH <sub>3</sub> und CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), 3.19-3.34 (m, 2H, <i>J</i> = 10.99 Hz, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), 3.99-4.23 (m, 1H, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -)O), 3.76-3.98 (d, 2H, <i>J</i> = 10.4 Hz, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), 6.95-7.06 (1H, <i>J</i> = 4.8 Hz, C <sup>5</sup> Pyr), 7.06-7.23 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.38-7.6 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.96-8.11 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.27-8.5 (d, 2H, <i>J</i> = 4.8 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 8.77-9.06 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.61-10.87 (s, 1H, NHCOCH <sub>3</sub> ) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3129, 2849, 1686 (C=O), 1550, 1508, 1435, 1389, 1334, 1278, 1231 (C-F), 849, 822   |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 397 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 379 (16), 313 (32), 154 (98)  |
| HPLC-Methode A                                       | <i>t<sub>R</sub></i> = 4,423 min (67 %)  |

**(6n) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-oxo-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 1 werden 1,206 g **4** und 900 mg (2,0 mmol) **5n** in 10 mL absolutem Ethanol umgesetzt. Nach 5 h wird der Ansatz auf RT abgekühlt und Ethanol wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc aufgenommen. Bei Zugabe von Isoether zu der Lösung von **6n** fällt gelbliches Pulver aus. Dieses wird abgesaugt, mit Isoether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|          | <b>C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 437,48)</b> |
|----------|---|
| Ausbeute | 1,73 g (90,1 %)   |

|  |  |
|--|--|
| Schmelzpunkt   | Klumpen  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.63-1.92 (m, 4H, C <sup>3</sup> /C <sup>4</sup> Pyrrolidin), 2.07 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.77-2.91 (t, 2H, <i>J</i> = 6.7 Hz, CH <sub>2</sub> -CO), 3.16-3.36 (m, 4H, C <sup>1</sup> /C <sup>5</sup> Pyrrolidin), 4.18-4.30 (t, 2H, <i>J</i> = 6.7 Hz, CH <sub>2</sub> -N), 7.18-7.36 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.4-7.57 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.14 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.49-8.47 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 9.71 (s, 1H, C-H), 10.77 (NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2973, 2864, 1663, 1606, 1552, 1509, 1428, 1393, 1261, 1223 (C-F), 1158, 848, 554, 517  |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 438 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 420 (12), 396 (8), 367 (8), 281 (6), 253 (5)  |
| HPLC-Methode B                                       | <i>t</i> <sub>R</sub> = 2.919 min (~83.7-90.1 %)   |

**(6o) 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-3-oxy-imidazol-1-yl]-*N,N*-diethylpropanamid**

Wie in Arbeitsvorschrift 2 beschrieben werden 1,205 g (4,0 mmol) **4** und 0,93 g (2,0 mmol) **5o** umgesetzt. Nach 3 h ist die Reaktion beendet und der Ansatz wird auf RT erwärmt. Nach Abziehen des Ethanols unter vermindertem Druck wird der Rückstand in EtOAc aufgenommen und mit Isoether zur Kristallisation gebracht. Das gelbe Pulver wird mit Isoether gewaschen an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 439,49)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,69 g (97,1 %), gelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 206,8°C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 0.91-1.03 (m, 6H, 2 x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.04-2.09 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.85-3.02 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CO), 3.14-3.29 (m, 4H, 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , überlagert mit etwas H <sub>2</sub> O), 4.19-4.32 (t, 2H, <i>J</i> = 6.95 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 7.19-7.36 (m, 3H, C <sup>3</sup> -H Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.43-7.56 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.11-8.19 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.40-8.49 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 9.78-9.85 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.73-10.82 (s, 1H, NH-CO) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3158, 3052, 2981, 2938, 2227, 1680 (NHCO), 1630, 1546, 1510, 1435, 1510, 1435, 1230 (C-F), 1160, 1095, 844, 789, 692   |

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| MS (ESI) | m/z (%) 440 ( $[M+1]^+$ , 100) |
|----------|--------------------------------|

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
| HPLC-Methode B | $t_R = 3,172$ min (93 %) |
|----------------|--------------------------|

**(6p) N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-3-(3-oxo-3-piperidin-1-yl-propyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 1,51 g (5,0 mmol) **4** und 1,249 g (2,5 mmol) **5p** umgesetzt. Nach Abkühlen auf RT wird Ethanol unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc und Isoether versetzt und zur Kristallisation gebracht. Das gelbliche Pulver von **6p** wird abgesaugt, mit Isoether gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>38</sub> (M<sub>r</sub> 451,5)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,5 g (67,1 %), gelbes hygroskopisches Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 89 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | $\delta$ (ppm) 1.27-1.63 (m, 6H, N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.07 (s, 1H, COCH <sub>3</sub> ), 2.87-2.98 (t, 2H, <i>J</i> = 6.82 Hz, CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3.23-3.48 (m, 4H, N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.16-4.20 (t, 2H, <i>J</i> = 6.92 Hz, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 7.17-7.35 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.41-7.54 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.11-8.17 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.40-8.48 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 9.74 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.77 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2938, 1694, 1625, 1553, 1510, 1430, 1394, 1252, 1225, 1160, 1012, 838  |
| MS (FAB)   | m/z (%) 452 ( $[M+1]^+$ , 100), 434 (11), 367 (9), 323 (7), 281 (10)   |
| HPLC-Methode B                                       | $t_R = 3.892$ min (94.8 %)   |

**(6q) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Wie in Arbeitsvorschrift 2 beschrieben werden 1,055 g (3,5 mmol) **4** und 885 mg **5q** umgesetzt. Die Reaktion ist nach 3 h beendet. Das leicht gelbliche Pulver von **6q** wird mit EtOAc ausgefällt, abgesaugt und mit EtOAc sowie Isoether gewaschen.

|  |   |
|--|---|
|  | <b>C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 453,48)</b> |
|--|---|

|  |   |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,43 g (91,0 %)   |
| Schmelzpunkt   | 164,4 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 2.07 (s, 2H, COCH <sub>3</sub> ), 2.88-3.04 (t, 2H, <i>J</i> = 6.505 Hz, CH <sub>2</sub> -CO), 3.31-3.63 (m, 8H, Morpholin), 4.17-4.30 (t, 2H, <i>J</i> = 6.505 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 7.15-7.37 (m, 3H, C <sup>3</sup> Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.40-7.55 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.13 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.40-8.48 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 9.73 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.75 (s, 1H, NH-CO) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3273, 3105, 2961, 2917, 2844, 1679, 1637 (NHCO), 1557, 1506, 1436, 1393, 1272, 11223 (C-F), 1156, 1112, 1030, 840, 592, 555   |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 454 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 436 (12), 412 (7), 307 (7)   |
| HPLC-Methode B                                       | <i>t<sub>R</sub></i> = 2,546 min (93,9 %)   |

**(6r) 2-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-3-oxy-imidazol-1-yl]-*N,N*-diethyl-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 1,205 g (4,0 mmol) **4** und 845 mg (2,0 mmol) **5r** umgesetzt. Die Reaktion ist nach 4 h beendet. Die Substanz wird als gelbes Pulver mit EtOAc ausgefällt.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 425,47)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,6 g (95 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 81 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 0.87-0.98 (m, 6H, 2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.05 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 3.13-3.48 (m, 6H, N-CH <sub>2</sub> und 2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , überlagert von H <sub>2</sub> O), 6.95-7.03 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 7.23-7.36 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.44-7.57 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.00 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.33-8.41 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 9.67 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.71 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3109, 3044, 2975, 2929, 2872, 1646, 1552, 1509, 1432, 1395, 1263, 1223 (C-F), 1146, 837, 775, 553, 458   |
| MS (ESI)   | <i>m/z</i> (%) 426 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 409 (5), 309 (5)  |

HPLC-Methode B |  $t_R = 3.014$  (92 %)

**(6s) N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 1,055 g (3,5 mmol) **5s** und 812 mg (1,7 mmol) **4** umgesetzt. Nach 2,5 h ist die Reaktion beendet. Beim Abziehen des Lösungsmittels schäumt die Substanz auf. Der amorphe Rückstand wird mit EtOAc versetzt und mit zwei kleinen Rührfischen kleingerührt. Beim Absaugen des Pulvers und anschließenden Waschen mit Diethylether beginnt die Substanz an der Kontaktfläche mit Luft noch in der Fritte zu schmelzen, sie scheint stark hygroskopisch zu sein. Es entsteht eine zähe gelbe MS. Diese wird mit Methanol aufgelöst und nach Entfernen des Methanols an der Vakuumpumpe getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung direkt umgesetzt.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 439,45)</b>   |
|--|---|
| Ausbeute   | 1.5 g (98.5 %), gelbe zähe Masse  |
| Schmelzpunkt   | bei Raumtemperatur nicht fest   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.03-2.11 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.30-3.64 (m, 8H, Morpholin), 5.19-5.29 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CO), 6.88-6.97 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 7.21-7.37 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.43-7.63 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.96-8.02 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.34-8.41 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 9.66-9.75 (s, 1H, C <sup>2</sup> Imidazol), 10.70-10.79 (s, 1H, NH-CO) |
| IR (ATR)   | 2978, 2921, 2860, 2361, 2337, 1650 (NHCO), 1597, 1509, 1428, 1213 (C-F), 1161, 1106, 1067, 1036, 839, 809, 788, 553, 464  |
| MS (FAB)   | m/z (%): 440 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 422 (8), 267 (6)   |
| HPLC-Methode B                                       | $t_R = 2,396$ min (86,7 %), Triazinan als Verunreinigung  |

**(6t) N-{4-[5-(4-Fluorophenyl)-3-(2-methansulfonyl-ethyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 1,055 g (3,5 mmol) **4** und 703 mg (1,7 mmol) **5t** umgesetzt. Nach 2 h ist die Umsetzung quantitativ erfolgt. Leicht gelbliches Pulver **6t** lässt sich mit EtOAc im Eisbad ausfällen, beginnen aber an der Luft sofort zu verkleben (hygroskopisch). Der Ansatz wird ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

|                | <b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 418,45)</b>                               |
|----------------|--|
| Ausbeute       | 1,627 g (noch Triazinan enthalten)   |
| Schmelzpunkt   | zähe Masse   |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 2920, 1668 (C=O), 1607, 1536, 1509, 1432, 1396, 1281, 1225 (C-F), 1160, 1128, 964, 892, 838, 764 |
| MS (ESI)       | m/z (%) 419 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 377 (4), 323 (3), 281 (3)  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 2.396 min (91.8 %), Triazinan als Verunreinigung  |

**(6u) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-cyclohexyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,205 g (4,0 mmol) **4** und 1,511 g (4,0 mmol) **5u** werden nach Arbeitsvorschrift 2 innerhalb von 16 h umgesetzt. In der Reaktionslösung fällt hellbeiges **6u** aus. Dieses wird abfiltriert, mit EtOAc gewaschen und im Vakuum getrocknet.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 410,45)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute   | 807 mg (49,6%), hellbeiges Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 266,5 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.99-1.27 und 1.72-1.98 (m, 8H, C <sup>2</sup> /C <sup>3</sup> , C <sup>5</sup> /C <sup>6</sup> Cyclohexanol), 2.08 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.39-3.55 (m, 1H, OH), 3.73-3.98 (m, 1H, CH-N), 4.54-4.73 (m, 1H, CH-O), 6.93-7.01 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 7.06-7.21 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.43-7.57 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.33-8.39 /m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.79 (s, 1H, CH), 10.72 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2947, 1699 (C=O), 1554, 1508, 1434, 1387, 1363, 1333, 1253, 1231, 1161, 1084, 1059, 1009, 961, 844, 834, 812, 795, 742   |
| MS (FAB)   | m/z (%) 411 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 393 (16), 313 (70), 253 (34), 236 (17)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 2.692 min (99.5%)   |

**(6v) N-{4-[3-Cyclohexyl-5-(4-fluorphenyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,05 g (3,5 mmol) **4** und 578 mg (1,7 mmol) **5v** werden nach Arbeitsvorschrift 2 umgesetzt. Nach 6 h ist die Reaktion beendet und der Ansatz wird auf RT abgekühlt. Es fällt gelbliches Pulver aus, welches abgesaugt und mit etwas Ethanol nachgewaschen wird. Die Mutterlauge wird eingeeengt und zuerst mit EtOAc, anschließend mit Diethylether versetzt. Das ausfallende gelbe Pulver wird ebenfalls abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das Produkt wird an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 394,45)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute   | 830 mg (60,7 %), gelbliches Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 279,6 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.90-1.28 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.42-1.60 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.62-2.04 (m, 4H, Cyclohexyl), 2.07 (COCH <sub>3</sub> ), 3.63-3.87 (m, 1H, CH), 6.93-7.10 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.23-7.39 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.04 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.31-8.44 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.67 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3122, 2933, 1683 (CO), 1557, 1506, 1434, 1391, 1336, 1282, 1217 (C-F), 1195, 1155, 1098, 1064, 1036, 1010, 845, 836  |
| MS (FAB)   | m/z (%) 395 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 377 (17), 313 (61), 295 (16), 254 (22), 154 (96), 136 (83)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 4,962 min (100 %)   |

**(6w) N-{4-[3-Cyclopropyl-5-(4-fluorphenyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,05 g (3,5 mmol) **4** 360 mg und (1,7 mmol) **5w** werden wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 beschrieben umgesetzt und nach einer Reaktionszeit von 21 h (HPLC-Kontrolle) aufgearbeitet. Der Rückstand wird mit EtOAc versetzt, woraufhin leicht gelbliches Pulver von **6w** ausfällt. Dieses wird abgesaugt, mit EtOAc nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

|  | <b>C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 352,37)</b> |
|--|---|
|--|---|

|  |  |
|--|--|
| Ausbeute   | 850 mg (69,6%), gelbliches Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 292,8 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.77-0.98 (m, 4H, 2xCH <sub>2</sub> Cyclopropyl), 2.06 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.66-2.84 (m, 1H, CH Cyclopropyl), 7.02-7.24 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.43-7.57 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.12-8.18 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.30-8.37 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 8.64 (s, 1H, CH Im), 10.62 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3105, 2932, 1686 (C=O), 1558, 1506, 1438, 1395, 1371, 1276, 1226 (C-F), 1208, 1159, 1095, 1074, 1030, 852, 824, 803  |
| MS (FAB)   | m/z (%) 353 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 335 (19), 293 (13), 154 (80), 136 (72)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 3,102 min (97.0%)   |

**(6x) N-{4-[3-(1-Ethyl-propyl)-5-(4-fluorphenyl)-1-oxy-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 2 werden 1,0 g (3,5 mmol) **5x** und 1 g (3,5 mmol) **4** umgesetzt und nach 16 h Reaktionszeit aufgearbeitet. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt und ausgerührt. Am nächsten Morgen wird der das beige Pulver von **6x** abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> M<sub>r</sub> 382,44</b>  |
|--|--|
| Ausbeute   | 722 mg (54,5 %), beiges Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 135,2 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.71-0.85 (t, 6H, <i>J</i> = 7.33 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.68-1.88 (quintett, 4H, <i>J</i> = 7.33 Hz, 2xCH <sub>2</sub> ), 2.08 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.81-4.00 (quintett, 1H, <i>J</i> = 7.33 Hz, CH), 6.81-6.89 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.93-7.10 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.34-7.46 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.08-8.15 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.20-8.28 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 8.67 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2967, 1694 (C=O), 1606, 1554, 1508, 1461, 1415, 1391, 1344, 1266, 1226 (C-F), 1159, 1014, 837, 817, 790, 681   |
| MS (ESI)   | m/z (%) 383 ([M+1] <sup>+</sup> , 58), 313 (100), 271 (28), 254 (21)   |

HPLC-Methode B |  $t_R = 4.828$  min (90%)

### 7.3.4 Synthese der in Kapitel 3.1.4 beschriebenen Imidazol-2-thione

#### Synthese von 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dion

98,13 g (0,7 mol) 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dione werden mit 155,6 g (0,7 mol) Phosphorpentasulfit in 590 mL absolutem Pyridin suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird 24 h zum Sieden erhitzt. Dabei ändert sich die Farbe des Ansatzes von gelb über orange nach dunkelrot. Vom erkalteten Ansatz werden die stinkenden Schwefelrückstände abfiltriert. Diese werden drei Mal mit 300 mL n-Hexan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden zwei Mal mit 500 mL Wasser und anschließend mit 200 mL ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Anschließend werden sie über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum einrotiert. Dabei fällt 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dion als rote Kristalle aus.

**C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 172,31)**

#### (7a) *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-hydroxy-ethyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid

2,175 g (6,11 mmol) **6a** und 670 mg (3,9 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt und 7 h bei RT gerührt. DCM wird entfernt und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Ein feines weißes Pulver von **7a** fällt aus, wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und über Nacht im Abzug trocknen gelassen.

**C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 372,42)**

|  |  |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,853 g (89,6%), feines weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 195,7 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.06 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.44-3.60 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -OH), 3.85-3.97 (t, 2H, <i>J</i> = 5,81 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 4.69-4.82 (t, 1H, <i>J</i> = 5.55 Hz, OH), 5.73-5.76 (s, 0,25H SH), 7.05-7.34 (m, 5H, 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 8.05 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.36-8.43 (d, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.67 (s, 1H, NHCO), 12.95 (s, 0,85H, NH Imid) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3064, 1715 (C=O), 1607, 1552, 1486, 1416, 1389, 1255,  |

|                |  |
|----------------|--|
|                | 1228, 1056, 836  |
| MS (FAB)       | m/z (%) 373 (97, [M+1] <sup>+</sup> ), 355 (100), 329 (97), 307 (64), 289 (40), 285 (24), 270 (17), 205 (15), 173 (32) |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 3,555 min (96,5 %)  |

**(7b) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-hydroxypropyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

10,0 g **6b** und 4,28 g (24,8 mmol) 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dion werden nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des DCM wird **7b** mit Diethylether ausgerührt, abgesaugt, gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 386,45)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 7,239g (74,9%), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 254,3°C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.6 (qi, 2H, <i>J</i> = 6.94 Hz, -CH <sub>2</sub> -), 2.05 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 3.25 (m, 3 H, -O-CH <sub>2</sub> , NH), 3.95 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 4.4 (t, 1H, <i>J</i> = 3.053, OH), 7.2 (m, 5H, 4-F-Ph, 4-Pyr), 8.1 (s, 1H, Pyr), 8.1 (d, 1H <i>J</i> = 5.053, Pyr), 10.7 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3068, 2950, 1701 (C=O), 1610, 1549, 1516, 1492, 1416, 1390, 1371, 1260, 1238 (C-F), 1163, 839  |
| MS (FAB)   | m/z (%) 387 ([M+1] <sup>+</sup> , 11), 353 (15), 307 (100), 289 (65)   |
| HPLC-Methode A                                       | t <sub>R</sub> = 3.967 min (91.5%)   |

**(7c) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-butyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

2,083 g **6c** und 807 mL (4,7 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt und 16 h gerührt. Nach Entfernen des DCMs wird der Rückstand mit Diethylether versetzt, wobei ein feines leicht gelbliches Pulver von **7c** ausfällt. Dieses wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S M<sub>r</sub> 400,48</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 1.93 g (92.6 %), gelbliches Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 194,3 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.14-1.32 (m, 2H, <u>CH<sub>2</sub></u> -CH <sub>2</sub> -OH), 1.40-1.60 (m, 2H, -N-CH <sub>2</sub> - <u>CH<sub>2</sub></u> -), 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.17-3.27 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -OH), 3.82-3.92 (t, 2H, <i>J</i> = 7.33 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 4.26-4.35 (t, 1H, <i>J</i> = 5.31 Hz), 5.74 (s, 0.25 H, SH). 7.05-7.33 (m, 5H, 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 8.05 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr) 8.36-8.43 (d, 1H, <i>J</i> = 5.05 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 10.69 (s, 1H, CONH), 12.94 (s, 0,85H, NH Imidazol) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3056, 2940, 2876, 2353, 2325, 1685 (NHCO), 1549, 1488, 1413, 1392, 1274, 1221 (C-F), 1161, 1063, 1161, 1063, 839, 741, 543   |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 460 ([M+1] <sup>+</sup> , 7), 401 (100), 367 (82), 329 (43), 307 (94), 289 (48), 287 (26), 270 (19), 165 (31)   |
| HPLC-Methode B                                       | <i>t<sub>R</sub></i> = 4,276 min (96.7 %)  |

**(7d) 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydroimidazol-1-yl]-propansäureethylester**

250 mg (0,61 mmol) **6d** und 960 mg (0,61 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Die Reaktion wird nach 2 h beendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und mit Diethylether **7d** ausgerührt. Das gelbe Pulver wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 428,49)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 2,5g (43 %), gelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 240,2 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.9 (3H, t, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ; <i>J</i> = 7.074-7.2 Hz), 2.06 (3H, s, CO-CH <sub>3</sub> ); 2.68 (2H, t, CH <sub>2</sub> -CO, <i>J</i> = 7.07-7.2 Hz), 3.95 (2H, quartett, O-CH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 7.074-7.2 Hz), 4.09 (2H, triplett, N-CH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 7.33-7.45 Hz), 7.09-7.38 (m, 5H, 4-F-Ph und C <sup>5</sup> Pyr), 8.04 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.4(d, 1H, C <sup>6</sup> Pyr, <i>J</i> = 7.05 Hz), 10.68 (s, 1H, NH-CO), 13 (s, 1H, |

|                |  |
|----------------|--|
|                | NH)  |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 3285, 3061, 2924, 1712, 1697, 1605, 1588, 1547, 1527, 1509, 1486, 1452, 1414, 1390, 1369, 1320, 1299, 1279, 1244, 1221, 1199, 1171, 1160, 1100, 1081, 1052, 1023, 980, 961, 905, 855, 839, 814, 722, 681 |
| MS (ESI)       | m/z (%) 429 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 383 (6), 329 (21), 295 (7)   |
| HPLC-Methode A | t <sub>R</sub> = 5,367 min (99,5%)   |

**(7g): 4-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydroimidazol-1-yl]-buttersäure**

4,608g (15,7 mmol) **6g** und 1,325g (7,7 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Nach 5 min wird das Eisbad entfernt und der Ansatz 16 h bei RT gerührt. Das DCM wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Das feine weiße Kristallisat von **7g** wird abgesaugt und mit Ether sowie Aceton gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 414,46)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 241 mg (87.6%)  |
| Schmelzpunkt   | 267,0 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.6-1.8 (q, 2H, <i>J</i> = 6.541-6.904 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.97-2.2 (t+s, 5H, <i>J</i> = 6.87 Hz, CH <sub>3</sub> und CH <sub>2</sub> -COOH), 3.85-4.40 (t, 2H, <i>J</i> = 6,440 - 6,802 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 7.05-7.22 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, 4-F-Ph), 7.22-7.4 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.05 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.35-8.45 (d, 1H, <i>J</i> = 4.83 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 10.65 (s, 1H, NH-CO), 12.0 (s, 1H, COOH), 12.9 (s, 1H, NH Imidazol) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3075, 1708, 1618, 1567, 1515, 1493, 1421, 1393, 1372, 1250, 1164, 1010, 985, 963, 892, 857, 818, 793, 763, 724, 680   |
| MS (ESI)   | m/z (%) 415 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 397 (21), 329 (9)   |
| HPLC-Methode A                                       | t <sub>R</sub> = 4,16 min (98,3 %)  |

**(7h) 5-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydroimidazol-1-yl]-pentansäure**

664 mg (1,61 mmol) **6h** und 185 mg (1,1 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt und 16 h gerührt. Nach Abziehen des DCM wird der Rückstand in Ether ausgerührt. Das ausfallende gelbe Pulver von **7h** wird mit Ether gewaschen und der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 428,49)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 640 mg (92,7 %)  |
| Schmelzpunkt   | 193,9 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.25-1.4 (qi, 2H, <i>J</i> = 6.74 8-7.406 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH), 1.42-1.58 (qi, 2H, <i>J</i> = 6,815-7,216 Hz, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.0-2.1 (m, 5H, COCH <sub>3</sub> und CH <sub>2</sub> -COOH), 3.84-3.97 (t, 2H, <i>J</i> = 6.92-7.22 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 7.05-7.35 (m, 5H, 4-F-Ph und C <sup>5</sup> Pyr), 8.06 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.36-8.42 (d, 1H, <i>J</i> = 5.01 Hz, C <sup>5</sup> Pyr), 10.67 (s, 1H, NH-CO) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3068, 2948, 2519, 1705, 1613, 1563, 1514, 1457, 1416, 1395, 1373, 1334, 1287, 1260, 1230 (C-F), 1203, 1169, 1098, 1015, 984, 963, 906, 838, 820, 794, 775, 737, 724, 680. 669  |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 429 ([M-1] <sup>+</sup> , 100), 411 (36), 395 (62), 383 (32), 329 (24), 397 (28), 287 (23), 270 (23), 165 (30)  |
| HPLC-Methode A                                       | <i>t<sub>R</sub></i> = 4,51 min ( 96,3 %)  |

**(7i) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,166g (3,02 mmol) **6i** und 520 mg (3,0 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden in DCM:EtOH 1:1 gelöst und nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Nach 16 h ist die Reaktion beendet und die Lösungsmittel werden bei vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt und das weiße Pulver von **7i** abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und zum Trocknen an die Vakuumpumpe gehängt.

**C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 402,45)**

|  |   |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,042g (85,8 %), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 262,8 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.03 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.57-3.80 (m, 4H, (CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 4.30-4.53 (m, 1H, CH), 4.75-4.86 (t, 1H, <i>J</i> = 5,18 Hz, OH), 7.03-7.28 (m, 5H, 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 8.03 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.33-8.44 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.62 (s, 1H, NH), 12.83 (s, 1H NH Imidazol) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3256, 2964, 1683, 1548, 1536, 1509, 1420, 1400, 1266, 1251, 1224, 840, 821  |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 403 ([M+1], 31, 371 (80), 307 (100), 289 (61), 165 (41) <sup>+</sup>   |
| HPLC-Methode A                                       | <i>t</i> <sub>R</sub> = 2,643 min (95,8 %)  |

**(7k) N-(4-{5-(4-Fluorphenyl)-3-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-propyl]-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl}-pyridin-2-yl)-acetamid**

1,04 g (2,5 mmol) ~50 %iges **6k** und 228 mg (1,3 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden nach Arbeitsvorschrift 4 umgesetzt. **7k** wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

|                |   |
|----------------|---|
|                | <b>C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S M<sub>r</sub> 430,5</b> |
| Ausbeute       | 570 mg (99 %)   |
| MS (ESI)       | <i>m/z</i> (%): 431 ([M+1] <sup>+</sup> , 77), 329 (100)                            |
| HPLC-Methode A | <i>t</i> <sub>R</sub> = 4,5 min   |

**(7l) N-(4-[3-(2,3-Dihydroxy-propyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl)-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 3 werden 1,546 g **6l** mit 650 mg (0,38 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion umgesetzt. Nach 4 h ist die Reaktion beendet. Das Produkt wird mit Diethylether gefällt.

|          |  |
|----------|--|
|          | <b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 402,45)</b> |
| Ausbeute | 1,21 g (97,7 %), weißes Pulver   |

|  |   |
|--|---|
| Schmelzpunkt   | 129,0 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.10 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.1-4.60 (m, 6H, Propandiol), 7.01-7.32 (m, 5H, 4F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 8.03 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.29-8.44 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.65 (s, 1H, NHCO) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3232, 2935, 1665, 1608, 1549, 1509, 1489, 1414, 1390, 1284, 1222 (C-F), 1159, 1109, 1020, 985, 968, 890, 838, 816, 791  |
| MS (FAB)   | m/z (%) 403 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 385 (67), 371 (16), 329 (82), 307 (9), 287 (22), 270 (14), 253 (11), 214 (17), 198 (13), 154 (91), 136 (74)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 3.382 min  |

**(7m) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

813 mg (2,05 mmol) **6m** werden mit 211 mg (1,2 mmol) 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dithion nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Das DCM wird abgezogen und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Das ausfallende gelbliche Pulver von **7m** wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 412,49)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 784 mg (93,2 %), gelbliches Pulver  |
| Schmelzpunkt   | zersetzt sich   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.53-1.71 (m, 2H, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 2.00-2.16 (m, 5H, COCH <sub>3</sub> , CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3.11-3.25 (m, 2H, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3.72-3.99 (m, 2H, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 4.52-4.73 (m, 1H, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 7.07-7.34 (m, 5H, C <sup>3</sup> und C <sup>5</sup> Pyr, 4-F-Ph), 7.98-8.20 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.32-8.55 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.68-10.79 (s, 1H, NHCO), 12.94 (s, 1H, NH Imidazol) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3064, 2965, 2856, 1698 (C=O), 1549, 1532, 1490, 1406, 1259, 1238 (C-F), 1082, 838   |
| MS (ESI)   | m/z (%) 413 ([M+1] <sup>+</sup> , 64), 397 (20), 341 (35), 329 (100)  |

HPLC-Methode A |  $t_R = 6,753 \text{ min (98,4 \%)}$

**(7n) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-oxo-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

109 mg (0,25 mmol) **6n** werden nach Arbeitsvorschrift 3 mit 21 mg (0,1 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion umgesetzt. Nach 16 h wird DCM abgezogen und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Leuchtend orangenes Pulver wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Luftzug des Abzugs trocknen gelassen.

|  | <b>C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 453,54)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,556 g (97,4 %)  |
| Schmelzpunkt   | 255,6°C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.64-1.93 (m, 4H, C <sup>3</sup> /C <sup>4</sup> Pyrrolidin), 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.54-2.67 (m, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 3.10-3.42 (m, 4H, C <sup>2</sup> /C <sup>5</sup> Pyrrolidin), 3.96-4.10 (t, <i>J</i> = 8.08 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 7.09-7.37 (m, 5H, C <sup>5</sup> Pyr, 4-F-Ph), 8.04 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.36-8.43 (m, 2H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.81 (s, 1H, NHCO), 13,01 (s, 1H, NH Imidazol). |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3037, 2868, 1691, 1618, 1561, 1510, 1460, 1223 (C-F), 1161, 854, 813, 542   |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 454 ([M+1] <sup>+</sup> , 24), 383 (48), 329 (13), 307 (100), 289 (56), 165 (45)   |
| HPLC-Methode B                                       | $t_R = 4,33 \text{ min (79 \%)}$  |

**(7o) 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-N,N-diethylpropanamid**

Nach Arbeitsvorschrift 3 werden 1,582 g (3,6 mmol) **6o** mit 558 mg (3,2 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion umgesetzt. Nach 21 h ist die Reaktion beendet. DCM wird unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand mit Diethylether versetzt und ins Eisbad gestellt. Ein orangenes Pulver von **7o** aus. Dieses wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

**C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 455,56)**

|  |  |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,4 g (94,9 %), orangenes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 89,0 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 0.81-1.04 (m, 6H, 2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.04 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.57-2.74 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CO), (m, 4H2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 3.90-4.11 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 7.07-7.40 (m, 5H, C <sup>5</sup> Pyr, 4-F-Phe), 8.06 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.29-8.50 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.75-10.95 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2987, 2925, 2868, 2746, 1699, 1638, 1623, 1561, 1487, 1467, 1398, 1314, 1259, 1218 (C-F), 1197, 1161, 1009, 904, 854, 812, 542   |
| MS (ESI)   | m/z (%) 456 ([M+1] <sup>+</sup> , 100)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 5,565 min (89,7 %)  |

**(7p) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-oxo-3-piperidin-1-yl-propyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

198 mg (0,44 mmol) **6p** werden mit 74 mg (0,4 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Nach 3 h wird DCM unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Dabei fällt ein leuchtend orangenes Pulver von **7p** aus. Es wird mit Diethylether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 467,57)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,097g (87,9 %), leuchtend orangenes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 260,6 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.25-1.59 (m, 6H, N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.09 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.60-2.76 (m, 2H, CO-CH <sub>2</sub> ), 3.15-3.5 (m, 6H, N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> und N-CH <sub>2</sub> ), 7.08-7.22 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.23-7.36 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.02-8.07 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.36-8.44 (d, 1H, J = 5.05 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 10.99 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2938, 1710, 1636, 1463, 1487, 1465, 1446, 1222, 1262, 1009, 855, 817  |

|                |  |
|----------------|--|
| MS (FAB)       | m/z (%) 468 ([M+1] <sup>+</sup> , 34), 383 (100), 341 (16), 329 (94), 307 (25), 287 (33), 270 (21) |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 5,741 min (~93,7 %)   |

**(7q) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 3 werden 1,248 g (2,75 mmol) **6q** mit 256 mg (1,5 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion umgesetzt. Das Produkt wird mit Diethylether als orangenes Pulver gefällt.

|  | <b>C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 469,54)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 1.256 g (100%), orangenes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 298.9 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 2.09 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.63-2.83 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.89-3.11 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.23-3.63 (m, 6H, Morpholin), 3.90-4.12 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 6.93-7.35 (m, 4H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 7.92-8.10 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.27-8.45 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.94 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ): 2967, 2921, 2860, 1691, 1624 (NHCO), 1554, 1509, 1436, 1221 (C-F), 1166, 1015, 841, 739, 543   |
| MS (FAB)   | m/z (%) 470 ([M+1] <sup>+</sup> , 50), 454 (74), 438 (2), 383 (100), 329 (75), 204 (46), 173 (49)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 4,337 min (78,8%)  |

**(7r) 2-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-N,N-diethyl-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 3 werden 1,569 g **6r** und 343 mg (2,0 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion zur Reaktion gebracht. Ein orangenes Pulver von **7r** wird mit Diethylether ausgefällt.

|          | <b>C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 441,53)</b> |
|----------|--|
| Ausbeute | 1,45 g (98,9 %), orangenes Pulver  |

|  |  |
|--|--|
| Schmelzpunkt   | 160,6 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 0.75-0.97 (t, 6H, <i>J</i> = 6.64 Hz, 2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.07 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 3.05-3.25 (m, 4H, 2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 4.74 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CO), 6.97-7.06 (d, 1H, <i>J</i> = 5.18 Hz, C <sup>5</sup> Pyr), 7.08-7.24 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.29-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.97 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.30-8.41 (d, 1H, <i>J</i> = 5.18 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 10.84 (s, 1H, NH-CO) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ): 2974, 2897, 2872, 1636, 1568, 1488, 1471, 1269, 1218 (C-F), 1161, 1098, 1000, 838, 812, 540, 518, 444   |
| MS (ESI)   | <i>m/z</i> (%) 442 ([M+1] <sup>+</sup> , 5), 368 (76), 341 (100), 299 (29)   |
| HPLC-Methode B                                       | <i>t</i> <sub>R</sub> = 4,946 min (83,8 %)   |

**(7s) N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,324 g **6s** und 308 mg (1,8 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Das Produkt wird mit Diethylether ausgefällt.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 455,51)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,168 g (87,7 %), oranges Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 300,2 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 2.03-2.20 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 3.11-3.63 (m, 8H, Morpholin), 5.79-4.94 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CO), 6.96-7.06 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 7.06-7.24 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.31-7.49 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.89-7.99 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.36-8.47 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 11.22-11.35 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2997, 2897, 2837, 2684, 2602, 2357, 1716, 1638 (NHCO), 1597, 1598, 1472, 1367, 1266, 1219 (C-F), 1103, 1066, 1019, 840, 806, 538  |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%): 456 ([M+1] <sup>+</sup> , 32), 424 (18), 414 (10), 369 (100), 341 (32), 307 (15), 299 (24), 289 (13), 204 (16)  |
| HPLC-Methode B                                       | <i>t</i> <sub>R</sub> = 3,707 min (88 %)  |

**(7t) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-methansulfonyl-ethyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,478 g (3,53 mmol) **6t** und 331 mg (1,9 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden in einer Mischung aus 5 mL DCM sowie 5 mL Methanol nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Das orangene Produkt wird mit Isoether gefällt.

|  | <b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 434,51)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,81 g (>100%, Verunreinigt durch Triazinan), orangenes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 262,3 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 2.08 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.90-2.99 (s, 3H, SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 3.41-3.62 (t, 2H, <i>J</i> = 7.01 Hz, CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> ), 4.16-4.40 (t, 2H, <i>J</i> = 7.01 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 7.03-7.23 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.26-7.43 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.94-8.07 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.38-8.47 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 11.00 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2988, 2913, 2786, 1643 (NHCO), 1597, 1488, 1462, 1295, 1215 (C-F), 1162, 1132, 811  |
| MS (ESI)   | m/z (%): 435 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 393 (17), 355 (60), 329 (14), 313 (10)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 3,855 min (~70-78 %)   |

**(7u) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-cyclohexyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

973 mg (2,37 mmol) **6u** werden nach Arbeitsvorschrift 3 mit 364 mg (2,1 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion umgesetzt. Das Produkt wird mit Diethylether gefällt.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 426,52)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 853 mg (85,2 %)   |
| Schmelzpunkt   | 78,8 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.93-1.23 und 2.05-2.12 (C <sup>2</sup> /C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> /C <sup>6</sup> Cyclohexanol), 2.1 (s, 1H, COCH <sub>3</sub> ), 3.06-3.25 (m, 1H, OH), 4.18-4.65 (m, 2H, CH-N und CH-O), 6.97-7.28 (m, 5H, 4-F-Ph und C <sup>5</sup> Pyr), 7.99-8.11 (m, |

|                |  |
|----------------|--|
|                | 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.32-8.45 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.7 (s, 1H, NH)   |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 2943, 1672 (C=O), 1610, 1553, 1497, 1413, 1368, 1291, 1225 (C-F), 1158, 1129, 1065, 900, 839, 813, 751 |
| MS (FAB)       | m/z (%) 427 ([M+1] <sup>+</sup> , 76), 395 (35), 329 (100), 287 (38), 270 (34), 353 (18), 238 (15), 227 (11)               |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 4,394 min (84 %)  |

**(7v) N-{4-[3-Cyclohexyl-5-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

980 mg (2,5 mmol) **6v** werden nach Arbeitsvorschrift 3 mit 380 mg (2,2 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion über Nacht umgesetzt. Das Produkt wird mit Diethylether gefällt.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 410,52)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,015 g (100 %), gelbliches Pulver   |
| Schmelzpunkt   | > 250 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.77-1.56 (m, 6H, C <sup>3</sup> -C <sup>5</sup> Cyclohexyl), 1.59-1.78 (m, 4H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Cyclohexyl), 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 4.23-4.58 (m, 1H, CH Cyclohexyl), 6.89-7.33 (m, 5H, 4-F-Ph, C5 Pyr), 8.07 (s, 1H, C3 Pyr), 8.34-8.42 (d, 2H, J = 4.93 Hz, C6 Pyr), 10.68 (s, 1H, CONH), 12.87 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2930, 1672, 1607, 1550, 1509, 1490, 1404, 1357, 1268, 1229 (C-F), 1160, 1014, 982, 894, 837, 815   |
| MS (FAB)   | m/z (%) 411 ([M+1] <sup>+</sup> , 22), 379 (100), 329 (28), 297 (41), 255 (18), 238 (21), 154 (86), 136 (82)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 7,149 min (93,9 %)  |

**(7w) N-{4-[3-Cyclopropyl-5-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

734 mg (2,11 mmol) **6w** und 327 mg (1,9 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutan-1,3-dithion werden nach Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt und nach einer Reaktionszeit von 2,5 h aufgearbeitet. Das Produkt wird mit Diethylether ausgefällt.

|  | <b>C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 368,44)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 727 mg (93,5 %), beiges Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 282,4 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.51-0.64 (m, 2H, CH <sub>2</sub> Cyclopropyl), 0.75-0.89 (m, 2H, CH <sub>2</sub> Cyclopropyl), 2.05 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.93-3.08 (m, 1H, CH Cyclopropyl), 5.74 (s, 0.2 H, SH), 7.05-7.34 (m, 5H, 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 8.06 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.29-8.37 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.6 (s, 1H, NH), 12.8 (s, 0.8 H, NH Im) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3189, 3051, 2697, 1706 (C=O), 1611, 1548, 1503, 1439, 1373, 1290, 1256, 1227 (CF), 1190, 1163, 1099, 1034, 1015, 991, 844   |
| MS (ESI)   | m/z (%) 369 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 327 (26), 286 (9)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 4.938 min (94.8 %)   |

**(7x) N-{4-[3-(1-Ethyl-propyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

722 mg (1,9 mmol) **6x** werden nach der Arbeitsvorschrift 3 mit 327 mg (1,9 mmol) 2,2,4,4-Tetramethyl-cyclobutane-1,3-dithion umgesetzt. Das bräunliche Produkt wird mit Diethylether gefällt.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>OS M<sub>r</sub> 398,51</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 490mg (64.7 %), bräunliches Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 223,3 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.68-0.85 (m, 6H, 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.68-2.06 (m, 4H, 2x CH <sub>2</sub> ), 2.08 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 3.47-3.72 (m, 1H, CH), 6.77-7.04 (m, 3H, |

|                |   |
|----------------|---|
|                | $C^3/C^5$ 4-F-Ph, $C^5$ Pyr), 7.07-7.18 (m, 2H, $C^2/C^6$ 4-F-Ph), 7.21-7.32 (m, 1H, $C^3$ Pyr), 8.20-8.29 (m, 1H, $C^6$ Pyr)               |
| IR (ATR)       | ( $cm^{-1}$ ) 2965, 1704 (C=O), 1608, 1557, 1528, 1512, 1493, 1459, 1406, 1382, 1349, 1252, 1223 (C-F), 1164, 1012, 982, 910, 841, 816, 790 |
| MS (ESI)       | m/z (%) 399 ( $[M+1]^+$ , 39), 329 (100), 187 (16)  |
| HPLC-Methode B | $t_R$ = 7.193 min (77 %)  |

### 7.3.5 Synthese der in Kapitel 3.1.5 beschriebenen Methylthioether

#### (8a) *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-hydroxy-ethyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid

1,75g (4,7 mmol) **7a**, 566 mg (3,6 mmol) Kaliumcarbonat sowie 0,38 mL (6,0 mmol) Methyljodid werden nach Arbeitsvorschrift 4 umgesetzt. Beim Aufarbeiten fällt gelbes Pulver aus. Dieses wird abgesaugt und mit Ether gewaschen und zum Trocknen an die Vakuumpumpe gehängt.

|                         | <b><math>C_{19}H_{19}FN_4O_2S</math> (<math>M_r</math> 386,45)</b>   |
|-------------------------|--|
| Ausbeute                | 1,264 g (73,3 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt            | 195,7 °C   |
| $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) | $\delta$ (ppm) 2.24 (s, 3H, CO- $CH_3$ ), 2.73 (s, 3H, S- $CH_3$ ), 3.92 (t, 2H, $J$ = 5.01 Hz, O- $CH_2$ ), 4.04 (t, 2H, $J$ = 5.33 Hz, N- $CH_2$ ), 6.90-6.98 (m, 3H, 4-F-Ph, 4-Pyr), 7.27-7.45 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.19-8.26 (m, 2H, 4-Pyr), 8.34 (s, 1H, CO-NH) |
| IR (ATR)                | ( $cm^{-1}$ ) 3236, 1665 (C=O), 1608, 1542, 1503, 1414, 1375, 1274, 1224 (C-F), 1074, 873, 845   |
| MS (FAB)                | m/z (%) 387 ( $[M+1]^+$ , 40), 307 (100), 289 (58), 165 (31)   |
| HPLC-Methode B          | $t_R$ = 4,634 min (99.2 %)   |

**(8b) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-hydroxypropyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

9,2 g (23,8 mmol) **7b** werden nach Arbeitsvorschrift 4 mit 2,632g (19,0 mmol) Kaliumcarbonat und 2 mL Iodmethan (32,1 mmol) zur Reaktion gebracht und bei RT 16 h gerührt. Weißes Pulver von **8b** fällt beim Aufarbeiten aus, wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 400,48)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 7,139 g (74,9 %), weißes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 187,3 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm): 1.6 (qi, 2H, <i>J</i> = 8.074 -CH <sub>2</sub> -), 2.05 (s, 3H, -CO-CH <sub>3</sub> ), 2.6 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.15 (t, 2H, <i>J</i> = 6.442 – 9.28, -CH <sub>2</sub> -), 3.84 (t, 2H, <i>J</i> = 7.084, N-CH <sub>2</sub> -), 4.5 (t, 1H, <i>J</i> = 5.053, OH), 7.08 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, 4-F-Ph), 7.28 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.04 (s, 1H, C <sup>3</sup> -Pyr), 8.4 (d, 1H, <i>J</i> = 5.053 C <sup>6</sup> -Pyr), 10.64 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ): 3392, 2949, 1675, 1605, 1568, 1541, 1504, 1409, 1395, 1280, 1213 (C-F), 1157, 1060, 841  |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%): 401 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 353 (12), 307 (17)  |
| HPLC-Methode A                                       | <i>t<sub>R</sub></i> = 5,008 min (96.8 %)   |

**(8c) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-butyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,799 g (4,5 mmol) **7c**, 473 mg (3,4 mmol) Kaliumcarbonat sowie 0,35 mL (5,6 mmol) Methyljodid werden nach Arbeitsvorschrift 4 umgesetzt und 16 h bei RT gerührt. Hellgelbes Pulver von **8c** wird mit Isoether gefällt, abgesaugt, mit Isoether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|                    | <b>C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 414,51)</b>                              |
|--------------------|---|
| Ausbeute           | 1,391 g (78,5 %), hellgelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt       | 165,5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR | δ(ppm) 1.15-1.34 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 1.51 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), |

|   |   |
|---|---|
| (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                        | 2.04-2.11 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ), 2.66 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.17-3.29 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 3.72-3.87 (t, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 4.3-4.39 (t, 1H, <i>J</i> = 5.18 Hz, OH), 6.99-7.17 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.31-7.47 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.06 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.32-8.46 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.68 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.73 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.28 (CO-CH <sub>3</sub> ), 26.28 (N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 29.67 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH), 44.53 (N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 60.36 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH), 115.16 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 2.18 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 115.28 (C <sup>3</sup> Pyr), 120.87 (C <sup>5</sup> Pyr), 121.71 (C <sup>5</sup> Imidazol), 128.55 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 3.18 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 130.69 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> (C,F) = 1.2 Hz), 137.48 (Ar), 140.48 (Ar), 143.95 (Ar); 149.28 (C <sup>2</sup> Pyr), 153.18 (C <sup>6</sup> Pyr), 161.25 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 102 Hz, C-F), 169.92 (C=O) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3252, 2974, 2921, 2889, 2840, 2361, 2325, 1667 (NHCO), 1541, 1501, 1413, 1268, 1217 (C-F), 1155, 1089, 846, 690, 618  |
| MS (FAB)  | <i>m/z</i> (%) 415 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 267 (18), 343 (22), 307 (54), 289 (26), 165 (18)   |
| HPLC-Methode B  | <i>t</i> <sub>R</sub> = 5,856 min (98,6 %)  |

**(8d) 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-propansäureethylester**

*Variante 1:* 1,1 g (2,6 mmol) **7d** wird nach Arbeitsvorschrift 4 in 25 g *Ethanol* mit 280 mg (2,1 mmol) Kaliumcarbonat und 0.22 mL Methyljodid (0,2 mmol) umgesetzt. Der Ansatz wird flashchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/PE 1/1).

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 442,52)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 340 mg (96,4 %), gelbliches Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 158,5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.08 (t, 3H, <i>J</i> = 7.14 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.50-2.59 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CO), 2.65 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.95 (q, 2H, <i>J</i> = 7.14 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 4.01-4.15 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 6.99-7.15 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.29-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.05 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.35-8.46 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.68 (s, 1H NH) |

|   |   |
|---|---|
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 13.8 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 15.6 (S-CH <sub>3</sub> ), 23.9 (CO-CH <sub>3</sub> ), 34.1 (CH <sub>2</sub> -CO), 39.9 (N-CH <sub>2</sub> ), 60.3 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 114.3 (C3 Pyr), 115.2 (d, 2J(C,F) = 21.5 Hz, C3/C5 4-F-Ph), 120.5 (C5 Pyr), 127.3 (Ar), 128.2 (d, 3J(C,F) = 8.1 Hz, C2/C6 4-F-Ph), 130.2 (d, 4J(C,F) = 3.0 Hz, C1 4-F-Ph), 137.2 (Ar), 139,8 (Ar), 143.7 (Ar), 149.0 (C6 Pyr), 152.9 (C2 Pyr), 161.0 (d, 1J(C,F) = 244.1 Hz, C4 4-F-Ph), 169.5 (CO), 169.6 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3188, 2991, 2927, 1733, 1698, 1604, 1531, 1505, 1481, 1458, 1410, 1390, 1321, 1284, 1255, 1197, 1158, 1134, 1116, 1097, 1085, 1063, 1041, 995, 983, 954, 901, 886, 868, 844, 823, 806, 749, 741, 714, 699, 681, 657   |
| MS (ESI)  | m/z (%) 443.1 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 415 (45), 401 (21), 397 (15), 355 (18), 343 (15)  |
| HPLC-Methode A  | t <sub>R</sub> = 6,885 min (96,4 %)   |

*Variante 2* (CB068, CB074). 3,5 g 3-[5-(2-Amino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-propansäureethylester wird in Pyridin gelöst und im Eisbad auf 0-5 °C abgekühlt. 1,2 mL Acetylchlorid werden langsam hinzugegeben und 1 h im Eisbad sowie 16 h bei RT nachgerührt. Nach beendeter Reaktion (HPLC-Kontrolle) werden die LM abgezogen, Pyridin wird mit Toluol als Azeotrop entfernt. Der Rückstand wird in 150 mL EtOAc und 10 mL Ethanol aufgenommen, die organische Phase 3 Mal mit Wasser sowie einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des EtOAc unter vermindertem Druck wird der Rückstand mit Ether versetzt. Dabei fällt 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-propansäureethylester als leicht gelbliches Pulver aus, wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Aus der Mutterlauge wird weiteres Produkt gewonnen.

**(8e) 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-propansäuremethylester**

*Variante 1*: 250 mg (0,6 mmol) **7d** nach Arbeitsvorschrift 4 mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat versetzt und mit 0,05 mL Methyljodid (0,8 mmol) 16 Stunden gerührt. Aufreinigung von **8e** erfolgt flashchromatographisch (EtOAc/Hexan 2/1).

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 428,49)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 260 mg (44.2 %) hellgelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 170,2 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 2.075 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2,57 (t, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO <i>J</i> = 7.24-7.88 Hz), 2.655 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.5 (s, 1H, O-CH <sub>3</sub> ), 4.06 (t, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 7.2-7.7 Hz), 7.025-7.15 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.32-7.42 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.05 (2, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.4-8.45 (d, 1H, <i>J</i> = 5.074 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 10.675 (s, 1H, NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3269, 2953, 2927, 2854, 1737, 1699, 1607, 1545, 1526, 1505, 1437, 1412, 1367, 1320, 1258, 1219, 1173, 1157, 1128, 1094, 1049, 1013, 980, 900, 838, 817, 735, 691   |
| MS (ESI)   | <i>m/z</i> (%) 429 ([M+1] <sup>+</sup> , 100)  |
| HPLC-Methode A                                       | <i>t<sub>R</sub></i> = 6,23 min (93 %)   |

**(8g) 4-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-buttersäure**

4,201 g **7g** werden nach Arbeitsvorschrift 4 mit 1,082 g Kaliumcarbonat und 0,82 mL Jodmethan umgesetzt und 16 h bei RT gerührt. Gelbes Pulver von **8g** fällt beim Aufarbeiten aus, wird abgesaugt, mit EtOAc gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 428,49)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 3,327 g (79,4 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 247 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.55-1.75 (qi, 2H, <i>J</i> = 6.7 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.98-2.15 (m, 5H, CH <sub>2</sub> -COOH, COCH <sub>3</sub> ), 2.66 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.4-3.8 (t, 2H, N-CH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 6.7 Hz), 6.87-7.18 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> -Pyr), 7.25-7.4 (m, 2H, C <sup>1</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.05 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.37-8.42 (d, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.66 (s, 1H, NH), 12.11 (s (br), 1, COOH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2933, 2506, 1708 (CO), 1689, 1621, 1579, 1553, 1506,   |

|                |  |
|----------------|--|
|                | 1464, 1410, 1367, 1315, 1290, 1270, 1251, 1216 (C-F), 1203, 1163, 1127, 1099, 1052, 1033, 1007, 983, 962, 905, 889, 854, 840, 816, 795, 767, 752, 732, 713, 688, 671 |
| MS (FAB)       | m/z (%) 429 ([M+1] <sup>+</sup> , 70), 369 (26), 339 (27), 307 (4)0, 165 (100)   |
| HPLC-Methode A | t <sub>R</sub> = 5.773 min (98,3 %)  |

**(8h) 5-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-pentansäure**

550 mg (1,23 mmol) **7h** werden mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat und 0,1 mL (1,7 mmol) Jodmethan nach Arbeitsvorschrift 4 umgesetzt und 16 h bei RT gerührt. Das beim Aufarbeiten ausfallende gelbe Pulver wird an der Vakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 442,52)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 68,9 % (95.9 %), gelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt  | 239 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 1.15-1.6 (m, 4H, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH), 2.02-2.13 (m, 5H, CH <sub>3</sub> CO und CH <sub>2</sub> -COOH), 2.64 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.66-3.9 (t, 2H, <i>J</i> = 7.08 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 7.0-7.13 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.3-7.5 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.02 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.35-8.45 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.7 (s, 1H, NH-CO), 11.0 (s, 1H, COOH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.80 (S-CH <sub>3</sub> ), 21.75 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH), 24.28 (CO-CH <sub>3</sub> ), 29.46 (N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 33.25 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH), 44.28 (N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 114.60 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.50 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.48 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120.85 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.71 (Ar), 128.55 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.15 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.66 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> (C,F) = 3.07 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 137.49 (Ar), 140.37 (Ar), 143.96 (Ar), 149.30 (C <sup>6</sup> Pyr), 153.19 (Ar), 161.37 ( <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 243.50, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.95 (COCH <sub>3</sub> ), 174.29 (COOH) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3060, 1704, 1622, 1577, 1550, 1505, 1418, 1397, 1369, 1321, 1269, 1236, 1219, 1161, 1099, 985, 963, 905, 852, 820, 793, 735, 718, 675  |
| MS (FAB)  | m/z (%) 443( [M+1] <sup>+</sup> , 33), 329 (18), 307 (26), 289 (27), 176 (100)   |

HPLC-Methode A |  $t_R = 6.5$  min (99.3 %)

**(8i) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

232 mg (0,58 mmol) **7i** werden mit 60 mg (0,5 mmol) Kaliumcarbonat und 0,05 mL (0,08 mmol) Jodmethan nach Arbeitsvorschrift 4 umgesetzt und 16 h bei RT gerührt. Beim Aufarbeiten fällt hellgelbes Pulver aus EtOAc aus. Dieses wird abgesaugt, mit Methanol sowie Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

|   | <b>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 416,48)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 780 mg (83.6 %), hellgelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt  | 127 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.04 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.63 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ), 3.47-4.12 (m, 5H, CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 4.86-5.06 (t, 2H, 2 x OH, <i>J</i> = 4.95 Hz), 6.95-7.15 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.23-7.37 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.05 (s, 1H, C <sup>4</sup> Pyr), 8.35-8.44 (m, 2H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.60 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 16.65 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.26 (COCH <sub>3</sub> ), 59.68 (2 x CH <sub>2</sub> -OH), 62.17 (CH), 115.40 (d, <i>J</i> <sup>3</sup> (C,F) = 21.37 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 116.14 (C <sup>3</sup> Pyr), 122.12 (C <sup>5</sup> Pyr), 128.25 (d, <i>J</i> <sup>2</sup> (C,F) = 8.05 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.64 (C <sup>5</sup> Imidazol), 130.90 (d, <i>J</i> <sup>4</sup> (C,F) = 3.07 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 136.47 (C <sup>4</sup> Pyr), 141.25 (C <sup>4</sup> Imidazol), 142.61 (C-S), 148.82 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.96 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.96 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.19 (d, <i>J</i> <sup>1</sup> (C,F) = 243.10 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.70 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3232, 2928, 1676 (C=O), 1607, 1573, 1547, 1504, 1406, 1286, 1220 (C-F), 841, 693   |
| MS (FAB)  | <i>m/z</i> (%) 417 ([M+1] <sup>+</sup> , 55), 343 (25), 165 (100)  |
| HPLC-Methode A  | $t_R = 3,19$ min (99,6 %)  |

**(8k) N-(4-{5-(4-Fluorphenyl)-3-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-propyl]-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl}-pyridin-2-yl)-acetamid**

570 mg (1,33 mmol) **7k** werden nach Arbeitsvorschrift 4 mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat und 1,1 mL (1,7 mmol) Jodmethan umgesetzt und bei RT 16 h gerührt. Das

Produkt wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH 95/5) und anschließend mit Diisopropylether als weißes Pulver gefällt.

|  | <b>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (Mr 416,48)</b>   |
|--|---|
| Ausbeute   | 363 mg (62.4 %), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt                                       | 204.7 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)                          | δ(ppm) 1.86-2.02 (m, 2H, CH-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 2.05 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.25-2.47 (m, 2H, CH-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 2.61 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.26-3.43 (m, 4H, CH-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 4.12-4.37 (m, 1H, CH-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 6.75-6.93 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 6.94-7.03 (d, 2H, <i>J</i> = 5.18 Hz, C <sup>5</sup> Pyr), 7.14-7.31 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 7.96 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.16-8.32 (d, 1H, <i>J</i> = 5.18 Hz, C <sup>6</sup> Pyr) |
| <sup>13</sup> C-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.7 (S-CH <sub>3</sub> ), 23.9 (COCH <sub>3</sub> ), 36.0 (CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> ), 50.8 (CH), 57.5 (2x CH <sub>2</sub> -OH), 115.0 ( <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.42 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 115.5 (C <sup>3</sup> Pyr), 121.5 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.8 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.0 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.2 (Ar), 130.4 (d, 4 <i>J</i> (C,F) = 3.1, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 135.7 (Ar), 140.3 (Ar), 142.2 (Ar), 148.6 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.6 (C <sup>2</sup> Pyr), 160.9 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 243.9 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.5 (CO)                    |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3398, 2931, 1669 (C=O), 1606, 1544, 1507, 1409, 1326, 1409, 1326, 1409, 1283, 1217 (C-F), 1054, 893, 841  |
| MS (ESI)   | <i>m/z</i> (%) 445 ([M+1] <sup>+</sup> , 95), 343 (100)   |
| HPLC-Methode A                                     | bei 6,549 min (99,3 %)  |

**(8I) N-{4-[3-(2,3-Dihydroxy-propyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,006 g (2,50 mmol) **7I** und mit 276 mg (2,0 mmol) Kaliumcarbonat werden nach Arbeitsvorschrift 4 in 10 mL Methanol gelöst, mit 0,2 mL Methyljodid versetzt und 16 h bei RT bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Es wird wie beschrieben aufgearbeitet und das entstandene hellgelbe Pulver an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|          | <b>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 416,48)</b> |
|----------|--|
| Ausbeute | 830 mg (82,8 %), hellgelbes Pulver   |

|   |   |
|---|---|
| Schmelzpunkt  | 208,5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.62 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.06-3.27 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -OH), 3.47-4.09 (m, 3H, CH <sub>2</sub> -CH-), 4.57-4.68 (m, 1H, OH), 4.94-5.02 (m, 1H, OH), 6.94-7.21 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.28-7.49 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.05 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.31-8.47 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.62 (s, 1H, NHCO)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.9 (S-CH <sub>3</sub> ), 23.9 (COCH <sub>3</sub> ), 47.9 (N-CH <sub>2</sub> ), 59.6 (CH <sub>2</sub> -OH), 69.9 (CH), 114.9 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.1 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.7 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 121.0 (C <sup>5</sup> Pyr), 128.2 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 7.9 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 128.0 (Ar), 130.5 (Ar), 137.0 (Ar), 140.4 (Ar), 144.3 (Ar), 148.6 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.7 (Ar), 161.26 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 248.0 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.4 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3270, 1674 (C=O), 1605, 1543, 1504, 1417, 1266, 1218 (C_F), 1155, 1107, 1051, 1014, 848, 784, 739, 691  |
| MS (ESI)  | m/z (%) 417 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 375 (9), 343 (53), 301 (30)   |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 4,743 min (96,8 %)   |

**(8m) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid:**

90 mg (0,22 mmol) **7m** werden mit 24,2 mg (0,2 mmol) Kaliumcarbonat und 0,02 mL (0,4 mmol) Jodmethan umgesetzt und für 2 h bei RT gerührt. Nach dem Aufarbeiten **8m** mit Diethylether als weißes Pulver gefällt.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 426,52)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 50 mg (53,5 %), weißes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 183,2 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.61-1.79 (m, 2H, THP), 2.06 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.18-2.41 (m, 2H, THP), 2.69 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.10-3.29 (m, 2H, THP), 3.81-4.07 (m, 3H, THP), 6.98-7.13 (m, 3H, C <sup>5</sup> /C <sup>3</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.24-7.38 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.00 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.36-8.44 (m, 2H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.70 (s, 1H, NH) |

|   |  |
|---|--|
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.8 (S-CH <sub>3</sub> ), 23.9 (COCH <sub>3</sub> ), 31.0 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> -CH- <u>CH</u> <sub>2</sub> -), 53.6 (CH), 66.4 (- <u>CH</u> <sub>2</sub> -O- <u>CH</u> <sub>2</sub> -), 115.03 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.06 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.42 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 121.1 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.7 (Ar), 128.15 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 128.15 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.3 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.07 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph) 136.6 (Ar), 140,3 (Ar), 142.6 (Ar), 148.9 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.7 (C <sup>6</sup> Pyr), 161.0 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 243.9 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.6 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm-1) 2925, 2855, 1699 (C=O), 1532, 1505, 1408, 1256, 1216 (C-F), 838   |
| MS (FAB)  | m/z (%) 427 ([M+1] <sup>+</sup> , 55), 343 (18), 165 (26), 136 (55), 107 (100)   |
| HPLC-Methode A  | t <sub>R</sub> = 9,1 min (95,6 %)  |

**(8n) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-(3-oxo-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,343 g (2,96 mmol) **7n** wird mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat und 0,18 mL (4,1 mmol) Methyljodid nach Arbeitsvorschrift 4 umgesetzt und 16 h bei RT gerührt. Gelbes Pulver von **8n** fällt aus EtOAc aus. Dieses wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 467,57 )</b>   |
|---|---|
| Ausbeute  | 736 mg (70.9 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 263,3 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | σ(ppm) 1.60-1.85 (m, 4H, C <sup>4</sup> /C <sup>5</sup> Pyrrolidin), 2.08 (s, 3H, CO <u>CH</u> <sub>3</sub> ), 2.66 (s, 3H, S- <u>CH</u> <sub>3</sub> ), 3.09-3.24 (m, 6H, <u>CH</u> <sub>2</sub> -CO und C <sup>2</sup> /C <sup>5</sup> Pyrrolidin), 3.90-4.07 (t, 2H, J = 7.33 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 6.99-7.16 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.29-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.08 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.36-8.46 (d, 1H, J = 5.05 Hz, C <sup>5</sup> Pyr), 10.71 (s, 1H, NH) |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | σ(ppm) 15.86 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.19. (Pyrrolidin), 24.258 (CO- <u>CH</u> <sub>3</sub> ), 25.79 (Pyrrolidin), 34.74 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> -CO), 40.97 (Pyrrolidin), 45.54 (Pyrrolidin), 46.05 (N-CH <sub>2</sub> ), 114.67 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.52 ( <sup>2</sup> J(C,F) = 21.48 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120.90 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.77 (Ar), 128.49 ( <sup>3</sup> J(C,F) = 8.05 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.61 ( <sup>4</sup> J(C,F) = 3.02 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 137.49 (Ar),           |

|                |   |
|----------------|---|
|                | 140.92 (Ar), 143.92 (C <sup>2</sup> Pyr), 149.34 (C <sup>6</sup> Pyr), 153.20 (Ar), 161.39 ( <sup>1</sup> J(C,F) = 243.60 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 167.20 (CH <sub>2</sub> -CO), 169.93 (CONH <sub>2</sub> ) |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 3044, 3007, 2970, 2868, 1692 (NHCO), 1612, 1546, 1408, 1255, 1220 (C-F), 839, 661, 531, 512   |
| MS (FAB)       | m/z (%) 468 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 420 (31), 307 (60), 289 (29)  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 5,684 min (95,6 %)   |

**(8o): 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-N,N-diethyl-propanamid**

Nach Arbeitsvorschrift 4 wird 1,38 g **7o** mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat und mit 0,2 mL (3,2 mmol) Methyljodid umgesetzt und 3 Tage bei RT gerührt. Nach und nach werden weitere 1,0 mL Methyljodid hinzugefügt. Weißes Pulver von **8o** wird aus Diethylether ausgerührt.

|   | <b>C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 469,59)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 872 mg (75,7 %), weißes Pulver   |
| Schmelzpunkt  | 167,7 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ (ppm) 0.86-1.00 (m, 6H, 2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.07 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.51-2.60 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CO, teilweise überlagert durch DMSO), 2.67 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.03-3.24 (m, 4H, 2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 3.90-4.05 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 7.01-7.17 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>2</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.31-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.05-8.11 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.39-8.46 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.69 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 13.71 und 14.26 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 15.90 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.25 (CO-CH <sub>3</sub> ), 33.12 (CH <sub>2</sub> -CO), 39.88 und 40.14 (2x N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 41.47 (N-CH <sub>2</sub> ), 114.68 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.53 ( <sup>2</sup> J(C,F) = 21.48 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120.88 (C <sup>4</sup> Pyr), 127.73 ( <sup>5</sup> J(C,F) = 0.7 Hz, C <sup>4</sup> Imidazol), 128.42 ( <sup>3</sup> J(C,F) = 8.10 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.60 ( <sup>4</sup> J(C,F) = 3.07 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 137.35 (Ar), 140.40 (Ar), 134.82 (Ar), 149.39 (C <sup>6</sup> Pyr), 153.24 (Ar), 161.39 ( <sup>1</sup> J(C,F) = 243.40 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 167.95 (CO), 169.89 (CO) |

|                |  |
|----------------|--|
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 3248, 3052, 3015, 2966, 2929, 1695 (NHCO), 1611, 1527, 1410, 1260, 1213, 1129, 833 |
| MS (FAB)       | m/z (%) 470 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 422 (12), 269 (11), 354 (8)                                    |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 7.069 min (99.4 %)  |

**(8p) N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-(3-oxo-3-piperidin-1-yl-propyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

140 mg (0,3 mmol) **7p**, 31,1 g (0,2 mmol) Kaliumcarbonat und 0,02 mL (0,4 mmol) Methyljodid werden nach Arbeitsvorschrift 4 umgesetzt und 16 h bei RT gerührt. Beim Aufarbeiten fällt gelbes Pulver von **8p** aus. Es wird an der Vakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 481,6)</b>   |
|---|---|
| Ausbeute  | 83.2 mg (61.5 %), gelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt  | 204,5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 1.24-1.57 (m, 6H, N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.52-2.63 (m, 2H, COCH <sub>3</sub> ), 2.66 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.12-3.23 (m, 2H, CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3.27-3.36 (m, 4H, N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.90-4.03 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 7.00-7.16 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.31-7.42 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.08 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.39-8.44 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.76 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.88 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.26 (COCH <sub>3</sub> ), 25.46 (Pip), 26.16 (Pip), 33.24 (CH <sub>2</sub> -CO), 39.73 (Pip), 41.72 (Pip), 42.16 (Pip), 46.05 (N-CH <sub>2</sub> ), 114.99 ( <sup>2</sup> J(C,F) = 13.36 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 115.75 (C <sup>3</sup> Pyr), 120.91 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.73 (C <sup>5</sup> Imidazol), 128.46 ( <sup>3</sup> J(C,F) = 3.2 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.62 ( <sup>4</sup> J(C,F) = 1.22 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 137.451 (Ar), 140.32 (Ar), 143.88 (C <sup>5</sup> Imidazol), 149.38 (C <sup>6</sup> Pyr), 153.21 (C <sup>2</sup> Imidazol), 161.42 ( <sup>1</sup> J(C,F) = 95,52 Hz), 167,16 (CONPip), 169.91 (CONH) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 2936, 1693, 1623, 1545, 1526, 1501, 1410, 1255, 1218, 844   |
| MS (FAB)  | m/z (%) 482 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 481 (26), 434 (22), 369 (19), 307 (24),   |

|                |                            |
|----------------|----------------------------|
|                | 289 (17), 165 (25)         |
| HPLC-Methode B | $t_R = 7.220$ min (94.8 %) |

**(8q) *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

960 mg (2,05 mmol) **7q** werden analog zur Arbeitsvorschrift 4 in 5 mL NMP mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat versetzt und mit 0,2 mL (3,2 mmol) Methyljodid umgesetzt. Nach 2,5 h ist die Reaktion beendet. Das gelbliche Produkt wird mit Diethylether ausgefällt, abgesaugt, gewaschen und anschließend an der Vakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 483,57)</b>  |
|---|---|
| Ausbeute  | 462 mg (59,2 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 210,5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ (ppm) 2.08 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.66 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.22-3.53 (m, 10, Morpholin, CH <sub>2</sub> -CO), 3.92-3.08 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 7.00-7.15 (m, H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.31-7.43 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.08 (s, 1H, C <sup>3</sup> 4-F-Ph), 8.37-8.44 (d, 1H, J=4.93 Hz, C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 10.72 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 15.13 (S-CH <sub>3</sub> ), 23.90 (COCH <sub>3</sub> ), 32.68 (CH <sub>2</sub> -CO), 40.75 und 41.33 (CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> ), 45.13 (N-CH <sub>2</sub> ), 64.89 und 65.83 (CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 114.30 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.03 ( <sup>2</sup> J(C,F)=21.43 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120.55 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.42 (Ar), 128.15 ( <sup>3</sup> J(C,F)= 8.09 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.22 ( <sup>4</sup> J(C,F)= 3.07 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 137.15 (Ar), 149.84 (Ar), 148.99 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.82 (Ar), 161.04 ( <sup>1</sup> J(C,F)=233.44 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 167.47 (CH <sub>3</sub> -CO), 169.59 (CH <sub>2</sub> -CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3383, 1698 (C=O), 1625, 1542, 1530, 1505, 1440, 1410, 1359, 1260, 1226 (C-F), 1156, 1113, 1071, 1031, 982, 842, 817   |
| MS (FAB)  | m/z (%) 484.2 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 426 (16), 369 (13), 355 (11)  |
| HPLC-Methode B  | $t_R = 5,910$ min (97,3 %)  |

**(8r) 2-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-N,N-diethyl-acetamid**

Nach Arbeitsvorschrift 4 werden 1,423 g **7r** mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat versetzt und mit 0,2 mL (3,4 mmol) Methyljodid umgesetzt. Das leicht gelbliche Produkt wird mit Isoether ausgefällt.

|  | <b>C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 455,56)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute                                 | 637 mg (53,6 %), hellgelb   |
| Schmelzpunkt                             | 170,3 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )  | δ (ppm): 0.98-1.18 (m, 6H, 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.16 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.61 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.14-3.42 (m, 4H, 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 4.75 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CO), 6.82-6.99 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.34-7.48 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.11 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.16-8.22 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 8.63 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ (ppm) 12.86 und 14.11 (2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 17.16 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.57 (COCH <sub>3</sub> ), 41.11 und 41.51 (2X CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 45.963 (NHCH <sub>2</sub> CO), 114.74 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.06 ( <sup>2</sup> J(C,F) = 21.43 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 121.60 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.89 (Ar), 129.17 ( <sup>3</sup> J(C,F) = 8.00 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.98 ( <sup>4</sup> J(C,F) = 3.22 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 139.21 (Ar), 141.19 (Ar), 145.11 (Ar), 148.259 (C <sup>6</sup> Pyr), 151.94 (Ar), 161.97 ( <sup>1</sup> J(C,F) = 245.7 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 164.42 (COCH <sub>3</sub> ), 168.70 (CH <sub>2</sub> -CO) |
| IR (ATR)                                 | (cm <sup>-1</sup> ) 3236, 3068, 2973, 2925, 1696, 1658, 1600, 1522, 1399, 1260, 1221 (C-F), 1161, 852, 696, 852, 696, 623, 553  |
| MS (FAB)                                 | m/z (%) 456 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 414 (12), 408 (14), 341 (8), 307 (14)   |
| HPLC-Methode B                           | t <sub>R</sub> = 6,343 min (97,5 %)   |

**(8s) N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,069 g (2,35 mmol) **7s** werden nach Arbeitsvorschrift 4 mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat versetzt und mit 0,15 mL (2,3 mmol) Methyljodid umgesetzt. Nach 7 h ist die Reaktion beendet. Das gelbe Produkt wird mit Isoether ausgefällt.

|   | <b>C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 469,54)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 720 mg (85,2 %), gelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt  | 193,7 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ (ppm) 2.08 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.58 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.22-3.62 (m, 8H, Morpholin), 4.74 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CO), 6.85-6.93 (d, 1H, <i>J</i> = 4.42Hz, C <sup>5</sup> Pyr), 7.02-7.18 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.34-7.49 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.95 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.31-8.41 (d, 1H, <i>J</i> = 4.42 Hz, C <sup>5</sup> Pyr), 10.65 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 16.51 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.22 (COCH <sub>3</sub> ), 42.51 und 45.13 (-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -), 46.15 (N-CH <sub>2</sub> -CO), 66.27 (-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -), 114.42 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.55 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C-F) = 21.43 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120.64 (C <sup>5</sup> Pyr), 128.32 (Ar), 128.69 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.05 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.65 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> (C,F) = 3.07 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 137.39 (Ar), 139.99 (Ar), 145.06 (Ar), 149.11 (C <sup>6</sup> Pyr), 153.16 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.45 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 243.65 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 164.87 (CO), 169.63 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 2471, 1922, 1662, 1619, 1351, 1303, 1047, 1033, 993, 833, 697, 657   |
| MS (FAB)  | <i>m/z</i> (%) 470 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 422 (11), 341 (8), 307 (24), 289 (13)   |
| HPLC-Methode B  | <i>t<sub>R</sub></i> = 5,197 min (92,5 %)  |

**(8t): *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-methansulfonyl-ethyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,925 g (3,1 mmol) **7t** werden analog zu Arbeitsvorschrift 4 in 1 mL NMP mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat und 0,25 mL (4,0 mmol) Methyljodid umgesetzt. Die Reaktion ist nach 4 Tagen beendet. Das leicht gelbliche Produkt wird mit Isoether gefällt.

|                    | <b>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 448,54)</b> |
|--------------------|--|
| Ausbeute           | 671 mg (48,2 %), hellgelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt       | 222,3 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR | δ (ppm) 2.03-2.13 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.68 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 2.96 (s,          |

|  |   |
|--|---|
| (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                     | 3H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.32-3.49 (t, 2H, <i>J</i> = 7.58 Hz, CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> ), 4.14-4.28 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.01-7.21 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.32-7.46 (m, 2H, C <sup>2</sup> / <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.02-8.10 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.39-8.48 (d, 1H, <i>J</i> = 5.05 Hz, C <sup>5</sup> Pyr), 10.69 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 16.18 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.27 (COCH <sub>3</sub> ), 38.16 (N-CH <sub>2</sub> -), 40.97 (SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 52.82 (-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> ), 115.10 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 26.11 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 115.79 (C <sup>3</sup> Pyr), 120.86 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.75 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> (C,F) = 0.65 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 128.61 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.10 Hz, C <sup>2</sup> / <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.35 (Ar), 137.74 (Ar), 139.73 (C <sup>4</sup> Pyr), 144.28 (Ar), 149.42 (C <sup>6</sup> Pyr), 153.19 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.50 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 243.65 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.97 (CO) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3306, 2930, 1692 (C=O), 1612, 1550, 1537, 1506, 1450, 1416, 1365, 1303, 1287, 1223 (C-F), 1138, 983, 955, 840, 814, 793   |
| MS (FAB)   | 440 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 407 (9), 369 (21), 355 (8), 307 (18), 289 (10)  |
| HPLC-Methode B                                     | t <sub>R</sub> = 5,535 min (97,0 %)   |

**(8u) N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-3-(4-hydroxy-cyclohexyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

742,1 mg (1,74 mmol) *7u* werden mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat sowie 0,12 mL (1,9 mmol) Methyljodid versetzt und wie in Arbeitsvorschrift 4 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Es wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100 %).

|   | <b>C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 440,54)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 449 mg (79,6 %)  |
| Schmelzpunkt                                      | 233,4 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.55-1.95 (m, 4H, Cyclohexanol), 2.02-2.30 (m, 7H, CO-CH <sub>3</sub> , Cyclohexanol), 2.67 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), bei 3,3 Wassersignal mit OH, 2.67-3.90 (m, 1H, N-CH), 4.55-4.66 (m, 1H, CH-OH), 6.96-7.12 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.25-7.40 (m, 2H, C <sup>2</sup> / <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.04 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.35-8.44 (d, 1H, <i>J</i> = 5.05 Hz, C <sup>6</sup> Pyr), 10.70 (s, 1H, NH) |

|   |   |
|---|---|
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 15.79 (S-CH <sub>3</sub> ), 23.91 (COCH <sub>3</sub> ), 28.84 (N-CH(-CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub> ), 34.52 (-CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub> CH-OH), 55.81 (N-CH), 67.68 (O-CH), 114.84 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.11 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 16.39 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 121.04 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.80 (C <sup>5</sup> Imidazol), 128.18 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 7.95 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.36 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.07 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 136.59 (C <sup>4</sup> Pyr), 140.53 (C <sup>4</sup> Imidazol), 142.46 (Ar), 148.87 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.74 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.10 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.64 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3394, 2935, 1672 (C=O), 1606, 1547, 1504, 1413, 1372, 1350, 1279, 1218 (C-F), 1154, 1091, 1071, 968, 898, 837, 810, 771   |
| MS (ESI)  | m/z (%) 441 ([M+1] <sup>+</sup> , 10), 343 (100), 301 (25)  |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 7,015 min (99,6 %)   |

**(8v) N-{4-[3-Cyclohexyl-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

980 mg (2,4 mmol) **7v** werden nach Arbeitsvorschrift 4 mit einer Spatelspitze Kaliumcarbonat versetzt und mit 0,19 mL (3,0 mmol) Methyljodid umgesetzt. Nach 2,5 h ist die Reaktion beendet und es wird nach der Vorschrift aufgearbeitet. Der Rückstand wird mit Pentan versetzt und der ausfallende beige Niederschlag von **8v** abgesaugt, mit Pentan nachgewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 426,56)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute                                 | 746 mg (74,7 %)   |
| Schmelzpunkt                             | 200.1 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )  | δ(ppm): 1.10-1.32 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.49-1.65 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.72-1.93 (m, 4H, Cyclohexyl), 2.20 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.71 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.76-4.00 (m, 1H, CH Cyclohexyl), 6.76-6.96 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.26-7.43 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.12-8.36 (m, 2H, C <sup>3</sup> und C <sup>6</sup> Pyr), 9.16 (s, 1H, NH) |
| <sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm): 16.4 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.6 (CO-CH <sub>3</sub> ), 24.9 (C <sup>4</sup> Cyclohexyl), 26.00 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Cyclohexyl), 31.4 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Cyclohexyl), 57.1 (CH), 114.9 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.4 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 116.0 (C <sup>3</sup> Pyr), 121.8 (C <sup>5</sup> Pyr),   |

|                |   |
|----------------|---|
|                | 127.3 (Ar), 128.8 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 8.0 \text{ Hz}$ , $\text{C}^2/\text{C}^6$ 4-F-Ph), 138.2 (Ar), 142.1 (Ar), 143.5 (Ar), 148.0 ( $\text{C}^6$ Pyr), 152.2 ( $\text{C}^2$ Pyr), 161.7 (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 246.1 \text{ Hz}$ , $\text{C}^4$ 4-F-Ph), 168.8 (CO) |
| IR             | ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2927, 1695 (C=O), 1604, 1545, 1530, 1500, 1403, 1368, 1329, 1261, 1213 (C-F), 1152, 1093, 1005, 976, 891, 847, 835, 810  |
| MS (ESI)       | m/z (%) 425 [M-1] <sup>-</sup> , 343 (100), 301 (15)  |
| HPLC-Methode B | $t_{\text{R}} = 9.170 \text{ min}$ (~96.3-96.9 %)   |

**(8w) N-{4-[3-Cyclopropyl-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

615 mg (1,67 mmol) **7w** werden gemäß Arbeitsvorschrift 4 mit 175 mg (1.3 mmol) Kaliumcarbonat sowie 0,11 mL (1,7 mmol) Methyljodid umgesetzt. Das Produkt wird mit Diethylether im Ultraschallbad als beiges Pulver gefällt. Dieses wird abgenutscht und mit Diethylether gewaschen.

|   | <b>C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 382,46)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 379 mg (62,5%), beiges Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 188,3 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | $\delta$ (ppm) 0.52-0.65 (m, 2H, CH <sub>2</sub> Cyclopropyl), 0.77-0.09 (m, 2H, CH <sub>2</sub> Cyclopropyl), 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.65 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.12-3.26 (m, 1H, CH Cyclopropyl), 7.01-7.16 (m, 3H, $\text{C}^3/\text{C}^5$ 4-F-Ph, $\text{C}^5$ Pyr), 7.31-7.46 (m, 2H, $\text{C}^2/\text{C}^6$ 4-F-Ph), 8.09 (s, 1H, $\text{C}^3$ Pyr), 8.31-8.40 (d, 1H, $J = 5.05 \text{ Hz}$ , $\text{C}^6$ Pyr), 10.57 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | $\delta$ (ppm) 8.8 (2x CH <sub>2</sub> ), 14.7 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.2 (COCH <sub>3</sub> ), 26.3 (CH Cyclopropyl), 114.6 ( $\text{C}^3$ Pyr), 116.4 (d, $^2J(\text{C},\text{F}) = 21.5 \text{ Hz}$ , $\text{C}^3/\text{C}^5$ 4-F-Ph), 120.7 ( $\text{C}^5$ Pyr), 129.0 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 9.7 \text{ Hz}$ , $\text{C}^2/\text{C}^6$ 4-F-Ph), 130.8 (d, $^4J(\text{C},\text{F}) = 3.07 \text{ Hz}$ , $\text{C}^1$ 4-F-Ph), 137.1 (Ar), 140.5 (Ar), 147.0 (Ar), 148.5 ( $\text{C}^6$ Pyr), 152.8 (Ar), 161.4 (d, $^1J(\text{C},\text{F}) = 244.1 \text{ Hz}$ , $\text{C}^4$ 4-F-Ph), 169.7 (CO) |
| IR (ATR)  | ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1674 (C=O), 1603, 1542, 1500, 1416, 1360, 1308, 1264,   |

|                |  |
|----------------|--|
|                | 1220 (C-F), 1153, 1097, 1036, 888, 837                               |
| MS (ESI)       | m/z (%) 393 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 341 (59), 300 (52), 267 (18) |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 7,401 min (95,9 %)                                  |

**(8x): N-{4-[3-(1-Ethyl-propyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

570 mg (1,33 mmol) **7x** nach Arbeitsvorschrift 4 mit 147 mg (1,1 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und mit 1,1 mL (1,7 mmol) Jodmethan umgesetzt. Nach 4 h ist die Reaktion beendet und es wird wie beschrieben aufgearbeitet. Der Ansatz wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 2/3). Beim Einrotieren fällt knallgelbes Pulver aus. Dieses wird abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Anschließend wird es an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 412,53)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute                                 | 156 mg (40,6 %), knallgelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt                             | 156.5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )  | δ(ppm) 0.72-0.89 (t, 6H, J = 7.33 Hz, 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.56-1.89 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.91-2.19 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.21 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.73 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.62-3.95 (m, 1H, CH), 6.78-6.95 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.29-7.43 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.25 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.96-9.04 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm) 10.9 (2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 16.3 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.6 (COCH <sub>3</sub> ), 26.6 (2x CH <sub>2</sub> ), 60.3 (CH), 114.9 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.5 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 116.3 (C <sup>3</sup> Pyr), 122.3 (C <sup>5</sup> Pyr), 128.6 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.0 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.8 (C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 137.8 (Ar), 142.4 (Ar), 147.0 (Ar), 147.9 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.0 (Ar), 158.9 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.4 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 262.1 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 168.8 (CO) |
| IR (ATR)                                 | (cm <sup>-1</sup> ) 3286, 2962, 1674 (C=O), 1604, 1546, 1529, 1501, 1414, 1360, 1317, 1284, 1263, 1220 (C-F), 1153, 1337, 1092, 1012, 966, 888, 846, 816, 737   |
| MS (ESI) (ESI)                           | m/z (%) 413 ([M+1] <sup>+</sup> , 11), 343 (100), 310 (27)  |

HPLC-Methode B |  $t_R = 8,912 \text{ min (98,5 \%)}$

### 7.3.6 Synthese der in Kapitel 3.1.6 beschriebenen Verbindungen

#### **N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-(3-oxopropyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

Unter Argonathmosphäre werden in einem 100 mL-Dreihalskolben 0,4 mL (4,6 mmol) Oxalylchlorid in 5,8 mL trockenem DCM vorgelegt und auf  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  temperiert. 0,73 mL (10 mmol) trockenes DMSO werden in 1,2 mL DCM gelöst und langsam bei  $<-60^\circ\text{C}$  unter Rühren zugetropft. Dabei entsteht ein Gas. Es wird 30 min bei  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. 0,5 g (12,5 mmol) **8b** gelöst in 5 ml DCM:DMSO (1:1) werden bei  $T<-60^\circ\text{C}$  langsam zuge-  
tropft und 30 min bei  $-70^\circ\text{C}$  gerührt. Die Lösung wird gelb. Anschließend werden 2,7 mL Triethylamin (19,4 mol) bei  $<-60 \text{ }^\circ\text{C}$  zugesetzt, wobei die Lösung sich vorüberge-  
hend rot färbt. Beim Erwärmen auf  $0-5 \text{ }^\circ\text{C}$  wird der Ansatz wieder gelb. Er wird mit 5 mL gekühltem Wasser versetzt und 10 min bei  $0-5 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Es werden weitere 10 mL Wasser hinzugefügt und ausgeschüttelt. Die DCMphase wird 2 Mal mit 15 mL gekühltem Wasser gewaschen und die vereinigten Wasserphasen mit gekühltem DCM zu-  
rückgewaschen. Das DCM wird über Natriumsulfat getrocknet und in der Kühlfalle ab-  
gezogen. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt, 16 h in den Gefrierschrank gestellt und das ausgefallene gelbe Pulver von N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-  
methylsulfanyl-3-(3-oxopropyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid mit Diethylether gewaschen und an der Vakuumpumpe getrocknet. Aus der Mutterlauge wird weiteres Produkt gewonnen.

|   | <b>C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 398,46)</b>  |
|---|---|
| Ausbeute                                | 122 mg (24,5 %)   |
| Schmelzpunkt                            | Zersetzung ab $67,4^\circ\text{C}$  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | $\delta$ (ppm) 2.6 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.8 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.5 (q, 2H, J= 7.3 Hz, -CH <sub>2</sub> -CHO), 4.25 (t, 2H, J = 7.3 Hz, -CH <sub>2</sub> -N), 7.0 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, 4-F-Ph), 7.4 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.2 (d, 1H, J = 5.94 Hz, C <sup>6</sup> -Pyr), 8.4 (s, 1H, C <sup>3</sup> -Pyr), 9.8 (s, 1H, CHO) |
| IR (ATR)                                | 1692 (C=O), 1606, 1525, 1504, 1412, 1260, 1219 (C-F), 1157, 1094, 981, 888  |

|                |  |
|----------------|--|
| MS (FAB)       | m/z (%) 399 (75, [M+1] <sup>+</sup> ), 369 (21), 355 (27), 343 (22), 307 (100), 289 (63) |
| HPLC-Methode A | t <sub>R</sub> = 5,4 min (91%)   |

**(8e) 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-propansäuremethylester**

*Variante 2* (über Braunstein+CN<sup>-</sup>Oxidation): 70,9 mg (0,18 mmol) N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-(3-oxo-propyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid, 32,9 mg (3,7 mmol) aktiviertes Braunstein und 6 mg (0,18 mmol) Natriumcyanid werden in 10 mL Methanol gelöst und 43 h bei RT und anschließend 6 Tage bei 40°C gerührt. Nach 4 Tagen werden weitere 6 mg Natriumcyanid und 32,9 g Braunstein hinzugefügt. Nach 6 Tagen bei 40°C hat sich 50% gesetzt (HPLC-Kontrolle). Unlösliche Rückstände werden abfiltriert, mit Methanol gewaschen und der Methanol im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 40 mL EtOAc/Wasser/NaHCO<sub>3</sub> (2/1/1) aufgenommen, die EtOAcphase abgetrennt und drei Mal mit halbgew. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Anschließend wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan 2/1).

25 mg (47,5 %)

**(8f) 3-[5-(2-Acetylamino-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-propansäure**

1,309 g (2,96 mmol) **8e** und 1,226 g (8,9 mol) Kaliumcarbonat werden in 30 mL Methanol und 2 Tropfen Wasser gelöst und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der Ansatz mit 5 mL Wasser versetzt und mit 32%iger Salzsäure auf pH2 eingestellt. Dabei fällt weißes Pulver von **8f** aus, wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Der Rückstand wird mit Toluol durch azeotrope Destillation getrocknet und flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Ethanol 9:1)

|  | <b>C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 414,46)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute                                     | 356 mg (35 %), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt                                 | 224,9 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO-d <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 2.05 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.37-2.5 (t, J = 7.49, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH), 2.6 (s, 1H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.95-4.10 (t, 2H, J = 7.30 Hz, N-CH <sub>2</sub> ), 6.95-7.10 (m, 3H, 4-F-Ph, C <sup>4</sup> Pyr), 7.26-7.38 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.98 |

|                |  |
|----------------|--|
|                | (s, 1H, C <sup>2</sup> Pyr), 8.34-8.4 (d, 1H, <i>J</i> = 4.78 Hz, C <sup>6</sup> Pyr)  |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ): 3304; 2924, 2854, 2438, 1963, 1692, 1610, 1546, 1530, 1509, 1456, 1414, 1366, 1324, 1286, 1258, 1219, 1157, 1097, 1047, 992, 963, 917, 886, 859, 838, 822, 747, 720, 706, 685 |
| MS (ESI)       | m/z (%) 425 ([M+1] <sup>+</sup> , 100)   |
| HPLC-Methode A | t <sub>R</sub> = 5,511 min (98 %)  |

### 7.3.7 Synthese der in Kapitel 3.1.7 beschriebenen Halogenverbindungen

#### (8ha) *N*-{4-[3-(3-Brompropyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid

Eine Lösung von 2,012 g (5,02 mmol) **8b** und 3,223 g (10,0 mmol) Tetrabrommethan werden in einem 250-mL-Rundkolben auf 0-5 °C im Eisbad gekühlt. 2,64 g (10,0 mmol) Triphenylphosfin werden portionsweise über 30 min unter Rühren mit dem Magnetrührer zugefügt. Dabei gibt es eine Farbänderung des zunächst milchig-trüben Ansatzes nach gelb. Der Ansatz wird 1 h bei RT gerührt, wobei sich der Ansatz dunkelorange färbt. Anschließend wird das LM abgezogen und flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 1/1).

|  | <b>C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrFN<sub>4</sub>OS, (M<sub>r</sub> 463,38)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,47g (63 %), hellgelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 222,1 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.92-2.05 (m, 2H, C <sup>2</sup> 3-Brompropyl), 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.67 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.36-3.47 (t, 2H, <i>J</i> = 6.07 Hz, C <sup>3</sup> 3-Brompropyl), 3.84-4.00 (m, 2H, C <sup>1</sup> 3-Brompropyl), 7.01-7.14 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.33-7.44 (m, sH, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 8.04-8.09 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.37-8.45 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.68 (NH) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3188, 2956, 2925, 2852, 1695, 1604, 1531, 1502, 1454, 1407, 1392, 1367, 1331, 1315, 1263, 1243, 1223, 1191, 1155, 1134, 1120, 1094, 1012, 974, 886, 839, 814, 740  |
| MS (ESI)   | MS (%) 465 (89), 463 (100, M), 383 (37), 307 (36), 289 (34), 165   |

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
|                | (100)                    |
| HPLC-Methode A | $t_R = 7,5$ min (99,4 %) |

**(8hb) *N*-{4-[3-(2-Chlorethyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

500 mg (1,3 mmol) **8a** und 512 mg (2,0 mmol) Triphenylphosphin werden unter Stickstoffatmosphäre in 7 mL DCM vorgelegt und auf 0° C heruntergekühlt. 576 mg (0,33 mL = 2,2 mmol) Hexachloraceton wird langsam hinzugefügt. Dabei entsteht aus der trüb gelben Suspension eine klare gelbe Lösung. Es wird 5 min unter Eiskühlung gerührt, das Eisbad entfernt und 15 min weiter gerührt, Färbung geht ins orangene. Das Produkt wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 2/1) und mit Cyclohexan ausgefällt.

|   | <b>C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 404,9)</b>   |
|---|---|
| Ausbeute  | 307 mg (58,4 %), gelbliches Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 178,3 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.07 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2,65 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.57-3.73 (t, 2H, <i>J</i> = 6.44 Hz, CH <sub>2</sub> -Cl), 4.08-4.26 (t, 2H, <i>J</i> = 6.44 Hz, N-CH <sub>2</sub> -), 7.02-7.15 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.31-7.43 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.02-8.02 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.38-8.45 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.68 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.09 (S-CH <sub>3</sub> ), 23.9 (COCH <sub>3</sub> ), 42.3 (CH <sub>2</sub> -Cl), 45.5 (N-CH <sub>2</sub> ), 114.5 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.2 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.5 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120.6 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.5 (q), 128.2 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.11 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.0 (C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 137.2 (q), 139.8 (q), 114.2 (q), 149.0 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.9 (q), 161.1 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 244.4 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 160.6 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 2965, 1699, 1605, 1532, 1505, 1411, 1390, 1262, 1214 (C-F), 1158, 1097, 1013, 972, 899, 839, 739, 715, 679, 662   |
| MS (FAB)  | 405 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 369 (20), 307 (69), 289 (34)  |
| HPLC-Methode A  | $t_R = 15,788$ min (94,5%)  |

**(8hc) N-{4-[3-(3-Chlor-propyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

500 mg (1,25 mmol) **8b** und 570 mg (2,2 mmol) Triphenylphosphin werden unter Stickstoffatmosphäre in 7 mL DCM vorgelegt. Zu der weißen Suspension werden bei unter 5 °C 576 mg (0,33 mL = 2,2 mmol) Hexachloraceton langsam zugetropft. Dabei entsteht aus der weißlichen Suspension eine gelbe Lösung. Es wird 5 min unter Eiskühlung und anschließend 15 min bei RT gerührt. Dabei färbt sich die Lösung orange. Der Ansatz wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 1/1).

|   | <b>C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 418,92)</b>   |
|---|---|
| Ausbeute  | 387 mg (63,7 %), gelbliches Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 170 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ (ppm) 1.58 – 2.0 (m, 2H, C <sup>2</sup> 3-Chlorpropyl), 2.08 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ); 2.66 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.47-3.6 (t, 2H, C <sup>3</sup> 3-Chlorpropyl, J = 5,94 Hz), 3.85-4.0 (m, C <sup>1</sup> 3-Chlorpropyl), 7.0-7.2 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>5</sup> Pyr), 7.3-7.45 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.06 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.34-8.45 (d, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.67 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 15.76 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.27 (CO-CH <sub>3</sub> ), 32.74 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 42.12 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl), 42.46 (N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 114.74 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.52 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.49 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120.96 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.78 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 0.75 Hz C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 128.51 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.05 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.60 (d, <sup>5</sup> J(C,F) = 3,05 Hz, C <sup>4</sup> Imidazol), 137.47 (Ar), 140.20 (Ar) 143.98 (Ar), 149.32 (C <sup>6</sup> Pyr), 153.22 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.40 (C <sup>4</sup> 4-F-Ph, <sup>1</sup> J(C,F) = 242 Hz, 169,91 (C=O) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3021, 1697 (CONH), 1604, 1572, 1534, 1508, 1405, 1367, 1336, 1303, 1226, 1223 (C-F), 1208, 1160, 1134, 1012, 978, 943, 888, 842, 815, 792, 740, 695   |
| MS (FAB)  | m/z (%) 421 ([M+2] <sup>+</sup> , 32), 419 ([M+1] <sup>+</sup> 100), 383 (18), 269 (7), 307 (12), 289 (7)   |
| HPLC-Methode A  | t <sub>R</sub> = 7,776 min (98,7 %)   |

**(8hd) *N*-{4-[3-(4-Chlorbutyl)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

539 mg (1,3 mmol) **8c** und 512 g (2,0 mmol) Triphenylphosphin werden unter Stickstoffatmosphäre in 7 mL DCM vorgelegt und auf 0°C heruntergekühlt. 576 mg (0,33 mL = 2,2 mmol) Hexachloraceton werden langsam hinzugefügt. Dabei entsteht aus der trüb gelben Suspension eine klare gelbe Lösung. Es wird 5 min unter Eiskühlung und 15 min bei RT gerührt, wobei sich der Ansatz orange färbt. HPLC-Kontrolle zeigt, dass die Reaktion beendet ist. DCM wird unter vermindertem Druck entfernt, das Produkt flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 1/1) und mit Cyclohexan ausgerührt.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 432,95)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 298 mg (52,9 %)   |
| Schmelzpunkt   | 127,7 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 1.49-1.67 (m, 4H, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl), 2.08 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.66 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.45-3.55 (t, 2H, J = 5.55 Hz, CH <sub>2</sub> -Cl), 3.75-3.89 (t, 2H, J = 6.32, N-CH <sub>2</sub> ), 7.00-7.16 (m, 3H, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.32-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.07(s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.36-8.44 (m, 2H, C <sup>6</sup> Pyr), 10.68 (s, 1H, NH). |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2931, 1695, 1696 (C=O), 1569, 1523, 1505, 1406, 1367, 1328, 1260, 1216 (C-F), 1157, 983, 870, 833, 772, 735, 720  |
| MS (FAB)   | m/z (%) 433 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 397 (25), 307 (18), 289 (15)  |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 8,335 min (96.9 %)   |

**(8he) *N*-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(3-fluorpropyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

2,00 g (5,0 mmol) **8b** werden in 50 g DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. 0,97 mL (7,5 mmol) Diethylaminosulfurtrifluorid werden in 10 ml DCM gelöst und bei 0°C langsam hinzugetropft (Gelbfärbung). Der Ansatz wird 2,5 h im Eisbad bei maximal 10°C gerührt. Dabei verfärbt er sich braun. Anschließend wird 20 h bei RT gerührt. Dann wird er auf Eis gegossen, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das DCM bei ver-

mindertem Druck abgezogen. Das Produkt wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 2/1).

|   | <b>C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 402,47)</b>  |
|---|---|
| Ausbeute  | 467 mg (23,7 %), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 154,5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ (ppm) 1.7-1.95 (m, 2H, C <sup>2</sup> 3-Fluorpropyl), 2.08 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.66 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.85-3.95 (m, 2H, Hz, C <sup>1</sup> 3-Fluorpropyl), 4,34 (dt, 2H <sup>2</sup> J(H,F) = 47.11 Hz, J(HH) = 5.50 Hz, C <sup>3</sup> 3-Fluorpropyl), 7.0-7.12 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph; C5 Pyr), 7.31-7.42 (m, 2H, C <sup>1</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.06 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8.38 – 3.46 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr), 10,68 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 15.4 (S-CH <sub>3</sub> ), 23.9 (COCH <sub>3</sub> ), 30.6 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 19.6 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -F), 40.75 (N-CH <sub>2</sub> ), 80.9 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 163.0 Hz, CH <sub>2</sub> -F), 114.3 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.1 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120,5 (C <sup>5</sup> Pyr), 127.4 (q), 128.1 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.1 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.2 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.0 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 137.1 (q), 139.9 (q), 143.5 (q), 148.9 (C <sup>6</sup> Pyr), 152.8 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.0 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244.0 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.6 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3303, 2928, 1670 (NHCO), 1603, 1542, 1502, 1468, 1448, 1416, 1376, 1340, 1316, 1286, 1264, 1340, 1264, 1221 (C-F), 1201, 1155, 1043, 1011, 966, 910, 889, 847, 836, 820, 758, 737, 704, 688   |
| MS (ESI)  | m/z (%) 403 ([M+1] <sup>+</sup> , 100)  |
| WA4_mini  | t <sub>R</sub> = 6,600 min (100 %)  |

**(8hf) N-{4-[5-(4-fluorphenyl)-3-(3-iodpropyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamid**

1,431 g (3,1 mmol) **8ha** und 923 mg (6,1 mmol) Natriumiodid werden in 50 mL Aceton gelöst und 3 h bei 70°C Rückflusserhitzt. Bei der Reaktion entstehendes in Aceton unlösliches Natriumbromid wird nach Abkühlen abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in 30 mL EtOAc/ges. NaCl-Lsg (1/1) aufgenommen, die organische Phase mit 15 mL NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und ein-

tiert. Der gelbliche Niederschlag von von **8hf** wird an der Vakuumpumpe und anschließend über Phosphorpentoxid getrocknet.

Literatur: Organikum D 2.6.7: **Finkelstein**

|   | <b>C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FIN<sub>4</sub>OS M<sub>r</sub> 510,38</b>   |
|---|---|
| Ausbeute                                | 1,321 g (84 %), gelbliches Pulver   |
| Schmelzpunkt                            | 227 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> )  | δ (ppm) 2.01-2.18 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.22 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.62 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.02 (t, 2H, J = 6.57 Hz, CH <sub>2</sub> -I), 3.91-4.04 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 6.82-6.97 (m, 3H, Pyr, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.39 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.22-8.30 (m, 2H, Pyr), 9.05 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) | δ (ppm) 1.0 (CH <sub>2</sub> -I), 16.0 (S-CH <sub>3</sub> ), 24.7 (COCH <sub>3</sub> ), 33.3 (CH <sub>2</sub> ), 45.3 (N-CH <sub>2</sub> ), 114.9 (C <sup>3</sup> Pyr), 115.2 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.5 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 121.3 (C <sup>5</sup> Pyr), 126.9 (Ar), 128.9 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.01 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.8 (Ar), 139.2 (Ar), 141.1 (Ar), 145.0 (Ar), 148.3 (C <sup>5</sup> Pyr), 152.4 (C <sup>2</sup> Pyr), 162.0 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 246.7 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.0 CO) |
| IR (ATR)                                | (cm <sup>-1</sup> ) 3188, 2927, 1735, 1697, 1604, 1569, 1532, 1506, 1452, 1365, 1334, 1312, 1220, 1199, 1158, 1172, 1132, 1010, 983, 1022, 967, 942, 887, 841, 809, 782, 739, 714, 705, 695, 683, 665   |
| MS (FAB)                                | m/z (%) 511([M+1] <sup>+</sup> , 76), 383 (26), 307 (34), 289 (35), 165 (100)   |
| HPLC-Methode A                          | t <sub>R</sub> = 7.878 min (95,3 %)   |

### 7.3.8 {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine (Kapitel 3.2)

#### (11a) 2-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propan-1,3-diol

602 mg (2,0 mmol) **9** und 538 mg (6,0 mmol) 2-Aminopropan-1,3-diol werden nach Arbeitsvorschrift 5b umgesetzt. Beim Aufarbeiten fällt hellgelbes Produkt aus EtOAc aus. Dieses wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Das weißliche Pulver wird

abgesaugt und mit Methanol und Diethylether gewaschen und anschließend an der Vakuumpumpe getrocknet.

| <b>C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 374,44)</b> |   |
|--|---|
| Ausbeute   | 691mg (93,7 %), weißliches Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 125 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (Aceton/Wasser)   | δ(ppm) 2.50 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.53-3.62 (d, 4H, <i>J</i> = 5.18 Hz, 2x CH <sub>2</sub> -O Propandiol), 3.69-3.84 (quint, <i>J</i> = 5.18 Hz, CH), 6.34-6.68 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.65 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 7.31-7.42 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.31-7.42 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.66-7.71 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| <sup>13</sup> C(Aceton)  | δ(ppm) 16.1 (S-CH <sub>3</sub> ), 54.9 (CH), 61.5 (2 x CH <sub>2</sub> Propandiol), 106.5 (C <sup>3</sup> Pyr), 111.3 (C <sup>5</sup> Pyr), 116.1 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.9 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 130.9 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 144.0 (Ar), 159.4 (C <sup>6</sup> Pyr), 162.3 (C <sup>2</sup> Pyr) |
| IR (ATR)   | (cm) <sup>-1</sup> 3389, 2818, 1612, 1552, 1519, 1433, 1226, 1074, 1053, 1031, 994, 847, 814  |
| MS (FAB)   | <i>m/z</i> (%) 375 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 375 (13), 343 (21), 326 (16), 307 (42), 289 (26), 175 (58)   |
| HPLC-Methode A   | <i>t<sub>R</sub></i> = 2,9 min (96,4 %)   |

**(11b) 3-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-pentan-1,5-diol**

455 mg **9** und 528 mg (4,4 mmol) 3-Aminopentan-1,5-diol werden wie in Arbeitsvorschrift 5a beschrieben in einem Schraubdeckelröhrchen mit Rührfisch vorgelegt und im Ölbad bei 140-160 °C über Nacht in der Schmelze gerührt. Das Produkt wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH 9/1).

| <b>C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 402,49)</b> |  |
|--|--|
| Ausbeute   | 1,10g (46,3 %), weißliches Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 169,4 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 1.41-1.83 (m, 4H, C <sup>2</sup> /C <sup>4</sup> Pentandiol), 2.51 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| $^{13}\text{C}$ -NMR (MeOD) | 3.39-3.56 (m, 4H, C <sup>1</sup> /C <sup>5</sup> Pentandiol), 3.84-4.04 (m, 1H, CH <sub>2</sub> ), 6.30-6.41 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.52 (C <sup>3</sup> Pyr), 6.92-7.10 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.26-7.41 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.61-7.73 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)<br>$\delta$ (ppm) 17.0 (S-CH <sub>3</sub> ), 40.0 (C <sup>2</sup> /C <sup>4</sup> Pentandiol), 46.6 (CH Pentandiol), 60.0 (C <sup>1</sup> /C <sup>5</sup> Pentandiol), 107.8 (C <sup>3</sup> Pyr), 112.0 (C <sup>5</sup> Pyr), 116.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.9 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 128.5 (Ar), 131.5 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.5 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.0 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 144.7 (Ar), 148.1 (C <sup>6</sup> Pyr), 161.2 (C <sup>2</sup> Pyr), 164.2 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 247.0 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)                    | (cm <sup>-1</sup> ) 2929, 1610, 1504, 1431, 1292, 1221 (C-F), 1158, 1063, 979, 839, 813   |
| MS (ESI)                    | m/z (%) 403 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 304 (6)   |
| HPLC-Methode B              | t <sub>R</sub> = 2.648 min (96.5 %)   |

**(11c) 3-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propan-1,2-diol**

455 mg (1,5 mmol) **9** und 412 mg (4,4 mmol) 3-Amino-1,2-propandiol werden wie in der Arbeitsvorschrift 5a beschrieben umgesetzt und nach 16 h Reaktionszeit aufgearbeitet. Dabei schäumt leicht gelbliches Produkt auf. Dieses wird mit Diisopropylether ausgerührt, abgesaugt, gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|                          | <b>C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 374,44)</b>   |
|--------------------------|--|
| Ausbeute                 | 250 mg (45,2 %), hellgelb  |
| Schmelzpunkt             | 245,1 °C   |
| $^1\text{H}$ -NMR (MeOD) | $\delta$ (ppm) 2.39-2.56 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.08-3.71 (m, 5H, Propandiol), 6.33-6.47 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.49 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 6.87 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.24-7.42 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.63-7.72 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| IR (ATR)                 | (cm <sup>-1</sup> ) 2927, 1610, 1549, 1503, 1431, 1368, 1293, 1221 (C-F), 1158, 1096, 1043, 987, 838, 813  |
| MS (FAB)                 | m/z (%) 375 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 343 (12), 313 (18), 307 (16), 289 (10),  |

|                |                                  |
|----------------|----------------------------------|
|                | 154 (94), 136 (82)               |
| HPLC-Methode B | $t_R = 2.620$ min (~96.4-96.7 %) |

**(11d) {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-methylamin**

400 mg (1,33 mmol) **9** und 458 mg Methylamin HCl (6,65 mmol, 5 eq) werden mit 1 mL (7,3 mmol) Triethylamin analog zu Arbeitsvorschrift 5b umgesetzt. Nach 18 h ist die Reaktion beendet (HPLC-Kontrolle) und es wird wie beschrieben aufgearbeitet. Das Produkt wird mit Pentan ausgefällt und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|                            | <b>C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 314,39)</b>  |
|----------------------------|--|
| Ausbeute                   | 384 mg (91,8 %), bräunliches Pulver  |
| Schmelzpunkt               | 248,6 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 2.52 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 2.69 (s, 3H, NH-CH <sub>3</sub> ), 6.40-6.51 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 6.95-7.12 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.29-7.42 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.68-7.77 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm) 17.0 (S-CH <sub>3</sub> ), 29.0 (CH <sub>3</sub> ), 106.8 (C <sup>3</sup> Pyr), 111.8 (C <sup>5</sup> Pyr), 116.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 22,0 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 131.9 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 144.7 (Ar), 148.3 (C <sup>6</sup> Pyr), 161.5 (C <sup>2</sup> Pyr), 164.2 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 247.0 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)                   | (cm <sup>-1</sup> ) 2927, 1607, 1503, 1411, 1289, 1220 (C-F), 1157, 1094, 985, 845, 813, 738, 689  |
| MS (FAB)                   | m/z (%): 315 (100), 300 (12), 281 (8)  |
| HPLC-Methode B             | $t_R = 2,830$ min (91 %)   |

**(11e) {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-propyl-amin**

606 mg (2,0 mmol) **9** und 1,7 mL Propylamin werden wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5b beschrieben in einem Hochdruckreaktor unter Stickstoffatmosphäre für 7 h auf 160 °C erhitzt. Anschließend wird wie beschrieben aufgearbeitet. Der Rückstand wird mit Pentan versetzt und ausgerührt. Das beige Pulver von **11f** wird abgesaugt, mit Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

|                            | <b>C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 342,44)</b>  |
|----------------------------|--|
| Ausbeute                   | 590 mg (86,1 %), beiges Pulver   |
| Schmelzpunkt               | 183,1 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm): 0.82-1.00 (t, 3H, <i>J</i> = 7.39 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.43-1.67 (sextett, 2H, <i>J</i> = 7.2 und 7.4 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.61 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.04-3.19 (t, 2H, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 6.48-6.60 (m, 2H, C <sup>3</sup> und C <sup>5</sup> Pyr), 7.04-7.53 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.37-7.53 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 7.75-7.87 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm): 10.3 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 15.3 (S-CH <sub>3</sub> ), 22.0 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 43.1 (CH <sub>2</sub> -N), 105.1 (C <sup>3</sup> Pyr), 110.0 (C <sup>5</sup> Pyr), 115.1 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.9 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 128.2 (C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 130.2 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.2 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 141.3 (C <sup>4</sup> Pyr), 143.0 (Ar), 146.6 (C <sup>6</sup> Pyr), 159.1 (C <sup>2</sup> Pyr), 162.5 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 247.1 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)                   | (cm <sup>-1</sup> ): 3413, 2928, 1604, 1545, 1504, 1427, 1334, 1314, 1220 (C-F), 1157, 1089, 1021, 980, 859, 839, 813, 736   |
| MS (ESI)                   | <i>m/z</i> (%) 343 [M+1] <sup>+</sup> , 301 (12)   |
| HPLC-Methode B             | <i>t<sub>R</sub></i> = 4,684 min (97,5 %)  |

**(11f) tert-Butyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin**

606 mg (2,0 mmol) 2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin und 5 mL tert-Butylamin werden nach Arbeitsvorschrift 5b umgesetzt. Die Reaktion ist nach 5 Tagen zu 50 % abgelaufen. Überschüssiges Amin wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand wird wie beschrieben aufgearbeitet. Das Produkt wird mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 2/3) und aus Diethylether ausgefällt.

|              | <b>C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 356,47)</b> |
|--------------|---|
| Ausbeute     | 156 mg (21,9%), beiges Pulver   |
| Schmelzpunkt | 125,9 °C  |

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 1.18 (s, 9H, tert-Butyl), 2.51 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 6.37-6.57 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 6.91-7.10 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 7.26-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.62-7.75 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm) 15.4 (S-CH <sub>3</sub> ), 28.2 (3xCH <sub>3</sub> ), 49.8 (C), 106.6 (C <sup>3</sup> Pyr), 110.1 (C <sup>5</sup> Pyr), 116.2 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.97 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 130.2 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.27 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 142 (Ar), 147 (C <sup>6</sup> Pyr), 158.7 (C <sup>2</sup> Pyr), 162.5 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 247.1 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph); nicht alle quartären C-Atome sind im Spektrum gut sichtbar |
| IR (ATR)                   | (cm <sup>-1</sup> ) 2925, 1606, 1564, 1498, 1449, 1394, 1368, 1292, 1221 (C-F), 1157, 1092, 969, 836, 813   |
| MS (FAB)                   | m/z (%) 357 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 341 (40), 325 (9), 301 (84), 286 (22), 267 (18)   |
| HPLC-Methode B             | t <sub>R</sub> = 5,300 min (~96,2%)   |

**(11g) {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(2-methansulfonyl-ethyl)-amin**

309 mg (1,3 mmol) **9** und 613 mg (3,8 mmol) 2-Methansulfonylethylamin HCl werden wie in der Arbeitsvorschrift 5a beschrieben in der Schmelze 16 Stunden bis zu vollständigen Umsetzung gerührt. Es wird wie beschrieben aufgearbeitet und anschließend flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, 100% EtOAc).

|                              | <b>C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 406,5)</b>   |
|------------------------------|---|
| Ausbeute                     | 213 mg (40.9 %)   |
| Schmelzpunkt                 | 191.5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (Aceton)  | δ(ppm) 2.49-2.59 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 2.92-2.99 (s, 3H, SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 3.31-3.41 (t, 2H, J = 6.5 Hz, SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3.67-3.79 (t, 2H, CH <sub>2</sub> -NH), 6.48-6.56 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.59-6.80 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 7.02-7.17 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.36-7.50 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.76-7.89 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| <sup>12</sup> C-NMR (Aceton) | δ(ppm) 15.6 (S-CH <sub>3</sub> ), 36.6 (N-CH <sub>2</sub> ), 41.8 (SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 54.7 (SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 106.9 (C <sup>3</sup> Pyr), 111.5 (C <sup>5</sup> Pyr), 116.3 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 22.0 Hz,   |

|                |  |
|----------------|--|
|                | $C^3/C^5$ Pyr), 130.7 (d, $^3J(C,F) = 8.2$ Hz, $C^2/C^6$ 4-F-Ph), 142 (Ar), 148.5 ( $C^6$ Pyr), 159.7 ( $C^2$ Pyr), 162.8 (d, $^1J(C,F) = 242.1$ Hz, $C^4$ 4-F-Ph); nicht alle quartären C-Atome sind im Spektrum gut sichtbar |
| IR (ATR)       | ( $cm^{-1}$ ) 3431, 3018, 2929, 1609, 1577, 1548, 1509, 1487, 1432, 1412, 1361, 1288, 1121 (C-F), 1161, 1131, 1116, 1097, 998, 969, 846, 826, 775  |
| MS (ESI)       | m/z (%) 407 ( $[M+1]^+$ , 100)   |
| HPLC-Methode B | $t_R = 2.586$ min (95.7%)  |

**(11h) (1-Ethyl-propyl)-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine**

Nach Arbeitsvorschrift 5b werden 400 mg (1,33 mmol) **9** und 355 mg (3,99 mmol) 3-Aminopentan bei 160 °C umgesetzt. Es wird mehrmals 3-Aminopentan nachdosiert. Nach 7 Tagen ist die Reaktion beendet. Es wird wie beschrieben aufgearbeitet und flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 3/2). Das Produkt wird mit Pentan gefällt und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|                            | <b>C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 370,5)</b>  |
|----------------------------|---|
| Ausbeute                   | 295 mg (59,9%), leicht bräunliches Pulver   |
| Schmelzpunkt               | 137,5 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 0.65-0.91 (t, 6H, $J = 7.31$ Hz, 2xCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.19-1.60 (m, 4H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.50 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.25-3.41 (m, 1H, CH), 6.22-6.54 (m, 2H, $C^3/C^5$ Pyr), 6.90-7.14 (m, 2H, $C^3/C^5$ 4-F-Ph), 7.22-7.46 (m, 2H, $C^2/C^6$ 4-F-Ph), 7.60-7.76 (m, 1H, $C^6$ Pyr)             |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm) 9.6 (2xCH <sub>3</sub> ), 15.8 (S-CH <sub>3</sub> ), 27.2 (2xCH <sub>2</sub> ), 54.0 (CH), 105.9 ( $C^3$ Pyr), 110.3 ( $C^5$ Pyr), 115.6 (d, $^2J(C,F) = 21.9$ Hz, $C^3/C^5$ 4-F-Ph), 130.7 (d, $^3J(C,F) = 8.2$ Hz, $C^2/C^6$ 4-F-Ph), 143.3 (Ar), 147.1 ( $C^6$ Pyr), 159.8 ( $C^2$ Pyr), 163.0 (d, $^1J(C,F) = 241.9$ Hz, $C^4$ 4-F-Ph) |
| IR (ATR)                   | ( $cm^{-1}$ ) 3412, 2965, 2931, 1608, 1543, 1491, 1451, 1377, 1303, 1271, 1219 (C-F), 1157, 1091, 992, 837, 813, 735, 704   |
| MS (ESI)                   | m/z (%) 371 (83, $[M+1]^+$ ), 301.1 (100)   |

HPLC-Methode B |  $t_R = 6,295 \text{ min}$  (98.6%)

**(11i) Ethyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin**

400 mg (1,33 mmol) **9** und 553 mg Ethylamin HCl werden nach Arbeitsvorschrift 5b umgesetzt. Nach 18 h ist die Reaktion beendet und es wird wie beschrieben aufgearbeitet. Es wird über Flash Chromatographie aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 8/2) und der Rückstand mit Pentan ausgefällt. Das beige Pulver von **11k** wird abgesaugt, mit Pentan gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|                            | <b>C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 328,41)</b>   |
|----------------------------|---|
| Ausbeute                   | 137 mg (31,4 %), beiges Pulver  |
| Schmelzpunkt               | 205,9 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 1.09-1.21 (t, 3H, J = 7.14 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.60 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.11-3.25 (q, 2H, J = 7.14 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 6.46-6.59 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 7.04-7.19 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.36-7.50 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 3-F-Ph), 7.73-7.84 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm) 15.1 (CH <sub>3</sub> ), 17.1 (S-CH <sub>3</sub> ), 37.6 (CH <sub>2</sub> ), 107.0 (C <sup>3</sup> Pyr), 111.8 (C <sup>5</sup> Pyr), 116.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 22.0 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 129.9 (Ar), 131.9 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 142.9 (Ar), 144.7 (Ar), 148.3 (C <sup>6</sup> Pyr), 160.7 (C <sup>2</sup> Pyr), 164.2 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 247.0 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)                   | (cm <sup>-1</sup> ) 3414, 2633, 1604, 1545, 1505, 1427, 1385, 1318, 1280, 1220 (C-F), 1158, 1090, 988, 863, 838, 814  |
| MS (ESI)                   | m/z (%) 329 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 314 (25)  |
| HPLC-Methode B             | $t_R = 4.042 \text{ min}$ (98 %)  |

**(11k) {4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(3-methoxy-propyl)-amin**

607 mg (2,0 mmol) **9** und 2 mL Methoxypropylamin werden in einem Hochdruckreaktor unter Stickstoffatmosphäre 5 h auf 160 °C erhitzt und anschließend wie in der Arbeitsvorschrift 5b beschrieben aufgearbeitet. Nach Versetzen mit Pentan fällt im Ultra-

schallbad beiges Pulver von **11m** aus, welches abgesaugt und nachgewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet wird.

|                            | <b>C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 372,47)</b>   |
|----------------------------|--|
| Ausbeute                   | 690 mg (92,6 %), beiges Pulver   |
| Schmelzpunkt               | 174,0 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 1.42-1.83 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.47 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 2.99-3.23 (m, 5H, O-CH <sub>3</sub> und O-CH <sub>2</sub> ), 3.25-3.37 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 6.25-6.52 (m, 2H, Pyr), 6.85-7.12 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.20-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 3-F-Ph), 7.56-7.83 (m, 1H, Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm) 17.1 (S-CH <sub>3</sub> ), 30.5 (C <sup>2</sup> Methoxypropylamin), 40.3 (C <sup>1</sup> Methoxypropylamin), 59.1 (O-CH <sub>3</sub> ), 71.9 (C <sup>3</sup> Methoxypropylamin), 106.8 (C <sup>3</sup> Pyr), 111.9 (C <sup>5</sup> Pyr), 116.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 22.0 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 129.8 (Ar), 131.9 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.27 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 133.3 (Ar), 135.6 (Ar), 143.1 (Ar), 144.7 (Ar), 148.5 (C <sup>6</sup> Pyr), 160.8 (C <sup>2</sup> Pyr), 164.3 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 246.9 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)                   | (cm <sup>-1</sup> ) 3257, 2927, 2871, 2732, 1614, 1575, 1553, 1506, 1457, 1432, 1391, 1220 (C-F), 1161, 1121, 1105, 989, 854, 835, 822, 814, 707   |
| MS (ESI)                   | m/z (%) 373 [M+1] <sup>+</sup> , 341 (20), 313 (13)  |
| HPLC-Methode B             | t <sub>R</sub> = 4,150 min (97,2 %)  |

**(14a) 2-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propan-1,3-diol**

Nach Arbeitsvorschrift 5a werden 317 mg (1,0 mmol) 2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin und 273 mg 2-Aminopropan-1,3-diol umgesetzt und nach 15 h Reaktionszeit aufgearbeitet. Es wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH 95/5) und das Produkt mit Diisopropylether ausgerührt. Das gelbe Pulver wird abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

**C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 388,47)**

|   |  |
|---|--|
| Ausbeute  | 281 mg (72,4 %), gelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt  | 140,5 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.62 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.30-3.42 (H <sub>2</sub> O, überlagert CH <sub>3</sub> ), 3.43-3.59 (m, 4H, 2x CH <sub>2</sub> -O Propandiol), 3.77-3.95 (CH), 4.61-4.78 (m, 2H, OH), 6.30-6.45 (m, 2H, NH, C <sup>5</sup> Pyr), 6.52 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 7.01-7.18 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.36-7.52 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.97-8.08 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.4 (S-CH <sub>3</sub> ), 31.5 (N-CH <sub>3</sub> ), 54.3 (CH), 60.4 (2 x CH <sub>2</sub> Propandiol), 109.4 (C <sup>3</sup> Pyr), 112.5 (C <sup>5</sup> Pyr), 115.1 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.5 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 128.1 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.6 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 128.7 (Ar), 130.7 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.0 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 136.4 (Ar), 138.5 (Ar), 143.1 (Ar), 148.3 (C <sup>6</sup> Pyr), 159.2 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.0 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 243.6 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3312, 2924, 2854, 1623, 1578, 1550, 1524, 1505, 1488, 1453, 1402, 1369, 1317, 1290, 1218 (C-F), 1160, 1138, 1051, 1032, 982, 945, 884, 873, 847, 805   |
| MS (ESI)  | m/z (%) = 389 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 371 (11), 343 (8), 315 (6), 195 (14)   |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 3,326 min (97,0 %)  |

**(14b) 3-{4-[5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-pentane-1,5-diol**

722 mg (2,0 mmol) 2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin und 715 mg (6,0 mmol) 3-Aminopentan-1,5-diol werden nach Arbeitsvorschrift 5a umgesetzt und nach 21 h Reaktionszeit aufgearbeitet. Es wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH 95/5), das beige Pulver mit Diisopropylether gefällt und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|                    | <b>C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 416,52)</b>   |
|--------------------|--|
| Ausbeute           | 460 mg (55,2 %), beiges Pulver   |
| Schmelzpunkt       | 144,9 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR | δ(ppm) 1.46-1.79 (m, 4H, C <sup>2</sup> /C <sup>4</sup> 3-Aminopentandiol), 2.61 (s, 3H, |

|   |   |
|---|---|
| (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                        | S-CH <sub>3</sub> ), 3.41-3.53 (m, 7H, C <sup>1</sup> /C <sup>5</sup> 3-Aminopentandiol, N-CH <sub>3</sub> ), 3.93-4.15 (CH), 4.43-4.70 (m, 2H, OH), 6.32-6.53 (m, 3H, NH, C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>3</sup> Pyr), 7.00-7.18 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.36-7.55 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.93-8.06 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.4 (S-CH <sub>3</sub> ), 31.5 (N-CH <sub>3</sub> ), 38.2 (C <sup>2</sup> /C <sup>4</sup> 3-Aminopentandiol), 44.5 (CH), 58.0 (C <sup>1</sup> /C <sup>5</sup> 3-Aminopentandiol), 109.4 (C <sup>3</sup> Pyr), 112.1 (C <sup>5</sup> Pyr), 115.1 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.5 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 128.1 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.1 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 128.8 (Ar), 130.7 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.0 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 136.5 (Ar), 138.6 (Ar), 143.3 (Ar), 148.3 (C <sup>6</sup> Pyr), 159.7 (C <sup>2</sup> Pyr), 161.1 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244.3 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3299, 2928, 1619, 1530, 1507, 1490, 1400, 1293, 1223 (C-F), 1158, 1107, 1049, 976, 876, 856, 813, 784, 741  |
| MS (ESI)  | m/z (%) 417 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 315 (83), 209 (36)  |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 3,228 min (97 %)   |

**(15a) 2-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-methoxy-ethyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propan-1,3-diol**

361 mg (1,0 mmol) 2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-3-(2-methoxy-ethyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin und 273 mg 2-Aminopropan-1,3-diol werden wie in der Arbeitsvorschrift 5a beschrieben miteinander umgesetzt und nach 24 Stunden Reaktionszeit aufgearbeitet. Das Produkt wird mit flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH 97/3), mit Isoether ausgerührt und das beige Pulver an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 432,52)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 239 mg (55,3 %), hellbraunes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 126,4 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.62 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.12 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3.45-3.61 (m, 4H, 2x CH <sub>2</sub> -O Propandiol), 3.80-4.04 (m, 3H, CH und O-CH <sub>2</sub> -Methoxyethyl), 4.61-4.75 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 6.30-6.40 (m, 1H, NH), 6.40-6.49 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.55 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 7.01-7.17 (m, 2H, |

|   |  |
|---|--|
|   | C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.37-7.52 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.99-8.10 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.8 (S-CH <sub>3</sub> ), 43.7 (C1 Methoxyethylamin), 54.4 (CH), 58.1 (O-CH <sub>3</sub> ), 60.4 (2 x CH <sub>2</sub> Propandiol), 70.0 (C <sup>2</sup> Methoxyethylamin), 109.8 (C <sup>3</sup> Pyr), 113.0 (C <sup>5</sup> Pyr), 115.0 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.4 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 127.9 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.9 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 128.5 (Ar), 130.6 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.0 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 136.3 (Ar), 138.8 (Ar), 143.3 (Ar), 148.4 (C <sup>6</sup> Pyr), 159.2 (C <sup>2</sup> Pyr), 160.9 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 243.8 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3333, 2926, 1608, 1555, 1507, 1440, 1368, 1328, 1301, 1214 (C-F), 1156, 1135, 1104, 1086, 1042, 978, 951, 855, 839, 809, 768   |
| MS (ESI) (ESI)  | m/z (%) 433 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 415 (7), 237 (7), 217 (31)   |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 3,958 min (100 %)   |

**(15b) 3-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-(2-methoxy-ethyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-pentan-1,5-diol**

722 mg (2,0 mmol) 2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-3-(2-methoxy-ethyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin und 715 mg (6,0 mmol) 3-Aminopentan-1,5-diol werden nach Arbeitsvorschrift 5a miteinander umgesetzt und nach 21 Stunden Reaktionszeit aufgearbeitet. Das Produkt wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH 95/5) und aus EtOAc als beiges Pulver ausgefällt.

|  | <b>C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 460,57)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 304 mg (33,0 %), beiges Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 374,0 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.46-1.80 (m, 4H, C <sup>2</sup> /C <sup>4</sup> Pentandiol), 2.62 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.11 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3.38-3.53 (m, 4H, C <sup>1</sup> /C <sup>5</sup> Pentandiol mit Wasser), 3.87-4.11 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> und 2 x OH), 4.42-4.56 (m, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 6.46 (m, 3H, C <sup>3</sup> und C <sup>5</sup> Pyr, NH), 7.01-7.17 (m, sH, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.36-7.54 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.94-8.09 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| <sup>13</sup> C-NMR                                  | δ(ppm) 15.7 (S-CH <sub>3</sub> ), 38.2 (CH( <u>CH</u> <sub>2</sub> -)), 43.7 (C1 Methoxyethylamin)   |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | min), 44.7 (CH), 58.0 (2x CH <sub>2</sub> -O), 58.0 (O-CH <sub>3</sub> ), 69.9 (C <sup>2</sup> Methoxyethylamin), 109.5 (C <sup>3</sup> Pyr), 112.4 (C <sup>5</sup> Pyr), 115.0 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.3 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 127.9 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.0 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 128.5 (Ar), 130.5 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.0 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 136.3 (Ar), 138.8 (Ar), 143.3 (Ar), 148.4 (C <sup>6</sup> Pyr), 159.6 (C <sup>2</sup> Pyr), 160.9 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 241.9 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)                       | (cm <sup>-1</sup> ) 3247, 2933, 1603, 1574, 1506, 1450, 1402, 1385, 1325, 1296, 1216 (C-F), 1158, 1120, 1098, 1068, 1014, 977, 916, 878, 845, 818, 761  |
| MS (ESI)                       | m/z (%) 461 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 359 (52), 231 (35)  |
| HPLC-Methode B                 | t <sub>R</sub> = 3,879 min (99,7 %)   |

### 7.3.9 In Kapitel 3.2.3 hergestellten Verbindungen

#### (16) 4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfonyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ol

5,005 g (16,5 mmol) **9** werden in 50 mL 6N Salzsäure für eine Stunde Rückflusserhitzt. Der auf RT abgekühlte Ansatz wird mit 6N Natronlauge und ges. NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, wobei das Produkt weiß-gelb (gelb durch Restspuren des Edukts) ausfällt. Die wässrige Lösung wird mit EtOAc versetzt und durch Zugabe von ges. NaCl-Lsg. die Phasen getrennt. Das Produkt geht dabei nicht in Lösung und wird aus der EtOAcphase abfiltriert. Weiteres Produkt wird aus der Mutterlauge isoliert. Die vereinigten Produkte werden zunächst an der Hochvakuumpumpe von und anschließend im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

|  | <b>C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>OS (M<sub>r</sub> 301,34)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 4,78 g (98,1 %), weiß  |
| Schmelzpunkt   | Zersetzt sich  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.60 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 6.14 (d, 5.6 Hz), 6.36 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 11.36 (s, br, 1H), ein austauschbares H nicht zu sehen. |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2940, 1634, 1611, 1567, 1494, 1419, 1369, 1230, 1221, 1158, 1071, 967, 926, 890, 837, 802  |

|                |  |
|----------------|--|
| MS (FAB)       | m/z (%) 302 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 287 (34) |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 4,185 min RN2716 (98,6 %)       |

**(17) 2-Brom-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin**

1,507 g (5,0 mmol) **16** und 5,734 g (20,0 mmol) Phosphorylbromid werden in einem Schraubdeckelröhrchen vermischt, dieses mit Argon gespült und auf 120 °C erhitzt. Nach kurzer Zeit entsteht eine rote Schmelze. Nach 2 h wird der Ansatz auf 0 °C heruntergekühlt und die Reaktion mit Eis gefolgt von 100 mL Natriumhydrogencarbonatlösung gequenched. Nach Zugabe von 300 mL EtOAc und 100 mL Wasser wird die organische Phase abgetrennt, drei Mal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Anschließend wird sie über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der rote Rückstand wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 1/1) aufgereinigt.

|                           | <b>C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrFN<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 364,24)</b>   |
|---------------------------|---|
| Ausbeute                  | 927 mg (50,9 %)   |
| Schmelzpunkt              | 201,9 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD) | δ(ppm) 2.55 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 7.05-7.19 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.24-7.31 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 7.32-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.54-7.59 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 8,4-8.10 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| IR (ATR)                  | (cm <sup>-1</sup> ), 2927, 1588, 1525, 1505, 1450, 1369, 1221, 1159, 1124, 1096, 1073, 987, 975, 841, 816, 757  |
| GC-MS (ESI)               | m/z (%) 157 (M+2, 100), 365 (M, 99), 350 (2), 330 (88), 290 (21), 269 (16), 211 (22), 184 (19), 121 (31), 95 (19)   |
| HPLC-Methode B            | t <sub>R</sub> = 7,872 min (100 %)  |

**(18) 2-Brom-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-(toluen-4-sulfonyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin und 4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin**

2,659 mg (7,30 mmol) **17**, 1,4 g (25,2 mmol) KOH, 49 mg (3 mol%) BTEACI werden mit Dichlormethan versetzt und für 30 min gerührt. Es wird auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit 1,638 g (5,4 mmol) Toloylsulfonylchlorid versetzt. Man lässt für 15 min bei 0 °C und anschließend für 2h bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktio

wird die gelbe Suspension einrotiert und der Rückstand mit Methanol versetzt. Daraufhin fällt weißes Produkt aus, welches abgesaugt und mit wenig Methanol nachgewaschen wird.

|                | <b>C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 518,43)</b> |
|----------------|--|
| Ausbeute       | 787 mg (79 %)  |
| MS (EI)        | m/z (%) 520 (30), 459 (10), 364 (62), 362 (54), 329 (25), 249 (47), 192 (100)                        |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 10.325 min (~2.5-3.9 %) und 1.466 min (~90.6-94.6 %)                                |

**(19) N,N-Diethyl-3-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propionamid**

260 mg (0,5 mmol) **18** werden in 1 mL Dioxan suspendiert und unter Argon mit 100 mg (0,6 mmol) 3-Amino-N,N-diethylpropanamid X HCl, 71,3 mg (20 mol%) Pd<sub>2</sub>(Dba)<sub>3</sub>, 121 mg (40 mol%) rac-BINAP und 230 mg (1 mmol) Natrium-*tert*-Butanolat versetzt. Es wird mit Stickstoff gespüht und anschließend 1,5 h Rückflusserhitzt. Der Ansatz wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100%, Gradient zu EE/MeOH 9/1). Der gelbliche Rückstand wird Ethylacetat versetzt. Dabei fällt fein etwas Substanz aus. Nach Zugabe von Isoether entsteht eine Suspension. Das hellgelbe Pulver wird abgesaugt und mit Isoether gewaschen.

|                           | <b>C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> M<sub>r</sub> 427,55</b>   |
|---------------------------|---|
| Ausbeute                  | 25 mg (12,1 %)  |
| Schmelzpunkt              | 163.0 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD) | δ (ppm) 1.05-1.25 (m, 6H, 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.5-2.8 (m, 11H S-CH <sub>3</sub> , N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), , 6.32-6.45 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.57 (C <sup>3</sup> Pyr), 6.89-7.10 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.25-7.46 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.65-7.74 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| IR (ATR)                  | (cm <sup>-1</sup> ) 1606, 1502, 1436, 1221 (C-F), 1095, 841 815, 745, 695   |
| MS (ESI)                  | m/z (%) 428 (33, [M+1] <sup>+</sup> ), 355 (67), 313 (100), 301 (33)  |
| HPLC-Methode B            | t <sub>R</sub> = 4.615 min (74.1-78.9 %)  |

### 7.3.10 Synthese der in Kapitel 3.3 beschriebenen Sulfoxide

#### (20a) 2-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methansulfinyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-propan-1,3-diol

Nach Arbeitsvorschrift 6 werden 187 mg (0,5 mmol) **11a** mit 161 mg Oxone (0,3 mmol) umgesetzt. Nach 40 min ist die Reaktion beendet und es wird wie in der Vorschrift beschrieben aufgearbeitet.

|  | <b>C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 390,44)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 25 mg (13,1 %)  |
| Schmelzpunkt   | 190,9 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 3.05 (s, 3H, SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 3.5-3.65 (m, 4H, 2x CH <sub>2</sub> -OH), 3.65-3.8 (m, 1H, CH), 6.5-6.65 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.71 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 7.05-7.3 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.30-7.52 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.69-7.76 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 2927, 1611, 1555, 1506, 1428, 1226, 1161, 1038, 843, 814, 743   |
| MS (ESI)   | m/z (%) 391 ([M+1] <sup>+</sup> , 38), 376 (100)  |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 1,391 min (90,9 %)   |

#### (20b) 3-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methansulfinyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-pentan-1,5-diol

201,2 mg (0,5 mmol) **11b** werden mit 161 mg Oxone (0,3 mmol) nach Arbeitsvorschrift 6 umgesetzt. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und wird wie beschrieben aufgearbeitet.

|                           | <b>C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>r</sub> 418,49)</b>   |
|---------------------------|--|
| Ausbeute                  | 45.6 mg (22,8 %), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt              | 124.3 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD) | δ (ppm) 1.4-1.75 (m, 4H, CH(-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.45-2.55 (m, 1H, CH), 3.22 (s, 3H, SO-CH <sub>3</sub> ), 3.41-43.65 (m, 2H, 2x CH <sub>2</sub> -OH), 6.45-6.55 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyr), 6.67 (s, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 7.0-7.2 ((m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), |

|                |   |
|----------------|---|
|                | 7.35-7.52 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.68-7.76 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr)     |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 2925, 1611, 1504, 1222, 1159, 1039, 840, 814                                    |
| MS (FAB)       | m/z (%): 419 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 403 (16), 355 (13), 329 (11), 307 (18), 289 (13), 176 (34) |
| HPLC-Methode C | t <sub>R</sub> = 1.381 min (82 %)   |

**(20c) (1-Ethyl-propyl)-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methansulfinyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin**

122 mg (0,33 mmol) **11i** werden mit 112 mg Oxone (0,2 mmol) nach Arbeitsvorschrift 6 umgesetzt. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und es wird wie in der Vorschrift beschrieben aufgearbeitet.

|  | <b>C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 386,49)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 82 mg (64,6 %)  |
| Schmelzpunkt   | 159,2 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 0.74 (t, 6H, J=7.33 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.11-1.53 (m, 4H, 2xCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.98 (s, 3H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6.37-6.59 (m, 2H C <sup>3</sup> unc C <sup>5</sup> Pyr), 6.92-7.15 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.21-7.48 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.59-7.77 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3310, 2968, 1608, 1550, 1498, 1377, 1220 (C-F), 1160, 1052, 965, 895, 842, 808  |
| MS (ESI)   | m/z (%) e87 ([M+1] <sup>+</sup> , 1), 359 (11), 344 (100), 295 (10), 255 (5)  |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 4,147 min (95,6 %)   |
| DH01   | t <sub>R</sub> = 9,874 min  |

**(20d) {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methansulfinyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-propyl-amin**

172 mg (0,5 mmol) **11f** werden mit 161 mg Oxone (0,3 mmol) werden nach Arbeitsvorschrift 6 oxidiert. Nach 30 min ist die Reaktion beendet und es wird wie in der Vorschrift beschrieben aufgearbeitet.

|                           | <b>C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 358,44)</b>   |
|---------------------------|--|
| Ausbeute                  | 143 mg (81,8 %)  |
| Schmelzpunkt              | 213,5 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD) | δ (ppm) 0,94 (t, 3H, J=7,32 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.59 (q, 2H, J=7.32 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 3.03-3.16 (m, 5H, NH-CH <sub>2</sub> und SOCH <sub>3</sub> ), 6.58-6.69 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 7.05-7.43 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.43-7.55 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.77-7.86 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| IR (ATR)                  | (cm <sup>-1</sup> ) 3309, 2960, 1608, 1557, 1501, 1467, 1365, 1293, 1219 (C-F), 1189, 1156, 1090, 1053, 976, 943, 907, 879, 849, 836, 811, 742, 705, 685   |
| MS (ESI)                  | m/z (%) 358 ([M+1] <sup>+</sup> , 17), 344 (100)   |
| HPLC-Methode B            | t <sub>R</sub> = 2,614 min (94,1 %)  |

**(20e) {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methansulfinyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(3-methoxy-propyl)-amin**

172 mg (0,5 mmol) **11I** und 150 mg Oxone (0,2 mmol) werden nach der Arbeitsvorschrift 6 miteinander umgesetzt und nach 30 min wie beschrieben aufgearbeitet.

|                           | <b>C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 388,47)</b>  |
|---------------------------|---|
| Ausbeute                  | 142 mg (75,0 %)   |
| Schmelzpunkt              | 173 C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD) | δ (ppm) 1.67 (qui, 2H, J=6.32, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3.01 (s, 2H, SOCH <sub>3</sub> ), 3.07-3.22 (m, 5H, N-CH <sub>2</sub> , O-CH <sub>3</sub> ), 3.32 (t, 2H, J=6.06, O-CH <sub>2</sub> ), 6.43-6.56 (m, 1H, C <sup>3</sup> Pyr), 6.97-7.11 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.30-7.44 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.65-7.75 (m, 1H, C <sup>6</sup> Pyr) |
| IR (ATR)                  | (cm <sup>-1</sup> ) 3312, 2875, 1608, 1554, 1480, 1455, 1426, 1293, 1222 (C-F), 1189, 1156, 1122, 1090, 1049, 975, 849, 835, 813, 743, 705, 682   |
| MS (ESI)                  | m/z (%) 389 ([M+1] <sup>+</sup> , 11), 274 (100), 342 (21), 314 (13)  |

|                |                                    |
|----------------|------------------------------------|
| HPLC-Methode B | $t_R = 2,243 \text{ min}$ (~93,1%) |
| DH01           | $t_R = 3,457 \text{ min}$          |

### 7.3.11 Synthese der in Kapitel 3.4 beschriebenen N-Aminopyridinylimidazole

#### (21) O-(Diphenylphosphinyl)-Hydroxylamin

Zu einer wässrigen Lösung von 782 mg (11,2 mmol) Hydroxylamin Hydrochlorid werden unter Rühren wässrige Natronlauge (7,1M, 2,8 g, 20,0 mmol) sowie 15 mL Dioxan hinzugefügt. Die Lösung wird in einem Eis/Salzbad gekühlt und 2,0 g (8,5 mmol) Diphenylphosphinylchlorid in 15 mL Dioxan auf einmal unter starkem Rühren hinzugefügt und 4 min weiter gerührt. Anschließend werden 17 mL Wasser hinzugefügt und der Ansatz filtriert. Zur Aufreinigung wird das weiße Rohprodukt in wässriger 1 %iger Natronlauge bei 0 °C für 30 min gerührt. Aus dem weißen Produkt ist eine klare, leicht gelbliche Lösung entstanden. Die wässrige alkalische Lösung wird 2 Mal mit DCM gewaschen und die vereinigten DCM-Phasen drei Mal mit Wasser. Anschließend werden sie über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der ölige Rückstand wird übers WE in den Gefrierschrank gestellt. In der Zwischenzeit ist aus der Mutterlauge weiße Substanz ausgefallen. Diese wird abgesaugt und übers WE im Vakuum über Phosphor-pentoxid getrocknet.

|  | <b>C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>P (M<sub>r</sub> 233,21)</b>   |
|--|---|
| Ausbeute   | 1,298 g (66,8 %)  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | $\delta$ (ppm) 4,54-3,57 (s, 0,06H, NH <sub>2</sub> (austauschbar)), 7,32-7,57 (m, 6H, 2X C <sup>3</sup> /C <sup>4</sup> /C <sup>5</sup> ), 7,60-7,86 (m, 4H, 2X C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> )<br><br>$\delta$ (ppm) 128.7 ( <sup>3</sup> J(C,P)=12.34 Hz, 2x C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Ph), 131.3 ( <sup>2</sup> J(C,P)=11.15 Hz, 2x C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Ph), 131.6 ( <sup>4</sup> J(C,P)=2.67 Hz, 2x C <sup>4</sup> Ph), 135.7 ( <sup>1</sup> J(C,P)=133.45 Hz, C <sup>1</sup> Ph) |
| MS (FAB)   | m/z (%) 234 (M <sup>+</sup> , 234), 219 (100), 201 (25), 154 (18), 136 (21)   |

#### (22) O-(2,4-Dimethoxybenzoyl)hydroxylamin

334 mg (3,3 mmol) Triethylamin werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus 399 mg (3,0 mmol) N-Boc-hydroxylamin in 5 mL Dichlormethan hinzugefügt. Die Lösung wird auf 0 °C heruntergekühlt und eine Lösung aus 602 mg (3,0 mmol) 2,4-

Dimethoxybenzoylchlorid in 5 mL Dichlormethan bei 0-5 °C über 5 min langsam hinzugefügt. Die Lösung wird 5 min bei 0-5 °C gerührt und dann auf 15-20 °C erwärmt. 7 mL Wasser werden hinzugefügt, um die Reaktion zu quenchen. Nach 5 min Rühren wird die organische Lösung separiert, mit 5 mL wässriger Di-Kaliumhydrogenphosphatlösung (4 %ig) gewaschen. Der Ansatz wird mit 430 mg (4,5 mmol) Methansulfonsäure versetzt und die gelbliche Lösung 20 Stunden bei 25 °C gerührt. Der Ansatz wird mit 5 g 20 %iger Di-Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt und 5-10 min bei 25°C gerührt. Anschließend wird DCM hinzugefügt, die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat 30 min getrocknet. Nach Entfernen des Natriumsulfats durch Filtration wird das Filtrat unter vermindertem Druck bei 25 bis 35°C konzentriert. Dabei fällt weißes Pulver aus. Dieses wird abgenutscht und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 197,19)</b>  |
|---|--|
| Ausbeute  | 353 mg (59,6 %)  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 3.72-3.84 (2 x s, 6H, 2 x o-CH <sub>3</sub> ), 6.47-6.62 (m, 2H, Aryl), 12.12 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 55.8 (p-O-CH <sub>3</sub> ), 56.1 (o-O-CH <sub>3</sub> ), 99.2 (C <sup>6</sup> Ar), 105.2 (C <sup>4</sup> Ar), 113.0 (C <sup>2</sup> Ar), 133.6 (C <sup>3</sup> Ar), 161.0 (C <sup>5</sup> Ar), 164.0 (C <sup>1</sup> Ar), 166.7 (CO) |
| MS (FAB)  | 198 (M+, 14) 183,2 (91), 165,1 (100), 154 (86), 136,1 (88), 124,1 (18), 107,2 (26)   |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> =3,263 min (92 %)   |

### **(23) 2-(4-Fluorphenyl)-3-oxo-3-pyridin-4-yl-propionitril**

30,775 g (250 mmol) Isonicotinsäure werden in 100 mL trockenem DMF suspendiert und unter Stickstoff auf 0 °C heruntergekühlt. 46,62 g (287,5 mmol) CDI werden portionsweise bei unter 5 °C unter Stickstoff hinzugefügt. Es wird 45 min nachgerührt. Dabei dickt der Ansatz nach ein paar min leicht ein. CO<sub>2</sub>-Entwicklung zeigt die Dauer der Säureaktivierung an. Anschließend werden zunächst 31,5 mL (260 mmol) 4-Fluorphenylacetonitril und nach 5 min rühren portionsweise 42,08 g (375 mmol) Kalium-*tert*-Butanolat unter Eiskühlung hinzugegeben. Dabei erwärmt sich der Ansatz auf bis zu 30 °C. Es wird 1 h bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 100 g Eis langsam zur braunen Reaktionsmischung hinzugegeben. Die Mischung wird in einen

großen Behälter mit 150 g Eis überführt und der pH mit konz. HCl auf pH 5 gebracht. Die nun gelbe Suspension wird für 10 min gerührt und anschließend 5 min ohne Rühren stehen gelassen. Es scheidet sich ein gelber Feststoff ab. Dieser wird abgesaugt (Filtrat rot) und für 5 min in 100 mL Ether ausgerührt. Das gelbe Pulver wird an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|                | <b>C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O (M<sub>r</sub> 240,24)</b> |
|----------------|--|
| Ausbeute       | 48,95 g (91.5 %), gelbes Pulver  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 5.004 min (91-93 %)                                     |

#### (24) 2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon

Eine Suspension von 64 g (266 mmol) **23** in 150 mL 48 %iger HBr wird 3 h Rückfluss-erhitzt (bp = 122 °C) und 1 h bei RT weiter gerührt. Anschließend wird der Ansatz auf Eis gegossen, mit konz. wässrigem Ammoniak leicht alkalisiert (pH 7-8) und 20 min stehen gelassen. Das dabei ausfallende bräunliche Produkt wird abgesaugt und nacheinander mit Wasser und Petrolether gewaschen und über Nacht im Luftzug des Abzugs getrocknet.

|  | <b>C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>FNO (M<sub>r</sub> 215,23)</b>   |
|--|---|
| Ausbeute   | 22,13 g (39 %), bräunliches Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 174.10 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ (ppm) 4.42-4.51 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 7.06-7.22 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph),<br>7.22-7.38 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.85-7.93 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr),<br>8.78-8.87 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 1693, 1517, 1408, 1338, 1244, 1224, 808, 798, 656, 573,<br>527  |
| GC-MS (EI)   | m/z (%) 215 (M, 11), 187 (32), 109 (65), 106 (100), 78 (34)   |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 4.980 min (78 %), bei 1.107 min (9 %, am Pyridin protoniert)   |

#### (25) 2-Brom-2-(4-fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon

27,8 g (130 mmol) **24** werden bei 50 °C im Wasserbad in 180 mL Eisessig gelöst. Anschließend wird die Lösung auf RT abgekühlt und tropfenweise mit 6,6 mL (12,9 mmol)

Brom versetzt. Die rote Lösung wird bei RT 4 h gerührt. Dabei fällt gelbes Produkt aus. Dieses wird abgesaugt, Brom mit Eisessig ausgewaschen und anschließend mit EtOAc und Ether nachgewaschen. Das Pulver wird an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrFNO (M<sub>r</sub> 294,13)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 24.948 (65.8 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt   | 207.0 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 9.04 / 9.02 (d, 2H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.28 / 8.25 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz) 7.96 -7.62 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 2H) |
| IR (ATR)   | (cm <sup>-1</sup> ) 3045, 2519, 2092, 1713, 1506, 1336, 1227, 1187, 1007, 779, 737, 658, 498                                |
| HPLC-Methode B   | t <sub>R</sub> = 6.951 min (94-97 %)  |

**(26a) N-[4-(4-fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-2-thioxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-acetamid**

4,13 g (11,0 mmol) **25** werden in 100 mL Methanol gelöst und mit 1,6 g (16,5 mmol) Kaliumthiocyanat versetzt, wobei ein Farbumschlag nach rot auftritt. Nach 45 min werden 905 mg (11,0 mmol) Acethydrazid hinzugegeben und bei RT gerührt. Dabei Gelbfärbung. Unlöslicher Rückstände werden abfiltriert und das Lösungsmittel vollständig abgezogen. Das Filtrat wird einrotiert und an der Hochvakuumpumpe getrocknet. Mit Isoether konnte orangenes Produkt ausgerührt werden.

|  | <b>C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 328,37)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute   | 2,5 g (69,2 %), orangegelbe klebrige Masse  |
| Schmelzpunkt                                       | 219,1 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm), 1.83-1.98 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 6.96-7,47 (m, 6H, 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 8,38-8.62 (m, 2H, C <sup>1</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 9.56-9.69 (s, 1H, NH), 10.15-10.31 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.4 (s, CH <sub>3</sub> ), 116.5 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.9 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 122.8 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 123.5 (Ar), 128.1 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> (C,F) = 3.4 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 131.9 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.4 Hz), 142.4 (Ar), 143.2 (Ar), 150.0 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 162.2 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 246.3 Hz), 169.7 und 171,1 (C=O) |

|                |  |
|----------------|--|
|                | und C=S)   |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ), 3257, 2885, 1685 (C=O), 1600, 1534, 1506, 1454, 1405, 1368, 1334, 1267, 1232, 1166, 842, 829, 810 |
| MS (FAB)       | m/z (%), 329 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 307 (30), 289 (18), 272 (10), 270 (7)   |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 2,455 min Produkt (79-90 %),  |

**(26b) N-[4-(4-Fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-2-thioxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl]-4-methyl-benzensulfonamid**

588,3 mg (2,0 mmol) **25** werden in 15 mL Methanol gelöst und mit 292 mg (3,0 mmol) Kaliumthiocyanat versetzt, wobei ein Farbumschlag nach rot auftritt. Nach 1 h werden 384 mg (2,0 mmol) Tosylhydrazid hinzugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird filtriert, um das überschüssige Kaliumcyanat abzutrennen. Es wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100 %).

|  | <b>C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 440,52)</b>                   |
|--|--|
| Ausbeute   | 561 mg (64 %)  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.35 (s, 3H, Tosyl-CH <sub>3</sub> ), 5.28 (s, 0,2H SH), 6.75-8.07 (m, 12H, Aryl), 10.39 (s, 0.8H, NH)        |
| MS (FAB)   | m/z (%) 441 ([M+1] <sup>+</sup> , 87), 396 (7), 329 (7), 307 (19), 286 (35), 257 (15), 198 (26), 154 (98), 146 (100) |
| HPLC-Methode B                                       | t <sub>R</sub> = 6,549 min (91 %)  |

**(26c) 4-(4-Fluorphenyl)-1-phenylamino-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-thion**

520 mg (1,8 mmol) **25** werden in 5 mL Methanol gelöst und mit 263 mg (2,7 mmol) Kaliumthiocyanat versetzt. Der Ansatz wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0,18 mL (1,8 mmol) Phenylhydrazin hinzugefügt und bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Es fällt bräunlicher Nd aus. Es wird aus dem Ansatz eine Probe gezogen (nach 1,5 h). Der braune Nd wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Pulver wird in einen Kolben überführt und am Hochvakuum getrocknet.

|   | <b>C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 362,43)</b>  |
|---|--|
| Ausbeute  | 341 mg (52 %)  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 6.65-6.94 (m, 3H, Ph), 7.10-7.38 (m, 8H, 4-F-Ph, 2H Ph, C3/C5 Pyr), 8.42-8.50 (m, 2H, C2/C6 Pyr), 9.66 (s, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 112,8 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Ph), 116.4 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.7 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 120.0 (C <sup>4</sup> Ph), 122.8, 128.5 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.0 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 129.4 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Ph), 131.8 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 142.5, 143.5, 148.5, 150.1 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), xxx (d, <sup>1</sup> J(C,F) = xxx Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 173 (C=S) |
| MS (FAB)  | m/z (%) 363 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 308 (12), 307 (76), 270 (78), 192 (58)   |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 7,706 min (98,9 %)  |

### (27) 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-ethanon

12,43 g (90 mmol) 4-Fluorphenylacetophenon in 200 mL DCM gelöst werden in einem 500 mL-Rundkolben vorgelegt. Tropfenweise werden 4,61 mL Brom in 50 mL DCM unter starkem Rühren über 2 Stunden hinzugegossen, so dass sich die Lösung zwischendurch immer wieder entfärbt. Nach vollständiger Umsetzung (HPLC-Kontrolle) werden 100 mL Wasser hinzugefügt und nach 10-minütigem Rühren die Phasen in einen Scheidetrichter überführt und getrennt. Andernfalls wird weiteres Brom bis zur vollständigen Umsetzung hinzugefügt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und dann im Kühlschrank auskristallisiert. Die farblosen Kristalle können aus Methanol umkristallisiert werden.

|  | <b>C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrFO (M<sub>r</sub> 217,04)</b>  |
|--|---|
| Ausbeute                                 | 17.80 g (91 %)  |
| Schmelzpunkt                             | bei RT pastös   |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )  | δ(ppm) 4.41 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.13-7.22 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 8.00-8.07 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm) 30.3 (s, CH <sub>2</sub> ), 116.0 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21,9 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 130.3 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.1 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 131.6 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 9.5 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 166.0 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 255.0 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 189.7 (s, |

|                |   |
|----------------|---|
|                | CO)   |
| GC-MS (EI)     | m/z (%) 218/216 (2/2, M), 123 (100), 109 (14), 95 (32), 75 (13) |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 5.374 min (98 %)                               |

### (28) Benzaldehydthiosemicarbazon

Eine Lösung von 21,226 g (0,2 mol) Benzaldehyd in 300 mL warmem Ethanol (60 °C) wird zu einer Lösung von 18,228g (0,2 mol) Thiosemicarbazid in 300 mL warmem Wasser langsam unter Rühren hinzugegeben. Dabei wird der Ansatz zunächst milchig, dann entsteht eine klare farblose Lösung. Der Ansatz wird nach vollendeter Zugabe abgekühlt. Dabei fällt weißes Produkt aus. Das Rohprodukt wird abfiltriert, die Mutterlauge in den Kühlschrank gestellt, um weiteres Produkt auszufällen. Es wird aus Ethanol / Wasser 1/1 umkristallisiert, abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.

|  | <b>C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S (Mr 179,25)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute                                 | 34,05 g (95 %), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt                             | 160 - 161 °C   |
| 1H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm): 7.37-7.41 (3H, m), 7.74-7.80 (2H, m), 7.98 (1H,s), 8.04 (1H, s), 8.18 (2H, s), 11.42 (1H, s) |
| FAB-MS                                   | m/z (%) 180 [M+1] <sup>+</sup>   |
| HPLC-Methode B                           | t <sub>R</sub> = 3,438 min (100 %)   |

### (29) Benzaldehydmethylthiosemicarbazon

34,05 g (0,19 mol) **28** werden in 200 mL Ethanol suspendiert. 21,008 g Kaliumcarbonat werden hinzugefügt und der Ansatz für 5 min gerührt. Anschließend werden 11,8 mL Methyljodid (1 eq) hinzugegeben und bei RT gerührt. Methyljodid wird über die Kühlfalle unter dem Abzug abgezogen und das Lösungsmittel bis zu Trockene eingedunstet. Der Rückstand wird in 200 mL EtOAc + 200 mL Wasser aufgenommen, die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die organische Phase einmal mit 200 mL Wasser und anschließende mit ges. NaCl-Lsg gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die organische Phase einrotiert. Das gelbe Öl wird über Nacht an der Hochvakuum-pumpe getrocknet.

|                | <b>C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S (Mr 193,27)</b> |
|----------------|--|
| Ausbeute       | 34,96 g (95,2 %), gelbes Öl                                  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 2,096 min (97.6 %)                          |

**(30) [4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-[1-phenyl-meth-(E)-yliden]-amin**

Eine Mischung von 11,81 g (61,1 mmol) **29** 13,261 g (61,1 mmol) **27** und 15,4 g (183 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 70 mL Acetonitril bei 75 °C 3 Stunden gerührt, wobei eine orangene Lösung mit beigem Niederschlag entsteht. Nach beendeter Reaktion (HPLC-Kontrolle) wird der Ansatz abgekühlt. Der Niederschlag wird abgenußt, mit kaltem Acetonitril gewaschen, zum Entfernen der anorganischen Rückstände in Wasser suspendiert, abfiltriert und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>S (Mr 311,38)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 15,43 g (81,1 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 144.7 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.65 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 7.15-7.33 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.49-7.60 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>4</sup> /C <sup>5</sup> Ph), 7.75-7.91 (m, 4H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph und C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Ph), 8.53 (s, 1H, CH), 8.76-8.85 (s, 1H, CH).  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 13.8 (S-CH <sub>3</sub> ), 109.1 (CH), 115.9 (d, <sup>2</sup> J(C,F)=21.7 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 126.5 (d, <sup>3</sup> J(C,F)=8.1 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 128.2 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Bz), 129.5 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Ph), 130.4 (d, <sup>4</sup> J(C,F)=3.0 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 131.9, 133.2 (C <sup>4</sup> Ph), 139.7 (Ar), 145.8 (Ar), 151.4 (N=C-HBz), 161.7 (d, <sup>1</sup> J(C,F)=244.0 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 2933, 1599, 1557, 1496, 1452, 1415, 1405, 1342, 1308, 1292, 1206, 1172, 1156, 1101, 944, 841, 826, 756, 733, 690   |
| GC-MS<br>Methode<br>160B270                           | (EI) bei 19.862 min m/z (%) 311 (100, M <sup>+</sup> ), 297 (82), 175 (10), 163 (14), 148 (21), 121 (15)   |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 10,2 min (99 %)   |

**(31) 4-(5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-[[1-phenyl-meth-(E)-yliden]-amino]-3H-imidazol-4-yl)-4H-pyridin-1-carboxylethylester**

15,57 g (50 mmol) [4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl]-[1-phenyl-meth-(E)-yliden]-amin werden in 100 mL Dichlorethan sowie 17 mL Pyridin (5 eq) gelöst. Die Lösung wird im Eis-/Salzbad auf 0 °C heruntergekühlt und 15,71 mL (5,5 eq) Ethylchloroformiat werden langsam bei unter 5 °C hinzugegeben. Beim Zutropfen wird die Lösung zunächst rötlich und es entsteht HCl-Gas. Anschließend wird der Ansatz durch Entfernen des Eisbads auf RT erwärmt und nachgerührt. Nachdem sich die rote Lösung nach gelb entfärbt hat wird weiteres Pyridin hinzugefügt und unter Eiskühlung mit Ethylchloroformiat versetzt bis die HPLC-Reaktionskontrolle fast vollständige Umsetzung anzeigt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 50 mL Wasser gestoppt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zwei Mal mit 50 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Ohne weitere Aufreinigung wird das instabile Zwischenprodukt direkt weiter umgesetzt.

|                | <b>C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 462,55)</b> |
|----------------|--|
| MS (ESI)       | m/z (%) 463 [M+1] <sup>+</sup>   |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 9,986 min   |

**(32) 4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-[1-phenyl-meth-(E)-yliden]-amin**

Der unaufgereinigte Ansatz mit **31** wird in ausreichend Mesitylen gelöst und mit 1 eq Schwefel versetzt. Anschließend wird der Ansatz bis zur vollständigen Entschüttung Rückflusserhitzt (Sdp 165 °C) (HPLC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird abgezogen. Dabei fällt ein gelber Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Es kann flashchromatographisch weiter aufgereinigt werden (SiO<sub>2</sub>, 100 % DCM).

|  | <b>C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 388,47)</b>   |
|--|---|
| Ausbeute   | 5,17 g (48,2%) über 2 Stufen, gelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt   | 169,8 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 2.66 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 7.06-7.22 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.28-7.66 (m, 9H, Ph, Pyr, 4-F-Ph), 7.70-7.83 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), |

|   |   |
|---|---|
|   | 8.57 (s, 1H, N=CH-Ph)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 15.0 (S-CH <sub>3</sub> ), 115.4 (d, <sup>2</sup> J(C,F)=21.6 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 124.5 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 124.9 (Ar), 128.6 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Ph), 128.9 (d, <sup>3</sup> J(C,F)=8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.2 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Ph), 130.0 (d, <sup>4</sup> J(C,F)=3.2 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 131.7 (C <sup>4</sup> Ph), 132.8 (Ar), 136.9 (Ar), 137.2 (Ar), 140.8 (Ar), 150.0 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 161.5 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 235.7 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 165.3 (N=C-HBz) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 2924, 1600, 1574, 1541, 1510, 1442, 1408, 1286, 1218, 1155, 965, 839, 814, 758, 693   |
| MS (EI)   | m/z (%) 388 ([M] <sup>+</sup> , 58), 284 (100)  |
| HRMS  | berechnet: 388,115775<br>gemessen: 388,11555  |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 9,408 min (98,7 %)   |

**(33) 4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-ylamin**

5,256 g (13,5 mmol) **32** werden in 20 mL 2-Methoxyethanol suspendiert, mit 4,3 mL (10 eq) 98%igem Hydrazin Hydrat versetzt und für 1 h auf 165 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion (HPLC-Kontrolle) wird der Ansatz in einer Mischung aus 100 mL Wasser sowie 100 mL EtOAc aufgenommen, die organische Phase drei Mal mit Wasser sowie einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Dabei fällt gelbes Pulver aus. Dieses wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen

|   | <b>C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> 300,36)</b>  |
|---|--|
| Ausbeute  | 2,069 g (50,9 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 152,3 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.59 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 5.84 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.04-7.19 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.34-7.47 (m, 4H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 8.54-8.66 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr) |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.0 (S-CH <sub>3</sub> ), 115.6 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.5 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 124.8 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 128.5 (Ar), 129.0 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.1 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-                                   |

|                |   |
|----------------|---|
|                | F-Ph), 131.2 (d, $^4J(\text{C}, \text{F}) = 3.1 \text{ Hz}$ , $\text{C}^1$ 4-F-Ph), 136.3 (Ar), 137.6 (Ar), 147.0 (Ar), 150.2 ( $\text{C}^2/\text{C}^6$ Pyr), 161.5 (d, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 243.9 \text{ Hz}$ , $\text{C}^4$ 4-F-Ph) |
| IR (ATR)       | ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3341, 3108, 2934, 1597, 1537, 1510, 1480, 1441, 1410, 1367, 1317, 1291, 1220, 1160, 1132, 1093, 1000, 968, 918, 834, 817   |
| MS (EI)        | m/z (%) 300 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 284 (41), 227 (34), 122 (38)   |
| HRMS           | berechnet: 300,084475<br>gemessen: 300,08321  |
| HPLC-Methode B | $t_{\text{R}} = 3,959 \text{ min}$ (96 %)   |

**(34a')** *N*-Acetyl-*N*-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfonyl-5-pyridin-4-yl-midazol-1-yl]-acetamid

**Variante 5a (Umsetzung mit Säurechlorid):** 300 mg (1,0 mmol) **33** werden in 8 mL Pyridin gelöst und im Eisbad/Salzbad auf unter 0 °C heruntergekühlt. 2,0 mL 1M Acetylchlorid-Lösung in DCM (2 eq) werden langsam hinzugegeben (Rotfärbung) und der Ansatz 1h im Eisbad gerührt (Entfärbung nach gelb). Nach vollendeter Reaktion wird der Ansatz auf Eis gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird zwei Mal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird gesäult mit Essigester/Petrolether 2/1.

**Variante 5b (Umsetzung mit Säureanhydrid):** 300 mg (1,0 mmol) **33** werden in 0,5 mL Acetanhydrid gelöst und mit 0,1 mg DMAP versetzt. Anschließend wird zum Sieden erhitzt. Nach 2 h wird der Ansatz auf RT heruntergekühlt, auf Eis gegossen und mit konzentrierter Ammoniaklösung auf pH 7-8 neutralisiert. Anschließend wird wie bei Variante a aufgereinigt.

|                                    | <b>C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 384,44)</b>  |
|------------------------------------|---|
| Ausbeute                           | 150 mg (39%), gelbes Pulver → Schmelze  |
| Schmelzpunkt                       | hygroskopisch   |
| $^1\text{H-NMR}$<br>(DMSO- $d_6$ ) | $\delta$ (ppm) 2.26 (s, 6H, 2 x COCH <sub>3</sub> ), 2.69 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 7.10-7.26 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.40-7.54 (m, 2H, $\text{C}^3/\text{C}^5$ Pyr), 8.60-8.74 (m, 2H, |

|                |   |
|----------------|---|
|                | C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr)   |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 2932, 1738 (C=O), 1601, 1511, 1410, 1366, 1218, 1192, 1157, 1013, 839, 814              |
| MS (FAB)       | m/z (%) 385 ((M+1) <sup>+</sup> , 100), 343 (64), 342 (30), 327 (12), 295 (6), 285 (18), 252 (20), 207 (20) |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 7.143 min (95 %)   |

**(34a) N-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-acetamid**

380 mg (1,0 mmol) **33** werden mit 2 mL 5 N HCl versetzt und bei RT 3,5 h gerührt. Nach vollendeter Monodealkylierung wird mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert. Das dabei ausfallende Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 342,4)</b>  |
|---|--|
| Ausbeute  | 195 mg (57 %), gelbes Pulver   |
| Schmelzpunkt  | 88,7 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 1.92 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.60 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 7.07-7.21 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.22-7.30 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 7.36-7.50 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 8.57-8.65 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 11.56 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.6 (S-CH <sub>3</sub> ), 20.6 (COCH <sub>3</sub> ), 115.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.7 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 123.9 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 127.7 (Ar), 129.1 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.21 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.3 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.12 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 136.6 (Ar), 136.7 (Ar), 146.5 (Ar), 150.4 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 161.8 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 161.8 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 168.0 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 2931, 1690 (C=O), 1602, 1511, 1408, 1368, 1221, 1157, 839  |
| MS (EI)   | m/z (%) 342 ([M+1] <sup>+</sup> , 54), 300 (13), 284 (49), 123 (25), 105 (73), 77 (35), 41 (100)   |
| Hochauflösende  | berechnet: 342.095035  |

MS | gemessen: 342.10023

HPLC-Methode B |  $t_R = 4.689$  min (93 %)

**(34b) *N*-[4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-benzamid**

Nach der Arbeitsvorschrift 7 werden 366 mg (3,0 mmol) Benzoesäure mit 535 mg (3,3 mmol) CDI bei RT aktiviert und nach 2 Stunden mit 300 mg (1,0 mmol) **33** versetzt und 20 h bei 120 °C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird wie beschrieben aufgearbeitet und der Ansatz flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 8/2).

|   | <b>C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 404,47)</b>  |
|---|---|
| Ausbeute  | 125 mg (37,6 %), hellgelb   |
| Schmelzpunkt  | 268,8°C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.63 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 7.10-7.24 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.26-7.35 (m, 2H, Ar), 7.41-7.71 (m, 5H, Ar), 7.74-7.87 (m, 2H, Ar), 8.51-8.68 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 12.00 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.6 (S-CH <sub>3</sub> ), 115.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.57 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 124.0 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 127.8 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> BS), 127.9 (Ar), 129.1 (3J(C,F) = 8.2 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.3 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> BS), 129.6 (Ar), 130.3 (Ar), 130.3 (Ar), 131.2 (Ar), 133.3 (C <sup>4</sup> BS), 136.6 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.12 Hz, C1 4-F-Ph), 146.7 (Ar), 150.6 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 162.1 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 247.9 Hz, C-F), 165.9 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3172, 2933, 1667 (C=O), 1601, 1514, 1484, 1437, 1411, 1484, 1309, 1279, 1223 (C-F), 1162, 1098, 1070, 965, 848, 821, 805, 712   |
| MS (FAB)  | m/z (%) 405 ([M+1] <sup>+</sup> , 82), 322 (53), 178 (51), 165 (100)  |
| HRMS  | berechnet: 404,110685<br>gemessen: 404,11150  |
| HPLC-Methode B  | $t_R = 6,253$ min (98,9 %)  |

**(34c) 3-Fluor-N-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-4-methyl-benzamid**

462 mg (3,0 mmol) 3-Fluor4-methyl-benzoesäure werden wie in Arbeitsvorschrift 7 beschrieben mit 535 mg (3,3 mmol) CDI 2,5 h bis zur vollständigen Säureaktivierung umgesetzt. Anschließend werden 300 mg **33** hinzugefügt und 20 h bei 120 °C gerührt. Der Ansatz wird wie beschrieben aufgereinigt. Anschließend wird der Rückstand mit Isoether und Methanol versetzt und das nun ausfallende gelbe Produkt abgesaugt, mit Isoether gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|                            | <b>C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 436,49)</b>  |
|----------------------------|---|
| Ausbeute                   | 158 mg (36,2 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt               | 245.0 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 2.29 (s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> -Ar), 2.64 (s, S-CH <sub>3</sub> ), 7.08-7.23 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.25-7.34 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>6</sup> 3-F-4-CH <sub>3</sub> -Benzoessäure), 7.40-7.65 (m, 5H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>5</sup> 3-F-4-CH <sub>3</sub> -Benzoessäure), 8.47-8,72 (m, 2H, Pyr), 12.01 (s, 1H, NH).   |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm) 14.6 (CH <sub>3</sub> ), 14.7 (CH <sub>3</sub> ), 114.2 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 24.2 Hz, C <sup>2</sup> 3-F-4-CH <sub>3</sub> -Benzoessäure), 115.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.6 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 123.8 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.2 Hz, C <sup>6</sup> 3-F-4-CH <sub>3</sub> -Benzoessäure), 124.0 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 127.9 (Ar), 129.1 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.3 (Ar), 130.3 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 13.1 Hz, C <sup>4</sup> 3-F-4-CH <sub>3</sub> -Benzoessäure), 130.6 (Ar), 132.6 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 5.1 Hz, C <sup>5</sup> 3-F-4-CH <sub>3</sub> -Benzoessäure), 136.5 (Ar), 136.7 (Ar), 146.7 (Ar), 150.8 (Ar), 160.7 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 245.2 Hz, C-F), 161.8 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244.9 Hz, C-F), 164.5 (CO). |
| IR (ATR)                   | (cm <sup>-1</sup> ) 3212, 1665 (C=O), 1602, 1576, 1515, 1493, 1438, 1412, 1384, 1312, 1288, 1273, 1216 (C-F), 1196, 1164, 1136, 1080, 993, 967, 897, 848, 830, 817  |
| MS (EI)                    | m/z (%) 436,0 ([M] <sup>+</sup> , 27), 284 (9), 137 (100), 109 (36)   |
| HRMS                       | berechnet: 436,11691<br>gemessen: 436,11626   |

HPLC-Methode B. |  $t_R = 7,536$  min (99,6 %)

**(34d) Furan-2-carbonsäure-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-amid**

Nach der Arbeitsvorschrift 7 werden 343 mg (3,1 mmol) Furan-2-carbonsäure unter Stickstoff gemeinsam mit 546 mg (3,4 mmol) CDI in 3 mL NMP gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend werden 360 mg (1,2 mmol) **33** zugegeben und 24 h bis zur vollständigen Umsetzung bei 120 °C gerührt (HPLC-Kontrolle). Der Ansatz wird wie beschrieben aufgearbeitet und flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EE/PE 3/2).

|   | <b>C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 394,43)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 82 mg (20,4 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 264,6 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.61 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 6.67-6.74 (m, 1H, C <sup>4</sup> Furan), 7.10-7.22 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.24-7.36 (m, 3H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr und C <sup>3</sup> Furan), 7.40-7.52 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.95-8.01 (m, 1H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 11.97 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.6 (S-CH <sub>3</sub> ), 112.8 (C <sup>4</sup> Furan), 115.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.6 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 117.1 (Furan), 124.1 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 128.0 (Ar), 129.1 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.2 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.2 ( <sup>4</sup> J(C,F) = 3.2 Hz, C <sup>1</sup> Pyr), 136.6 (Ar), 136.7 (Ar), 144.9 (Ar), 146.8 (Ar), 147.4 (Furan), 150.5 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 156.7 (CO), 244.8 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244.8 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 1696 (C=O), 1602, 1586, 1510, 1410, 1310, 1283, 1226 (C-F), 1166, 1106, 1007, 965, 883, 836, 174, 163, 705   |
| MS (EI)   | m/z (%) 394 ([M] <sup>+</sup> , 38), 300 (6), 284 (27), 123 (100), 95 (84)   |
| HRMS  | berechnet: 394,089946<br>gemessen: 394,08784   |
| HPLC-Methode B  | $t_R = 5.817$ min Produkt (99.0 %)   |

**(34e) 2-(4-Fluorphenyl)-N-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfonyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-acetamid**

234 mg (2,1 mmol) 4-Methoxyphenylessigsäure werden nach Arbeitsvorschrift 7 mit 375 mg (2,3 mmol) CDI in 3 mL NMP 2 h bei RT bis zur vollendeten Carbonsäureaktivierung gerührt (DC-Kontrolle). 120 mg **33** werden zugegeben und 3 h bis zur vollständigen Umsetzung bei 120 °C gerührt. Anschließend wird wie in der Arbeitsvorschrift 7 beschrieben aufgearbeitet und anschließend flashchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Petrolether 1/1) aufgereinigt.

|                            | <b>C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 436,49)</b>   |
|----------------------------|--|
| Ausbeute                   | 80 mg (45.8 %)   |
| Schmelzpunkt               | 208.1 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 2.52 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.47 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.84-6.99 (m, 4H, 2 x C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.02-7.14 (m, 4H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 7.27-7.40 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 8.20-8.45 (2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr)   |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm) 13.9 (S-CH <sub>3</sub> ), 39.1 (CH <sub>2</sub> ), 114.9 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.7 Hz, 2 x C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 124.2 (C <sup>4</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 127,3 (q, Ar), 129.2 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 8.2 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 29.6 (d, <sup>5</sup> J(C,F) = 3.2 Hz, C <sup>4</sup> Imidazol), 130.4 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 8,1 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 137.3 (q, Ar), 137.6 (q, Ar), 147.1 (q, Ar), 149.0 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 162.0 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244.3 Hz, C1 4-F-Ph), 162.4 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 246.1, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 170.6 (CO) |
| IR (ATR)                   | (cm <sup>-1</sup> ) 3195, 3007, 1683 (C=O), 1603, 1507, 1442, 1416, 1216, 1156, 844, 818, 789  |
| MS (EI)                    | m/z (%) 436 ([M] <sup>+</sup> , 16), 284 (20), 109 (26), 68 (100)  |
| HRMS                       | berechnet: 436,11691<br>gemessen: 436,11568  |
| HPLC-Methode B             | t <sub>R</sub> = 6,940 min (98 %)  |

**(34f) 2-(2-Chlorphenyl)-N-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-acetamid**

512 mg (3,0 mmol) 2-Chlorphenylessigsäure werden wie in Arbeitsvorschrift 7 beschrieben mit 535 mg (3,3 mmol) CDI bis zur vollendeten Carbonsäureaktivierung gerührt (DC-Kontrolle). 300 mg (1,0 mmol) **33** werden zugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei 120 °C gerührt. Nach 6 h wird der Ansatz aufgearbeitet. Beim Abziehen des Lösungsmittels fällt ockergelbes Produkt aus, welches abgesaugt, mit Isoether gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet wird.

|                            | <b>C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 452,94)</b>   |
|----------------------------|--|
| Ausbeute                   | 368 mg (81 %), ockergelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt               | 223,7 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR (MeOD)  | δ(ppm) 2.55 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.67 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.85-7.01 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.06-7.42 (m, 6H, 2-Cl-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.32-8.46 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr)  |
| <sup>13</sup> C-NMR (MeOD) | δ(ppm) 15.7 (S-CH <sub>3</sub> ), 39.3 (CH <sub>2</sub> ), 116.6 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.9 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 126.1 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 128.2 (Ar), 128.5 (2-Cl-Ph), 129.1 (Ar), 129.9 (Ar), 130.4 (2-Cl-Ph), 130.5 (2-Cl-Ph), 130.7 (2-Cl-Ph), 130.9 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.1 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 133.3 (Ar), 139.2 (Ar), 148.9 (Ar), 150.9 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 164.1 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 246.6 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 171.3 (CO) |
| IR (ATR)                   | (cm <sup>-1</sup> ) 3244, 1687, 1602, 1510, 1445, 1409, 1351, 1307, 1222, 1156, 1130, 1094, 1055, 961, 842, 830, 819, 807, 773, 751, 743, 711, 686   |
| MS (EI)                    | m/z (%) 452 ([M] <sup>+</sup> , 62), 284 (77), 252 (32), 181 (24), 125 (100)   |
| HRMS                       | berechnet: 452,08736<br>gemessen: 452,08539  |
| HPLC-Methode B             | t <sub>R</sub> = 6,509 min (98,7 %)  |

**(34g) N-[4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-2-phenyl-propanamid**

608 mg (4,1 mmol) 2-Phenylpropionsäure und 722 mg (4,5 mmol) CDI werden in 2 mL trockenem NMP gelöst und bei RT bis zur vollendeten Carbonsäureaktivierung gerührt (DC-Kontrolle). 405 mg (1,35 mmol) **33** werden zugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung 5 h bei 120 °C gerührt. Es wird wie in der Arbeitsvorschrift 7 beschrieben aufgearbeitet und anschließend mit Flashchromatographie aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EE/PE 6/4). Das Produkt wird mit Isoether als gelbes Pulver ausgerührt und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>OS (M<sub>r</sub> 432,52)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 80 mg (13,7 %), gelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 189,7 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 1.34-1.43 (d, 3H, <i>J</i> = 6.94 Hz, CH <sub>3</sub> ), 2.50 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 3.56-3.82 (m, 1H, CH), 6.90-7.59 (m, 9H, 4-F-Ph, Ph), 8.16-8.36 (m, 1H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 8.54-8.71 (m, 1H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 11.53 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.1 (S-CH <sub>3</sub> ), 18.0 (CH <sub>3</sub> ), 43.1 (CH), 115.4 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.62 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 123.4 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 127.3 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Ph), 127.5 (C <sup>4</sup> Ph), 128.4 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Ph), 128.7 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.16 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.9 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> (C,F) = 3.02 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 138.7 (Ar), 136.0 (Ar), 136.3 (Ar), 139.8 (Ar), 146.1 (Ar), 149.7 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 161.4 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 245.14 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 172.5 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3239, 1683, 1603, 1511, 1491, 1447, 1416, 1373, 1308, 1215, 1172, 1160, 1097, 993, 964, 943, 850, 816, 766, 748, 729, 697  |
| MS (EI)   | <i>m/z</i> (%) 432 ([M] <sup>+</sup> , 26), 284 (20), 105 (100)  |
| HRMS  | berechnet: 432,141986<br>gemessen: 432,14342   |
| HPLC-Methode B  | <i>t<sub>R</sub></i> = 6,580 min (99,9 %)  |

**(34h) N-[4-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfonyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-2-phenoxy-acetamid**

456,5 mg (3,0 mmol) Phenoxyessigsäure werden nach Arbeitsvorschrift 7 mit 535 mg (3,3 mmol) CDI 2 h bis zur vollendeten Carbonsäureaktivierung gerührt. 300,4 mg (1,0 mmol) **33** werden zugegeben und 6,5 h bei 120 °C gerührt. Es wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Petrolether 1/1). Das Produkt wird als beiges Pulver erhalten.

|   | <b>C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 434,5)</b>   |
|---|---|
| Ausbeute  | 185 mg (42,6 %), beiges Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 229,4 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.61 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 4.64-4.74 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.78-6.92 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Ph), 6.92-7.05 (m, 1H, C <sup>6</sup> Ph), 7.07-7.34 (m, 6H, Ar), 7.38-7.50 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.51-8.74 (s, 1H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 11.85 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.7 (S-CH <sub>3</sub> ), 66.3 (CH <sub>2</sub> ), 115.0 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Ph), 115.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.7 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 121.9 (C <sup>4</sup> Ph), 124.0 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 127.8 (Ar), 129.1 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 129.8 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Ph), 130.3 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.1 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 136.4 (Ar), 136,6 (Ar), 146.4 (Ar), 150.5 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 157.7 (Ar), 161.8 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244.9 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 168.0 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3154, 1699 (C=O), 1600, 1509, 1490, 1250, 1442, 1409, 1310, 1245, 1216, 1173, 1156, 1082, 1066, 846, 809, 828, 758, 693   |
| MS (EI)   | m/z (%) 434 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 327 (8), 299 (10), 284 (58), 252 (29), 240 (12), 107 (18), 77 (27)  |
| Hochauflösende MS                                     | Gemessen: 434.11756<br>Berechnet: 434.121246  |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 7,166 min (100 %)  |

**(34i) Benzofuran-2-carbonsäure-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-amid**

Nach Arbeitsvorschrift 7 werden 486 mg (3,0 mmol) Benzofuran-2-carbonsäure mit 535 mg (3,3 mmol) Carbonyldiimidazol in 2 mL NMP gelöst und 2 h bei RT bis zur vollendeten Carbonsäureaktivierung gerührt (HPLC-Kontrolle). 300,4 mg (1,0 mmol) **33** werden zugegeben und 21 h bis zur vollständigen Umsetzung bei 120 °C gerührt. Es wird nach wie beschrieben aufgearbeitet. Es wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Petrolether 1/1). Das Produkt wird als beiges Pulver erhalten.

|   | <b>C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>r</sub> 444,49)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 193 mg (43,4 %)  |
| Schmelzpunkt  | 266,2 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.64 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 7.09-7.25 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.26-7.62 (m, 6H, Aromaten), 7.65-7.88 (m, 3H, Aromaten), 8.52-8.64 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 12.36 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.7 (S-CH <sub>3</sub> ), 112.4 (C <sup>3</sup> BF), 113.1 (C <sup>4</sup> BF), 115.8 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.7 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 123.7 (C <sup>7</sup> BF), 124.0 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 124.6 (C <sup>6</sup> BF), 126.9 (Ar), 127.9 (Ar), 128.4 (C <sup>5</sup> BF), 129.2 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.2 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.2 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.1 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 136.5 (Ar), 136.8 (Ar), 145.9 (Ar), 146.7 (Ar), 150.6 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 155.0 (Ar), 157.5 (Ar), 161.9 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244.9 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 2931, 1690 (CONH), 1598, 1578, 1509, 1484, 1411, 1375, 1287, 1214, 1169, 1146, 1135, 1063, 1103, 835, 805, 747, 718  |
| MS (EI)   | m/z (%) 444 (M, 76), 412 (10), 325 (6), 299 (10), 284 (32), 145 (100), 121 (14), 89 (18)   |
| Hochauflösende MS                                     | Berechnet: 444,105596<br>Gemessen: 44,10323  |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 7,614 min (96,6 %)  |

**(35) 1-(4-Fluorphenyl)-3-[4-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl]-harnstoff**

300 mg (1,0 mmol) **33** werden in 4 mL trockenem Pyridin gelöst, mit Stickstoff gespült und bei RT mit 0,22 mL 1-Fluor-4-isocyanato-benzen versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach vollendeter Umsetzung (HPLC-Kontrolle) wird das Pyridin azeotrop mit Toluol unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, THF/PE 1/1 → 2/1).

|   | <b>C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS (M<sub>r</sub> 437,147)</b>  |
|---|--|
| Ausbeute  | 212 mg (50,4 %)  |
| Schmelzpunkt  | 223,9 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 2.62 (s, 3H, S-CH <sub>3</sub> ), 6.99-7.22 (m, 4H, 2 x C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.28-7.55 (m, 6H, 2x C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 8.53-8.70 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 9.39 (s, NH), 9.68 (s, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 14.6 (S-CH <sub>3</sub> ), 115.6 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 22.3 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 115.7 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.1 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 121.1 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 124.4 (sek), 129.0 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8,2 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 130.6 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 135.5 (Ar), 136.3 (Ar), 137.0 (Ar), 147.5 (Ar), 150.4 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 153.6 (CO), 158,1 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 239.6 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 161.7 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 244.6 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph). |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3191, 1680 (C=O), 1603, 1569, 1509, 1410, 1310, 1218 (C-F), 1158, 1098, 1066, 836  |
| MS (EI)   | m/z (%) 437 ([M] <sup>+</sup> , 37), 284 (34), 123 (100), 95 (51)  |
| HRMS  | berechnet: 437,112155<br>gemessen: 437,11324   |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 6.245 min (98.9 %)  |

### 7.3.12 Synthese der in Kapitel 3.4.5 beschriebenen Referenzsubstanzen

#### (36) 3-(4-Fluorphenyl)-3-oxo-2-pyridin-4-yl-propionitril

1,036 g (6,7 mmol) Pyridin-4-yl-acetonitril HCl werden in einem Dreihalskolben unter Stickstoffatmosphäre in 10 mL Pyridin gelöst und langsam unter Rühren mit 2,8 g (2,5 mmol) Kalium-*tert*-butanolat versetzt und eine halbe Stunde bei RT gerührt. Es wird auf 0 °C heruntergekühlt und unter starkem Rühren tropfenweise 1,2 mL 4-Fluorbenzoesäurechlorid hinzugegeben. Pyridin und *tert*-Butanol werden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit HCl neutralisiert. Das Produkt wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Es wird ohne Aufreinigen weiter umgesetzt.

|                | <b>C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O (M<sub>r</sub> 240.24)</b> |
|----------------|--|
| Ausbeute       | 880 mg (54.7 %)  |
| MS (ESI)       | (cm <sup>-1</sup> ) 241 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 222 (19), 192 (19)   |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 3.275 min (~75 %)                                       |

#### (38) *N'*-Methyl-hydrazincarboxylsäuretertbutylester

1,07 mL (20,0 mmol) Methylhydrazin und 800 mg (20,0 mmol) Natriumhydroxid werden in 15 mL Methanol gelöst. Unter Eiskühlung werden 4,356 g (25,0 mmol) Kohlensäure-di-*tert*-butylester in Methanol über 10 min bei unter 10 °C hinzugefügt. Anschließend wird 2 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und das Filtrat eingeeengt. 15 mL Wasser werden hinzugefügt, mit wässriger Ammoniumchloridlösung neutralisiert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert und das klare dünnflüssige Öl eine halbe Stunde an der Vakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 146,19)</b>        |
|---|--|
| Ausbeute                                | 2,79 g (95,4 %), dünnflüssiges klares Öl   |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm): 1.39 (s, 9H, <i>tert</i> -Butyl), 2.98 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.01 (s, 2H, NH) |

#### (39) 5-(4-Fluorphenyl)-2-methyl-4-pyridin-4-yl-2*H*-pyrazol-3-ylamin

240 mg (1,0 mmol) **36** werden in einem trockenen Dreihalskolben unter Stickstoff mit einer katalytischen Menge Dimethylformamid (DMF) und 0,09 mL Oxalylchlorid ver-

setzt, wobei starke Gasentwicklung auftritt. Es wird 1 h bei RT gerührt. Lösungsmittel sowie Oxalylchlorid werden unter vermindertem Druck abgezogen und der Kolben für 3 h an die Vakuumpumpe gehängt. Das Rohprodukt **37** wird unmittelbar weiter umgesetzt. Der Ansatz wird in 15 mL Ethanol aufgenommen und mit 424 mg (2,9 mmol) **38** versetzt und Rückflusserhitzt. 1 mL Trifluoressigsäure werden hinzugefügt und über Nacht Rückflusserhitzt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Es wird mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Produkt wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

|                | <b>C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 268,3)</b> |
|----------------|---|
| MS (ESI)       | m/z (%): 269 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 253 (13)                       |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 2,284 min (57 %)                                       |

**(40a) 2-(4-Fluorphenyl)-N-[5-(4-fluorphenyl)-2-methyl-4-pyridin-4-yl-2H-pyrazol-3-yl]-acetamid**

Analog zur Arbeitsvorschrift 5 werden 263 mg (1,7 mmol) 4-Fluorphenylelessigsäure werden unter Stickstoff mit 300 mg (1,9 mmol) Carbonyldiimidazol aktiviert und anschließend mit 268 mg (1,0 mmol) ~50 %igem **33** umgesetzt. Bis zur vollständigen Umsetzung wird 5 h bei 120 °C gerührt. Es wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EE 100%) und mit Isoether gefällt.

|   | <b>C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (M<sub>r</sub> 404,42)</b>   |
|---|---|
| Ausbeute  | 56 mg (24,3 %), weißes Pulver   |
| Schmelzpunkt  |   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 3.59-3.71 (m, 5H, CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 6.97-7.06 (m, 2H C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.07 -7.25 (m, 4H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 7.25-7.42 (m, 4H, 2x C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.32-8.50 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 10.17 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 35.6 (S-CH <sub>3</sub> ), 41.1 (CH <sub>2</sub> ), 111.9 (C <sup>4</sup> Pyrr), 114.2 (d, <sup>2</sup> J(C,F)=21.62 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 115.5 (d, <sup>2</sup> J(C,F)=20.61 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 123.6 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 129.3 (d, <sup>4</sup> J(C,F)=3.14, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 129.8 (d, <sup>3</sup> J(C,F)=8.3 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 131.0 (d, <sup>3</sup> J(C,F)=8.1 |

|                |  |
|----------------|--|
|                | Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 131.3 3 (d, <sup>4</sup> J(C,F)=3.14, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 135.0 (C <sup>3</sup> Pyrr), 139.9 (C <sup>4</sup> Pyr), 145.9 (C <sup>5</sup> Pyrr), 149.7 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 161.3 (d, <sup>1</sup> J(C,F)=242.9 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 161.8 (d, <sup>1</sup> J(C,F)=232.7 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 171.0 (CO) |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 3230, 1667 (C=O), 1600, 1569, 1546, 1512, 1449, 1416, 1357, 1312, 1214, 1198, 1161, 1120, 1099, 1017, 985, 845, 825, 808, 785, 715, 724, 667   |
| MS (EI)        | m/z (%) 404 ([M] <sup>+</sup> , 18), 268 (87), 109 (100)   |
| HRMS           | berechnet: 404,11484<br>gemessen: 404,14778  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 6,194 min (100 %)   |

**(40b) 2-(2-Chlorphenyl)-N-[5-(4-fluorphenyl)-2-methyl-4-pyridin-4-yl-2H-pyrazol-3-yl]-acetamid**

Analog zur Arbeitsvorschrift 7 werden 240 mg (1,4 mmol) 2-Chlorphenylessigsäure mit 251 mg (1,6 mmol) Carbonyldiimidazol 1 h aktiviert. Anschließend wird mit 268 mg **39** 2,5 h bei 120 °C umgesetzt. Das Produkt wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 7/3 bis 100% EtOAc)

|   | <b>C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>O (M<sub>r</sub> 420,88)</b>   |
|---|---|
| Ausbeute                                      | 66 mg (33,4 %), weißes Pulver   |
| Schmelzpunkt                                  | 216,8 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO-d <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 3.72 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.89 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.07-7.50 (m, 10 H, 2-Cl-Ph, 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 8.40-8.55 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 10.23 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO-d <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 35.7 (CH <sub>3</sub> ), 39.7 (CH <sub>2</sub> ), 112.0 (C <sup>4</sup> Pyrr), 115.4 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.6 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 123.7 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 127.1 (C <sup>5</sup> 2-Cl-Ph), 128.9 (2-Cl-Ph), 129.0 (2-Cl-Ph), 129.3 (d, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.1 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 129.7 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 8.26 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 132.4 (C <sup>6</sup> 2-Cl-Ph), 133.2 (Ar), 133.6 (Ar), 135.2 (Ar), 139.9 (C <sup>4</sup> Pyr), 145.9 (C <sup>3</sup> Pyr), 149.7 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 161.8 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 245.1 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.9 |

|                |   |
|----------------|---|
|                | (CO)  |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 2944, 1693 (CONH), 1673, 1604, 1571, 1507, 1476, 1446, 1411, 1354, 1312, 1225 (C-F), 1156, 1119, 1095, 1054, 1004, 986, 841, 790, 750, 741, 685 |
| MS (ESI)       | m/z (%) 421 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 269 (16)  |
| HRMS           | berechnet: 420,115289<br>gemessen: 420,11494  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 5,427 min (97,9 %)   |

#### (41) 4-Fluor-benzaldehydoxim

6,2 g (50 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd werden in einem 250 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter und Thermometer in einer Mischung aus 15 mL Wasser, 22,5 g Eis und 15 mL Ethanol vorgelegt und gerührt. 4,72 g (5,75 mmol) Hydroxylamin HCl werden hinzugegeben und die Suspension im Eisbadgekühlt. 38 mL 50 %ige Natronlauge werden tropfenweise bei unter 10 °C hinzugefügt und anschließend die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Die Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure vorsichtig unter Eiskühlung neutralisiert (knapp 40 mL). Aus dem entstandenen weißen Niederschlag wird 3 Mal mit Diethylether Produkt extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser und anschließend mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das dabei ausfallende hellgelbe Produkt wird an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>FNO (Mr 139,13)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute                                 | 6.037 g (86,8 %), hellgelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt                             | 82 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )  | δ(ppm) 6.98-7.18 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.49-7.64 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 8.14 (s, 1H, CH), 9.05 (s, 1H, OH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm) 116.0 (d, J <sup>2</sup> (C,F) = 22.1 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 128.1 (d, J <sup>4</sup> (C,F) = 3.3 Hz, C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 128.9 (d, J <sup>3</sup> (C,F) = 8.5 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 149.3 (d, J <sup>5</sup> (C,F) = 0.9 Hz, CH), 163.8 (d, J <sup>1</sup> (C,F) = 250.8 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph) |

IR (ATR) | (cm<sup>-1</sup>) 3257, 3018, 1605, 1509, 1228 (C-F), 957

#### (42) 4-Fluorbenzylchloridoxim

1,670 g (12,0 mmol) **41** werden in einem Dreihalskolben unter Stickstoff in 2,5 mL trockenem DMF gelöst und unter Rühren auf 0 °C heruntergekühlt. 1,602 g (12,0 mmol) N-Chlor-Succinimid wird langsam hinzugefügt und die Suspension 2 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung auf Eis gegossen und 2 Mal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Kolben wird bis zur weiteren Umsetzung im Kühlschrank aufbewahrt.

|   | <b>C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClFNO (M<sub>r</sub> 173,58)</b> |
|---|---|
| Ausbeute                                | 2,208 g (106 %) (noch Edukte enthalten)                       |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm) 7.06-7.16 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.81-7.96 (m, 2H, 4-F-Ph)   |

#### (43) 3-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-isoxazol-5-ylamin

Eine Lösung von 7,4 mL Natriumethanolat (21,0 mmol, 21% in Ethanol) werden bei RT zu einer gerührten Suspension von 1,546 mg (10,0 mmol) Pyridin-4-yl-acetonitril HCl in 12 mL trockenem THF hinzugegossen und für 5 min nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird auf unter 10 °C heruntergekühlt und 1,736 mg (1,5 mmol) 4-Fluorbenzylchloridoxim in 2,5 mL trockenem Ethanol hinzugefügt. Es wird für 1 h unter Eiskühlung und anschließend 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 20 mL Wasser aufgenommen. Das Produkt wird mit DCM gefällt, abgesaugt und mit DCM gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O (M<sub>r</sub> 255,25)</b>   |
|---|---|
| Ausbeute  | 1,84 g (72 %)   |
| <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm): 2.95-7.10 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.15-7.48 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 8.35-8.50 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr) |
| MS (FAB)  | m/z (%) 256 ([M+1] <sup>+</sup> , 100), 239 (36), 213 (13)  |
| HPLC-Methode B                                    | t <sub>R</sub> = 2,410 min (100 %)  |

**(44a) 2-(4-Fluorphenyl)-N-[3-(4-fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-isoxazol-5-yl]-acetamid**

462 mg (3,0 mmol) 4-Fluorphenylessigsäure werden analog zu Arbeitsvorschrift 7 in 2 mL NMP mit 535 mg (3,3 mmol) CDI aktiviert und nach vollständiger Säureaktivierung mit 255 mg (1,0 mmol) **43** versetzt. Nach 3 h bei 120 °C ist die Reaktion beendet. Es wird flashchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 8/2) aufgereinigt, das hellgelbe Produkt mit Isoether gefällt und im Hochvakuum getrocknet.

|   | <b>C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 391,38)</b>  |
|---|--|
| Ausbeute  | 181 mg (46,2 %)  |
| Schmelzpunkt  | 183,6 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm): 3.68 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.01-7.50 (m, 10H, 2 x 4-F-Ph, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 8.42-8.53 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 11.11 (s, 1H, NH)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm): 41.1 (CH <sub>2</sub> ), 106.5 (C <sup>4</sup> Isoxazol), 115.1 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 21.27 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 116.0 (d, <sup>2</sup> J(C,F) = 22.02 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 123.7 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 124.5 (C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 124.6 (C <sup>1</sup> 4-F-Ph), 130.7 (d, <sup>3</sup> J(F,C) = 8.92 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 131.1 (d, <sup>3</sup> J(C,F) = 8.11 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 136.7 (C <sup>4</sup> Pyr), 149.7 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 159.3 (C <sup>5</sup> Isoxazol), 161.1 (C <sup>3</sup> Isoxazol), 161.2 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 246.9 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 163.1 (d, <sup>1</sup> J(C,F) = 246.9 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 169.4 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3072, 2822, 1714, 1623, 1603, 1589, 1545, 1509, 1463, 1430, 1416, 1323, 1218, 1171, 1149, 1109, 1092, 1073, 1035, 1002, 957, 917, 862, 818, 795, 770, 745, 697   |
| MS (EI)   | m/z (%) 391 ([M] <sup>+</sup> , 2), 270 (14), 255 (46), 136 (33), 109 (100)  |
| HRMS  | berechnet: 391,113205<br>gemessen: 391,11282   |
| HPLC-Methode B  | t <sub>R</sub> = 6,107 min (99,9 %)  |

**(44b) N-[3-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-isoxazol-5-yl]-2-phenyl-propionamid**

0,41 mL (3,0 mmol) 2-Phenyl-propionsäure, 535 mg (3,3 mmol I) Carbonyldiimidazol und 255 mg (1,0 mmol) 3-(4-fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-isoxazol-5-ylamin werden ana-

log zu Arbeitsvorschrift 7 umgesetzt. Nach 6 Stunden ist die Reaktion beendet (HPLC-Kontrolle) und es wird wie beschrieben aufgearbeitet. Das Produkt wird über Flash Chromatographie aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 1/1) und mit Isoether als weißes Pulver gefällt.

|   | <b>C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (Mr 387,42)</b>  |
|---|---|
| Ausbeute  | 191 mg (49.3 %), weißes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 299,0 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 1.24-1.45 (d, 3H, <i>J</i> = 6.69 Hz, CH <sub>3</sub> ), 3.78-2.97 (d, 1H, <i>J</i> = 6.69 Hz, CH), 3.83-6.99 (m, 2H, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 7.18-7.54 (m, 9H), 8.31-8.50 (m, 2H, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 10.99 (s, 1H, NH)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 18.0 (CH <sub>3</sub> ), 45.1 (CH), 106.6 (C <sup>4</sup> Isoxazol), 116.0 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.87 Hz, C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> 4-F-Ph), 123.4 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Pyr), 124.6 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> (C,F) = 3.3 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 127.1 (C <sup>4</sup> Ph), 127.4 (C <sup>3</sup> /C <sup>5</sup> Ph), 128.5 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Ph), 130.7 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 8.7 Hz, C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> 4-F-Ph), 136.7 (Ar), 140.4 (Ar), 149.6 (C <sup>2</sup> /C <sup>6</sup> Pyr), 159.4 (Ar), 161.1 (Ar), 162.9 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 241.4 Hz, C <sup>4</sup> 4-F-Ph), 172.4 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ) 3278, 2974, 1691, 1633, 1600, 1548, 1527, 1506, 1456, 1432, 1412, 1373, 1328, 1232, 1160, 1123, 1098, 1030. 994, 889, 851, 830, 819, 790, 758, 730, 698, 687  |
| MS (EI)   | <i>m/z</i> (%) 388 ([M+1] <sup>+</sup> , 3), 266 (9), 255 (66), 168 (17), 132 (42), 105 (100)   |
| MS (HRMS)   | Gemessene MS: 387.13633<br>Berechnete MS: 387.13633   |
| HPLC-Methode B  | <i>t<sub>R</sub></i> = 6.462 min (99,0 %)   |

### 7.3.13 Synthese von Pamapimod und seinem Monocarbonsäuremetaboliten (Kapitel 3.5)

7.3.13.1 In Kapitel 3.5.1 beschrieben Synthese von Pamapimod

#### (47) Pamapimod: 6-(2,4-Difluoro-phenoxy)-2-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-propylamino]-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

3,3427 g (9,1 mmol) 6-(2,4-Difluor-phenoxy)-2-methansulfonyl-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on, 4,337 g (36,4 mmol) 3-Aminopentan-1,5-diol und 12 mL NMP werden in einen 100 mL Rundkolben eingewogen, der Kolben mit Stickstoff gespült und in ein auf 70°C vorgeheiztes Ölbad gehängt. Es wird 1h bei 70 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (HPLC-Kontrolle) wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Es werden 30 mL Wasser und 30 mL EtOAc zugeben und in einen Scheidetrichter überführt. Je 150 mL Wasser und 150 mL EtOAc werden zugeben, geschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden drei Mal mit je 150 mL Wasser und anschließend mit 150 mL ges. NaCl-Lsg gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Anschließend wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MEOH 9/1).

|   | <b>C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 406,339)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute  | 1,065 g (26,9 %), hellgelbes Pulver  |
| Schmelzpunkt  | 150.8 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 1.55-1.81 (m, 4H, 2 x CH <sub>2</sub> ), 3.39-3.48 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -OH), 3.55 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.05-4.31 (m, 1H, CH), 4.32-4.42 (t, 2H, <i>J</i> = 4.99 Hz, CH <sub>2</sub> -OH), 6.84-7.14 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyridopyrimidinon), 7.14-7.26 (m, 1H, 2,4-F-Ph), 7.30-7.70 (m, 2H, 2,4-F-Ph), 8.51 (s, 1H, C <sup>4</sup> Pyridopyrimidinon)   |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 27.7 (N-CH <sub>3</sub> ), 37.4 (2x CH <sub>2</sub> ), 45.6 (CH), 58.1 ( 2 x CH <sub>2</sub> -OH), 102.8 (9), 103.5 (Ar), 105.4 (dd, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 22.6 Hz und <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 21.9 Hz, C <sup>3</sup> 2,4-F-Ph), 111.45 (dd, <sup>4</sup> <i>J</i> (C,F) = 3.1 Hz, <sup>2</sup> <i>J</i> (C,F) = 23.1 Hz, C <sup>5</sup> 2,4-F-Ph), 119.9-120.2 (m, C <sup>6</sup> 2,4-F-Ph), 120.9 (8), 139.7 (7), 140.4-140.63 (m, C <sup>1</sup> 2,4-F-Ph), 152.0 (dd, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 13.4 Hz, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 248.9 Hz, C <sup>4</sup> 2,4-F-Ph), 153.1 (4), 157.4 (dd, <sup>3</sup> <i>J</i> (C,F) = 10.3 Hz, <sup>1</sup> <i>J</i> (C,F) = 242.4 Hz, C <sup>2</sup> 2,4-F-Ph) |

|                |  |
|----------------|--|
|                | 158.3 (10), 158.5 (6), 161.0 (2)   |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 3424, 4381, 2922, 1649, 1588, 1555, 1505, 1474, 1386, 1362, 1293, 1238, 1197, 1147, 1114, 1040, 977, 961, 909, 862, 820, 798, 763, 725 |
| MS (ESI)       | m/z: 407 [M+1] <sup>+</sup>  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 4,360 min (98,2 %)  |

7.3.13.2 In Kapitel 3.5.2 beschrieben Synthese von 3-Aminopentan-1,5-diol

#### (VI) 3-Benzylamino-pentandisäuredimethylester

20,560 g (130 mmol) Dimethylglutaconat und 15.324 g (140 mmol) Benzylamin werden in 100 mL Methanol gelöst und 16 h Rückflusserhitzt (HPLC-Kontrolle). Das Methanol wird im Vakuum abgezogen und der violettblaue Rückstand wird flashchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/PE 2/3).

|   | <b>C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M<sub>r</sub> 265,31)</b>  |
|---|---|
| Ausbeute                                | 31,22g (92,4 %), violettrotes Öl  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ (ppm): 1.99 (s, 1H, NH), 2.53-2.59 (d, 4H, J = 6.18 Hz, CH-(CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.32-3.51 (quint, 1H, J = 6.19 Hz, CH-(CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.64 (s, 6H, CH-(CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.77 (s, 1H, NH-CH-Ar), 7.17-7.31 (m, 5H, Aromat) |
| MS (ESI)                                | m/z (%) = 265 (2, [M+] <sup>+</sup> ), 192 (62), 106 (59), 91 (100)   |
| GC-Methode A                            | t <sub>R</sub> = 16.2 min   |
| HPLC-Methode A                          | t <sub>R</sub> = 1.6-2.1 min (80 %)   |

#### (VII) 3-Benzylamino-pentan-1,5-diol

In einem 1000-mL-Dreihalskolben werden 4,009 g (~110 mmol) Lithiumaluminiumhydrid (= 8 Pellets) in 200 mL trockenem THF vorgelegt und im Eisbad auf 0-5 °C heruntergekühlt. Unter Rühren und Eiskühlung werden 24,4 g (92,0 mmol) VI in 20 mL trockenem THF unter Eiskühlung bei einer Temperatur unter 10 °C portionsweise hinzutropft (Gasentwicklung --> Schaum) und das Reaktionsgemisch weitere 30 min gerührt. Die Lösung verfärbt sich zunächst gelb, später grün. Es wird unter Eiskühlung

tropfenweise Wasser hinzugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Dabei färbt sich die Lösung rot. Die grauen anorganischen Rückstände werden abfiltriert und mehrmals in THF und DCM aufgeschlämmt um das Produkt zu extrahieren. Das rote Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel entfernt und das gelbe Öl im Vakuum getrocknet.

|  | <b>C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 209,29)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 10,821 g (74,9 %)  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1,45-1,6 (q, 4H, C2 und C4, J=6,82 Hz); 2,65-2,8 (quint, 1H, C3, J=6,06 Hz); 3,44-3,54 (m, 4H, C1 und C5); 3,66 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ar); 7,18-7,33 (m, 5H, Aromat) |
| MS-ESI   | m/z (%) 209 (1, [M+1] <sup>+</sup> ), 164 (87), 106 (11), 91 (100)   |
| GC-Methode A   | t <sub>R</sub> = 13.428 min (~90 %)  |
| HPLC-Methode A                                       | t <sub>R</sub> = 1,5 min   |

### (VIII) 3-Methoxyimino-pentandisäurediethylester

25 g (294,3 mmol) Methoxylamin HCl und 24,14 g (294,3 mmol) Natriumacetat werden in 150 mL Methanol vorgelegt und suspendiert. 35,791 g (177,0 mmol) 3-Oxo-pentandisäurediethylester werden bei RT zugegeben und anschließend die weiße Suspension 16 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mit GC-MS) werden die Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert. 400 mL EtOAc werden hinzugefügt, die organische Phase drei Mal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das klare niedrigvisköse Öl wird an der Vakuumpumpe getrocknet.

|   | <b>C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (M<sub>r</sub> 231,25)</b>   |
|---|--|
| Ausbeute                                | 37,37 g (96,2 %), klares niedrigviskoses Öl  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm) 1.20-1.31 (Pseudosextett, 6H, 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 3.36 und 3.47 (s, 4H, 2x CH <sub>2</sub> ), 3.86 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 4.06-4.24 (Pseudooktett, 4H, 2x CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) |
| MS (ESI)                                | m/z (%) 231 (4, [M+] <sup>+</sup> ), 185 (100), 139 (98)   |

GC-Methode B |  $t_R = 6.25 \text{ min (96 \%)}$

#### (46) 3- Aminopentan-1,5-diol

Variante 1 aus **VII**: In den 50-mL-Vessel des Büchi Miniclav werden 3,14 g (15 mmol) **VII** in 15 mL Methanol vorgelegt. 400 mg (0,3 mmol) 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C werden in 15 mL Methanol suspendiert und hinzugefügt und mit 15 Tropfen Ameisensäure angesäuert. Der Autoclav wird verschlossen, Wasserstoff eingeleitet (10 bar) und bei RT eine Woche gerührt. Unlösliche Rückstände wie Kohle werden abfiltriert, die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Filtrat an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

Variante 2 aus **VIII**: In einen 500-mL-Dreihalskolben mit Stickstoffatmosphäre werden 8,05 g (~200 mmol = 16 Pellets) LiAlH<sub>4</sub> in 100 mL trockenem THF vorgelegt und im Eisbad auf 0-5 °C heruntergekühlt. Unter Rühren und Eiskühlung werden 37,37 g (161,6 mmol) **VIII** bei einer Temperatur unter 10 °C portionsweise hinzugegeben (Erwärmung, Gasentwicklung) und anschließend bei 0-5 °C gerührt, bis sich die Pellets aufgelöst haben und eine graue Suspension entstanden ist. Nach 2 h wird die Eiskühlung entfernt und auf RT erwärmt (graugrün). Es wird über Nacht bei 40°C gerührt (Rotfärbung). Anschließend wird der Ansatz auf 0°C abgekühlt und durch langsame Zugabe von Wasser (30 mL) die Reaktion beendet und die Lithiumkomplexe hydrolysiert. Es wird zwei Stunden im Eisbad nachgerührt. Die Suspension ist nun gräulich weiß. Die Rückstände des LiAlH<sub>4</sub> werden abfiltriert, viermal mit THF und anschließend DCM gewaschen. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird zum Entfernen von Restwasser dieses 5 Mal mit Toluol azeotrop entfernt. Anschließend wird an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

Für die GC-MS wird eine kleine Probe in 1,5 mL Ethylacetat aufgenommen und mit 0,21 mL (1,4 mmol) 1-Trimethylsilylanyl-1H-imidazole (TSIM) sowie 0,4 mL (5 mmol) Pyridin versetzt und eine Stunde Rückflusserhitzt (m/z = 263)

|  | <b>C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 119,16)</b>  |
|--|--|
| Ausbeute                                     | 8.231 g (51.5 %) (Variante 2)  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO-d <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 1.1-1.6 (m, 4H, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 2.75-2.9 (1H, m, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ), 3.4-3.55 (m, 4H, CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub> ) |
| MS (ESI) des<br>silylierten Produk-<br>tes   | m/z (%) 263 (2, [M+] <sup>+</sup> ), 146 (100), 248 (9), 146 (100), 103 (71), 75 (61)  |

|                 |   |                                 |
|-----------------|---|---------------------------------|
| GC-Methode      | A | $t_R = 8.9 \text{ min (95 \%)}$ |
| des silylierten |   |                                 |
| Produktes       |   |                                 |

### 7.3.13.3 In Kapitel 3.5.3 beschriebene Synthese des Pamapimod-Monocarbonsäuremetaboliten

#### (48) 2-Amino-6-(2,4-difluor-phenoxy)-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

1,01 g (2,75 mmol) 6-(2,4-Difluoro-phenoxy)-2-methanesulfonyl-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one werden im Berghof-Autoklav vorgelegt, mit Septum verschlossen und in flüssigem Stickstoff heruntergekühlt. In einen Dreihalskolben mit Septum und Kanüle als Sicherhalsventil wird über eine Glaspipette aus einer Ammoniak-Druckgasflasche Ammoniak eingeleitet. Ein mit flüssigem Stickstoff gefülltes Dewar-Gefäß wird unter den Kolben gestellt, so dass der Ammoniak kondensiert und festfriert. Nach Entfernen des Kältebads werden 25 mL trockenes Isopropanol zugespritzt, damit sich der Ammoniak im Isoprop sättigt. Die ammoniakalische Lösung wird nun in den Autoklav geschüttet. Der Autoklav wird verschlossen, langsam auf RT erwärmt und für 3 h im Heizblock auf 155 °C erhitzt. Der Autoklav wird aus dem Heizblock genommen und auf RT heruntergekühlt kommen lassen, für 10 min ins Eisbad gestellt und anschließend vorsichtig geöffnet. Die Substanz ist im Isopropanol nicht gelöst und kann einfach abfiltriert werden. Sie wird mit Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Die Mutterlauge wird ebenfalls einrotiert und weiteres Produkt gewonnen.

|   | <b>C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> 304,26)</b>  |
|---|--|
| Ausbeute  | 690 mg (82,5 %)  |
| Schmelzpunkt  | 216,5 °C   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm) 3.52 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6.94-7.27 (m, 4H), 7.37-7.52 (m, 2H), 8.38 (s, 1H)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 28.0 (N-CH <sub>3</sub> ), 103.7 (C <sub>5</sub> ), 105.7 (dd, <i>J</i> =22.23 Hz und <i>J</i> =27.2 Hz, C <sup>3</sup> 2,4-Difluorphenoxy), 111.87 (dd, ( <i>J</i> =3.73 Hz, <i>J</i> =11.49 Hz, C <sup>5</sup> 2,4-Difluorphenoxy), 120.6 (C <sub>4</sub> ), 120.7 (d, <i>J</i> =7.16Hz, C <sup>6</sup> 2,4-Difluorphenoxy), 140.5, 140.7, 152.5 (dd, <i>J</i> =12.75 Hz, <i>J</i> =238.98 Hz, C <sup>4</sup> 2,4-Difluorphenoxy), 153.7, 154.8, 155.1, 157,9 (dd, <i>J</i> =10.98 Hz, <i>J</i> =241,9 Hz, C <sup>2</sup> 2,4-Difluorphenoxy) |

|                |  |
|----------------|--|
|                | 158.7, 159.0, 162.7  |
| IR (ATR)       | (cm <sup>-1</sup> ) 3473, 3304, 1665, 1637, 1588, 1546, 1505, 1465, 1395, 1345, 1306, 1242 (C-F), 1199, 1144, 1117, 1098, 1042, 1017, 989, 913, 880, 878, 833, 795, 764, 739, 724, 662 |
| MS (EI)        | m/z (%) 305 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 226 (5)  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 4.853 min (100 %)   |

(i) **3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propan-1-ol**

In einen 250 mL Dreihalskolben werden unter Stickstoff 2,00 g (5,0 mmol, 1 eq) NaH (Pulver) vorgelegt und in 100 mL THF suspendiert. Der Ansatz wird stark gerührt und 3,805 g (5,0 mmol) Propandiol über eine Spritze tropfenweise hinzugegeben, wobei Wasserstoffgas entweicht. Die Spritze wird mit etwas THF nachgespült. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktion für 45 min bei Raumtemperatur nachgerührt wobei die zunächst graue Suspension weiß wird. Anschließend wird 7,537 g (50,0 mmol, 1 eq) tert-Butyl-chloro-dimethyl-silane portionsweise hinzugegeben, wobei ein Überkochen aufgrund starker Gasfreisetzung vermieden werden muss. Die Reaktion wird anschließend weitere 45 min gerührt. Anschließend wird mit 10%iger Natriumcarbonatlösung langsam gequenched woraufhin die trübe Reaktionsmischung klar wird. und nach beendetem Rühren bilden sich zwei gelbe Phasen. Die Phasen werden separiert, die wässrige mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Öl wird an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

|  | <b>C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si (M<sub>r</sub> 190,36)</b>   |
|--|--|
| Ausbeute   | 9,5 g (99,8 %)   |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm) 0.01 (s, 6H, Dimethylsilyl-), 0.84 (s, 9H, <i>tert</i> -Butyl), 1.68 (qui, 2H, <i>J</i> =6.44 Hz, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 3.35-3.49 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -OH), 3.63 (d, 2H, <i>J</i> =6.31 Hz, CH <sub>2</sub> -O), 4.82 (t, <i>J</i> =5.06 Hz, OH) |
| MS   | m/z (%) 189 (5, [M+] <sup>+</sup> ), 133(26), 105 (66), 75 (100)   |
| GC-Methode A   | t <sub>R</sub> = 6.845 min   |
| HPLC-Methode B   | t <sub>R</sub> = 4,360 min (98,2 %)  |

**(ii) 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-propionaldehyd**

In einem 250 mL 3Halskolben mit Rührer und werden unter Stickstoffatmosphäre 50 mL trockenes Dichlormethan und 1,28 mL Oxalylchlorid vorgelegt. Die Mischung wird auf -78 °C heruntergekühlt. 1,50 mL (21,0 mmol) trockenes DMSO werden tropfenweise hinzugefügt (10 min) und die Reaktion nach vollendeter Zugabe 15 min weiter gerührt. 1,9 g (10,0 mmol) TBS Alkohol in 10 mL Dichlormethan werden langsam über 20 min hinzugefügt und 15 min nachgerührt. Der Ansatz wird unmittelbar in einer Eintopfreaktion weiter zu **iii** umgesetzt.

**(iii) (E)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-pent-2-ensäureethylester**

Zu der Reaktionslösung von **ii** werden 4,7 mL Triethylamin hinzugetropft und die Reaktion 2 h gerührt. und anschließend 3,34 g (Ethoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran in 25 mL DCM zugegeben. Das Kältebad wird entfernt der Ansatz langsam auf RT kommen gelassen (Gelbfärbung). Die Mischung wird vier Mal mit 40 mL Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird flashchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/PE 1/9).



|   |  |
|---|--|
| Ausbeute                                | 534 mg (21,5 %)  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm) 0.04 (s, 6H, Dimethylsilyl-), 0.88 (s, 9H, <i>tert</i> -Butyl-), 1.27 (t, 3H, J=7.15 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.32-2.50 (m, 2H, CH <sub>2</sub> <sup>4</sup> Pentensäure), 3.71 (t, 2H, CH <sub>2</sub> C <sup>5</sup> Pentensäure), 4.18 (q, 2H, J=7.15 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) 5.71-5.97 (m, 1H, CH C <sup>3</sup> - Pentensäure), 6.84-7.07 (m, 1H, CH C <sup>2</sup> Pentensäure) |
| MS                                      | m/z (%) 257 (1, [M-1] <sup>-</sup> ), 213 (12), 201 (73), 173 (8), 155 (8), 145 (10), 133 (40), 103 (100), 89 (73), 75 (50)  |
| GC-Methode C                            | t <sub>R</sub> = 6.249 min (92 %)  |

**(49) 2-{1-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-3-hydroxy-propylamino}-6-(2,4-difluor-phenoxy)-8-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on**

In einem 50 mL Dreihalskolben werden unter Stickstoff 147 mg (160 mg, 2,3 eq) NaH (Pulver) vorgelegt und in 2 mL THF suspendiert. Der Ansatz wird stark gerührt und 700 mg (1,74 mmol) **47** in 2 mL THF tropfenweise hinzugegeben, wobei Wasserstoffgas

entweicht. Die Spritze wird mit etwas THF nachgespült. Die Lösung wird sofort gelb. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktion für 45 min bei RT nachgerührt. Anschließend werden 262 mg (1,7 mmol, 1 eq) *tert*-Butyl-chlor-dimethyl-silan portionsweise hinzugegeben. Entfärbung. Die Reaktion wird anschließend weitere 45 min gerührt. Anschließend wird mit 10%iger Natriumcarbonatlösung langsam gequenched woraufhin die trübe Reaktionsmischung klar wird. Es bilden sich zwei gelbe Phasen. Die Phasen werden separiert, die wässrige mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Es bleibt ein orangenes Öl zurück. Der Ansatz wird auf Kieselgel aufgetragen und es wird gesäult mit EE/PE 1/1, kleine breite Trennsäule, kleine Vorsäule. Die Fraktionen mit  $R_f = 0,2$  werden gemeinsam einrotiert.

|   | <b>C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sub>r</sub> 520,66)</b>  |
|---|--|
| Ausbeute                                | 121 mg (46,5 %)  |
| Schmelzpunkt                            | 96,6 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ(ppm) 0,04 (s, 6H 2xCH <sub>3</sub> –dimethylsilyl-), 0,91 (s, 9H 3xCH <sub>3</sub> - <i>tert</i> -Butyl), 1.50-2,50 (m, 4H, 2xCH <sub>2</sub> ), 3.52-4.03 (m, 6H, N-CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> -O-tbdms, CH), 4.28-4,78 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -OH), 6.24-6.48 (m, 1H), 6.56-7.54 (m, 3H, 2,4-F-Ph), 8.26 (s, 1H, C <sup>4</sup> Pyridopyrimidinon) |
| IR (ATR)                                | (cm <sup>-1</sup> ): 3283, 2929, 2857, 1652, 1587, 558, 1505, 1472, 1386, 1362, 1362, 1311, 1240 (C-F), 1198, 1095, 961, 834, 797  |
| MS (ESI)                                | m/z (%) 521 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 389 (52)   |
| HPLC-Methode B                          | t <sub>R</sub> = 10,288 min (95 %)   |

**(50) 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-[6-(2,4-difluor-phenoxy)-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-pentanal**

Zu einer Lösung von 100 mg **49** in 2 mL DCM werden unter Eiskühlung 0,08 mL (0,6 mmol) Triethylamin sowie 195 mg (0,6 mmol) Schwefeltrioxid Pyridin Komplex in 0,6 mL (4,2 mmol) Dimethylsulfoxid hinzuge tropft. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt (HPLC-Kontrolle) und die Reaktionsmischung in eine Mischung aus Eis und NaCl-Lsg. gegossen. Anschließend wird die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Der Extrakt wird mit

0,5 N HCl und anschließend ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Produkt wird ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

|                | <b>C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sub>r</sub> 518,64)</b> |
|----------------|---|
| MS (ESI)       | m/z(%) 519 (100, [M+1] <sup>+</sup> , 503 (11), 387 (12)  |
| HPLC-Methode B | t <sub>R</sub> = 8.299 min, starkes Tailing   |

**(51) 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-[6-(2,4-difluor-phenoxy)-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-pentansäure**

Der unaufgereinigte Ansatz **50** wird in 1g tert-Butanol und 140 mg 2-Methyl-2-Buten aufgenommen. Eine Lösung von 16,8 mg (0,2 mmol ) Natriumdihydrogenphosphat und 15,5 mg (0,2 mmol) Natriumchlorit in 0,3 mL Wasser wird hinzugefügt und eine Stunde bei RT gerührt (HPLC-Kontrolle). Anschließend werden die Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird mit 2N HCl auf pH3 gebracht und mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

|               | <b>C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sub>r</sub> 534,64)</b>                   |
|---------------|---|
| Ausbeute      | 80 mg (74,8 %)  |
| Schmelzpunkt  | 139.1 °C  |
| IR (ATR)      | (cm <sup>-1</sup> ): 3307, 2927, 2856, 1665, 1590, 1544, 1505, 1471, 1389, 1244, 1198, 1114, 1097, 962, 834, 796, 769 |
| MS (ESI)      | m/z (%) 535 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 403 (40)  |
| HPLC-Method B | t <sub>R</sub> = 10,471 min (97,9 %)  |

**(52) 3-[6-(2,4-Difluor-phenoxy)-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-5-hydroxy-pentansäure**

80 mg 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-[6-(2,4-difluor-phenoxy)-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-pentansäure werden in 2 mL THF gelöst und mit 54 mg (0,2 mmol, 1,15 eq) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt und bei RT gerührt.

|          | <b>C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sub>r</sub> 420,38)</b> |
|----------|---|
| Ausbeute | 30 mg (47,6 %)  |

|   |   |
|---|---|
| Schmelzpunkt  | 151.0 °C  |
| <sup>1</sup> H-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  | δ(ppm): 1.57-1.81 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.12-2.35 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ) 3.38-3.5 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -OH), 3.55 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.11-4.34 (m, 1H, CH), 6.93-7.05 (m, 1H, C <sup>5</sup> Pyridopyrimidinon), 7.09-7.18 (m, 1H, 2,4-F-Ph), 7.36-7.52 (m, 2H, 2,4-F-Ph), 8.04-8.22 (m, 1H, C <sup>4</sup> Pyridopyrimidinon), 8.44-8.58 (m, 1H)  |
| <sup>13</sup> C-NMR<br>(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | δ(ppm): 28.1 (N-CH <sub>3</sub> ), 37.8 (CH <sub>2</sub> ), 42.6 (CH <sub>2</sub> ), 46.8 (CH), 58.9 (CH <sub>2</sub> -OH), 102.8 (9), 103.5 (Ar), 105.4 (dd, <sup>3</sup> J(C,F) = 22.6 Hz und <sup>3</sup> J(C,F) = 21.9 Hz, C <sup>3</sup> 2,4-F-Ph), 111.45 (dd, <sup>4</sup> J(C,F) = 3.1 Hz, <sup>2</sup> J(C,F) = 23.1 Hz, C <sup>5</sup> 2,4-F-Ph), 119.9-120.2 (m, C <sup>6</sup> 2,4-F-Ph), 120.9 (8), 139.7 (7), 140.4-140.63 (m, C <sup>1</sup> 2,4-F-Ph), 152.0 (dd, <sup>3</sup> J(C,F) = 13.4 Hz, <sup>1</sup> J(C,F) = 248.9 Hz, C <sup>4</sup> 2,4-F-Ph), 153.1 (4), 157.4 (dd, <sup>3</sup> J(C,F) = 10.3 Hz, <sup>1</sup> J(C,F) = 242.4 Hz, C <sup>2</sup> 2,4-F-Ph) 158.3 (10), 158.5 (6), 161.0 (2), 176 (CO) |
| IR (ATR)  | (cm <sup>-1</sup> ): 3246, 2925, 1655, 1576, 1503, 1388, 1299, 1243, 1196, 1141, 1116, 1097, 1050, 1012, 962, 883, 852, 795, 766, 725   |
| MS (ESI)  | m/z (%) 421 (100, [M+1] <sup>+</sup> ), 403 (15), 361 (34). 331 (25), 305 (15)  |
| HPLC-Method B   | t <sub>R</sub> = 4,521 min (96,9 %)   |

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

- [1.] P. Cohen, *Curr.Opin.Chem.Biol.* **1999**, 3 459-465.
- [2.] P. Cohen, *Eur.J.Biochem.* **2001**, 268 5001-5010.
- [3.] J. A. Adams, *Chem.Rev.(Washington, D.C.)* **2001**, 101 2271-2290.
- [4.] E. G. Krebs, J. A. Beavo, *Annu.Rev.Biochem.* **1979**, 48 923-959.
- [5.] M. Sawa, *Mini-Rev.Med.Chem.* **2008**, 8 1291-1297.
- [6.] G. Mueller, *Drug Discovery Today* **2003**, 8 681-691.
- [7.] A. L. Hopkins, C. R. Groom, *Nat.Rev.Drug Discovery* **2002**, 1 727-730.
- [8.] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science (Washington, DC, U.S.)* **2002**, 298 1912-1916, 1933.
- [9.] M. Holm, F. Lehmann, S. Laufer, *Pharm.Unserer Zeit* **2008**, 37 382-392.
- [10.] Z. Chen, T. B. Gibson, F. Robinson, L. Silvestro, G. Pearson, B. Xu, A. Wright, C. Vanderbilt, M. H. Cobb, *Chem.Rev.(Washington, D.C.)* **2001**, 101 2449-2476.
- [11.] Z. Wang, B. J. Canagarajah, J. C. Boehm, S. Kassisa, M. H. Cobb, P. R. Young, S. bdel-Meguid, J. L. Adams, E. J. Goldsmith, *Structure (London)* **1998**, 6 1117-1128.
- [12.] K. P. Wilson, M. J. Fitzgibbon, P. R. Caron, J. P. Griffith, W. Chen, P. G. McCaffrey, S. P. Chambers, M. S. S. Su, *J.Biol.Chem.* **1996**, 271 27696-27700.
- [13.] S. Kumar, J. Boehm, J. C. Lee, *Nat.Rev.Drug Discovery* **2003**, 2 717-726.
- [14.] J. Zhang, B. Shen, A. Lin, *Trends Pharmacol.Sci.* **2007**, 28 286-295.

- [15.] S. Boldt, W. Kolch, *Curr.Pharm.Des.* **2004**, 10 1885-1905.
- [16.] E. Herlaar, Z. Brown, *Mol.Med.Today* **1999**, 5 439-447.
- [17.] K. K. Hale, D. Trollinger, M. Rihanek, C. L. Manthey, *J.Immunol.* **1999**, 162 4246-4252.
- [18.] J. C. Lee, J. T. Laydon, P. C. McDonnell, T. F. Gallagher, S. Kumar, D. Green, D. McNulty, M. J. Blumenthal, J. R. Heyes, *Nature (London)* **1994**, 372 739-746.
- [19.] G. Schett, J. Zwerina, G. Firestein, *Ann.Rheum.Dis.* **2008**, 67 909-916.
- [20.] J. M. Salvador, P. R. Mittelstadt, T. Guszczynski, T. D. Copeland, H. Yamaguchi, E. Appella, A. J. Fornace, J. D. Ashwell, *Nat.Immunol.* **2005**, 6 390-395.
- [21.] B. Ge, H. Gram, F. Di Padova, B. Huang, L. New, R. J. Ulevitch, Y. Luo, J. Han, *Science (Washington, DC, U.S.)* **2002**, 295 1291-1294.
- [22.] K. Ohkusu-Tsukada, N. Tominaga, H. Udono, K. Yui, *Mol.Cell.Biol.* **2004**, 24 6957-6966.
- [23.] G. L. Schieven, *Curr.Top.Med.Chem.(Sharjah, United Arab Emirates)* **2005**, 5 921-928.
- [24.] J. Westra, P. C. Limburg, *Mini-Rev.Med.Chem.* **2006**, 6 867-874.
- [25.] B. C. Chen, M. S. Bednarz, H. Zhang, P. Guo, M. Jemal, J. A. Robl, S. A. Biller, J. E. Sundeen, B. Balasubramanian, J. C. Barrish, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2006**, 49 311-319.
- [26.] J. D. Ashwell, *Nat.Rev.Immunol.* **2006**, 6 532-540.
- [27.] L. Tong, S. Pav, D. M. White, S. Rogers, K. M. Crane, C. L. Cywin, M. L. Brown, C. A. Pargellis, *Nat.Struct.Biol.* **1997**, 4 311-316.
- [28.] P. R. Young, M. M. McLaughlin, S. Kumar, S. Kassis, M. L. Doyle, D. McNulty, T. F. Gallagher, S. Fisher, P. C. McDonnell, S. A. Carr, M. J. Huddleston, G. Seibel, T. G. Porter, G. P. Livi, J. L. Adams, J. C. Lee, *J.Biol.Chem.* **1997**, 272 12116-12121.
- [29.] J. Lisnock, A. Tebben, B. Frantz, E. A. O'Neill, G. Croft, S. J. O'Keefe, B. Li, C. Hacker, S. De Laszlo, A. Smith, B. Libby, N. Liverton, J. Hermes, P. Lo-Grasso, *Biochemistry* **1998**, 37 16573-16581.
- [30.] K. P. Wilson, P. G. McCaffrey, K. Hsiao, S. Pazhinisamy, V. Galullo, G. W. Bemis, M. J. Fitzgibbon, P. R. Caron, M. A. Murcko, M. S. S. Su, *Chem.Biol.* **1997**, 4 423-431.

- [31.] PDB Protein Datenbank. <http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>, 10-2-2010.
- [32.] E. Shaulian, M. Karin, *Nat. Cell Biol.* **2002**, 4 E131-E136.
- [33.] R. J. Davis, *Cell (Cambridge, Mass.)* **2000**, 103 239-252.
- [34.] A. M. Manning, R. J. Davis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2 554-565.
- [35.] S. Gupta, T. Barret, A. J. Whitmarsh, J. Cavanagh, H. K. Sluss, B. Derijard, R. J. Davis, *EMBO J.* **1996**, 15 2760-2770.
- [36.] C. y. Kuan, A. J. Whitmarsh, D. D. Yang, G. Liao, A. J. Schloemer, C. Dong, J. Bao, K. J. Banasiak, G. G. Haddad, R. A. Flavell, R. J. Davis, P. Rakic, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, 100 15184-15189.
- [37.] S. Hunot, M. Vila, P. Teismann, R. J. Davis, E. C. Hirsch, S. Przedborski, P. Rakic, R. A. Flavell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101 665-670.
- [38.] M. H. Cobb, E. J. Goldsmith, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270 14843-14846.
- [39.] L. A. Tibbles, J. R. Woodgett, *Cell. Mol. Life Sci.* **1999**, 55 1230-1254.
- [40.] M. J. Garnett, R. Marais, *Cancer Cell* **2004**, 6 313-319.
- [41.] S. V. Skurkovich, E. G. Klinova, E. I. Eremkina, N. V. Levina, *Nature (London)* **1974**, 247 551-552.
- [42.] S. V. Skurkovich, B. Skurkovich, J. A. Kelly, *Med. Hypotheses* **2002**, 59 770-780.
- [43.] M. Feldmann, *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, 2 364-371.
- [44.] J. C. Lee, D. E. Griswold, B. Votta, N. Hanna, *Int. J. Immunopharmacol.* **1988**, 10 835-843.
- [45.] M. R. Lee, C. Dominguez, *Current Medicinal Chemistry* **2005**, 12 2979-2994.
- [46.] D. E. Furst, M. H. Schiff, R. M. Fleischmann, V. Strand, C. A. Birbara, D. Compagnone, S. A. Fischkoff, E. K. Chartash, *J. Rheumatol.* **2003**, 30 2563-2571.
- [47.] G. Wagner, S. Laufer, *Med. Res. Rev.* **2006**, 26 1-62.
- [48.] C. Peifer, G. Wagner, S. Laufer, *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* **2006**, 6 113-149.

- [49.] S. C. Karcher, S. A. Laufer, *Curr.Top.Med.Chem.(Sharjah, United Arab Emirates)* **2009**, 9 655-676.
- [50.] <http://www.clinicaltrials.gov/ct/>. 23-2-2010.
- [51.] D. M. Goldstein, A. Kuglstatter, Y. Lou, M. J. Soth, *J.Med.Chem. ACS*.
- [52.] <http://www.nres.npsa.nhs.uk/researchsummaries/?entryid29=20571>. 23-2-2010.
- [53.] P. Traxler, P. Furet, *Pharmacol.Ther.* **1999**, 82 195-206.
- [54.] M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber, P. Gallant, C. E. Atteridge, B. T. Campbell, K. W. Chan, P. Ciceri, M. I. Davis, P. T. Edeen, R. Faraoni, M. Floyd, J. P. Hunt, D. J. Lockhart, Z. V. Milanov, M. J. Morrison, G. Pallares, H. K. Patel, S. Pritchard, L. M. Wodicka, P. P. Zarrinkar, *Nat.Biotechnol.* **2008**, 26 127-132.
- [55.] P. Koch, C. Baeuerlein, H. Jank, S. Laufer, *J.Med.Chem.* **2008**, 51 5630-5640.
- [56.] S. A. Laufer, H. G. Striegel, G. K. Wagner, *J.Med.Chem.* **2002**, 45 4695-4705.
- [57.] J. L. Adams, T. F. Gallagher, J. C. Boehm, S. Kassis, P. D. Gorycki, R. J. Gum, E. F. Webb, M. E. Sorenson, J. M. Smietana, R. S. Garigipati, R. F. Hall, A. Ayrton, A. Badger, D. E. Griswold, P. R. Young, J. C. Lee, *Spec.Publ.- R.Soc.Chem.* **2001**, 264 163-173.
- [58.] J. L. Adams, J. C. Boehm, S. Kassis, P. D. Gorycki, E. F. Webb, R. Hall, M. Sorenson, J. C. Lee, A. Ayrton, D. E. Griswold, T. F. Gallagher, *Bi-oorg.Med.Chem.Lett.* **1998**, 8 3111-3116.
- [59.] B. Testa, P. Jenner, *Drug Metab.Rev.* **1981**, 12 1-117.
- [60.] N. J. Liverton, J. W. Butcher, C. F. Claiborne, D. A. Claremon, B. E. Libby, K. T. Nguyen, S. M. Pitzenberger, H. G. Selnick, G. R. Smith, A. Tebben, J. P. Vacca, S. L. Varga, L. Agarwal, K. Dancheck, A. J. Forsyth, D. S. Fletcher, B. Frantz, W. A. Hanlon, C. F. Harper, S. J. Hofsess, M. Kostura, J. Lin, S. Luell, E. A. O'Neill, C. J. Orevillo, M. Pang, J. Parsons, A. Rolando, Y. Sahly, D. M. Visco, S. J. O'Keefe, *J.Med.Chem.* **1999**, 42 2180-2190.
- [61.] S. A. Laufer, G. K. Wagner, D. A. Kotschenreuther, W. Albrecht, *J.Med.Chem.* **2003**, 46 3230-3244.
- [62.] S. A. Laufer, W. Zimmermann, K. J. Ruff, *J.Med.Chem.* **2004**, 47 6311-6325.
- [63.] A. de Dios, C. Shih, B. Lopez de Uralde, C. Sanchez, M. del Prado, L. M. M. Cabrejas, S. Pleite, J. Blanco-Urgoiti, M. J. Lorite, C. R. Nevill, Jr., R. Bonjouklian, J. York, M. Vieth, Y. Wang, N. Magnus, R. M. Campbell, B. D. An-

- derson, D. J. McCann, D. D. Giera, P. A. Lee, R. M. Schultz, L. C. Li, L. M. Johnson, J. A. Wolos, *J.Med.Chem.* **2005**, *48* 2270-2273.
- [64.] K. F. McClure, M. A. Letavic, A. S. Kalgutkar, C. A. Gabel, L. Audoly, J. T. Barberia, J. F. Braganza, D. Carter, T. J. Carty, S. R. Cortina, M. A. Dombroski, K. M. Donahue, N. C. Elliott, C. P. Gibbons, C. K. Jordan, A. V. Kuperman, J. M. Labasi, R. E. LaLiberte, J. M. McCoy, B. M. Naiman, K. L. Nelson, H. T. Nguyen, K. M. Peese, F. J. Sweeney, T. J. Taylor, C. E. Trebino, Y. A. Abramov, E. R. Laird, W. A. Volberg, J. Zhou, J. Bach, F. Lombardo, *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2006**, *16* 4339-4344.
- [65.] A. S. Kalgutkar, H. L. Hatch, F. Kosea, H. T. Nguyen, E. F. Choo, K. F. McClure, T. J. Taylor, K. R. Henne, A. V. Kuperman, M. A. Dombroski, M. A. Letavic, *Biopharm.Drug Dispos.* **2006**, *27* 371-386.
- [66.] M. A. Dombroski, M. A. Letavic, K. F. McClure, J. T. Barberia, T. J. Carty, S. R. Cortina, C. Csiki, A. J. Dipesa, N. C. Elliott, C. A. Gabel, C. K. Jordan, J. M. Labasi, W. H. Martin, K. M. Peese, I. A. Stock, L. Svensson, F. J. Sweeney, C. H. Yu, *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2004**, *14* 919-923.
- [67.] C. Dominguez, D. A. Powers, N. Tamayo, *Curr.Opin.Drug Discovery Dev.* **2005**, *8* 421-430.
- [68.] Bemis, Guy W. Preparation of annelated pyrimidinones and analogs as p38 kinase inhibitors. (Vertex Pharmaceuticals Inc., USA. 97-US23392[9827098], 131. 1998. WO. 17-12-1997.
- [69.] Chakravarty, Sarvajit, Dugar, Sundeep, Lu, Qing, and Luedtke, Gregory. Preparation of piperidinylcarbonyl- and piperazinylcarbonylindolamines as p38 kinase inhibitors. (Scios Inc., USA. 2003-US27761[2004022712], 117. 2005. WO. 3-9-2003.
- [70.] R. J. Hill, K. Dabbagh, D. Phippard, C. Li, R. T. Suttman, M. Welch, E. Papp, K. W. Song, K. c. Chang, D. Leaffer, Y. N. Kim, R. T. Roberts, T. S. Zabka, D. Aud, J. Dal Porto, A. M. Manning, S. L. Peng, D. M. Goldstein, B. R. Wong, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* **2008**, *327* 610-619.
- [71.] M. A. Fabian, W. H. Biggs, D. K. Treiber, P. P. Zarrinkar, D. J. Lockhart, *Nat.Biotechnol.* **2005**, *23* 1346-1348.
- [72.] C. E. Fitzgerald, S. B. Patel, J. W. Becker, P. M. Cameron, D. Zaller, V. B. Pikounis, S. J. O'Keefe, G. Scapin, *Nature Structural Biology* **2003**, *10* 764-769.
- [73.] J. J. Haddad, *Curr.Opin.Invest.Drugs (PharmaPress Ltd.)* **2001**, *2* 1070-1076.
- [74.] <http://www.vertex.com>. 23-2-2010.
- [75.] N. Damjanov, R. S. Kauffman, G. T. Spencer-Green, *Arthritis Rheum* **2009**, *60* 1232-1241.

- [76.] D. M. Goldstein, T. Gabriel, *Curr.Top.Med.Chem.(Sharjah, United Arab Emirates)* **2005**, 5 1017-1029.
- [77.] T. A. Navas, A. N. Nguyen, T. Hideshima, M. Reddy, J. Y. Ma, E. Haghazari, M. Henson, E. G. Stebbins, I. Kerr, G. O'Young, A. M. Kapoun, S. Chakravarty, B. Mavunkel, J. Perumattam, G. Luedtke, S. Dugar, S. Medicherla, A. A. Protter, G. F. Schreiner, K. C. Anderson, L. S. Higgins, *Leukemia* **2006**, 20 1017-1027.
- [78.] S. B. Cohen, T. T. Cheng, V. Chindalore, N. Damjanov, R. Burgos-Vargas, P. DeLora, K. Zimany, H. Travers, J. P. Caulfield, *Arthritis Rheum.* **2009**, 60 335-344.
- [79.] R. E. Alten, C. Zerbini, S. Jeka, F. Irazoque, F. Khatib, P. Emery, A. Bertasso, M. Rabbia, J. P. Caulfield, *Ann Rheum Dis* **2010**, 69 364-367.
- [80.] Wagner, Gerd, Dissertation thesis, Universität Tübingen, **2002**.
- [81.] Kotschenreuther, Dunja A., Universität Tübingen, **2001**.
- [82.] Liedtke, Andy J., Dissertation thesis, Universität Tübingen, **2008**.
- [83.] Ruff, Kathrin J., Dissertation thesis, Universität Tübingen, **2004**.
- [84.] Ziegler, Katharina, Dissertation thesis, Universität Tübingen, **2008**.
- [85.] Koch, Pierre, Dissertation thesis, Universität Tübingen, **2009**.
- [86.] Stegmiller, Thomas, Diplomarbeit thesis, Universität Tübingen, **2008**.
- [87.] Laufer, Stefan, Albrecht, Wolfgang, Burnet, Michael, and Gutke, Hans-Juergen. Preparation of pyrrolizine and indolizine macrolide conjugates as inhibitors of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase. (Merckle GmbH, Germany. 2006-EP7339[2007012464], 50pp. 15-7-2006. WO. 25-7-2006.
- [88.] Minami, Nobuyoshi, Sato, Michitaka, Hasumi, Koichi, Yamamoto, Norio, Keino, Katsuyuki, Matsui, Teruaki, Kanada, Arihiro, Ohta, Shuji, Saito, Takahisa, Sato, Shuichiro, Asagarasu, Akira, Doi, Satoshi, Kobayashi, Motohiro, Sato, Jun, and Asano, Hajime. Preparation of aminopyrazole derivatives as p38 mitogen-activated protein (p38MAP) kinase inhibitors. (Teikoku Hormone Mfg.Co., Ltd. Japan. 99-JP7186[2000039116], 111. WO. 21-12-1999.
- [89.] Minami, Nobuyoshi, Sato, Michitaka, Hasumi, Koichi, Yamamoto, Norio, Keino, Katsuyuki, Matsui, Teruaki, Kanada, Arihiro, Ohta, Shuji, Saito, Takahisa, Sato, Shuichiro, Asagarasu, Akira, Doi, Satoshi, Kobayashi, Motohiro, Sato, Jun, and Asano, Hajime. Preparation of substituted pyrazole compounds as p38 MAP kinase inhibitors. (Teikoku Hormone Mfg.Co., Ltd. Japan. 2000-JP3547[2000075131], 85. WO. 1-6-2000.

- [90.] Minami, Nobuyoshi, Sato, Michitaka, Hasumi, Koichi, Yamamoto, Norio, Keino, Katsuyuki, Matsui, Teruaki, Kaneda, Arihiro, Ota, Shuji, Saito, Norihisa, Sato, Shuichiro, Asadori, Akira, Doi, Satoshi, Kobayashi, Motohiro, Sato, Jun, and Asano, So. Preparation of 5-aminoisoxazole derivatives as inhibitors of P38MAP kinase. (Teikoku Hormone Mfg.Co., Ltd. Japan. 98-272467[2000086657], 28. JP. 10-9-1998.
- [91.] Minami, Nobuyoshi, Hasumi, Koichi, Ohta, Shuji, Sato, Shuichiro, Saito, Takahisa, Doi, Satoshi, Kobayashi, Motohiro, Sato, Jun, Asano, Hajime, and Matsumoto, Yasuhiro. Preparation of 4-(4-pyridazinyl)pyrazole derivatives as p38MAP kinase (p38 mitogen-activated protein kinase) inhibitors. (Teikoku Hormone Mfg.Co., Ltd. Japan. 2002-JP4636[2002092593], 66. WO. 14-5-2002.
- [92.] Mayer, Claudia, Unger, Anke, Hauser, Dominik R. J., Bracht, Claudia, Albrecht, Wolfgang, and Laufer, Stefan. Investigation of the in-vitro metabolism of the p38 MAP kinase inhibitor Pamapimod using liver tissue fractions and tandem mass spectrometry. Abstractbook DPhG-Jahrestagung . 2009.
- [93.] G. K. Wagner, D. Kotschenreuther, W. Zimmermann, S. A. Laufer, *J.Org.Chem.* **2003**, 68 4527-4530.
- [94.] J. Graymore, *J.Chem.Soc.* **1935**, 865-866.
- [95.] R. Tiollais, *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1947**, 708-16,716.
- [96.] G. Kickelbick, D. Rutzinger, T. Gallauner, *Monatsh.Chem.* **2002**, 133 1157-1164.
- [97.] G. Mloston, T. Gendek, H. Heimgartner, *Tetrahedron* **2000**, 56 5405-5412.
- [98.] G. Mloston, M. Jasinski, A. Linden, H. Heimgartner, *Helvetica Chimica Acta* **2006**, 89 1304-1316.
- [99.] E. U. Elam, H. E. Davis, *Journal of Organic Chemistry* **1967**, 32 1562-1565.
- [100.] H. G. O. Becker, *Organikum: anorganisch-chemisches Grundpraktikum*, 22. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Wiley-VCH, Weinheim **2004**.
- [101.] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 4. Auflage ed. **2005**.
- [102.] T. Eicher, L. F. Tietze, *Organisch-chemisches Grundpraktikum unter Berücksichtigung der Gefahrstoffverordnung: 70 Präparate mit Arbeitsvorschriften und Operationschemata*, 2. neubearbeitete Auflage ed. Thieme Verlag, Stuttgart **1995**.
- [103.] T. L. Ho, *Chem.Ind.(London)* **1988**, 400.

- [104.] E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J.Amer.Chem.Soc.* **1968**, *90* 5616-5617.
- [105.] T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60* 10943-10948.
- [106.] J. D. Slagle, T. T. S. Huang, B. Franzus, *J.Org.Chem.* **1981**, *46* 3526-3530.
- [107.] R. Appel, *Angew.Chem.* **1975**, *87* 863-874.
- [108.] W. Pluempunapat, W. Chavasiri, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* 6821-6823.
- [109.] R. M. Magid, O. S. Fruchey, W. L. Johnson, T. G. Allen, *J.Org.Chem.* **1979**, *44* 359-363.
- [110.] S. Alunni, V. Laureti, L. Ottavi, R. Ruzziconi, *J.Org.Chem.* **2003**, *68* 718-725.
- [111.] W. J. Middleton, *J.Org.Chem.* **1975**, *40* 574-578.
- [112.] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64* 7048-7054.
- [113.] B. Herberich, G. Q. Cao, P. P. Chakrabarti, J. R. Falsey, L. Pettus, R. M. Rzasa, A. B. Reed, A. Reichelt, K. Sham, M. Thaman, R. P. Wurz, S. Xu, D. Zhang, F. Hsieh, M. R. Lee, R. Syed, V. Li, D. Grosfeld, M. H. Plant, B. Henkle, L. Sherman, S. Middleton, L. M. Wong, A. S. Tasker, *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51* 6271-6279.
- [114.] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem.Lett.* **1983**, 927-928.
- [115.] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.* **1995**, *34* 1348-1350.
- [116.] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* 3609-3612.
- [117.] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1995**, *14* 3030-3039.
- [118.] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, *118* 7217-7218.
- [119.] J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, *118* 7215-7216.
- [120.] S. Wagaw, S. L. Buchwald, *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61* 7240-7241.
- [121.] J. F. Hartwig, *Angew.Chem., Int.Ed.* **1998**, *37* 2046-2067.

- [122.] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J.Org.Chem.* **2000**, 65 1144-1157.
- [123.] C. Amatore, G. Broeker, A. Jutand, F. Khalil, *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, 119 5176-5185.
- [124.] J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J.Org.Chem.* **2000**, 65 1158-1174.
- [125.] G. Mann, J. F. Hartwig, *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, 118 13109-13110.
- [126.] H. L. Bradlow, C. A. Vander Werf, *J.Org.Chem.* **1949**, 14 509-515.
- [127.] X. Sala, A. M. Rodriguez, M. Rodriguez, I. Romero, T. Parella, A. Von Zelewsky, A. Llobet, J. et-Buchholz, *J.Org.Chem.* **2006**, 71 9283-9290.
- [128.] E. Desarbre, S. Coudret, C. Meheust, J. Y. Merour, *Tetrahedron* **1997**, 53 3637-3648.
- [129.] Scheible, Holger, Dissertation thesis, Universität Tübingen, **2007**.
- [130.] B. Kammerer, H. Scheible, W. Albrecht, C. H. Gleiter, S. Laufer, *Drug Metab.Dispos.* **2007**, 35 875-883.
- [131.] B. Kammerer, H. Scheible, G. Zurek, M. Godejohann, K. P. Zeller, C. H. Gleiter, W. Albrecht, S. Laufer, *Xenobiotica* **2007**, 37 280-297.
- [132.] L. Parlanti, R. P. Discordia, J. Hynes, Jr., M. M. Miller, H. R. O'Grady, Z. Shi, *Org.Lett.* **2007**, 9 3821-3824.
- [133.] A. Heim-Riether, J. Healy, *J.Org.Chem.* **2005**, 70 7331-7337.
- [134.] R. G. Wallace, *Aldrichimica Acta* **1980**, 13 3-11.
- [135.] M. Fujita, T. Hirayama, N. Ikeda, *Bioorg.Med.Chem.* **2002**, 10 3113-3122.
- [136.] W. Klose, K. Schwarz, *J.Heterocycl.Chem.* **1985**, 22 669-671.
- [137.] I. M. Lagoja, C. Pannecouque, A. Van Aerschot, M. Witvrouw, Z. Debyser, J. Balzarini, P. Herdewijn, E. De Clercq, *J.Med.Chem.* **2003**, 46 1546-1553.
- [138.] V. Jatav, P. Mishra, S. Kashaw, J. P. Stables, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 43 135-141.
- [139.] C. Yamazaki, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1978**, 51 1846-1855.
- [140.] I. Lantos, K. Gombatz, M. McGuire, L. Pridgen, J. Remich, S. Shilcrat, *Journal of Organic Chemistry* **1988**, 53 4223-4227.

- [141.] H. A. Staab, *Angew.Chem.* **1962**, 74 407-423.
- [142.] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Elsevier GmbH, München **2004**.
- [143.] V. G. H. Lafitte, A. E. Aliev, H. C. Hailes, K. Bala, P. Golding, *J.Org.Chem.* **2005**, 70 2701-2707.
- [144.] Chen, Jian Jeffrey, Dunn, James Patrick, Goldstein, David Michael, and Stahl, Christoph Martin. Preparation of 2,6-disubstituted 7-oxopyrido[2,3-d]pyrimidines for treating p38 mediated disorders. (F.Hoffmann-La Roche Ag, Switz. 2002-EP1106[2002064594], 207. WO. 4-2-2002.
- [145.] Goldstein, David Michael. Preparation of hydroxyalkyl substituted pyrido-7-pyrimidin-7-ones for treating p38 kinase mediated disorders. (Roche Palo Alto Llc, USA. 2004-987656[2005107408], 36. US. 12-11-2004.
- [146.] H. Feuer, W. A. Swarts, *Journal of the American Chemical Society* **1955**, 77 5427-5428.
- [147.] C. A. Grob, V. Krasnobajew, *Helvetica Chimica Acta* **1964**, 47 2145-2155.
- [148.] Kanter, James, Marlowe, Charles, and Mullins, John. Chiral and achiral synthesis of 2-acyl substituted chromans and their derivatives. (Cor Therapeutics, Inc. USA. 2001-US18016[2001092249], 72. WO. 1-6-2001.
- [149.] A. Iida, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Synthesis* **2005**, 2677-2682.
- [150.] E. A. Bercot, T. Rovis, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 247-254.
- [151.] M. Lopez-Garcia, I. Alfonso, V. Gotor, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68 648-651.
- [152.] J. Rao, A. K. Saxena, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1989**, 28B 620-625.
- [153.] M. S. Mortensen, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty, *Org.Lett.* **2007**, 9 3105-3108.
- [154.] Dack, Kevin Neil and Maguire, Robert John. Preparation of cyclopentylglutaramides as endopeptidase inhibitors. (Pfizer Limited, UK and Pfizer Inc.). 2003-IB5888[2004056750], 110. WO. 10-12-2003.
- [155.] N. Henry, I. Sanchez, A. Sabatie, V. Beneteau, G. Guillaumet, M. D. Pujol, *Tetrahedron* **2006**, 62 2405-2412.
- [156.] M. Miyashita, T. Suzuki, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1997**, 53 12469-12486.

- [157.] F. Ding, M. P. Jennings, *Organic Letters* **2005**, 7 2321-2324.
- [158.] F. Akahoshi, A. Ashimori, T. Yoshimura, T. Imada, M. Nakajima, N. Mitsutomi, S. Kuwahara, T. Ohtsuka, C. Fukaya, M. Miyazaki, N. Nakamura, *Bioorg.Med.Chem.* **2001**, 9 301-315.
- [159.] J. R. Parikh, W. Doering, *J.Am.Chem.Soc.* **1967**, 89 5505-5507.
- [160.] <http://www.proqinase.com/>. 2010.
- [161.] P. Forrer, R. Tamaskovic, R. Jaussi, *Biol.Chem.* **1998**, 379 1101-1111.
- [162.] S. Laufer, S. Thuma, C. Peifer, C. Greim, Y. Herweh, A. Albrecht, F. Dehner, *Anal.Biochem.* **2005**, 344 135-137.
- [163.] Friedrichs, Anke, Diplomarbeit thesis, Universität Tübingen, **2005**.
- [164.] C. Peifer, S. Luik, S. Thuma, Y. Herweh, S. Laufer, *Comb.Chem.High Throughput Screening* **2006**, 9 613-618.
- [165.] T. F. Gallagher, G. L. Seibel, S. Kassis, J. T. Laydon, M. J. Blumenthal, J. C. Lee, D. Lee, J. C. Boehm, S. M. Fier-Thompson, *Bioorg.Med.Chem.* **1997**, 5 49-64.
- [166.] B. M. Swahn, F. Huerta, E. Kallin, J. Malmstroem, T. Weigelt, J. Viklund, P. Womack, Y. Xue, L. Oehberg, *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2005**, 15 5095-5099.
- [167.] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv.Drug Delivery Rev.* **1997**, 23 3-25.
- [168.] B. H. Stewart, O. H. Chan, *J.Pharm.Sci.* **1998**, 87 1471-1478.
- [169.] E. C. Y. Chan, W. L. Tan, P. C. Ho, L. J. Fang, *J.Chromatogr., A* **2005**, 1072 159-168.
- [170.] R. Schubert, *Pharm.Unserer Zeit* **2005**, 34 296-303.
- [171.] Kubinyi, H. and Kehrhan, O. H. Quantitative structure-activity relationships. VI. Non-linear dependence of biological activity on hydrophobic character: calculation procedures for bilinear model. *Arzneimittelforschung* 28[4], 598-601. 1978.
- [172.] P. Broto, G. Moreau, C. Vandycke, *Eur.J.Med.Chem.- Chim.Ther.* **1984**, 19 71-78.
- [173.] A. K. Ghose, G. M. Crippen, *J.Chem.Inf.Comput.Sci.* **1987**, 27 21-35.

- [174.] V. N. Viswanadhan, G. A. Mueller, S. C. Basak, J. N. Weinstein, *J.Chem.Inf.Comput.Sci.* **2001**, *41* 505-511.
- [175.] [Marvin 5.0.6.1]. 2008. ChemAxon.
- [176.] C. Giaginis, A. Tsantili-Kakoulidou, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *97* 2984-3004.
- [177.] Pidgeon, C., Cai, S. J., and Bernal, C. Mobile phase effects on membrane protein elution during immobilized artificial membrane chromatography. *J Chromatogr A* 721[2], 213-230. 1996.
- [178.] C. H. Yoon, S. J. Kim, B. S. Shin, K. C. Lee, S. D. Yoo, *J.Biomol.Screening* **2006**, *11* 13-20.
- [179.] K. u. Goss, *Umweltwiss.Schadst.-Forsch.* **2003**, *15* 273-279.
- [180.] Schrödinger Suite 2008 Induced Fit Docking protocol. [Glide version 5.0, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2005; Prime version 1.7, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2005]. **2008**.

## 9 VERZEICHNIS ALLER TESTVERBINDUNGEN

Tabelle 9-1: Tetrasubstituiertes Imidazole aus der Reihe der N-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-3-alkyl-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide

| #  | R | #  | R | #   | R |
|----|---|----|---|-----|---|
| 8a |   | 8l |   | 8v  |   |
| 8b |   | 8m |   | 8w  |   |
| 8c |   | 8n |   | 8x  |   |
| 8d |   | 8o |   | 8ha |   |

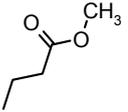
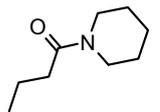
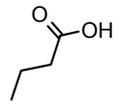
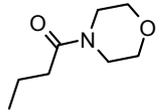
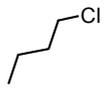
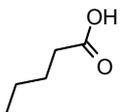
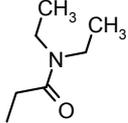
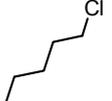
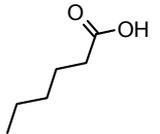
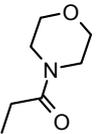
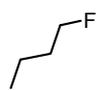
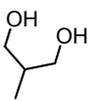
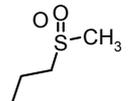
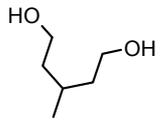
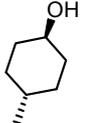
|           |   |           |   |            |  |
|-----------|---|-----------|---|------------|--|
| <b>8e</b> |    | <b>8p</b> |   | <b>8hb</b> |   |
| <b>8f</b> |    | <b>8q</b> |   | <b>8hc</b> |   |
| <b>8g</b> |    | <b>8r</b> |    | <b>8hd</b> |   |
| <b>8h</b> |    | <b>8s</b> |    | <b>8he</b> |   |
| <b>8i</b> |   | <b>8t</b> |   | <b>8hf</b> |  |
| <b>8k</b> |  | <b>8u</b> |  |            |  |

Tabelle 9-2: Trisubstituierte Imidazole aus der Reihe der hergestellten {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine

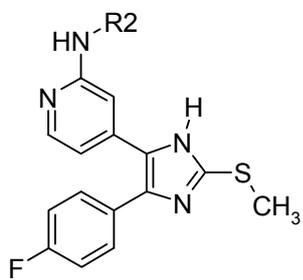
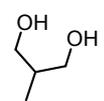
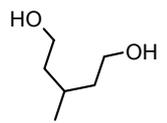
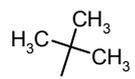
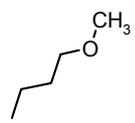
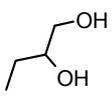
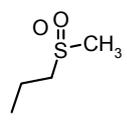
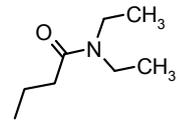
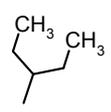
|  |   |     |   |     |   |
|---|---|-----|---|-----|---|
| #   | R   | #   | R   | #   | R   |
| 11a   |    | 11e |    | 11i |    |
| 11b   |   | 11f |   | 11k |   |
| 11c   |  | 11g |  | 19  |  |
| 11d   |  | 11h |  |     |   |

Tabelle 9-3: Tetrasubstituierte Imidazole aus der Reihe der {4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3-alkyl-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-alkyl-amine

| #   | R1 | R2 | #   | R1 | R2 |
|-----|----|----|-----|----|----|
| 14a |    |    | 15a |    |    |
| 14b |    |    | 15b |    |    |

Tabelle 9-4: Sulfoxide

| #   | R | #   | R | #   | R |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| 20a |   | 20c |   | 20e |   |
| 20b |   | 20d |   |     |   |

Tabelle 9-5: N-Aminoimidazole

| #   | R | #   | R | #   | R |
|-----|---|-----|---|-----|---|
| 33  | H | 34d |   | 34h |   |
| 34a |   | 34e |   | 34i |   |
| 34b |   | 34f |   | 35  |   |
| 34c |   | 34g |   |     |   |

Tabelle 9-6: N-Aminoimidazole II

| #  | #    |
|----|------|
| 32 | 34a' |
|    |      |

Tabelle 9-7: Pyrazole

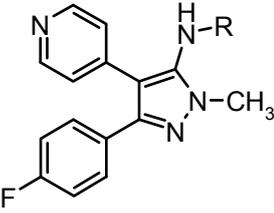
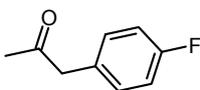
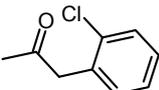
|  |   |     |   |
|---|---|-----|---|
| #   | R   | #   | R   |
| 40a   |  | 40b |  |

Tabelle 9-8: Isoxazole

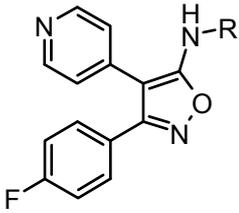
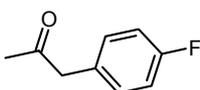
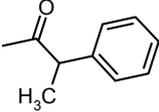
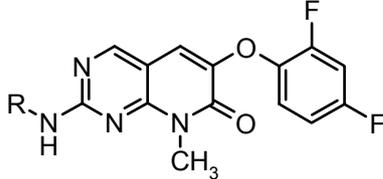
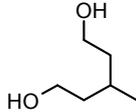
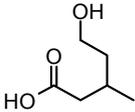
|  |   |     |   |
|--|---|-----|---|
| #  | R   | #   | R   |
| 44a  |  | 44b |  |

Tabelle 9-9: Pamapimod und sein Monocarbonsäuremetabolit

|  |   |    |   |
|--|---|----|---|
| #  | R   | #  | R   |
| 47   |  | 52 |  |

## Meine akademischen Lehrer waren

|                                |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Prof. Dr. Eric Beitz           | Pharmazeutische Chemie        |
| Prof. Dr. Rolf Daniels         | Pharmazeutische Technologie   |
| Prof. Dr. Gerd Döring          | Mikrobiologie                 |
| Prof. Dr. Gisela Drews         | Pharmakologie und Toxikologie |
| Prof. Dr. Günter Gauglitz      | Physikalische Chemie          |
| Prof. Dr. Lutz Heide           | Pharmazeutische Biologie      |
| Prof. Dr. Karl-Arthur Kovar    | Pharmazeutische Chemie        |
| Prof. Dr. Peter Krippeit-Drews | Pharmakologie und Toxikologie |
| Prof. Dr. Stefan A. Laufer     | Pharmazeutische Chemie        |
| Prof. Dr. Shuming Li           | Pharmazeutische Biologie      |
| Dr. Hans-Peter Lipp            | Klinische Pharmazie           |
| Prof. Dr. Peter Ruth           | Pharmakologie                 |
|                                | Klinische Pharmazie           |
| Prof. Dr. Peter C. Schmidt     | Pharmazeutische Technologie   |
| Prof. Dr. Joachim E. Schultz   | Pharmazeutische Chemie        |
| Prof. Dr. Martin A. Wahl       | Pharmazeutische Technologie   |
| Prof. Dr. Armin Wankmüller     | Geschichte der Pharmazie      |

## Curriculum Vitae

Claudia Bracht (Apothekerin, Diplom-Pharmazeutin)  
Beim Herbstenhof 36, 72076 Tübingen

---

### Persönliche Daten

geboren am 19.05.1981  
in Stuttgart

---

### Schulbildung

1988-1992 Grundschule Affalterbach  
1992-2001 Friedrich-Schiller-Gymnasium, Marbach am Neckar

---

### Hochschulstudium

10/2001-12/2006 Studium der Pharmazie an der Eberhard-Karls-Universität  
Tübingen, Erster, Zweiter und Dritter Abschnitt der Pharmazeu-  
tischen Prüfung  
06/2006 Erteilung des Grades Diplom-Pharmazeutin für Pharmazeuti-  
sche Technologie  
12/2006 Erteilung der Approbation als Apotheker

---

### Praktika

11/2005-04/2006 Pharmaziepraktikum GlaxoSmitKline GmbH, Herrenberg,  
Abteilung Forschung & Entwicklung  
05/2006-10/2006 Pharmaziepraktikum Bären Apotheke, Tübingen

---

### Promotion

01/2007-04/2010 Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan Laufer am  
Lehrstuhl für Pharmazeutische und Medizinische Chemie,  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen

---

### Weiterbildung

seit 01/2007 Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik