

**Pyridinyl-pyrimidine- und -imidazole –
Neue Hemmstoffe der Zytokinfreisetzung**

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2002

vorgelegt von

GERD WAGNER

Tag der mündlichen Prüfung:

18. Oktober 2002

Dekan:

Prof. Dr. Hansgeorg Probst

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Stefan Laufer

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Joachim Schultz

3. Berichterstatter:

Prof. Dr. Wolfgang Wiegrebe

4. Berichterstatter:

Prof. Dr. Jochen Lehmann

Danksagung

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei ...

... Herrn Professor Dr. Stefan Laufer für die Überlassung des Themas und die konstruktiven Diskussionen, für seine pragmatischen Lösungsansätze in chemischen und nicht-chemischen Dingen sowie für den großzügigen Gestaltungsspielraum, die ausgezeichneten materiellen Arbeitsbedingungen und sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit;

... den Herren Professoren Joachim Schultz, Wolfgang Wiegrebe und Jochen Lehmann für die Übernahme der Gutachten;

... der Firma Merckle GmbH, Blaubeuren, für die finanzielle Unterstützung;

... Herrn Dr. Hans-Günther Striegel und Herrn Dr. Werner Zimmermann für wertvolle Diskussionen und Anregungen sowie letzterem für die Synthese des 2-Brom-4-methylpyridins;

... Dunja Kotschenreuther für alles, was sie besser kann als ich;

... Karin Ward für ihre geduldige und souveräne Bewältigung der Aktenlage;

... Simone Guter für die Einweisung in die Geheimnisse des Kryostaten und des Alpenraumes und für die Aufnahme des GC/MS-Spektrums der Verbindung **63a**;

... David Domeyer für die Anfertigung der Molecular-Modelling-Bilder;

... Yvonne Herweh und Monika Gaukler für die Erhebung eines Teils der Vollblut-Testdaten;

... Katharina Bauer, Cornelia Greim, Yvonne Herweh, Pia Jacobs und Monika Gaukler für die Etablierung der externen Testsysteme;

... Gerd Helms für hervorragende technische Hilfestellungen insbesondere in der Bedienung des NMR-Gerätes;

... Holger Kahnt für die Wartung des IR- und GC/MS-Gerätes;

... den studentischen Hilfskräften Andrea Fröscher, Stefanie Müller, Stephanie Pfander, Sandra Rath, Martin Scheel, Franz Sprossmann und Wolfgang Schmid für die Synthese von Vorstufen;

.. den zahlreichen Spendern und Helfern der Blutspendezentrale n DRK Ulm und Tübingen für die Überlassung der Blutproben;

... Herrn Professor Dr. Rolf Jaussi für die Bereitstellung von p38 MAP Kinase und ATF-2 zur Durchführung der biologischen Testungen;

... Herrn Professor Dr. Hermann Roth für die großzügige Überlassung seines Arbeitsraumes, in welchem die Niederschrift der vorliegenden Arbeit zwischen dem 8. Januar und 24. März 2002 entstanden ist;

... Ragna Wischumerski für ihre abweichende Sicht der Dinge;

... sowie Bernhild Schmedding für ihre fortgesetzte Aufmerksamkeit.

Besonders dankbar bin ich für das fürsorgliche Interesse, mit dem meine Eltern die Entstehung dieser Arbeit begleitet haben.

Meinen Eltern

Doktorand & Schaf

Voll' Hoffnung kommt der Doktorand

Über die Wiese angerannt,

Als ob das Ziel sich nahen würde.

(Doch naht sich nur die nächste Hürde.)



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

Wagner, G.; Laufer, S. Towards New Inhibitors of Cytokine Release. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, 333, Suppl. 1, 33. (Abstract des auf dem 2nd European Graduate Student Meeting gehaltenen Vortrags bzw. des dort präsentierten Posterbeitrags)

Wagner, G.; Laufer, S. Imidazole Inhibitors of Cytokine Release: Small is Beautiful. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334, Suppl. 1, 20. (Abstract des auf dem 3^d European Graduate Student Meeting präsentierten Posters)

Laufer, S.; Wagner, G. From Imidazoles to Pyrimidines: New Inhibitors of Cytokine Release. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2733-2740.

Laufer, S.; Wagner, G.; Kotschenreuther, D. Ones, Thiones and N-Oxides: An Exercise in Imidazole Chemistry. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2290-2293.

Laufer, S.; Wagner, G.; Kotschenreuther, D. One, Thione und N-Oxide: ein allgemeiner Zugang zu Imidazolderivaten. *Ang. Chem.* **2002**, 114, 2408-2411.

Laufer, S.; Striegel, H.-G.; Wagner, G. Imidazole Inhibitors of Cytokine Release: Probing Substituents in the 2 Position. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4695-4705.

Wagner, G.; Kotschenreuther, D.; Zimmermann, W.; Laufer, S. Identification of Regioisomers in a Series of *N*-Substituted Pyridin-4-yl-imidazole Derivatives by Regiospecific Synthesis, GC/MS and ¹H-NMR. *J. Org. Chem.* Zur Publikation eingereicht.

Laufer, S.; Albrecht, W.; Kotschenreuther, D.; Wagner, G. Novel Substituted Pyridinyl Imidazoles as Potent Anti-Cytokine Agents with Low Activity against Hepatic Cytochrome P450 Enzymes. *J. Med. Chem.* Zur Publikation eingereicht.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Pathophysiologie und Therapie der Rheumatoiden Arthritis	1
1.2 Regulation der Biosynthese proinflammatorischer Zytokine	5
1.3 p38 MAP Kinase: Struktur und Hemmung	7
1.4 Entwicklungsgeschichte antiinflammatorisch wirksamer Imidazole	11
2. AUFGABENSTELLUNG	15
3. CHEMIE	17
3.1 ML 3163	17
3.2 Ersatz des Imidazol-Rings durch sechsgliedrige Heterozyklen	22
3.2.1 Benzylsulfanylpurimidin-Abkömmlinge	22
3.2.2 Versuche zur Darstellung substituierter Benzylsulfanylpurazine	30
3.3 Variation des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings	34
3.3.1 Synthesestufen zur Einführung verschiedener Substituenten	34
3.3.2 Kupplung verschiedener Substituenten mit Imidazol-2-thion 5a	37
3.3.3 2-Alkyl- bzw. 2-alkenylsubstituierte Imidazole	41
3.4 Einführung zusätzlicher Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings	42
3.4.1 Retrosynthetische und synthesesstrategische Überlegungen	42
3.4.2 Darstellung der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol-2-thione	45
3.4.2.1 Versuche zur Darstellung von Imidazol-2-thion 54a ausgehend von Keton D (Hal = Chlor)	45
3.4.2.2 Darstellung von Imidazol-2-thion 54a ausgehend von Keton 51a	46
3.4.2.3 Darstellung von Imidazol-2-thion 54b ausgehend von Keton 51b	51
3.4.2.4 Versuche zur Darstellung von Imidazol-2-thion 54f ausgehend von Keton 51c	56
3.4.3 Alkylierung der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol-2-thione	58
3.4.4 Substitution der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazole durch Stickstoffnukleophile	64

3.4.5	Versuche zur Substitution der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazole durch Sauerstoffnukleophile	73
3.4.5.1	Sauer katalysierte Darstellung von Isopropoxyppyridin 55c	73
3.4.5.2	Versuche zur basisch katalysierten Darstellung von Phenoxy- und Alkoxyppyridinen	74
3.5	Versuche zum Ersatz des Pyridin-Rings in ML 3163 durch einen substituierten Pyrimidin-Ring	77
3.5.1	Retrosynthetische und synthestrategische Überlegungen	77
3.5.2	Versuche zur Darstellung substituierter 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole ausgehend vom Imidazolgerüst	77
3.5.3	Versuche zur Darstellung substituierter 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole ausgehend vom Pyrimidingerüst	82
3.5.3.1	Aufbau des Pyrimidin-Rings bei <i>bestehender</i> C-4/C-5-Bindung	82
3.5.3.2	Aufbau des Pyrimidin-Rings <i>vor</i> Knüpfung der späteren C-4/C-5-Bindung	84
3.6	Darstellung N-substituierter Imidazol-Abkömmlinge	88
4.	DISKUSSION DER BIOLOGISCHEN ERGEBNISSE	94
4.1	Testverfahren	94
4.1.1	p38 MAP Kinase-Testmodell	94
4.1.2	Zellbasierte Testmodelle	95
4.1.3	Statistik	96
4.1.4	Vergleich der Testmodelle	97
4.2	Referenzverbindungen	99
4.3	Überprüfung des Bindungsmodus	101
4.4	Sechsring-Analoga des ML 3163	106
4.5	Variation des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings	110
4.5.1	Variation des Spacers	110
4.5.2	Einführung zusätzlicher Substituenten am Benzyl-Ring	115
4.5.3	Ersatz des Benzyl-Substituenten	118
4.6	Einführung zusätzlicher Substituenten am Pyridin-Ring	123
4.7	N-substituierte Imidazole	137
4.8	Vollblut-Ergebnisse der Imidazol-Derivate	139

5. ZUSAMMENFASSUNG	142
5.1 Chemie	142
5.2 Biologische Ergebnisse	144
6. EXPERIMENTELLER TEIL	146
6.1 Materialien und Methoden	146
6.2 Synthese der in Kapitel 3.1 beschriebenen Verbindungen	148
6.3 Synthese der in Kapitel 3.2 beschriebenen Verbindungen	161
6.4 Synthese der in Kapitel 3.3 beschriebenen Verbindungen	187
6.5 Synthese der in Kapitel 3.4 beschriebenen Verbindungen	212
6.6 Synthese der in Kapitel 3.5 beschriebenen Verbindungen	247
6.7 Synthese der in Kapitel 3.6 beschriebenen Verbindungen	261
7. LITERATUR	265
8. ANHANG	278
8.1 Verzeichnis aller Testverbindungen: Pyrimidine	278
8.2 Verzeichnis aller Testverbindungen: Imidazole	279

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ATF-2	activating transcription factor 2
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	attenuated total reflection (abgeschwächte Totalreflexion)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
cAPK	cAMP-abhängige Proteinkinase
COX	Cyclooxygenase
CYP450	Cytochrom P450
DC	Dünnschichtchromatographie
DHK	Dreihalskolben
DMF-DMA	Dimethylformamid-dimethylacetal
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
Erk	extracellular-regulated protein kinase
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
(RP-)HPLC	(reversed phase) high performance liquid chromatography (Umkehrphasen-Hochleistung-Flüssig-Chromatographie)
IC ₅₀	50%ige Hemmkonzentration
IL-1 β	Interleukin-1 β
IR	Infrarot
JNK	c-Jun-N-terminal kinase
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LPS	Lipopolysaccharide
5-LO	5-Lipoxygenase
p38 MAP Kinase	p38 mitogen-activated protein kinase
MAPKK	MAP Kinase Kinase
MAPKKK	MAP Kinase Kinase Kinase
MAPKAPK-2	mitogen-activated protein kinase activated protein kinase 2
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MS	Massenspektrometrie
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernmagnetische Resonanz)
NSAIDs	non-steroidal antiinflammatory drugs (Nichtsteroidale Antirheumatika)
PBMC	peripheral blood mononuclear cells (mononukleäre Zellen aus Humanblut)
RT	1. Raumtemperatur, 2. Retentionszeit
SAR	structure activity relationships (Struktur-Wirkungs-Beziehungen)
SEM	standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwertes)
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TosOH	Toluolsulfonsäure

1. Einleitung

1.1 Pathophysiologie und Therapie der Rheumatoiden Arthritis

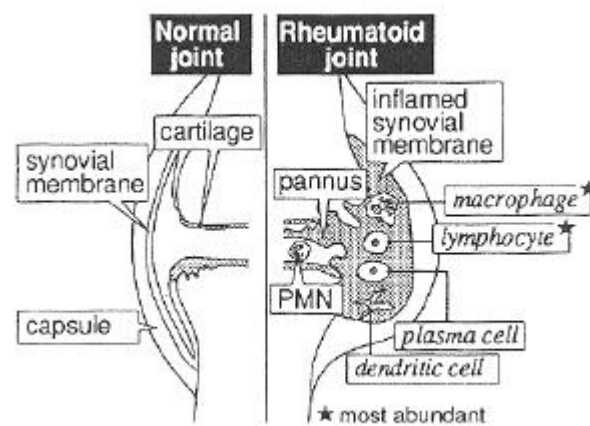
Mit der erfolgreichen Einführung von Etanercept und Infliximab, zweier gegen den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) gerichteter Proteine, hat sich im Jahre 1999 ein Paradigmenwechsel in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis angekündigt.¹ Bis zu jenem Zeitpunkt hatten neben Arzneistoffen, die in die Arachidonsäurekaskade eingreifen (NSAIDs wie Acetylsalicylsäure, Indomethacin, Diclofenac etc.), die sogenannten Basistherapeutika, zu denen u.a. bestimmte Glucocorticoide, der Antimetabolit Methotrexat und verschiedene Immunsuppressiva (Azathioprin, Ciclosporin) gerechnet werden, das Gros der Antirheumatika ausgemacht.²⁻⁴ Beiden Arzneistoffgruppen, den NSAIDs wie den Basistherapeutika, ist gemeinsam, dass sie einerseits eine lediglich *symptomatische* Therapie der Rheumatoiden Arthritis ermöglichen und somit das Voranschreiten der Erkrankung bestenfalls verzögern. Andererseits erweisen sich die teilweise gravierenden Nebenwirkungen dieser stark wirksamen Arzneistoffe (NSAIDs: u.a. Nierentoxizität, Schädigung der Magenschleimhaut und Begünstigung von Magenulzera; Glucocorticoide: u.a. Immunsuppression, Osteoporose und Cushing-Syndrom) insbesondere bei dem im Falle der Rheumatoiden Arthritis notwendigen Dauergebrauch oft als therapielimitierender Faktor. Trotz einer breiten Palette antientzündlich wirksamer Arzneistoffe ist eine *kausale* Therapie der Rheumatoiden Arthritis bislang nicht möglich und es besteht somit ein nach wie vor hoher Bedarf an potenten und nebenwirkungsarmen Entzündungshemmstoffen. Aus einem besseren Verständnis der Mechanismen, welche der Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis zugrunde liegen, erwachsen Anfang der 1990er Jahre neuartige Konzepte zur Entwicklung spezifisch wirksamer Antirheumatika.⁵⁻⁸

Als Rheumatoide Arthritis wird eine chronisch verlaufende Entzündung der Gelenke bezeichnet, von der etwa 1% der Bevölkerung betroffen ist.^{2,9} Auch wenn die genaue Ursache dieses Leidens noch im Dunkeln liegt, wird es den Autoimmunerkrankungen zugerechnet, insofern die Beteiligung des Immunsystems mit seinen Zellen und Botenstoffen an der Chronifizierung der Entzündungsreaktion unbestritten ist.⁶⁻⁸ Infolge fortschreitender Hyperplasie, Hypertrophie und Vaskularisierung der Synovialmembran im Laufe der Entzündungsreaktion wandern verschiedene immunkompetente Zellen (zu 20-50% T-Zellen, aber auch B-Zellen und Monozyten)⁹ in die Gelenkkapsel ein (Abbildung 1.1).^{2,6,8} Die Synovialmembran verwandelt sich

dabei unter zunehmendem Funktionsverlust in ein stark wucherndes Gewebe, den sogenannten Pannus.^{2,6,8} Im Zuge dieses sich selbst unterhaltenden Prozesses nimmt die Zahl der Immunzellen, welche die Gelenkkapsel infiltrieren, stetig zu. Damit einher geht die Freisetzung bestimmter Botenstoffe des Immunsystems, der sogenannten Zytokine.^{6,8} Gesteuert durch proinflammatorische Zytokine entfalten abbauende Enzyme wie die Matrix-Metalloproteinasen (MMP)¹⁰ zunächst an der Synovialmembran, schließlich auch im umliegenden Gewebe (Gelenkknorpel und Knochen) ihr Zerstörungswerk.⁶ Das Endstadium der Rheumatoiden Arthritis manifestiert sich als postinflammatorische Osteoporose.⁹

Abbildung 1.1

Schematische Darstellung eines gesunden Gelenks (links) sowie der Pannus-Bildung bei Rheumatoider Arthritis (rechts). Aufgeführt sind die wichtigsten Zelltypen, die an der Entzündungsreaktion beteiligt sind (PMN – Polymorphkernige Neutrophile).⁶



Ein vielversprechender Ansatz in der modernen Rheumaforschung besteht darin, die geschilderte Entzündungskaskade frühzeitig zu unterbrechen, indem das schädliche Wirken der proinflammatorischen Zytokine unterbunden wird.^{7,8,11} Zytokine sind (Glyko-)Proteine mit einem Molekulargewicht von 10-20 kDa, die von verschiedenen Zelltypen (u.a. Lympho- und Monozyten) synthetisiert werden, als Signalstoffe an der interzellulären Kommunikation beteiligt sind und netzwerkartig sowohl die Transkription von Genen als auch die Freisetzung anderer Zytokine regulieren.^{8,12} Zytokinen mit *entzündungshemmenden* Eigenschaften (z. B. Interleukin-4 und Interleukin-10) stehen die *proinflammatorischen* Zytokine wie TNF- α , Interleukin-1 β (IL-1 β) und Interleukin-6 (IL-6) gegenüber.^{6,12} Die zentrale Rolle der letzteren für das chronische Entzündungsgeschehen wird daran ersichtlich, dass sich in Gewebeproben von Rheumapatienten stets erhöhte Spiegel an proinflammatorischen Zytokinen nachweisen lassen.⁶ Dass diese erhöhten Zytokinkonzentrationen als Ursache und nicht als Folge der Erkrankung aufzufassen sind, zeigt der Therapieerfolg, der sich mit dem löslichen Rezeptor Etanercept und dem Antikörper Infliximab erzielen lässt.¹³ Beide Proteine sind geeignet, die Konzentration an freigesetztem TNF- α im zirkulierenden Blut drastisch zu senken.^{7,13} Im Netzwerk der proinflammatorischen Zytokine nimmt gerade dieses Zytokin eine besondere

Stellung ein, da TNF- α über seinen eigenen Beitrag zur Entzündungsreaktion hinaus autokrin seine eigene Freisetzung stimuliert, parakrin die Freisetzung anderer proinflammatorischer Zytokine (u.a. IL-1 β und IL-6) reguliert und außerdem Fibroblasten dazu anregt, Adhäsionsmoleküle zu exprimieren.⁸ Diese Adhäsionsmoleküle wiederum sind erforderlich für die Rekrutierung von Immunzellen in das entzündete Gelenk. Einen Überblick über verschiedene Charakteristika von TNF- α , IL-1 β und IL-6 gibt Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1 Proinflammatorische Zytokine^{8,12,14}

Zytokin	hauptsächliche Quelle	hauptsächliche proinflammatorische Wirkung
<u>TNF-α</u>	Monozyten Makrophagen	Freisetzung von MMPs aus Fibroblasten und Chondrozyten Expression von Adhäsionsmolekülen auf Fibroblasten Synthese von IL-1 β und anderen Zytokinen Chemotaxis von Granulozyten
<u>IL-1β</u>	Monozyten Makrophagen	Freisetzung von MMPs aus Fibroblasten und Chondrozyten Induktion von Akut-Phase Proteinen Freisetzung von TNF- α
<u>IL-6</u>	Monozyten Makrophagen T-Zellen synoviale Fibroblasten	Reifung von B-Zellen Aktivierung von T-Zellen Induktion von Akut-Phase Proteinen Proliferation synovialer Fibroblasten

Die Einsicht in die Bedeutung der Zytokine für die Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses hatte die hoffnungsvolle Suche nach geeigneten „Zytokin-Antagonisten“ als effizienten und nebenwirkungsarmen Entzündungshemmstoffen begründet.⁵ In der Tat erbrachten die klinischen Erfahrungen mit Infliximab und Etanercept den Nachweis, dass eine Anti-TNF- α -Strategie in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis von hohem Nutzen ist.¹³ Auch konnte gezeigt werden, dass sich ein solches therapeutisches Regime zur Behandlung anderer chronisch entzündlicher Erkrankungen wie der Colitis ulcerosa eignet.⁷ Die Attraktivität der proinflammatorischen Zytokine als Zielstrukturen neuartiger Entzündungshemmstoffe wird schließlich dadurch unterstrichen, dass sich mit Anakinra auch ein IL-1 β -Rezeptorantagonist in der Endphase der klinischen Entwicklung befindet.¹⁵

Bei allem Erfolg leidet die breite Anwendung von Etanercept und Infliximab jedoch unter den charakteristischen Einschränkungen, denen der Einsatz von Proteinen in der Arzneitherapie unterworfen ist und als deren gravierendste die hohen Kosten,¹⁶ eine zeitabhängige Abschwächung der Wirkung sowie die fehlende perorale Verfügbarkeit zu nennen sind. Nachdem der Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer Anti-Zytokin-Therapie erbracht worden war, bestand daher ein logischer nächster Schritt in der Suche nach niedermolekularen, peroral verfügbaren „Zytokin-Antagonisten“. Für die Entwicklung derartiger Substanzen bieten sich verschiedene Enzyme, die an der Regulation der Zytokinbiosynthese beteiligt sind, als Angriffspunkte an, wie etwa p38 MAP (mitogen-activated protein) Kinase, TACE (TNF- α converting enzyme) und ICE (interleukin converting enzyme). Bei Auswahl eines geeigneten molekularen Zieles steht darüber hinaus in Aussicht, die Synergismen einer kombinierten anti-TNF- α /anti-IL-1 β -Therapie nutzen zu können.¹⁷

1.2 Regulation der Biosynthese proinflammatorischer Zytokine

Die Biosynthese von TNF- α wurde in einer Vielzahl von Zelltypen, hauptsächlich aber in T-Lymphozyten¹⁸ und mononukleären Zellen nachgewiesen und wird über verschiedene Signaltransduktionswege reguliert (Abbildung 1.2).¹¹ Von besonderer Bedeutung in dieser Hinsicht sind die verschiedenen MAP Kinase Wege.¹⁹⁻²² Bei Stimulation mononukleärer Zellen durch bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) wird das extrazelluläre Signal mittels verschiedener Oberflächenproteine, die als Rezeptoren (G-Protein-gekoppelter Rezeptor oder Rezeptor-Tyrosinkinase) fungieren, ins Zellinnere übermittelt.²⁰ Über das Ras/Raf-System²³ wird eine dreistufige Phosphorylierungskaskade in Gang gesetzt, die schließlich in die Aktivierung der p38 MAP Kinase mündet.^{20,22} Obwohl zahlreiche *in-vitro*- und einige *in-vivo*-Substrate der p38 MAP Kinase bekannt sind,^{24,25} ist der Mechanismus nicht völlig geklärt, über den die Biosynthese des TNF- α durch die aktivierte p38 MAP Kinase vermittelt wird. Diskutiert wird einerseits eine Kontrolle auf der Ebene der Transkription, da mehrere Transkriptionsfaktoren *in-vitro* durch das Enzym phosphoryliert werden (u.a. ATF-2 und Elk1).^{24,25} Andererseits gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die TNF- α -Biosynthese *posttranskriptional* durch die p38 MAP Kinase reguliert wird.^{9,25} Neuere Befunde stützen diese letztere Vorstellung, nach der die p38 MAP Kinase, vermittelt über die Aktivierung der MAPKAPK-2 und nachfolgende Phosphorylierung eines regulatorischen Proteins, zur Stabilisierung eines AU-reichen Sequenzabschnitts des TNF- α -Primärtranskripts beiträgt.²⁵ Im Anschluß an die Translation des TNF- α -Primärtranskripts erfolgt Translokation von pro-TNF- α in die Zellmembran. Die Spaltung von membrangebundenem pro-TNF- α , welche überwiegend durch die Metalloproteinase TACE, aber auch durch andere, nicht-selektive MMP geleistet wird,²⁶ setzt schließlich TNF- α in löslicher Form frei, welcher über die Bindung an Oberflächenrezeptoren verschiedene biologische Wirkungen ausübt (vgl. Tabelle 1.1). Ebenfalls über den p38 MAP Kinase Weg wird auch die Biosynthese von IL-1 β reguliert, wobei für dieses Zytokin die Einflussnahme der p38 MAP Kinase auf die Transkription über die Phosphorylierung verschiedener Transkriptionsfaktoren gezeigt werden konnte.²⁷ Dieser komplexe Signaltransduktionsweg, der zur Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine führt, bietet unterschiedliche Möglichkeiten zur pharmakologischen Intervention,²⁸⁻³⁰ von denen sich in der Tat mehrere experimentell bewährt haben (Abbildung 1.2).¹¹

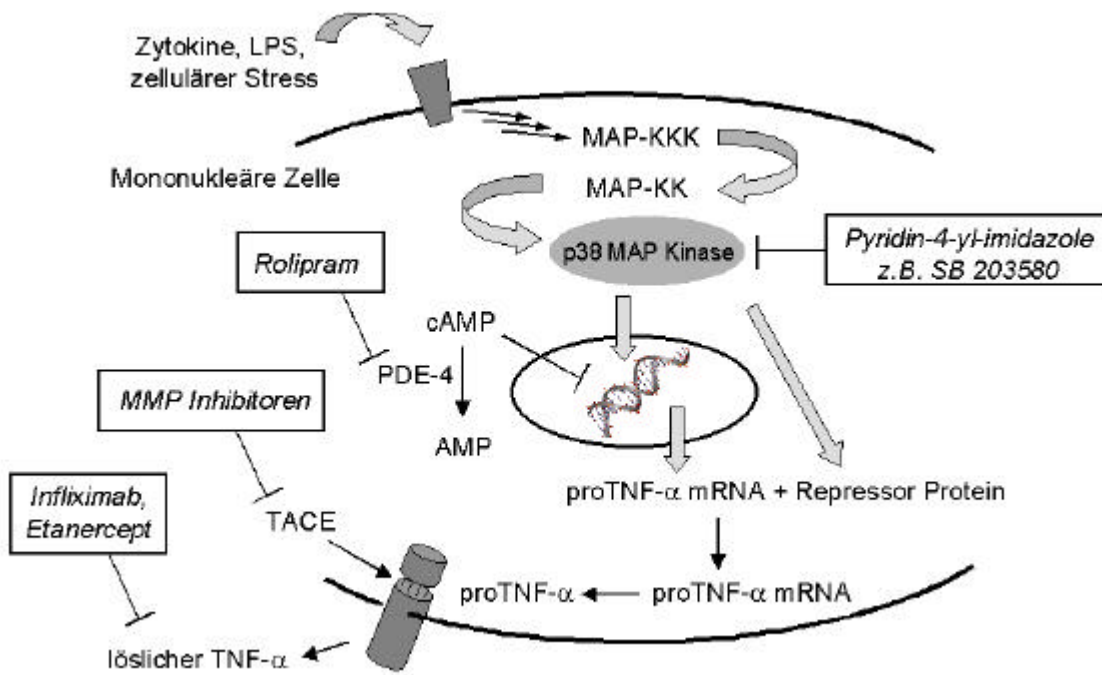


Abbildung 1.2 Schematische Darstellung des MAP-Kinase-Weges, der zur TNF- α -Freisetzung aus mononukleären Zellen führt.¹¹ Hervorgehoben sind verschiedene Möglichkeiten der pharmakologischen Intervention. (MAP-KKK – MAP Kinase Kinase Kinase, MAP-KK – MAP Kinase Kinase, PDE – Phosphodiesterase, MMP – Matrixmetalloproteinase, TACE – TNF- α converting enzyme)

1.3 p38 MAP Kinase: Struktur und Hemmung

Innerhalb des vorstehend geschilderten Signaltransduktionsweges hat sich die p38 MAP Kinase als eine der attraktivsten molekularen Zielstrukturen zur Entwicklung niedermolekularer Zytokinfreisetzungshemmer erwiesen. Diese Ser/Thr-Kinase gehört zur Familie der MAP Kinasen, zu denen auch die homologen Erks (extracellular signal-regulated kinases) und JNKs (Jun-N-terminal kinases) als Elemente paralleler Phosphorylierungskaskaden zählen.²² Zwischen den einzelnen Mitgliedern der MAP Kinase Familie (p38, Erk und JNK) besteht eine ca. 50%ige Sequenzähnlichkeit.³¹ Während der p38- und JNK-Weg durch Stressfaktoren stimuliert wird (LPS, proinflammatorische Zytokine, Hyperosmolarität, UV-Licht, zellulärer Stress), wird die Erk-Kaskade hauptsächlich durch Wachstumsfaktoren in Gang gesetzt.²² Strukturell unterscheiden sich diese drei Klassen von MAP Kinasen u.a. im Bereich der Phosphorylierungsstelle und der ATP-Bindungsstasche (Tabelle 1.2).³¹⁻³⁶

Tabelle 1.2 Sequenzabschnitte verschiedener MAP Kinasen: Übereinstimmungen und Unterschiede. Hervorgehoben in der ATP-Bindungsstelle sind die für die Selektivität (p38 α Thr106) und das Ausmaß (p38 α Met109) der Hemmung wichtigen Aminosäuren.

MAP Kinase	ATP-Bindungsstelle	Phosphorylierungsstelle
p38 α,β	Thr106 – His107 - Leu108 - Met109	Thr180 – Gly181 – Tyr182
p38 γ,δ	Met109 – Pro110 - Phe111 - Met112	Thr183 – Gly184 – Tyr185
JNK3	Met146 – Glu147 – Leu148 - Met149	Thr 221 – Pro222 – Tyr223
Erk2	Gln103 – Asp104 – Leu105 - Met106	Thr183 – Glu184 – Tyr185

Von der p38 MAP Kinase sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt vier Isoformen (α - δ) mit ca. 70%iger Sequenzidentität bekannt.^{22,25,31} In denjenigen Zelltypen, die eine Rolle im Entzündungsgeschehen spielen, ist die p38 α die vornehmlich aktivierte Isoform.²² Angesichts der Vielzahl an Proteinkinasen in der menschlichen Zelle und ihrer generell ähnlichen Topologie der ATP-Bindungsstelle (als dem Angriffspunkt niedermolekularer Hemmstoffe) sowie der sehr hohen strukturellen Ähnlichkeit der p38 MAP Kinase zu ihren am nächsten verwandten Homologen ist für die Entwicklung potentieller Inhibitoren der p38 α nicht nur die *Affinität* zum Enzym, sondern auch die *Selektivität* der Hemmung gegenüber anderen Kinasen von großer Bedeutung. Aufschluss über die strukturellen Voraussetzungen für eine effiziente und selektive Hemmung der p38 MAP Kinase brachten die erfolgreiche Kristallisation verschiedener Enzym/Inhibitor-Komplexe^{31,33,34} ebenso wie umfangreiche biochemische Untersu-

chungen zur Kinetik und zum Bindungsmodus³⁷ sowie Mutationsstudien zur Selektivität der Wechselwirkungen zwischen Hemmstoff und p38 MAP Kinase.^{38,39} Im Ergebnis dieser Arbeiten zeichnet sich für die Hemmung der p38 MAP Kinase durch den prototypischen Inhibitor SB 203580^{24,28} (Abbildung 1.3) das folgende Bild ab:

1. SB 203580 hemmt v.a. die Aktivität,^{40,41} möglicherweise aber auch die Aktivierung der p38 MAP Kinase.⁴²
2. Die Hemmung des aktivierten Enzyms durch SB 203580 erfolgt kompetitiv zu ATP (Formel s. Abbildung 1.3).³⁷
3. Die biologische Aktivität von SB 203580 in *zellulären* Testsystemen, d.h. in Gegenwart von ATP in *millimolarer* Konzentration, wird erklärt durch die gegenüber ATP höhere Affinität des Inhibitors zum Enzym,^{9,25} die Eigenschaft des Inhibitors, im Gegensatz zu ATP auch an die *nicht*-phosphorylierte p38 MAP Kinase zu binden,^{9,43} sowie die zusätzliche Beeinflussung der p38 *Aktivierung* (s. Punkt 1).⁴²
4. SB 203580 bindet ebenso wie strukturell verwandte Hemmstoffe in der ATP-Bindungsstelle des Enzyms (Abbildung 1.4).^{31,33,34,37} Für einige neuere Verbindungen abweichender Struktur wird hingegen eine allosterische Hemmung postuliert.⁴⁴⁻⁴⁶
5. In seinen wesentlichen Wechselwirkungen mit der p38 MAP Kinase ahmt SB 203580 einerseits Interaktionen des ATP mit dem Enzym nach (Wasserstoffbrücke des 4-Pyridin-Rings zum Amid-NH des Met109, Abbildung 1.3). Andererseits vermag der Hemmstoff auch Wechselwirkungen einzugehen, die dem natürlichen Liganden nicht möglich sind (Besetzung einer hydrophoben Tasche durch den 4-Fluorphenyl-Ring, Wasserstoffbrücke zum Lys53 über eines der beiden Imidazol-Stickstoffatome, π - π -Wechselwirkung des 4-Methansulfinylphenyl-Rings mit Tyr35).^{31,33,34}
6. Bereits geringe Sequenzunterschiede gegenüber den verwandten Kinasen ermöglichen eine selektive Hemmung der p38 MAP Kinase α .^{38,39,47} SB 203580 hemmt die α - und β -Isoformen der p38 MAP Kinase in nanomolarer Konzentration und mit hoher Selektivität gegenüber p38 γ (IC_{50} p38 γ/IC_{50} p38 α >200), p38 δ (>200), JNK1 (100), Erk2 (>2000) und mehr als 30 anderen Proteinkinasen.²⁴

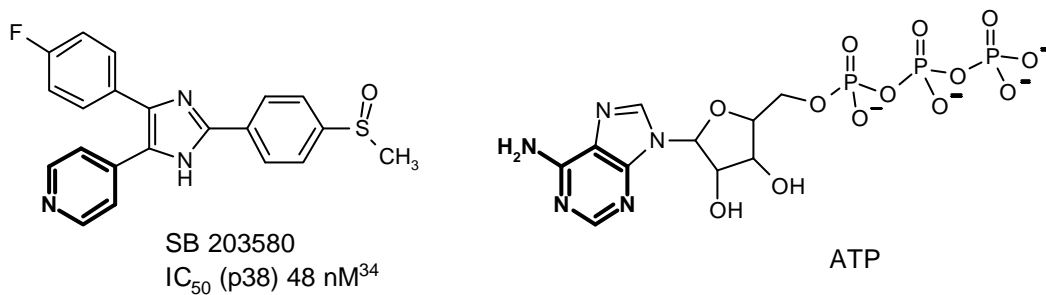


Abbildung 1.3 Der prototypische p38 MAP Kinase Hemmstoff SB 203580 und der natürliche Enzymligand Adenosinriphosphat (ATP). Hervorgehoben ist das für die jeweilige Wasserstoffbrücke zum Met109 essentielle Strukturelement.

Zurückführen lässt sich die beobachtete Selektivität des SB 203580 für die α - und β -Isoform der p38 MAP Kinase auf die Natur der Aminosäuren in den Positionen 106-108 (Zählung bezogen auf p38 α),^{31,33,34,38,39} deren Seitenketten in den nahe verwandten MAP Kinasen und sogar in den γ -/ δ -Isoformen deutlich raumerfüllender sind (s. Tabelle 1.2). Dadurch bleibt dem 4-Fluorphenyl-Ring in den letztgenannten Fällen der Zugang zu besagter hydrophober Tasche verwehrt und der Inhibitor bindet nur noch mit geringer Affinität an das Enzym. Für die *Selektivität* der Kinasehemmung zeichnet also zu einem guten Teil der 4-Fluorphenyl-Ring verantwortlich, während für das *Ausmaß* der p38 Hemmung durch SB 203580 insbesondere die Wechselwirkung des Pyridin-Rings mit dem Amid-NH des hochkonservierten Met109 unerlässlich ist.

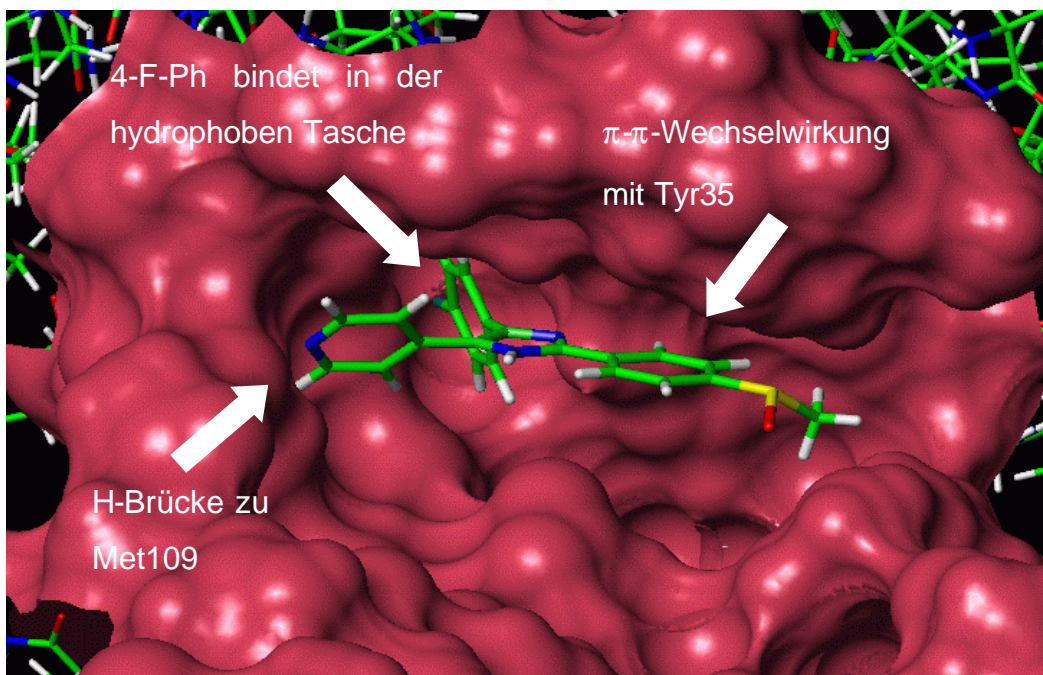


Abbildung 1.4 Wechselwirkungen des Pyridin-4-yl-imidazols SB 203580 mit Aminosäuren in der ATP-Bindungsstelle der p38 MAP Kinase³⁴

Ausgehend von diesem essentiellen 4-Fluorphenyl-/Pyridin-4-yl-Pharmakophor konnte die Entwicklung von p38 Hemmstoffen der zweiten Generation auf einer außergewöhnlich rationalen Grundlage erfolgen. Das Triarylimidazol SB 203580 selbst war hingegen aus einer im folgenden Kapitel beschriebenen „traditionellen“ Entwicklungslinie der medizinischen Chemie hervorgegangen.

1.4 Entwicklungsgeschichte antiinflammatorisch wirksamer Imidazole

Die Mehrzahl der „klassischen“ nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) wie Indomethacin, Diclofenac und Acetylsalicylsäure besitzt eine saure Funktion (pK_a 3.5-5.5), entfaltet ihre Wirkung über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese⁴⁸ und ist gekennzeichnet durch ihr erhebliches ulzerogenes Potential. Bereits in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde die Entwicklung *nicht-saurer* NSAIDs vorangetrieben in der Hoffnung, auf diesem Wege zu magenverträglicheren Arzneistoffen zu gelangen.⁴⁹ Ausgehend von Arbeiten über die pharmakologischen Wirkungen verschiedener Heterozyklen⁵⁰⁻⁵³ in Tiermodellen der Arthritis fanden in diesem Zusammenhang die antientzündlichen Eigenschaften bestimmter Imidazole (pK_a 12.5-14.5) großes Interesse,⁴⁹ ohne dass jedoch die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen zu diesem Zeitpunkt genau bekannt gewesen wären. In einer ersten systematischen Untersuchung 4,5-bisubstituierter, *N*-unsubstituierter Imidazole entdeckten Lombardino und Wiseman⁴⁹ die gegenüber der Referenzsubstanz Indomethacin 5fach stärkere Wirksamkeit des Flumizols (Abbildung 1.5) im Rattenpfoten-Ödem-Testmodell. Die formale Kombination des Flumizols mit dem immunomodulatorisch wirksamen Levamisol^{54,55} versprach zu antiarthritischen Arzneistoffen mit umfassenderem Wirkungsspektrum zu führen.^{56,57}

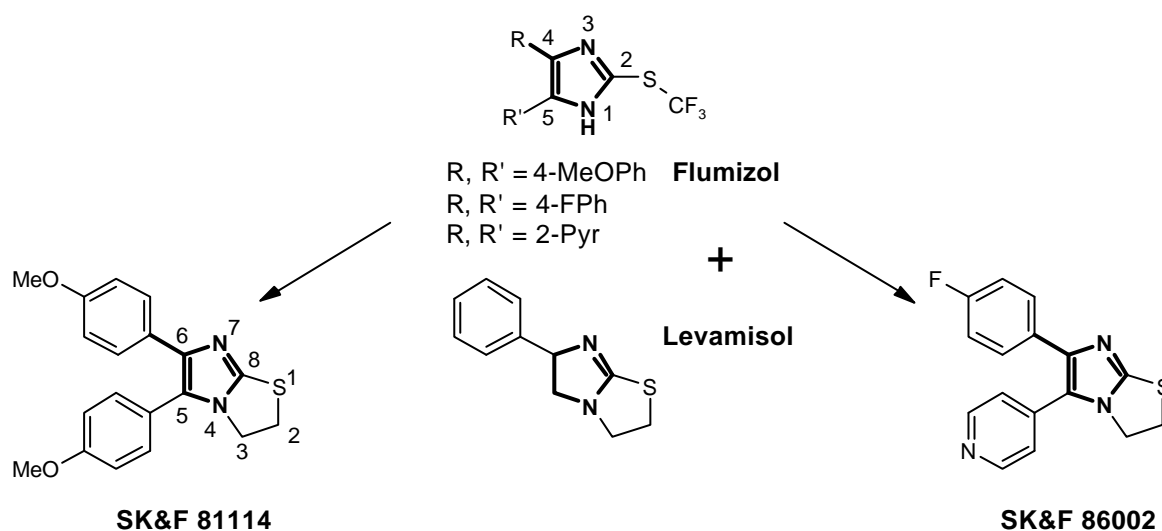


Abbildung 1.5 Strukturelle Entwicklung entzündungshemmender Imidazole und Imidazothiazole

Aus diesem Ansatz ging das in den Positionen 5 und 6 symmetrisch substituierte Imidazo[2,1-b]thiazol SK&F 81114⁵⁸⁻⁶⁰ (Abbildung 1.5) hervor. Ihm folgten in den 1980er Jahren zahlreiche unsymmetrisch bisubstituierte Analoga, teils unter Beibehaltung des Bicyklus,⁵⁶ teils in Gestalt ringoffener 2-Alkylsulfanylimidazole.^{61,62} Alle diese Verbindungen

zeichneten sich aus durch ihre Wirksamkeit in Modellen der *akuten* Entzündung (Rattenpforten-Ödem). Im Vordergrund der Überlegungen zum Wirkmechanismus stand die Hemmung des Arachidonsäurestoffwechsels,⁴⁸ weshalb es mitunter als Messfehler interpretiert wurde, wenn sich für eine Testsubstanz parallel keine Aktivität im Modell der Adjuvanten Arthritis nachweisen ließ.⁶³ Tatsächlich aber kommen in der Diskrepanz der Ergebnisse in verschiedenen Testmodellen unterschiedliche pharmakologische Angriffspunkte der Testsubstanzen zum Ausdruck (Hemmung des Arachidonsäurestoffwechsels vs. Hemmung der Zytokin-Biosynthese).

Ohne dass diese Beobachtung zum damaligen Zeitpunkt hätte erklärt werden können, wiesen diejenigen Imidazol- und Imidazo[2,1-b]thiazol-Derivate, die sich durch ein vicinales Phenyl-/Pyridinyl-System anstelle zweier Aryl-Reste auszeichnen (Abbildung 1.5, SK&F 86002), ein abweichendes antiinflammatorisches Profil auf. Im Gegensatz zu Verbindungen vom Typ des SK&F 81114 stellten sie ihre Effektivität v.a. in *chronischen* Entzündungsmodellen unter Beweis. Zwar hatten bereits Lombardino und Wiseman⁴⁹ einige derartige symmetrisch substituierte 4,5-Di-(pyridin-2-yl)-imidazole beschrieben (Abbildung 1.5, R = 2-Pyr). Ein entscheidender Fortschritt wurde jedoch erst durch den Austausch des Pyridin-2-yl-Substituenten gegen das 4-Isomere sowie durch die nicht-symmetrische Substitution in den Positionen 4 und 5 des Imidazol-Rings (bzw. in den Positionen 5 und 6 des Imidazo[2,1-b]thiazolo-Gerüsts) erzielt. Diese Strukturmerkmale wurden zuerst in dem 1979 von Bender und Lantos^{64,65} entwickelten Imidazothiazol SK&F 86002 exemplarisch verwirklicht.^{66,67} Ohne dass der Wirkmechanismus, geschweige denn die molekulare Zielstruktur dieser zu diesem Zeitpunkt neuartigen, antirheumatisch wirksamen Verbindung bekannt gewesen wäre, schlugen Lantos und Mitarbeiter⁶⁵ 1984 ein erstaunlich präzises Pharmakophor-Modell für SK&F 86002 vor. Nachdem SK&F 86002 in der Folgezeit aufgrund einer Fehlinterpretation des pharmakologischen Angriffspunktes zunächst als dualer Cyclooxygenase/5-Lipoxygenase-Hemmstoff profiliert worden war,⁶⁸ wurde mit der Bedeutung der Zytokine in chronisch entzündlichen Krankheitsverläufen auch das Potential dieses Bicyklus als Hemmstoff der Zytokin-Biosynthese erkannt.^{57,69,70} Über die Einsicht, dass diese Anti-Zytokin-Wirkung COX-/5-LO-unabhängig erfolgt, und mittels des Triarylimidazols SB 203580, eines potenteren Derivats des SK&F 86002, gelang schließlich Lee und Young²⁸ 1994 die Identifizierung der p38 MAP Kinase als molekularer Zielstruktur der entzündungshemmenden Pyridin-4-yl-imidazole.

Trotz des vielversprechenden therapeutischen Profils der p38 MAP Kinase Hemmstoffe und trotz der mittlerweile stattlichen Anzahl an Nachfolgesubstanzen des SB 203580 von teilweise subnanomolarer Hemmaktivität (Abbildung 1.6)⁷¹⁻⁷⁴ gelangte bisher kaum ein Arzneistoffkandidat aus dieser Substanzklasse in die klinische Prüfphase.⁹ Die Ursache hierfür liegt in der beträchtlichen Toxizität, welche insbesondere für p38 Inhibitoren der ersten Generation beobachtet wurde.⁹

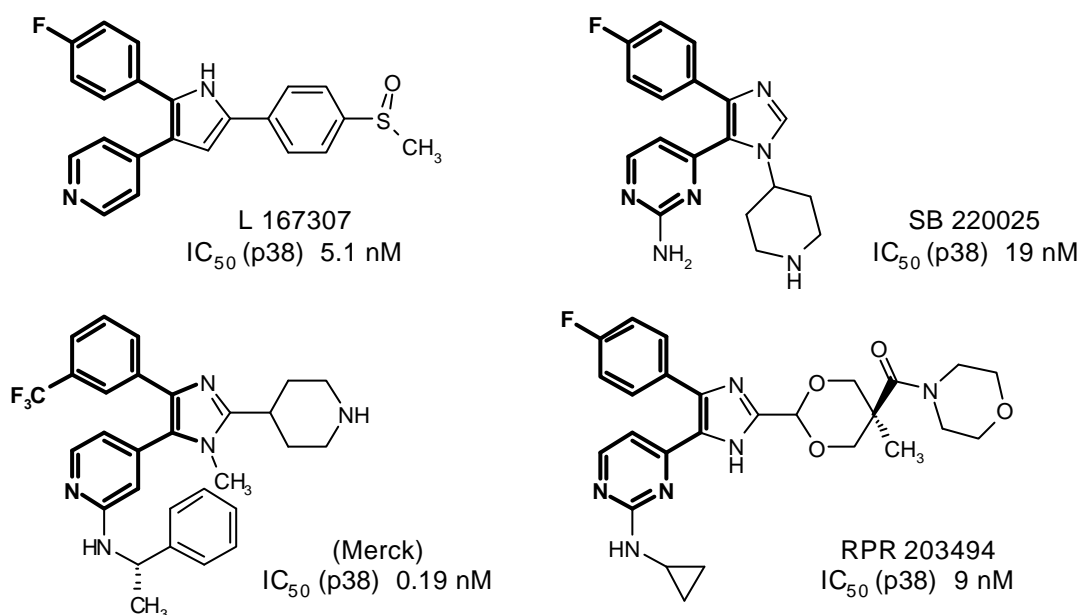


Abbildung 1.6 Mit SB 203580 strukturell verwandte Hemmstoffe der p38 MAP Kinase.⁷¹⁻⁷⁴ Hervorgehoben ist das für die Wechselwirkung mit der ATP-Bindungsstelle essentielle Pharmakophor.

Hauptverantwortlich für diese Toxizität ist die Interaktion der Pyridin-4-yl-imidazole mit dem Cytochrom P450 System (CYP450), die im Tierversuch zu einer massiven Zunahme des Lebergewichtes führt.^{9,75} Da mit dem Pyridin- und Imidazol-Ring teilweise dieselben Partialstrukturen für die Hemmung der p38 MAP Kinase und die Wechselwirkung mit CYP450 verantwortlich gemacht werden, fällt eine Dissoziation von erwünschter und unerwünschter Wirkung nicht leicht. Strategien, die zum Erreichen dieses Ziels erprobt wurden, konzentrierten sich hauptsächlich auf ...

1. ... den Ersatz des Pyridin- bzw. Imidazol-Rings durch andere Heterozyklen,⁷⁵
2. ... die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten am Pyridin-Ring,⁷²
3. ... die *N*-Substitution des Imidazol-Rings.⁷²

So orientiert sich die gegenwärtige Forschung auf dem Feld der p38 MAP Kinase Hemmstoffe hauptsächlich an zwei Zielen: Durch gezielte Strukturvariation einerseits die Affinität der Inhibitoren für die p38 MAP Kinase zu erhöhen (und durch die gesteigerte Potenz ihre *unspezifische* Nebenwirkungen zu reduzieren) und andererseits deren *spezifische* Wechselwirkung mit CYP450 und hier insbesondere mit den für den Arzneistoffmetabolismus wichtigen Isoformen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4⁷⁶ zu reduzieren. Von der Stammverbindung SK&F 86002 leitet sich neben dem Triarylimidazol SB 203580 auch das 2-Benzylsulfanylimidazol ML 3163 ab (Abbildung 1.7).^{77,78} Von diesem Hemmstoff der Zytokinfreisetzung aus nahm die vorliegende Arbeit ihren Anfang.

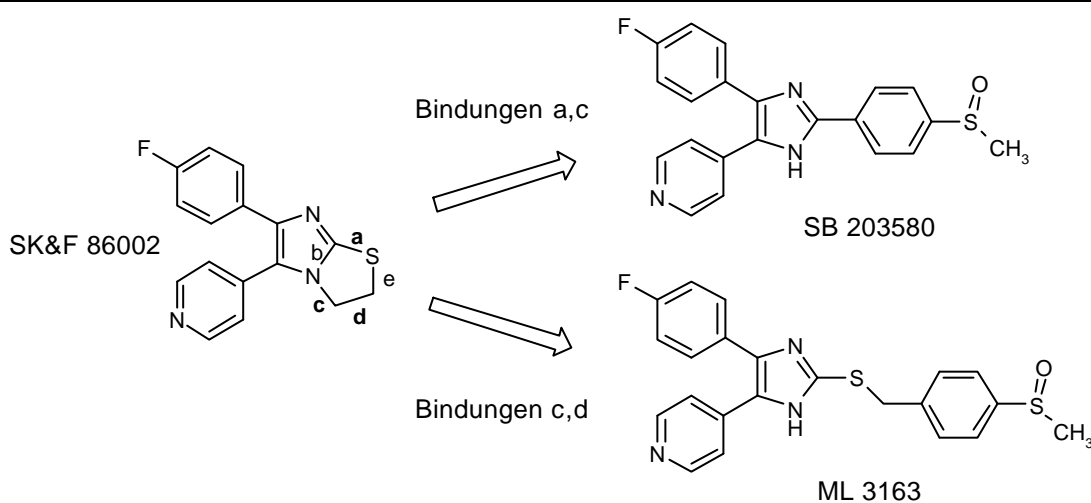


Abbildung 1.7 Strukturelle Ableitung von SB 203580 und ML 3163 aus der Modellverbindung SK&F 86002. Einfügen eines 4-Methansulfinylphenyl-Substituenten führt nach dem formalen Aufschneiden der Bindungen a und c zum Triarylimidazol SB 203580, nach Trennung der Bindungen c und d zum Thioimidazol ML 3163.

2. Aufgabenstellung

Das 5-Pyridin-4-yl-imidazol ML 3163 wurde als Hemmsstoff der isolierten p38 MAP Kinase mit einem IC_{50} -Wert im niedrigen mikromolaren Konzentrationsbereich identifiziert (Abbildung 2.1).^{77,78} Dieser Aktivität gegenüber dem isolierten Enzym entspricht eine moderate Hemmung der Zytokinfreisetzung aus humanen, mononukleären Zellen, die auch im humanen Vollblut erhalten bleibt. Durch systematische Modifizierung dieser Leitstruktur sollten Analoga gefunden werden, welche sich auszeichnen durch eine ...

1. ... verbesserte Hemmung der p38 MAP Kinase,
2. ... verbesserte Hemmung der Zytokinfreisetzung in zellulären Testmodellen.

Vor dem Hintergrund bekannter Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) in der Klasse der p38 Inhibitoren wurden folgende strukturelle Variationen vorgenommen, um diese Ziele zu erreichen (Abbildung 2.1):

1. Variation des 4-Fluorphenyl- bzw. Pyridin-4-yl-Substituenten –

Hypothese: ML 3163 und seine Analoga binden mit ähnlichem Bindungsmodus an die p38 MAP Kinase wie die Modellverbindung SB 203580. Trifft dies zu, sollte die Variation der essentiellen Substituenten zu vergleichbaren SAR führen.

2. Austausch des zentralen Imidazol-Rings –

Hypothese: Der zentrale Ring leistet keinen Eigenbeitrag zur inhibitorischen Wirkung, sondern dient lediglich als Gerüst für das essentielle 4-Fluorphenyl-/Pyridin-4-yl-Pharmakophor. Trifft dies zu, sollte die formale Aufweitung des Fünfrings nicht zu verminderter, möglicherweise zu verbesserter Aktivität führen.

3. Variation des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings –

Hypothese: Der Substituent in Position 2 des Imidazol-Rings bindet im Bereich der Phosphatbindungsstelle der p38 MAP Kinase. Trifft dies zu, sollte die Einführung zusätzlicher polarer Gruppen am Methansulfonylbenzol-Ring die Ähnlichkeit des ML 3163 zu ATP erhöhen und möglicherweise eine gesteigerte biologische Aktivität nach sich ziehen. Darüberhinaus bietet insbesondere der Substituent in Position 2 des Imidazol-Rings Spielraum für eine Optimierung der *zellulären* Aktivität.

4. Einführung zusätzlicher Substituenten am Pyridin-Ring –

Hypothese: Während der 4-Pyridin-Ring als Ganzes nicht ohne Wirkverlust ersetzt werden darf, wird die Einführung zusätzlicher Substituenten in Nachbarstellung zum Ringstickstoff zumindest toleriert. Eine potentielle Steigerung der biologischen Aktivität durch zusätzliche Substituenten in dieser Position kann der Besetzung einer hydrophoben Fläche oder der Beeinflussung der kritischen Wasserstoffbrücken-Bindung zum Protein-Rückgrat zugeschrieben werden.

ML 3163 – IC₅₀ (μM)

p38 4.0

TNF-α 1.1 (PBMC)

IL-1β 0.38 (PBMC)

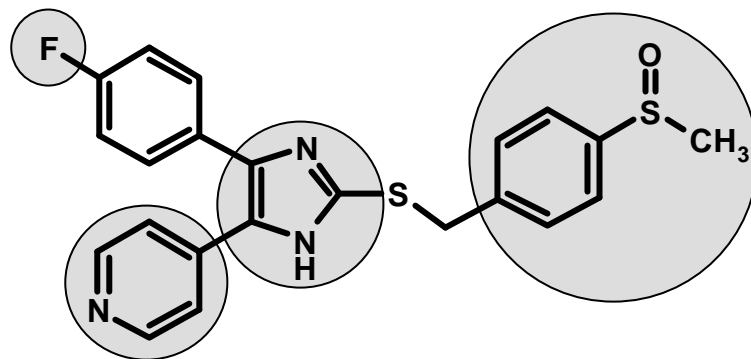


Abbildung 2.1 Biologische Aktivität des ML 3163 und zur Variation vorgesehene Partialstrukturen

Abschließend wird ein Bindungsmodell vorgeschlagen, welches die auf Grundlage der einzelnen Strukturvariationen erhaltenen biologischen Ergebnisse integriert und eine Deutung der beobachteten Struktur-Wirkungs-Beziehungen hinsichtlich der Hemmung von p38 MAP Kinase und Zytokinfreisetzung ermöglicht.

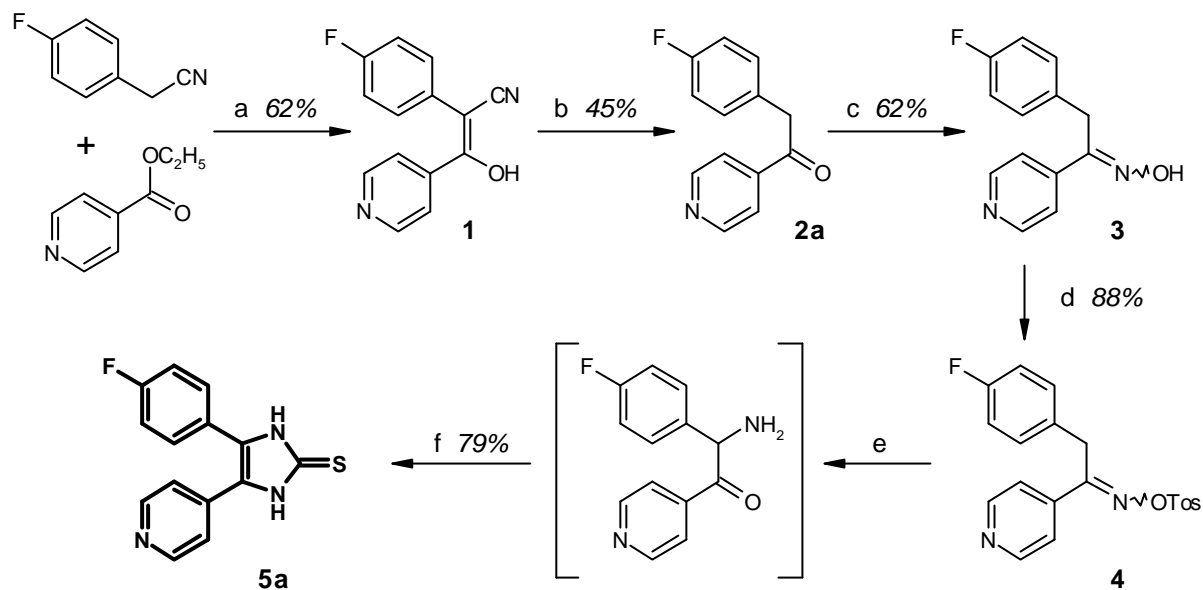
3. Chemie

3.1 ML 3163

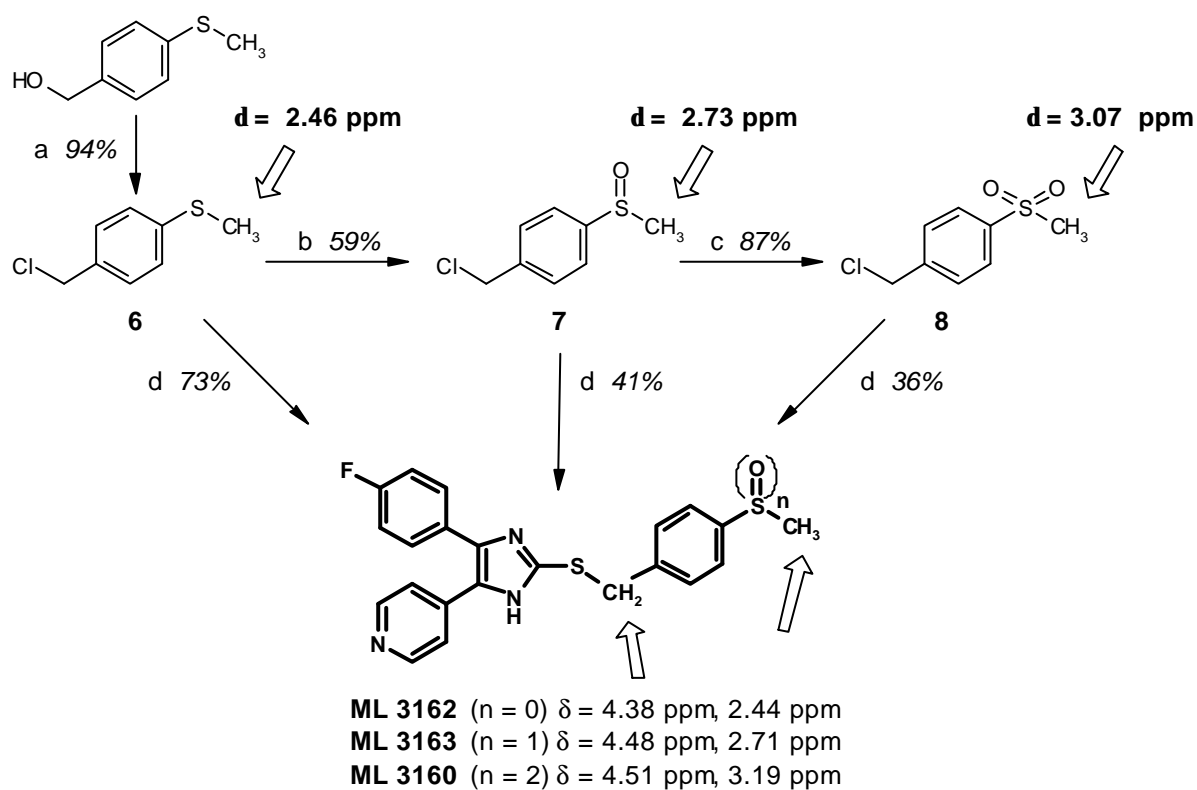
Die Synthese der Leitverbindung ML 3163 illustriert die allgemeine Strategie zur Darstellung der Alkylsulfanylimidazole.^{77,78} An zentraler Stelle dieser Reaktionssequenz befindet sich das Imidazol-2-thion **5a**, welches nach dem von Lantos und Shilcrat⁶⁶ beschriebenen Verfahren dargestellt wurde (Schema 3.1):

1. Knüpfung der C-4/C-5 Bindung des späteren Imidazol-Rings durch claisen-artige Kondensation von 4-Fluorphenylacetonitril und Isonicotinsäureethylester
2. Funktionalisierung des C₂-Synthesebausteins durch Überführung von Hydroxynitril **1** bzw. Keton **2a** in ein Aminoketon – im Falle von 5-(Pyridin-4-yl)-imidazol-2-thion **5a** erfolgte die Einführung des Stickstoffatoms am günstigsten über eine Neber-Umlagerung. Die Synthese von Imidazolthionen mit einem zusätzlichen Substituenten am Pyridin-Ring machte hingegen die Suche nach alternativen Möglichkeiten zur Darstellung geeigneter Aminoketon-Bausteine erforderlich (Kapitel 3.4).
3. Aufbau des Imidazol-Rings aus einem C-C-N- und einem C-N-Synthon durch Kondensation des intermediären Aminoketons mit Kaliumrhodanid

Basenkatalysierte Alkylierung des Imidazol-2-thions **5a** am exozyklischen Schwefel mit Benzylchlorid **7** führte zur Leitverbindung ML 3163 (Schema 3.2). Die Darstellung von **7** gelang durch Chlorierung von (4-Methylsulfanylphenyl)-methanol zum Thioether **6** und anschließende Monooxidation zum Sulfoxid **7**.⁷⁹ Entsprechend wurden die zu ML 3163 analogen Benzylsulfanylimidazole ML 3162 und ML 3160 über nukleophile Substitution des Methylthioethers **6** bzw. des aus **7** erhaltenen Sulfons **8** durch Imidazol-2-thion **5a** gewonnen. Die Gesamtstrategie zeichnet sich insofern durch eine gewisse Eleganz aus, als sie im Falle der Benzylsulfanylimidazole ML 3163 und ML 3160 mühelos die Einführung zweier Schwefelatome in unterschiedlicher und gleichwohl eindeutiger Oxidationsstufe in demselben Molekül erlaubt.

Schema 3.1 Synthese des Imidazolthions **5a**^a

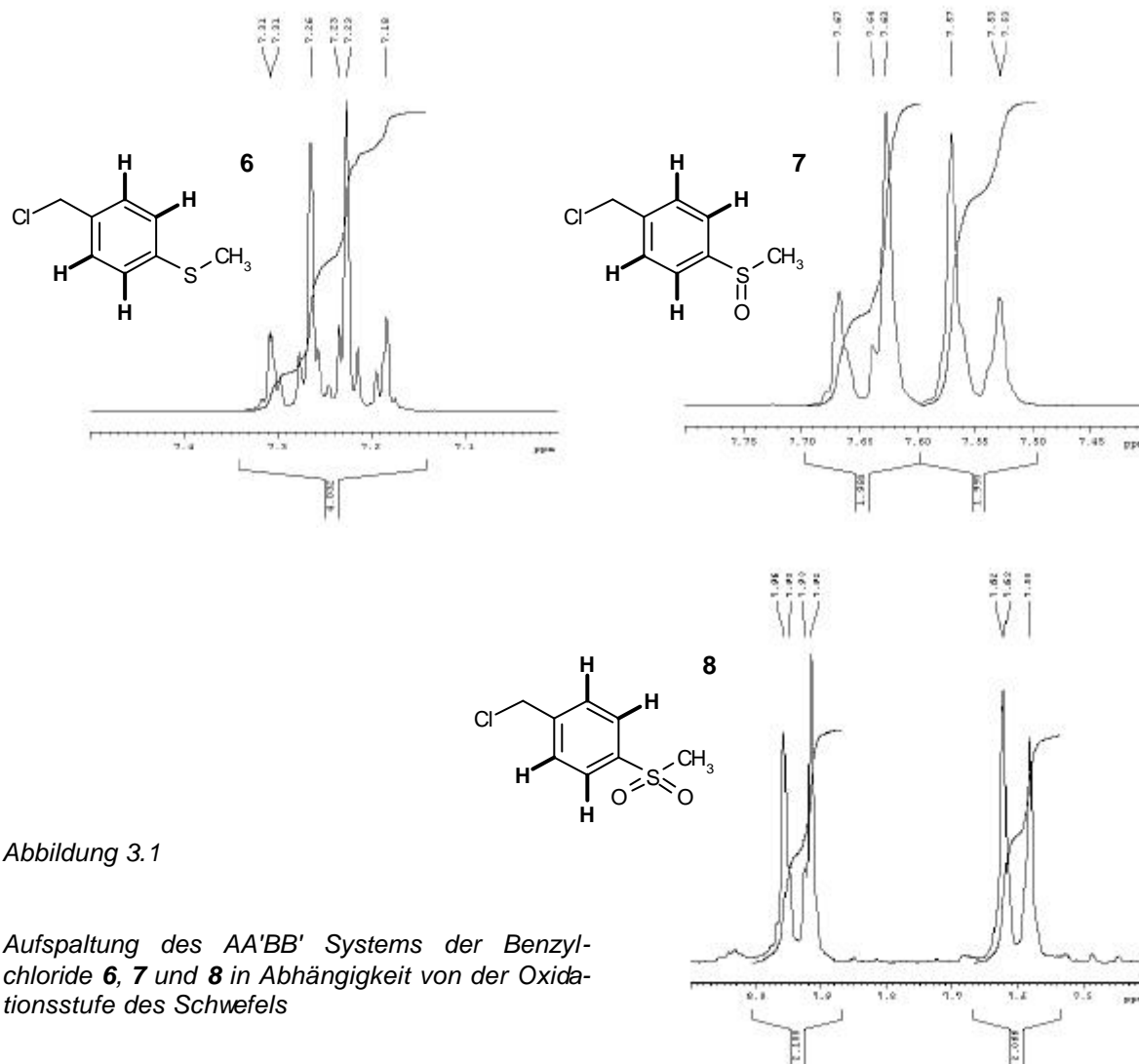
^aReagentien: (a) NaOC₂H₅/EtOH, Rückfluss; (b) HBr 48%, Rückfluss; (c) NH₄OH×HCl, Natriumacetat, H₂O/MeOH, Rückfluss; (d) *p*-Tos-Cl, Pyridin, 5°C dann RT; (e) NaOC₂H₅/EtOH, 5°C; (f) KSCN, HCl 10%, Rückfluss

Schema 3.2 Synthese der Leitverbindung ML 3163 und ihrer Analoga ML 3160 und ML 3162^a

^aReagentien: (a) SOCl₂, CH₂Cl₂, Rückfluss; (b) H₂O₂ 35%, Eisessig, 10°C dann RT; (c) *m*-Chlorperbenzoesäure, CHCl₃, Rückfluss; (d) **5a**, Na₂CO₃, EtOH/THF, Rückfluss

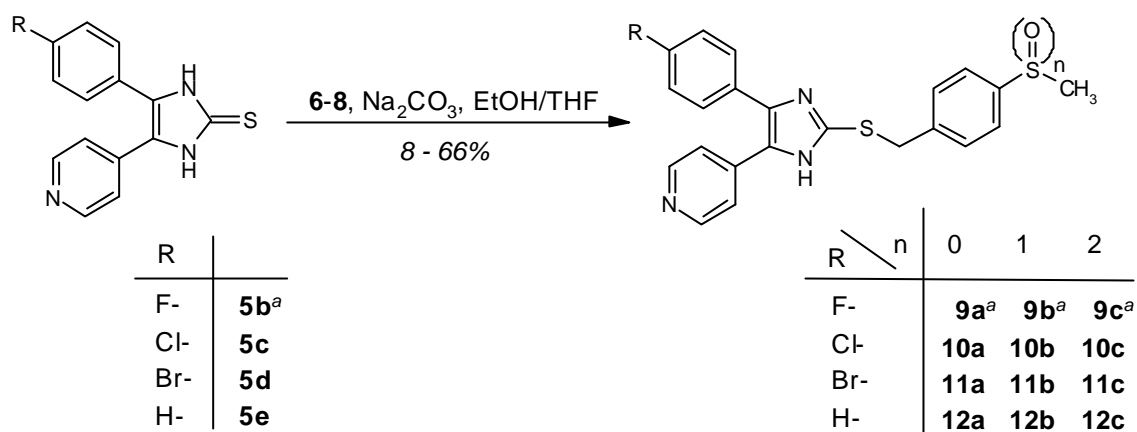
Da die Oxidationsstufe des terminalen Schwefels mitbestimmend für die biologische Aktivität dieser Verbindungsklasse ist (s. Kapitel 4.3), soll an dieser Stelle auf die analytische Unterscheidung der Thioether, Sulfoxide und Sulfone eingegangen werden. In den IR-Spektren der Benzylchloride lässt sich die Oxidationsstufe des terminalen Schwefels ablesen am Auftreten *einer* ($1/\lambda$ 1042 cm^{-1} , Sulfoxid **7**) bzw. *zweier* starker Banden ($1/\lambda$ 1146, 1287 cm^{-1} , Sulfon **8**), welche noch im IR-Spektrum des Thioethers **6** fehlen. Weiterhin entspricht der Oxidation des Schwefels sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Tieffeldshift für das Signal der Protonen (**6**: 2.46 ppm, **7**: 2.73 ppm, **8**: 3.07 ppm) bzw. des Kohlenstoffs (**6**: 15.6 ppm, **7**: 43.9 ppm, **8**: 44.4 ppm) der Methylgruppe. In Abhängigkeit von der Oxidationsstufe des Schwefels ändert sich außerdem das Aussehen des AA'BB'-Systems für die aromatischen Protonen (Abbildung 3.1).

Diese unterschiedlichen analytischen Charakteristika der Benzylchloride **6-8** finden sich auch in den entsprechenden Spektren der Substitutionsprodukte ML 3162, ML 3163 und ML 3160 wieder (Schema 3.2). Entsprechend der Oxidationsstufe des terminalen Schwefels treten etwa die Protonen der Methylgruppe bei 2.44 ppm (ML 3162), 2.71 ppm (ML 3163) und 3.19 ppm (ML 3160) in Resonanz. Demgegenüber stimmt die chemische Verschiebung der Methylen-Gruppe in den ^1H -NMR-Spektren von ML 3162 ($\delta = 4.38$ ppm), ML 3163 ($\delta = 4.48$ ppm) und ML 3160 ($\delta = 4.51$ ppm) infolge der unveränderten Oxidationsstufe des zum Imidazol-Ring proximalen Schwefels nahezu überein. Während etwa die ^{13}C -NMR-Spektren von **7** und **8** eine Unterscheidung zwischen Sulfoxid und Sulfon als schwierig erscheinen lassen, gelingt diese leicht aufgrund des unterschiedlichen chromatographischen Verhaltens der genannten Verbindungen: Die dünnschichtchromatographische Untersuchung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 8+2, Al_2O_3) weist das Sulfon **8** (R_f 0.73) ebenso wie den Thioether **6** (R_f 0.97) als gegenüber dem Sulfoxid **7** (R_f 0.50) deutlich unpolarer aus. Ein entsprechendes Retentionsverhalten bei dünnschichtchromatographischer Untersuchung (Ethylacetat, SiO_2) zeigen auch die Substitutionsprodukte ML 3162 (R_f 0.49), ML 3163 (R_f 0.18) und ML 3160 (R_f 0.47). In der RP-HPLC hingegen wird das Sulfon ML 3160 (RT 2.10 min) ebenso wie das Sulfoxid ML 3163 (RT 1.92 min) erkennbar früher eluiert als der Thioether ML 3162 (RT 3.97 min).



Die der Synthese des ML 3163 zugrundeliegende Strategie wurde für alle Alkylsulfanylimidazol-Derivate beibehalten. So gehen sämtliche in Kapitel 3.3 beschriebenen Alkylsulfanylimidazole auf das Imidazol-2-thion **5a** als Synthesevorstufe zurück. Auch ließ sich diese Reaktionssequenz ohne Schwierigkeiten anwenden auf die Darstellung des 5-Pyridin-3-yl-imidazol-2-thions **5b** sowie der analogen 4-(4-Halogenophenyl)-5-pyridin-4-yl-imidazol-2-thione **5c** und **5d** bzw. des 4-Phenyl-5-pyridin-4-yl-imidazol-2-thions **5e** ausgehend von geeigneten Edukten. Die Imidazol-2-thione **5b-e** wiederum dienten als Ausgangsstoffe in der Synthese der Testverbindungen **9a-c**, **10a-c**, **11a-c** und **12a-c** (Schema 3.3).

Schema 3.3 Synthese verschiedener, am Pyridin- bzw. 4-Fluorphenyl-Ring modifizierter Analoga des ML 3163



^a3-Pyridin statt 4-Pyridin

Auch der Syntheseweg zur Darstellung solcher Analoga des ML 3163, die einen Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings tragen (Kapitel 3.4), orientierte sich an der allgemeinen Strategie, die sich in der Synthese der Leitverbindung bewährt hatte. Allerdings erforderten diese Abkömmlinge des ML 3163 ein zur Neber-Umlagerung alternatives methodisches Vorgehen, um das entsprechend modifizierte Aminoketon zu erhalten. Desweiteren erwies sich das beschriebene Herstellungsverfahren des ML 3163 als Inspirations- und Reagentien-Quelle für weitere Heterozyklen-Synthesen. Beispielsweise eignete sich das aus der Kondensation von 4-Fluorphenylacetonitril und Isonicotinsäureethylester nach Hydrolyse und Decarboxylierung des Nitrils **1** hervorgegangene Keton **2a** auch in der Synthese der *N*-substituierten Imidazole⁸⁰ sowie verschiedener Pyrimidin-Analoga des ML 3163 (Kapitel 3.2) als überaus nützliche Vorstufe.

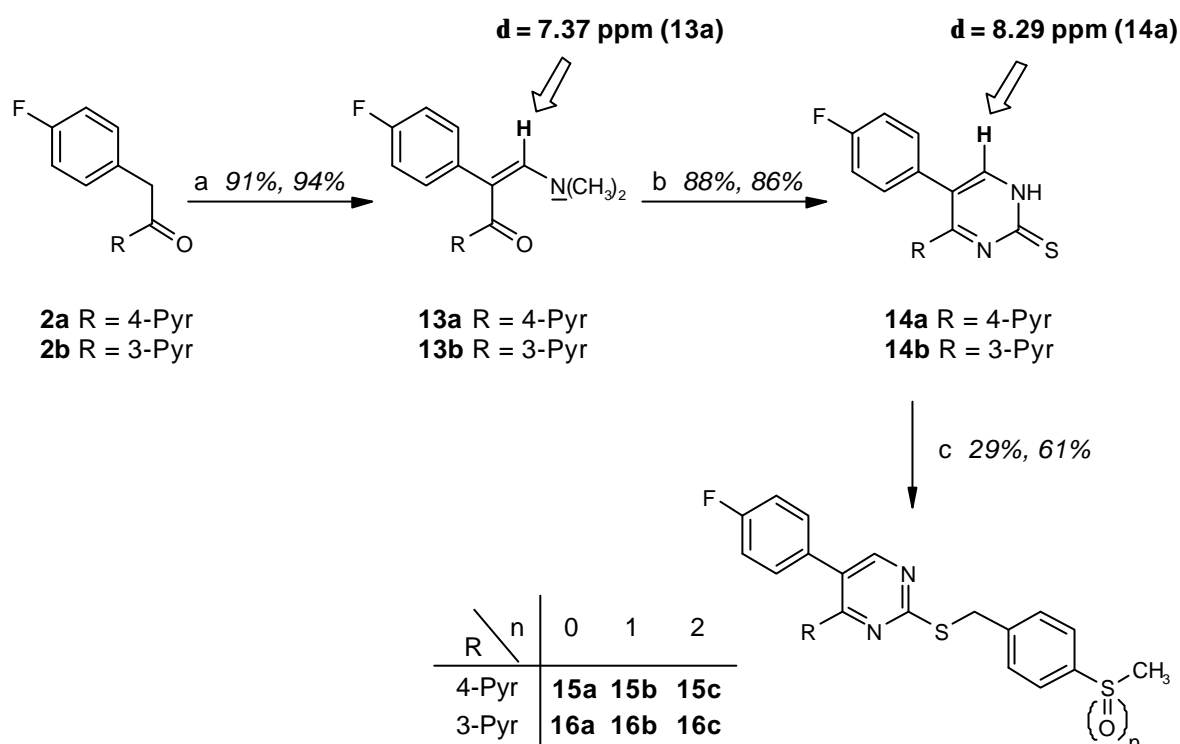
3.2 Ersatz des Imidazol-Rings durch sechsgliedrige Heterozyklen

3.2.1 Benzylsulfanylpyrimidin-Abkömmlinge

Analoga des ML 3163, in welchen der Imidazol-Ring formal durch einen Pyrimidin-Ring ersetzt ist, ließen sich ausgehend von Keton **2a** darstellen (Schema 3.4). Hierbei machten wir uns die allgemeine Methode von Brederick⁸¹⁻⁸⁴ zur Darstellung von Pyrimidinen aus einem C₃- sowie einem N-C-N-Synthon zunutze. Die Kondensation von Keton **2a** mit Dimethylformamid-dimethylacetal (DMF-DMA) lieferte in guter Ausbeute das korrespondierende Enaminon **13a** als geeigneten, 1,3-funktionalisierten C₃-Baustein.^{82,83,85,86} Die erhebliche C-H-Azidität der Methylengruppe in **2a** erlaubte es, diese Umsetzung unter Verzicht auf einen Katalysator⁸⁷ und im neutralen Reaktionsmedium durchzuführen. Das Gelingen der Kondensation wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestätigt durch das Verschwinden des CH₂-Signals bei $\delta = 4.27$ ppm und das Erscheinen eines breiten Singulets bei $\delta = 2.78$ ppm, welches auf die beiden Methylgruppen in **13a** zurückzuführen ist. Die Breite dieses Signals wird durch die eingeschränkte Rotation der C-N-Einfachbindung in **13a** infolge des konjugierten Aminovinyllketon-Systems erklärt. Dieses ausgedehnte konjugierte System gibt auch eine befriedigende Erklärung der rötlich-braunen Färbung von **13a** sowie seiner Analoga **13b-d**. Darüberhinaus zeigen die Enaminone **13a-c** aufgrund ihrer Polyfunktionalität eine hohe Reaktivität und sind selbst bei -4 °C nicht dauerhaft ohne Zersetzung aufzubewahren. Bei der nachfolgenden basenkatalysierten Ringschlußreaktion von Enaminon **13a** mit Thioharnstoff machte sich diese Reaktivität durch einen glatten Reaktionsablauf und eine 88%ige Ausbeute bemerkbar.⁸³ Nach saurer Aufarbeitung wurde das gewünschte Pyrimidin-2-thion **14a** als gelb-orange gefärbtes Pulver erhalten. Obwohl in dieser Reaktion lediglich ein zusätzliches Wasserstoffatom in das Molekül eingeführt wurde, welches an ein Heteroatom gebunden und im ¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃ nicht sichtbar ist, fällt die ¹H-NMR-spektroskopische Unterscheidung von **13a** und **14a** leicht, da im Spektrum von **14a** das breite Signal der beiden Methylgruppen aus **13a** verschwunden und infolge der Aromatisierung das Signal des Methin-Protons von $\delta = 7.37$ ppm in **13a** nach $\delta = 8.29$ ppm in **14a** tieffeldverschoben ist. Das Vorliegen von **14a** in der Thionform wird durch das Signal bei 179.7 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum (C=S) sowie durch die intensive Bande bei 1509 cm⁻¹ im IR-Spektrum (Thio-lactam) nahegelegt. Allerdings wurde nicht bestimmt, welche der beiden möglichen tautomeren Thionformen bevorzugt wird. Entsprechend der ML 3163-Synthese wurde **14a** durch Umsetzung mit den Benzylchloriden **6-8** unter basischen Bedingungen am exozyklischen

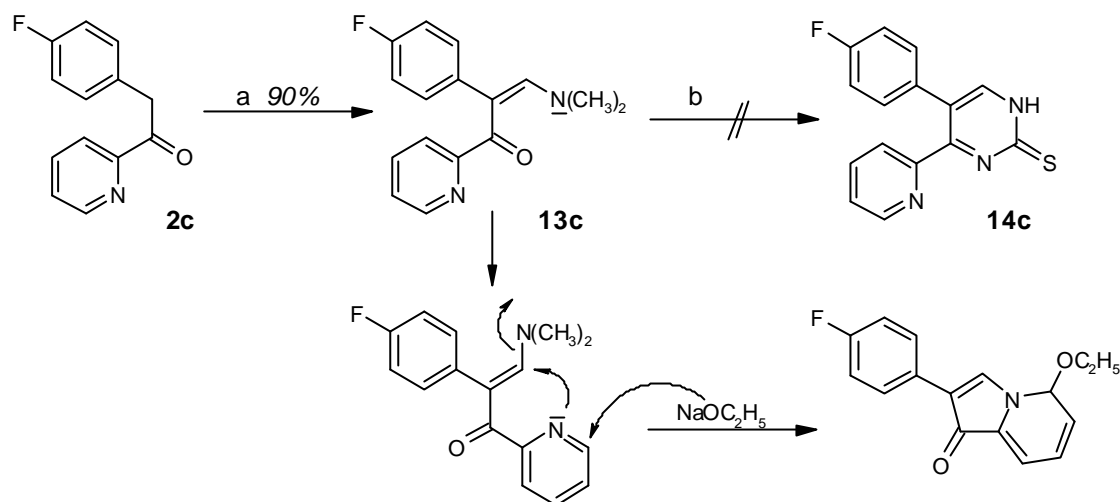
Schwefel alkyliert, wobei die intensive Färbung des Pyrimidinthions verloren ging. Dieser Syntheseweg führte zu den Testverbindungen **15a-c**. Ohne Schwierigkeiten ließ sich diese Pyrimidinsynthese übertragen auf die Darstellung des zu **14a** analogen 4-(Pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-thions **14b**, welches ausgehend von Nicotinsäureethylester hergestellt und zur Synthese der Testverbindungen **16a-c** herangezogen wurde.

Schema 3.4 Synthese verschiedener 2-Benzylsulfanylpurimidine^a



^aReagentien: (a) DMF-DMA, Toluol, Rückfluss; (b) Thioharnstoff, NaOC₂H₅/EtOH, Rückfluss; (c) BzCl **6-8**, Na₂CO₃, EtOH/THF, Rückfluss

Das isomere 4-(Pyridin-2-yl)-pyrimidin-2-thion **14c** konnte auf diesem Wege hingegen nicht erhalten werden, da die Umsetzung von Enaminon **13c** in ethanolischer Natriummethanolat-Lösung zum sofortigen Abbau von **13c** unter Farbvertiefung des Reaktionsansatzes nach Rot-Braun führte. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Reaktionsverhaltens von **13c** in deuterio-methanolischer Lösung nach Zusatz von wenig elementarem Natrium wies durch das Verschwinden der entsprechenden Signale darauf hin, dass an dieser Zersetzungsreaktion sowohl die Dimethylaminogruppe als auch der Pyridin-Ring beteiligt sind (Schema 3.5). Im Gegensatz zu **13a** und **13b** scheint **13c** aufgrund der räumlichen Nähe dieser beiden Partialstrukturen einer basisch katalysierten Öffnung des Pyridin-Rings im Sinne einer Zincke-König-Spaltung zu unterliegen.

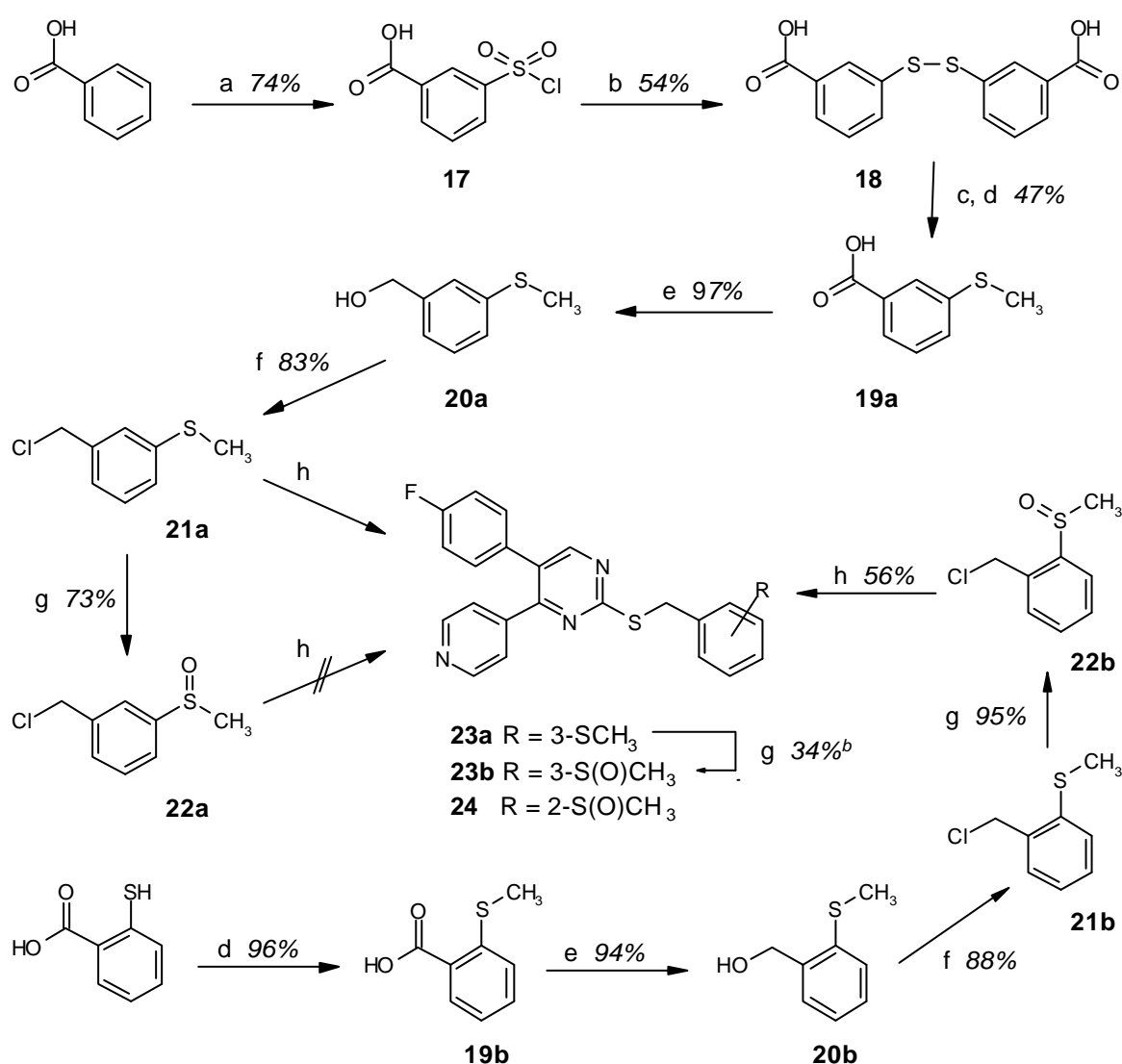
Schema 3.5 Synthese von Enaminon **13c** und Vorschlag zum basisch katalysierten Abbau^a


^aReagentien: (a) DMF-DMA, Toluol, Rückfluss; (b) Thioharnstoff, $\text{NaOC}_2\text{H}_5/\text{EtOH}$, Rückfluss

Die Darstellung derjenigen Isomere des Benzylsulfanylpyrimidins **15b**, in denen sich die Methansulfinyl-Gruppe in Position 3 bzw. 2 des Benzylsubstituenten befindet, setzte die Verfügbarkeit der entsprechenden Benzylchloride **22a** und **22b** für die nukleophile Substitution durch Pyrimidin-2-thion **14a** voraus (Schema 3.6). Eingang der Synthese des 3-Methansulfinyl-Derivates **22a** wurde die 3-Methylsulfanyl-benzoesäure **19a** nach der Methode von Brand, Gabel und Rosenkranz⁸⁸ erhalten durch Chlorsulfonierung von Benzoesäure, zweistufige Reduktion des entstandenen Sulfochlorids **17a** zum Thiophenol und nachfolgende *in-situ* Methylierung zum Thioether **19a**. Reduktion der Benzoesäure **19a** zum Benzylalkohol **20a** und anschließende Chlorierung ergaben den Thioether **21a**. Durch Behandlung von **21a** mit einem Äquivalent H_2O_2 gelang die gezielte Oxidation zum Sulfoxid **22a**. Allerdings führte die abschließende Benzilylierung von Pyrimidin-2-thion **14a** mit Sulfoxid **22a** unter Standardbedingungen (Na -Acetat oder Na_2CO_3 , EtOH/THF) stets zu einem Gemisch mehrerer Produkte, welches sich chromatographisch nicht trennen ließ. Besserer Erfolg war dem Vorgehen in umgekehrter Reihenfolge von S_N -Reaktion und *S*-Oxidation beschieden: Im Anschluß an die glatt verlaufende nukleophile Substitution von Thioether **21a** mit Pyrimidin-2-thion **14a** ließ sich Benzylsulfanylpyrimidin **23a** durch selektive Oxidation des terminalen Schwefels *in-situ* in die Testverbindung **23b** überführen, deren Identität anhand der in Kapitel 3.1 geschilderten IR- und NMR-spektroskopischen Merkmale gesichert wurde. Das Auftreten einer starken IR-Bande bei 1043 cm^{-1} ebenso wie die charakteristischen chemischen Verschiebungen der Methylgruppen-Signale ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.68\text{ ppm}$, $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 43.8\text{ ppm}$) erlauben die Abgrenzung von Sulfoxid **23b** gegenüber dem aufgrund einer überschüssigen Oxidation

eventuell zu erwartenden Sulfon. Weiterhin zeigt die Lage der NMR-Signale der Methylengruppe von **23b** an ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.53$ ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 35.0$ ppm), dass die Oxidationsstufe des proximalen Schwefels bei Behandlung von Benzylsulfanylpyrimidin **23a** mit einem Äquivalent H_2O_2 unverändert bleibt. Das IR-Spektrum von **23b** untermauert diesen Befund durch das Erscheinen einer intensiven Bande bei 1396 cm^{-1} , welche im IR-Spektrum von Pyrimidin-2-thion **14a** abwesend ist und der Isothioharnstoff-Partialstruktur in **23b** zugeschrieben werden kann.

Schema 3.6 Synthese verschiedener 2-Benzylsulfanylpyrimidine mit regioisomer substituiertem Benzylrest^a



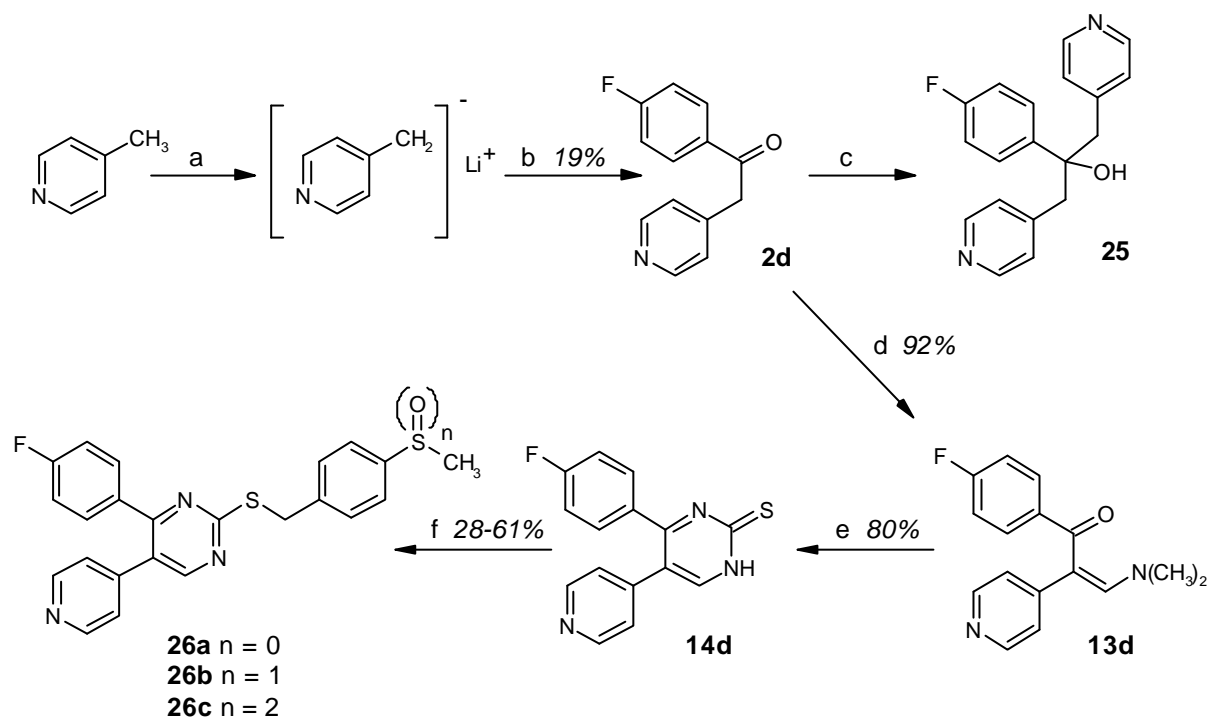
^aReagentien: (a) SO_3HCl , RT dann 120°C ; (b) Zn° , konz. HCl/EtOH , 5°C dann RT; (c) $\text{Na}_2\text{S} \times \text{H}_2\text{O}$, NaOH 10%, 70°C ; (d) $\text{SO}_2(\text{OCH}_3)_2$, NaOH 10%, RT dann Rückfluss; (e) LiAlH_4 , THF , 0°C dann RT; (f) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , Rückfluss; (g) 1 Aeq. H_2O_2 35%, Eisessig, 10°C dann RT; (h) **14a**, Na_2CO_3 , EtOH/THF , Rückfluss; ^bAusbeute über zwei Stufen

Diese bemerkenswerte Chemoselektivität der *S*-Oxidation von **23a** zu **23b** kann zurückgeführt werden auf die bessere Zugänglichkeit des terminalen Schwefels bzw. die sterische Abschirmung der Sulfanylpyrimidin-Struktur durch die Aryl-/Heteroaryl-Substituenten in **23a**. Auf einem zur Synthese von **22a** analogen Weg war das stellungsisomere 2-Methansulfinylbenzylchlorid **22b** ausgehend von Thiosalicylsäure über eine Reduktions-/Methylierungs-/Oxidations-Strategie ohne Schwierigkeiten zugänglich.⁸⁹ Ebenso unproblematisch wie in der Synthese von Benzylsulfanylpyrimidin **15b** aus Benzylchlorid **7** konnte Pyrimidin-2-thion **14a** zur Darstellung von Testverbindung **24** durch nukleophile Substitution von Sulfoxid **22b** herangezogen werden, während dieselbe Reaktion von **14a** mit dem Stellungsisomer **22a** wie geschildert kein befriedigendes Ergebnis geliefert hatte. Die Anwendung der „inversen“ Vorgehensweise, welche bei der Darstellung von Benzylsulfanylpyrimidin **23b** schließlich zum Ziel geführt hatte, blieb daher auf diesen letztgenannten Fall beschränkt. Nach erfolgter Kupplungsreaktion von **22b** mit **14a** tritt im ¹H-NMR-Spektrum von Benzylsulfanylpyrimidin **24** infolge des raumerfüllenden *ortho*-Substituenten eine geminale Kopplung der beiden Methylen-Protonen auf (CDCl₃, H¹: δ = 4.57 ppm, ²J = 13.8 Hz, H²: δ = 4.68 ppm, ²J = 13.8 Hz), welche sich für die *para*- bzw. *meta*-substituierten Regioisomere **15b** und **23b** nicht beobachten lässt.

Aus der formalen Aufweitung des Imidazols in ML 3163 zum Pyrimidin ergibt sich, dass aufgrund des zusätzlichen Ringatoms zwei regioisomere Anordnungen des 4-Fluorphenyl- und Pyridin-4-yl-Substituenten am zentralen Heterozyklus möglich werden. Um den Einfluss der Regioisomerie auf die biologische Wirkung untersuchen zu können, sollten neben den Benzylsulfanylpyrimidinen **15a-c** auch deren Regioisomere **26a-c** dargestellt werden (Schema 3.7). Die Anwendung der beschriebenen Pyrimidin-2-thion-Synthese zu diesem Zweck erforderte als Edukt das zu **2a** isomere Keton **2d**. Die Darstellung von **2d** gelang nach dem von Gallagher und Adams⁹⁰ entwickelten Tieftemperatur-Verfahren durch Deprotonierung von 4-Picolin mit *n*-Butyllithium^{91,92} und Addition des entstandenen Anions an ein geeignetes 4-Fluorbenzoesäure-Derivat. Bei Verwendung des Carbonsäureesters blieben die Ausbeuten an **2d** gering, da das zunächst entstandene Keton unter den Reaktionsbedingungen in großem Umfang mit einem zweiten Äquivalent des Picolin-Anions zum tertiären Alkohol **25** reagierte. **25** schied sich bei der wässrigen Aufarbeitung in erheblicher Menge als Niederschlag an der Phasengrenzfläche ab und wurde aufgrund der Signale der Hydroxygruppe, der zusätzlichen Methylengruppe sowie des zweiten Pyridin-Rings ¹H-NMR-spektroskopisch identifiziert. Für die Synthese zu **2d** analoger Ketone wurde später eine Optimierung dieser Reaktion

hinsichtlich des verwendeten Carbonsäure-Derivates vorgenommen, welche die Entstehung des Nebenproduktes vermeidet und in Kapitel 3.4.2.2 beschrieben ist. Das Keton **2d** ließ sich entsprechend der für **2a-c** beschriebenen Synthese in das Enaminon **13d** und weiter in das Pyrimidin-2-thion **14d** überführen. Benzylierung von **14d** mittels der substituierten Benzylchloride **6-8** ergab die Testverbindungen **26a-c**.

Schema 3.7 Synthese der zu **15a-c** regioisomeren 2-Benzylsulfanylpirimidine^a



^aReagentien: (a) *n*-BuLi, THF; -80°C (b) 4-Fluorbenzoesäuremethylester; (c) 4-Picolylithium-Überschuß; (d) DMF-DMA, Toluol, Rückfluss; (e) Thioharnstoff, NaOC₂H₅/EtOH, Rückfluss; (f) BzCl **6-8**, Na₂CO₃, EtOH/THF, Rückfluss

Während der fünfgliedrige Imidazol-Ring des ML 3163 sowohl als Wasserstoffbrückendonator, als auch -akzeptor fungieren kann, fehlt allen bislang beschriebenen Pyrimidin-Analoga aufgrund des „Verschwindens“ der NH-Funktion diese Ambivalenz (Abbildung 3.2). Dieser Unterschied ließ es uns interessant erscheinen, durch formale Einführung einer Hydroxygruppe an Position 6 des Pyrimidin-Rings in **15b** ein Pyrimidinderivat mit zusätzlichem Wasserstoffbrückendonator/-akzeptor zur Hand zu haben. Zugang zu dem entsprechend substituierten Hydroxypyrimidin **30** erhofften wir über Thiouracil **29** zu erlangen (Schema 3.8). **29** wiederum sollte durch Kondensation des zu Enaminon **13a** analogen β -Ketoesters **28** mit Thioharnstoff gewonnen werden.

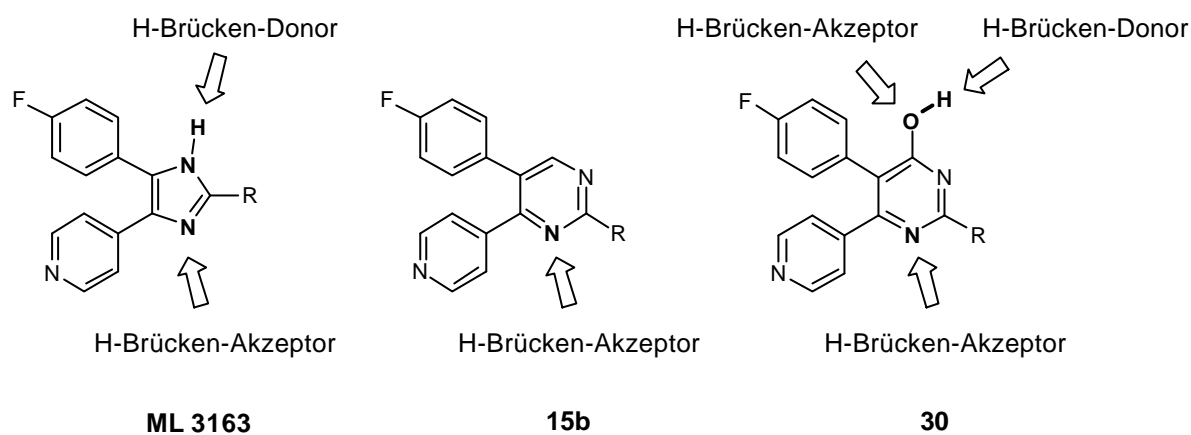
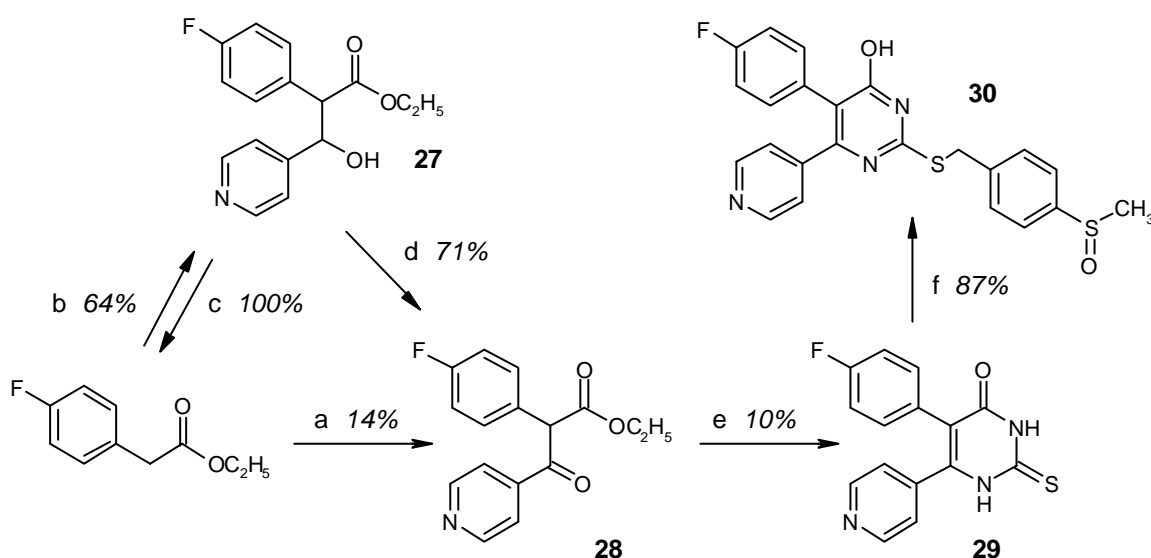


Abbildung 3.2 Unterschiedliches Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster bei Imidazolen, Pyrimidinen und Hydroxypyrimidinen (Codes gelten für $R = 4\text{MeS(O)PhCH}_2\text{S}$, im Falle von ML 3163 und **30** ist jeweils eines der beiden möglichen Tautomere dargestellt)

Dieses Vorhaben erwies sich als unerwartet schwierig, da sich **28** unter den Bedingungen der basenkatalysierten Kondensation mit Thioharnstoff in ethanolischer Lösung,^{93,94} wie sie noch bei der Synthese des entsprechenden Pyrimidinthions **14a** gute Dienste geleistet hatte, nicht zu **29** umsetzen ließ. Der Ringschluß zum Thiouracil gelang lediglich in der Schmelze und in 10%iger Ausbeute,⁹⁵ weshalb der als Edukt erforderliche β -Ketoester **28** in größerer Menge benötigt wurde. Seinerseits ließ sich aber **28** durch direkte Claisen-Kondensation von 4-Fluorphenylessigsäureester und Isonicotinsäureethylester ebenfalls nur mit mäßigem Erfolg herstellen: Unter Standardbedingungen ($\text{NaOC}_2\text{H}_5/\text{EtOH}$)⁹⁶ trat keinerlei Reaktion ein. Im Falle des Ethylesters der 4-Fluorphenylessigsäure führte der Austausch von Lösemittel und Base (Xylol/ NaNH_2)⁹⁷ zwar zum Erfolg, die Ausbeute dieser Umsetzung fiel mit 14% an β -Ketoester **28** jedoch bescheiden aus, nicht zuletzt aufgrund der Selbstkondensation des 4-Fluorphenylessigsäureesters unter den Reaktionsbedingungen. Keine Verbesserung brachte die Verwendung des sterisch anspruchsvolleren Isopropylesters. Ein vorzüglicher Weg zur Gewinnung von **28** wurde schließlich in der Aldol-Addition von 4-Fluorphenylessigsäureethylester an 4-Pyridincarboxaldehyd zum β -Hydroxyester **27** und nachfolgender Swern-Oxidation des Alkohols **27** zum Keton **28** gefunden.^{71,98} In dieser Sequenz wurde zunächst **27** infolge der kinetisch kontrollierten Reaktionsführung (-80°C)⁹⁸ als Gemisch von ca. 30% *threo*- und ca. 70% *erythro*-Isomer gewonnen. Diese Quantifizierung beruht auf dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Diastereomergemisches: Das Dublett desjenigen Methin-Protons in **27**, welches sich in β -Position zur Esterfunktion befindet, erscheint für *threo*- und *erythro*-Isomer bei unterschiedlicher chemischer Verschiebung (*threo*: $\delta = 5.12$ ppm; *erythro*: $\delta = 5.30$ ppm). Eine eindeutige Zuordnung der Signale zum jeweiligen Isomer

ist aufgrund der charakteristischen ^3J -Kopplungskonstanten möglich (*threo*: $^3\text{J} = 9.2$ Hz; *erythro*: $^3\text{J} = 6.1$ Hz). Beim Versuch, das ölige Diastereomergemisch destillativ zu trennen, kam es zu einer vollständigen, retro-aldol-artigen Spaltung von **27** in die Edukte. Durch Kristallisation mit Diethylether gelang die Isolierung von **27** als weißer Feststoff vom Schmelzpunkt 94°C , welcher zu 90% das *erythro*-Isomer enthält. Die Oxidation⁹⁸ dieses Stereoisomergemisches ergab **28** als Tautomerengemisch von Keto- und Enol-Form im Verhältnis 7:3. Dieses Mengenverhältnis wurde ermittelt über die Signale der jeweiligen Pyridin-Protonen im ^1H -NMR-Spektrum. Im GC/MS zeigt **28** einen einheitlichen Peak. Allerdings wird die gaschromatographische Untersuchung von **28** dadurch erschwert, dass der Ethoxycarbonyl-Rest bereits im Injektorblock – in Abhängigkeit von der Temperatur – in unterschiedlichem Ausmaß abgespalten wird.

Schema 3.8 Synthese des Hydroxypyrimidins **30**^a



^aReagentien: (a) Isonicotinsäureethylester, NaNH_2 , Xylol, Rückfluss; (b) 4-Pyridincarboxaldehyd; LDA, THF, -80°C ; (c) 0.15 mbar/ 52 - 110°C (d) Oxalylchlorid/DMSO, Triethylamin, -60°C ; (e) Thioharnstoff, Schmelze; (f) **7**, Na_2CO_3 , EtOH/THF, Rückfluss

An die Umsetzung des Tautomerengemisches **28** mit Thioharnstoff unter den geschilderten drastischen Bedingungen schloß sich die selektive Benzylierung des Thiouracils **29** am exo-zyklischen Schwefel zur Testverbindung **30** an. Dass hier bei Verwendung äquimolarer Mengen an Benzylchlorid **7** und Thiouracil **29** aufgrund der höheren Nukleophilie des Schwefels Alkylierung weder am Sauerstoff noch an einem der Pyrimidin-Stickstoffe auftritt, lässt sich dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **30** entnehmen: Während für die benzyliche Methylengruppe die gemessene chemische Verschiebung des Kohlenstoffs ($\delta = 35.1$ ppm) gut dem berechneten Wert entspricht ($\delta = 40$ ppm), würde Substitution am Stickstoff bzw. Sauerstoff eine

deutliche Tieffeldverschiebung ($\delta = 57$ bzw. 78 ppm) erwarten lassen. Die ^{13}C -NMR- und ebenso die IR-spektroskopischen Daten legen für **30** weiterhin das Vorliegen der Pyrimidinol-Form nahe (C-OH: $\delta = 169.7$ ppm, keine starke IR-Bande oberhalb 1600 cm^{-1}), während für Thiouracil **29** die Lactam/Thiolactam-Form bevorzugt ist (C=O: $\delta = 175.0$ ppm, starke IR-Bande bei 1678.5 cm^{-1}).

3.2.2 Versuche zur Darstellung substituierter Benzylsulfanylpurazine

Als weitere Sechsring-Analoga des ML 3163 sollten die zu den vorstehend beschriebenen Pyrimidinen strukturisomeren Purazine synthetisiert werden. Da sich die Ketone **2a** und **2d** als wohlfeile Edukte in der Synthese der Pyrimidine bewährt hatten, wählten wir eine Synthesestrategie, in welcher die angestrebten Purazine ausgehend von **2a** und **2d** aufgebaut werden sollten (Abbildung 3.3). Der Schlüsselschritt dieser Sequenz ist in der Synthese eines 5,6-disubstituierten Purazins aus einem C₂- und einem N-C-C-N-Synthon zu sehen. Die erfolgreiche Durchführung einer solchen Reaktion gelang Jones⁹⁹ in der Synthese symmetrisch 5,6-diarylierter und dialkylierter Purazine. In unserem Fall versprach dieses Vorgehen den zusätzlichen Vorteil, dass die beiden regioisomeren Purazine in einem einzigen Reaktionsschritt erhalten würden. Derartige Purazine sollten schließlich die Synthese der Zielverbindungen über Chlorierung¹⁰⁰ und nachfolgende nukleophile Substitution der resultierenden Chlorpurazine erlauben.

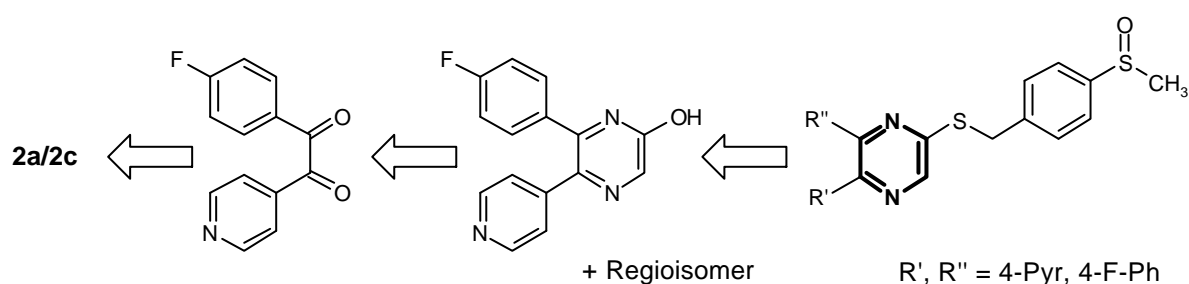
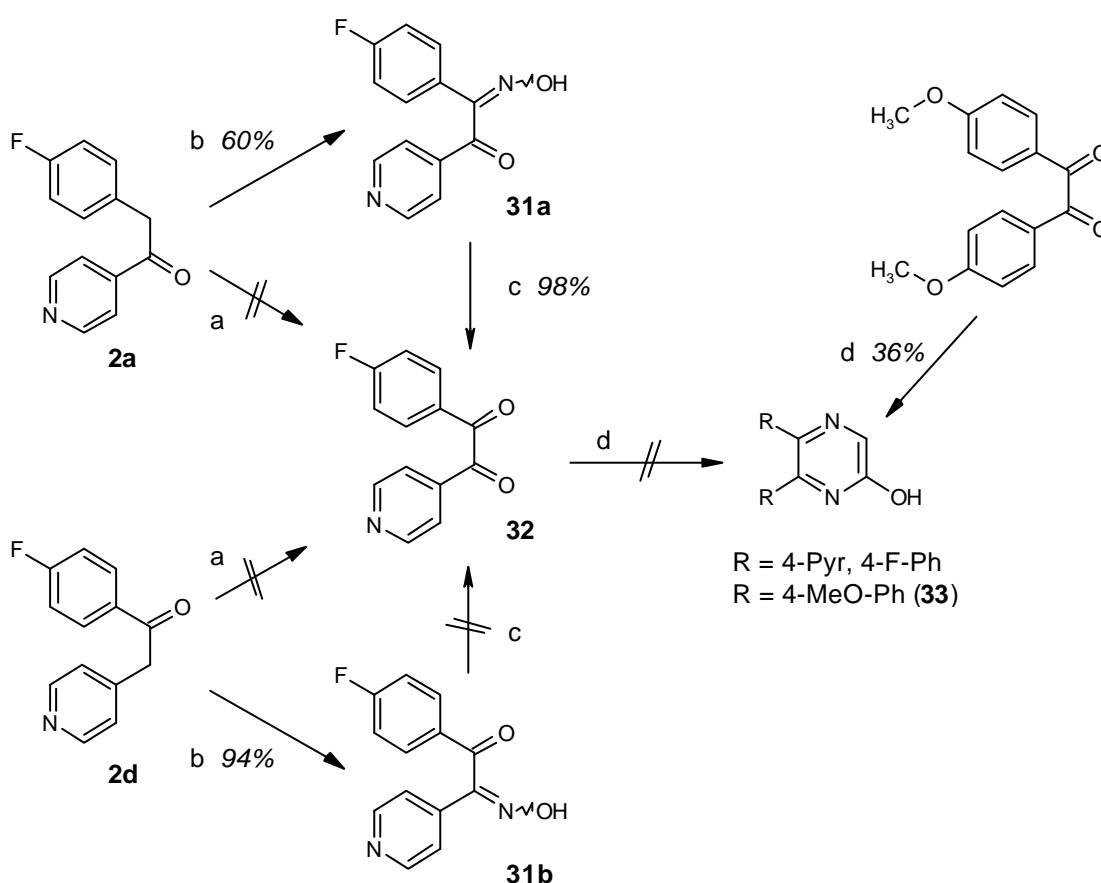


Abbildung 3.3 Retrosynthese der Benzylsulfanylpurazine

Der Versuch, das Diketon **32** durch direkte Oxidation der Ketone **2a** bzw. **2d** in α -Position herzustellen, scheiterte an der geringen Stabilität von Edukt und Produkt (Schema 3.9). So erbrachte etwa die Behandlung von Keton **2d** mit SeO_2 ^{101,102} neben nicht umgesetztem Edukt lediglich 2.4% an Diketon **32** (GC), hauptsächlich aber verschiedene Abbauprodukte. Durch Nitrosierung ließen sich beide Ketone in die wesentlich stabileren α -Oximinoketone **31a** und

31b überführen.^{103,104} Die Hydrolyse von **31a** und **31b** zum zugrundeliegenden Diketon **32** zeigte eine bemerkenswerte Abhängigkeit von der vorliegenden Regioisomerie: Während beim Versuch der Umoximierung¹⁰⁵ von **31b** mittels wässrig-saurer Formaldehyd-Lösung keine Reaktion beobachtet wurde bzw. lediglich Zersetzung auftrat, glückte diese Reaktion mit **31a** unter denselben Bedingungen^{106,107} ohne Schwierigkeiten. Es lässt sich vermuten, dass die Reaktivität der Methylengruppe in Keton **2d** geprägt wird durch die Nachbarschaft des elektronenarmen Pyridin-Rings. Einerseits führt diese im Vergleich zu **2a** erhöhte Reaktivität zu einer höheren Ausbeute in der Nitrosierung, andererseits aber zu Destabilisierung und Zersetzung während des Versuchs der Umoximierung von α -Oximinoketon **31b**.

Schema 3.9 Versuche zur Darstellung verschiedener Pyrazinole^a



^aReagentien: (a) SeO_2 , Dioxan/ H_2O , RT dann Rückfluss; (b) NaNO_2 , Eisessig, RT; (c) aq. CH_2O , konz. HCl , 60°C ; (d) NaOH (fest), MeOH , Rückfluss

Das Gelingen der Hydrolyse von α -Oximinoketon **31a** zum Diketon **32** lässt sich analytisch an einer Vielzahl von Parametern ablesen: So ist beispielsweise im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (d_6 -DMSO) von **32** das breite Singulett der austauschbaren OH-Gruppe von **31b** verschwunden. Charakteristisch für das Diketon **32** sind die Signale bei $\delta = 190.9$ bzw. 192.8 ppm im

^{13}C -NMR-Spektrum sowie die intensiven IR-Banden bei 1681 und 1665 cm^{-1} , welche auf die beiden Carbonyl-Kohlenstoffatome bzw. die $\text{C}=\text{O}$ Valenzschwingung zurückgehen. Indiz für die erfolgreiche Hydrolyse ist hierbei insbesondere die Tieffeldverschiebung des Signals des vormaligen Oximino-Kohlenstoffs, welches im ^{13}C -NMR-Spektrum von **31a** noch bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 153.6\text{ ppm}$ erscheint. Auch verkürzt sich in der gaschromatographischen Analyse die Retentionszeit von **32** im Vergleich zu **31a** von 10.58 min auf 8.33 min . Der Basispeak im Massenspektrum von **32** wird hervorgerufen durch das 4-Fluorbenzoyl-Fragment, darüber hinaus tritt Decarboxylierung auf (Abbildung 3.4). Letztere führt zu einem Fragment mit m/z 201, welches ausgehend vom Molekularpeak (m/z 229) ausschließlich aus Diketon **32** hervorgegangen sein kann.

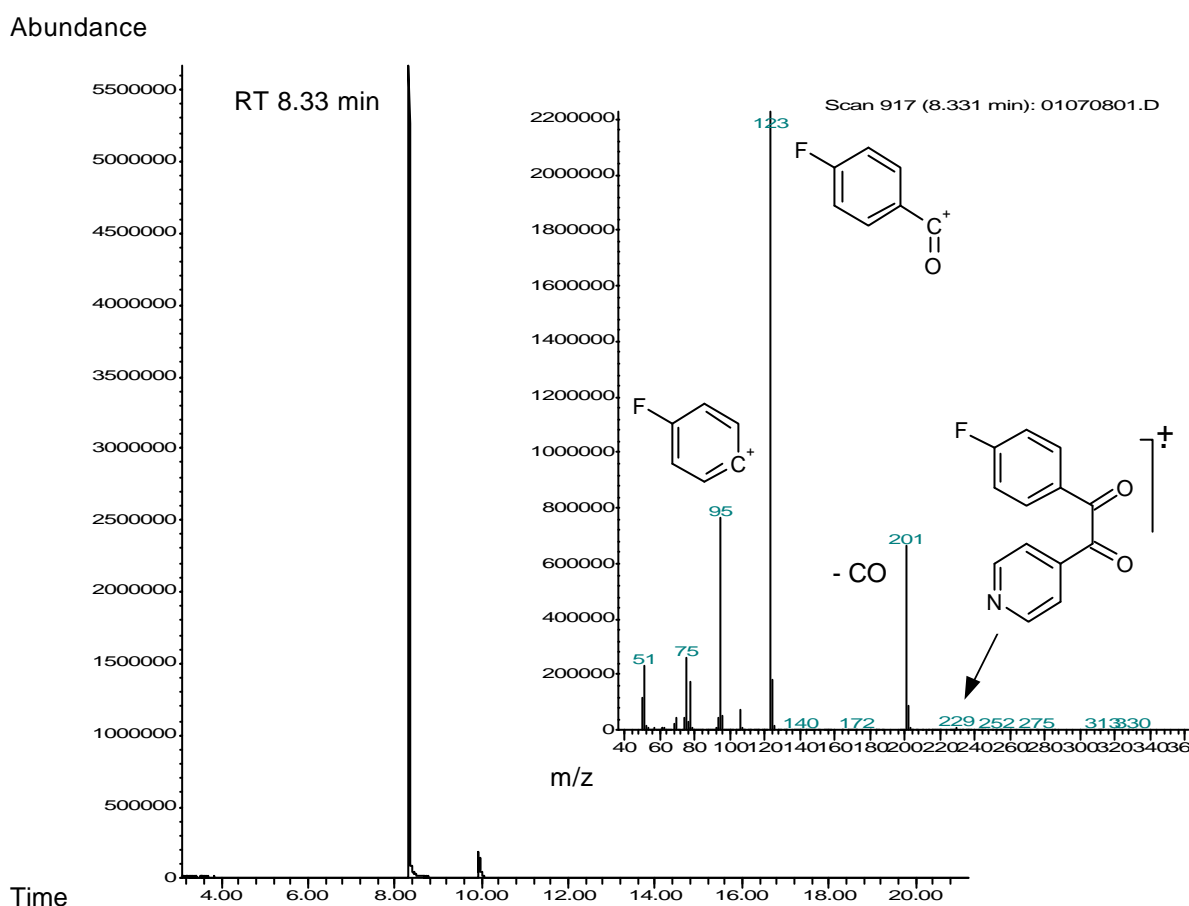


Abbildung 3.4 Gaschromatogramm und Massenspektrum von Diketon **32** (RT = Retentionszeit)

Durch basenkatalysierte Ringschlußreaktion des zu **32** analogen Benzils mit Glycinamid erhielt Jones⁹⁹ das entsprechende 5,6-Diphenylpyrazin-2-ol in 97%iger Ausbeute. Im Rahmen eines Modellexperimentes gelang es uns, dieses Verfahren ausgehend vom symmetrischen Anisil¹⁰⁸ auf die Synthese von 5,6-Bis-(4-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ol (**33**) zu übertragen

(Schema 3.9). Hingegen scheiterten alle Versuche, diese Methode auch zur Darstellung der entsprechenden Pyridin-4-yl-pyrazinole aus dem asymmetrischen Diketon **32** zu nützen. Keines der beiden erwarteten Regioisomere konnte unter verschiedenen Bedingungen isoliert werden. Aufgrund der zwischenzeitlich ermittelten geringen biologischen Aktivität der Pyrimidin-Derivate wurden die Versuche zur Herstellung der Pyrazine als weiterer Sechsring-Analoga des ML 3163 an dieser Stelle aufgegeben.

3.3 Variation des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings

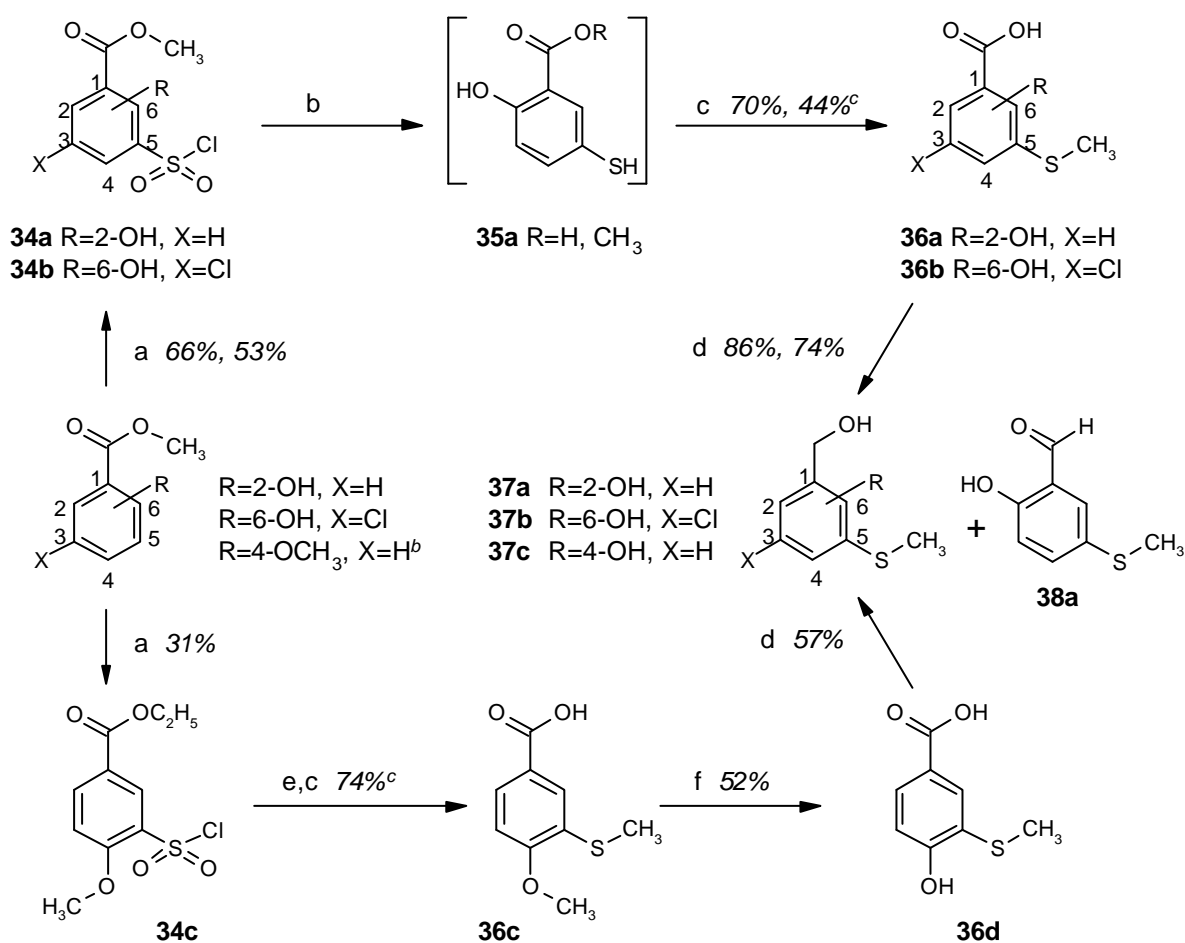
3.3.1 Synthesevorstufen zur Einführung verschiedener Substituenten

Um ausgehend von der Leitverbindung ML 3163 den Substituenten in Position 2 des Imidazol-Grundkörpers zu variieren, wurde in der überwiegenden Zahl der Fälle zurückgegriffen auf die nukleophile Substitution geeigneter Reaktionspartner durch Imidazol-2-thion **5a** (vgl. Kapitel 3.1). Während die hierzu notwendigen „einfachen“ Alkyl- bzw. Arylalkylhalogenide kommerziell erhältlich waren, erforderten diejenigen Reagentien eine eigenständige Synthese, welche einen Schwefelsubstituenten mit einer phenolischen Funktionalität in demselben Molekül vereinen. Zur Darstellung des für derartige Substituenten repräsentativen Benzylalkohol-Derivates **37a** wurde eine Synthesesequenz entworfen, in welcher die phenolische Hydroxygruppe in der als Edukt verwendeten Salicylsäure bereits vorliegt, während der Schwefelsubstituent – in Anlehnung an das in Kapitel 3.2.1 beschriebene Verfahren – durch Chlorsulfonierung eingeführt wird (Schema 3.10).^{109,110}

In ersten Versuchen erwies sich die Durchführung dieser Reaktion in reiner Chlorsulfonsäure als unzulänglich, da bei der wässrigen Aufarbeitung umfassende Hydrolyse der entstandenen 5-Chlorsulfonyl-2-hydroxy-benzoessäure zur entsprechenden Sulfonsäure eintrat. Darüberhinaus wurde unter diesen drastischen Bedingungen z. T. auch das zweifach chlorsulfonierte Produkt erhalten. Um einen schonenderen Ablauf der Reaktion zu ermöglichen, wurden unabhängig voneinander die phenolische Gruppierung und die Carbonsäurefunktion der Salicylsäure durch Veretherung bzw. Veresterung geschützt. Aufgrund der hiernach höheren Lipophilie der Edukte konnte die Chlorsulfonierung in einem geeigneten aprotischen Lösemittel (CCl₄) durchgeführt werden.¹¹¹ Die Reaktivität des Phenoleters war für eine elektrophile Substitution bei Raumtemperatur nicht ausreichend, hingegen führte die Chlorsulfonierung des Salicylsäuremethylesters nunmehr zum gewünschten Sulfochlorid **34a**. Für die anschließende Reduktion von **34a** erwies sich das Triphenylphosphin/I₂-System, welches die Gruppe um Oae¹¹²⁻¹¹⁴ zur Reduktion verschiedener Sulfonsäurederivate entwickelt hat, als bestens geeignet. Unter Zusatz einer katalytischen Menge an I₂ fungierte hierbei das im Überschuß eingesetzte Triphenylphosphin als Reduktionsmittel, welches im Reaktionsverlauf zum Triphenylphosphinoxid oxidiert wurde. Im Unterschied zur in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Reduktion aromatischer Sulfochloride mit Zn⁰/HCl wurde durch dieses Vorgehen die vollständige Reduktion des Sulfochlorids **34a** bis zur Stufe des Thiophenols **35a** erreicht, ohne

dass das intermediäre Disulfid isoliert werden mußte. Im Hinblick auf die Oxidationsneigung des Thiophenols wurde unter Routinebedingungen nicht auf dieser Stufe aufgearbeitet, sondern **35a** *in-situ* zum besser handhabbaren Thioether **36a** methyliert. In einem Versuchsansatz zeigte die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des Thiophenols **35a**, dass bereits unter den Bedingungen der Reduktion mit Triphenylphosphin/ I_2 teilweise Verseifung des Salicylsäureesters auftritt. Um Produktgemische zu vermeiden, wurde die Verseifung des Esters während der Methylierungsreaktion in natronalkalischer Lösung vervollständigt. Ebenso wie ihr Ester ließ sich auch die freie Salicylsäure **36a** erfolgreich der nachfolgenden LiAlH_4 -Reduktion zum Benzylalkohol **37a** unterwerfen.^{115,116} Die destillative Reinigung des Benzylalkohols war aufgrund der Zersetzung von **37a** unter thermischer Belastung nicht möglich. Es gelang jedoch, den als hauptsächliches Nebenprodukt anfallenden Salicylaldehyd **38a** bei niedriger Temperatur im Kugelrohr abzutrennen.

Schema 3.10 Synthese verschiedener Benzylalkohole mit phenolischer Funktionalität^a



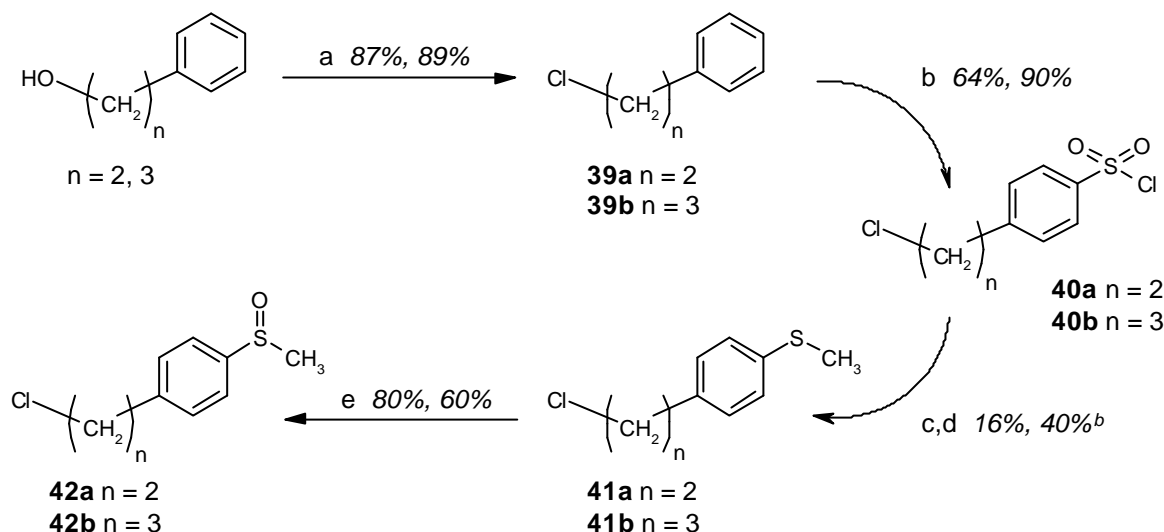
^aReagentien: (a) SO_3HCl , CCl_4 , -5°C dann 50°C ; (b) PPh_3 , I_2 , Toluol, RT dann Rückfluss; (c) $\text{SO}_2(\text{OCH}_3)_2$, NaOH 10%, RT dann Rückfluss; (d) LiAlH_4 , THF, 5°C dann 60°C ; (e) PPh_3 , Toluol, RT; (f) Eisessig/ HBr 48%, Rückfluss; ^bEthyl- statt Methyl-er; ^cAusbeute über zwei Stufen

Ausgehend von 5-Chlor-2-hydroxy-benzoesäure war die gesamte Synthesesequenz problemlos übertragbar auf die Darstellung des 5-Chlor-Analogons **37b**.¹¹⁰ Die Synthese des 4-Hydroxybenzylalkohols **37c** hingegen machte es erforderlich, die phenolische Hydroxygruppe zu methylieren, da die Chlorsulfonierung des freien 4-Hydroxybenzoesäureesters kein einheitliches Produkt ergab. Nach Chlorsulfonierung von 4-Methoxybenzoesäure führte die Reduktion des Sulfochlorids **34c** unter den oben beschriebenen Bedingungen jedoch nicht nur zur Verseifung des Benzoesäureesters, sondern auch zu einer teilweisen Spaltung des Phenoleters. Zur Vermeidung von Produktgemischen und im Sinne einer übersichtlicheren Reaktionsführung sahen wir in der Folge vom Katalysatorzusatz ab, da die Behandlung von **34c** mit Triphenylphosphin allein zwar in der Verseifung des Esters, nicht aber der Spaltung des Phenoleters resultierte. Auf den Zusatz von Iod konnte ohne Schaden verzichtet werden, da es sich erwies, dass bereits die Reduktionskraft des Triphenylphosphins für die Reduktion des Sulfochlorids **34c** zum korrespondierenden Thiophenol ausreichte. Die gezielte Entfernung der Schutzgruppe im Anschluß an den Reduktions-/Alkylierungsschritt gelang durch selektive HBr-Spaltung von **36c**, da der Thiophenoether unter diesen Bedingungen erwartungsgemäß eine höhere Stabilität aufweist als der Phenoether.¹¹⁷ Reduktion des Benzoesäure-Derivates **36d** mit LiAlH_4 ergab den Benzylalkohol **37c**.

Eine ähnliche Synthesestrategie wurde verfolgt, um die Chloralkylbenzole **42a** und **42b** darzustellen (Schema 3.11). **42a** und **42b** dienen der Synthese derjenigen zu ML 3163 homologen Arylalkylsulfanylimidazole **43a** und **43b**, in denen der Spacer zwischen exozyklischem Schwefel und 4-Methansulfinylbenzol um eine bzw. zwei Methylengruppen verlängert ist (s. Tabelle 3.1). Chlorierung geeigneter Benzylalkohole führte zu den korrespondierenden Chloralkylbenzolen **39a** und **39b**. An die Chlorsulfonierung des jeweiligen Chloralkylbenzols schloß sich die Reduktion von **40a** und **40b** zu den korrespondierenden Thiophenolen und nachfolgend Methylierung zu den Thioethern **41a** und **41b** an. Im Falle der aromatischen Sulfochloride **40a** und **40b** erwies sich freilich die LiAlH_4 -Reduktion der Sulfochloride als dem Triphenylphosphin/ I_2 -Verfahren überlegen.^{118,119} Die geringen Ausbeuten in diesem Reaktionsschritt, insbesondere in der Synthese von **41a**, sind als „Spätfolgen“ der Chlorsulfonierung aufzufassen: Unter den gewählten Bedingungen – Zugabe von Chloralkylbenzol **39a** bzw. **39b** zur Vorlage von Chlorsulfonsäure – entstand neben dem jeweils gewünschten 4-(2-Chloralkyl)-benzolsulfonylchlorid in erheblichem Umfang auch das 2-Isomere. Der nachfolgenden Reduktions-/Methylierungssequenz wurde jeweils das Gemisch beider Konstitutionsisomere unterworfen, da sich eine Reinheitsbestimmung (GC/MS) und destillative

Trennung des Isomergemisches günstiger auf der Stufe der Thioether **41a** und **41b** durchführen ließ. Oxidation der Thioether **41a** und **41b** zu den entsprechenden Sulfoxiden mittels H_2O_2 ergab die gewünschten Chloralkylbenzole **42a** und **42b**.

Schema 3.11 Synthese homologer Arylalkylchloride^a



^aReagentien: (a) SOCl_2 , RT; (b) SO_3HCl , -5°C dann RT; (c) LiAlH_4 , Diethylether, RT; (d) $\text{SO}_2(\text{OCH}_3)_2$, NaOH 10%, RT dann Rückfluss; (e) 1 Aeq. H_2O_2 35%, Eisessig, RT; ^bAusbeute über zwei Stufen

3.3.2 Kupplung verschiedener Substituenten mit Imidazol-2-thion 5a

In Abhängigkeit von der Natur der einzuführenden Substituenten gelang die Alkylierung von Imidazol-2-thion **5a** am exozyklischen Schwefel unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen. Die Alkylsulfanyl- und „einfachen“ Arylalkylsulfanylimidazole wurden am günstigsten durch basisch katalysierte nukleophile Substitution geeigneter (Aryl-)Alkylhalogenide hergestellt (s. Kapitel 3.1), gegebenenfalls auch unter Verzicht auf jeglichen Katalysator (Schema 3.12, Reaktionsbedingungen a). Unter Variation der Hilfsbase wurden auf diese Weise die Testverbindungen **43a** - **43i** erhalten (Tabelle 3.1). Nach erfolgter Kupplungsreaktion macht sich die räumliche Nähe des *ortho*-Substituenten in Benzylsulfanylimidazol **43k**, wie bereits im Falle des vergleichbaren Benzylsulfanylpyrimidins **24** beobachtet, im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD) durch das Auftreten einer geminalen Kopplung der Protonen der Methylengruppe bemerkbar. Im $\text{DMSO-}d_6$ -Spektrum von **43k** tritt diese Aufspaltung hingegen nicht in Erscheinung. Der Vergleich mit dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD) von Thioether **43j**, welches

keine derartige Aufspaltung aufweist, zeigt, dass erst die Oxidation des Thioethers zum Sulfoxid zu einer magnetischen Inäquivalenz der beiden Methylenprotonen führt.

Ebenso wie in Kapitel 3.2.1 für das analoge Benzylsulfanylpyrimidin **23b** beschrieben, scheidete die Synthese des Benzylsulfanylimidazols **43m** (Abbildung 3.5), welches den Methansulfinyl-Substituenten am Benzyl-Ring in *meta*-Stellung trägt, auf dem Wege der nukleophilen Substitution von Benzylchlorid **22a**. Wiederum erwies sich die Umkehrung der Reihenfolge von Substitutions- und Oxidationsreaktion als geeignete Maßnahme zur Lösung dieses Problems (Schema 3.12): Selektive Monooxidation des terminalen Schwefels in Thioether **43l** ergab das korrespondierende Sulfoxid **43m**, welches sich aufgrund seiner charakteristischen IR- und NMR-spektroskopischen Merkmale identifizieren ließ (vgl. Kapitel 3.1).

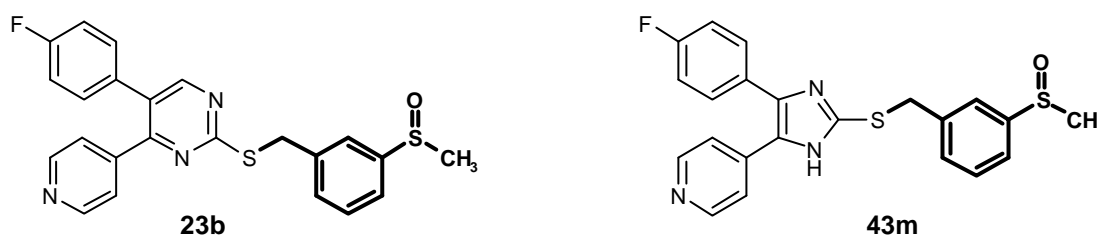
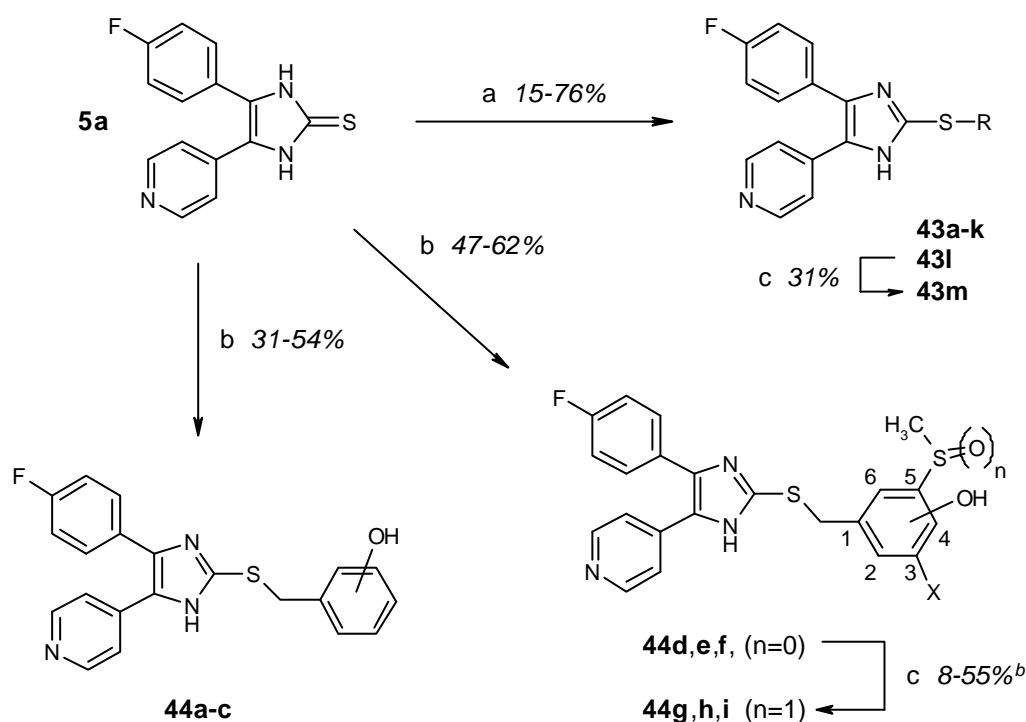


Abbildung 3.5 Pyrimidin- und Imidazol-Derivate mit 3-Methansulfinyl-Substituenten

Zur Einführung von Substituenten mit phenolischer Funktionalität wurde ein verändertes Protokoll etabliert, um der erhöhten Reaktivität der Chlormethyl- bzw. Hydroxymethylphenole Rechnung zu tragen. Um Nebenreaktionen infolge dieser erhöhten Reaktivität zu vermeiden, sollte das besondere Reaktionsverhalten etwa der Hydroxymethylphenole **37a-c** zur effizienten Durchführung der Kupplungsreaktion mit Imidazol-2-thion **5a** nutzbar gemacht werden. Aus der Chemie der Formaldehyd/Phenol-Harze ist bekannt, dass sich Hydroxymethylphenole bzw. ihre höhermolekularen Addukte durch Reaktion mit anorganischen Schwefel-Nucleophilen in wässrig-saurer Lösung an der Benzylposition modifizieren lassen.^{120,121} Es gelang nun, die Umsetzung von Benzylalkoholen mit anorganischen Reagentien zu übertragen auf die Einführung des organischen Schwefel-Nucleophils **5a** in der Benzylposition des 2-, 3- und 4-Hydroxymethylphenols sowie der substituierten Hydroxymethylphenole **37a-c** (Schema 3.12, Reaktionsbedingungen b). Unseres Wissens gelangte das geschilderte Verfahren hier erstmals zur Anwendung, um ein *organisches* Schwefel-Nucleophil an der Benzylposition eines Hydroxymethylphenols einzuführen. Im Unterschied zur basenkatalysierten Kupplungsreaktion erlaubte dieses Vorgehen die Synthese der Testverbindungen **44a-f** unter schonenden Bedingungen (Schema 3.12 und Tabelle 3.1). Im An-

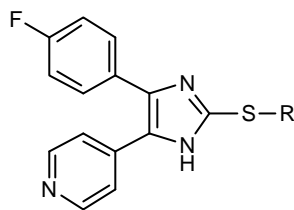
schluss an die Benzylierung des Imidazol-2-thions **5a** ließen sich die Thioether **44d-f** nach dem bereits in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Verfahren selektiv zu den korrespondierenden Sulfoxiden oxidieren (Testverbindungen **44g-i**, zur analytischen Unterscheidung von Thioether, Sulfoxid und Sulfon vgl. Kapitel 3.1). Interessanterweise reicht das Volumen des 2-Hydroxy-Substituenten weder in **44g** noch in **44h** aus, um im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD) die für das Sulfoxid **43k** charakteristische geminale Kopplung der Protonen der Methylengruppe zu induzieren.

Schema 3.12 Kupplung verschiedener Substituenten mit Imidazolthion **5a**^a



^aReagentien: (a) RHal , Na_2CO_3 , EtOH/THF , Rückfluss; (b) Benzylalkohol, HCl 10%, Eisessig, RT; (c) 1 Aeq. H_2O_2 35%, Eisessig, 10°C dann RT; ^bAusbeute über zwei Stufen

Tabelle 3.1 Substituierte 2-Arylalkylsulfanyl- und 2-Alkylsulfanyl-imidazole

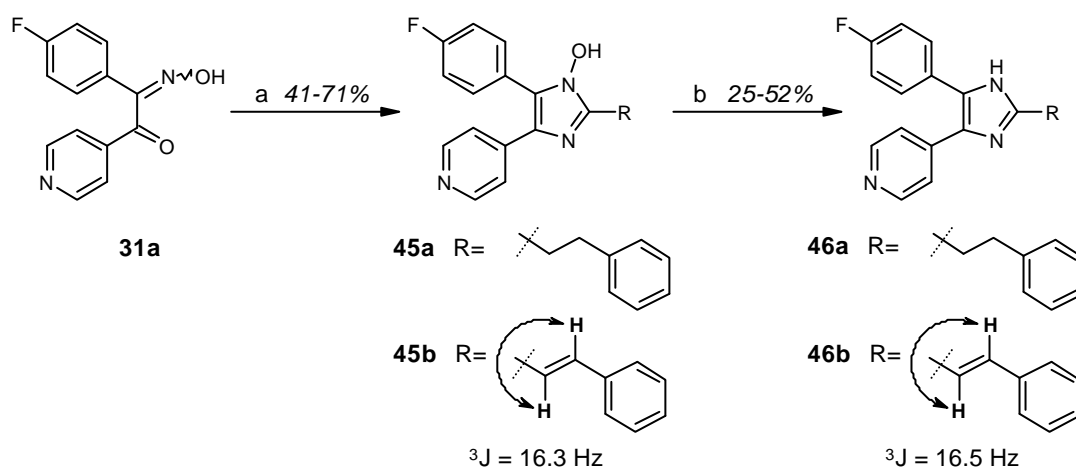


Code	R	Code	R	Code	R
43a		43i	-CH ₃	44d	
43b		43j		44e	
43c		43k		44f	
43d		43l		44g	
43e		43m		44h	
43f	-CH ₂ -C≡N	44a		44i	
43g		44b			
43h		44c			

3.3.3 2-Alkyl- bzw. 2-alkenylsubstituierte Imidazole

Eine gänzlich andere Strategie war erforderlich, um zu den Phenylalkyl- bzw. Phenylalkenylimidazolen **46a** und **46b** zu gelangen, in welchen das Schwefelatom des Benzylsulfanylimidazols **43e** formal durch einen sp^3 bzw. sp^2 hybridisierten Kohlenstoff ersetzt ist (Schema 3.13). Hierbei erwies sich das von Gallagher und Adams^{90,122} in der Synthese der Referenzverbindung SB 203580 angewandte Verfahren als gut übertragbar auf die Darstellung der genannten Zielverbindungen. In einem ersten Schritt wurde der Imidazol-Ring aufgebaut durch Kondensation von α -Oximinoketon **31a** mit dem jeweiligen Aldehyd unter Verwendung von Ammoniumacetat als Stickstoffquelle. Anschliessend wurden die hieraus resultierenden *N*-Hydroxyimidazole **45a** und **45b** mit Triethylphosphit glatt zu den korrespondierenden Imidazolen **46a** und **46b** reduziert. Die Doppelbindung in der Seitenkette von Styrylimidazol **46b** blieb hierbei unangetastet. Ebenso blieb die *E*-Konfiguration dieser Doppelbindung, welche auf den als Edukt eingesetzten Zimtaldehyd zurückgeht, während beider Reaktionsschritte erhalten: Die *spin-spin*-Wechselwirkung der beiden Alkenprotonen in **46b** erfolgt mit einer Kopplungskonstanten von $^3J = 16.5$ Hz und liegt somit in der Größenordnung, die für Protonen an einer *trans*-konfigurierten Doppelbindung zu erwarten ist. Der Versuch, in dieser Sequenz auch 3-Phenyl-2-propinal als Aldehydkomponente einzusetzen, scheiterte bereits auf der Stufe der Ringschlußreaktion.

Schema 3.13 Synthese der Phenylalkyl- und Phenylalkenylimidazole^a



^aReagentien: (a) RCHO, Ammoniumacetat, Eisessig; (b) Triethylphosphit, DMF

3.4 Einführung zusätzlicher Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings

3.4.1 Retrosynthetische und synthestrategische Überlegungen

Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Arbeit bestand in der Ausarbeitung einer geeigneten Synthesemethode, um in Alkylsulfanylimidazolen von der Grundstruktur des ML 3163 einen zusätzlichen Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings einzuführen. Drei Hauptforderungen waren von einem erfolgversprechenden Synthesekonzept zu erfüllen:

1. Die Reaktionsfolge sollte die Verknüpfung eines benzylichen Substituenten mit dem Pyridin-Ring – primär über ein Stickstoff-Atom, u.U. aber auch über andere Heteroatome – erlauben.
2. Die Synthesemethode sollte eine möglichst breite Variationsmöglichkeit hinsichtlich der Substituenten an der benzylichen Partialstruktur gewähren.
3. Die gesamte Sequenz sollte sich hinsichtlich der Einführung unterschiedlicher Substituenten möglichst spät verzweigen, um dadurch eine ökonomische und flexible Handhabung zu ermöglichen.

Die retrosynthetische Analyse eines exemplarischen Zielmoleküls zeigt zwei prinzipielle Lösungsstrategien auf, um einen Benzylaminosubstituenten mit dem Pyridin-Ring in ML 3163 zu verknüpfen (Abbildung 3.6).

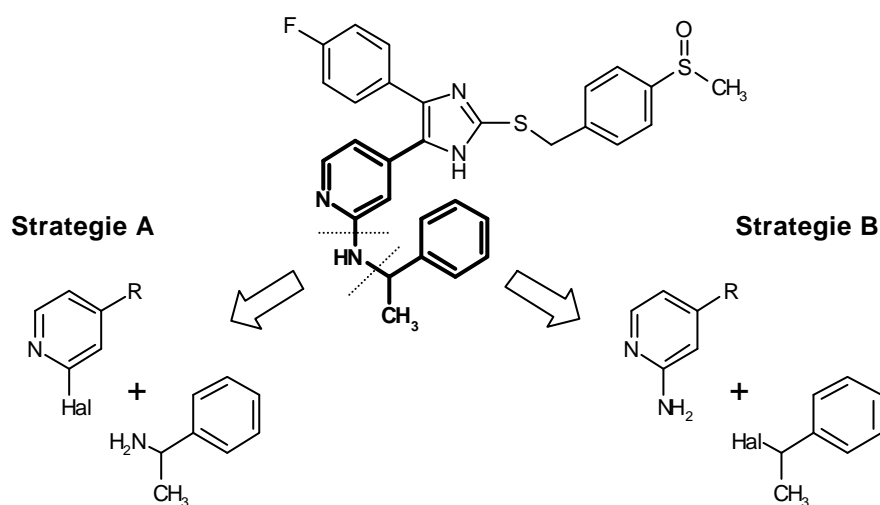
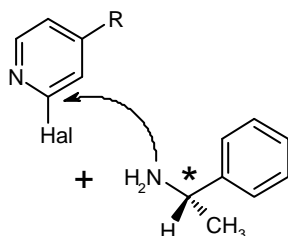


Abbildung 3.6 Retrosynthese der 5-(2-Benzylaminopyridin-4-yl)-imidazole

Während in Strategie A die Bindung zwischen exozyklischem Stickstoff und Pyridin-Ring aufgebaut wird, liegt Strategie B die Verknüpfung von Benzylsubstituent und Aminopyridin zugrunde. Variante A erfordert somit als Edukt für die nukleophile aromatische Substitution in der letzten Synthesestufe ein geeignetes 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol. Demgegenüber bedarf es für die Durchführung einer Synthese nach Variante B des entsprechenden 5-(2-Aminopyridin-4-yl)-imidazols. Beide Strategien zeichnen sich dadurch aus, dass sich die jeweilige Reaktionssequenz erst im letzten Schritt entscheidend verzweigt. Gleichwohl weist Variante A im Vergleich mehrere Vorzüge auf:

1. Über die primär gewünschten Benzylamino-Substituenten hinaus erfordert bzw. erlaubt Syntheseroute A die Darstellung verschiedener *Halogenopyridine*. Aufgrund des S_NAr -Mechanismus können außerdem auch andere als nur Stickstoff-Nukleophile am Pyridin-Ring eingeführt werden (Sauerstoff, Schwefel etc.).
2. Die Verfügbarkeit zahlreicher Benzylamine erlaubt eine rasche Variation des Substitutionsmusters. Auch kann durch Verwendung von Anilinen bzw. Phenylethylaminen der Abstand zwischen Phenyl- und Pyridin-Ring moduliert werden.
3. Enantiomerenreine Benzylamine (z.B. 1-Phenylethylamin) können unter Konfigurationserhalt mit dem Pyridin-Ring verknüpft werden. Die Verwendung entsprechender Benzylhalogenide in Variante B hingegen führt aufgrund des S_N -Mechanismus zu Konfigurationsumkehr oder Racemisierung (Abbildung 3.7).
4. Aus der Umsetzung eines Halogenopyridins mit sekundären Aminen sollten Aminopyridine mit zwei *unterschiedlichen* Substituenten am exozyklischen Stickstoff hervorgehen.

Strategie A: S_NAr unter Konfigurationserhalt



Strategie B: S_N unter Konfigurationsumkehr oder Racemisierung

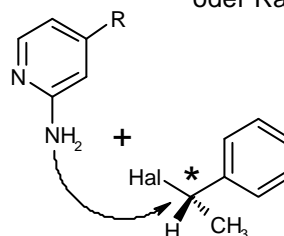


Abbildung 3.7 Vergleich der Synthesestrategien A und B unter stereochemischem Gesichtspunkt

Zu den Vorteilen von Strategie A gesellen sich die Nachteile von Strategie B:

1. Die geringe Nukleophilie des Stickstoffs im Aminopyridin macht für die Umsetzung mit Benzylhalogeniden drastische Bedingungen erforderlich. Darüberhinaus gilt es, Bisalkylierung zu vermeiden.⁸⁰
2. Die Darstellung des als Edukt benötigten 1-(2-Aminopyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)ethanons gelingt nur in einer vielschrittigen Synthese, die sich durch moderate Ausbeuten bereits auf frühen Synthesestufen und durch die Notwendigkeit auszeichnet, die exozyklische Aminogruppe wiederholt durch Acetylierung zu schützen.⁸⁰

Nach Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile beider Strategien wurde Strategie A als die entschieden vielversprechendere und flexiblere Variante ausgewählt. Orientiert an der ML 3163-Synthese lassen sich die in Strategie A benötigten Zwischenverbindungen der allgemeinen Struktur **A** zurückführen auf das entsprechende Imidazol-2-thion **B**. Über die regioisomeren Aminoketone **C** und **C'** bietet grundsätzlich sowohl Keton **D** als auch Keton **D'** Zugang zu Intermediat **B** (Abbildung 3.8).



Abbildung 3.8 Retrosynthese der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol-2-thione

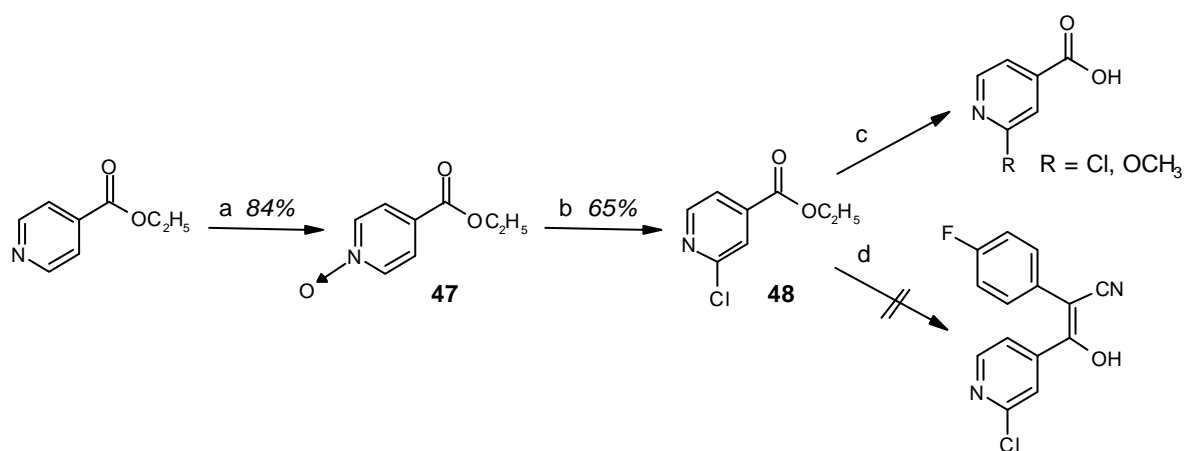
Die nächsten Anstrengungen galten also der Darstellung derartiger Halogenopyridin-4-yl-imidazol-2-thione aus geeigneten 2-Halogenopyridin-4-yl-ketonen. Hinsichtlich eines für die S_NAr geeigneten Halogens fiel die Wahl zunächst auf das Chlor-Atom, da 2-Chlor-pyridine einerseits als ausreichend reaktiv gegenüber Stickstoffnucleophilen beschrieben worden sind¹²³ und andererseits als weniger hydrolyseempfindlich denn die 2-Fluorpyridine.¹²⁴

3.4.2 Darstellung der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol-2-thione

3.4.2.1 Versuche zur Darstellung von Imidazol-2-thion **54a** ausgehend von Keton **D** (Hal = Chlor)

Der Synthese des ML 3163 nachempfunden, sollte zunächst 1-(2-Chlorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethanon (Abbildung 3.8, **D**, Hal = Cl) durch basenkatalysierte Kondensation von 2-Chlorisonicotinsäureethylester **48** und 4-Fluorphenylacetonitril und nachfolgender Hydrolyse und Decarboxylierung des entstandenen Hydroxynitrils dargestellt werden (Schema 3.14). Im Gegensatz zu den 2- und 4-Chlornicotinsäureestern ist das 2-Chlor-Derivat des Isonicotinsäureethylesters nicht kommerziell erhältlich. Die Synthese von 2-Chlorisonicotinsäureethylester **48** gelang mittels *N*-Oxidation des Isonicotinsäureethylesters durch Behandlung mit H_2O_2 (35%ige Lösung) in der Siedehitze¹²⁵ und nachfolgender Katada-Umlagerung des Pyridin-*N*-Oxids **47** zum 2-Chlorpyridin **48**.^{126,127}

Schema 3.14 *Versuche zur Darstellung von 3-(2-Chlorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-3-hydroxyacrylonitril^a*



^aReagentien: (a) H_2O_2 35% , Eisessig, Rückfluss; (b) $POCl_3$, $CHCl_3$; Rückfluss; (c) $NaOCH_3/MeOH$, Rückfluss; (d) 4-Fluorphenylacetonitril, $NaOCH_3$, $120^\circ C$

Behandlung von **48** mit Natriummethanolat unter den Kondensationsbedingungen der ML 3163-Synthese führte zur teilweisen Substitution des 2-Chlorpyridins durch das Alkoholat-Anion. Als gravierendere Schwierigkeit aber erwies sich die parallel ablaufende rasche Verseifung des Esters unter diesen Bedingungen. Lewis und Mitarbeiter¹²⁶ führen dieses Reaktionsverhalten des 2-Chlorisonicotinsäureesters auf die katalytische Aktivität des während der nukleophilen aromatischen Substitution mit Natriummethanolat freiwerdenden NaCl zurück. Die Übertragung der von derselben Gruppe¹²⁶ entwickelten lösungsmittelfreien Arbeitsvorschrift auf die Kondensation von **48** mit 4-Fluorphenylacetonitril blieb jedoch ebenfalls ohne Erfolg. Da sich **48** generell als instabil erwies und sich selbst bei Raumtemperatur die freie Carbonsäure rasch als weißer Niederschlag aus dem flüssigen Ester abschied, konzentrierte sich das Interesse in der Folge auf die vom isomeren Keton (**D'**, Hal = Cl) ausgehende Syntheseroute.

3.4.2.2 Darstellung von Imidazol-2-thion **54a** ausgehend von Keton **51a**

Bereits in der in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Pyrimidin-Synthese war die Azidität der exozyklischen Methylgruppe eines elektronenarmen Methylpyridins ausgenutzt worden, um über die Addition des nach Deprotonierung entstandenen Picolin-Anions an ein geeignetes Benzoesäurederivat zum gewünschten aryl/heteroaryl-substituierten Keton zu gelangen. Diese Strategie ließ sich erfolgreich übertragen auf die Darstellung des 2-Halogenopyridin-4-ylketons **51a** aus 2-Chlor-4-methyl-pyridin **49** und Weinreb-Amid **50** (Schema 3.15). Neben wenig 4-Methyl-1*H*-pyridin-2-on entstand **49** als Hauptprodukt bei der Diazotierung von 2-Amino-4-methyl-pyridin in salzsaurer Lösung nach der Methode von Seide.^{128,129} In der Durchführung des nachfolgenden Additionsschrittes bestand eine entscheidende Verbesserung gegenüber der in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Vorgehensweise darin, unter Tieftemperaturbedingungen anstelle des 4-Fluorbenzoesäureesters das korrespondierende *N*-Methoxybenzamid **50** als Reaktionspartner des Li-Salzes von **49** einzusetzen.⁷² Indem dadurch die Addition eines zweiten Äquivalentes Picolyllithium an die Carbonylkomponente zurückgedrängt wurde (vgl. Kapitel 3.2.1, Entstehung des Alkohols **25**), konnte eine erhebliche Steigerung der Ausbeute an Keton **51a** erreicht werden. Die Herstellung von **50**¹³⁰ aus 4-Fluorbenzoesäurechlorid und *O,N*-Dimethyl-hydroxylamin-hydrochlorid (Weinrebs Reagenz) geht zurück auf Weinreb und Nahm,¹³¹ die erstmals die Reaktivität derartiger *N*-Methoxy-carbonsäureamide gegenüber verschiedenen metallorganischen Reagentien und ihre Verwendung zur Synthese von Ketonen untersuchten. Mechanistisch wird der kontrolliertere Reaktionsablauf erklärt durch das Vermögen des Li-Atoms, das als primäres Additions-

produkt entstandene Alkoholat durch Koordination an die beiden Sauerstoffatome bis zur wässrigen Aufarbeitung zu stabilisieren, wodurch die Addition eines zweiten Äquivalentes des Nucleophils unterbunden wird.^{131,132} Das Gelingen der Additionsreaktion von Picolin **49** an Weinreb-Amid **50** lässt sich durch Anwendung der GC/MS-Kopplung verfolgen (Abbildung 3.9). Im Massenspektrum des Additionsproduktes **51a** sind die charakteristischen Schlüsselfragmente des Ketons erkennbar (Molekularpeak m/z 249, Enthalogenierung m/z 214, 4-Fluorbenzoyl m/z 123, 4-Fluorphenyl m/z 95).

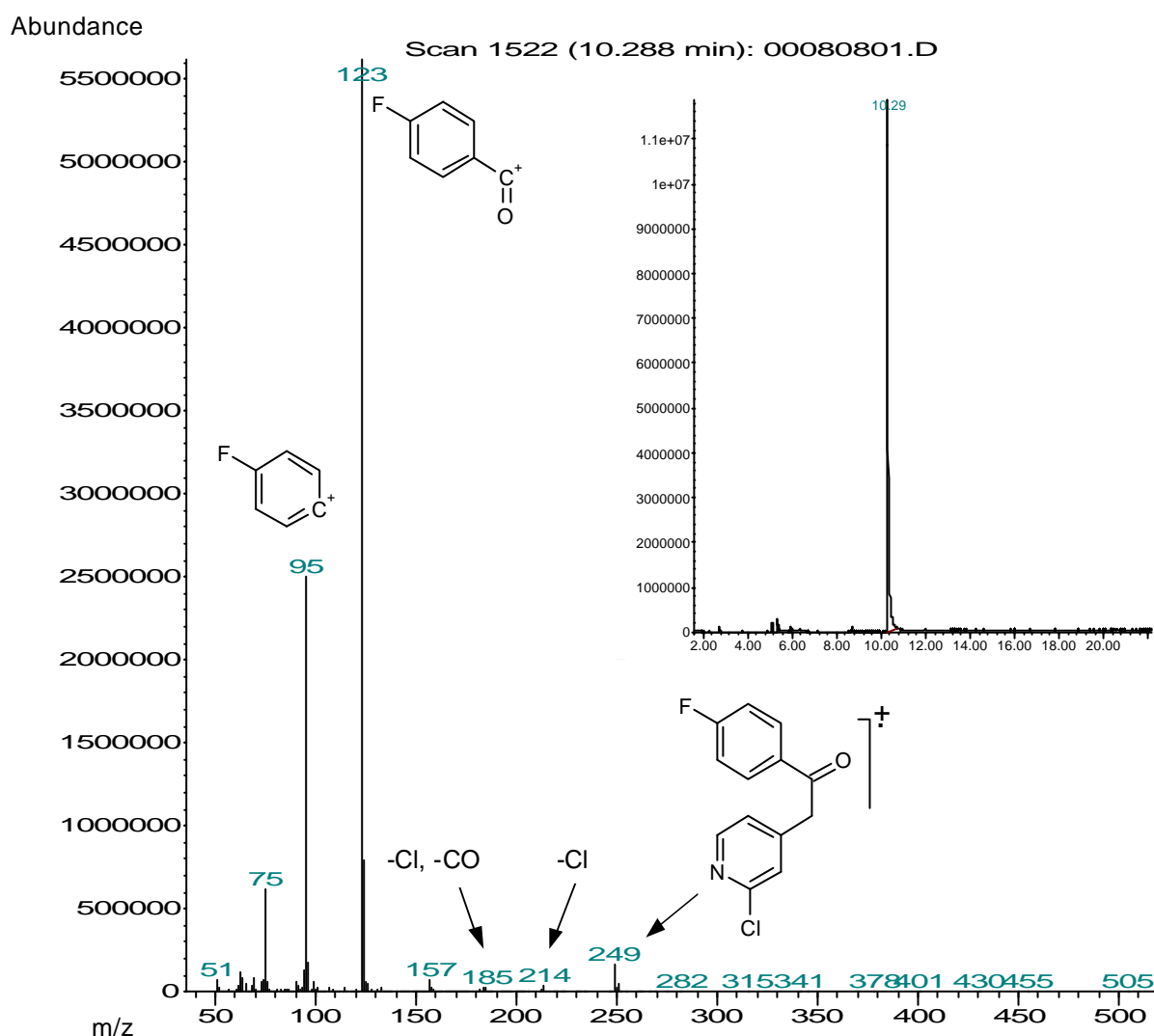
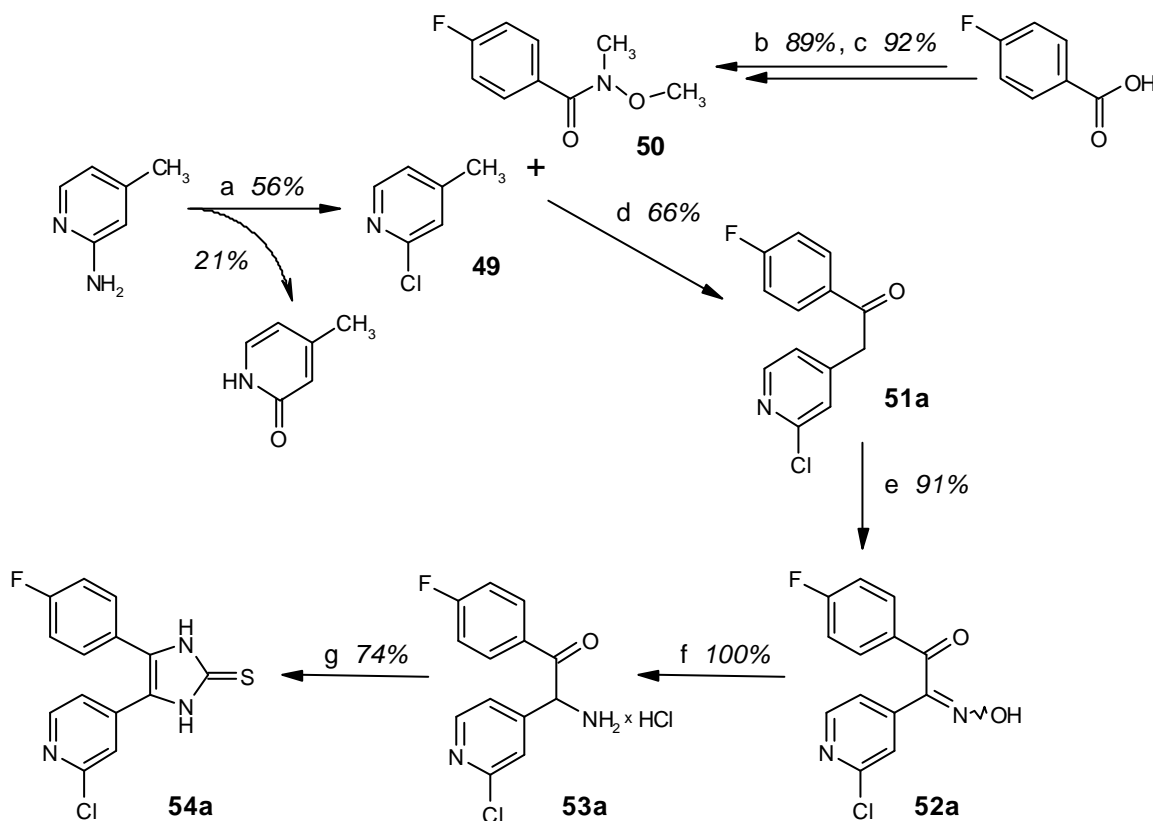


Abbildung 3.9 Massenspektrum und Gaschromatogramm von Chlorpyridin **51a**

Nach den in Kapitel 3.4.2.1 beschriebenen Erfahrungen konnte nicht erwartet werden, dass das 2-Chlorpyridin-Strukturelement aus einer alkoholat-vermittelten Neber-Umlagerung intakt hervorgehen würde. Daher bedurfte es einer synthetischen Alternative, welche es erlaubte, das Keton **51a** unter sauren oder neutralen Bedingungen in das korrespondierende Aminoketon **53a** zu überführen. In der Synthese von Aminosäuren und verwandter Verbindungen wurde vielfach eine Nitrosierungs-/Reduktions-Strategie zur Einführung der Aminofunktion an einer aktivierten Methylengruppe herangezogen.¹³³⁻¹³⁷ Übertragen auf die gegebene Problemstellung wurde für ein solches Vorgehen zunächst das α -Oximoketon **52a** benötigt, welches durch Nitrosierung von **51a** unter Standardbedingungen leicht zugänglich war.^{103,104}

Schema 3.15 Synthese von 2-Chlorpyridin-4-yl-imidazol-2-thion **54a**^a



^aReagentien: (a) konz. HCl, mit Chlorwasserstoff-Gas gesättigt, NaNO₂, 5°C; (b) SOCl₂, Rückfluss; (c) *O,N*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid, Triethylamin, CH₂Cl₂, RT; (d) LDA, THF, -85°C dann RT; (e) NaNO₂, Eisessig, 5°C dann RT; (f) H₂, Pd-C 10%, HCl-saurer MeOH, 1 atm, RT; (g) KSCN, DMF, Rückfluss

Ein gut untersuchtes Verfahren zur Umwandlung von Oximen in Amine stellt die Reduktion mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff dar.^{133,134,136-140} Allerdings erforderte die Anwendung der katalytischen Reduktion im vorliegenden Fall eine sorgsame Auswahl der Reaktionsbe-

dingungen, da die selektive Reduktion des Oxims in **52a** erschwert wurde durch die Anwesenheit weiterer reduzierbarer Funktionalitäten:

1. Mehrfach wurde für strukturell verwandte α -Oximinoketone die simultane Reduktion von Oxim und Keton zum α -Aminoalkohol beschrieben,¹⁴⁰ insbesondere bei Durchführung der katalytischen Reduktion im neutralen Milieu.¹⁴¹
2. Zur milden Enthaloogenierung von halogenhaltigen *N*-Heterozyklen wird standardmäßig die hydrogenolytische Abspaltung des Halogen-Substituenten eingesetzt.¹⁴² Auch führt dieses Reaktionsverhalten bei kernhalogenierten α -Oximinoketonen unter den entsprechenden Bedingungen zu unerwünschten Reaktionsprodukten.¹³⁹

Darüberhinaus war in Betracht zu ziehen, dass Aminoketon **53a** unter (un-)geeigneten Bedingungen zu zwei strukturisomeren Pyrazinen weiterreagieren kann. Hauptsächlich um diese Selbstkondensation von **53a** sowie die vollständige Reduktion zum Aminoalkohol^{133,138,139,141,143} zu vermeiden, führten wir die Reduktion von **52a** in HCl-saurem Methanol an Pd-Kohle durch. Hartung und Mitarbeiter^{136,143} beschreiben für die Reduktion verschiedener α -Oximinoketone, dass bei Ablauf der Reaktion in salzsaurer Lösung die Wasserstoffaufnahme nach Reduktion der Oximgruppe abbricht, da die erhaltenen α -Aminoketone als Hydrochloride aus der Reaktionslösung ausfallen. Im Falle der katalytischen Reduktion von **52a** schlug sich das entstandene Hydrochlorid **53a** in der Tat als graue Schicht auf dem Katalysator nieder, so dass der katalytisch angeregte Wasserstoff nach der leichter reduzierbaren Oxim- nicht auch noch die Oxofunktion in **52a** anzugreifen vermochte. Die Adsorption des Reaktionsproduktes an die Aktivkohle diente dabei als sichtbares Indiz für den erfolgreichen Ablauf der Reduktion. Diese Reaktionsführung erlaubte es, das gewünschte α -Aminoketon **53a** nach Entfernen des Lösemittels als Hydrochlorid zu isolieren. Mitverantwortlich für die gute Zugänglichkeit des α -Aminoketons **53a** ist die verwendete Menge an Katalysator bzw. die partielle Inaktivierung des Katalysators durch das abgeschiedene Reaktionsprodukt, wie durch die Möglichkeit zur katalytischen Reduktion derartiger intermediär aus α -Oximinoketonen erhaltenen α -Aminoketone zu den α -Aminoalkoholen unter Verwendung von *frischem* Katalysator unterstrichen wird.¹⁴³ Der Erfolg der selektiven Reduktion wird durch die entsprechenden NMR-spektroskopischen Befunde gestützt: Im ¹³C-NMR-Spektrum von **53a** zeigt sich die gelungene Reduktion der Oximgruppe am Signal des Methinkohlenstoffs bei $\delta = 55.6$ ppm. Dass unter diesen Bedingungen zugleich die Oxofunktion unangetastet bleibt, lässt sich an der charakteristischen chemischen Verschiebung des Carbo-

nyl-Kohlenstoffs ablesen ($\delta = 191.2$ ppm). Das austauschbare Singulett der Hydroxygruppe von **52a** ($\delta = 12.69$ ppm) ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **53a** verschwunden, während stattdessen ein verhältnismäßig breites Singulett bei $\delta = 6.53$ ppm dem Methinproton in **53a** zuzuordnen ist. Generell zeichnete sich das beschriebene Verfahren aus durch eine einfachere Handhabung im Vergleich zu anderen, in Vorversuchen ebenfalls untersuchten Reduktionsmethoden ($\text{Zn}^\circ/\text{H}_2\text{SO}_4$).¹⁴⁴ Auch erwies sich die Pyridin-Chlor-Bindung, obwohl dies nicht unbedingt zu erwarten war, als unter diesen Bedingungen hydrogenolysestabil. Dies geht aus der gegenüber **52a** unveränderten Lage und Gestalt der Pyridin-Signale hervor (δ [ppm] 7.59/dd/1H/1.5 Hz, 5.2 Hz; 7.85/s/1H; 8.49/d/1H/5.1 Hz), die im Falle eingetretener Hydrogenolyse einem AA'BB'-System hätten entsprechen müssen.

Auch in der Herstellung des Aminoketons **53a** hatte sich also einmal mehr ein α -Oximinoketon als wertvoller Syntheseausgangsstoff bewährt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit waren entsprechende Intermediate bereits zur Darstellung von Diketonen (Kapitel 3.2.2) sowie bei der Ringschlussreaktion zu *N*-Hydroxyimidazolen (Kapitel 3.3.3) zur Anwendung gelangt. Über die vielseitige Verwendbarkeit der α -Oximinoketone, die in der Synthese *N*-substituierter Imidazole noch an anderer Stelle Früchte trug,⁸⁰ gibt Abbildung 3.10 zusammenfassend Auskunft.

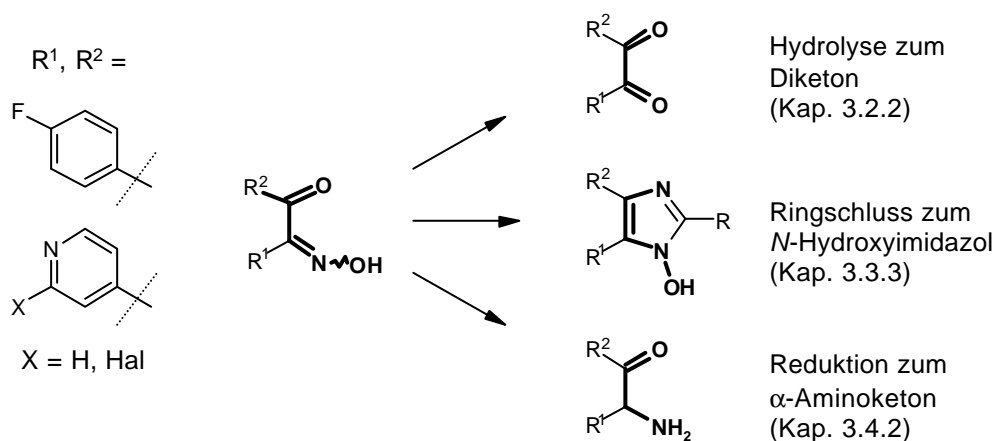


Abbildung 3.10 Synthetische Verwendbarkeit der α -Oximinoketone

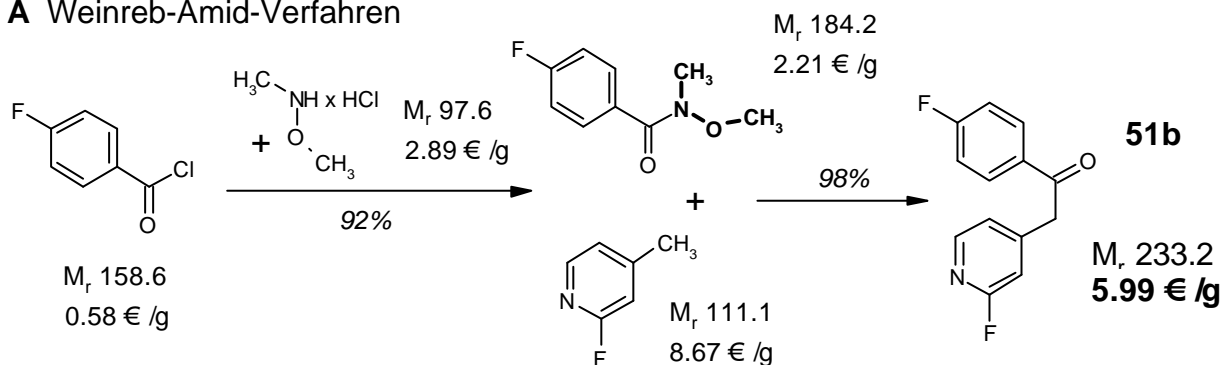
Die hygroskopischen Eigenschaften des Hydrochlorids **53a** legten eine möglichst rasche Umsetzung zum Imidazol-2-thion **54a** nahe (Schema 3.15). Unter den wässrig-sauren Bedingungen der ML 3163-Synthese gelang der Ringschluss von **53a** mit KSCN zunächst nicht. Möglicherweise war dies' Scheitern lediglich Ausdruck eines Löslichkeitsproblems, da ein Wechsel des Lösemittels (DMF statt HCl 10%) das gewünschte Imidazol-2-thion **54a** rasch

und in guter Ausbeute erbrachte. Nach dem umfassenden Erfolg dieser Synthesestrategie konzentrierten sich die nächsten Versuche auf die Übertragung des Verfahrens auf die Darstellung der analogen Fluor- und Brom-pyridin-4-yl-imidazol-2-thione.

3.4.2.3 Darstellung von Imidazol-2-thion **54b** ausgehend von Keton **51b**

Unter den im vorigen Abschnitt beschriebenen Bedingungen führte die Addition von 2-Fluor-4-methyl-pyridin an Weinreb-Amid **50** in nahezu quantitativer Ausbeute zum gewünschten Keton **51b**. Eine vergleichende Kostenrechnung für diese Reaktionsführung und für die Ester-Methode aus Kapitel 3.2.1 legt in überzeugender Weise dar, dass die gesteigerte Syntheseeffizienz des Weinreb-Amid-Verfahrens die Mehrkosten und den zusätzlichen Aufwand für die Synthese von **50** auch ökonomisch rechtfertigt (Abbildung 3.11). Unter Berücksichtigung der reinen Reagentienkosten erhöht das Ester-Verfahren zur Darstellung von **2d** trotz des fast 350fach (!!) geringeren Edukt-Preises die Kosten für das entstandene Keton gegenüber dem Weinreb-Amid-Verfahren in der Synthese von **51b** um 50%. Aufgrund der bei identischer Reaktionsführung in beiden Varianten identischen Kosten für Lösemittel und Hilfsbase geht diese Preissteigerung in Variante B allein auf die fünffach schlechtere Ausbeute zurück.

A Weinreb-Amid-Verfahren



B Ester-Verfahren

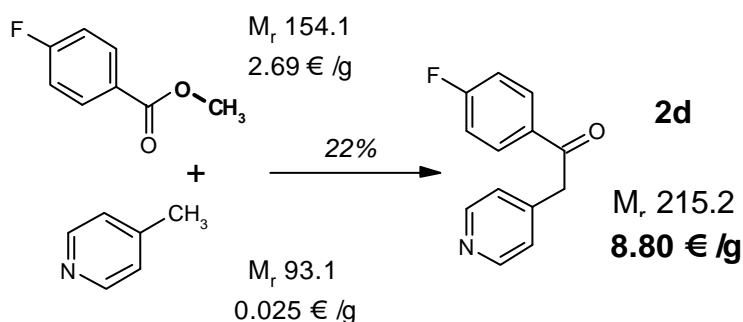


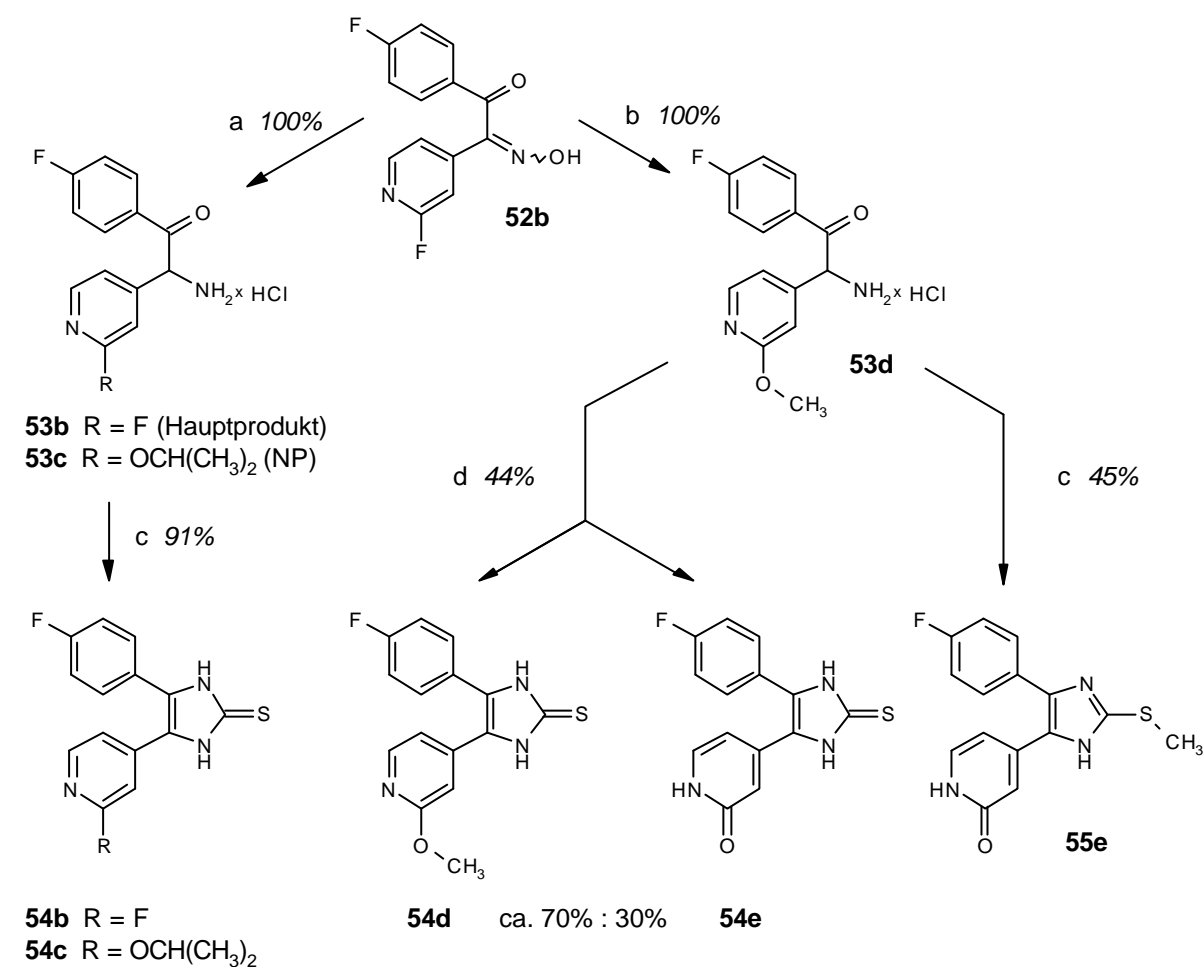
Abbildung 3.11 Kostenvergleich von Weinreb-Amid- und Ester-Verfahren (vgl. Kapitel 3.2.1) zur Darstellung verschiedener Pyridin-4-yl-ketone

Die ökonomische Rentabilität des Weinreb-Amid-Verfahrens ist vor allem im Hinblick darauf interessant, dass ein *scale-up* der Synthese von **51b** erforderlich sein wird, sobald diejenigen Testsubstanzen, die sich ausgehend von der zentralen Synthesestufe **51b** gewinnen lassen, für weitergehende pharmakologische Untersuchungen in entsprechend großen Mengen benötigt werden.

Ebenso glatt wie im Falle von **51a** verlief die Nitrosierung von Keton **51b** mit NaNO_2 in Eisessig.^{90,103,104} Im Widerspruch zu dem Befund von Liverton und Mitarbeitern⁷² für ein strukturell verwandtes α -Oximinoketon, fiel **52b** (Schema 3.16) unter diesen Bedingungen so wie zuvor bereits **52a** als dünnenschichtchromatographisch einheitliches Isomer an. Diese Beobachtung ist insofern von Bedeutung, als die geometrischen Isomere von Oximen ein bisweilen unterschiedliches Reaktionsverhalten zeigen können. So nahm etwa ein von der genannten Gruppe⁷² beschriebenes, bisaryliertes Ethan-1,2-dion-1-oxim lediglich mit *einem* seiner beiden Regioisomere an der Ringschlussreaktion mit Piperidin-4-carboxaldehyd zum *N*-Hydroxyimidazol teil (vgl. Kapitel 3.3.3). Hinsichtlich der katalytischen Reduktion zum α -Aminoketon bereitete das α -Oximinoketon **52b** keinerlei Schwierigkeiten (Schema 3.16). In chlorwasserstoff-gesättigtem Methanol wurde die Oximgruppe in **52b** unter Erhalt der Carbonylfunktion selektiv zum sekundären Amin reduziert. Erneut blieb unter diesen Bedingungen die hydrogenolytische Abspaltung des Halogenatoms aus, welche durch das Auftreten eines AA'BB'-Systems für den daraus resultierenden unsubstituierten Pyridin-Ring leicht zu identifizieren gewesen wäre.

Gleichwohl verschwand im ^{13}C -NMR-Spektrum des Hydrierungsproduktes das für das Kohlenstoffatom in Position 2 des 2-Fluorpyridins in **52b** aufgrund der Kohlenstoff-Fluor-Kopplung charakteristische Dublett ($\delta = 163.5$ ppm, $^1J = 235.8$ Hz). Überraschenderweise wies das ^1H -NMR-Spektrum außerdem ein für eine zusätzliche Methylgruppe charakteristisches Singulett im aliphatischen Bereich auf ($\delta = 3.83$ ppm). Diese unerwarteten Befunde deuteten wir mit der vollständigen Substitution des Fluorpyridins in **52b** durch Lösemittel-Moleküle des HCl-sauren Methanols im Sinne einer $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ am elektronenarmen Heteroaroma-ten (Abbildung 3.12). Bei gleichzeitiger Reduktion der Oximgruppe war somit aus **52b** das α -Aminoketon **53d**, nicht aber das erwartete **53b** entstanden.

Schema 3.16 Katalytische Reduktion von α -Oximinoketon **52b** in HCl-saurem Alkohol und Ringchlussreaktion der Reduktionsprodukte mit KSCN^a



^aReagentien: (a) H₂, Pd-C 10%, HCl-saurer Isopropanol, 1 atm, RT; (b) H₂, Pd-C 10%, HCl-saurer MeOH, 1 atm, RT; (c) KSCN, DMF, Rückfluss; (d) KSCN, HCl 10%, Rückfluss

Weshalb aber hatte sich diese „Nebenreaktion“ nicht bereits bei der Umsetzung von Chlorpyridin **52a** unter den nämlichen Bedingungen bemerkbar gemacht? Es drückt sich in diesem unterschiedlichen Reaktionsverhalten die unterschiedliche Eignung der Halogene als Abgangsgruppe in der S_NAr aus:¹²⁴ Abweichend von den Verhältnissen bei der nukleophilen Substitution am Aliphaten entscheidet neben der Stabilität des Anions der Abgangsgruppe hier auch das Vermögen des Substituenten, die nach Addition des Nucleophils an den Heteroaromaten im Übergangszustand entstehende *negative* Ladung zu stabilisieren, über den Reaktionsablauf. In der Reihe der Halogene vermag dies das elektronegative Fluor am besten, weshalb sich die Reihenfolge der Halogenopyridine hinsichtlich ihrer Reaktivität in der S_NAr im Vergleich zur S_N am Aliphaten umkehrt. Die Reaktivität von **52a** ist dabei offenbar bereits nicht mehr ausreichend, um die nukleophile Substitution des Chlorpyridins bei Raumtemperatur zu erlauben.

Um die unerwünschte vorzeitige Substitution des Fluorpyridins **52b** unter den Bedingungen der katalytischen Reduktion zu vermeiden, wurden drei Maßnahmen ergriffen, die sich in Vorversuchen als erfolgversprechend herausgestellt hatten:

1. Während die eigentliche Hydrierung bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, war **52b** wie auch die anderen α -Oximinoketone zuvor nur unter Erwärmen im HCl-sauren Methanol zu lösen. Diese notwendige Temperaturerhöhung förderte jedoch den Austausch des Fluor-Atoms gegen die Methoxygruppe, weshalb zu langes und zu intensives Erwärmen des Reaktionsansatzes in der Folge vermieden wurde.
2. Begünstigt wurde der Mechanismus der nukleophilen heteroaromatischen Substitution von Fluorpyridin **52b** außerdem durch die Bedingungen der sauren Katalyse (Abbildung 3.12). Da die Reduktion des α -Oximinoketons **52b** aus den obengenannten Gründen (s. Kapitel 3.4.2.2) weder im Alkalischen noch im Neutralen durchgeführt werden sollte, erwies es sich als zweckmäßig, die Chlorwasserstoffkonzentration zumindest möglichst gering zu halten und nicht in HCl-gesättigter alkoholischer Lösung zu arbeiten.
3. Um den nukleophilen Angriff des Sauerstoff-Nukleophils zu erschweren, wurde Methanol durch Isopropanol als einem sterisch anspruchsvolleren Alkohol ersetzt.

Eine Abhängigkeit der Produktzusammensetzung (Fluorpyridin vs. Alkoxy-pyridin) von der Reduktionsdauer wurde hingegen nicht beobachtet.

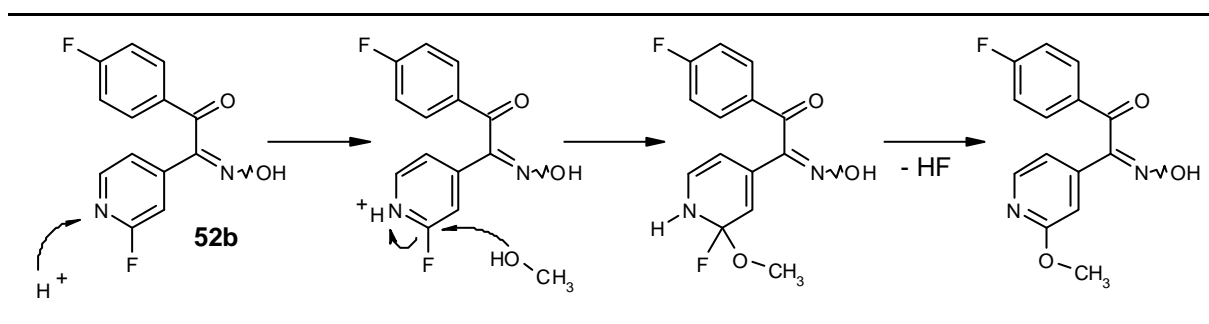


Abbildung 3.12 Mechanistische Deutung der sauer katalysierten nukleophilen Substitution von 2-Fluorpyridin **52b**

Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte der Anteil an Isopropoxy-Pyridin **53c** zurückgedrängt werden auf zunächst ca. 20% (in HCl-gesättigtem Isopropanol) gegenüber dem mit 80% als Hauptprodukt anfallenden **53b**. In einem 1:1 Gemisch von Isopropanol und chlorwasserstoff-gesättigtem Isopropanol schließlich war **53c** als Reaktionsprodukt der katalytischen Reduktion nur noch dünn-schichtchromatographisch nachzuweisen, aber nicht mehr

isolierbar. Dass trotz der hohen Chlorwasserstoff-Konzentration in keinem Fall Substitution von Fluor gegen Chlor eintrat, war in den $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **53b** an der nach wie vor erhaltenen Wasserstoff-Fluor- bzw. Kohlenstoff-Fluor-Kopplung zu ersehen ($\delta = 163.4$ ppm, $^1J = 236.6$ Hz).

Ohne Schwierigkeiten konnte das α -Aminoketon **53b** der Ringschlussreaktion mit Kaliumrhodanid in absolutem DMF (vgl. Kapitel 3.4.2.2) zum entsprechenden Imidazol-2-thion **54b** unterworfen werden (Schema 3.16). Bei Verwendung des 8:2 Gemisches von **53b** und **53c** wurde unter diesen Bedingungen darüber hinaus das Imidazol-2-thion **54c** erhalten. Demgegenüber ereignete sich bei der Durchführung dieser Reaktion mit Methoxypyridin **53d** eine erstaunliche Umlagerungsreaktion: Nach wässriger Aufarbeitung wurde als Reaktionsprodukt ein gelbgrünes Pulver isoliert, dessen Hauptbestandteil im ^1H -NMR-Spektrum u.a. ein Singulett bei $\delta = 2.61$ ppm aufwies, während das vormalige Signal der Methoxygruppe bei $\delta = 3.83$ ppm verschwunden war. Dies wurde dahingehend gedeutet, dass nach intermediärer Ausbildung von **54d** die Methylgruppe des Methoxysubstituenten im polar-aprotischen Lösemittel in einer intra- oder intermolekularen, kationotropen Umlagerungsreaktion auf den nukleophilen Schwefel des Imidazol-2-thions übertragen wurde (Abbildung 3.13).

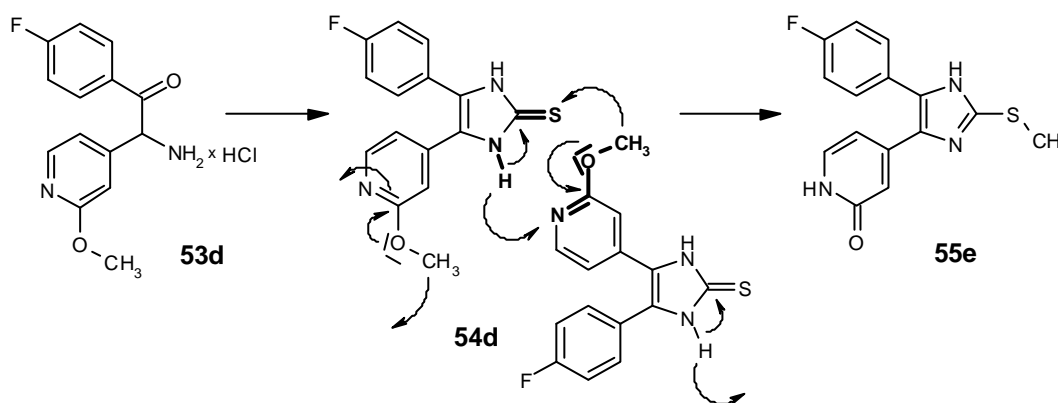


Abbildung 3.13 Mechanistische Deutung der Umsetzung von **53d** zu **55e**

Dem Reaktionsprodukt der Umlagerung wurde die Pyridon-Struktur **55e** insbesondere aufgrund einer starken IR-Schwingung bei 1634 cm^{-1} (NH-C=O) und eines zusätzlichen breiten Singulett bei $\delta = 11.38$ ppm (Pyridon-NH) sowie des Singulett der Methylgruppe im ^1H -NMR zugewiesen. Dessen charakteristische Lage war bereits von den zahlreichen entsprechenden Methylsulfanylimidazolen bekannt, die durch *S*-Methylierung entsprechender Imidazol-2-thione dargestellt wurden und in Kapitel 3.3.2 beschrieben sind. Gestützt wird die Annahme der Methylgruppenwanderung an das Schwefel-Atom desweiteren durch das entspre-

chende Signal des Methyl-Kohlenstoffs bei $\delta = 15.5$ ppm im ^{13}C -NMR Spektrum von **55e** (Abbildung 3.14). In diesem Spektrum weist darüberhinaus das Fehlen der Aufspaltung für das Signal des C-2-Atoms im substituierten Pyridin-Ring nochmals eindeutig auf die Substitution des Fluoratoms im ursprünglichen 2-Fluorpyridin **53b** hin.

Das Entstehen von Pyridon **55e** durch einfache Hydrolyse von **54d** ist hingegen nicht möglich, selbst wenn die Anwesenheit von Wasserspuren im verwendeten DMF angenommen wird, da ein solcher Mechanismus die Einführung einer Methylgruppe am exozyklischen Schwefel offensichtlich nicht zu erklären vermag. Unter den Bedingungen der wässrig-sauren Kondensation von α -Aminoketon **53d** mit KSCN (s. Kapitel 3.1) hingegen wurde ein Gemisch der Imidazol-2-thione **54d** und **54e** erhalten, in welchem Pyridon **54e** in der Tat durch direkte Hydrolyse aus **54d** hervorgegangen ist (Schema 3.16).

3.4.2.4 Versuche zur Darstellung von Imidazol-2-thion **54f** ausgehend von Keton **51c**

Das zu den Ketonen **51a** und **51b** analoge 2-Brompyridin-4-yl-ethanon **51c** ließ sich reibungslos aus 2-Brom-4-methyl-pyridin und Weinreb-Amid **50** durch die beschriebene Tieftemperaturreaktion herstellen (Schema 3.17).⁷² Einmal mehr führte auch im Fall von **51c** die Nitrosierung mit NaNO_2 in Eisessig glatt zum entsprechenden α -Oximinoketon **52d**.^{90,103,104} Bei der Pd-katalysierten Behandlung von **52d** mit elementarem Wasserstoff in HCl-saurem Isopropanol freilich trat vollständige Hydrogenolyse des Brompyridins ein. Die Abspaltung des Halogen-Substituenten ist im ^1H -NMR-Spektrum von α -Aminoketon **53e** an der AA'BB'-Aufspaltung ($\delta = 8.08/8.94$ ppm) des nunmehr 4-monosubstituierten Pyridin-Rings gut zu erkennen. Darüberhinaus konnte die Struktur von **53e** nach Ringschlussreaktion mit Kaliumrhodanid in DMF aufgrund der Übereinstimmung der analytischen Daten des Kondensationsproduktes mit denen des in Kapitel 3.1 beschriebenen, gut charakterisierten Imidazol-2-thions **5a** abgesichert werden. Auf dem Weg dieser unbeabsichtigten „Alternativsynthese“ wurde die ML 3163-Vorstufe **5a** in etwas geringerer Ausbeute, aber bemerkenswerter Reinheit im Vergleich zur Standardsynthese (s. Kapitel 3.1) erhalten. Die selektive Reduktion der Oximgruppe in **52d** unter Vermeidung gleichzeitiger Hydrogenolyse gelang schließlich durch Behandlung mit elementarem Zink in konz. H_2SO_4 .¹⁴⁴ Allerdings führte die anschließende Ringschlussreaktion von α -Aminoketon **53f** mit KSCN in DMF zu einem nicht trennbaren Gemisch zahlreicher (Zersetzungs-)Produkte.

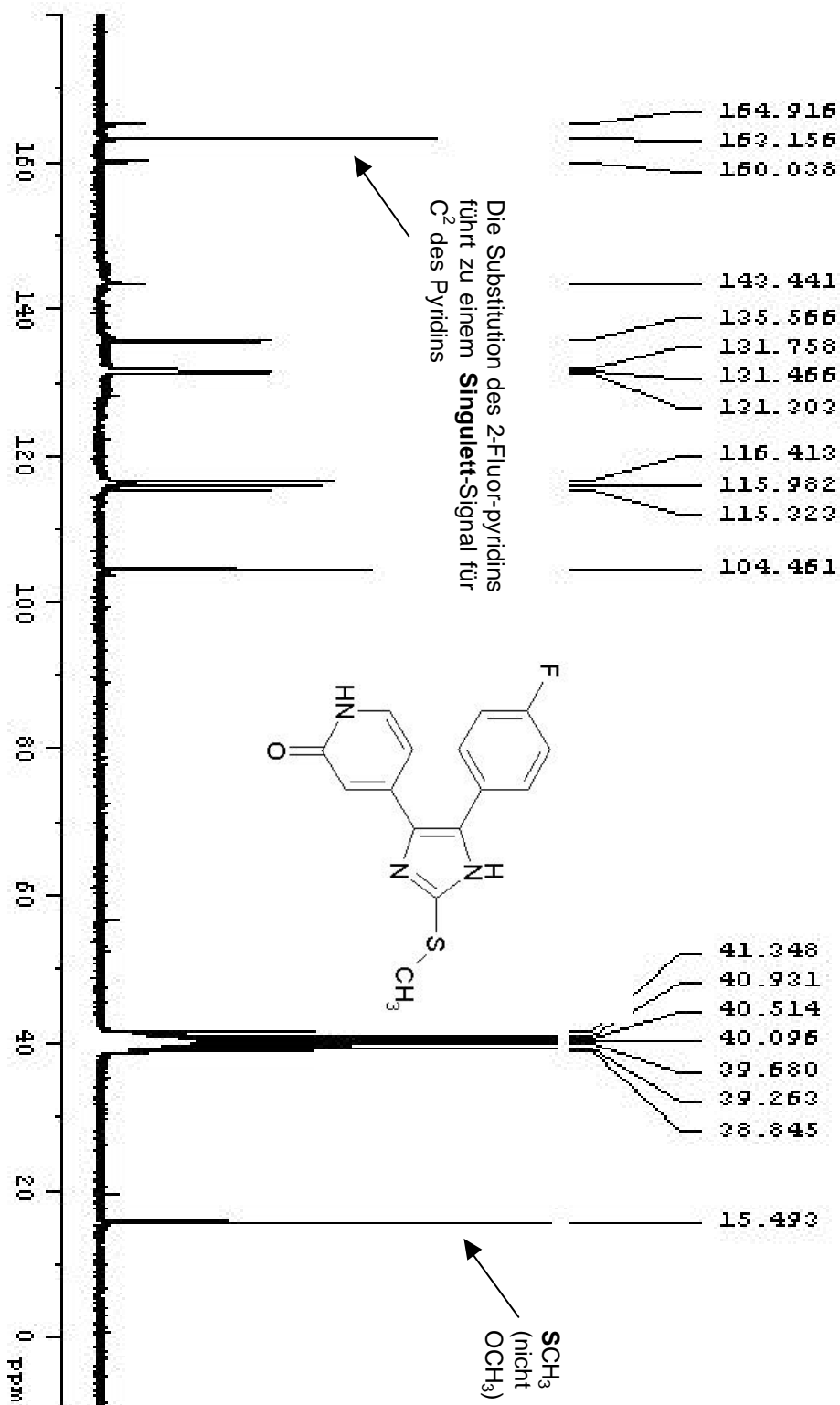
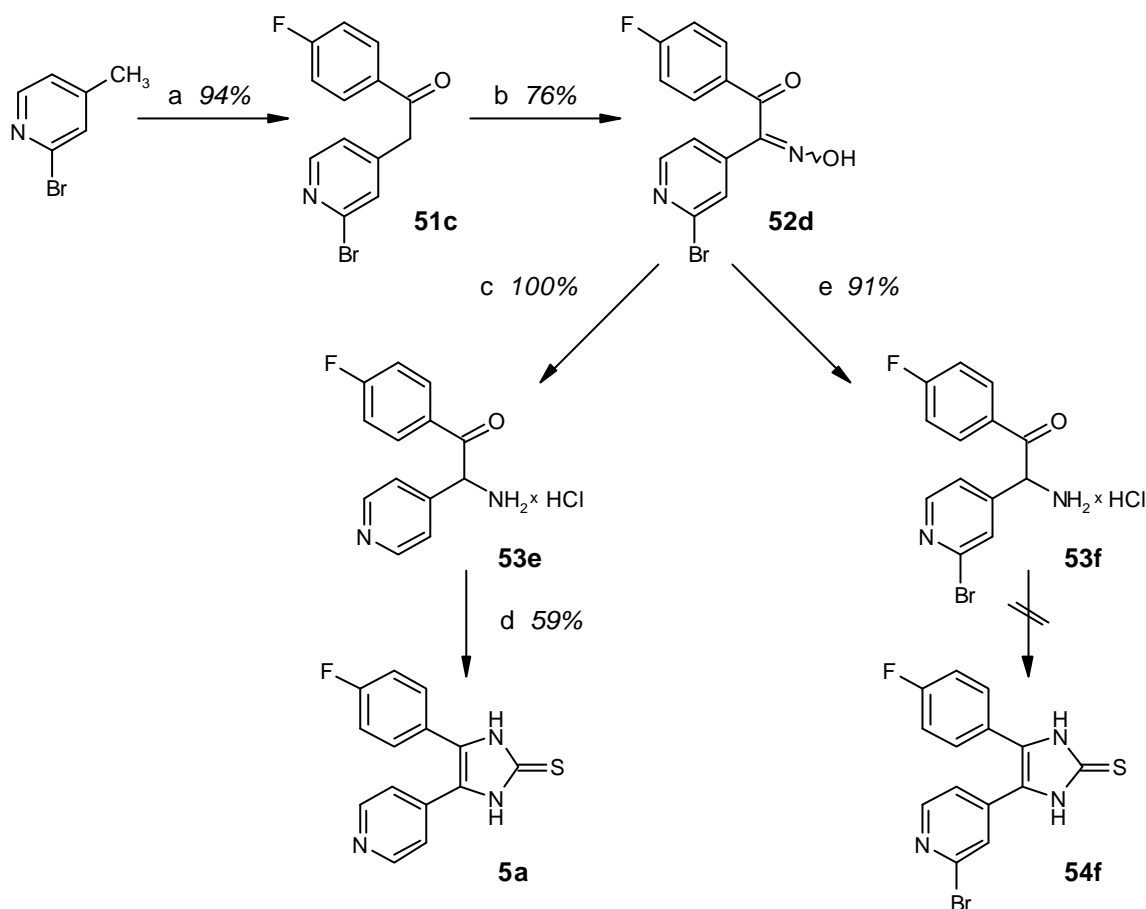


Abbildung 3.14 ¹³C-NMR Spektrum von Pyridon **55e** in DMSO-d₆

Schema 3.17 Herstellung und Reaktionsverhalten des 2-Brompyridins **51c**^a

^aReagentien: (a) LDA, THF, -85°C dann RT; (b) NaNO_2 , Eisessig, 5°C dann RT; (c) H_2 , Pd-C 10%, HCl-saurer Isopropanol, 1 atm, RT; (d) KSCN, DMF, Rückfluss; (e) Zn^0 , konz. H_2SO_4 , EtOH, -10°C dann RT

Da sich zu diesem Zeitpunkt zwar nicht das 2-Chlorpyridin **54a**, wohl aber das 2-Fluorpyridin **54b** als wertvolles Intermediat zur Darstellung zahlreicher 2-substituierter Pyridine bereits bewährt hatte (s. Kapitel 3.4.4), wurde die Synthese von **54f** als Bromanalogon zu **54a** und **54b** an dieser Stelle nicht weiter verfolgt.

3.4.3 Alkylierung der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol-2-thione

Bei der Alkylierung der vorstehend beschriebenen Imidazolthione **54a-d** gelangten im wesentlichen die schon in der Substitution mit Imidazol-2-thion **5a** erprobten Verfahren zur Anwendung (s. Kapitel 3.3.2). Um die dort teilweise schlechten Ausbeuten zu verbessern, die sich hauptsächlich auf das Auftreten quartärer Imidazoliumsalze unter drastischen Alkylierungsbedingungen zurückführen lassen,⁸⁰ wurde die Durchführung der S-Alkylierung bei Raumtemperatur angestrebt. Zu diesem Zweck wurde bei der exemplarischen Methylierung

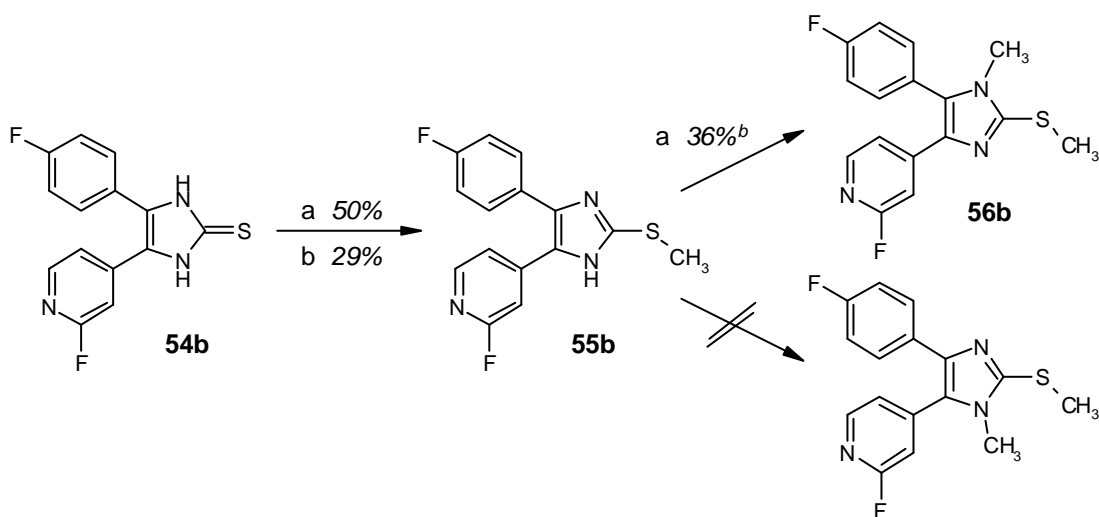
von **54b** mit der Verwendung von NaH der Einsatz einer stärkeren Hilfsbase erprobt (vgl. Kapitel 3.3.2: Alkalicarbonate, Alkaliacetate oder Verzicht auf jegliche Base). Wenngleich dieses Vorgehen im Falle von **54b** gegenüber dem Arbeiten ohne Hilfsbase (Tabelle 3.2) tatsächlich zu einer besseren Ausbeute führte, brachte die Verwendung von NaH in THF doch auch eine neue Schwierigkeit mit sich (Schema 3.18). Im *Überschuss* von Methylodid trat unter diesen Bedingungen in erheblichem Umfang Methylierung am Imidazol-Ringstickstoff auf.

Tabelle 3.2 Halogeno-, Alkoxy- und Hydroxy-pyridin-4-yl-imidazole

Code	R ¹	R ²	Reaktionsbedingungen/Ausbeute
55a	-Cl	-CH ₃	Mel, EtOH, ohne Basenzusatz, 12 h, Rückfluss, Ausbeute 31%
55b	-F	-CH ₃	Mel, EtOH/THF 1+1, ohne Basenzusatz, 40 h, Rückfluss, Ausbeute 30%
55c	-OCH(CH ₃) ₂	-CH ₃	Mel, THF, NaH, 1 h, Raumtemperatur, Ausbeute 50%
55d	-OCH ₃	-CH ₃	Mel, MeOH, ohne Basenzusatz, 3 h, Rückfluss, Ausbeute 27%
55e	-OH	-CH ₃	<i>über Umlagerungsreaktion erhalten!</i>
57a	-Cl		Benzylbromid, EtOH/THF 8+2, Na ₂ CO ₃ , 6 h, Rückfluss, Ausbeute 30%
57b	-F		Benzylbromid, EtOH/THF 1+1, ohne Basenzusatz, 1.5 h, Rückfluss, Ausbeute 12%
58a	-Cl		7 , THF, NaH, 2 h, Raumtemperatur, Ausbeute 22%
58b	-F		7 , EtOH/THF 1+1, ohne Basenzusatz, 2 h, Rückfluss, Ausbeute 39%

Da die *N*-substituierten Imidazole wesentlich unpolarer sind als ihre *N*-unsubstituierten Analoga, ließ sich *N*-Methylimidazol **56b** bequem durch Anwendung der GC/MS-Kopplung analysieren. Der Vergleich des chromatographischen Verhaltens von **56b** mit demjenigen der über regioselektive Synthese erhaltenen Vergleichssubstanzen⁸⁰ zeigte außerdem, dass durch die „direkte“ Alkylierung kein Gemisch der beiden möglichen Regioisomere entstand, sondern selektive Methylierung an dem zum Fluorpyridin-Ring benachbarten Stickstoff eingetreten war. Diese Beobachtung, dass bereits bei Raumtemperatur *N*-Alkylierung der Alkylsulfanylimidazole erreicht werden kann, legte eine systematische Untersuchung des synthetischen Potentials dieser Methode nahe (s. Kapitel 3.6). Zunächst aber durfte, um der Gefahr der *unerwünschten* *N*-Alkylierung entgegenzutreten, das Alkylierungsreagenz bei Verwendung des NaH/THF-Systems nur äquimolar eingesetzt werden. Ein eindeutiges diagnostisches Merkmal für das *selektive* Gelingen der *S*-Alkylierung besteht im Auftreten des Singulett der *S*-Methylgruppe ($\delta = 2.60-2.65$ ppm) bei gleichzeitiger Abwesenheit des Signals des *N*-Methylsubstituenten ($\delta = 3.10-3.30$ ppm). Nach den genannten Verfahren wurden die in Tabelle 3.2 erfassten Testverbindungen dargestellt.

Schema 3.18 Methylierung von Imidazol-2-thion **54b** am Schwefel bzw. Stickstoff^a



^aReagentien: (a) 1 Aeq. MeI, NaH, THF, RT; (b) Überschuss an MeI, Rückfluss; ^bAusbeute über zwei Stufen

Bei der ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchung des Methoxypyridins **55d** in $\text{DMSO-}d_6$ wurde erstmals eine Besonderheit offenbar, durch welche sich die ^1H -NMR-Spektren der in Position 2 substituierten Pyridine generell auszeichnen. Trotz des Vorliegens einer dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Probe riefen insbesondere die Protonen am Pyridin-Ring hier jeweils *mehrere* Signalgruppen hervor, welche dem Spektrum das Aussehen eines „Isomergemisch-Spektrums“ verleihen (Abbildung 3.15). Bei Aufnahme desselben Spektrums in Deuteromethanol verschwanden diese „zusätzlichen“ Signale hingegen und die Signale der Pyridin-Protonen zeigen hinsichtlich Lage und Kopplungskonstanten die erwarteten Werte (Abbildung 3.16). Diese Befunde wurden dahingehend gedeutet, dass bereits eine Methoxygruppe in Position 2 des Pyridin-Rings die Rotation um die Imidazol-Pyridin-Bindung deutlich einschränkt. Bei ausreichender Viskosität des Lösemittels ($\text{DMSO-}d_6$) wird nun die spektroskopische Erfassung der auftretenden Atropisomere möglich. Da die Überlagerung der entsprechenden Signale jedoch die Spektrenauswertung erschwert, wurden die ^1H -NMR-Spektren der in Position 2 substituierten Pyridine in der Folge bevorzugt in CD_3OD aufgenommen.

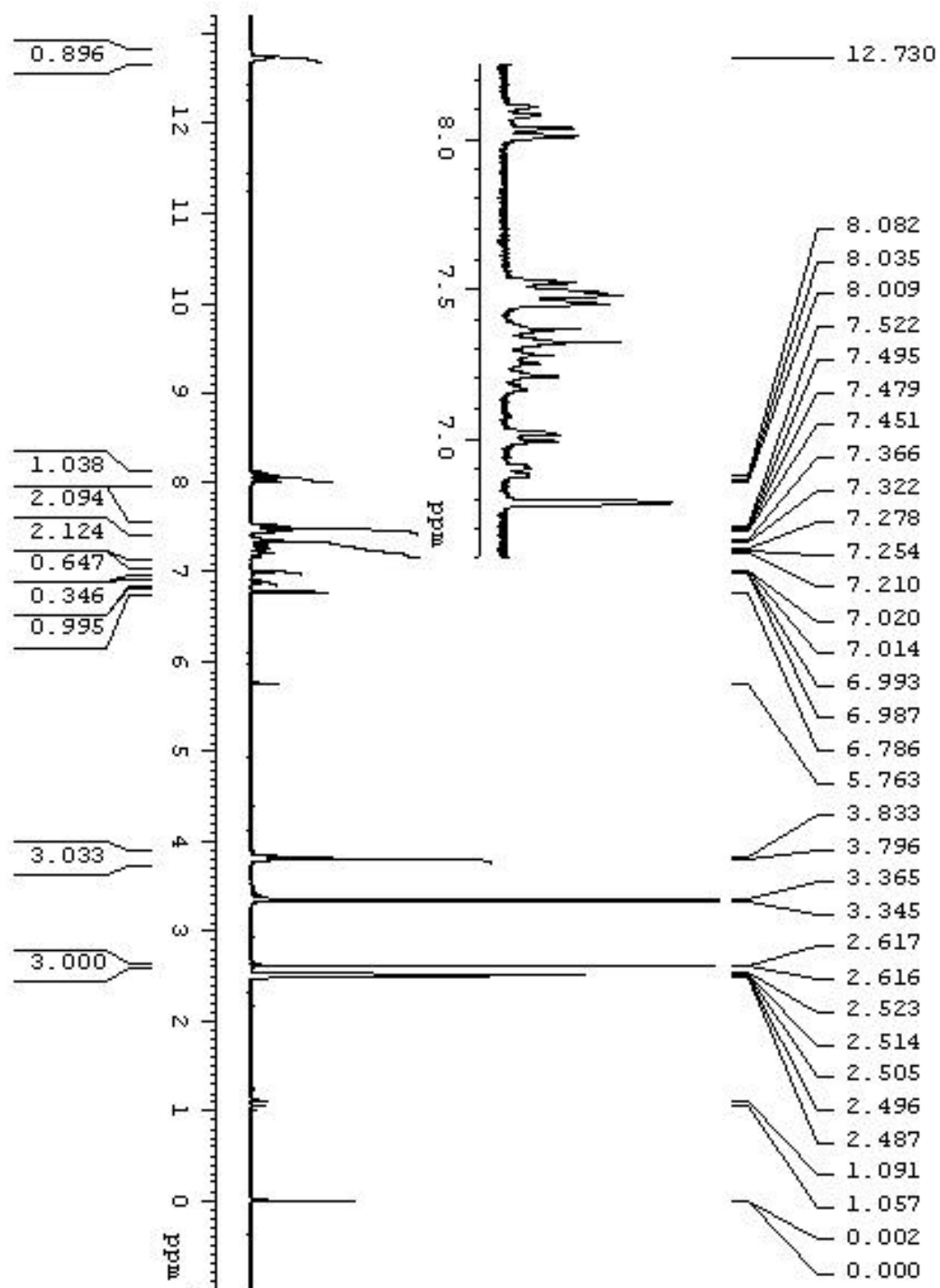
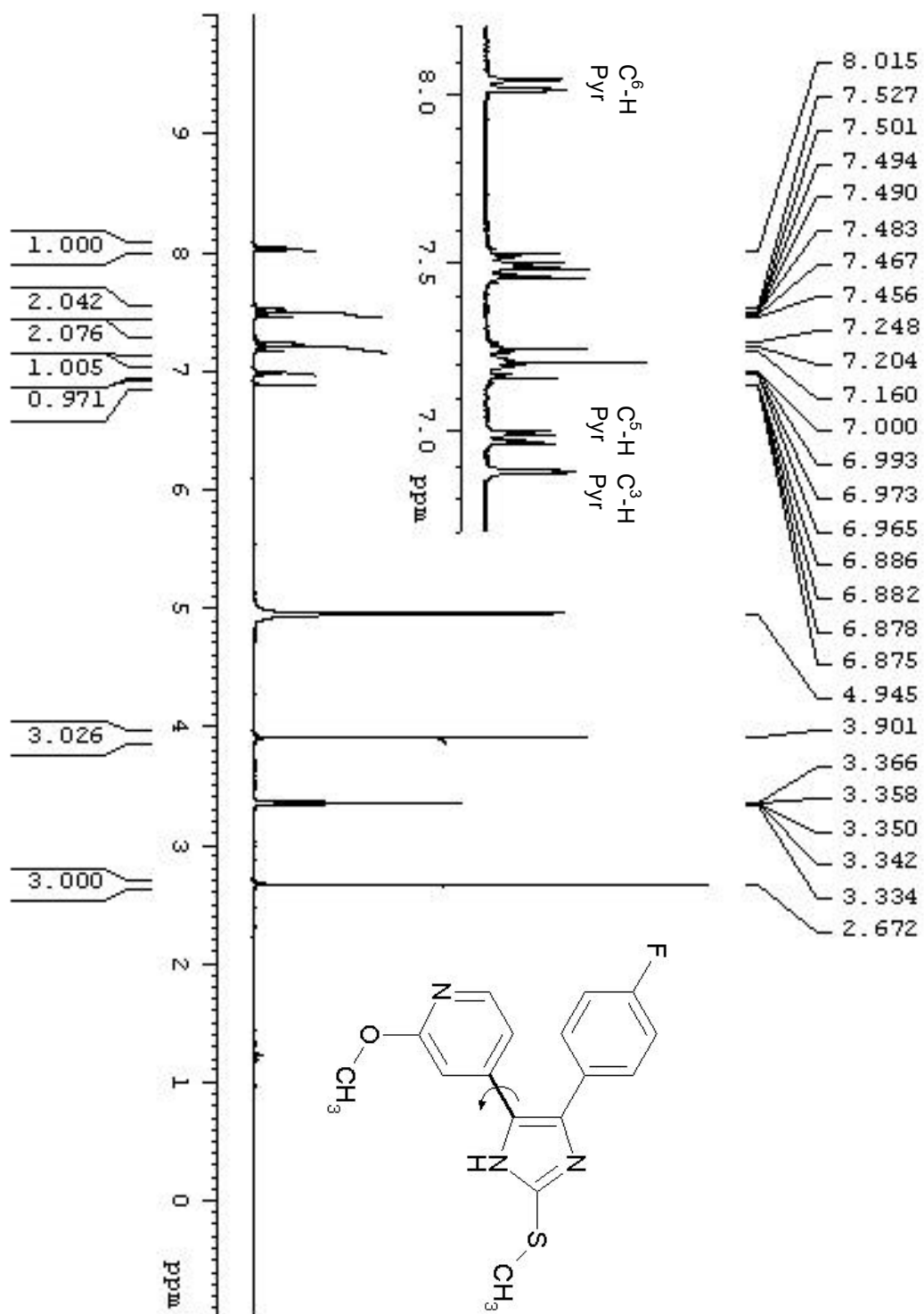


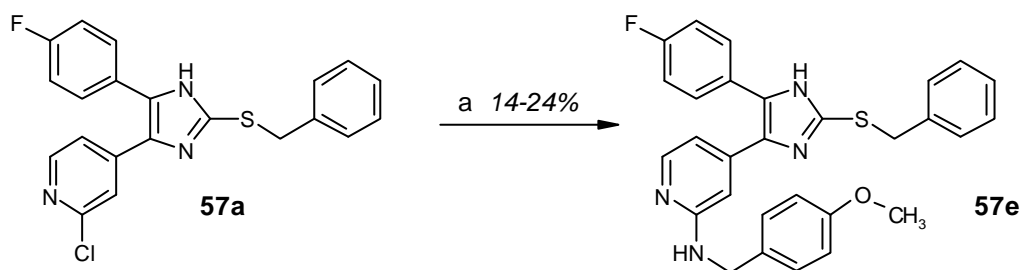
Abbildung 3.15 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Methoxyppyridin **55d** in DMSO-d_6

Abbildung 3.16 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Methoxyppyridin **55d** in CD_3OD

3.4.4 Substitution der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazole durch Stickstoff-nukleophile

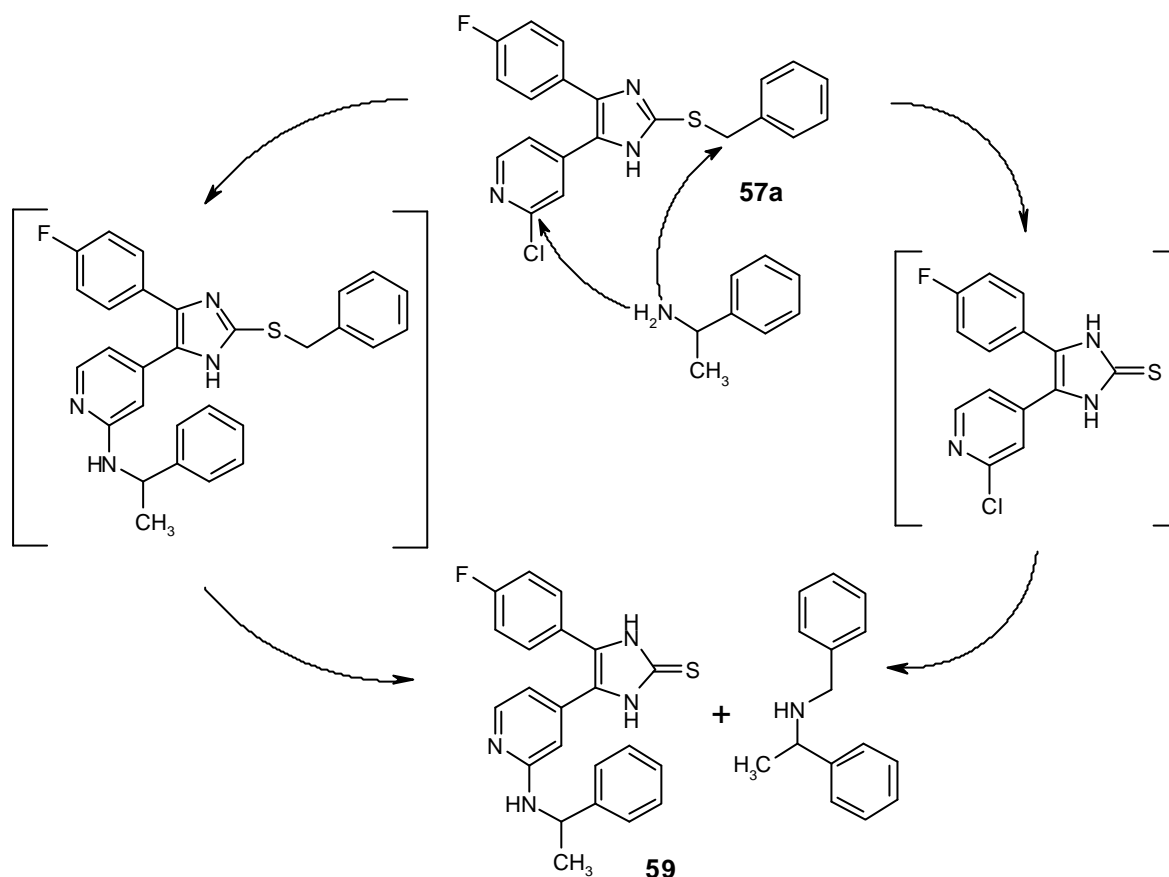
In der Einleitung zu Kapitel 3.4.1 wurde die Erwartung geäußert, dass sich eine effiziente Methode zur Darstellung substituierter 5-(2-Aminopyridin-4-yl)-imidazole durch eine möglichst späte Einführung der unterschiedlichen Substituenten am Pyridin-Ring auszeichnen sollte. Die hohe Flexibilität des daraufhin beschrittenen Syntheseweges fand ihren Ausdruck nun darin, dass die im vorigen Abschnitt beschriebenen 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazole im letzten Schritt der Sequenz mit einer Vielzahl unterschiedlicher Aryl- und Arylalkylamine im Sinne einer nukleophilen Substitution am Heteroaromaten zur Reaktion zu bringen waren.⁷² Anfängliche Modellversuche zielten auf die S_NAr von 2-Chlorpyridin **57a** mit 4-Methoxybenzylamin (Schema 3.19). Rasch zeigte sich jedoch, dass eine nukleophile Substitution des 2-Chlorpyridins aufgrund seiner geringen Reaktivität (vgl. Kapitel 3.4.2.3) nur im 10fachen Überschuß des Amins, bei langen Kochzeiten (22h) und hoher Temperatur (lösemittelfreies Arbeiten, 150-160°C) gelingt. Selbst unter diesen drastischen Bedingungen aber blieben die Ausbeuten an 2-(4-Methoxybenzylamino)-pyridin **57e** bescheiden (14-24%), während sich dünnschichtchromatographisch zahlreiche Nebenprodukte nachweisen ließen.

Schema 3.19 Substitution von Chlorpyridin **57a** mit 4-Methoxybenzylamin



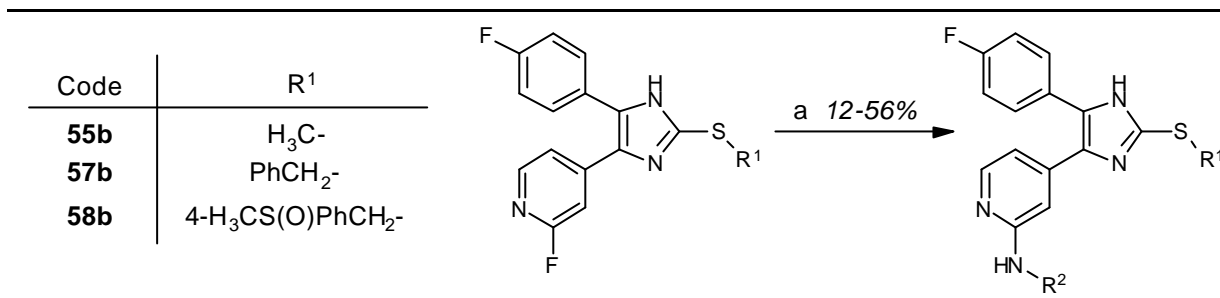
^aReagentien: (a) 4-Methoxybenzylamin im 10fachen Überschuß, 150-160°C, 22 h

Bei der Substitution von **57a** mit (DL)-1-Phenylethylamin anstelle von 4-Methoxybenzylamin unter ansonsten identischen Bedingungen konnte von mehreren Reaktionsprodukten das Imidazol-2-thion **59** als einziges isoliert und strukturell aufgeklärt werden (Schema 3.20). Das Auftreten dieses Substitutions- und Abbauproduktes von **57a** lässt sich damit erklären, dass sich während der zur Substitution des Chlorpyridins erforderlichen langen Reaktionszeit die nukleophile Substitution in Benzylposition als Konkurrenzreaktion bemerkbar macht.

Schema 3.20 Reaktionsverhalten von 2-Chlorpyridin **57a** gegenüber Stickstoff-Nucleophilen^a

^aReaktionsbedingungen: 22 h, 185°C; Ausbeute: 15%

Um die unerwünschte Abspaltung des Benzylrestes aus dem Halogenopyridin-4-yl-imidazol zu vermeiden, strebten wir eine Verkürzung der Reaktionszeit an. Wie bereits in Kapitel 3.4.2.3 für die unerwartete Substitution durch das alkoholische Lösemittel beschrieben und begründet, zeigten die 2-Fluorpyridine **55b**, **57b** und **58b** im Vergleich zu dem 2-Chlor-Derivat **57a** auch gegenüber Stickstoffnucleophilen eine deutlich erhöhte Reaktivität. Die Verwendung von **55b**, **57b** und **58b** brachte folgerichtig die erwarteten kürzeren Reaktionszeiten in der Umsetzung mit verschiedenen Benzylaminen (Schema 3.21). Entsprechend wurde das Auftreten eines Dealkylierungsproduktes vergleichbar Imidazol-2-thion **59** hier nicht beobachtet. Unter Einführung eines unsubstituierten Benzylamin-, Anilin- und 2-Phenylethylamin-Restes (**55f**, **55k**, **55l**), unterschiedlich substituierter Benzylamine (**55g-j**), eines sekundären Amins (**55m**) sowie von racemischem bzw. enantiomerenreinem 1-Phenylethylamin (**55n-p**) am 2-Fluorpyridin-Ring allein von **55b** gelang mittels dieser Reaktion die Synthese zahlreicher Testverbindungen von erheblicher struktureller Vielfalt (Tabelle 3.3 und Tabelle 3.4).

Schema 3.21 Substitution der 2-Fluorpyridine **55b**, **57b** und **58b** durch Stickstoffnucleophile^a

^aReagentien: (a) R²-NH₂ im 10fachen Überschuß, 150-160°C, 5-15 h

Tabelle 3.3 2-Methylsulfanylimidazole mit Benzylamino- oder Phenylamino-Substituent in Position 2 des Pyridinrings

Code	R	Ausbeute	Code	R	Ausbeute
55f		41%	55l		38%
55g		48%	55m		38%
55h		18%	55n		36%
55i		40%	55o		36%
55j		38%	55p		46%
55k		12%			

Tabelle 3.4 2-Benzylsulfanylimidazole mit Benzylamino- oder Phenylamino-Substituent in Position 2 des Pyridinrings

Code	R ¹	R ²	Ausbeute	Code	R ¹	R ²	Ausbeute
57c	-H		56%	58c	-S(O)CH ₃		20%
57d	-H		28%	58d	-S(O)CH ₃		22%

In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der Umsetzungsprodukte **55f-p**, **57c-e** und **58c-d** weist neben dem Auftreten zusätzlicher Signale für den jeweiligen Benzyl-Substituenten auch das Verschwinden der entsprechenden H-F- bzw. C-F-Kopplung auf die erfolgreiche und selektive Substitution des Fluor-Atoms am elektronenarmen Pyridin-Ring hin. Während im ¹³C-NMR-Spektrum etwa von **55b** das Kohlenstoff-Atom in Position 2 des Fluorpyridin-Rings bei $\delta = 164.1$ ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $^1J = 233.3$ Hz in Resonanz tritt, erscheint dieses Signal in für alle Substitutionsprodukte repräsentativen ¹³C-NMR-Spektrum von **55i** als Singulett ($\delta = 160.4$ ppm, Abbildung 3.17). Demgegenüber bleibt das charakteristische Dublett für das C-4-Atom im 4-Fluorphenyl-Ring erhalten ($\delta = 164.1$ ppm, $^1J = 246.9$ Hz) und auch das Aufspaltungsmuster der 4-Fluorphenyl-Signale ist im ¹H-Spektrum von **55i** unverändert von der H-F-Kopplung geprägt. Hieraus ergibt sich schlüssig, dass der 4-Fluorphenyl-Ring unter diesen Reaktionsbedingungen keiner nukleophilen Substitution unterliegt.

Wertvolle Anhaltspunkte für das Gelingen der S_NAr am 2-Fluorpyridin-Ring liefert auch die massenspektroskopische Untersuchung der Substitutionsprodukte. Am Beispiel des Massenspektrums von **55f** (Abbildung 3.18) sollen das für die Benzylaminopyridine charakteristische Aussehen solcher Massenspektren sowie mögliche Fragmentierungsmuster (Schema 3.22) diskutiert werden. Die neben dem Molekularpeak (m/z 390.1) dominierenden Signale können mit der vornehmlichen Fragmentierung der Benzylaminopyridin-Partialstruktur gedeutet

werden. So könnte das Signal bei m/z 91.0 einer typischen Benzyl-Spaltung (Schema 3.22, Weg b) und dasjenige bei m/z 313.4 einer Spaltung des Benzylamino-Substituenten unter Austritt eines Phenylradikals im Sinne einer β -Spaltung (Schema 3.22, Weg c) zugeschrieben werden. In letzterem Falle wäre eine intramolekulare Stabilisierung des primär entstandenen Radikalkations denkbar. Weiterhin könnten die Signale bei m/z 285.4 und m/z 106 mit der Bildung eines $M+1$ -Ions (m/z 391.5) und der nachfolgenden Abspaltung des gesamten Benzylamino-Substituenten (Schema 3.22, Weg a) erklärt werden, dessen Fragment, möglicherweise nach intramolekularer Stabilisierung, dabei ebenso nachzuweisen wäre wie das Fragment des verbliebenen Pyridin-4-yl-imidazol-Radikal-Kations.

Ein gänzlich anderes Fragmentierungsmuster lässt sich hinter dem Massenspektrum von Anilinopyridin **55k** vermuten (Abbildung 3.18, Schema 3.23). Ist der Benzylamino-Substituent am Pyridin-Ring durch eine Anilino-Gruppe ersetzt, werden aus der Abspaltung dieses Substituenten vermutlich keine stabilen Bruchstücke erhalten. Stattdessen könnte **55k** einer komplexen Gerüstumlagerung unter Einbeziehung des Imidazol-Rings unterliegen. Als zentrales Fragment träte dabei ein Imino-Radikal (m/z 302.3) in Erscheinung, welches durch Eliminierung einer Methylisothiocyanatgruppe – im Sinne einer Umkehrung der Synthese! – aus **55k** hervorgegangen sein könnte. Die Stabilisierung dieses Schlüsselbruchstücks auf verschiedene Arten (Schema 3.23, Wege a-d) ist ebenso denkbar wie die Abspaltung noch kleinerer Fragmente (m/z 187.2, 171.2). Den Anstoß für diese wie auch eine alternative Fragmentierungssequenz unter Abspaltung der Methylgruppe (m/z 360.4) und der Thio-Einheit (m/z 327.4) könnte die homolytische Spaltung einer C-H-Bindung des Pyridin-Rings liefern (m/z 375.5). Während der *Imidazol*-Ring somit an allen hauptsächlichen massenspektroskopischen Zerfallsreaktionen von **55k** beteiligt wäre, deutet in den Massenspektren der Benzylaminopyridine interessanterweise nichts auf den Ablauf einer entsprechenden Gerüstumlagerung hin. Obwohl auch in diesen Fällen strukturell möglich, führt hier anscheinend die Fragmentierung des *Benzylamino*-Substituenten zu den stabileren Bruchstücken.

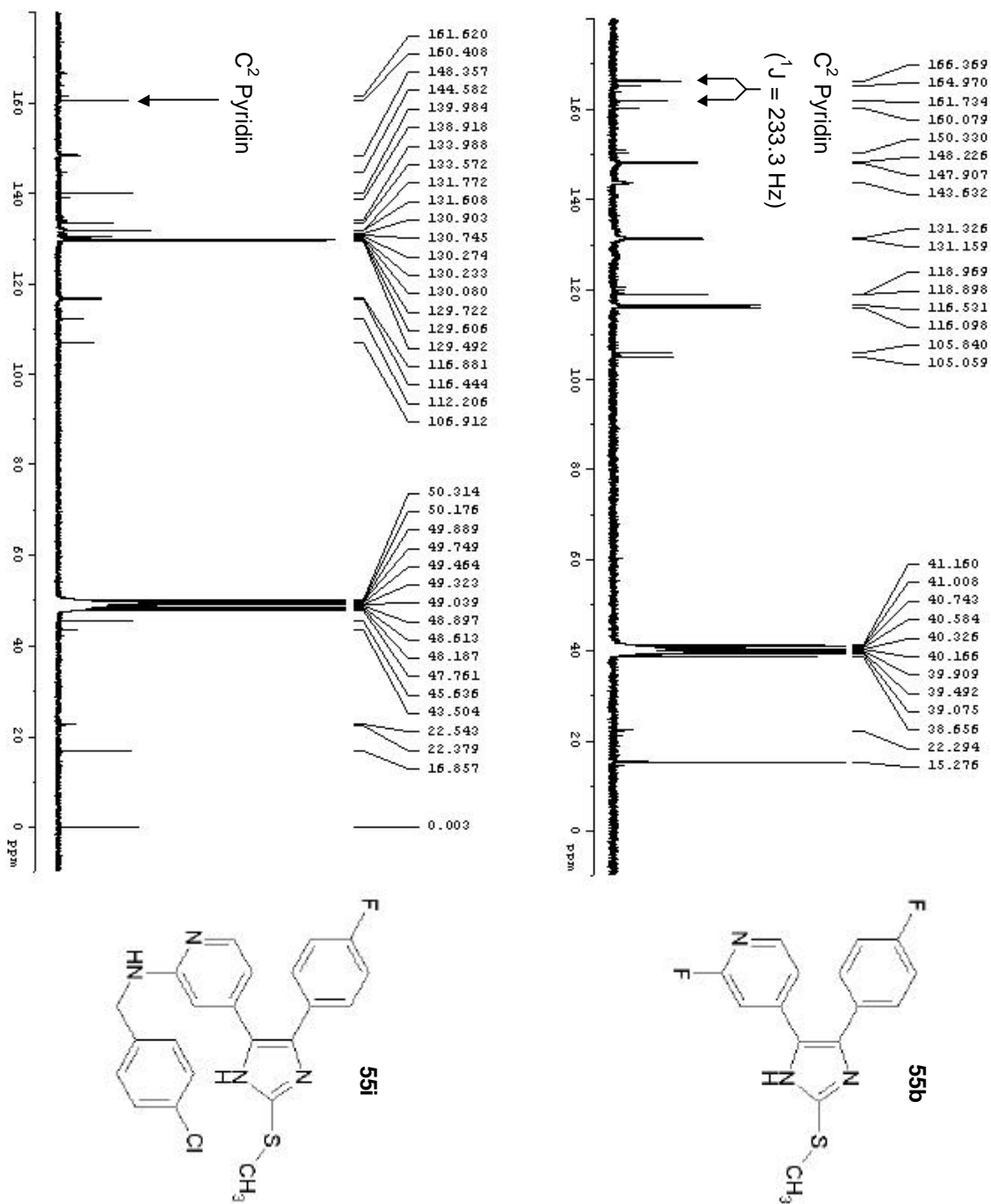


Abbildung 3.17 ^{13}C -NMR-Spektren des 2-Fluorpyridins **55b** und des Benzylaminopyridins **55i**

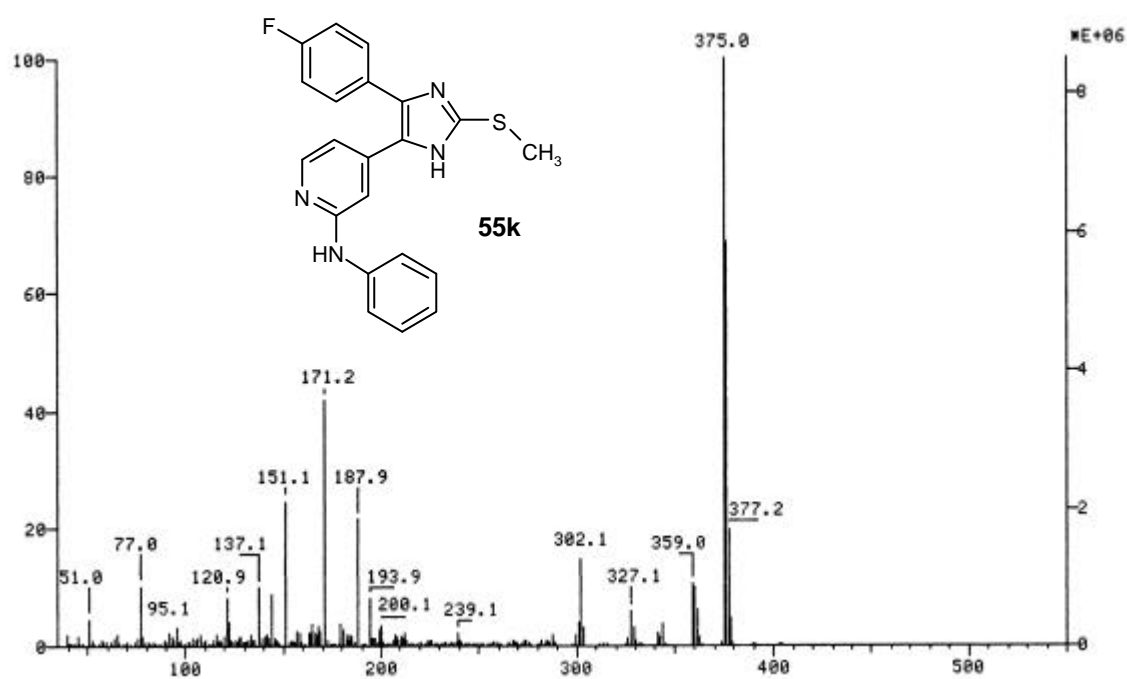
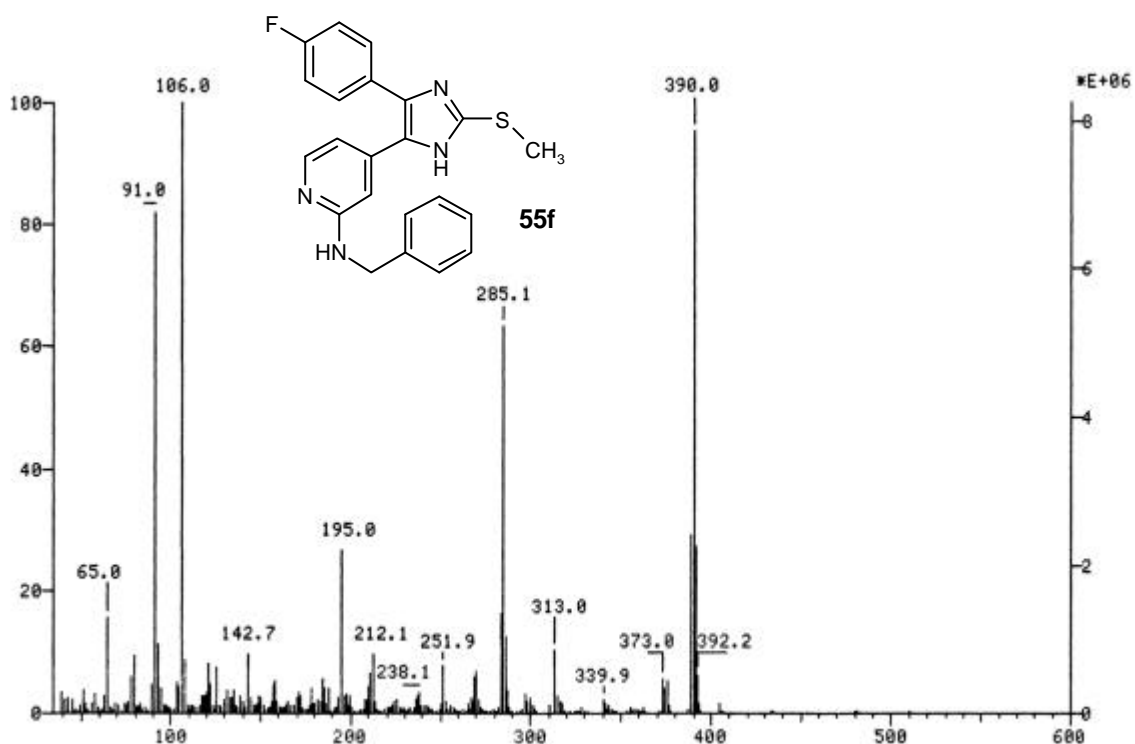
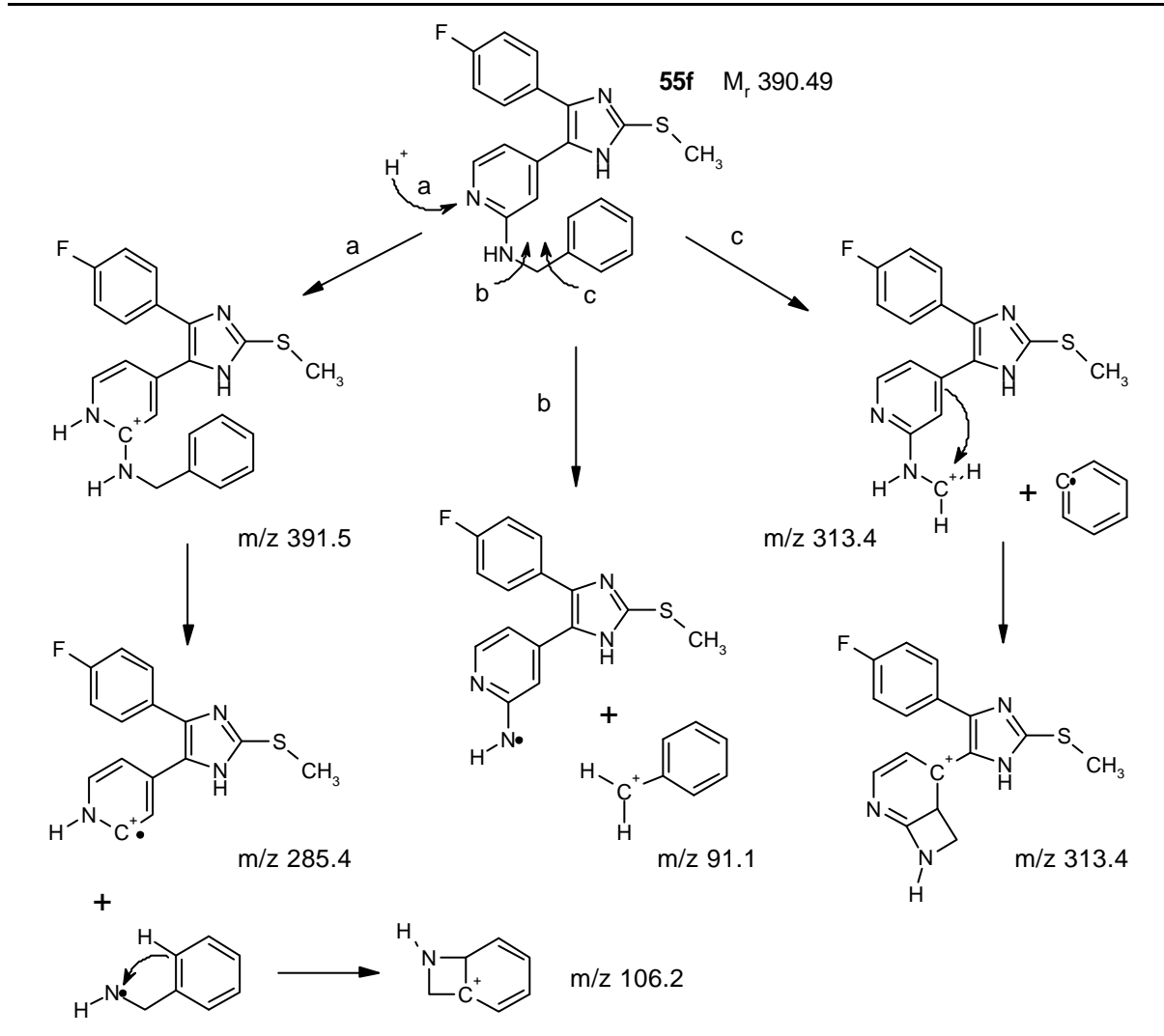
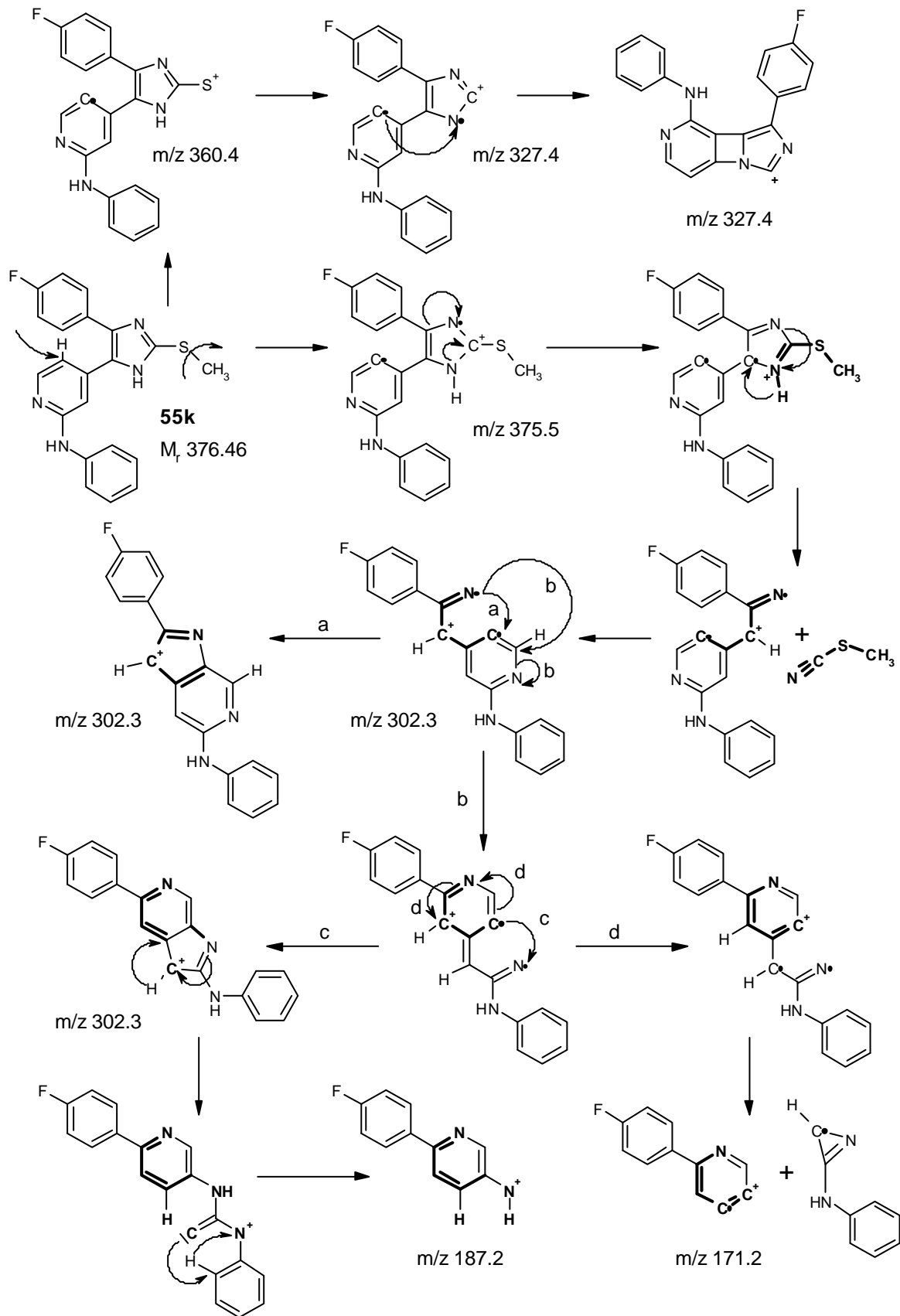


Abbildung 3.18 Massenspektren (EI-MS) des Benzylaminopyridins **55f** sowie des Phenylaminopyridins **55k**

Schema 3.22 Mögliches Fragmentierungsmuster des Benzylaminopyridins **55f** (EI-MS)

Schema 3.23 Mögliches Fragmentierungsmuster des Phenylaminopyridins **55k** (EI-MS)



Die wesentlichen Aspekte dieses Kapitels zusammenfassend gibt Abbildung 3.19 einen Überblick über das unterschiedliche Reaktionsverhalten der jeweiligen 2-Halogenopyridine auf der Stufe der untersuchten α -Oximinoketone bzw. Arylalkylsulfanylimidazole unter diversen Reaktionsbedingungen.

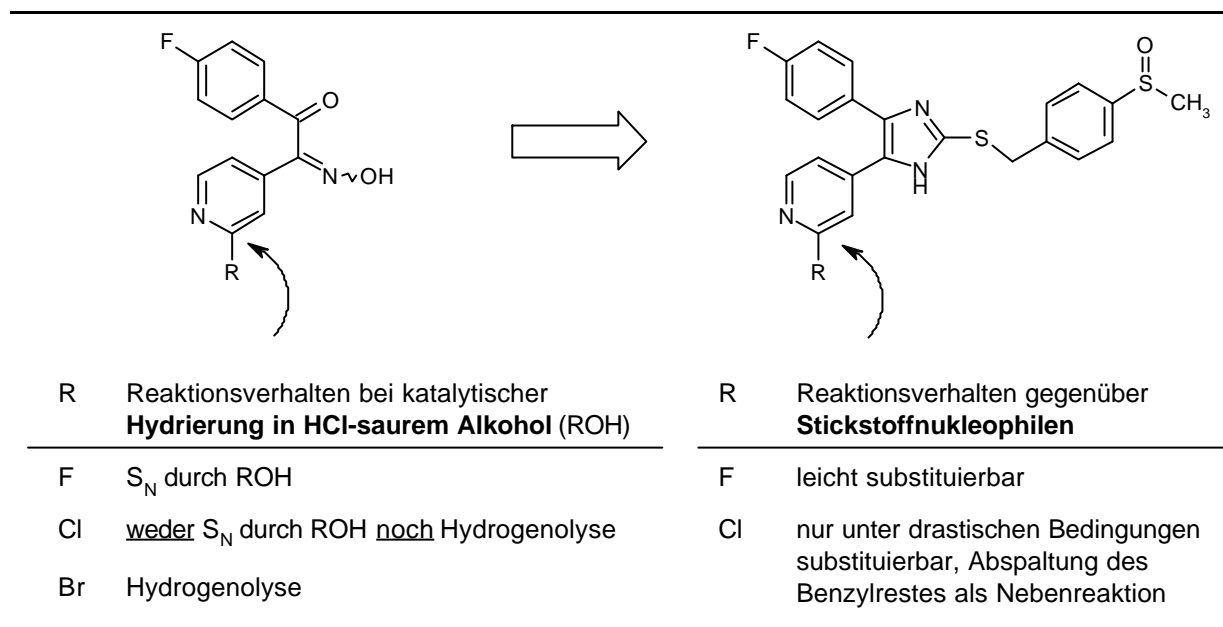


Abbildung 3.19 Reaktionsverhalten verschiedener Halogenopyridine

3.4.5 Versuche zur Substitution der 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazole durch Sauerstoffnucleophile

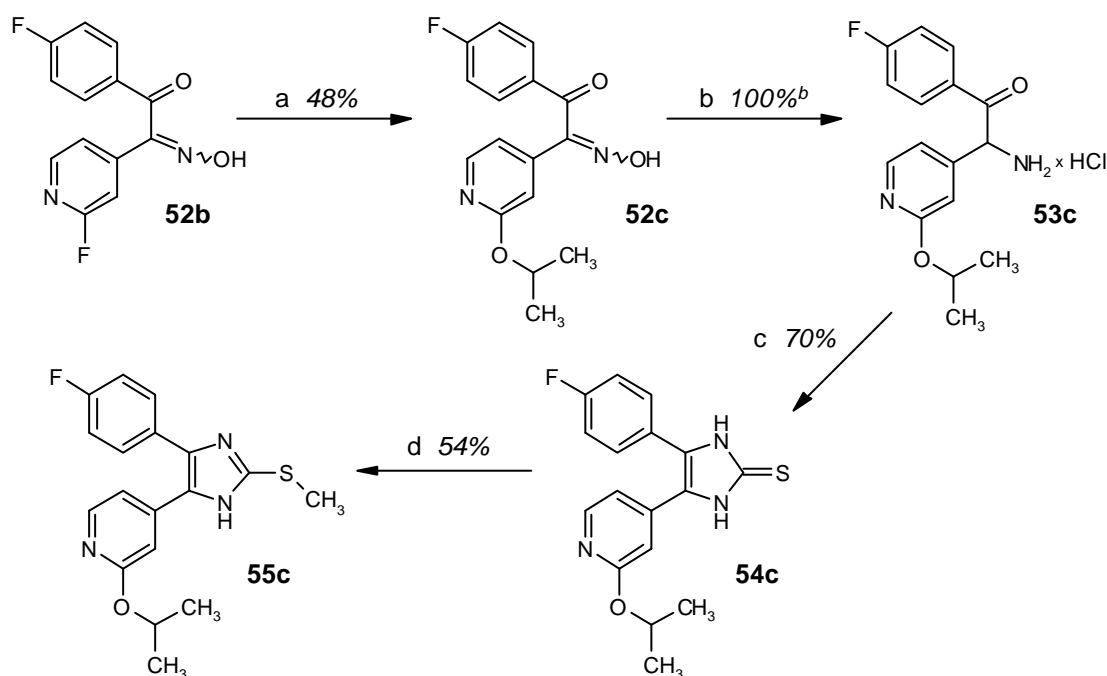
Um die ganze Bandbreite der beschriebenen Reaktionssequenz zur Einführung verschiedener Nucleophile auszunutzen, wurde versucht, neben Stickstoff- auch Sauerstoffnucleophile mit 2-Fluorpyridin **55b** zur Reaktion zu bringen. Diese Versuche knüpften einerseits an die in Kapitel 3.4.2.3 beschriebenen Erfahrungen an, um die sauer katalysierte S_NAr zu einer gezielten Synthese von **55c** auszubauen. Andererseits wurden aber auch Versuche zur Substitution von **55b** unter basischen Standardbedingungen unternommen.

3.4.5.1 Sauer katalysierte Darstellung von Isopropoxypyridin **55c**

Am günstigsten wurde die Einführung der Isopropoxygruppe an den Pyridin-Ring vorgenommen auf der Stufe des α -Oximinoketons **52b**. Zu diesem Zweck genügte es, **52b** 2.5h in HCl-gesättigtem Isopropanol unter Rückfluss zu erwärmen. In einem orientierenden Ansatz gelang hiernach die Isolierung des Isopropoxypyridins **52c** nach Umkristallisation aus Ethanol

in lediglich 48%iger Ausbeute. Da die anschliessende Hydrierung in demselben Reaktionsmilieu durchgeführt wurde, wurde in der Folge auf die Gewinnung von **52c** verzichtet und dieses Intermediat *in-situ* zum Aminoketon **53c** reduziert, wodurch sich eine merkliche Steigerung der Ausbeute erzielen ließ. In der anschliessenden Ringschlussreaktion mit Kaliumrhodanid in DMF ging **53c** nicht die für das Methoxy-Analogon **53d** beschriebene Umlagerungsreaktion ein (vgl. Kapitel 3.4.2.3), sondern setzte sich glatt zum erwarteten Imidazol-2-thion **54c** um. Die Methylierung von **54c** mittels NaH in THF erbrachte bei Verwendung einer äquimolaren Menge an Methyljodid ohne Schwierigkeiten das gewünschte Methylsulfanylimidazol **55c**.

Schema 3.24 Synthese von Isopropoxypyridin **55c**^a



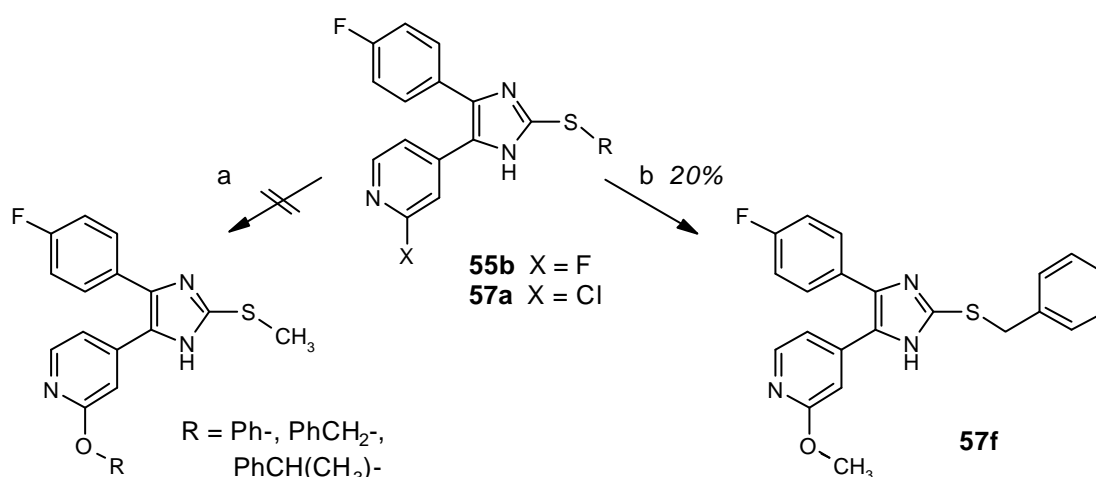
^aReagentien: (a) HCl-saurer Isopropanol, Rückfluss; (b) H₂, Pd-C 10%, HCl-saurer Isopropanol, 1 atm, RT; (c) KSCN, DMF, Rückfluss; (d) 1 Aeq. MeI, NaH, THF, RT; ^bAusbeute über zwei Stufen

3.4.5.2 Versuche zur basisch katalysierten Darstellung von Phenoxy- und Alkoxy pyridinen

Die im Vergleich zu Isopropanol höhere Viskosität der Benzylalkohole ließ die Anwendung des vorstehend beschriebenen, sauer-katalysierten Vorgehens zur Darstellung der analogen Benzylalkoxy pyridine als wenig praktikabel erscheinen. Ohnehin machte die angestrebte Synthese des Phenoxy pyridins aus 2-Fluorpyridin **55b** und Phenol (F = 40-42°C) hier eine alternative Reaktionsführung erforderlich. Bei Behandlung von **55b** mit verschiedenen Natriumalko-

holaten wurde ebenso wie im Falle des 2-Chlorpyridins **48** (s. Kapitel 3.4.2.1) eine rasche Umsetzung zu den entsprechenden 2-Benzyloxy- bzw. Phenoxy-pyridinen erwartet. Überraschenderweise scheiterte diese Umsetzung jedoch unter Standardbedingungen (Schema 3.25).¹²⁹ Im Falle der Reaktion mit Natriumphenolat in DMF konnte nach sechsständiger Reaktionszeit lediglich das Edukt isoliert werden. Die Umsetzungen von **55b** mit Benzylalkohol bzw. 1-Phenylethylalkohol schienen gemäß der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle mit besserem Erfolg zu verlaufen, doch ließen sich auch hier trotz zweifacher säulenchromatographischer Trennung keine Reinstoffe isolieren. Vergleichbare Probleme waren bei der Darstellung und Aufarbeitung der Benzylaminopyridine nicht aufgetreten, da diese sich von den Fluorpyridinen hinsichtlich ihres (dünnschicht-)chromatographischen Verhaltens deutlich unterscheiden. Demgegenüber weisen Fluor- und (Aryl-)Alkyl-oxy-pyridine sehr ähnliche R_f -Werte auf.

Schema 3.25 Versuche zur Synthese von Benzyloxy- und Phenoxy-pyridinen^a



^aReagentien: (a) R-OH, DMF, NaH, Rückfluss; (b) 30%ige NaOCH₃-Lösung in MeOH, Rückfluss

Der beste Erfolg in dieser Versuchsreihe war der Behandlung von 2-Chlorpyridin **57a** mit methanolischer Natriummethanolat-Lösung beschieden (Schema 3.25). Die gegenüber dem 2-Fluorpyridin verminderte Reaktivität erwies sich in diesem Fall als günstig, so dass auf diesem Wege nach 13stündigem Erhitzen unter Rückfluss das Methoxypyridin **57f** in einer für die ¹H-NMR-spektroskopische Identifizierung ausreichenden Menge isoliert werden konnte. Trotz säulenchromatographischer Reinigung dieser Probe wurde **57f** jedoch nicht in einer Reinheit erhalten, die eine biologische Testung hätte rechtfertigen können.

Obwohl an dieser Stelle auf weitere Ansätze zur Synthese von Phenoxy- bzw. Alkoxy-pyridinen auf diesem Wege verzichtet wurde, lässt sich die geschilderte Methode hinsichtlich Reaktionsführung und Aufarbeitung sicherlich optimieren. Es sollte jedoch bei einer Wiederaufnahme entsprechender Versuche berücksichtigt werden, dass es unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen leicht zur basisch katalysierten Abspaltung des Alkylsubstituenten am Schwefel kommen kann.

3.5 Versuche zum Ersatz des Pyridin-Rings in ML 3163 durch einen substituierten Pyrimidin-Ring

3.5.1 Retrosynthetische und synthesestrategische Überlegungen

In Analogie zu den in Kapitel 3.4 beschriebenen 5-(2-Benzylaminopyridin-4-yl)-imidazol-Derivaten sollten auch solche Analoga des ML 3163 dargestellt werden, in welchen der Pyridin-Ring ersetzt ist durch einen in Position 2 substituierten Pyrimidin-Ring. Prinzipiell ergeben sich zwei Möglichkeiten zum Aufbau derartiger 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole:

1. Aufbau des Pyrimidin-Rings *nach* Aufbau des Imidazol-Gerüst, in Anlehnung an die in Kapitel 3.2.1 vorgestellte Methode (Abbildung 3.20, Strategie A)
2. Aufbau des Pyrimidin-Rings *vor* Aufbau des Imidazol-Gerüsts, in Anlehnung an die in den Kapiteln 3.2.1 und 3.4 vorgestellten Methoden (Abbildung 3.20, Strategie B)

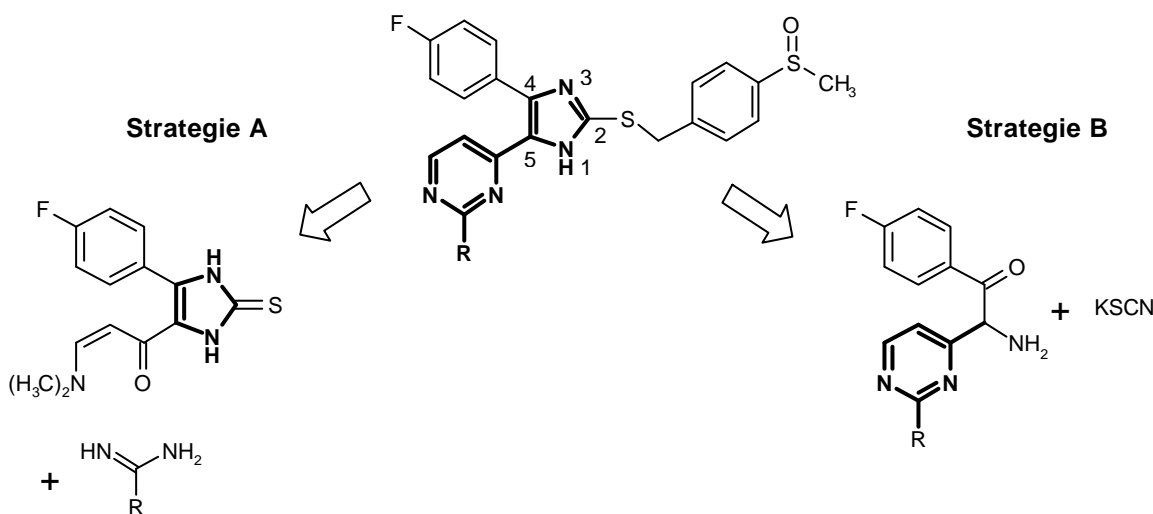


Abbildung 3.20 Retrosynthese substituierter 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole

3.5.2 Versuche zur Darstellung substituierter 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole ausgehend vom Imidazolgerüst

Die angestrebten 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole lassen sich retrosynthetisch zurückführen auf das 3-Dimethylamino-1-(1*H*-imidazol-4-yl)-propenon **A** (Abbildung 3.21). Zugang zu **A** erhofften wir entsprechend der in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Vorgehensweise über das Acetylimidazol **B** bzw. das Aminodiketon **C** zu erlangen.

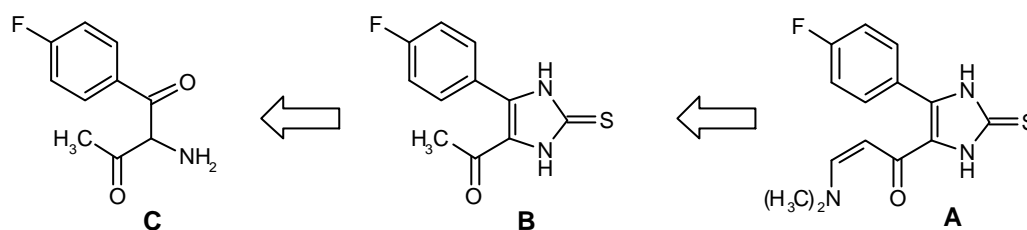
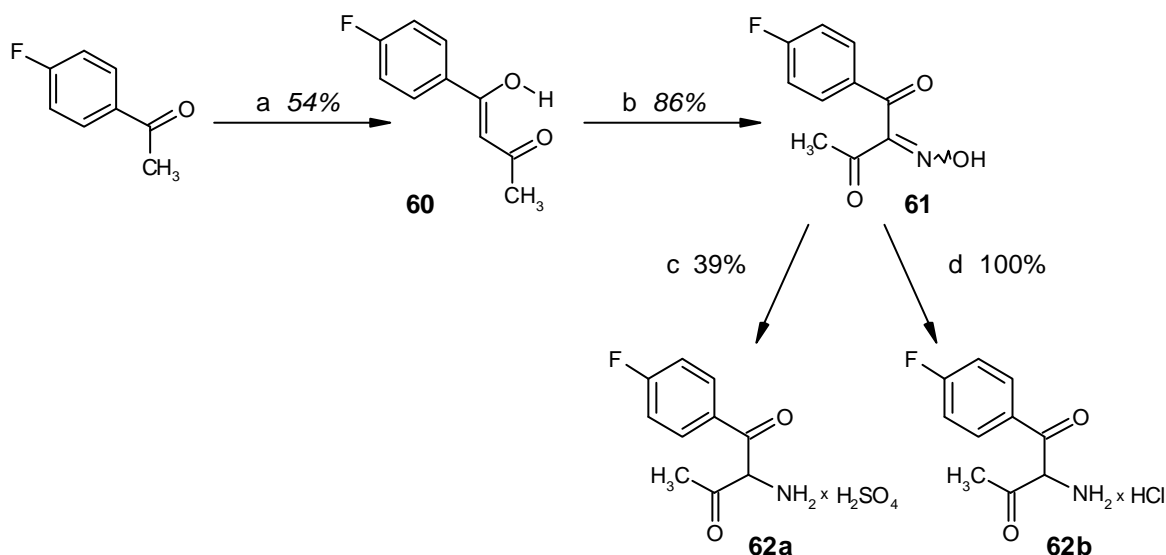


Abbildung 3.21 Retrosynthese des 3-Dimethylamino-1-(1H-imidazol-4-yl)-propenons **A**

Ausgehend von 1-(4-Fluorphenyl)-butan-1,3-dion **60**, welches nach Beyer und Claisen¹⁴⁵ durch Kondensation von 1-(4-Fluorphenyl)-ethanon und Ethylacetat erhalten worden war (Schema 3.26), gelang die Einführung des Stickstoffatoms mittels der bewährten Nitrosierungs-/Reduktions-Strategie (vgl. Kapitel 3.4.2.2). Aufgrund der hohen Azidität des 1,3-Dicarbonylsystems, welches ausschließlich in der Enolform vorliegt, ließ sich **60** durch Reaktion mit Natriumnitrit in Eisessig bequem in das Oximinodiketon **61** überführen. Reduktion von **61** mit Zinkstaub in schwefelsaurem Ethanol ergab das Aminodiketon als Hydrogensulfat **62a** in mäßiger Ausbeute,¹⁴⁴ während die katalytische Reduktion von **61** in HCl-saurem Methanol praktisch quantitativ zum Hydrochlorid **62b** führte.¹³⁶

Schema 3.26 Synthese von Aminodiketon **62**^a

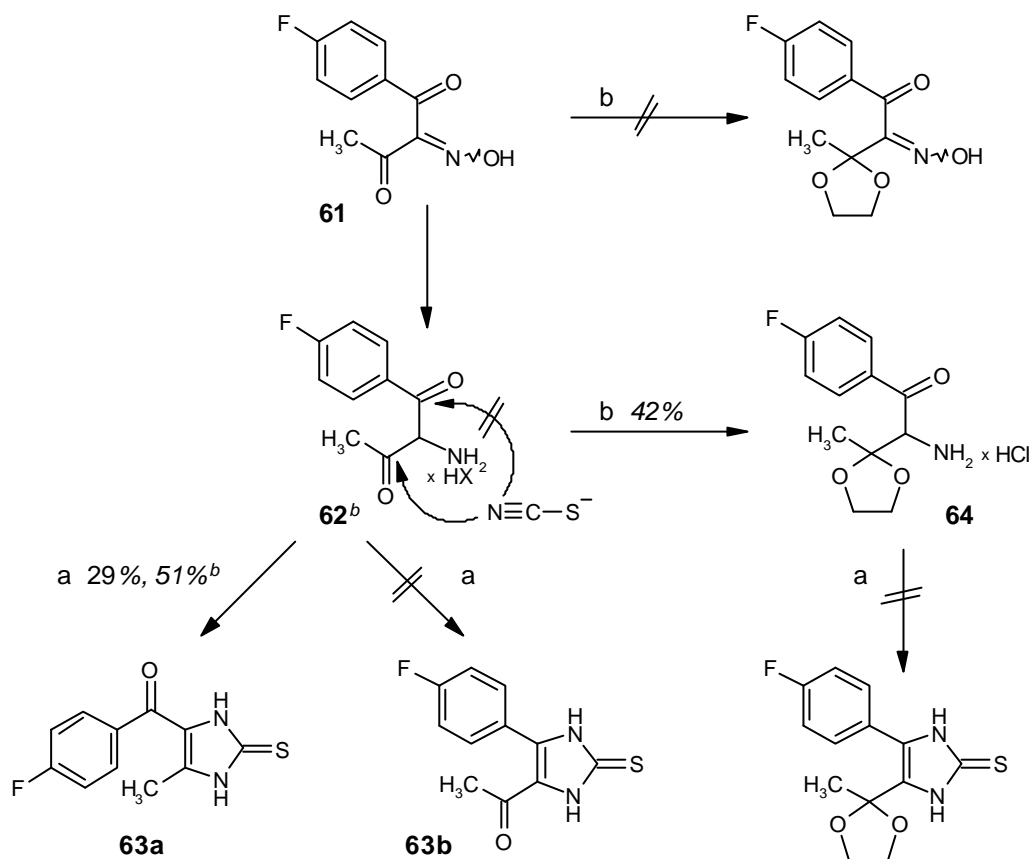


^aReagentien: (a) Ethylacetat, NaOC₂H₅; (b) NaNO₂, Eisessig, 5°C dann RT; (c) Zn⁰, konz. H₂SO₄, EtOH, -10°C dann RT; (d) H₂, Pd-C 10%, HCl-saurer Methanol, 2.5 atm, RT

Bei der Durchführung der zentralen Ringschlussreaktion von Aminodiketon **62** mit Kaliumrhodanid war mit dem Entstehen zweier konstitutionsisomerer Imidazol-2-thione zu rechnen (Schema 3.27). In der Tat wurde jedoch nur eines der beiden Strukturisomere isoliert. Unglücklicherweise war dies das unerwünschte Benzoylimidazol-2-thion **63a**, und zwar unab-

hängig davon, ob **62** als Hydrogensulfat (**62a**) oder als Hydrochlorid (**62b**) eingesetzt wurde. Die Art des Gegenions beeinflusste lediglich die Ausbeute, nicht aber die Regiochemie der Ringschlussreaktion.

Schema 3.27 Versuche zur Synthese von 5-Acetylimidazol-2-thion^a



^aReagentien: (a) KSCN, HCl 10%, Rückfluss; (b) Ethylenglykol, TosOH, 85°C; ^bHX = H₂SO₄ bzw. HCl

Während weder für die Methyl- noch für die Carbonylgruppe eine deutliche Unterscheidung der Signale im ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektrum von **63a** und **63b** zu erwarten gewesen wäre, gelang die Identifizierung von **63a** auf einfache Weise mittels GC/MS-Kopplung (Abbildung 3.22). Die charakteristischen Bruchstücke des Reaktionsproduktes stammen vornehmlich aus der Fragmentierung der 4-Fluorbenzoylseitenkette. Sämtliche Fragmente, in welche das labile Arylheteroarylketon **63a** an der Carbonylgruppe zerfallen kann, sind tatsächlich nachweisbar (Abbildung 3.23). Das Hauptfragment ist dem 4-Fluorbenzoyl-Radikalkation (m/z 123) zuzuordnen, welches ausschließlich von **63a**, nicht aber von **63b** gebildet werden kann. Darüberhinaus deutet das Ergebnis der GC/MS-Untersuchung auf die in geringem Umfang ablaufende Selbstkondensation von **62** zu einem der beiden möglichen Pyrazine (m/z 352) hin, nicht aber auf das Entstehen des regioisomeren Imidazols **63b**.

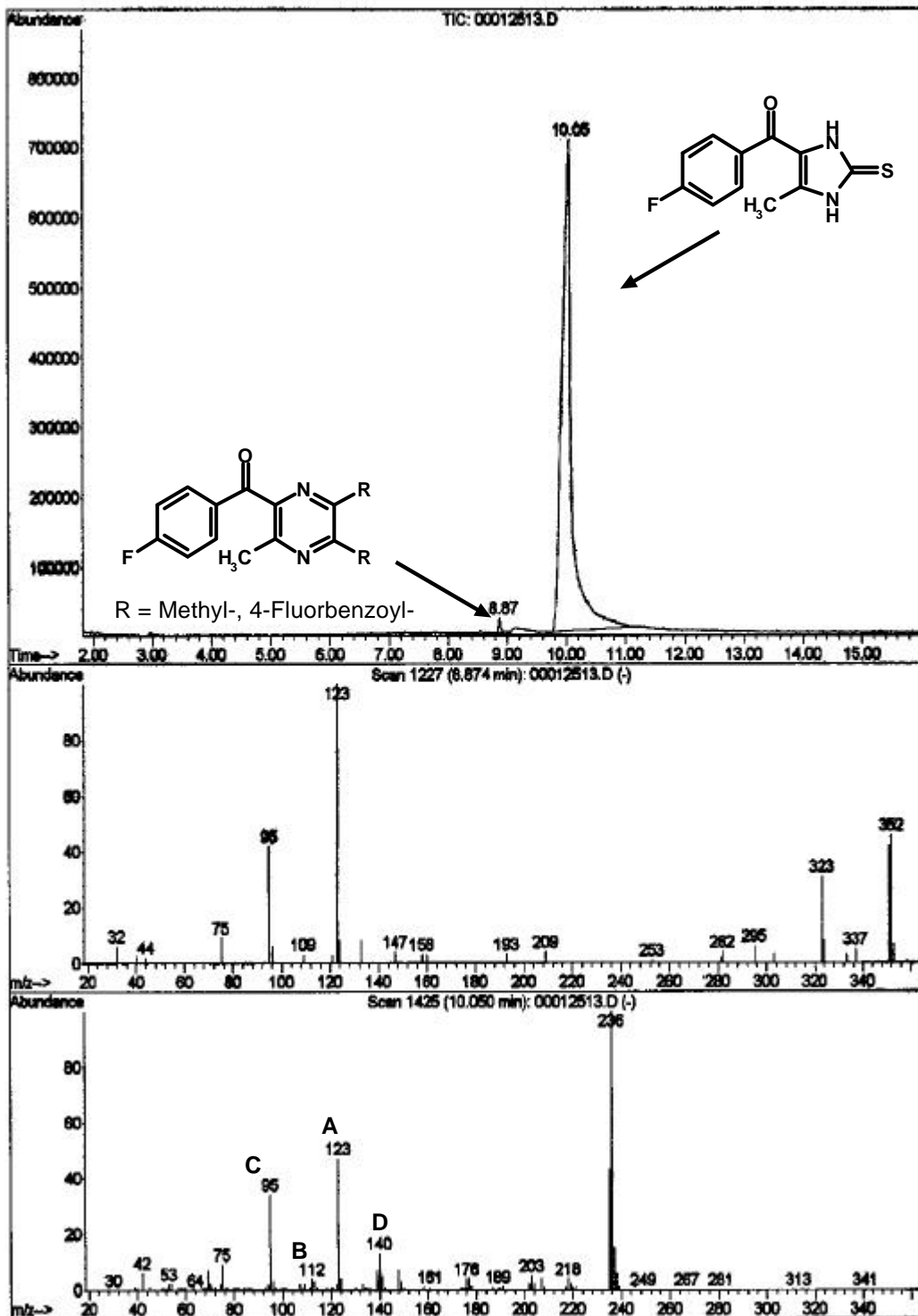


Abbildung 3.22 GC/MS-Untersuchung des Kondensationsproduktes von **62** mit KSCN (zur Legende s. Abbildung 3.23)

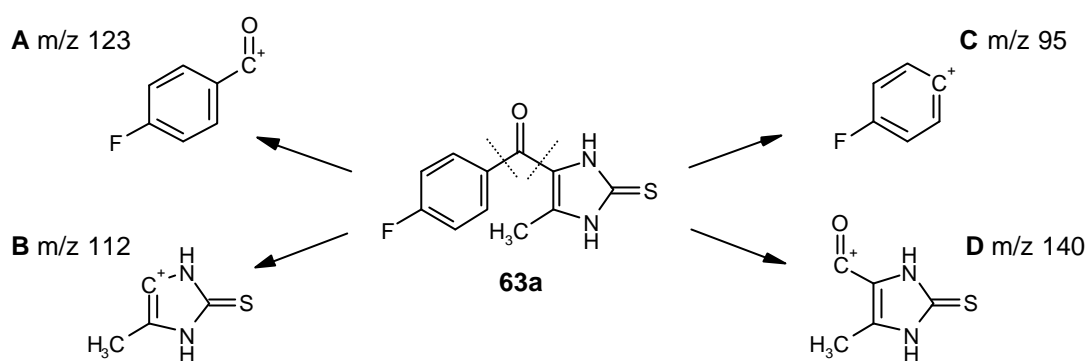


Abbildung 3.23 Fragmentierung von 4-Fluorbenzoylimidazol **63a**

Da die Präferenz während der Ringschlussreaktion zum einen der unterschiedlichen räumlichen Abschirmung der beiden Carbonylfunktionen in **62** zugeschrieben wurde, zum anderen dem -I-Effekt des 4-Fluorphenyl-Substituenten, erschien auch die selektive Überführung des Diketons **61** bzw. **62** in das entsprechende Monoketal im Rahmen einer Schutzgruppenstrategie möglich (Schema 3.27). Die nachfolgende Reaktion mit Kaliumrhodanid sollte dann am solcherart geschützten 2-Amino-2-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-ethanon selektiv an der verbliebenen freien Carbonylfunktion ablaufen und zum Ketal des gewünschten Acetylimidazols führen. Aus diesem wäre schließlich die freie Carbonylverbindung durch Hydrolyse zu gewinnen. Während die Umsetzung von Oximinodiketon **61** mit Ethylenglykol zum korrespondierenden Ketal misslang, ließ sich **62b**, wenn auch in moderater Ausbeute, erfolgreich ketalisieren.¹⁴⁶ Die anschließende Überführung von **64** in das korrespondierende Imidazol-2-thion gelang hingegen nicht. Überraschenderweise scheiterte die Durchführung der Ringschlussreaktion in 10%iger Salzsäure nicht etwa daran, dass sich das Ketal – wie durchaus zu erwarten – unter den sauren Bedingungen bereits wieder zum Keton geöffnet hätte, sondern an der mangelnden Reaktivität von **64**, welches aus verschiedenen Ansätzen stets unverändert isoliert wurde. Auch Austausch der 10%igen Salzsäure gegen HCl-sauren Methanol brachte keinen Erfolg.

3.5.3 Versuche zur Darstellung substituierter 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole ausgehend vom Pyrimidingerüst

Nach dem Versagen der im vorigen Kapitel beschriebenen Schutzgruppenstrategie verdiente die folgende Alternative Aufmerksamkeit, in Umkehrung der bisher gewählten Reihenfolge den Imidazol-Ring *im Anschluß* an den Pyrimidin-Ring aufzubauen (Abbildung 3.20, Strategie B). Zur Umsetzung dieser Synthesestrategie bieten sich zwei Wege an:

1. Aufbau des Pyrimidin-Rings bei *bestehender* C-4/C-5-Bindung (Imidazol-Nummerierung, s. Abbildung 3.20)
2. Aufbau des Pyrimidin-Rings *vor* Knüpfung der späteren C-4/C-5-Bindung

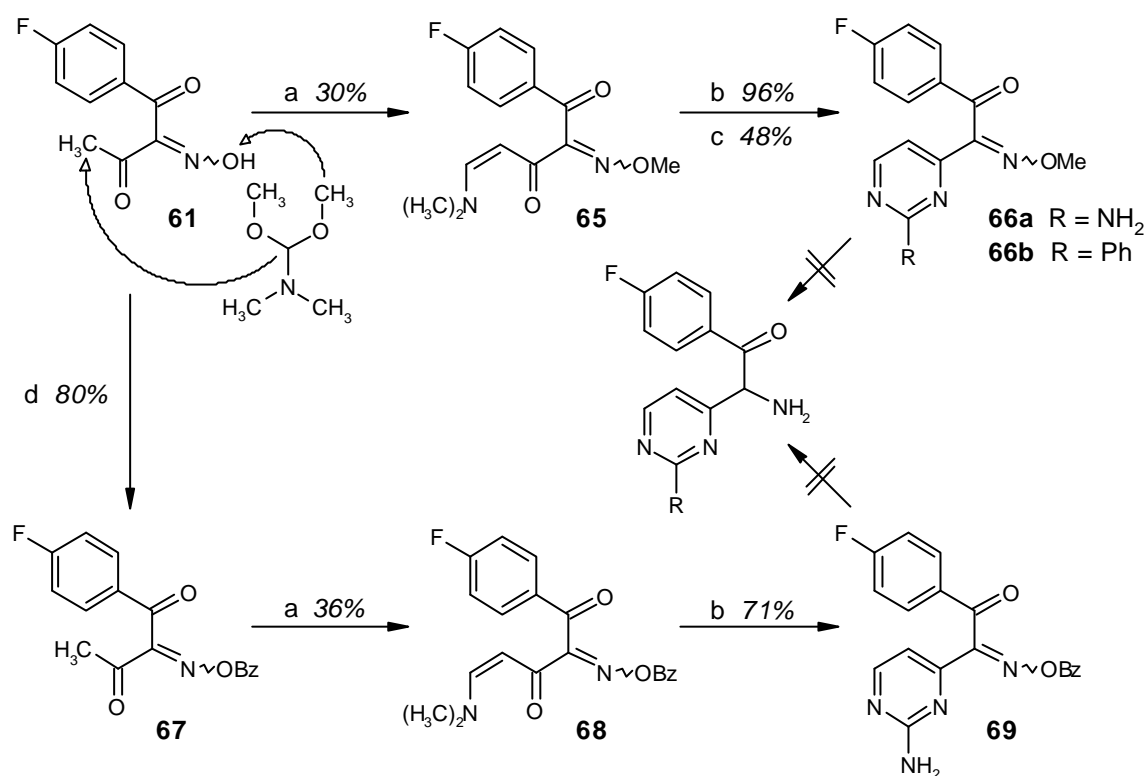
3.5.3.1 Aufbau des Pyrimidin-Rings bei bestehender C-4/C-5-Bindung

Die direkte Umsetzung des Diketons **60** mit DMF-DMA ließe primär Reaktion an Position 2 des 1,3-Dicarbonylverbindung erwarten (Schema 3.26). Die Nitrosierung von **60** zu **61** „verschließt“ diese Position und ermöglicht so die selektive Einführung des Dimethylaminomethin-Bausteins an der terminalen Methylgruppe. Die Überführung von Oximinodiketon **61** in das korrespondierende Enaminon **65** gelang unter den von Plescia und Mitarbeitern¹⁴⁷ angewandten Bedingungen nur in geringer Ausbeute (Schema 3.28). Einer der Gründe hierfür ist darin zu suchen, dass DMF-DMA in dieser Reaktion nicht allein als Formylierungsreagenz fungiert, sondern auch als Methylgruppenüberträger^{86,147} mit der Folge, dass die freie Oximgruppe bei Behandlung von **61** mit DMF-DMA quantitativ in den Methylether überführt wurde. Dieses Detail erschien innerhalb der gewählten Strategie zunächst ohne Belang, da die Oxim- bzw. Oximether-Funktion ohnehin zum Amin reduziert werden sollte. Wie bereits in Kapitel 3.2.1 für die Reaktion analoger Enaminone mit Thioharnstoff beschrieben, erbrachte die Kondensation von **65** sowohl mit Guanidin als auch mit Benzamidin glatte Umsetzung zu den entsprechend substituierten Pyrimidinen **66a** und **66b**.⁸² Dabei war es von Vorteil, im erstgenannten Fall Guanidinhydrochlorid (Ausbeute: 45%) durch Guanidincarbonat (Ausbeute: 96%) zu ersetzen.

Im Gegensatz zu den verschiedenen freien Oximen erwies sich die Oximetherfunktion in **66a** als resistent gegenüber verschiedenen Hydrierungsversuchen.^{148,149} Die bewährte katalytische Reduktion versagte hier sowohl bei Durchführung der Reaktion unter Atmosphären- als auch unter Überdruck. Dieser Befund wurde zurückgeführt auf die Stabilität des nach Reduktion von **66a** primär entstehenden *O*-methylierten Hydroxylamins gegenüber weiterer Reduktion

einerseits und die Hydrolyseempfindlichkeit dieses Intermediates andererseits. Letztere zog unter den gewählten Bedingungen das Auftreten von Produktgemischen nach sich, aus welchen die Zielverbindung nicht isoliert werden konnte.

Schema 3.28 Versuche zur Synthese verschiedener 2-Amino-2-pyrimidin-4-yl-ethanone ausgehend von Oximinodiketon **61**^a



^aReagentien: (a) DMF-DMA, Rückfluss; (b) Guanidincarbonat, NaOC₂H₅/EtOH, Rückfluss; (c) Benzamidinhydrochlorid, NaOC₂H₅/EtOH, Rückfluss; (d) Benzylbromid, Ag₂O, CH₂Cl₂, RT

Da sich die Methylierung des Oxims im einleitenden Reaktionsschritt dieser Sequenz (Schema 3.28) nicht vermeiden ließ, andererseits aber die Reduktion des Oximmethylethers scheiterte, erschien es eine vielversprechende Strategie, die Oximfunktion vor der Behandlung von **61** mit DMF-DMA durch Benzylierung zu schützen. Von diesem Vorgehen wurde einerseits eine Erhöhung der bei der Umsetzung von **61** mit DMF-DMA bescheidenen Ausbeute erwartet, da mit der Methylierung als störender Nebenreaktion nun nicht mehr zu rechnen war. Andererseits sollte sich die benzyliche Schutzgruppe – im Unterschied zur Methylgruppe – nach Aufbau des Pyrimidin-Rings hydrogenolytisch abspalten lassen, etwa durch Reaktion mit Pd-C/H₂. Unter den Bedingungen der Hydrogenolyse würde dabei zugleich Reduktion des nunmehr freien Oxims zum Amin eintreten. Die Überführung des freien Oxims **61** in den Benzylether **67** erwies sich als keineswegs triviale Aufgabe.¹⁵⁰ Obwohl sich

61 bereits mit schwachen Basen (u.a. NaOH, Na₂CO₃) deprotonieren ließ, konnte durch Behandlung mit Benzylbromid in wässrig-alkalischer Lösung entgegen entsprechender Literaturangaben keine Benzylierung erreicht werden.¹⁵¹ Stets wurde als einzige Komponente das nicht-umgesetzte Edukt isoliert. Die Lösung dieses präparativen Problems lag schließlich im Wechsel des Gegenions der verwendeten Base: Jede Alkylierung am Oxim-Sauerstoff steht an der ambidenten Oximgruppe in Konkurrenz zur Alkylierung am Stickstoff.^{150,152,153} Bei Verwendung einfacher Alkalibasen scheint die Reaktion bevorzugt am nukleophileren Stickstoff abzulaufen, wobei die entstehenden Nitrone in wässriger Lösung wieder zum Oxim hydrolysiert werden.¹⁵³ Im Gegensatz hierzu werden bei Verwendung von Ag₂O als Katalysator ausschließlich die O-Alkylierungsprodukte erhalten,^{150,152,154} so auch im Falle der Benzylierung von **61** zu **67**. Im Unterschied zum sehr polaren Oxim lässt sich der Oximether **67** durch Anwendung der GC/MS-Kopplung identifizieren. Die Ausbeute bei Behandlung von Oximether **67** mit DMF-DMA konnte gegenüber der Durchführung derselben Reaktion mit dem freien Oxim **61** geringfügig gesteigert werden. Allerdings blieben die Versuche zur katalytischen Reduktion von Oximether **69** im Widerspruch zu entsprechenden Literaturbeispielen^{151,155} ebenso erfolglos wie im Falle von **66a**.

3.5.3.2 Aufbau des Pyrimidin-Rings vor Knüpfung der späteren C-4/C-5-Bindung

In Anlehnung an den in Kapitel 3.4.2.2 beschrittenen Syntheseweg zum Aufbau des Imidazol-2-thions **54a** aus Keton **51a** wurde eine dritte Strategie zur Darstellung der gewünschten 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole konzipiert.

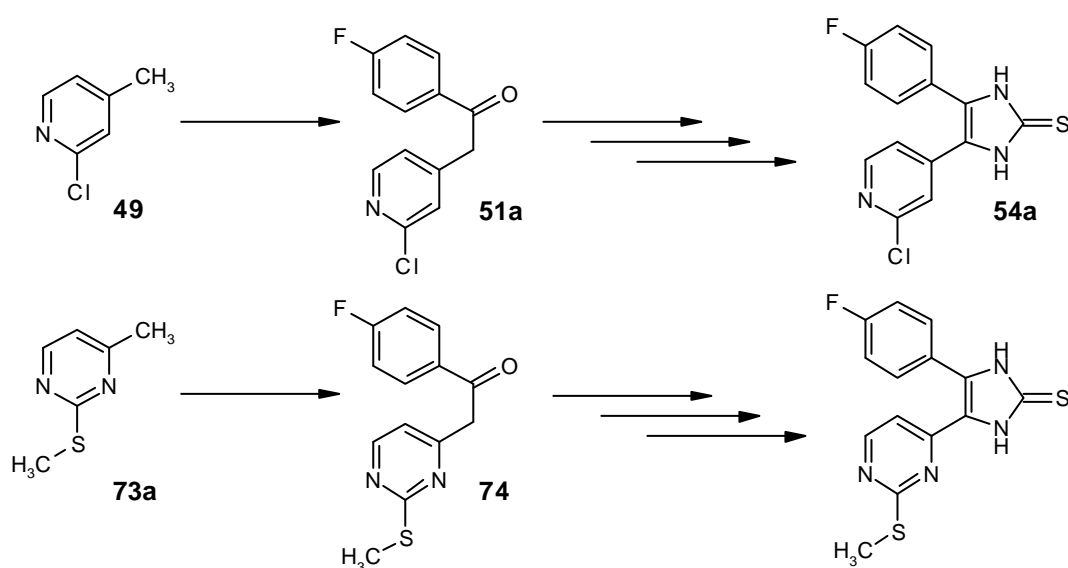
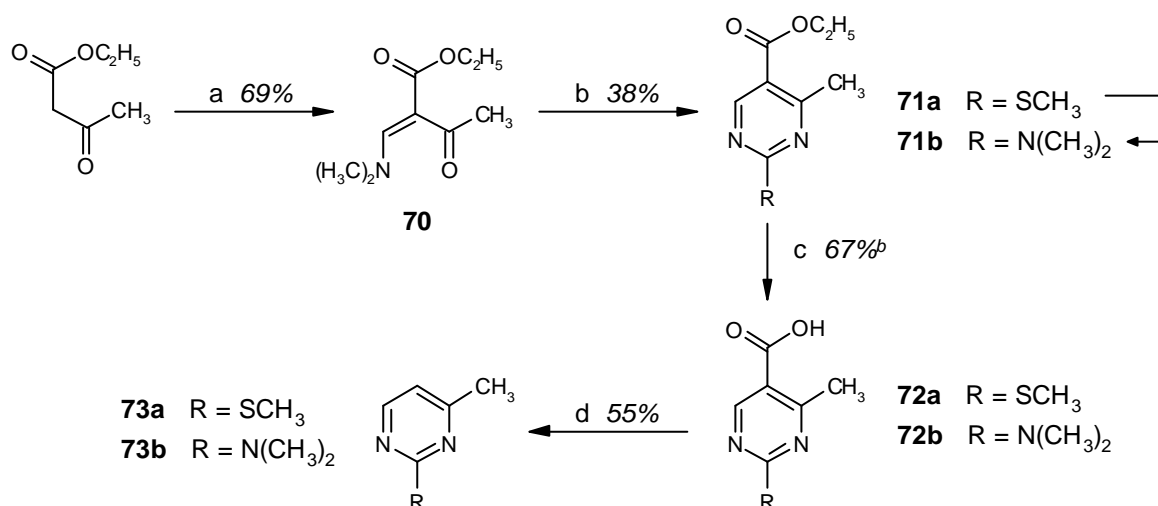


Abbildung 3.24 Nitrosierungs-/Reduktions-Strategie zur Darstellung von 5-(Pyridin-4-yl)- bzw. 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazol-2-thionen

Hierbei sollte das zu **51a** analoge 5-(Pyrimidin-4-yl)-ethanon **74** über die bekannte Nitrosierungs-/Reduktions-/Ringschluss-Sequenz zum korrespondierenden 5-(Pyrimidin-2-yl)-imidazol-2-thion umgesetzt werden (Abbildung 3.24).⁷² Im Unterschied zur 2-Halogenopyridin-Strategie liegt die eigentliche Pointe dieses Synthesekonzeptes darin, die Methylsulfanylgruppe im prinzipiell gut zugänglichen 2-Methyl-sulfanylpyrimidin **74** mittels späterer Oxidation zum Methansulfonyl-Substituenten in eine für die S_NAr geeignete Abgangsgruppe zu überführen.^{72,156} Die Synthese des für diese Reaktionssequenz benötigten Ketons **74** nach dem bekannten Tieftemperaturverfahren erforderte als Edukt das Methylpyrimidin **73a**. Nach der Methode von Schenone und Mitarbeitern¹⁵⁷ wurde **73a** in einer vierstufigen Synthese ausgehend von Acetessigester dargestellt. Durch Reaktion von Acetessigester mit DMF-DMA wurde das Enaminon **70** erhalten, welches sich mit *S*-Methylisothioharnstoff unter Natriumacetat-Katalyse zum Methylsulfanyl-pyrimidin **71a** umsetzen ließ.^{158,159}

Schema 3.29 Synthese des 4-Methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidins **73a**



^aReagentien: (a) DMF-DMA, Rückfluss; (b) *S*-Methylisothioharnstoff, Natriumacetat, DMF, 90°C; (c) 2N NaOH, RT; (d) Schmelze; ^bAusbeute über zwei Stufen

Dass die nukleophile Substitution eines geeigneten Schwefel-Substituenten am Pyrimidin-Ring ein tragfähiges Synthesekonzept darstellt, zeigte sich daran, dass bei Durchführung dieser Ringschlußreaktion in DMF bereits in kleinen, aber merklichen Anteilen (¹H-NMR 4.5%) Substitution der Methylsulfanylgruppe in **71a** durch die Dimethylaminogruppe des Lösemittels eintrat (**71b**). Die beiden Pyrimidincarbonsäureester **71a** und **71b** wurden im Gemisch einer Verseifung zu den freien Carbonsäuren **72a** und **72b** unterworfen.¹⁵⁸ In der Schmelze decarboxylierten die Pyrimidincarbonsäureester **72a** und **72b** in moderater Ausbeute zu den 4-Methylpyrimidinen **73a** und **73b**.¹⁵⁸ Auf dieser Stufe erlaubte die Flüchtigkeit der

Methylpyrimidine **73a** und **73b** eine destillative Trennung von Methylsulfanyl- und Dimethylamino-Derivat, ebenso eine Identifizierung und Quantifizierung von **73b** über GC/MS-Kopplung (Abbildung 3.25). Der „Verunreinigung“ (Retentionszeit 3.25 min) ist aufgrund des Molekularpeaks von m/z 137 die Struktur des Dimethylaminopyridins **73b** zuzuordnen, dessen Auftreten hier nur über die erwähnte nukleophile Substitution im zweiten Reaktionsschritt und nachfolgende Umsetzung von **71b** zu **72b** und **73b** plausibel erklärt werden kann.

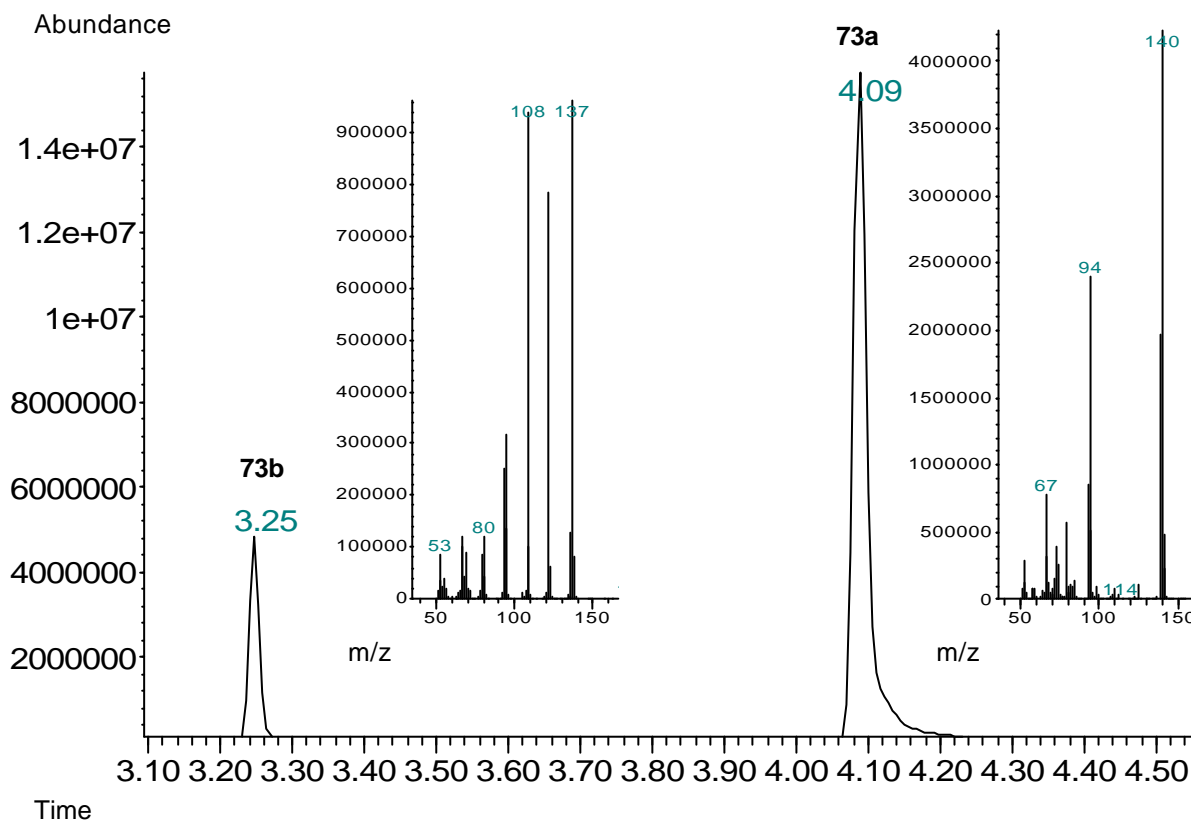
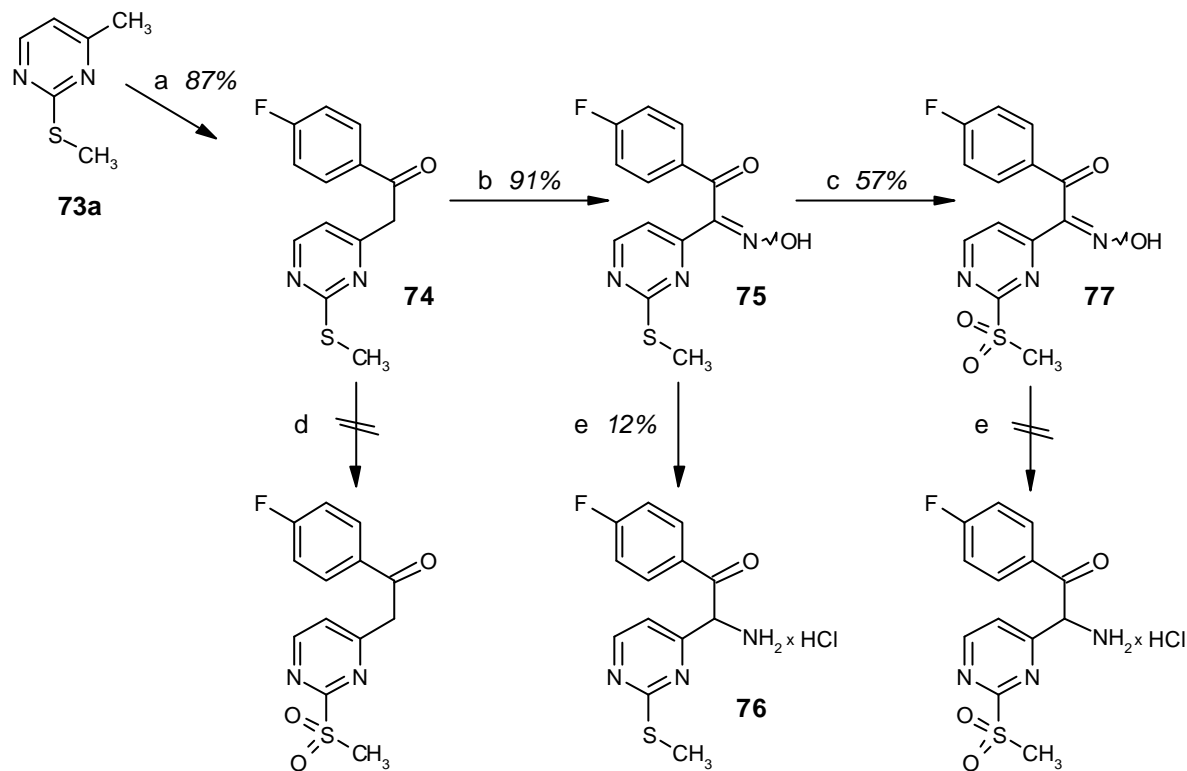


Abbildung 3.25 GC/MS-Untersuchung der Methylsulfanylpyrimidine **73a** und **73b**

Die LDA-katalysierte Tieftemperaturreaktion von 4-Methylpyrimidin **73a** mit Weinreb-Amid **50** führte zum Pyrimidin-4-yl-ethanon **74**.⁷² Unter Standardbedingungen ließ sich **74** problemlos zum α -Oximinoketon **75** nitrosieren, während die anschließende *S*-Oxidation der Thioharnstoff-Partialstruktur in **75** zum Sulfon **77** mittels H_2O_2 nur in mäßiger Ausbeute gelang.¹⁶⁰ Die katalytische Reduktion der Oximgruppe auf der Stufe des Thioethers **75** lieferte eine sehr geringe Menge des Amins **76**, während dieselbe Reaktion auf der Stufe des Sulfons **77** völlig misslang. Dies war insofern ein überraschendes Ergebnis, als die bekannte Wirkung des Schwefels als Katalysatorgift eher das umgekehrte Resultat hätte erwarten lassen. Dass sich in der Folge die Ausbeute der Reduktion von **75** zu **76** nicht verbessern ließ, raubte der gesamten Methodik jegliche weitere Perspektive. Eine Reaktionssequenz über 11 Stufen (bis zu den

5-(Pyrimidin-4-yl)-Analoga des ML 3163), die zudem eine aufwendige Darstellung des Eduktes **73a** einschloss, erschien bei den teilweise dürftigen Ausbeuten im Hinblick auf die Synthese einer großen Zahl von Verbindungen wenig vielversprechend.

Schema 3.30 Versuche zur Synthese von 2-Amino-2-(2-methansulfonylpyrimidin-4-yl)-ethanon



^aReagentien: (a) **50**, LDA, THF, -85°C dann RT; (b) NaNO₂, Eisessig, 5°C dann RT; (c) H₂O₂ 35%, Eisessig, 10°C dann RT; (d) *m*-Chlorperbenzoesäure, CHCl₃, Rückfluss; (e) H₂, Pd-C 10%, HCl-saurer MeOH, 1 atm, RT

Mit den in Kapitel 3.4 beschriebenen Benzylaminopyridinen standen in der Zwischenzeit den angestrebten Benzylaminopyrimidinen äquivalente Verbindungen in ausreichender Zahl zur Verfügung, um die Hypothese zu überprüfen, ob sich die Einführung eines geeigneten Substituenten in Position 2 des Pyridin- bzw. Pyrimidin-Rings in einer gesteigerten biologischen Wirkung niederschlägt. Obwohl noch weitere synthetische Optionen, insbesondere *alternative* Methoden zur katalytischen Reduktion des Oxims offenstanden, wurden die Versuche zur Darstellung der substituierten 5-(Pyrimidin-4-yl)-imidazole deshalb an dieser Stelle eingestellt.

3.6 Darstellung *N*-substituierter Imidazol-Abkömmlinge

Im Hinblick auf ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften, ihr Resorptionsverhalten und ihr Nebenwirkungsprofil gelten *N*-substituierte Imidazol-Inhibitoren der p38 MAP Kinase als den *N*-unsubstituierten Analoga überlegen.^{72,161,162} Aufgrund der unterschiedlichen Substituenten in Position 4 und 5 des Imidazol-Rings sind in der Reihe der 2-Benzylsulfanyl-5-(pyridin-2-yl)-imidazole prinzipiell zwei regioisomere Anordnungen des *N*-Substituenten möglich. Um eine Verbesserung der genannten Charakteristika nicht mit gleichzeitigem Wirkverlust zu erkaufen, ist eine *regioselektive* Einführung des Substituenten an demjenigen Ringstickstoff erforderlich, welcher dem Pyridin-Ring benachbart ist (Abbildung 3.26).^{57,65,71,90,122,162}

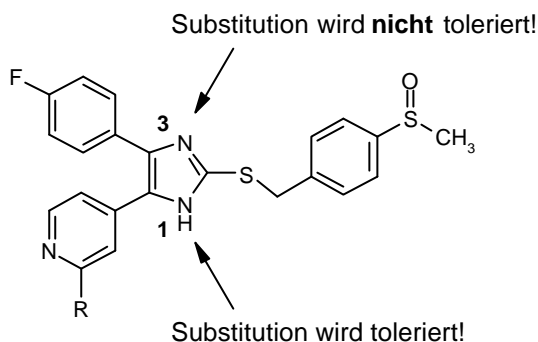


Abbildung 3.26 Die Einführung des *N*-Substituenten am Imidazol-Ring muss regioselektiv erfolgen, damit die Hemmung der p38 MAP Kinase nicht verloren geht.

Ausgehend von Keton **2a** entwickelte Kotschenreuther^{80,163,164} ein Verfahren zur regioselektiven Darstellung der „gewünschten“ *N*1-substituierten Regioisomere des ML 3163. In der Ausdehnung auf die Synthese analoger 5-(2-Benzylaminopyridin-4-yl)-imidazole stieß diese Vorgehensweise jedoch an ihre synthetisch praktikablen Grenzen. Hingegen erlaubte die in Kapitel 3.4 beschriebene Methode einen bequemen Zugang zu *N*-unsubstituierten 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazolen, die sich einerseits in Position 2 des Pyridin-Rings vielfältig modifizieren ließen, andererseits als direkte Vorstufen der *N*-substituierten Imidazole dienen könnten. Die Beobachtung, dass hier bereits unter milden Bedingungen direkte Methylierung des Imidazol-Rings am Stickstoff möglich ist (s. Kapitel 3.4.3), legte es nahe, diese Methode systematisch auf ihre Verwendbarkeit in der Synthese *N*-substituierter Analoga des ML 3163 bzw. des 2-Benzylaminopyridins **55m** hin zu untersuchen.

Tabelle 3.5 Alkylierung verschiedener N-unstituierter Imidazole

55b R = -F
55c R = -OCH(CH₃)
55e R = -OH
55m R = -NHCH(CH₃)Ph

Code	R	Bedingungen	GC/MS	
			a : b	RT ^a (min)
56	-F	DMF-DMA, Rückfluss	2 : 98	12.3 (a), 13.6 (b)
56	-F	Mel, Cs ₂ CO ₃ , DMF, Raumtemperatur	7 : 93	12.3 (a), 13.6 (b)
56	-F	Mel, Na ₂ CO ₃ , DMF, Raumtemperatur	7 : 93	12.3 (a), 13.6 (b)
78	-OH	Mel, MeOH, Rückfluss	ausschließlich Isomer b isoliert (8 %) ^b	
79	-OH	BzBr, Na ₂ CO ₃ , EtOH, Rückfluss	ausschließlich Isomer b isoliert (3 %) ^b	
80		Mel, Cs ₂ CO ₃ , DMF, Raumtemperatur	22 : 78	15.6 (a), 16.5 (b)
80		Mel, Na ₂ CO ₃ , DMF, Raumtemperatur	25 : 75	15.6 (a), 16.5 (b)
81 (X = -H)		Mel, Cs ₂ CO ₃ , DMF, Raumtemperatur	22 : 78 ^c	12.6 (a), 14.6 (b)
82 (X = -CH ₃)				13.2 (a), 15.1 (b)

^aRetentionszeit; ^bAusbeute; ^c(**81a** + **82a**) : (**81b** + **82b**)

In einer ersten Versuchsreihe wurden verschiedene, in Position 2 des Pyridin-Rings substituierte 5-(Pyridin-4-yl)-imidazole der Alkylierung unter diversen Standardbedingungen unterworfen (Tabelle 3.5).⁷² Im ¹H-NMR-Spektrum unterscheiden sich die regioisomer substituierten N-Methylimidazole **81a**⁸⁰ und **81b** deutlich (Abbildung 3.29). Die unterschiedliche Gestalt der ¹H-NMR-Spektren vermögen die mesomeren Grenzstrukturen von **81a** und **81b** zumindest teilweise zu erklären (Abbildung 3.27). Zur Delokalisation der Elektronen über das Pyri-

din-4-yl-imidazol-System trägt vornehmlich das freie Elektronenpaar am sp^2 -hybridisierten Imidazol-Stickstoff bei, da das freie Elektronenpaar am methylierten Ringstickstoff ohnehin am heteroaromatischen π -Elektronensextett beteiligt ist. Im Falle von **81a** legen die mesomeren Grenzstrukturen eine *Abschirmung* der Protonen am C^3 bzw. C^5 des Aminopyridins und eine *Entschirmung* des Protons am C^6 gegenüber dem Regioisomer **81b** nahe. Tatsächlich zeigt der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **81a** und **81b** die erwarteten Hochfeld- (C^3 -H: **81a**: 6.02 ppm, **81b** 6.65 ppm; C^5 -H: **81a** 6.35 ppm, **81b** 6.77 ppm) bzw. Tieffeldverschiebungen (C^6 -H: **81a** 8.01 ppm, **81b** 7.50 ppm) für die Protonensignale des Aminopyridin-Rings. Von der Delokalisation der Elektronen in **81b** ist hingegen hauptsächlich der 4-Fluorphenyl-Ring betroffen, weshalb sich dessen Signalgruppen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **81b** überlagern, im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **81a** aber getrennt erscheinen.

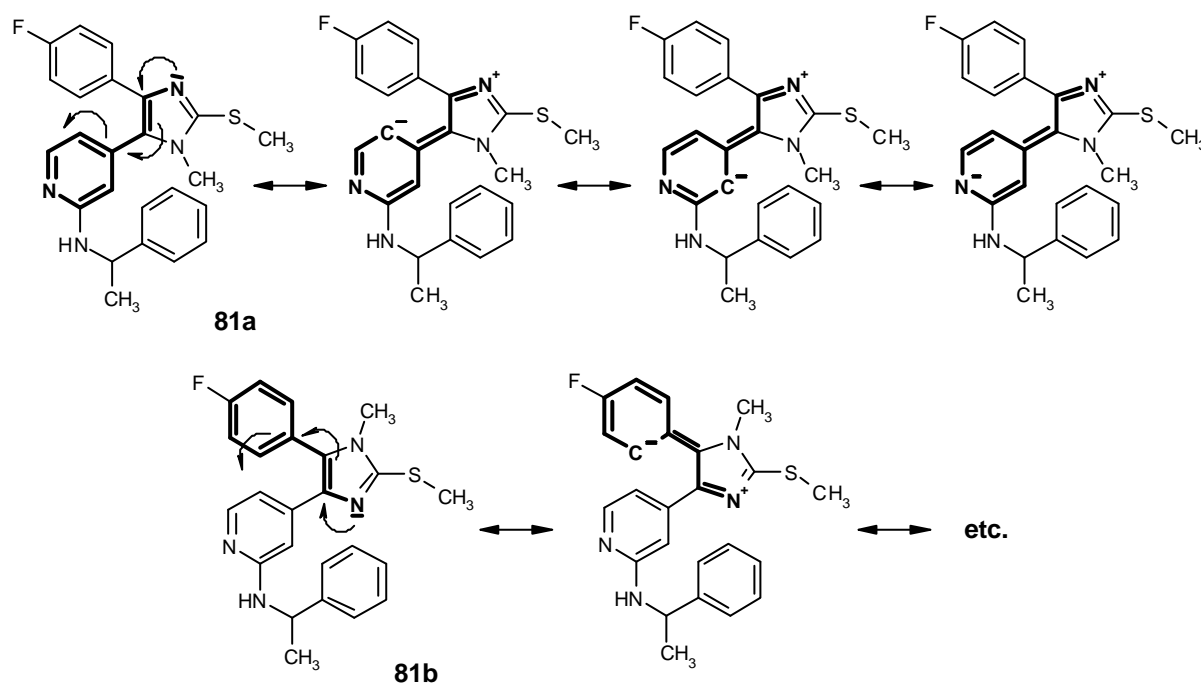


Abbildung 3.27 Mesomere Grenzstrukturen der Regioisomere **81a** und **81b**

Neben der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Analyse erlaubte die nach *N*-Substitution wesentlich verminderte Polarität der Reaktionsprodukte die Aufklärung der jeweils vorliegenden Regiochemie über GC/MS. Zur Strukturabsicherung und Quantifizierung der Regioselektivität trug hierbei die mittels des regioselektiven Syntheseverfahrens⁸⁰ gewonnene Erkenntnis bei, dass zwar jeweils beide regioisomeren *N*-Alkylimidazole im Massenspektrometer nahezu identisch fragmentieren, Substitution in Position 3 jedoch zu Isomeren mit deutlich verlängerter Retentionszeit führt (Abbildung 3.30). Dieses Analyseverfahren ermöglichte eine zügige Struktur-aufklärung in einer Verbindungsklasse, in welcher weitaus aufwendigere Analysemethoden

zu mitunter widersprüchlichen Ergebnissen geführt hatten.^{67,165} Unabhängig von Alkylierungsreagenz (DMF-DMA, MeI, Benzylbromid), Radius des Gegenions der Hilfsbase (Cs⁺, Na⁺), Lösemittel (DMF-DMA, EtOH/THF, vgl. Kapitel 3.4.3) und Reaktionstemperatur (Rückfluss, RT) erfolgte die Alkylierung stets bevorzugt bis ausschließlich am „falschen“ Ringstickstoff. Den größten Einfluss auf die Produktzusammensetzung übte die Art des Substituenten an der Position 2 des Pyridin-Rings aus (Fluor-, Isopropoxy-, 1-Phenylethylamino-). Dieser Effekt wurde dahingehend gedeutet, dass die Regioselektivität der N-Substitution am Imidazol-Ring vornehmlich über elektronische und weniger über sterische Parameter gesteuert wird. Während bei den Pyridonen **78** und **79** einzig am Imidazol-Stickstoff Alkylierung auftrat, machte sich im Falle des 1-Phenylethylaminopyridins **55m** als unerwünschte Nebenreaktion Methylierung am 1-Phenylethylamino-Substituenten bemerkbar. Günstiger ließ sich das N-methylierte Derivat **81b** daher durch nukleophile Substitution von 2-Fluorpyridin **56b** gemäß der in Kapitel 3.4.4 dargelegten Methode darstellen.

Da unter den genannten Bedingungen ganz überwiegend das unerwünschte, N3-substituierte Isomer entstand, wurde eine alternative Synthesestrategie entworfen, um aus dieser „Not“ eine „Tugend“ zu machen (Abbildung 3.28): An die regioselektive Einführung einer geeigneten Schutzgruppe (z.B. eines Benzylrestes) in N3-Position schließt sich hier die Quarternisierung des N-Benzylimidazols an.¹⁶⁶ Unter thermischer Belastung sollte sich der Benzyl- gegenüber dem Methyl-Substituent bevorzugt abspalten lassen, woraus das gewünschte, N1-substituierte Regioisomer resultierte. Die praktische Umsetzung dieses Konzeptes wird gegenwärtig erprobt.¹⁶⁷

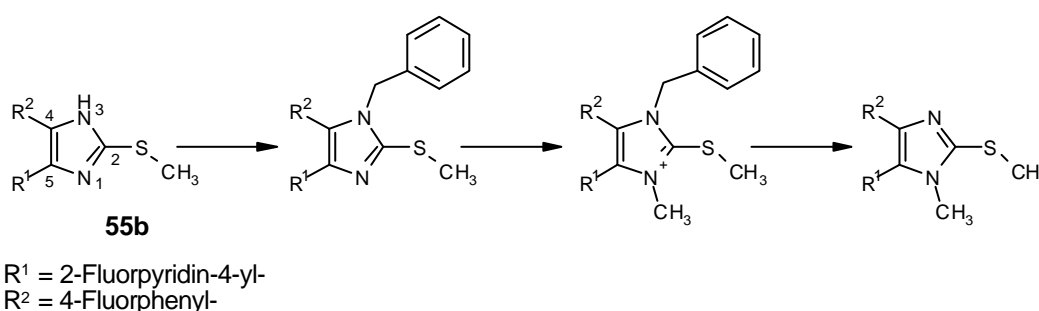


Abbildung 3.28 Synthesekonzept zur regioselektiven Alkylierung von 1H-Imidazol **55b** am N1

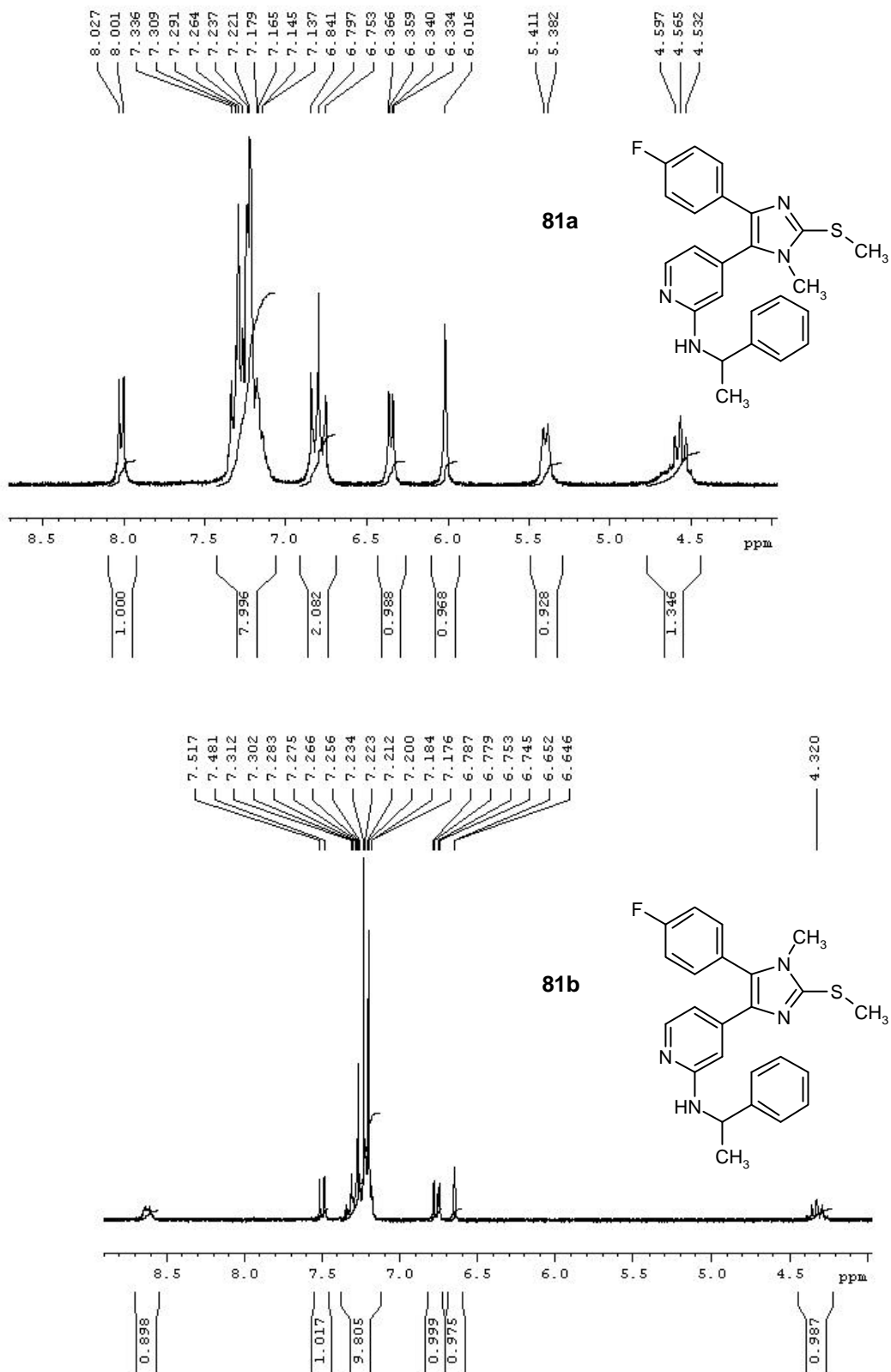
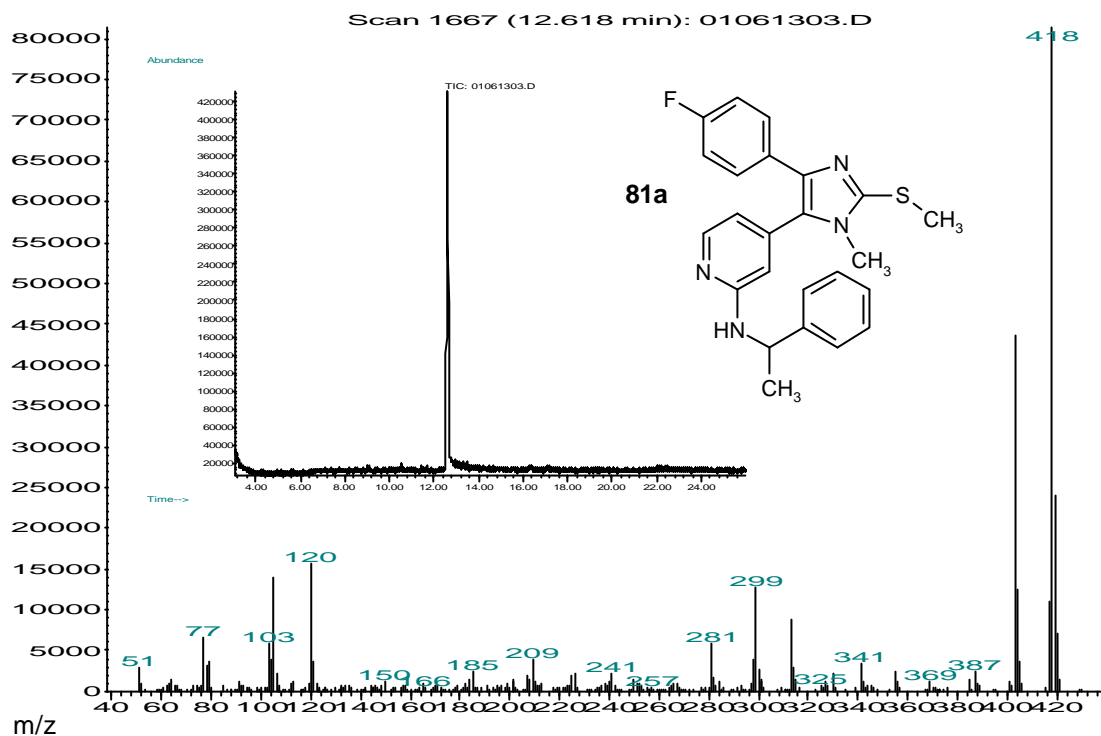
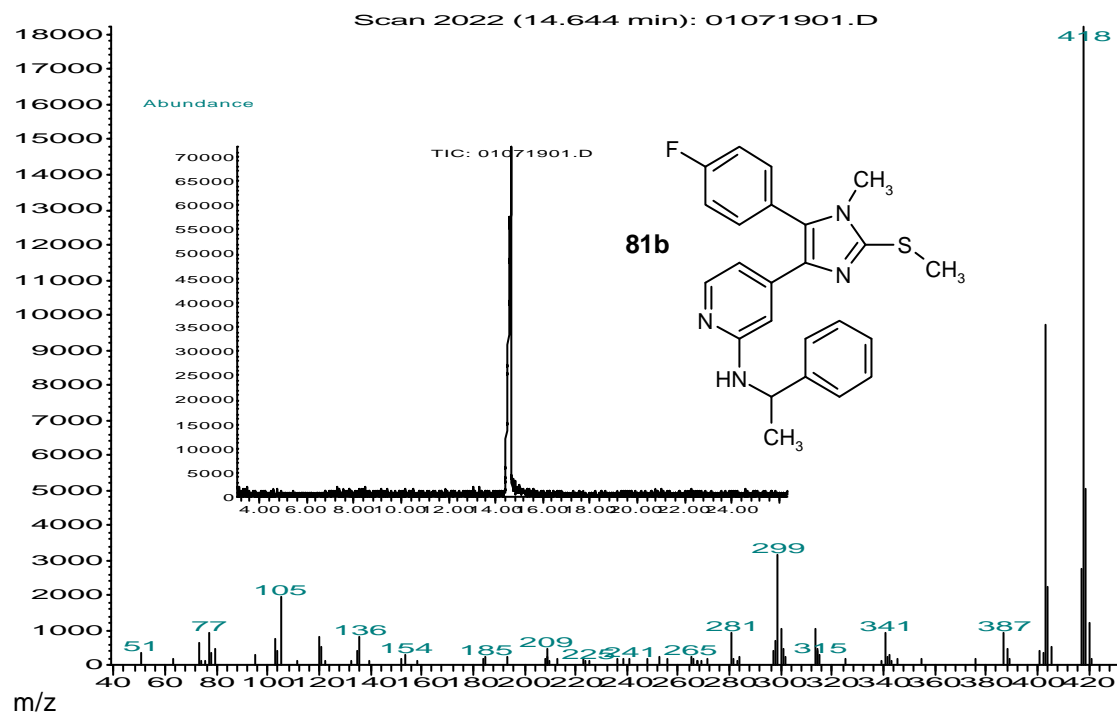


Abbildung 3.29 Unterschiedliche Signalgestalt im aromatischen Bereich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **81a**⁸⁰ und **81b**

Abundance



Abundance

Abbildung 3.30 GC/MS-Untersuchung der Regiosomere **81a**⁸⁰ und **81b**

4. Diskussion der biologischen Ergebnisse

4.1 Testverfahren

Alle potentiellen Inhibitoren wurden in bis zu drei verschiedenen Testmodellen untersucht, soweit diese zur Verfügung standen. Um das Profil der Hemmstoffkandidaten hinsichtlich ihrer Unterdrückung der Zytokin-Ausschüttung zu optimieren, sollte nicht nur Aufschluss darüber erlangt werden, welche strukturellen Voraussetzungen für eine hohe Affinität zur isolierten p38 MAP Kinase notwendig sind, sondern auch über diejenigen Parameter, welche die *zelluläre* Aktivität der Hemmstoffe beeinflussen (z.B. das Penetrationsvermögen durch Membranen). In der Reihe der Benzylsulfanylpyrimidine und -imidazole sollten die erhobenen Testdaten Antwort geben auf zwei Fragen:

1. Welche Strukturvariationen ermöglichen eine effiziente Hemmung der p38 MAP Kinase?
2. Welche Strukturvariationen ermöglichen es, eine effiziente Hemmung der p38 MAP Kinase in zelluläre Aktivität umzusetzen?

4.1.1 p38 MAP Kinase-Testmodell

Nach dem auf Jaussi und Mitarbeiter¹⁶⁸ zurückgehenden Verfahren wurde zunächst aktivierte p38 MAP Kinase in Kinase-Puffer ([ATP] 100 μ M) gelöst.¹⁶⁹ Durch 1:10-Verdünnung einer 10^{-2} M DMSO-Stammlösung des jeweiligen Hemmstoffs mit Kinase-Puffer wurde eine 10^{-3} M Enzym-/Hemmstoff-Stammlösung erhalten, aus welcher in einer Verdünnungsreihe weitere Verdünnungsstufen absteigender Hemmstoffkonzentration erstellt wurden (10^{-4} - 10^{-8} M). In Abhängigkeit von ihrer Wirkstärke wurden die Testverbindungen in einem geeigneten Konzentrationsbereich von 10^{-4} bis 10^{-8} M eingesetzt (max [DMSO] 1%). Die Enzym-/Hemmstofflösungen wurden in eine Mikrotiterplatte überführt, deren Vertiefungen zuvor mit dem Transkriptionsfaktor ATF-2 (activating transcription factor 2) beschichtet worden waren. Während der einstündigen Inkubation wurde ATF-2 je nach p38 MAP Kinase-Aktivität in unterschiedlichem Ausmaß phosphoryliert.

Die Erfassung des phosphorylierten Transkriptionsfaktors erfolgte mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay): Zunächst wurde Kaninchen-phospho-ATF-2-Antikörper als

Primärantikörper zugesetzt. Nach dem Waschen des gebildeten phospho-ATF-2/phospho-ATF-2-Antikörper-Komplexes wurde ein mit alkalischer Phosphatase gekoppelter GAR-Antikörper (goat anti-rabbit) als sekundärer Antikörper zupipettiert. Die Dephosphorylierung von 4-Nitrophenolphosphat wurde VIS-spektroskopisch bei 405 nm verfolgt, bis die hemmstofffreien Kontrolllösungen ([DMSO] 1%) eine Absorption von ca. 0.6 zeigten. Da sich die Absorption der Reaktionslösung proportional zum Gehalt an phospho-ATF-2 verhält, lässt sich hieraus auf die Aktivität der p38 MAP Kinase bzw. die Effizienz ihrer Hemmung schließen. Die prozentuale Hemmung bei der jeweiligen Hemmstoffkonzentration wurde berechnet als Quotient aus der gemessenen Absorption bei dieser Konzentration bezogen auf die Absorption der Kontrolllösungen. Die IC_{50} -Werte (inhibitory concentration) wurden durch halb-logarithmische Auftragung der Enzymhemmung über der jeweiligen Hemmstoffkonzentration ermittelt. In der Regel wurde eine Einfachbestimmung durchgeführt.

4.1.2 Zellbasierte Testmodelle

Beide zellbasierten Testmodelle sollen gemeinsam vorgestellt werden, da sie nach demselben Schema durchgeführt werden. Während das Vollblutmodell¹⁷⁰ mit dem Vollblut gesunder, humaner Spender als Reaktionsmatrix arbeitet, wird im PBMC-Modell¹⁷¹ (peripheral blood mononuclear cells) aus ebendieser Matrix zunächst die Fraktion der mononukleären Zellen über Dichtegradientenzentrifugation isoliert. Die Testverbindungen wurden je nach Testmodell in unterschiedlichen Lösungsvermittlern reihenverdünnt (*Vollblut*: Cremophor EL/Ethanol 1+1; *PBMC*: DMSO) und die Zellsuspensionen mit den Hemmstoffen inkubiert. Die Hemmstoffe wurden in Endkonzentrationen (im Testansatz) zwischen 10^{-4} und 10^{-8} M getestet ([Lösungsvermittler] 1%). Die einzelnen Proben wurden durch Zusatz bakterieller Lipopolysaccharide (LPS) zur Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine stimuliert. Nach vierstündiger Inkubationszeit wurde die Konzentration an IL-1 β und TNF- α im Zentrifugationsüberstand der Proben mittels kommerzieller ELISA-Platten bestimmt. Die Auswertung erfolgte analog zum p38 MAP Kinase Modell durch Bildung des Quotienten aus Zytokinkonzentration bei einer definierten Hemmstoffkonzentration und Zytokinkonzentration in einer hemmstofffreien Stimulationskontrolle. Graphische Auftragung erlaubte die Bestimmung derjenigen Hemmstoffkonzentration, die zu halbmaximaler Freisetzungshemmung führt (IC_{50} -Wert).

4.1.3 Statistik

In den zellulären Testmodellen wurden alle Hemmstoffe zunächst einer Doppelbestimmung unterzogen ($n = 2$). Für diejenigen Verbindungen, die eine vielversprechende biologische Aktivität zeigten, wurden diese Tests wiederholt ($n = 3-6$), während eine erneute Testung nur mäßig aktiver Hemmstoffe im Hinblick auf die hohen Kosten der ELISA-Platten nicht gerechtfertigt erschien. Als IC_{50} -Wert der jeweiligen Testverbindung ist der aus den Einzelbestimmungen berechnete Mittelwert nebst Standardfehler des Mittelwertes angegeben ($IC_{50} \pm SEM$). Im Vergleich zur Auflistung der *Einzelmessergebnisse* wurde durch die Berechnung des Mittelwertes die Interpretation der in großer Fülle erhaltenen biologischen Daten erleichtert. Die Angabe des Standardfehlers des Mittelwertes erlaubte, die Fehlerbehaftung des Mittelwertes zumindest *abzuschätzen*. Obwohl statistisch nicht statthaft, wurde der Standardfehler des Mittelwertes auch für diejenigen Mittelwerte berechnet, die auf lediglich *zwei* Messwerten beruhen. Dieses Vorgehen entspricht der in der Medizinischen Chemie anerkannten und üblichen Praxis, dokumentiert in zahlreichen Publikationen aus diesem Forschungsgebiet.^{29,72,163,164,172,173}

Die statistische Signifikanz der im PBMC-Modell gefundenen Aktivitätsunterschiede soll für die Referenzverbindungen SB 203580 und ML 3163 sowie die Verbindung **55m** beispielhaft dargelegt werden: Ein beidseitiger t -Test¹⁷⁴ zeigt, dass im Falle der Freisetzungshemmung von IL-1 β die Differenz der IC_{50} -Werte von SB 203580 und ML 3163 unter Berücksichtigung der gefundenen Fehlergrenzen statistisch signifikant ist. Die *tatsächliche* Differenz der IC_{50} -Werte ist größer als die bei dieser Anzahl an Experimenten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0.05$ zu *erwartende* (Tabelle 4.1, $0.34 > 0.27 \mu M$). Für die Freisetzungshemmung von TNF- α trifft dies hingegen nicht zu (Tabelle 4.1, $0.5 < 0.8 \mu M$).

Tabelle 4.1 Statistische Signifikanz der Differenz zwischen den im PBMC-Modell ermittelten Hemmwerten von SB 203580 und ML 3163

	$IC_{50} \pm SEM (\mu M)$		ΔIC_{50ist}^a	σ_d^b	t^c	$\sigma_d \times t = \Delta IC_{50sig}^d$
	SB 203580	ML 3163				
IL-1 β	$0.037 \pm 0.006 (20)^e$	$0.38 \pm 0.13 (4)^e$	0.34	0.13	2.07	0.27
TNF- α	$0.59 \pm 0.09 (21)^e$	$1.1 \pm 0.4 (4)^e$	0.5	0.4	2.07	0.8

^agefundene Differenz der IC_{50} -Werte (μM), ^bStandardabweichung der Differenz der IC_{50} -Werte (μM), ^c t -Wert bei n Experimenten und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0.05$, ^dstatistisch signifikante Differenz der IC_{50} -Werte (μM), ^eAnzahl der Experimente (n)

Dasselbe Ergebnis liefert der Vergleich der für ML 3163 und **55m** erhaltenen Werte (Tabelle 4.2, IL-1 β : 0.34 > 0.33 μ M; TNF- α 0.9 < 1.0 μ M).

Tabelle 4.2 Statistische Signifikanz der Differenz zwischen den im PBMC-Modell ermittelten Hemmwerten von 55m und ML 3163

	IC ₅₀ \pm SEM (μ M)		Δ IC _{50ist} ^a	σ_d ^b	t ^c	$\sigma_d \times t = \Delta$ IC _{50sig} ^d
	55m	ML 3163				
IL-1 β	0.039 \pm 0.009 (3) ^e	0.38 \pm 0.13 (4) ^e	0.34	0.13	2.57	0.33
TNF- α	0.16 \pm 0.03 (4) ^e	1.1 \pm 0.4 (4) ^e	0.9	0.4	2.45	1.0

^agefundene Differenz der IC₅₀-Werte (μ M), ^bStandardabweichung der Differenz der IC₅₀-Werte (μ M), ^ct-Wert bei n Experimenten und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0.05$, ^dstatistisch signifikante Differenz der IC₅₀-Werte (μ M), ^eAnzahl der Experimente (n)

Mit Blick auf die *absoluten* IC₅₀-Werte ergibt sich aus dieser Betrachtung, dass im PBMC-Modell Aktivitätsunterschiede ab einer Größenordnung von *einer* Zehnerpotenz statistisch signifikant sind. Geringere Unterschiede zwischen IC₅₀-Werten sind hingegen eher als Ausdruck einer *Tendenz* zu werten. Trotz einer im strengen Sinne nicht gegebenen statistischen Signifikanz wird die Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen in diesen Fällen dadurch gestützt, dass bis zu *fünf* unabhängige Werte aus unterschiedlichen Testmodellen (p38, PBMC: TNF- α und IL-1 β , Vollblut: TNF- α und IL-1 β) zur Absicherung der jeweiligen Interpretation herangezogen wurden.

4.1.4 Vergleich der Testmodelle

Während im isolierten p38 MAP Kinase-Modell lediglich die Bindung der jeweiligen Testverbindung am Enzym für die biologische Aktivität ausschlaggebend ist, überlagern sich in den zellulären Testmodellen verschiedene Faktoren. Als die wichtigsten sind zu nennen:

1. ... das unterschiedliche Penetrationsvermögen der Hemmstoffkandidaten durch die Zellmembran,
2. ... die Wechselwirkungen zwischen den Zellen (PBMC) bzw. Zelltypen (Vollblut), z.B. infolge auto-/parakriner Stimulation durch die freigesetzten Zytokine selbst,
3. ... die Plasmaeiweißbindung (Vollblut).

Dies erschwert die Interpretation der in den zellulären Modellen erhaltenen Daten. Während also die artifiziellen Bedingungen des Enzymmodells eher für die Aufstellung von Struktur-Wirkungsbeziehungen geeignet sind, besticht allerdings gerade das Vollblut-Modell durch seine verhältnismäßige Nähe zur Situation im lebenden Organismus.

Im Verlauf der umfangreichen Testungen wurden folgende „Auffälligkeiten“ beobachtet:

1. Die Differenz zwischen den IC_{50} -Werten für die Hemmung der TNF- α - und IL-1 β -Freisetzung durch jeweils dieselbe Verbindung war im PBMC-Modell stärker ausgeprägt als für die Referenzverbindungen in der Literatur beschrieben.^{57,90,175} Im Vollblut-Modell wurde diese Auffälligkeit hingegen *nicht* beobachtet.
2. In den meisten Fällen ließen sich die IC_{50} -Werte für p38- und TNF- α -Hemmung besser korrelieren als diejenigen aus p38- und IL-1 β -Hemmung. Auch ließen sich aktive und weniger aktive Verbindungen anhand der beiden erstgenannten Parameter meist deutlicher diskriminieren. Da die IL-1 β -Daten oft ein qualitativ gleiches, aber weniger differenziertes Bild boten, konzentrierten wir uns bei der Erstellung von Struktur-Wirkungsbeziehungen mitunter auf die TNF- α -Ergebnisse (PBMC).
3. Für mehrere Testverbindungen wurde in der höchsten untersuchten Konzentration keine Hemmung, sondern *Stimulation* der IL-1 β -, nicht aber der TNF- α -Freisetzung beobachtet (PBMC-Modell). Dies wurde als Ausdruck einer Stressreaktion der Zellen gedeutet, welche auf eine nicht unbeträchtliche Toxizität dieser Testverbindungen hinweisen mag. Diejenigen Hemmstoffe, die dieses Verhalten zeigten, sind im Verzeichnis aller Testverbindungen (s. Anhang) entsprechend gekennzeichnet.

4.2 Referenzverbindungen

Als Maßstab zur Bewertung der biologischen Aktivität neuer Testverbindungen dienen das Imidazothiazol SK&F 86002⁵⁷ sowie die von SK&F 86002 abgeleiteten Imidazole SB 203580^{90,122} und ML 3163^{77,78} (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3 Biologische Aktivität der Referenzverbindungen (IC_{50} (nM) \pm SEM)

	SK&F 86002	SB 203580 (X = Bindung)	ML 3163 (X = S-CH ₂)
p38	n.b. ^a	0.36 \pm 0.07 (7) ^b	4.0 \pm 1.0 (2)
PBMC (TNF- α)	5.5 \pm 1.0 (2)	0.59 \pm 0.09 (21)	1.1 \pm 0.4 (4)
PBMC (IL-1 β)	0.52 \pm 0.03 (2)	0.037 \pm 0.006 (20)	0.38 \pm 0.13 (4)
Vollblut (TNF- α)	12.0 \pm 0.5 (6)	0.94 \pm 0.14 (12)	20.3 \pm 4.8 (2)
Vollblut (IL-1 β)	27.0 \pm 1.4 (6)	0.35 \pm 0.09 (12)	2.78 \pm 0.13 (2)

^anicht bestimmt, ^bAnzahl der Experimente

Der Vergleich von SK&F 86002 und SB 203580 zeigt, dass sich einerseits Substitution des Imidazol-Ringstickstoffs unvorteilhaft auf die biologische Aktivität auswirken kann (SK&F 86002), andererseits ein geeigneter Substituent in Position 2 des Imidazol-Rings zu einer um 10fach erhöhten Wirksamkeit führt (SB 203580). Die Verlängerung des Spacers zwischen dem Imidazol-Gerüst und dem 4-Methansulfinylbenzol-Ring führt in ML 3163 zu einer Wirkabschwächung. Dies lässt sich erklären mit dem Verlust der vorteilhaften π - π -Wechselwirkung zwischen dem 4-Methansulfinylbenzol und Tyr35, wie sie im Komplex von SB 203580 und p38 MAP Kinase sichtbar ist.^{31,34} Die Herausforderung der vorliegenden Arbeit bestand also darin, durch Erschließen neuer Bindungsstellen zu potenteren Abkömmlingen des ML 3163 zu gelangen. Im Hinblick auf eine zu erwartende unerwünschte Wechselwirkung des Imidazol-Rings mit den Enzymen des Cytochrom P450 Systems^{75,176} sollte dabei der Schwefel-Substituent in Position 2 prinzipiell beibehalten werden, um eine minima-

le Basizität des Heterozyklus zu gewährleisten. Imidazole koordinieren mit dem freien Elektronenpaar am sp^2 -hybridisierten Stickstoff sehr gut an das Häm-System des Cytochroms P450¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ – eine Eigenschaft, die in einem offensichtlichen Zusammenhang mit der Elektronendichte des Heterozyklus steht. Geeignete Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings vermögen diese Koordination an das Häm-System über eine Veränderung des pKa-Wertes oder durch sterische Hinderung zu stören.^{178,179}

4.3 Überprüfung des Bindungsmodus

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von ML 3163 und SB 203580 ist es wahrscheinlich, dass beide Moleküle in ähnlicher Weise an die p38 MAP Kinase binden.^{31,34,37-39} Um eine Grundlage zu erhalten, von der aus sich sinnvolle Schritte zur Strukturoptimierung des ML 3163 im Hinblick auf eine verbesserte biologische Wirksamkeit unternehmen ließen, sollte diese Hypothese experimentell untermauert werden. Daher wurde zunächst im zellulären Testmodell untersucht, ob sich bei Austausch des 4-Pyridin- gegen einen 3-Pyridin-Ring sowie bei Variation des 4-Fluorphenyl-Rings bzw. des 4-Methansulfinyl-Substituenten Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) ähnlich denen der entsprechenden SB 203580-Reihe finden ließen (Abbildung 4.1).^{31,34,90,122}

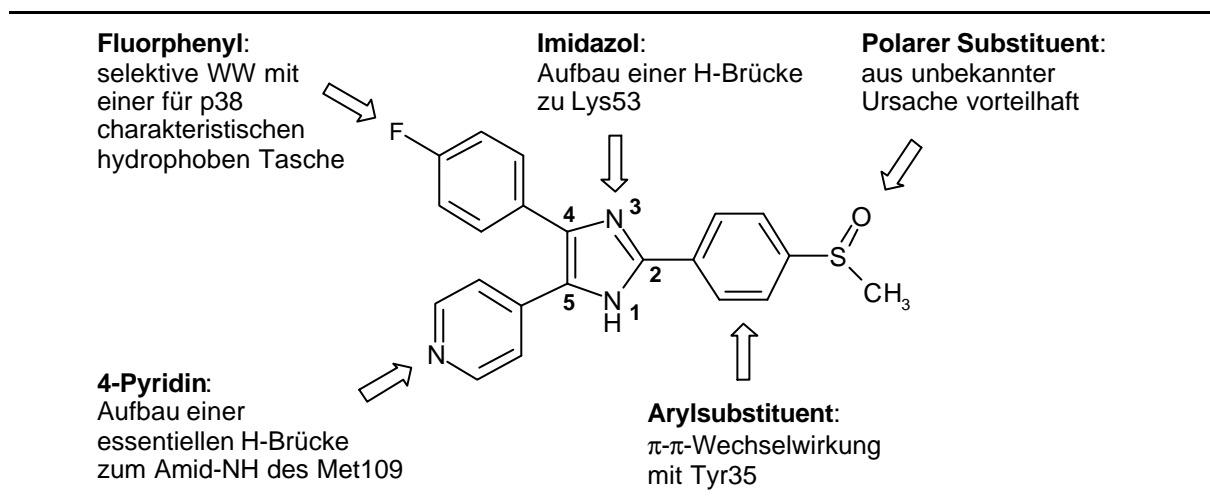
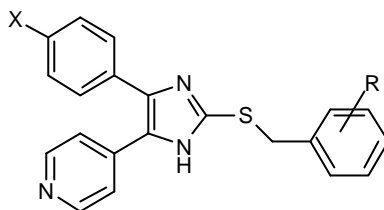


Abbildung 4.1 Für die Wechselwirkung (WW) mit der p38 MAP Kinase bedeutsame Partialstrukturen des Imidazolderivates SB 203580^{31,34,90,122}

Die Bedeutung der Wasserstoff-Brücke zum Amid-NH des Met109 für eine gute Bindung des Hemmstoffs an die p38 MAP Kinase^{31,33,34,71,90,161} wird unterstrichen durch den deutlichen Wirkverlust bei Ersatz des 4-Pyridin-Rings (Tabelle 4.4). Das 5-(Pyridin-3-yl)-imidazol **9b** wies gegenüber ML 3163 eine mehr als 100fach schlechtere Hemmung der TNF- α Freisetzung und sogar eine mehr als 250fach verminderte Hemmung der IL-1 β Freisetzung auf. Neben dem Fluor-Substituenten in ML 3163 wurde auch das voluminösere Chlor-Atom in Position 4 des 4-Phenyl-Substituenten toleriert (**10b**), ein Brom-Substituent an dieser Stelle führte hingegen bereits zu einer – wenn auch geringen – Abschwächung der Wirkung (**11b**).

Tabelle 4.4 Biologische Aktivität verschiedener Benzylsulfanylimidazole im PBMC-Modell



Code	X	R	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a	
			TNF-α	IL-1β
ML 3162	F-	4-SCH ₃	4.9 ± 0.1	0.67 ± 0.19
ML 3163	F-	4-S(O)CH ₃	1.1 ± 0.4 (4)	0.38 ± 0.13 (4)
ML 3160	F-	4-SO ₂ CH ₃	2.5 ± 0.4 (4)	0.33 ± 0.10 (4)
9b^b	F-	4-S(O)CH ₃	>100	98 ± 23
10a	Cl-	4-SCH ₃	14.0 ± 4.0	2.2 ± 0.4
10b	Cl-	4-S(O)CH ₃	3.1 ± 1.2	0.32 ± 0.06
10c	Cl-	4-SO ₂ CH ₃	6.1 ± 4.0	0.32 ± 0.07
11a	Br-	4-SCH ₃	12.9 ± 4.2	2.4 ± 0.6
11b	Br-	4-S(O)CH ₃	7.8 ± 0.3	0.82 ± 0.12
11c	Br-	4-SO ₂ CH ₃	7.3 ± 0.5	0.64 ± 0.45
12a	H-	4-SCH ₃	17.1 ± 10.0	72.5 ± 32.5
12b	H-	4-S(O)CH ₃	4.3 ± 1.8	0.84 ± 0.46
12c	H-	4-SO ₂ CH ₃	8.0 ± 1.0	1.7 ± 0.2
43j	F-	3-SCH ₃	12.0 ± 4.4	0.55 ± 0.03
43k	F-	3-S(O)CH ₃	23.5 ± 6.5	1.0 ± 0.4
43l	F-	2-SCH ₃	18.3 ± 1.3	6.7 ± 4.4
43m	F-	2-S(O)CH ₃	15.0 ± 0.5	0.90 ± 0.10
44a	F-	2-OH	24.8 ± 5.3	0.44 ± 0.00
44b	F-	3-OH	5.4 ± 0.6	0.31 (1)
44c	F-	4-OH	6.8 ± 0.2	0.37 ± 0.14

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben; ^b3-Pyridin statt 4-Pyridin

Der vollständige Austausch des Halogensubstituenten in **12b** blieb ohne dramatische Folgen für die biologische Aktivität, was darauf hindeutet, dass sich vorteilhafte Substituenten an dieser Position (H-, F-, Cl-) weniger durch elektronische Eigenschaften, als vielmehr durch ihre Lipophilie und einen geringen sterischen Anspruch auszeichnen.⁹⁰ Für SB 203580 wird auch eine Wechselwirkung zwischen dem Fluor-Substituenten in Position 4 und dem Amid-Stickstoff des Val105 diskutiert.³⁴

Ein verändertes Bild zeigten die Testergebnisse, die in der Benzylsulfanylimidazol-Reihe am isolierten Enzym ermittelt wurden und in denen sich der Vorteil einer Halogensubstitution andeutete (Tabelle 4.5): Das nicht-halogenierte **12b** war hier ca. 4fach schwächer wirksam als das Brom- bzw. Fluorphenyl-imidazol (**11b** bzw. ML 3163) und sogar ca. 8fach schwächer als das aktivste Chlor-Derivat **10b**. Dieses Ergebnis lässt als Deutung der Äquipotenz von **12b** und **10b** im zellulären Testmodell auch die Überlagerung der prinzipiell unterschiedlichen Enzymaffinität durch resorptive Effekte zu.

Tabelle 4.5 Hemmung der p38 MAP Kinase durch verschiedene Benzylsulfanylimidazole

Code	IC ₅₀ (µM) p38 ^a	Code	IC ₅₀ (µM) p38 ^a
10b	1.40	43j	2.30
11b	3.8	43k	2.10
12b	12	44c	5.7

^aEinzelbestimmungen

Wie schon für ML 3163 und sein Sulfon- bzw. Thioether-Derivat (ML 3160 bzw. 3162) waren auch in der Reihe der Chlorphenyl-, Bromphenyl und Phenyl-Abkömmlinge diejenigen Analoga am aktivsten, bei denen der terminale Schwefel zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert vorlag (Tabelle 4.4, **10a** vs. **10b,c**; **11a** vs. **11b,c**; **12a** vs. **12b,c**). So zeigen etwa die Sulfoxide ML 3163, **10b** und **12b** eine gegenüber den Thioethern ML 3162, **10a** und **12a** 4 – 4.5fache verbesserte Freisetzungshemmung von TNF- α , **11b** immerhin noch eine 1.7fache Überlegenheit gegenüber **11a**. Weniger eindeutig sind die Verhältnisse in Bezug auf die Hemmung von IL-1 β im PBMC-Modell. Im Vollblut-Modell allerdings wird gerade hier der Vorzug eines polaren Substituenten in Position 4 des Benzylrestes besonders augenfällig (Tabelle 4.6). Der Thioether ML 3162 hemmte die TNF- α -Freisetzung mehr als 5fach, die IL-1 β Freisetzung aber sogar 10fach schwächer als das Sulfoxid ML 3163, während sich das Sulfon ML 3160 als äquipotent zu ML 3163 erwies. In der Gruppe schwefelhaltiger Zyto-

kinfreisetzungshemmer wurde eine derartige Überlegenheit der *oxidierten* Schwefelverbindungen in verschiedenen *in-vitro*-Testmodellen immer dann festgestellt, wenn sich die entsprechend substituierten Phenyl-Reste in Position 2 des Imidazol-Rings befanden,^{71,90,122,161} während sich bei Platzierung derselben Substituenten in Position 1 der Thioether als potenter erwies.¹⁶¹ Dieser Befund legt nahe, dass die Wirksamkeitsunterschiede zwischen Sulfoxid und Sulfon einerseits, sowie Thioether andererseits auf einer unterschiedlich starken Hemmung der p38 MAP Kinase und weniger auf unterschiedlichen Penetrationseigenschaften beruhen. Im Hinblick auf die weitere Profilierung geeigneter Schwefel-Verbindungen ist anzumerken, dass *in-vitro*- und *in-vivo*-Ergebnisse in diesen Fällen nicht immer linear korrelieren und entsprechende Unterschiede in der *in-vitro*-Aktivität *in-vivo* verloren gehen können.^{57,71,161} So wurden verschiedene Sulfoxide *in-vivo* sowohl reduktiv zum Thioether,^{57,161} als auch oxidativ zum Sulfon metabolisiert,^{57,71} womit – in Abhängigkeit von der Position des Substituenten im Molekül – teils Wirkverstärkung, teils Wirkverlust einherging.

Tabelle 4.6 Hemmung der Zytokinfreisetzung im Vollblut durch ML 3162, ML 3163 und ML 3160

Code	ML 3162	ML 3163	ML 3160
IC ₅₀ ± SEM (μM) TNF-α ^a	>100	20.3 ± 4.8	28.8 ± 10.3
IC ₅₀ ± SEM (μM) IL-1β ^a	28.5 ± 1.5	2.78 ± 0.13	2.9 ± 1.7

^aMittelwert aus zwei Experimenten

Dass eine polare Gruppe in Position 4 des Benzylsubstituenten die biologische Aktivität begünstigt, aber nicht notwendigerweise ein Schwefel-Atom enthalten muss,^{71,90,122} belegt die dem ML 3163 vergleichbar starke Hemmung insbesondere der isolierten p38 MAP Kinase sowie der IL-1β-Freisetzung durch das Phenol **44c** (Tabelle 4.4). Von Bedeutung in der Reihe der Benzylsulfanylimidazole ist jedoch, *wo* sich dieser polare Substituent am Benzylrest befindet. So macht sich ausgehend von ML 3163 ein „Verschieben“ des Methansulfinyl-Substituenten an die dortigen Positionen 3 bzw. 2 in Bezug auf die anti-TNF-α Wirksamkeit durch einen mehr als 20fachen (**43 k**) bzw. 13fachen (**43 m**) Verlust an biologischer Aktivität bemerkbar. Interessanterweise verschwindet hierbei die Diskriminierung zwischen den lipophileren Thioethern (**43 j,l**) und den polareren Sulfoxiden (**43 k,m**). Dass diese Angleichung nicht auf Resorptionsphänomene im zellulären Testmodells zurückgeht, ist den ähnlichen IC₅₀-Werten für 3-Methylsulfanylbenzol **43j** und das korrespondierende Sulfoxid **43k** im p38 MAP Kinase Modell zu entnehmen (Tabelle 4.5). In der Reihe der Phenol-Derivate hingegen übt **44b** mit einer Hydroxygruppe in Position 3 des Benzylrestes noch eine

ebenso gute TNF- α -Hemmwirkung aus wie **44c**, während erst das 2-Isomere **44a** deutlich weniger aktiv ist (Tabelle 4.4). Alle diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Struktur-Wirkungs-Beziehungen, die für SB 203580 und seine Analoga beschrieben worden sind.^{71,72,90,122,161} Auch für diese Referenzverbindung wurde gezeigt, dass der 4-Pyridin-Ring essentiell für die Hemmung der p38 MAP Kinase ist, während anstelle des Fluor-Substituenten auch andere Halogen-Atome und anstelle des Methansulfinyl-Substituenten auch andere polare Gruppen toleriert werden.^{90,122,161} Ebenso wie im Falle des ML 3163 ist auch das Sulfoxid SB 203580 seinem korrespondierenden Thioether und seinen 2- bzw. 3-substituierten Stellungsisomeren an Wirksamkeit überlegen.^{90,122,161} Aufgrund dieser Analogien wurde für die Benzylsulfanylimidazole vom Typ des ML 3163 ein ähnlicher Bindungsmodus angenommen, wie er für SB 203580 und verwandte Verbindungen auf der Basis verschiedener Enzym-Inhibitor-Kristallkomplexe^{31,33,34} sowie biochemischer Untersuchungen³⁷⁻³⁹ postuliert worden ist. In Kenntnis des Umstandes, dass sich die von SB 203580 bekannten Struktur-Wirkungs-Beziehungen auf ML 3163 übertragen lassen, lag es nahe, auf der Suche nach potenteren Abkömmlingen des ML 3163 das essentielle 4-Fluorphenyl-/Pyridin-4-yl-Pharmakophor beizubehalten und das Augenmerk zu richten auf...

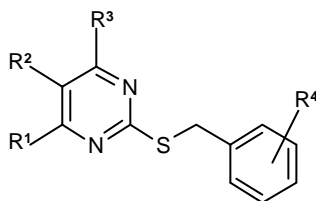
1. ... die Variation des zentralen Ringsystems (s. Kapitel 4.4),
2. ... die Variation des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings (s. Kapitel 4.5),
3. ... die Einführung *zusätzlicher* Substituenten am Pyridin-Ring (s. Kapitel 4.6).

Eine weitere Bestätigung erfuhr die Hypothese eines ähnlichen Bindungsmodus für ML 3163 und SB 203580 schließlich dadurch, dass am Imidazol-Stickstoff substituierte Abkömmlinge des ML 3163 in ihrer Hemmwirkung gegenüber der p38 MAP Kinase eine deutliche Abhängigkeit von der vorliegenden Stellungsisomerie zeigen (s. Kapitel 4.7). Die unterschiedliche Aktivität der beiden Regioisomere entspricht dabei genau den Verhältnissen, die für die entsprechenden Analoga des SB 203580 beschrieben worden sind.^{57,90,122}

4.4 Sechsring-Analoga des ML 3163

Die formale Aufweitung des Imidazol-Rings in ML 3163 zum Pyrimidin führte zu Verbindungen von verminderter biologischer Aktivität, obwohl das essentielle 4-Fluorphenyl-/Pyridin-4-yl-Pharmakophor unverändert übernommen wurde. In einer orientierenden Vollblut-Testreihe wies lediglich Sulfoxid **15b** einen IC_{50} -Wert im mikromolaren Bereich auf (TNF- α : IC_{50} $95.5 \pm 64.5 \mu M$ [$n = 2$], IL-1 β : IC_{50} $45.5 \pm 11.5 \mu M$ [$n = 2$]), während die Isomere **15a**, **15c**, **16a-c** und **26a-c** keine Hemmung im Messbereich ($10^{-4} - 10^{-7} M$) zeigten. Dieses Ergebnis veranlasste eine weitergehende Untersuchung der gegenüber der Imidazol-Reihe veränderten Struktur-Wirkungs-Beziehungen im PBMC-Modell. Ebenso wie im Fall der analogen Imidazole zeigten sich auch in der Reihe der Benzylsulfanylpyrimidine das Sulfoxid **15b** und das Sulfon **15c** dem Thioether **15a** insbesondere hinsichtlich der Freisetzungshemmung von TNF- α überlegen (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7 Biologische Aktivität verschiedener Benzylsulfanylpyrimidine im PBMC-Modell



Code	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a	
					TNF- α	IL-1 β
15a	4-Pyr-	4-F-Ph-	-H	4-SCH ₃	60.0 ± 10.0	7.4 ± 0.2
15b	4-Pyr-	4-F-Ph-	-H	4-S(O)CH ₃	14.1 ± 4.4 (4)	5.6 ± 0.4
15c	4-Pyr-	4-F-Ph-	-H	4-SO ₂ CH ₃	17.8 ± 8.2	7.7 ± 4.2
16b	3-Pyr-	4-F-Ph-	-H	4-S(O)CH ₃	54.0 ± 20.0	75.5 ± 12.5
23b	4-Pyr-	4-F-Ph-	-H	3-S(O)CH ₃	6.5 ± 0.0	5.4 ± 0.0
24	4-Pyr-	4-F-Ph-	-H	2-S(O)CH ₃	3.2 ± 0.5	2.3 ± 0.6
26b	4-F-Ph-	4-Pyr-	-H	4-S(O)CH ₃	29.9 ± 4.4 (4)	17.8 ± 4.1 (4)
30	4-Pyr-	4-F-Ph-	-OH	4-S(O)CH ₃	27.0 ± 2.0	25.5 ± 4.0

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben

Eine weitere Übereinstimmung zu den Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Imidazole bestand im Aktivitätsabfall bei Austausch des 4-Pyridin- gegen einen 3-Pyridin-Ring (**16b**). Hingegen führte die regioisomere Modifizierung des Benzyl-Substituenten ausgehend von **15b** nicht wie bei den Imidazolen zu Abkömmlingen mit geringerer, sondern schrittweise besserer biologischer Aktivität: In der TNF- α -Hemmung halbierte sich der IC₅₀-Wert gegenüber **15b** bereits für das 3-Methansulfinyl-Derivat **23b** und ein weiteres Mal für das 2-isomere **24**. Ein qualitativ identisches Bild ergab sich für die Hemmung von IL-1 β . Dass die in der Reihenfolge 4-Methansulfinyl- < 3-Methansulfinyl- < 2-Methansulfinyl- zunehmende Hemmaktivität in der Tat auf einer verbesserten Hemmung der p38 MAP Kinase beruht, wurde durch die im Enzymmodell ermittelten IC₅₀-Werte bestätigt (Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8 Hemmung der p38 MAP Kinase durch verschiedene Benzylsulfonylpyrimidine

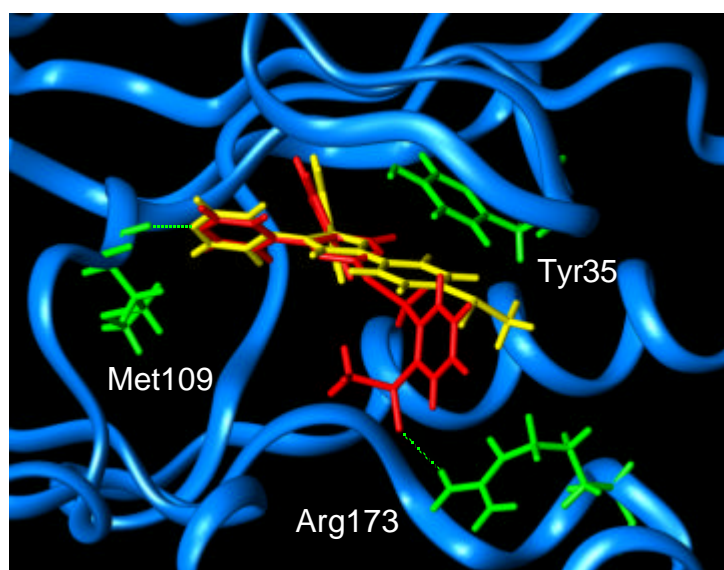
Code	15b	23b	24
IC ₅₀ \pm SEM (μ M) p38 ^a	36 (1)	19.0 \pm 1.4	5.1 \pm 2.0

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben

Eine mögliche Wechselwirkungsstelle, die als Erklärung der abgestuften biologischen Wirkung der Benzylsulfonylpyrimidine in Abhängigkeit von der Platzierung des Methansulfinyl-Substituenten dienen könnte, stellt Arg173 dar (Abbildung 4.2).¹⁷³ Eine Interaktion mit dieser oder einer ähnlichen Aminosäure im Bereich der Phosphatbindungsstelle könnte auch als Erklärung für die beobachteten Aktivitätsunterschiede zwischen Sulfoxiden/Sulfonen einerseits und den analogen Thioethern andererseits dienen (s.a. Kapitel 4.3.)

Abbildung 4.2

Überlagerung von SB 203580 (gelb) – gebunden in der ATP-Bindungsstelle der p38 MAP Kinase – und Benzylsulfonylpyrimidin **24** (rot). Gezeigt sind die essentielle Wasserstoffbrücke zum Amid-NH des Met109 sowie die **PP**-Wechselwirkung zwischen dem 4-Methansulfinylbenzol des SB 203580 und Tyr35. Während **24** die letztere Wechselwirkung nicht einzugehen vermag, kann der Methansulfinyl-Substituent von **24** mit Arg173 interagieren.



Aufgrund des im Vergleich zu den Imidazol-Derivaten zusätzlichen Ringatoms ergeben sich in der Reihe der Pyrimidine zwei regioisomere Anordnungsmöglichkeiten der 4-Fluorphenyl-/Pyridin-4-yl-Substituenten am zentralen Heterozyklus (Tabelle 4.7, **15b** vs. **26b**). Da potente p38 Inhibitoren mit ganz unterschiedlichen Heterozyklen in zentraler Position beschrieben worden sind, wird die Bedeutung dieses Rings vor allem darin gesehen, ein geometrisch passendes Gerüst für die Substituenten abzugeben.^{71,72,180,181} Der Vergleich der biologischen Ergebnisse der beiden regioisomeren Benzylsulfanylpyrimidine **15b** und **26b** deutet auf eine geeignetere Geometrie von **15b** hin, deren „Passgenauigkeit“ jedoch nicht an die des Imidazols ML 3163 heranreicht.

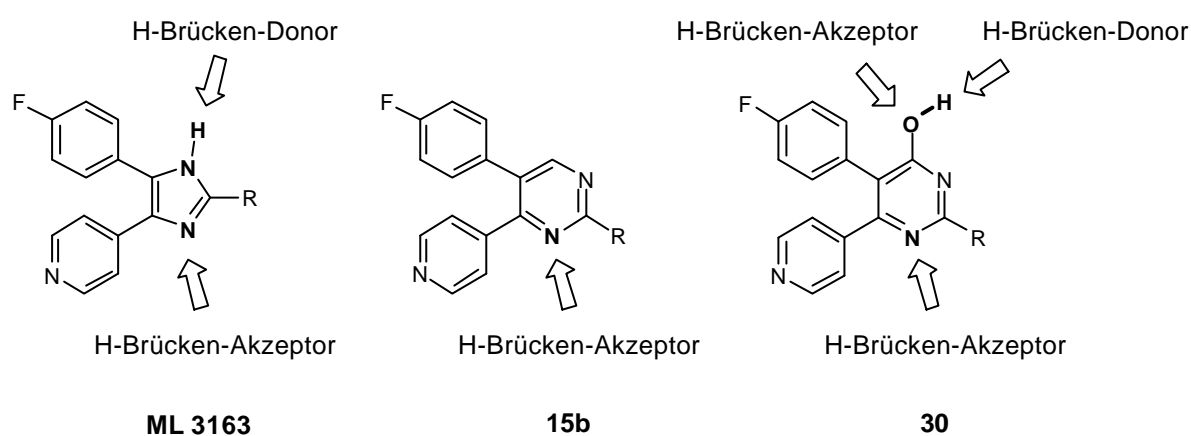


Abbildung 4.3 Unterschiedliches Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster bei Imidazolen, Pyrimidinen und Hydroxypyrimidinen (Codes gelten für $R = 4\text{-MeS(O)PhCH}_2\text{S}$)

Außer in ihrer Geometrie unterscheiden sich Pyrimidine und Imidazole auch hinsichtlich ihrer Eigenschaften als Wasserstoffbrücken-Akzeptor bzw. -Donor (Abbildung 4.3). Das Fehlen eines Wasserstoffbrücken-Donors vergleichbar dem Imidazol-NH des ML 3163 sollte in Pyrimidin **15b** durch formale Einführung einer Hydroxygruppe in Position 4 ausgeglichen werden, um mit Hilfe von Hydroxypyrimidin **30** die Bedeutung einer möglichen Wasserstoffbrücken-Bindung durch den zentralen Heterozyklus zu untersuchen (Tabelle 4.7). So ist etwa im Komplex von p38 MAP Kinase mit SB 203580 eine Wasserstoffbrücke zwischen dem zum 4-Fluorphenyl-Ring β -ständigen Imidazo-Stickstoff und Lys53 sichtbar,³⁴ einer in allen Ser/Thr-Kinasen konservierten und für die Aktivität der p38 MAP Kinase essentiellen Aminosäure.³⁹ Der Beitrag dieser Wasserstoffbrücke zur Bindung des Hemmstoffs an das Enzym wird freilich kontrovers diskutiert,³³ da auch potente Hemmstoffe der p38 MAP Kinase bekannt sind, die diese Wasserstoffbrücke *nicht* aufbauen.^{9,71,73} Die im Vergleich zu **15b** geringere biologische Aktivität von **30** lässt vermuten, dass die Ausbildung einer derartigen Was-

serstoffbrücke durch den zentralen Ring in der Tat keine essentielle Voraussetzung für biologische Aktivität darstellt (Abbildung 4.4).

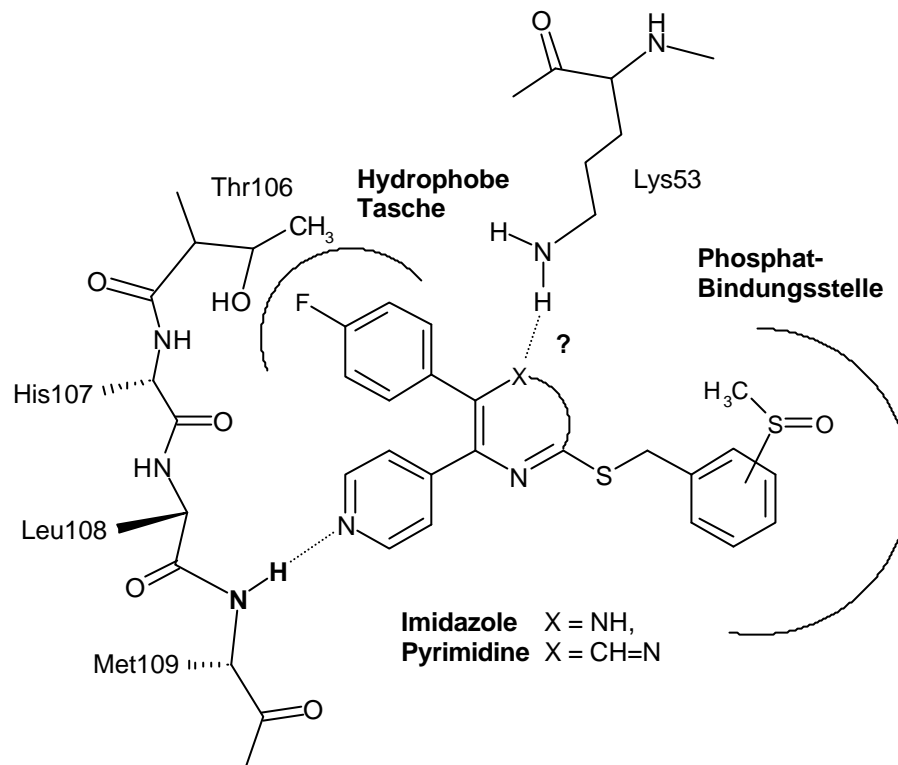


Abbildung 4.4 Bindungsmodell für Hemmstoffe der p38 MAP Kinase mit Imidazol- bzw. Pyrimidin-Grundstruktur (modifiziert nach Boehm und Adams⁷³)

Zusammenfassung des Kapitels 4.4:

Der Ersatz des zentralen Imidazol-Rings durch Pyrimidin führt zu Hemmstoffen geringerer Aktivität. Verantwortlich für die abgeschwächte Wirkung ist vermutlich die ungünstige Geometrie des Pyrimidin-Rings, welche eine lediglich suboptimale Interaktion des essentiellen 4-Fluorphenyl/Pyridin-4-yl-Pharmakophors mit der ATP-Bindungsstelle der p38 MAP Kinase erlaubt (Abbildung 4.4). Das (Un-)Vermögen des zentralen Heterozyklus zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken scheint von untergeordneter Bedeutung. Am interessantesten in der Reihe der Benzylsulfanylpyrimidine ist sicherlich der Befund, dass sich im Unterschied zur Imidazol-Reihe durch regioisomere Modifikation des substituierten Benzylrestes eine verbesserte biologische Wirksamkeit erzielen lässt. Dies deutet darauf hin, dass dieser Bereich des Inhibitors, der bei Bindung an die p38 MAP Kinase im Areal der Phosphat-Bindestelle zu liegen kommt, Raum für vielversprechende Strukturvariationen bietet.

4.5 Variation des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings

Für die Klasse derjenigen p38 MAP Kinase Hemmstoffe, die auf einem trisubstituierten, fünfgliedrigen Heterozyklus aufbauen, wurden klare Struktur-Wirkungs-Beziehungen erarbeitet, welche die Bedeutung des 4-Fluorphenyl- und Pyridin-4-yl-Substituenten für die biologische Aktivität gut zu erklären vermögen.^{31,90,122,161} Die Frage, welchen Beitrag Substituenten in Position 2 des zentralen Heterozyklus zur Hemmung der p38 MAP Kinase bzw. der Zytokinfreisetzung leisten, konnte hingegen noch nicht eindeutig beantwortet werden. Neben Strukturen, die für sehr spezifische Wechselwirkungen mit dem Enzym zur Verfügung stehen (z.B. π - π -Wechselwirkung von SB 203580 mit Tyr35) waren in Position 2 bislang hauptsächlich solche Reste eingeführt worden, mit deren Hilfe sich die physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen p38 Hemmstoffe modulieren ließen (s. Kapitel 1.4, Abbildung 1.6).^{72,175,180} Während das essentielle 4-Fluorphenyl-/Pyridin-4-yl-Pharmakophor Wechselwirkungen am Grunde des ATP-Bindungsspalts eingeht, ragt der Substituent in Position 2 des Imidazols in einen Raumbereich der p38 MAP Kinase, der als eher „offen“ und gegenüber dem Lösungsmittel exponiert beschrieben wird.^{31,33,34} Es steht daher zu vermuten, dass sich im Bereich der Phosphatbindungsstelle nur wenige Möglichkeiten bieten, zusätzliche Wechselwirkungsmöglichkeiten zwischen Inhibitor und p38 MAP Kinase zu erschließen. Gleichwohl erschien nach den in Kapitel 4.4 beschriebenen Ergebnissen eine systematische Untersuchung lohnenswert, inwieweit sich durch Strukturvariation des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Gerüsts sowohl die Hemmung der p38 MAP Kinase als auch die zelluläre Aktivität verbessern ließen. Ausgehend von ML 3163 sollte dieses Vorgehen in drei Schritten erfolgen:

1. Variation des Spacers zwischen Imidazol- und Methansulfinylbenzol-Ring
2. Einführung zusätzlicher Substituenten am Methansulfinylbenzol-Ring
3. Ersatz des Benzyl-Substituenten durch nicht-aromatische Reste

4.5.1 Variation des Spacers

In einer ersten Reihe von Analoga des ML 3163 sollte der Einfluss näher untersucht werden, den die *Länge* des Spacers zwischen Imidazol-Kern und Methansulfinylbenzol-Ring sowie das zum Imidazol-Ring proximale *Schwefel-Atom* auf die biologische Aktivität ausüben.

Tabelle 4.9 Biologische Aktivität verschiedener 2-substituierter Imidazole

Code	X	R	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a		IC ₅₀ (μM) ^b
			TNF-α	IL-1β	p38
ML 3163	-S-CH ₂ -	-S(O)CH ₃	1.1 ± 0.4 (4)	0.38 ± 0.13 (4)	4.0 ± 1.0 (2)
43a	-S-(CH ₂) ₂ -	-S(O)CH ₃	7.3 ± 0.3	0.50 ± 0.09	1.50
43b	-S-(CH ₂) ₃ -	-S(O)CH ₃	3.6 ± 1.4 (4)	0.18 ± 0.04 (4)	0.75
43c	-S-CH ₂ -	-H	3.5 ± 0.5	0.30 ± 0.01	35
43d	-S-(CH ₂) ₂ -	-H	23.5 ± 1.5	0.64 ± 0.12	n.b. ^c
43e	-S-(CH ₂) ₃ -	-H	16.0 ± 4.0	0.47 ± 0.17	n.b.
46a	-CH ₂ -CH ₂ -	-H	5.4 ± 0.1	0.14 ± 0.01	0.69
46b		-H	6.5 ± 0.7 (4)	0.13 ± 0.07	n.b.

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben; ^bEinzelbestimmung, falls nicht anders angegeben; ^cnicht bestimmt

Am isolierten Enzym resultierte die Verlängerung des Spacers zwischen dem Imidazol- und dem 4-Methansulfinylbenzol-Ring um eine bzw. zwei Methyleneinheiten in einer sukzessiven Verbesserung der Hemmaktivität (Tabelle 4.9). Bereits das Phenylethylsulfanylimidazol **43a** wies gegenüber der Leitverbindung einen 2.7fach verminderten IC₅₀-Wert auf, und das Analogon **43b** zeigte eine nochmalige Halbierung des IC₅₀-Wertes. Die biologische Aktivität von **43a** und **43b** im zellulären Testmodell gab diese verbesserte Hemmwirkung gegenüber der p38 MAP Kinase jedoch nur eingeschränkt wieder. Hier führte die Verlängerung der Seitenkette zunächst zu einem Aktivitätsverlust (**43a**) und erst nach Einführung der zweiten Methylengruppe zu einer verbesserten Hemmwirkung (**43b**), die in der Größenordnung des ML 3163 lag. Derselbe „nicht-lineare“ Zusammenhang zwischen Länge des Spacers und biologischer Aktivität im zellulären Testmodell wurde auch für die Benzylsulfanylimidazole **43c-e** gefunden, welche keinen Methansulfinyl-Substituenten tragen. Eine mögliche Erklärung

dieser widersprüchlichen Befunde beruht darauf, den Einfluss, den einerseits die Methansulfinylgruppe und andererseits die Kettenlänge des Spacers auf die Enzymhemmung und die zelluläre Aktivität ausübt, *separat* zu betrachten. Die zelluläre Aktivität soll hierbei hauptsächlich anhand der IC_{50} -Werte für die TNF- α -Freisetzung diskutiert werden, die im Vergleich zu den IL-1 β -Werten eine qualitativ identische, gleichwohl aber differenziertere Analyse ermöglichen.

Die Anwesenheit einer Methansulfinylgruppe in *para*-Position des Phenyl-Rings führt unabhängig von der Kettenlänge zu Verbindungen, die im PBMC-Modell eine höhere Aktivität aufweisen als ihre unsubstituierten Arylalkyl-Analoga. Die Hemmaktivität für das jeweilige 4-Methansulfinyl-Derivat ist hierbei – unabhängig von der Länge des Spacers – innerhalb der einzelnen „Paare“ (ML 3163 vs. **43c**, **43a** vs. **43d**, **43b** vs. **43e**) mehr oder weniger konstant um den Faktor 3.2 bzw. 4.4 gesteigert (Abbildung 4.5).

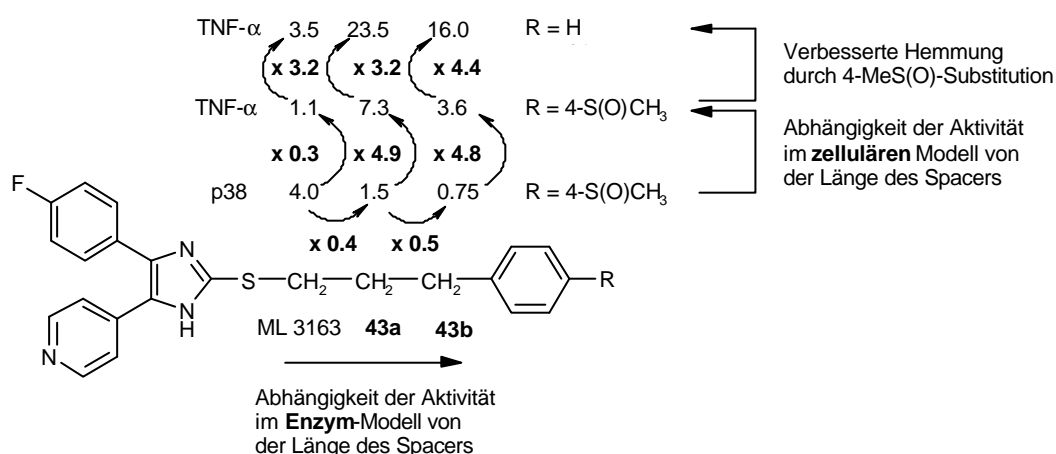


Abbildung 4.5 Einfluss des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings auf die biologische Aktivität verschiedener Arylalkylsulfanylimidazole (IC_{50} [nM])

Einen Anhaltspunkt dafür, dass dieser Effekt auf einer verbesserten Hemmung der p38 MAP Kinase beruht, bietet die mehr als 8fach bessere Enzymhemmung durch ML 3163 im Vergleich zu **43c** (Tabelle 4.9). Allerdings deutet gerade für dieses Verbindungspaar der Quotient aus p38- und TNF- α -Hemmung an, dass die Methansulfinylgruppe sich auf die *zelluläre* Aktivität *negativ* auswirkt (ML 3163: 4.0/1.1 = 3.64; **43c**: 35/3.5 = 10). Im zellulären Testmodell käme die höhere biologische Aktivität von ML 3163 im Vergleich zu **43c** folglich dadurch zustande, dass die verbesserte Hemmung der p38 MAP Kinase die verschlechterten Resorptionseigenschaften überkompensiert. Die Steigerung der Enzymhemmung durch den Methansulfinyl-Substituenten könnte dabei, wie schon in der Reihe der Benzylsulfanylpyri-

midine vorgeschlagen (s. Kapitel 4.4), einer Wechselwirkung mit Arg173 zugeschrieben werden.

Ebenso wie die Einführung einer Methansulfonylgruppe wirkt sich eine Verlängerung des Spacers günstig auf die Hemmung der isolierten p38 MAP Kinase, aber ungünstig auf die biologische Aktivität im zellulären Testmodell aus. Während ML 3163 die TNF- α -Freisetzung im PBMC-Modell 4fach besser hemmt als die p38 MAP Kinase im Enzym-Modell, kehrt sich dieses Verhältnis bei Einführung zusätzlicher Methyleneinheiten um: Sowohl **43a** als auch **43b** hemmen das isolierte Enzym ca. 5fach effizienter als die TNF- α -Freisetzung im zellulären Testmodell (Abbildung 4.5). Die verbesserte enzym-inhibitorische Potenz von **43a** und **43b** wird also von den ungünstigeren Resorptionseigenschaften überlagert und im zellulären Modell nicht sichtbar. Hierbei bleibt das Verhältnis zwischen Enzymhemmung und zellulärer Aktivität unabhängig von der Anzahl der „zusätzlichen“ Methylen-gruppen konstant. Zieht man zu den für ML 3163, **43a** und **43b** ermittelten Quotienten aus TNF- α - und p38-Hemmung noch den für SB 203580 bestimmten Wert hinzu, so wird in dieser Reihe die Hemmung der isolierten p38 MAP Kinase am effizientesten von ML 3163 in zelluläre Aktivität umgesetzt, d.h. am günstigsten kombiniert die Struktur des ML 3163 enzyminhibitorische und penetrationsfördernde Eigenschaften (Abbildung 4.6).

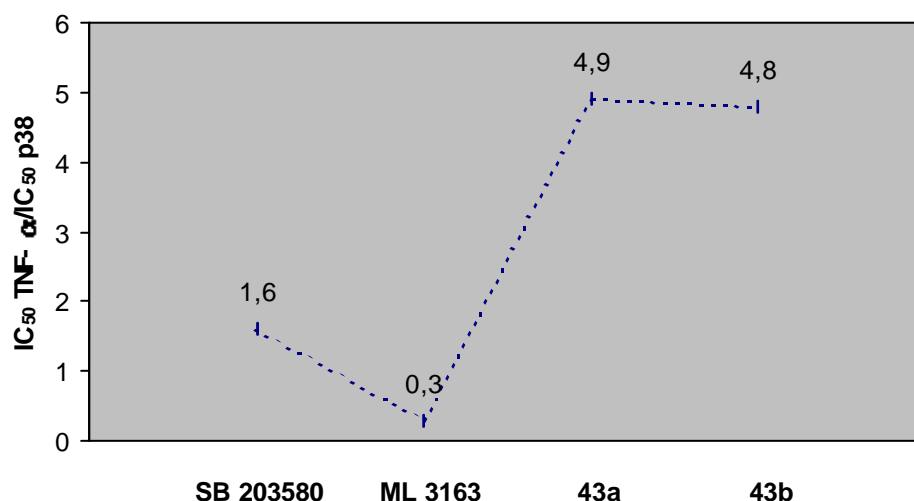


Abbildung 4.6 Verhältnis von zellulärer und enzyminhibitorischer Aktivität in einer Reihe 2-substituierter Imidazole

Im Lichte dieses Ergebnisses erschien es ein lohnenswertes Ziel, die Bedeutung des proximalen Schwefels für die biologische Aktivität im enzymatischen und zellulären Testmodell zu untersuchen, da dieser einen wesentlichen strukturellen Unterschied zwischen SB 203580 und

den Benzylsulfanylimidazolen vom Typ des ML 3163 ausmacht. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse von Benzylsulfanylimidazol **43c** und Phenylethylimidazol **46a** zeigt, dass eine reine Kohlenwasserstoff-Kette im zellulären Testmodell zu vergleichbaren Ergebnissen führt bei erneut deutlich besserer Enzymhemmung (Tabelle 4.9). Das Heteroatom als Substituent in Position 2 bewirkt also keinesfalls eine derartige Azidifizierung des Imidazols, als dass hieraus eine verschlechterte Membranpermeabilität resultierte. Vielmehr können der Thioharnstoff-Partialstruktur die *verbesserten* Resorptionseigenschaften von **43c** gegenüber **46a** zugeschrieben werden. Interessanterweise spielt die Hybridisierung der Kohlenstoff-Atome in der Seitenkette für die biologische Aktivität im PBMC-Modell nur eine untergeordnete Rolle. Das Styrylimidazol **46b** mit einem ungesättigten C₂-Spacer zeigte eine Hemmung der Zytokin-Freisetzung in nahezu identischem Ausmaß wie **46a**. Da die stark veränderte Geometrie der Seitenkette in **46b** keinen großen Einfluss auf die biologische Aktivität im Vergleich zu **46a** ausübt, ist zu schließen, dass Substituenten unterschiedlicher Raumerfüllung in diesem Bereich der ATP-Bindungsstelle toleriert werden. Bedeutsamer als der inhibitorische „Eigenbeitrag“ der jeweiligen Seitenkette scheint für die Wirksamkeit im zellulären Testmodell also der Einfluss zu sein, den der jeweilige Substituent in Position 2 auf die azidobasischen Eigenschaften des Imidazol-Rings ausübt. In dieser Hinsicht erwies sich die Anwesenheit eines Schwefel-Substituenten gegenüber einer reinen Kohlenwasserstoff-Seitenkette als vorteilhaft.

Zusammenfassung des Kapitels 4.5.1:

Sowohl die Einführung des Methansulfinyl-Substituenten am Benzylrest als auch die Verlängerung der Seitenkette üben einen qualitativ gleichartigen Einfluss auf die biologische Aktivität aus: Einer verbesserten Hemmung der p38 MAP Kinase steht in beiden Fällen eine Verschlechterung der zellulären Aktivität gegenüber. Letzterer Effekt beruht vermutlich auf einer ungünstigen Beeinflussung der Penetrationsseigenschaften. Das proximale Schwefelatom wirkt sich hingegen positiv auf die Resorption aus. Da das Benzylsulfanylimidazol ML 3163 von keiner Verbindung aus dieser Serie an biologischer Aktivität übertroffen wurde, diente es uns weiterhin als Leitverbindung.

4.5.2 Einführung zusätzlicher Substituenten am Benzyl-Ring

Aufgrund der in Kapitel 4.4 für Benzylsulfanylpyrimidine beschriebenen Ergebnisse wurde vermutet, daß durch geeignete Modifikation des Substitutionsmusters am Benzylsubstituenten auch Benzylsulfanylimidazole mit verbesserter Hemmwirkung gegenüber der p38 MAP Kinase erhalten werden sollten. Da sich die schlichte regioisomere Variation des 4-Methansulfinyl-Substituenten im ML 3163 diesbezüglich als unzureichend erwiesen hatte (s. Kapitel 4.3), erschien es naheliegend, *zusätzliche* Substituenten am Methansulfinylbenzol-Ring einzuführen. Wird derselbe Bindungsmodus zugrundegelegt, der für die Referenzverbindung SB 203580 beschrieben worden ist (vgl. Kapitel 4.3), so kommt der Substituent in Position 2 des ML 3163 im Bereich der Phosphatbindungsstelle der p38 MAP Kinase zu liegen. Allerdings wird infolge der Verlängerung des Abstandes zwischen Imidazol- und 4-Methansulfinyl-Ring die günstige π - π -Wechselwirkung zum Tyr35 eingebüßt. Anhand verschiedener ATP/Enzym-Kokristallisate wurden die charakteristischen strukturellen Merkmale im Bereich der Phosphatbindungsstelle von Proteinkinasen aufgeklärt.^{32,36,182-184} Um die negativen Ladungen der ATP-Phosphatgruppen auszugleichen, dienen Aminosäuren mit positiv geladenen Seitenketten (z.B. Lys72 und Lys168 in der cAPK)¹⁸³ ebenso wie ein oder zwei Magnesiumionen, an die geeignete Aminosäuren koordinieren (cAPK: Asp184).¹⁸³ Zwar sind im Kokristallisat von p38 α und SB 203580 keine Metallionen in der ATP-Bindungsstelle erkennbar,³⁴ wie dies etwa im Kokristallisat von p38 γ und ATP der Fall ist,³⁶ gleichwohl sind die zur Stabilisierung der ATP-Phosphatreste über Chelatisierung eines Magnesium-Ions notwendigen Aminosäuren auch in der p38 α konserviert (Lys53, Lys152, Asp168). Die Überlagerung von ATP und SB 203580³¹ bzw. ML 3163 illustriert, dass die Position des Methansulfinylbenzyl-Substituenten im Inhibitor derjenigen der Phosphatgruppen entspricht. Die Überlegung zielte nun darauf ab, durch zusätzliche polare Substituenten am Methansulfinylbenzol-Ring die Ähnlichkeit zwischen Kinase-Inhibitor und ATP zu erhöhen. Da die Eignung substituierter Phenole als Metallchelatoren bekannt ist,¹⁸⁵ versprochen derartige Derivate eine verbesserte Komplexierung des vermuteten Magnesium-Atoms und hieraus resultierend eine verbesserte Hemmwirkung. Kurz gesagt: Nachdem *ein* polarer Substituent am Benzylrest sich als effektiv erwiesen hat, bestand Hoffnung, daß sich *zwei* polare Substituenten als doppelt effektiv erweisen würden.

Im PBMC-Modell führte die Kombination eines 3-Methansulfinyl-Substituenten mit einer 4-Hydroxygruppe tatsächlich zu einer stärkeren Hemmung der TNF- α -Freisetzung (**44e**), als sie durch diese beiden funktionellen Gruppen alleine erreicht werden konnte (**43k** und **44c**, Abbildung 4.7). Allerdings erstreckte sich die erhöhte Aktivität nicht auf die IL-1 β -Hemmung. Eine eindeutigere Wirkverstärkung erbrachte hingegen die Kombination von Thioether und Phenol in **44d**: Die Freisetzung beider Zytokine wurde durch **44d** bis zu 12fach stärker gehemmt als durch die Stammverbindungen **43j** und **44c** (Abbildung 4.7).

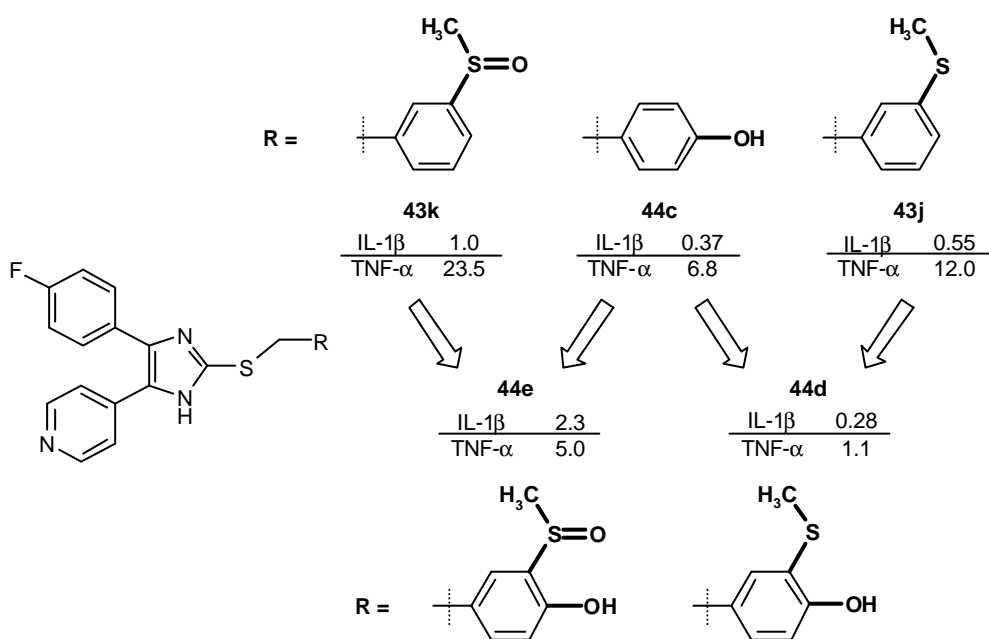
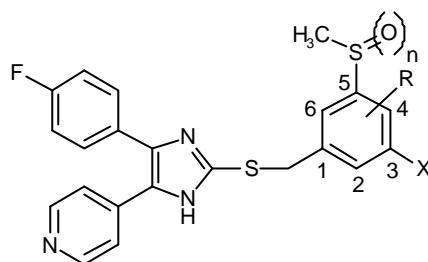


Abbildung 4.7 Veränderung der biologischen Aktivität durch Kombination von Substituenten am Benzylrest (IC_{50} [nM])

Ein weiterer sterisch anspruchsvoller Substituent hingegen wirkt sich schädlich auf die Hemmung der Zytokinfreisetzung aus, wie an der bescheidenen Wirksamkeit von **44h** und **44i** abzulesen ist (Tabelle 4.10). Während in allen bislang beschriebenen Serien von Arylalkylsulfanylimidazolen das jeweilige Sulfoxid dem korrespondierenden Thioether an inhibitorischer Potenz überlegen war, kehrte sich dieses Verhältnis in der Reihe der Methylsulfonyl- bzw. Methansulfonyl-Phenole um. Bestätigt wurde diese Beobachtung durch Testergebnisse für die regioisomeren Phenole **44f** und **44g** bzw. **44h** und **44i**, wenn auch auf einem niedrigeren Hemmniveau (Tabelle 4.10).

Tabelle 4.10 Biologische Aktivität verschiedener Benzylsulfanylimidazole mit phenolischer Funktionalität im PBMC-Modell



Code	n	R	X	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a	
				TNF-α	IL-1β
44d	0	4-OH	-H	1.1 ± 0.3	0.28 ± 0.14
44e	1	4-OH	-H	5.0 ± 0.3	2.3 ± 0.48
44f	0	2-OH	-H	5.1 ± 2.6	0.74 ± 0.26
44g	1	2-OH	-H	5.8 ± 1.5 (4)	1.0 ± 0.3 (4)
44h	0	6-OH	-Cl	13.3 ± 6.8	0.64 ± 0.22
44i	1	6-OH	-Cl	28.0 ± 1.0	4.4 ± 1.35

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben

Dass der durch Kombination verschiedener Substituenten am Benzylrest erzielte Aktivitätszuwachs *nicht* auf einer verbesserten Hemmung der p38 MAP Kinase beruht, geben die gegenüber dem isolierten Enzym ermittelten IC₅₀-Werte wieder (Tabelle 4.11). Weder die unterschiedliche Oxidationsstufe des terminalen Schwefels (**44d** vs. **44e**), noch die Anwesenheit einer zusätzlichen phenolischen Gruppe (**44d** vs. **43j** bzw. **44e** vs. **43k**) führte innerhalb dieser Substanzgruppe zu merklich veränderter Hemmung der p38 MAP Kinase.

Tabelle 4.11 Hemmung der p38 MAP Kinase durch Benzylsulfanylimidazole ohne (**43j**, **43k**) bzw. mit (**44c-e**) phenolischer Funktionalität

Code	IC ₅₀ (μM) p38 ^a	Code	IC ₅₀ (μM) p38 ^a
43j	2.30	44d	3.8
43k	2.10	44e	3.4
44c	5.7		

^aEinzelbestimmung

Die Diskrepanz zwischen den in dieser Serie im Enzymmodell und im zellulären Modell ermittelten Daten wurde dem Umstand zugeschrieben, dass Substituenten am Benzylrest vornehmlich in Position 4 die *Hemmwirkung* gegenüber der p38 MAP Kinase beeinflussen. Hier eignen sich für eine effiziente Hemmung des Enzyms polare Substituenten am besten (vgl. Kapitel 4.3). Demgegenüber scheinen zusätzliche Substituenten in den Positionen 2 und 3 hauptsächlich die *physikochemischen* Eigenschaften der Hemmstoffe zu beeinflussen und somit über das Ausmaß der Resorption deren zelluläre Aktivität zu steuern. Im positiven Sinne erfüllen diesen Zweck wiederum *unpolare* Substituenten am besten. Vor diesem Hintergrund lässt sich die biologische Aktivität von **44d** zwanglos auf die Kombination zweier im jeweiligen Sinne geeigneter Substituenten in den Positionen 3 und 4 des Benzylrestes zurückführen.

4.5.3 Ersatz des Benzyl-Substituenten

Nachdem solcherart einige Anhaltspunkte über die Bedeutung des Substitutionsmusters am Benzylrest erhalten worden waren, sollte auch der Beitrag des Phenyl-Rings *an sich* eruiert werden (Tabelle 4.12). Zu diesem Zweck wurde der aromatische Carbozyklus, der über einen Spacer mit der Position 2 des Imidazols in ML 3163 verbunden ist, ersetzt durch ein nicht-aromatisches (**43f**) sowie ein ausgedehnteres carbozyklisches π -Elektronensystem (**43g**) bzw. durch einen gesättigten, zyklischen Kohlenwasserstoff (**43h**). Abschließend sollte der inkrementelle Beitrag des Phenyl-Rings zur biologischen Aktivität durch formales „Entfernen“ dieses Strukturelementes ermittelt werden (**43i**). Die Ergebnisse im zellulären Modell geben zu erkennen, dass sich eine hohe Dichte an π -Elektronen in einem definierten Abstand vom Imidazol-Ring auch dann vorteilhaft auswirkt, wenn das zugrundeliegende Strukturelement einerseits nicht-aromatisch ist und andererseits ein Heteroatom beinhaltet (**43f**, Tabelle 4.12). **43f** war – nach **44d** – die erste Verbindung in der Reihe der Alkylsulfanylimidazole, mit welcher sich eine vergleichbar gute Hemmung der Zytokin-Freisetzung erreichen ließ wie mit ML 3163. Obwohl sich also eine hohe π -Elektronendichte im Bereich des Substituenten in Position 2 als vorteilhaft erwiesen hatte, führte die Ausdehnung des aromatischen Systems durch formale Anellierung eines weiteren Benzol-Rings an den Benzylrest von **43c** zu der gegenüber beiden Zytokinen erkennbar schwächer wirksamen Verbindung **43g**. Diskrepanz waren hingegen die Ergebnisse für **43h**, welches als hydriertes Analogon zu **43c** aufgefasst werden kann. Während die TNF- α -Freisetzung im Vergleich dieser beiden Verbindungen

durch **43h** mehr als 10fach schwächer unterdrückt wurde, verbesserte sich die Hemmung der IL-1 β -Freisetzung sogar leicht. Insgesamt deuten diese letztgenannten Ergebnisse jedoch darauf hin, dass der nicht-planare Cyclohexyl-Ring in **43h** im Bereich der Phosphatbindungsstelle weniger gut toleriert wird als die bislang einzig verwendeten planaren Systeme.

Tabelle 4.12 Biologische Aktivität verschiedener (Aryl)Alkylsulfanylimidazole

Code	R	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a	
		TNF-α	IL-1β
43f	—CH ₂ —C≡N	2.3 ± 0.2	<0.1
43g		8.8 ± 2.2	0.82 ± 0.12
43h		33.8 ± 5.3	0.24 ± 0.04
43i	—CH ₃	0.90 ± 0.19 (6)	0.044 ± 0.009 (4)

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben

Den verblüffendsten Befund jedoch hielt die biologische Testung des Methylsulfanylimidazols **43i** bereit. Aus der formalen Reduktion des Benzylrestes auf eine Methylgruppe resultierte nicht etwa eine verminderte, sondern vielmehr eine gesteigerte Hemmwirkung. Erstmals gelang es mit **43i**, die Leitverbindung ML 3163 in allen Testmodellen an Aktivität zu übertreffen. Besonders deutlich fiel diese Wirkverstärkung hinsichtlich der Hemmung der isolierten p38 MAP Kinase (6.3fach) und der IL-1 β -Freisetzung (9.5fach) aus (Abbildung 4.8). Nachdem sich durch geeignete Modifikationen am Methansulfinylbenzol-Ring die biologische Aktivität sehr wohl positiv beeinflussen lassen (s. Kapitel 4.5.2), warf dieses Ergebnis für **43i** die Frage auf, weshalb sich das vollständige *Entfernen* dieses Substituenten noch günstiger auswirkt.

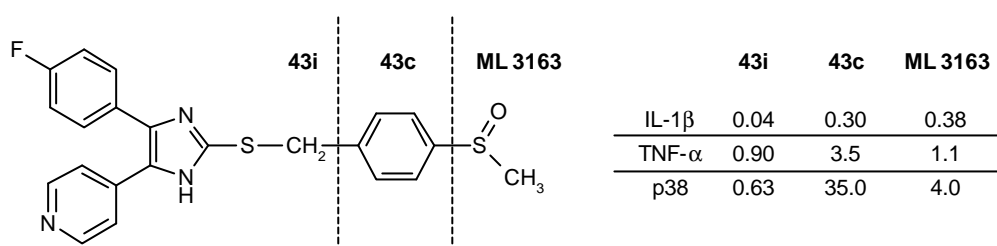


Abbildung 4.8 Beiträge der Methylgruppe, des Phenyl-Rings und des Methansulfinyl-Substituenten zur biologischen Aktivität des ML 3163 (IC_{50} [nM])

Wie lässt sich die gesteigerte Hemmwirkung von **43i** vereinbaren mit dem Umstand, dass die Anzahl der Wechselwirkungsmöglichkeiten mit der p38 MAP Kinase im Vergleich zu ML 3163 *vermindert* wurde? Eine Erklärung mag dadurch zu erhalten sein, dass eine Gewichtung der einzelnen Wechselwirkungen zwischen den Hemmstoffen aus der Klasse der Alkylsulfanylimidazole und der p38 MAP Kinase vorgenommen wird (Abbildung 4.9). Eine notwendige Voraussetzung für die effiziente Hemmung des Enzyms durch entsprechende Alkylsulfanylimidazole ist das Vorhandensein des 4-Fluorphenyl-/Pyridin-4-yl-Pharmakophors in der richtigen Geometrie. Sowohl der Besetzung der hydrophoben Tasche als auch der Ausbildung der Wasserstoffbrücke zum Amid-NH des Met109 kommt entscheidende Bedeutung für die biologische Aktivität zu. Demgegenüber fällt der Beitrag der Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings zur Enzymhemmung eher gering aus. Sichtbaren Ausdruck findet die untergeordnete Bedeutung der Wechselwirkungen mit der Phosphatbindungsstelle darin, dass verschiedenartige Partialstrukturen in diesem Bereich toleriert werden. Andererseits erlaubt jedoch die Abwesenheit sterisch anspruchsvoller Reste in dieser Position ein tieferes Eindringen des Hemmstoffes in die ATP-Bindungsstelle, wodurch die essentiellen Wechselwirkungen zwischen Inhibitor und p38 MAP Kinase am Grunde dieser Bindungsstelle zusätzlich gestärkt werden. Das Ausmaß dieses Effektes vermag den Verlust der schwächeren Wechselwirkungen im Bereich der Phosphatbindungsstelle offensichtlich mehr als wett zu machen.

Mit dieser Modellvorstellung ist zwanglos in Einklang zu bringen, dass eine *Verlängerung* des Spacers ebenfalls zu einer verbesserten Hemmung der isolierten p38 MAP Kinase führt (Tabelle 4.9, **43a** und **43b**). Auch dadurch, dass der sperrige 4-Methansulfinylbenzol-Rest infolge der verlängerten Seitenkette aus der ATP-Bindestelle herausragt, wird ein tieferes Eindringen des essentiellen 4-Fluorphenyl-/Pyridin-4-yl-Pharmakophors in die ATP-Bindungspalte erlaubt, was eine festere Bindung des Hemmstoffs an das Enzym nach sich zieht (Abbildung 4.10).

Es muss hier betont werden, dass das vorgeschlagene Wechselwirkungsmodell zwar sehr gut die in der Klasse der Alkylsulfanylimidazole erhaltenen Ergebnisse zu erklären vermag, jedoch aus anderen Strukturklassen auch Beispiele bekannt sind, in denen die Einführung geeigneter Substituenten in Position 2 des zentralen Heterozyklus zu einer erheblich gesteigerten Hemmung der p38 MAP Kinase führte.^{186,187}

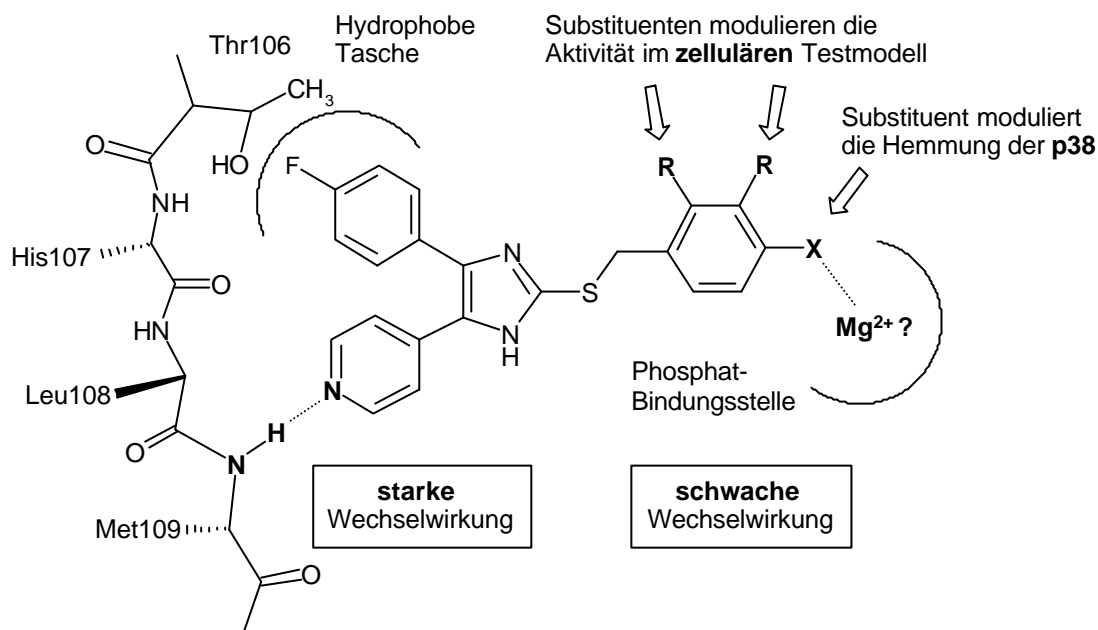


Abbildung 4.9 Modifiziertes Bindungsmodell für Hemmstoffe der p38 MAP Kinase mit Alkylsulfanylimidazol-Grundstruktur, Gewichtung der Wechselwirkungsstellen

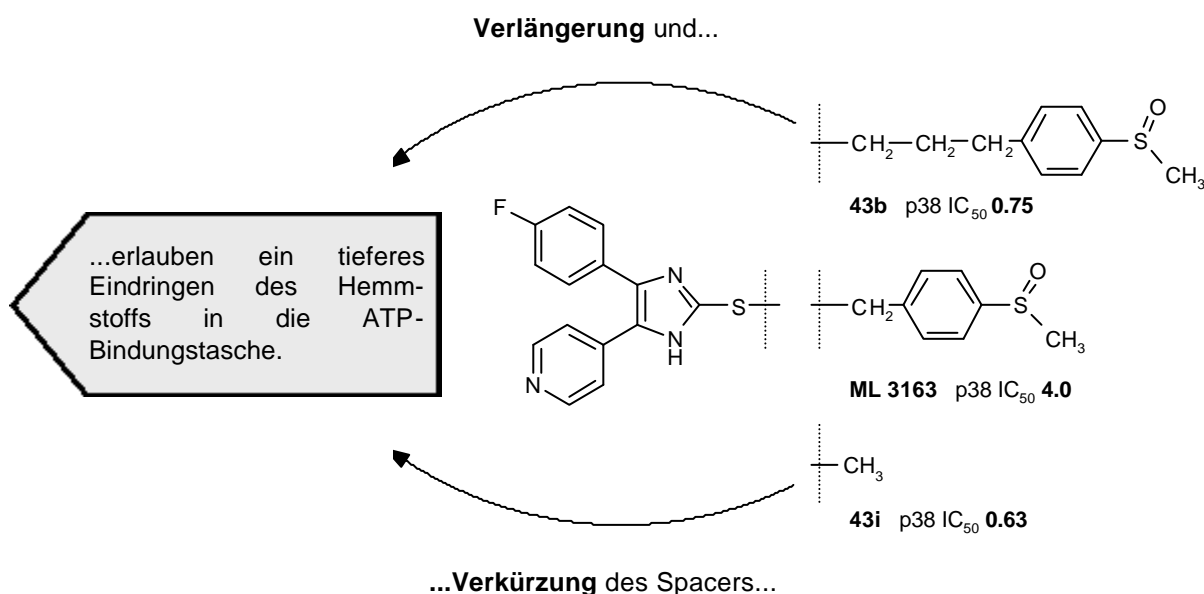


Abbildung 4.10 Ein tieferes Eindringen in die ATP-Bindungsstelle kann durch Verkleinerung des Substituenten in Position 2 ebenso erreicht werden wie durch Verlängerung des Spacers (IC₅₀ [nM]).

Zusammenfassung der Kapitel 4.5.2 und 4.5.3:

Analoga des ML 3163, deren Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings strukturell variiert sind, unterscheiden sich in ihrer biologischen Aktivität sowohl im enzymatischen als auch im zellulären Testmodell. Hierbei werden die Hemmstärken im enzymatischen und zellulären Modell durch Veränderungen im Bereich des Spacers mitunter gegenteilig beeinflusst. Am Benzylsubstituenten scheint die Position 4 wesentlich für die Wechselwirkung mit der p38 MAP Kinase zu sein und wird vorteilhaft mit einem *polaren* Substituenten besetzt. Demgegenüber tragen in den Positionen 2 und 3 *lipophile* Reste stärker zur biologischen Aktivität bei, ein Effekt, der einer dadurch verbesserten Resorption zugeschrieben werden kann. Während eine Reihe sperriger Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings zumindest toleriert wird, ist die biologische Wirkung im enzymatischen und zellulären Testmodell dann am stärksten, wenn der Substituent an dieser Stelle möglichst klein ist. Eine Erklärung hierfür kann darin gesehen werden, dass kleine Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings ein tieferes Eindringen des Hemmstoffs in die ATP-Bindungsspalte des Enzyms ermöglichen, welches zu einer stärkeren Wechselwirkung zwischen Pyridin- und 4-Fluorphenyl-Ring einerseits und dem Amid-NH des Met109 bzw. der hydrophoben Tasche der p38 MAP Kinase andererseits führt.

4.6 Einführung zusätzlicher Substituenten am Pyridin-Ring

Die allgemeine Architektur der ATP-Bindungsstelle in Proteinkinasen baut sich auf aus sechs Regionen (Abbildung 4.11).¹⁸⁸

1. ... der Adenin-bindenden Region, die im Enzym/ATP-Komplex den Adenin-Ring des ATP sandwichartig umgibt;
2. ... der Phosphat-bindenden Region, in welcher geeignete Aminosäuren die negativen Ladungen der Phosphatgruppen des ATP ausgleichen;
3. ... einer Hydrophoben Region I, mit der niedermolekulare Kinase-Inhibitoren, nicht aber das ATP selbst wechselwirken;
4. ... der sogenannten Linker-Region, an welcher sowohl ATP als auch die entsprechenden Hemmstoffe über eine essentielle Wasserstoffbrücke „verankert“ sind;
5. ... der Ribose-Tasche;
6. ... einer Hydrophoben Region II.

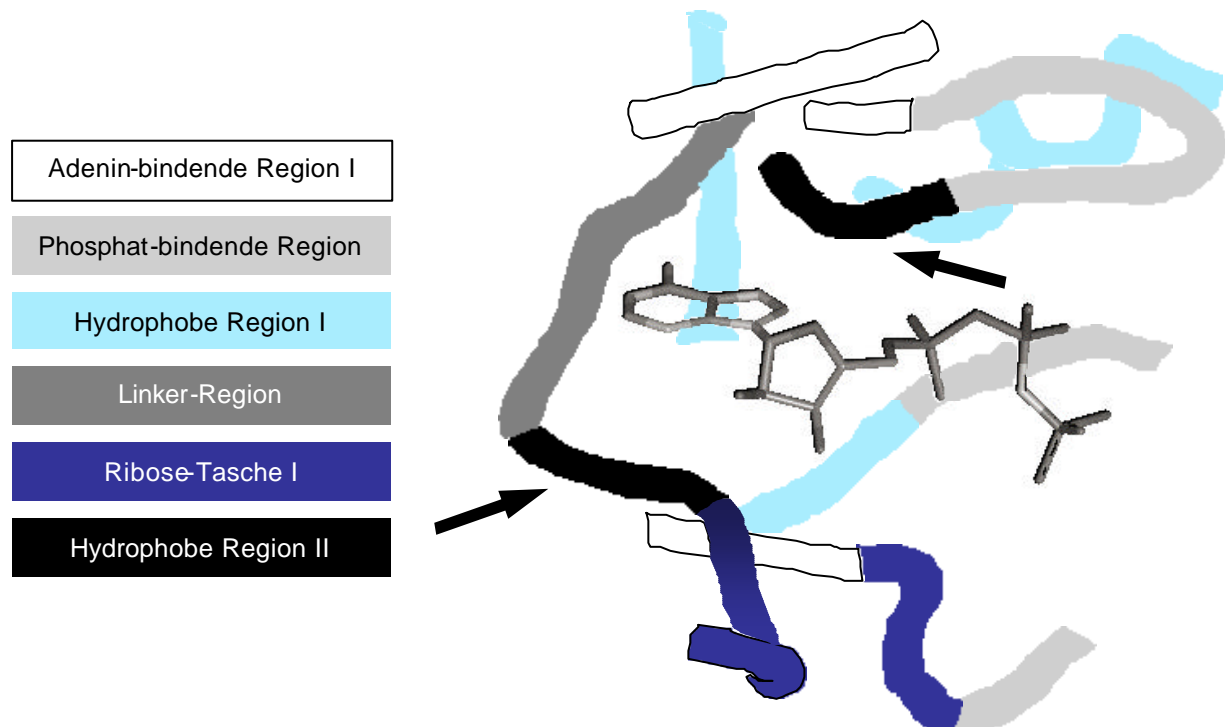


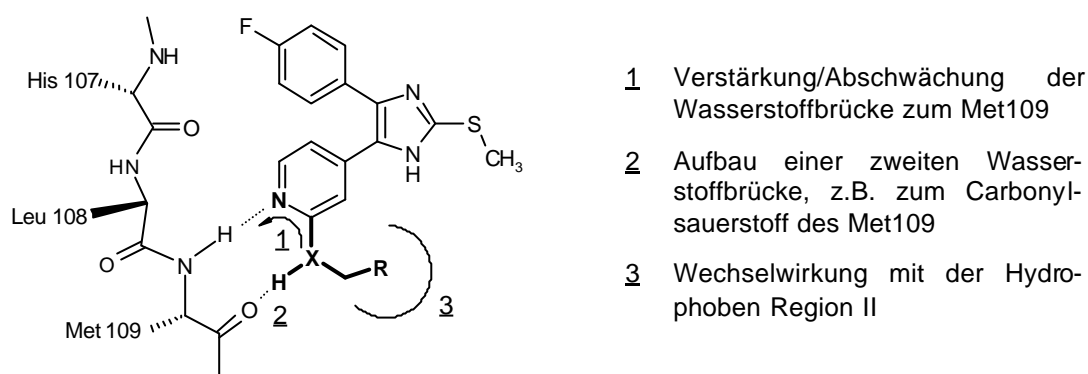
Abbildung 4.11 Die allgemeine Architektur der ATP-Bindungsstelle in Proteinkinasen in schematischer Darstellung (nach Toledo, Lydon und Elbaum¹⁸⁸). Mit Pfeilen gekennzeichnet sind die beiden Areale der Hydrophoben Region II.

In der p38 MAP Kinase bilden Val38, Ala51, Val52, Lys53, Leu75, Ile84, Leu86, Leu104, Val105 und Thr106 eine hydrophobe Tasche, die der Hydrophoben Region I entspricht und vom 4-Fluorphenyl-Substituenten entsprechender Hemmstoffe mit substituiertem Imidazol-Grundgerüst besetzt werden kann.^{31,33,34} Essentiell für die biologische Wirkung in dieser Substanzklasse ist darüber hinaus die Wasserstoff-Brücke des 4-Pyridin-Rings zum Amid-NH des Met109 in der ansonsten eher lipophilen Linker-Region (Ala51, Thr106, His107, Leu108 und Met109).^{31,33,34} Versuche, in der Reihe der Benzylsulfanylimidazole eine zusätzliche Wechselwirkungsstelle im Bereich der Phosphatbindungsstelle zu erschließen, wurden in Kapitel 4.5 beschrieben. Auch eine Arbeit zur Besetzung der Ribose-Tasche durch geeignete Substituenten am Ringstickstoff des Imidazols liegt vor.⁸⁰

Eine bislang ungenutzte Möglichkeit, die Potenz der p38 Hemmstoffe aus der Reihe der Benzylsulfanylimidazole zu erhöhen, bot die Einführung geeigneter Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings, allzumal die Tragfähigkeit dieses Konzeptes in einer Serie verwandter p38 MAP Kinase Inhibitoren bereits gezeigt worden war.^{72,75,189} Unter Beibehaltung der Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Funktion in Position 4 des Pyridin-Rings war von verschiedenen Substituenten in *ortho*-Position zum Ringstickstoff des Pyridins zu erwarten, dass sie die Hemmstoff/Enzym-Wechselwirkung auf unterschiedliche Weise beeinflussen können (Abbildung 4.12):

1. Elektronenziehende bzw. -liefernde Substituenten sollten die Stärke der H-Brücke zum Amid-NH des Met 109 abschwächen bzw. verstärken.^{172,189}
2. Bei Vorhandensein eines Wasserstoffbrücken-Donors in Position 2 besteht die Möglichkeit, dass eine weitere Wasserstoffbrücke neben derjenigen zum Met109 ausgebildet wird. In verschiedenen ATP/Kinase-Komplexen ist eine solche Wechselwirkung zwischen der exozyklischen Aminogruppe des ATP und dem Carbonylsauerstoff derjenigen Aminosäure beschrieben worden, welche die Position des His107 in der p38 MAP Kinase einnimmt. (z.B. Asp86 in Casein Kinase-1,¹⁹⁰ Glu121 in cAPK¹⁸³). Auch sind Kristallstrukturen von 5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-imidazolen im Komplex mit der p38 MAP Kinase bekannt, in denen eine Wasserstoffbrücke der exozyklischen Aminogruppe zum Carbonylsauerstoff des Met109 sichtbar ist.³⁴
3. Eine zusätzliche Wechselwirkung mit der Hydrophoben Region II könnte durch ausreichend lipophile Substituenten erreicht werden. In der p38 MAP Kinase erstreckt

sich die Hydrophobe Region II sowohl ober- als auch unterhalb derjenigen Ebene, in welcher das Purin-Ringsystem des ATP in der ATP-Bindungsstelle zu liegen kommt. In diesen Arealen konstituieren die Seitenketten von Val30, Ala40 und Leu108 (oberhalb) bzw. Ile84, Met109, Ala157 und Leu167 (unterhalb) jeweils eine hydrophobe Fläche.



- 1 Verstärkung/Abschwächung der Wasserstoffbrücke zum Met109
- 2 Aufbau einer zweiten Wasserstoffbrücke, z.B. zum Carbonylsauerstoff des Met109
- 3 Wechselwirkung mit der Hydrophoben Region II

Abbildung 4.12 Beeinflussungsmöglichkeiten der Enzym-Inhibitor-Wechselwirkung durch Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings

Da sich der Methylsulfanyl-Substituent in Position 2 des Imidazol-Rings in Kapitel 4.5.3 als vorteilhaft für die biologische Aktivität erwiesen hatte, diente **43i** als neue Leitverbindung für eine erste Reihe in Position 2 des Pyridin-Rings substituierter 5-(Pyridin-4-yl)-imidazole.

Die Schwächung der Pyridin-NH-Wasserstoffbrücke durch elektronenziehende Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings führte erwartungsgemäß zu Verminderung der biologischen Aktivität (Tabelle 4.13). Verglichen mit **43i** fällt die Hemmung der TNF- α -Freisetzung durch 2-Chlorpyridin **55a** ungefähr 3fach, die Hemmung der IL-1 β -Freisetzung sogar annähernd 7fach schwächer aus. Ein entsprechendes Ergebnis wurde für 2-Fluorpyridin **55b** erhalten. Dass hierbei die abgeschwächte Hemmung der p38 MAP Kinase vollständig transponiert wird in eine verminderte Aktivität im zellulären Testmodell, zeigt in diesem letzteren Fall die im Vergleich zu **43i** um den Faktor 6 schwächere Hemmwirkung gegenüber dem isolierten Enzym. Die genannten Befunde unterstreichen einmal mehr die Bedeutung der Wasserstoffbrücke zwischen Pyridin-Ring und dem Amid-NH des Met109 und können als ein weiterer Beleg für den postulierten Bindungsmodus angesehen werden.

Tabelle 4.13 Biologische Aktivität substituierter Pyridin-4-yl-imidazole

Code	R	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a		IC ₅₀ (μM) ^b
		TNF-α	IL-1β	p38
43i	-H	0.90 ± 0.19 (6)	0.044 ± 0.009 (4)	0.63 ± 0.08 (2)
55a	-Cl	2.2 ± 0.7	0.35 ± 0.05	n.b. ^c
55b	-F	2.8 ± 1.8	0.30 ± 0.07	3.8
55d	-OCH ₃	1.9 ± 0.6	0.15 ± 0.02	n.b.
55e	-OH	3.1 ± 0.3	0.50 ± 0.02	n.b.

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben; ^bEinzelbestimmung, falls nicht anders angegeben; ^cnicht bestimmt

Die Einführung eines elektronenliefernden Substituenten in Form der Hydroxygruppe brachte keine Verbesserung der biologischen Aktivität, da das Hydroxypyridin **55e** in seiner tautomeren Form als Pyridon vorliegt (Abbildung 4.13). Somit kommt es zu einem vollständig veränderten Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster, welches nicht mehr komplementär zu demjenigen des Aminosäure-Rückgrates von His107 bis Met109 ist.

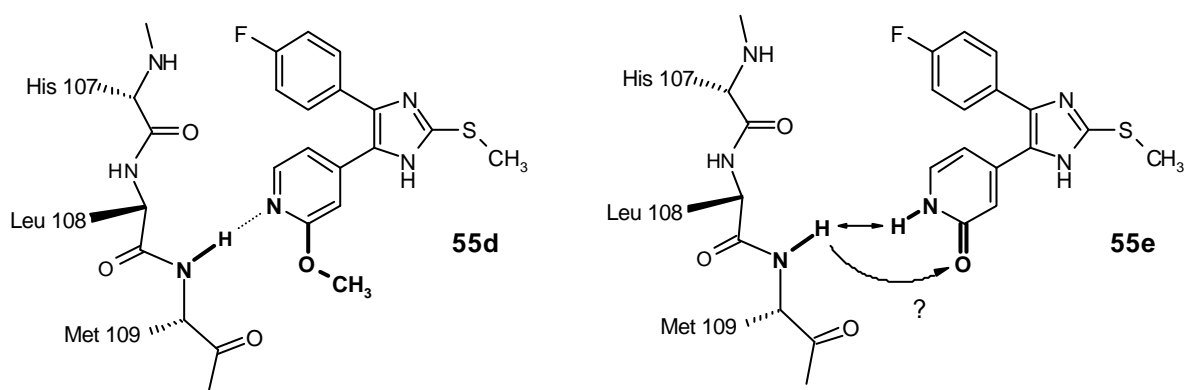


Abbildung 4.13 Das unterschiedliche Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster in Methoxypyridin **55d** und Pyridon **55e** verändert die Komplementarität zwischen Hemmstoff und p38 MAP Kinase

Da die biologische Aktivität im Falle von **55e** nicht vollständig verloren geht, scheint die Carbonylfunktion des Pyridons die Funktion des Pyridin-Stickstoffs als Wasserstoffbrücken-Akzeptor in **43i** übernehmen zu können, allerdings ohne dass in dieser Konstellation eine zweite Wasserstoffbrücke ausgebildet werden kann. Eine Hemmung der p38 MAP Kinase im mikromolaren Konzentrationsbereich wurde auch für andere Pyridone beschrieben.¹⁹¹

Durch formale O-Methylierung von **55e** wird in **55d** zwar das gewünschte Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster fixiert, die inhibitorische Potenz aber nur unwesentlich verbessert. Trotz des passenden Wasserstoffbrücken-Bindungsmusters und trotz eines elektronenliefernden Substituenten in Position 2, der die Wasserstoffbrücke zwischen Pyridin-Stickstoff und Amid-NH des Met109 verstärken sollte, hemmt **55d** die Freisetzung beider Zytokine ca. 3fach (TNF- α) bzw. 11fach (IL-1 β) schwächer als Pyridin-4-yl-imidazol **43i**. Während der elektronische Effekt auf den Pyridin-Ring sich also hinsichtlich der biologischen Aktivität nicht positiv bemerkbar macht, fällt der Alkylsubstituent in **55d** für eine Wechselwirkung mit der Hydrophoben Region II wohl schlicht zu kurz aus.

Um sowohl eine Wechselwirkung mit der Hydrophoben Region II zu erreichen, als auch die Möglichkeit einer zweiten Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoff von His107 oder Met109 zu eröffnen, bot sich die Verknüpfung eines Benzylrestes mit dem Pyridin-Ring über eine Aminogruppe an, wie sie auch von anderen Arbeitsgruppen bereits als vielversprechende Strukturvariation beschrieben worden ist.⁷²

Die Einführung eines reinen Benzylamino-Substituenten (**55f**) brachte gegenüber dem unsubstituierten Pyridin **43i** keinen Vorteil (Tabelle 4.14 bzw. Tabelle 4.13). Bei nahezu identischer Hemmung der p38 MAP Kinase zeigte **55f** eine nur unwesentlich verbesserte TNF- α -Hemmung, aber zugleich auch eine geringfügig verschlechterte IL-1 β -Hemmung. Durch Einführung verschiedener Substituenten sollte der Benzylrest hinsichtlich seiner Lipophilie sowie seiner elektronischen Eigenschaften im Hinblick auf die Besetzung der als Wechselwirkungsstelle vermuteten lipophilen Fläche optimiert werden. Zur Ermittlung eines hierzu geeigneten Substitutionsmusters wurde das halbquantitative Verfahren nach Topliss herangezogen.^{192,193} Dieser Ansatz beruht auf der sukzessiven Einführung solcher Substituenten an einem Aromaten, die sich hinsichtlich ihres Lipophilie-Parameters π bzw. ihres elektronischen Parameters σ systematisch unterscheiden. Indem diese Derivate in der Reihenfolge ihrer biologischen Wirksamkeit geordnet werden, lässt sich der für die biologische Wirkung dominierende Parameter ($\pm\pi$ bzw. $\pm\sigma$) bestimmen. Anschliessend ist die Herstellung weiterer

Analoga möglich, deren Substituent sich durch die Betonung der beherrschenden Einflussgröße auszeichnet.

Zunächst wurde ein Quartett an Derivaten zu **55f** auf seine biologische Wirkung geprüft, in welchem der Benzyl-Rest in Position 4 entweder einen Methoxy- (π -0.04, σ -0.27, **55g**), einen Methyl- (π 0.56, σ -0.17, **55h**) oder einen Chlor-Substituenten (π 0.71, σ 0.23, **55i**) trug, oder aber 3,4-dichloriert war (π 1.25, σ 0.52, **55j**). Allerdings ergab sich in allen drei Testmodellen eine unterschiedliche Aktivitätsreihenfolge für die Benzylaminopyridine **55f-j** (Tabelle 4.14). Darüberhinaus lagen die Unterschiede in der Hemmung von p38 und TNF- α im Bereich des statistischen Fehlers der beiden Testmodelle.

Tabelle 4.14 Biologische Aktivität verschiedener Benzylaminopyridine

Code	R	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a		IC ₅₀ (μM) ^b
		TNF- α	IL-1 β	p38
55f		0.63 ± 0.06 (4)	0.108 ± 0.037 (4)	0.65
55g		0.64 ± 0.20	0.056 ± 0.035	0.79
55h		0.67 ± 0.07	0.085 ± 0.030	0.83
55i		0.50 ± 0.10	0.15 ± 0.02	0.95
55j		0.72 ± 0.09	0.23 ± 0.17	0.70

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben; ^bEinzelbestimmung

Basierend auf den für die Hemmung der IL-1 β -Freisetzung ermittelten IC₅₀-Werten ließ sich noch am sinnvollsten eine Auswertung nach Topliss vornehmen. Die hier gefundene Aktivitätsreihenfolge 4-OCH₃ > 4-CH₃ > H > 4-Cl > 3,4-Cl weist hin auf $-\sigma$ als dominanten Para-

meter. Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse in allen drei Testmodellen sowie der eher geringen Diskriminierung zwischen den unterschiedlichen Substituenten, maßen wir dem Substitutionsmuster am Benzylrest aber eher untergeordnete Bedeutung für die biologische Wirkung bei und wandten uns im nächsten Schritt der Modifikation der Seitenkette in **55f** zu.

Tabelle 4.15 Biologische Aktivität verschiedener Phenylalkylamino- bzw. Phenylamino-pyridine

Code	R	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a		IC ₅₀ (μM) ^b
		TNF-α	IL-1β	p38
55k		0.34 ± 0.12 (4)	0.030 ± 0.005 (4)	0.13
55l		0.35 ± 0.03	0.031 ± 0.001	0.24
55m		0.16 ± 0.03 (4)	0.039 ± 0.009 (3)	0.38
55n		0.17 ± 0.02 (4)	0.041 ± 0.009 (4)	0.34
55o		0.37 ± 0.12 (3)	0.044 ± 0.013 (3)	0.90

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben; ^bEinzelbestimmung

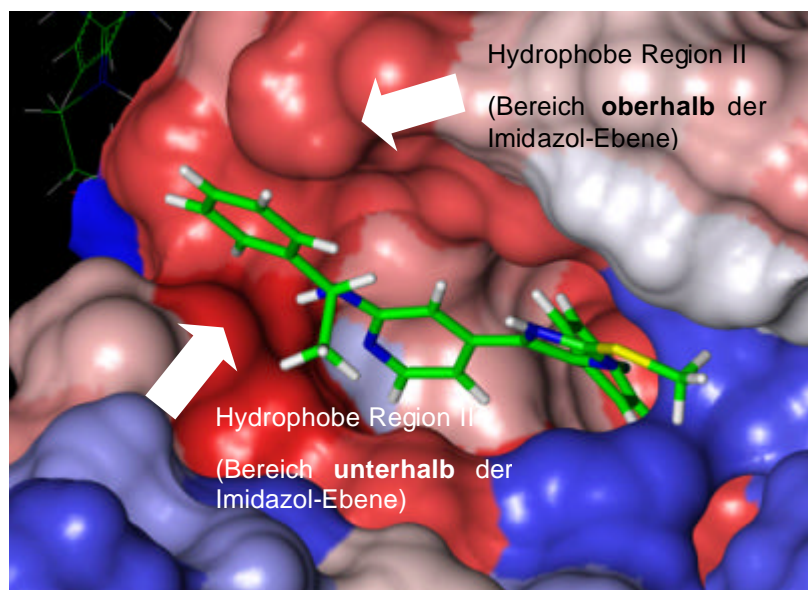
Überraschenderweise brachte sowohl eine Verkürzung als auch eine Verlängerung des Spacers zwischen Aminopyridin und Phenyl-Ring im Vergleich zum Benzylaminopyridin **55f** eine deutliche Verbesserung der Hemmwirkung (Tabelle 4.15). Dabei erwiesen sich das Anilinopyridin **55k** und das 2-Phenylethylaminopyridin **55l** in allen drei Testmodellen als nahezu äquipotent. Es liegt aufgrund der unterschiedlichen strukturellen Voraussetzungen nahe, hinter diesem qualitativ gleichartigen Effekt unterschiedliche Ursachen zu vermuten.

In der p38 MAP Kinase erstreckt sich die Hydrophobe Region II auf einen Bereich *oberhalb* (Val30, Ala40, Leu108) und einen Bereich *unterhalb* (Ile84, Met109, Ala157, Leu167) der Ebene, in der sich das Imidazolgerüst des jeweiligen Inhibitors befindet (Abbildung 4.14). Entsprechend kann sich der Substituent in Position 2 des Pyridins bei koplanarer Ausrichtung von Pyridin- und 4-Fluorphenyl-Ring je nach vorliegender Konformation über oder unter die Imidazol-Ringebene orientieren. Grundsätzlich ist also eine Wechselwirkung dieses Substituenten mit beiden Teilbereichen der Hydrophoben Region II möglich. Allerdings werden im Bereich der hydrophoben Fläche, die durch die Aminosäuren Ile84, Met109, Ala157 und Leu167 auf der *Innenseite* der ATP-Bindungsstelle konstituiert wird, keine sterisch anspruchsvollen Substituenten toleriert, während sich die Aminosäuren Val30, Ala40 und Leu108 gut zugänglich an der *Oberfläche* der p38 MAP Kinase befinden. Vor diesem Hintergrund kann angenommen werden, dass unterschiedliche Bindungsmodi des Substituenten am Pyridin-Ring verantwortlich sind für die trotz unterschiedlicher Länge des Spacers übereinstimmende biologische Aktivität von **55k** und **55l**. Ein solcher „nicht-linearer“ Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung infolge unterschiedlicher Orientierung der entsprechenden Substituenten wurde bereits in einer Reihe analoger Phenoxypyrimidine gefunden.¹⁸⁹ Die mindere Potenz des Benzylaminopyridins **55f** findet ihre Erklärung hingegen darin, dass sich der Benzylrest zu keinem der beiden Teilbereiche der Hydrophoben Region II optimal orientieren kann.

Einen weiteren Fortschritt auf dem Weg zu potenteren Hemmstoffen der Zytokinfreisetzung brachte der Aufbau eines Asymmetriezentrums in der Seitenkette des Substituenten in Position 2 des Pyridins (Tabelle 4.15). Nach **55k** und **55l** zeigte mit dem racemischen 1-Phenylethylaminopyridin **55m** ein drittes Alkylsulfanylimidazol biologische Aktivität in derselben Größenordnung wie die Referenzverbindung SB 203580. Hervorzuheben ist hier insbesondere die ausgezeichnete Hemmung der TNF- α -Freisetzung, hinsichtlich welcher **55m** alle anderen untersuchten Alkylsulfanylimidazole und auch SB 203580 übertrifft. Die Untersuchung der reinen Enantiomere **55n** und **55o** auf ihre Hemmung der isolierten p38 MAP Kinase identifizierte das (*R*)-Isomer als das 2.6fach stärker wirksame. Im zellulären Testmodell aber ließ sich diese Diskriminierung lediglich in der Freisetzungshemmung von TNF- α , nicht aber von IL-1 β wiederfinden. Ähnlich uneinheitliche Korrelationen von Stereochemie der Seitenkette und biologischer Aktivität sind von anderen p38 MAP Kinase Inhibitoren her bekannt.⁷²

Abbildung 4.14

Modell der Bindung von **55n** in der ATP-Bindungsstelle der p38 MAP Kinase. Gekennzeichnet sind die Areale der Hydrophoben Region II oberhalb (Val30, Ala40, Leu108) und unterhalb (Ile84, Met109, Ala157, Leu167) der Ebene des Hemmstoffmoleküls.

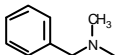


Die Simulation der Wechselwirkung von **55n** mit der ATP-Bindungsstelle der p38 MAP Kinase unterstreicht die sehr gute geometrische Komplementarität von geeigneten Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings und Hydrophober Region II des Enzyms (Abbildung 4.14). Weiterhin deutet dieses Modell darauf hin, dass sich der Phenyl-Ring in **55n** eher zu demjenigen Teilbereich der Hydrophoben Region II orientiert, der sich *oberhalb* der Imidazol-Ring-Ebene befindet.

Der Beitrag der NH-Funktion zur Wechselwirkung der Benzylaminopyridine **55f-o** mit der p38 MAP Kinase lässt sich an der Wirksamkeit derjenigen Derivate ablesen, in welchen einerseits in der Seitenkette am Pyridin das Stickstoff- durch ein Sauerstoff-Atom ersetzt, andererseits die exozyklische Aminofunktion mit einer zusätzlichen Methylgruppe substituiert ist (Tabelle 4.16). Isopropoxyppyridin **55c** enthüllt mit seiner biologischen Aktivität, in welcher es den potentesten Analoga **55k-m** ebenbürtig ist (Tabelle 4.15), dass der Stickstoff in der Seitenkette ohne Schaden für die Wirkstärke durch eine Sauerstoffatom ersetzt werden kann, sofern nur ein lipophiler Substituent ausreichender Größe mit der Position 2 des Pyridin-Rings verknüpft ist.

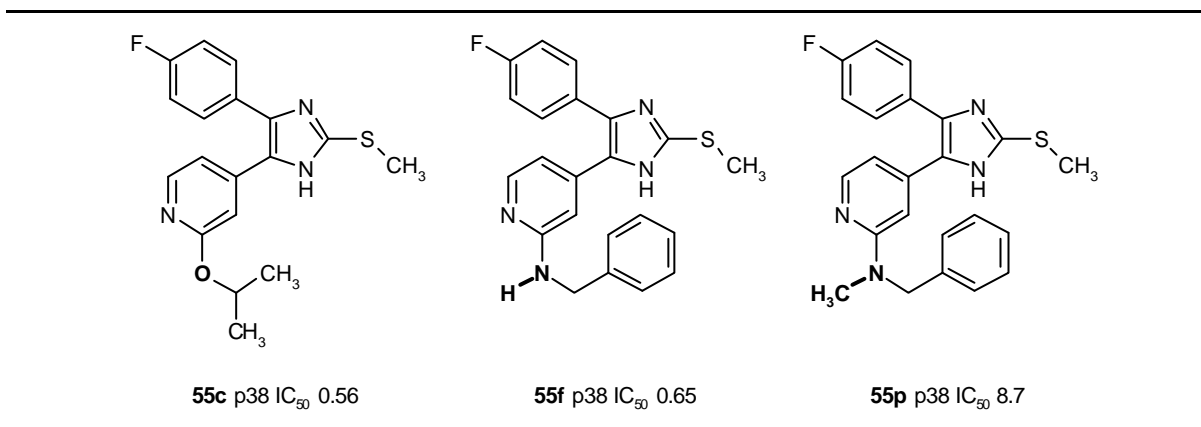
Demgegenüber resultierte die formale Einführung einer Methylgruppe am exozyklischen Stickstoff von **55f** in einer deutlich abgeschwächten Hemmwirkung (**55p**). Eher als auf die Bedeutung der NH-Funktion zum Aufbau einer zusätzlichen Wasserstoffbrücke weist dieses Ergebnis aber darauf hin, dass eine übermäßige sterische Beanspruchung in dieser Region der p38 MAP Kinase nicht toleriert wird.

Tabelle 4.16 Biologische Aktivität substituierter Pyridin-4-yl-imidazole ohne NH-Funktion in der Seitenkette

Code	R	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a		IC ₅₀ (μM) ^b
		TNF-α	IL-1β	p38
55c	-OCH(CH ₃) ₂	0.40 ± 0.14 (4)	0.047 ± 0.008 (4)	0.56
55p		4.6 ± 0.3	2.7 ± 0.5	8.7

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben; ^bEinzelbestimmung

Dies steht in Übereinstimmung mit Befunden aus der Reihe der *N*-substituierten Imidazole, nach welchen *monobenzyl*ierte Aminopyridine sehr wohl, *dibenzyl*ierte Aminopyridine jedoch nicht mehr biologisch aktiv sind.⁸⁰ Durch diese Deutung lässt sich die geringe Wirksamkeit von **55p** ohne Schwierigkeiten mit der sehr guten Aktivität von **55c** vereinbaren (Abbildung 4.15).

Abbildung 4.15 Einfluss der NH-Funktion in der Seitenkette auf die Hemmung der p38 MAP Kinase (IC₅₀ [nM])

Abschließend wurde in einer Serie von Benzylsulfanylimidazolen durch Einführung verschiedener Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings untersucht, inwiefern sich Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings und in Position 2 des Pyridin-Rings hinsichtlich der biologischen Aktivität wechselseitig beeinflussen. Die gegenüber **43i** (Tabelle 4.13) verminderte inhibitorische Potenz von **55a** und **55b**, die aus der Schwächung der für die Hemmung der

p38 MAP Kinase kritischen Wasserstoffbrücke zum Amid-NH des Met109 resultiert, wird bei Ersatz der Methylgruppe durch einen sperrigen Benzylsubstituenten am exozyklischen Schwefel in Position 2 des Imidazol-Rings noch betont (Tabelle 4.17).

Tabelle 4.17 Biologische Aktivität verschiedener Benzylsulfanylimidazole mit zusätzlichem Substituenten am Pyridin-Ring

Code	R ¹	R ²	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a		IC ₅₀ (μM) ^b
			TNF-α	IL-1β	p38
57a	-Cl	-H	60.0 ± 5.0	1.8 ± 0.5	n.b. ^c
58a	-Cl	-S(O)CH ₃	12.0 ± 3.0	2.1 ± 0.3	n.b.
57b	-F	-H	40.5 ± 0.5	2.9 ± 0.5	4.2
58b	-F	-S(O)CH ₃	6.9 ± 0.2	2.45 ± 0.05	9.3
57c		-H	3.2 ± 0.5	0.20 ± 0.03	1.42
58c		-S(O)CH ₃	2.0 ± 0.7	0.47 ± 0.07	1.45
57d		-H	2.7 ± 1.1 (3)	0.045 ± 0.011 (4)	0.38 ± 0.10 (2)
58d		-S(O)CH ₃	0.91 ± 0.54 (3)	0.040 ± 0.011 (3)	0.27
57e		-H	21.0 ± 9.0	0.18 ± 0.05	n.b.

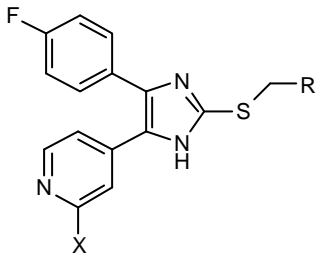
^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben; ^bEinzelbestimmung, falls nicht anders angegeben; ^cnicht bestimmt

So hemmt in der Reihe der 2-Chlorpyridine das Benzylsulfanylimidazol **57a** die Freisetzung der Zytokine im zellulären Testmodell 27mal (TNF-α) bzw. 5mal (IL-1β) schlechter als das Methylsulfanylimidazol **55a**, das analoge 2-Fluorpyridin **57b** zeigt sich **55b** ungefähr 14fach

(TNF- α) bzw. 8fach (IL-1 β) unterlegen. Während die Einführung einer 4-Methansulfinylgruppe am Benzylrest in **58a** bzw. **58b** ohne Einfluss auf den IC₅₀-Wert der IL-1 β -Freisetzungshemmung bleibt, ließ sich die Hemmung der TNF- α -Freisetzung durch diese Modifikation gegenüber den unsubstituierten Benzylsulfanylimidazolen um den Faktor 5 (**57a** vs. **58a**) bzw. 6 (**57b** vs. **58b**) verbessern. Die inhibitorische Potenz der Methylsulfanylimidazole **55a** bzw. **55b** wurde hierdurch jedoch nicht vollständig wiederhergestellt. Eine Schwächung der Wasserstoffbrücke zum Amid-NH des Met109 kann also hinsichtlich der Freisetzungshemmung von TNF- α , nicht aber von IL-1 β zum Teil kompensiert werden durch eine verbesserte Wechselwirkung im Bereich der Phosphatbindungsstelle.

Ein anderes Bild ergibt sich bei Einführung von Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings, welche im Gegensatz zu den Halogenen in der Lage sind, die biologische Aktivität zu *verbessern* (Tabelle 4.17). Hier macht sich hinsichtlich der Hemmung beider Zytokine gleichermaßen eine Nivellierung bemerkbar, was den Einfluss des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings anbelangt. In der Reihe der Benzylaminopyridine etwa sind die Unterschiede zwischen Benzylsulfanyl- (**57c**, TNF- α 3.2 μ M, IL-1 β 0.20) und 4-Methansulfinylbenzylsulfanyl-imidazol (**58c**, TNF- α 2.0 μ M, IL-1 β 0.47) hinsichtlich der TNF- α -Freisetzungshemmung nur noch gering. In ihrer Hemmung der p38 MAP Kinase schließlich sind sich beide Verbindungen praktisch ebenbürtig.

Im Vergleich aller untersuchten Benzylaminopyridine erwies sich das Methylsulfanylimidazol **55c** (TNF- α 0.63 μ M, IL-1 β 0.108) den Benzylsulfanylimidazolen **57c** und **58c** noch geringfügig überlegen. In der Reihe der 1-Phenylethylaminopyridine verschwand jedoch auch der Wirkstärkeunterschied zwischen Methyl- und Benzylsulfanylimidazolen, zumindest in Bezug auf die Hemmung von p38 MAP Kinase und IL-1 β -Freisetzung. Lediglich hinsichtlich der Freisetzungshemmung von TNF- α trat in diesem Fall noch ein nennenswerter Unterschied auf zwischen Methylsulfanylimidazol (**55d**, 0.16 μ M), Benzylsulfanylimidazol (**57d**, 2.7 μ M) und 4-Methansulfinylbenzylsulfanylimidazol (**58d**, 0.91), während die p38 MAP Kinase sowie die IL-1 β -Freisetzung durch alle drei Verbindungen gleich effizient gehemmt wurde. Je mehr also der Substituent in Position 2 des Pyridin-Rings zur biologischen Aktivität beiträgt, desto mehr vermag die dadurch verbesserte Bindung im Bereich der Linker-Region bzw. der Hydrophoben Region II jeglichen Affinitätsunterschied im Bereich der Phosphatbindungsstelle zu überlagern (Abbildung 4.16).



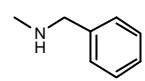
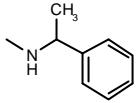
R \ X	-H	-F		
H-	43i 0.044	55b 0.30	55f 0.108	55m 0.039
Ph-	43c 0.30	57b 2.9	57c 0.20	57d 0.045
4-MeS(O)Ph-	ML 3163 0.38	58b 2.45	58c 0.47	58d 0.040

Abbildung 4.16 Der Einfluss des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings wird betont durch "schlechte" und zurückgedrängt durch "gute" Substituenten am Pyridin-Ring (PBMC-Modell, IC_{50} -Werte (nM) für die Hemmung der IL-1 β -Freisetzung).

Ein Vergleich der biologischen Aktivität von **57c/58c** sowie **57d/58d** zeigt, dass die hieraus resultierende Äquipotenz im zellulären Testmodell in der Tat einer annähernd gleichstarken Hemmung der p38 MAP Kinase entspricht (Tabelle 4.17).

Während in der Reihe der Benzylsulfanylimidazole ein 1-Phenylethylamino-Substituent am Pyridin (**57d**) eine gegenüber dem unverzweigten Benzylaminopyridin (**57c**) deutlich verbesserte Hemmwirkung nach sich zieht, verringert die Einführung eines Methoxy-Substituenten in Position 4 des Benzylaminorestes die biologische Aktivität (Tabelle 4.17). So fällt die Hemmung der TNF- α -Freisetzung durch **57e** gegenüber derjenigen von Benzylaminopyridin **57c** 6.5fach schwächer, gegenüber derjenigen des analogen Methylsulfanylimidazols **55g** sogar mehr als 30fach schwächer aus.

Zusammenfassung des Kapitels 4.6:

Die Einführung elektronenziehender Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings führt in der Reihe der 2-Alkylsulfanyl-5-(pyridin-4-yl)-imidazole zu verminderter biologischer Aktivität, vermutlich aufgrund einer Schwächung der Wasserstoffbrücke des Pyridin-Stickstoffs zum Amid-NH des Met109. Die Einschränkung dieser zentralen Interaktionsmöglichkeit kann teilweise aufgefangen werden durch eine Optimierung des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings. Lipophile Reste hingegen, die über ein Heteroatom mit der Position 2 des Pyridin-Rings verknüpft sind, führen zu Derivaten von gesteigerter Hemmaktivität. Für diesen Effekt machen wir v.a. eine Interaktion des aromatischen oder verzweigt aliphatischen Substituenten mit der Hydrophoben Fläche II verantwortlich, während die Natur des Heteroatoms von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint (Abbildung 4.17).

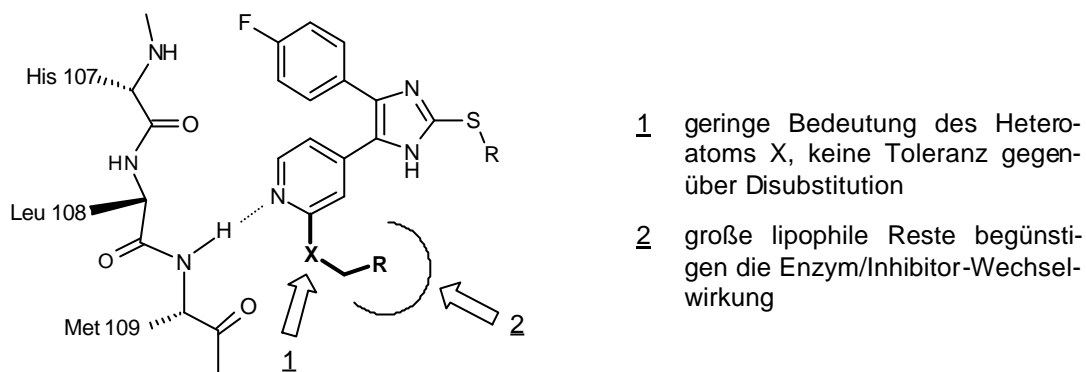


Abbildung 4.17 Bedeutung der Strukturelemente in der Seitenkette des substituierten Pyridin-Rings für die biologische Aktivität

Dass sich hierbei mit dem Isopropoxy-, Anilin-, 1-Phenylethylamino- und 2-Phenylethylamino-Substituenten strukturell unterschiedliche Gruppen als annähernd gleich effektiv erweisen, kann mit der Möglichkeit zu unterschiedlichen Orientierungen des Substituenten in diesem Bereich der ATP-Bindungsstelle erklärt werden. Die verstärkte Enzym/Inhibitor-Wechselwirkung infolge struktureller Modifikation des Pyridin-4-yl-Substituenten vermag Aktivitätsunterschiede zwischen denjenigen 5-(Pyridin-4-yl)-imidazolen zu nivellieren, die sich hinsichtlich des Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings unterscheiden. Die in diesem Kapitel dargelegten Struktur-Wirkungsbeziehungen fügen sich in ihrer Gesamtheit gut in das in Kapitel 4.5 entwickelte Bindungsmodell ein, welches die außerordentliche Bedeutung einer guten Wechselwirkung im Bereich des 4-Fluorphenyl/Pyridin-4-yl-Pharmakophors für die Hemmung der p38 MAP Kinase sowie der Zytokinfreisetzung betont.


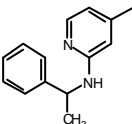

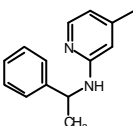
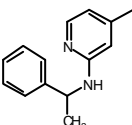
4.7 N-substituierte Imidazole

Durch die Platzierung geeigneter Substituenten am *N1* des Imidazols sollten Alkylsulfanylimidazole mit günstigerem physikochemischen Profil, vermindertem CYP450-Interaktionspotential (s. Kapitel 1.4) und folgerichtig reduzierter Toxizität erhalten werden. Wie bereits von der bityklischen Mutterverbindung SK&F 86002 bekannt, gilt es beim Schritt von den *N*-unsubstituierten zu den *N*-substituierten Imidazolen den Einfluss der Regioisomerie auf die Hemmung der p38 MAP Kinase zu beachten.^{57,65} Auch aus einer Reihe trisubstituierter Imidazole ist bekannt, dass Substituenten ohne Verlust der Hemmwirkung nur an demjenigen Ringstickstoff des Imidazols toleriert werden, der dem Pyridin-Ring benachbart ist (*N1*), während diejenigen Konstitutionsisomere, die den Substituenten am entgegengesetzten Stickstoffatom (*N3*) tragen, eine drastisch verminderte p38 Hemmung aufweisen.^{90,122} Dieser Befund ist aus der Topologie der ATP-Bindungsstelle heraus erklärbar, die als eine „Kerbe“ am Übergang von N-terminaler und C-terminaler Domäne der p38 MAP Kinase ausgebildet ist.^{31,33,34} Während die N-terminale Domäne diese Vertiefung zur einen Seite hin begrenzt (Lys53, Glu71, Leu104), öffnet sich die ATP-Bindungsstelle zur C-terminalen Domäne hin. In diesen „offenen“ Raumbereich ragen die Substituenten, die sich in Position 1 entsprechender Imidazol-Inhibitoren der p38 MAP Kinase befinden. Um über eine regioselektive Synthese *N*-substituierte Alkylsulfanylimidazole der „richtigen“ Regioisomerie zu erhalten, waren große Anstrengungen unternommen worden.^{80,163,164} Dass diese Mühen nicht vergeblich waren, zeigt ein Vergleich der biologischen Aktivität der *N*-unsubstituierten Imidazole **55e** und **55m**, der *N3*-substituierten Derivate **78b** und **81b**, die durch direkte Alkylierung aus ersteren hervorgegangen waren, sowie des über regioselektive Synthese erhaltenen *N1*-substituierten Analogons **81a**⁸⁰ (Tabelle 4.18).

Die Methylierung von Pyridon **55e** am *N3* des Imidazol-Rings erbrachte im zellulären Testmodell eine 10-14fache Abschwächung der Hemmwirkung gegenüber beiden Zytokinen (**78b**). Auch bei Anwesenheit eines wirkverstärkenden Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings (**81b**) führte die Einführung der Methylgruppe am *N3* zu einer fast 100fach schlechteren Hemmung der p38 MAP Kinase. Demgegenüber erwies sich das am „richtigen“ Imidazol-Stickstoff methylierte 1-Phenylethylaminopyridin **81a**⁸⁰ als äquipotent gegenüber seinem *N*-unsubstituierten Analogon **55m**. In diesem Ergebnis manifestiert sich einerseits die Bedeutung, die der Regioselektivität der *N*-Substitution zukommt. In der Reihe der 5-(Pyridin-4-yl)-imidazole waren jedoch auch diejenigen *N*-substituierten Imidazol-Derivate

weniger potent als ihre *N*-unsubstituierten Analoga, die mit Resten in Position 1 versehen waren.⁸⁰ So zeigt die Äquipotenz von **81a** und **55m** auch, dass es mittels des 1-Phenylethylamino-Substituenten am Pyridin gelingt, diese aus der Substitution des Imidazol-Stickstoffs resultierende Wirkungsabschwächung aufzuheben. Dieser Befund unterstreicht erneut die Bedeutung der substituierten Pyridin-Rings für die biologische Aktivität und deckt sich mit den in den Kapiteln 4.5 und 4.6 dargelegten Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Tabelle 4.18 Biologische Aktivität *N*-unsubstituierter und regioisomer *N*-methylierter Imidazole

Code	R1	R2	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a		IC ₅₀ (μM) ^b
			TNF-α	IL-1β	p38
55e ^c		4-F-Ph-	3.1 ± 0.3	0.50 ± 0.02	n.b. ^d
55m ^c		4-F-Ph-	0.16 ± 0.03 (4)	0.039 ± 0.009 (3)	0.38
78b		4-F-Ph-	31.3 ± 5.6	7.2 ± 1.2	n.b.
81a ^e	4-F-Ph-		0.11 ± 0.02 (4)	0.015 ± 0.002 (4)	0.22
81b		4-F-Ph-	n.b.	n.b.	27

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben; ^bEinzelbestimmung; ^c*N*-unsubstituiertes Imidazol; ^dnicht bestimmt; ^ealle Hemmwerte nach Kotschenreuther⁸⁰

4.8 Vollblut-Ergebnisse der Imidazol-Derivate

Vor der Auswahl ernsthafter Entwicklungskandidaten zur weiteren Profilierung wurden die vielversprechendsten Testverbindungen auf ihre biologische Aktivität im Vollblut-Testmodell überprüft, da dieses unter den beschriebenen Testprotokollen *in-vivo*-Bedingungen am besten zu simulieren vermag. Die gegenüber den PBMC-Daten generell um etwa eine Zehnerpotenz höheren IC₅₀-Werte können insbesondere der Plasmaeiweißbindung der Hemmstoffe und ihrem nivellierenden Effekt sowie der Stimulation *verschiedener* Zelltypen im Vollblut zugeschrieben werden.

Tabelle 4.19 Gegenüberstellung der biologischen Aktivität verschiedener Pyridin-4-yl-imidazole im PBMC- und Vollblut-Modell

Code	IC ₅₀ ± SEM (μM) PBMC ^a		IC ₅₀ ± SEM (μM) Vollblut ^a	
	TNFα	IL-1β	TNFα	IL-1β
ML 3162	4.9 ± 0.1	0.67 ± 0.19	>100	28.5 ± 1.5
ML 3163	1.1 ± 0.4 (4)	0.38 ± 0.13 (4)	20.3 ± 4.8	2.78 ± 0.13
ML 3160	2.1 ± 0.5	0.20 ± 0.06	28.8 ± 10.3	2.9 ± 1.7
43i	0.90 ± 0.19 (6)	0.044 ± 0.009 (4)	4.2 ± 0.7	1.2 ± 0.6
43k	23.5 ± 6.5	1.0 ± 0.4	33.5 ± 6.4 (4)	4.1 ± 3.0 (3)
43m	15.0 ± 0.5	0.90 ± 0.10	47.5 ± 16.5	4.0 ± 2.8
44c	6.8 ± 0.2	0.37 ± 0.14	9.8 ± 4.3	0.35 ± 0.25
44e	5.0 ± 0.3	2.3 ± 0.48	9.0 ± 2.1	12.1 (1)
44g	5.8 ± 1.5 (4)	1.0 ± 0.3 (4)	103 ± 27	13.0 ± 0.0
46b	6.5 ± 0.7 (4)	0.13 ± 0.07	19.8 ± 7.3	2.13 ± 0.28

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben

Eine Gegenüberstellung der jeweiligen Testdaten zeigt, dass sich mittels des Vollblut-Protokolls viele Struktur-Wirkungsbeziehungen wiederfinden lassen, die bereits im PBMC-Modell beobachtet wurden, auch wenn diese teilweise weniger ausgeprägt zutage treten (Tabelle 4.19). In der Reihe der Pyridin-4-yl-imidazole fallen hierunter...

1. ...die deutliche Aktivitätssteigerung bei Ersatz des Benzyl-Substituenten am exo-zyklischen Schwefel durch eine einfache Methylgruppe (**43i**);

2. ...die schwächere biologische Aktivität der stellungsisomeren Methansulfinylbenzole **43k** und **43m** gegenüber der Leitverbindung ML 3163;
3. ...der Aktivitätsanstieg, der sich aus der Anwesenheit einer polaren Gruppe in Position 4 des Benzylsulfanyl-Substituenten ergibt (**44c** und **44e** gegenüber **44g**),
4. ...die Austauschbarkeit des Benzylsulfanylrestes gegen einen reinen Kohlenstoff-Spacer im Hinblick auf die biologische Aktivität in einem zellulären Testmodell (**46b**).

Tabelle 4.20 Gegenüberstellung der biologischen Aktivität verschiedener Phenylalkylaminopyridine im PBMC- und Vollblut-Modell

Code	IC ₅₀ ± SEM (µM) PBMC ^a		IC ₅₀ ± SEM (µM) Vollblut ^a	
	TNFα	IL-1β	TNFα	IL-1β
55c	0.40 ± 0.14 (4)	0.047 ± 0.008 (4)	7.2 ± 1.8	2.2 ± 0.8
55g	0.64 ± 0.20	0.056 ± 0.035	72.0 ± 28.0	30.3 ± 13.9 (3)
55h	0.67 ± 0.07	0.085 ± 0.030	17.3 ± 5.9 (3)	22.3 ± 10.8 (3)
55i	0.50 ± 0.10	0.15 ± 0.02	14.8 ± 6.3	13.3 ± 4.7
55j	0.72 ± 0.09	0.23 ± 0.17	61.2 ± 18.7 (3)	> 100
55l	0.35 ± 0.03	0.031 ± 0.001	14.9 ± 4.3 (3)	17.1 ± 10.6 (3)
55m	0.16 ± 0.03 (4)	0.039 ± 0.009 (3)	2.7 ± 0.3	0.99 ± 0.46
58d	0.91 ± 0.54 (3)	0.040 ± 0.011 (3)	10.0 ± 6.6 (3)	15.7 ± 12.7 (3)

^aMittelwert aus zwei Experimenten, falls nicht anders angegeben

In der Klasse derjenigen Pyridin-4-yl-imidazole, die einen zusätzlichen Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings tragen, ermöglichte die Testung im Vollblut-Modell eine deutliche Abgrenzung von potenteren und weniger potenten Hemmstoffen (Tabelle 4.20). Im Vergleich zu den Ergebnissen im PBMC-Modell verschwinden im Vollblut die Aktivitätsunterschiede zwischen IL-1β- und TNF-α-Hemmung durch dieselbe Verbindung. Unabhängig von der Natur des Substituenten lagen die IC₅₀-Werte sämtlicher in Position 4 des Benzylrestes substituierter Benzylaminopyridine (**55g-j**) im mittleren mikromolaren Konzentrationsbereich. Bemerkenswerterweise stimmt die Aktivitätsreihenfolge in dieser Serie nicht mit der im PBMC-Modell erhaltenen überein, ein Umstand, der sicherlich auch den geringen Aktivitätsunterschieden geschuldet ist. Eine deutlich ausgeprägtere biologische Wirkung zeigten das Isopropoxyypyridin **55c** und das 1-Phenylethylaminopyridin **55m**, deren überlege-

ne Hemmwirkung gegenüber der p38 MAP Kinase sowie der Zytokin-Freisetzung im PBMC-Modell auch im Vollblut-Modell ihre Bestätigung fand. Überraschenderweise gehört jedoch auch das einfache Pyridin-4-yl-imidazol **43i** zu dieser Minderheit unter den untersuchten Alkylsulfanylimidazolen, die im Vollblut-Modell IC_{50} -Werte im niedrigen mikromolaren oder sogar submikromolaren Konzentrationsbereich aufweist.

Dass eine gute Hemmwirkung im PBMC-Modell nicht in jedem Fall auch im Vollblut sichtbar wird, illustriert der markante Wirkverlust des Phenylethylaminopyridins **55l**. Im PBMC-Modell noch ungefähr äquipotent zu **55m**, fällt die Hemmung der TNF- α -Freisetzung im Vollblut beinahe 6fach, die der IL-1 β -Freisetzung sogar ungefähr 17fach schwächer aus als die durch **55m** hervorgerufene. Auf ähnliche Weise unterscheiden sich auch **55m** und sein 4-Methansulfinylbenzyl-Analogon **58d** hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität. Auch hier weicht die im PBMC-Modell vorhandene Äquipotenz einem deutlichen Aktivitätsunterschied im Vollblut zugunsten von **55m**. Zusammenfassend erweist sich der sterisch anspruchsvolle Rest in Position 2 des Imidazol-Rings (**58d**) als der biologischen Wirksamkeit im Vollblut-Modell ebenso abträglich wie übermäßige Modifikation des Arylalkylrestes in Position 2 des Pyridin-Rings (Einführung zusätzlicher Substituenten in **55g-j**, Verlängerung des Spacers in **55l**). Diejenigen Pyridin-4-yl-imidazole hingegen, deren Aktivität im Vollblut-Modell erhalten bleibt, zeichnen sich strukturell durch einen einfachen Methylsulfanyl-Substituenten in Position 2 des Imidazol-Rings und einen „optimalen“ Substituenten am Pyridin-Ring aus (Isopropoxy-, 1-Phenylethylamino-). Im Vollblut übertreffen die potentesten der hier vorgestellten Imidazole die Leitverbindung ML 3163 insbesondere hinsichtlich der Freisetzungshemmung von TNF- α deutlich und bleiben in ihrer biologischen Wirksamkeit nur noch geringfügig hinter der Referenzverbindung SB 203580 zurück. Aufgrund dieses vielversprechenden Profils wurden u.a. **43i**, **55c** und **55m** (s. Tabelle 4.13, Tabelle 4.15 und Tabelle 4.16) ausgewählt zur weiterführenden Charakterisierung in verschiedenen *in-vivo*-Testmodellen.

5. Zusammenfassung

5.1 Chemie

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 77 Pyridinyl-pyrimidine bzw. Pyridinyl-imidazole synthetisiert und analytisch charakterisiert. Folgende Synthesewege wurden beschrieben (Abbildung 5.1):

1. Die Synthese von **15b** veranschaulicht die allgemeine Methode, nach welcher 11 verschiedene 2-Benzylsulfanyl-pyridinyl-pyrimidine dargestellt wurden: Die Überführung des Ethanons **2a** in das entsprechende Aminovinyketon und nachfolgende Kondensation mit Thioharnstoff führte zum Pyrimidinthion **14a**, dessen Umsetzung mit einem geeigneten Benzylchlorid das gewünschte 2-Benzylsulfanyl-pyridinyl-pyrimidin **15b** ergab. Auf ähnlichem Wege wurde die Synthese des 4-Hydroxypyrimidin-Analogons von **15b** erfolgreich durchgeführt.
2. Im Rahmen der angestrebten Synthese verschiedener Pyridinyl-pyrazine gelang die Oxidation von Ethanon **2a** zum Diketon **32**, nicht aber der Ringsschluß von letzterem mit Glycinamid zum entsprechenden Pyridinyl-pyrazin-2-ol.
3. Entsprechend der allgemeinen Strategie zur Darstellung der Leitverbindung ML 3163 über Ethanon **2a** und Imidazol-2-thion **5a** wurden 12 verschiedene Analoga synthetisiert, in welchen der 4-Fluorphenyl- bzw. Pyridin-4-yl-Substituent ersetzt ist.
4. Die Variation des Substituenten am exozyklischen Schwefel von ML 3163 gelang durch basenkatalysierte Kupplung von Imidazolthion **5a** mit Alkylhalogeniden. Benzylalkohole mit phenolischer Hydroxygruppe wurden mit **5a** unter *sauren* Bedingungen erfolgreich zu den entsprechenden Benzylsulfanylimidazolen umgesetzt.
5. Ausgehend von α -Oximinoketon **31a** gelang die Darstellung des 2-Alkylimidazols **46a** sowie des 2-Alkenylimidazols **46b**, in welchen der exozyklische Schwefel des ML 3163 durch ein Kohlenstoff-Atom ersetzt ist.

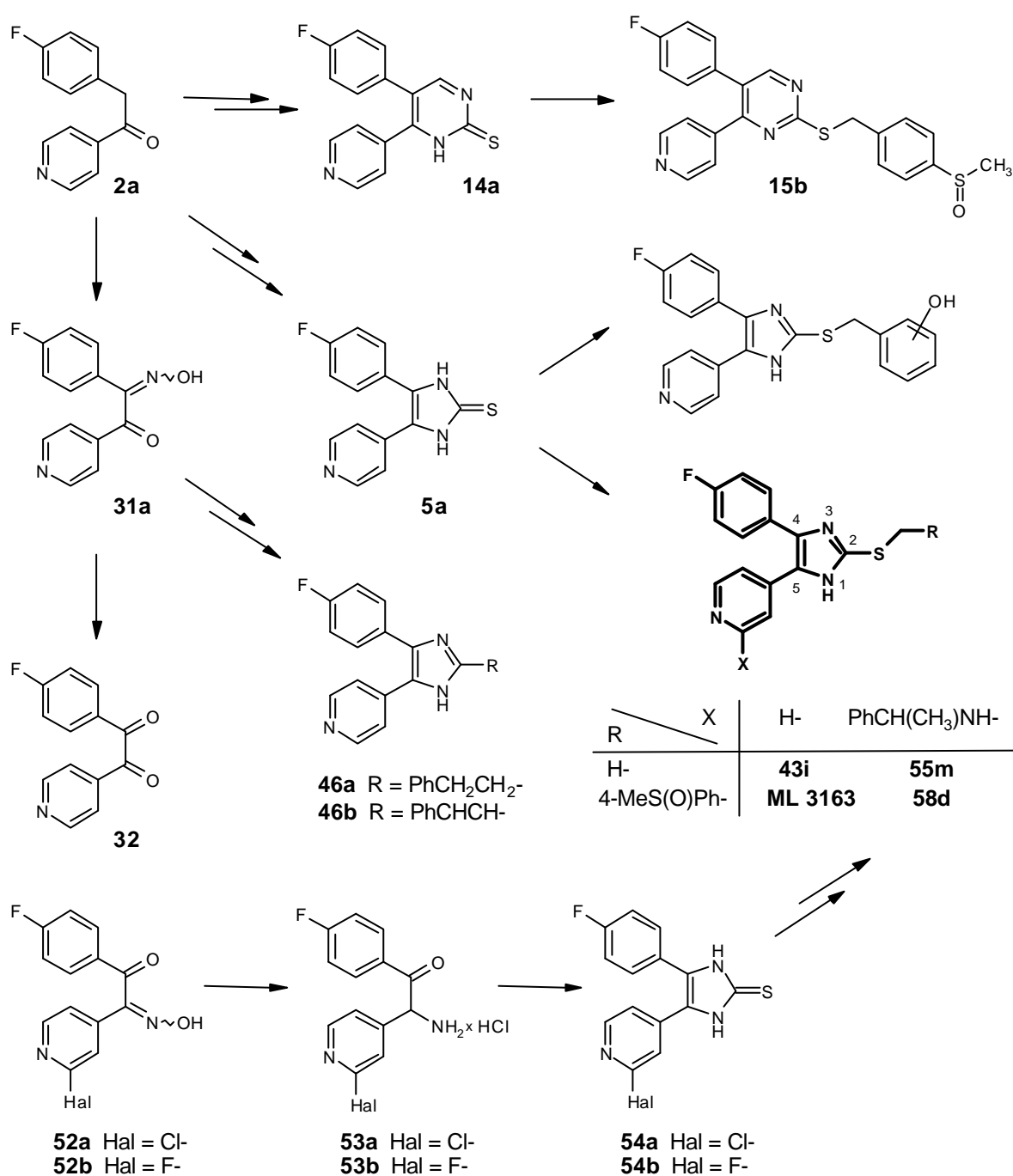


Abbildung 5.1 Überblick über die wichtigsten Synthesestrategien zur Darstellung der Leitverbindung ML 3163 und ihrer Analoga

6. Der Zugang zu Analoga des ML 3163 mit einem zusätzlichen Substituenten in Position 2 des Pyridinrings wurde durch Darstellung der zu Imidazolthion **5a** analogen 2-Halogenopyridine **54a** und **54b** eröffnet. Die Einführung verschiedener *N*- und *O*-Nucleophile erfolgte durch nukleophile Substitution des Fluorpyridins von **54b**. Im Rahmen dieser Synthesestrategie wurden geeignete Reaktionsbedingungen erarbeitet, welche die Darstellung des als Zwischenprodukt benötigten α -Aminoketons **53b** aus

dem entsprechenden α -Oximinoketon **52b** unter Vermeidung von Alkoholyse/Hydrolyse bzw. Hydrogenolyse des Halogenopyridins erlaubten.

7. Die Darstellung derjenigen Analoga des ML 3163, welche anstelle des Pyridin-Rings einen Pyrimidin-Substituenten tragen, gelang weder auf dem Wege einer Acetylimidazolthion-Strategie noch ausgehend von verschiedenen Pyrimidin-Derivaten.
8. Die *N*-Methylierung verschiedener Methylsulfanylimidazole führte unabhängig von Methylierungsreagenz, Hilfsbase, Lösemittel und Temperatur bevorzugt zum *N*3-alkylierten Regioisomer.

5.2 Biologische Ergebnisse

Die so erhaltenen Testverbindungen wurden auf ihre Hemmung der Freisetzung von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) aus mononukleären, humanen Zellen geprüft. Die Mehrzahl der Testverbindungen wurde darüberhinaus auf ihre Hemmwirkung gegenüber der p38 MAP (mitogen-activated protein) Kinase getestet, eine ausgewählte Zahl von Verbindungen auch auf die Freisetzungshemmung von TNF- α und IL-1 β in humanem Vollblut. Die so erhaltenen biologischen Daten lassen die folgenden Schlussfolgerungen zu (Abbildung 5.2):

1. Pyridin-4-yl-imidazole (und in geringerem Maße auch Pyridin-4-yl-pyrimidine) mit verschiedenen Substituenten in Position 2 sind geeignete Inhibitoren der p38 MAP Kinase, welche die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF- α aus mononukleären Zellen zu hemmen vermögen.
2. Für eine gute biologische Aktivität essentiell sind die Geometrie des zentralen Heterozyklus sowie die Anwesenheit des 4-Pyridin-Rings, während verschiedene Benzylsulfanyl-Substituenten in Position 2 des Pyrimidin- bzw. Imidazol-Rings einen vergleichsweise geringen Einfluss ausüben.
3. Ein möglichst kleiner Substituent in Position 2 des Imidazol-Rings begünstigt die effiziente Hemmung der isolierten p38 MAP Kinase und ebenso der Zytokin-Freisetzung in den zellulären Testmodellen durch die entsprechenden Pyridin-4-yl-imidazole.

4. Durch Einführung lipophiler Substituenten in Position 2 des Pyridin-Rings lässt sich eine deutliche Aktivitätssteigerung in der Klasse der 2-Alkylsulfanyl-5-(pyridin-4-yl)-imidazole erzielen.
5. Substitution am N3 des Imidazol-Rings führt zu Wirkverlust.
6. In der untersuchten Verbindungsklasse bleibt die biologische Aktivität der potentesten Hemmstoffe von p38 MAP Kinase und Zytokinfreisetzung auch im Vollblut erhalten.

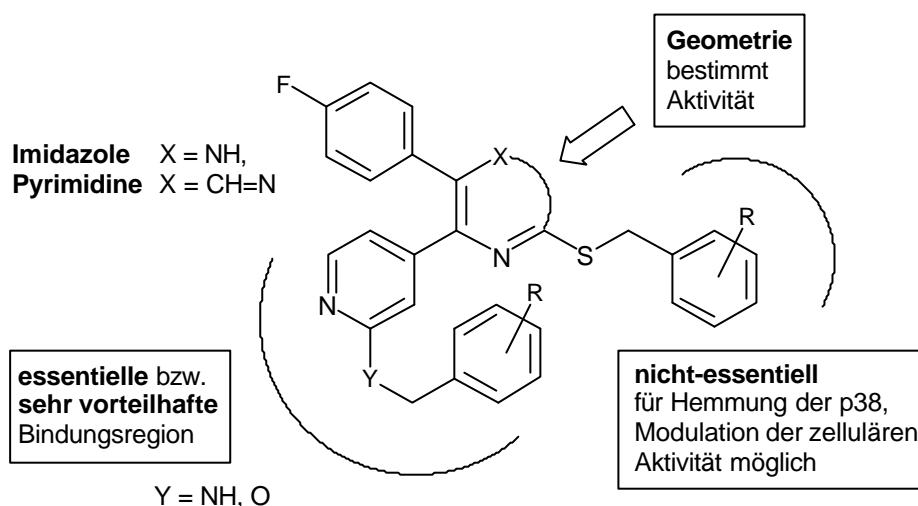


Abbildung 5.2 Bedeutung der einzelnen Partialstrukturen für die biologische Aktivität der Benzylsulfanyl-pyrimidine und Benzylsulfanyl-imidazole

Durch gezielte Strukturvariation der Ausgangsverbindung ML 3163 wurden mehrere Verbindungen gefunden, die gegenüber der Muttersubstanz in allen Testmodellen eine um bis zu einer Zehnerpotenz verbesserte biologische Aktivität zeigen.

6. Experimenteller Teil

6.1 Materialien und Methoden

Die analytische Charakterisierung der chemischen Verbindungen geschah unter Verwendung der folgenden Messgeräte:

Schmelzpunkte: Buechi Melting Point B-545 (mit thermodynamischer Korrektur)

NMR-Spektroskopie: Bruker Spectrospin AC 200 (200 MHz)

Bruker Advance 200 (200 MHz)

IR-Spektroskopie: Nicolet Impact 410 (KBr-Preßling)

Perkin-Elmer Spectrum One (ATR Technik)

GC/MS: Hewlett Packard HP 6890 Series GC-System

Hewlett Packard HP 5973 Mass Selective Detector

DC fluoreszenzmarkierte SiO₂ 60 Platten (Macherey-Nagel Art.-Nr. 805021)

HPLC Pumpe: Merck Hitachi (Darmstadt), Säule: LiChrospher[®] 100 RP-18 (5µm), Puffer: MeCN/NaH₂PO₄ pH 3.5 (70+30), Flussrate: 1.00 mL/min, Temperatur: 25°C, UV-Detektion bei 254 nm

Als interner Standard in der NMR-Spektroskopie wurde Tetramethylsilan verwendet. Die Auswertung der Dünnschichtchromatogramme geschah im UV-Licht bei $\lambda = 254$ bzw. 366 nm. Angaben zur Ausbeute von Synthesen sind als Prozent der Theorie (%) zu verstehen.

In der Gaschromatographie kamen die folgenden Temperaturprogramme zur Anwendung:

Methode	Temperaturprogramm	Einlasstemperatur	Druck
A	100 °C (1.0 min), mit 15 °C/min bis 220 °C (0 min), mit 25 °C/min bis 275 °C (5.0 min)	250 °C	110 kPa
B	100 °C (1.0 min), mit 15 °C/min bis 220 °C (0 min), mit 25 °C/min bis 275 °C (5.0 min)	250 °C	12.9 psi
C	100 °C (1.5 min), mit 15 °C/min bis 225 °C (1.0 min), mit 25 °C/min bis 270 °C (2.0 min)	250 °C	12.9 psi
D	100 °C (1.0 min), mit 15 °C/min bis 225 °C (1.0 min), mit 25 °C/min bis 270 °C (10.0 min)	250 °C	12.9 psi
E	160 °C (1.0 min), mit 20 °C/min bis 270 °C (10.0 min)	250 °C	53.3 kPa
F	160 °C (1.0 min), mit 10 °C/min bis 240 °C (5.0 min), mit 10 °C/min bis 270 °C (15.0 min)	250 °C	16.6 psi
G	240 °C (1.0 min), mit 10 °C/min bis 290 °C (20.0 min)	250 °C	21.4 psi

6.2 Synthese der in Kapitel 3.1 beschriebenen Verbindungen

2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-3-pyridin-4-yl-acrylonitril (**1**).

Zu einer Lösung von metallischem Natrium (17.3 g, 0.7 mol) in absolutem Ethanol (250 mL) wurde ein Gemisch von Isonicotinsäureethylester (75.8 g, 0.5 mol) und 4-Fluorphenylacetonitril (67.6 g, 0.5 mol) zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde 15 min bei 100°C gerührt. Anschliessend wurde im Eisbad abgekühlt und mit 600 mL dest. H₂O versetzt. Beim Ansäuern mit konz. HCl (90 mL) fiel das Hydrochlorid von **1** bei pH 1 als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet.

C₁₄H₉FN₂O (M_r 240.24)

Ausbeute 85.0 g (62%)

Schmelzpunkt 226 °C

IR (ATR) 2392, 2198, 1603, 1503, 1233 (C-F), 1161, 830 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.10-7.18 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.71-7.74 (m, 2H, 4-Pyr), 7.82-7.86 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.79-7.82 (m, 2H, 4-Pyr), Enol-Signal nicht sichtbar

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon (**2a**).

Eine Lösung von **1** (40.6 g, 0.15 mol) in 48%iger Bromwasserstoffsäure (130 mL) wurde 19 h unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde im Eisbad abgekühlt, der sich abscheidende Niederschlag (4-Fluorphenylelessigsäure) abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Beim Neutralisieren des Filtrats mit Ammoniakwasser (80 mL) fiel **2a** als dunkelgrüner Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet wurde: hellgrau-beiges Pulver.

C₁₃H₁₀FNO (M_r 215.23)

Ausbeute 14.2 g (45%)

Schmelzpunkt 215 °C

IR (ATR)	1706 (C=O), 1669, 1597, 1411, 1284, 1229 (C-F), 1027, 855, 762 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 4.3 (s, 2H, CH ₂), 7.0 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.2 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.8 (m, 2H, 4-Pyr), 8.8 (m, 2H, 4-Pyr)

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon-oxim (**3**).

In eine Suspension von **2a** (21.5 g, 0.1 mol) in 50%igem Methanol (350 mL) wurden Natriumacetat (36.1 g, 0.44 mol) und Hydroxylaminhydrochlorid (22.0 g, 0.32 mol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Beim Abkühlen der klaren Lösung im Eisbad fiel **3** als beigefarbener Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet wurde.

C₁₃H₁₁FN₂O (M_r 230.24)

Ausbeute 14.3 g (62%)

Schmelzpunkt 155 °C

IR (ATR) 2756, 1598, 1506, 1224 (C-F), 972, 838, 815 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 4.1 (s, 2H, CH₂), 6.9 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.2 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.5 (m, 2H, 4-Pyr), 8.6 (m, 2H, 4-Pyr), 11.7 (s, 1H, austauschbar, OH)

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon, O-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]oxim (**4**).

Unter Argonatmosphäre wurde **3** (10.1 g, 0.04 mol) in absolutem Pyridin (50 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 6°C abgekühlt und portionsweise mit Toluolsulfonsäurechlorid (10.1 g, 0.05 mol) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde der Ansatz auf 500 mL Eiswasser gegossen. Der Niederschlag (**4**) wurde abfiltriert, mit H₂O kalt gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet.

C₂₀H₁₇FN₂O₃S (M_r 384.43)

Ausbeute	14.9 g (88%)
Schmelzpunkt	201 °C
IR (ATR)	1596, 1509, 1368, 1223 (C-F), 1191, 1175, 828, 812, 758, 666 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 2.5 (s, 3H, CH ₃), 4.1 (s, 2H, CH ₂), 6.9-7.1 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.4 (m, 2H, 4-Tos), 7.5 (m, 2H, 4-Pyr), 7.9 (m, 2H, 4-Tos), 8.6 (m, 2H, 4-Pyr)

4-(4-Fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (5a).

Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von **4** (10.0 g, 0.03 mol) in absolutem Ethanol (56 mL) auf 5°C abgekühlt und tropfenweise mit einer frisch hergestellten Lösung von metallischem Natrium (0.75 g, 0.03 mol) in absolutem Ethanol (30 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 5°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (500 mL) wurde weitere 30 min. gerührt. Der Niederschlag (TosOH) wurde abfiltriert und mit Diethylether (4 × 50 mL) gewaschen. Die vereinigte etherische Phase wurde mit 10%iger Salzsäure (3 × 90 mL) extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde auf ein Volumen von ca. 40 mL eingengt und mit Kaliumthiocyanat (5.0 g, 0.05 mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Beim Neutralisieren mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (270 mL) fiel **5a** als beiger Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Trockenschrank bei 60°C getrocknet wurde.

C₁₄H₁₀FN₃S (M_r 271.32)

Ausbeute	5.6 g (79%)
Schmelzpunkt	382 °C
IR (ATR)	3056, 2910, 1602, 1519 (C(S)NH), 1227 (C-F), 1005, 846, 829 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 7.1 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.3 (m, 2H, 4-Pyr), 7.5 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.5 (m, 2H, 4-Pyr), 12.7 (d, 2H, austauschbar, NH)

1-Chlormethyl-4-methylsulfanyl-benzol (6).

4-Methylsulfanylbenzylalkohol (30.5 g, 0.2 mol) wurde in Dichlormethan (180 mL) gelöst. Der unter Rückfluss gehaltenen Vorlage wurde eine Lösung von Thionylchlorid (23.8 g, 0.2 mol) in Dichlormethan (120 mL) zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit H₂O (2 × 250 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand (**6**) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Al₂O₃, CH₂Cl₂).

C₈H₉ClS (M_r 172.68)

Ausbeute	32.3 g (94%)
Schmelzpunkt	Öl
IR (ATR)	2921, 1599, 1494, 1437, 1404, 1263, 1093, 826, 811, 727 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 2.46 (s, 3H, CH ₃), 4.5 (s, 2H, CH ₂), 7.2-7.3 (q, 4H, 4-MeS-Ph)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 15.59 (CH ₃), 46.0 (CH ₂), 126.5 (C ³ /C ⁵), 129.1 (C ² /C ⁶), 134.1 (C ¹), 139.1 (C ⁴)

1-Chlormethyl-4-methansulfinyl-benzol (7).

Eine Lösung von **6** (17.3 g, 0.1 mol) in Eisessig (150 mL) wurde auf 10°C abgekühlt. Der Vorlage wurde eine Lösung von H₂O₂ (35%ige Lösung, 13.1 g, 0.13 mol) in Eisessig (50 mL) zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde im Eisbad abgekühlt, mit Eis (200 g) versetzt und mit Ammoniakwasser (290 mL) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (2 × 300 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Aus dem öligen Rückstand wurde **7** durch Anreiben und Abkühlen in kristalliner Form gewonnen.

C₈H₉ClOS (M_r 188.68)

Ausbeute	11.1 g (59%)
Schmelzpunkt	65 °C

IR (ATR)	2912, 1410, 1289, 1273, 1084, 1042 (S=O), 1018, 955, 843, 733, 669 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 2.73 (s, 3H, CH ₃), 4.6 (s, 2H, CH ₂), 7.5 (d, 2H, 4-MeS(O)-Ph), 7.6 (d, 2H, 4-MeS(O)-Ph)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 43.9 (CH ₃), 45.2 (CH ₂), 123.9 (C ² /C ⁶ bzw. C ³ /C ⁵), 129.4 (C ² /C ⁶ bzw. C ³ /C ⁵), 140.4 (C ¹), 145.9 (C ⁴)

1-Chlormethyl-4-methansulfonyl-benzol (8).

In eine Lösung von **7** (3.0g/0.02 mol) in Chloroform (50 mL) wurde *m*-Chlorperbenzoesäure (70%, 8.6 g, 0.04 mol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen (2 ×) und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen der organischen Phase blieb **8** als kristalliner, weißer Feststoff zurück.

C₈H₉ClO₂S (M_r 204.68)

Ausbeute	3.14 g (87%)
Schmelzpunkt	102 °C
IR (ATR)	3008, 2926, 1409, 1287, 1270 (SO ₂), 1146 (SO ₂), 1089, 964, 767, 725 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 3.07 (s, 3H, CH ₃), 4.6 (s, 2H, CH ₂), 7.6 (d, 2H, 4-MeSO ₂ -Ph), 7.9 (d, 2H, 4-MeSO ₂ -Ph)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 44.4 (CH ₃), 44.8 (CH ₂), 127.8 (C ² /C ⁶ bzw. C ³ /C ⁵), 129.4 (C ² /C ⁶ bzw. C ³ /C ⁵), 140.3 (C ¹), 143.4 (C ⁴)

Darstellung der 2-(Aryl-)Alkylsulfanylimidazole (Allgemeine Methode A).

Eine Suspension des jeweiligen Imidazol-2-thions (1 Äquivalent), der jeweiligen Base (1.2 Äquivalente) und des jeweiligen (Aryl-)Alkylhalogenids (1 Äquivalent) in Ethanol/THF (8+2) wurde solange unter Rückfluss gerührt, bis das Imidazol-2-thion dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur

abgekühlt und filtriert. Das meist rot-orange gefärbte Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie, Umkristallisation oder Ausröhren gereinigt. Auf diese Weise wurden die Verbindungen ML 3160, ML 3162, ML 3163, **9a-c**, **10a-c**, **11a-c**, **12a-c** sowie **43a-1** (s. Kapitel 6.4), **55a-b**, **57a-b** und **58b** (s. Kapitel 6.5) dargestellt.

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (ML 3162).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (1.0 g, 3.7 mmol) und **6** (0.64 g, 3.7 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (0.43 g, 4.1 mmol) nach 4stündiger Reaktionszeit und Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃S₂ (M_r 407.54)

Ausbeute 0.11 g (7 %)

Schmelzpunkt 243 °C

HPLC 3.97 min, 97.4%

IR (ATR) 1226 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.44 (s, 3H, CH₃), 4.38 (s, 2H, CH₂), 7.18-7.55 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS-Ph), 8.41-8.52 (m, 2H, 4-Pyr), 12.80 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (ML 3163).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (1.0 g, 3.7 mmol) und **7** (0.68 g, 3.6 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (0.40 g, 3.7 mmol) nach 3stündiger Reaktionszeit und Ausröhren mit Ethanol erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃OS₂ (M_r 423.53)

Ausbeute 0.62 g (41%)

Schmelzpunkt 232 °C

HPLC	1.92 min, 97.9%
IR (ATR)	1226 (C-F), 1039 cm ⁻¹ (S=O)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 2.71 (s, 3H, CH ₃), 4.48 (s, 2H, CH ₂), 7.22-7.53 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 7.57-7.65 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 8.45-8.48 (m, 2H, 4-Pyr), 12.75 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (ML 3160).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (1.0 g, 3.7 mmol) und **8** (0.76 g, 3.7 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (0.43 g, 4.1 mmol) nach 6.5stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit heißem Ethylacetat erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃O₂S₂ (M_r 439.53)

Ausbeute	0.59 g (36%)
Schmelzpunkt	249 °C
HPLC	2.10 min, 99.7%
IR (ATR)	1304 (SO ₂), 1220 (C-F), 1145 cm ⁻¹ (SO ₂)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 3.19 (s, 3H, CH ₃), 4.52 (s, 2H, CH ₂), 7.25-7.51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 7.67 (d, 2H, 8.2 Hz, 4-MeSO ₂ -Ph), 7.89 (d, 2H, 8.3 Hz, 4-MeSO ₂ -Ph), 8.46-8.49 (m, 2H, 4-Pyr), 12.85 (bs, 1H, austauschbar, NH)

3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (9a).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5b** (0.42 g, 1.5 mmol) und **6** (0.25 g, 1.4 mmol) nach 4.5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃S₂ (M_r 407.54)

Ausbeute	0.19 g (31 %)
Schmelzpunkt	163 °C
IR (ATR)	1506, 1493, 1222 (C-F), 837, 806 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 2.45 (s, 3H, CH ₃), 4.38 (s, 2H, CH ₂), 7.19-7.49 (m, 10H, 3-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS-Ph), 7.78-7.82 (m, 1H, 3-Pyr), 8.45-8.47 (m, 1H, 3-Pyr), 8.61 (s, 1H, 3-Pyr), 12.71 (bs, 1H, austauschbar, NH)

3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (9b).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5b** (0.42 g, 1.5 mmol) und **7** (0.27 g, 1.5 mmol) nach 8stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃OS₂ (M_r 423.53)

Ausbeute	0.05 g (8%)
Schmelzpunkt	127 °C
IR (ATR)	1506, 1222 (C-F), 1027 (S=O), 1013, 838, 811 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 3.19 (s, 3H, CH ₃), 4.46 (s, 2H, CH ₂), 7.16-7.46 (m, 5H, 3-Pyr und 4-F-Ph), 7.56-7.66 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 7.72-7.81 (m, 1H, 3-Pyr), 8.41-8.62 (m, 2H, 3-Pyr), 12.77 (bs, 1H, austauschbar, NH)

3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (9c).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5b** (0.42 g, 1.5 mmol) und **8** (0.29 g, 1.43 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (0.43 g, 4.1 mmol) nach 6.5stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit heißem Ethylacetat erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃O₂S₂ (M_r 439.53)

Ausbeute	0.07 g (11%)
Schmelzpunkt	129 °C
IR (ATR)	1506, 1296 (SO ₂), 1222 (C-F), 1145 (SO ₂), 1089, 839, 812 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 3.19 (s, 3H, CH ₃), 4.50 (s, 2H, CH ₂), 7.17-7.45 (m, 5H, 3-Pyr und 4-F-Ph), 7.64-7.90 (m, 5H, 3-Pyr und 4-MeSO ₂ -Ph), 8.43-8.61 (m, 2H, 3-Pyr), 12.78 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (10a).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5c** (0.26 g, 0.9 mmol) und **6** (0.15 g, 0.87 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (zwei Spatelspitzen) nach 6.5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₈ClN₃S₂ (M_r 423.99)

Ausbeute	0.25 g (66%)
Schmelzpunkt	236 °C
IR (ATR)	1600, 1492, 1094, 1005, 968, 829, 684 (C-Cl), 561 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 2.44 (s, 3H, CH ₃), 4.38 (s, 2H, CH ₂), 7.18-7.56 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Cl-Ph und 4-MeS-Ph), 8.45-8.55 (m, 2H, 4-Pyr), 12.86 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (10b).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5c** (0.26 g, 0.9 mmol) und **7** (0.16 g, 0.85 mmol) und unter Zusatz von 6.5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

$C_{22}H_{18}ClN_3OS_2$ (M_r 439.99)

Ausbeute 0.23 g (62%)

Schmelzpunkt 224 °C

IR (ATR) 1600, 1510, 1490, 1033 (S=O), 1001, 967, 829, 677 cm^{-1}
(C-Cl)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.70 (s, 3H, CH₃), 4.47 (s, 2H, CH₂), 7.31-7.65 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Cl-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8.44-8.54 (m, 2H, 4-Pyr), 12.87 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (10c).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5c** (0.26 g, 0.9 mmol) und **8** (0.18 g, 0.9 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (zwei Spatelspitzen) nach 6.5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

$C_{22}H_{18}ClN_3O_2S_2$ (M_r
455.99)

Ausbeute 0.22 g (54%)

Schmelzpunkt 232 °C

IR (ATR) 1603, 1490, 1300 (SO₂), 1141 (SO₂), 1086, 1002, 952, 829, 681 (C-Cl), 550 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.19 (s, 3H, CH₃), 4.52 (s, 2H, CH₂), 7.32-7.58 (m, 6H, 4-Pyr und 4-Cl-Ph), 7.67 (d, 2H, 8.2 Hz, 4-MeSO₂-Ph), 7.88 (d, 2H, 8.3 Hz, 4-MeSO₂-Ph), 8.45-8.55 (m, 2H, 4-Pyr), 12.89 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (11a).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5d** (0.25 g, 0.75 mmol) und **6** (0.13 g, 0.72 mmol) nach 5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₈BrN₃S₂ (M_r 468.44)

Ausbeute 0.14 g (40%)

IR (ATR) 1600, 1517, 1490, 1089, 1069, 1003, 968, 826 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.43 (s, 3H, CH₃), 4.36 (s, 2H, CH₂), 7.16-7.87 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeS-Ph), 8.45-8.55 (m, 2H, 4-Pyr), 12.90 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (11b).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5d** (0.25 g, 0.75 mmol) und **7** (0.14 g, 0.72 mmol) nach 10stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₈BrN₃OS₂ (M_r 484.44)

Ausbeute 0.13 g (36%)

Schmelzpunkt 222 °C

IR (ATR) 1604, 1487, 1035 (S=O), 1010, 1000, 966, 822 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.71 (s, 3H, CH₃), 4.48 (s, 2H, CH₂), 7.40-7.62 (m, 20H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8.49-8.57 (m, 2H, 4-Pyr), 12.90 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (11c).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5d** (0.25 g, 0.75 mmol) und **8** (0.15 g, 0.72 mmol) nach 5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₈BrN₃O₂S₂ (M_r 500.44)

Ausbeute 0.12 g (32%)

Schmelzpunkt 226 °C

IR (ATR) 1605, 1318, 1303 (SO₂), 1145 (SO₂), 1003, 967, 957, 827, 822 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 3.18 (s, 3H, CH₃), 4.50 (s, 2H, CH₂), 7.33-7.89 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeSO₂-Ph), 8.45-8.54 (m, 2H, 4-Pyr), 12.91 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[2-(4-Methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (12a).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5e** (0.38 g, 1.5 mmol) und **6** (0.25 g, 1.4 mmol) nach 5.75stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₉N₃S₂ (M_r 343.45)

Ausbeute 0.26 g (45%)

Schmelzpunkt 213 °C

IR (ATR) 1601, 1491, 1417, 1094, 1004, 967, 828, 771, 700 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.44 (s, 3H, CH₃), 4.38 (s, 2H, CH₂), 7.18-7.58 (m, 11H, 4-Pyr, Ph und 4-MeS-Ph), 8.44-8.47 (m, 2H, 4-Pyr), 12.82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[2-(4-Methansulfinyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (12b).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5e** (0.38 g, 1.5 mmol) und **7** (0.27 g, 1.43 mmol) nach 5.5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₉N₃OS₂ (M_r 359.45)

Ausbeute 0.15 g (25%)

Schmelzpunkt 189 °C

IR (ATR) 1603, 1494, 1051 (S=O), 1003, 833, 701 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.71 (s, 3H, CH₃), 4.48 (s, 2H, CH₂), 7.32-7.52 (m, 7H, 4-Pyr und Ph), 7.57-7.67 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 8.45-8.54 (m, 2H, 4-Pyr), 12.84 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[2-(4-Methansulfonyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (12c).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5e** (0.38 g, 1.5 mmol) und **8** (0.29 g, 1.43 mmol) nach 4.25stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₉N₃O₂S₂ (M_r 375.45)

Ausbeute 0.36 g (57%)

Schmelzpunkt 247 °C

IR (ATR) 1602, 1298 (SO₂), 1145 (SO₂), 1006, 953, 827, 775, 701 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 3.21 (s, 3H, CH₃), 4.54 (s, 2H, CH₂), 7.31-7.58 (m, 7H, 4-Pyr und Ph), 7.70 (d, 2H, 8.3 Hz, 4-MeSO₂-Ph), 7.91 (d, 2H, 8.3 Hz, 4-MeSO₂-Ph), 8.45-8.59 (m, 2H, 4-Pyr), 12.87 (bs, 1H, austauschbar, NH)

6.3 Synthese der in Kapitel 3.2 beschriebenen Verbindungen

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-3-yl-ethanon (2b).

2b wurde ausgehend von Nicotinsäureethylester (37.9 g, 0.25 mol) und 4-Fluorphenylacetonitril (33.8 g, 0.25 mol) nach der in der Synthese von **1** und **2a** beschriebenen Methode dargestellt. Auf diesem Wege wurde die Titelverbindung als Gemisch von Hydrobromid und freier Base erhalten.

$C_{13}H_{10}FNO$ (M_r 215.23)

Ausbeute	10.1 g (19%) freie Base, 38.2 g (52%) Hydrobromid
IR (ATR) freie Base	1683 (C=O), 1585, 1510, 1428, 1338, 1225 (C-F), 1191, 1159, 998, 80, 799 703 cm^{-1}
1H -NMR (DMSO- d_6) Hydrobromid	δ (ppm) 4.60 (s, 2H, CH_2), 7.12-7.21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.30-7.37 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.09 (dd, 1H, 5.5/8.1 Hz, 3-Pyr C^5 -H), 8.90-8.94 (m, 1H, 3-Pyr C^4 -H), 9.08-9.11 (m, 1H, 3-Pyr C^6 -H), 9.48-9.49 (m, 1H, 3-Pyr C^2 -H), 12.47 (bs, 1H, austauschbar, NH)
1H -NMR ($CDCl_3$) freie Base	δ (ppm) 4.28 (s, 2H, CH_2), 6.99-7.07 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.19-7.27 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.45 (dd, 1H, 4.9/8.0 Hz, 3-Pyr C^5 -H), 8.26-8.31 (m, 1H, 3-Pyr C^4 -H), 8.79 (dd, 1H, 1.4/4.8 Hz, 3-Pyr C^6 -H), 9.24 (d, 1H, 2.0 Hz, 3-Pyr C^2 -H)

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-2-yl-ethanon (2c).

2c wurde ausgehend von 2-Picolinsäureethylester (10.0 g, 66.2 mmol) und 4-Fluorphenylacetonitril (8.9 g, 66.2 mmol) nach der in der Synthese von **1** und **2a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{13}H_{10}FNO$ (M_r 215.23)

Ausbeute	9.7 g (68%)
Schmelzpunkt	57 °C

IR (ATR)	1700 (C=O), 1509, 1352, 1214 (C-F), 1158, 1004, 994, 826, 801, 771, 763 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 4.54 (s, 2H, CH ₂), 6.97-7.05 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.25-7.34 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.50-7.53 (m, 1H, 2-Pyr C ⁴ - oder C ⁵ -H), 7.84-7.89 (m, 1H, 2-Pyr C ⁴ - oder C ⁵ -H), 8.04 (m, 1H, 2-Pyr C ³ -H), 8.72-8.75 (m, 1H, 2-Pyr C ⁶ -H)

1-(4-Fluoro-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethanon (2d).

Zu einer auf -30 °C abgekühlten Lösung von 4-Picolin (15.0 g, 160 mmol) in THF abs. (100 mL) wurde in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten DHK innerhalb von 40 min *n*-BuLi (15%ige Lösung in *n*-Hexan, 100 mL, 160 mmol) zugetropft: gelber Niederschlag. Nach beendeter Zugabe wurde die Suspension innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt und innerhalb von 30 s tropfenweise mit einer Lösung von 4-Fluorbenzoesäuremethylester (24.2 g, 157 mmol) in THF abs. (20 mL) versetzt: Temperaturanstieg auf 15 °C. Der Ansatz wurde zunächst auf -20 °C abgekühlt, innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und auf Eiswasser (200 mL) gegeben, welches mit Ethylacetat (200 mL) überschichtet war. An der Phasengrenzfläche schied sich ein Niederschlag von **25** ab, der abfiltriert und getrocknet wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 × 200 mL). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Titelverbindung kristallisierte beim scharfen Trocknen des öligen Rückstandes aus. Das Rohprodukt wurde mit etwas *tert*-Butylmethylether ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

C₁₃H₁₀FNO (M_r 215.23)

Ausbeute	6.6 g (19%)
IR (ATR)	1678 (C=O), 1600, 1507, 1416, 1331, 1231 (C-F), 1204, 1161, 996, 838, 812, 768 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 4.28 (s, 2H, CH ₂), 7.12-7.22 (m, 2H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8.00-8.07 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.56-8.59 (m, 2H, 4-Pyr)

3-Dimethylamino-2-(4-fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-propenon (13a).

Zu einer Suspension von **2a** (5.0 g, 23.3 mmol) in Toluol (30 mL) wurde Dimethylformamid-dimethylacetal (5.5 mL, 41 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen von Lösemittel und überschüssigem DMF-DMA verblieb **13a** als ein dunkelbrauner, fester Rückstand, der mit *tert*-Butylmethylether ausgerührt wurde.

$C_{16}H_{15}FN_2O$ (M_r 270.31)

Ausbeute 5.7 g (91%)

IR (KBr) 1627 (C=O), 1216 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.78 (bs, 6H, 2 \times CH_3), 6.98-7.02 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.08-7.11 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.27-7.29 (m, 2H, 4-Pyr), 7.37 (s, 1H, CH), 8.55-8.57 (m, 2H, 4-Pyr)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 43.2, 108.9, 113.9, 114.4, 122.1, 132.8, 133.6, 133.8, 149.1, 149.3, 154.5, 158.3, 163.2, 190.7

3-Dimethylamino-2-(4-fluorphenyl)-1-pyridin-3-yl-propenon (13b).

13b wurde ausgehend von **2b** (1.0 g, 4.7 mmol) nach der in der Synthese von **13a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{16}H_{15}FN_2O$ (M_r 270.31)

Ausbeute 1.2 g (94%)

IR (KBr) 1683 (C=O), 1223 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.78 (bs, 6H, 2 \times CH_3), 6.93-7.02 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.09-7.16 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.23-7.28 (m, 1H, 3-Pyr C^5 -H), 7.39 (s, 1H, CH), 7.71-7.74 (m, 1H, 3-Pyr C^6 -H), 8.55 (dd, 1H, 1.2/4.8 Hz, 3-Pyr C^4 -H), 8.62 (d, 1H, 1.2 Hz, 3-Pyr C^2 -H)

3-Dimethylamino-2-(4-fluorphenyl)-1-pyridin-2-yl-propenon (13c).

13c wurde ausgehend von **2c** (4.0 g, 18.6 mmol) nach der in der Synthese von **13a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{16}H_{15}FN_2O$ (M_r 270.31)

Ausbeute 4.5 g (90%)

IR (ATR) 1599 (C=O), 1507, 1214 (C-F), 1156 cm^{-1}

1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm) 2.77 (bs, 6H, $2 \times CH_3$), 7.01-7.27 (m, 4H, 4F-Ph), 7.44-7.57 (m, 3H, 2-Pyr und Methin-H), 7.88-7.92 (m, 1H, 2-Pyr), 8.51-8.54 (m, 1H, 2-Pyr)

3-Dimethylamino-1-(4-fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-propenon (13d).

13d wurde ausgehend von **2d** (1.0 g, 4.7 mmol) nach der in der Synthese von **13a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{16}H_{15}FN_2O$ (M_r 270.31)

Ausbeute 1.17 g (92%)

IR (KBr) 1679 (C=O), 1227 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.80 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 6.94-7.07 (m, 4H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 7.28-7.43 (m, 3H, CH and 4-F-Ph) 8.48-8.50 (m, 2H, 4-Pyr)

5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrimidin-2-thion (14a).

In eine frisch hergestellte Lösung von metallischem Natrium (0.29 g, 12.6 mmol) in Ethanol (30 mL) wurden **3a** (1.0 g, 3.7 mmol) und Thioharnstoff (0.31 g, 4.1 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels wurde der Rückstand in H_2O (15 mL) aufgenommen und die dunkelrote wässrige Lösung mit 8%iger Phosphorsäure neutralisiert. Der Niederschlag (**14a**) wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und im Vakuum über $CaCl_2$ getrocknet.

$C_{15}H_{10}FN_3S$ (M_r 283.33)

Ausbeute 0.92 g (88%)

IR (KBr) 1509 (HN-C=S), 1218 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 7.16-7.27 (m, 6H, 4-Pyr and 4-F-Ph), 8.18 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.55-8.58 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 115.3, 115.8, 121.1, 123.4, 130.3, 131.3, 131.5, 144.9, 148.1, 149.6, 159.4, 164.3, 164.6, 179.6

5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-3-yl-1H-pyrimidin-2-thion (14b).

14b wurde ausgehend von **13b** (1.0 g, 3.7 mmol) nach der in der Synthese von **14a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{15}H_{10}FN_3S$ (M_r 283.33)

Ausbeute 0.90 g (86%)

IR (KBr) 1509 (HN-C=S), 1230 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 7.13-7.42 (m, 5H, 3-Pyr C⁵-H and 4-F-Ph), 7.72 (d, 1H, 3-Pyr C⁶-H), 8.17 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.45 (m, 1H, 3-Pyr C⁴-H), 8.57 (d, 1H, 3-Pyr C²-H), NH nicht sichtbar

4-(4-Fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1H-pyrimidin-2-thion (14d).

14d wurde ausgehend von **13d** (1.0 g, 3.7 mmol) nach der in der Synthese von **14a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{15}H_{10}FN_3S$ (M_r 283.33)

Ausbeute 0.84 g (80%)

IR (KBr) 1509 (HN-C=S), 1231 cm^{-1} (C-F)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)	δ (ppm) 7.20-7.24 (m, 4H, 4-Pyr and 4-F-Ph), 7.36-7.43 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.22 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.48-8.51 (d, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6)	δ (ppm) 115.0, 115.4, 119.1, 123.6, 131.9, 132.0, 132.3, 132.4, 142.4, 148.0, 149.6, 149.8, 164.9, 165.6, 179.8

Darstellung der 2-Benzylsulfanylpuridine (Allgemeine Methode B).

In eine Suspension des jeweiligen Puridin-2-thions (0.30 g, 1.06 mmol) und des jeweiligen Benzylchlorids (1.0 mmol) in Ethanol/THF (9+1) wurde Natriumacetat (0.17 g, 2.1 mmol) eingetragen und das Reaktionsgemisch solange unter Rückfluss gerührt, bis das Puridin-2-thion dünnstichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (ca. 2 h). Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der ölige Rückstand kristallisiert oder säulenchromatographisch getrennt. Auf diese Weise wurden die Verbindungen **15a-c**, **16a-c**, **23a**, **24** und **26a-c** dargestellt.

5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-4-pyridin-4-yl-puridin (**15a**).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14a** (0.30 g, 1.1 mmol) und **6** (0.15 g, 0.9 mmol) nach 5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al_2O_3 , CH_2Cl_2) erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{S}_2$ (M_r 419.55)

Ausbeute 0.23 g (61%)

Schmelzpunkt 117 °C

IR (KBr) 1397 (N=C-S), 1224 cm^{-1} (C-F)

HPLC 6.14 min, 98.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.47 (s, 3H, CH_3), 4.43 (s, 2H, CH_2), 7.05-7.39 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph and 4-MeS-Ph), 8.56-8.59 (m, 3H, 4-Pyr und Puridin CH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 15.8, 35.1, 116.0, 116.4, 123.8, 126.6, 128.0, 129.5, 131.0, 131.1, 134.2, 137.4, 144.7, 149.8, 158.9, 160.3, 160.9, 165.5, 171.0
---	--

5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-4-pyridin-4-yl-pyrimidin (15b).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14a** (0.30 g, 1.1 mmol) und **7** (0.20 g, 1.1 mmol) nach 1stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al_2O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 9+1) erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS}_2$ (M_r 435.55)

Ausbeute 0.21 g (46%)

Schmelzpunkt 134 °C

IR (KBr) 1398 (N=C-S), 1223 (C-F), 1048 cm^{-1} (S=O)

HPLC 1.96 min, 99.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.71 (s, 3H, CH_3), 4.52 (s, 2H, CH_2), 7.01-7.17 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, 4-Pyr), 7.56-7.66 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 8.57-8.58 (m, 3H, 4-Pyr und Pyrimidin CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 34.9, 43.9, 116.0, 116.5, 123.7, 128.3, 130.0, 130.8, 130.9, 131.1, 141.2, 144.6, 144.7, 149.8, 159.0, 160.3, 161.1, 165.3, 170.5

5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-4-pyridin-4-yl-pyrimidin (15c).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14a** (0.30 g, 1.1 mmol) und **8** (0.23 g, 1.1 mmol) nach 2stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al_2O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 9+1) erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (M_r 451.55)

Ausbeute 0.14 g (29%)

Schmelzpunkt 142 °C

IR (KBr)	1399 (N=C-S), 1304 (SO ₂), 1220 (C-F), 1149 cm ⁻¹ (SO ₂)
HPLC	2.15 min, 95.0%
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 3.04 (s, 3H, CH ₃), 4.53 (s, 2H, CH ₂), 7.01-7.17 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.24-7.28 (m, 2H, 4-Pyr), 7.67 (d, 2H, 8.32 Hz, 4-MeS(O) ₂ -Ph), 7.88 (d, 2H, 8.33 Hz, 4-MeS(O) ₂ -Ph), 8.58-8.62 (m, 3H, 4-Pyr und Pyrimidin CH)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 34.8, 44.5, 116.1, 116.5, 123.7, 127.6, 127.7, 128.4, 130.0, 130.7, 130.8, 131.1, 131.0, 139.4, 144.5, 144.7, 149.8, 159.1, 160.4, 161.2, 165.3, 170.1

5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-4-pyridin-3-yl-pyrimidin (16a).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14b** (0.30 g, 1.1 mmol) und **6** (0.17 g, 1.0 mmol) nach 2stündiger Reaktionszeit erhalten. Das ölige Rohprodukt wurde mit Diethylether extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit H₂O gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und eingeeengt. Verreiben des öligen Rückstandes mit *tert*-Butylmethylether ergab **16a** als weißen Feststoff.

C₂₃H₁₈FN₃S₂ (M_r 419.55)

Ausbeute 0.19 g (45%)

Schmelzpunkt 124 °C

IR (KBr) 1398 (N=C-S), 1222 cm⁻¹ (C-F)

HPLC 6.08 min, 98.1%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.47 (s, 3H, CH₃), 4.44 (s, 2H, CH₂), 7.06-7.41 (m, 9H, 3-Pyr C⁵-H, 4-F-Ph und 4-MeS-Ph), 7.72-7.80 (m, 1H, 3-Pyr C⁶-H), 8.55 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.61 (m, 1H, 3-Pyr C⁴-H), 8.69 (m, 1H, 3-Pyr C²-H)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 15.9, 35.1, 116.2, 116.7, 123.4, 126.7, 128.0, 129.5, 131.0, 131.1, 131.2, 133.6, 134.2, 137.5, 138.3, 149.0, 149.3, 158.9, 160.1, 160.3, 165.3, 171.1

5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-4-pyridin-4-yl-pyrimidin (16b).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14b** (0.25 g, 0.9 mmol) und **7** (0.15 g, 0.8 mmol) nach 2stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al_2O_3 , Ethylacetat) erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS}_2$ (M_r 435.55)

Ausbeute 0.14 g (40%)

Schmelzpunkt 128 °C

IR (KBr) 1397 (N=C-S), 1227 (C-F), 1042 cm^{-1} (S=O)

HPLC 1.93 min, 99.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.72 (s, 3H, CH_3), 4.52 (s, 2H, CH_2), 7.02-7.16 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.22-7.32 (m, 1H, 3-Pyr $\text{C}^5\text{-H}$), 7.61-7.69 (m, 5H, 3-Pyr $\text{C}^6\text{-H}$ and 4-MeS(O)-Ph), 8.56 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.61 (m, 1H, 3-Pyr $\text{C}^4\text{-H}$), 8.59-8.70 (m, 1H, 3-Pyr $\text{C}^2\text{-H}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 34.0, 43.9, 116.2, 116.7, 123.4, 123.8, 128.3, 130.0, 130.1, 131.0, 131.1, 131.2, 138.0, 141.2, 144.6, 149.2, 149.4, 158.9, 160.3, 160.3, 165.3, 170.5

5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-4-pyridin-4-yl-pyrimidin (16c).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14b** (0.30 g, 1.1 mmol) und **8** (0.21 g, 1.0 mmol) nach 2stündiger Reaktionszeit erhalten. Das ölige Rohprodukt wurde mit Diethylether extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit H_2O gewaschen, über NaSO_4 getrocknet und eingeengt. Verreiben des öligen Rückstandes mit Methanol ergab **16c** als weißes Pulver.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (M_r 451.55)

Ausbeute 0.22 g (48%)

Schmelzpunkt 173 °C

IR (KBr) 1399 (N=C-S), 1301 (SO_2), 1223 (C-F)

HPLC 2.14 min, 99.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 3.05 (s, 3H, CH_3), 4.53 (s, 2H, CH_2), 7.02-7.18 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.22-7.30 (m, 1H, 3-Pyr $\text{C}^5\text{-H}$), 7.68 (m, 3H, 3-Pyr $\text{C}^6\text{-H}$ and 4-MeS(O) $_2$ -Ph), 7.88 (d, 2H, 8.23 Hz, 4-MeS(O) $_2$ -Ph), 8.55 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.59-8.62 (m, 2H, 3-Pyr $\text{C}^2\text{-}/\text{C}^4\text{-H}$)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 34.8, 44.5, 116.2, 116.6, 123.1, 127.6, 128.4, 130.0, 130.9, 131.0, 131.1, 133.0, 137.3, 139.3, 144.5, 150.1, 158.9, 160.3, 160.8, 165.3, 170.1

3-Chlorsulfonylbenzoesäure (**17**).

Eine Suspension von Benzoesäure (30.5 g, 0.25 mol) in Chlorsulfonsäure (10 mL, 1.05 mol) wurde innerhalb von 20 min unter Rühren auf 120°C erwärmt. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde 45 min bei 125°C bis zum Ausbleiben der Gasentwicklung gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und unter Rühren auf 300 mL Eis gegeben. Der cremefarbene Niederschlag (**17**) wurde abfiltriert, mit Eiswasser gründlich gewaschen und getrocknet.

$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_4\text{S}$ (M_r 220.63)

Ausbeute 40.8 g (74%)

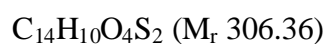
IR (ATR) 3078, 2828, 1695 (C=O), 1368 (SO_2Cl), 1269, 1173 cm^{-1} (SO_2Cl)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 7.51-7.58 (m, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.88-7.98 (m, 2H, $\text{C}^4\text{-}/\text{C}^6\text{-H}$), 8.24-8.28 (m, 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 8.49 (bs, 1H, CO_2H)

Dithio-di-*m*-benzoesäure (**18**).

Eine Lösung von **17** (20 g, 0.091 mol) in Ethanol (135 mL) wurde mit konz. Salzsäure (90 mL) versetzt. In diese Vorlage wurde unter Rühren und anfänglicher Eiskühlung innerhalb von 2 h portionsweise Zinkstaub (32 g, 0.49 mol) eingetragen. Nach 30 min wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das

Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Rückstand mit wenig Ethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter Rühren portionsweise mit festem FeCl_3 versetzt, bis die Lösung eine bleibende braune Färbung angenommen hatte. Beim Stehenlassen bei RT schied sich die Titelverbindung innerhalb weniger Minuten als beigefarbener Niederschlag ab. Das Rohprodukt wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 7.5 g (54%)



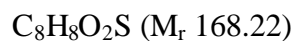
Ausbeute 7.5 g (54%)

IR (ATR) 3411, 2652, 2546, 1682 (C=O), 1437, 1294, 1260, 746 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 7.50-7.60 (m, 2H, $\text{C}^5\text{-H}$, $\text{C}^{5'}\text{-H}$), 7.74-7.90 (m, 4H, $\text{C}^4\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$, $\text{C}^{4'}\text{-H}$, $\text{C}^{6'}\text{-H}$), 8.03-8.10 (m, 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^{2'}\text{-H}$), CO_2H nicht sichtbar

3-Methylsulfanylbenzoesäure (19a).

In eine Lösung von **18** (7.5 g, 25 mmol) in 1*N*-Natronlauge (125 mL) wurde $\text{Na}_2\text{S} \times 6\text{-}9 \text{H}_2\text{O}$ (3.1 g, 14 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 15 min unter Rühren auf Rückflusstemperatur erwärmt und weitere 60 min unter Rückfluss gerührt. Die hellbraune Suspension wurde auf RT abgekühlt und bei 30°C portionsweise mit Dimethylsulfat (5.4 mL, 56 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h bei Raumtemperatur und weitere 30 min unter Rückfluss gerührt, auf RT abgekühlt, mit H_2O (30 mL) ergänzt und mit konz. Salzsäure tropfenweise auf pH 1 angesäuert. Der hellbraune Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation des Rohproduktes aus 50%igem Methanol (300 mL) unter Aktivkohle-Zusatz (0.5 g) und Heißfiltration wurde **19** in Form silbern-weißer Blättchen erhalten.



Ausbeute 3.7 g (44%)

IR (ATR) 2555, 1679 (C=O), 1573, 1437, 1415, 1308, 1261, 932, 917, 745 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.53 (s, 3H, CH_3), 7.41-7.54 (m, 2H, $\text{C}^5\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.70-7.78 (m, 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^4\text{-H}$), CO_2H nicht sichtbar

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) = 14.5, 125.6, 126.0, 129.1, 130.0, 131.4, 138.9, 166.8

2-Methylsulfanylbenzoesäure (**19b**).

Unter Argonatmosphäre und bei Raumtemperatur wurde zu einer Lösung von Thiosalicylsäure (0.5 g, 3.2 mmol) in 10%iger Natronlauge (3.2 mL) Dimethylsulfat (0.31 mL, 3.2 mmol) unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur und weitere 60 min unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und unter Wasserkühlung mit 10%iger Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Der weiße Niederschlag (**19b**) wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ (M_r 168.22)

Ausbeute 0.52 g (96%)

IR (ATR) 2822, 2650, 2559, 1666 (C=O), 1560, 1467, 1409, 1270, 1251, 1047, 885, 740 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.40 (s, 3H, CH_3), 7.22 (m, 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 7.34-7.38 (m, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.56 (ddd, 1H, 1.5/7.6/7.7 Hz, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.91 (dd, 1H, 1.3/7.8 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), CO_2H nicht sichtbar

(3-Methylsulfanyl-phenyl)-methanol (**20a**).

Zu einer gekühlten Suspension von LiAlH_4 95% (0.74 g, 18.5 mmol) in THF (20 mL) wurde eine Lösung von **19a** (3.7 g, 22 mmol) in THF (35 mL) innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von kaltem H_2O (50 mL) und der weiße Niederschlag mit 10%iger Schwefelsäure aufgelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Diethylether extrahiert (3 \times). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels verblieb **20a** als gelbliches Öl.

C₈H₁₀OS (M_r 154.23)

Ausbeute 3.3 g (97%)

Schmelzpunkt Öl

IR (ATR) 3343 (OH stretching), 1202 (OH bending), 1013 cm⁻¹ (C-O stretching)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.72 (s, 1H, austauschbar, OH), 2.49 (s, 3H, CH₃), 4.67 (s, 2H, CH₂), 7.10-7.32 (m, 4H, Ph);

(2-Methylsulfanyl-phenyl)-methanol (20b).

20b wurde ausgehend von **19b** (5.2 g, 31 mmol) nach der in der Synthese von **20a** beschriebenen Methode dargestellt. Das ölige Rohprodukt wurde durch Destillation am Kugelrohr (2.5×10^{-2} mbar, 155-175°C) gereinigt.

C₈H₁₀OS (M_r 154.23)

Ausbeute 4.5 g (94%)

Schmelzpunkt Öl

IR (ATR) 3339 (OH stretching), 2920, 1589, 1436, 1193 (OH bending), 1034 (C-O stretching), 1005, 744 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.03 (s, 1H, austauschbar, OH), 2.49 (s, 3H, CH₃), 4.76 (s, 2H, CH₂), 7.14-7.31 (m, 4H, C³-/C⁴-/C⁵-H), 7.36-7.39 (m, 1H, C⁶-H)

1-Chlormethyl-3-methylsulfanyl-benzol (21a).

Zu einer Lösung von **20a** (3.3 g, 21 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) wurde eine Lösung von SOCl₂ (2.5 g, 21 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluss gerührt. Die klare Lösung wurde abgekühlt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Destillation des Rohproduktes am Kugelrohr (130°C, 0.07 mbar) ergab **21a** als farbloses Öl.

C_8H_9ClS (M_r 172.68)

Ausbeute 3.0 g (83%)

Schmelzpunkt Öl

IR (ATR) 2921, 1575, 1437, 1421, 1262, 1213, 785, 705 cm^{-1} (C-Cl)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.49 (s, 3H, CH_3), 4.55 (s, 2H, CH_2), 7.16-7.28 (m, 4H, Ph)

1-Chlormethyl-2-methylsulfanyl-benzol (21b).

21b wurde ausgehend von **20b** (3.3 g, 21 mmol) nach der in der Synthese von **21a** beschriebenen Methode dargestellt. Das ölige Rohprodukt wurde durch Destillation am Kugelrohr (7.9×10^{-2} mbar, 125-140°C) gereinigt.

C_8H_9ClS (M_r 172.68)

Ausbeute 3.3 g (88%)

Schmelzpunkt Öl

IR (ATR) 2922, 1590, 1468, 1436, 1259, 1068, 1045, 821, 760, 734 cm^{-1} (C-Cl)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.51 (s, 3H, CH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2), 7.13-7.40 (m, 4H, Ph)

1-Chlormethyl-3-methansulfinyl-benzol (22a).

22a wurde ausgehend von **21a** (3.0 g, 17.4 mmol) nach der in der Synthese von **7** beschriebenen Methode dargestellt. Destillation des Rohproduktes am Kugelrohr (6.0×10^{-2} mbar, 175°C) ergab **22a** als farbloses Öl.

C_8H_9ClSO (M_r 188.68)

Ausbeute 2.4 g (73%)

Schmelzpunkt Öl

IR (ATR)	1043 (S=O), 707 cm^{-1} (C-Cl)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 2.75 (s, 3H, CH_3), 4.64 (s, 2H, CH_2), 7.52-7.58 (m, 3H, C^4 -/ C^5 -/ C^6 -H) 7.71 (m, 1H, C^2 -H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 44.0, 45.3, 123.4, 123.5, 129.8, 131.1, 139.2, 146.4

1-Chlormethyl-2-methansulfinyl-benzol (22b).

22b wurde ausgehend von **21b** (3.0 g, 17.4 mmol) nach der in der Synthese von **7** beschriebenen Methode dargestellt. Beim Stehenlassen des öligen Rohproduktes bei Raumtemperatur kristallisierte die Titelverbindung langsam aus.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{ClSO}$ (M_r 188.68)

Ausbeute 3.1 g (95%)

Schmelzpunkt 89 °C

IR (ATR) 3453, 3197, 1422, 1264, 1059, 1012 (S=O), 962, 944, 777, 742, 662 cm^{-1} (C-Cl)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.85 (s, 3H, CH_3), 4.65 (d, 1H, 11.7 Hz, CH_2), 4.83 (d, 1H, 11.7 Hz, CH_2), 7.43 (dd, 1H, 1.6/7.5 Hz, C^3 -H), 7.52 (ddd, 1H, 1.6/7.3/7.5 Hz, C^5 -H), 7.62 (ddd, 1H, 1.6/7.2/7.4 Hz, C^4 -H), 8.07 (dd, 1H, 1.4/7.8 Hz, C^6 -H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 41.6, 44.1, 124.3, 130.5, 130.6, 131.6, 134.3, 145.3

5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methylsulfonyl-benzylsulfonyl)-4-pyridin-4-yl-pyrimidin (23a).

23a wurde nach der Allgemeinen Methode B ausgehend von **21a** (0.18 g, 1.0 mmol) und **14a** (0.28 g, 1.0 mmol) dargestellt. **23a** wurde als öliges Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der Synthese von **23b** eingesetzt.

5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-4-pyridin-4-yl-pyrimidin (23b).

Zu einer Suspension von **23a** (0.35 g, 0.83 mmol) in Eisessig (5 mL) wurde eine 35%ige Lösung von H₂O₂ (0.10 mL, 1.0 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5.5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (5 mL) verdünnt, mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 9 eingestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (3 ×) und über Na₂SO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösemittels erhaltene ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂ 60, Ethylacetat).

C₂₃H₁₈FN₃OS₂ (M_r 435.55)

Ausbeute 0.15 g (42%)

IR (ATR) 1396 (N=C-S), 1222 (C-F), 1044 cm⁻¹ (S=O)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.68 (s, 3H, CH₃), 4.53 (s, 2H, CH₂), 7.01-7.14 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.27-7.30 (m, 2H, 4-Pyr), 7.46-7.62 (m, 3H, 3-MeS(O)-Ph C⁴-/C⁵-/C⁶-H), 7.77-7.79 (m, 1H, 3-MeS(O)-Ph C²-H), 8.58-8.60 (m, 3H, 4-Pyr und Pyrimidin CH)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 35.3, 44.2; 116.4, 116.8, 122.8, 124.2, 124.4, 128.6, 129.8, 131.1, 131.2, 131.3, 131.4, 132.1, 140.0, 145.2, 146.3, 150.1, 159.4, 160.7, 161.4, 165.7, 170.8

5-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-4-pyridin-4-yl-pyrimidin (24).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14a** (0.15 g, 0.53 mmol) und **22b** (0.10 g, 0.53 mmol) nach 2stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, Ethylacetat) erhalten.

C₂₃H₁₈FN₃OS₂ (M_r 435.55)

Ausbeute 0.13 g (56%)

IR (ATR) 1397 (N=C-S), 1223 (C-F), 1035 cm⁻¹ (S=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 2.84 (s, 3H, CH_3), 4.57 (d, 1H, 13.8 Hz, CH_2), 4.68 (d, 1H, 13.8 Hz, CH_2), 7.08-7.27 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.33-7.37 (m, 2H, 4-Pyr), 7.48-7.60 (m, 3H, 2-MeS(O)-Ph C^4 -/ C^5 -/ C^6 -H), 8.07 (dd, 1H, 7.9 Hz, 2-MeS(O)-Ph C^3 -H), 8.59-8.62 (m, 3H, 4-Pyr und Pyrimidin CH)
--------------------------------------	---

2-(4-Fluorphenyl)-1,3-di-pyridin-4-yl-propan-2-ol (25).

Die Titelverbindung fiel als Nebenprodukt in der Synthese von **2d** an.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$ (M_r 308.36)

Ausbeute 2.24 g (5%)

IR (ATR) 3162, 1602, 1513, 1418, 1221 (C-F), 1009, 837, 804 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 3.08 (d, 2H, 15.7 Hz, CH_2), 3.24 (d, 2H, 15.0 Hz, CH_2), 5.50 (s, 1H, austauschbar, OH), 6.94-7.03 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 7.28-7.36 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.27-8.30 (m, 4H, 4-Pyr)

4-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-5-pyridin-4-yl-pyrimidin (26a).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14d** (0.30 g, 1.1 mmol) und **6** (0.15 g, 0.9 mmol) nach 2stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al_2O_3 , CH_2Cl_2) erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{S}_2$ (M_r 419.55)

Ausbeute 0.23 g (61%)

Schmelzpunkt 117 °C

IR (KBr) 1401 (N=C-S), 1227 cm^{-1} (C-F)

HPLC 7.31 min, 98.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 2.47 (s, 3H, CH_3), 4.44 (s, 2H, CH_2), 6.98-7.04 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.13-7.22 (m, 4H, 4-Pyr and 4-F-Ph), 7.35-7.40 (m, 4H, 4-MeS-Ph), 8.50 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.57-8.62 (m, 2H, 4-Pyr)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 15.9, 35.1, 115.4, 115.9, 124.1, 125.6, 126.7, 129.5, 131.8, 132.0, 132.3, 132.4, 134.2, 137.5, 145.3, 149.5, 158.2, 161.4, 162.8, 166.4, 172.1

4-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-5-pyridin-4-yl-pyrimidin (**26b**).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14d** (0.30 g, 1.1 mmol) und **7** (0.19 g, 1.0 mmol) nach 1stündiger Reaktionszeit erhalten. Das ölige Rohprodukt wurde mit Diethylether extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit H_2O gewaschen, über NaSO_4 getrocknet und eingengt. Verreiben des öligen Rückstandes mit *tert*-Butylmethylether ergab **26b**.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{OS}_2$ (M_r 435.55)

Ausbeute 0.12 g (28%)

Schmelzpunkt 142 °C

IR (KBr) 1399 (N=C-S), 1221 (C-F), 1039 cm^{-1} (S=O)

HPLC 1.99 min, 97.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.72 (s, 3H, CH_3), 4.52 (s, 2H, CH_2), 7.00-7.06 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.15-7.18 (m, 2H, 4-Pyr), 7.33-7.40 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.58-7.68 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 8.52 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.59-8.62 (m, 2H, 4-Pyr)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 35.6, 44.6, 116.1, 116.5, 124.4, 124.5, 126.8, 130.7, 132.5, 132.6, 132.9, 133.0, 141.9, 144.9, 145.3, 150.9, 159.0, 162.0, 163.5, 167.0, 171.93

4-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-5-pyridin-4-yl-pyrimidin (26c).

Nach der Allgemeinen Methode B wurde die Titelverbindung ausgehend von **14d** (0.30 g, 1.1 mmol) und **8** (0.21 g, 1.0 mmol) nach 2stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al_2O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 9+1) erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (M_r 451.55)

Ausbeute 0.25 g (56%)

Schmelzpunkt 151 °C

IR (KBr) 1402 (N=C-S), 1303 (SO_2), 1226 (C-F), 1149 cm^{-1} (SO_2)

HPLC 2.21 min, 96.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 3.04 (s, 3H, CH_3), 4.53 (s, 2H, CH_2), 6.96-7.04 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.11-7.17 (m, 2H, 4-Pyr), 7.32-7.39 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.67 (d, 2H, 8.28 Hz, 4-MeS(O) $_2$ -Ph), 7.88 (d, 2H, 8.32 Hz, 4-MeS(O) $_2$ -Ph), 8.51 (s, 1H, Pyrimidin CH), 8.59-8.70 (m, 2H, 4-Pyr)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 34.7, 44.4, 115.4, 115.8, 123.8, 126.2, 127.5, 129.9, 131.7, 131.9, 132.1, 132.2, 139.3, 144.0, 144.4, 150.2, 158.3, 161.3, 162.9, 166.3, 170.80

2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-3-pyridin-4-yl-propionsäureethylester (27).

Zu einer auf -80 °C abgekühlten Lösung von Diisopropylamin (14.3 mL, 100 mmol) in THF abs. (500 mL) wurde in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten DHK innerhalb von 40 min *n*-BuLi (2.4 M Lösung in *n*-Hexan, 43 mL, 103 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei -80 °C gerührt. Innerhalb von 45 min wurde die Vorlage tropfenweise mit einer Lösung von 4-Fluorphenylessigsäureethylester (15.85 g, 87 mmol) in THF abs. (30 mL) versetzt und die grün-gelbe Lösung nach beendeter Zugabe 1 h bei -80 °C gerührt. Innerhalb von 8 min wurde eine Lösung von Pyridincarboxaldehyd (10.0 g, 93 mmol) zugetropft: Temperaturanstieg auf -74 °C. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -75 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (40 mL) versetzt. Die wässrige Lösung wurde mit Diethylether (600 mL) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit gesättig-

ter NaCl-Lösung gewaschen (3×200 mL), über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und die Lösung mit einem Glasstab angerieben und im Kühlschrank aufbewahrt. Der beige-weiße, halb feste Niederschlag wurde mit wenig Diethylether ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ (M_r 289.31)

Ausbeute 16.2 g (64%)

Schmelzpunkt 94 °C (90 % *syn*-Ketol)

IR (ATR) 2993, 1738 (C=O), 1606, 1506, 1417, 1300, 1213 (C-F), 1171, 1155, 1102, 1030, 852, 792 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.09-1.25 (m, 3H *syn*-Ketol + 3H *anti*-Ketol, CH_3), 3.74-3.81 (m, 1H *syn*-Ketol + 1H *anti*-Ketol, $\text{C}^2\text{-H}$), 4.02-4.22 (m, 2H *syn*-Ketol + 2H *anti*-Ketol, CH_2), 5.13 (d, 1H, 9.2 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$ *anti*-Ketol), 5.30 (d, 1H, 6.1 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$ *syn*-Ketol), 6.91-7.22 (m, 6H *syn*-Ketol + 6H *anti*-Ketol, 4Pyr und 4F-Ph), 8.35-8.38 (m, 2H, *anti*-Ketol, 4-Pyr), 8.44-8.47 (m, 2H, *syn*-Ketol, 4-Pyr)

2-(4-Fluorphenyl)-3-oxo-3-pyridin-4-yl-propionsäureethylester (28).

Variante A: über Claisen-Kondensation

Zu einer Suspension von NaNH_2 (50%ige Suspension in Xylol, 2 mL) wurde zunächst eine Lösung von 4-Fluorphenylethylsäureethylester (4.5 g, 24.7 mmol) in Xylol (10 mL), dann eine Lösung von Isonicotinsäureethylester (1.8 g, 11.9 mmol) in Xylol (5 mL) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei 125 °C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und dekantiert. Der gummiartige Rückstand wurde mit Diethylether ausgerührt, abfiltriert und in H_2O (40 mL) gelöst. Die wässrig-alkalische Lösung ($\text{pH} > 11$) wurde mit 8%iger Phosphorsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung und mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das ölig-braune Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 60, Ethylacetat).

Variante B: über Swern-Oxidation von 27

Zu einer auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlten Lösung von Oxalylchlorid (0.40 mL) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten DHK eine Lösung von DMSO (0.70 mL) in CH_2Cl_2 (2 mL) tropfenweise zugegeben. Die Vorlage wurde 2 min bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und innerhalb von 5 min tropfenweise mit einer Lösung von 27 (1.14 g, 3.9 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und mit Triethylamin (2.7 mL) versetzt. Die Suspension wurde 5 min bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit H_2O (15 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert ($2 \times 10\text{ mL}$). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit verd. Salzsäure (10 mL), 5%iger Na_2CO_3 -Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das ölig-braune Rohprodukt wurde am Kugelrohr destilliert ($7.4 \times 10^{-2}\text{ mbar}$, $210\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ (M_r 287.31)

Ausbeute (Variante A) 0.48 g (14%)

Ausbeute (Variante B) 0.79 g (71%)

Schmelzpunkt Öl

GC (Methode A) 8.65 min (**28**)

6.00 min (Keton nach Abspaltung der Ethoxycarbonylgruppe im Injektorblock)

MS m/z (%) 287 (7), 241 (23), 185 (8), 136 (47), 106 (100), 78 (27)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.17-1.29 (m, 3H Keto + 3H Enol, CH_3), 4.17-4.31 (m, 2H Keto + 2H Enol, CH_2), 5.50 (s, 1H Keto, Methin-H), 6.97-7.12 (m, 2H Keto 4-F-Ph und 4H Enol 4-F-Ph), 7.25-7.27 (m, 2H Enol, 4-Pyr), 7.33-7.40 (m, 2H Keto, 4-F-Ph), 7.70-7.73 (m, 2H Keto, 4-Pyr), 8.47-8.50 (m, 2H Enol, 4-Pyr), 8.78-8.80 (m, 2H Keto, 4-Pyr), 13.51 (s, 1H, austauschbar, Enol-OH)

5-(4-Fluorphenyl)-6-pyridin-4-yl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-pyrimidin-4-on (29).

Eine Schmelze von **28** (3.1 g, 10.8 mmol) und Thioharnstoff (0.62 g, 8.2 mmol) wurde für 20 min bei 180°C gehalten. Das zähe Öl wurde abgekühlt und in Aceton aufgenommen. Beim Ausrühren bildete sich ein kristalliner Niederschlag (**29**), der abfiltriert und getrocknet wurde.

C₁₅H₁₀FN₃OS (M_r 299.33)

Ausbeute	0.22 g (10%)
IR (KBr)	3408 (NH stretching), 1679 (HN-C=O), 1514 (HN-C=S), 1236 cm ⁻¹ (C-F)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 6.98-7.13 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.24-7.29 (m, 2H, 4-Pyr), 8.49-8.52 (m, 2H, 4-Pyr), 12.68 (bs, 1H, austauschbar, NH/OH), 12.78 (bs, 1H, austauschbar, NH/OH)
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 114.4, 114.8, 116.1, 123.8, 127.9, 128.0, 132.9, 133.0, 139.4, 148.0, 149.3, 158.9, 160.6, 163.8, 175.0

5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-6-pyridin-4-yl-pyrimidin-4-ol (30).

Eine Suspension von **29** (0.10 g, 0.33 mmol), **7** (0.065 g, 0.34 mmol) und Na₂CO₃ (0.055 g, 0.52 mmol) in Ethanol/THF (9+1, 10 mL) wurde 4.5 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der ölige Rückstand mit Diethylether ausgerührt, wobei sich **30** in fester Form abschied. Das Rohprodukt wurde mit H₂O gewaschen und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet.

C₂₃H₁₈FN₃O₂S₂ (M_r 451.55)

Ausbeute	0.13 g (90%)
Schmelzpunkt	101 °C
IR (KBr)	3399 (breit, OH), 1316 (N=C-S), 1220 (C-F), 1033 cm ⁻¹ (S=O);
HPLC	1.25 min, 99.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)	δ (ppm) 2.78 (s, 3H, CH_3), 4.48 (s, 2H, CH_2), 6.88-6.96 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.08-7.12 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.20-7.23 (m, 2H, 4-Pyr), 7.62 (d, 2H, 8.4 Hz, 4-MeS(O)-Ph), 7.71 (d, 2H, 8.4 Hz, 4-MeS(O)-Ph), 8.32-8.35 (m, 2H, 4-Pyr)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD)	δ (ppm) 35.1, 43.6, 115.4, 115.8, 119.6, 124.9, 126.0, 131.4, 133.9, 134.0, 134.2, 134.4, 144.0, 145.5, 149.5, 150.3, 159.6, 160.8, 165.6, 169.7

1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethan-1,2-dion-1-oxim (31a).

Eine Lösung von NaNO_2 (0.50 g, 7.2 mmol) in H_2O (0.9 mL) wurde unter Wasserkühlung zu einer Vorlage von **2a** (1.15 g, 5.3 mmol) in Eisessig (5 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H_2O (50 mL) verdünnt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und im Vakuum über CaCl_2 getrocknet.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$ (M_r 244.23)

Ausbeute 0.78 g (60%)

IR (ATR) 2641, 1669 (C=O), 1602, 1486, 1303, 1212 (C-F), 1165, 1035, 1005, 890, 823, 812, 684, 672 cm^{-1}

GC (Methode B) 10.58 min

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 7.27-7.35 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.53-7.60 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.72-7.75 (m, 2H, 4-Pyr), 8.75-8.78 (m, 2H, 4-Pyr), 13.00 (bs, 1H, austauschbar, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 114.8 (d, 21.5 Hz, C^2/C^6 4-F-Ph), 123.0 (C^3/C^5 4-Pyr), 125.5 (d, 3.4 Hz, C^4 4-F-Ph), 131.9 (d, 8.5 Hz, C^3/C^5 4-F-Ph), 144.8 (C^4 4-Pyr), 149.6 (C^2/C^6 4-Pyr), 153.6 (Oximinkohlenstoff), 162.2 (d, 246.7 Hz, C^1 4-F-Ph), 191.5 (Carbonylkohlenstoff)

1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethan-1,2-dion-2-oxim (31b).

31b wurde ausgehend von **2d** (1.1 g, 5.0 mmol) nach der in der Synthese von **31a** beschriebenen Methode dargestellt.

C₁₃H₉FN₂O₂ (M_r 244.23)

Ausbeute 1.13 g (94%)

IR (ATR) 2461, 1670 (C=O), 1594, 1506, 1414, 1231 (C-F), 1155, 1080, 971, 914, 843, 830, 658 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.40-7.47 (m, 4H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 7.90-7.97 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.60-8.62 (m, 2H, 4-Pyr), 12.44 (bs, 1H, austauschbar, OH)

1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethan-1,2-dion (32).

Zu einer Suspension von **31a** (2.5 g, 10.2 mmol) in wässriger Formaldehyd-Lösung (35%, 5 mL) wurde konz. Salzsäure (5 mL) zugesetzt. Die klare gelbe Lösung wurde 4 h bei 50 °C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet.

C₁₃H₈FNO₂ (M_r 229.21)

Ausbeute 2.30 g (98%)

IR (KBr) 1681 (C=O), 1665 (C=O), 1598, 1409, 1233, 1220 (C-F), 1204, 1160, 888, 836, 607 cm⁻¹

GC (Methode B) 8.33 min

MS m/z (%) 229 (1, M⁺), 201 (29, M⁺- CO), 123 (100, 4-Fluorbenzoyl⁺), 95 (33, 4-Fluorphenyl⁺), 75 (11, Phenyl⁺)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.44-7.53 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.83-7.87 (m, 2H, 4-Pyr), 8.08-8.16 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.90-8.93 (m, 2H, 4-Pyr)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 116.6 (d, 22.4 Hz, C²/C⁶ 4-F-Ph), 122.3 (C³/C⁵ 4-Pyr), 128.7 (d, 2.7 Hz, C⁴ 4-F-Ph), 133.3 (d, 10.2 Hz, C³/C⁵ 4-F-Ph), 138.2 (C⁴ 4-Pyr), 151.1 (C²/C⁶ 4-Pyr), 166.2 (d, 246.6, C¹ 4-F-Ph), 190.9 (Carbonylkohlenstoff), 192.8 (Carbonylkohlenstoff)

5,6-Bis-(4-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ol (33).

Eine Lösung von NaOH (0.16 g, 4.2 mmol) und Glycinamidhydrochlorid (0.22 g, 2.0 mmol) in Methanol (5 mL) wurde 10 min bei 65 °C gerührt. In die Vorlage wurde Anisil (0.28 g, 1.0 mmol) eingetragen und das Reaktionsgemisch 26 h unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit H₂O auf ein Volumen von 20 mL ergänzt. Der voluminöse Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat mit 8%iger Phosphorsäure auf pH 2 eingestellt. Der Niederschlag (**33**) wurde abfiltriert und das wässrige Filtrat mit CHCl₃ extrahiert (3 × 25 mL). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der feste

Rückstand (**33**) wurde mit dem als Niederschlag ausgefallenen Rohprodukt vereinigt und mit Diethylether ausgerührt.

$C_{18}H_{16}N_2O_3$ (M_r 308.34)

Ausbeute 0.11 g (36%)

IR (ATR) 2841 (NH), 1647 (C=O), 1607, 1514, 1291, 1249, 1176, 1029, 1018, 834, 823, 802 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 3.78 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3), 6.77 (d, 2H, 8.5 Hz, AA' 4-MeO-Ph), 6.87 (d, 2H, 8.5 Hz, AA' 4-MeO-Ph), 7.20 (d, 2H, 8.6 Hz, BB' 4-MeO-Ph), 7.28 (d, 2H, 8.6 Hz, BB' 4-MeO-Ph), 7.28 (d, 2H, 8.3 Hz, BB' 4-MeO-Ph), 8.17 (s, 1H, Pyrazin CH), OH nicht sichtbar

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 55.0, 55.1, 113.3, 114.0, 124.7, 129.3, 129.5, 130.3, 130.8, 133.5, 136.0, 144.7, 157.2, 158.8, 160.4

6.4 Synthese der in Kapitel 3.3 beschriebenen Verbindungen

5-Chlorsulfonyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (34a).

34a wurde ausgehend von Salicylsäuremethylester (10.0 g, 65.7 mmol) nach der in der Synthese von **34c** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_8H_7ClO_5S$ (M_r 250.66)

Ausbeute 10.7 g (66%)

IR (KBr) 3099, 3075, 3021, 2967, 1686, 1576, 1473, 1446, 1378, 1355, 1303, 1263, 1223, 1177, 1109, 1075, 879, 837, 796, 656, 579, 534

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 4.05 (s, 3H, CH_3), 7.18 (d, 1H, 8.9 Hz, C^3 -H), 8.09 (dd, 1H, 2.5/9.0 Hz, C^4 -H), 8.57 (d, 1H, 2.5 Hz, C^6 -H), 11.55 (s, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

5-Chlor-3-chlorsulfonyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (34b).

34b wurde ausgehend von 5-Chlorsalicylsäuremethylester (16.0 g, 85.7 mmol) nach der in der Synthese von **34c** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_8H_6Cl_2O_5S$ (M_r 285.10)

Ausbeute 13.0 g (53%)

IR (KBr) 3081, 2967, 2859, 1684, 1595, 1441, 1374, 1323, 1254, 1193, 1162, 965, 799, 724, 619, 586

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 4.06 (s, 3H, CH_3), 8.11 (d, 1H, 2.7 Hz, C^6 -H), 8.19 (d, 1H, 2.7 Hz, C^4 -H), 12.09 (s, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

3-Chlorsulfonyl-4-methoxy-benzoesäureethylester (34c).

Eine Lösung von 4-Methoxy-benzoesäureethylester (15.7 g, 87.2 mmol) in CCl_4 (60 mL) wurde auf $-15^\circ C$ abgekühlt und innerhalb von 15 min tropfenweise mit Chlorsulfonsäure

(17.5 mL, 263 mmol) versetzt, wobei die Temperatur auf -10°C anstieg. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 2h bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend auf 50°C erwärmt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung und kräftigem Rühren auf eine Suspension von Eis (50 g) in CCl_4 (100 mL) gegeben. Es wurde 3 min kräftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen ($3 \times$), über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Beim Verreiben des öligen, braunen Rückstands mit Diethylether fiel **34c** als kristalliner, weißer Feststoff an.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_5\text{S}$ (M_r 278.71)

Ausbeute 7.6 g (31%)

IR (ATR) 2924, 1682, 1353 (SO_2Cl), 1280, 1180 (SO_2Cl), 1002, 910, 880, 764 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.41 (t, 3H, 7.1 Hz, CH_3), 4.14 (s, 3H, CH_3), 4.42 (q, 2H, 7.1 Hz, CH_2), 7.18 (d, 1H, 8.8 Hz, $\text{C}^5\text{-H}$), 8.37 (dd, 1H, 2.1/8.8 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 8.63 (d, 1H, 2.1 Hz, $\text{C}^2\text{-H}$)

2-Hydroxy-5-mercapto-benzoesäure (35a).

35a wurde ausgehend von **34a** (0.50 g, 2.0 mmol) nach der in der Synthese von **36c** beschriebenen Methode unter Verzicht auf die Alkylierung mit Dimethylsulfat erhalten.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$ (M_r 170.19)

Ausbeute 0.08 g (24%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 5.39 (bs, 1H, austauschbar, Carboxyl-OH), 6.90 (d, 1H, 8.7 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), 7.45 (dd, 1H, 2.5/8.6 Hz, $\text{C}^4\text{-H}$), 7.75 (d, 1H, 2.5 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), Phenol-OH nicht sichtbar

2-Hydroxy-5-methylsulfanyl-benzoesäure (36a).

36a wurde ausgehend von **34a** (10.0 g, 40.0 mmol) nach der in der Synthese von **36c** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_8H_8O_3S$ (M_r 184.22)

Ausbeute 5.2 g (70%)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.48 (s, 3H, CH_3), 6.97 (d, 1H, 8.7 Hz, C^3 -H), 7.51 (dd, 1H, 2.5/8.7 Hz, C^4 -H), 6.97 (d, 1H, 8.7 Hz, C^3 -H), 7.87 (d, 1H, 2.4 Hz, C^6 -H), 10.26 (bs, 1H, Phenol-OH), CO_2H nicht sichtbar

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 17.8, 111.9, 118.7, 128.3, 130.4, 137.7, 160.6, 174.1

5-Chloro-2-hydroxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (36b).

36b wurde ausgehend von **34b** (13.0 g, 45.6 mmol) nach der in der Synthese von **36c** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_8H_7ClO_3S$ (M_r 218.66)

Ausbeute 4.4 g (44%)

IR (ATR) 3081, 1652, 1454, 1441, 1409, 1292, 1223, 1173, 866, 790, 753, 703 cm^{-1}

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm) 2.47 (s, 3H, CH_3), 7.33 (d, 1H, 2.4 Hz, C^6 -H), 7.52 (d, 1H, 2.4 Hz, C^4 -H), Phenol-OH und CO_2H nicht sichtbar

4-Methoxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (36c).

In eine Lösung von **34c** (5.1 g, 18.3 mmol) in Toluol (50 mL) wurde portionsweise Triphenylphosphan (20.5 g, 78.2 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Vom Niederschlag (Triphenylphosphinoxid) wurde abfiltriert und das gelbe Filtrat mit 10%iger Natronlauge extrahiert (4 \times). Zum vereinigten wässrigen Extrakt

wurde Dimethylsulfat (2 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der sich abscheidende Niederschlag wurde durch Erwärmen auf Rückflusstemperatur aufgelöst. Die klare Lösung wurde abgekühlt und mit 20%iger Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Der Niederschlag (**36c**) wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet.

C₉H₁₀O₃S (M_r 198.24)

Ausbeute 2.83 g (74%)

IR (ATR) 2844, 2583, 1681 (C=O), 1586, 1421, 1297, 1260, 1247, 1131, 1069, 1013, 763 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 2.43 (s, 3H, S-CH₃), 3.93 (s, 3H, O-CH₃), 6.98 (d, 1H, 8.4 Hz, C⁵-H), 7.79-7.86 (m, 2H, C²-/C⁶-H)

4-Hydroxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (**36d**).

Eine Suspension von **36c** (0.5 g, 2.5 mmol) in Eisessig/Bromwasserstoffsäure 48% (1+1, 7 mL) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, auf H₂O (20 mL) gegeben und mit 10%iger Na₂CO₃-Lösung auf pH 2 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde mit Diethylether extrahiert (4 × 20 mL). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (2 ×), über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Beim Stehenlassen bei Raumtemperatur kristallisierte der schmutzig-braune, ölige Rückstand (**36d**) aus. Das Kristallisat wurde mit H₂O ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

C₈H₈O₃S (M_r 184.22)

Ausbeute 0.24 g (52%)

IR (ATR) 3540, 3068, 2650, 1660 (C=O), 1572, 1397, 1271, 1227, 1139, 828, 764 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.38 (s, 3H, CH₃), 7.05 (d, 1H, 8.5 Hz, C⁵-H), 8.02 (dd, 1H, 2.2/8.5 Hz, C⁶-H), 8.29 (d, 1H, 2.2 Hz, C²-H), Phenol-OH und CO₂H nicht sichtbar

2-Hydroxymethyl-4-methylsulfanyl-phenol (37a).

37a wurde ausgehend von **36a** (1.5 g, 8.1 mmol) nach der in der Synthese von **37c** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_8H_{10}O_2S$ (M_r 170.23)

Ausbeute 1.2 g (86%)

IR (ATR) 3402, 3153, 2917, 1608, 1478, 1409, 1246, 1187, 1138, 994, 883, 811, 708 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.42 (s, 3H, CH_3), 4.79 (s, 2H, CH_2), 6.81 (d, 1H, 8.4 Hz, C^6 -H), 7.01 (d, 1H, 2.1 Hz, C^3 -H), 7.17 (dd, 1H, 2.3/8.4 Hz, C^3 -H), OH nicht sichtbar

4-Chloro-2-hydroxymethyl-6-methylsulfanyl-phenol (37b).

37b wurde ausgehend von **36b** (2.2 g, 10.1 mmol) nach der in der Synthese von **37c** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_8H_9ClO_2S$ (M_r 204.68)

Ausbeute 1.55 g (74%)

IR (ATR) 3403, 3234, 3070, 1475, 1456, 1422, 1252, 1214, 1188, 1155, 993, 910, 861, 717 cm^{-1}

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm) 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.52 (s, 2H, CH_2), 5.3-5.5 (bs, 1H, austauschbar, Hydroxyl-OH), 7.03 (d, 1H, 2.6 Hz, C^5 -H), 7.11 (d, 2.4 Hz, C^3 -H), 9.02 (bs, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

4-Hydroxymethyl-2-methylsulfanyl-phenol (37c).

Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von **36d** (1.37 g, 7.4 mmol) in abs. THF (15 mL) zu einer Suspension von 95%igem $LiAlH_4$ (0.55 g, 14 mmol) in abs. THF (10 mL) in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten DHK so zugetropft, dass nur mäßige Gasentwicklung erfolgte. Nach beendeter Zugabe wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 30 min bei Raumtemperatur und weitere 21 h bei 55-65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde

unter Eiskühlung mit Eiswasser versetzt. Der Niederschlag von $\text{Al}(\text{OH})_3$ wurde durch Zusatz von 10%iger Schwefelsäure aufgelöst und die wäßrig-saure Lösung (pH 1) mit Diethylether ($3 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert. Der vereinigte etherische Extrakt wurde mit 10%iger Natronlauge extrahiert ($2 \times 25 \text{ mL}$). Die vereinigte natronalkalische Lösung wurde mit 20%iger Salzsäure neutralisiert. Der Niederschlag (**37c**) wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet. Eine weitere Menge an **37c** wurde durch Extraktion der neutralen, wässrigen Lösung mit Diethylether gewonnen. Der etherische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt: kristalliner, weißer Rückstand.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (M_r 170.23)

Ausbeute 0.67 g (57%)

IR (ATR) 3493, 3120, 2942, 1590, 1507, 1423, 1387, 1364, 1271, 1221, 1183, 991, 865, 822 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H, CH_3), 4.60 (s, 2H, CH_2), 6.97 (d, 1H, 8.3 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 7.24 (dd, 1H, 2.0/8.4 Hz, $\text{C}^5\text{-H}$), 7.50 (d, 1H, 2.0 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), OH nicht sichtbar

2-Hydroxy-5-methylsulfanyl-benzaldehyd (**38a**).

Die Titelverbindung fiel als Nebenprodukt in der Synthese von **37a** an.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ (M_r 168.22)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.48 (s, 3H, CH_3), 6.96 (d, 1H, 9.8 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), 7.48-7.54 (m, 2H, $\text{C}^4\text{-}/\text{C}^6\text{-H}$), 9.87 (s, 1H, austauschbar, OH), 10.91 (s, 1H, Aldehyd-H)

(2-Chlorethyl)-benzol (**39a**).

Innerhalb von 1 h wurde 2-Phenylethanol (25.0 g, 0.2 mol) bei Raumtemperatur zu Thionylchlorid (40 g) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur nachgerührt, bis die Gasentwicklung versiegte (2.5 h). Das überschüssige Thionylchlorid wurde zunächst bei Normaldruck, dann im Vakuum abdestilliert. Der Destillations-

rückstand wurde mit festem K_2CO_3 versetzt, 3 min gerührt und in Diethylether aufgenommen. Die etherische Lösung wurde mit H_2O , gesättigter NaCl-Lösung und erneut H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, wonach **39a** als hellgelbes Öl von leicht stechendem, charakteristischem Geruch erhalten wurde.

C_8H_9Cl (M_r 140.61)

Ausbeute	25 g (87%)
Schmelzpunkt	Öl
IR (ATR)	3030, 2958, 1497, 1455, 749, 716, 695 cm^{-1} (C-Cl)
GC (Methode C)	3.37 min
MS	m/z (%) 140 (86, M^+), 104 (20, $M^+ - Cl$), 91 (100, Tropylium ⁺), 65 (20)
1H -NMR ($CDCl_3$)	δ (ppm) 3.06 (t, 2H, 7.4 Hz, CH_2), 3.71 (t, 2H, 7.5 Hz, CH_2), 7.19-7.36 (m, 5H, Phenyl)

(2-Chlorethyl)-benzol (**39b**).

39b wurde ausgehend von 3-Phenylpropanol (27.2 g, 0.2 mol) nach der in der Synthese von **39a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_9H_{11}Cl$ (M_r 154.64)

Ausbeute	27.6 g (89%)
Schmelzpunkt	Öl
IR (ATR)	3028, 2956, 1497, 1454, 743, 722, 698 cm^{-1} (C-Cl)
GC (Methode C)	4.30 min
MS	m/z (%) 154 (98, M^+), 126 (18), 117 (30, $M^+ - Cl$), 105 (28), 91 (100, Tropylium ⁺), 65 (39)
1H -NMR ($CDCl_3$)	δ (ppm) 2.01-2.15 (m, 2H, CH_2), 2.78 (t, 2H, 7.1 Hz, CH_2), 3.52 (t, 2H, 6.5 Hz, CH_2), 7.16-7.34 (m, 5H, Phenyl)

4-(3-Chlorethyl)-benzolsulfonylchlorid (40a).

Unter Eiskühlung wurde innerhalb von 40 min **39a** (14.0 g, 0.1 mol) zu Chlorsulfonsäure (72 g) zugetropft. Die braune Lösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, im Eisbad abgekühlt und portionsweise auf Eis gegeben, wobei sich eine zähe, nicht filtrierbare Masse abschied. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in *tert*-Butylmethylether/Petrolether aufgenommen. Die Lösung wurde mit einem Glasstab angerieben und abgekühlt. Das weiße Kristallisat wurde abfiltriert und getrocknet. Weiteres Reaktionsprodukt wurde aus der Mutterlauge gewonnen. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der Synthese von **41a** eingesetzt.

C₈H₈Cl₂O₂S (M_r 239.12)

Ausbeute 15.4 g (64%)

GC (Methode C) 9.21 min

MS m/z (%) 239 (90, M⁺), 203 (100, M⁺ - Cl), 187 (45), 139 (95, M⁺ - SO₂Cl), 121 (66), 103 (98, Phenylethylcarbenium⁺), 92 (65, Methyltropylium⁺), 77 (81, Phenyl⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 3.20 (t, 2H, 6.8 Hz, CH₂), 3.79 (t, 2H, 6.8 Hz, CH₂), 7.46-7.53 (m, 2H, Phenyl), 7.97-8.04 (m, 2H, Phenyl)

4-(3-Chlorpropyl)-benzolsulfonylchlorid (40b).

40b wurde ausgehend von **39b** (15.5 g, 0.1 mol) nach der in der Synthese von **40a** beschriebenen Methode dargestellt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der Synthese von **41b** eingesetzt.

C₉H₁₀Cl₂O₂S (M_r 253.15)

Ausbeute 23.5 g (90%)

GC (Methode C) 10.00 min

MS	m/z (%) 253 (90, M ⁺), 217 (100, M ⁺ - Cl), 189 (35), 153 (97, M ⁺ - SO ₂ Cl), 125 (94), 119 (65, Phenylpropylcarbenium ⁺), 91 (90), 77 (29, Phenyl ⁺)
----	---

1-(3-Chlorethyl)-4-methylsulfanyl-benzol (41a)

41a wurde ausgehend von **40a** (12.0 g, 0.05 mol) nach der in der Synthese von **41b** beschriebenen Methode dargestellt.

C₉H₁₁ClS (M_r 186.71)

Ausbeute 1.5 g (16%)

GC (Methode C) 7.37 min

MS m/z (%) 186 (90, M⁺), 171 (3, M⁺ - CH₃), 150 (12, M⁺ - Cl), 137 (100, M⁺ - CH₂Cl), 122 (84, M⁺ - C₂H₄Cl), 103 (20), 91 (42, Tropylium⁺), 77 (31)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.47 (s, 3H, CH₃), 3.02 (t, 2H, 7.4 Hz, CH₂), 3.68 (t, 2H, 7.5 Hz, CH₂), 7.11-7.25 (m, 4H, Phenyl)

1-(3-Chlorpropyl)-4-methylsulfanyl-benzol (41b)

Bei Raumtemperatur wurde zu einer Suspension von LiAlH₄ (2.9 g, 7.6 mmol) in Diethylether (50 mL) eine Lösung von **40b** (12.7 g, 5.0 mmol) in Diethylether (75 mL) innerhalb von 2.5 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur und gelegentlicher Zugabe von LiAlH₄ gerührt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (2.5 h). In den Reaktionsansatz wurde unter Eiskühlung Eis eingetragen und die wässrige Phase mit 10%iger Salzsäure angesäuert (pH 1). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10%iger Natronlauge (4 × 50 mL) bis zur weitgehenden Farblosigkeit gewaschen. Der vereinigte natronalkalische Auszug wurde mit Dimethylsulfat (9.0 g, 7.0 mmol) versetzt und 16.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die ölige Abscheidung wurde in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit Diethylether extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde

über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der braune, ölige Rückstand wurde am Kugelrohr destilliert (0.2 mbar, 250 °C).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClS}$ (M_r 200.73)

Ausbeute	4.0 g (40%)
Schmelzpunkt	Öl
IR (ATR)	2921, 1494, 1439, 1405, 1292, 1093, 966, 830, 798 721 cm^{-1}
GC (Methode C)	8.12 min
MS	m/z (%) 200 (52, M^+), 137 (100, $M^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$), 122 (18, $M^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}$), 91 (7, Tropylium ⁺)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 2.01-2.11 (m, 2H, CH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.73 (t, 2H, 7.1 Hz, CH_2), 3.51 (t, 2H, 6.5 Hz, CH_2), 7.09-7.25 (m, 4H, Phenyl)

1-(3-Chlorethyl)-4-methansulfinyl-benzol (42a)

Zu einer Lösung von **41a** (1.5 g, 8.0 mmol) in Eisessig (20 mL) wurde unter Kühlung eine 35%ige Lösung von H_2O_2 (0.9 g, 9.3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach beendeter Zugabe 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, unter Kühlung mit Eiswasser verdünnt und mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 8 eingestellt. Die ölige, weiße Abscheidung wurde mit Diethylether aufgenommen und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 \times). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClOS}$ (M_r 202.71)

Ausbeute	1.3 g (80%)
Schmelzpunkt	Öl
IR (ATR)	3455, 2960, 1496, 1407, 1296, 1087, 1040 (S=O), 1015, 954, 905, 814, 743, 682 cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 2.73 (s, 3H, CH_3), 3.14 (t, 2H, 7.1 Hz, CH_2), 3.76 (t, 2H, 7.1 Hz, CH_2), 7.38-7.42 (m, 2H, Phenyl), 7.60-7.64 (m, 2H, Phenyl)

1-(3-Chlorpropyl)-4-methansulfinyl-benzol (42b)

42b wurde ausgehend von **41b** (2.0 g, 10.0 mmol) nach der in der Synthese von **42a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{10}H_{13}ClOS$ (M_r 216.73)

Ausbeute 1.3 g (60%)

Schmelzpunkt 46 °C

IR (ATR) 2959, 2927, 2912, 1495, 1451, 1424, 1406, 1307, 1288, 1088, 1041 (S=O), 1015, 964, 945, 836, 795, 683 cm^{-1}

4-{5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methansulfinyl-phenyl)-ethylsulfanyl]-1H-imidazol-4-yl}-pyridin (43a).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.25 g, 0.9 mmol) und **42a** (0.22 g, 1.1 mmol) und unter Zusatz von Na_2CO_3 (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 50stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 60, $CH_2Cl_2/EtOH$ 9+1) erhalten.

$C_{23}H_{20}FN_3OS_2$ (M_r 437.56)

Ausbeute 0.06 g (15%)

Schmelzpunkt 177 °C

IR (ATR) 1221 (C-F), 1032 cm^{-1} (S=O)

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm) 2.71 (s, 3H, CH_3), 3.06-3.13 (m, 2H, CH_2), 3.42-3.49 (m, 2H, CH_2), 7.25-7.65 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8.40-8.58 (m, 2H, 4-Pyr), 12.80 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-{5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methansulfinyl-phenyl)-propylsulfanyl]-1H-imidazol-4-yl}-pyridin (43b).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.25 g, 0.9 mmol) und **42b** (0.22 g, 1.0 mmol) und unter Zusatz von Na_2CO_3 (1 Spatelspitze) sowie einer

katalytischen Menge NaI nach 40stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₄H₂₂FN₃OS₂ (M_r 451.59)

Ausbeute 0.11 g (27%)

Schmelzpunkt 142 °C

IR (ATR) 1222 (C-F), 1043 cm⁻¹ (S=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1.95-2.09 (m, 2H, CH₂), 2.71 (s, 3H, CH₃), 2.82 (t, 2H, 7.4 Hz, CH₂), 3.15 (t, 2H, 7.0 Hz, CH₂), 7.25-7.62 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8.46-8.49 (m, 2H, 4-Pyr), 12.86 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin (43c).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.28 g, 1.0 mmol) und 1-Chlormethylbenzol (0.13 g, 1.0 mmol) nach 6stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit MeOH erhalten.

C₂₁H₁₆FN₃S (M_r 361.44)

Ausbeute 0.17 g (47%)

Schmelzpunkt 223 °C

IR (ATR) 1233 cm⁻¹ (C-F)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 4.41 (s, 2H, CH₂), 7.23-7.51 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8.44-8.47 (m, 2H, 4-Pyr), 12.82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-phenethylsulfanyl-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin (43d).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.5 g, 1.9 mmol) und **39a** (0.28 g, 2.0 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 70stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten.

$C_{22}H_{18}FN_3S$ (M_r 375.47)

Ausbeute 0.30 g (42%)

Schmelzpunkt 257 °C

IR (ATR) 1223 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.99 (t, 2H, 7.4 Hz, CH_2), 3.40 (t, 2H, 7.5 Hz, CH_2), 7.17-7.53 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8.44-8.46 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-phenyl-propylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (43e).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.5 g, 1.9 mmol) und **39b** (0.31 g, 2.0 mmol) und unter Zusatz von Na_2CO_3 (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 70stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten.

$C_{23}H_{20}FN_3S$ (M_r 389.50)

Ausbeute 0.32 g (43%)

Schmelzpunkt 183 °C

IR (ATR) 1226 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.90-2.04 (m, 2H, CH_2), 2.72 (t, 2H, 7.4 Hz, CH_2), 3.12 (t, 2H, 7.0 Hz, CH_2), 7.18-7.51 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8.37-8.44 (m, 2H, 4-Pyr), 12.82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-acetonitril (43f).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (1.1 g, 4.0 mmol) und Chloracetonitril (0.30, 4.0 mmol) nach 18stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 60, Ethylacetat) erhalten.

$C_{16}H_{11}FN_4S$ (M_r 296.33)

Ausbeute 0.32 g (26%)

Schmelzpunkt 219 °C

IR (ATR) 2243 (CN), 1226 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.32 (s, 2H, CH_2), 7.34-7.57 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8.50-8.52 (m, 2H, 4-Pyr), 13.20 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (43g).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.28 g, 1.0 mmol) und 1-Chlormethylnaphthol (0.18 g, 1.0 mmol) nach 6.5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, Ethylacetat) erhalten.

$C_{25}H_{18}FN_3S$ (M_r 411.50)

Ausbeute 0.18 g (44%)

Schmelzpunkt 364 °C

IR (ATR) 1225 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.90 (s, 2H, CH_2), 7.25-7.62 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Naphthyl), 7.80-7.98 (m, 2H, Naphthyl), 8.20-8.23 (m, 1H, Naphthyl), 8.48-8.52 (m, 2H, 4-Pyr), 12.86 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[2-Cyclohexylmethylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (43h).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.25 g, 0.9 mmol) und 1-Chlormethylcyclohexan (0.18 g, 1.0 mmol) und unter Zusatz von Na₂CO₃ (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 47stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten.

$C_{21}H_{22}FN_3S$ (M_r 367.49)

Ausbeute 0.25 g (76%)

Schmelzpunkt 235 °C

IR (ATR) 2922, 2852 (c-Hex), 1222 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.95-1.23 (m, 5H, *cyclo*-Hex), 1.51-1.85 (m, 6H, *cyclo*-Hex), 3.06 (d, 2H, 6.7 Hz, CH_2), 7.22-7.51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8.43-8.45 (m, 2H, 4-Pyr), 12.76 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (43i).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.41 g, 1.5 mmol) und Methyljodid (0.27 g, 1.9 mmol) nach 8stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten.

$C_{15}H_{12}FN_3S$ (M_r 285.35)

Ausbeute 0.11 g (26%)

Schmelzpunkt 263 °C

IR (ATR) 1226 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.61 (s, 3H, CH_3), 7.22-7.51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8.42-8.45 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (43j).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.28 g, 1.0 mmol) und **21b** (0.17 g, 1.0 mmol) nach 5.5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 60, Ethylacetat) erhalten.

$C_{22}H_{18}FN_3S_2$ (M_r 407.54)

Ausbeute 0.24 g (59%)

Schmelzpunkt	223 °C
IR (ATR)	1228 cm ⁻¹ (C-F)
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.51 (s, 3H, CH ₃), 4.44 (s, 2H, CH ₂), 7.13-7.48 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph and 2-MeS-Ph), 8.43-8.46 (m, 2H, 4-Pyr)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (43k).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.28 g, 1.0 mmol) und **22b** (0.18 g, 1.0 mmol) nach 4stündiger Reaktionszeit und Umkristallisation aus Methanol/Ethylacetat (1+1) erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃OS₂ (M_r 423.53)

Ausbeute	0.23 g (54%)
Schmelzpunkt	205 °C
HPLC	2.11 min, 98.7%
IR (KBr)	1213 (C-F), 1033 cm ⁻¹ (S=O)
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.87 (s, 3H, CH ₃), 4.50 (d, 1H, 13.6 Hz, CH ₂), 4.62 (d, 1H, 13.6 Hz, CH ₂), 7.24-7.33 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.47-7.62 (m, 5H, 4-F-Ph, C ⁴ -/C ⁵ -/C ⁶ -H 2-MeS(O)-Ph), 7.95 (d, 1H, 7.2 Hz, C ³ -H 2-MeS(O)-Ph), 7.99-8.03 (m, 2H, 4-Pyr), 8.55-8.58 (m, 2H, 4-Pyr)
¹³ C-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 35.1, 43.5, 117.5, 117.9, 123.5, 125.0, 126.9, 130.7, 132.0, 132.4, 132.5, 132.8, 133.4, 136.7, 138.9, 142.3, 143.8, 145.3, 152.3, 162.7, 167.6

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (43l).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (1.1 g, 4.1 mmol) und **21a** (0.7 g, 4.1 mmol) nach 11stündiger Reaktionszeit und Umkristallisation aus EtOH erhalten.

$C_{22}H_{18}FN_3S_2$ (M_r 407.54)

Ausbeute 1.21 g (73%)

Schmelzpunkt 218 °C

HPLC 4.22 min, 98.3%

IR (KBr) 1225 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.40 (s, 3H, CH_3), 4.46 (s, 2H, CH_2), 7.16-7.43 (m, 6H, 4-F-Ph und 3-MeS-Ph), 7.56-7.63 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.90-7.93 (m, 2H, 4-Pyr), 8.66-8.69 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 14.5, 36.0, 116.0, 116.5, 121.4, 124.7, 125.4, 126.2, 129.0, 130.6, 131.1, 131.3, 136.9, 138.2, 138.7, 141.3, 143.3, 148.9, 160.1, 165.1

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (43m).

Zu einer Suspension von **43l** (0.50 g, 1.2 mmol) in Eisessig (7 mL) wurde eine 35%ige Lösung von H_2O_2 (0.13 mL, 1.3 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20.5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H_2O (5 mL) verdünnt, mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 9 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert (3 \times). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (3 \times) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Entfernen des Lösemittels erhaltene ölige Rohprodukt wurde mit Diethylether/Ethylacetat (1+1) verrieben und der halb feste Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (RP-18, MeOH).

$C_{22}H_{18}FN_3OS_2$ (M_r 423.53)

Ausbeute 0.16 g (31%)

Schmelzpunkt 171 °C

HPLC 2.28 min, 95.8%

IR (KBr) 1228 (C-F), 1019 cm^{-1} (S=O)

1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm) 2.67 (s, 3H, CH_3), 4.37 (s, 2H, CH_2), 7.13-7.21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.37-7.58 (m, 8H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 3-MeS(O)-Ph), 8.40-8.43 (m, 2H, 4-Pyr)

^{13}C -NMR (CD_3OD) δ (ppm) 39.6, 43.7, 116.9, 117.3, 123.0, 123.9, 125.1, 130.9, 131.9, 132.0, 133.2, 141.4, 146.6, 149.8, 150.2, 162.0, 167.0

Darstellung der 2-Benzylsulfanylimidazole mit phenolischer Funktionalität (Allgemeine Methode C).

Durch Zusatz von 10%iger Salzsäure (10-15 Tropfen) wurde Imidazol-2-thion **5a** (1 Äquivalent) in Eisessig (5 mL) aufgelöst. Der jeweilige Benzylalkohol (1 Äquivalent) wurde zur hellgelb gefärbten Vorlage zugegeben und das Reaktionsgemisch bei geeigneter Temperatur solange gerührt (Temperatur/Zeit), bis **5a** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Im Falle der Sulfoxide **44g-i** wurde eine 35%ige H_2O_2 -Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (5 mL) verdünnt und mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 8 eingestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie, Umkristallisation oder Ausrühren gereinigt. Auf diese Weise wurden die Imidazol-2-ylsulfanylmethyl-phenole **44a-i** dargestellt.

2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (**44a**).

Nach der Allgemeinen Methode C (23 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.20 g, 0.7 mmol) und 2-Hydroxymethylphenol (0.10 g, 0.8 mmol) nach Ausrühren mit EtOH erhalten.

$C_{21}H_{16}FN_3OS$ (M_r 377.44)

Ausbeute 0.09 g (35%)

Schmelzpunkt 200 °C (Zersetzung)

IR (ATR) 1266 (OH bending), 1222 (C-F), 1005 (C-O)

1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 4.37 (s, 2H, CH₂), 6.70-6.85 (m, 2H, 2-HO-Ph), 7.05-7.14 (m, 1H, 2-HO-Ph), 7.23-7.53 (m, 7H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 2-HO-Ph), 8.46-8.49 (m, 2H, 4-Pyr), 9.95 (bs, 1H, austauschbar, OH), 12.81 (bs, 1H, austauschbar, NH)

3-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (44b).

Nach der Allgemeinen Methode C (9 h, Rückfluss) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.20 g, 0.7 mmol) und 3-Hydroxymethylphenol (0.10 g, 0.8 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

$C_{21}H_{16}FN_3OS$ (M_r 377.44)

Ausbeute 0.14 g (54%)

Schmelzpunkt 230 °C

IR (ATR) 1287 (OH bending), 1241 (C-F), 1007 cm⁻¹ (C-O)

1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 4.34 (s, 2H, CH₂), 6.65 (dd, 1H, 1.4/8.0 Hz, 3-HO-Ph C⁴-H), 6.79-6.82 (m, 2H, 3-HO-Ph C²-/C⁶-H), 7.07-7.15 (m, 1H, 3-HO-Ph C⁵-H), 7.27-7.53 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 9.45 (s, 1H, austauschbar, OH), 12.83 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (44c).

Nach der Allgemeinen Methode C (14 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.20 g, 0.7 mmol) und 4-Hydroxymethylphenol (0.10 g, 0.8 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

$C_{21}H_{16}FN_3OS$ (M_r 377.44)

Ausbeute 0.08 g (31%)

Schmelzpunkt 250 °C (Zersetzung)

IR (ATR) 1271 (OH bending), 1232 (C-F), 1004 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.32 (s, 2H, CH_2), 6.69 (d, 2H, 7.5 Hz, 4HO-Ph), 7.19 (d, 2H, 7.9 Hz, 4HO-Ph), 7.27-7.51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8.43-8.53 (m, 2H, 4-Pyr), 9.41 (s, 1H, austauschbar, OH), 12.79 (bs, 1H, austauschbar, NH)

2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-4-methylsulfanylphenol (44d).

Nach der Allgemeinen Methode C (1 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.50 g, 2.9 mmol) und **37a** (0.50 g, 2.9 mmol) nach Ausrühren mit MeOH erhalten.

$C_{22}H_{18}FN_3OS_2$ (M_r 423.53)

Ausbeute 0.90 g (72%)

Schmelzpunkt 243°C

HPLC 3.27 min, 91.7%

IR (KBr) 1275 (OH bending), 1230 (C-F), 1005 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMF- d_7) δ (ppm) 2.36 (s, 3H, CH_3), 4.46 (s, 2H, CH_2), 6.90 (d, 1H, 8.4 Hz, 2-HO-Ph C^3 -H), 7.13 (dd, 1H, 2.3/8.3 Hz, 2-HO-Ph C^4 -H), 7.27-7.35 (m, 3H, 4-F-Ph und 2-HO-Ph C^6 -H), 7.51-7.53 (m, 2H, 4-Pyr), 7.58-7.65 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.52-8.55 (m, 2H, 4-Pyr), 10.30-10.70 (bs, 1H, austauschbar, NH), OH nicht sichtbar

^{13}C -NMR (DMF- d_7) δ (ppm) δ 17.5, 32.5, 116.2, 116.6, 117.5, 120.0, 121.6, 126.5, 127.6, 129.8, 131.2, 131.4, 131.6, 143.5, 150.7, 155.0, 160.7, 162.9, 165.6

4-Chlor-2-[5-(4-fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-6-methylsulfanyl-phenol (44e).

Nach der Allgemeinen Methode C (1.5 h, 75 °C) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.80 g, 3.0 mmol) und **37b** (0.60 g, 3.0 mmol) nach Ausrühren mit MeOH erhalten.

$C_{22}H_{17}ClFN_3OS_2$ (M_r 457.98)

Ausbeute	0.80 g (62%)
Schmelzpunkt	220 °C (Zersetzung)
HPLC	5.19 min, 85.0%
IR (KBr)	1259 (OH bending), 1225 (C-F), 1007 cm^{-1} (C-O)
1H -NMR (DMSO- d_6)	δ (ppm) 2.34 (s, 3H, CH ₃), 4.38 (s, 2H, CH ₂), 6.97 (d, 1H, 2.3 Hz, 3-Cl-Ph C ² -H), 7.17 (d, 1H, 2.3 Hz, 3-Cl-Ph C ⁴ -H), 7.23-7.51 (m, 6H, 4Pyr und 4F-Ph), 8.48-8.50 (m, 2H, 4Pyr), 12.74 (bs, 1H, austauschbar, NH), OH nicht sichtbar

4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylsulfanyl-phenol (44f).

Nach der Allgemeinen Methode C (2 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.20 g, 0.7 mmol) und **37c** (0.14 g, 0.8 mmol) nach Ausrühren mit MeOH erhalten.

$C_{22}H_{18}FN_3OS_2$ (M_r 423.53)

Ausbeute	0.14 g (47%)
Schmelzpunkt	230 °C (Zersetzung)
HPLC	2.41 min, 88.5%
IR (KBr)	1227 (C-F), 1019 cm^{-1} (C-O)
1H -NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.21 (s, 3H, CH ₃), 4.17 (s, 2H, CH ₂), 6.69 (d, 1H, 8.0 Hz, 4HO-Ph C ³ -H), 6.90-7.01 (m, 2H, 4HO-Ph C ² -/C ⁶ -H), 7.12-7.21 (m, 2H, 4F-Ph), 7.32-7.53 (m, 4H, 4Pyr und 4F-Ph), 8.39-8.43 (m, 2H, 4-Pyr)

2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-4-methansulfinylphenol (44g).

Nach der Allgemeinen Methode C (1 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.27 g, 1.0 mmol) und **37a** (0.17 g, 1.0 mmol) unter Zusatz von 35%iger H₂O₂-Lösung nach Umkristallisation aus Toluol/THF (1+1) erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃O₂S₂ (M_r 439.53)

Ausbeute 0.10 g (23%)

Schmelzpunkt 216 °C

HPLC 1.79 min, 97.7%

IR (KBr) 1278 (OH bending), 1232 (C-F), 1031 (S=O), 1003 cm⁻¹ (C-O)

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 2.60 (s, 3H, CH₃), 4.33 (s, 2H, CH₂), 6.96 (d, 1H, 8.2 Hz, 2-HO-Ph C³-H), 7.11-7.21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.41-7.47 (m, 6H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 2-HO-Ph C⁴-/C⁶-H), 8.39-8.42 (m, 2H, 4-Pyr)

¹³C-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 34.6, 43.5, 116.8, 117.2, 117.6, 123.0, 126.4, 127.7, 127.8, 128.6, 131.9, 132.0, 134.9, 143.0, 150.3, 160.1, 162.0, 166.9

4-Chlor-2-[5-(4-fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-6-methansulfinylphenol (44h).

Nach der Allgemeinen Methode C (1.5 h, 75 °C) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.27 g, 1.0 mmol) und **37b** (0.21 g, 1.0 mmol) unter Zusatz von 35%iger H₂O₂-Lösung nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, Aceton) erhalten.

C₂₂H₁₇ClFN₃O₂S₂ (M_r 473.98)

Ausbeute 0.04 g (8%)

Schmelzpunkt 175 °C (Zersetzung)

HPLC 2.59 min, 91.9%

IR (KBr)	1265 (OH bending), 1236 (C-F), 1051 (S=O), 1005 cm ⁻¹ (C-O)
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.72 (s, 3H, CH ₃), 4.39 (s, 2H, CH ₂), 7.14-7.23 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.39 (d, 1H, 2.6 Hz, 3-Cl-Ph C ² -H), 7.42-7.49 (m, 6H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 3-Cl-Ph C ⁴ -H), 8.43-8.46 (m, 2H, 4-Pyr)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methansulfinylphenol (44i).

Nach der Allgemeinen Methode C (2.5 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **5a** (0.20 g, 0.7 mmol) und **37c** (0.14 g, 0.8 mmol) unter Zusatz von 35%iger H₂O₂-Lösung nach Ausrühren mit Aceton erhalten.

C₂₂H₁₈FN₃O₂S₂ (M_r 439.53)

Ausbeute	0.17 g (55%)
Schmelzpunkt	185 °C (Zersetzung)
HPLC	1.76 min, 98.7%
IR (KBr)	1296 (OH bending), 1230 (C-F), 1062 (S=O), 1013 cm ⁻¹ (C-O)
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.70 (s, 3H, CH ₃), 4.28 (s, 2H, CH ₂), 6.78 (d, 1H, 8.3 Hz, 4-HO-Ph C ³ -H), 7.12-7.21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.28 (dd, 1H, 2.2/8.3 Hz, 4-HO-Ph C ² -H), 7.39-7.46 (m, 5H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-HO-Ph C ⁶ -H), 8.40 (m, 2H, 4-Pyr)

5-(4-Fluorphenyl)-2-phenethyl-4-pyridin-4-yl-imidazol-1-ol (45a).

Zu einer Suspension von **31a** (1.0 g, 4.1 mmol) in Eisessig (15 mL) wurden Ammoniumacetat (0.76 g, 10 mmol) und 3-Phenylpropionaldehyd (0.83 g, 6.2 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h unter Rückfluss gerührt, abgekühlt und mit H₂O verdünnt. Die dunkelbraun gefärbte Lösung wurde mit 10%iger Na₂CO₃-Lösung neutralisiert. Bei Ex-

traktion der wässrigen Lösung mit CH_2Cl_2 schied sich **45a** an der Phasengrenzfläche als grauer Niederschlag ab, der abfiltriert und getrocknet wurde.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ (M_r 359.41)

Ausbeute 1.05 g (71%)

IR (ATR) 1229 cm^{-1} (C-F)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.55-2.63 (m, 2H, CH_2), 2.82-2.90 (m, 2H, CH_2), 7.08-7.17 (m, 7H, 4-F-Ph und Ph), 7.24-7.30 (m, 4H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8.29-8.32 (m, 2H, 4-Pyr), OH nicht sichtbar

5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-2-styryl-imidazol-1-ol (45b).

45b wurde ausgehend von **31a** (2.2 g, 9.0 mmol), Ammoniumacetat (1.7 g, 22 mmol) und 3-Phenylpropenal (1.8 g, 13.2 mmol) nach der in der Synthese von **45a** beschriebenen Methode dargestellt.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ (M_r 357.39)

Ausbeute 1.3 g (41%)

IR (ATR) 1227 cm^{-1} (C-F)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 7.20 (d, 1H, 16.3 Hz, CH), 7.30-7.72 (m, 12H, 4-Pyr, 4-F-Ph, Ph und CH), 8.43-8.46 (m, 2H, 4-Pyr), 11.95 (bs, 1H, austauschbar, OH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-phenethyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (46a).

Triethylphosphit (1.0 mL, 5.7 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von **45a** (0.95 g, 2.6 mmol) in DMF (20 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt, mit H_2O (60 mL) verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert (3 \times). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (3 \times), über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der dunkel-oranger gefärbte, halb feste Rückstand verfestigte sich beim Verreiben mit Diethylether/Ethanol (19+1). Das cremefarbene Pulver (**46a**) wurde abfiltriert und getrocknet.

$C_{22}H_{18}FN_3$ (M_r 343.41)

Ausbeute 0.22 g (25%)

Schmelzpunkt 225 °C

IR (ATR) 1230 cm^{-1} (C-F)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.96-3.10 (m, 4H, 2 \times CH₂), 7.23-7.53 (m, 13H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Ph), 8.43-8.45 (m, 2H, 4-Pyr), 12.40 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-styryl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (46b).

46b wurde ausgehend von **45b** (1.2 g, 3.4 mmol) nach der in der Synthese von **46a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{22}H_{18}FN_3$ (M_r 343.41)

Ausbeute 0.66 g (52%)

Schmelzpunkt 270 °C

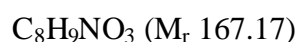
IR (ATR) 1229 (C-F), 963 cm^{-1} (*trans*-konfigurierte DoBi: C-H out of plane)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 7.10 (d, 1H, 16.5 Hz, CH), 7.29-7.63 (m, 12H, 4-Pyr, 4-F-Ph, Ph und CH), 8.45-8.56 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

6.5 Synthese der in Kapitel 3.4 beschriebenen Verbindungen

Isonicotinsäureethylester *N*-Oxid (**47**).

Isonicotinsäureethylester (20 g, 132 mmol) wurde in eine Lösung von H₂O₂ (35%ige Lösung, 22 mL) in Eisessig (150 mL) eingerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 h bei 80 °C gerührt, auf ca. 1/3 seines Volumens eingengt und mit festem K₂CO₃ neutralisiert. Der halb feste Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen und die festen Anteile durch Verdünnen mit H₂O aufgelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Lösung erneut mit CHCl₃ extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde über K₂CO₃ getrocknet und eingengt, wobei **47** als zunächst öliger Rückstand verblieb, der sich beim Trocknen zu einem weißen Pulver verfestigte.



Ausbeute	18.5 g (84%)
IR (ATR)	3081, 3053, 2983, 1718 (C=O), 1611, 1474, 1443, 1280, 1253 (N ⁺ -O ⁻), 1160, 1093, 1016, 871, 862, 768, 684 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 1.38 (t, 3H, CH ₃), 4.38 (q, 2H, CH ₂), 7.83-7.89 (m, 2H, 4-Pyr), 8.17-8.23 (m, 2H, 4-Pyr)

2-Chlor-isonicotinsäureethylester (**48**).

Zu einer Lösung von **47** (10 g, 59.8 mmol) in CHCl₃ (22 mL) wurde POCl₃ (22 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt, das überschüssige POCl₃ durch Zugabe von Eis unter Eiskühlung hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ unterschichtet und unter Eiskühlung mit 20%iger Natronlauge auf pH 11 eingestellt, so dass sich gerade *kein* salzartiger Niederschlag abscheidet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit CHCl₃ extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der braune, ölige Rückstand wurde am Kugelrohr destilliert (0.04 mbar, 150-170 °C).

$C_8H_8ClNO_2$ (M_r 185.61)

Ausbeute	7.2 g (65%)
Schmelzpunkt	Öl
IR (ATR)	2985, 1727 (C=O), 1553, 1365, 1291, 1260, 1145, 1100, 1079, 1016, 760 (C-Cl), 748 cm^{-1}
GC (Methode D)	5.31 min
MS	m/z (%) 185 (94, M^+), 157 (100, $M^+ - C_2H_5$), 140 (97, $M^+ - OC_2H_5$), 112 (90, $M^+ - CO_2C_2H_5$)
1H -NMR ($CDCl_3$)	δ (ppm) 1.41 (t, 3H, CH_3), 4.43 (q, 2H, CH_2), 7.79 (dd, 1H, 1.4/5.1 Hz, C^5 -H), 7.89-7.90 (m, 1H, C^3 -H), 8.55 (dd, 1H, 0.6/5.1 Hz, C^6 -H)

2-Chlor-4-methyl-pyridin (49).

Eine Lösung von 2-Amino-4-methyl-pyridin (25.2 g, 233 mmol) in konz. Salzsäure (190 mL) wurde bei 0 °C mit Chlorwasserstoff gesättigt. Zu dieser Vorlage wurde innerhalb von 6 h eine Lösung von $NaNO_2$ (34.4 g, 499 mmol) in H_2O (70 mL) so zugetropft, dass die Temperatur 5 °C nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe hatte sich in der orangefarbenen Lösung ein kristalliner Niederschlag ($NaCl$) abgeschieden. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt und der kristalline Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 50%iger Natronlauge auf pH 11 eingestellt und die wässrige Lösung mit $CHCl_3$ extrahiert (5 \times 280 mL). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Destillation des gelblichen, öligen Rückstands am Kugelrohr (Wasserstrahlvakuum, 127-128 °C) ergab **49** als farbloses Öl von unangenehmem Geruch. Aus dem Destillationsrückstand, der beim Abkühlen kristallisierte, wurde durch Ausrühren mit Diethylether 4-Methyl-*1H*-pyridin-2-on (5.3 g, 21%) als hellgraues Pulver gewonnen.

C_6H_6ClN (M_r 127.57)

Ausbeute	16.8 g (56%)
Schmelzpunkt	Öl

IR (ATR)	1592, 1550, 1467, 1378, 1225, 1122, 1085, 989, 869, 822, 713 cm ⁻¹ (C-Cl)
GC (Methode C)	2.89 min
MS	m/z (%) 127 (100, M ⁺), 92 (99, M ⁺ - Cl), 65 (60)
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 2.35 (s, 3H, CH ₃), 7.02-7.05 (m, 1H, C ⁵ -H), 7.15-7.17 (m, 1H, C ³ -H), 8.24 (d, 1H, 5.1 Hz, C ⁶ -H)

4-Methyl-1H-pyridin-2-on

Die Titelverbindung fiel als Nebenprodukt in der Synthese von **49** an.

C₆H₇NO (M_r 109.13)

Ausbeute	5.3 g (21%)
IR (ATR)	3359, 3073, 2979, 2834, 1644, 1608 (C(O)NH), 1531, 1435, 1384, 1228, 1168, 984, 919, 859, 788 cm ⁻¹
GC (Methode C)	5.21 min
MS	m/z (%) 109 (100, M ⁺), 80 (92, M ⁺ - CO)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 2.11 (s, 3H, CH ₃), 6.03 (dd, 1H, 1.6/6.7 Hz, C ⁵ -H Pyridon), 6.13 (d, 1H, 0.8 Hz, C ³ -H Pyridon), 7.25 (d, 1H, 6.7 Hz, C ⁶ -H Pyridon), 11.40 (bs, 1H, austauschbar, NH)

4-Fluor-N-methoxy-N-methyl-benzamid (50).

Eine Suspension von 4-Fluorbenzoesäure (20 g, 143 mmol) in Thionylchlorid (130 g, 1.1 mol) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt: Heftige Gasentwicklung, klare Lösung nach ca. 10 min, Farbvertiefung von Gelb nach Orange. Das überschüssige Thionylchlorid wurde destillativ entfernt (zunächst Normaldruck/40 °C, dann Membranpumpenvakuum/40 °C). Aus dem Destillationsrückstand wurde 4-Fluorbenzoesäurechlorid im Membranpumpenvakuum bei 90 °C über eine kurze Kolonne abdestilliert. Das Reaktionsprodukt kristallisierte bei Aufbewahrung im Kühlschrank aus (*n*_D²⁰ 1.5315, F 9 °C, Ausbeute 20 g/89%). Zu einer Suspension von *N,O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (9.0 g, 92 mmol) in CH₂Cl₂ (75 mL) wurde frisch

destilliertes Triethylamin (29 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend auf -10 °C abgekühlt. Innerhalb von 6 min wurde 4-Fluorbenzoesäurechlorid (13.5 g, 85 mmol) unter Kühlung zur Vorlage zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die hellbraune Suspension wurde auf H₂O (100 mL) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und eingengt. Der ölige, braune Rückstand kristallisierte beim Abkühlen und Anreiben. Das Rohprodukt wurde an der Ölpumpe getrocknet (Triethylamin-Reste!) und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

C₉H₁₀FNO₂ (M_r 183.18)

Ausbeute 14.4 g (92%)

Schmelzpunkt 34 °C

IR (ATR) 2978, 2945, 1630 (C=O), 1598, 1463, 1424, 1387, 1222 (C-F), 1157, 972, 846, 810, 751 cm⁻¹

GC (Methode D) 5.08 min

MS m/z (%) 183 (23, M⁺), 123 (100, 4-Fluorbenzoyl⁺), 95 (96, 4-Fluorphenyl⁺), 75 (59, Phenyl⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 3.37 (s, 3H, NCH₃), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 7.04-7.13 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.71-7.78 (m, 2H, 4-F-Ph)

2-(2-Chlorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon (51a).

Zu einer auf -85 °C abgekühlten Lösung von Diisopropylamin (15 mL, 106 mmol) in THF abs. (150 mL) wurde in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten DHK *n*-BuLi (15%ige Lösung in *n*-Hexan, 45 mL, 104 mmol) zugetropft: Temperaturanstieg auf -50 °C. Nach beendeter Zugabe wurde die hellgelbe Lösung 55 min bei -85 °C gerührt. Zu dieser Vorlage wurde bei -85 °C eine Lösung von **49** (8.6 g, 68 mmol) in THF abs. (75 mL) zugetropft: Temperaturanstieg auf -50 °C, sofortige Purpurfärbung. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei -85 °C gerührt und bei dieser Temperatur innerhalb von 3 min mit einer Lösung von **50** (12.4 g, 68 mmol) in THF abs. (75 mL) versetzt: Temperaturanstieg auf

-60 °C. Das purpurfarbene, breiige Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -85 °C gerührt und anschliessend innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt. Der Ansatz wurde auf gesättigte NaCl-Lösung (300 mL) gegeben, die mit Ethylacetat (300 mL) überschichtet war. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (2 × 250 mL), wobei sich an der Phasengrenzfläche nur *wenig* brauner, schaumiger Niederschlag von 1,3-Bis-(2-chlorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-propan-2-ol abschied. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wurde in etwas *tert*-Butylmethylether aufgenommen und über Nacht bei 4 °C gelagert. Das Kristallisat wurde abfiltriert und getrocknet.

C₁₃H₉ClFNO (M_r 249.67)

Ausbeute	11.2 g (66%)
Schmelzpunkt	109 °C
IR (ATR)	3047, 1685 (C=O), 1591, 1390, 1326, 1232 (C-F), 1210, 1159, 995, 851, 820 cm ⁻¹
GC (Methode D)	10.29 min
MS	m/z (%) 249 (3, M ⁺), 123 (100, 4-Fluorbenzoyl ⁺), 95 (44, 4-Fluorphenyl ⁺), 75 (11, Phenyl ⁺)
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 4.26 (s, 2H, CH ₂), 7.11-7.26 (m, 4H, C ³ -/C ⁵ -H 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7.99-8.06 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.35 (dd, 1H, 0.6/5.1 Hz, C ⁶ -H 2-Cl-Pyr)

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-ethanon (51b).

51b wurde ausgehend von 2-Fluor-4-methyl-pyridin (13.9 g, 125 mmol) nach der in der Synthese von **51a** beschriebenen Methode dargestellt.

C₁₃H₉F₂NO (M_r 233.22)

Ausbeute	28.7 g (99%)
Schmelzpunkt	116 °C

IR (ATR)	3070, 1684 (C=O), 1616, 1597, 1510, 1411, 1271, 1235 (C-F), 1205, 1161, 999, 830, 813, 792 cm ⁻¹
GC (Methode D)	8.77 min
MS	m/z (%) 233 (6, M ⁺), 123 (100, 4-Fluorbenzoyl ⁺), 95 (94, 4-Fluorphenyl ⁺), 75 (56, Phenyl-)
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 4.32 (s, 2H, CH ₂), 6.85-6.86 (m, 1H, C ³ -H 2-F-Pyr), 7.08-7.19 (m, 3H, C ⁵ -H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 8.00-8.07 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.18 (d, 1H, 5.1 Hz, C ⁶ -H 2-F-Pyr)

2-(2-Brompyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon (51c).

51c wurde ausgehend von 2-Brom-4-methyl-pyridin (9.6 g, 56 mmol) nach der in der Synthese von **51a** beschriebenen Methode dargestellt.

C ₁₃ H ₉ BrFNO (M _r 294.13)	
Ausbeute	15.5 g (94%)
Schmelzpunkt	112 °C
IR (ATR)	3045, 1685 (C=O), 1587, 1384, 1327, 1228 (C-F), 1209, 1159, 995, 855, 820, 776 cm ⁻¹
GC (Methode D)	11.05 min
MS	m/z (%) 293 (2, M ⁺), 123 (100, 4-Fluorbenzoyl ⁺), 95 (43, 4-Fluorphenyl ⁺), 75 (12, Phenyl ⁺)
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 4.35 (s, 2H, CH ₂), 7.17-7.37 (m, 3H, 2-Br-Pyr und 4-F-Ph), 7.50 (s, 1H, C ³ -H 2-Br-Pyr), 8.07-8.15 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.42 (d, 1H, 5.1 Hz, C ⁶ -H 2-Br-Pyr)

1-(2-Chlorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (52a).

Eine Lösung von **51a** (3.0 g, 12 mmol) in Eisessig (30 mL) wurde unter Rühren und Kühlung im Wasserbad (ca. 10 °C) innerhalb von 2.5 min tropfenweise mit einer Lösung von NaNO₂

(0.85 g, 12.3 mmol) in H₂O (10 mL) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (60 mL) ergänzt und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der hellbeige Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet.

C₁₃H₈ClFN₂O₂ (M_r 278.67)

Ausbeute 3.0 g (91%)

Schmelzpunkt 200 °C

IR (ATR) 2830, 1673 (C=O), 1592, 1239 (C-F), 1157, 1074, 986, 935, 848, 739 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.34-7.52 (m, 4H, C³-/C⁵-H 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7.93-8.00 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.47 (d, 1H, 5.2 Hz, C⁶-H 2-Cl-Pyr), 12.71 (bs, 1H, austauschbar, OH)

1-(2-Fluorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (52b).

52b wurde ausgehend von **51b** (10.0 g, 43 mmol) nach der in der Synthese von **52a** beschriebenen Methode dargestellt.

C₁₃H₈F₂N₂O₂ (M_r 262.22)

Ausbeute 9.7 g (86%)

Schmelzpunkt 174 °C

IR (ATR) 2840, 1669 (C=O), 1594, 1418, 1263 (C-F), 1235 (C-F), 1155, 1075, 996, 946, 869, 839, 663 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.19-7.20 (m, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7.35-7.47 (m, 3H, C⁵-H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7.91-7.98 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.29 (d, 1H, 5.3 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 12.69 (s, 1H, austauschbar, OH)

^{13}C -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 105.4 (d, 40.0 Hz, C³ 2-F-Pyr), 116.7 (d, 22.4 Hz, C²/C⁶ 4-F-Ph), 118.2 (d, 4.1 Hz, C⁵ 2-F-Pyr), 130.8 (d, 2.7 Hz, C⁴ 4-F-Ph), 132.2 (d, 10.1 Hz, C³/C⁵ 4-F-Ph), 144.3 (d, 8.5 Hz, C⁴ 2-F-Pyr), 148.8 (d, 15.6 Hz, C⁶ 2-F-Pyr), 151.9 (d, 4.1 Hz, Oximino-C), 163.5 (d, 235.8 Hz, C² 2-F-Pyr), 166.0 (d, 254.9 Hz, C¹ 4-F-Ph), 192.1 (Carbonyl)-C

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-isopropoxyppyridin-4-yl)-ethan-1,2-dion-2-oxim (52c).

Eine Lösung von **52b** (200 mg, 0.76 mmol) in HCl-gesättigtem Isopropanol (15 mL) wurde 2.5 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde eingengt und der gelblich-weiße Rückstand mit wenig Ethanol ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

C₁₆H₁₅FN₂O₃ (M_r 302.31)

Ausbeute 0.11 g (48%)

Schmelzpunkt 227 °C

IR (ATR) 2984, 2552, 1672 (C=O), 1646, 1615, 1594, 1413, 1385, 1226 (C-F), 1158, 1098, 993, 963, 919, 808, 757 cm⁻¹

^1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 1.24 (d, 6H, 6.2 Hz, 2 × CH₃), 5.15-5.27 (m, 1H, Methin-H), 6.54 (s, 1H, C³-H 2-Iso-O-Pyr), 7.08 (dd, 1H, 1.2/5.3 Hz, C⁵-H 2-Iso-O-Pyr), 7.36-7.49 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.88-7.97 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.19 (d, 1H, 5.4 Hz, C⁶-H 2-Iso-O-Pyr), 12.44 (bs, 1H, austauschbar, OH)

1-(2-Bromopyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (52d).

52d wurde ausgehend von **51c** (5.0 g, 17 mmol) nach der in der Synthese von **52a** beschriebenen Methode dargestellt.

C₁₃H₈BrFN₂O₂ (M_r 323.12)

Ausbeute 4.2 g (76%)

Schmelzpunkt	214 °C
IR (ATR)	2828, 1673 (C=O), 1598, 1586, 1238 (C-F), 1157, 1073, 984, 848, 723 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 7.40-7.48 (m, 3H, C ³ -H 2-Br-Pyr und 4-F-Ph), 7.65 (d, 1H, 0.8 Hz, C ⁵ -H 2-Br-Pyr), 7.93-8.01 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.45 (d, 1H, 5.2 Hz, C ⁶ -H 2-Br-Pyr), 12.72 (bs, 1H, austauschbar, OH)

2-Amino-2-(2-chlorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon-hydrochlorid (53a).

52a (1.5 g, 5.4 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in Methanol (15 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit salzsaurem Methanol (20 mL) ergänzt und in einen DHK überführt. In die Vorlage wurde Pd-C 10% (150 mg) eingetragen. Das Reaktionsgefäß wurde an der Ölpumpe evakuiert und anschliessend über eine Gaseinleitungskapillare mit H₂ beschickt (4 ×). Die Suspension wurde bei Raumtemperatur im abgeschlossenen Dreihalskolben in H₂-Atmosphäre geschüttelt (240 Hub/min), bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (6 h). Die Suspension wurde filtriert und der Katalysator mit reichlich Methanol gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde eingengt und der senffarbene, fest-amorphe Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

C₁₃H₁₀ClFN₂O × HCl (M_r 301.19)

Ausbeute	1.6 g (100%)
Schmelzpunkt	ab 215 °C
IR (ATR)	2801 (NH ₃ ⁺), 2614, 1693 (C=O), 1597, 1509, 1250, 1240 (C-F), 1163, 964, 845, 833 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 6.53 (bs, 1H, Methin-H), 7.35-7.45 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.59 (dd, 1H, 1.5/5.2 Hz, C ⁵ -H 2-Cl-Pyr), 7.85 (d, 1H, 0.9 Hz, C ³ -H 2-Cl-Pyr), 8.17-8.25 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.49 (d, 1H, 4.9 Hz, C ⁶ -H 2-Cl-Pyr), 9.33 (bs, 3H, austauschbar, NH ₃ ⁺)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 56.6 (Methin), 116.8 (d, 22.2 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 123.3 (C ⁵ 2-Cl-Pyr), 124.7 (C ³ 2-Cl-Pyr), 129.9 (d, 2.8 Hz, C ⁴ 4-F-Ph), 132.8 (d, 9.9 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 145.0 (C ⁴ 2-Cl-Pyr), 151.2 (C ⁶ 2-Cl-Pyr), 151.3 (C ² 2-Cl-Pyr), 166.2 (d, 255.2 Hz, C ¹ 4-F-Ph), 191.2 (Carbonyl)
--	--

2-Amino-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon-hydrochlorid (53b).

52b (5.0 g, 19 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in salzsaurem Isopropanol (IsOH/HCl-gesättigter IsOH 1+1, 60 mL) gelöst. Die gelbliche Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in einen DHK (100 mL) überführt. In die Vorlage wurde Pd-C 10% (1.5 g) eingetragen. Das Reaktionsgefäß wurde an der Ölpumpe evakuiert und anschliessend über eine Gaseinleitungskapillare mit H₂ beschickt (4 ×). Bei Raumtemperatur wurde die Suspension im abgeschlossenen Dreihalskolben in H₂-Atmosphäre geschüttelt (240 Hub/min), bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (6.5 h). Es wurde vom Katalysator abfiltriert. Der Filtrationsrückstand wurde mit reichlich Methanol gewaschen (ca. 800 mL). Die vereinigten Filtrate wurden eingeeengt und der fest-amorphe Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

C₁₃H₁₀F₂N₂O × HCl (M_r 284.73)

Ausbeute 5.4 g (100%)

Schmelzpunkt 248 °C

IR (ATR) 2811 (NH₃⁺), 1695 (C=O), 1619, 1597, 1509, 1419, 1280, 1255, 1240 (C-F), 1164, 971, 848, 833 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 6.58 (bs, 1H, Methin-H), 7.33-7.41 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.54 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-F-Pyr), 8.14-8.25 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.30 (d, 1H, 5.5 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 9.40 (bs, 3H, austauschbar, NH₃⁺)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 56.7 (Methin), 110.4 (d, 39.3 Hz, C^3 2-F-Pyr), 116.8 (d, 22.1 Hz, C^2/C^6 4-F-Ph), 122.2 (d, 4.3 Hz, C^5 2-F-Pyr), 129.9 (d, 2.8 Hz, C^4 4-F-Ph), 132.8 (d, 9.9 Hz, C^3/C^5 4-F-Ph), 147.3 (d, 8.3 Hz, C^4 2-F-Pyr), 149.2 (d, 15.2 Hz, C^6 2-F-Pyr), 163.4 (d, 236.6 Hz, C^2 2-F-Pyr), 166.2 (d, 255.1 Hz, C^1 4-F-Ph), 191.3 (Carbonyl-C)

2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-isopropoxy-pyridin-4-yl)-ethanon-hydrochlorid (53c).

53c wurde ausgehend von **52c** (2.0 g, 7.6 mmol) nach der in der Synthese von **53a** beschriebenen Methode dargestellt.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (M_r 323.82)

Ausbeute 2.5 g (100%)

Schmelzpunkt 271 °C

IR (ATR) 2703 (NH_3^+), 1696 (C=O), 1637, 1599, 1512, 1389, 1264, 1237 (C-F), 1161, 1093, 981, 843, 817, 792 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 1.23 (d, 6H, 5.6 Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 5.09-5.22 (m, 1H, Methin-H $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.38-6.41 (bs, 1H, Methin-H CH-NH_3^+), 7.00-7.08 (m, 2H, 2-Iso-O-Pyr), 7.33-7.46 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.14-8.23 (m, 3H, 2-Iso-O-Pyr und 4-F-Ph), 9.21 (bs, 3H, austauschbar, NH_3^+)

2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-methoxy-pyridin-4-yl)-ethanon-hydrochlorid (53d).

53d entstand durch Behandlung von **52b** (7.5 g, 29 mmol) unter den in der Synthese von **53a** beschriebenen Bedingungen.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (M_r 296.77)

Ausbeute 8.5 g (100%)

Schmelzpunkt 252 °C

IR (ATR)	2836, 1693 (C=O), 1650, 1595, 1507, 1414, 1235 (C-F), 1159, 998, 970, 855, 792 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 3.83 (s, 3H, CH ₃), 6.44 (bs, 1H, Methin-H), 7.13-7.16 (m, 2H, C ³ -/C ⁵ -H 2-MeO-Pyr), 7.34-7.46 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.16-8.25 (m, 3H, C ⁶ -H 2-MeO-Pyr und 4-F-Ph), 9.29 (bs, 3H, austauschbar, NH ₃ ⁺)
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 53.4 (CH ₃), 56.6 (Methin), 110.8 (C ³ 2-MeO-Pyr), 116.2 (d, 22.1 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 120.4 (C ⁵ 2-MeO-Pyr), 129.5 (d, 2.9 Hz, C ⁴ 4-F-Ph), 132.3 (d, 9.9 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 143.9 (C ⁴ 2-MeO-Pyr), 147.3 (C ⁶ 2-MeO-Pyr), 163.8 (C ² 2-MeO-Pyr), 165.7 (d, 254.7 Hz, C ¹ 4-F-Ph), 191.2 (Carbonyl)

2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethanon-hydrochlorid (53e).

53e entstand durch Behandlung von **52c** (4.0 g, 12.4 mmol) unter den in der Synthese von **53b** beschriebenen Bedingungen.

C₁₃H₁₁FN₂O × HCl (M_r 266.74)

Ausbeute 3.3 g (100%)

Schmelzpunkt 198 °C

IR (ATR) 2801 (NH₃⁺), 1686 (C=O), 1637, 1595, 1506, 1237 (C-F), 1160, 956, 846, 809 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 6.78 (bs, 1H, Methin-H), 7.32-7.38 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.07-8.13 (m, 2H, 4-Pyr), 8.17-8.27 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.92-8.95 (m, 2H, 4-Pyr), 9.43 (bs, 3H, austauschbar, NH₃⁺)

2-Amino-2-(2-brompyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon-hydrogensulfat (53f).

Eine Lösung von **52d** (1.8 g, 5.6 mmol) in Ethanol abs. (30 mL) wurde auf -10 °C abgekühlt und mit konz. Schwefelsäure (1.3 mL) versetzt. Unter Kühlung wurde Zink-Staub (1.1 g) portionsweise in die Vorlage eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -10 °C

gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur erwärmt. Die grau-grüne Suspension wurde filtriert und der weiße Rückstand (ZnSO_4) mit reichlich Ethanol gewaschen. Das vereinigte, gelbgefärbte Filtrat wurde eingeeengt und der feste, gelbliche Rückstand an der Ölpumpe getrocknet.



Ausbeute 2.0 g (91%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 6.39 (bs, 1H, Methin-H), 7.35-7.44 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.56 (dd, 1H, 1.4/5.1 Hz, $\text{C}^5\text{-H}$ 2-Br-Pyr), 7.91 (s, 1H, $\text{C}^3\text{-H}$ 2-Br-Pyr), 8.12-8.19 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.46 (d, 1H, 5.1 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Br-Pyr), 8.94 (bs, 3H, austauschbar, NH_3^+)

4-(2-Chlorpyridin-4-yl)-5-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (54a).

53a (2.9 g, ca. 9.6 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in DMF abs. (75 mL) gelöst. In die klare, orange-rote Lösung wurde Kaliumrhodanid (1.9 g, 19.6 mmol) eingetragen: Sofortige Trübung und Farbaufhellung. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h unter Rückfluss gerührt. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter H_2O -Kühlung tropfenweise mit H_2O (ca. 140 mL) verdünnt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und im Vakuum über CaCl_2 getrocknet.



Ausbeute 2.14 g (74%)

Schmelzpunkt ab 275 °C (Zersetzung)

IR (ATR) 2893, 1587, 1515 (C(S)NH), 1379, 1219 (C-F), 1157, 1132, 1092, 838, 816, 784 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 7.12-7.52 (m, 6H, $\text{C}^3\text{-}/\text{C}^5\text{-H}$ 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 8.27 (d, 1H, 5.2 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Cl-Pyr), 12.82 (bs, 2H, austauschbar, $2 \times \text{NH}$)

^{13}C -NMR (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 116.5 (d, 21.8 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 119.8 (C ⁵ 2-Cl-Pyr), 120.7 (C ³ 2-Cl-Pyr), 121.0, 124.6 (d, 3.3 Hz, C ⁴ 4-F-Ph), 128.5, 131.5 (d, 8.7 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 139.3, 150.5 (C ⁶ 2-Cl-Pyr), 151.2 (C ² 2-Cl-Pyr), 162.9 (d, 247.3 Hz, C ¹ 4-F-Ph), 162.9 (C ² Imidazol)
---	--

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (54b).

54b wurde ausgehend von **53b** (6.1 g, 20 mmol) nach der in der Synthese von **54a** beschriebenen Methode dargestellt.

C₁₄H₉F₂N₃S (M_r 289.31)

Ausbeute 5.0 g (91%)

Schmelzpunkt 303 °C

IR (ATR) 2816, 1611, 1517, 1497 (C(S)NH), 1415, 1223 (C-F), 1157, 836, 815 cm⁻¹

^1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 7.12-7.16 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-F-Pyr), 7.28-7.27 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.46-7.55 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.13 (d, 1H, 5.1 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 12.85 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

^{13}C -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 106.0 (d, 40.3 Hz, C³ 2-F-Pyr), 116.5 (d, 21.9 Hz, C²/C⁶ 4-F-Ph), 118.9 (d, 3.7 Hz, C⁵ 2-F-Pyr), 121.3, 124.7 (C⁴ 4-F-Ph), 128.5, 131.5 (d, 8.6 Hz, C³/C⁵ 4-F-Ph), 141.5 (d, 9.4 Hz, C⁴ 2-F-Pyr), 148.4 (d, 16.1 Hz, C⁶ 2-F-Pyr), 162.9 (d, 247.2 Hz, C¹ 4-F-Ph), 162.9 (C² Imidazol), 163.9 (d, 234.0 Hz, C² 2-F-Pyr)

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-isopropoxyppyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (54c).

54c wurde ausgehend von **53c** (2.5 g, 7.6 mmol) nach der in der Synthese von **54a** beschriebenen Methode dargestellt.

$C_{17}H_{16}FN_3OS$ (M_r 329.40)

Ausbeute 1.8 g (70%)

Schmelzpunkt 217 °C

IR (ATR) 2978, 1641, 1607, 1518 (C(S)NH), 1415, 1382, 1260, 1226 (C-F), 1104, 953, 837, 817 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 1.24 (d, 6H, 6.2 Hz, 2 \times CH₃), 5.10-5.19 (m, 1H, Methin-H), 6.69-6.76 (m, 2H, 2-Iso-O-Pyr), 7.24-7.32 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.42-7.49 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.02 (d, 1H, 5.5 Hz, C⁶-H 2-Iso-O-Pyr), 12.68 (bs, 2H, austauschbar, 2 \times NH)

4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-methoxypyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (54d).

In eine Lösung von **53d** (3.2 g, 10.8 mmol) in 10%iger Salzsäure (50 mL) wurde Kaliumrhodanid (2 g, 20.6 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Die orangefarbene Lösung wurde abgekühlt und mit 10%iger NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit Ethanol ausgerührt und vom unlöslichen Anteil (**54e**) abfiltriert. Aus dem ethanolischen Filtrat fiel **54d** beim Stehenlassen aus.

$C_{15}H_{12}FN_3OS$ (M_r 301.34)

Ausbeute 1.0 g (31%)

Schmelzpunkt 250 °C

1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.79-6.82 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-MeO-Pyr), 7.26-7.50 (m, 4H, 4-F-Ph), 8.06 (d, 1H, 5.3 Hz, C⁶-H 2-MeO-Pyr), 12.65 (bs, 2H, austauschbar, 2 \times NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-1H-pyridin-2-on (54e).

54e fiel als Nebenprodukt bei der Darstellung von **54d** aus **53d** an.

$C_{14}H_{10}FN_3OS$ (M_r 287.32)

Ausbeute 0.4 g (13%)

1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 5.88 (d, 1H, 6.0 Hz, C⁵-H Pyridon), 6.41 (s, 1H, C³-H Pyridon), 7.26-7.50 (m, 5H, C⁶-H Pyridon und 4-F-Ph), 11.50 (bs, 1H, austauschbar, Pyridon-NH), 12.73 (bs, 2H, austauschbar, 2 \times Imidazol-NH)

2-Chlor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (55a).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **54a** (0.5 g, 1.6 mmol) und Methyljodid (0.35 g, 2.5 mmol) nach 12stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (Al_2O_3 , CH_2Cl_2 /Ethylacetat 1+1) erhalten.

$C_{15}H_{11}ClFN_3S$ (M_r 319.79)

Ausbeute 0.16 g (31%)

Schmelzpunkt 236 °C

IR (ATR) 3126, 3057, 2929, 1591, 1529, 1499, 1389, 1231 (C-F), 1159, 996, 976, 844, 780 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 2.62 (s, 1H, CH_3), 7.27-7.36 (m, 3H, 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7.45-7.55 (m, 3H, 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 8.24 (d, 1H, 5.1 Hz, C⁶-H 2-Cl-Pyr), 12.85 (bs, 1H, austauschbar, NH)

2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (55b).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.95 g, 3.3 mmol) und Methyljodid (1.4 g, 9.9 mmol) nach 40stündiger Reaktionszeit erhalten. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 /Ethylacetat (1+1) ausgekocht. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit Al_2O_3 entfärbt und der nach Einengen des Filtrates erhaltene Rückstand mit wenig EtOH ausgerührt.

$C_{15}H_{11}F_2N_3S$ (M_r 303.34)

Ausbeute 0.30 g (30%)

Schmelzpunkt	224 °C
IR (ATR)	3073, 1609, 1497, 1421, 1234, 1219 (C-F), 1159, 1002, 883, 851, 833, 815 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 2.62 (s, 3H, CH ₃), 7.08 (s, 1H, C ³ -H 2-F-Pyr), 7.26-7.35 (m, 3H, C ⁵ -H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7.46-7.54 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.08 (d, 1H, 5.3 Hz, C ⁶ -H 2-F-Pyr), 12.85 (bs, 1H, austauschbar, NH)
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 15.3 (CH ₃), 105.4 (d, 39.3 Hz, C ³ 2-F-Pyr), 116.3 (d, 21.8 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 118.9 (d, 3.5 Hz, C ⁵ 2-F-Pyr), 119.8, 120.4, 131.2 (d, 8.4 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 143.6 (C ⁴ 2-F-Pyr), 148.1 (d, 16.1 Hz, 2-F-Pyr), 150.3, 151.1, 162.5 (d, 246.1 Hz, C ¹ 4-F-Ph), 164.1 (d, 233.3 Hz, C ² 2-F-Pyr)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-2-isopropoxy-pyridin (55c).

In eine Lösung von **54c** (4.0 g, 13.8 mmol) in THF abs. (60 mL) wurde NaH (55-65%, 1.0 g ca. 23 mmol) eingetragen. Diese Vorlage wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt und tropfenweise und unter H₂O-Kühlung mit einer Lösung von Methyljodid (2.2 g, 17.3 mmol) in THF abs. (5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die klare, braune Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand in H₂O aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit 10%iger Salzsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der halb feste Rückstand wurde mit *tert*-Butylmethylether ausgekocht (2 ×) und filtriert. Das klare, etherische Filtrat wurde eingeeengt und der feste Rückstand mit wenig *tert*-Butylmethylether ausgerührt, abfiltriert und getrocknet. Weiteres Reaktionsprodukt ließ sich durch säulenchromatographische Trennung der Mutterlauge gewinnen (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1).

C₁₈H₁₈FN₃OS (M_r 343.43)

Ausbeute 2.1 g (50%)

Schmelzpunkt 141 °C

IR (ATR)	2928, 1610, 1544, 1509, 1412, 1314, 1222 (C-F), 1104, 1005, 954, 865, 843, 816 cm ⁻¹
MS	m/z (%) 343.1 (83, M ⁺), 328 (62, M ⁺ - CH ₃), 300 (100, M ⁺ - CH(CH ₃) ₂), 284.9 (79, M ⁺ - OCH(CH ₃) ₂), 268 (47), 228.1 (22), 205.2 (23), 199.1 (23), 121.2 (24), 43.1 (51, OCH(CH ₃) ₂ ⁺)
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 1.28 (d, 6H, 6.1 Hz, 2 × CH ₃), 2.63 (s, 3H, SCH ₃), 5.08-5.14 (m, 1H, Methin-H), 6.76 (s, 1H, C ³ -H 2-Iso-O-Pyr), 6.88 (dd, 1H, 1.4/5.4 Hz, C ⁵ -H 2-Iso-O-Pyr), 7.10-7.19 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.40-7.47 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.95 (dd, 1H, 0.7/5.4 Hz, C ⁶ -H 2-Iso-O-Pyr)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-2-methoxy-pyridin (55d).

Eine Lösung von **54d** (1.0 g, 3.3 mmol) und Methyljodid (5.6 g, 39 mmol) in Methanol (50 mL) wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand in Ethanol aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂/EtOH (9+1) aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil wurde abfiltriert und das Filtrat säulenchromatographisch getrennt (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1).

C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ OS (M _r 315.37)	
Ausbeute	0.27 g (26%)
Schmelzpunkt	158 °C
IR (ATR)	1618, 1608, 1497, 1391, 1222 (C-F), 1212, 1036, 835, 825 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.67 (s, 3H, SCH ₃), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 6.87-6.89 (m, 1H, C ³ -H 2-MeO-Pyr), 6.98 (dd, 1H, 1.5/5.5 Hz, C ⁵ -H 2-MeO-Pyr), 7.16-7.24 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.46-7.53 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.03 (dd, 1H, 0.7/5.5 Hz, C ⁶ -H 2-MeO-Pyr)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 2.62 (s, 3H Isomer "A", SCH₃), 2.62 (s, 3H Isomer "B", SCH₃), 3.80 (s, 3H "B", OCH₃), 3.83 (s, 3H "A", OCH₃), 6.79 (s, 3H "A" + "B", C³-H 2-MeO-Pyr), 6.89 (d, 1H "A", 5.6 Hz, C⁵-H 2-MeO-Pyr), 7.00 (dd, 1H "B" 1.2/5.5 Hz, C⁵-H 2-MeO-Pyr), 7.21-7.37 (m, 2H "A" + "B", 4-F-Ph), 7.45-7.53 (m, 2H "A" + "B", 4-F-Ph), 8.02 (d, 1H "B", 5.3 Hz, C⁶-H 2-MeO-Pyr), 8.09 (d, 1H "A", 5.2 Hz, C⁶-H 2-MeO-Pyr), 12.73 (bs, 1H "A" + "B", austauschbar, NH)

4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfonyl-3H-imidazol-4-yl]-1H-pyridin-2-on (55e).

55e fiel als einziges Reaktionsprodukt bei der Behandlung von **53d** (8.8 g, 31 mmol) nach der in der Synthese von **54a** beschriebenen Methode an.

C₁₅H₁₂FN₃OS (M_r 301.34)

Ausbeute 4.2 g (45%)

Schmelzpunkt 314 °C (Zersetzung)

IR (ATR) 1634 (Pyridon I), 1610, 1557 (Pyridon II), 1493, 1220 (C-F), 968, 837, 800 cm⁻¹

MS m/z (%) 301 (93, M⁺), 300 (100, M⁺ - 1), 285.1 (13, M⁺ - CH₃), 268.0 (40, M⁺ - S), 228.1 (20), 121.1 (16), 95.1 (10, 4-Fluorphenyl-)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 2.61 (s, 3H, SCH₃), 6.16 (bs, 1H, C³-H Pyridon), 6.34 (s, 1H, C⁵-H Pyridon), 7.25-7.33 (m, 3H, C⁶-H Pyridon und 4-F-Ph), 7.46-7.53 (m, 2H, 4-F-Ph), 11.38 (bs, 1H, austauschbar, Pyridon-NH), 12.71 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)

^{13}C -NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 14.8 (CH ₃), 103.7 (C ⁵ Pyridon), 114.6 (C ³ Pyridon), 115.8 (d, 21.9 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 121.7, 124.5 (d, 3.3 Hz, C ⁴ 4-F-Ph), 127.4, 130.7 (d, 8.3 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 134.9 (C ⁶ Pyridon), 139.7 (C ⁴ Pyridon), 161.8 (d, 245.3 Hz, C ¹ 4-F-Ph), 162.1 (C ² Imidazol), 162.4 (C ² Pyridon)
---	--

Darstellung *N*-substituierter 2-Aminopyridine (Allgemeine Methode D).

Unter Argon wurde das jeweilige 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol (1 Äquivalent) in dem jeweiligen Amin (ca. 10 Äquivalente) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde bei der jeweiligen Temperatur solange gerührt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in 10% Zitronensäure aufgenommen, die zuvor mit 20% NaOH auf pH 5 eingestellt worden war. Die wässrige Emulsion wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10% Zitronensäure/pH 5 (1 ×), 10% Na₂CO₃-Lösung (2 ×) und gesättigter NaCl-Lösung (1 ×) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch getrennt. Auf diese Weise wurden die Aminopyridine **55f-p**, **57c-e** und **58c-d** dargestellt.

Benzyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (**55f**).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und Benzylamin (0.8 g, 7.5 mmol) nach 5stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (Al₂O₃, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten.

C₂₂H₁₉FN₄S (M_r 390.49)

Ausbeute 0.11 g (41%)

Schmelzpunkt 152 °C (Zersetzung)

IR (ATR) 3234 (NH), 3006, 2916, 1601, 1583, 1501, 1451, 1432, 1353, 1225 (C-F), 1074, 844, 813, 729, 695 cm⁻¹

MS	m/z (%) 390.1 (100, M ⁺), 373.0 (5), 313.0 (10, M ⁺ - Phenyl), 285.1 (55, M ⁺ - Benzylamino), 251.9 (7.5), 212.1 (9.7), 106.0 (87, Benzylamino ⁺), 91.0 (63, Tropylium ⁺)
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.59 (s, 3H, CH ₃), 4.37 (s, 2H, CH ₂), 6.56-6.59 (m, 2H, C ³ -/C ⁵ -H 2-Amino-Pyr), 7.04-7.44 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7.83 (d, 1H, 5.6 Hz, C ⁶ -H 2-Amino-Pyr)

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(4-methoxybenzyl)-amin (55g).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.44 g, 1.5 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (2.0 g, 14.6 mmol) nach 7stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₃H₂₁FN₄OS (M_r 420.51)

Ausbeute 0.30 g (48%)

Schmelzpunkt 207 °C

IR (ATR) 1598, 1558, 1510, 1244, 1217 (C-F), 846, 812 cm⁻¹

MS m/z (%) 420.1 (28, M⁺), 405.1 (5, M⁺ - CH₃), 285.1 (8, M⁺ - 4-Methoxybenzylamino), 210.1 (7), 136.1 (63, 4-Methoxybenzylamino⁺), 121.1 (100, Methoxytropylium⁺), 71.1 (8)

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 2.61 (s, 3H, SCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.30 (s, 2H, CH₂), 6.56-6.59 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 6.81-7.30 (m, 6H, 4-MeO-Ph und 4-F-Ph), 7.39-7.46 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.84 (d, 1H, 6.0 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(4-methylbenzyl)-amin (55h).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und 4-Methylbenzylamin (0.85 g, 7.0 mmol) nach 6stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₃H₂₁FN₄S (M_r 404.51)

Ausbeute 0.05 g (18%)

Schmelzpunkt 185 °C

IR (ATR) 1600, 1559, 1502, 1427, 1218 (C-F), 844, 809 cm⁻¹

MS m/z (%) 404.2 (54, M⁺), 389.1 (4, M⁺ - CH₃), 285.1 (24, M⁺ - 4-Methylbenzylamino), 221.1 (22), 120.2 (100, 4-Methylbenzylamino⁺), 105.1 (56, Methyltropylium⁺), 77.1 (12)

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, SCH₃), 4.32 (s, 2H, CH₂), 6.57-6.60 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7.05-7.50 (m, 8H, 4-Me-Ph und 4-F-Ph), 7.83 (d, 1H, 5.3 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

(4-Chlorbenzyl)-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (55i).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und 4-Chlorbenzylamin (1.0 g, 7.0 mmol) nach 5.5stündiger Umsetzung unter Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₂H₁₈ClFN₄S (M_r 424.93)

Ausbeute 0.12 g (40%)

Schmelzpunkt 195 °C

IR (ATR) 3409, 1597, 1549, 1502, 1489, 1422, 1218 (C-F), 843, 814, 793 cm⁻¹

MS	m/z (%) 424.1 (77, M ⁺), 409.1 (4, M ⁺ - CH ₃), 313 (10), 284.8 (100, M ⁺ - 4-Chlorbenzylamino), 251.9 (7), 212.1 (17), 195.0 (12), 178.1 (12), 140.0 (45, 4-Chlorbenzylamino ⁺), 125.0 (44, Chlortropylium ⁺), 89.0 (10)
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.60 (s, 3H, SCH ₃), 4.38 (s, 2H, CH ₂), 6.57-6.60 (m, 2H, C ³ -/C ⁵ -H 2-Amino-Pyr), 7.05-7.14 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.22-7.30 (m, 4H, 4-Cl-Ph), 7.38-7.45 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.83 (d, 1H, 5.7 Hz, C ⁶ -H 2-Amino-Pyr)
¹³ C-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 16.9 (CH ₃), 45.6 (CH ₂), 106.9 (C ³ 2-Amino-Pyr), 112.2 (C ⁵ 2-Amino-Pyr), 116.7 (d, 22.0 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 129.5 (C ³ /C ⁵ 4-Cl-Ph), 129.6 (C ⁴ 4-F-Ph), 129.7 (C ² /C ⁶ 4-Cl-Ph), 130.3 (C ⁶ 2-Amino-Pyr), 131.7 (d, 8.3 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 133.6, 138.9, 140.0, 144.6, 148.4, 160.4 (C ² 2-Amino-Pyr), 163.7 (C ² Imidazol), 164.1 (d, 246.9 Hz, C ¹ 4-F-Ph)

(3,4-Dichlorbenzyl)-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (55j).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und 3,4-Dichlorbenzylamin (1.2 g, 6.8 mmol) nach 7.5stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ S (M _r 459.38)	
Ausbeute	0.12 g (38%)
Schmelzpunkt	212 °C
IR (ATR)	3409, 1600, 1552, 1509, 1490, 1424, 1225 (C-F), 842, 827, 813 cm ⁻¹
MS	m/z (%) 460.0 (29, M+1 ⁺), 458.0 (44, M-1 ⁺), 343.0 (24), 328.1 (19), 300.0 (35), 285.1 (100, M ⁺ - 2,4-Dichlorbenzylamino), 268.1 (16), 212.1 (21), 174.0 (22, 3,4-Dichlorbenzylamino ⁺), 158.9 (59, Dichlortropylium ⁺), 121.1 (17)

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 2.60 (s, 3H, SCH₃), 4.39 (s, 2H, CH₂), 6.56-6.62 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7.06-7.50 (m, 7H, 3,4-Di-Cl-Ph und 4-F-Ph), 7.84 (d, 1H, 5.5 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-phenylamin (55k).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und Anilin (0.65 g, 7.0 mmol) nach 6stündiger Umsetzung unter Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C₂₁H₁₇FN₄S (M_r 376.46)

Ausbeute 0.03 g (12%)

Schmelzpunkt 228 °C

IR (ATR) 3031, 1610, 1590, 1561, 1504, 1433, 1265, 1225 (C-F), 839, 827, 749, 695 cm⁻¹

MS m/z (%) 377.2 (20, M+1⁺), 375.1 (100, M¹⁺), 360.1 (11), 326.9 (7), 302.1 (14), 194.0 (8), 187.8 (24), 171.2 (44), 151.0 (25), 137.1 (10), 95.1 (4, 4-Fluorphenyl⁺), 77.1 (9, Phenyl⁺)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.62 (s, 3H, CH₃), 5.95-6.13 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 6.68-7.60 (m, 9H, Ph und 4F-Ph), 7.97-8.01 (m, 1H, C⁶-H 2-Amino-Pyr), 8.99 (bs, 1H, austauschbar, Anilino-NH), 12.68 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-phenethylamin (55l).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und 2-Phenylethylamin (0.85 g, 7.0 mmol) nach 5.5stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

$C_{23}H_{21}FN_4S$ (M_r 404.51)

Ausbeute 0.12 g (38%)

Schmelzpunkt 99 °C

IR (ATR) 3409, 1604, 1546, 1504, 1220 (C-F), 838, 813, 698 cm^{-1}

1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm) 2.61 (s, 3H, SCH_3), 2.81 (t, 2H, 7.7 Hz, NCH_2), 3.41 (t, 2H, 7.7 Hz, CH_2Ph), 6.55-6.57 (m, 2H, C^3 -/ C^5 -H 2-Amino-Pyr), 7.08-7.26 (m, 7H, Ph und 4-F-Ph), 7.42-7.49 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.82 (d, 1H, 6.1 Hz, C^6 -H 2-Amino-Pyr)

(*RS*)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (55m).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und (*RS*)-1-Phenylethylamin (0.80 g, 6.6 mmol) nach 7stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 60, CH_2Cl_2 /EtOH 9+1) erhalten.

$C_{23}H_{21}FN_4S$ (M_r 404.51)

Ausbeute 0.12 g (38%)

Schmelzpunkt 117-119 °C

IR (ATR) 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm^{-1}

MS m/z (%) 406.2 (16, $M+1^+$), 403.9 (68, M^+), 389.1 (42, M^+ - CH_3), 299.1 (12), 285.1 (20, M^+ - 1-Phenylethylamino), 267.1 (10), 202.2 (15), 178.2 (15), 120.1 (100, 1-Phenylethylamino $^+$), 105.3 (48, Methyltropylium $^+$), 79.1 (13), 77.0 (13)

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm) 1.37 (d, 3H, 5.5 Hz, CH_3), 2.58 (s, 3H, SCH_3), 4.82-5.03 (m, 1H, Methin-H), 6.39-7.74 (m, 12H, Ph, 2-Amino-Pyr und 4-F-Ph), 12.57 (bs, 1H, austauschbar, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD)	δ (ppm) 16.9 (SCH ₃), 24.5 (CH ₃), 52.6 (Methin), 107.1 (C ³ 2-Amino-Pyr), 112.1 (C ⁵ 2-Amino-Pyr), 116.7 (d, 22.2 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 126.9 (C ⁴ Ph), 127.8 (C ² /C ⁶ Ph), 128.1, 129.5 (C ³ /C ⁵ Ph), 131.6 (d, 8.3 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 145.5, 147.4 (C ¹ Ph), 149.3, 160.8 (C ² 2-Amino-Pyr), 165.0 (d, 246.3 Hz, C ¹ 4-F-Ph)
--	---

(R)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (55n).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und (*R*)-1-Phenylethylamin (0.80 g, 6.6 mmol) nach 7stündiger Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 60, CH_2Cl_2 /Ethylacetat 1+1) erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{S}$ (M_r 404.51)

Ausbeute 0.10 g (36%)

Schmelzpunkt 117-119 °C

IR (ATR) 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm^{-1}

MS m/z (%) 406.2 (13, $\text{M}+1^+$), 403.9 (70, M^+), 389.0 (43, M^+ -CH₃), 299.0 (13), 285.1 (16, M^+ - 1-Phenylethylamino), 267.0 (9), 202.2 (12), 178.2 (12), 120.1 (100, 1-Phenylethylamino⁺), 105.2 (48, Methyltropylium⁺), 79.1 (12), 77.0 (13)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm) 1.44 (d, 3H, 6.9 Hz, CH₃), 2.59 (s, 3H, SCH₃), 4.62-4.69 (m, 1H, Methin-H), 6.47-6.57 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7.05-7.42 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7.80 (d, 1H, 5.5 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

(S)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (55o).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und (*S*)-1-Phenylethylamin (0.80 g, 6.6 mmol) nach 13stündiger Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten.

C₂₃H₂₁FN₄S (M_r 404.51)

Ausbeute 0.10 g (36%)

Schmelzpunkt 117-119 °C

IR (ATR) 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm⁻¹

MS m/z (%) 406.2 (13, M+1⁺), 403.9 (58, M⁺), 389.0 (33, M⁺-CH₃), 299.0 (10), 285.1 (15, M⁺ - 1-Phenylethylamino), 267.0 (8), 202.2 (11), 178.2 (12), 120.1 (100, 1-Phenylethylamino⁺), 105.2 (47, Methyltropylium⁺), 79.1 (12), 77.0 (13)

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1.44 (d, 3H, 6.9 Hz, CH₃), 2.59 (s, 3H, SCH₃), 4.62-4.69 (m, 1H, Methin-H), 6.47-6.57 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7.05-7.42 (m, 9H, Ph und 4F-Ph), 7.80 (dd, 1H, 0.5/5.5 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

Benzyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-methylamin (55p).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (0.2 g, 0.7 mmol) und *N*-Methylbenzylamin (0.85 g, 7.0 mmol) nach 7stündiger Umsetzung bei 180 °C und zweimaliger säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten.

C₂₃H₂₁FN₄S (M_r 404.51)

Ausbeute 0.13 g (46%)

Schmelzpunkt	79 °C
IR (ATR)	2924, 1601, 1494, 1407, 1219 (C-F), 837, 810, 730, 696 cm ⁻¹
MS	m/z (%) 404.0 (44, M ⁺), 389.1 (57, M ⁺ - CH ₃), 375.1 (11), 313.0 (42), 285.1 (7, M ⁺ - <i>N</i> -Methylbenzylamino), 210.1 (44), 202.2 (13), 178.3 (9), 120.1 (35, <i>N</i> -Methylbenzylamino ⁺), 106.1 (26, Benzylamino ⁺), 91.1 (100, Tropylium ⁺), 65 (13)
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 2.60 (s, 3H, SCH ₃), 2.97 (s, 3H, NCH ₃), 4.64 (s, 2H, CH ₂), 6.64-6.66 (m, 2H, C ³ -/C ⁵ -H 2-Amino-Pyr), 7.02-7.45 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7.96 (d, 1H, 5.0 Hz, C ⁶ -H 2-Amino-Pyr)

Zur Synthese und Charakterisierung von Verbindung **56b** s. Kapitel 6.7.

4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-2-chlorpyridin (57a).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **54a** (0.3 g, 1.0 mmol) und Benzylchlorid (0.12 g, 1.0 mmol) nach 6stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1) erhalten.

C ₂₁ H ₁₅ ClFN ₃ S (M _r 395.89)	
Ausbeute	0.12 g (30%)
Schmelzpunkt	223 °C
IR (ATR)	2939, 1591, 1530, 1505, 1233 (C-F), 997, 838, 782, 700 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 4.43 (s, 2H, CH ₂), 7.27-7.47 (m, 11H, 2-Cl-Pyr, Ph und 4-F-Ph), 8.26 (d, 1H, 5.2 Hz, C ⁶ -H 2-Cl-Pyr), 12.94 (bs, 1H, austauschbar, NH)

^{13}C -NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 36.6 (CH ₂), 116.0 (d, 21.4 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 119.3 (C ⁵ 2-Cl-Pyr), 119.9 (C ³ 2-Cl-Pyr), 126.1, 127.2 (Ph), 128.4 (Ph), 128.8 (Ph), 130.9 (d, 8.1 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 131.4, 132.7, 137.6 (Ph), 141.2, 147.6 (d, 245.6 Hz, C ¹ 4-F-Ph), 148.6 (C ² Imidazol), 149.9 (C ⁶ 2-Cl-Pyr), 150.6 (C ² 2-Cl-Pyr)
---	--

4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-2-fluorpyridin (**57b**).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (5.1 g, 17.6 mmol) und Benzylbromid (9.2 g, 54 mmol) nach 1.5stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al₂O₃, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten.

C₂₁H₁₅F₂N₃S (M_r 379.43)

Ausbeute 0.88 g (12%)

Schmelzpunkt 174 °C

IR (ATR) 3028, 2948, 1611, 1496, 1413, 1228 (C-F), 1203, 1003, 879, 838, 698 cm⁻¹

^1H -NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 4.43 (s, 2H, CH₂), 7.11 (s, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7.25-7.51 (m, 10H, C⁵-H 2-F-Pyr, Ph und 4-F-Ph), 8.10 (d, 1H, 5.3 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 12.93 (bs, 1H, austauschbar, NH)

Benzyl-{4-[2-benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (**57c**).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **57b** (0.2 g, 0.53 mmol) und Benzylamin (0.60 g, 5.6 mmol) nach 6stündiger Umsetzung bei 180 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten.

C₂₈H₂₃FN₄S (M_r 466.58)

Ausbeute 0.14 g (56%)

Schmelzpunkt 185 °C

IR (ATR)	3407 (NH), 3025, 2855, 2713, 1599, 1550, 1489, 1356, 1220 (C-F), 1155, 840, 814, 693 cm ⁻¹
¹ H-NMR (CD ₃ OD)	δ (ppm) 4.21 (s, 2H, NCH ₂), 4.38 (s, 2H, SCH ₂), 6.52-6.55 (m, 2H, C ³ -/C ⁵ -H 2-Amino-Pyr), 7.03-7.38 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7.83 (d, 1H, 5.7 Hz, C ⁶ -H 2-Amino-Pyr)

(*RS*)-{4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (57d).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **57b** (0.2 g, 0.53 mmol) und (*RS*)-1-Phenylethylamin (0.65 g, 5.4 mmol) nach 15stündiger Umsetzung bei 150 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten.

C₂₉H₂₅FN₄S (M_r 480.61)

Ausbeute 0.07 g (28%)

Schmelzpunkt 145 °C

IR (ATR) 3028, 1606, 1546, 1494, 1450, 1221 (C-F), 1157, 837, 813, 697 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1.44 (d, 3H, 6.8 Hz, CH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 4.61-4.71 (m, 1H, Methin-H), 6.44-6.54 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7.04-7.35 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7.80 (d, 1H, 5.4 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

{4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(4-methoxybenzyl)-amin (57e).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **57a** (0.2 g, 0.5 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (2.0 g, 14.6 mmol) nach 22stündiger Umsetzung unter Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung (Al₂O₃, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten.

$C_{29}H_{25}FN_4OS$ (M_r 496.61)

Ausbeute 0.06 g (24%)

Schmelzpunkt 196-200 °C

IR (ATR) 1605, 1574, 1507, 1245, 1225 (C-F), 843, 814, 698 cm^{-1}

MS m/z (%) 495.7 (67, $M-1^+$), 481.0 (4, $M^+ - CH_3$), 406.2 (9, $M^+ - Benzyl$), 360.7 (15, $M^+ - 4-Methoxybenzylamino$), 270.0 (5), 211.0 (7), 136.0 (21, $4-Methoxybenzylamino^+$), 121.0 (100, $Methoxytropylium^+$), 90.7 (20, $Tropylium^+$), 77.4 (4), 65.0 (4)

^1H-NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.29 (s, 2H Isomere „A“ + „B“, NCH_2), 4.35 (s, 2H „A“ + „B“, SCH_2), 6.43-6.47 (m, 1H „A“ + 2H „B“, C^5-H „A“ und C^3-/C^5-H „B“ 2-Amino-Pyr), 6.65 (s, 1H „A“, C^3-H 2-Amino-Pyr), 6.80-6.84 (m, 2H „A“ + „B“, 4-MeO-Ph), 7.14-7.51 (m, 11H „A“ + „B“, 4-MeO-Ph, Ph und 4-F-Ph), 7.79 (d, 1H „B“, 5.4 Hz, C^6-H 2-Amino-Pyr), 7.91 (d, 1H „A“, 5.4 Hz, C^6-H 2-Amino-Pyr), 12.67 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH), Amino-NH nicht sichtbar

2-Benzylsulfanyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-1H-imidazol (57f).

Eine Suspension von **55a** (0.1 g, 0.25 mmol) in methanolischer $NaOCH_3$ -Lösung (30%, 2 mL) wurde mit Methanol (5 mL) verdünnt und 13 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O verdünnt und die wässrige Lösung mit CH_2Cl_2 extrahiert (3×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 60, CH_2Cl_2 /Ethylacetat 1+1).

$C_{23}H_{19}FN_2OS$ (M_r 390.48)

Ausbeute 0.02 g (20%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (s, 2H, CH_2), 6.91-6.95 (m, 1H, 2-MeO-Pyr), 7.02-7.11 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.27-7.38 (m, 7H, Ph und 4-F-Ph), 8.05 (d, 1H, 5.4 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-MeO-Pyr), NH nicht sichtbar
--------------------------------------	---

2-Chlor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (58a).

In eine Lösung von **54a** (0.31 g, 1.0 mmol) in THF abs. (15 mL) wurde NaH (55-65%, 0.1 g, ca. 2 mmol) eingetragen. Die Vorlage wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt und mit Benzylchlorid **7** (0.19 g, 1.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelb-braune Lösung wurde mit H_2O verdünnt und mit 10%iger Zitronensäure neutralisiert. Das THF wurde entfernt und die wässrige Lösung mit Ethylacetat (2 \times) extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (2 \times), über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der feste Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9.5+0.5).

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{OS}_2$ (M_r 457.98)

Ausbeute 0.10 g (22%)

Schmelzpunkt 179 °C

IR (ATR) 3049, 1592, 1505, 1374, 1224 (C-F), 1086, 1030 (S=O), 1014, 989, 839, 816, 781 cm^{-1} (C-Cl)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 2.71 (s, 3H, CH_3), 4.48 (s, 2H, CH_2), 7.25-8.24 (m, 10H, 2-Cl-Pyr, 4-MeS(O)-Ph und 4-F-Ph), 8.26 (d, 1H, 5.3 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Cl-Pyr), 12.94 (bs, 1H, austauschbar, NH)

2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (58b).

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **54b** (4.2 g, 14.5 mmol) und **7** (4.1 g, 22 mmol) nach 2stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (1. Al_2O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethylacetat}$ 1+1, 2. SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1) erhalten.

$C_{22}H_{17}F_2N_3OS_2$ (M_r 441.53)

Ausbeute 2.5 g (39%)

Schmelzpunkt 150 °C

IR (ATR) 3061, 1610, 1506, 1408, 1227 (C-F), 1030 (S=O), 1016, 995, 978, 882, 839, 815 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm) 2.71 (s, 3H, CH₃), 4.49 (s, 2H, CH₂), 7.10 (s, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7.30-7.37 (m, 3H, C⁵-H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7.47-7.67 (m, 6H, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8.11 (d, 1H, 4.8 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr), 12.95 (bs, 1H, austauschbar, NH)

Benzyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (58c).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **58b** (0.3 g, 0.68 mmol) und Benzylamin (0.75 g, 7.0 mmol) nach 7stündiger Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethanol 19+1) erhalten.

$C_{29}H_{25}FN_4OS_2$ (M_r 528.68)

Ausbeute 0.07 g (20%)

Schmelzpunkt 149 °C

IR (ATR) 3238, 3064, 1600, 1558, 1514, 1495, 1227 (C-F), 1034 (S=O), 1006, 982, 839, 814 cm^{-1}

1H -NMR (CD₃OD) δ (ppm) 2.70 (s, 3H, CH₃), 4.21 (s, 2H, NCH₂), 4.32 (s, 2H, SCH₂), 6.51-6.55 (m, 2H, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7.03-7.42 (m, 13H, Ph, 4-MeS(O)-Ph und 4-F-Ph), 7.82 (d, 1H, 5.5 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

(*RS*)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (58d**).**

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **58b** (0.3 g, 0.68 mmol) und (*RS*)-1-Phenylethylamin (0.85 g, 7.0 mmol) nach 10stündiger Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethanol 9+1) erhalten.

C₃₀H₂₇FN₄OS₂ (M_r 542.70)

Ausbeute 0.08 g (22%)

Schmelzpunkt 193 °C

IR (ATR) 2967, 1606, 1547, 1502, 1221 (C-F), 1085, 1031 (S=O), 1014, 838, 814, 670 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1.45 (d, 3H Diastereomere „A“ + „B“, 6.8 Hz, CH₃), 2.67 (s, 3H Diastereomer „A“, S(O)CH₃), 2.69 (s, 3H Diastereomer „B“, S(O)CH₃), 4.28 (s, 2H Diastereomere „A“ + „B“, CH₂), 4.62-4.73 (m, 1H Diastereomere „A“ + „B“, Methin-H), 6.39-6.61 (m, 2H Diastereomere „A“ + „B“, C³-/C⁵-H 2-Amino-Pyr), 7.09-7.44 (m, 9H Diastereomere „A“ + „B“, Ph und 4-MeS(O)-Ph, 2H Diastereomer „A“ 4-F-Ph und 4H Diastereomer „B“ 4-F-Ph), 7.80 (d, 1H Diastereomer „B“, 5.1 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr), 7.94-8.05 (m, 2H Diastereomer „A“ 4-F-Ph), 8.21 (d, 1H Diastereomer „A“, 5.0 Hz, C⁶-H 2-Amino-Pyr)

4-(4-Fluorphenyl)-5-[2-(1-phenylethylamino)-pyridin-4-yl]-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (59**).**

59 wurde als einziges Reaktionsprodukt isoliert bei der Behandlung von **57a** (0.2 g, 0.5 mmol) mit (*RS*)-1-Phenylethylamin (2.0 g, 16.5 mmol) nach der in der Synthese von **57e** beschriebenen Methode.

C₂₂H₁₉FN₄S (M_r 390.49)

Ausbeute 0.03 g (16%)

Schmelzpunkt	204 °C
IR (ATR)	2967, 1603, 1551, 1512 (C(S)NH), 1448, 1223 (C-F), 1159, 1096, 837, 812, 699 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 1.37 (d, 3H, 6.9 Hz, CH ₃), 4.86 (m, 1H, Methin-H), 6.33-6.37 (m, 2H, C ³ -/C ⁵ -H 2-Amino-Pyr), 7.02-7.43 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7.83 (d, 1H, 5.3 Hz, C ⁶ -H 2-Amino-Pyr), 12.55 (bs, 1H, austauschbar, NH), Amino-NH nicht sichtbar

6.6 Synthese der in Kapitel 3.5 beschriebenen Verbindungen

4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-but-3-en-2-on (**60**).

Eine Suspension von alkoholfreiem Natriumethanolat (aus Na^o (4.4 g, 191 mmol) und Ethanol abs. (100 mL) hergestellt) in frisch absolutiertem Ethylacetat (34 g, 385 mmol) wurde unter Kühlung mit 4-Fluoracetophenon (24.6 g, 178 mmol) versetzt. Das zunächst gelb-, dann grüngefärbte Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei Raumtemperatur und weitere 2.5 h unter Rückfluss gerührt. Der braungefärbte, breiige Ansatz wurde abgekühlt, mit Diethylether verdünnt und filtriert. Der Rückstand (Na-Salz von **60**) wurde in H₂O aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit Diethylether gewaschen (1 ×) und mit Eisessig auf pH 4 eingestellt. Die ölige Abscheidung wurde in Diethylether aufgenommen und die wässrige Phase nochmals mit Diethylether extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei **60** als öliger Rückstand verblieb, der beim Trocknen an der Ölpumpe kristallisierte. Weiteres Reaktionsprodukt ließ sich durch Extraktion des ersten Rohfiltrates mit 20%iger Natronlauge, Waschen der wässrigen Lösung mit Diethylether, Ansäuern und Extraktion mit Diethylether gewinnen. Die vereinigten Rohprodukte wurden mit *n*-Hexan ausgerührt, abfiltriert und getrocknet, wonach **60** in schwach gelblichen Kristallen erhalten wurde.

C₁₀H₉FO₂ (M_r 180.18)

Ausbeute 17.4 g (54%)

Schmelzpunkt 49 °C

IR (ATR) 1600, 1497, 1237 (C-F), 1200, 1157, 1095, 847, 781 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.19 (s, 3H, CH₃), 6.13 (s, 1H, Methin-H), 7.07-7.16 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.85-7.93 (m, 2H, 4-F-Ph), 16.18 (s, 1H, austauschbar, OH)

1-(4-Fluorphenyl)-butan-1,2,3-trion-2-oxim (**61**).

Zu Lösung von **60** (1.1 g, 6.1 mmol) in Eisessig (5 mL) wurde unter Kühlung eine Lösung von NaNO₂ (0.45 g, 6.5 mmol) in H₂O (1 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h

bei Raumtemperatur gerührt, mit H₂O (20 mL) verdünnt und weitere 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Der kristalline, weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Trockenschrank getrocknet (105 °C).

C₁₀H₈FNO₃ (M_r 209.18)

Ausbeute 1.1 g (86%)

IR (ATR) 3191, 1679 (C=O), 1653 (C=O), 1594, 1310, 1247, 1235 (C-F), 1152, 1000, 919, 842 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.46 (s, 3H, CH₃), 7.35-7.44 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.83-7.90 (m, 2H, 4-F-Ph), 13.08 (bs, 1H, austauschbar, OH)

2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-butan-1,3-dion Hydrogensulfat (62a).

Zu einer Lösung von **61** (2.0 g, 9.6 mmol) in Ethanol (45 mL) wurde konz. Schwefelsäure (2 mL) unter Kühlung zugetropft. In die Vorlage wurde bei -10 °C Zinkstaub (1.6 g, 24.6 mmol) in einer Portion eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 50 min bei -10 °C gerührt und innerhalb von 2.5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das klare, gelbgefärbte Filtrat auf 4 mL eingengt. Die viskose, orangefarbene Lösung wurde abgekühlt und mit einem Glasstab angerieben. Das Kristallisat wurde abfiltriert und getrocknet. Aus der Mutterlauge konnte weiteres Reaktionsprodukt gewonnen werden.

C₁₀H₁₀FNO₂ × H₂SO₄ (M_r 293.28)

Ausbeute 1.1 g (39%)

IR (ATR) 3109, 1730 (C=O), 1683 (C=O), 1592, 1468, 1151, 1090, 1013, 853, 817 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.19 (s, 3H, CH₃), 6.32 (s, 1H, Methin-H), 7.46-7.54 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.28-8.35 (m, 2H, 4-F-Ph), NH₃⁺ nicht sichtbar

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 29.0 (CH_3), 61.6 (Methin), 116.9 (d, 22.2 Hz, C^2/C^6 4-F-Ph), 131.3 (d, 2.8 Hz, C^4 4-F-Ph), 133.3 (d, 10.0 Hz, C^3/C^5 4-F-Ph), 166.5 (d, 255.3 Hz, C^1 4-F-Ph), 189.5 (Carbonyl), 197.0 (Carbonyl)
--	--

2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-butan-1,3-dion-hydrochlorid (62b).

In eine Lösung von **61** (4.9 g, 23.4 mmol) in HCl-gesättigtem Methanol (40 mL) wurde Pd-C-10% (0.25 g) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 5.25 h bei Raumtemperatur und 1.5 atm Überdruck gerührt. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und der Filterkuchen mit reichlich Methanol gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde eingeeengt und der feste Rückstand an der Ölpumpe getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_2 \times \text{HCl}$ (M_r 231.70)

Ausbeute 5.4 g (100%)

IR (ATR) 3021, 1726 (C=O), 1683 (C=O), 1594, 1412, 1266, 1233 (C-F), 1160, 1003, 845, 811 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 2.23 (s, 3H, CH_3), 6.37 (s, 1H, Methin-H), 7.43-7.52 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.30-8.37 (m, 2H, 4-F-Ph), 9.10 (bs, 3H, austauschbar, NH_3^+)

(4-Fluorphenyl)-(5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl)-methanon (63a).

Variante A – Zu einer Suspension von **62a** (0.3 g, 1.02 mmol) in H_2O (2 mL) wurde eine Lösung von Kaliumrhodanid (0.2 g, 2.06 mmol) in H_2O (2 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10%iger Salzsäure (2 Tropfen) versetzt und 15 min unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt und der Niederschlag (**63a**) abfiltriert und getrocknet. Das Filtrat wurde weitere 15 min unter Rückfluss gerührt, abgekühlt, mit 10%iger Na_2CO_3 -Lösung auf pH 8 eingestellt und filtriert (**63a**).

Variante B – Ausgehend von einer wässrigen Suspension (6 mL) von **62b** (0.4 g, 1.7 mmol) wurde **63a** nach dem in Variante A beschriebenen Vorgehen (0.34 g KSCN in 2 mL H_2O , 5 Tropfen 10%ige Salzsäure) nach 15minütiger Reaktionszeit erhalten.

$C_{11}H_9FN_2OS$ (M_r 236.27)

Ausbeute (Variante A) 0.07 g (29%)

Ausbeute (Variante B) 0.21 g (51%)

IR (ATR) 2999, 1638 (C=O), 1598, 1486, 1429, 1319, 1270, 1222 (C-F), 1153, 931, 832, 811, 763 cm^{-1}

GC (Methode E) 10.05 min

MS m/z (%) 236 (100, M^+), 140 (14), 123 (48, 4-Fluorbenzoyl $^+$), 95 (34, 4-Fluorphenyl $^+$), 75 (9)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.96 (s, 3H, CH_3), 7.29-7.38 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.71-7.78 (m, 2H, 4-F-Ph), 12.47 (bs, 1H, austauschbar, NH), 12.62 (bs, 1H, austauschbar, NH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 11.8 (CH_3), 116.0 (d, 21.9 Hz, C^2/C^6 4-F-Ph), 124.8 (C^4 4-F-Ph), 131.7 (d, 9.7 Hz, C^3/C^5 4-F-Ph), 134.9, 135.5, 163.1 (C^2 Imidazol), 164.8 (d, 250.3, C^1 4-F-Ph), 182.2 (Carbonyl)

2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-ethanon-hydrochlorid (64).

Eine Suspension von TosOH Hydrat (1.0 g, 5.3 mmol) in Ethylenglykol (6.0 g, 97 mmol) wurde unter Rühren auf 85 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde **62b** (2.0 g, 8.6 mmol) innerhalb von 10 min portionsweise in die klare, gelbe Lösung eingetragen. Nach beendeter Zugabe wurde die braune Lösung 4.5 h bei 85 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und auf 10%iges Ammoniakwasser (20 mL) gegeben, welches mit CH_2Cl_2 (20 mL) unterschichtet war. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Lösung (pH 11) mit CH_2Cl_2 extrahiert (2 \times). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit H_2O gewaschen (1 \times), über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der teilweise kristalline, orangefarbene Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil ($TosO^-NH_4^+$) wurde abfiltriert und das Filtrat mit Diethylether auf 60 mL ergänzt. In die klare Lösung wurde Chlorwasserstoff eingeleitet. Der kristalline Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

$C_{12}H_{14}FNO_3$ (M_r 275.75)

Ausbeute	1.0 g (42%)
IR (ATR)	2968, 2874, 1678 (C=O), 1596, 1509, 1259, 1221 (C-F), 1159, 1029, 951, 851 cm^{-1}
1H -NMR (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 1.25 (s, 3H, CH ₃), 3.86-4.03 (m, 4H, CH ₂ CH ₂), 5.36 (s, 1H, Methin-H), 7.37-7.45 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.14-8.21 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.63 (bs, 1H, austauschbar, NH ₃ ⁺)

5-Dimethylamino-1-(4-fluorphenyl)-pent-4-en-1,2,3-trion-2-(O-methyl-oxim) (65).

Eine Lösung von **61** (3.2 g, 15.3 mmol) in DMF-DMA (13 mL) wurde 3.5 min unter Rückfluss gerührt. Das überschüssige DMF-DMA wurde abdestilliert und der ölige, braune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1, dann EtOH 100%).

$C_{14}H_{15}FN_2O_3$ (M_r 278.29)

Ausbeute	1.3 g (30%)
IR (ATR)	1684, 1635, 1552, 1440, 1266, 1234 (C-F), 1151, 1068, 1040, 918, 871, 755 cm^{-1}
GC (Methode D)	12.34 min
MS	m/z (%) 278 (6, M ⁺), 247 (5, M ⁺ - H ₃ CO), 219 (3), 123 (19, 4-Fluorbenzoyl ⁺), 98 (100, (H ₃ C) ₂ NCH=CHC(O) ⁺)
1H -NMR (DMSO- <i>d</i> 6)	δ (ppm) 2.95 (s, 3H, NCH ₃), 3.15 (s, 3H, NCH ₃), 3.94 (s, 3H, OCH ₃), 5.72 (d, 1H, 12.1 Hz, Methin-H), 7.09-7.18 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.72 (d, 1H, 12.5 Hz, Methin-H), 7.85-7.92 (m, 2H, 4-F-Ph)

1-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion 1-(O-methyl-oxim) (66a).

Eine Suspension von Guanidincarbonat (0.18 g, 2.2 mmol freie Base) in einer frisch hergestellten Lösung von Na^o (0.05 g, 2.2 mmol) in Ethanol abs. (8 mL) wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Vorlage wurde filtriert und das Filtrat innerhalb von 3 min portions-

weise mit **65** (0.5 g, 1.8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1.75 h unter Rückfluss gerührt, abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wurde mit Ethanol gewaschen und das vereinigte Filtrat eingengt. Der feste, hellbraune Rückstand wurde mit H₂O ausgerührt, abfiltriert und getrocknet (Trockenpistole, 0.03 mbar, 60 °C).

C₁₃H₁₂FN₄O₂ (M_r 275.26)

Ausbeute	0.47 g (96%)
IR (ATR)	3500, 3301, 3166, 1678, 1635, 1596, 1569, 1467, 1236 (C-F), 1156, 930, 856
GC (Methode D)	11.18 min
MS	m/z (%) 275 (3, M ⁺), 215 (90), 123 (100, 4-Fluorbenzoyl ⁺), 95 (45, 4-Fluorphenyl ⁺), 75 (11, Phenyl ⁺)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 3.89 (s, 3H, CH ₃), 6.72 (bs, 2H, austauschbar, NH ₂), 7.01 (dd, 1H, 0.7/5.1 Hz, C ⁵ -H Pyrimidin), 7.36-7.44 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.84-7.91 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.32 (dd, 1H, 0.7/5.1 Hz, C ⁶ -H Pyrimidin)
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 63.7 (CH ₃), 105.4 (C ⁵ Pyrimidin), 116.9 (d, 22.4 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 131.7 (d, 2.8 Hz, C ⁴ 4-F-Ph), 132.1 (d, 9.9 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 155.2, 158.9, 159.6 (C ⁶ Pyrimidin), 163.7, 166.1 (d, 254.3 Hz, C ¹ 4-F-Ph), 191.0 (Carbonylkohlenstoff)

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-ethan-1,2-dion-2-(O-methyl-oxim) (66b).

66b wurde ausgehend von **65** (0.78 g, 2.8 mmol) und Benzamidinhydrochlorid (0.57 g, 3.3 mol freie Base) nach der in der Synthese von **66a** beschriebenen Methode nach 7stündiger Reaktionszeit erhalten. **66b** schied sich beim Stehenlassen der Reaktionslösung bei Raumtemperatur in kristalliner Form ab.

C₁₉H₁₄FN₃O₂ (M_r 335.34)

Ausbeute 0.45 g (48%)

IR (ATR)	1676 (C=O), 1597, 1559, 1380, 1245, 1227 (C-F), 1163, 1044, 935, 848, 746, 692 cm ⁻¹
GC (Methode D)	13.63 min
MS	m/z (%) 335 (10, M ⁺), 276 (100), 181 (54, M ⁺ - 2-Phenylpyrimidin), 155 (16, 2-Phenylpyrimidin ⁺), 123 (98, 4-Fluorbenzoyl ⁺), 103 (64), 95 (96, 4-Fluorphenyl ⁺), 75 (31, Phenyl ⁺)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 4.01 (s, 3H, CH ₃), 7.36-7.47 (m, 5H, Ph und 4-F-Ph), 7.90 (d, 1H, 5.2 Hz, C ⁵ -H Pyrimidin), 7.96-8.05 (m, 4H, Ph und 4-F-Ph), 9.02 (d, 1H, 5.2 Hz, C ⁶ -H Pyrimidin)
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 63.2 (CH ₃), 114.2, 116.2 (d, 22.4 Hz, C ² /C ⁶ 4-F-Ph), 126.9, 128.2, 130.7, 130.9 (d, 2.8 Hz, C ⁴ 4-F-Ph), 131.2 (d, 9.9 Hz, C ³ /C ⁵ 4-F-Ph), 135.6, 153.8, 157.5, 158.4, 162.6, 165.2 (d, 254.3 Hz, C ¹ 4-F-Ph), 190.1 (Carbonylkohlenstoff)

1-(4-Fluorphenyl)-butan-1,2,3-trion-2-(O-benzyl-oxim) (67).

Eine Lösung von Benzylbromid (0.85 g, 5.0 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde bei Raumtemperatur zu einer Suspension von **61** (1.0 g, 5.0 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) zugegeben. In die Vorlage wurde Ag₂O (1.3 g) eingetragen und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Vom grau-schwarzen Niederschlag wurde abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit CH₂Cl₂ gewaschen und das vereinigte Filtrat eingengt. Der hellorangene, ölige Rückstand wurde durch Destillation am Kugelrohr (0.05 mbar, 200 °C, Destillationsrückstand: **67**) gereinigt.

C₁₇H₁₄FNO₃ (M_r 299.30)

Ausbeute 1.2 g (80%)

GC (Methode D) 10.90 min

MS m/z (%) 299 (2, M⁺), 257 (1, M⁺ - Acetyl), 230 (1), 185 (1), 149 (4), 123 (94, 4-Fluorbenzoyl⁺), 95 (71, 4-Fluorphenyl⁺), 91 (100, Tropylium⁺), 75 (7, Phenyl⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 2.47 (s, 3H, CH_3), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.05-7.13 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.23-7.26 (m, 2H, Ph), 7.31-7.35 (m, 3H, Ph), 7.67-7.74 (m, 2H, 4-F-Ph)
--------------------------------------	---

5-Dimethylamino-1-(4-fluorphenyl)-pent-4-en-1,2,3-trion-2-(O-benzyl-oxim) (68).

68 wurde ausgehend von **67** (1.2 g, 4.0 mmol) und DMF-DMA (5 mL) mittels der in der Synthese von **65** beschriebenen Methode nach 15minütiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 60, CH_2Cl_2 /Ethylacetat 1+1) erhalten. **68** wurde durch Behandlung des Rückstandes der produktführenden Fraktionen mit Diethylether kristallisiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$ (M_r 354.38)

Ausbeute 0.5 g (36%)

IR (ATR) 1677 (C=O), 1634, 1548, 1423, 1367, 1270, 1234 (C-F), 1153, 1012, 929, 872, 847, 756 cm^{-1}

GC (Methode D) 17.95 min

MS m/z (%) 354 (20, M^+), 263 (6), 247 (19, M^+ - Benzyloxy), 219 (9), 161 (5), 123 (36, 4-Fluorbenzoyl $^+$), 98 (100, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{NCH}=\text{CHC}(\text{O})^+$), 95 (19, 4-Fluorphenyl $^+$), 91 (32, Tropylium $^+$), 77 (11)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.91 (s, 3H, CH_3), 3.10 (s, 3H, CH_3), 5.12 (s, 2H, CH_2), 5.66 (d, 1H, 12.2 Hz, Methin-H), 7.03-7.12 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.18-7.31 (m, 5H, Ph), 7.67 (d, 12.5 Hz, Methin-H), 7.79-7.86 (m, 2H, 4-F-Ph)

1-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-(O-benzyl-oxim) (69).

69 wurde ausgehend von **68** (0.5 g, 1.4 mmol) und Guanidincarbonat (0.14 g, 1.6 mmol freie Base) nach der in der Synthese von **66a** beschriebenen Methode nach 3stündiger Reaktionszeit und Kristallisation aus Ethanol erhalten.

$C_{19}H_{15}FN_4O_2$ (M_r 350.36)

Ausbeute	0.35 g (71%)
IR (ATR)	3431, 3302, 3165, 1691, 1627, 1596, 1563, 1475, 1455, 1239 (C-F), 1152, 1026, 940, 830, 697 cm^{-1}
GC (Methode D)	15.39 min
MS	m/z (%) 350 (20, M^+), 333 (18, $M^+ - NH_3$), 257 (3), 227 (22, $M^+ - 4$ -Fluorbenzoyl), 215 (33), 123 (43, 4-Fluorbenzoyl $^+$), 95 (28, 4-Fluorphenyl $^+$), 91 (100, Tropylium $^+$), 75 (9)

2-Dimethylaminomethylen-3-oxo-buttersäureethylester (70).

70 wurde ausgehend von Acetessigester (13.0 g, 0.1 mol) und DMF-DMA (15 g) mittels der in der Synthese von **65** beschriebenen Methode nach 1.25stündiger Reaktionszeit und Destillation am Kugelrohr (Membranpumpenvakuum, 155 °C) erhalten.

$C_7H_{11}NO_3$ (M_r 157.17)

Ausbeute	12.8 g (69%)
Schmelzpunkt	orangefarbenes Öl
1H -NMR ($CDCl_3$)	δ (ppm) 1.33 (t, 3H, 7.1 Hz, Ethyl- CH_3), 2.33 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.89-3.10 (bs, 6H, 2 \times NCH_3), 4.23 (q, 2H, 7.1 Hz, CH_2), 7.68 (s, 1H, Methin-H)

4-Methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-carbonsäureethylester (71a).

In eine Suspension von *S*-Methylisothioharnstoff (1.67 g, 6.0 mmol) in DMF abs. (60 mL) wurde Natriumacetat (1.03 g, 12.6 mmol) eingetragen. Zur Vorlage wurde **70** (1.85 g, 10.0 mmol) zugetropft und das Reaktionsgemisch 11.5 h bei 90 °C gerührt. Die hellgelbe Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur belassen und mit H_2O (100 mL) verdünnt. Die wässrige Lösung wurde mit Diethylether extrahiert (4 \times). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Abkühlen. Das feste Reaktionsprodukt wurde mit wenig Petrolether ausgerührt, abfiltriert und

getrocknet. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **71a** zeigte eine geringfügige Verunreinigung mit 2-Dimethylamino-4-methyl-pyrimidin-5-carbonsäureethylester (**71b**) auf.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M_r 212.27)

Ausbeute	0.8 g (38%)
IR (ATR)	2984, 2938, 2905, 1720 (C=O), 1568, 1526, 1392, 1273, 1200, 1168, 1083, 1019, 783 cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 1.40 (t, 3H, 7.1 Hz, Ethyl- CH_3), 2.60 (s, 3H, SCH_3), 2.76 (s, 3H, Pyrimidin- CH_3), 4.38 (q, 2H, 7.0 Hz, CH_2), 8.94 (s, 1H, Pyrimidin)

4-Methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-carbonsäure (**72a**).

72a wurde ausgehend von **70** (10.9 g, 59 mmol) und *S*-Methylisothioharnstoff (9.8 g, 6.0 mmol) mittels der in der Synthese von **71a** beschriebenen Methode nach 12stündiger Reaktionszeit und anschließender Verseifung des erhaltenen Esters in 2*N*-NaOH (30 mL, Raumtemperatur, 7.25 h) erhalten. Die alkalische Lösung wurde mit 10%iger Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **72a** zeigte eine geringfügige Verunreinigung mit 2-Dimethylamino-4-methyl-pyrimidin-5-carbonsäure (**72b**) auf.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M_r 184.22)

Ausbeute	7.3 g (67%)
IR (ATR)	2874, 2561, 1694 (C=O), 1566, 1513, 1399, 1287, 1209, 1196, 918, 790 cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$)	δ (ppm) 2.55 (s, 3H, SCH_3), 2.68 (s, 3H, Pyrimidin- CH_3), 8.90 (s, 1H, Pyrimidin), 13.39 (bs, 1H, austauschbar, OH)

4-Methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin (**73a**).

72a (7.0 g, 38.0 mmol) wurde 33 h auf dem Ölbad (195 °C) erwärmt. Aus der Schmelze wurde das Reaktionsprodukt durch Destillation gewonnen (Membranpumpenvakuum,

90-100 °C). **73a** und Dimethyl-(4-methyl-pyrimidin-2-yl)-amin (**73b**) wurden durch Destillation des Rohproduktes am Kugelrohr (0.015 mbar, 70 °C) getrennt.

$C_6H_8N_2S$ (M_r 140.21)

Ausbeute 2.9 g (55%)

Schmelzpunkt Öl

GC (Methode C) 4.09 min (Reinheit: 82%)

MS m/z (%) 140 (100, M^+), 125 (4, $M^+ - CH_3$), 94 (57, $M^+ - SCH_3$), 78 (14, $M^+ - CH_3/SCH_3$), 67 (18)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.45 (s, 3H, SCH_3), 2.56 (s, 3H, Pyrimidin- CH_3), 6.82 (d, 1H, 5.1 Hz, C^5 -H Pyrimidin), 8.37 (d, 1H, 5.1 Hz, C^6 -H Pyrimidin)

Dimethyl-(4-methyl-pyrimidin-2-yl)-amin (**73b**).

$C_7H_{11}N_3$ (M_r 137.19)

Schmelzpunkt Öl

GC (Methode C) 4.09 min (Reinheit: 42%)

MS m/z (%) 137 (100, M^+), 122 (81, $M^+ - CH_3$), 108 (97, $M^+ - 2 \times CH_3$), 93 (32, $M^+ - N(CH_3)_2$), 78 (12, $M^+ - N(CH_3)_2/CH_3$), 67 (12), 52 (8)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 2.33 (s, 3H, Pyrimidin- CH_3), 3.18 (s, 6H, $2 \times NCH_3$), 6.33 (d, 1H, 4.9 Hz, C^5 -H Pyrimidin), 8.16 (d, 1H, 5.0 Hz, C^6 -H Pyrimidin)

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-ethanon (**74**).

74 wurde ausgehend von **73a** (2.4 g, 17.1 mmol) und **50** (3.1 g, 17.0 mmol) mittels der in der Synthese von **51a** beschriebenen Methode und Kristallisation aus *tert*-Butylmethylether erhalten. In Deuteriochloroform liegt **74** überwiegend in der Enol-Form vor.

$C_{13}H_{11}FN_2OS$ (M_r 262.31)

Ausbeute	3.9 g (87%)
IR (ATR)	1627 (C=O), 1561, 1505, 1428, 1409, 1294, 1235 (C-F), 1197, 1185, 1159, 1069, 834 cm^{-1}
GC (Methode D)	11.50 min
MS	m/z (%) 262 (51, M^+), 234 (32, $M^+ - CO$), 215 (4, $M^+ - SCH_3$), 187 (4), 167 (9), 139 (12, 4-Methyl-2-methylsulfanyl-pyridin ⁺), 123 (100, 4-Fluorbenzoyl ⁺), 95 (40, 4-Fluorphenyl ⁺), 75 (8)
¹ H-NMR (CDCl ₃)	δ (ppm) 2.61 (s, 3H, CH ₃), 5.92 (s, 1H, Methin-H), 6.64 (d, 1H, 5.4 Hz, C ⁵ -H Pyrimidin), 7.06-7.16 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.79-7.86 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.31 (d, 1H, 5.4 Hz, C ⁶ -H Pyrimidin), 14.6 (s, 1H, austauschbar, OH)

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)-ethan-1,2-dion-2-oxim (75).

75 wurde ausgehend von **74** (2.0 g, 7.6 mmol) mittels der in der Synthese von **52a** beschriebenen Methode nach 9stündiger Reaktionszeit (7.5 h + 1.5 h) erhalten.

$C_{13}H_{10}FN_3O_2S$ (M_r 291.31)

Ausbeute	2.0 g (91%)
IR (ATR)	2829, 1683 (C=O), 1597, 1558, 1413, 1307, 1242 (C-F), 1210, 1158, 941, 849 cm^{-1}
GC (Methode D)	13.22 min
MS	m/z (%) 291 (25, M^+), 275 (28, $M^+ - CH_3$), 246 (29, $M^+ - SCH_3$), 168 (56, $M^+ - 4$ -Fluorbenzoyl), 151 (58, 2-Methylsulfanyl-pyrimidin-4-carbonitril ⁺), 123 (100, 4-Fluorbenzoyl ⁺), 105 (19), 95 (49, 4-Fluorphenyl ⁺), 93 (20), 78 (13), 75 (13)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 2.19 (s, 3H, CH₃), 7.37-7.46 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.65 (d, 1H, 5.2 Hz, C⁵-H Pyrimidin), 7.87-7.94 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.71 (d, 1H, 5.2 Hz, C⁶-H Pyrimidin), 12.82 (s, 1H, austauschbar, OH)

2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-ethanon-hydrochlorid (76).

76 wurde ausgehend von **75** (0.15 g, 0.5 mmol) mittels der in der Synthese von **53a** beschriebenen Methode nach 3.5stündiger Reaktionszeit und Kristallisation aus Isopropanol erhalten.

C₁₃H₁₂FN₃OS × HCl (M_r 313.82)

Ausbeute 0.02 g (12%)

IR (ATR) 2797, 1686 (C=O), 1595, 1506, 1237 (C-F), 1160, 956, 810 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*6) δ (ppm) 2.38 (s, 3H, CH₃), 6.54 (bs, 1H, Methin-H), 7.35-7.44 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.65 (d, 1H, 5.0 Hz, C⁵-H Pyrimidin), 8.17-8.24 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.73 (d, 1H, 5.0 Hz, C⁶-H Pyrimidin), 9.25 (bs, 3H, NH₃⁺)

1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methansulfonyl-pyrimidin-4-yl)-ethan-1,2-dion-2-oxim (77).

Unter Kühlung wurde eine Lösung von **75** (1.0 g, 3.4 mmol) in Eisessig (20 mL) tropfenweise mit H₂O₂ (35%ige Lösung, 1.6 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 50 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit H₂O verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10%iger Na₂CO₃-Lösung (3 ×) und mit gesättigter NaCl-Lösung (1 ×) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der gelbe, ölige Rückstand verfestigte sich beim Verreiben mit Diethylether.

C₁₃H₁₀FN₃O₄S (M_r 323.30)

Ausbeute 0.62 g (57%)

IR (ATR)	3113, 1679, 1595, 1569, 1312 (SO ₂), 1237 (C-F), 1156, 1133 (SO ₂), 986, 938, 849 cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) 3.18 (s, 3H, CH ₃), 7.37-7.48 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.93-8.00 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.27 (d, 1H, 5.3 Hz, C ⁵ -H Pyrimidin), 9.15 (d, 1H, 5.3 Hz, C ⁶ -H Pyrimidin), 13.20 (s, 1H, austauschbar, OH)

6.7 Synthese der in Kapitel 3.6 beschriebenen Verbindungen

2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-1-methyl-2-methylsulfonyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (**56b**).

Variante A – Zu einer Lösung von **55b** (0.4 g, 1.3 mmol) in Toluol (10 mL) wurde DMF-DMA (0.75 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 21 h unter Rückfluss gerührt. Die orangene Lösung wurde eingengt und der feste, orangefarbene Rückstand mit *tert*-Butylmethylether ausgerührt, abfiltriert und getrocknet. Weiteres Reaktionsprodukt ließ sich durch säulenchromatographische Trennung der Mutterlauge gewinnen (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 8+2).

Variante B – In eine Suspension von **54b** (1.0 g, 3.5 mmol) bzw. **55b** (1.1 g, 3.5 mmol) in THF abs. (30 mL) wurde NaH (55%, 0.3 g, 7.0 mmol) eingetragen. Die orangene Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt, mit Methyljodid versetzt (1.0 g, 7.8 mmol) und weitere 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die hellbraune Suspension wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Der feste Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand mit wenig Ethanol ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

C₁₆H₁₃F₂N₃S (M_r 317.36)

Ausbeute (Variante A) 0.13 g (32%)

Ausbeute (Variante B) 0.4 g (36%)

Schmelzpunkt 180 °C

IR (ATR) 1609, 1539, 1510, 1402, 1231 (C-F), 886, 853, 845 cm⁻¹

GC (Methode F) 13.63 min

MS m/z (%) 317 (100, M⁺), 302 (7, M⁺ - CH₃), 284 (77, M⁺ - S), 270 (8), 244 (24), 215 (13), 136 (18), 121 (12), 95 (11, Fluorphenyl⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.75 (s, 3H, SCH₃), 3.36 (s, 3H, NCH₃), 7.05 (m, 1H, C³-H 2-F-Pyr), 7.13-7.53 (m, 5H, C⁵-H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7.98 (d, 1H, 8.0 Hz, C⁶-H 2-F-Pyr)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 15.5 (SCH_3), 31.2 (NCH_3), 105.3 (d, 39.3, C^3 2-F-Pyr), 116.7 (d, 21.7 Hz, C^2/C^6 4-F-Ph), 117.8 (d, 3.8 Hz, C^5 2-F-Pyr), 125.6 (d, 3.7 Hz, C^4 4-F-Ph), 132.3, 132.3 (d, 8.4 Hz, C^3/C^5 4-F-Ph), 134.6 (d, 3.9 Hz, C^4 2-F-Pyr), 144.7, 147.2 (d, 15.7 Hz, C^6 2-F-Pyr), 147.2, 163.3 (d, 250.7 Hz, C^1 4-F-Ph), 164.2 (d, 241.5, C^2 2-F-Pyr)
---	--

4-[5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-1H-pyridin-2-on (78b).

Zu einer Lösung von **55e** (0.5 g, 1.6 mmol) in Methanol (20 mL) wurden Methyljodid (6.0 g, 42 mmol) und Na_2CO_3 (2 Spatelspitzen) zugesetzt. Die orangefarbene Lösung wurde 21 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedunstet und der Rückstand in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (9+1) aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9+1).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{OS}$ (M_r 315.37)

Ausbeute 0.04 g (8%)

Schmelzpunkt 235 °C

IR (ATR) 2929, 2795, 1643 (C=O), 1506, 1479, 1229 (C-F), 966, 863, 791 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 2.60 (s, 3H, SCH_3), 3.29 (s, 3H, NCH_3), 6.20 (dd, 1H, 1.7/6.9 Hz, $\text{C}^5\text{-H}$ Pyridon), 6.23 (d, 1H, 1.1 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$ Pyridon), 7.20 (d, 1H, 6.9 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ Pyridon), 7.21-7.52 (m, 4H, 4-F-Ph), 11.26 (bs, 1H, austauschbar, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 15.4 (SCH_3), 31.5 (NCH_3), 103.6 (C^6 Pyridon), 114.1 (C^5 Pyridon), 116.6 (d, 21.7 Hz, C^2/C^6 4-F-Ph), 126.4 (d, 3.4 Hz, C^4 4-F-Ph), 132.8, 133.3 (d, 8.6 Hz, C^3/C^5 4-F-Ph), 134.3, 135.0 (C^3 Pyridon), 143.7, 146.0, 162.87, 162.94 (d, 247.0 Hz, C^1 4-F-Ph)

4-[1-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-1*H*-imidazol-4-yl]-1*H*-pyridin-2-on (79b).

Zu einer Suspension von **55e** (0.27 g, 0.9 mmol) in Ethanol (15 mL) wurden Benzylbromid (0.17 g, 1.0 mmol) und Na₂CO₃ (1 Spatelspitze) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18.5 h unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der feste Rückstand 2× säulenchromatographisch getrennt (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/EtOH 9+1).

C₂₂H₁₈FN₃OS (M_r 391.47)

Ausbeute 0.01 g (3%)

Schmelzpunkt 266 °C

IR (ATR) 2796, 1643 (C=O), 1620, 1506, 1476, 1222 (C-F), 997, 974, 862, 844, 808, 700 cm⁻¹

MS m/z (%) 391.2 (49, M⁺), 358.2 (4, M⁺ - S), 315.2 (6), 300.1 (26, M⁺ - Benzyl), 282.1 (10), 121.1 (7), 91.1 (100, Tropylium⁺)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.62 (s, 3H, CH₃), 4.95 (s, 2H, CH₂), 6.16-6.23 (m, 2H, C³-/C⁵-H Pyridon), 6.86-6.90 (m, 1H, C⁵-H Pyridon), 11.31 (bs, 1H, austauschbar, NH)

{4-[5-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-2-methylsulfanyl-1*H*-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenyl-ethyl)-amin (81b).

Nach der Allgemeinen Methode D wurde die Titelverbindung ausgehend von **56b** (0.32 g, 1.0 mmol) und (*RS*)-1-Phenylethylamin (1.2 g, 10.0 mmol) nach 9stündiger Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO₂ 60, CH₂Cl₂/Ethylacetat 1+1) erhalten.

C₂₄H₂₃FN₄S (M_r 418.54)

Ausbeute 0.02 g (5%)

Schmelzpunkt 248 °C

IR (ATR)	2978, 2683, 1649, 1619, 1506, 1493, 1453, 1220 (C-F), 851, 801, 700 cm^{-1}
GC (Methode G)	14.65 min
MS	m/z (%) 418 (100, M^+), 403 (56, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 387 (8, $\text{M}^+ - \text{S}$), 299 (21, $\text{M}^+ - \text{Phenylethylamino}$), 120 (5, $\text{Phenylethylamino}^+$), 105 (11, Methyltropylium^+)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ (ppm) 1.60 (d, 3H, 6.8 Hz, CH_3), 2.69 (s, 3H, SCH_3), 3.26 (s, 3H, NCH_3), 4.25-4.39 (m, 1H, Methin-H), 6.65 (d, 1H, 1.2 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$ 2-Amino-Pyr), 6.77 (dd, 1H, 1.6/6.7 Hz, $\text{C}^5\text{-H}$ 2-Amino-Pyr), 7.18-7.31 (m, 10 H, Ph und 4-F-Ph), 7.50 (d, 1H, 7.2 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$ 2-Amino-Pyr), 8.62 (d, 1H, austauschbar, 5.7 Hz, NH)

7. Literatur

- (1) O'Dell, J. R. Anticytokine therapy - a new era in the treatment of rheumatoid arthritis? *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 310-312.
- (2) Lipp, H.-P.; Kötter, I. Die Therapie der Rheumatoiden Arthritis. *PZ Prisma* **2001**, *8*, 18-33.
- (3) Otter, K.; Oltmann Schröder, J.; Ziegler, A. Rheumatoide Arthritis (1. Teil). *Deutsche Apotheker Zeitung* **1997**, *137*, 4478-4483.
- (4) Otter, K.; Oltmann Schröder, J.; Ziegler, A. Rheumatoide Arthritis (2. Teil). *Deutsche Apotheker Zeitung* **1998**, *138*, 137-143.
- (5) Arend, W. P.; Dayer, J. M. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **1990**, *33*, 305-315.
- (6) Feldmann, M.; Brennan, F. M.; Maini, R. N. Rheumatoid arthritis. *Cell* **1996**, *85*, 307-310.
- (7) Feldmann, M. Pathogenesis of arthritis: recent research progress. *Nat. Immunol.* **2001**, *2*, 771-773.
- (8) Choy, E. H. S.; Panayi, G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 907-916.
- (9) Foster, M. L.; Halley, F.; Souness, J. E. Potential of p38 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug News Perspect.* **2000**, *13*, 488-497.
- (10) Mengshol, J. A.; Vincenti, M. P.; Coon, C. I.; Barchowsky, A.; Brinckerhoff, C. E. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor κ B: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. *Arthritis Rheum.* **2000**, *43*, 801-811.
- (11) Newton, R. C.; Decicco, C. P. Therapeutic potential and strategies for inhibiting tumor necrosis factor- α . *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2295-2314.
- (12) Baron, D. Cytokine: Ihre Biologie und klinische Anwendung. *Pharmazeutische Zeitung* **1995**, *140*, 9-20.
- (13) Mikuls, T. R.; Moreland, L. W. TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: infliximab versus etanercept. *Expert. Opin. Pharmacother.* **2001**, *2*, 75-84.
- (14) <http://www.cytokinewebfacts.com>.
- (15) Small, R. E.; Wixted, M. A.; Roberts, W. N. Anakinra: An interleukin-1 receptor antagonist for treatment of rheumatoid arthritis. *Formulary* **2001**, *36*, 191-193, 197-198, 203.
- (16) Yazdani, C.; McLaughlin, T.; Cummins, G.; Doyle, J. Comparison of rheumatoid arthritis care costs in patients starting therapy with leflunomide versus etanercept. *Am. J. Manag. Care* **2001**, *7*, 419-426.

- (17) Feige, U.; Hu, Y. L.; Gasser, J.; Campagnuolo, G.; Munyakazi, L.; Bolon, B. Anti-interleukin-1 and anti-tumor necrosis factor- α synergistically inhibit adjuvant arthritis in Lewis rats. *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 1457-1470.
- (18) Hoffmeyer, A.; Grosse-Wilde, A.; Flory, E.; Neufeld, B.; Kunz, M.; Rapp, U. R.; Ludwig, S. Different mitogen-activated protein kinase signaling pathways cooperate to regulate tumor necrosis factor α gene expression in T lymphocytes. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 4319-4327.
- (19) Davis, R. J. The mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 14553-14556.
- (20) Cobb, M. H.; Goldsmith, E. J. How MAP kinases are regulated. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14843-14846.
- (21) Robinson, M. J.; Cobb, M. H. Mitogen-activated protein kinase pathways. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 180-186.
- (22) Herlaar, E.; Brown, Z. p38 MAPK signalling cascades in inflammatory disease. *Mol. Med. Today* **1999**, *5*, 439-447.
- (23) Kerkhoff, E.; Rapp, U. R. The Ras-Raf relationship: An unfinished puzzle. *Advan. Enzyme Regul.* **2001**, *41*, 261-267.
- (24) Lee, J. C.; Kassis, S.; Kumar, S.; Badger, A.; Adams, J. L. p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors: mechanisms and therapeutic potentials. *Pharmacol. Ther.* **1999**, *82*, 389-397.
- (25) Lee, J. C.; Kumar, S.; Griswold, D. E.; Underwood, D. C.; Votta, B. J.; Adams, J. L. Inhibition of p38 MAP kinase as a therapeutic strategy. *Immunopharmacology* **2000**, *47*, 185-201.
- (26) Gearing, A. J. H.; Beckett, P.; Christodoulou, M.; Churchill, M.; Clements, J.; Davidson, A. H.; Drummond, A. H.; Galloway, W. A.; Gilbert, R.; Gordon, J. L.; Leber, T. M.; Mangan, M.; Miller, K.; Nayee, P.; Owen, K.; Patel, S.; Thomas, W.; Wells, G.; Wood, L. M.; Woolley, K. Processing of tumor necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature* **1994**, *370*, 555-557.
- (27) Baldassare, J. J.; Bi, Y.; Bellone, C. J. The role of p38 mitogen-activated protein kinase in IL-1 β transcription. *J. Immunol.* **1999**, *162*, 5367-5373.
- (28) Lee, J. C.; Laydon, J. T.; McDonnell, P. C.; Gallagher, T. F.; Kumar, S.; Green, D.; McNulty, D.; Blumenthal, M. J.; Heys, J. R.; Landvatter, S. W.; Strickler, J. E.; McLaughlin, M. M.; Siemens, I. R.; Fisher, S. M.; Livi, G. P.; White, J. R.; Adams, J. L.; Young, P. R. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature* **1994**, *372*, 739-746.
- (29) Barlaam, B.; Bird, T. G.; Lambert-van der Brempt, C.; Campbell, D.; Foster, S. J.; Maciewicz, R. New α -Substituted Succinate-Based Hydroxamic Acids as TNF α Convertase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4890-4908.
- (30) Ayoub, M.; Mittenbuhler, K.; Sutterlin, B. W.; Bessler, W. G. The anti-allergic drug histaglobin inhibits NF- κ B nuclear translocation and down-regulates proinflammatory cytokines. *Int. J. Immunopharmacol.* **2000**, *22*, 755-763.
- (31) Tong, L.; Pav, S.; White, D. M.; Rogers, S.; Crane, K. M.; Cywin, C. L.; Brown, M. L.; Pargellis, C. A. A highly specific inhibitor of human p38 MAP kinase binds in the ATP pocket. *Nat. Struct. Biol.* **1997**, *4*, 311-316.

- (32) Zhang, F.; Strand, A.; Robbins, D.; Cobb, M. H.; Goldsmith, E. J. Atomic structure of the MAP kinase ERK2 at 2.3 Angstrom resolution. *Nature* **1994**, *367*, 704-711.
- (33) Wilson, K. P.; McCaffrey, P. G.; Hsiao, K.; Pazhanisamy, S.; Galullo, V.; Bemis, G. W.; Fitzgibbon, M. J.; Caron, P. R.; Murcko, M. A.; Su, M. S. The structural basis for the specificity of pyridinylimidazole inhibitors of p38 MAP kinase. *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 423-431.
- (34) Wang, Z.; Canagarajah, B. J.; Boehm, J. C.; Kassisa, S.; Cobb, M. H.; Young, P. R.; Abdel-Meguid, S.; Adams, J. L.; Goldsmith, E. J. Structural basis of inhibitor selectivity in MAP kinases. *Structure* **1998**, *6*, 1117-1128.
- (35) Xie, X.; Gu, Y.; Fox, T.; Coll, J. T.; Fleming, M. A.; Markland, W.; Caron, P. R.; Wilson, K. P.; Su, M. S. S. Crystal structure of JNK3: a kinase implicated in neuronal apoptosis. *Structure* **1998**, *6*, 983-991.
- (36) Bellon, S.; Fitzgibbon, M. J.; Fox, T.; Hsiao, H.-M.; Wilson, K. P. The structure of phosphorylated p38 γ is monomeric and reveals a conserved activation-loop conformation. *Structure* **1999**, *7*, 1057-1065.
- (37) Young, P. R.; McLaughlin, M. M.; Kumar, S.; Kassis, S.; Doyle, M. L.; McNulty, D.; Gallagher, T. F.; Fisher, S.; McDonnell, P. C.; Carr, S. A.; Huddleston, M. J.; Seibel, G.; Porter, T. G.; Livi, G. P.; Adams, J. L.; Lee, J. C. Pyridinyl imidazole inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase bind in the ATP site. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 12116-12121.
- (38) Lisnock, J. M.; Tebben, A.; Frantz, B.; O'Neill, E. A.; Croft, G.; O'Keefe, S. J.; Li, B.; Hacker, C.; De Laszlo, S.; Smith, A.; Libby, B.; Liverton, N.; Hermes, J.; LoGrasso, P. Molecular basis for p38 protein kinase inhibitor specificity. *Biochemistry* **1998**, *37*, 16573-16581.
- (39) Gum, R. J.; McLaughlin, M. M.; Kumar, S.; Wang, Z.; Bower, M. J.; Lee, J. C.; Adams, J. L.; Livi, G. P.; Goldsmith, E. J.; Young, P. R. Acquisition of sensitivity of stress-activated protein kinases to the p38 inhibitor, SB 203580, by alteration of one or more amino acids within the ATP binding pocket. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 15605-15610.
- (40) Cuenda, A.; Rouse, J.; Doza, Y. N.; Meier, R.; Cohen, P.; Gallagher, T. F.; Young, P. R.; Lee, J. C. SB 203580 is a specific inhibitor of a MAP kinase homolog which is stimulated by cellular stresses and interleukin-1. *FEBS Lett.* **1995**, *364*, 229-233.
- (41) Kumar, S.; Jiang, M. S.; Adams, J. L.; Lee, J. C. Pyridinylimidazole compound SB 203580 inhibits the activity but not the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *263*, 825-831.
- (42) Frantz, B.; Klatt, T.; Pang, M.; Parsons, J.; Rolando, A.; Williams, H.; Tocci, M. J.; O'Keefe, S. J.; O'Neill, E. A. The activation state of p38 mitogen-activated protein kinase determines the efficiency of ATP competition for pyridinylimidazole inhibitor binding. *Biochemistry* **1998**, *37*, 13846-13853.
- (43) LoGrasso, P. V.; Frantz, B.; Rolando, A. M.; O'Keefe, S. J.; Hermes, J. D.; O'Neill, E. A. Kinetic mechanism for p38 MAP kinase. *Biochemistry* **1997**, *36*, 10422-10427.
- (44) Regan, J.; Breitfelder, S.; Cirillo, P.; Gilmore, T.; Graham, A.; Hickey, E.; Madwed, J.; Moriak, M.; Moss, N.; Pargellis, C. A.; Proto, A.; Tong, L.; Torcellini, C. Allosteric and slow binding inhibitors of p38 MAP kinase. *Abstracts of Papers, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, United States, August 26-30, 2001*, 255.

- (45) Regan, J.; Breitfelder, S.; Cirillo, P.; Gilmore, T.; Graham, A.; Hickey, E.; Klaus, B.; Madwed, J.; Moriak, M.; Moss, N.; Pargellis, C.; Pav, S.; Proto, A.; Swinamer, A.; Tong, L.; Torcellini, C. Pyrazole Urea-Based Inhibitors of p38 MAP Kinase: From Lead Compound to Clinical Candidate. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2994-3008.
- (46) Pargellis, C.; Tong, L.; Churchill, L.; Cirillo, P. F.; Gilmore, T.; Graham, A. G.; Grob, P. M.; Hickey, E. R.; Moss, N.; Pav, S.; Regan, J. Inhibition of p38 MAP kinase by utilizing a novel allosteric binding site. *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9*, 268-272.
- (47) Fox, T.; Coll, J. T.; Xie, X.; Ford, P. J.; Germann, U. A.; Porter, M. D.; Pazhanisamy, S.; Fleming, M. A.; Galullo, V.; Su, M. S. S.; Wilson, K. P. A single amino acid substitution makes ERK2 susceptible to pyridinyl imidazole inhibitors of p38 MAP kinase. *Protein Sci.* **1998**, *7*, 2249-2255.
- (48) Vane, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (London), New Biol.* **1971**, *231*, 232-235.
- (49) Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H. Preparation and antiinflammatory activity of some nonacidic trisubstituted imidazoles. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1182-1188.
- (50) Teotino, U. M.; Polo-Friz, L.; Gandini, A.; Della Bella, D. Preparation and properties of 1-(aralkyl)-2-pyridonimines. *Farmaco* **1962**, *17*, 988-999.
- (51) Almirante, L.; Polo, L.; Mugnaini, A.; Provinciali, E.; Rugarli, P.; Biancotti, A.; Gamba, A.; Murmann, W. Derivatives of imidazole. I. Synthesis and reactions of imidazo[1,2-a]pyridines with analgesic, antiinflammatory, antipyretic, and anticonvulsant activity. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 305-312.
- (52) Almirante, L.; Polo, L.; Mugnaini, A.; Provinciali, E.; Rugarli, P.; Gamba, A.; Olivi, A.; Murmann, W. Derivatives of imidazole. II. Synthesis and reactions of imidazo[1,2-a]pyrimidines and other bi- and tricyclic imidazo derivatives with analgesic, antiinflammatory, antipyretic, and anti-convulsant activity. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 29-33.
- (53) Almirante, L.; Mugnaini, A.; Fritz, L. P.; Provinciali, E. Syntheses and reactions of imidazoles. *Boll. Chim. Farm* **1966**, *105*, 32-44.
- (54) Raeymaekers, A. H. M.; Allewijn, F. T. N.; Vandenberg, J.; Demoen, P. J. A.; van Offenwert, T. T. T.; Janssen, P. A. J. Novel broad-spectrum anthelmintics. Tetramisole and related derivatives of 6-arylimidazo[2,1-b]thiazole. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 545-551.
- (55) Janssen, P. A. J. The levamisole story. *Prog. Drug Res.* **1976**, *20*, 347-383.
- (56) Bender, P. E.; Hill, D.; Offen, P. H.; Razgaitis, K. A.; Lavanchy, P.; Stringer, O. D.; Sutton, B. M.; Griswold, D. E.; DiMartino, M. J.; Walz, D. T.; Lantos, I.; Ladd, C. B. 5,6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles: a new class of immunoregulatory antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1169-1177.
- (57) Lee, J. C.; Badger, A. M.; Griswold, D. E.; Dunnington, D.; Truneh, A.; Votta, B.; White, J. R.; Young, P. R.; Bender, P. E. Bicyclic imidazoles as a novel class of cytokine biosynthesis inhibitors. *Ann. NY Acad. Sci.* **1993**, *696*, 149-170.
- (58) Cherkofsky, S. C.; Sharpe, T. R. Antiinflammatory diarylimidazothiazoles and their corresponding S-oxides. US 4064260 (du Pont de Nemours, E. I., and Co., USA). **1977**, pp. 6.
- (59) Bender, P. E. 5,6-Diphenyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles. US 4263311 (Smithkline Corp., USA). **1981**, pp. 10.

- (60) Lantos, I.; Razgaitis, C.; Sutton, B. M. A novel synthesis of 5,6-dihydro-2,3-bisaryl-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]thiazine. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1375-1376.
- (61) Sharpe, T. R.; Cherkofsky, S. C.; Hewes, W. E.; Smith, D. H.; Gregory, W. A.; Haber, S. B.; Leadbetter, M. R.; Whitney, J. G. Preparation, antiarthritic and analgesic activity of 4,5-diaryl-2-(substituted thio)-1*H*-imidazoles and their sulfoxides and sulfones. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1188-1194.
- (62) Niedballa, U.; Klose, W.; Boettcher, I. Nonsteroidal antiinflammatory agents. Part 16. 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(cycloalkylthio)imidazoles with antiinflammatory activity. *Arch. Pharm.* **1983**, *316*, 934-940.
- (63) Bennett, G. B.; Mason, R. B.; Alden, L. J.; Roach, J. B., Jr. Synthesis and antiinflammatory activity of trisubstituted pyrimidines and triazines. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 623-628.
- (64) Bender, P. E.; Lantos, I. Pyridyl-substituted 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. US 4175127 (Smithkline Corp., USA). **1979**, pp. 8.
- (65) Lantos, I.; Bender, P. E.; Razgaitis, K. A.; Sutton, B. M.; DiMartino, M. J.; Griswold, D. E.; Walz, D. T. Antiinflammatory activity of 5,6-diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. Isomeric 4-pyridyl and 4-substituted phenyl derivatives. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 72-75.
- (66) Lantos, I.; Gombatz, K.; McGuire, M.; Pridgen, L.; Remich, J.; Shilcrat, S. Synthetic and mechanistic studies on the preparation of pyridyl-substituted imidazothiazoles. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4223-4227.
- (67) Shilcrat, S. C.; Hill, D. T.; Bender, P. E.; Griswold, D. E.; Bauers, P. W.; Eggleston, D. S.; Lantos, I.; Pridgen, L. N. Synthesis, x-ray crystal structure determination and antiinflammatory activity of the regioisomers: 5-phenyl-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole and 6-phenyl-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole. A structural reassignment. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1181-1187.
- (68) Griswold, D. E.; Marshall, P. J.; Webb, E. F.; Godfrey, R.; DiMartino, M. J.; Sarau, H. M.; Newton, J.; Gleason, J. G.; Poste, G.; Hanna, N. SK&F 86002: a structurally novel anti-inflammatory agent that inhibits lipooxygenase- and cyclooxygenase-mediated metabolism of arachidonic acid. *Biochem. Pharm.* **1987**, *36*, 3463-3470.
- (69) Lee, J. C.; Griswold, D. E.; Votta, B.; Hanna, N. Inhibition of monocyte IL-1 production by the anti-inflammatory compound SK & F 86002. *Int. J. Immunopharmacol.* **1988**, *10*, 835-843.
- (70) Lee, J. C.; Votta, B.; Dalton, B. J.; Griswold, D. E.; Bender, P. E.; Hanna, N. Inhibition of human monocyte IL-1 production by SKF 86002. *Int. J. Immunother.* **1990**, *6*, 1-12.
- (71) de Laszlo, S. E.; Visco, D.; Agarwal, L.; Chang, L.; Chin, J.; Croft, G.; Forsyth, A.; Fletcher, D.; Frantz, B.; Hacker, C.; Hanlon, W.; Harper, C.; Kostura, M.; Li, B.; Luell, S.; MacCoss, M.; Mantlo, N.; O'Neill, E. A.; Orevillo, C.; Pang, M.; Parsons, J.; Rolando, A.; Sahly, Y.; Sidler, K.; Widmer, W. R.; O'Keefe, S. J. Pyrroles and other heterocycles as inhibitors of p38 kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2689-2694.
- (72) Liverton, N. J.; Butcher, J. W.; Claiborne, C. F.; Claremon, D. A.; Libby, B. E.; Nguyen, K. T.; Pitzenberger, S. M.; Selnick, H. G.; Smith, G. R.; Tebben, A.; Vacca, J. P.; Varga, S. L.; Agarwal, L.; Dancheck, K.; Forsyth, A. J.; Fletcher, D. S.; Frantz, B.; Hanlon, W. A.; Harper, C. F.; Hofsess, S. J.; Kostura, M.; Lin, J.; Luell, S.;

- O'Neill, E. A.; Orevillo, C. J.; Pang, M.; Parsons, J.; Rolando, A.; Sahly, Y.; Visco, D. M.; O'Keefe, S. J. Design and synthesis of potent, selective, and orally bioavailable tetrasubstituted imidazole inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2180-2190.
- (73) Boehm, J. C.; Adams, J. L. New inhibitors of p38 kinase. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2000**, *10*, 25-37.
- (74) Collis, A. J.; Foster, M. L.; Halley, F.; Maslen, C.; McLay, I. M.; Page, K. M.; Redford, E. J.; Souness, J. E.; Wilsher, N. E. RPR203494 a pyrimidine analogue of the p38 inhibitor RPR200765A with an improved in vitro potency. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 693-696.
- (75) Adams, J. L.; Boehm, J. C.; Kassis, S.; Gorycki, P. D.; Webb, E. F.; Hall, R.; Sorenson, M.; Lee, J. C.; Ayrton, A.; Griswold, D. E.; Gallagher, T. F. Pyrimidinylimidazole inhibitors of CSBP/p38 kinase demonstrating decreased inhibition of hepatic cytochrome P450 enzymes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3111-3116.
- (76) Crespi, C. L.; Miller, V. P.; Penman, B. W. Microtiter Plate Assays for Inhibition of Human, Drug-Metabolizing Cytochromes P450. *Anal. Biochem.* **1997**, *248*, 188-190.
- (77) Laufer, S.; Striegel, H.-G.; Neher, K. 2-Arylalkylthio-imidazole, 2-Arylalkenylthio-imidazole und 2-Arylalkinylthio-imidazole als Entzündungs-Hemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokin-Freisetzung. DE 198 42 833 A1 (Merckle G.m.b.H., Germany), **1998**, pp. 9.
- (78) Laufer, S.; Striegel, H.-G.; Neher, K. Preparation of 2-arylalkylthioimidazoles and related compounds as antiinflammatories. WO 0017192 (Merckle G.m.b.H., Germany). **2000**, pp. 53.
- (79) Samanen, J. M.; Brandeis, E. The *p*-(methylsulfinyl)benzyl group: a trifluoroacetic acid (TFA)-stable carboxyl-protecting group readily convertible to a TFA-labile group. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 561-569.
- (80) Kotschenreuther, D. N1-substituierte Imidazolderivate als Inhibitoren der Zytokinfreisetzung: Synthese, Analytik und biologische Testung. Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen 2002.
- (81) Bredereck, H.; Simchen, G.; Griebenow, W. Orthoamides. XXVI. Synthesis and reactions of 1,2-bis(dialkylamino)ethylenes. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1545-1554.
- (82) Breaux, E. J.; Zwickelmaier, K. E. An improved general synthesis of 4-aryl-5-pyrimidinecarboxylates. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 183-184.
- (83) Klose, W.; Schwarz, K. Nonsteroidal antiinflammatories. 13. Bis-(4-methoxyphenyl)-2-arylthiopyrimidines. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1165-1167.
- (84) Cherkofsky, S. C. 2-Substituted thio-4,5-diarylpyrimidines. US 4438117 (du Pont de Nemours, E. I., and Co., USA). **1984**, pp. 5.
- (85) Abdulla, R. F.; Fuhr, K. H. An efficient conversion of ketones to α,β -unsaturated ketones. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4248-4250.
- (86) Abdulla, R. F.; Brinkmeyer, R. S. The chemistry of formamide acetals. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675-1735.
- (87) Totah, N. I.; Chen, D. A facile synthesis of 2,2-disubstituted 5-carbomethoxy-2,3-dihydro-4H-pyran-4-ones. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 213-216.

- (88) Brand, K.; Gabel, W.; Rosenkranz, E. Über das 3-Methylmercapto-triphenyl-carbinol. Untersuchungen in der Triphenyl-methan-Reihe. (XIV. Mitteilung über Thiophenole). *Ber.* **1937**, *70B*, 296-308.
- (89) Rynbrandt, R. H.; Balgoyen, D. P. Synthesis and thermal decomposition of 1-methyl-1*H*,3*H*-1,2-benzisothiazole 1-oxide hydrochloride. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1824-1825.
- (90) Gallagher, T. F.; Seibel, G. L.; Kassis, S.; Laydon, J. T.; Blumenthal, M. J.; Lee, J. C.; Lee, D.; Boehm, J. C.; Fier-Thompson, S. M.; Abt, J. W.; Soreson, M. E.; Smietana, J. M.; Hall, R. F.; Garigipati, R. S.; Bender, P. E.; Erhard, K. F.; Krog, A. J.; Hofmann, G. A.; Sheldrake, P. L.; McDonnell, P. C.; Kumar, S.; Young, P. R.; Adams, J. L. Regulation of stress-induced cytokine production by pyridinylimidazoles; inhibition of CSBP kinase. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 49-64.
- (91) Beumel, O. F., Jr.; Smith, W. N.; Rybalka, B. Preparation of 2- and 4-picolyllithium. *Synthesis* **1974**, 43-45.
- (92) Anders, E.; Opitz, A.; Bauer, W. Remote controlled nucleophilicity. 2. Lithiated C α -substituted 4-methylpyridines. *Synthesis* **1991**, 1221-1227.
- (93) Anderson, G. W.; Halverstadt, I. F.; Miller, W. H.; Roblin, R. O., Jr. Chemothrapy. X. Antithyroid compounds. Synthesis of 5- and 6-substituted 2-thiouracils from β -oxo esters and thiourea. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2197-2200.
- (94) Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Loi, A. G.; Tramontano, E.; Marongiu, M. E.; La Colla, P. 5-Alkyl-2-(alkylthio)-6-(2,6-dihalophenylmethyl)-3,4-dihydropyrimidin-4(3*H*)-ones: novel potent and selective dihydro-alkoxy-benzyl-oxopyrimidine derivatives. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 619-627.
- (95) Spohr, U. D.; Malone, M. J.; Mantlo, N. B. Preparation of 2-substituted 5-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyridyl)pyrimidines and related compounds as drugs. WO 9824782 (Amgen Inc.). **1998**, pp. 232.
- (96) Legrand, L.; Lozac'h, N. Sulfuration des composés organiques (VII). Dithiole-1,2 thiones-3 comportant des substituants aliphatiques ou pyridiniques. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 79-83.
- (97) Henecka, H. Carbonsäureester durch Esterkondensationen – Claisenkondensationen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1952; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. VIII (Sauerstoffverbindungen III), 563-572.
- (98) Smith, A. B.; Levenberg, P. A. Oxidation of β -hydroxyketones and esters: a convenient synthesis of 1,3-diketones and β -keto esters. *Synthesis* **1981**, 567-570.
- (99) Jones, R. G. Pyrazines and Related Compounds. I. A New Synthesis of Hydroxypyrazines. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 78-81.
- (100) Karmas, G.; Spoerri, P. E. The preparation of hydroxypyrazines and derived chloropyrazines. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1580-1584.
- (101) Kabbe, H. J. Oxidation von Methylengruppen mit einer benachbarten aktivierenden Gruppe zu 1,2-Diketonen bzw. 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1973; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. VII/2a (Ketone I), 684-688.

- (102) Autorenkollektiv D 6.2.3.1, Oxidation von Methyl- und Methylengruppen mit Selen-dioxid. In *Organikum*; 20. Auflage 1996; Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig, 391-392.
- (103) Metzger, H. Oximierung von Ketonen und β -Diketonen in der α -Stellung. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1968; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. X/4 (Stickstoffverbindungen I), 17-27.
- (104) Autorenkollektiv D 8.2.3, Reaktionen der salpetrigen Säure mit CH-aziden Verbindungen. In *Organikum*; 20. Auflage 1996; Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig, 588-589.
- (105) Metzger, H. Spaltung von Oximen - Regenerierung der Carbonylverbindung durch Umoximierung. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1968; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. X/4 (Stickstoffverbindungen I), 273-274.
- (106) Lapworth, A. Oxime formation and decomposition in presence of mineral acids. *J. Chem. Soc.* **1907**, 91, 1133-1138.
- (107) Lapworth, A.; Steele, V. CCXII. - Some properties of phenyl isopropyl ketone. *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 1882-1887.
- (108) Kabbe, H. J. Oxidation von funktionellen Gruppen mit Kupfer(II)salzen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1973; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. VII/2a (Ketone I), 751-755.
- (109) Stewart, J. Aromatic sulphonyl chlorides. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 2555-2561.
- (110) Brown, G. R.; Landquist, J. K.; Summers, D. R. Sulfides, sulfoxides, and sulfones derived from salicylic acids. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 633-638.
- (111) Muth, F. Aromatische Sulfochloride aus Arylsulfonsäure und Chlorsulfonsäure. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1955; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. IX (Schwefel-, Selen-, Tellur-Verbindungen), 568-571.
- (112) Fujimori, K.; Togo, H.; Oae, S. Iodine-catalyzed reduction of arenesulfonic acid to the arenethiol with triphenylphosphine. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4921-4924.
- (113) Oae, S.; Togo, H. Facile conversions of aliphatic sulfonic acids, sulfinic acids, thiols, sulfonates, thiolsulfonates, and disulfides to the corresponding alkyl iodides by triphenylphosphine/iodine. *Synthesis* **1981**, 371-373.
- (114) Oae, S.; Togo, H. Reduction of sulfonic acids and related organosulfur compounds with the triphenylphosphine-iodine system. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3802-3812.
- (115) Conover, L. H.; Tarbell, D. S. Hydrogenolysis of Certain Substituted Aromatic Acids and Carbonyl Compounds by Lithium Aluminum Hydride. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3586-3588.
- (116) Autorenkollektiv D 7.3.4, Reduktion von Carbonylverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid. In *Organikum*; 20. Auflage 1996; Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig, 535-539.
- (117) Autorenkollektiv D 2.5.2, Etherspaltung. In *Organikum*; 20. Auflage 1996; Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig, 223-225.
- (118) Marvel, C. S.; Caesar, P. D. The reduction of sulfonyl chlorides to mercaptans with lithium aluminum hydride. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1033.

- (119) Schöberl, A.; Wagner, A. Herstellung von Mercaptanen und Thiophenolen durch Reduktion von Sulfochloriden und Sulfinsäuren. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1955; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. IX (Schwefel-, Selen-, Tellur-Verbindungen), 29-33.
- (120) Ziegler, E.; Lüdde, H. Phenol alcohols. X. Introduction of the thiocyanogen group. *Monatsh.* **1948**, *79*, 316-321.
- (121) Wegler, R.; Herlinger, H. Umwandlung von Resolen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1963; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. XIV/2 (Makromolekulare Stoffe II), 230-232.
- (122) Gallagher, T. F.; Fier-Thompson, S. M.; Garigipati, R. S.; Sorenson, M. E.; Smietana, J. M.; Lee, D.; Bender, P. E.; Lee, J. C.; Laydon, J. T.; Griswold, D. E.; Chabot-Fletcher, M. C.; Breton, J. J.; Adams, J. L. 2,4,5-Triarylimidazole inhibitors of IL-1 biosynthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1171-1176.
- (123) Spitzner, D. Herstellung von Pyridinen durch Austausch eines Halogen-Atoms durch eine Aminofunktion. In *Methoden der Organischen Chemie*; Erweiterungs- und Folgebände zur 4. Auflage 1992; Hrsg. Kreher, R. P.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. E7b (Heterene II/2), 610-611.
- (124) Forche, E. Reaktivität des Fluor in heterocyclischen Verbindungen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1962; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. V/3 (Halogenverbindungen), 416-419.
- (125) Kametani, T.; Suzuki, T. Synthesis of heterocyclic compounds. CCCLXXXIX. Alternative synthesis of deethylasycarpidone. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1053-1054.
- (126) Adger, B. M.; Bannister, R.; Lewis, N. J.; O'Farrell, C. Synthesis of 2-substituted 4-pyridylpropionates. Part 1. Claisen condensation approach. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2785-2789.
- (127) Amat, M.; Hadida, S.; Pshenichnyi, G.; Bosch, J. Palladium(0)-catalyzed heteroarylation of 2- and 3-indolylzinc derivatives. An efficient general method for the preparation of (2-pyridyl)indoles and their application to indole alkaloid synthesis. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3158-3175.
- (128) Seide, O. Über das α -Amino- γ -picolin und einige seiner Derivate. *Ber.* **1924**, *57B*, 791-794.
- (129) Adger, B. M.; Ayrey, P.; Bannister, R.; Forth, M. A.; Hajikarimian, Y.; Lewis, N. J.; O'Farrell, C.; Owens, N.; Shamji, A. Synthesis of 2-substituted 4-pyridylpropionates. Part 2. Alkylation approach. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2791-2796.
- (130) Adams, J. L.; Gallagher, T. F.; Lee, J. C.; White, J. R. Imidazole derivatives and their use as cytokine inhibitors. WO 9314081 (SmithKline Beecham Corp., USA). **1993**, pp. 70.
- (131) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *N*-Methoxy-*N*-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- (132) Singh, J.; Satyamurthi, N.; Aidhen, I. S. The growing synthetic utility of Weinreb's amide. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340-347.
- (133) Hartung, W. H.; Munch, J. C. Amino alcohols. I. Phenylpropanolamine and p-tolylpropanolamine. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2262-2266.

- (134) Adkins, H.; Reeve, E. W. Synthesis of DL-Threonine. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1328-1331.
- (135) Ehrhart, G. Synthesen von α -Aminosäuren. *Chem. Ber.* **1949**, *82*, 60-63.
- (136) Schröter, R. Reduktion von Oximen (Isonitrosoverbindungen) und Hydroxylaminen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1957; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. XI/1 (Stickstoffverbindungen II), 495-512.
- (137) Daeniker, H. U. Über einige neuartige, blutdruckwirksame Verbindungen mit Catecholamin-ähnlicher Struktur. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1543-1551.
- (138) Hartung, W. H.; Munch, J. C.; Crossley, F. S. Amino alcohols. X. Ring-substituted propadrins. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1091-1093.
- (139) Zenitz, B. L.; Hartung, W. H. Amino alcohols. XVI. Phenyl halogenated propadrines. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 444-453.
- (140) Lehmann, J. Hydrierung von Oximen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1980; Hrsg. Kropf, H.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. IV/1c (Reduktion I), 537-549.
- (141) Claiborne, C. F.; Liverton, N. J.; Nguyen, K. T. An efficient synthesis of tetra-substituted imidazoles from N-(2-oxo)-amides. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8939-8942.
- (142) Reimann, E. Hydrierung am Kohlenstoff-Atom unter Spaltung der C-Y- bzw. C-C-Einfachbindung. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1980; Hrsg. Kropf, H.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. IV/1c (Reduktion I), 364-392.
- (143) Hartung, W. H.; Munch, J. C.; Miller, E.; Crossley, F. Amino alcohols. VII. Phenolic arylpropanolamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 4149-4160.
- (144) Armand, J.; Boulares, L. Réduction électrochimique en milieu hydro-organique de cétones α -substituées. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 711-718.
- (145) Beyer, C.; Claisen, L. Über die Einführung von Säureradicalen in Ketone. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 2178-2188.
- (146) Doyle, W.; Belleau, B.; Luh, B.-Y.; Conway, T. T.; Menard, M.; Douglas, J. L.; Chu, D. T.-W.; Lim, G.; Morris, L. R.; Rivest, P.; Casey, M. Nuclear analogs of β -lactam antibiotics. II. Synthesis of O-2-isocephems. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 484-507.
- (147) Plescia, S.; Daidone, G.; Sprio, V. Studies on the synthesis of heterocyclic compounds. Part IX. Action of *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal on some oximino- β -dicarbonyl compounds. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1385-1387.
- (148) Meise, W. Hydrierung am Kohlenstoff-Atom der Oximinogruppe von *O*-Alkyloximen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1980; Hrsg. Kropf, H.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. IV/1c (Reduktion I), 252-253.
- (149) Schröter, R. Reduktion von *O*-Alkyl-Oximen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1957; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. XI/1 (Stickstoffverbindungen II), 513-515.
- (150) Metzger, H. Alkylierung bzw. Arylierung von Oximen. In *Methoden der Organischen Chemie*; 4. Auflage 1968; Hrsg. Müller, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. X/4 (Stickstoffverbindungen I), 217-225.

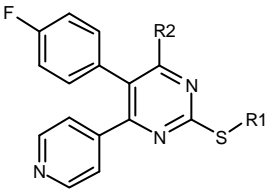
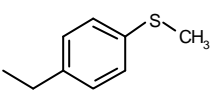
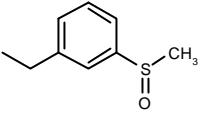
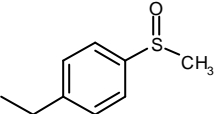
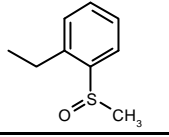
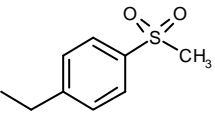
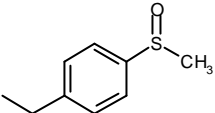
- (151) Ferris, A. F. α -Oximino ketones. III. New synthesis of α -amino acids. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1726-1730.
- (152) Buehler, E. Alkylation of *syn*- and *anti*-benzaloximes. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 261-264.
- (153) Unterhalt, B. O-Alkyl- bzw. O-Aryl-Oxime aus Oximen mit Alkylhalogeniden. In *Methoden der Organischen Chemie*; Erweiterungs- und Folgebände zur 4. Auflage 1990; Hrsg. D. Klamann, Hagemann, H.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. E14b (Organische Stickstoff-Verbindungen mit einer C,N-Doppelbindung), 370-375.
- (154) Correa, I. R.; Moran, P. J. S. Diastereoselective reduction of *E* and *Z* α -alkoxyimino- β -ketoesters by sodium borohydride. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14221-14232.
- (155) Shimizu, M.; Tsukamoto, K.; Matsutani, T.; Fujisawa, T. Oxazaborolidine-mediated asymmetric reduction of 1,2-diaryl-2-benzyloxyiminoethanones and 1,2-diarylethanediones. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10265-10274.
- (156) Brown, D. J.; England, B. T. The Dimroth rearrangement. Part XIII. The Small Effect of *p*-Substitution on Rearrangement Rates for 1,2-Dihydro-2-imino-1-methyl-5-phenylpyrimidines. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1971**, *14*, 250-256.
- (157) Menozzi, G.; Mosti, L.; Schenone, P. Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. VI. Synthesis of ethyl or methyl 1,5-disubstituted *1H*-pyrazole-4-carboxylates. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1669-1675.
- (158) Sansebastiano, L.; Mosti, L.; Menozzi, G.; Schenone, P.; Muratore, O.; Petta, A.; Debbia, E.; Schito, A. P.; Schito, G. C. Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. Part XI. Synthesis, antiviral (HSV-1) and antimycotic activities of ethyl or methyl 2,4-disubstituted 5-pyrimidinecarboxylates, 2,4-disubstituted 5-pyrimidinecarboxylic acids and 2,4-disubstituted pyrimidines. *Farmaco* **1993**, *48*, 335-355.
- (159) Dorigo, P.; Fraccarollo, D.; Santostasi, G.; Maragno, I.; Floreani, M.; Borea, P. A.; Mosti, L.; Sansebastiano, L.; Fossa, P.; Orsini, F.; Benetollo, F.; Bombieri, G. Synthesis and cardiotoxic activity of novel pyrimidine derivatives: crystallographic and quantum chemical studies. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3671-3683.
- (160) Ishizumi, K.; Kojima, A.; Antoku, F. Synthesis and anxiolytic activity of *N*-substituted cyclic imides (*1R**,*2S**,*3R**,*4S**)-*N*-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (tandospirone) and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2288-2300.
- (161) Boehm, J. C.; Smietana, J. M.; Sorenson, M. E.; Garigipati, R. S.; Gallagher, T. F.; Sheldrake, P. L.; Bradbeer, J.; Badger, A. M.; Laydon, J. T.; Lee, J. C.; Hillegass, L. M.; Griswold, D. E.; Breton, J. J.; Chabot-Fletcher, M. C.; Adams, J. L. 1-substituted 4-aryl-5-pyridinylimidazoles: a new class of cytokine suppressive drugs with low 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitory potency. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3929-3937.
- (162) Adams, J. L.; Boehm, J. C.; Gallagher, T. F.; Kassis, S.; Webb, E. F.; Hall, R.; Sorenson, M.; Garigipati, R. S.; Griswold, D. E.; Lee, J. C. Pyrimidinylimidazole Inhibitors of p38: Cyclic N-1 Imidazole Substituents Enhance p38 Kinase Inhibition and Oral Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2867-2870.
- (163) Laufer, S.; Wagner, G.; Kotschenreuther, D. Ones, Thiones and *N*-Oxides: An Exercise in Imidazole Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2290-2293.

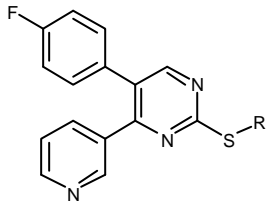
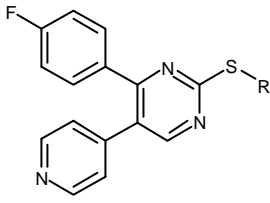
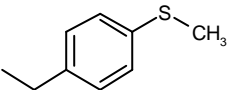
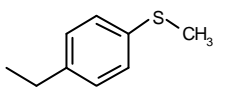
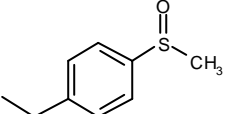
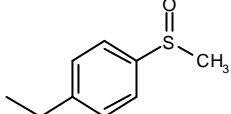
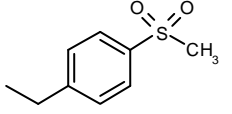
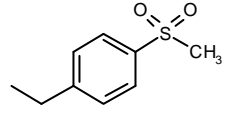
- (164) Laufer, S.; Wagner, G.; Kotschenreuther, D. One, Thione und *N*-Oxide: ein allgemeiner Zugang zu Imidazolderivaten. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2408-2411.
- (165) Klose, W.; Schwarz, K. Synthesis of pyridylphenylimidazo[2,1-b]thiazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 669-671.
- (166) Ebel, K. Herstellung von Imidazolen aus anderen Imidazolen durch Quarternierung unter Erhalt des Imidazol-Systems. In *Methoden der Organischen Chemie; Erweiterungs- und Folgebände zur 4. Auflage 1994*; Hrsg. Schaumann, E.; Georg Thieme Verlag Stuttgart; Bd. E8c (Heterene III/3), 370-375.
- (167) Bartels, J. Diplomarbeit in Vorbereitung, Eberhard Karls Universität Tübingen 2002.
- (168) Forrer, P.; Tamaskovic, R.; Jaussi, R. Enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of JNK, ERK, and p38 kinase activities. *Biol. Chem.* **1998**, *379*, 1101-1111.
- (169) Donat, C.; Laufer, S. In-vitro screening assay to evaluate p38 MAP kinase inhibitors. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 20.
- (170) Zechmeister, P. Dissertation, Johannes Gutenberg Universität Mainz 1998.
- (171) Donat, C.; Laufer, S. In-vitro screening assay to evaluate cytokine release inhibitors. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, *333*, 12.
- (172) Henry, J. R.; Rupert, K. C.; Dodd, J. H.; Turchi, I. J.; Wadsworth, S. A.; Cavender, D. E.; Fahmy, B.; Olini, G. C.; Davis, J. E.; Pellegrino-Gensey, J. L.; Schafer, P. H.; Siekierka, J. J. 6-Amino-2-(4-fluorophenyl)-4-methoxy-3-(4-pyridyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (RWJ 68354): a potent and selective p38 kinase inhibitor. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4196-4198.
- (173) Laufer, S.; Wagner, G. From Imidazoles to Pyrimidines: New Inhibitors of Cytokine Release. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2733-2740.
- (174) Bishop, O. N. *Statistics for biology*. 3. Auflage 1980; Longman Group Limited, Harlow.
- (175) McLay, I. M.; Halley, F.; Souness, J. E.; McKenna, J.; Benning, V.; Birrell, M.; Burton, B.; Belvisi, M.; Collis, A.; Constan, A.; Foster, M.; Hele, D.; Jayyosi, Z.; Kelley, M.; Maslen, C.; Miller, G.; Ouldelhkim, M. C.; Page, K.; Phipps, S.; Pollock, K.; Porter, B.; Ratcliffe, A. J.; Redford, E. J.; Webber, S.; Slater, B.; Thybaud, V.; Wilsher, N. The discovery of RPR 200765A, a p38 MAP kinase inhibitor displaying a good oral anti-arthritic efficacy. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 537-554.
- (176) Testa, B.; Jenner, P. Inhibitors of Cytochrome P-450s and their mechanism of action. *Drug Metab. Rev.* **1981**, *12*, 1-117.
- (177) Kapetanovic, I. M.; Kupferberg, H. J. Inhibition of microsomal phenytoin metabolism by nafimidone and related imidazoles. Potency and structural considerations. *Drug Metab. Dispos.* **1985**, *13*, 430-437.
- (178) Tang, C.; Chiba, M.; Nishime, J.; Hochman, J. H.; Chen, I. W.; Williams, T. M.; Lin, J. H. Comparison of imidazole- and 2-methyl imidazole-containing farnesyl-protein transferase inhibitors: interaction with and metabolism by rat hepatic cytochrome p450s. *Drug Metab. Dispos.* **2000**, *28*, 680-686.
- (179) Riley, R. J.; Parker, A. J.; Trigg, S.; Manners, C. N. Development of a generalized, quantitative physicochemical model of CYP3A4 inhibition for use in early drug discovery. *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 652-655.

- (180) Revesz, L.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Zimmerlin, A. G. SAR of 4-hydroxypiperidine and hydroxyalkyl substituted heterocycles as novel p38 map kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1261-1264.
- (181) McIntyre, C. J.; Ponticello, G. S.; Liverton, N.; O'Keefe, S. J.; O'Neill, E. A.; Pang, M.; Schwartz, C. D.; Claremon, D. A. Pyridazine Based Inhibitors of p38 MAPK. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 689-692.
- (182) Knighton, D. R.; Zheng, J. H.; Ten Eyck, L. F.; Ashford, V. A.; Nguyen Huu, X.; Taylor, S. S.; Sowadski, J. M. Crystal structure of the catalytic subunit of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase. *Science* **1991**, *253*, 407-414.
- (183) Zheng, J. H.; Knighton, D. R.; Ten Eyck, L. F.; Karlsson, R.; Xuong, N.; Taylor, S. S.; Sowadski, J. M. Crystal structure of the catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase complexed with magnesium-ATP and peptide inhibitor. *Biochemistry* **1993**, *32*, 2154-2161.
- (184) De Bondt, H. L.; Rosenblatt, J.; Jancarik, J.; Jones, H. D.; Morgan, D. O.; Kim, S. H. Crystal structure of cyclin-dependent kinase 2. *Nature* **1993**, *363*, 595-602.
- (185) Warshawsky, A.; Kahana, N.; Beery, E.; Kessler-Icekson, G.; Novogrodsky, A.; Nordenberg, J. Cytotoxicity effects of transition-metal chelators of the 5-substituted 2-hydroxyacetophenones and their oximes. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 553-560.
- (186) Wadsworth, S. A.; Cavender, D. E.; Beers, S. A.; Lalan, P.; Schafer, P. H.; Malloy, E. A.; Wu, W.; Fahmy, B.; Olini, G. C.; Davis, J. E.; Pellegrino-Gensey, J. L.; Wachter, M. P.; Siekierka, J. J. RWJ 67657, a potent, orally active inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *291*, 680-687.
- (187) Thurmond, R. L.; Wadsworth, S. A.; Schafer, P. H.; Zivin, R. A.; Siekierka, J. J. Kinetics of small molecule inhibitor binding to p38 kinase. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 5747-5754.
- (188) Toledo, L. M.; Lydon, N. B.; Elbaum, D. The structure-based design of ATP-site directed protein kinase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 775-805.
- (189) Boehm, J. C.; Bower, M. J.; Gallagher, T. F.; Kassis, S.; Johnson, S. R.; Adams, J. L. Phenoxyrimidine inhibitors of p38 α kinase: synthesis and statistical evaluation of the p38 inhibitory potencies of a series of 1- (piperidin-4-yl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(2-phenoxyrimidin-4-yl) imidazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1123-1126.
- (190) Xu, R.-M.; Carmel, G.; Sweet, R. M.; Kuret, J.; Cheng, X. Crystal structure of casein kinase-1, a phosphate-directed protein kinase. *Embo J.* **1995**, *14*, 1015-1023.
- (191) Thompson, J. E.; Cubbon, R. M.; Cummings, R. T.; Wicker, L. S.; Frankshun, R.; Cunningham, B. R.; Cameron, P. M.; Meinke, P. T.; Liverton, N.; DeMartino, J. A.; Weng, Y. Photochemical Preparation of a Pyridone Containing Tetracycle: a JAK Protein Kinase Inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1219-1223.
- (192) Topliss, J. G. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1006-1011.
- (193) Topliss, J. G. A manual method for applying the Hansch approach to drug design. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 463-469.

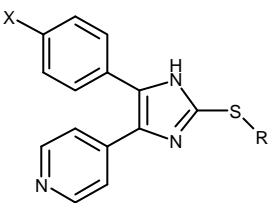
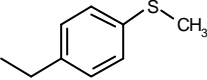
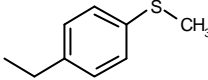
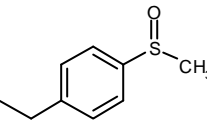
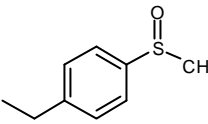
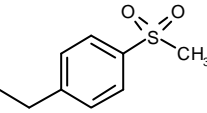
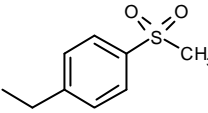
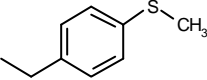
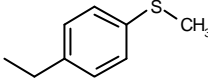
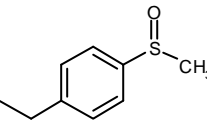
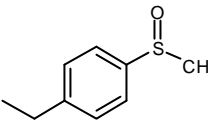
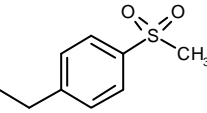
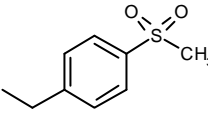
8. Anhang

8.1 Verzeichnis aller Testverbindungen: Pyrimidine

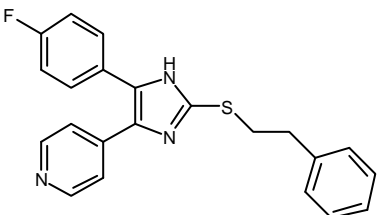
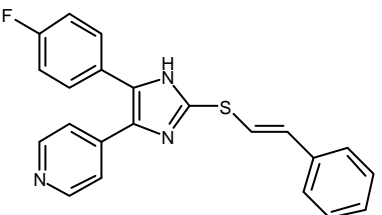
					
Code	R1	R2	Code	R1	R2
15a		-H	23b		-H
15b		-H	24		-H
15c		-H	30		-OH

			
Code	R	Code	R
16a		26a	
16b		26b	
16c		26c	

8.2 Verzeichnis aller Testverbindungen: Imidazole

					
Code	R	X	Code	R1	R2
9a^a		-F	11a^b		-Br
9b^a		-F	11b		-Br
9c^a		-F	11c		-Br
10a^b		-Cl	12a		-H
10b		-Cl	12b		-H
10c		-Cl	12c^b		-H

^a3-Pyridin statt 4-Pyridin, ^bvermutete Zytotoxizität bei einer Konzentration von 10^{-4} M

46a		46b	
------------	---	------------	--

Code	R1	R2	Code	R1	R2
43a		-H	55e	-CH ₃	-OH
43b		-H	55f	-CH ₃	
43c ^b		-H	55g	-CH ₃	
43d ^b		-H	55h	-CH ₃	
43e		-H	55i	-CH ₃	
43f		-H	55j	-CH ₃	
43g ^b		-H	55k	-CH ₃	
43h ^b		-H	55l	-CH ₃	
43i	-CH ₃	-H	55m	-CH ₃	
43j		-H	55n	-CH ₃	
43k		-H	55o	-CH ₃	
43l ^b		-H	55p	-CH ₃	

43m		-H	56b^c	-CH ₃	-F
44a		-H	57a^b		-Cl
44b		-H	57b^b		-F
44c		-H	57c		
44d		-H	57d		
44e		-H	57e		
44f		-H	58a		-Cl
44g		-H	58b		-F
44h		-H	58c		
44i		-H	58d		
55a	-CH ₃	-Cl	78b^c	-CH ₃	-OH
55b	-CH ₃	-F	79b^c		-OH
55c	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	81b^c	-CH ₃	
55d	-CH ₃	-OCH ₃			

^bvermutete Zytotoxizität bei einer Konzentration von 10⁻⁴ M, ^cN-Methyl-imidazol

Meine akademischen Lehrer neben Prof. Dr. Stefan Laufer waren:

Prof. Dr. Dr. K. Aktories	Pharmakologie
Prof. Dr. K. Bauer	Pharmazeutische Technologie
Prof. Dr. A. W. Frahm	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. L. Heide	Pharmazeutische Biologie
Prof. Dr. M. Kist	Medizinische Mikrobiologie
Prof. Dr. I. Merfort	Pharmazeutische Biologie
Prof. Dr. H.-H. Otto	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. H. Rimpler	Pharmazeutische Biologie
Prof. Dr. R. Schubert	Pharmazeutische Technologie
Prof. Dr. K. Starke	Pharmakologie
Prof. Dr. B. Wunsch	Pharmazeutische Chemie

Lebenslauf Gerd Wagner

1970	geboren am 27. September in Pforzheim
1977-1981	Besuch der Friedrich-Silcher-Grundschule in Birkenfeld
1981-1990	Besuch des Kepler-Gymnasiums in Pforzheim
<u>Mai 1990</u>	Allgemeine Hochschulreife
1990-1992	Zivildienst im geronto-psychiatrischen Pflegeheim in Engelsbrand
1992-1994	Grundstudium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
<u>März 1995</u>	1. Pharmazeutisches Staatsexamen
1994-1996	Hauptstudium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
<u>Oktober 1996</u>	2. Pharmazeutisches Staatsexamen
1996-1997	Praktikum in der Schimmelreiter-Apotheke Hamburg (1.12.1996 – 30.4.1997)
1997	Praktikum am Department of Pharmacognosy, The School of Pharmacy, London (1.5. – 30.11.1997)
<u>Dezember 1997</u>	3. Pharmazeutisches Staatsexamen und Approbation als Apotheker
1998-1999	Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Firma Merckle GmbH, Blaubeuren, zugleich Beginn der Doktorarbeit „Pyridinyl-imidazole und -pyrimidine – Neue Hemmstoffe der Zytokinfreisetzung“ als externer Doktorand der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Arbeitskreis Prof. Dannhardt, unter der Betreuung von Priv.-Doz. Dr. Stefan Laufer (1.1.1998 – 30.9.1999)
1999-2002	Weiterführung der Doktorarbeit „Pyridinyl-imidazole und -pyrimidine – Neue Hemmstoffe der Zytokinfreisetzung“ am Pharmazeutischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Abteilung Medizinische Chemie, Arbeitskreis Prof. Dr. Stefan Laufer (1.10.1999 – 30.4.2002)
<u>Oktober 2002</u>	Promotionsprüfung (18.10.2002)