

---

Struktur- bzw. Liganden-basierte Suche nach neuen  
p38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase  
Pharmakophoren

---

**DISSERTATION**

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

2009

vorgelegt von

Frank Lehmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 01.02.2006 bis 1.12.2008 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Laufer am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen angefertigt.

Tag der mündlichen Prüfung:	30.01.2009
Dekan:	Prof. Dr. Lars Wesemann
1.Berichterstatter:	Prof. Dr. Stefan Laufer
2.Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin E. Maier

## **Danksagung**

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Laufer für die Überlassung des Themas, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, die umfassende Unterstützung und v. a. die problemlose Aufnahme in den Arbeitskreis.

Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Herrn Dr. Zimmermann für die kollegiale Zusammenarbeit bei der Betreuung des dritten Semesters und vor allem für das Korrekturlesen der Arbeit.

Frau Melanie Holm für die angenehme Zusammenarbeit, Diskussions- und Hilfsbereitschaft insbesondere bei der Korrektur der Arbeit.

Herrn Peter Keck für die nette Zusammenarbeit und in erster Linie für die ständige Hilfe bei Computerfragen und -problemen.

Frau Sabine Luik, Marcia Goettert und Katharina Bauer für das Testen wirksamer und zahlreicher weniger wirksamer Verbindungen.

Allen ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern des Arbeitskreises für das angenehme Arbeitsklima.

Last, not least: Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die Geduld und fortwährende Unterstützung, meinem Vater und meiner Schwester zudem für die schweißtreibenden Stunden des Korrekturlesens.

"ZWEI DINGE SIND ZU UNSERER ARBEIT NÖTIG:  
UNERMÜDLICHE AUSDAUER UND DIE BEREITSCHAFT, ETWAS,  
IN DAS MAN VIEL ZEIT UND ARBEIT GESTECKT HAT,  
WIEDER WEGZUWERFEN."

Albert Einstein

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

1. Frank Lehmann, Stefan Laufer. Dihydro[2,3-c]pyrazole-Derivatives: Novel Types of p38 MAP Kinase Inhibitors. *Inflammation Research, Supplement 3* (Book of Abstracts, 8th World Congress on Inflammation), 56:S445, 2007.
2. Frank Lehmann, Dieter Schollmeyer und Stefan Laufer. 6-amino-1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-pyridyl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 64:o701, 2008.
3. Frank Lehmann, Melanie Holm und Stefan Laufer. Three-Component Combinatorial Synthesis of Novel Dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 10:364-367, 2008.
4. Melanie Holm, Frank Lehmann und Stefan Laufer. Medizinische Chemie und molekulare Hemmmechanismen der Tyrosinkinase-Inhibitoren. *Pharmazie in unserer Zeit*, 37:382-392, 2008.
5. Timothy J. Cheeseright, Melanie Holm, Frank Lehmann, Sabine Luik, Marcia Göttert, James L. Melville und Stefan Laufer. Novel lead structures for p38 MAP kinase via FieldScreen virtual screening. *submitted*.
6. Frank Lehmann, Melanie Holm und Stefan Laufer. Rapid and Easy Access to Indoles via Microwave-assisted Hemetsberger-Knittel Synthesis. *Tetr. Lett.* **2009**, accepted.
7. Stefan Laufer und Frank Lehmann. Investigations of SCIO-469-like compounds for the inhibition of p38 MAP kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, doi:10.1016/j.bmcl.2009.01.023

# Abkürzungsverzeichnis

ATF-2	<u>A</u> ktivierender <u>T</u> ranskriptions <u>f</u> aktor- <u>2</u>
ATP	<u>A</u> denosin <u>t</u> riphosphat
BMI <sub>4</sub> HSO <sub>4</sub>	1- <u>B</u> utyl-3- <u>m</u> ethyl- <u>i</u> midazolium- <u>h</u> ydrogen <u>s</u> ulfat
Boc	<u>B</u> utyloxy <u>c</u> arbonyl
BSA	<u>b</u> ovine erum <u>a</u> lbumin
BuLi	<u>B</u> uthyllithium
CDI	1,1'- <u>C</u> arbonyldiimidazol
CoMFA	<u>C</u> omparative <u>M</u> olecular <u>F</u> ield <u>A</u> nalysis
CoMMA	<u>C</u> omparative <u>M</u> olecular <u>M</u> oment <u>A</u> nalysis
CoMSIA	<u>C</u> omparative <u>M</u> olecular <u>S</u> imilarity <u>A</u> nalysis
COX	<u>C</u> yclooxygenase
DC	<u>D</u> ünnschichtchromatographie
DMAP	4- <u>D</u> imethylaminopyridin
DMG	<u>d</u> irigierende <u>M</u> etallierungsgruppe
DMSO	<u>D</u> imethylsulfoxid
DoM	<u>D</u> irigierende <u>o</u> rtho- <u>M</u> etallierung
EDAC	<i>N</i> - <u>E</u> thyl- <i>N</i> '-(3- <u>d</u> imethylaminopropyl) <u>c</u> arbodiimid-hydrochlorid
EGFR	<u>e</u> pidermal growth <u>f</u> actor <u>r</u> eceptor
ERK	<u>e</u> xtrazelluläre signalregulierte <u>K</u> inase
HTS	<u>h</u> igh- <u>t</u> hroughput <u>s</u> creening
JNK	c- <u>J</u> un <u>N</u> -terminale <u>K</u> inase
LDA	<u>L</u> ithiumdiisopropylamid
LOX	<u>L</u> ipoxygenase
LTMP	<u>L</u> ithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid
MAPK	<u>M</u> itogen-aktivierte <u>P</u> roteinkinase
MAPKK	<u>M</u> itogen-aktivierte <u>P</u> roteinkinase <u>K</u> inase
MAPKKK	<u>M</u> itogen-aktivierte <u>P</u> roteinkinase <u>K</u> inase <u>K</u> inase

NBS	<u>N</u> - <u>B</u> rom <u>s</u> uccinimid
NCS	<u>N</u> - <u>C</u> hlor <u>s</u> uccinimid
NF-κB	<u>n</u> uclear <u>f</u> actor- <u>κ</u> B
NIS	<u>N</u> - <u>I</u> od <u>s</u> uccinimid
NPP	4- <u>N</u> itrophenol <u>p</u> hos <u>ph</u> at
PDB	<u>P</u> rotein <u>d</u> aten <u>b</u> ank
PLS	<u>P</u> artial <u>L</u> east <u>S</u> quare
PMDTA	1,1,4,7,7- <u>P</u> entamethyl <u>d</u> iethylentriamin
QSAR	quantitative <u>s</u> tructure- <u>a</u> ctivity <u>r</u> elationship
THF	<u>T</u> etrahydro <u>f</u> uran
TIPS	<u>T</u> riisopropylsilyl
TMEDA	<u>N,N,N',N'</u> - <u>T</u> etramethylendiamin
XED	extended <u>E</u> lectron <u>D</u> istribution
ZNS	<u>z</u> entrales <u>N</u> ervens <u>s</u> ystem

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	v
<b>1 Einleitung</b>	1
1.1 Proteinkinasen	1
1.1.1 Kinasen als Target	1
1.1.2 Topologie der Kinasen	2
1.1.3 Die ATP-Tasche	4
1.2 Weitere Möglichkeiten der Hemmung von Proteinkinasen	11
1.2.1 Konzept des rationalen Wirkstoffdesigns	12
1.2.2 Screening und Design	13
1.2.2.1 Biochemisches vs. virtuelles Screening	13
1.2.2.2 Struktur-basiertes Design	14
1.2.2.3 Liganden-basiertes Design	16
1.3 Die p38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase	17
<b>2 Aufgabenstellung</b>	25
<b>3 Ergebnisse</b>	27
3.1 1,4-Dihydropyrano[2,3- <i>c</i> ]pyrazole	27
3.1.1 Das Macrocept Projekt	27
3.1.2 Ergebnisse des Screenings - neue Leitstrukturen?	32
3.1.3 Chemie der Dihydropyrane	36
3.2 Modifikation der Scios-Leitstruktur	50
3.2.1 Einführung	50
3.2.2 Harnstoff-Derivat	52
3.2.3 Keton-Derivat	59

3.2.4 Heterozyklische 2-Amide .....	71
<b>4 Biologische Ergebnisse</b> .....	<b>89</b>
4.1 Der p38 MAPK Assay .....	89
4.2 Testergebnisse der 1,4-Dihydropyrano[2,3- <i>c</i> ]pyrazol-Reihe .....	91
4.3 Testergebnisse der Harnstoff-Derivate von SCIO-469 .....	102
4.4 Testergebnisse der heterozyklischen 2-Amide .....	104
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>111</b>
<b>6 Experimenteller Teil</b> .....	<b>114</b>
6.1 Materialien und Methoden .....	114
6.2 Synthesen .....	116
<b>Literatur</b> .....	<b>250</b>
<b>Akademische Lehrer</b> .....	<b>273</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>274</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Proteinkinasen

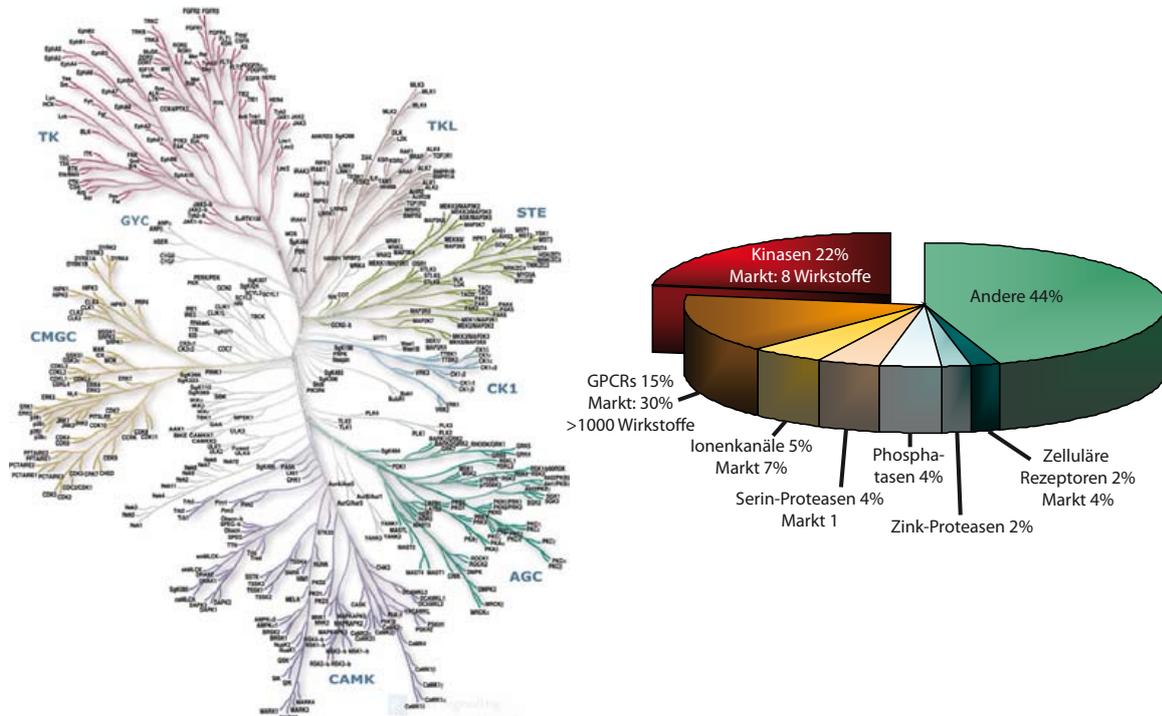
### 1.1.1 Kinasen als Target

22% des "druggable" Genoms, d. h. des Teils der ca. 30 000 Gene des menschlichen Genoms, die mit einem niedermolekularen Wirkstoff beeinflussbare Proteine exprimieren, sind Kinasen. Für insgesamt 518 Proteinkinasen existieren genetische Codes (ca. 1,7% aller menschlichen Gene) mit jeweils etwa 5 splice Varianten, womit ungefähr 2500 Kinasen durch das menschliche Genom codiert werden, halb so viele, wie 15 Jahre zuvor prophezeit wurden (siehe Abbildung 1.1) [Hopkins2002].

244 der Kinase-Gene werden mit Krankheiten in Verbindung gebracht, jedoch sind zur Zeit 8 Arzneistoffe auf dem Markt, die auf diese Enzymfamilie Einfluss nehmen. Dagegen sind "nur" 15% des "druggable" Genoms G-Protein gekoppelte Rezeptoren, dennoch existieren tausende zugelassene Arzneistoffe. Schätzungen zufolge zielen heutzutage 30 bis 35% aller präklinischen Wirkstofffindungsprogramme auf Proteinkinasen ab. Daher ist die Frage von P. Cohen [Cohen2002], ob Proteinkinasen die bedeutendsten Ziele der Wirkstoffentwicklung des 21. Jahrhunderts sind, mehr als berechtigt.

Die Entwicklung von Proteinkinase-Hemmstoffen ist mit Schwierigkeiten verbunden. Alle Kinasen nutzen Adenosintriphosphat (ATP) als Kosubstrat, und die ATP-Bindungsdomäne ist hoch konserviert, d. h., sie unterscheidet sich bei einzelnen Kinasen kaum. Daher wurde es als nahezu unmöglich angesehen, einen ATP-kompetitiven Hemmstoff zu entwickeln, der selektiv nur eine einzelne Proteinkinase blockiert. Dies wird angestrebt, da eine Hemmung von mehreren verschiedenen Kinasen zu unerwünschten Nebenwirkungen führen könnte, da viele Kinasen in physiologische Prozesse der Zelle eingebunden sind. Des Weiteren muss ein Hemmstoff mit den hohen intrazellulären Konzentrationen von ATP (2-10 mM) in Konkurrenz treten. Lange Zeit galt daher das Dogma, dass die ATP-Bindungsstelle der Enzymklasse kein "gutes" Target für die Arzneistoffentwicklung sei. Als Parke-Davis einen schwachen,

dessen ungeachtet aber selektiven EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor entdeckte, entwickelte sich in der klinischen Welt ein zunehmendes Interesse an Hemmstoffen für Kinasen.



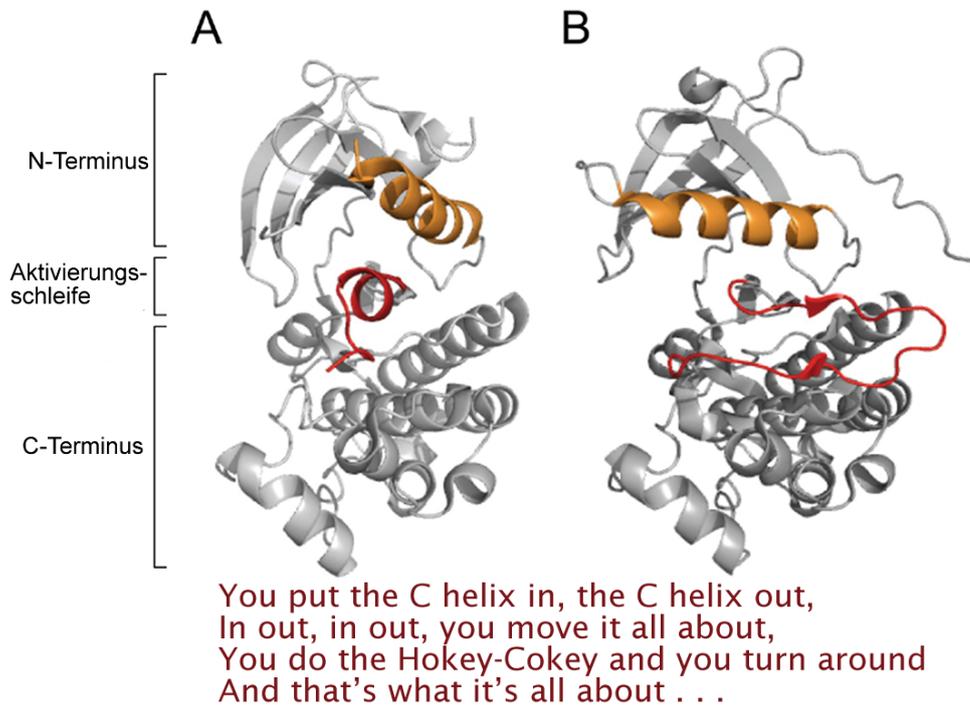
**Abbildung 1.1:** Dendrogramm des humanen Genoms nach Manning [Manning2002] und das "druggable genome" [Hopkins2002]. AGC: Beinhaltet PKA, PKG, PKC Familien; CAMK: Calcium/Calmodulin abhängige Protein kinase; CK1: Casein Kinase 1; CMGC: Beinhaltet CDK, MAPK, GSK3, CLK Familien; STE: Homologe der "yeast" Sterile 7, Sterile 11, Sterile 20 Kinasen; TK: Tyrosinkinasen; TKL: Tyrosinkinase-"like".

### 1.1.2 Topologie der Kinasen

In letzter Zeit wurden die 518 Proteinkinasen zu einem der Hauptforschungsthemen, jedoch wurde in Hinblick auf die dreidimensionale Struktur bisher nur ca. 100 untersucht, da ein hohes Maß an Konservierung der Struktur vorhanden ist. Gefolgt von der grundlegenden Kristallstruktur der Proteinkinase A (PKA, CDK2), welche die Architektur der katalytischen Domäne von Proteinkinasen aufdeckte, existieren nun über 160 experimentelle 3-D Strukturen verschiedener Kinasen. Die katalytische Einheit von Proteinkinasen kann allgemein in zwei strukturelle Untereinheiten zusammengefasst werden, die N- und

C-terminale Domäne ("lobes"), die vorwiegend aus  $\beta$ -Faltblättern und  $\alpha$ -Helices bestehen. Die Adenosin-Teilstruktur von ATP bindet in eine hauptsächlich hydrophobe Tasche, die durch den Übergang der beiden Untereinheiten gebildet wird. In der Tasche wird es durch Wasserstoffbrückenbindungen an die flexible Gelenkregion, die N- und C-Terminus verbindet, gebunden. Kinasen können allgemein ATP in der katalytisch inaktiven Form binden, jedoch sind in einigen Fällen die Reste des aktiven Zentrums für einen Phosphattransfer ungeeignet überlagert. Außerdem verschließt die Schleife, die vor Aktivierung phosphoryliert wird, oft die ATP-Tasche und/oder die Phosphat-Akzeptor Bindungsseite. In vielen Fällen ist die Phosphorylierung der Aktivierungsschleife ausreichend um eine Konformationsänderung zu bewirken, indem die Substrat-Bindungsseite zugänglich wird und die katalytischen Reste geeignet angeordnet werden. Dies beinhaltet die Bewegung der Aktivierungsschleife von der ATP-Bindungstasche weg, die Rotation der C-Helix und die Änderung der Position der glycinreichen Domäne. Jedoch ist bei einigen Kinasen die Bindung von ordnenden Untereinheiten für eine vollständige Phosphotransferase-Aktivität zwingend notwendig. Abbildung 1.2 zeigt die Gegenüberstellung der inaktiven und aktiven Form der EGFR Kinase-Domäne. Die Bewegung der Aktivierungsschleife ist dabei deutlich zu erkennen und führte bemerkenswerterweise zu der Umtextung des relativ bekannten Hokey-Cokey Songs!

Nach Hanks und Hunter [Hanks1995] lässt sich die Struktur der Proteinkinasen in 11 Subdomänen einteilen (Abbildung 1.3). Die Subdomäne 1 am C-Terminus bildet eine Schleife oberhalb der ATP-Bindungsstelle. Das Sequenzmotiv Gly-X-Gly-X-X-Gly findet man hoch konserviert nicht nur in den Proteinkinasen sondern auch in vielen anderen Nukleotid bindenden Proteinen. Die Subdomäne 2 enthält in nahezu allen Proteinkinasen die Aminosäure Lysin, welche direkt an der Phosphat-Transferreaktion beteiligt ist. Weitere in nahezu allen Kinasen vorhandene Aminosäuren sind Asp und Asn in Subdomäne 6 sowie Asp, Phe und Gly in der Subdomäne 8, das sogenannte DFG-Motiv. In der Aktivierungsschleife (Subdomänen 8 und 9) befinden sich die Aminosäuren, welche im Zuge der Aktivierung der Kinase phosphoryliert werden. Die Subdomänen 6 und 8 sind an der Bindung des Substrates der Kinase beteiligt, und die Aminosäuren in diesen Domänen ähneln sich innerhalb der einzelnen Kinase-Familien. Hier sind vor allem die Aminosäuren zwischen den bei allen Kinasen gleichen Aminosäuren Asp und Asn von Bedeutung. Die Sequenz Asp-Leu-Lys-Pro-Glu-Asn deutet auf Spezifität für Serin oder Threonin hin, während die Tyrosin Kinasen aller Wirbeltiere hier entweder die Sequenz Asp-Leu-Arg-Ala-Ala Asn im Fall der Src-Kinase-Familie, oder die Sequenz Asp-Leu-Ala-Ala-Arg-Asn für alle anderen Tyrosin Kinasen aufweisen [Domeyer2005]. Die große Ähnlichkeit der Tertiärstruktur aller Proteinkinasen und



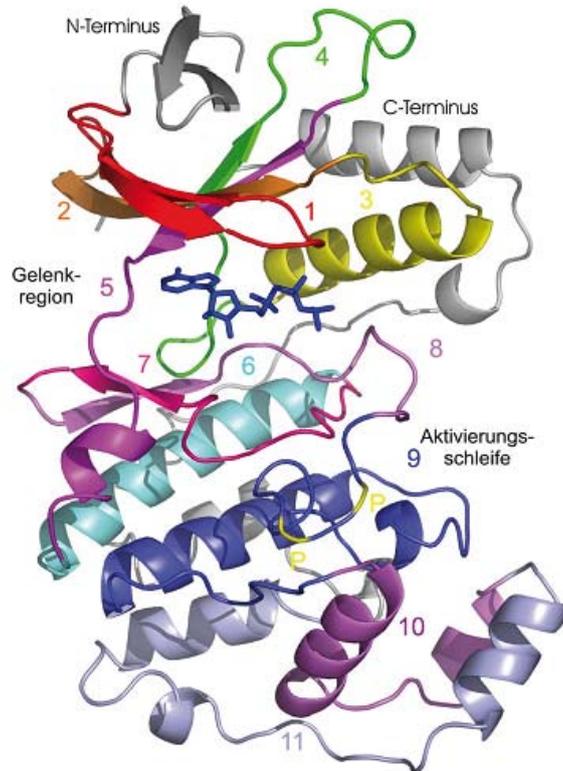
Adapted from [www.bbc.co.uk/cbeebies/tweenies/songtime/songs/h/hokeycokey.shtml](http://www.bbc.co.uk/cbeebies/tweenies/songtime/songs/h/hokeycokey.shtml)

**Abbildung 1.2:** Vergleich der inaktiven (A) und aktiven Form (B) des EGFR Kinase-Domäne [Niculescu-Duvaz2007]

die bei allen Proteinkinasen nahezu identischen Aminosäuren in der hoch konservierten ATP-Bindungsstelle bedeuten eine große Herausforderung für die Entwicklung selektiver ATP-kompetitiver Kinaseinhibitoren.

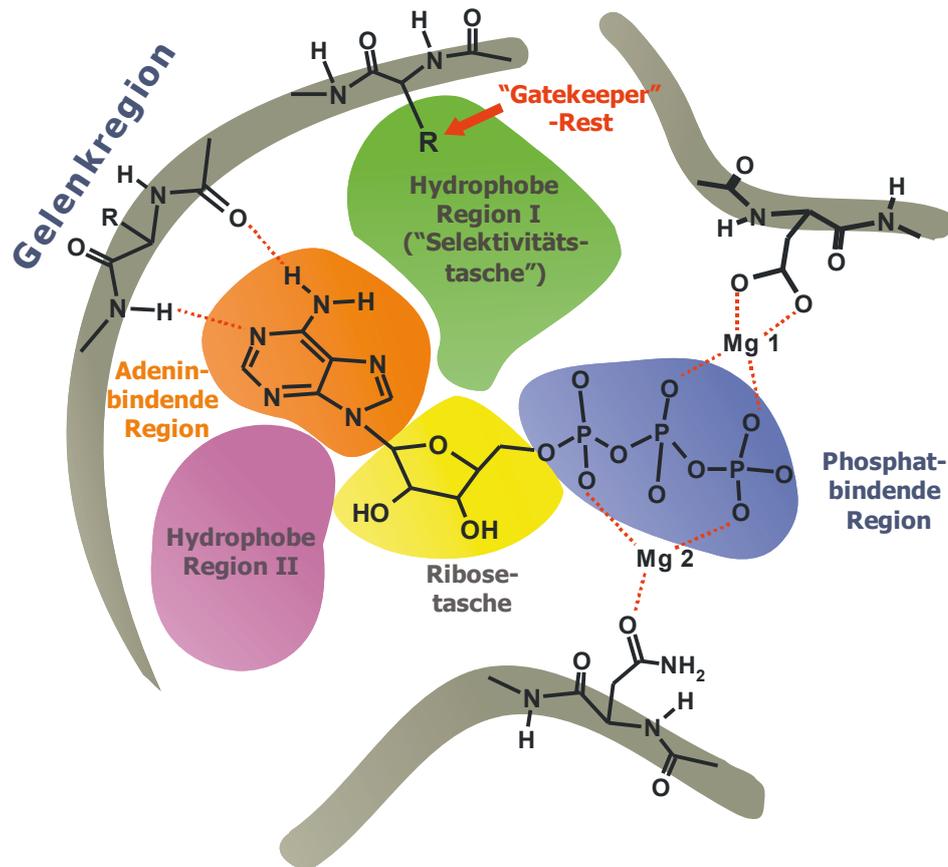
### 1.1.3 Die ATP-Tasche

Die Mehrzahl der gegenwärtigen Forschungsaktivitäten für Proteinkinase-Inhibitoren konzentriert sich auf die Entwicklung von ATP-kompetitiven Wirkstoffmolekülen. Der große Reiz daran ist, in einer scheinbaren Leichtigkeit hoch potente Hemmstoffe für eine genau definierte hydrophobe Tasche zu entwickeln. Lange Zeit wurde wegen der großen Anzahl an Kinasen und der gemeinsamen Bindung von ATP behauptet, dass daher die Hemmstoffe nicht selektiv sein könnten. Weitere Entwicklungen zeigten jedoch, dass diese Behauptungen unbegründet waren. Exemplarisch kann dies am Beispiel von CDK-Enzymen gezeigt werden, die eine hohe Konservierung und ähnliche aktive Zentren aufweisen. Viele CDK2-



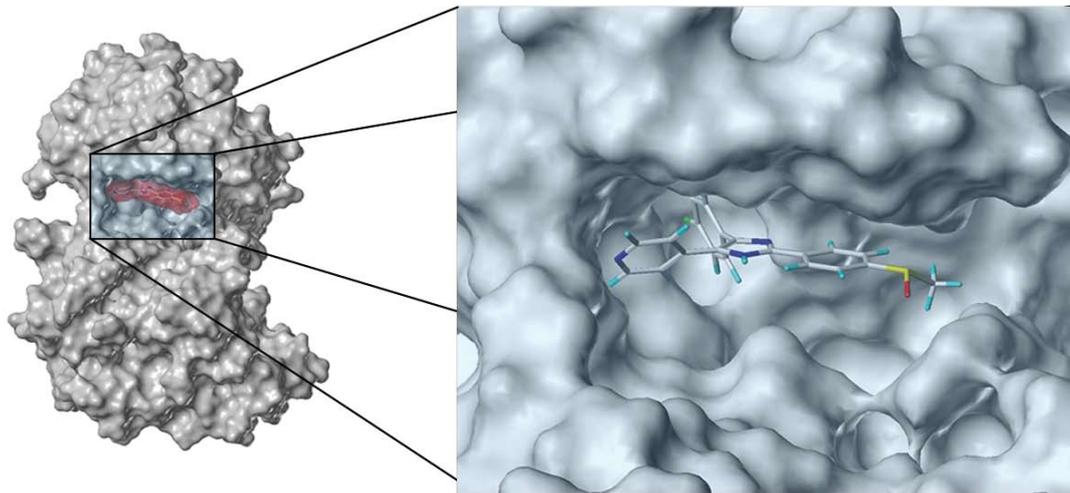
**Abbildung 1.3:** Farbige Hervorhebung der 11 Subdomänen von Proteinkinasen nach Hunter [Hanks1995] am Beispiel der p38 MAPK (pdb-ID: 1A9U). Die Phosphorylierungsstellen sind durch ein P markiert [Domeyer2005; Holm2008]

Hemmstoffe sind aber 10- bis 100-fach selektiv gegenüber CDK4, obwohl sich die ATP-Bindungsstellen dieser beiden Enzyme nur in zwei Aminosäuren von insgesamt 15 unterscheiden. Selektives Binden in eine ATP-Tasche kann mit dem Öffnen eines mehrstelligen Zahlenschlosses verglichen werden, welches die korrekte Sequenz an Zahlen zum Öffnen benötigt. Sollte nur eine Zahl falsch sein, kann man das Schloss nicht öffnen. Ein schematisches Diagramm der ATP-Bindungsstellenarchitektur von Proteinkinasen zeigt Abbildung 1.4. Die ATP-Bindungsstelle der Proteinkinasen besteht aus mehreren Unterbereichen, die im Struktur-basierten Hemmstoffdesign ausgenutzt werden können und potentielle Interaktionspunkte bieten, die von ATP nicht genutzt werden. Diese unvollzogenen Wechselwirkungen variieren beträchtlich zwischen den 518 bekannten menschlichen Kinasen und bieten somit Spielraum für eine selektive Bindung von Wirkstoffen. Die ATP-Bindungsregion der Proteinkinasen ist aus fünf bzw. sechs [Hauser2004; Liedtke2008; Traxler1998] Regionen aufgebaut (Abbildung 1.4, 1.5):



**Abbildung 1.4:** Schematische Darstellung der ATP-Bindungsstellenarchitektur der Proteinkinasen mit dem gebundenen Kofaktor ATP (modifiziert nach Traxler [Hauser2004; Liedtke2008; Traxler1998])

1. *Die Gelenkregion (Linker-Region, "hinge region"):* Sie besteht aus dem Abschnitt der Proteinkette, der die N- und C-terminale Domäne miteinander verbindet. Die Gelenkregion geht wichtige Wasserstoffbrückenbindungen mit ATP sowie mit der großen Mehrzahl der bis dato publizierten Hemmstoffmoleküle ein. Mindestens eine Wasserstoffbrücke wird praktisch bei allen in der Proteindatenbank (PDB) bekannten Kinase-Ligand-Strukturen ausgebildet. Hier können in Abhängigkeit variierender Domänen-Interaktionen der N- und C-Schleifen sowie unterschiedlicher Raumbeanspruchung von Seitenketten der Aminosäure-Reste innerhalb der Gelenkregion einzelner Kinasen verschieden große Substituenten in enger Nähe zu den Donor-Akzeptor-Atomen des jeweiligen Hemmstoffs untergebracht werden. Eine optimale Wasserstoffbrücken-



**Abbildung 1.5:** Lokalisation der ATP-Bindungsstelle einer Proteinkinase am Beispiel der p38 MAP Kinase mit dem Ligand SB-203580 (pdb-ID: 1A9U)

Bindungsgeometrie resultiert in (hoch) potenten Liganden, auch dann, wenn andere Wechselwirkungen zwischen Enzym und Hemmstoff verhältnismäßig unvorteilhaft sind.

2. *Die Adenin-bindende Region (Purin-Bindungsstelle):* Die zentrale Purin-Bindungsstelle kann zahlreiche Van-der-Waals-Kontakte eingehen, welche ATP und andere Liganden ausnutzt. Hierfür verantwortlich sind die Reste lipophiler Aminosäuren, die in vielen Proteinkinasen konserviert vorliegen. Dennoch erlauben subtile Unterschiede im Volumen dieser Tasche, die von geringfügigen Abweichungen der Aminosäurereste herrühren, möglicherweise eine Modulation der Kinase-Inhibitor-Selektivität (vgl. ASKA-Technologie) [McInnes2005]. Der Adeninanteil des natürlichen Co-Substrats ATP kommt tief in der Spalte zwischen den beiden Enzym-Domänen (N- und C-Schleife), der sogenannten Adenin-bindenden Region, zu liegen und wird durch die

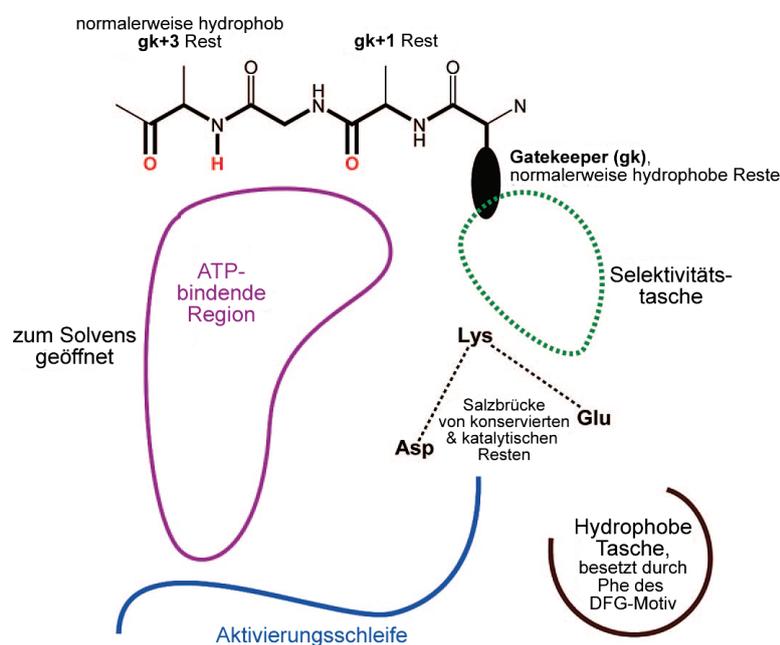
oben erwähnten lipophilen Aminosäuren umschlossen. Folglich befindet sich typischerweise nur das  $\gamma$ -Phosphat des ATP im katalytisch aktiven Enzymbereich, wodurch es für die Übertragung auf das Substrat zugänglich ist. Auch alle ATP-kompetitiven Inhibitoren binden in diesem hydrophoben Bereich der Kinase und interagieren von dort aus mit der Gelenk-Domäne über Wasserstoffbrückenbindungen. Die lipophile Natur der Tasche und die resultierende Eingrenzung des Liganden legen nahe, dass der hydrophobe Effekt die maßgebliche Triebkraft für die Bindung von Inhibitoren darstellt. Dies drückt sich in der linearen Beziehung zwischen dem lipophilen Kontakt- oder Höhlenoberfläche und der Bindungsaffinität zahlreicher ATP-kompetitiver Liganden aus.

3. *Die Ribose-Bindungstasche:* Diese befindet sich in einem Bereich am Rand der ATP-Bindungstasche, der zum Solvens hin geöffnet ist. Sie ist in Richtung der C-terminalen Domäne orientiert. In dieser Region gibt es Aminosäuren, die sowohl hydrophobe als auch hydrophile Wechselwirkungen mit der Ribose und mit bekannten Hemmstoffen eingehen. Wegen des partiell hydrophilen Charakters wird dieser Bezirk auch oft ausgenutzt, um lösungsverbessernde Gruppen von Inhibitormolekülen unterzubringen. Die Ribose-Bindungstasche enthält zudem unikale Reste, welche zur Beeinflussung der Selektivität von Leitstrukturen beitragen können. Allerdings sind die nahe zur Ribose gelegenen Aminosäuren unter den Kinasen meist konserviert und daher weniger zu selbigem Zweck geeignet.
4. *Die Hydrophobe Rückseitentasche (Hydrophobe Region I):* Dieser Bereich befindet sich tief im Inneren der ATP-Bindungsregion. Die Hydrophobe Region I steht in keinen bindenden Wechselwirkungen mit dem Cofaktor ATP. Die Ausdehnung dieses als Tasche ausgebildeten Gebietes wird definiert durch die Größe der lipophilen Seitenketten der umgebenden Aminosäuren. Diese sind weniger konserviert und können von Kinase zu Kinase variieren. Damit bietet sich diese Kavität der medizinischen Chemie als Ziel für das Design selektiver Hemmstoffe an. Man bezeichnet sie daher mitunter auch als "Selektivitätstasche" [Noble2004]. Der Zugang zu dieser hydrophoben Tasche wird durch den sogenannten "Gatekeeper"-Rest kontrolliert.
5. *Hydrophobe Region II:* Diese Region liegt vor der Adenin-bindenden Region und ist ausgebildet als eine Art lipophile Kerbe, die sich zum Solvens hin öffnet. ATP geht hier, ebenso wie in der "Selektivitätstasche", keine bindenden Wechselwirkungen ein.

Somit ergeben sich auch hier Möglichkeiten zur Erhöhung der Bindungsaffinität und Verbesserung der Selektivität für potenzielle Hemmstoffe. Wenngleich sich eine optimale Ausmodellierung der weiträumigen Kerbe durch geeignete (lipophile) Reste nicht ganz trivial gestaltet, setzt die Medizinische Chemie hinsichtlich der Optimierung ihrer Leitstrukturen vermehrt auf zusätzliche effiziente Wechselwirkungen mit diesem nicht hochkonservierten Enzybereich. Demzufolge besitzen viele in jüngster Zeit bekannt gewordene Hemmstoffe Substituenten, die diese Region adressieren und dabei vermutlich den Hemmstoff in der aktiven Bindungsstelle besser verankern, wodurch die Aktivität und Selektivität der Verbindungen nachweislich gesteigert werden konnte.

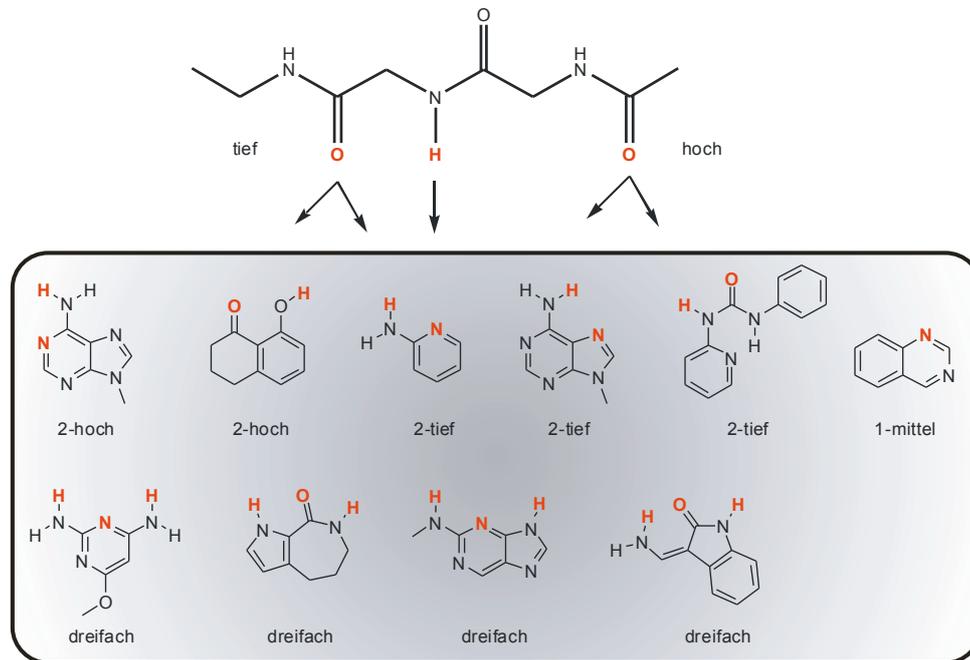
6. *Die Phosphat-bindende Region:* Die Phosphat-bindende Region ist ebenfalls eine hochkonservierte Region der aktiven Bindungsstelle. Dies kann der wichtigen Funktion der entsprechenden Aminosäuren zugeschrieben werden, die sie sowohl in der Katalyse als auch in der Koordination des Triphosphats über zwei zweifach geladene Metallionen ausüben. In den meisten Fällen werden die negativen Ladungen der Phosphatgruppen durch Magnesiumionen kompensiert. Diese hydrophile Region ist stark Lösungsmittel-exponiert und scheint für die Affinität eher eine untergeordnete, allenfalls eine modulierende Bedeutung zu haben. Es sind bislang nur sehr wenige Hemmstoffe beschrieben, die weit in diese Bindungsstelle hineinreichen, wofür wohl die folgenden zwei Gründe in Betracht kommen: a) Hohe Affinität kann auch ohne Kontakt zu diesen Aminosäure-Resten erreicht werden. b) Man vermutet, dass eine dahin gehende Derivatisierung der Inhibitoren, jenen Raum des katalytischen Zentrums mit zu beanspruchen, die Spezifität der Verbindungen wegen der Komplementarität mit den hoch konservierten Zügen dieser Region vermindern würde. Dennoch ist es vorstellbar, dass die räumlichen Unterschiede in der Phosphatbindungsstelle verschiedener Enzyme (induziert durch die Phosphorylierung der Aktivierungsstelle) der Wirkstoffforschung die Möglichkeit zur Einbeziehung von Spezifitätscharakteren bieten. Ein weiterer Vorbehalt, diese Region nicht durch Hemmstoffe zu adressieren, sind die dort befindlichen vielfach geladenen Aminosäuren. Die Einführung ionisierbarer Gruppen in Wirkstoffmoleküle, die mit den entsprechenden Aminosäureresten interagieren können, vermögen die Permeabilität dieser Moleküle durch biologische Membranen nachteilig zu beeinflussen. Eine adäquate Einfügung H-bindender Gruppen in die Hemmstoffkandidaten könnte jedoch einige dieser potenziellen Interaktionsstellen erreichen.

Wie bereits angedeutet ist der "Gatekeeper"-Rest (gk) der wichtigste Rest in der ATP-Bindungsstelle. Daher werden die Peptidbindungen, welche die Wasserstoffbindungsakzeptor-Motive der Gelenkregion ausbilden, als gk+1 und gk+3 bezogen auf deren Position zum "Gatekeeper" bezeichnet (Abbildung 1.6). Die Größe der "Gatekeeper" Seitenkette bestimmt den Zugang zur Hydrophoben Region I und dadurch die mögliche Selektivität des Hemmstoffes. Da jedoch in jeder Proteinkinase dieselben Akzeptor-Motive für eine Wasserstoff-



**Abbildung 1.6:** Zweidimensionale Darstellung der Bindungsstelle von Proteinkinasen (modifiziert nach [Ghose2008])

brückenbindung zur Gelenkregion existieren, liegt nahe, dass nur einige Template für den Ersatz des Adenin (Teil aus dem natürlichen Co-Substrat ATP) existieren, die ein ähnliches Wasserstoffbrückenbindungs-Motiv aufweisen [Liao2007]. Einige dieser Grundstrukturen sind in Abbildung 1.7 zusammengefasst. Es können dabei eine, zwei oder drei Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden. Einen detaillierteren Überblick aller bisher beschriebenen Template fasst Ghose *et al.* zusammen [Ghose2008].



**Abbildung 1.7:** Übersicht möglicher Template zur Wasserstoffbrückenbindung an die Gelenkregion der Proteinkinase

Mit hoch, tief bzw. mittel ist die Position der Wasserstoffbrückenbindung angegeben. Die Zahl gibt dabei die Anzahl der Bindungen an.

## 1.2 Weitere Möglichkeiten der Hemmung von Proteinkinasen

Neben der ATP-Bindungsstelle gibt es weitere Möglichkeiten die Aktivität von Proteinkinasen zu hemmen. Zum einen ist dies durch das Besetzen der Phosphorakzeptor-Stelle möglich, des weiteren kann die Phosphorylierung der Kinase durch Vermeidung der Anbindung von Substraten gehemmt werden. Das Besetzen der Phosphorakzeptor-Stelle kann über die Substrat-Phosphortransferstelle und die Substrat-Rekrutierungsstelle geschehen. Die zuerst genannte Interaktion ist wahrscheinlich die weniger attraktive aus der Perspektive des Wirkstoffdesigns. Da es keinen hydrophoben "Spalt" gibt, der vom Substrat in Anspruch genommen wird, scheint es als unwahrscheinlich, dass ein "small molecule" diese Stelle in Anspruch nimmt und eine ausreichende Affinität besitzt, um die Interaktion zu blockieren. Dennoch ist ein Substrat-kompetitiver Inhibitor des Insulinähnlichen Wachstumsfaktor Rezeptor (IGF-1R) bekannt [Blum2000]. Modelling Studien ergaben, dass der Hemmstoff

Interaktionen mit autophosphorylierten Tyrosin-Resten, die sich angrenzend an der ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinase befinden, verhindert. Dies zeigt, dass das Besetzen der Phosphorakzeptor-Stelle möglich ist.

Daneben besteht die Möglichkeit der Hemmung der Phosphorylierung durch Vermeidung der Anbindung von Substraten. Diese Protein-Protein-Interaktion könnte durch kleine Peptide bzw. peptidomimetische Inhibitoren unterbunden werden. In den letzten Jahren wurden Fortschritte auf diesem Gebiet gemacht [Kontopidis2003; Sharma2001] und Ansätze die Phosphorylierung zu blockieren ohne auf die ATP-Bindungsstelle abzielen beschrieben [Bogoyevitch2007].

### 1.2.1 Konzept des rationalen Wirkstoffdesigns

Ursprünglich wurde der Begriff rationales Wirkstoffdesign für das Planen von Molekülen basierend auf der dreidimensionalen Struktur des Targets benutzt. Mittlerweile wurde jedoch das Konzept des rationalen Wirkstoffdesigns erweitert und bedeutet nun der gesamte komplexe Prozess aus Pathomechanismus-basierter Zielauswahl, Zielvalidierung, Strukturbiologie, Modelling, Struktur-Wirkungsbeziehungen, Pharmakophor-basierte Verbindungsauswahl und pharmakodynamische Optimierung [Eros2004]. Das rationale Wirkstoffdesign für "*small molecule*" Hemmstoffe der Kinasen könnte die Basis für krankheitsspezifische Therapien mit einer einzigartigen Selektivität darstellen. Die Schlüsselemente dieses Prozesses sind: Identifizierung von therapeutisch relevanten Kinasen; Identifizierung von Hemmstoffmolekülen; Generierung von Kinase Hemmstoffen mit hoher Wirksamkeit und molekularer Spezifität. Die meisten Hemmstoffe, die sich im Moment in der Entwicklung befinden, sind ATP-kompetitiv und sind auf die phosphorylierte, aktivierte Form der Kinase gerichtet. Kinasen, die zur selben Familie gehören, besitzen eine hohe Homologie der Aminosäuresequenz und daher eine ähnliche Topologie. Daher ist Struktur-basiertes Wirkstoffdesign mit Hilfe von Röntgenkristallstrukturanalyse und molekularem Modelling gefolgt von einem fokussierten Bibliotheks-Screening, ein guter Ansatz um selektive Kinase Hemmstoffe zu erhalten. Einige Inhibitoren können an die unphosphorylierte, inaktive Form der Kinase binden. Der Versuch, die inaktive Form der Kinase zu hemmen um eine erweiterte Spezifität eines Hemmstoffes für eine bestimmte Kinase zu erzielen, könnte sehr erfolgreich sein. Imatinib (Gleevec<sup>TM</sup>) ist ein Beispiel für so einen Inhibitor und stellte sich als kein Sonderfall heraus, da Lapatinib, BAY43-9006, BIRB-796 und andere einen ähnlichen Bindemodus aufweisen. Die Röntgenkristallstrukturen der co-kristallisierten Hemmstoffe von Bcr-Abl (Imatinib) und

der p38 MAPK (BIRB-796) belegen den allosterischen Bindemodus dieser Verbindungen.

Im Folgenden werden die zwei Hauptgebiete des rationalen Wirkstoffdesigns, das Struktur-basierte und Liganden-basierte Design, diskutiert.

## 1.2.2 Screening und Design

### 1.2.2.1 Biochemisches vs. virtuelles Screening

In den späten 1980er und frühen 1990er wurden experimentelles Hochdurchsatz-Screening ("*high-throughput screening*" = HTS) und die Kombinatorische Chemie aggressiv entwickelt um neue Leitstrukturen für die Wirkstoffentwicklung zu generieren. Mit Hilfe von Synthese-Automatisierung wurde vorhergesagt, dass dies eine noch nie da gewesene Anzahl an neuen Leitstrukturen liefern würde. Jedoch war in der Realität das Gegenteil der Fall [Bolten2002; Fishman2005]. Häufig konnten die entdeckten Hits nicht validiert werden und eine weitere Optimierung führte nicht zu den gewünschten präklinischen Kandidaten. Zudem ergaben sich aus der Kombinatorischen Chemie zwei Hauptprobleme. Zum einen konnte zu wenig Diversität erreicht werden, zum anderen existieren zu wenige geeignete und reaktive "*building blocks*" die eine komplette Umsetzung, die bei kombinatorischen Synthesen Bedingung sind, gewährleisten können. Dies hatte schnell Patentprobleme durch sich überlappende Bibliotheken zur Folge. Daher nahm die anfängliche Euphorie um diese Ansätze ziemlich schnell wieder aufgrund der enttäuschenderweise niedrigen Trefferquote und hohen Kosten ab [Lahana1999; Ramesha2000]. Es wurde angenommen, dass eine chemisch diverse Bibliothek von ca. 24 Millionen Molekülen für ein biochemisches Screening nötig ist, um einen nanomolaren Hemmstoff für einen bestimmten Angriffspunkt zu finden [Wintner2000]. Jedoch sind Bibliotheken mit ausreichender Diversität und Größe für solch ein Screening Vorhaben derzeit nicht verfügbar.

Daher wurde nach alternativen Techniken gesucht. Der Ausdruck virtuelles Screening wurde Ende der 90er Jahre geprägt, jedoch sind die dabei eingesetzten Techniken viel älter [Klebe2006]. Im Gegensatz zu HTS, das sehr Technologie gesteuert ist, werden beim virtuellen Screening Verbindungen durch Vorhersage ihrer Bindung an Makromoleküle mit Hilfe von Computerprogrammen ausgewählt. Die untersuchten Substanzen müssen dabei notwendigerweise nicht existieren, und deren "Testung" verbraucht keinerlei Materialien. Obwohl diese Strategie erfolgreich zur Entwicklung neuer Kinase Hemmstoffe führte [Wu2003], verbleiben hier auch Probleme, die im Folgenden angesprochen werden sollen.

### 1.2.2.2 Struktur-basiertes Design

Falls die dreidimensionale Struktur eines Zielmoleküls bekannt ist, so ist es möglich, die Werkzeuge des Struktur-basierten Wirkstoffdesigns anzuwenden. Die Quelle der dreidimensionalen Struktur kann dabei aus einer Röntgenkristallstruktur, NMR-Spektroskopie oder dem sogenannten Homologie-Modelling stammen. Um die Struktur eines Zielmoleküls mithilfe einer Röntgenkristallstrukturanalyse zu bestimmen, muss das Protein isoliert, gereinigt und kristallisiert werden. Dies ist gerade im Falle der Membran-gebundenen Rezeptor Protein-Tyrosinkinasen eine schwierige Aufgabe, aber Stamos und Mitarbeiter bestimmten die dreidimensionale Struktur des epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor ("*epidermal growth factor receptor*" = EGFR) mit und ohne dem EGFR spezifischen Hemmstoff Tarceva [Stamos2002]. Die wissenschaftliche Gesellschaft sammelt die dreidimensionalen Strukturen von Proteinen in der Brookhaven Proteindatenbank (PDB) [Berman2000]. Dort sind 54076 \*.pdb Dateien bis zum 4.November 2008 registriert und die Anzahl ist ständig steigend. Vieth und Mitarbeiter fassten die Kinase-Domänen, die in der PDB verfügbar sind zusammen [Vieth2004]. Vor der Auswahl einer bestimmten Kristallstruktur für virtuelles Screening ist es ratsam eine genaue Analyse der Parameter wie Population des gebundenen Liganden, Auflösung der Analyse, B-Faktoren nahe der Bindungsstelle (B-Faktoren geben die Bewegung in einer Kristallstruktur an; jedoch korrelieren sie mit der Population eines Liganden im Kristall) oder die Kontinuität des Wasserstoffbrückennetzwerkes vorzunehmen [Klebe2006].

Die Struktur von relativ kleinen Proteinen kann durch NMR-Spektroskopie bestimmt werden, aber bis zuletzt gibt es keine Berichte über die Lösung einer Kinasestruktur mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Dennoch berichteten kürzlich Chen und Mitarbeiter [Chen2007] über einen Fragment-basierten Ansatz zur Entwicklung von Isoform-spezifischen p38 $\alpha$  Hemmstoffen mithilfe eines typischen zweidimensionalen NMR-Experimentes (NOESY = "*nuclear overhauser enhancement spectroscopy*").

Sollte nur die Primärstruktur eines Proteins bekannt sein, so kann man Homologie-Modelling anwenden. Homologie-Modelling hängt stark von der Verfügbarkeit der Röntgenkristallstrukturen von verwandten Proteinen ab. Der erste Schritt des Modelling besteht in der Homologie-Suche. Dabei wird die Sequenz des Proteins mit einer Sequenz-Datenbank verglichen und die statistische Signifikanz der Treffer berechnet. Eine typische Homologie-Suchmethode ist der BLAST Suchalgorithmus [Altschul1990]. Die dreidimensionale Struktur des nächsten Nachbarn der Aminosäuresequenz kann dann als Templat genutzt werden,

um die dreidimensionale Struktur des Zielmoleküls vorher zusagen.

Heutzutage gibt es eine Vielzahl an Struktur-basierten Software-Werkzeugen, die zur Identifizierung von potenziellen neuen Hits führen: Docking Software war die erste Struktur-basierte Computermethode, die zur Auswahl von möglichen Startpunkten für medizinisch-chemische Programme verwendet wurden. Während eines Docking Vorgangs wird eine Pose generiert, bewertet und mit vorangegangenen Posen verglichen. Die derzeitige Pose wird angenommen oder verworfen auf der Basis der Bewertung dieser Pose. Eine neue Pose wird generiert und der Suchprozess wiederholt sich bis zum Endpunkt. Die Komplexität eines Dockings steigert sich in folgender Reihenfolge: a) unflexibles Docking, wobei sowohl das Protein als auch der Ligand als unflexibel behandelt wird; b) flexibles Liganden-Docking, wobei das Protein unflexibel gehalten wird, aber der Ligand flexibel behandelt wird; c) flexibles Docking, wobei die Flexibilität des Proteins und Liganden beachtet werden. Die meisten bisher angewandten Docking Algorithmen nutzen das flexible Liganden-Docking. Die prinzipiellen Dockingmethoden, die ausgiebig genutzt werden, wenden Algorithmen basierend auf Monte Carlo, genetischer Algorithmus, Fragment-basierend und molekulare Dynamik an. Einige Programme, die bei Docking von großen Datenbanken an Molekülen zur Anwendung kommen, sind u.a. AutoDock [Morris1998], FlexX [Rarey1996], GOLD [Jones1997] und ICM [Abagyan1994].

Gerade die Beurteilung und die Rangordnung der vorhergesagten Liganden-Konformationen ist ein entscheidender Aspekt des Struktur-basierten virtuellen Screening. Sogar wenn die Bindungskonformationen korrekt vorhergesagt werden, sind die Berechnungen nicht erfolgreich, wenn sie korrekte Posen nicht von unkorrekten unterscheiden können und dadurch "wahre" Liganden nicht identifiziert werden. Im Wesentlichen werden derzeit drei Klassen an Bewertungsfunktionen angewandt: die Kraftfeld-basierende, die empirische und die Wissens-basierende Bewertungsfunktionen [Kitchen2004]. Ein neuerer Trend nutzt sog. Konsens-Bewertung ("*consensus scoring*": Mehrere Bewertungsfunktionen werden auf die gleiche gedockte Pose angewandt) um falsch positive Ergebnisse auszuschließen [Charifson1999]. Dennoch werden in den kommenden Jahren weitere signifikante Verbesserungen im Docking und der Bewertung erwartet [Mohan2005; Leach2006]. Jedoch gibt es nicht nur Probleme beim Docking-Prozess, die mit der Bewertung zu tun haben. Eine weitere Herausforderung liegt in der Entwicklung neuer Algorithmen, die ein flexibles Docking schnell und exakt zulassen. Die derzeit geringen verfügbaren Methoden sind noch sehr eingeschränkt und liefern nicht die gewünschten Ergebnisse. Gerade im virtuellen Screening auf dem Gebiet der Proteinkinasen wäre dies von besonderer Bedeutung. Es ist bekannt, dass

Proteinkinasen schwierige Zielmoleküle für Docking-Prozesse sind [Cavasotto2004]. Nach der Ligandenbindung können die Seitenketten der Bindungstasche verschiedene Konformationen einnehmen und in einigen Fällen werden Umlagerungen von Schleifen beobachtet. Ein Teil des Liganden ist zudem zum Solvens hin geöffnet und wird durch viele hydrophobe Kontakte in Position gehalten. Dies alles erschwert die Vorhersage des korrekten Bindemodus eines Liganden sehr und somit auch die Bewertung der Posen.

### 1.2.2.3 Liganden-basiertes Design

Sollte die dreidimensionale Struktur eines Zielmoleküls nicht bekannt sein wie z. B. für viele Membran gebundene Proteine, die sehr schwer zu kristallisieren sind, so ist es möglich, die Werkzeuge des Liganden-basierten Designs einzusetzen. Eine kritische Übersicht zu diesem Thema liefert der Artikel von Eckert und Bajorath [Eckert2007].

Die Hypothese des aktiven Analoga Ansatzes ist, dass alle Verbindungen, die ein ähnliches Aktivitätsprofil zeigen, in der Lage sind eine ähnliche Konformation einzunehmen [Marshall1979]. Der erste Schritt dabei ist die Suche des konformellen Freiraums einer hoch aktiven Verbindung und die Aufzeichnung der interatomaren Abstände. Der nächste Schritt ist die Suche des konformellen Freiraums anderer Verbindungen um die bioaktiven Konformationen aufzufinden basierend auf den aufgezeichneten interatomaren Abständen des ersten Moleküls. Im Anschluss daran werden molekulare Volumen der bioaktiven Konformationen berechnet, diese überlagert und eine Regressionsanalyse auf die Volumen angewandt, um das Verhältnis der biologischen Aktivität abzuleiten [Mannhold2005].

Dreidimensionale quantitative Strukturwirkungsbeziehungs-("quantitative structure-activity relationship" = QSAR) Modelle beziehen sich auf die biologische Aktivität von Liganden in Bezug auf das dreidimensionale Feld, das die Verbindungen umgibt. Eine der bekanntesten Methoden ist die vergleichende molekulare Feld-Analyse ("Comparative Molecular Field Analysis" = CoMFA) [Cramer1988]. Die grundlegende Idee der CoMFA ist, dass die intermolekulare Interaktionsenergie zwischen dem Protein und dem Liganden mit den sterischen, elektrostatischen Wasserstoffbrücken und hydrophoben Feldern des Liganden korrelieren. Diese Interaktionsenergien werden zwischen dem Liganden und den sog. hypothetischen Probeatomen, die an bestimmten Stellen von Gitter-Punkten platziert sind, berechnet. Die Ergebnisse der Berechnung können in einer Matrix angeordnet werden, in der jede Reihe ein Molekül und jede Spalte einen berechneten Interaktionsenergie-Wert eines bestimmten Gitter-Punktes repräsentiert. Eine zusätzliche Spalte beinhaltet die biologischen Aktivitäts-

daten. Diese Berechnungen generieren allgemein Tausende von Spalten (Deskriptoren), die stark die Anzahl an Reihen (Molekülen) überschreiten. Das QSAR Modell wird durch eine PLS ("*Partial Least Square*") Analyse der Datenmatrix generiert. Validierte QSAR Gleichungen, die von CoMFA Modellen stammen, können für die Vorhersage der biologischen Aktivität von neuen Molekülen genutzt werden. Der schwierigste Teil einer CoMFA Analyse ist die Überlagerung der Moleküle vor der aktuellen Berechnung. Kleine Unterschiede in der ersten überlagerten Struktur können zu dramatischen Änderungen in der endgültigen QSAR Gleichung führen. Ebenso ist das Auffinden der bioaktiven Konformation der Moleküle eine weitere herausfordernde Angelegenheit. Nach der Einführung von CoMFA wurden daher weitere dreidimensionale QSAR Methoden entwickelt [Keri2006].

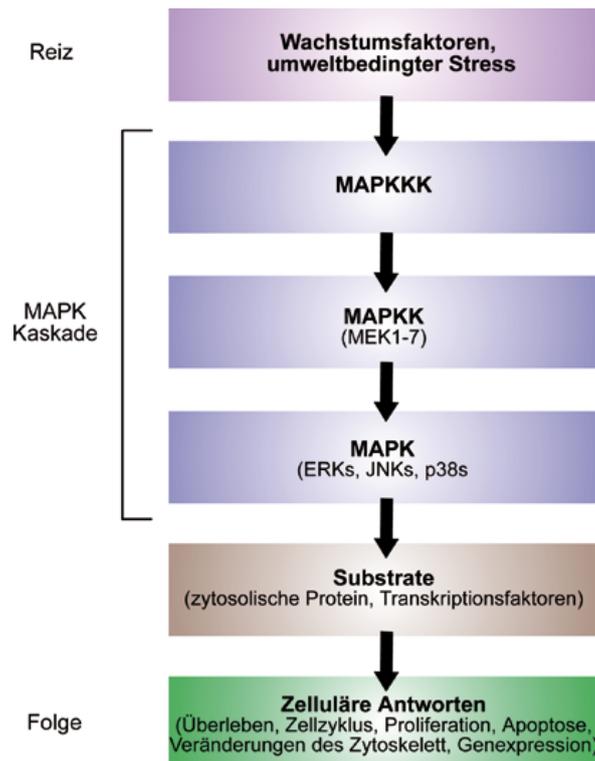
Die vergleichende molekulare Ähnlichkeits-Analyse ("*Comparative Molecular Similarity Analysis*" = CoMSIA) [Klebe1994] kann als eine Erweiterung der CoMFA betrachtet werden. Es basiert auf derselben Annahme wie CoMFA: Änderungen der Bindungsaffinität korrelieren zu Änderungen der Deskriptoren, die durch verschiedene Felder ausgedrückt werden können. Ein großer Vorteil von CoMSIA gegenüber CoMFA ist die Sensitivität der Abgleichung von verschiedenen Liganden.

Die vergleichende molekulare Moment-Analyse ("*Comparative Molecular Moment Analysis*" = CoMMA) [Silverman1996] ermöglicht die dreidimensionale QSAR ohne die Anforderung an molekulare Überlagerung mit Hilfe von Deskriptoren. Die vierdimensionale QSAR (4D-QSAR) [Vedani2000] gestatten das Nutzen multipler Konformationen, Orientierungen und Protonierungsgrad der Liganden ebenso wie die Simulation von "*induced-fit*" Phänomenen. Diese Technik kann die bioaktive Konformation von Liganden präziser auswählen. Die fünfdimensionale QSAR (5D-QSAR) ist eine Erweiterung der 4D-QSAR, die das Testen mehrerer "*induced-fit*" Hypothesen ermöglicht [Vedani2002]. Die sechsdimensionale QSAR (6D-QSAR) ist wiederum eine Erweiterung der 5D-QSAR. Sie ermöglicht die Beurteilung mehrerer Darstellungen von verschiedenen Solvatisierungsmodellen [Vedani2005].

### 1.3 Die p38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase

Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPK) gehören zu der Familie der Serin/Threonin Kinasen und regulieren die verschiedensten zellulären Prozesse wie Embryogenese, Zelldifferenzierung, Zellproliferation, Zelltod, Homöostase und zelluläre Antworten [Herlaar1999; Tong1997; Wang1998]. Derzeit sind drei verschiedene MAP Kinase Kaskaden in Säugetier-

zellen bekannt, der durch die extrazelluläre signalregulierte Kinase (ERK), und durch die c-Jun N-terminale Kinase (JNK) vermittelte Signaltransduktionsweg und der p38 MAP Kinase Signaltransduktionsweg [Herlaar1999; New1998; Tong1997]. Die verschiedenen MAP Kinase Signaltransduktionswege sind in vergleichbarer Weise aufgebaut. Eine Übersicht bietet Abbildung 1.8. Der Signaltransduktionsweg der p38 MAP Kinase ist Abbildung 1.9 dargestellt.



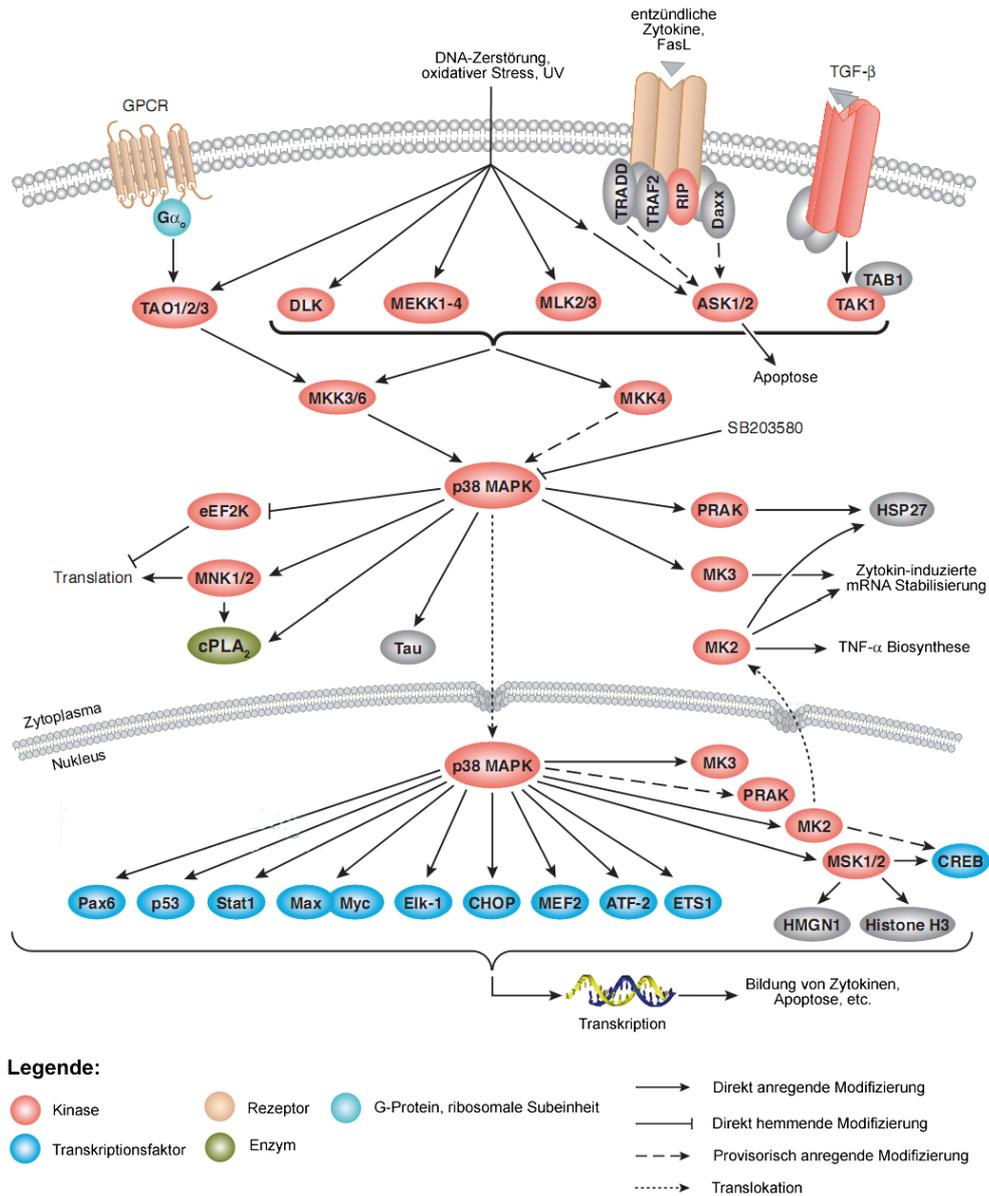
**Abbildung 1.8:** Allgemeiner MAP Kinase Signaltransduktionsweg

MAPKKK = MAP Kinase Kinase Kinase, MAPKK = MAP Kinase Kinase, MAPK = MAP Kinase

Bei der Aktivierung der MAP Kinasen kommt es zur Phosphorylierung an den Aminosäuren Threonin (T) und Tyrosin (Y) in einem "TXY"-Aktivierungsmotiv (in dem X Glutamin in ERK, Prolin in JNK und Glycin in p38 MAPK ist) [Herlaar1999; Kumar2003; New1998]. Aktivierte MAP Kinasen aktivieren ihrerseits durch Phosphorylierung nachgeschaltete Kinasen und Transkriptionsfaktoren (Abbildung 1.8, 1.9) [Hagemann2001; Herlaar1999].

Der für die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ , bedeutendste Pfad ist der p38 MAP Kinase Signaltransduktionsweg, der erst seit einigen Jahren bekannt geworden ist. Die p38 MAP Kinase wird durch zweifache Phosphorylierung an

Threonin<sup>180</sup> und Tyrosin<sup>182</sup> durch eine in der Kaskade höher stehende Kinase (MAPKK) aktiviert. Von p38 MAP Kinase sind derzeit 4 Isoformen bekannt, und zwar p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$  und p38 $\delta$ . Diese Subtypen besitzen unterschiedliche Homologie zu anderen MAP Kinasen und auch innerhalb der Subtypen ist die Sequenzhomologie sehr unterschiedlich [Kumar2003; Lee2000].



**Abbildung 1.9:** Signaltransduktionsweg der p38 MAP Kinase (modifiziert nach [CellSignaling2008])

p38 Isoform	Zellulärer Expressionsort
p38 $\alpha$	alle Zelltypen
p38 $\beta$	Endothelzellen, T-Zellen
p38 $\gamma$	Makrophagen, Neutrophilen, T-Zellen, Monozyten
p38 $\delta$	geringe bis zu keiner Expression im Immunsystem

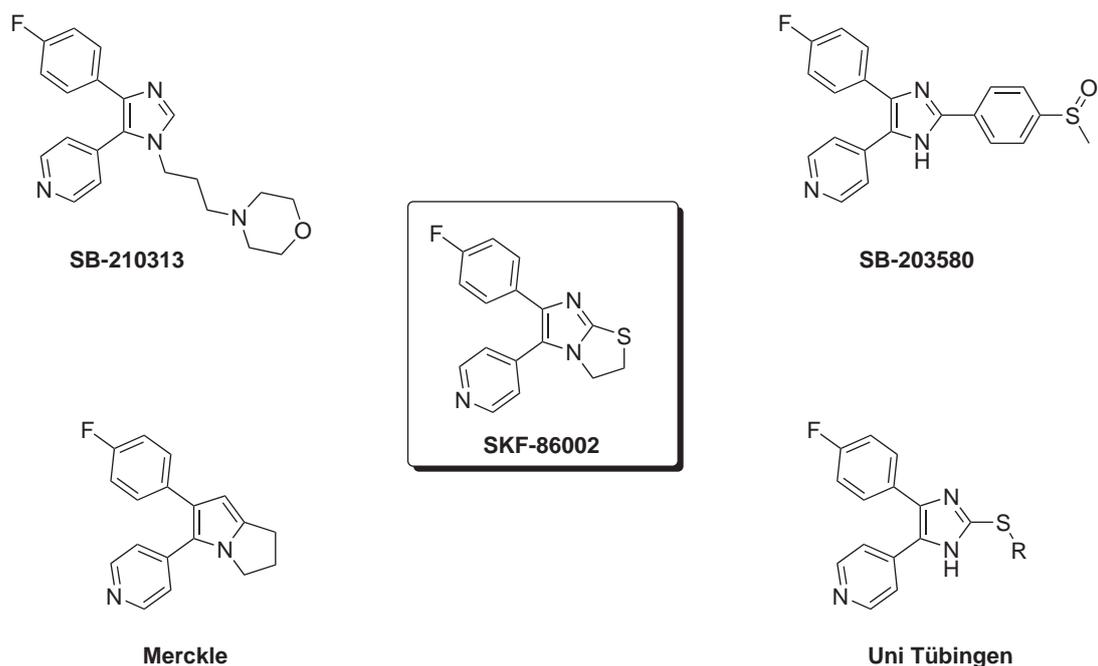
**Tabelle 1.1:** Expressionsorte der p38 MAPK Isoformen in Zellen des Immunsystems und Endothelium [Hale1999]

p38 $\alpha$  und p38 $\beta$  werden im gesamten menschlichen Organismus exprimiert, p38 $\gamma$  kommt in der Skelettmuskulatur vor und p38 $\delta$  konnte bisher nur in Lungengewebe, Niere und endokrinen Drüsen nachgewiesen werden [Herlaar1999; Kumar2003; Laufer2002]. Aufgrund der unterschiedlichen Expressionsorte (siehe auch Tabelle 1.1), der verschiedenen Aktivierungswege und ihrer Substratspezifität unterscheiden sich p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$  und p38 $\delta$  in ihrer physiologischen Funktion [Herlaar1999; Kumar2003; Lee2000]. Beispielsweise vermittelt p38 $\alpha$  (und evtl. p38 $\beta$ ) spezifisch die LPS-induzierte Bildung von TNF- $\alpha$  und Adhäsionsmolekülen und die Aktivierung von "*nuclear factor- $\kappa$ B*" (NF- $\kappa$ B). Daher ist es das Ziel vieler Pharmaunternehmen einen möglichst selektiven p38 $\alpha$  Hemmstoff zu entwickeln, denn intrazellulär liegen ca. 2500 Kinasen mit demselben Substrat (ATP) vor und eine davon soll nur gehemmt werden.

Als Prototyp für p38 Hemmstoffe ging man vom fast 20 Jahre alten bipyridinyl-Imidazol SKF-86002 aus (Abbildung 1.10), das größtenteils selbst zur Entdeckung der p38 MAPK beitrug. Fast 15 Jahre vor der Entdeckung von der p38 MAPK [Lee1994] wurde SKF-86002 als dualer COX/5-LOX Hemmstoff entwickelt. In Tierversuchen zeigte sich nur eine, verglichen mit anderen Hemmstoffen, schwache COX- und 5-LOX Hemmung, jedoch war die Substanz stark entzündungshemmend. Der Wirkmechanismus konnte damals noch nicht geklärt werden. Retrospektiv wurde diese Verbindung als p38 Inhibitor charakterisiert [Jackson2002]. Von nun an stieg das Interesse an p38 MAP Kinase Inhibitoren als ein Ziel für die Wirkstoffforschung.

Im Anschluss daran entwickelten viele Pharmaunternehmen neue Leitstrukturklassen als p38 MAP Kinase Inhibitoren. Bis zuletzt sind über 1000 verschiedene Hemmstoffe bekannt, die sich in sechs chemische Klassen einteilen lassen (Abbildung 1.11).

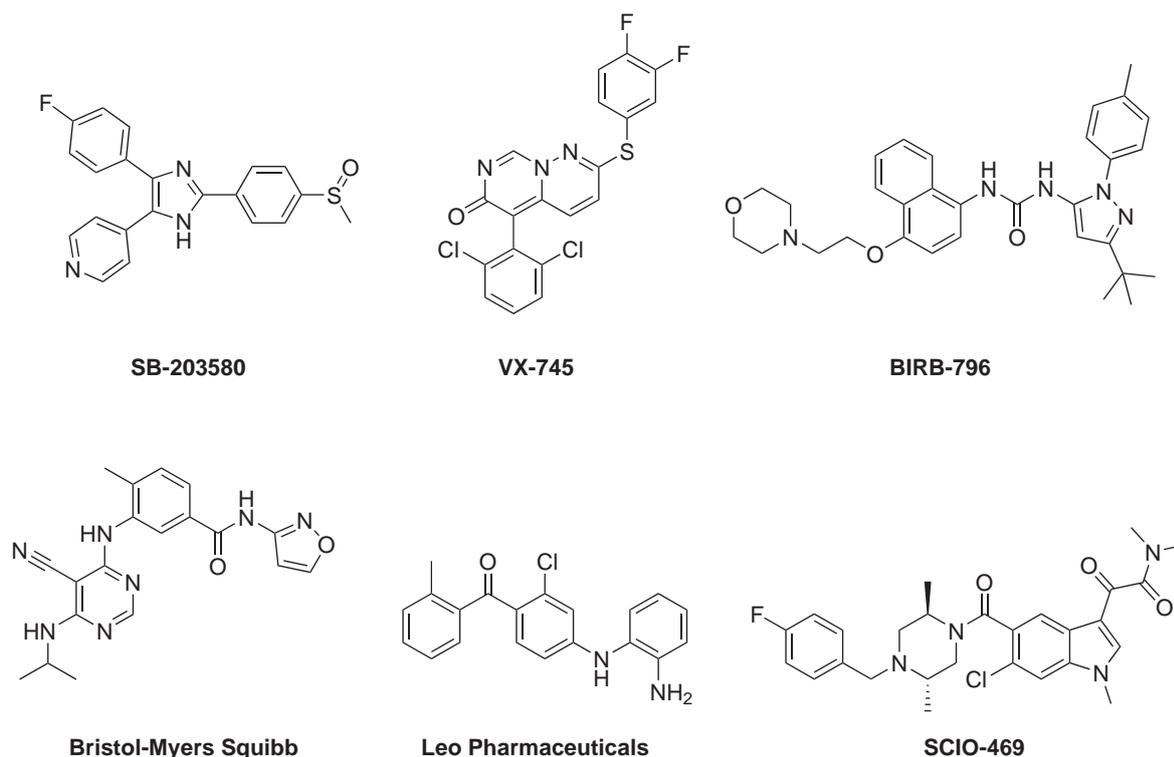
1. Pyridinyl- bzw. Pyrimidinylimidazole und verwandte Strukturen, wie z. B. SB-203580
2. Bipyridinische 6,6-Heterozyklen und verwandte Strukturen, wie z. B. VX-745



**Abbildung 1.10:** Molekulare Leitstrukturen der p38 MAP Kinase (modifiziert nach [Laufer2002])

3. N,N'-Diarylharnstoffe und verwandte Strukturen, wie z. B. BIRB-796
4. Substituierte Benzamide, wie z. B. die Verbindung von Bristol-Myers Squibb
5. Diarylketone, wie z. B. die Verbindung von Leo Pharmaceuticals und Novartis
6. Indolamide, wie z. B. SCIO-469.

Von den bisher bekannten Hemmstoffen sind drei allgemeine Bindungsmodi bekannt: der "Tränen" Bindemodus ("*teardrop binder*"), der lineare und der erweiterte Bindemodus (Abbildung 1.12). Die Mehrzahl der veröffentlichten p38 $\alpha$  Inhibitoren einschließlich des Ersten, SB-203580, der 1994 publiziert wurde [Lee1994], können zum "Tränen" Bindemodus gezählt werden. Die Verbindungen können chemisch als diarylsubstituierte Arene klassifiziert werden, wobei ein Substituent ein Arylring ist, der in die "Gatekeeper" Tasche, oder zuvor als Hydrophobe Region I bezeichnet, bindet. Der andere heterozyklische, aromatische Ring bildet wichtige Wasserstoffbrückenbindungen mit Met<sup>109</sup> der Gelenkregion aus. Alle Mitglieder dieser chemischen Klasse von Hemmstoffen bilden, während der Bindung in die ATP-Bindungsstelle, die dreidimensionale Form analog einer Träne aus. Hierbei stellt der



**Abbildung 1.11:** Übersicht der p38 MAP Kinase Hemmstoff-Klassen

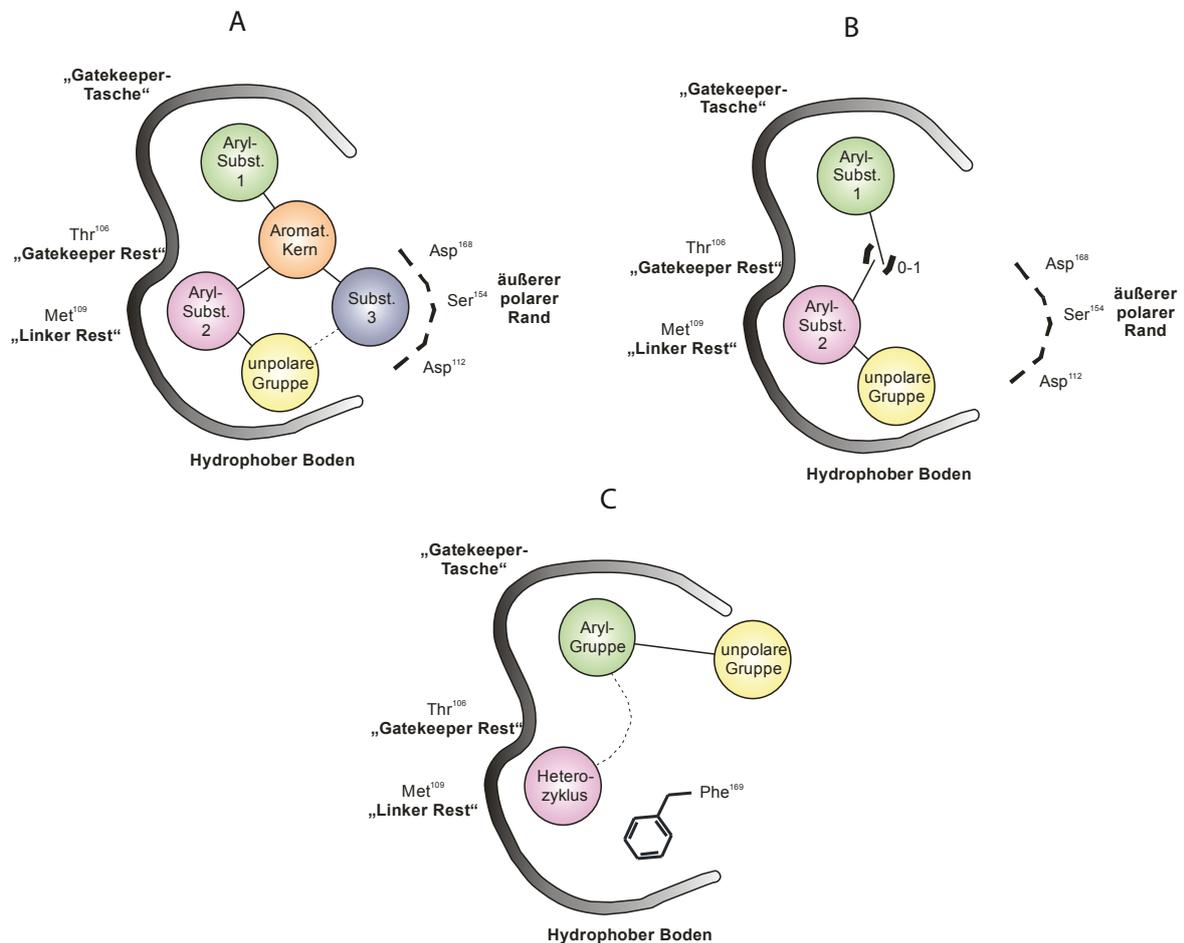
aromatische Ring, der in die Hydrophobe Region I bindet, den Scheitelpunkt der Träne dar und der Rest des Hemmstoffes ähnelt der großen Wölbung einer Träne.

Der Gatekeeper-Rest in p38 $\alpha$  ist kleiner als bei den meisten Proteinkinasen. Dadurch wird eine größere "Gatekeeper"-Tasche oder Hydrophobe Region I gebildet, was die direkte Verbindung zweier essenzieller Ringe gestattet, die mit der Gelenkregion und der Hydrophoben Region I interagieren. Anstatt eines disubstituierten, zentralen, aromatischen Gerüstes, bei dem die zwei Ringe durch drei kovalente Bindungen verknüpft sind, kann auch ein einzelnes Atom oder eine direkte Verknüpfung mit ein bis zwei Bindungen verwendet werden. Dies gab den Ursprung zu einem linearen Bindemodus, bei dem die kovalenten Bindungen zwischen der Gelenkregion und der Hydrophoben Region I minimiert wurde. Als eine Folge wird auch die maximal verfügbare Distanz zwischen dem Gatekeeper-Rest (Thr<sup>106</sup>) und dem Hemmstoff reduziert bezogen auf den "Tränen" Bindemodus. Im Gegensatz zum "Tränen" Bindemodus, benötigt der lineare Bindemodus nur drei Interaktionen für niedrige, einstellig nanomolare Aktivität: Wasserstoffbrückenbindung zur Gelenkregion, Interaktionen mit der

Hydrophoben Region I und Besetzung des gewölbten Bodens.

In einigen Kinasestrukturen ohne Ligand nimmt die Aktivierungsschleife eine Konformation ein, in der das DFG-Motiv (Asp<sup>168</sup>, Phe<sup>169</sup>, Gly<sup>170</sup> in p38 $\alpha$ ) der Aktivierungsschleife zur Adenin-bindenden Region gerichtet ist und als DFG-out Tasche bezeichnet wird. Bei p38 $\alpha$  ist dies nicht der Fall. Die Aminosäure Phe<sup>169</sup> bleibt versteckt und steht nicht in Kontakt mit der Adenin-bindenden Region, wenn die Kinase in Komplex mit den oben beschriebenen Hemmstoffen oder ohne Ligand sind. Dennoch existiert bei p38 $\alpha$  eine geringe Energiebarriere für diese Art der konformellen Änderung und wurde zuerst durch BIRB-796 in Komplex mit der Kinase demonstriert. Diese Verbindung besetzt die DFG-out Tasche und die Hydrophobe Region I, aber nicht die Adenin-bindende Region, die durch gebundenes ATP besetzt ist. Dadurch ist dies ein allosterischer Inhibitor. Eine der Charakteristika, die nicht in der schematischen Darstellung dieses Bindemodus in Abbildung 1.12 gezeigt wird, und hilft die DFG-out Konformation zu stabilisieren, ist die Gegenwart eines Amids oder Harnstoffes, dessen Carbonyl eine Wasserstoffbrückenbindung zu Asp<sup>168</sup> und dessen NH eine Wasserstoffbrückenbindung zum Carboxylat von Glu<sup>71</sup> bildet.

Als eine Konsequenz der breiten Regulationsrolle der p38 MAPK in diversen zellulären Prozessen, spielt die Möglichkeit von unerwünschten pharmakologischen Effekten eine große Rolle bei den p38 Hemmstoffen. Zudem bestehen Sicherheitsbedenken aufgrund der fehlenden Selektivität aller Kinase Hemmstoffe. Die bisher bekannten Sicherheitsbedenken der p38 Inhibitoren sind unerwünschte Effekte in der Leber und dem zentralen Nervensystem (ZNS). Zum Beispiel wurde bei BIRB-796 von einem Anstieg der Leberenzyme berichtet und die Entwicklung von VX-745 wurde aufgrund von nicht veröffentlichter ZNS-Toxizität gestoppt [Dambach2005]. Wie soll es aber gelingen neuartige Hemmstoffe zu entwickeln, wenn bereits über 1000 bekannt sind? Mithilfe einiger zuvor genannten Methoden, des Struktur- bzw. Liganden-basierten Wirkstoffdesigns, wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht neue Leitstrukturen der p38 MAP Kinase aufzudecken.



**Abbildung 1.12:** Schematische Darstellung der drei p38 $\alpha$  Bindemodi (modifiziert nach [Lee2005])

(A) Im "Tränen" Bindemodus zweigt die unpolare Gruppe entweder vom zweiten Arylsubstituenten oder vom dritten amphiphilen Substituenten ab. Ein Beispiel hierfür stellt die Verbindung SB-203580 dar. (B) Beim linearen Bindemodus ist die erste und zweite Arylgruppe durch keinen oder einen Linker miteinander verbunden. Beispielhaft kann hier SCIO-469 genannt werden. (C) Im erweiterten Bindemodus reicht eine große unpolare Gruppe in das Protein, und stabilisiert eine konformelle Änderung, in der Phe<sup>169</sup> der Aktivierungsschleife umpositioniert wird und teilweise den hydrophoben Boden bedeckt während zugleich ein großer Teil des polaren äußeren Randes maskiert wird. Ein Beispiel hierfür ist BIRB-796.

## 2 Aufgabenstellung

Mithilfe des Struktur- bzw. Liganden-basierten Wirkstoffdesigns sollten im Rahmen dieser Arbeit neue Leitstrukturen der p38 MAP Kinase identifiziert werden. Als Zielstrukturen eignen sich die in Abbildung 2.1 exemplarisch dargestellten Verbindungen, die sich von **p14** bzw. SCIO-469 ableiten lassen.

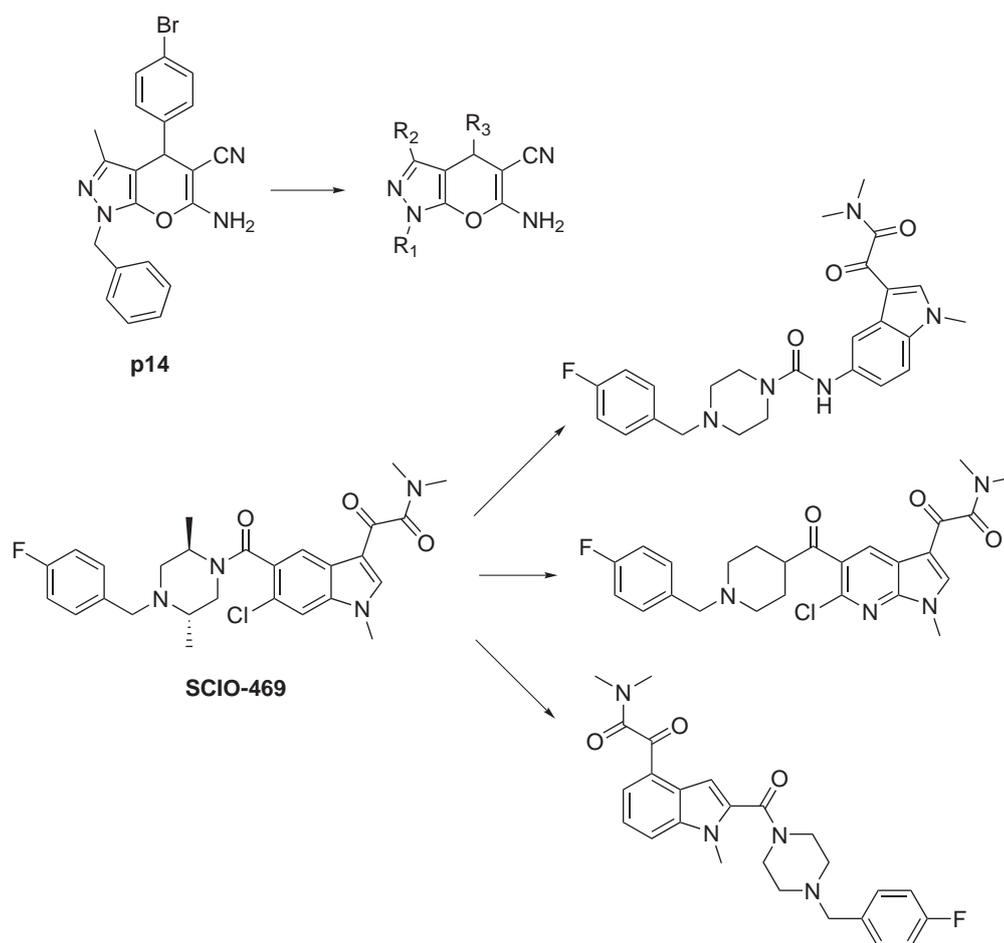


Abbildung 2.1: Überblick der synthetischen Ziele

Im Struktur-basierten Design wurden durch virtuelles Screening mithilfe der FieldScreen-Technologie der Firma Cresset verschiedene Treffer ("*hits*") für mögliche Hemmstoffe gegen die p38 MAP Kinase identifiziert. Für diese Zielstrukturen sollten synthetische Zugänge erarbeitet werden, die eine möglichst flexible Variation der Reste R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub> ermöglicht. Hierauf basierend sollten die Leitstrukturen gezielt modifiziert werden, um Struktur-Wirkungsbeziehungen abzuleiten und im Sinne einer Leitstrukturoptimierung mögliche Kandidaten zu identifizieren.

Die Basis im Liganden-basierten Wirkstoffdesign bildete der p38 MAPK Hemmstoff SCIO-469, der sich momentan in Phase II der klinischen Studien befindet. Chemisch gehört diese Substanz zur Indolamid-Klasse, die sich verglichen zu anderen durch eine hohe Selektivität zur p38 $\alpha$  Isoform gegenüber anderen Proteinkinasen auszeichnen. Ausgehend von dieser Struktur, sollte versucht werden durch verschiedene chemische Variationen, Patentlücken zu schließen. Dies beinhaltet den Ersatz der Amidbindung durch eine Harnstoffbrücke oder Ketonbindung (mithilfe von Azaindolen) und die Synthese von heterozyklischen 2-Amiden anstatt der Indol-5-amide der Scios-Verbindung. Diese Ersatzmöglichkeiten sollten in der vorliegenden Arbeit bearbeitet werden.

## 3 Ergebnisse

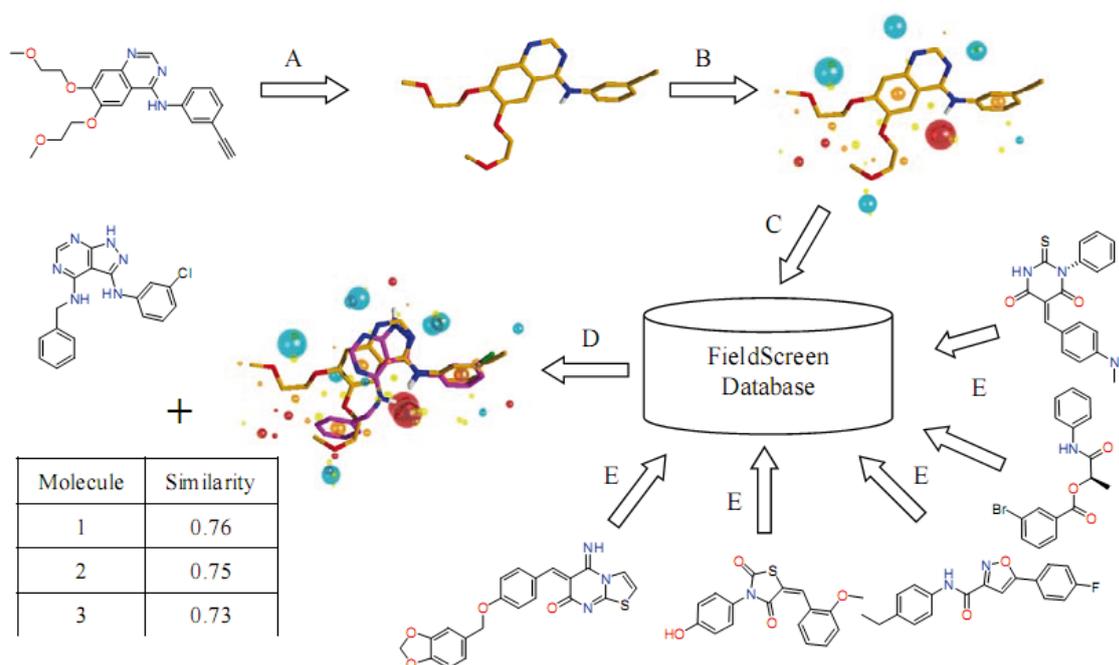
### 3.1 1,4-Dihydropyrano[2,3-c]pyrazole

#### 3.1.1 Das Macrocept Projekt

Macrocept war ein Teil des Framework Programm 6, das von der Europäischen Union (EU) finanziert wurde. Dies sollte kleineren und mittelständigen Firmen, die Chance eröffnen Forschung zu betreiben, was normalerweise zu kosten aufwendig für sie wäre. Es sollte daher eine Allianz gegründet werden, die verschiedene Expertisen (universitär und industriell) vereinigt. Die Universitäten werden dabei finanziell unterstützt und die Firmen behalten die Anrechte auf die erarbeiteten Patente. Das Projekt Macrocept war ein Zusammenschluss der Synovo GmbH (Tübingen), Cresset BioMolecular Discovery Ltd (Letchworth, UK), Epi-Stem Ltd (Manchester, UK), Università Degli Studi Di Perugia (Perugia, I), Institute of Molecular Genetics (Prag, CZ), William Harvey Research Institute (London, UK) und der Eberhard Karls Universität Tübingen. Somit sind durch die Partner alle Bereiche der Pharmaforschung, vom Design neuer Verbindung über den biologischen Test und Tiermodellen bis hin zur Lizenzierung, abgedeckt. Unsere Aufgabe in diesem Projekt war die medizinisch-chemische Entwicklung neuer p38 MAPK Leitstrukturen sowie deren Optimierung.

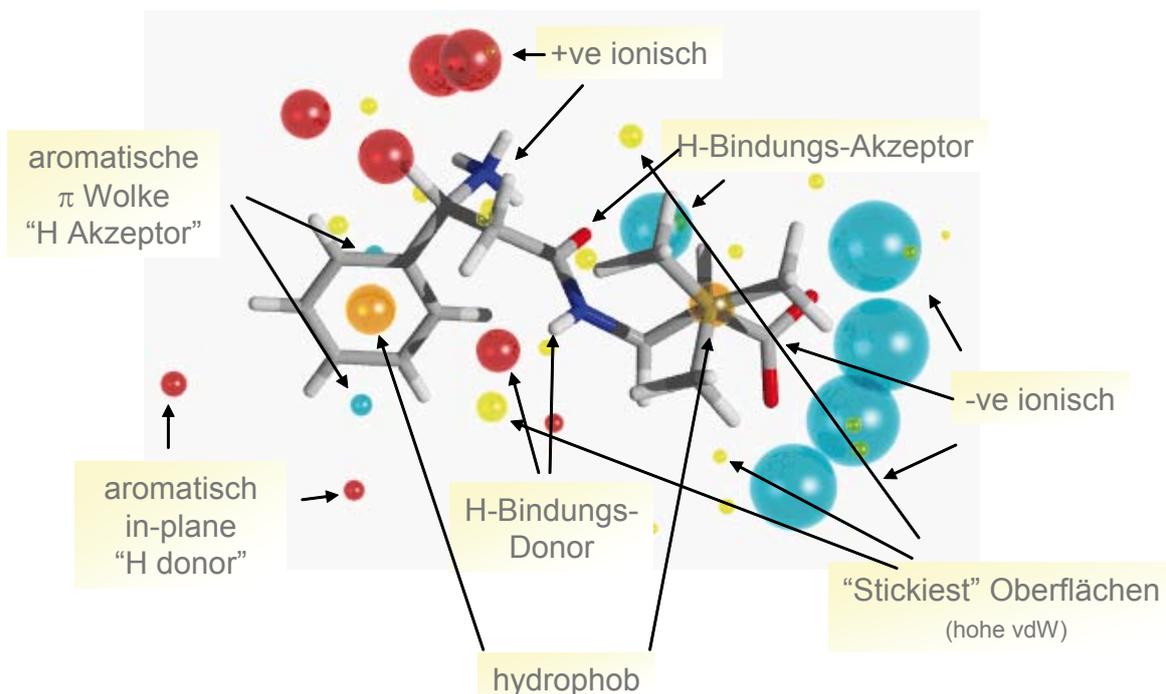
Ein Partner des Projektes, Cresset BioMolecular Discovery Ltd., ist ein Spezialist für Molecular-Modelling in Europa. Mit Hilfe deren Wissen und Erfahrung sollte durch virtuelles Screening neue Leitstrukturen für die p38 MAPK ausfindig gemacht werden. Das "eXtended Electron Distribution" (XED) Modell soll eine genaue Beschreibung von Molekülen im Hinblick auf ihre Oberflächeneigenschaften für den Vergleich mit erstellten Oberflächeneigenschaften bekannter Inhibitoren ermöglichen und somit durch die Analyse von großen Datenbanken von chemischen Verbindungen zu neuartigen Leitstrukturen führen. Eine schematische Darstellung wie dabei vorgegangen wird ist in Abbildung 3.1 zu sehen.

Zuerst wird ein bereits bekannter Hemmstoff ausgewählt und dieser in eine entsprechende dreidimensionale Konformation umgewandelt (A). Hierbei ist es natürlich von Vorteil,



**Abbildung 3.1:** Schematische Darstellung der Schritte des virtuellen Screenings nach Cresset

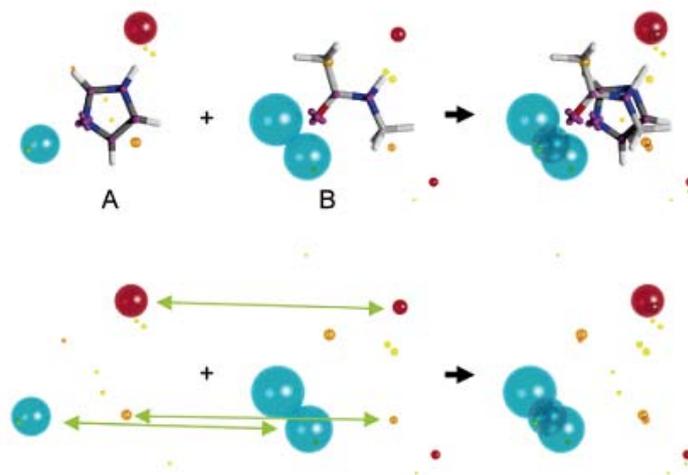
wenn bereits Daten aus Röntgenkristallstrukturanalysen zur Verfügung stehen. Im nächsten Schritt werden von dem Liganden so genannte "field points" erstellt (B). Dies ist auch einer der wichtigsten Punkte der neuartigen XED-Methode von Cresset. Es ist allgemein bekannt, dass nicht die dreidimensionale Anordnung der Atome von Liganden eine große Rolle für deren biologische Aktivität spielt. Vielmehr sind die elektrostatischen Eigenschaften der molekularen Oberfläche von großer Bedeutung. Da jedoch eine komplette Beschreibung der Oberfläche von einem Molekül durch alle anwendbaren Konformationen zu komplex handzuhaben wäre, löst Cresset dies, indem sie die komplexen dreidimensionalen, elektrostatischen Felder zu ihren lokalen Extrema, die sie "field points" nennen, reduzieren. Abbildung 3.2 dient zur Veranschaulichung der Beziehung zwischen einigen gemeinsamen chemischen Gruppen und einem typischen Bild der generierten "field points". Große "field points" werden von geladenen Gruppen wie z. B. Ammonium- oder Carboxylat-Reste erhalten. Der Wasserstoffbrücken-Donor wird durch die Amidgruppe dargestellt, und die gemischten hydrophoben und elektrostatischen Eigenschaften einer Phenyl-Gruppe spiegeln sich in einer Kombination von "in-Plane" positiven "field points",  $\pi$ -Wolken-Punkten oberhalb und unterhalb der Ebene des Ringes und des hydrophoben Punktes in der Mitte des Ringes wieder.



**Abbildung 3.2:** Generierung von "field points" an einem bestimmten Beispiel [Cheeseright2006]

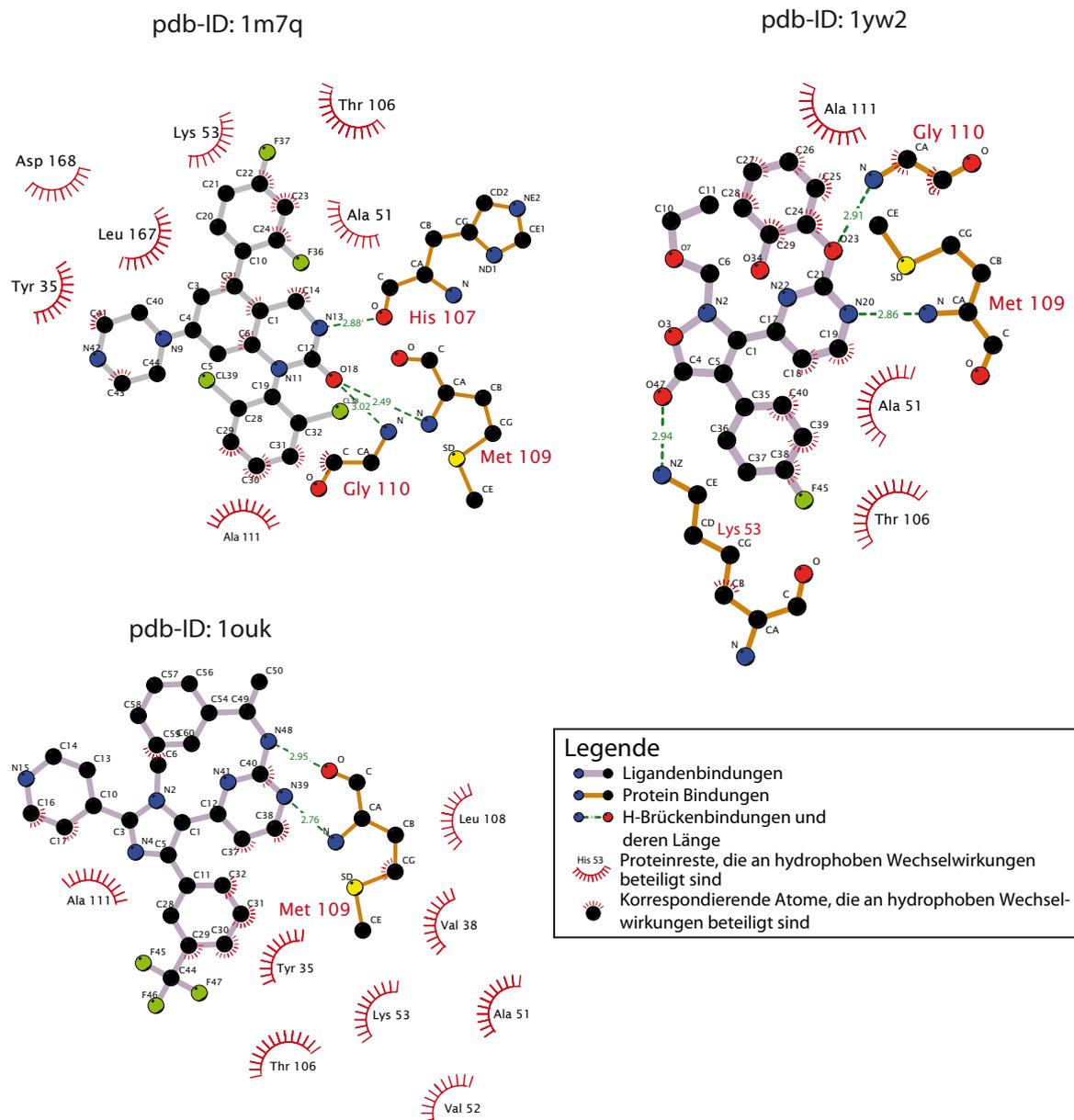
Vier Feldtypen sind definiert: elektrophil (rot), nukleophil (blau), Van-der-Waals (gelb) und hydrophob (orange). Die Größe der "Kugeln" entspricht der Größe der Wechselwirkungs-Energie. Mit diesen "field points" wird nun durch Überlagerung dieser Punkte von jeder Struktur die FieldScreen Datenbank durchsucht (siehe Abbildung 3.3). Zuletzt werden die am besten bewerteten Verbindungen (bewertet wird anhand der molekularen Ähnlichkeit) gefiltert und als dreidimensionale Überlagerungen oder zweidimensionale Strukturen aufgezeigt.

Als eine Methode, die nach molekularer Ähnlichkeit sucht, benötigt FieldScreen einen aktiven Liganden, idealerweise in einer bioaktiven Konformation, um diesen für eine Suchanfrage zu nutzen. Daher überprüfte Cresset die Vielzahl der Liganden, die bereits mit p38 MAPK co-kristallisiert wurde. Man wollte sowohl die geschlossene Konformation des Proteins als auch Liganden, die zu alternativen Proteinkonformationen binden, imitieren. Von den restlichen Liganden wurden vor allem diese ausgewählt, die sehr aktiv und wirkstoff-ähnlich sind. Es wurde vor allem hoher Wert darauf gelegt, dass die Liganden eine starke Interaktion mit Lys<sup>53</sup> ausbilden sowie mit der Gelenkregion interagieren, da sich dies als essenziell für das Auffinden neuer Hemmstoffe herausstellte.



**Abbildung 3.3:** Darstellung der Überlagerung von Feldern [Cheeseright2006]

Mithilfe dieser Kriterien zusammen mit einer visuellen Kontrolle (um sicherzustellen, dass verschiedene Chemotypen gewählt wurden), wurden die Liganden in folgenden pdb-ID's gewählt 1m7q, 1yw2 and 1ouk. Jeder dieser Liganden wurde aus den Protein-Ligand Strukturen entnommen und kontrolliert. Der Ligand der pdb-ID 1m7q ist ein einstellig nanomolarer Hemmstoff der p38 MAP Kinase [Stelmach2003]. Der Ligand geht umfangreiche Interaktion mit der Gelenkregion ein und bindet in die Selektivitätstasche (Abbildung 3.4). Jedoch besitzt das Molekül einen Piperazin-Rest, der nicht signifikant zur Bindung beiträgt, aber das elektrostatische Feld des Liganden enorm ändert. Daher entschied man sich diesen Teil des Moleküls zu einer Dimethylamin-Gruppe zu kürzen. Interessanterweise hatte dies einen sehr geringen Effekt zur Bindung des Liganden zur Gelenkregion. Der Ligand von pdb-ID 1yw2, wie auch der von 1m7q, bindet in einer Proteinkonformation, in der die "backbone" Amidbindung zwischen Met<sup>109</sup> und Gly<sup>110</sup> für eine Wasserstoffbrückenbindung zum Liganden verfügbar ist (Abbildung 3.4). Insofern bilden beide Liganden ein starkes negatives Feld zum Protein aus und ergeben daher große negative "field points" nahe der Carbonylgruppe von 1m7q und der Pyrimidingruppe von 1yw2. Jedoch fehlt beim Ligand von 1yw2 die NH-Gruppe von 1m7q und besitzt stattdessen einen aromatischen Wasserstoff. Diese Substitution führt natürlich zu einem kleineren positiven Feld in der Gelenkregion und somit zu einem kleineren "field point". Die Haupteigenschaft des Liganden von 1yw2 sind die starken negativen "field points", die durch den Isoxazolone-Ring generiert wurden. Der letzte Ligand, der in dieser virtuellen Screening-Strategie gewählt wurde, war aus der pdb-ID 1ouk.

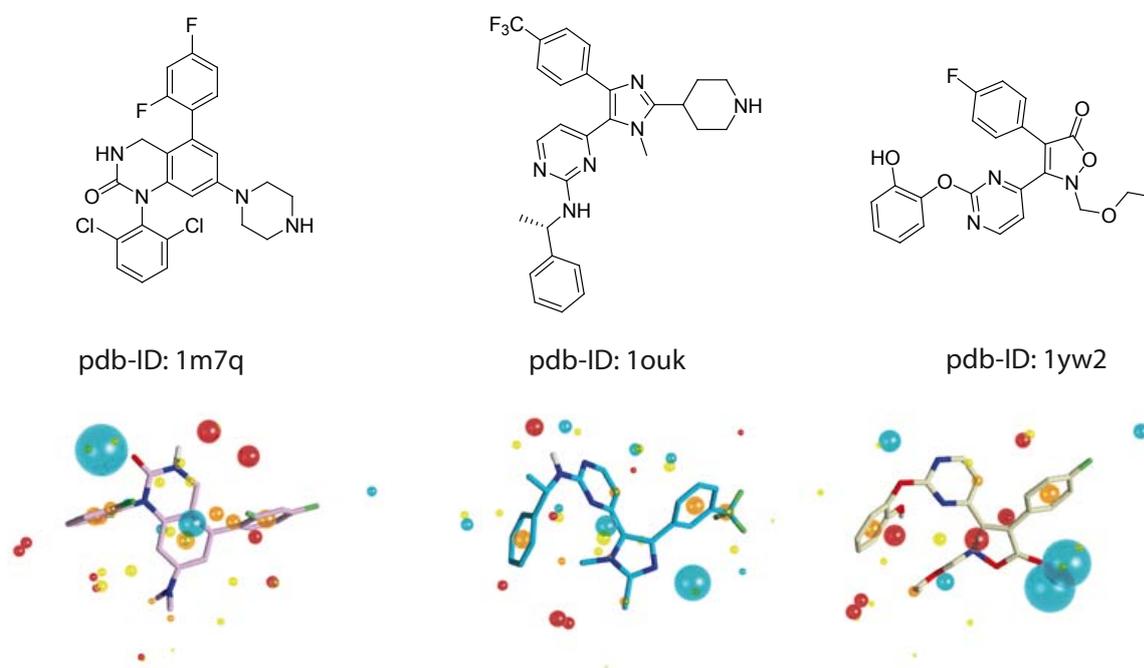


**Abbildung 3.4:** Darstellung der Interaktionen der ausgewählten Liganden mit der p38 MAPK

Das Bild wurde mit der Software LIGPLOT [Wallace1995] generiert.

Im Gegensatz zu den anderen gewählten Hemmstoffen bindet dieser zu einer alternativen Konformation des Proteins. In der co-kristallisierten Struktur ist die Amidbindung zwischen Met<sup>109</sup> und Gly<sup>110</sup> so orientiert, dass die Carbonylgruppe von Met<sup>109</sup> zum Liganden gerichtet ist und mit diesem interagieren kann (Abbildung 3.4). Infolgedessen ist das Feld-Bild des

Liganden mehr positiv (wie es für ein Aminopyrimidin erwartet wird) und bildet eine gute Ergänzung zu den anderen ausgewählten Suchanfragen. In einer ähnlichen Weise wie für den Ligand von 1m7q wurden bei diesem ebenso die sehr polaren Gruppen gekürzt. In diesem Fall wurde das terminale Piperidin zu einer einfach Methyl-Gruppe gekürzt. Zusammenfassend sind alle drei gewählten Liganden im Wesentlichen ähnlich zueinander, ergeben aber signifikant unterschiedliche "field point" Bilder zum Protein (Abbildung 3.5). Daher sollten alle drei Suchanfragen merklich unterschiedliche Hitlisten ergeben.



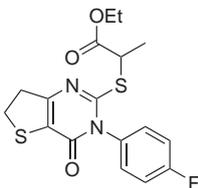
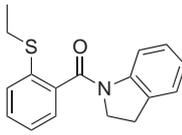
**Abbildung 3.5:** Die drei Liganden mit deren errechneten "field points"

### 3.1.2 Ergebnisse des Screenings - neue Leitstrukturen?

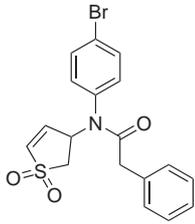
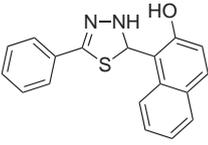
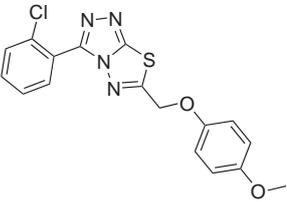
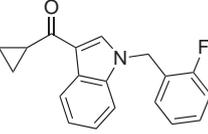
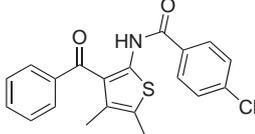
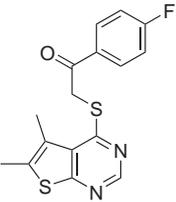
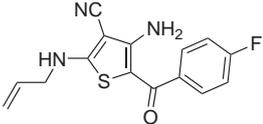
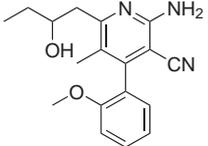
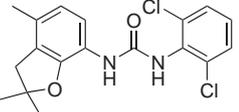
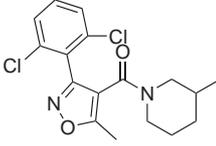
Es wurde bei der Durchführung der FieldSimplex Experimente entschieden, dass jeder der drei Suchanfragen identisch behandelt wird und daher eine feste Zahl an Ergebnissen der Hitlisten weiter zu verwenden ist. Zunächst wurden 250 Ergebnisse von jeder Ergebnisliste mit der Intention genommen, dass 50-100 Moleküle für biologische Untersuchungen gewählt werden. Die drei Hitlisten wurden als Hilfestellung zur Auswahl der Moleküle für den Kauf kombiniert. Nur vier Verbindungen wurden in mehr als einer Hitliste aufgefunden. Die

verbleibenden 746 Verbindungen wurden in 2D mithilfe einer durchschnittlichen Gruppen-Verbindungs-Methode und einem Ähnlichkeitsgrenzwert von 0.7 geclustert. Die erhaltenen 96 Cluster und 311 einelementigen Mengen wurden visuell als 2D und 3D-Überlagerungen in Bezug zu den originalen Suchanfragen inspiziert. Bei der visuellen Überprüfung der 407 Verbindungen wurden folgende Kriterien angewandt: Die Verbindung wird aussortiert, wenn ein ähnlicher Grundkörper als p38 Hemmstoff bekannt war, wenn die 3D-Überlagerung gegenüber der Suchanfrage nicht mit der Gelenkregion interagiert, wenn das Molekül sich als nicht wirkstoffähnlich zeigt (z. B. größere Anzahl an zweiwertigen Schwefelatomen oder Nitrogruppen). Nach der visuellen Kontrolle wurden 58 Cluster als potenzielle p38 Hemmstoffe identifiziert. Ein repräsentatives Molekül von jedem Cluster wurde gewählt, um die biologische Testung zu forcieren. Das Molekül, welches am Nächsten zum Mittelpunkt des Cluster bezogen auf unsere 2D-Methode war, wurde gekauft und in einem Enzym-Assay [Laufer2005] auf seine reale Hemmwirkung gegen p38 MAPK untersucht (siehe Abschnitt 4.1). Tabelle 3.1 zeigt alle Substanzen, die bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  getestet wurden.

Von den 58 getesteten Verbindungen ergaben elf 20% oder eine höhere Hemmung von p38 MAPK bei 10  $\mu\text{M}$  (eine Hitrate von 19%). Dies war sehr bestärkend, da speziell Verbindungen ausgeschlossen wurden, die ein Kinasen-Bindungsmotiv besitzen oder bereits als p38 MAPK Hemmstoff beschrieben waren. Daher wurde eigentlich eine geringere Hitrate erwartet. Von diesen Treffern wurde nun eine intensive Patent- und Literaturrecherche mit jedem einzelnen Gerüst gemacht. Von dieser Suche und den Aktivitäten wurde 6-Amino-1-benzyl-4-(4-bromphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrido[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (**p14**) für weitere Untersuchungen ausgewählt.

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu\text{M}$	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu\text{M}$
<b>p1</b>		23	<b>p2</b>		3

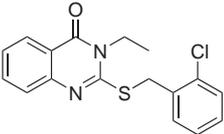
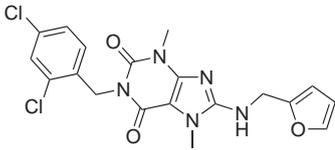
*Weiter auf der nächsten Seite*

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
<b>p3</b>		-	<b>p8</b>		20
<b>p4</b>		68	<b>p9</b>		23
<b>p5</b>		31	<b>p10</b>		24
<b>p6</b>		46	<b>p11</b>		20
<b>p7</b>		66	<b>p12</b>		10

Weiter auf der nächsten Seite

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
p13		15	p18		14
p14		40	p19		13
p15		23	p20		26
p16		20	p21		-
p17		1	p22		2

Weiter auf der nächsten Seite

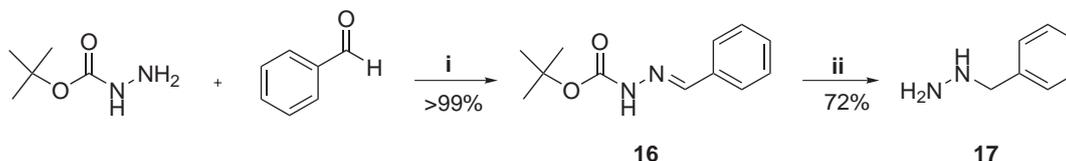
Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
p23		28	p24		-

**Tabelle 3.1:** Tabelle der durch das Screening entdeckten Verbindungen, die bei 10  $\mu$ M getestet wurden (p1-p24)

### 3.1.3 Chemie der Dihydropyrane

Über die letzten Jahre hinweg erreichte die Chemie der Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole großes Interesse, da es eine nützliche Grundstruktur für die Medizinische Chemie darstellt. Viele dieser Verbindungen sind als antimikrobiell [El-Tamany1999], insektizid [Ismail2003] und entzündungshemmend [Zaki2006] bekannt. Des Weiteren zeigten Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole molluskizide (Schnecken tötende) Aktivität [Abdelrazek2006; Abdelrazek2007] und wurden als Screening Hit der Chk1 Kinase identifiziert [Foloppe2006]. Der erste Ansatz, diese Substanzen zu synthetisieren, wurde von Otto [Otto1974] unternommen, indem er die Reaktionssequenz durch die Basen-katalysierte Zyklisierung von 4-Aryliden-5-pyrazolonen einführte. In einem weiteren Bericht zeigte dieselbe Gruppe, dass ebenso schwache Basen für die Michael-ähnliche Zyklisierung verwendet werden können [Otto1979]. Eine Weiterführung der Arbeit von Otto beschrieb Klokol mit seinen Kollegen, der direkt 3-Methyl-3-pyrazolin-5-one mit Malondinitril unter Einsatz schwacher Basen umsetzte [Klokol1999]. Neuere Methoden für die Synthese von 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole beinhalten die Synthese in wässrigem Medium [Jin2005; Shi2004], unter Mikrowellen-Bestrahlung [Zhou2001] und unter Lösungsmittel-freien Bedingungen [Guo2007; Ren2005]. Die Methode nach Klokol [Klokol1999] wurde angewandt, um eine Vielfalt an verschiedenen substituierten, neuartigen 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole zu erhalten (siehe Abbildung 3.12). Die Ausgangsverbindungen für die Synthese sind verschiedene Hydrazine und  $\beta$ -Ketoester (5,6,8-10). Alle Hydrazine waren entweder kommerziell erhältlich oder konnten durch be-

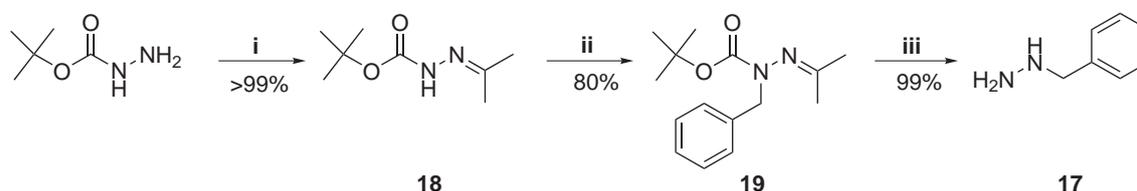
reits bekannte Methoden synthetisiert werden.



**Abbildung 3.6:** Synthese von Benzylhydrazin (**2**) nach der Methode von Ghali *et al.*

i) *n*-Hexan, Rückfluss, 20 min; ii) 1)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , RT, 10 min; 2) 6 N HCl, Rückfluss, 10 min;

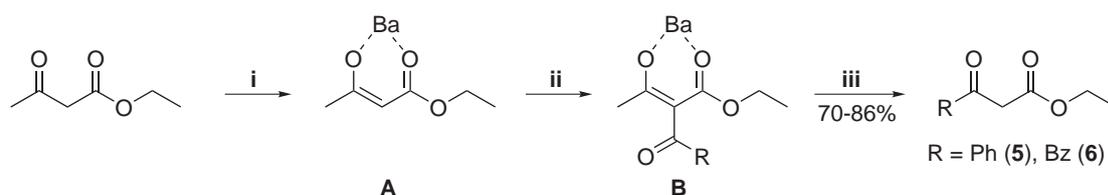
Eine Möglichkeit Benzylhydrazin (**2**) nach Ghali *et al.* [Ghali1981] herzustellen, besteht im Umsatz von *tert*-Butylcarbazat mit Benzaldehyd zum entsprechenden Benzyliden (**1**) (siehe Abbildung 3.6). Hierzu erhitzte man die beiden Substanzen in *n*-Hexan für 20 Minuten unter Rückfluss. Der Umsatz war quantitativ. Die anschließende Reduktion mit Borhydrid und Abspaltung der Schutzgruppe verlief analog der publizierten Methode, um Benzylhydrazin als Hydrochlorid zu isolieren. Eine Alternative, die zur Synthese von Benzylhydrazin (**2**) angewandt wurde, wurde von Meyer im Jahre 2004 veröffentlicht [Meyer2004]. Im ersten Schritt wurde aus *tert*-Butylcarbazat und Aceton das entsprechende *tert*-Butyl-



**Abbildung 3.7:** Synthese von Benzylhydrazin (**2**) nach der Methode von Meyer

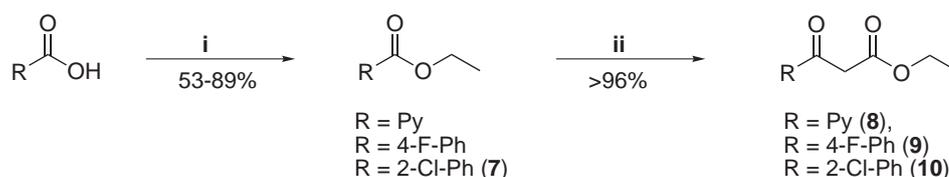
i)  $\text{MgSO}_4$ , AcOH, Aceton, Rückfluss, 1 h; ii) NaH, TBAB, THF, 45 °C, 2 h; iii) 2 N HCl, THF, Rückfluss, 3 h;

2-(propan-2-yliden)hydrazincarboxylat (**3**) hergestellt (Abbildung 3.7). Die Verbindung **3** konnte im Anschluss durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und Reaktion mit Benzylbromid zu **4** umgesetzt werden. Dieses Boc-geschützte Hydrazon konnte durch 2 N Salzsäure zum Benzylhydrazin (**2**) hydrolisiert werden, das als Hydrochlorid isoliert werden konnte. Die Ausbeuten waren wie in der Literatur beschrieben nahezu quantitativ. Die entsprechenden  $\beta$ -Ketoester (**5,6,8-10**) wurden entweder durch Umsetzung von Meldrumsäure mit den entsprechenden Säurechloriden, durch die Methode von Yuasa und Tsuruta [Yuasa1998]



**Abbildung 3.8:** Synthese von  $\beta$ -Ketoester (**5,6**) nach der Methode von Yuasa und Tsuruta  
 i) BaO, Toluol, kat.  $H_2O$ , RT; ii) RCOCl, RT, 2 h; iii) MeOH, RT, 16 h;

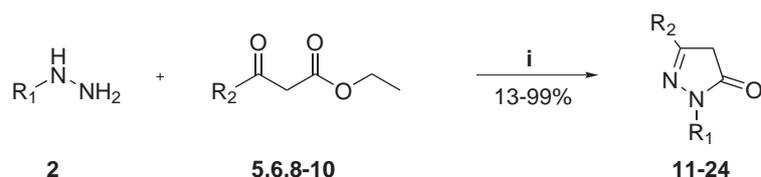
oder durch Deprotonierung der Ester mit nachfolgender Reaktion mit Ethylacetat hergestellt. Yuasa und Tsuruta zeigten eine Verbesserung der Ausbeute für die Herstellung von  $\beta$ -Ketoestern durch die Anwendung eines Bariumoxid-Methanol-System. Sie beschrieben bei dieser Sequenz zuerst einen Barium-Chelatkomplex (**A**) auszubilden, indem überschüssiger Acetessigsäureethylester in Toluol mit Bariumoxid, das durch die Zugabe von etwas Wasser aktiviert wird, bei Raumtemperatur reagiert (siehe Abbildung 3.8). Der acylierte Komplex (**B**) wird durch Zugabe des Säurechlorids nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden erhalten. Die Entacetylierung des Komplexes erfolgt durch die Zugabe von Methanol. Durch diese Methoden konnten 3-Oxo-3-phenylpropansäureethylester (**5**) und 3-Oxo-4-phenylbutansäureethylester (**6**) in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (70-86%). Ein Nachteil ist jedoch, dass die Reinigung der  $\beta$ -Ketoester von nicht umgesetzten Acetessigsäureethylester durch Säulenchromatographie notwendig ist. Dies kann problematisch sein, da der  $R_f$ -Wert von Acetessigsäureethylester (0.68 in Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1) sehr ähnlich des gewünschten  $\beta$ -Ketoesters ist (0.76 für Verbindung **6** in Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1). Die zuletzt genannte Methode (Deprotonierung der Ester), die in einer Offenle-



**Abbildung 3.9:** Synthese von  $\beta$ -Ketoester (**8-10**)  
 i)  $H_2SO_4$ , EtOH, Rückfluss, 16 h; ii) NaH, EtOAc, Rückfluss, 16 h;

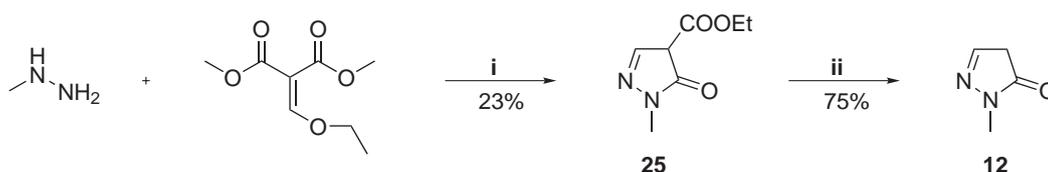
gungsschrift für die Synthese von 3-Oxo-3-(pyridin-4-yl)propansäureethylester beschrieben ist [Mendes1989], ist vor allem für 3-substituierte 3-Oxo-propansäureester weitaus vorteilhafter, da die Reaktion mit Ethylacetat sowohl als Reagens als auch als Solvens ohne weite-

ren Reinigungsschritt durchgeführt werden kann (siehe Abbildung 3.9). Der entsprechende Benzoesäureester (**7**) wurde mit Natriumhydrid in Gegenwart von Ethylacetat für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dabei entsteht der  $\beta$ -Ketoester durch nukleophilen Angriff des in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe deprotonierten Ethylacetat an den entsprechenden Ester. Durch Abspaltung von Ethanol im letzten Schritt erhält man den  $\beta$ -Ketoester. Nach dem all-



**Abbildung 3.10:** Allgemeine Herstellung der 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-one (**11-24**)  
 i) EtOH, 60 °C, 3 h;

gemeinen Verfahren, das von Butler und DeWald beschrieben wurde [Butler1971], konnten analog Abbildung 3.10 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-one (**26-39**) hergestellt werden. Für Substanzen,

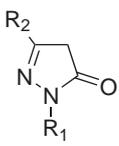


**Abbildung 3.11:** Synthese von 1-Methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**12**)  
 i) MeOH, Rückfluss, 4 h; ii) 1. KOH, 100 °C, 2 h; 2. HCl, 100 °C, 10 h;

die an 3-Position des Pyrazol-5(4*H*)-ons unsubstituiert sein sollen, muss zuerst z. B. Methylhydrazin mit 2-(Ethoxymethylen)malonsäuredimethylester zu 1-Methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester (**25**) umgesetzt werden [Tietze1988] (Abbildung 3.11). **25** kann im Anschluss daran durch Verseifung und Decarboxylierung zum gewünschten, in 3-Stellung unsubstituierten, Pyrazol-5(4*H*)-on (**12**) synthetisiert werden. Alle synthetisierten 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-one (**11-24**) sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Die synthetisierten Verbindungen sind relativ einfach via <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zu identifizieren, da die zwei Wasserstoffatome in 4-Position eine charakteristische Verschiebung zwischen 3 und 4 ppm aufweisen. Beispielhaft ist dies in Abbildung 3.13 dargestellt.

In einer Dreikomponenten-Reaktion von Malondinitril, 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-onen (**11-24**) und verschiedenen, kommerziell erhältlichen Aldehyden wurden die entsprechenden 1,4-

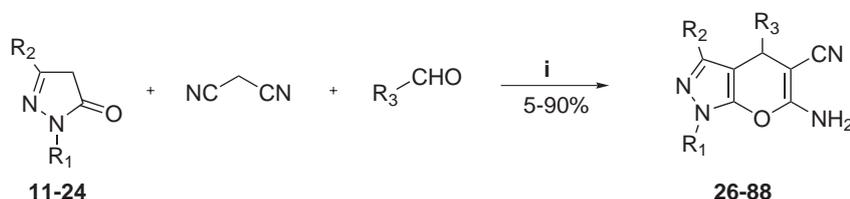


**11-24**

Verb.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausbeute [%]	Verb.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausbeute [%]
<b>11</b>	H	Me	94	<b>18</b>	Ph	Bz	17
<b>12</b>	Me	H	23	<b>19</b>	Ph	Py	99
<b>13</b>	Me	Me	99	<b>20</b>	4-OMe-Ph	Me	98
<b>14</b>	Me	4-F-Ph	84	<b>21</b>	4-OMe-Ph	<i>n</i> -Pr	95
<b>15</b>	Ph	Me	45	<b>22</b>	4-OMe-Ph	Ph	38
<b>16</b>	Ph	<i>n</i> -Pr	99	<b>23</b>	Bz	Me	13
<b>17</b>	Ph	Ph	43	<b>24</b>	Bz	Py	97

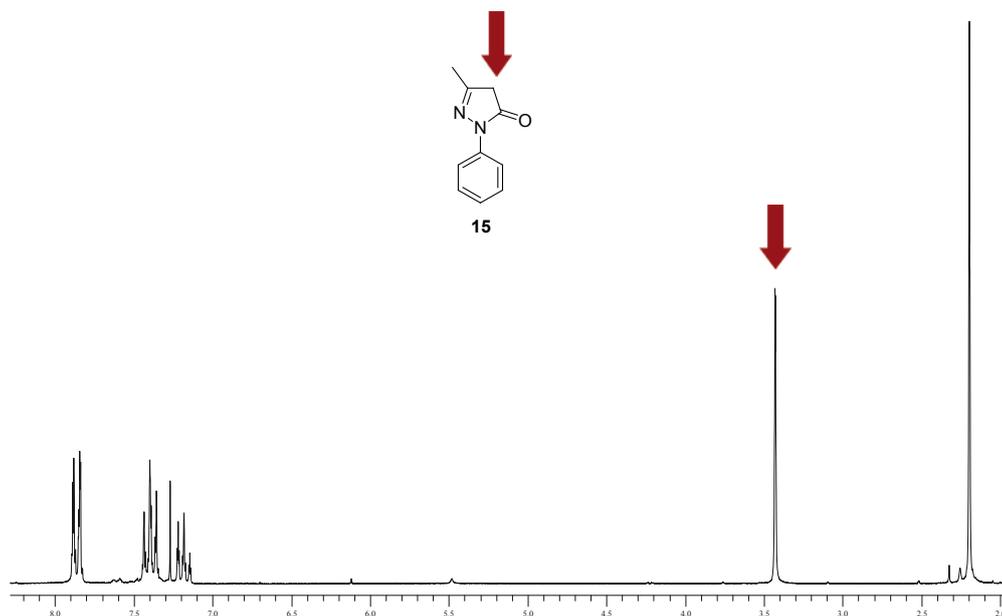
**Tabelle 3.2:** Tabelle der synthetisierten 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-one (**11-24**); Py = 4-Pyridyl

Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole (**26-88**) analog zur beschriebenen Methode für aliphatische Aldehyde hergestellt [Klokot1999] (siehe Abbildung 3.12). Die einfache Durchführung die-



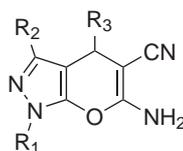
**Abbildung 3.12:** Allgemeine Herstellung der 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole (**26-88**)  
 i) *N*-Methylmorpholin, EtOH, RT, 24 h;

ser Reaktion soll besonders hervorgehoben werden [Lehmann2008b]. Die Synthese wurde in Ethanol bei Raumtemperatur über Nacht durchgeführt und nahezu alle hergestellten 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole (**26-88**) kristallisierten aus (siehe Tabelle 3.3). Daher war keine weitere Aufreinigung der Substanzen nötig. Die Kristalle, die direkt aus der Reaktionsmischung isoliert wurden, waren sogar rein genug für eine Röntgenkristallstrukturanalyse (siehe Abbildung 3.14) [Lehmann2008a]. Ebenso schon wie zuvor bei den Pyrazolonen können auch die 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole per NMR-Spektroskopie einfach identifiziert werden. Das Wasserstoffatom in 4-Position hat jeweils eine chemische Verschiebung zwischen 4 und 5 ppm. Beispielhaft ist dies in Abbildung 3.15 dargestellt.



**Abbildung 3.13:** NMR-Spektrum von Verbindung (15)

Um eine höhere Diversität zu erreichen, könnte man in dieser Reaktion andere reaktive Methylenderivate wie z. B. Alkylmalonate, Alkylcyanoacetate oder Cyanothioacetamid verwenden [Otto1979]. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Ein weiterer Vorteil dieser Reaktion ist, dass sogar verunreinigte 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-one eingesetzt werden können, da alle eingesetzten Edukte in Ethanol löslich sind mit Ausnahme des gewünschten Produktes.



**26-88**

Verb.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute [%]	Isolierung
<b>26</b>	H	Me	Ph	94	Kristallisation
<b>27</b>	Me	H	4-OMe-Ph	39	Kristallisation
<b>28</b>	Me	Me	<i>i</i> -Pr	32	Chromatographie
<b>29</b>	Me	Me	Ph	73	Kristallisation

*Weiter auf der nächsten Seite*

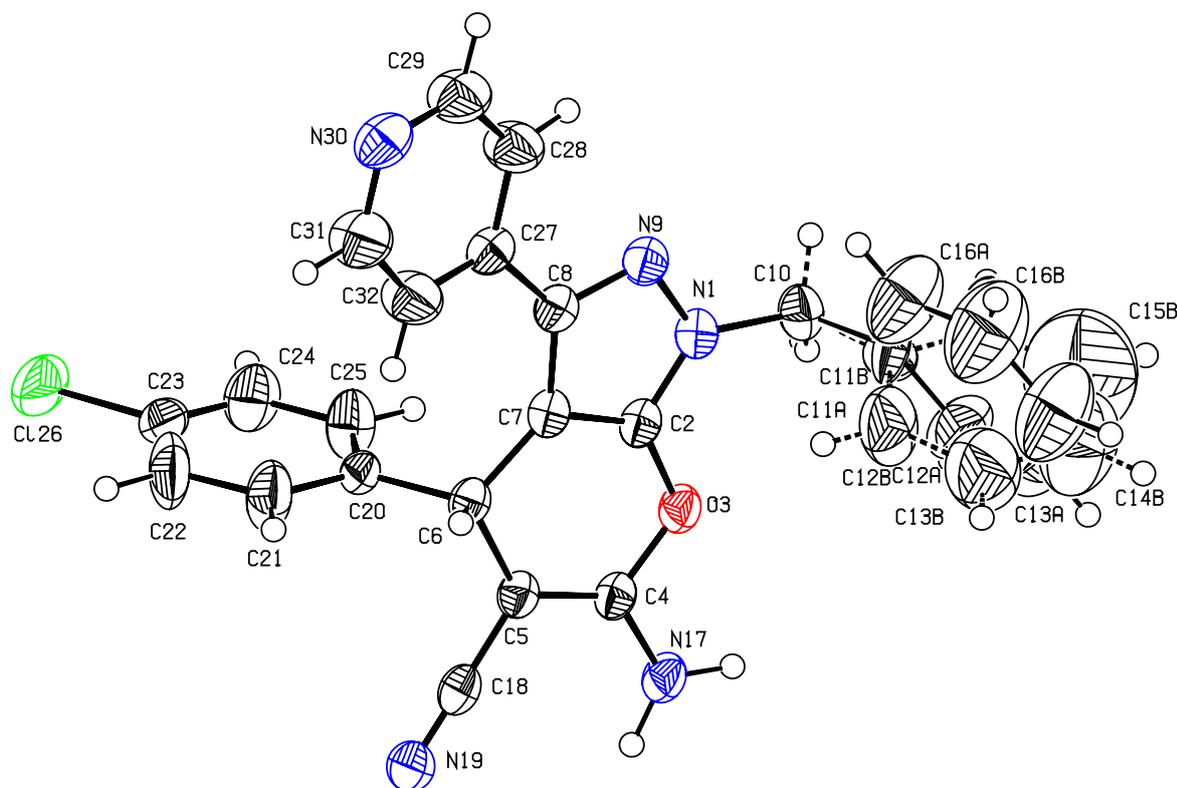
Verb.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute [%]	Isolierung
30	Me	Me	4-F-Ph	39	Kristallisation
31	Me	Me	4-OMe-Ph	35	Kristallisation
32	Me	Me	4-Cl-Ph	44	Kristallisation
33	Me	Me	4-OH-Ph	87	Kristallisation
34	Me	Me	2-Cl-5-NO <sub>2</sub> -Ph	90	Kristallisation
35	Me	Me	Bz	14	Chromatographie
36	Me	4-F-Ph	Py	70	Kristallisation
37	Ph	Me	<i>i</i> -Pr	34	Chromatographie
38	Ph	Me	Ph	61	Kristallisation
39	Ph	Me	4-F-Ph	48	Kristallisation
40	Ph	Me	4-OMe-Ph	87	Kristallisation
41	Ph	Me	4-Cl-Ph	53	Kristallisation
42	Ph	Me	4-OH-Ph	89	Kristallisation
43	Ph	Me	2-Cl-5-NO <sub>2</sub> -Ph	87	Kristallisation
44	Ph	Me	Bz	25	Chromatographie
45	Ph	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	27	Kristallisation
46	Ph	<i>n</i> -Pr	Ph	52	Kristallisation
47	Ph	<i>n</i> -Pr	4-F-Ph	57	Kristallisation
48	Ph	<i>n</i> -Pr	4-OMe-Ph	62	Kristallisation
49	Ph	<i>n</i> -Pr	4-Cl-Ph	46	Kristallisation
50	Ph	<i>n</i> -Pr	4-OH-Ph	63	Kristallisation
51	Ph	<i>n</i> -Pr	2-Cl-5-NO <sub>2</sub> -Ph	58	Kristallisation
52	Ph	<i>n</i> -Pr	Bz	43	Chromatographie
53	Ph	Ph	Ph	36	Kristallisation
54	Ph	Ph	4-F-Ph	38	Kristallisation
55	Ph	Ph	4-OMe-Ph	62	Kristallisation
56	Ph	Ph	4-Cl-Ph	47	Kristallisation
57	Ph	Ph	4-OH-Ph	47	Kristallisation
58	Ph	Ph	2-Cl-5-NO <sub>2</sub> -Ph	55	Kristallisation
59	Ph	Ph	Py	58	Kristallisation
60	4-OMe-Ph	Me	<i>i</i> -Pr	14	Chromatographie
61	4-OMe-Ph	Me	Ph	52	Kristallisation

Weiter auf der nächsten Seite

Verb.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute [%]	Isolierung
62	4-OMe-Ph	Me	4-F-Ph	50	Kristallisation
63	4-OMe-Ph	Me	4-OMe-Ph	57	Kristallisation
64	4-OMe-Ph	Me	4-Cl-Ph	63	Kristallisation
65	4-OMe-Ph	Me	4-OH-Ph	50	Kristallisation
66	4-OMe-Ph	Me	2-Cl-5-NO <sub>2</sub> -Ph	56	Kristallisation
67	4-OMe-Ph	Me	Bz	21	Chromatographie
68	4-OMe-Ph	<i>n</i> -Pr	Ph	28	Kristallisation
69	4-OMe-Ph	<i>n</i> -Pr	4-F-Ph	52	Kristallisation
70	4-OMe-Ph	<i>n</i> -Pr	4-OMe-Ph	35	Kristallisation
71	4-OMe-Ph	<i>n</i> -Pr	4-Cl-Ph	36	Kristallisation
72	4-OMe-Ph	<i>n</i> -Pr	4-OH-Ph	28	Kristallisation
73	4-OMe-Ph	<i>n</i> -Pr	2-Cl-5-NO <sub>2</sub> -Ph	7	Kristallisation
74	4-OMe-Ph	Ph	Ph	44	Kristallisation
75	4-OMe-Ph	Ph	4-F-Ph	46	Kristallisation
76	4-OMe-Ph	Ph	4-OMe-Ph	36	Kristallisation
77	4-OMe-Ph	Ph	4-Cl-Ph	50	Kristallisation
78	4-OMe-Ph	Ph	4-OH-Ph	24	Kristallisation
79	4-OMe-Ph	Ph	2-Cl-5-NO <sub>2</sub> -Ph	27	Kristallisation
80	4-OMe-Ph	Ph	Bz	27	Chromatographie
81	Bz	Me	Ph	5	Kristallisation
82	Bz	Py	<i>i</i> -Pr	30	Kristallisation
83	Bz	Py	Ph	34	Kristallisation
84	Bz	Py	4-F-Ph	30	Kristallisation
85	Bz	Py	4-OMe-Ph	38	Kristallisation
86	Bz	Py	4-Cl-Ph	31	Kristallisation
87	Bz	Py	2-Cl-5-NO <sub>2</sub> -Ph	31	Kristallisation
88	Bz	Py	2-Cl-Ph	34	Kristallisation

**Tabelle 3.3:** Tabelle der synthetisierten 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole (**26-88**)

Der Anwendungsbereich dieser Reaktion von Ketonen anstatt von Aldehyden wurde durch die Synthese von 6-Amino-3,4-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (**89**) gezeigt. Die Verbindung konnte in guten Ausbeuten durch die



**Abbildung 3.14:** Kristallstruktur der Verbindung **86** nach [Lehmann2008a]

Verwendung von 1-(3-Nitrophenyl)ethanon, einem reaktiven Ethanon-Derivat, anstatt eines Aldehyds in analoger Reaktionsdurchführung hergestellt werden (Abbildung 3.16).

Am 1,4-Dihydropyran-Ringsystem liegt am Kohlenstoffatom 4 ein Chiralitätszentrum vor. Somit sind alle zuvor genannten Verbindungen **26-89** als ein Enantiomergemisch zu verstehen. Für das Design potenzieller, neuartiger p38 MAP Kinase Hemmstoffe und den nachfolgenden Struktur-Wirkungsbeziehungen, ist es jedoch ebenso notwendig ein Pyran-Grundsystem ohne Chiralitätszentrum mit einzubeziehen. Eine Möglichkeit dazu besteht, indem man die 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-one mit verschiedenen  $\beta$ -Ketoestern umsetzt [Khan1982]. Ein Beispiel hierfür stellt die Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1-phenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-6(1*H*)-on (**90**), wie in Abbildung 3.17 dargestellt ist, dar. Der Versuch die Reaktion mit Acetessigsäureethylester anstatt 3-(4-Fluorphenyl)-3-oxopropansäureethylester (**9**) durchzuführen, um in 4-Position eine Methylgruppe statt eines sperrigen Phenylrestes einzuführen, scheiterte jedoch.

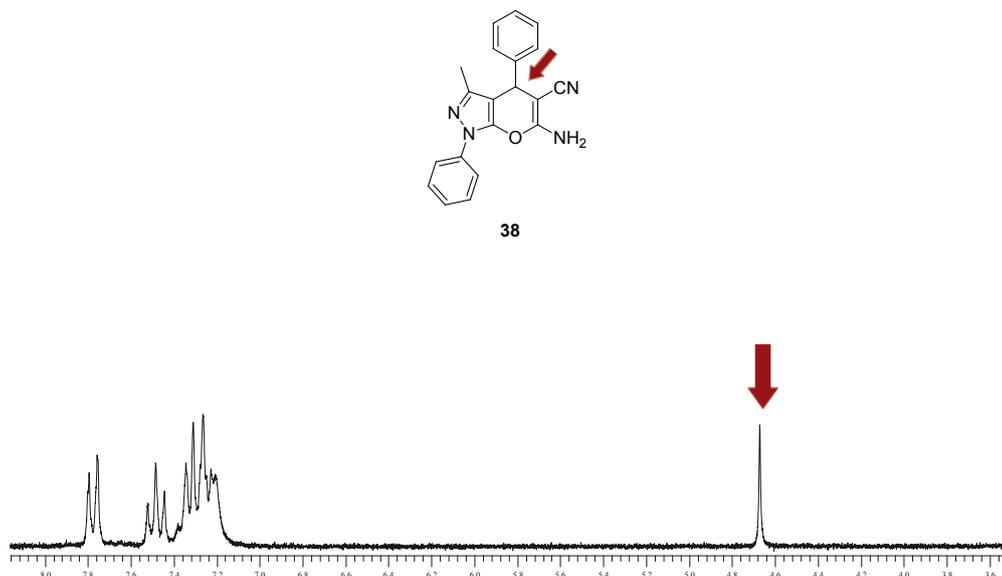
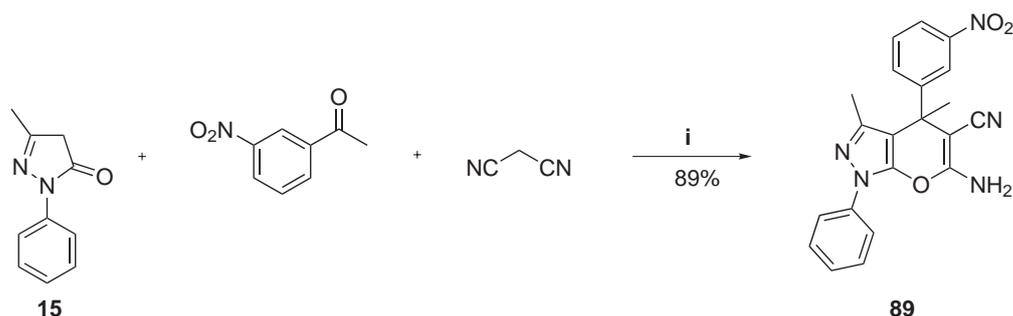


Abbildung 3.15: NMR-Spektrum von Verbindung 38

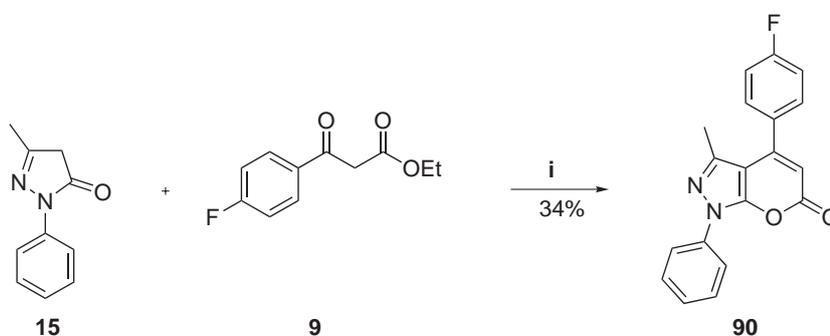
Eine weitere Möglichkeit das Chiralitätszentrum des Pyran-Grundgerüsts zu entfernen, besteht anhand der Methode von Khan *et al.* [Khan2001]. Nach dieser werden im ersten Schritt 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-one mit Acetanhydrid in 4-Position acetyliert. Im Anschluss können die erhaltenen (5-Hydroxy-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone mit verschiedenen substituierten Benzoesäureestern zu Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one zyklisiert werden. Diese Synthesesequenz wurde an zwei verschiedenen Beispielen durchgeführt. 3-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**19**) und 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**24**) wurde acetyliert, indem man mit 3.1 Äquivalenten Natriumacetat und 3.1 Äquivalenten Acetanhydrid eine Stunde lang unter Rückfluss erhitze (siehe Abbildung 3.18). Im nächsten Schritt wurde zuerst mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Benzoesäureethylester und 2-Chlorbenzoesäureethylester (**7**) umgesetzt. Das Intermediärprodukt wurde dann durch Zugabe von Schwefelsäure in Essigsäure zyklisiert. Bei beiden Versuchen die entsprechenden Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one herzustellen, konnte kein Produkt isoliert werden.

Vor allen Dingen sollte das Wasserstoffatom in 5-Position, das  $\alpha$ -ständig zur Carbonylgruppe ist, sehr charakteristisch für diese Substanzklasse mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie zu erkennen sein. Das Signal wird im Bereich zwischen 5.40 ppm und 5.80 ppm erwartet. Wie beispielhaft das NMR-Spektrum in Abbildung 3.19 zeigt, ist in diesem Bereich kein Signal vorhanden und es ist nur möglich aromatische Signale zuzuordnen.



**Abbildung 3.16:** Herstellung von 6-Amino-3,4-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyranopyrazolo[2,3-*c*]pyridin-5-carbonitril (**89**)

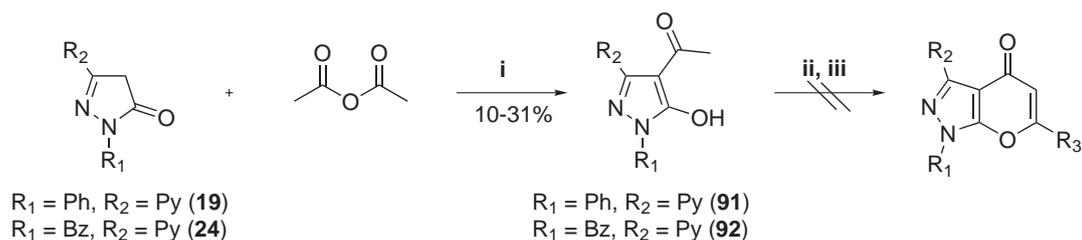
i) *N*-Methylmorpholin, EtOH, RT, 24 h;



**Abbildung 3.17:** Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1-phenylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-6(1H)-on (**90**)

i) 60 °C, 1 h;

Die Synthese von 5-Cyanopyrazolo[3,4-*b*]pyridinen wurde von Quiroga *et al.* beschrieben [Quiroga1999]. Diese Substanzklasse ist den 1,4-Dihydropyranopyrazolen sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich nur darin, dass es sich um ein aromatisches Grundgerüst handelt und dass das Pyran durch ein Pyridin ersetzt wurde, also der zyklische Sauerstoff durch einen Stickstoff. Im ersten Schritt konnte Benzonitril und Acetonitril nach Deprotonierung durch Natriumhydrid zu 3-Imino-3-phenylpropannitril (**93**) erfolgreich umgesetzt werden. Im Folgenden wurde diese Verbindung mit Methylhydrazin zu 1-Methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amin (**94**) umgesetzt. Die Zyklisierung zu 5-Cyanopyrazolo[3,4-*b*]pyridin soll nach Literatur durch Reaktion mit 2-(4-Methoxybenzyliden)malondinitril (**95**) unter Einwirkung von Triethylamin erfolgen. Die Zyklisierung konnte jedoch nicht verifiziert werden.

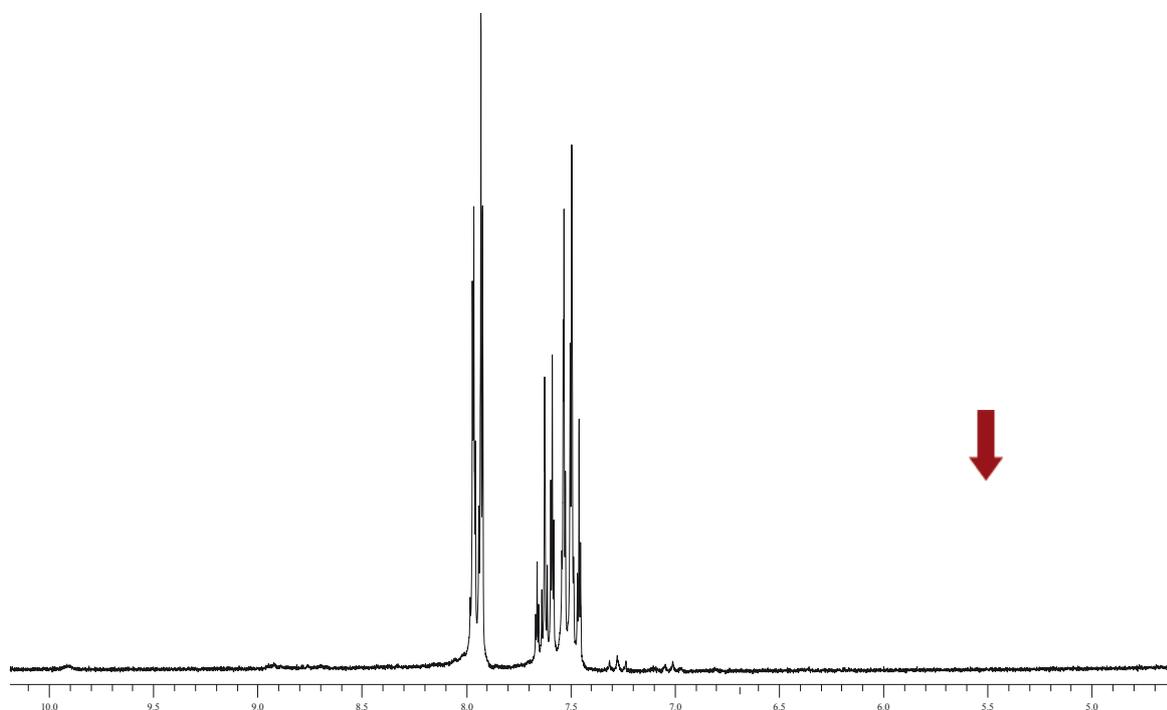


**Abbildung 3.18:** Synthese von Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-onen nach [Khan2001]

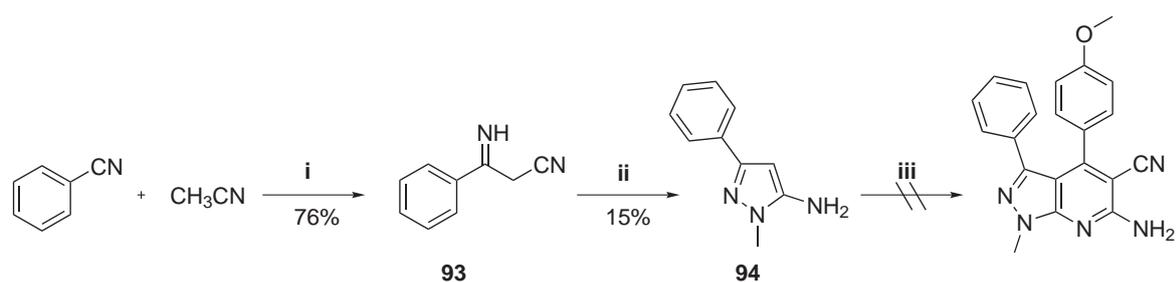
i)  $\text{NaO}_2\text{CCH}_3$ , Rückfluss, 1 h; ii) Benzoesäureethylester bzw. **22**, NaH, Dioxan, Rückfluss, 4 h; iii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , AcOH, Rückfluss, 2 h;

Weitere Möglichkeiten, die Diversität des 1,4-Dihydropyran[2,3-*c*]pyrazol Grundgerüsts zu steigern, bestehen in der Acetylierung der 6-Aminogruppe und der Verseifung der 5-Cyanogruppe (siehe Abbildung 3.21). Die Derivatisierung wurde zunächst an je einem Beispiel durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Aktivität gegenüber der p38 MAP Kinase zu beurteilen. Die Acetylierung wurde in Acetylchlorid unter Standardbedingungen mit **64** durchgeführt und es konnte die acetylierte Verbindung (**96**) in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die Verseifung der 5-Cyanogruppe von **34** lief ebenfalls unter den Standardbedingungen ab und lieferte 6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyran[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonsäure (**97**). Bei der Acetylierung können dementsprechend auch andere Säurechloride eingesetzt werden. Ebenso liefert die Carbonsäure-Funktion weitere Möglichkeiten zur Derivatisierung zu Estern oder Amiden.

Summa summarum konnten 68 verschieden substituierte Substanzen erfolgreich mithilfe der oben beschriebenen Methode synthetisiert werden. Diese wurden auf Aktivität in einem p38 Enzym-Assay getestet und bewertet.

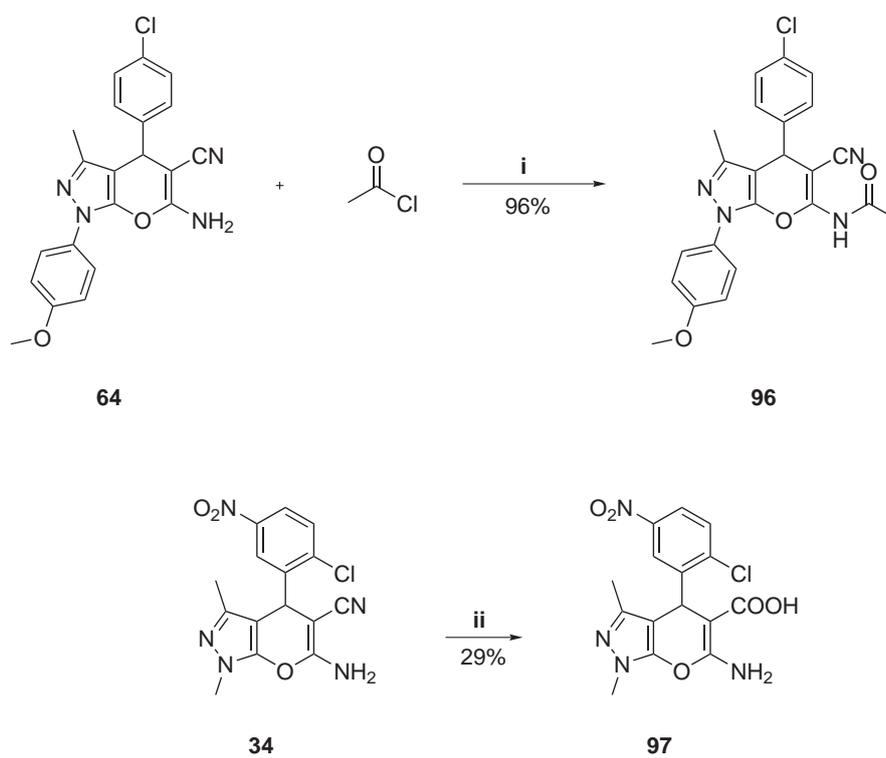


**Abbildung 3.19:** NMR-Spektrum der Zyklisierung von Verbindung **92** nach [Khan2001]



**Abbildung 3.20:** Herstellung von 5-Cyanopyrazolopyridinen nach [Quiroga1999]

**i)** NaH, THF, Rückfluss, 12 h; **ii)** Methylhydrazin, HCl, Rückfluss, 4 h; **iii)** **95**, EtOH, Triethylamin, 90 min;



**Abbildung 3.21:** Möglichkeiten zur Derivatisierung des 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol Grundgerüsts

i) Rückfluss, 4 h; ii) KOH, MeOH, Rückfluss, 16 h

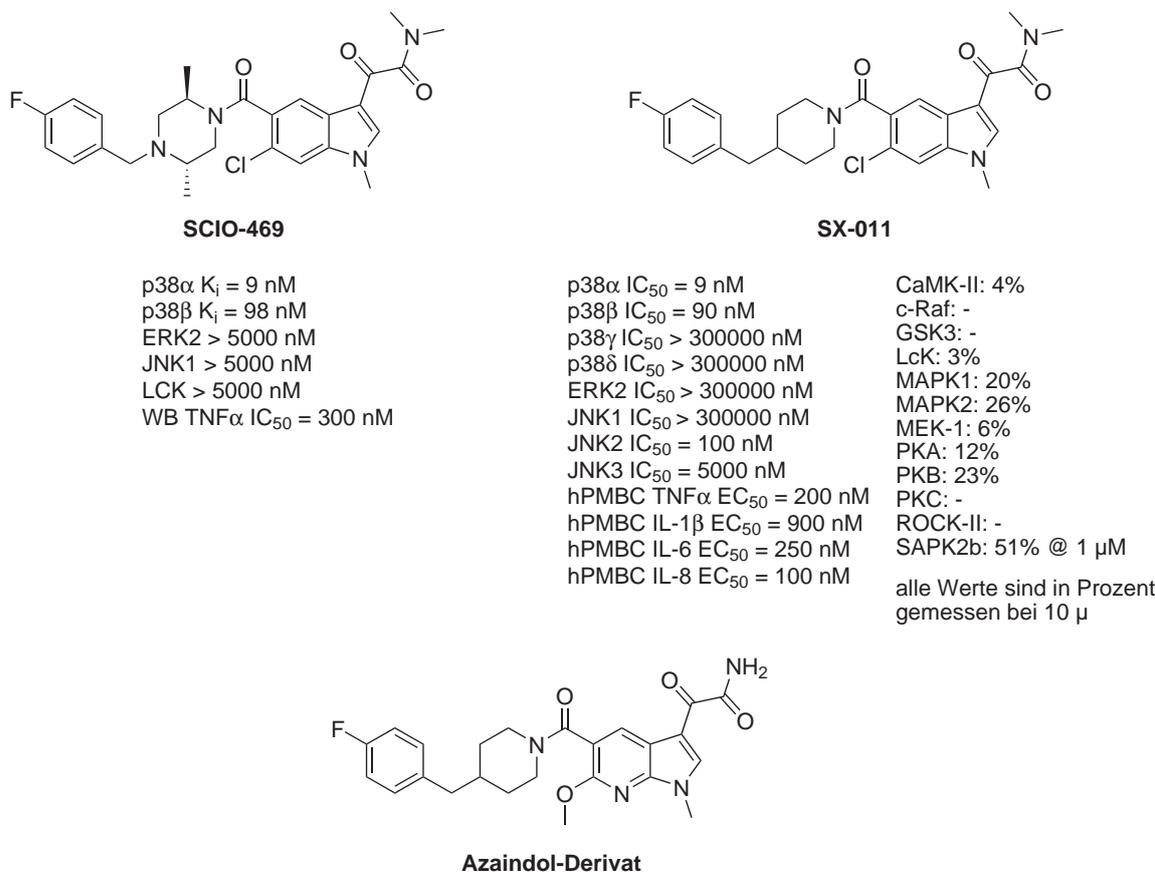
## 3.2 Modifikation der Scios-Leitstruktur

### 3.2.1 Einführung

Der Titel eines Artikels lautet "Many are made, few are chosen" und fasst damit die Lage der Entwicklung der p38 MAP Kinase Hemmstoffe passend zusammen. Eine Vielzahl an p38 MAP Kinase Inhibitoren wurde entwickelt (bis Mitte Oktober 2008 sind alleine 30306 Veröffentlichungen in den Datenbanken von Web of Science sowie 1496 Patente mit dem Themengebiet p38 MAP Kinase registriert), aber nur sehr wenige kamen in die klinische Entwicklung (siehe Abbildung 1.1). Manche dieser Hemmstoffe interagierten mit dem Enzym CYP 450, andere hingegen sind zu unselektiv gegenüber p38 (siehe Seite 23). Am 10. Februar 2003 kaufte der Medtech- und Pharmariese Johnson & Johnson die Firma Scios für \$ 2400 Milliarden. Die Analysten waren sich einig, dass Hauptgrund für diesen Deal die Substanz SCIO-469 ist, ein p38 MAPK Hemmstoff, der momentan in Phase II der klinischen Studien für die Behandlung gegen Schmerzen, multiples Myelom und rheumatoide Arthritis ist. Analysten verweisen zurecht auf das interessante Verhältnis von Chancen und Risiken, das sich für Johnson & Johnson durch die Akquisition ergibt: Scios bringt Innovation und eine starke Pipeline, Johnson & Johnson bringt das Kapital und das Durchsetzungsvermögen auf dem Markt. SCIO-469 ist ein potenter p38 $\alpha$  Hemmstoff mit einer >1000-fachen Selektivität gegenüber ERK2, JNK1 und LcK. Es hemmt die LPS-induzierte TNF $\alpha$  Produktion in menschlichem Vollblut mit einem IC<sub>50</sub> von 300 nM.

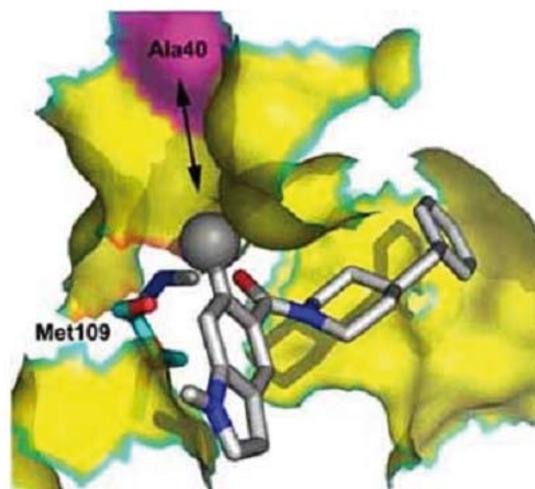
Eine charakteristische Eigenschaft der Indolamid-Klasse der p38 Hemmstoffe verglichen zu anderen (z. B. Pyridinylimidazole, Diaryl-Ketone), ist die Fähigkeit eine hohe Selektivität der p38 $\alpha$  Isoform gegenüber der p38 $\beta$  Isoform zu erreichen. SX-011 besitzt eine 10-fache p38 $\alpha$ / $\beta$  Selektivität, wohingegen das Azaindol-Derivat eine 249-fache p38 $\alpha$ / $\beta$  Selektivität besitzt, eine der selektivsten p38 $\alpha$  Hemmstoffe derzeit. In Vorarbeiten konnte dies bestätigt werden, was Abbildung 3.22 zusammenfassend darstellt.

Der vorhergesagte Bindungsmodus für SCIO-469 beruht darauf, dass das C5 Carbonyl mit Met<sup>109</sup> via einer Wasserstoffbrückenbindung interagiert. Das lipophile Benzylpiperazin soll die Selektivitätstasche der Kinase besetzen. Der *ortho*-Substituent am Indolring ist essenziell für das Erreichen einer hohen p38 $\alpha$  Selektivität. Diese Kenntnis basiert auf dem Ansatz, dass der *ortho*-Substituent eine hydrophobe Tasche besetzt die sich in der Nähe von Ala<sup>40</sup> in p38 $\alpha$  befindet. Da p38 $\beta$  einen größeren, mehr hydrophilen Serin-Rest in der analogen Position besitzt, wurde vorgeschlagen, dass diese Isoform eine weniger gute In-



**Abbildung 3.22:** Übersicht der Verbindungen von Scios und deren Selektivitätsprofil [Lee2005]

teraktion durch den *ortho*-Substituenten aufweist, was zu einer hohen p38 $\alpha$ / $\beta$  Selektivität führt. Eine Bestätigung des vorhergesagten Bindungsmodus für diese Klasse von Inhibitoren wurde von Bristol-Myers-Sqibb berichtet (siehe Abbildung 3.24). Scios Inc. berichtete über Struktur-Wirkungsbeziehungs Studien einer Serie von Indol-basierten heterozyklischen Hemmstoffen. Darin untersuchten sie die inhibitorische Aktivität von Indol-3-, Indol-4-, Indol-5-, Indol-6- und Indol-7-carboxamiden. Die Hemmdaten dieser Verbindungen sind in Abbildung 4.4 zusammengefasst. Die Patentansprüche von Scios sind sehr eng gefasst und lassen nach genauer Untersuchung nur zwei Variationen zu. Zum einen kann die Amidfunktion variiert werden, denn Harnstoffe und auch Ketone der Azaindol-Derivate sind nicht beansprucht. Des Weiteren sind Indol-2-amide in der Literatur noch nicht bekannt. Eine weitere dritte Variationsmöglichkeit, die in den Patentansprüchen von Scios nicht berücksichtigt

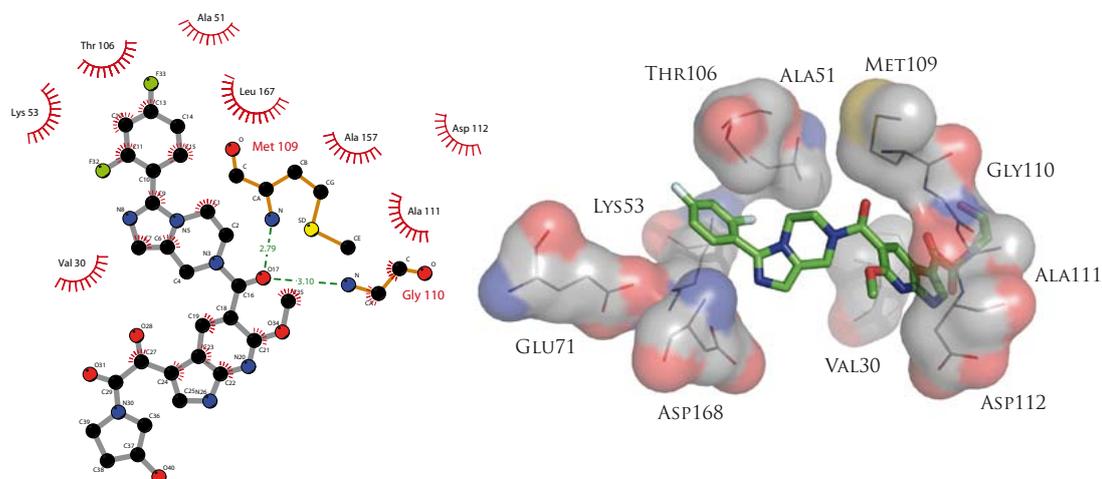


**Abbildung 3.23:** Bindungsmodus von SX-011 nach [Wrobelski2005]

sind, wurde von Dhar *et al.* beschrieben [Dhar2007]. Darin wurde der Benzylpiperazin-Rest durch heterobizyklische Grundgerüste, wie Pyrazolo[4,3-*c*]pyridin, Imidazo[1,5-*a*]pyrazin und Pyrido[3,4-*d*]pyrimidin ersetzt. Es wurde erstmals der Bindemodus dieser Substanzklasse mithilfe einer Röntgenkristallstrukturanalyse beschrieben (pdb-ID: 2DQ9, Abbildung 3.24).

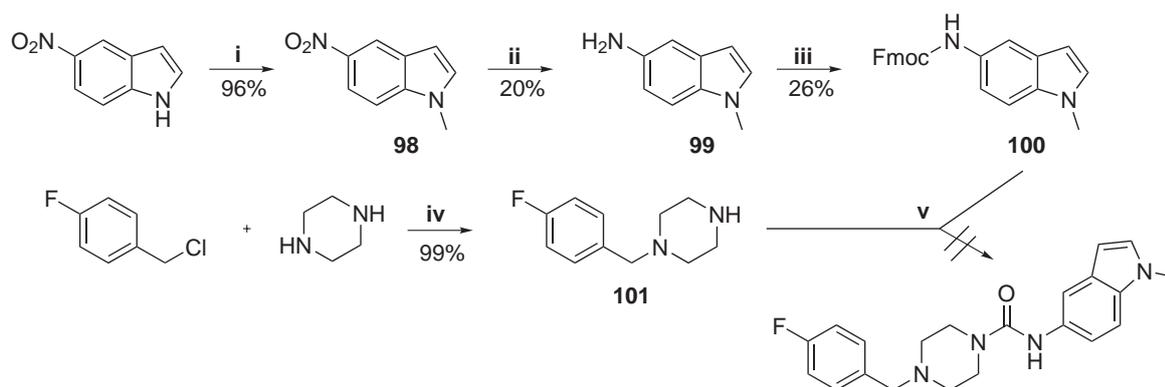
### 3.2.2 Harnstoff-Derivat

Harnstoffe sind häufig angewandte Untereinheiten für synthetische Ziele mit einer großen Vielfalt von Anwendungen, wie z. B. in der Kombinatorischen Chemie. Potente Harnstoffenthaltende HIV-1-Protease- [Ala1998] und p38 MAP Kinase Inhibitoren [Regan2002] wurden veröffentlicht. Trotz der wachsenden Anzahl an synthetischen Methoden werden Harnstoffe am häufigsten durch Umsatz eines Amins mit Phosgen oder Isocyanaten, die selbst durch Phosgen hergestellt werden, gewonnen. Der Einsatz von Phosgen oder Phosgen-Ersatzmitteln, wie z. B. 1,1'-Carbonylbisbenzotriazol [Katritzky1997] wird noch als die traditionelle Methode zur Herstellung von Harnstoffen angesehen, bringt aber gewisse Nachteile mit sich. Die Toxizität von Phosgen und die Instabilität mancher Carbamoylchloride müssen in Kauf genommen werden. Dieser Ansatz ist insbesondere bei der Gewinnung von symmetrischen Harnstoffen effizient. Jedoch im Falle von unsymmetrischen Harnstoffen ist die synthetische Effizienz durch die Ausbildung von Nebenprodukten der symme-



**Abbildung 3.24:** Ligplot [Wallace1995] für pdb-ID 2DQ9 und dreidimensionale Darstellung

trischen Harnstoffe limitiert. Ein alternatives Verfahren besteht in der Reaktion von Aminen mit Kohlenstoffdioxid in Gegenwart von starken Basen und Bis(4-Nitrophenyl)carbonat [Yamazaki1974]. Diese ist jedoch auf symmetrische Harnstoffe limitiert und liefert nur moderate Ausbeuten. Um unsymmetrische, tetrasubstituierte Harnstoffe zu synthetisieren, bietet sich die Methode von Batey *et al.* an [Batey1998]. Dabei werden Carbamoylimidazolium-Salze, die durch Reaktion von 1,1'-Carbonyldiimidazol mit sekundären Aminen und nachfolgender Alkylierung gebildet werden, bei Raumtemperatur zu sekundären Aminen addiert. Eine weitere Methode der Wahl ist die Kupplung von Alkyl- oder Arylcarbamaten mit Aminen [Chong1999; Chong1998]. Dabei werden die Carbamate Silan-induziert zu Isocyanaten gespalten, die im Anschluss mit verschiedenen Aminen zu den entsprechenden Harnstoffen umgesetzt werden können. Diese Methode konnte in Vorarbeiten erfolgreich an der festen Phase durchgeführt werden und ist bereits auch schon in flüssiger Phase beschrieben [Chong1998]. Das dafür benötigte Fmoc-geschützte 5-Amino-1*H*-indol (**100**) wurde über eine dreistufige Synthese hergestellt (siehe Abbildung 3.25). Das kommerziell erhältliche 5-Nitro-1*H*-indol wurde zuerst nach der bereits beschriebenen Methode [Jiang2001] *N*-methyliert. Das Produkt (**98**) konnte durch Erhitzen mit Dimethylcarbonat und Kaliumcarbonat in *N,N*-Dimethylformamid und Zugabe von Wasser in einer Ausbeute von 96% als gelber Feststoff isoliert werden. Die Nitrogruppe wurde im Anschluss mit Wasserstoff unter Katalyse von Palladium auf Aktivkohle hydriert. Andere Standardmethoden zur Reduktion einer Nitrogruppe, wie z. B. die Reduktion mit Ammoniumformiat, Zink oder Ei-



**Abbildung 3.25:** Harnstoffsynthese nach Chong und Petillo [Chong1998]

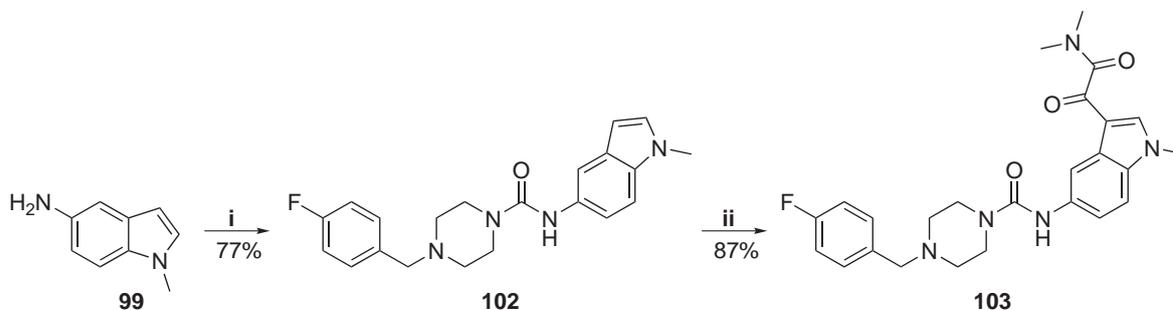
i) Dimethylcarbonat, Kaliumcarbonat, DMF, Rückfluss, 2 h; ii) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, 40 °C, 4 h; iii) Fmoc-Cl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, RT, 2 h; iv) THF, Rückfluss, 2,5 h; v) 1.Et<sub>3</sub>N, MeSiCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 24 h

sen, lieferten nicht die gewünschte Zielverbindung (**99**). Der letzte Schritt bestand in der Schützung der Aminogruppe durch 9-Fluorenylmethylchlorformiat. Das Fmoc-geschützte 5-Amino-1H-indol (**100**) wurde anschließend entsprechend der Vorschrift von Chong *et al.* mit Methyltrichlorsilan und Triethylamin in Dichlormethan 24 Stunden lang behandelt. Dadurch sollte sich *in situ* das Isocyanat bilden, was daraufhin mit 4-Fluor-benzylpiperazin (**101**) zum Harnstoff umgesetzt werden sollte. Jedoch wurde bei der Reaktion kein Harnstoff gebildet.

Die Synthese von 4-Fluor-benzylpiperazin (**101**) stellte sich etwas problematisch dar. Zahlreiche Versuche, bei denen die Reaktionszeit und Temperatur variiert wurden, lieferten immer dasselbe Problem - die doppelte Alkylierung des Piperazins konnte nicht verhindert werden. Versuche, die beiden Moleküle durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie zu trennen, scheiterten. Die einzige Möglichkeit bestand nach dem Verfahren von Mehanna *et al.*, in dem 6 Äquivalente Piperazin mit 4-Fluor-benzylchlorid in Tetrahydrofuran zweieinhalb Stunden unter Rückfluss erhitzt werden [Mehanna2005]. Das überschüssige Piperazin kann dann durch Filtration entfernt werden, um so zu einem reinen Endprodukt zu gelangen.

Eine weitere Möglichkeit, unsymmetrische Harnstoffe herzustellen, besteht in der Methode nach Knölker [Knoelker1995; Knoelker1996]. In dieser werden Amine mit Di-*tert*-Butyldicarbonat und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) versetzt um *in situ* ein Isocyanat herzustellen, das im Anschluss mit Aminen zu Harnstoffen reagiert. Im Grunde genommen also ein ähnliches Verfahren wie das von Chong *et al.*, mit dem Unterschied, dass das Carbat nicht bereits vorher angebracht werden muss. Diese elegante Variante, die für Aromaten

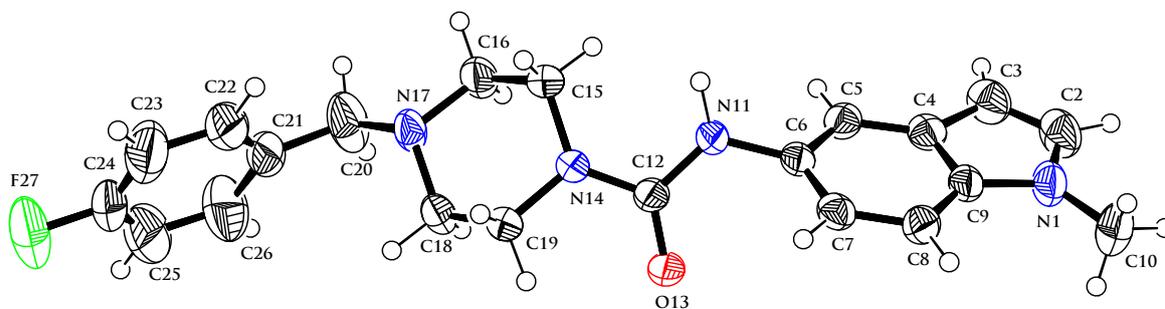
aber keine Heterozyklen in der Literatur beschrieben ist, führte bei unserer gewünschten Verbindung zum Erfolg und es konnten 77% des Harnstoffes (**102**) isoliert werden (Abbildung 3.26). Verbindung **102** konnte zur Kristallisation gebracht werden, um somit die drei-



**Abbildung 3.26:** Harnstoffsynthese nach Knölker [Knoelker1996]

i) 1.(Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 20 min; 2.**116**, 40 °C, 14 h; ii) 1.Oxalylchlorid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3 h; 2.Dimethylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 30 min

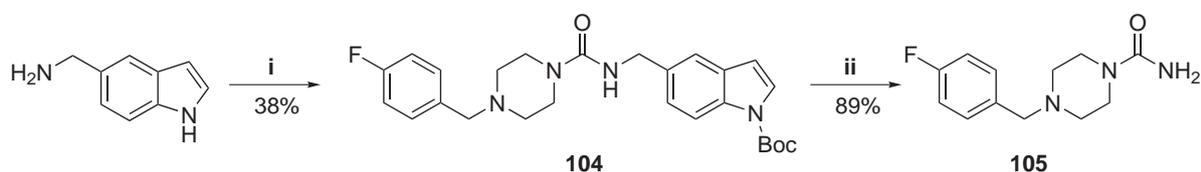
dimensionale Struktur zu erhalten (Abbildung 3.27). Im nächsten Schritt wurde die Verbindung mit Oxalylchlorid versetzt und das Indol-oxalylchlorid mit Dimethylamin zum *N*-(3-(2-(Dimethylamino)-2-oxoacetyl)-1-methyl-1*H*-indol-5-yl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-carboxamid (**103**) umgesetzt. Aufgrund der geringen Aktivität der beiden Testverbindungen **102**



**Abbildung 3.27:** Kristallstruktur der Verbindung **102**

und **103** (siehe Abschnitt 4.3), sollte versucht werden eine frei drehbare CH<sub>2</sub>-Kette zwischen Indolring und Harnstoff anzubringen. Dieser Versuch ging von kommerziell erhältlichen 5-(Aminomethyl)-1*H*-indol aus, das analog der zuvor beschriebenen Methode mit Di-*tert*-Butyldicarbonat, DMAP und 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) umgesetzt wurde (Abbildung 3.28). Nicht sehr verwunderlich war, dass die freie NH-Gruppe bei der Reaktion durch die

*tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe (Boc-Gruppe) geschützt wurde. Somit wurde durch das Reagens Di-*tert*-Butyldicarbonat nicht nur das Isocyanat hergestellt, sondern auch die Schutzgruppe eingeführt. Durch verschiedene Variationen in der Reaktionsdurchführung (unterschiedliche Äquivalente, Reaktionszeit und -temperatur) konnte jedoch die unerwünschte Besetzung der NH-Funktion nicht vermieden werden. Versuche, die Boc-Schutzgruppe unter verhältnismäßig milden Bedingungen (2 N Salzsäure) abzuspalten, führten jedoch zu 4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-carboxamid (**105**) und nicht zum gewünschten *N*-((1*H*-Indol-5-yl)methyl)-4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-carboxamid. Aus der Schutzgruppenchemie ist einerseits bekannt, dass an Aminen die Benzyl-Schutzgruppe im stark Sauren (pH < 1) und Temperaturen über 100 °C abgespalten werden kann, andererseits war bei Verbindung **104** die Abspaltung des Indols nicht vorherzusehen.

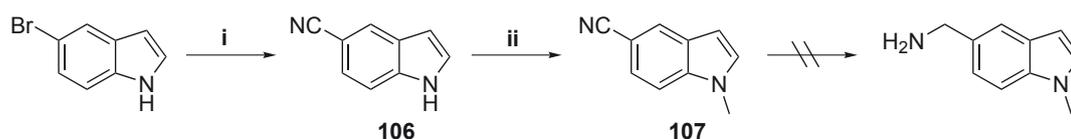


**Abbildung 3.28:** Synthese von *tert*-Butyl-5-((4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-carboxamido)-methyl)-1*H*-indol-1-carboxylat (**104**)

i) 1.(Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 20 min; 2.**101**, 40 °C, 14 h; ii) THF, 2 N HCl, Rückfluss, 90 min

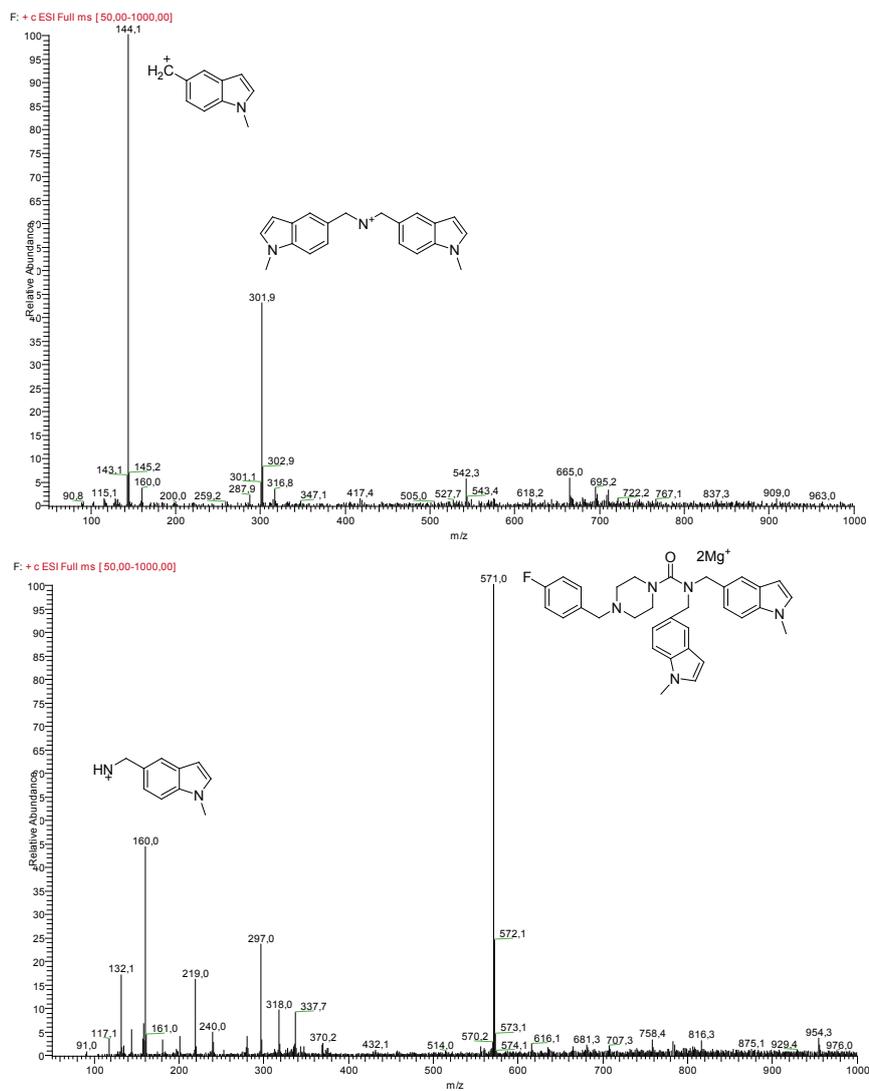
Um dennoch die gewünschte Endverbindung herzustellen, sollte das bereits *N*-methylierte 5-(Aminomethyl)-1*H*-indol durch Reduktion einer Nitrilgruppe hergestellt werden. Hierfür konnte im ersten Schritt der Synthesesequenz 5-Brom-1*H*-indol mithilfe einer Rosenmund-von Braun Reaktion zu 1*H*-Indol-5-carbonitril (**106**) umgesetzt werden. Allgemein werden bei einer Rosenmund-von Braun Reaktion Arylnitrile durch Cyanierung von Arylhalogeniden mit einem Überschuss an Kupfer(I)-cyanid in einem polaren, hochsiedenden Lösungsmittel erhalten. In unserem Falle gelang die Synthese in guten Ausbeuten (77%) in NMP. Die anschließende *N*-Methylierung des Indols liefert **107** als einen weißen Feststoff, der im Anschluss zum Aminomethyl-Derivat reduziert werden soll. Eine Möglichkeit, Arylnitrile zu reduzieren, besteht im Erhitzen unter Rückfluss (12 Stunden) in Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid [Suh2005]. Diese Reaktion führte bei Verbindung **107** zu keiner Umsetzung, es konnte nur das Edukt isoliert werden. Des Weiteren ist bekannt, dass Aminomethyl-Derivate durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid bei Raumtemperatur erhalten werden können [Suh2005]. In diesem Falle konnte ebenso kein Umsatz

registriert werden. Kamochi und Kudo berichteten darüber [Kamochi1993], dass aromatische Nitrile durch Samariumdiodid bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten reduziert werden. Sie benutzten dabei u.a. 1-Naphthonitril als Edukt und erhielten (1-Naphthyl)methylamin in Ausbeuten von 95%. Es konnte daher erwartet werden, dass diese Methode auch auf unser Indol (**107**) angewandt werden kann. Wiederum konnte aber keinerlei Umsatz zum gewünschten Produkt verzeichnet werden. Eine weitere Möglichkeit, das 1-Methyl-1*H*-indol-5-carbonitril zu reduzieren besteht durch Umsatz mit Lithiumaluminiumhydrid unter Phasentransfer-Katalyse in Benzol [Gevorgyan1985]. Bei dieser Methode konnte erstmals das Nitril reduziert werden, jedoch wurde nur das Addukt erhalten, was dann im Anschluss den Harnstoff bilden konnte. Die Massenspektren der beiden Verbindungen sind in Abbildung 3.30 dargestellt und geben einen ersten Hinweis auf die Bildung dieser Substanzen. Dies konnte durch IR- (Abwesenheit der Nitrilbande) und NMR-Spektroskopie bestätigt werden. Allerdings konnte durch keine Methode das gewünschte (1-Methyl-1*H*-indol-5-yl)methanamin erhalten werden.



**Abbildung 3.29:** Synthese von (1-Methyl-1*H*-indol-5-yl)methanamin

i) CuCN, NMP, 150 °C, 5 h; ii) NaH, MeI, DMF, RT, 2 h



**Abbildung 3.30:** Massenspektrum des Adduktes nach der Reduktion und dem entsprechenden erhaltenen Harnstoff

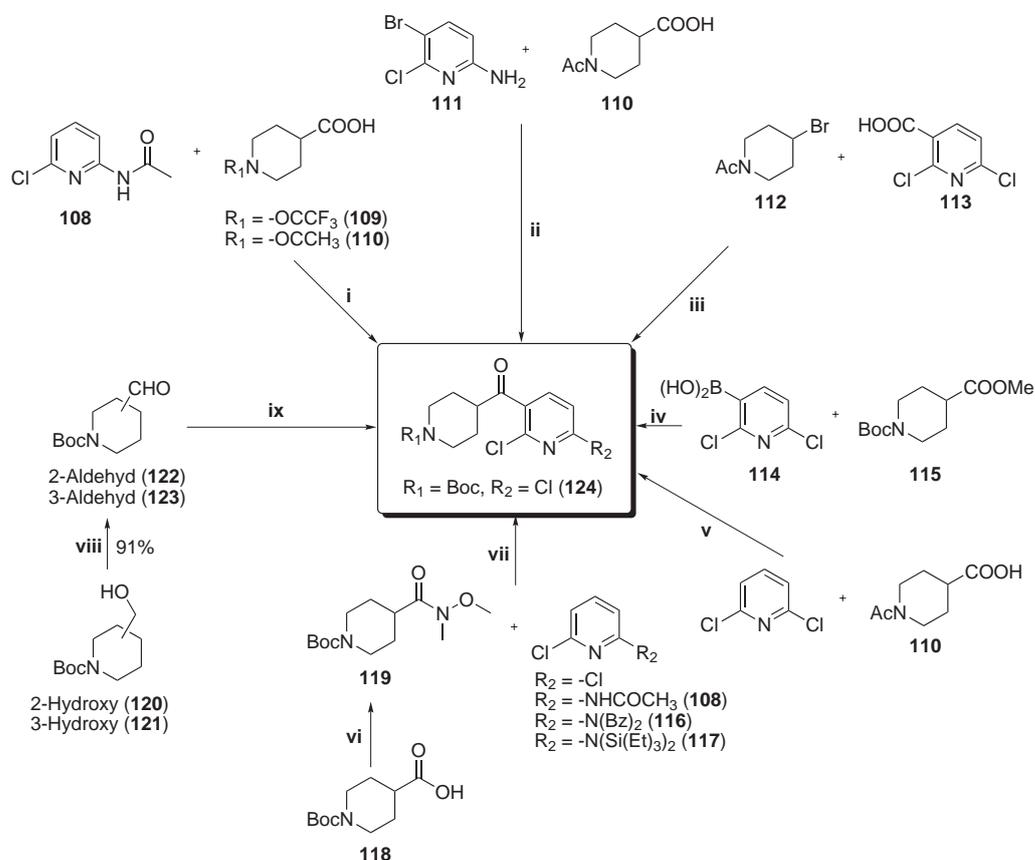
### 3.2.3 Keton-Derivat

Wie zuvor erwähnt, sind in den Patentansprüchen von Scios Ketone der Azaindol-Derivate nicht berücksichtigt. Nach dem Bindemodus dürften ist dort ebenfalls eine Aktivität zu erwarten. Aus dieser Offenlegungsschrift stammte dann auch der erste synthetische Ansatzpunkt. Zuerst sollte das Keton gebildet werden, um dann anschließend den Ring zum Azaindol zu schließen. Die wichtigsten synthetischen Routen für Ketone aus Carbonylverbindungen beinhalten die Reaktion von Carbonsäuren und ihrer Derivate mit organometallischen Reagenzien über nucleophile Acyl-Substitution, Friedel-Crafts-Acylierung von Arenen und 1,2-nucleophile Addition von Aldehyden gefolgt von Oxidation. Friedel-Crafts-Acylierungen erfordern den Einsatz von Brönsted- oder Lewis-Säuren. Im Gegensatz dazu ermöglicht die Acylierung mit organometallischen Reagenzien das breiteste Angebot an Reaktionsbedingungen und Gelegenheiten für moderate Reaktivität und Basizität der Reagenzien. Die Anwendung der Transmetallierung für synthetische Routen vermeidet die Verwendung von stark basischen Reagenzien und erweitert die Palette an funktionellen Gruppen, die in organometallische Reagenzien umgewandelt werden können. Kurzum ist die Reaktion von Carbonsäure-Derivaten mit organometallischen Reagenzien die vielseitigste Keton-Synthese. Abbildung 3.31 zeigt eine Übersicht der im Rahmen dieser Arbeit angewandten Keton-Synthesen.

Analog der bekannten Vorschrift von Scios für die Ketone der Indol-Derivate, wurde zuerst versucht, das gewünschte Keton durch eine Friedel-Crafts-Acylierung zu erhalten. Der Pyridin-Baustein, 2-Acetylamino-6-chlor-pyridin (**108**), wurde mit Acetylchlorid und Pyridin in Tetrahydrofuran in sehr guten Ausbeuten (93%) aus 2-Amino-6-chlor-pyridin synthetisiert. Das Stickstoffatom von Piperidin-4-carbonsäure wurde unter gleichen Bedingungen mit Acetylchlorid bzw. Trifluoressigsäureanhydrid geschützt. Diese beiden Verbindungen (**109**, **110**) konnten unter Standard-Bedingungen (Thionylchlorid oder Oxalylchlorid mit DMF) in die entsprechenden Säurechloriden überführt werden, um dann mit Aluminiumchlorid als Katalysator und **108** eine Friedel-Crafts-Acylierung einzugehen. Dabei konnte in mehreren Versuchen kein Keton gebildet werden, was voraussichtlich am elektronenarmen Pyridinring liegt.

Eine weitere Möglichkeit zur Ketonsynthese ist die Reaktion von Grignard-Verbindungen mit Säurechloriden. Vor vielen Jahren war es ein Grundsatz in der Organomagnesium Chemie, dass die direkte Reaktion von Säurechloriden mit Grignard Reagenzien aufgrund der leichten Bildung von tertiären Alkoholen unter diesen Bedingungen nicht für die Darstellung

von Ketonen genutzt werden kann. Im Jahre 1979 zeigten Sato und Mitarbeiter, dass eine



**Abbildung 3.31:** Übersicht der durchgeführten Keton-Synthesen

- i**) 1. SOCl<sub>2</sub>, Rückfluss, 20 h oder Oxalylchlorid, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h; 2. AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss, 12 h; **ii**) 1. SOCl<sub>2</sub>, Rückfluss, 20 h; 2. *i*-PrMgCl, LiCl, THF, -15 °C, 1 h; 3. CuCN·LiCl; **iii**) 1. Oxalylchlorid, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 5 h; 2. *i*-PrMgCl, THF, RT, 1 h; **iv**) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Dioxan, 50 °C, 10 h; **v**) 1. SOCl<sub>2</sub>, Rückfluss, 20 h; 2. LDA, THF, -78 °C, 1 h oder 1. SOCl<sub>2</sub>, Rückfluss, 20 h; 2. LDA, THF, -78 °C, 1 h; 3. ZnCl<sub>2</sub>; 4. CuCN·LiCl; **vi**) 1. CDI, THF, RT, 90 min; 2. *N*-Methoxy-*N*-methylaminhydrochlorid, TEA, RT, 20 h; **vii**) 1. LDA, THF, -78 °C, 1 h; 2. 60 °C, 90 min; **viii**) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 20 h; **ix**) 1. LDA, **108**, -78 °C, 1 h; 2. Oxidation;

langsame Zugabe des Grignard Reagenz zu einer gekühlten (-78 °C) THF Lösung des überschüssigen Säurechlorides (2.0 Äquivalente) zu Ketonen in exzellenten Ausbeuten führen kann [Sato1979]. Die Wahl des Lösungsmittels war dabei entscheidend, da Diethylether tertiäre Alkohole als Hauptprodukt ergab. Einfache kinetische Untersuchungen ergaben dann, dass Grignard Reagenzien mit Säurechloriden in THF schneller reagieren als in Diethylether. Trecourt *et al.* [Trecourt1999] wandelte verschiedene Brompyridine durch Behand-

lung mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid zu den entsprechenden Pyridylmagnesiumchloriden bei Raumtemperatur um. Die entstandenen Grignard Reagenzien wurden mit verschiedenen Elektrophilen, u.a. Säurechloriden, versetzt und die funktionalisierten Pyridine wurden erhalten. Diese vielversprechende Methode wurde auf 2-Amino-5-brom-6-chlorpyridin (**111**), das durch Bromierung von 2-Amino-6-chlorpyridin mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) nach beschriebener Methode [Tanemura2003] erhalten wurde, und dem Säurechlorid von Verbindung **110** angewandt. Jedoch konnte kein Produkt isoliert werden. Die beschriebenen Reaktionen in der Literatur [Trecourt1999] nutzen Acetylchlorid und Benzoylchlorid als Elektrophile und erzielen eine Ausbeute von 15% bzw. 35%. Es könnte daher angenommen werden, dass die Elektrophilie des 1-Acetylpiperidin-4-carbonsäurechlorids nicht ausreicht, um das Keton zu bilden. 1-(4-Brompiperidin-1-yl)ethanon (**112**) wurde durch Acetylierung von kommerziell erhältlichen 4-Brompiperidinhydrobromid in THF erhalten. Verbindung **113** konnte durch *ortho*-Lithiierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Reaktion mit Trockeneis in sehr guten Ausbeuten (97%) isoliert werden. Das Verfahren von Trecourt *et al.* wurde ebenso auf die beiden Verbindungen angewandt. Auch in diesem Falle konnte kein Keton isoliert werden.

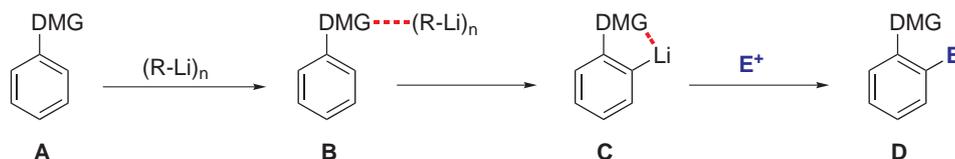
Zudem ist zu beachten, dass ein Br/Mg-Austausch deutlich langsamer als der entsprechende Br/Li-Austausch abläuft. Dies bedeutet aus mehreren Gründen eine große präparative Einschränkung: 1) Der Austausch benötigt recht hohe Reaktionstemperaturen und ist deshalb mit vielen funktionellen Gruppen inkompatibel; 2) der langsame Br/Mg-Austausch steht, insbesondere bei elektronenreichen aromatischen Bromiden, in Konkurrenz zur Eliminierung von HBr aus dem Alkylbromid (üblicherweise Isopropylbromid), das ebenfalls während der Reaktion gebildet wird, und führt daher zu niedrigen Ausbeuten. Krasovskiy und Knochel beschrieben, dass die Zugabe von einem Äquivalent Lithiumchlorid zu einem starken Anstieg in der Reaktionsgeschwindigkeit führt [Krasovskiy2004]. Verschieden substituierte Grignard-Reagentien konnten unter Verwendung von *i*PrMgCl·LiCl beschleunigt hergestellt werden und mit verschiedenen Elektrophilen (auch Säurechloriden) zu den entsprechenden Produkten umgesetzt werden. Die Arbeitsvorschrift dieses Verfahrens wurde auf die Verbindung **111** und dem Säurechlorid von Verbindung **110** angewandt, lieferte jedoch keine Ketonbildung.

Des Weiteren existiert eine elegante Palladium-katalysierte Variante zur Bildung von Ketonen aus Arylboronsäuren und Carbonsäuren [Goossen2002]. Bei dieser Kreuzkupplung werden Palladiumacetat als Katalysator und die Carbonsäuren *in situ* mit Dimethylcarbonat aktiviert. Als Nebenprodukte entstehen nur Methanol, Kohlenstoffdioxid und Borsäure,

was die Aufreinigung der Produkte erheblich erleichtert. Im Folgenden beschrieben Tatamidani und Mitarbeiter eine Ketonbildung von Boronsäuren mit Estern [Tatamidani2004]. Da diese Methode bei der Reaktion von Phenylboronsäure mit Cyclohexancarbonsäureester, was als eine Art Beispielreaktion angesehen werden kann, bessere Ausbeuten lieferte, wurde diese weiter verfolgt. Um diese Reaktion für unser Vorhaben zu testen, musste zuerst die entsprechende Boronsäure (**114**) durch *ortho*-Lithiierung mit LDA und Reaktion mit Triisopropylborat hergestellt werden. Dies gelang erfolgreich in einer Ausbeute von 97%. Der benötigte Carbonsäureester (**119**) erhielt man durch Veresterung von Verbindung **118**. Die anschließende Reaktion nach Tatamidani zum Keton scheiterte jedoch.

Außerdem existieren verschiedene Ansätze der Ketonbildung aus dem allgemeinen Gebiet der Metallorganik. Aus Sicht der Organischen Chemie besteht heute ein besonderes Interesse an metallorganischen Verbindungen und Intermediaten als wertvolle Reagenzien zum Aufbau synthetisch interessanter Molekülgerüste [Krause1996]. Den Grundstein dieser synthetisch geprägten Anwendung, verbunden mit den entsprechenden Arbeitsmethoden, legten P. Barbier und V. Grignard [Li2003]. Beide fanden, dass sich derartige Reagenzien mit Elektrophilen umsetzen lassen und im Anschluss die organischen Produkte einfach von den ebenfalls während der Reaktion gebildeten - Metallsalzen abtrennen lassen. Auf diese Weise konnten die organischen Zielmoleküle auf einfache Art isoliert werden. Eine machtvolle neue Synthesemethode war gefunden, die heute ein eigenständiges Forschungsgebiet darstellt. Die fortwährend steigende Komplexität organischer Zielmoleküle, die sich synthetisch arbeitende Chemiker als Synthesaufgabe stellen, und die damit verbundenen wachsenden Anforderungen an hochselektive und milde Reaktionen haben dafür gesorgt, dass Reaktionen, die metallorganische Verbindungen verwenden, heute nicht mehr aus der organischen Synthese wegzudenken sind [Nicolaou2000].

Die dirigierende *ortho*-Metallierung (DoM) ist eine Anwendung der elektrophilen, aromatischen Substitution, in der Elektrophile einzig in der *ortho*-Position einer dirigierenden Metallierungsgruppe (DMG) durch eine Aryllithium-Zwischenstufe angreifen [Snieckus1990]. Die DMG interagiert mit Lithium durch ein Heteroatom. Beispiele für DMG's sind Halogene, die Trifluormethylgruppe, OH, OR, OCONR<sub>2</sub>, OSONR<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, SOR, NHCOR, NHCOOR, COOH, 2-oxazolino, CONHR, CONR<sub>2</sub>, COR und maskierte Aldehyd- oder Ketongruppen. Das generelle Prinzip einer DoM ist in Abbildung 3.32 skizziert. Ein aromatisches Ringsystem mit einer DMG Gruppe (**A**) interagiert mit Alkyllithium, wie z. B. *n*-Butyllithium, zur Zwischenstufe **B**, da das Heteroatom der DMG eine Lewis-Base und Lithium die Lewis-Säure ist. Das sehr basische Alkyllithium deprotoniert dann den Ring an



**Abbildung 3.32:** Generelle Prinzip einer dirigierenden ortho Metallierung

der am Nächsten gelegenen *ortho*-Position, um Aryllithium **C** zu bilden, das die Säure-Base-Interaktion beibehält. Im nächsten Schritt reagiert ein Elektrophil in einer elektrophilen, aromatischen Substitution mit einer starken Priorität einer ipso-Substitution des Lithium Atoms.

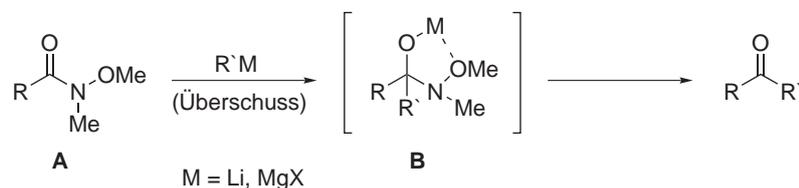
Bei Substraten, die nukleophile Addition bevorzugen oder einen Halogen-Metall-Austausch (DMG's wie I, Br, Cl, F,  $CONR_2$ , SOR, etc.) kann zur Deprotonierung das schwächer basische LDA ( $pK_a$  35.7) oder Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP,  $pK_a$  37.3) herangezogen werden.

2,6-Dichlorpyridin kann durch Umsatz mit LDA in *ortho*-Position zum Chlor lithiiert werden. Der lithiierte Aromat wurde in unserem Falle mit dem Säurechlorid von Verbindung **110** umgesetzt, wodurch sich das Keton bilden sollte. Es konnten jedoch bei der Reaktion nur die nicht umgesetzten Edukte isoliert werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Organolithium-Verbindungen bei sehr tiefen Temperaturen präpariert werden müssen, da sie sogar mäßig reaktive funktionalisierte Verbindungen wie Silylacetylene attackieren. Alternativ kann das instabile Aryllithium zu den korrespondierenden Zink-Reagentien transmetalliert werden, die bei 25 °C stabil sind und mit einer Vielzahl an Elektrophilen umgesetzt werden können. Dieser Ansatz sollte auf unser Syntheseproblem übertragen werden, indem das lithiierte 2,6-Dichlorpyridin mit Zink transmetalliert wurde und dann erst mit dem Säurechlorid versetzt wurde. Jedoch konnte auch in diesem Fall das Keton nicht gebildet werden.

Obwohl diese Methode in der Literatur bekannt ist, liefert sie durch das recht reaktionsfähige Säurechlorid geringe Ausbeuten. Daher wurde im Folgenden versucht, nach der Metallierung den Aromaten mit milderer Reaktionspartnern wie Ester, Weinreb-Amide oder Imidazolide umzusetzen.

Seit der ursprünglichen Entdeckung von Weinreb [Nahm1981], dass *N*-Methoxy-*N*-methylamide **A**, die nun allgemein Weinreb-Amide genannt werden, sauber mit Grignard Reagenzien und Organolithium-Verbindungen zu Ketonen umgesetzt werden können, haben diese Amide eine große Bedeutung als sehr effektive Acylierungsreagenzien für verschiedene organometallische Reagenzien [Mentzel1997]. Sogar mit einem großen Überschuss an

Metallorganyl bilden diese Amide ausschließlich Ketone (siehe Abbildung 3.33). Es tritt



**Abbildung 3.33:** Übersicht der Ketonbildung mit Weinreb-Amiden

aufgrund der effektiven Chelatierung keine übermäßige Zugabe des Metallions zwischen dem Carbonyl-Sauerstoffatom und dem *N*-Methoxy-Sauerstoffatom ein, was den Zerfall des tetraedrischen Übergangszustand **B** während des wässrig, sauren Aufarbeitens verhindert [Singh2000]. Daher wurde im Folgenden, als erfolgsversprechendes Verfahren zur Ketonbildung, eine DoM mit Reaktion eines Weinreb-Amides als Elektrophil versucht.

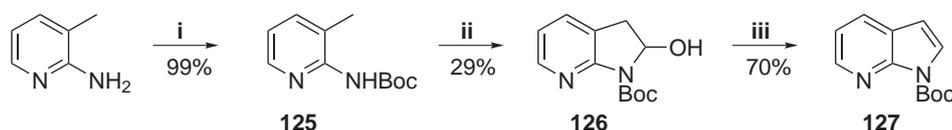
Um das Weinreb-Amid von Piperidin-4-carbonsäure zu erhalten, wurde im ersten Schritt entsprechend einer Offenlegungsschrift die Boc-Schutzgruppe an das freie Stickstoffatom eingeführt [Aslanian2002]. Verbindung **118** konnte im Anschluss nach Aktivierung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) mit *N*-Methoxy-*N*-methylaminhydrochlorid in Gegenwart von Triethylamin in Tetrahydrofuran in quantitativen Ausbeuten zum Weinreb-Amid **119** umgesetzt werden. Da 4-(2,6-Dichlornicotinyl)piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (**125**) erfolgreich in einer DoM-Reaktion aus 2,6-Dichlorpyridin und **119** in moderaten Ausbeuten (36%) synthetisiert werden konnte, sollte die Methode von Aslanian [Aslanian2002] auch auf 2-Amino-6-chlor-pyridin übertragen werden. Bei dem ersten Versuch, die *ortho*-Lithiierung von 2-Acetylamino-6-chlor-pyridin (**108**) und anschließende Reaktion mit dem Weinreb-Amid **119**, konnte keine Ketonbildung beobachtet werden. Bei Verbindung **108** bestand zudem das Problem, dass durch die Acetylamino-Gruppe eine weitere *ortho* dirigierende Funktion im Molekül vorhanden ist. Es besteht somit eine Konkurrenzsituation zwischen dem Chloratom (wo unsere Ketonbildung erwünscht wäre) und der Acetylamino-Gruppe. Daher wurde der Versuch mit zwei anderen, zuvor eingeführten, Schutzgruppen wiederholt. Zum einen wurde 2-Amino-6-chlor-pyridin nach dem Verfahren von Sollogoub *et al.* doppelt mit Benzylschutzgruppen geschützt, was die *ortho* dirigierende Wirkung der Aminogruppe aufhebt. *N,N*-Dibenzyl-6-chlorpyridin-2-amin (**116**) konnte in einer Ausbeute von 98% isoliert werden. Die Triethylsilyl-Schutzgruppe, eine sehr häufig angewandte Schutzgruppe in der metallorganischen Chemie, wurde ebenso nach bereits bekannter Me-

thode in guter Ausbeute (94%) eingeführt um **117** zu erhalten. Es wurde dabei bewusst die Triethylsilyl- anstatt der Trimethylsilyl-Gruppe verwendet, da in der Literatur eine Metallierung der Trimethylsilyl-Gruppe bekannt ist [Macdonald1987], was unsere Reaktionsführung stören könnte. Die anschließende *ortho*-Lithiierung mit LDA und Reaktion mit 4-(Methoxy(methyl)carbamoyl)piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (**119**) lieferte jedoch bei mehreren Versuchen keine Ketonbildung und es konnten jeweils nur die Edukte isoliert werden.

Eine letzte, bekannte Methode Ketone zu synthetisieren, scheiterte ebenfalls. Hierbei wird allgemein nach *ortho*-Lithiierung mit einem Aldehyd zu einem Alkohol umgesetzt, der dann zum Keton oxidiert werden kann. Dafür wurden die Verbindungen **120** und **121** testweise aus 2- und 3-(Hydroxymethyl)-piperidin durch Reaktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat in einer Wasser-Dioxan-Mischung synthetisiert. Diese konnten nach der beschriebenen Methode [Corey1979] mit dem Oxidationsmittel Pyridiniumdichromat zu den entsprechenden Aldehyden (**122**, **123**) oxidiert werden. Die folgende Umsetzung mit Verbindung **108** zum entsprechenden Alkohol schlug, wie zuvor bereits erwähnt, fehl.

Am einzigen erfolgreich hergestellten Keton (**124**) sollte der geplante Ringschluss zum Azaindol überprüft werden. Dazu sollte das Molekül iodiert werden, um dann in der Indolsynthese nach Yamanaka [Sakamoto1988] zuerst in einer Sonogashira-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen und danach mit Tetrabutylammoniumfluorid den Ring zu schließen. Allerdings konnte die Iodierung mit *N*-Iodsuccinimid an Verbindung **124** nicht erfolgreich verifiziert werden. Aus diesem Grund wurde die Variation zuerst das Keton zu bilden und im Anschluss den Ring zu schließen beendet.

Im Folgenden wurde daher die Möglichkeit, das Keton nach dem Ringschluss zum Azaindol zu bilden, untersucht. Ziel war es, 6-substituierte 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridine herzustellen. In Position 6 sollte sich eine DMG befinden, was eine *ortho*-Lithiierung für die Bildung eines Ketonen ermöglicht. Ein erster kleiner Erfolg bestand in der erfolgreichen Synthese

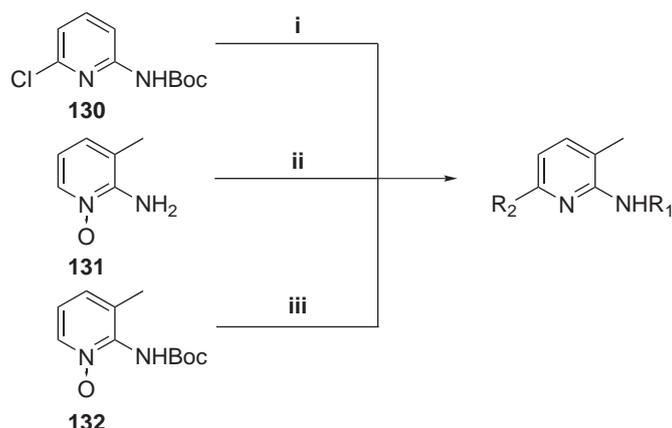


**Abbildung 3.34:** Synthese von *tert*-Butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (**127**) nach Clark *et al.* [Clark1991]

- i) 1.(Boc)<sub>2</sub>O, Ethylacetat, *n*-Hexan, 70 °C, 2 h; 2.Rückfluss, 1 h; ii) 1.*s*-BuLi, THF, -60 °C, 10 min; 2.*N,N*-Dimethylformamid; iii) Methansulfonylchlorid, Triethylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 5 min

von *tert*-Butyl-1*H*-pyrrol[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (**127**) analog der von Clark und Mitarbeitern beschriebenen Methode [Clark1991]. Im ersten Schritt wurde anhand des Verfahrens von Hands *et al.* die Boc-Schutzgruppe am freien Amin von 2-Amino-3-picolin eingeführt (Abbildung 3.34). Durch langsames Zutropfen des 2-Amino-3-picolin und das Verwenden von 1.6 Äquivalenten Di-*tert*-Butyldicarbonat in einer Ethylacetat-Hexan-Mischung kann die Bildung des Bis(3-Methylpyrid-2-yl)harnstoffes, der oft als Nebenprodukt bei dieser Reaktion in der Literatur beschrieben ist, verhindert werden. *Tert*-Butyl-3-methylpyridin-2-ylcarbamat (**125**) konnte in der Ethylacetat-Hexan-Mischung in einer Ausbeute von 99% ausgefällt werden. Durch Dilithiierung dieser Verbindung mit *sec*-Buthyllithium (*s*-BuLi) und Umsatz mit *N,N*-Dimethylformamid konnte das stabile Zwischenprodukt **126** isoliert werden. Dieses ist gegenüber gewöhnlichen Dehydratisierungsbedingungen stabil (Salzsäure in Tetrahydrofuran) [Clark1991], aber eliminierte spontan Wasser durch Behandlung mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan um nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie *tert*-Butyl-1*H*-pyrrol[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (**127**) in guter Ausbeute (70%) zu erhalten.

Auf diese Synthesemethode sollte im Folgenden aufgebaut werden, indem sich bereits vor der Dilithiierung in 6-Position des Picolins eine DMG (Chlor oder Brom) befindet. Ein erster Vorversuch sollte überprüfen, ob Brom als DMG einsetzbar ist. Durch den Einsatz von *s*-BuLi besteht ebenso die Gefahr eines Brom-Lithium-Austausches anstatt der Dilithiierung der CH<sub>3</sub>- und Aminogruppe, je nachdem welches kinetisch bevorzugt ist. Hierfür wurde nach der Methode von Tanemura [Tanemura2003] 2-Amino-3-picolin mit *N*-Bromsuccinimid und Eisen(III)-chlorid als Katalysator versetzt, um 5-Brom-3-methylpyridin-2-amin (**128**) nahezu quantitativ (98%) zu erhalten. Diese Substanz wurde unter Eiskühlung mit Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran deprotoniert und durch Reaktion mit Di-*tert*-Butyldicarbonat zu *tert*-Butyl 5-brom-3-methylpyridin-2-ylcarbamat (**129**) umgesetzt. Verbindung **129** konnte nun analog des zuvor angewandten Verfahrens mit *s*-BuLi und *N,N*-Dimethylformamid zur Reaktion gebracht werden. Dabei stellte sich heraus, dass nur der Brom-Lithium-Austausch mit anschließender Bildung eines Aldehydes (durch die Zugabe von *N,N*-Dimethylformamid) und keinerlei Ringbildung festzustellen war. Somit zeigte sich, dass die Einzige in 6-Position synthetisch mögliche DMG Chlor ist. Weitere DMG's wie z. B. Methoxy, können synthetisch nicht an ein Pyridin-Derivat substituiert werden. In Abbildung 3.35 sind die synthetischen Ansätze zur Einführung eines Chloratoms in 6-Position zusammengefasst. Verbindung **130** wurde durch Deprotonierung von 2-Amino-6-chlorpyridin mit Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran und Reaktion mit Di-*tert*-Butyldicarbonat in einer

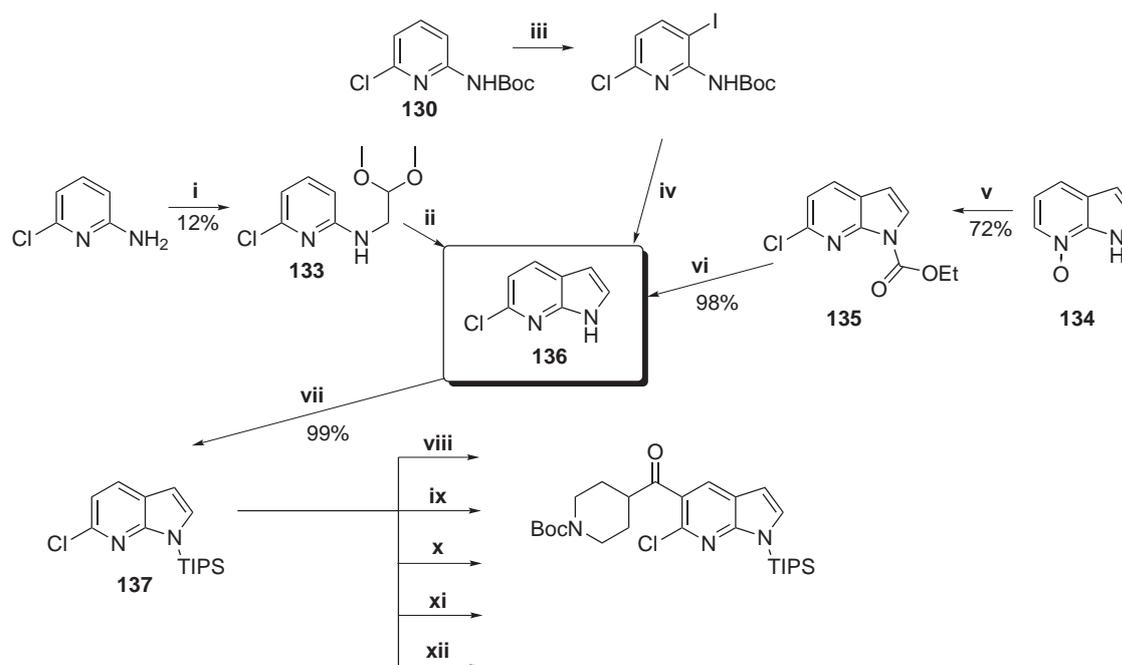


**Abbildung 3.35:** Übersicht der Synthesen zu 6-substituierten 3-Methylpyridin-2-aminen  
 i) *t*-BuLi, THF, CH<sub>3</sub>I, -65 °C, 90 min; ii) 1. POCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss, 15 min; 2. NH<sub>4</sub>OH, RT, 4 h; iii)  
 Hexamethyldisilazan, Chlorkohlensäureethylester, THF, RT, 1 h

Ausbeute von 90% hergestellt. Da die *tert*-Butylcarbamat-Gruppe eine größere Energie besitzt, das Metall in *ortho*-Position zu sich zu chelatieren, als das Chloratom, kann davon ausgegangen werden, dass die Lithiierung an der gewünschten Position abläuft. Zum Methylieren des mit *t*-BuLi lithiierten Pyridins (**130**) wurde Methyljodid verwendet, was in der Literatur mehrfach zu diesem Zwecke beschrieben ist [Mongin2001]. Es konnte jedoch weder in *ortho*-Position zum Chlor noch zur Carbamat-Gruppe eine Methylierung identifiziert werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Einführung neuer Substituenten bietet die Chemie der Pyridin *N*-Oxide. Aus 2-Amino-3-picolin ließ sich mit 3-Chlorperbenzoesäure in Aceton das entsprechende 3-Methyl-1-oxy-pyridin-2-ylamin (**131**) in einer Ausbeute von 98% herstellen. Die starke Polarität dieser *N*-Oxide soll betont werden, da oft in der Literatur diese Verbindungen in Wasser kristallisieren sollen. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass dies unmöglich zu sein scheint. Verbindung **131** wurde daher durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/*iso*-Propanol = 3:1) vom Nebenprodukt 3-Chlorbenzoesäure gereinigt. Diese wurde mit Phosphorylchlorid analog der beschriebenen Methode von Gerster *et al.* erhitzt [Gerster2005], wodurch 6-Chlor-3-methylpyridin-2-amin entstehen sollte. Allerdings konnte kein Produkt charakterisiert bzw. isoliert werden. Das Boc-geschützte Derivat des *N*-Oxides **131** wurde nach identischem Verfahren wie Verbindung **130** synthetisiert. Aber **132** ergab ebenso keine Substitution durch Reaktion mit Hexamethyldisilazan und Chlorkohlensäureethylester. In der Literatur ist beschrieben, dass Substanzen wie **132** sehr gut durch

LDA in *ortho*-Position zum Pyridinstickstoff lithiiert werden können und danach mit einer Vielzahl von Elektrophilen umgesetzt werden können [Mongin1995; Mongin2001]. Jedoch konnte diese Methode mit Verbindung **132** nicht verifiziert werden und es wurde im Folgenden versucht 6-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin auf andere Art und Weise herzustellen.



**Abbildung 3.36:** Übersicht der Synthesen zur Ketonbildung über 6-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

**i)** Dimethoxyacetaldehyd, Natriumtriaceoxyborhydrid, Natriumsulfat, Essigsäure, RT, 2 h; **ii)** AlCl<sub>3</sub>, 1,2-Dichlorethan, 80 °C, 2 h; **iii)** LDA, THF, I<sub>2</sub>, -78 °C, 1 h; **iv)** 1. Trimethylsilylacetylen, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, THF, Rückfluss, 4 h; 2. Tetrabutylammoniumfluorid, THF, Rückfluss, 2 h; **v)** Chlorkohlensäureethylester, HMDS, THF, RT, 1 h; **vi)** 1 N NaOH, MeOH, RT, 24 h; **vii)** 1. *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h; 2. Triisopropylsilylchlorid, -78 °C, 1 h; **viii)** 1. LDA, THF, -78 °C, 1 h; 2. **119**, RT, 1 h; **ix)** 1. *s*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h; 2. **119**, RT, 1 h; **x)** 1. *s*-BuLi, THF, -40 °C, 1 h; 2. **138**, RT, 1 h; **xi)** 1. *s*-BuLi, *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin, THF, -40 °C, 1 h; 2. **138**, RT, 1 h; **xii)** 1. *s*-BuLi, 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin, **138**, THF, -78 °C, 6 h

Ein frühes Konzept für die Bildung von 2,3-unsubstituierten Indolen war die Säure-katalysierte Zyklisierung von 2-Anilino-acetalen, die durch Kondensation der entsprechenden Aniline mit Acetaldehyd-acetalen erhalten werden. Eine Möglichkeit zur Anwendung zeigte Nordlander [Nordlander1981], der *N*-(Trifluoracetyl)-indole aus *N*-(Trifluoracetyl)-2-anilino-acetalen in kochender Trifluoressigsäure mit einem Überschuss an Trifluoressigsäu-

reanhydrid in guten Ausbeuten herstellte. Eine Weiterentwicklung war die Methode nach Sundberg [Sundberg1984], die Methansulfonamide von *N*-(2,2-Diethoxyethyl)-anilinen mit Titan-tetrachlorid in aromatischen Lösungsmitteln zu Indolen zyklisierte. In Offenlegungsschriften von Scios [Mavunkel1999; Mavunkel2000; Dugar2002] wird eine darauf beruhende Methode eingesetzt, die in Vorarbeiten erfolgreich an Indolen verwendet werden konnte. Diese sollte nun auf 2-Amino-6-chlorpyridin angewandt werden (Abbildung 3.36). Bei der Kondensation von 2-Amino-6-chlorpyridin mit Dimethoxyacetaldehyd wurde 6-Chlor-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)pyridin-2-amin (**133**) in einer Ausbeute von 12% erhalten. Der Ringschluss mit Aluminiumchlorid lieferte nicht das erwartete Endprodukt. Wie bei Pyridinen fast zu erwarten war, wurde der Ring nicht wie erwünscht durch Substitution eines Wasserstoffatoms geschlossen sondern zum Stickstoffatom des Pyridins.

Eine weitere denkbare Variante das erwünschte 6-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin herzustellen ist über die Indolsynthese nach Yamanaka und Sakamoto, die auch für Azaindole beschrieben ist [Sakamoto1988]. Dabei werden verschiedene Basensysteme wie Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butanol [Rodriguez2000], Natriumethanolat in Ethanol und Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran [Yasuhara1999; Yasuhara2002] erfolgreich zur Zyklisierung von 2-Ethinylanilinen eingesetzt. Die Vorläufer für diese Indolsynthese sind leicht durch die Sonogashira-Kupplung aus *o*-Iod-pyridin-2-aminen erhältlich [Sonogashira1975]. Daher sollte **130** mit LDA in *ortho*-Position zum Carbamat lithiiert und durch Zusatz von elementarem Iod iodiert werden (Abbildung 3.36). Obwohl diese Reaktion vielfach in der Literatur beschrieben ist [Mongin2001], konnte in unserem Falle ebenso wie zuvor erwähnt bei der Methylierung mit Methyljodid kein Produkt nachgewiesen werden.

Generell werden 6-substituierte 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridine durch Ringschluss der Pyridin-Derivate mit der entsprechenden funktionellen Gruppe synthetisiert, was für die geplante Zielverbindung jedoch misslang. Die direkte Funktionalisierung der 6-Position bei 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridinen ist kaum in der Fachliteratur beschrieben, mit Ausnahme der Methode von Minakata und Mitarbeitern [Minakata1992]. Diese erlaubt eine selektive Funktionalisierung der 6-Position mit Halogenen, Cyano- oder Thiocycano-Gruppen durch eine Reissert-Henze ähnliche Reaktion. Um dies zu realisieren, konnte das *N*-Oxid des Azaindols (**134**) durch die Methode von Schneller und Luo erfolgreich synthetisiert werden [Schneller1980]. Im Folgenden versetzte man analog der Arbeitsvorschrift das *N*-Oxid mit Chlorkohlensäureethylester und HMDS in Tetrahydrofuran, um 6-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carbonsäureethylester (**135**) zu erhalten. Es zeigte sich im Folgenden, dass dieses Syntheseverfahren um einen Schritt verkürzt werden kann. Die Bildung des *N*-Oxides (**134**) verläuft

durch die Umsetzung des 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridins mit 3-Chlorperbenzoesäure über das Benzoat des *N*-Oxides als isolierbare Zwischenstufe. Dieses Benzoat wurde aus Ethylacetat ausgefällt und konnte in hoher Reinheit abfiltriert werden. Die nachfolgende Abspaltung der Benzoat-Gruppe durch Behandlung mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung und die Aufreinigung durch Säulenchromatographie können übersprungen werden, indem man direkt das Benzoat des *N*-Oxides mit Chlorkohlensäureethylester und HMDS versetzt. Die Verbindung **135** kann durch Behandlung mit 1 N Natronlauge in Methanol zum gewünschten 6-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**136**) in nahezu quantitativer Ausbeute (98%) umgesetzt werden.

Um für unser Vorhaben, die gewöhnliche Deprotonierung der eigentlich acidesten 2-Position des 7-Azaindols zu verhindern, musste der Stickstoff durch eine sperrige Gruppe, und zwar durch Triisopropylsilyl (TIPS), geschützt werden. Nach Deprotonierung mit Natriumhexamethyldisilazan und Reaktion mit Triisopropylsilylchlorid, konnte 6-Chlor-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**137**) quantitativ hergestellt werden. In der Fachliteratur ist gut beschrieben [Griffen1995; Schlosser2005; Schlosser2006], dass *N*-TIPS geschützte Indole und Azaindole selektiv in *ortho*-Position zur im Molekül vorhandenen DMG metalliert werden und nicht in der 2-Position. Dies öffnete erneut den Werkzeugkasten der metallorganischen Methoden, um das erwünschte Keton zu synthetisieren.

Die Standard-Methoden zur *ortho*-Metallierung mit LDA und *s*-BuLi, die in der Offenlegungsschrift beschrieben sind [Aslanian2002], führten mit Verbindung **137** und dem Weinreb-Amid **119** zu keiner Keton-Bildung. Ebenso konnte die Reaktion mit dem Imidazolid **138**, das durch Umsetzung von 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure (**118**) mit CDI in Dichlormethan erhalten wurde, nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Griffen *et al.* beschrieb, dass durch den Zusatz von *N,N,N',N'*-Tetramethyldiamin (TMEDA) zu *s*-BuLi eine selektive *ortho*-Funktionalisierung mit verschiedenen Elektrophilen an Indolen gelingt [Griffen1995]. TMEDA spaltet die Oligomere von *n*-BuLi und komplexiert das Lithium-Kation. Dadurch wird eine Polarisierung der Lithium-Kohlenstoff-Bindung erreicht und somit eine erhöhte Reaktivität. Jedoch konnte durch dieses Verfahren keine Umsetzung zum Keton erreicht werden.

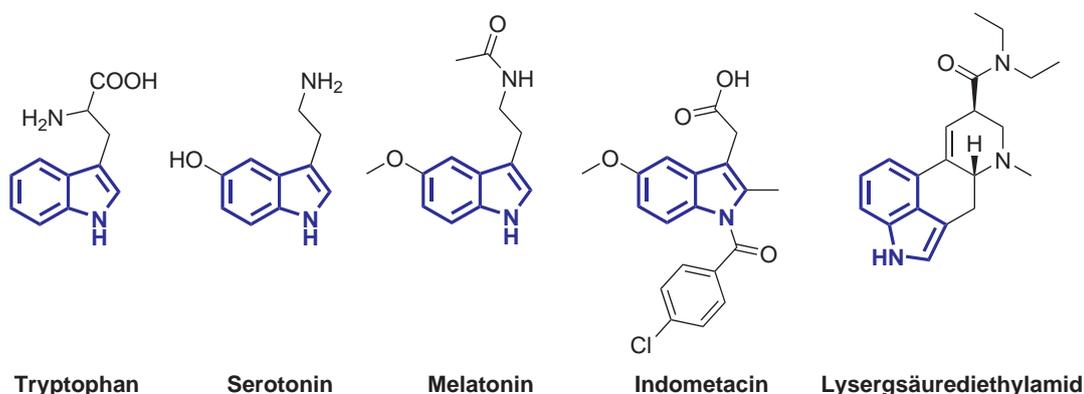
1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin (PMDTA) verhält sich analog wie TMEDA, aber da es ein dreizähliger Ligand ist, bindet es Lithium stärker. Schlosser *et al.* setzte das System *s*-BuLi/PMDTA erfolgreich zur *ortho*-Funktionalisierung von *N*-TIPS geschützten Fluor-1*H*-indolen ein [Schlosser2006]. Allerdings konnte dieses Verfahren ebenso nicht erfolgreich zur Ketonbildung angewandt werden.

Ob die zahlreichen Fehlversuche an den unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften

der Pyridine bzw. des Azaindols lag oder aus der Vielzahl der zu variierenden Parameter in der Metallorganischen Chemie nicht die Richtigen gefunden wurden, soll hier nicht beurteilt werden. Der Versuch das Keton des Azaindol-Derivates von Scios zu bilden wurde nach den reichlichen Rückschlägen ohne nennenswerten Erfolg gestoppt.

### 3.2.4 Heterozyklische 2-Amide

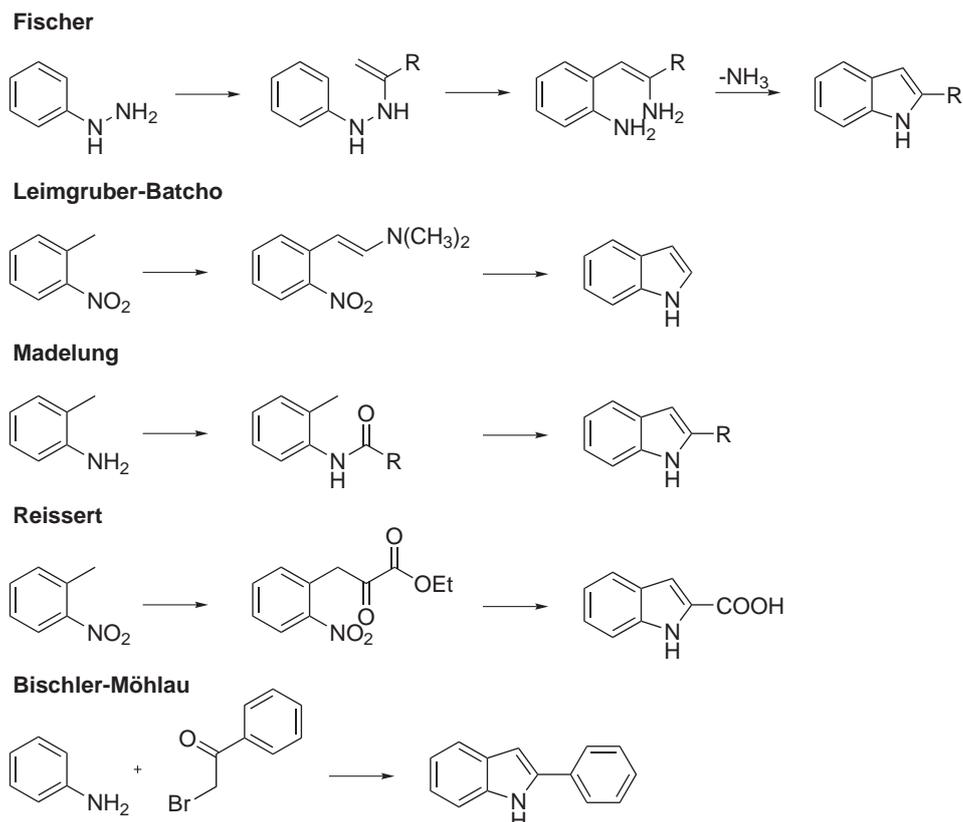
Wie in der Einführung erwähnt, veröffentlichte Mavunkel *et al.* [Mavunkel2003] Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung von Indol-3-, Indol-4-, Indol-5-, Indol-6- und Indol-7-carboxamiden. Hingegen sind heterozyklische 2-Amide noch nicht auf die Aktivität gegenüber p38 MAP Kinase untersucht worden. Indol-3-yl-piperidine sind als 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten (von 5-Hydroxytryptamin, auch Serotonin) beschrieben [Hilbert1990], Indol-2-yl-piperazine sind als potente und selektive Histamin H<sub>4</sub>-Rezeptor-Antagonisten [Jablonowski2003] und Indol-2- und Benzimidazol-2-carboxamide sind als selektive NR1/2B *N*-Methyl-D-aspartat-Rezeptor-Antagonisten bekannt [Borza2007]. Des Weiteren sind substituierte Indole, die zu Laktamen gekuppelt sind, als Hemmstoffe der Glycogen Phosphorylase  $\alpha$  beschrieben [Rosauer2003]. Allgemein ist das Benzo[*b*]pyrrol-Ringsystem das wohl



**Abbildung 3.37:** Übersicht einiger biologisch aktiven Indol-Derivate

am Häufigsten vorkommende heterozyklische Leitmotiv in der organischen und medizinischen Chemie. Indol-Derivate zeigen eine große Breite an biologischen Aktivitäten. Dies kann beispielhaft durch die essenzielle Aminosäure Tryptophan, dem Neurotransmitter Serotonin, dem Epiphysen-Hormon Melatonin, dem Nichtsteroidalen Antirheumatikum Indometacin, dem Psychopharmakon Lysergsäurediethylamid und den gegen Krebs eingesetzten Wirkstoff Vinblastin gezeigt werden (siehe Abbildung 3.37) [Murphy1997].

Dementsprechend spielt die Synthese von Indol-Derivaten seit Jahrzehnten eine große Rolle in der organischen und medizinischen Chemie [Gribble2000]. Die Fischer-Indolsynthese ist seit über 100 Jahren die wohl am meisten genutzte Methode für die Herstellung von Indolen [Robinson1982]. Jedoch sind die geringen Ausbeuten und eine Vielzahl an Nebenprodukten zwei große Nachteile der Fischer-Indolsynthese [Miyata1999]. Abbildung 3.38



**Abbildung 3.38:** Übersicht einiger bekannter Indolsynthesen

fasst einige bekannte Indolsynthesen zusammen. Die Fischer-Indolsynthese, die im Jahre 1883 von Hermann Emil Fischer entdeckt wurde [Fischer1883], ist eine chemische Reaktion, die Indole aus (substituierten) Phenylhydrazinen und einem Aldehyd oder Keton unter sauren Bedingungen bildet. Die Wahl des Säurekatalysators ist sehr wichtig. Brönsted Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Polyphosphorsäure wurden erfolgreich eingesetzt. Lewis Säuren wie z. B. Bortrifluorid, Zinkchlorid, Eisenchlorid und Aluminiumchlorid sind ebenso nützliche Katalysatoren [Robinson1963; Robinson1969]. Die Phenylhydrazine bilden mit Aldehyden oder Ketonen zunächst Phenylhydrazone, die zu Enaminen (oder En-

Hydrazinen) isomerisieren. Nach Protonierung findet eine zyklische [3,3]-sigmatrope Umlagerung statt, wodurch ein Imin gebildet wird. Das resultierende Imin bildet ein zyklisches Aminoacetal (oder Aminal), das unter saurer Katalyse  $\text{NH}_3$  abspaltet, um das energetisch bevorzugte, aromatische Indol herzustellen. Eine hilfreiche Variante, wenn die entsprechenden Hydrazine nicht verfügbar sind, besteht über die Japp-Klingemann Reaktion. Dabei werden ausgehend von  $\beta$ -Ketosäuren (oder  $\beta$ -Ketoestern) und aromatischen Diazonium-Salzen, die einfach aus aromatischen, primären Aminen hergestellt werden können, Hydrazone synthetisiert [Japp1887a; Japp1887b]. Diese können dann analog wie zuvor beschrieben zu Indolen zyklisiert werden.

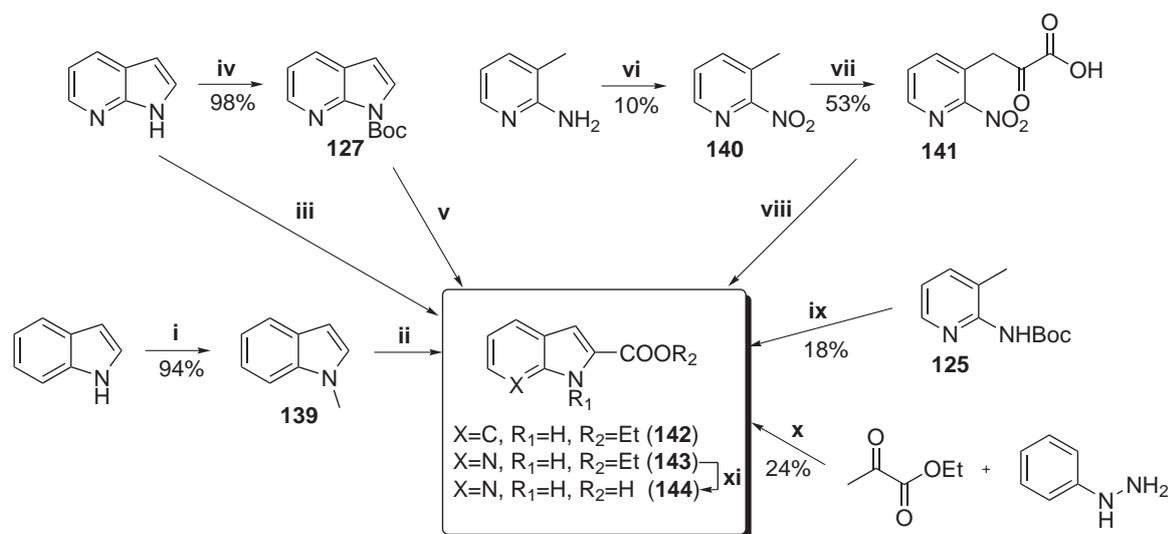
Die Leimgruber-Batcho Indolsynthese ist eine Serie an organischen Reaktionen, um Indole ausgehend von *o*-Nitrotoluol herzustellen [Batcho1985]. Der erste Schritt ist die Bildung eines Enamins mit Hilfe von *N,N*-Dimethylformamidmethylacetal und Pyrrolidin (oder Dimethylamin) [Maehr1981]. Das entsprechende Indol wird dann in einem zweiten Schritt durch reduktive Zyklisierung erhalten. Effektive Reduzierungsmittel sind dabei Raney-Nickel und Hydrazin, Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle, Zinnchlorid, Natriumdithionit und Eisen in Essigsäure.

Eine weitere häufig angewandte und bekannte Indolsynthese ist die Madelung Synthese. Dabei handelt es sich um eine Reaktion, wodurch (substituierte oder unsubstituierte) Indole durch intramolekulare Zyklisierung von *N*-Phenylamiden durch den Einsatz von starken Basen (z. B. BuLi) bei hohen Temperaturen erhalten werden [Madelung1912].

Bei der Reissert Indolsynthese werden substituierte Indole ausgehend von *ortho*-Nitrotoluol und Diethyloxalat synthetisiert [Reissert1897]. Der erste Schritt besteht in der Kondensation von *o*-Nitrotoluol mit Diethyloxalat, um *o*-Nitrophenylpyruvat zu erhalten. Die reduktive Zyklisierung mit z. B. Zink in Essigsäure liefert Indol-2-carbonsäure, das durch Temperatureinfluss zum Indol (wenn erwünscht) decarboxyliert werden kann.

Die Bischler-Möhlau Indolsynthese, die im Vergleich zu anderen Methoden wenig Aufmerksamkeit erreicht hatte, bildet 2-Arylindole aus  $\alpha$ -Bromacetophenonen und einem Überschuss an Anilin [Moehlau1881; Moehlau1882; Bischler1892]. Im Folgenden werden die meisten gerade genannten Methoden zur Synthese von Indolen oder anderen heterozyklischen Systemen angewandt.

In Abbildung 3.39 sind die durchgeführten Synthesevariationen dargestellt, um (Aza)Indol-2-carbonsäure herzustellen. Die erste Route startet von 1*H*-Indol, indem durch Baseneinfluss (NaHMDS) und Methyljodid das *N*-Methylierten Derivat (**139**) synthetisiert wurde. Die nachfolgende Lithiierung an der azidesten 2-Position des Indols und Reaktion mit Koh-



**Abbildung 3.39:** Übersicht der Syntheseverarianten zu (Aza)Indol-2-carbonsäure-Derivaten

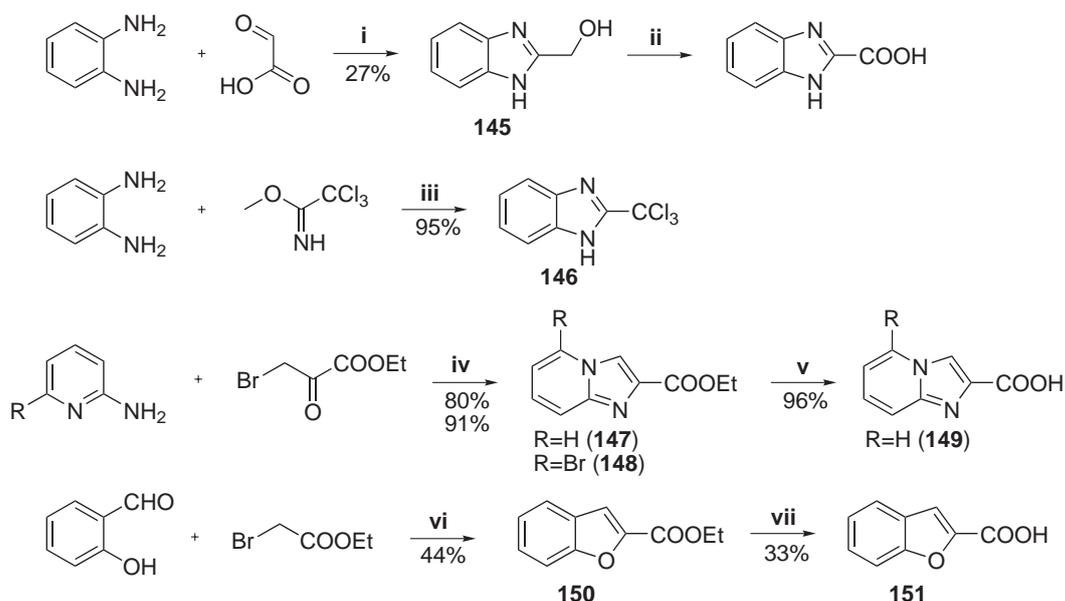
- i) 1. NaHMDS, THF, 0 °C, 1 h; 2. MeI, RT, 3 h; ii) 1. *t*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h; 2. CO<sub>2</sub>, RT, 1 h; iii) 1. *n*-BuLi, THF, -78 °C, CO<sub>2</sub>; 2. *t*-BuLi, -78 °C, CO<sub>2</sub>; iv) Boc<sub>2</sub>O, THF, RT, 14 h; v) 1. *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h; 2. ClCO<sub>2</sub>Et; vi) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>, RT, 48 h; vii) KO*t*Bu, THF, Diethyloxalat, RT, 17 h; viii) FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>OH, Rückfluss, 1 h; ix) 1. *t*-BuLi, -40 °C, 1 h; 2. Diethyloxalat, RT, 16 h; 3. 2 N HCl, Rückfluss, 90 min; x) 1. EtOH, 60 °C, 2 h; 2. Polyphosphorsäure, 125 °C, 30 min; xi) 2 M NaOH, EtOH, Rückfluss, 3 h

lendioxid (in Form von Trockeneis) lieferte nicht die entsprechende 1-Methyl-1*H*-indol-2-carbonsäure. Curtis *et al.* gelang eine direkte Konvertierung von 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin zu 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäure. Dieses Verfahren konnte nicht verifiziert werden, wodurch die Boc-Schutzgruppe eingeführt wurde, um Verbindung **127** zu erhalten. Diese wurde wiederum durch *t*-BuLi in 2-Position lithiiert und mit Kohlendioxid versetzt. Auch in diesem Falle konnte kein Produkt isoliert werden. Eine weitere Variante, 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäure zu erhalten, besteht in der Indolsynthese nach Reissert. Nach der Methode von Wiley und Hartmann [Wiley1951] ist es möglich, 3-Methyl-2-nitropyridin (**140**) aus 2-Aminopyridin herzustellen. Dieses kann mithilfe des Verfahrens von Plieninger zu 3-(2-Nitropyridin-3-yl)-2-oxopropansäure (**141**) umgesetzt werden [Plieninger1955], das durch Einfluss von Eisen(II)-sulfat in Ammoniumhydroxid zyklisiert werden sollte. Die Zyklisierungsreaktion lieferte jedoch nicht das entsprechende Azaindol. Erfolgreich konnte 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureethylester (**143**) durch eine Madelung-verwandte Indolsynthese hergestellt werden. Dabei wird *tert*-Butyl-3-methylpyridin-2-ylcarbamate (**125**) mit

zwei Äquivalenten *t*-BuLi versetzt, um dann durch Reaktion mit Diethyloxalat den Ringschluss zu erreichen. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde im selben Schritt durch Behandlung mit 2 N Salzsäure erreicht. Die Verseifung zu Substanz **144** erfolgte in einer Ausbeute von 97% standardmäßig durch dreistündiges Erhitzen in 2 M Natronlauge und Ethanol. 1*H*-Indol-2-carbonsäureethylester (**142**) konnte durch eine Fischer-Indolsynthese ausgehend von Phenylhydrazin und 2-Oxopropansäureethylester in einer Ausbeute von 24% synthetisiert werden.

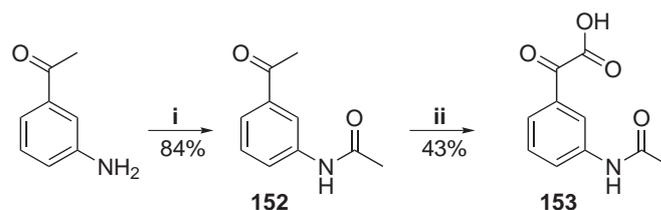
Verschiedene heterozyklische 2-Carbonsäuren wurden wie in Abbildung 3.40 auf folgende Art und Weise hergestellt. 1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-carbonsäure sollte analog der Verfahren von Philips und Orjales und Mitarbeiter synthetisiert werden [Philips1928; Orjales1999]. Im ersten Schritt konnte dabei (1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol (**145**) durch Kondensation von *o*-Phenylendiamin und Glyoxalsäure in einer Ausbeute von 27% erhalten werden. Die Reaktion mit Kaliumpermanganat lieferte nicht die erwartete Oxidation zur Carbonsäure. Um dennoch das gewünschte 1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-amid herzustellen, bietet die durch Venable *et al.* beschriebene Methode eine gute Möglichkeit [Venable2005]. Hierbei wird 2-(Trichlormethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol mit dem entsprechenden Amin in wässriger Kaliumcarbonat-Lösung umgesetzt. Verbindung **146** konnte im Einklang mit dem beschriebenen Verfahren aus *o*-Phenylidiamin und Methyl 2,2,2-trichloracetimidat in Essigsäure synthetisiert werden. Kaizerman und Mitarbeiter beschrieben die Synthese von Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbonsäureethylester (**147**), ausgehend von 2-Aminopyridin und Ethylbrompyruvat ähnlich einer Indolsynthese nach Bischler-Möhlau. Diese Synthese lieferte 80% Ausbeute eines bräunlichen Feststoffes. Durch dasselbe Verfahren konnte ebenso 4-Bromimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbonsäureethylester (**148**) in einer Ausbeute von 91% hergestellt werden, indem man 2-Amino-6-brompyridin für die Synthese einsetzt. Durch die Besetzung der 4-Position mit Brom besteht die Möglichkeit die notwendige Oxalkette einzuführen, was im Folgenden detailliert besprochen wird. Die Verseifung zu Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbonsäure (**149**) erfolgte wiederum unter generellen Bedingungen. Benzofuran-2-carbonsäureethylester (**150**) wurde analog der beschriebenen Methode [Ashram2002] aus Salicylaldehyd und Ethylbromacetat hergestellt. Die anschließende Verseifung lieferte die Carbonsäure **151**.

Da aus Docking-Ergebnissen angenommen wurde, dass sich die Oxalkette der Scios-Verbindung bei den Indol-2-amiden in 4-Position befinden sollte, war es ein Ziel entweder 4-Acetyl- oder 4-Brom-1*H*-indol-2-carbonsäureester zu synthetisieren. Das Acetyl-Derivat könnte, wie sich in Vorversuchen mit *N*-(3-Acetylphenyl)acetamid **152** zeigte (siehe Abbil-



**Abbildung 3.40:** Übersicht der Syntheserouten zu heterozyklischen 2-Carbonsäuren  
 i) 4 N HCl, Rückfluss, 40 min; ii)  $\text{KMnO}_4$ , 10% NaOH, RT, 3 h; iii) AcOH, RT, 1 h; iv) THF, Rückfluss, 16 h;  
 v) 2 M NaOH, EtOH, Rückfluss, 3 h; vi)  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Rückfluss, 36 h; vii) 2 M NaOH, EtOH, Rückfluss, 3 h

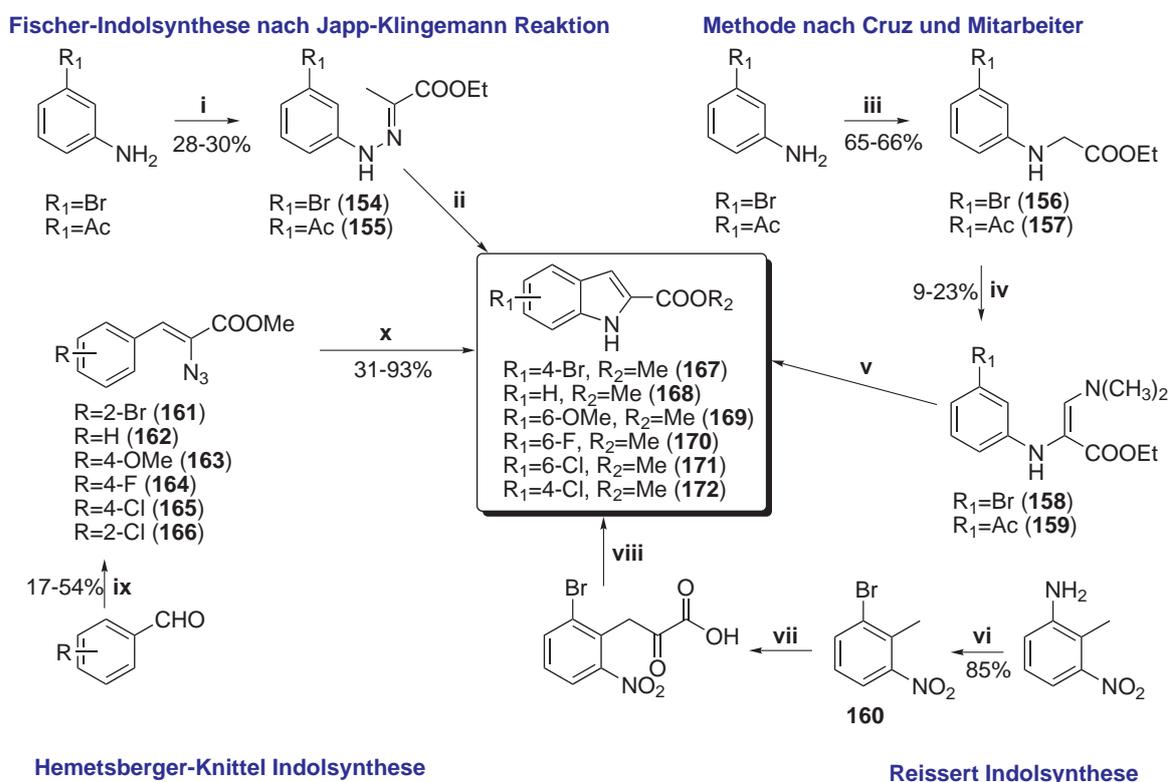
dung 3.41), zum Oxalsäure-Derivat (hier Verbindung **153**) entsprechend der Vorschrift von Taylor *et al.* oxidiert werden [Taylor1998]. Abbildung 3.42 zeigt die synthetischen Möglichkeiten, die zu 4-substituierten Indole-2-carbonsäuren bzw. -carbonsäureestern führen können. Eine erste Option besteht in der Fischer-Indolsynthese mit Hilfe der Japp-Klingemann



**Abbildung 3.41:** Oxidation der Acetylgruppe mit Selendioxyd  
 i)  $\text{AcCl}$ , TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h; ii)  $\text{SeO}_2$ , Pyridin,  $100^\circ\text{C}$ , 14 h

Reaktion. Bei dieser Reaktionsführung besteht die Gefahr, dass durch den Ringschluss zwei Isomere gebildet werden und evtl. ausschließlich das nicht erwünschte 6-substituierte Indol. In der Literatur wurde die Synthese von 4-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester beschrieben [Baron1982], wobei das 4-substituierte Isomer zu 15% und das 6-substituierte

zu 27% erhalten werden konnte. Im ersten Schritt wurde das Anilin diazotiert und mit 2-Methylactoessigsäureethylester zu 2-(2-(3-Bromphenyl)hydrazono)propansäureethylester (**154**) bzw. 2-(2-(3-Acetylphenyl)hydrazono)propansäureethylester (**155**) umgesetzt. Die Hydrazone sollten im Anschluss in Polyphosphorsäure zyklisiert werden, was sich bereits bei der Synthese von 1*H*-Indol-2-carbonsäureethylester (**142**) als erfolgreiche Methode zeigte. Bei den substituierten Hydrazonen (**154**, **155**) wurde jedoch jeweils nur das Edukt isoliert anstatt der entsprechenden Indole. Selbst eine längere Reaktionszeit und höhere Temperatur lieferte kein Zyklisierungsprodukt.



**Abbildung 3.42:** Übersicht der Synthesemöglichkeiten zu 4-substituierten Indol-2-carbonsäuren

- i) 1.HCl, H<sub>2</sub>O, NaNO<sub>2</sub>, -5 °C, 10 min; 2.KOH, 2-Methylacetoessigsäureethylester, EtOH, 0 °C, 30 min; ii) Polyphosphorsäure, 190 °C, 30 min oder BImHSO<sub>4</sub>, 70 °C, 1 h; iii) 1.K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, 60 °C, 1 h; 2.Bromessigsäureethylester, 60 °C, 12 h; iv) *N,N*-Dimethylformamidmethylacetal, 90 °C, 5 h; v) AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 24 h; vi) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, HBr, CuBr, 90 °C, 30 min; vii) NaOMe, MeOH, Diethyloxalat, RT, 24 h; viii) FeSO<sub>4</sub>, NH<sub>4</sub>OH, Rückfluss, 4 min; ix) NaOMe, MeOH, 2-Azidoessigsäuremethylester (**173**), -20 °C, 4 h; x) Toluol, Rückfluss, 4 h oder MW, *n*-Hexan, 200 °C, 10 min, 15 bar

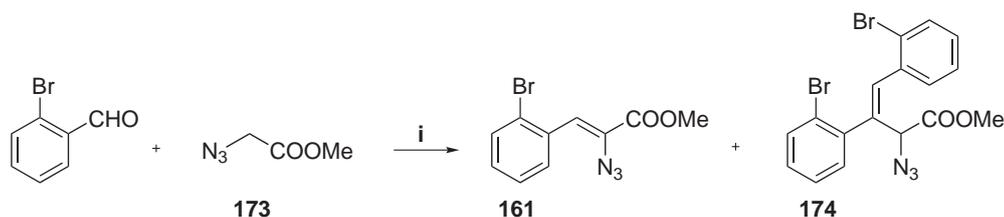
Xu *et al.* beschrieben eine milde und effektive Variante zur Zyklisierung in einer Fischer-Indolsynthese [Xu2007]. Dabei werden Brønsted-saure ionische Flüssigkeiten anstatt der gewöhnlichen Brønsted- oder Lewis-Säuren angewandt, wodurch der Ringschluss in sehr guten Ausbeuten (83-97%) gelingt. Die effektivste ionische Flüssigkeit, die eingesetzt wurde, 1-Butyl-3-methyl-imidazolium-hydrogensulfat (BMImHSO<sub>4</sub>), wurde nun zur Zyklisierung der beiden Hydrazone (**154**, **155**) eingesetzt. Auch in diesem Falle konnte kein Ringschluss zu den entsprechenden Indolen erzielt werden.

Ein neuer Ansatz zur Bildung verschieden substituierter Indole besteht in der intramolekularen und regioselektiven Friedel-Crafts Zyklisierung von Enaminonen [Cruz2006]. Dabei konnte u.a. 4-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester in einer Ausbeute von 72% synthetisiert werden, was die Hoffnung auf eine 4-Substitution mit Brom oder einer Acetylgruppe eröffnete. Analog dieser Vorschrift wurden 2-(3-Bromphenylamino)essigsäureethylester (**156**) und 2-(3-Acetylphenylamino)essigsäureethylester (**157**) aus den entsprechenden Anilinen und Bromessigsäureethylester hergestellt. Danach wurden die beiden Verbindungen in *N,N*-Dimethylformamid dimethylacetal erhitzt, um die für den Ringschluss notwendigen Acrylsäureester (**158**, **159**) zu synthetisieren. Die Friedel-Crafts Zyklisierung mit Aluminiumchlorid in Dichlormethan konnte jedoch bei beiden Verbindungen nicht erreicht werden.

Eine frühe Methode zur Herstellung von 4-Brom-1*H*-indol-2-carbonsäure war die Reissert Indolsynthese [Barltrop1954; Plieninger1955], die im Folgenden nachvollzogen werden sollte. Da die Bromierung von 2-Nitrotoluol ein Isomerenmisch liefert, wurde 2-Methyl-3-nitroanilin durch Diazotierung und Reaktion mit Bromwasserstoffsäure und Kupferbromid zu 1-Brom-2-methyl-3-nitrobenzen (**160**) in einer Ausbeute von 85% umgesetzt. Die Synthese zur Oxopropansäure verläuft durch Deprotonierung der Methylgruppe und Zugabe von Oxalsäurediethylester. Dabei sollte, je nach Vorschrift, das Natriumsalz oder die freie Säure isoliert werden. Die Oxopropansäure konnte aber in verschiedenen Versuchen nicht synthetisiert werden, wodurch auch die Reissert Indolsynthese zur Herstellung der erforderlichen substituierten Indole ausfiel.

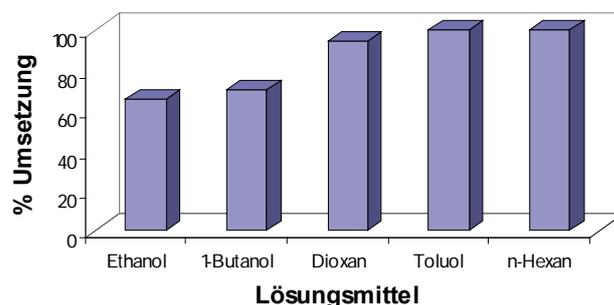
Eine letzte Möglichkeit zur Synthese von 4-substituierten Indolen, die schlussendlich erfolgreich eingesetzt werden konnte, bietet die eher selten zum Einsatz kommende Hemetsberger-Knittel Indolsynthese. Dabei werden aromatische Aldehyde und Azidoessigsäureester zu den entsprechenden Acrylsäureestern kondensiert, die durch Erhitzen Indole ergeben. Die Zyklisierung wurde in hoch-siedenden Lösungsmitteln wie Xylol [Sechi2004; Roy2005], Toluol [Henn1984; Hickey1987] und Mesitylen bei einer Reaktionszeit von ungefähr vier Stunden durchgeführt, um die entsprechenden Indole in einer Ausbeute zwischen 53% und

79% zu erhalten. Eine milde Prozedur für den Ringschluss beschrieb Stokes *et al.* und brachte Rhodium(II)perfluorbutyrat als Katalysator und eine verlängerte Reaktionszeit von 16 Stunden zum Einsatz [Stokes2007; Shen2008]. Nach diesem beschriebenen Verfahren konnten die entsprechenden Acrylsäureester (**161-166**) synthetisiert werden. Dabei ist die Reaktionsführung bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  unerlässlich, da die Kondensation der Aldehyde mit dem Azidoessigsäureester eine stark exotherme Reaktion ist und bei geringfügig höheren Temperaturen eine Vielzahl an Nebenprodukten entstehen. Ebenso ist es entscheidend einen Überschuss (3-4 Äquivalente) an 2-Azidoessigsäuremethylester (**173**) zu verwenden, der durch Reaktion von 2-Chloressigsäuremethylester mit Natriumazid in Acetonitril synthetisiert wurde. Beim Einsatz von äquimolarem Verhältnis von 2-Azidoessigsäuremethylester und aromatischem Aldehyd besteht die Möglichkeit eines Adduktes neben dem gewünschten Produkt. Dies ist am Beispiel der Bildung von Verbindung **174** in Abbildung 3.43 exemplarisch dargestellt. Diese Substanz konnte erfolgreich isoliert werden und zum entsprechenden Indol, 4-Brom-3-(2-brombenzyliden)-3*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (**175**), cyclisiert werden. Der Ringschluss der zuvor beschriebenen Acrylsäureester erfolgte zunächst durch



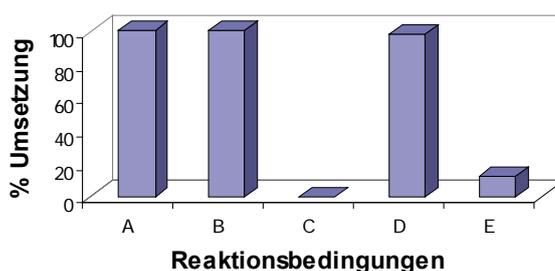
**Abbildung 3.43:** Bildung eines Adduktes beim äquimolaren Einsatz von Azidoessigsäureester  
i) NaOMe, MeOH,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 4 h

vierstündiges Erhitzen in Toluol. In einem ersten Experiment zeigte sich, dass 2-Azido-3-(2-bromphenyl)acrylsäuremethylester (**161**) auch durch den Einfluss von Mikrowellen-Bestrahlung in nur 15 Minuten zum entsprechenden Indol cyclisiert werden konnte. Nachfolgend wurden Untersuchungen vorgenommen, um die Reaktionsbedingungen für den Ringschluss zu optimieren. Zuerst wurden verschiedene Lösungsmittel angewandt sowohl sehr polare, die einen hohen  $\tan\delta$ -Wert besitzen, was die Umwandlung elektromagnetischer Energie in Wärme verbessern soll [Kappe2006], als auch unpolare Lösungsmittel. Wie in Abbildung 3.44 dargestellt sind Ethanol und Butanol weniger geeignete Lösungsmittel verglichen mit Toluol, da die Umsetzung zum Indol geringer ist und zahlreiche Nebenprodukte entstehen, was die HPLC-Analyse zeigte. Wie Toluol ergab auch *n*-Hexan eine komplette



**Abbildung 3.44:** Einfluss verschiedener Lösungsmittel an der prozentualen Umsetzung zu Indolen

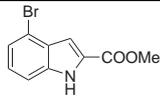
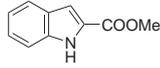
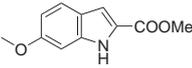
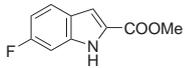
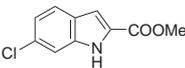
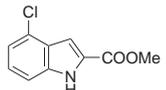
Umsetzung. Da aber die Indole in *n*-Hexan in hoher Reinheit auskristallisierten, wurde für die weitere Optimierung hinsichtlich Reaktionszeit und -temperatur *n*-Hexan als Lösungsmittel gewählt. Wie Abbildung 3.45 (A) zeigt, findet die Bildung der Indole anhand der



**Abbildung 3.45:** Einfluss der Reaktionsbedingungen an der prozentualen Umsetzung zu Indolen

**A)** 200 °C, 15min, 13.5 bar; **B)** 200 °C, 10 min, 13.5 bar; **C)** 200 °C (nur 136 °C wurden erreicht), 5 min, 6.5 bar; **D)** 150 °C, 10 min, 6.9 bar; **E)** 100 °C, 10 min, 4.2 bar

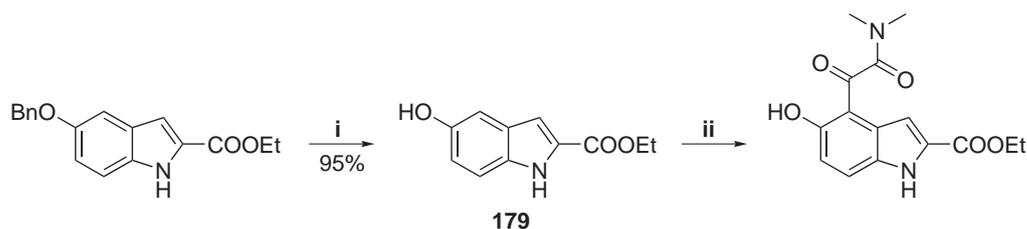
HPLC-Analyse zu 99.9% bei 200 Watt, 200 °C und 15 Minuten Bestrahlungszeit statt und erreichte dabei einen Druck von 13.5 bar. Bei Reduzierung der Reaktionszeit zu 10 Minuten wurde immer noch eine quantitative Umsetzung erreicht (Abbildung 3.45, (B)), aber die Bestrahlung für nur 5 Minuten ergab kein Produkt. Vermutlich war kein Ringschluss zum Indol möglich, da in dieser kurzen Reaktionszeit nur 136 °C erreicht wird. Im Anschluss wurde die Temperatur auf 150 °C (D) und 100 °C (E) begrenzt bei einer Reaktionszeit von 10 Minuten. Eine Reaktionstemperatur von 150 °C resultierte in einer Umsetzung von 97.9% (D), aber bei niedrigeren Temperaturen findet keine Umsetzung zum Indol statt. Der Druck

Verb.	Struktur	Umsetzung [%]	Ausbeute [%]
<b>167</b>		94	93
<b>168</b>		90	50
<b>169</b>		quantitativ	53
<b>170</b>		89	31
<b>171</b>		quantitativ	38
<b>172</b>		quantitativ	80

**Tabelle 3.4:** Übersicht der verschiedenen substituierten, synthetisierten *1H*-Indol-2-carbonsäureester (**167-172**)

war in allen Reaktionen nicht der limitierende Faktor, aber er durfte 15 bar nicht überschreiten. Schlussendlich wurden die Bedingungen 200 Watt, 200 °C und 10 Minuten Reaktionszeit als Standard-Mikrowellen-Methode für die Bildung der Indole (**167-172**) gewählt. Die erzielten Ausbeuten und Umsetzungen sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst. Auffallend dabei ist, dass die Reaktion zu 4-substituierten Indolen erheblich bessere Ausbeuten wie die 6-substituierten oder dem unsubstituierten *1H*-Indol-2-carbonsäuremethylester erzielte. Die Indol-2-carbonsäureester **167**, **172** und **175** wurden für die abschließende Amidbildung zu den entsprechenden Carbonsäuren 4-Brom-*1H*-indol-2-carbonsäure (**176**), 4-Chlor-*1H*-indol-2-carbonsäure (**177**) bzw. 4-Brom-3-(2-brombenzyliden)-*3H*-indol-2-carbonsäure (**178**) verseift.

Eine weitere Derivatisierung des Indolgrundgerüsts und die Substitution einer Oxalamidkette in die 4-Position, ist durch die Methode von Julia und Lallemand beschrieben [Julia1973]. Ausgehend von 5-Hydroxy-*1H*-indol-2-carbonsäureethylester (**179**), das durch Hydrierung von 5-(Benzyloxy)-*1H*-indol-2-carbonsäureethylester erhalten wurde (Abbildung

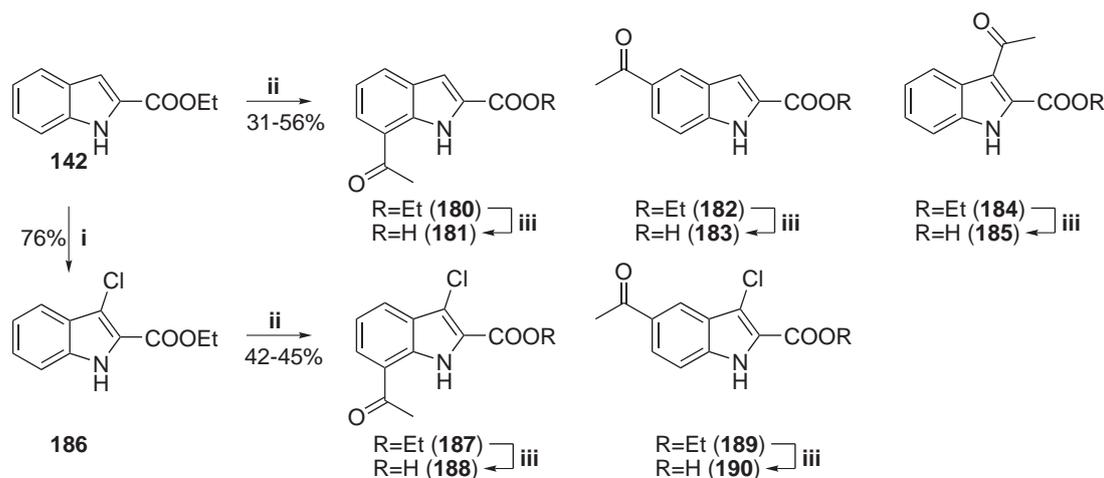


**Abbildung 3.46:** Derivatisierung mit einer Oxalamidkette in 4-Position nach Julia und Lallemant [Julia1973]

i) Pd/C, EtOH, 50 °C, 3 h; ii) 1. Oxalylchlorid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss, 4 h; 2. Dimethylamin, RT, 1 h

3.46), wird durch Erhitzen mit Oxalylchlorid ein intermediäres Dihydrofuran-2,3-dion gebildet, was durch Reaktion mit Dimethylamin den Ring zum Oxalamid öffnen sollte. Die in *ortho*-Position befindliche Hydroxygruppe spielt dabei eine bedeutende Rolle. Diese Reaktion führte jedoch zu keinem Produkt.

Nachfolgend wurde die Friedel-Crafts-Acylierung von 3-substituierten und 3-unsubstituierten Indol-2-carbonsäureestern genauer betrachtet. Murakami *et al.* [Murakami1988] ergründete dies intensiv durch den Einsatz verschiedener Acylchloride, Lewis-Säuren, Reaktionszeiten und -temperaturen. Je nach Wahl der Methode konnte dabei das Verhältnis der auftretenden Isomere (3-,5- und 7-Acyliertes) in die eine oder andere Richtung gelenkt werden. Als Lösungsmittel kam entweder Dichlorethan oder Nitrobenzen zum Einsatz, wodurch erwartungsgemäß bevorzugt das 3-acylierte Isomer erzielt werden konnte, da die 3-Position der Indol-2-carbonsäureester am reaktivsten für eine elektrophile Substitution ist. Die Reaktion von 1*H*-Indol-2-carbonsäureethylester (**142**) mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid als Katalysator in Dichlorethan nach Murakami brachte eine Vielzahl an Nebenprodukten und unumgesetztem Edukt hervor, aber nicht die gewünschten Acylierungsprodukte. Durch Änderung des Lösungsmittels zu Dichlormethan verlief die Reaktion erfolgreich (Abbildung 3.47). Erwähnenswert ist dabei, dass bevorzugt das 7-acylierte Derivat (**180**) gebildet wurde und nicht das 3-acylierte (**184**). Die Verhältnisse zwischen 7- (**180**), 5- (**182**) und 3-Acylderivat (**184**) waren wie 2:1:1. Die Isomere konnten durch Säulenchromatographie mit Dichlormethan als Eluenten gereinigt werden. Verbindung **180** ist dabei relativ mühelos zu trennen, wohingegen **182** und **184** sehr ähnliche physikalische Eigenschaften aufweisen. Durch Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) in Aceton erhielt man 3-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**186**) nach nur einer Stunde Reaktionszeit. Diese Verbindung wurde ebenso in Dichlormethan mit Acetylchlorid acyliert um 7-Acetyl-3-chlor-1*H*-indol-2-



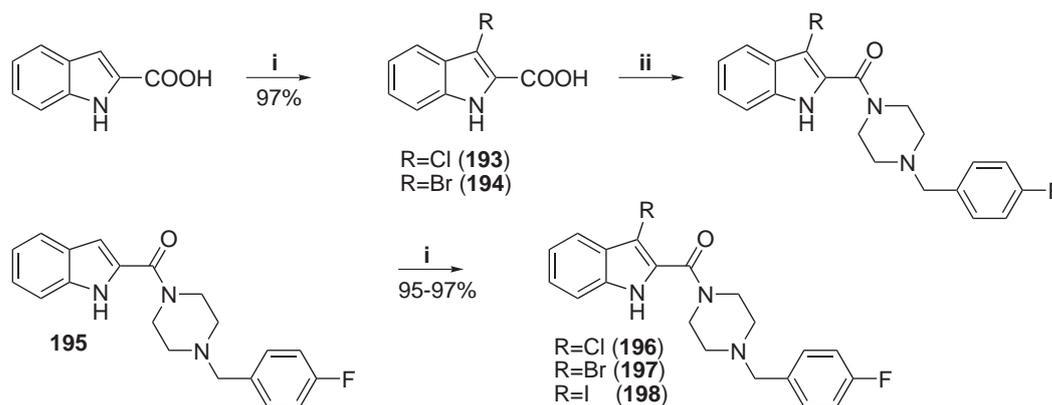
**Abbildung 3.47:** Friedel-Crafts-Acylierung von Indol-2-carbonsäureestern

i) NCS, Aceton, RT, 1 h; ii) AcCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss, 10 h; iii) 2 M NaOH, EtOH, Rückfluss, 3 h

carbonsäureethylester (**187**) bzw. 5-Acetyl-3-chlor-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**189**) in einem Verhältnis von 1:1 nach Reinigung durch Säulenchromatographie zu isolieren. Die erhaltenen acylierten Indolcarbonsäureester (**180**, **182**, **184**, **187** und **189**) konnten zu den entsprechenden Indolcarbonsäuren (**181**, **183**, **185**, **188** und **190**) verseift werden (Abbildung 3.47). Versuche in der Friedel-Crafts-Acylierung Acetylchlorid gegen Oxalylchlorid zu ersetzen, um die gewünschte Oxalkette anbringen zu können, scheiterten. Wie zuvor erwähnt wäre es für die Aktivität gegenüber p38 MAPK vorteilhaft, wenn sich die Oxalkette in 4-Position des Indols befinden würde. Um dies zu realisieren, sollte ein Brom-Lithium-Austausch mit anschließender Reaktion des Weinreb-Amides (**191**), das aus Oxalylchlorid und *N*-Methoxy-*N*-methylaminhydrochlorid in einer Ausbeute von 90% synthetisiert wurde, behilflich sein. Die entsprechenden 4-Brom-substituierten heterozyklischen Derivate (**148**, **167** und 4-Brom-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester **192**) wurden mit *n*-BuLi lithiiert und eine Stunde lang mit **191** versetzt. Bei keinem der drei Derivate konnte ein Umsatz zum gewünschten Produkt festgestellt werden.

Im Folgenden ist die Substitution mit Halogenen in 3-Position des Indols untersucht worden, da ein großer Rest in *ortho*-Position unserer Amidbindung der Endverbindung wünschenswert ist. In einer Offenlegungsschrift [Cai2005] wurde eine einfache Methode zur Chlorierung von Indolcarbonsäuren beschrieben. Durch Umsetzung von Indol-2-carbonsäure mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) bzw. *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Aceton konnten in einer Stunde bei Raumtemperatur die Produkte in exzellenten Ausbeuten (97%) erhalten werden

(Abbildung 3.48). Die abschließende Amidbildung mit Verbindung **101** zeigte aber nicht das erwartete Ergebnis. Interessanterweise konnte beim Chlor-Derivat (**193**) mithilfe der Massenspektrometrie nicht nur das erwünschte Amid (371 amu), sondern auch ein entchlortertes Amid (337 amu) detektiert werden konnte (Abbildung 3.49). Jedoch lief die Amidbildung des bromierten Derivates (**194**) glatt ab. Interessanterweise konnte das aus *1H*-Indol-2-



**Abbildung 3.48:** Synthese von 3-Halogen-substituierten Indol-2-carbonsäuren

i) NCS, NBS bzw. NIS, Aceton, RT, 1 h; ii) EDAC, DMAP, Triethylamin, **101**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 12 h

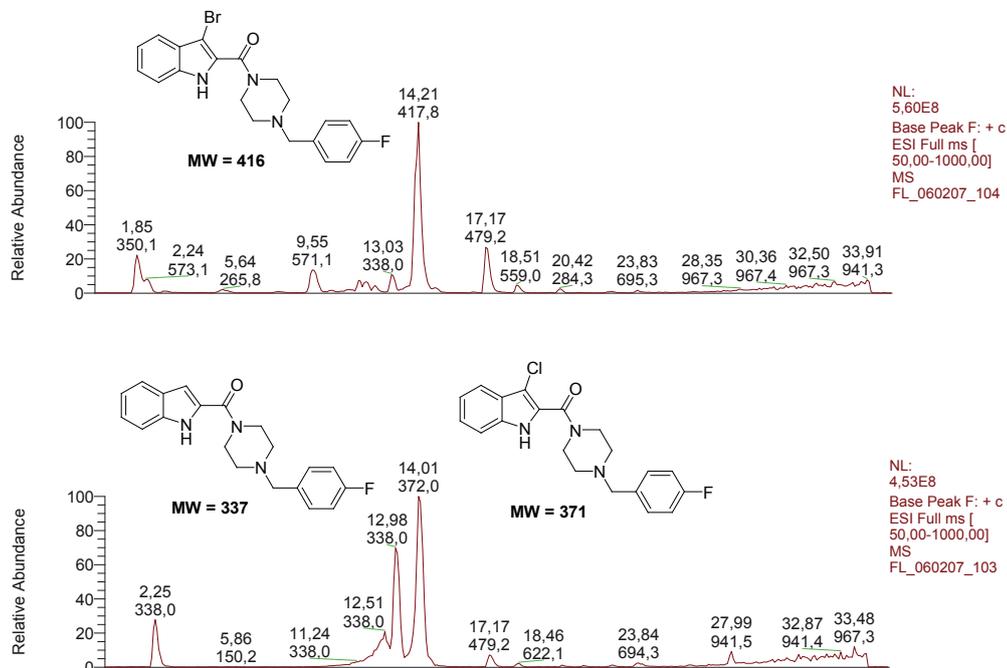
carbonsäure und 4-Fluor-benzylpiperazin (**101**) gebildete Amid **195** im gleichen Verfahren mit NCS, NBS und *N*-Iodsuccinimid (NIS) in 3-Position substituiert werden, um die Verbindungen **196-198** in sehr guten Ausbeuten zwischen 95% und 97% zu erhalten (Abbildung 3.48).

Die Amidbildung aller zuvor beschriebenen, synthetisierten heterozyklischen 2-Carbonsäuren erfolgte durch die Aktivierung der Carbonsäuren mit *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDAC) und anschließender Reaktion mit einer Aminkomponente: 4-Fluor-benzylpiperazin (**101**), Benzylpiperazin (**199**), das analog Verbindung **101** aus Benzylchlorid und Piperazin synthetisiert werden konnte, und Benzylpiperidin.

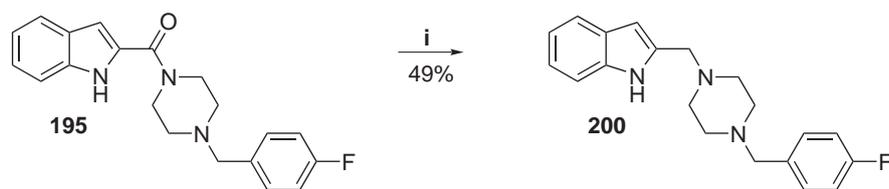
Um die Bedeutung der Carboxygruppe der Amidbindung zu zeigen, wurde ausgehend von **195** die Carboxygruppe mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert (Abbildung 3.50). Die Reaktion lieferte 2-((4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methyl)-*1H*-indol (**200**) in einer Ausbeute von 49%.

In Tabelle 3.5 sind alle synthetisierten Amide zusammengefasst, die im Anschluss auf ihre Aktivität gegenüber p38 MAP getestet wurden. Leider konnte im Rahmen dieser Arbeit die Oxalamidkette nicht an die gewünschte Position des Indols gebracht werden. Versuche, das

bereits gebildete Amid nach zuvor genanntem Verfahren zu acylieren scheiterten ebenso, wie die Substitution mit Oxalylchlorid in einer Friedel-Crafts-Acylierung.



**Abbildung 3.49:** Massenspektren nach der Amidbildung von Verbindungen **193** und **194**

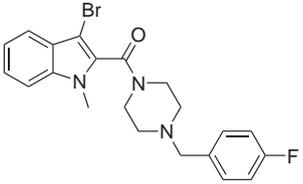
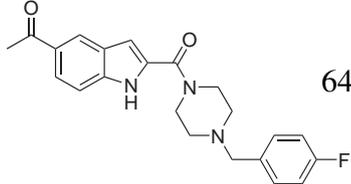
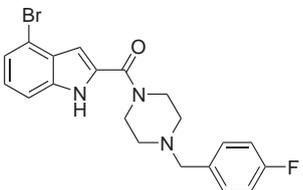
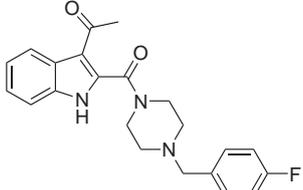
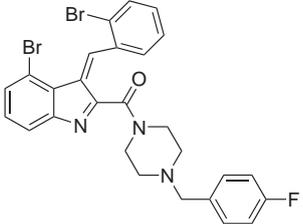
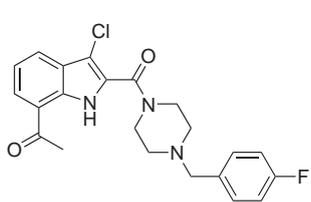
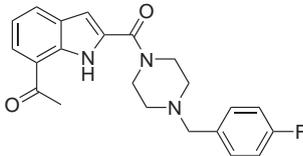
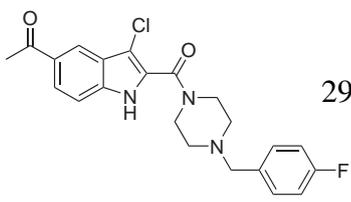


**Abbildung 3.50:** Reduktion der Carboxylgruppe des Amides

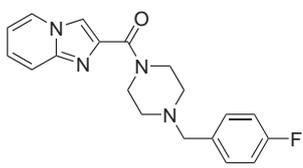
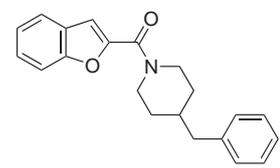
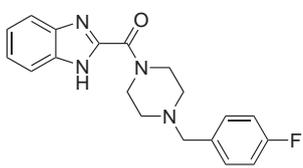
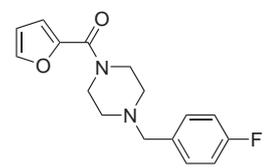
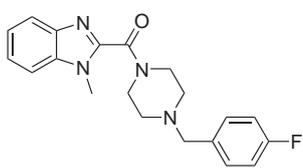
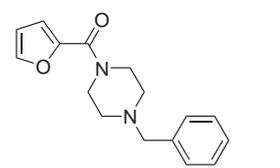
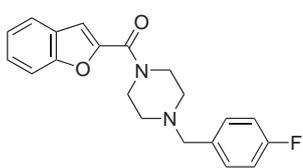
i)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, Rückfluss, 3 h

Verb.	Struktur	Ausbeute [%]	Verb.	Struktur	Ausbeute [%]
195		61	200		49
196		97	201		31
197		97	202		80
198		95	203		83

Weiter auf der nächsten Seite

Verb.	Struktur	Ausbeute [%]	Verb.	Struktur	Ausbeute [%]
204		90	208		64
205		69	209		27
206		70	210		63
207		94	211		29

Weiter auf der nächsten Seite

Verb.	Struktur	Ausbeute [%]	Verb.	Struktur	Ausbeute [%]
212		56	216		37
213		42	217		44
214		96	218		42
215		16			

**Tabelle 3.5:** Übersicht der synthetisierten Heterozyklischen 2-amiden

## 4 Biologische Ergebnisse

### 4.1 Der p38 MAPK Assay

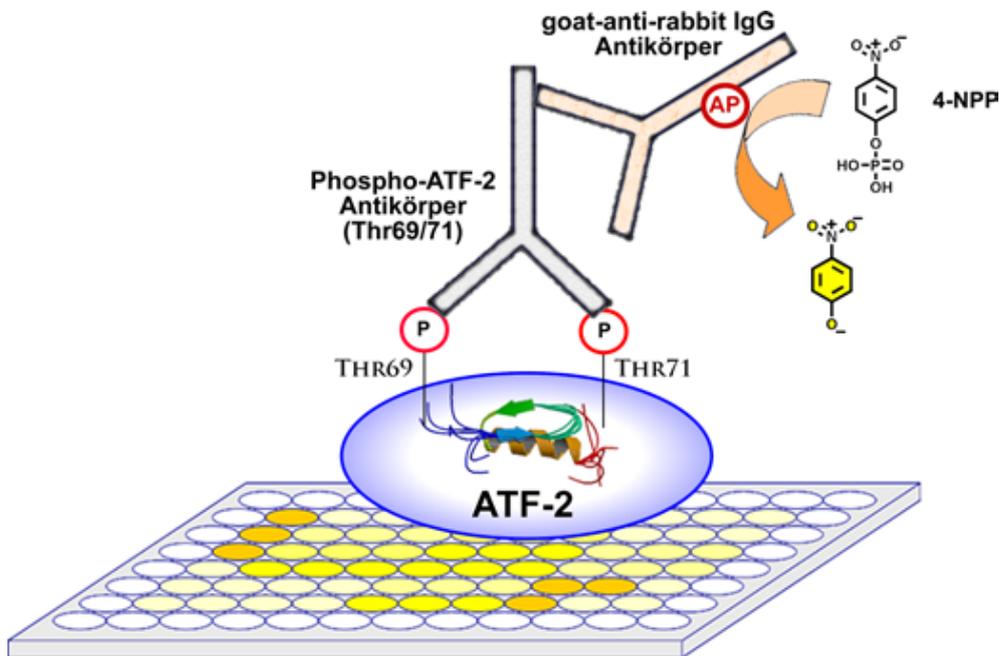
Um die Aktivität der potenziellen p38 MAP Kinase Hemmstoffe beurteilen zu können, wurden die synthetisierten Verbindungen in einem Enzym-Assay auf die Hemmung des  $\alpha$ -Subtyps getestet. Als Referenz diente das ATP-kompetitive Pyridinylimidazol SB 203580. Die so erhaltenen Testdaten sollen zudem Aufschluss über die Struktur-Wirkungsbeziehungen geben, die durch synthetisch gezielte Variation zur Verbesserung der Bindung am Enzym und damit zur Erhöhung der Hemmwirkung der p38 MAP Kinase führen.

Der p38 MAP Kinase Assay ist auf ein von Forrer *et al.* entwickeltes Verfahren, das von Laufer und Mitarbeiter modifiziert und optimiert wurde [Laufer2005]. Bei diesem Testsystem wird die Hemmwirkung einer Substanz auf die Enzymaktivität untersucht, indem die Phosphorylierung des Substrates Aktivierender Transkriptionsfaktor-2 (ATF-2) in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen des Hemmstoffs bestimmt wird.

Die Versuchsdurchführung gestaltet sich wie folgt: Zunächst wird eine 96er Polystyrol-Mikrotiterplatte (Immulon<sup>®</sup> 4 HBX Platte) mit ATF-2 beschichtet, indem man in jede Vertiefung 50  $\mu$ L ATF-2 Lösung (10  $\mu$ L/mL) pipettiert und die noch freien, nicht durch ATF-2 belegten Bindungsstellen mit einer Pufferlösung blockiert, die Rinderserumalbumin ("*bovine serum albumin*" (BSA)) enthält, um unspezifische Bindungen der später eingesetzten Antikörper und des Enzyms zu verhindern.

Im weiteren Verlauf wird eine auf Eis hergestellte Lösung aus ATP, p38 MAP Kinase und der zu testenden Substanz in die Vertiefungen der Platte pipettiert. Die Testsubstanzen werden zuvor bei einer Konzentration von  $10^{-2}$  M in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Aus diesen Stammlösungen werden Verdünnungsreihen mit dem Kinasepuffer, der Phosphataseninhibitoren, Tris und ATP enthält, hergestellt, von denen pro Substanz vier Konzentrationen (im Regelfall  $10^{-5}$  bis  $10^{-8}$  M) als Testlösungen verwendet werden. In diesem Schritt konkurrieren nun ATP und der Hemmstoff um die Bindungstasche des Enzyms. Bindet ATP, erfolgt eine Phosphorylierung des ATF-2 an den Aminosäuren Thr<sup>69</sup> und Thr<sup>71</sup> durch die

aktivierte p38 MAP Kinase. Bindet dagegen der Hemmstoff, so wird die Phosphorylierung verhindert. Je höher also die Aktivität der getesteten Verbindung ist, desto stärker wird die Phosphorylierung unterbunden. Nach diesem Schritt werden erneut freie Bindungsstellen durch Pufferlösung besetzt.



**Abbildung 4.1:** Der p38 MAPK Assay

4-NPP = 4-Nitrophenolphosphat, AP = Alkalische Phosphatase, P = Phosphat

Die quantitative Erfassung des Phosphorylierungsgrades erfolgt mittels zweistufiger Antigen-Antikörper-Reaktion. Dabei bindet der primäre Antikörper, ein aus einem Kaninchen isolierter Phospho-ATF-2 Antikörper, spezifisch an das zweifach phosphorylierte ATF-2 und fungiert damit dann als Antigen für den sekundären Antikörper.

Dieser sekundäre Antikörper (goat-anti-rabbit IgG Antikörper) ist mit alkalischer Phosphatase konjugiert, welche schließlich eine Visualisierung ermöglicht, indem sie das zuletzt zugegebene 4-Nitrophenolphosphat (NPP) dephosphoryliert. Das dabei entstehende Chromophor 4-Nitrophenolat kann durch Absorptionsmessung bei 405 nm erfasst werden. Auf diese Weise wird die pro Vertiefung vorhandene Menge an sekundären Antikörper und damit die Menge an primären Antikörper, die folglich mit der p38 Aktivität korreliert, bestimmt.

Zur Ermittlung der p38 MAP Kinase Aktivität wurde zusätzlich zu den Testlösungen noch Stimulationskontrollen vermessen, die nur ATP und die aktivierte p38 MAPK, aber keinen

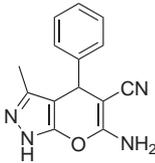
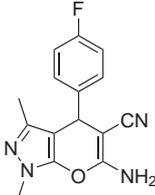
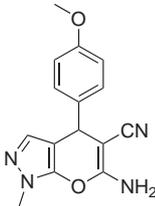
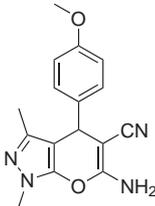
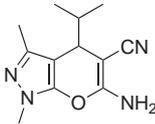
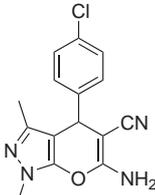
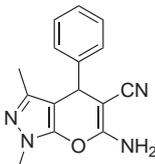
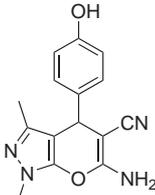
Hemmstoff enthielten. Die Absorption der Reaktionslösung verhält sich in diesem Bereich proportional zum phosphorylierten ATF-2 Gehalt der Lösung. Die nicht-spezifischen Bindungen (NSB-Wert) erhält man indem nur ATF-2 und die beiden Antikörper in die Vertiefungen pipettiert werden. Für die Auswertung wurde von allen Proben und Stimulationskontrollen zunächst der NSB-Wert subtrahiert. Die ermittelten maximalen Absorptionswerte der Stimulationskontrollen wurden als 100% und die Probelösung in Relation dazu gesetzt (Formel 4.1).

$$\text{Hemmung}[\%] = 100 - \frac{OD_{\text{Probe}} \cdot 100}{OD_{\text{Stimulationskontrolle}}} \quad (4.1)$$

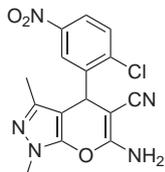
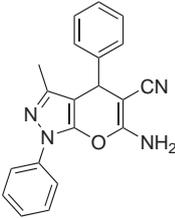
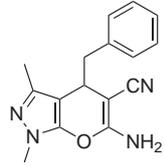
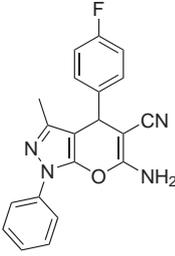
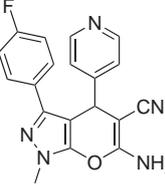
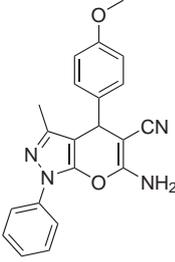
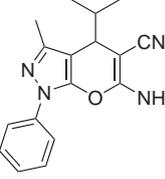
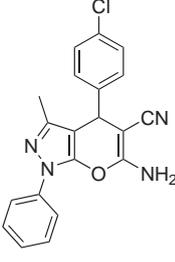
## 4.2 Testergebnisse der 1,4-Dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-Reihe

Alle in Abschnitt 3.1.3 hergestellten Verbindungen wurden im Enzym Assay auf deren Aktivität gegenüber p38 MAPK getestet.

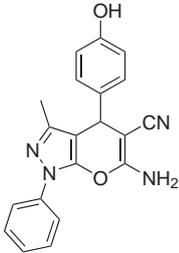
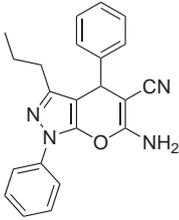
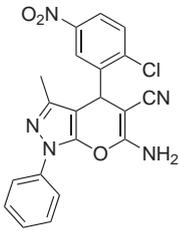
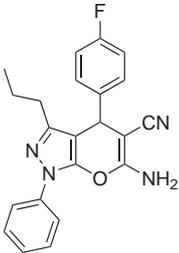
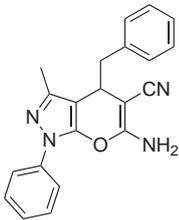
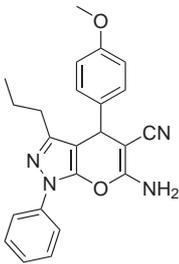
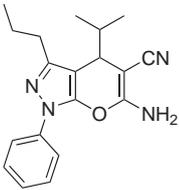
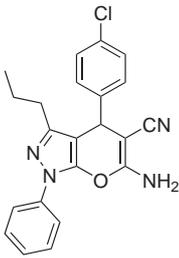
Wie in Tabelle 4.1 dargestellt, sind die Aktivitäten gegenüber p38 MAPK dieser Serie an Verbindungen enttäuschenderweise sehr gering. Besonders bemerkenswert ist, dass es überhaupt nicht möglich zu sein scheint Struktur-Wirkungsbeziehungen aus den Ergebnissen abzuleiten. Beim Vergleich von Substanz **41** und **42** fällt auf, dass sie sich nur durch einen Substituenten nämlich Cl bzw. OH unterscheiden und dennoch die identische Aktivität besitzen. Dies konnte aufgrund der unterschiedlichen lipophilen Eigenschaften dieser Substituenten nicht erwartet werden. Dennoch tritt dieses Phänomen bei anderen Verbindungen ebenso auf, wie z. B. **64** und **65** oder **71** und **72**.

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
26		18	30		29
27		26	31		34
28		18	32		35
29		25	33		25

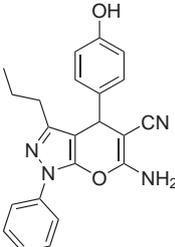
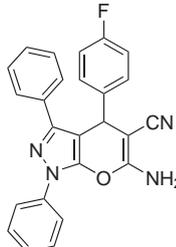
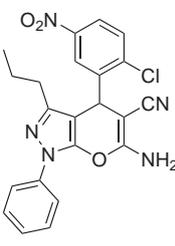
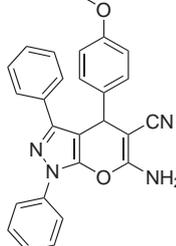
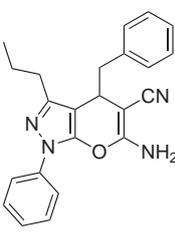
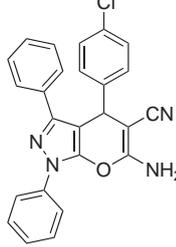
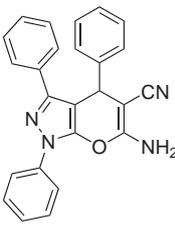
*Weiter auf der nächsten Seite*

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
34		31	38		25
35		26	39		15
36		30	40		30
37		26	41		32

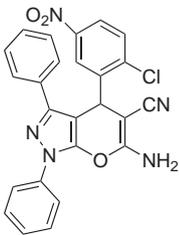
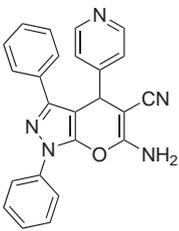
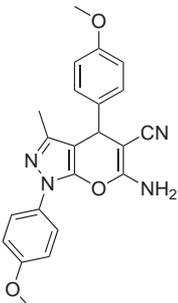
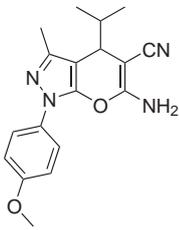
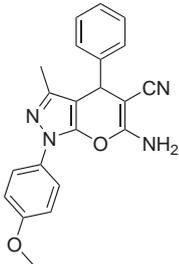
*Weiter auf der nächsten Seite*

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
42		33	46		24
43		26	47		24
44		23	48		37
45		29	49		24

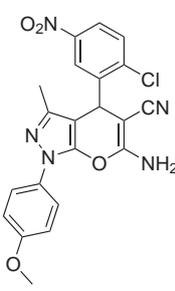
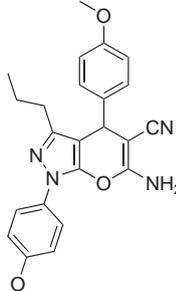
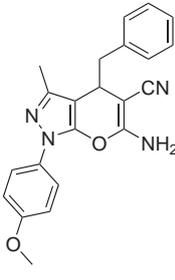
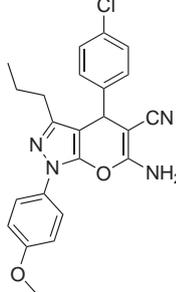
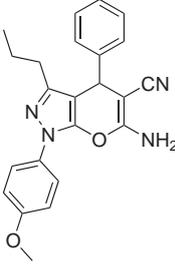
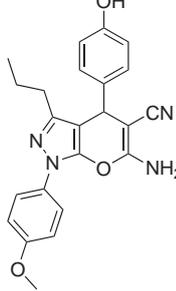
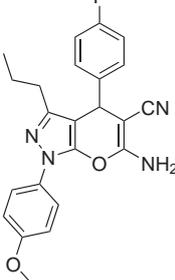
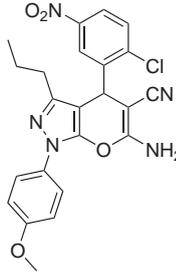
Weiter auf der nächsten Seite

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
50		27	54		24
51		30	55		34
52		-	56		16
53		18	57		18

*Weiter auf der nächsten Seite*

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
<b>58</b>		47	<b>62</b>		11
<b>59</b>		24	<b>63</b>		30
<b>60</b>		-	<b>64</b>		43
<b>61</b>		32	<b>65</b>		43

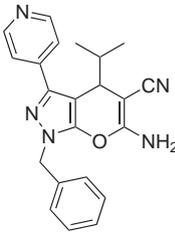
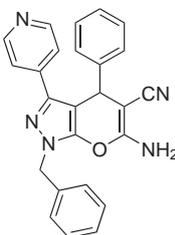
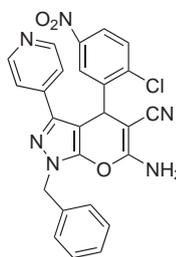
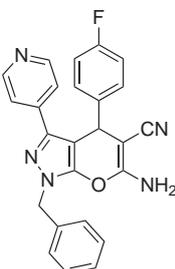
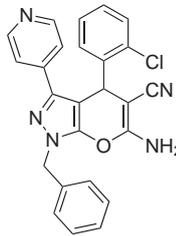
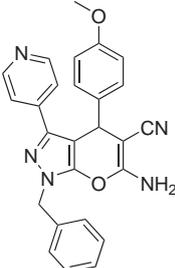
*Weiter auf der nächsten Seite*

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
66		15	70		37
67		-	71		45
68		31	72		41
69		17	73		37

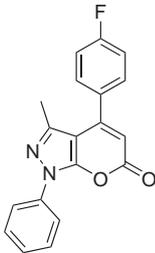
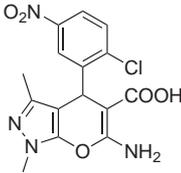
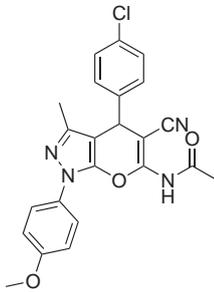
*Weiter auf der nächsten Seite*

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
<b>74</b>		29	<b>78</b>		32
<b>75</b>		31	<b>79</b>		32
<b>76</b>		34	<b>80</b>		22
<b>77</b>		28	<b>81</b>		20

*Weiter auf der nächsten Seite*

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
82		24	86		42
83		41	87		39
84		34	88		25
85		39	89		22

Weiter auf der nächsten Seite

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
<b>90</b>		21	<b>97</b>		28
<b>96</b>		29			

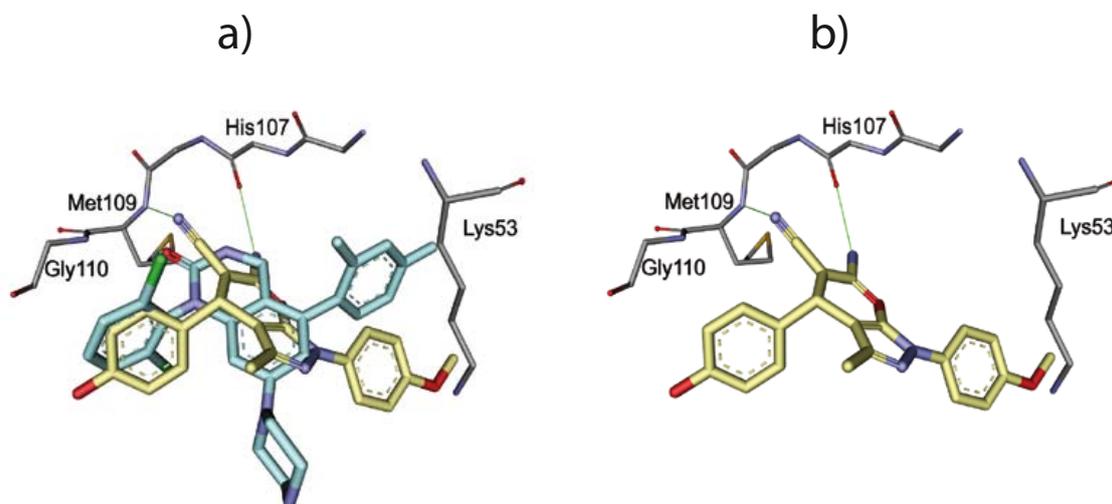
**Tabelle 4.1:** Biologische Testergebnisse der 1,4-Dihydropyranopyrazole und Derivate

Die durchgeführten Derivatisierungen am Grundgerüst lieferten ebenso nicht die gewünschte Steigerung der Aktivität. Das Entfernen des Chiralitätszentrum am Kohlenstoffatom 4 führte zu Verbindung **90** und steigerte die Aktivität im Vergleich zu Verbindung **39** kaum nennenswert. Die Acetylierung von **64** mit Acetylchlorid, wodurch man **96** erhielt, verschlechterte sogar die Hemmrage. Ebenso unzufriedenstellend war das Ergebnis, dass die Verseifung der Nitrilgruppe von **34** zu **97** keine bedeutsame Änderung der Aktivität lieferte.

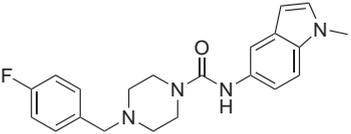
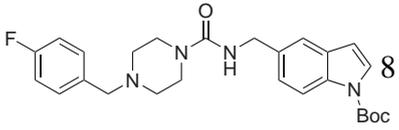
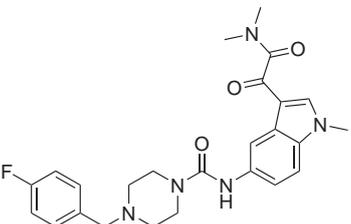
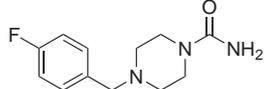
Aus diesem Grunde wurde der Bindungsmodus dieser Substanzen überprüft, basierend auf Modellierung und Literaturrecherche. Eine Suche in der PDB nach Kinase Hemmstoffen die eine Nitrilgruppe enthalten, zeigten verschiedene Beispiele, bei denen diese Gruppe benutzt wurde. Interessanterweise wurde die Nitrilgruppe genutzt, um mit der Gelenkregion von Kinasen zu interagieren [Angell2007]. Jedoch wurde die Nitrilgruppe in Hemmstoffen, die andere funktionelle Gruppen um die Gelenkregion zu adressieren besitzen, auch zur Interaktion mit Lys<sup>53</sup> genutzt [Huang2006; Zhao2006]. Der Ligand der PDB-ID 2hxl [Zhao2006] besitzt ein Benzopyrazol, das mit der Gelenkregion interagiert, und eine Nitrilgruppe, die sich in der Nähe (4.3 Å) von Lys<sup>53</sup> befindet. Jedoch konnte man aus den Testergebnissen folgern,

dass der Bindemodus dieses Hemmstoffes gegenüber JNK-2 nicht derselbe ist wie der 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole gegenüber p38 MAPK. Denn durch das Entfernen des Restes  $R_1$  sollte die Aktivität deutlich gesteigert werden, da sich eine weitere Wasserstoffbrückenbindung zur Gelenkregion ausbilden kann. An Verbindung **26** ist jedoch zu sehen, dass dies nicht der Fall ist.

Molekulares Modelling ergab einen Bindemodus, der in Abbildung dargestellt ist. Dieser suggeriert, dass das Hauptgerüst die beiden Reste  $R_1$  und  $R_3$  in die Selektivitätstasche und die Hydrophobe Region II orientiert ist. Jedoch geschieht dies, indem keine der Bindungstaschen komplett in Anspruch genommen werden. Weitere Modelling-Untersuchungen ergaben, dass weitreichende Änderungen des Grundgerüsts nötig wären, um die erwünschte Potenz zu erhalten. Daher wurden nach diesen 68 Verbindungen die Untersuchungen gestoppt.



**Abbildung 4.2:** Möglicher Bindungsmodus der 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole  
a) Überlagerung des Liganden aus pdb-ID 1m7q und Verbindung **65**; b) Alleinige Darstellung von Verbindung **65** mit den ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen

Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M	Verb.	Struktur	Hemmung [%] bei 10 $\mu$ M
102		28	104		8
103		12	105		5

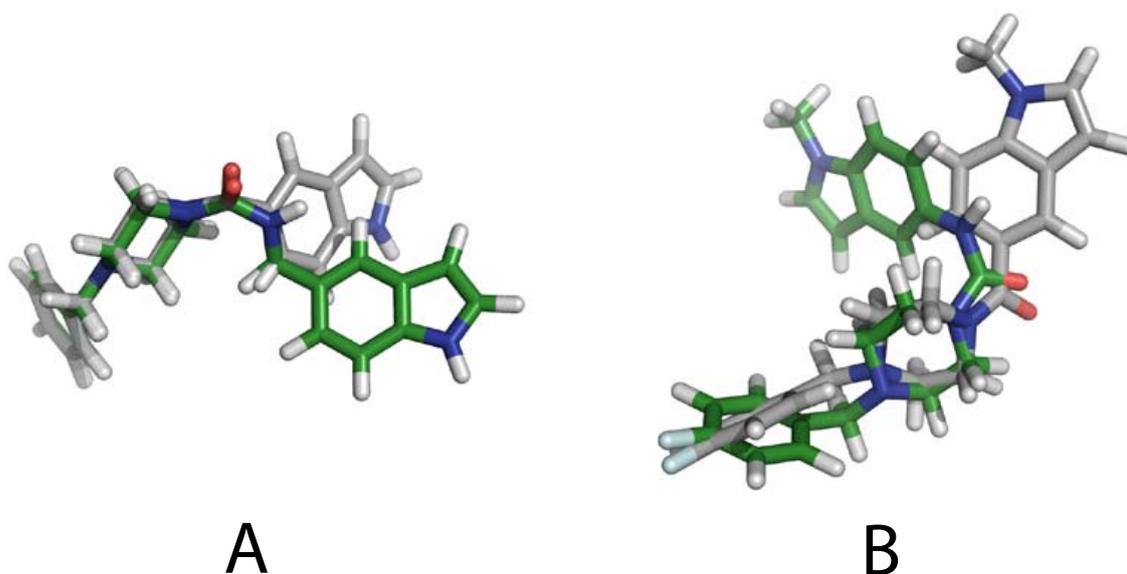
**Tabelle 4.2:** Biologische Testergebnisse der Harnstoff-Derivate

### 4.3 Testergebnisse der Harnstoff-Derivate von SCIO-469

In einem ersten Versuch, die Patentlücken zu schließen, sollte die Amidfunktion durch einen Harnstoff ersetzt werden. Die Verbindungen **102-105**, deren Synthese in Abschnitt 3.2.2 diskutiert wird, wurden im Enzym-Assay auf Aktivität getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst. Der Ersatz der Amidgruppe durch den Harnstoff geht mit dem Verlust der Aktivität einher (siehe Verbindung **102**). Durch das Anbringen der Oxalamidkette in die 3-Position des Indols, wodurch im Falle der Scios-Verbindung die Aktivität gesteigert wird, wurde die Hemmung sogar noch schwächer. Diese Entität kann durch eine Überlagerung der dreidimensionalen Strukturen der Scios-Verbindung und **102** debattiert werden (Abbildung 4.3).

Es kann angenommen werden, dass diese Art von Substanzen einen vergleichbaren Bindemodus aufweist, wie er in Abschnitt 3.2.1 beschrieben wurde. Daher sollten vergleichbar gute Hemmstoffe eine ähnliche dreidimensionale Struktur aufweisen, damit sie in gleichartiger Weise Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophobe Wechselwirkungen ausbilden können. Jedoch zeigt Abbildung 4.3, dass aufgrund der eingeschränkten Rotationsmöglichkeit

eines Harnstoffes das Indolgerüst in die vollkommen falsche Richtung fixiert wird. Dadurch kann man ebenfalls den Aktivitätsverlust in Verbindung (**103**) im Vergleich zu **102** erklären, denn die sperrige Oxalamidkette verhindert vermehrt die Positionierung des Moleküls in die Bindetasche.



**Abbildung 4.3:** Überlagerung der Scios-Verbindung (grau) mit den Harnstoff-Derivaten (grün)

Die Scios-Verbindung und Harnstoff-Derivat mit CH<sub>2</sub>-Gruppe wurde vor der Überlagerung mit dem MM2-Kraftfeld bis zu einem RMS-Gradienten von 0.01 energetisch minimiert. Die dreidimensionalen Daten von Verbindung **102** wurden der Röntgenkristallstruktur (siehe Abbildung 3.27) entnommen. Das Bild wurde mit PyMOL 0.99 generiert. **A:** Überlagerung der Scios-Verbindung mit **102**. **B:** Überlagerung der Scios-Verbindung mit dem Harnstoff-Derivat mit CH<sub>2</sub>-Gruppe.

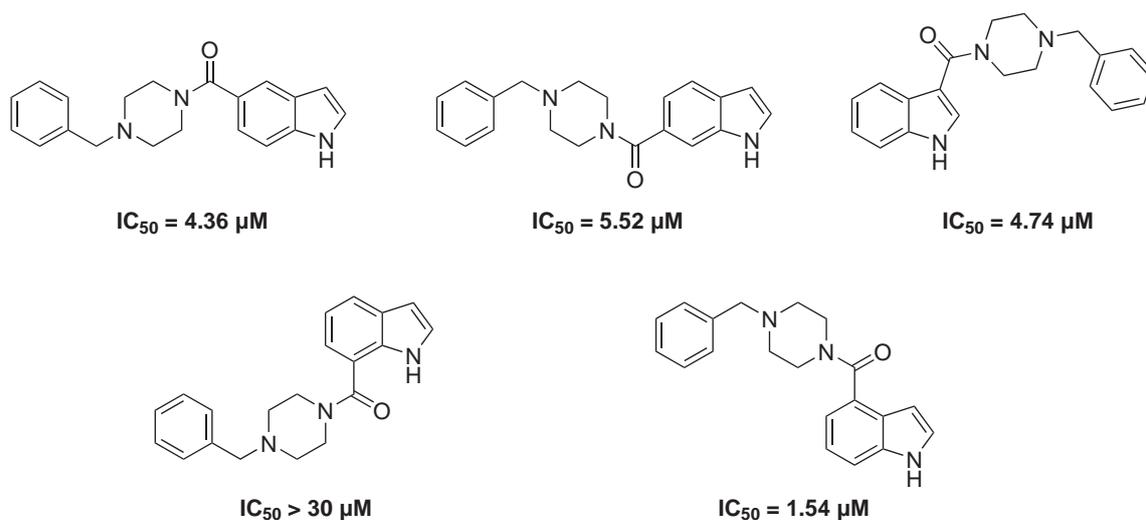
Aus diesem Grunde sollte eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die eine Rotation ermöglicht, zwischen Harnstoff und Indol angebracht werden, um die notwendige Stellung des Indolgerüsts zu gewährleisten. Die Überlagerung der Scios-Verbindung mit der gewünschten Substanz (Abbildung 4.3, B) zeigt, dass sich dadurch das Indolgerüst in der richtigen Position befinden würde. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 diskutiert, konnte jedoch diese Verbindung nicht erfolgreich hergestellt werden. Die beiden erhaltenen und getesteten Substanzen (**104**, **105**) zeigten keinerlei Aktivität gegenüber p38 MAP Kinase.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Harnstoff-Derivate nicht die erwünschte Aktivität zeigten und dadurch nicht weiter bearbeitet wurden. Das Harnstoff-Derivat mit

CH<sub>2</sub>-Gruppe hätte eine Erfolg versprechende Alternative für die Scios-Verbindung sein können, scheiterte jedoch leider an der Synthese - respektive an der Reduktion einer Nitrilgruppe zu einer Aminomethan-Gruppe. Neue synthetische Methoden könnten zukünftig eine erfolgreiche Umsetzung gewährleisten, wodurch die gewünschte Endverbindung zugänglich wäre.

#### 4.4 Testergebnisse der heterozyklischen 2-Amide

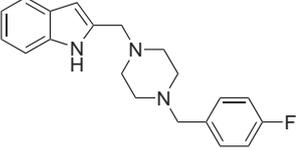
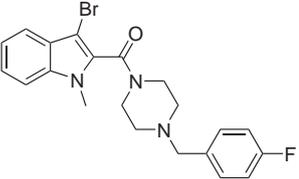
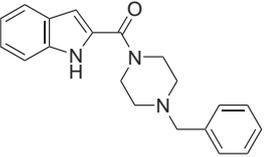
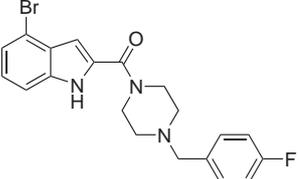
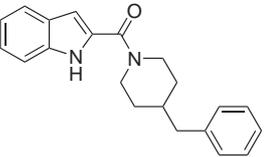
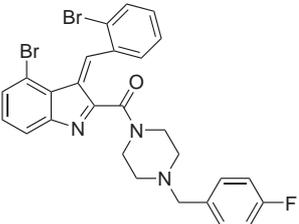
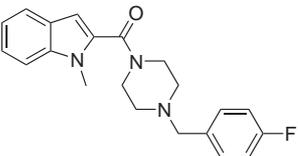
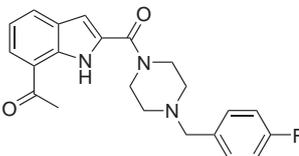
Mavunkel *et al.* [Mavunkel2003] beschrieb erstmals den Bindemodus der Scios-Verbindung und die Struktur-Wirkungsbeziehungen. Es wurde zudem die Aktivität von Indol-3-, Indol-4-, Indol-5-, Indol-6- und Indol-7-carboxamide untersucht (siehe Abbildung 4.4). Des Weiteren wurde dargestellt, dass der Amidlinker entscheidend für die Aktivität sei. Der Einsatz von alternativen Linkern wie Amin, Amidin oder Sulfonamid resultierte im Verlust der Aktivität. Jedoch würde ein Ketonlinker die Aktivität beibehalten, wodurch die Kombination eines 7-Azaindols mit einer Ketonbindung zum Benzylpiperazin eine sehr viel versprechende Endverbindung darstellt. Bedauerlicherweise konnte diese Verbindung nicht erfolgreich synthetisiert werden, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben und diskutiert wurde. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine gute Hemmwirkung vor allem durch eine begrenzte Rotationsmöglichkeit der Indol-Carbonylbindung erreicht wird. Diese Einschränkung kann durch eine *ortho*-Substitution am Indolring mit einem sperrigen Rest, wie Chlor oder Methoxy und zudem durch den Einsatz von 2,5-Dimethylpiperazin anstatt des Piperazin-Ringes erzielt werden. Eine weitere Möglichkeit, die Beweglichkeit einzuschränken, wurde von Dhar *et al.* beschrieben [Dhar2007]. Darin wurde der Benzylpiperazin-Rest durch heterobicyklische Grundgerüste wie Pyrazolo[4,3-*c*]pyridin, Imidazo[1,5-*a*]pyrazin und Pyrido[3,4-*d*]pyrimidin ersetzt. Beispielhaft sind aus jeder dieser Klassen Hemmstoffe in Abbildung 4.5 zusammengefasst. Im Folgenden wurden die Hemmwirkungen und die Struktur-Wirkungsbeziehungen der heterozyklischen 2-Amide untersucht. Tabelle 4.3 zeigt die biologischen Testergebnisse der in Abschnitt 3.2.4 hergestellten Verbindungen.



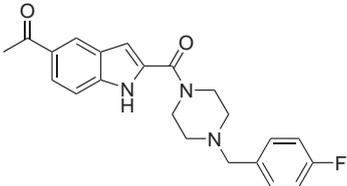
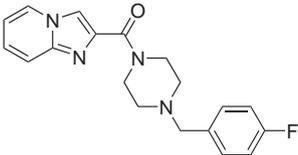
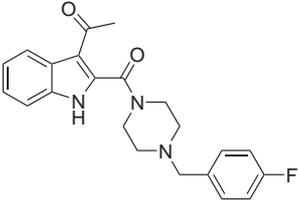
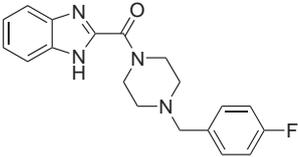
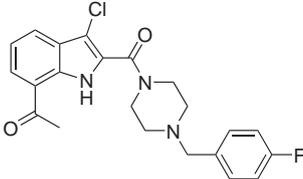
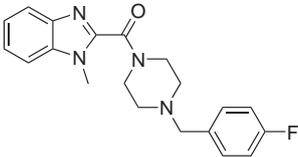
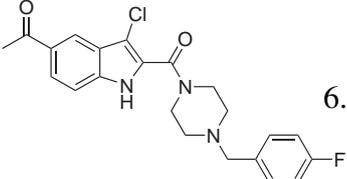
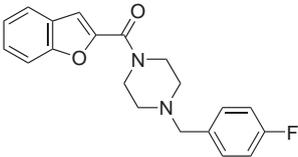
**Abbildung 4.4:** Übersicht der untersuchten Indolamide nach Mavunke *et al.* [Mavunke2003]

Verb.	Struktur	$IC_{50} \pm SEM$ [ $\mu M$ ]	Verb.	Struktur	$IC_{50} \pm SEM$ [ $\mu M$ ]
<b>195</b>		$3.20 \pm 1.04$	<b>197</b>		$6.46 \pm 0.37$
<b>196</b>		$7.57 \pm 0.13$	<b>198</b>		$7.47 \pm 0.88$

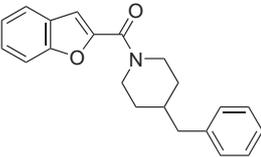
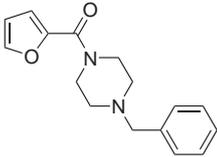
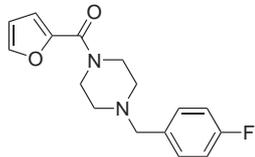
Weiter auf der nächsten Seite

Verb.	Struktur	IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]	Verb.	Struktur	IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]
200		25 <sup>a</sup>	204		2.24±0.35
201		5.77±1.56	205		34 <sup>a</sup>
202		1.09±0.28	206		4 <sup>a</sup>
203		1.36±0.34	207		3.61±0.98

Weiter auf der nächsten Seite

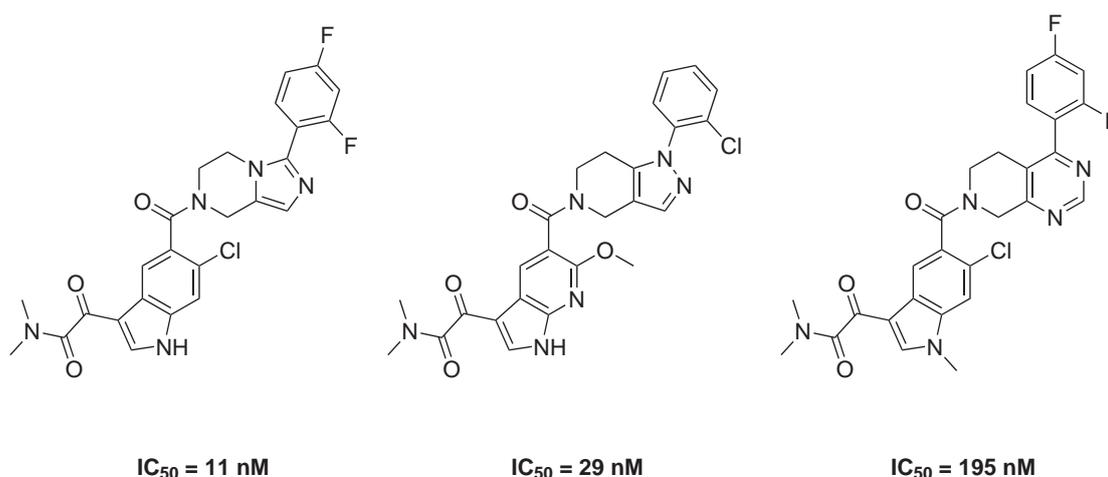
Verb.	Struktur	IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]	Verb.	Struktur	IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]
208		45 <sup>a</sup>	212		33 <sup>a</sup>
209		24 <sup>a</sup>	213		24 <sup>a</sup>
210		2.46±0.18	214		32 <sup>a</sup>
211		6.51±0.31	215		8.42±1.21

*Weiter auf der nächsten Seite*

Verb.	Struktur	IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]	Verb.	Struktur	IC <sub>50</sub> ±SEM [μM]
<b>216</b>		1.75±0.32	<b>218</b>		20 <sup>a</sup>
<b>217</b>		35 <sup>a</sup>			

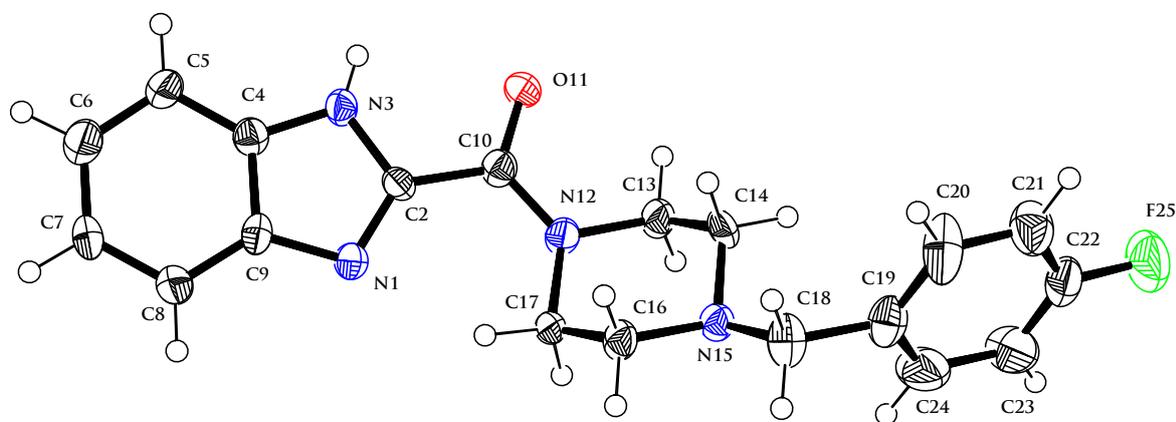
**Tabelle 4.3:** Biologische Testergebnisse der Heterozyklischen 2-Amide (<sup>a</sup> % Hemmung bei 10 μM)

Daraus können folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden. Der *p*-Fluor-Substituent an der Benzylgruppe verbessert die Aktivität geringfügig, was an den Verbindungen **195** (IC<sub>50</sub> = 3.20±1.04 μM) und **201** (IC<sub>50</sub> = 5.77±1.56 μM) beispielhaft gezeigt werden kann. Ein Vergleich der Substanzen **201** und **202** macht deutlich, dass die Piperidin-Amide potenter als die entsprechenden Piperazin-Amide sind. Eine weitere Verbesserung der Hemmwirkung kann durch *N*-Methylierung der Indole erreicht werden. (4-(4-Fluorbenzyl)-piperazin-1-yl)(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methanon (**203**) ist um den Faktor drei aktiver als das nicht methylierte Derivat (**195**). Allgemein kann festgehalten werden, dass Substituenten in 3-Position (siehe Verbindung **196-198** und **209**) keine Verbesserung im Gegensatz zu den unsubstituierten bringen. Alle 2-Furanyl- (**217**, **218**), Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl- (**212**), und 1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-yl- (**213**, **214**) Derivative sind gegenüber p38 MAPK inaktiv. Dahingegen sind die Benzofuran-2-yl-Derivate (**215**, **216**) äquipotent wie die Indolamide. Um die dreidimensionalen Daten dieser Substanzklasse zu erhalten, wurde eine Röntgenkristallstruktur-Analyse der Verbindung **213** vermessen (Abbildung 4.6). Die Acetylgruppe am Indol-Grundgerüst wurde am Besten in Position 7 toleriert (vgl. Substanzen

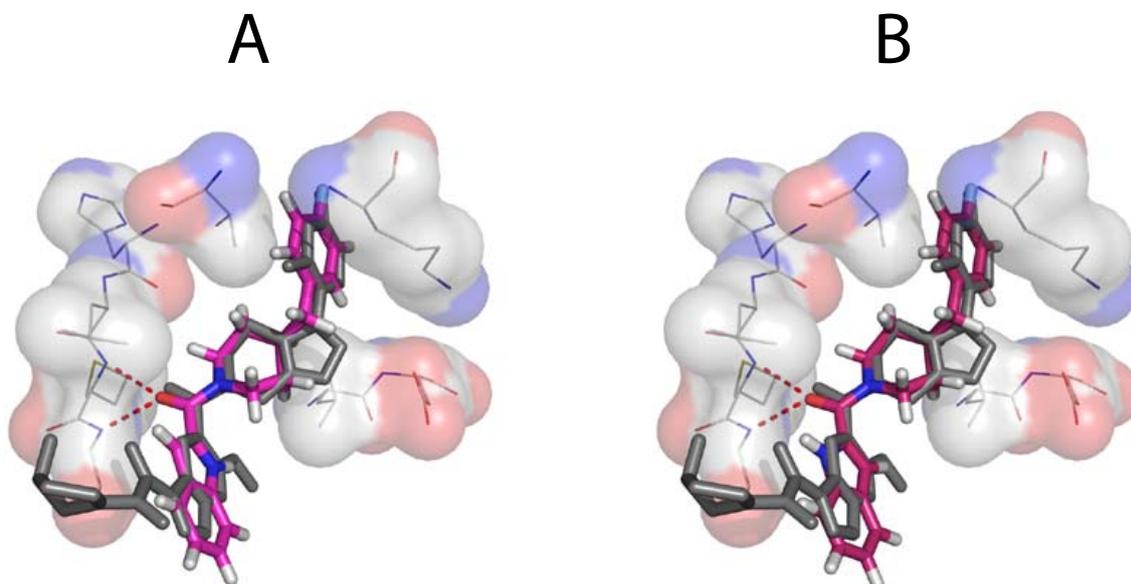


**Abbildung 4.5:** Einige repräsentative p38 MAPK Hemmstoffe aus der Veröffentlichung von Dhar *et al.* [Dhar2007]

**207-209).** Ein zusätzlicher Chlor-Substituent in 3-Position des Indols verbessert zudem die Aktivität. Die passenden Stellungen für die Oxalamidkette sollten Position 4 bzw. 7 des Indolgerüsts sein. Dies kann durch die Docking-Ergebnisse mit Verbindung **202** veranschaulicht werden. Die Überlagerung dieser Resultate (pink) mit dem Liganden der pdb-ID 2dq9 (grau) zeigt, dass entweder die 4-Position (A) oder die 7-Position (B) für das Anbringen der Oxalamidkette prädestiniert sind (Abbildung 4.7). Die gewünschte Endverbindung, die die Oxalamidkette an der 4-Position des Indols trägt, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht hergestellt werden. Dies sollte eine deutliche Steigerung der Aktivität zur Folge haben. Vergleicht man die ersten von Mavunkel *et al.* [Mavunkel2003] beschriebenen Amide (siehe Abbildung 4.4) mit den unsubstituierten Verbindungen (**195**, **200-202**) ist kein auffällender Aktivitätsunterschied zur Scios-Verbindung festzustellen, was das Potenzial zum Ausdruck bringt. Bemerkenswert ist die Ähnlichkeit im Bindemodus verglichen mit dem Liganden der Kristallstruktur. Verbindung **202** bildet zwei Wasserstoffbrückenbindungen mit der Gelenkregion (Met<sup>109</sup> und Gly<sup>110</sup>) der p38 MAPK aus. Weitere Interaktionen mit dem Enzym können weder bei SCIO-469 noch bei den heterozyklischen 2-Amiden identifiziert werden. Es kann daher festgehalten werden, dass Indol-2-amide bzw. die heterozyklischen 2-Amide als neue Leitstrukturen für die p38 MAPK identifiziert werden konnten, die ein ähnliches Potenzial wie die Scios-Verbindung kennzeichnet.



**Abbildung 4.6:** Röntgenkristallstruktur der Verbindung **213**



**Abbildung 4.7:** Möglicher Bindemodus der Heterozyklischen 2-Amide  
Überlagerung der Docking-Ergebnisse (A+B) von Verbindung **202** mit dem Liganden aus der pdb-ID 2dq9.  
Das Docking wurde mit AutoDock 4.0 [Morris1998] durchgeführt und das Bild mit PyMOL 0.99 erstellt.

## 5 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit konnten durch eine einfache Methode die verschieden substituierten 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole hergestellt werden. In einer Dreikomponenten-Reaktion von Malondinitril, 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-onen und verschiedenen, kommerziell erhältlichen Aldehyden wurden die entsprechenden Zielmoleküle synthetisiert. Vor allem die einfache Durchführung dieser Reaktion soll hervorgehoben werden, denn die Synthese wurde in Ethanol bei Raumtemperatur durchgeführt und nahezu alle der 68 erhaltenen 1,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole kristallisierten aus. Die erwünschte Diversität konnte durch die Variation drei verschiedener Alkyl- oder aromatischer Reste erreicht werden. Ebenso konnten verschiedene Derivatisierungsmöglichkeiten, wie die Verseifung der Nitrilgruppe, die Acetylierung der 6-Aminogruppe, der Einsatz von Ketonen anstatt der Aldehyde und die Darstellung eines Pyrano[2,3-*c*]pyrazol-6(1*H*)ons, aufgezeigt werden.

Die Aktivitäten dieser Verbindungen gegen p38 MAPK waren sehr gering. Die besten Substanzen zeigten eine Hemmung zwischen 42 und 47% bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$ . Es konnten daher auch keinerlei Struktur-Wirkungsbeziehungen aus diesen Testergebnissen abgeleitet werden. Der Bindemodus dieser Substanzen wurde basierend auf Modelling und Literaturrecherche validiert und ergab, dass weitreichende Änderungen des Grundgerüsts nötig wären, um die erwünschte Potenz zu erreichen.

Der auf Liganden-basierte Wirkstoffdesign aufbauende, zweite Teil der Arbeit, befasste sich mit der Modifikation der Scios-Leitstruktur. Hierbei konnte das Harnstoff-Derivat anhand der Methode von Knölker synthetisiert werden. Der Ersatz der Amidgruppe durch den Harnstoff geht aufgrund eingeschränkter Rotationsmöglichkeiten mit dem Verlust der Aktivität einher. Um eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe zwischen Harnstoff und Indol anzubringen, was die Rotation gewährleisten würde, konnte in analoger Syntheseroute ausgehend von kommerziell erhältlichem 5-(Aminomethyl)-1*H*-indol nur die Harnstoff-Verbindung mit einer Boc-Schutzgruppe am Stickstoffatom des Indols hergestellt werden. Die Abspaltung dieser Schutzgruppe führte jedoch ebenso zur Spaltung an der benzylichen Position und es konnte

nur 4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-carboxamid isoliert werden. Um bereits das *N*-Methylierte Indolderivat zur Bildung des Harnstoffes einzusetzen, sollte dies ausgehend von 5-Brom-1*H*-indol hergestellt werden. Der letzte Schritt, die Reduktion von 1-Methyl-1*H*-indol-5-carbonitril zum entsprechenden (1-Methyl-1*H*-indol-5-yl)methanamin, konnte nicht erfolgreich synthetisiert werden.

Um die Keton-Derivate der Azaindole herzustellen, wurde grundsätzlich von zwei Varianten ausgegangen. Zum einen kann zuerst das Keton gebildet werden und danach der Ring zum Azaindol geschlossen werden, oder am Azaindol-Gerüst soll die Ketonbindung gebildet werden. Dabei kamen bei der ersten Variante folgende Methoden leider erfolglos zum Einsatz: - Friedel-Crafts-Acylierung - Umsatz einer Grignard-Verbindung mit einem Säurechlorid

- Palladium-katalysierte Reaktion einer Boronsäure mit einem Carbonsäureester
- *ortho*-Lithiierung und Umsatz mit einem Säurechlorid
- *ortho*-Lithiierung und Umsatz mit einem Weinreb-Amid
- *ortho*-Lithiierung und Umsatz mit einem Aldehyd (mit anschließender Oxidation zum Keton)

Bei der zweiten Variante blieben folgende Synthesemethoden ebenso ohne Ketonbildung:

- Einsatz von LDA (bei -78 °C) zur *ortho*-Lithiierung und Umsatz mit einem Weinreb-Amid
- Einsatz von *s*-BuLi (bei -78 °C) zur *ortho*-Lithiierung und Umsatz mit einem Weinreb-Amid
- Einsatz von *s*-BuLi (bei -40 °C) zur *ortho*-Lithiierung und Umsatz mit einem Imidazolid
- Einsatz von *s*-BuLi (bei -40 °C) zur *ortho*-Lithiierung, TEMEDA zur Komplexierung und Umsatz mit einem Imidazolid
- Einsatz von *s*-BuLi (bei -78 °C) zur *ortho*-Lithiierung, PMDTA zur Komplexierung und Umsatz mit einem Imidazolid

Des Weiteren wurden verschiedene heterozyklische 2-Carbonsäuren (Benzimidazol, Benzofuran und Imidazo[1,2-*a*]pyridin) erfolgreich hergestellt und zu den entsprechenden Amiden umgesetzt. Die Synthese von 4-Brom-1*H*-indol-2-carbonsäure, die zur Anbringung einer Oxalamidkette in die 4-Position benötigt wird, gelang durch die Hemetsberger-Knittel Indolsynthese. Diese Synthesemethode wurde erfolgreich in der Mikrowelle nach Validierung der Methode durchgeführt. Die Oxalamidkette konnte jedoch durch Brom/Lithium-Austausch und Umsatz mit dem entsprechenden Weinreb-Amid nicht angebracht werden.

Die Friedel-Crafts-Acylierung von Indol-2-carbonsäureester in Dichlormethan lieferte das 3-, 5- und 7-Acylderivat im Verhältnis von 2:1:1. Aus den Testdaten können folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden. Der *p*-Fluor-Substituent an der Benzylgruppe verbesserte die Aktivität geringfügig und die Piperidin-Amide waren potenter als die entsprechenden Piperazin-Amide. Eine weitere Verbesserung der Hemmwirkung konnte durch *N*-Methylierung der Indole erreicht werden. Allgemein brachten Substituenten in 3-Position keine Verbesserung der Hemmwirkung im Gegensatz zu den unsubstituierten. Die Acetylgruppe am Indol-Grundgerüst wurde am Besten in Position 7 toleriert.

Das Ziel der Arbeit, die Entwicklung neuer Leitstrukturen mithilfe von Struktur- bzw. Liganden-basiertem Wirkstoffdesign, konnte zum Teil erreicht werden. Zudem liefert sie neu gewonnene Erkenntnisse sowohl im synthetischen als auch im Bereich der Struktur-Wirkungsbeziehungen, die als neue Ausgangspunkte für weiterführende Forschungsarbeiten genutzt werden können, um in naher Zukunft diverse potente Inhibitoren zu entwickeln.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Materialien und Methoden

Die analytische Charakterisierung der Verbindungen geschah unter Verwendung folgender Messgeräte und Methoden:

NMR-Spektroskopie	Bruker Advance 200 (200 MHz)
IR-Spektroskopie	Perkin-Elmer Spektrum One (ATR Technik)
GC-MS (EI)	Hewlett Packard HP 6890 Series GC-MS System Hewlett Packard HP 5973 Mass Selektiv Detektor
LC-MS (ESI)	Thermo Finnigan Surveyor MS Pump Thermo Finnigan TSQ Quantum triple quadrupol MS
MS (EI, FAB) / HRMS:	Gemessen durch die Abteilung Massenspektrometrie des Instituts für Organische Chemie der Universität Tübingen (70 eV)
HPLC:	Merck Hitachi L-6200A Intelligent Pump Merck Hitachi AS-2000A Autosampler Merck Hitachi L-4250 UV-VIS Detector
Schmelzpunkt	Buechi Melting Point B-545, Schmelzpunkte sind unkorrigiert
DC Platten:	fluoreszenzmarkierte Kieselgelplatten (SiO <sub>2</sub> , 60, F <sub>254</sub> ) (Merck Art. Nr. 1.05554.0001)

<sup>1</sup>H-NMR: Bruker Spectrospin AC 200 (200 MHz);  $\delta$  = 7.26 ppm für CDCl<sub>3</sub>, 3.31 ppm für CD<sub>3</sub>OD und 2.50 ppm für (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO. Die Beschreibung der Signale beinhaltet: s = Singulet, d = Dublet, t = Triplet, q = Quartet, m = Multiplet, dd = Dublet eines Dublets, bs = breites Singulet. Die Spektren wurden gemäß erster Ordnung ausgewertet. Alle Kopplungskonstanten sind absolute Werte. <sup>13</sup>C-NMR: Bruker Spectrospin AC 200 (75 MHz);  $\delta$  = 77.16 ppm für CDCl<sub>3</sub>, 49.00 für CD<sub>3</sub>OD und 39.43 für (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO. Die Signalstruktur wurde durch

DEPT untersucht und folgendermaßen beschrieben: + = primäres oder tertiäres C-Atom (positives Signal), - = sekundäres C-Atom (negatives Signal), und  $C_q$  = quartäres C-Atom (kein Signal). Die Detektion der Dünnschichtchromatographieplatten wird bei Tageslicht und im UV-Licht bei  $\lambda = 254$  nm bzw. 366 nm durchgeführt. Die Ausbeuten der Synthesen sind als Prozent der Theorie (%) abzüglich der Reinheit zu verstehen. Die Reinheit wurde mit Hilfe der HPLC (Methode: siehe unten) bestimmt. Die Buchstaben in Klammern bei den Analytikdaten der IR-Spektroskopie zeigen die Intensität der Peaks (w = weak, m = medium, s = strong, vs = very strong). Lösungsmittelgemische werden verstanden als Volumen/Volumen. Lösungsmittel, Reagenzien und Chemikalien wurden bei Aldrich, Acros, Fluka und Merck bezogen.

### Gaschromatographie

Injektortemperatur	250 °C
Injektionsvolumen	1 $\mu$ L
Kapillarsäule	HP-5MS 5% Phenylmethylsilan (Länge 30 m)
Detektion	Spannung 70 eV, Temperatur der Ionenquelle 230 °C, Massenscan 50-550

### GC-MS Methode

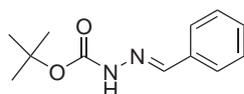
Zeit [min]	Gradient [°C/min]	Endtemperatur [°C]	Temperatur halten [min]
0	-	100	2
2	25.00	190	2
7.6	25.00	250	2
12	25.00	290	2
15.6	0.00	290	2
18.0	-	300	2.40

**HPLC**

Injektionsvolumen	2 $\mu$ L
Kapillarsäule	ZOBRAx Eclipse XDB-C8 4.6x150mm 5 $\mu$ L
Detektion	UV-Spektroskopie
Flow	1.0 mL/min

**HPLC Methode**

Zeit [min]	Methanol [%]	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -Puffer (0.01 M, pH = 2.3) [%]
0	60	40
8	15	85
13	15	85
14	60	40
16	60	40

**6.2 Synthesen*****tert*-Butyl-2-benzylidenhydrazincarboxylat (1):**

Eine Lösung von 1.32 g (10.0 mmol) *tert*-Butylcarbazat und 1.01 mL (10.0 mmol) Benzaldehyd in 20 mL *n*-Hexan wird 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 2.20 g (99%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.79 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

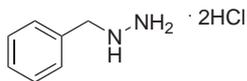
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.45 (s, 9H, -O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.26 und 7.55 (m, 5H, 3'-7'-H), 7.94 (s, 1H, 1'-H).

**GC-MS** (EI): 8.66 min, *m/z* [%] = 220.0 ([M<sup>+</sup>], 5), 164.0 (29), 120.0 (33), 119.0 (17), 90.0 (10), 89.0 (11), 77.0 (13), 57.1 (100).

**IR**: 3249 (w), 2981 (w), 1688 (s), 1523 (s), 1487 (m), 1447 (m), 1393 (m), 1368 (s), 1268 (s), 1247 (vs), 1150 (s), 1055 (m), 1026 (m), 964 (m), 859 (m), 758 (m), 712 (w), 691 (m).

**mp:** 175.2 °C

**Benzylhydrazin (2):**

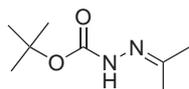


5.00 mL 2 N Salzsäure wird zu einer Lösung von 5.00 g (29.1 mmol) *tert*-Butyl-2-benzylidenhydrazincarboxylat (**1**) in 15 mL Tetrahydrofuran gegeben und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man dampft zur Trockene ein und erhält 5.62 g (99%) eines weißen Feststoffes.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.06 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>), 7.30 (m, 5H, 2'-6'-H).

**mp:** 140.2 °C

***tert*-Butyl-2-(propan-2-yliden)hydrazincarboxylat (3):**



Zu einer Lösung von 5.00 g (37.8 mmol) *tert*-Butylcarbazat in 40 mL Aceton werden 3 Tropfen Essigsäure und 1.07 g (7.57 mmol) Natriumsulfat zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, im Anschluss filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Man erhält 6.50 g (99%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.28 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

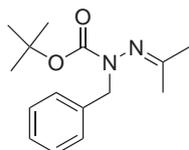
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.41 (s, 9H, -O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**GC-MS** (EI): 4.93 min, m/z [%] = 172.0 ([M<sup>+</sup>], 4), 116.1 (36), 99.1 (23), 72.1 (21), 57.1 (100), 56.1 (11).

**IR:** 3242 (w), 2980 (m), 1707 (s), 1527 (s), 1452 (w), 1388 (w), 1362 (w), 1281 (s), 1243 (vs), 1146 (s), 1047 (s), 1023 (m), 881 (m), 829 (w), 779 (m), 762 (w).

**mp:** 89.4 °C

***tert*-Butyl-1-benzyl-2-(propan-2-yliden)hydrazincarboxylat (4):**



Zu einer Lösung von 0.37 g (2.15 mmol) *tert*-Butyl-2-(propan-2-yliden)hydrazincarboxylat (**3**) in 10 mL Tetrahydrofuran wird 0.12 g (2.79 mmol) Natriumhydrid und 0.14 g (0.43 mmol) Tetrabutylammoniumbromid zugegeben. Die Mischung wird auf 45 °C erhitzt und 0.28 mL (2.36 mmol) Benzylbromid langsam zugetropft. Man erhitzt zwei Stunden bei 45 °C, kühlt, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht dreimal mit Wasser. Die organische

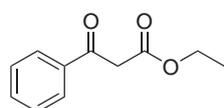
Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.45 g (80%) eines gelben Öles.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.49 (s, 9H, -O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.78 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.58 (s, 2H, 1'-H), 7.30 (m, 5H, 2'-7'-H).

**LC-MS (ESI):** 8.17 min, m/z [%] = 262.8 ([M<sup>+</sup>], 71), 206.9 (100).

**IR:** 2926 (w), 1693 (s), 1496 (s), 1454 (m), 1391 (s), 1366 (s), 1236 (m), 1163 (s), 1113 (m), 1074 (w), 1028 (w), 990 (w), 933 (w), 871 (w), 734 (m), 698 (vs), 674 (w).

### 3-Oxo-3-phenylpropansäureethylester (5):



Zu 20 mL Toluol wird 5.46 g (35.6 mmol) Bariumoxid gegeben. Dazu wird 0.5 mL Wasser während starkem Rühren gegeben. 15.0 mL (119 mmol) Acetessigester wird langsam zugetropft. Zu dieser Lösung wird 3.45 mL (29.7 mmol) Benzoylchlorid langsam zugetropft und nach Zugabe eine Stunde bei RT gerührt. Dazu gibt man 2.83 mL

(69.7 mmol) Methanol und rührt 16 Stunden bei RT. Man säuert mit verdünnter Schwefelsäure zu pH 1 an und filtriert das Bariumsalz ab. Die organische Phase wird mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie ((Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat= 3:1) gereinigt. Man erhält 4.90 g (86%) eines hellgelben Öles.

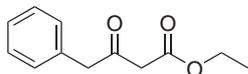
**R<sub>f</sub>:** 0.52 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:3)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.25 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 2H, 2-H), 4.17 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.41-7.94 (m, 5H, 2',3',4',5',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 17.93 min, m/z [%] = 192.9 ([M<sup>+</sup>], 100).

**GC-MS (EI):** 6.86 min, m/z [%] = 192.0 ([M<sup>+</sup>], 9), 106.1 (10), 105.1 (100), 77.1 (50), 51.1 (19).

**IR:** 2984 (w), 1737 (s), 1716 (s), 1686 (s), 1625 (m), 1598 (w), 1449 (m), 1412 (m), 1367 (m), 1313 (s), 1265 (s), 1195 (s), 1148 (vs), 1096 (m), 1036 (s), 1000 (m), 941 (w), 777 (m), 757 (m), 689 (s).

**3-Oxo-4-phenylbutansäureethylester (6):**

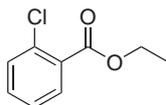
5.39 g (39.6 mmol) Phenylelessigsäure wird in 25 mL Thionylchlorid eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Man dampft zur Trockene ein und löst in 5 mL Toluol. Zu 20 mL Toluol wird 7.28 g (47.5 mmol) Bariumoxid gegeben. Dazu wird 0.5 mL Wasser während starkem Rühren gegeben. 20.0 mL (158 mmol) Acetessigester wird langsam zugetropft. Zu dieser Lösung wird die zuvor hergestellte Lösung von Phenylacetylchlorid langsam zugetropft und nach Zugabe eine Stunde bei RT gerührt. Dazu gibt man 2.98 mL (93.0 mmol) Methanol und rührt 16 Stunden bei RT. Man säuert mit verdünnter Schwefelsäure zu pH 1 an und filtriert das Bariumsalz ab. Die organische Phase wird mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

**R<sub>f</sub>**: 0.76 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 2H, 2-H), 3.97 (s, 2H, 4-H), 4.17 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.12-7.27 (m, 5H, 2',3',4',5',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 22.84 min, m/z [%] = 248.8 ([M<sup>+2Na</sup>], 100), 203.0 (32).

**IR**: 2985 (w), 1713 (vs), 1650 (m), 1411 (m), 1366 (m), 1314 (m), 1239 (s), 1149 (s), 1080 (m), 1038 (s), 933 (w), 857 (w), 723 (w), 699 (w).

**2-Chlorbenzoesäureethylester (7):**

Eine Lösung von 15.0 g (96.0 mmol) 2-Chlorbenzoesäure in 150 mL Ethanol wird mit 20.4 mL (383 mmol) konz. Schwefelsäure versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Inprozeß-Kontrolle wird das Lösungsmittel entfernt, in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 9.31 g (53%) eines gelben Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.82 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

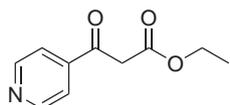
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.37 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.37 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.28 (m, 1H, 5-H), 7.38 (m, 2H, 3,4-H), 7.77 (m, 1H, 6-H).

**GC-MS** (EI): 5.31 min, m/z [%] = 184.1 ([M<sup>+</sup>], 18), 158.0 (10), 156.0 (30), 141.1 (34), 140.1 (10), 139.1 (100), 111.0 (28), 75.1 (19).

**IR**: 2983 (w), 1725 (s), 1593 (m), 1472 (m), 1436 (m), 1390 (w), 1366 (m), 1290 (vs),

1248 (vs), 1172 (w), 1112 (s), 1050 (s), 1040 (s), 1016 (m), 853 (w), 744 (vs), 717 (m), 692 (w).

### 3-Oxo-3-(pyridin-4-yl)propansäureethylester (8):



Zu einer Suspension von 8.06 g (185 mmol) in 120 mL Tetrahydrofuran wird 20.0 mL (132 mmol) Isonicotinsäureethylester zugetropft und die Mischung unter Rückfluss erhitzt. Nun tropft man 19.3 mL (198 mmol) Ethylacetat zu und erhitzt 16 Stunden unter Rückfluss. Nach Hydrolyse mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung entfernt man das Lösungsmittel und wäscht die wässrige Phase mit Ethylacetat. Die wässrige Phase wird mit Essigsäure angesäuert und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 12.8 g (50%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.36 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

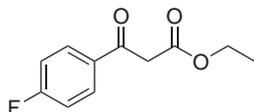
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 2H, 2-H), 3.97 (s, 2H, 4-H), 4.17 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.51 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 3',5'-H), 8.60 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 2',6'-H).

**GC-MS** (EI): 6.58 min, m/z [%] = 193.0 ([M<sup>+</sup>], 23), 147.0 (14), 106.0 (100), 78.0 (38), 51.0 (19).

**IR**: 3079 (w), 2976 (w), 1646 (s), 1623 (s), 1595 (s), 1548 (m), 1501 (m), 1474 (w), 1423 (m), 1381 (m), 1336 (m), 1266 (w), 1179 (s), 1086 (s), 1027 (s), 995 (m), 895 (w), 824 (s), 801 (vs), 747 (m), 666 (m).

**mp**: 69.1 °C

### 3-(4-Fluorphenyl)-3-oxopropansäureethylester (9):



Zu einer Suspension von 3.63 g (83.0 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) in 80 mL Tetrahydrofuran wird 8.77 mL (59.5 mmol) 4-Fluorbenzoesäureethylester zugetropft und die Mischung unter Rückfluss erhitzt. Nun tropft man 8.71 mL (89 mmol) Ethylacetat zu und erhitzt 16 Stunden unter Rückfluss. Nach Hydrolyse mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung entfernt man das Lösungsmittel und wäscht die wässrige Phase mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 12.0 g (96%) einer

orange-farbenen Flüssigkeit.

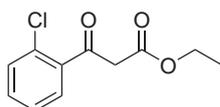
**R<sub>f</sub>**: 0.82 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 2H, 2-H), 4.11 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 6.87 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 3',5'-H), 7.95 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 2',6'-H).

**GC-MS** (EI): 6.44 min, *m/z* [%] = 210.0 ([M<sup>+</sup>], 10), 206.9 (100), 123.0 (100), 95.0 (35).

**IR**: 2983 (w), 2929 (w), 1740 (m), 1710 (m), 1688 (m), 1606 (s), 1509 (m), 1423 (w), 1367 (w), 1315 (m), 1274 (s), 1251 (vs), 1195 (s), 1167 (s), 1101 (s), 1039 (m), 1000 (m), 923 (w), 847 (s), 803 (m), 771 (s), 696 (w).

### 3-(2-Chlorphenyl)-3-oxopropansäureethylester (10):



Zu einer Suspension von 2.66 g (61.0 mmol) Natriumhydrid (55%ige Suspension in Mineralöl) in 80 mL Tetrahydrofuran wird 8.04 g (43.5 mmol) 2-Chlorbenzoesäureethylester (**7**) zugetropft und die Mischung unter Rückfluss erhitzt. Nun tropft man 6.38 mL (65.3 mmol)

Ethylacetat zu und erhitzt 16 Stunden unter Rückfluss. Nach Hydrolyse mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung entfernt man das Lösungsmittel und wäscht die wässrige Phase mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 9.00 g (91%) einer braunen Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>**: 0.82 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 2H, 2-H), 4.15 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 6.92 (m, 1H, 5'-H), 7.35 (m, 2H, 3',4'-H), 7.59 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 6'-H).

**GC-MS** (EI): 5.93 min, *m/z* [%] = 194.1 (10), 149.0 (21), 147.0 (34), 133.0 (18), 121.0 (41), 120.0 (100), 105.0 (10), 93.0 (11), 92.0 (31), 65.0 (15).

**IR**: 3398 (w), 2983 (w), 1737 (m), 1626 (m), 1581 (s), 1553 (m), 1470 (m), 1433 (m), 1400 (s), 1245 (vs), 1193 (s), 1152 (s), 1092 (m), 1036 (s), 848 (w), 809 (w), 758 (m), 736 (s), 722 (m), 692 (w).

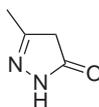
**1-Methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (11):**

Zu 1.00 g Kaliumhydroxid wird in 5 mL Wasser und 5 mL Ethanol gelöst und 1.00 g (5.88 mmol) 1-Methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester (**25**) zugegeben. Die resultierende Lösung wird zwei Stunden auf 100 °C erhitzt. Danach wird mit konz. Salzsäure angesäuert und die Mischung für 10 Stunden auf 100 °C erhitzt. Man dampft zur Trockene ein und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt.

**LC-MS** (ESI): 1.91 min,  $m/z$  [%] = 99.0 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR**: 3316 (s), 2581 (s), 1712 (w), 1610 (s), 1541 (s), 1440 (s), 1287 (m), 1223 (m), 1177 (m), 1065 (m), 1001 (w), 776 (s), 662 (m).

**mp**: 183.3 °C (Zersetzung)

**3-Methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (12):**

12.64 mL (100 mmol) Acetessigester wird mit 3.11 mL (100 mmol) Hydrazinhydrat und 50 mL Ethanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird sechs Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und im Anschluss zur Trockene eingengt. Man erhält 9.20 g (94%) eines gelben Feststoffes.

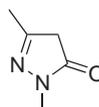
**R<sub>f</sub>**: 0.44 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.08 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 5.21 (s, 2H, 4-H).

**LC-MS** (ESI): 2.41 min,  $m/z$  [%] = 99.0 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR**: 3290 (m), 2576 (m), 1677 (m), 1607 (s), 1567 (m), 1507 (s), 1440 (m), 1363 (m), 1234 (m), 1190 (s), 1156 (s), 1038 (m), 922 (w), 857 (m), 807 (m), 775 (w), 700 (w).

**mp**: 193.1 °C (Zersetzung)

**1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (13):**

Eine Lösung von 6.32 mL (50.0 mmol) Acetessigester in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 2.95 mL (55.0 mmol) Methylhydrazin zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 5.60 g (99%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.12 (Ethylacetat)

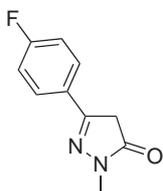
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.05 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.14 (s, 2H, 4-H), 3.23 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>).

**GC-MS** (EI): 9.42 min, m/z [%] = 112.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 70.0 (16), 69.0 (44), 54.0 (12).

**IR:** 2405 (w), 1773 (w), 1538 (vs), 1446 (m), 1422 (m), 1389 (s), 1369 (s), 1266 (s), 1184 (m), 1033 (s), 972 (m), 831 (w), 738 (vs), 681 (s), 665 (m).

**mp:** 111.5 °C

### 3-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (14):



Eine Lösung von 0.80 g (4.16 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-3-oxopropansäureethylester (**9**) in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 0.64 g (4.58 mmol) 4-Fluorbenzylhydrazin zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 2.50 g (84%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.82 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

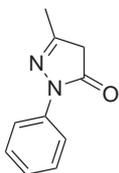
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.55 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 5.78 (s, 2H, 4-H), 7.00 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, 3',5'-H), 7.89 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 5.94 min, m/z [%] = 193.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 2942 (w), 2437 (w), 1710 (m), 1607 (m), 1572 (s), 1523 (s), 1429 (s), 1368 (m), 1274 (s), 1253 (s), 1219 (s), 1161 (s), 1102 (m), 1040 (m), 1013 (w), 969 (m), 923 (w), 830 (s), 791 (w), 770 (w), 746 (vs), 715 (w), 681 (m), 664 (w).

**mp:** 152.6 °C

### 3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (15):



Eine Lösung von 6.32 mL (50.0 mmol) Acetessigester in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 2.95 mL (55.0 mmol) Methylhydrazin zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 3.90 g (45%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.19 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.42 (d, 2H, 4-H), 7.18 (m, 1H, 4'-H), 7.38 (m, 2H, 3',5'-H), 7.85 (m, 2H, 2',6'-H).

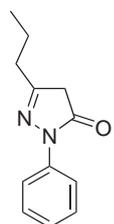
**GC-MS** (EI): 7.81 min, m/z [%] = 175.0 (13), 174.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 132.0 (12), 105.0 (25),

91.0 (56), 77.0 (58), 51.0 (13).

**IR:** 3069 (w), 2785 (m), 1623 (s), 1591 (s), 1562 (s), 1499 (s), 1459 (m), 1393 (s), 1355 (s), 1308 (s), 1195 (m), 1149 (m), 1035 (m), 1018 (w), 983 (w), 909 (w), 795 (m), 751 (s), 720 (m), 691 (m), 684 (m).

**mp:** 115.8 °C

### 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (16):



Eine Lösung von 6.44 mL (40.0 mmol) Butyrylessigsäureethylester in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 4.33 mL (44.0 mmol) Phenylhydrazin zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 8.00 g (99%) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.86 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

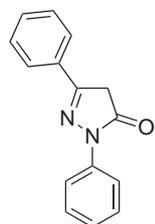
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.02 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.67 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, -CH<sub>2</sub>), 2.46 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, -CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 2H, 4-H), 7.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 4'-H), 7.38 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 3',5'-H), 7.86 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 16.52 min, *m/z* [%] = 203.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 2960 (w), 2872 (w), 1591 (m), 1535 (s), 1496 (s), 1454 (m), 1388 (m), 1345 (m), 1308 (m), 1275 (s), 1164 (m), 1144 (m), 1070 (m), 1019 (m), 907 (w), 815 (m), 753 (vs), 687 (s).

**mp:** 118.4 °C

### 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (17):



Eine Lösung von 3.84 g (20.0 mmol) 3-Oxo-3-phenylpropansäureethylester (5) in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 2.16 mL (22.0 mmol) Phenylhydrazin zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 2.01 g (43%) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.62 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

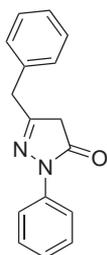
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.86 (s, 2H, 4-H), 7.40-8.00 (m 10H, 2'-6',2''-6''-H).

**LC-MS (ESI):** 20.55 min,  $m/z$  [%] = 237.1 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 2957 (m), 1708 (s), 1698 (s), 1593 (m), 1494 (s), 1457 (w), 1446 (m), 1397 (m), 1332 (m), 1322 (s), 1180 (s), 1105 (s), 1068 (m), 932 (w), 896 (m), 752 (vs), 686 (s).

**mp:** 127.1 °C

### 3-Benzyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (18):



Eine Lösung von 4.54 g (22.0 mmol) 3-Oxo-4-phenylbutansäureethylester (**6**) in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 2.38 mL (24.2 mmol) Phenylhydrazin zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.92 g (17%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.50 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

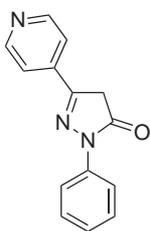
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.32 (s, 2H, 1“-H), 3.82 (s, 2H, 4-H), 7.10-7.44 und 7.86-7.90 (m, 10H, 2‘-6‘, 2“-6“-H).

**LC-MS (ESI):** 19.28 min,  $m/z$  [%] = 251.1 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 2925 (w), 2604 (w), 2199 (w), 1730 (w), 1662 (w), 1591 (s), 1556 (s), 1523 (m), 1494 (vs), 1453 (s), 1408 (s), 1338 (m), 1304 (s), 1284 (m), 1176 (m), 1150 (m), 1026 (m), 903 (w), 826 (w), 808 (w), 749 (s), 694 (s).

**mp:** 119.2 °C (Zersetzung)

### 3-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (19):



Eine Lösung von 5.74 g (29.7 mmol) 3-Oxo-3-(pyridin-4-yl)propansäureethylester (**8**) in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 3.21 mL (32.7 mmol) Phenylhydrazin zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 7.00 g (99%) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.11 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.85 (s, 2H, 4-H), 6.69 (m, 3H, 3,4,5-H), 7.15 (m, 2H, 2,6-H), 7.90 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 2‘,6‘-H), 8.72 (m, 2H, 3‘,5‘-H).

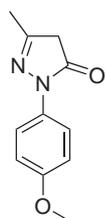
**LC-MS (ESI):** 5.09 min,  $m/z$  [%] = 238.2 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3059 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1614 (m), 1594 (s), 1563 (m), 1498 (m), 1429 (m),

1361 (m), 1311 (m), 1236 (m), 1204 (m), 1160 (m), 1059 (m), 1012 (vs), 948 (m), 918 (m), 832 (s), 785 (m), 761 (s), 749 (s), 730 (w), 687 (m), 674 (w), 661 (w).

**mp:** 200.0 °C (Zersetzung)

#### 1-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (20):



Eine Lösung von 6.32 mL (50.0 mmol) Acetessigester und 6.93 mL (50.0 mmol) Triethylamin in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 2.95 mL (55.0 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 5.80 g (98%) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.58 (Ethylacetat)

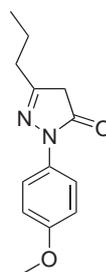
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.13 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 2H, 4-H), 3.75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6.85 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, 3',5'-H), 7.66 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 11.67 min, m/z [%] = 205.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 163.1 (14).

**IR:** 2602 (m), 2496 (m), 1567 (m), 1508 (s), 1475 (m), 1441 (m), 1397 (s), 1366 (m), 1298 (m), 1252 (s), 1172 (s), 1034 (s), 824 (s), 772 (s), 657 (m).

**mp:** 112.1 °C

#### 1-(4-Methoxyphenyl)-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (21):



Eine Lösung von 4.83 mL (30.0 mmol) Butyrylessigsäureethylester und 4.57 mL (33.0 mmol) Triethylamin in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 5.76 g (33.0 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 6.60 g (95%) eines rotbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.78 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

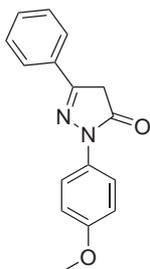
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.98 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.64 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, -CH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 2H, 4-H), 3.69 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, -CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6.87 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 3',5'-H), 7.69 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 15.72 min, m/z [%] = 233.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 2959 (w), 2602 (w), 1601 (m), 1570 (m), 1509 (s), 1440 (m), 1397 (s), 1353 (m), 1297 (m), 1247 (s), 1169 (m), 1151 (m), 1032 (s), 824 (s), 774 (m), 718 (w).

mp: 100.8 °C

**1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (22):**



Eine Lösung von 3.84 g (20.0 mmol) 3-Oxo-3-phenylpropansäureethylester (**5**) und 3.05 mL (22.0 mmol) Triethylamin in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 3.84 g (22.0 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 2.02 g (38%) eines orangefarbenen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.50 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

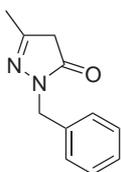
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.81 (s, 2H, 4-H), 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6.95 (d 2H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 3',5'-H), 7.43 (m, 3H, 3'',4'',5''-H), 7.75 (m, 2H, 2'',6''-H), 7.83 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 19.80 min, m/z [%] = 267.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 2954 (w), 1707 (s), 1607 (w), 1508 (vs), 1493 (s), 1365 (w), 1326 (m), 1291 (m), 1242 (s), 1194 (m), 1167 (m), 1120 (m), 1093 (m), 1022 (s), 1008 (m), 915 (w), 835 (s), 809 (m), 751 (s), 686 (s).

mp: 121.5 °C (Zersetzung)

**1-Benzyl-3-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (23):**



Zu einer Lösung von 4.55 mL (39.5 mmol) Benzylchlorid und 4.99 mL (39.5 mmol) Acetessigsäureethylester in 25 mL Ethanol wird 1.23 mL (39.5 mmol) Hydrazinhydrat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.96 g (13%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.69 (Ethylacetat)

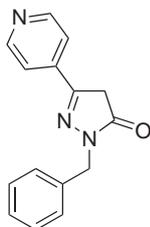
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.13 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 2H, 4-H), 5.20 (s, 2H, 1'-H), 7.35 (m, 5H, 2'-6'-H).

**LC-MS** (ESI): 16.54 min, m/z [%] = 188.9 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 2954 (w), 1707 (s), 1607 (w), 1508 (vs), 1493 (s), 1365 (w), 1326 (m), 1291 (m), 1242 (s), 1194 (m), 1167 (m), 1120 (m), 1093 (m), 1022 (s), 1008 (m), 915 (w), 835 (s), 809 (m),

751 (s), 686 (s).

### 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (24):



Eine Lösung von 1.50 mL (7.76 mmol) 3-Oxo-3-(pyridin-4-yl)propansäureethylester (**10**) und 1.08 mL (7.76 mmol) Triethylamin in 15 mL Ethanol wird auf 0 °C gekühlt und dazu 1.23 g (7.76 mmol) Benzylhydrazinhydrochlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung lässt man langsam auf RT kommen und erwärmt im Anschluss für drei Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.92 g (98%) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.17 (Ethylacetat)

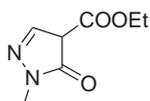
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.82 (s, 2H, 4-H), 5.20 (s, 2H, 1'-H), 7.24 (m, 5H, 3'-7'-H), 7.64 (m, 2H, 2'',6''-H), 8.42 (m, 2H, 3'',5''-H).

**LC-MS** (ESI): 5.12 min, m/z [%] = 252.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 2979 (w), 2603 (w), 2497 (m), 1659 (w), 1611 (m), 1559 (m), 1523 (m), 1475 (s), 1444 (s), 1397 (vs), 1172 (m), 1060 (w), 1035 (s), 1011 (s), 960 (w), 850 (w), 824 (m), 807 (m), 741 (m), 725 (w), 704 (m), 675 (m).

**mp**: 179.2 °C (Zersetzung)

### 1-Methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester (25):



Zu einer Lösung von 3.20 mL (60.9 mmol) Methylhydrazin in 10 mL Methanol wird tropfenweise eine Lösung von 10.4 g (59.8 mmol) Ethoxymethylenmalonsäurediemethylester zugegeben. Man erhitzt die Mischung für vier Stunden unter Rückfluss und dampft zur Trockene ein. Der kristalline Rückstand wird mit Ether gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 2.19 g (23%) eines violetten Feststoffes.

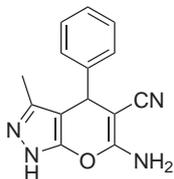
**R<sub>f</sub>**: 0.58 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.34 (m, 6H, -CH<sub>3</sub>, -NCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 1H, 4-H), 4.28 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.55 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 3-H).

**LC-MS** (ESI): 7.61 min, m/z [%] = 170.9 ([M<sup>+</sup>], 100), 142.9 (68).

**IR**: 2979 (w), 2629 (w), 1692 (m), 1546 (m), 1507 (m), 1446 (m), 1429 (m), 1368 (m), 1336 (m), 1264 (m), 1159 (s), 1100 (s), 988 (m), 842 (m), 770 (s), 747 (m), 689 (s).

**mp**: 118.0 °C

**6-Amino-3-methyl-4-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (26):**

Eine Mischung von 0.15 mL (1.50 mmol) Benzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**12**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.22 g (58%) eines gelben Feststoffes.

fes.

**R<sub>f</sub>**: 0.14 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

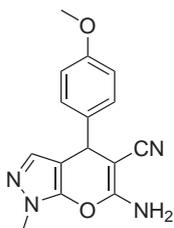
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.59 (s, 1H, 4-H), 6.87 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.15-7.35 (m, 5H, 2',3',4',5',6'-H), 12.10 (s, 1H, -NH).

**LC-MS** (ESI): 15.43 min, *m/z* [%] = 253.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 187.1 (34).

**IR**: 3372 (s), 3169 (m), 2191 (s), 1648 (s), 1610 (s), 1596 (s), 1517 (w), 1488 (s), 1452 (m), 1428 (m), 1400 (s), 1159 (m), 1073 (m), 1043 (s), 868 (w), 759 (m), 744 (s), 708 (s), 696 (m), 681 (w), 655 (w).

**mp**: 257.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 92.3% (*t<sub>R</sub>* = 4.40 min)

**6-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (27):**

Eine Mischung von 0.51 mL (4.18 mmol) 4-Anisaldehyd, 0.28 g (4.18 mmol) Malondinitril und 0.46 mL (4.18 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.41 g (4.18 mmol) 1-Methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**11**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.46 g (39%) eines rosaroten Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.76 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 4.66 (s, 1H, 4-H), 7.18 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 3',5'-H), 7.97 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 2',6'-H), 8.39 (s, 1H, 3-H).

**LC-MS** (ESI): 19.61 min, *m/z* [%] = 284.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

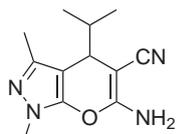
**IR**: 3029 (w), 2852 (w), 2220 (m), 1604 (s), 1568 (s), 1557 (s), 1510 (s), 1471 (m), 1455 (m), 1446 (m), 1368 (m), 1318 (s), 1276 (s), 1237 (m), 1179 (s), 1153 (s), 1019 (s), 936 (m),

832 (s), 806 (m), 727 (w).

**mp:** 113.5 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 98.0% ( $t_R = 5.50$  min)

**6-Amino-4-isopropyl-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (28):**



Eine Mischung von 0.28 mL (3.00 mmol) Isobutyraldehyd, 0.20 g (3.00 mmol)

Malondinitril und 0.33 mL (3.00 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.34 g (3.00 mmol) 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**13**) zugegeben. Die Mischung wird für 12

Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol

und *n*-Hexan gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/*n*-Hexan = 3:2) gereinigt. Man erhält 0.22 g (32%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.50 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.73 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, -CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.80 (m, 1H, -CH), 2.05 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.37 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.0 Hz, 4-H), 3.55 (s, 3H, 1-H), 6.97 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>).

**LC-MS (ESI):** 15.60 min,  $m/z$  [%] = 233.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 167.1 (13).

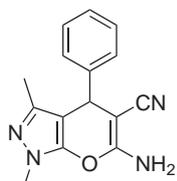
**IR:** 3320 (w), 3166 (m), 2956 (w), 2186 (m), 1737 (w), 1662 (s), 1626 (m), 1579 (m), 1545 (s), 1400 (s), 1223 (m), 1151 (w), 1089 (w), 1012 (m), 976 (w), 833 (w), 815 (w), 763 (w), 705 (w).

**mp:** 142.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 92.0% ( $t_R = 5.14$  min)

**HRMS:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O[M<sup>+</sup>] 233.1324, gef. 233.1396

**6-Amino-1,3-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (29):**



Eine Mischung von 0.30 mL (3.00 mmol) Benzaldehyd, 0.20 g (3.00 mmol)

Malondinitril und 0.33 mL (3.00 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.34 g (3.00 mmol) 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**13**) zugegeben. Die Mischung wird für 12

Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.58 g (73%) eines weißen, kristal-

linen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.14 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.66 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 4.57 (s, 1H, 4-H), 7.06 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.15-7.36 (m, 5H, Ph).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.70 (+, 3-CH<sub>3</sub>), 31.30 (+, C-4), 33.76 (+, 1-CH<sub>3</sub>), 58.63 (C<sub>q</sub>, C-5), 120.59 (C<sub>q</sub>, CN), 127.19 (+, C-4'), 127.98 (+, C-3',5'), 128.74 (+, C-2',6'), 142.86 (C<sub>q</sub>, C-6a), 144.36 (C<sub>q</sub>, C-1'), 144.53 (C<sub>q</sub>, C-3), 159.87 (C<sub>q</sub>, C-6).

**LC-MS** (ESI): 16.29 min, m/z [%] = 267.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 201.1 (49).

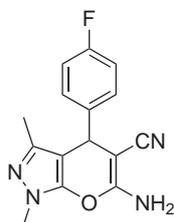
**IR**: 3317 (m), 3162 (m), 2194 (s), 1664 (vs), 1632 (s), 1583 (m), 1544 (s), 1493 (m), 1454 (m), 1396 (s), 1220 (m), 1151 (m), 1006 (s), 826 (m), 748 (m), 698 (s), 669 (m).

**mp**: 168.6 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.6% (t<sub>R</sub> = 5.10 min)

**HRMS**: ber. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O[M<sup>+</sup>] 266.1167, gef. 266.1161

**6-Amino-4-(4-fluorphenyl)-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (30):**



Eine Mischung von 0.32 mL (3.00 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd, 0.20 g (3.00 mmol) Malondinitril und 0.33 mL (3.00 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.34 g (3.00 mmol) 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**13**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.33 g (39%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.49 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.66 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 3H, 1-H), 4.61 (s, 1H, 4-H), 7.17 (m, 6H, 2'-6'-H und -NH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI): 16.70 min, m/z [%] = 285.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 219.1 (54).

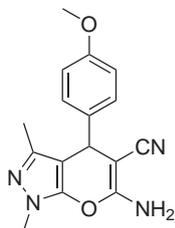
**IR**: 3315 (m), 3169 (m), 2955 (w), 2192 (m), 1665 (s), 1629 (m), 1582 (m), 1546 (s), 1506 (s), 1399 (s), 1301 (w), 1222 (s), 1155 (m), 1046 (w), 1009 (m), 861 (w), 849 (m), 816 (m), 767 (w), 727 (w), 668 (w).

**mp**: 153.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 82.9% (t<sub>R</sub> = 5.18 min)

**HRMS**: ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O[M<sup>+</sup>] 284.1073, gef. 284.1070

**6-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (31):**



Eine Mischung von 0.56 mL (3.00 mmol) 4-Anisaldehyd, 0.20 g (3.00 mmol) Malondinitril und 0.33 mL (3.00 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.34 g (3.00 mmol) 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**13**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.31 g (35%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.34 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.66 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 3H, 1-H), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.51 (s, 1H, 4-H), 6.86 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 3',5'-H), 7.00 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.07 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 16.18 min, *m/z* [%] = 297.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 231.1 (83).

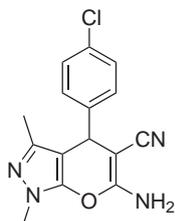
**IR**: 3320 (w), 3170 (m), 2191 (m), 1663 (s), 1583 (m), 1543 (s), 1509 (s), 1396 (s), 1302 (m), 1261 (s), 1237 (s), 1169 (s), 1007 (s), 817 (m), 773 (w), 732 (w).

**mp**: 142.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 84.0% (*t<sub>R</sub>* = 5.17 min)

**HRMS**: ber. für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M<sup>+</sup>] 296.1273, gef. 296.1256

**6-Amino-4-(4-chlorphenyl)-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (32):**



Eine Mischung von 0.42 g (3.00 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 0.20 g (3.00 mmol) Malondinitril und 0.33 mL (3.00 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.34 g (3.00 mmol) 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**13**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.40 g (44%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.55 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.67 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 3H, 1-H), 4.61 (s, 1H, 4-H), 7.12 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.00 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 2',6'-H), 7.68 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 3',5'-H).

**LC-MS (ESI):** 17.95 min, m/z [%] = 301.0 ( $[M^+]$ , 100), 235.1 (60).

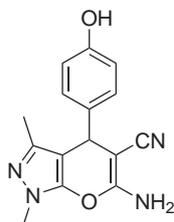
**IR:** 3320 (w), 3172 (w), 2225 (w), 2192 (m), 1663 (vs), 1630 (m), 1581 (s), 1544 (s), 1489 (s), 1399 (s), 1290 (w), 1218 (m), 1152 (w), 1092 (s), 1008 (s), 935 (w), 859 (w), 828 (s), 813 (s), 767 (w), 725 (w), 707 (w), 658 (w).

**mp:** 153.2 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 82.3% ( $t_R$  = 5.46 min)

**HRMS:** ber. für  $C_{15}H_{14}ClN_4O[M^+]$  301.0856, gef. 301.0884

**6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (33):**



Eine Mischung von 0.37 g (3.00 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 0.20 g (3.00 mmol) Malondinitril und 0.33 mL (3.00 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.34 g (3.00 mmol) 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**13**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.74 g (87%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.57 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.00 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, 1-H), 4.43 (s, 1H, 4-H), 6.69 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 3',5'-H), 7.33 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 11.75 min, m/z [%] = 283.0 ( $[M^+]$ , 100), 217.1 (61).

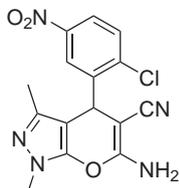
**IR:** 2896 (m), 2260 (w), 1579 (s), 1514 (s), 1458 (m), 1382 (w), 1270 (s), 1238 (s), 1208 (m), 1178 (m), 1110 (w), 1041 (s), 880 (w), 855 (w), 840 (s), 811 (w), 745 (w), 725 (m), 660 (s).

**mp:** 172.2 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 97.6% ( $t_R$  = 4.35 min)

**HRMS:** ber. für  $C_{15}H_{15}N_4O_2[M^+]$  283.1195, gef. 283.1213

**6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (34):**



Eine Mischung von 0.56 mL (3.00 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd, 0.20 g (3.00 mmol) Malondinitril und 0.33 mL (3.00 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.34 g (3.00 mmol) 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**13**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und Hexan gewaschen. Man erhält 0.93 g (90%) eines

hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.57 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.66 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, 1-H), 5.23 (s, 1H, 4-H), 7.32 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.79 (s, 1H, 6'-H), 8.03 (m, 1H, 3'-H), 8.08 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.8 Hz, 4'-H).

**LC-MS** (ESI): 17.24 min, *m/z* [%] = 345.9 ([M<sup>+</sup>], 100).

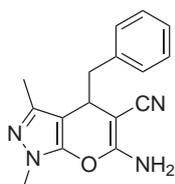
**IR**: 3136 (w), 2193 (m), 1652 (s), 1556 (m), 1520 (s), 1392 (s), 1347 (s), 1222 (m), 1023 (m), 928 (w), 905 (w), 841 (m), 817 (m), 740 (m).

**mp**: 224.6 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 93.3% (*t<sub>R</sub>* = 5.45 min)

**HRMS**: ber. für C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>[M<sup>+</sup>] 345.0628, gef. 345.0588

**6-Amino-4-benzyl-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (35):**



Eine Mischung von 0.56 mL (3.00 mmol) Phenylacetaldehyd, 0.20 g (3.00 mmol) Malondinitril und 0.33 mL (3.00 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.34 g (3.00 mmol) 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**13**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Flash-

Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat= 2:3) gereinigt. Man erhält 0.12 g (14%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.58 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.88 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 2H, 1'-H), 3.43 (s, 3H, 1-H), 3.60 (s, 1H, 4-H), 6.87-6.93 und 7.15-7.28 (m, 7H, 3'-7'-H und -NH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI): 16.90 min, *m/z* [%] = 281.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 215.1 (18).

**IR:** 3329 (w), 2923 (m), 2853 (m), 2192 (w), 2107 (w), 1645 (s), 1555 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1380 (m), 1296 (m), 1152 (m), 1030 (w), 817 (w), 756 (m), 698 (vs).

**mp:** 156.5 °C

**HRMS:** ber. für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O[M<sup>+</sup>] 281.1397, gef. 281.1397

**6-Amino-3-(4-fluorphenyl)-1-methyl-4-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (36):**



Eine Mischung von 0.15 mL (1.56 mmol) Pyridin-4-carboxaldehyd, 0.10 g (1.56 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.56 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.56 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**14**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.38 g (70%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.04 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 5.10 (s, 1H, 4-H), 7.05 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 3',5'-H), 7.15 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 2'',6''-H), 7.23 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.51 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 2'-6'-H), 8.40 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 3'',5''-H).

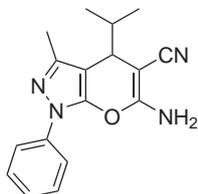
**LC-MS (ESI):** 5.23 min, *m/z* [%] = 348.1 ([M<sup>+</sup>], 100), 269.1 (22).

**IR:** 3355 (w), 3030 (w), 2188 (s), 1658 (vs), 1624 (m), 1598 (s), 1577 (m), 1556 (s), 1523 (s), 1446 (m), 1421 (m), 1396 (s), 1353 (m), 1297 (w), 1267 (w), 1219 (s), 1196 (m), 1181 (m), 1163 (m), 1098 (m), 1071 (w), 1031 (m), 1000 (m), 919 (w), 841 (m), 816 (m), 807 (m), 767 (m), 744 (m), 723 (m), 689 (w), 656 (w).

**mp:** 212.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 96.6% (*t<sub>R</sub>* = 4.09 min)

**6-Amino-4-isopropyl-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (37):**



Eine Mischung von 0.14 mL (1.50 mmol) Isobutyraldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/*n*-Hexan = 3:2) gereinigt. Man erhält 0.15 g (34%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.41 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

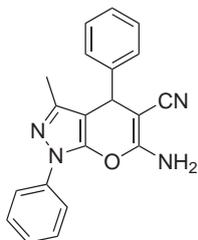
**LC-MS** (ESI): 16.91 min, *m/z* [%] = 295.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3329 (w), 2962 (m), 2188 (m), 1648 (s), 1593 (s), 1570 (s), 1519 (s), 1497 (s), 1456 (m), 1396 (s), 1374 (s), 1308 (m), 1271 (m), 1191 (w), 1132 (m), 1060 (m), 1026 (m), 831 (m), 753 (s), 690 (s), 675 (w).

**mp**: 166.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 80.6% (*t<sub>R</sub>* = 4.63 min)

**6-Amino-3-methyl-1,4-diphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (38):**



Eine Mischung von 0.15 mL (1.50 mmol) Benzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.30 g (61%) eines weißen, watteförmigen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.88 (Ethylacetat)

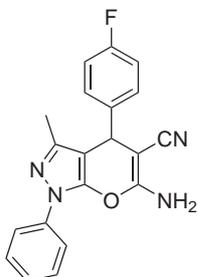
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.78 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 4.68 (s, 1H, 4-H), 7.21-7.81 (m, 10H, 1'-5', 1''-5''-H).

**LC-MS** (ESI): 21.76 min, *m/z* [%] = 329.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 263.2 (17).

**IR**: 3471 (w), 3322 (w), 2198 (s), 1656 (vs), 1591 (s), 1514 (s), 1491 (m), 1457 (m), 1444 (m), 1384 (s), 1259 (m), 1125 (s), 1064 (m), 1027 (m), 827 (w), 753 (s), 701 (m), 685 (m).

**mp**: 168.7 °C (Zersetzung), Lit: 168-170 °C [Shi2004]

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 98.4% (*t<sub>R</sub>* = 6.58 min)

**6-Amino-4-(4-fluorphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (39):**

Eine Mischung von 0.16 mL (1.50 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.25 g (48%) eines weißen, watteförmigen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.88 (Ethylacetat)

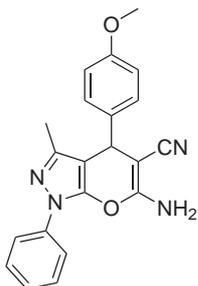
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.78 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 4.72 (s, 1H, 4-H), 7.12-7.80 (m, 10H, 1'-5', 1''-5''-H).

**LC-MS** (ESI): 21.66 min, *m/z* [%] = 347.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 281.1 (14).

**IR**: 3454 (m), 3328 (w), 2203 (s), 1664 (vs), 1630 (m), 1517 (s), 1493 (m), 1444 (m), 1388 (s), 1264 (m), 1226 (m), 1158 (m), 1125 (s), 1066 (m), 1027 (m), 849 (w), 812 (m), 752 (s), 684 (m).

**mp**: 169.4 °C (Zersetzung), Lit: 167-168 °C [Shi2004]

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 98.3% (*t<sub>R</sub>* = 6.69 min)

**6-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (40):**

Eine Mischung von 0.18 mL (1.50 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.47 g (87%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.77 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.78 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 1H, 4-H), 6.89 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 3',5'-H), 7.16 (m, 4H, 2'',6''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.35 (m, 1H, 4'-H), 7.50 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 3',5'-H), 7.78 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 2',6'-H).

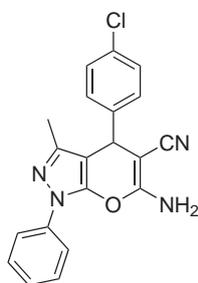
**LC-MS (ESI):** 21.20 min, m/z [%] = 359.0 ( $[M^{+1}]$ , 100), 293.1 (11).

**IR:** 3391 (w), 3321 (w), 2191 (m), 1659 (vs), 1595 (m), 1585 (m), 1512 (s), 1456 (m), 1391 (s), 1258 (s), 1250 (s), 1172 (m), 1128 (s), 1073 (m), 1026 (s), 906 (w), 855 (w), 839 (w), 813 (s), 758 (s), 730 (w), 692 (m), 669 (m).

**mp:** 173.3 °C, Lit: 173-175 °C [Shi2004]

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 98.4% ( $t_R = 6.87$  min)

**6-Amino-4-(4-chlorphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (41):**



Eine Mischung von 0.21 g (1.50 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.29 g (53%) eines weißen, watteförmigen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.88 (Ethylacetat)

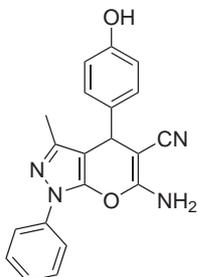
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.79 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 4.73 (s, 1H, 4-H), 7.27-7.80 (m, 10H, 1'-5', 1''-5''-H).

**LC-MS (ESI):** 22.94 min, m/z [%] = 363.0 ( $[M^{+1}]$ , 100), 297.0 (14).

**IR:** 3456 (w), 3323 (w), 2202 (m), 1659 (vs), 1592 (m), 1516 (s), 1491 (s), 1444 (m), 1388 (s), 1261 (m), 1126 (m), 1088 (m), 1065 (m), 1028 (m), 1014 (m), 902 (w), 831 (m), 803 (m), 750 (s), 725 (w), 685 (m).

**mp:** 180.4 °C, Lit: 177-178 °C [Shi2004]

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 98.7% ( $t_R = 7.34$  min)

**6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (42):**

Eine Mischung von 0.18 g (1.50 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.46 g (89%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.56 (Ethylacetat)

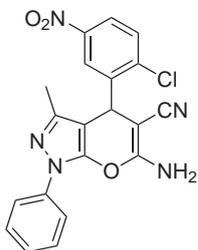
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.79 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 4.55 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 3'',5''-H), 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2'',6''-H), 7.12 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.33 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 4'-H), 7.49 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 3',5'-H), 7.77 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 18.15 min, *m/z* [%] = 345.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3313 (m), 2179 (s), 1655 (s), 1631 (m), 1590 (m), 1579 (s), 1514 (vs), 1493 (m), 1443 (m), 1394 (s), 1345 (m), 1252 (m), 1200 (m), 1181 (m), 1126 (s), 1098 (m), 1069 (m), 1027 (m), 848 (m), 810 (m), 793 (w), 753 (s), 685 (m), 650 (m).

**mp**: 215.1 °C, Lit: 211-212 °C [Guo2007]

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 95.1% (*t<sub>R</sub>* = 5.72 min)

**6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (43):**

Eine Mischung von 0.28 g (1.50 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.53 g (87%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.79 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.78 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 5.34 (s, 1H, 4-H), 7.37 (m, 4H, 3',4',5',3''-H), 7.80 (d, 2H, 2',6'-H), 8.18 (m, 2H, 4'',6''-H).

**LC-MS (ESI):** 22.11 min, m/z [%] = 408.0 ( $[M^{+1}]$ , 100).

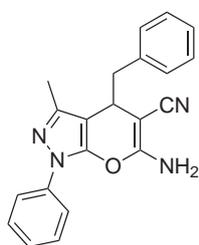
**IR:** 3441 (w), 3327 (w), 2190 (m), 1647 (s), 1576 (m), 1515 (s), 1457 (m), 1387 (s), 1345 (s), 1262 (m), 1235 (w), 1123 (m), 1071 (m), 1044 (m), 935 (m), 906 (m), 826 (m), 817 (m), 753 (s), 738 (s), 690 (m), 669 (w).

**mp:** 228.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 97.5% ( $t_R = 7.11$  min)

### 6-Amino-4-benzyl-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril

**(44):**



Eine Mischung von 0.18 mL (1.50 mmol) Phenylacetaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/*n*-Hexan = 3:2) gereinigt. Man erhält 0.13 g (25%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.71 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.00 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.45 (s, 1H, 4-H), 7.67-7.72 (m, 10H, 1'-5', 3''-7''-H).

**LC-MS (ESI):** 18.91 min, m/z [%] = 343.1 ( $[M^{+1}]$ , 100).

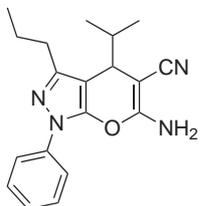
**IR:** 2924 (m), 2194 (w), 1594 (s), 1495 (s), 1455 (s), 1400 (m), 1028 (w), 751 (s), 698 (s).

**mp:** 154.6 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 88.1% ( $t_R = 5.31$  min)

**HRMS:** ber. für C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O $[M^{+}]$  343.1553, gef. 343.1554

**6-Amino-4-isopropyl-1-phenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (45):**



Eine Mischung von 0.14 mL (1.50 mmol) Isobutyraldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**16**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.13 g (27%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.60 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.75 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.01 (d, 6H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, -CH<sub>3</sub>CH), 1.29 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.25 (q, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, -CH), 4.68 (s, 1H, 4-H), 7.18-7.35 (m, 5H, 2'-6'-H und -NH<sub>2</sub>).

**mp**: 174.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 98.7% (*t<sub>R</sub>* = 8.40 min)

**6-Amino-1,4-diphenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (46):**



Eine Mischung von 0.15 mL (1.50 mmol) Benzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**16**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.28 g (52%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.66 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.70 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.68 (s, 1H, 4-H), 7.18-7.35 (m, 8H, 3',4',5',3'',4'',5''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.50 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 2'',6''-H), 7.78 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 2',6'-H).

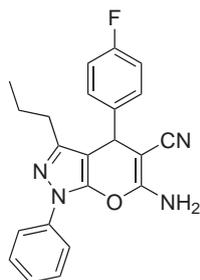
**LC-MS (ESI)**: 24.04 min, *m/z* [%] = 357.1 ([M<sup>+</sup>], 100), 291.2 (11).

**IR**: 3471 (w), 3320 (w), 3194 (w), 2961 (w), 2197 (s), 1657 (vs), 1626 (w), 1591 (m), 1582 (m), 1514 (s), 1489 (m), 1455 (s), 1405 (m), 1384 (vs), 1262 (m), 1183 (w), 1126 (s), 1068 (s), 1027 (m), 906 (w), 827 (w), 751 (s), 699 (s), 685 (s), 667 (m).

**mp:** 170.8 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 98.9% ( $t_R = 7.39$  min)

**6-Amino-4-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (47):**



Eine Mischung von 0.16 mL (1.50 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**16**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.32 g (57%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.67 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.71 (t, 3H,  $^3J = 7.2$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.73 (s, 1H, 4-H), 7.17 (m, 4H, 3'',5''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.30 (m, 2H, 2'',6''-H), 7.50 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.79 (m, 2H, 2',6'-H).

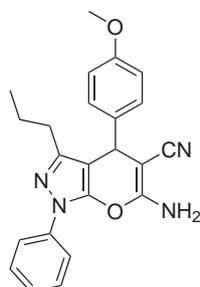
**LC-MS (ESI):** 24.05 min,  $m/z$  [%] = 375.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3460 (w), 3327 (w), 2201 (m), 1665 (s), 1629 (w), 1593 (m), 1518 (s), 1493 (m), 1456 (m), 1406 (m), 1387 (s), 1226 (m), 1157 (w), 1127 (m), 1070 (m), 1015 (w), 905 (w), 850 (w), 814 (m), 751 (s), 724 (w), 685 (m), 666 (w).

**mp:** 176.1 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 97.6% ( $t_R = 7.34$  min)

**6-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (48):**



Eine Mischung von 0.18 mL (1.50 mmol) 4-Anisaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**16**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.36 g (62%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.67 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.73 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.09 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.63 (s, 1H, 4-H), 6.89 (d, 2H, 3',5'-H), 7.16 (m, 4H, 2',6'-H und NH<sub>2</sub>), 7.28-7.53 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.78 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 2',6'-H).

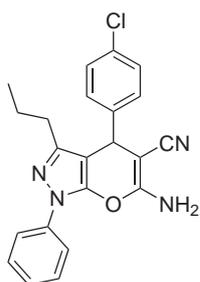
**LC-MS (ESI):** 23.65 min, m/z [%] = 387.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 321.2 (12).

**IR:** 3401 (w), 3324 (w), 3206 (w), 2193 (m), 1661 (vs), 1631 (w), 1593 (m), 1519 (s), 1512 (s), 1494 (m), 1455 (m), 1394 (s), 1261 (m), 1249 (s), 1172 (m), 1126 (m), 1071 (m), 1026 (m), 908 (w), 852 (w), 811 (m), 754 (s), 688 (m), 669 (w).

**mp:** 209.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 94.6% (*t*<sub>R</sub> = 7.21 min)

**6-Amino-4-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (49):**



Eine Mischung von 0.21 g (1.50 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**16**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.27 g (46%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.72 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.72 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.09 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.73 (s, 1H, 4-H), 7.24-7.53 (m, 9H, 3'-5',2'-6'-H und -NH<sub>2</sub>), 7.78 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 2',6'-H).

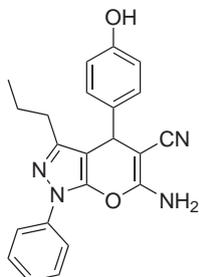
**LC-MS (ESI):** 25.29 min, m/z [%] = 391.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3454 (m), 3322 (w), 3196 (w), 2200 (m), 1660 (vs), 1625 (w), 1591 (m), 1515 (s), 1490 (m), 1455 (m), 1392 (s), 1262 (m), 1125 (m), 1069 (s), 1027 (m), 1014 (m), 906 (w), 830 (m), 805 (m), 750 (s), 686 (m).

**mp:** 254.5 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 93.5% (*t*<sub>R</sub> = 7.86 min)

**6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (50):**



Eine Mischung von 0.18 g (1.50 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**16**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.35 g (63%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.44 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.73 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.24 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.55 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 3'',5''-H), 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 2'',6''-H), 7.10 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.27-7.53 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.78 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 2',6'-H).

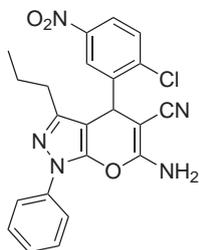
**LC-MS** (ESI): 20.52 min, m/z [%] = 373.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3397 (w), 3320 (m), 3203 (w), 2177 (s), 1656 (vs), 1631 (m), 1590 (m), 1580 (m), 1512 (s), 1493 (m), 1455 (m), 1395 (s), 1253 (m), 1185 (m), 1127 (s), 1070 (s), 1028 (m), 907 (w), 848 (w), 812 (m), 752 (s), 685 (m).

**mp**: 205.8 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 93.6% (*t<sub>R</sub>* = 6.25 min)

**6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1-phenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (51):**



Eine Mischung von 0.28 g (1.50 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**16**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.38 g (58%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.65 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.67 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.11 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.36 (s, 1H, 4-H), 7.32-7.55 (m, 4H, 3'',5''-H und -NH<sub>2</sub>),

7.80 (d, 3H,  $^3J = 8.6$  Hz, 3',4',5'-H), 8.13-8.23 (m, 2H, 2',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 24.41 min, m/z [%] = 436.0 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3648 (w), 3325 (w), 3198 (w), 2195 (m), 1666 (s), 1628 (m), 1593 (m), 1574 (m), 1518 (s), 1491 (m), 1456 (m), 1399 (s), 1348 (s), 1263 (m), 1131 (m), 1069 (s), 1042 (m), 931 (w), 909 (w), 817 (m), 750 (s), 741 (s), 687 (m), 667 (m).

**mp:** 223.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 94.6% ( $t_R = 7.49$  min)

**6-Amino-4-benzyl-1-phenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (52):**



Eine Mischung von 0.18 mL (1.50 mmol) Phenylacetaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-Phenyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**16**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.24 g (43%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.51 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

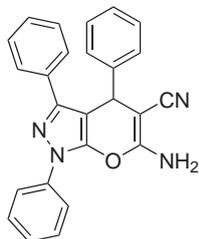
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.73 (t, 3H,  $^3J = 7.3$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.09 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.05 (s, 2H, 1''-H), 4.56 (s, 1H, 4-H), 7.00-7.60 (m, 10H, 3'-5',2''-6''-H), 7.84 (dd, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 2',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 7.57 min, m/z [%] = 371.1 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 2960 (w), 2929 (w), 2871 (w), 1597 (s), 1576 (s), 1494 (w), 1453 (s), 1407 (s), 1300 (m), 1186 (w), 1068 (w), 906 (w), 752 (s), 691 (vs).

**mp:** 119.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 80.0% ( $t_R = 8.61$  min)

**6-Amino-1,3,4-triphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (53):**

Eine Mischung von 0.09 mL (0.85 mmol) Benzaldehyd, 0.06 g (0.85 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.85 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.85 mmol) 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**17**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.12 g (36%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.59 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.09 (s, 1H, 4-H), 7.21-7.96 (m, 15H, 2'-6'-H, 2''-6''-H, 2'''-6'''-H und -NH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI): 24.30 min, *m/z* [%] = 391.1 ([M<sup>+</sup>], 100), 325.1 (18).

**IR**: 3319 (w), 2185 (m), 1659 (vs), 1592 (m), 1512 (s), 1485 (m), 1456 (s), 1380 (s), 1268 (m), 1182 (w), 1139 (m), 1073 (w), 1027 (m), 911 (w), 886 (w), 844 (w), 751 (s), 695 (s).

**mp**: 177.5 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 87.3% (*t<sub>R</sub>* = 8.30 min)

**6-Amino-4-(4-fluorphenyl)-1,3-diphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (54):**

Eine Mischung von 0.09 mL (0.85 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd, 0.06 g (0.85 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.85 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.85 mmol) 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**17**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.13 g (38%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.57 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.15 (s, 1H, 4-H), 7.03 (m, 2H, 3''' ,5''' -H), 7.25 (m, 4H, 2''' ,6''' -H und -NH<sub>2</sub>), 7.40-7.94 (m, 10H, 2'-6'-H und 2''-6''-H).

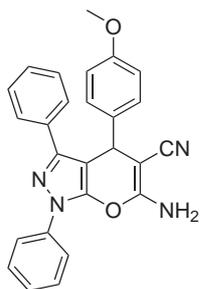
**LC-MS** (ESI): 24.40 min, *m/z* [%] = 409.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3323 (w), 2197 (m), 1665 (vs), 1597 (m), 1508 (s), 1487 (m), 1458 (s), 1396 (s), 1268 (m), 1223 (s), 1143 (s), 1091 (w), 1028 (m), 906 (w), 860 (m), 817 (w), 755 (s), 723 (w), 685 (s), 672 (s).

**mp:** 183.9 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 90.8% ( $t_R = 8.13$  min)

**6-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-1,3-diphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (55):**



Eine Mischung von 0.16 g (0.85 mmol) 4-Anisaldehyd, 0.06 g (0.85 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.85 mmol) *N*-Methyl-morpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.85 mmol) 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**17**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.22 g (55%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.53 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.67 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.04 (s, 1H, 4-H), 6.77 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 3''',5'''-H), 7.13 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 2''',6'''-H), 7.25-7.95 (m, 12H, 2'-6'-H, 2''-6''-H und -NH<sub>2</sub>).

**LC-MS (ESI):** 24.05 min, *m/z* [%] = 421.2 ([M<sup>+</sup>], 100), 355.3 (12).

**IR:** 3385 (w), 3319 (w), 3207 (w), 2192 (m), 1659 (vs), 1624 (w), 1595 (m), 1512 (s), 1486 (m), 1457 (m), 1398 (s), 1258 (s), 1174 (m), 1139 (m), 1108 (w), 1071 (w), 1027 (m), 910 (w), 855 (w), 813 (m), 756 (s), 689 (m), 679 (m).

**mp:** 210.6 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 54.0% ( $t_R = 8.26$  min)

**6-Amino-4-(4-chlorphenyl)-1,3-diphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (56):**



Eine Mischung von 0.12 g (0.85 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 0.06 g (0.85 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.85 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.85 mmol) 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**17**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.17 g (47%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.59 (Ethylacetat/*n*-Hexan)

**$^1\text{H-NMR}$** : (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.17 (s, 1H, 4-H), 7.26-7.95 (m, 16H, 2'-6'-H, 2''-6''-H, 2''', 3''', 5''', 6'''-H und -NH<sub>2</sub>).

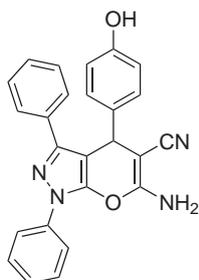
**LC-MS** (ESI): 25.42 min, m/z [%] = 425.2 ([M<sup>+1</sup>], 100), 359.1 (10).

**IR**: 3446 (w), 3323 (w), 2198 (m), 1657 (vs), 1615 (w), 1593 (m), 1513 (s), 1486 (m), 1457 (m), 1396 (s), 1379 (s), 1268 (m), 1184 (w), 1141 (m), 1104 (w), 1071 (w), 1027 (m), 1014 (m), 907 (w), 856 (w), 810 (m), 751 (s), 686 (m), 672 (m).

**mp**: 211.6 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 87.5% ( $t_R$  = 8.88 min)

**6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-1,3-diphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (57):**



Eine Mischung von 0.10 g (0.85 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 0.06 g (0.85 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.85 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.85 mmol) 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**17**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.16 g (47%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.37 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$** : (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.95 (s, 1H, 4-H), 6.60 (d, 2H,  $^3J$  = 8.5 Hz, 3''', 5'''-H), 7.00 (d, 2H,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2''', 6'''-H), 7.14 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.25-7.64 (m, 8H, 3'-5'-H, 2''-6''-H), 7.91 (d, 2H,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2', 6'-H).

**LC-MS** (ESI): 21.54 min, m/z [%] = 407.1 ([M<sup>+1</sup>], 100), 341.2 (11).

**IR**: 3480 (w), 3310 (m), 2191 (s), 1637 (s), 1595 (m), 1582 (m), 1514 (vs), 1486 (m), 1457 (s), 1394 (s), 1245 (s), 1182 (w), 1144 (m), 1103 (m), 1070 (w), 1029 (m), 907 (w), 857 (w), 819 (m), 769 (w), 752 (s), 726 (w), 699 (s), 689 (m), 674 (m).

**mp**: 212.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 82.8% ( $t_R$  = 7.47 min)

**6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1,3-diphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (58):**

Eine Mischung von 0.16 g (0.85 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd, 0.06 g (0.85 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.85 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.85 mmol) 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**17**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und Hexan gewaschen. Man erhält 0.22 g (55%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.55 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

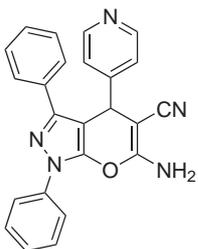
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.77 (s, 1H, 4-H), 7.23-8.16 (m, 15H, 2'-6'-H, 2''-6''-H, 3''',4''',6'''-H und -NH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI): 24.85 min, *m/z* [%] = 470.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3660 (w), 3320 (w), 3201 (w), 2194 (m), 1662 (s), 1623 (w), 1593 (m), 1574 (w), 1513 (vs), 1485 (m), 1457 (m), 1399 (s), 1349 (s), 1271 (m), 1180 (w), 1141 (m), 1073 (w), 1037 (m), 931 (w), 912 (w), 843 (w), 815 (w), 753 (m), 734 (m), 687 (m), 673 (m).

**mp**: 221.5 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 90.8% (*t<sub>R</sub>* = 8.40 min)

**6-Amino-1,3-diphenyl-4-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (59):**

Eine Mischung von 0.12 mL (1.31 mmol) Pyridin-4-carboxaldehyd, 0.09 g (1.31 mmol) Malondinitril und 0.14 mL (1.31 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.31 g (1.31 mmol) 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**17**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.30 g (58%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.07 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.22 (s, 1H, 4-H), 7.27 (m, 5H, 2''-6''-H), 7.38 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.59 (m, 5H, 2'-6'-H), 7.93 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2''',6'''-H), 8.42 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 3''',5'''-H).

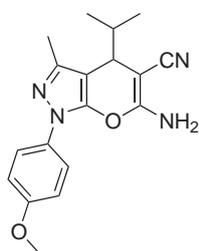
**LC-MS** (ESI): 6.25 min, *m/z* [%] = 392.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3354 (w), 3070 (w), 2189 (s), 1665 (vs), 1629 (s), 1595 (s), 1513 (s), 1485 (m), 1458 (m), 1446 (m), 1403 (vs), 1382 (s), 1348 (w), 1270 (m), 1226 (w), 1180 (w), 1160 (w), 1141 (m), 1072 (m), 1020 (m), 1001 (m), 908 (w), 892 (w), 836 (w), 806 (w), 776 (w), 754 (m), 739 (m), 708 (w), 685 (m), 672 (m).

**mp:** 221.5 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 92.8% ( $t_R = 6.48$  min)

**6-Amino-4-isopropyl-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (60):**



Eine Mischung von 0.14 mL (1.50 mmol) Isobutyraldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**20**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.07 g (14%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.85 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.00 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.20 (m, 1H, 1'-H), 2.02 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.90 (s, 1H, 4-H), 6.92 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 2',6'-H), 7.45 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 3',5'-H).

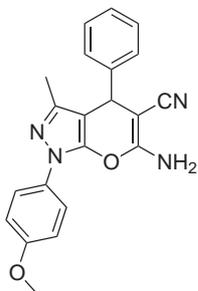
**LC-MS (ESI):** 7.84 min, *m/z* [%] = 325.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3332 (w), 3183 (w), 2964 (w), 2192 (w), 1647 (s), 1571 (m), 1526 (s), 1508 (s), 1464 (m), 1442 (m), 1396 (s), 1299 (m), 1248 (s), 1179 (m), 1136 (m), 1105 (m), 1028 (m), 912 (w), 831 (s), 731 (m).

**mp:** 113.5 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 77.4% ( $t_R = 6.23$  min)

**6-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-4-phenyl-1,4-dihydropyran[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (61):**



Eine Mischung von 0.15 mL (1.50 mmol) Benzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**20**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.28 g (52%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.55 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.76 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.66 (s, 1H, 4-H), 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 3',5'-H), 7.16 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.23-7.35 (m, 5H, 2'',3'',4'',5'',6''-H), 7.65 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 2',6'-H).

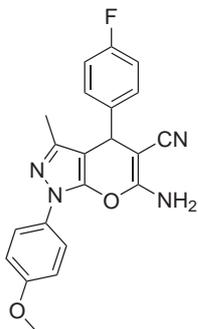
**LC-MS** (ESI): 21.26 min, *m/z* [%] = 359.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3424 (w), 3319 (w), 2184 (m), 1646 (s), 1621 (m), 1580 (m), 1521 (s), 1498 (s), 1457 (m), 1393 (s), 1244 (s), 1172 (m), 1133 (m), 1103 (m), 1067 (m), 1020 (m), 825 (s), 772 (m), 744 (m), 701 (s), 670 (w), 659 (w).

**mp**: 201.2 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 95.6% (*t<sub>R</sub>* = 6.73 min)

**6-Amino-4-(4-fluorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyran[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (62):**



Eine Mischung von 0.16 mL (1.50 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**20**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.28 g (50%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.57 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.71 (s, 1H, 4-H), 7.01-7.34 (m, 8H, 3',5',2'',3'',5'',6''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.64 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, 2',6'-H).

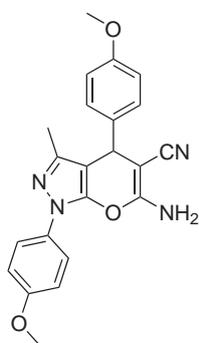
**LC-MS (ESI):** 21.43 min,  $m/z$  [%] = 377.0 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3423 (w), 3321 (m), 2184 (m), 1647 (s), 1621 (m), 1581 (m), 1520 (s), 1506 (s), 1453 (m), 1392 (s), 1295 (w), 1243 (m), 1222 (m), 1172 (m), 1159 (m), 1131 (m), 1102 (s), 1019 (s), 863 (s), 827 (s), 762 (m), 722 (w).

**mp:** 204.2 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 95.2% ( $t_R$  = 6.57 min)

**6-Amino-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (63):**



Eine Mischung von 0.18 mL (1.50 mmol) 4-Anisaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**20**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.33 g (57%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.74 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

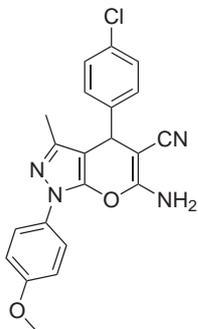
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.61 (s, 1H, 4-H), 6.89 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 3'',5''-H), 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 3',5'-H), 7.10 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.15 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 2'',6''-H), 7.64 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 21.00 min,  $m/z$  [%] = 389.0 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3404 (w), 3321 (w), 3201 (w), 2193 (m), 1658 (s), 1627 (m), 1591 (m), 1524 (s), 1510 (s), 1443 (m), 1392 (s), 1297 (m), 1248 (s), 1171 (s), 1130 (m), 1103 (s), 1026 (s), 829 (s), 812 (s), 803 (m), 773 (w).

**mp:** 185.5 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 92.1% ( $t_R$  = 6.67 min)

**6-Amino-4-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (64):**

Eine Mischung von 0.21 g (1.50 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**20**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.37 g (63%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.55 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

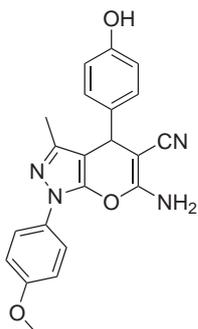
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.71 (s, 1H, 4-H), 7.02 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 3',5'-H), 7.21 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.31-7.98 (m, 6H, 2',6',2'',3'',5'',6''-H).

**LC-MS** (ESI): 22.72 min, *m/z* [%] = 393.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3453 (w), 3323 (w), 2199 (m), 1660 (vs), 1582 (m), 1523 (s), 1504 (m), 1395 (s), 1296 (w), 1248 (s), 1177 (w), 1131 (m), 1102 (m), 1031 (m), 935 (w), 827 (s), 808 (s), 657 (w).

**mp**: 195.2 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 93.2% (*t<sub>R</sub>* = 7.19 min)

**6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (65):**

Eine Mischung von 0.18 g (1.50 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**20**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.28 g (50%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.62 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.54 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 3'',5''-H), 7.05 (m, 6H, 3',5',2'',6''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.64 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 2'',6''-H), 9.33 (s, 1H, -OH).

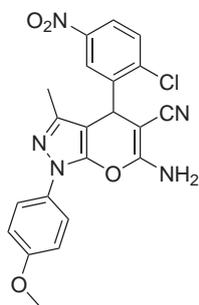
**LC-MS** (ESI): 18.15 min, *m/z* [%] = 375.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3395 (w), 3320 (w), 2180 (s), 1657 (s), 1630 (m), 1581 (m), 1522 (s), 1510 (s), 1440 (m), 1399 (s), 1345 (w), 1297 (m), 1252 (s), 1177 (s), 1133 (m), 1103 (s), 1067 (m), 1033 (m), 826 (m), 811 (m), 795 (m), 660 (w).

**mp:** 206.2 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 94.1% ( $t_R = 5.66$  min)

**6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (66):**



Eine Mischung von 0.28 g (1.50 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**20**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.37 g (56%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.55 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

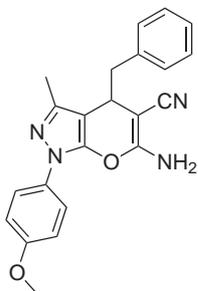
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.33 (s, 1H, 4-H), 7.04 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 3',5'-H), 7.40 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.65 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 2',6'-H), 7.79 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 3''-H), 8.13 (m, 1H, 4''-H), 8.20 (s, 1H, 6''-H).

**LC-MS (ESI):** 22.02 min, *m/z* [%] = 438.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3187 (w), 2200 (m), 1666 (s), 1631 (w), 1522 (vs), 1505 (m), 1451 (w), 1402 (m), 1349 (m), 1298 (w), 1250 (m), 1176 (m), 1131 (m), 1103 (m), 1033 (m), 931 (w), 827 (m), 741 (m).

**mp:** 209.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 98.8% ( $t_R = 6.86$  min)

**6-Amino-4-benzyl-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (67):**

Eine Mischung von 0.18 mL (1.50 mmol) Phenylacetaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**20**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.12 g (21%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.55 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

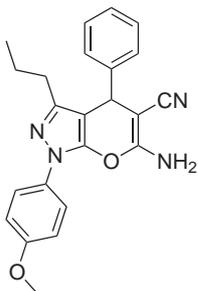
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.06 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 2H, 1''-H), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.66 (s, 1H, 4-H), 6.87-7.50 (m, 11H, 2',3',5',6'-H, 3''-7''-H und -NH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI): 7.30 min, m/z [%] = 373.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3342 (w), 2924 (w), 2194 (w), 1693 (w), 1645 (m), 1603 (m), 1509 (s), 1454 (m), 1400 (m), 1299 (w), 1249 (s), 1180 (w), 1107 (w), 1029 (m), 911 (w), 832 (s), 732 (w), 699 (vs).

**mp**: 113.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 44.4% (t<sub>R</sub> = 5.85 min)

**6-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (68):**

Eine Mischung von 0.21 g (1.50 mmol) Benzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.35 g (1.50 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**21**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.23 g (36%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.55 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.69 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.66 (s, 1H, 4-H), 7.04 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 3',5'-H), 7.12 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.22-7.34 (m, 5H, 2'',3'',4'',5'',6''-H), 7.65 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 2',6'-H).

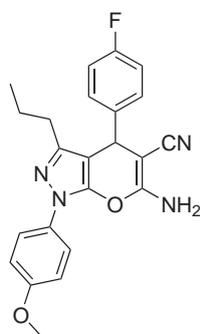
**LC-MS (ESI):** 23.63 min, m/z [%] = 387.1 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3407 (w), 3323 (w), 3201 (w), 2958 (w), 2199 (s), 1662 (vs), 1627 (m), 1592 (m), 1522 (s), 1499 (s), 1455 (m), 1393 (s), 1296 (m), 1248 (s), 1176 (m), 1131 (m), 1107 (m), 1080 (m), 1025 (s), 824 (s), 771 (w), 700 (s).

**mp:** 168.7 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 98.1% ( $t_R = 7.68$  min)

**6-Amino-4-(4-fluorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (69):**



Eine Mischung von 0.15 mL (1.50 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.30 g (1.50 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**21**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.28 g (52%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

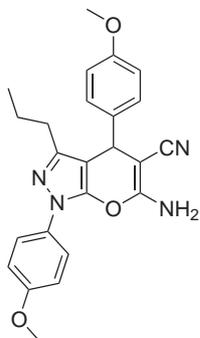
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.71 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.06 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.71 (s, 1H, 4-H), 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 3',5'-H), 7.15 (m, 4H, 3'',5''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.31 (m, 2H, 2'',6''-H), 7.65 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS (ESI):** 23.67 min, m/z [%] = 405.1 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3451 (m), 3325 (w), 3204 (w), 2925 (w), 2202 (s), 1662 (s), 1626 (m), 1593 (m), 1519 (s), 1500 (s), 1460 (m), 1438 (m), 1388 (s), 1295 (m), 1247 (s), 1224 (s), 1175 (s), 1155 (m), 1135 (s), 1086 (m), 1027 (s), 1014 (m), 848 (w), 821 (s), 797 (m), 721 (m).

**mp:** 203.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 94.8% ( $t_R = 7.09$  min)

**6-Amino-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (70):**

Eine Mischung von 0.18 mL (1.50 mmol) 4-Anisaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.35 g (1.50 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**21**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.22 g (35%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.48 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

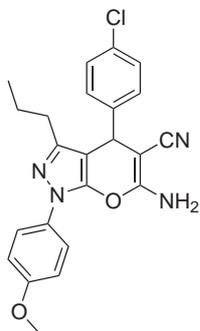
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.72 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.07 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.61 (s, 1H, 4-H), 6.89 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 3'',5''-H), 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 3',5'-H), 7.07 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.15 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2'',6''-H), 7.65 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 23.25 min, *m/z* [%] = 417.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3399 (w), 3321 (w), 3202 (w), 2935 (w), 2193 (m), 1658 (vs), 1626 (w), 1608 (w), 1592 (m), 1522 (s), 1510 (s), 1500 (s), 1462 (m), 1392 (s), 1293 (w), 1247 (vs), 1177 (m), 1134 (m), 1107 (m), 1086 (m), 1027 (s), 829 (s), 812 (m), 774 (w).

**mp**: 179.9 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 95.7% (*t<sub>R</sub>* = 7.55 min)

**6-Amino-4-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (71):**

Eine Mischung von 0.21 g (1.50 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.35 g (1.50 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**21**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.23 g (36%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.54 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.72 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.07 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.71 (s, 1H, 4-H), 7.03

(d, 2H,  $^3J = 9.2$  Hz, 3',5'-H), 7.17 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.34 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, 2'',6''-H), 7.66 (d, 2H,  $^3J = 9.2$  Hz, 2',6'-H), 7.95 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, 3'',5''-H).

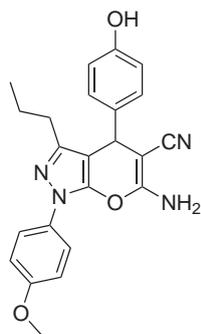
**LC-MS** (ESI): 21.10 min, m/z [%] = 421.1 ([M<sup>+1</sup>], 100).

**IR**: 3458 (w), 3322 (w), 3034 (w), 2200 (m), 1660 (m), 1581 (s), 1556 (m), 1521 (m), 1488 (m), 1407 (s), 1369 (m), 1291 (m), 1215 (m), 1094 (s), 1008 (m), 935 (m), 826 (vs), 780 (w), 709 (w).

**mp**: 156.1 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 92.6% ( $t_R = 8.06$  min)

### 6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (**72**):



Eine Mischung von 0.21 g (1.50 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.35 g (1.50 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**21**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.23 g (36%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.34 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.72 (t, 3H,  $^3J = 7.3$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.22 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.54 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, 3'',5''-H), 7.02 (m, 6H, 3',5',2'',6''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.64 (d, 2H,  $^3J = 9.1$  Hz, 2',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 20.24 min, m/z [%] = 403.1 ([M<sup>+1</sup>], 100).

**IR**: 3398 (w), 3318 (w), 3212 (w), 2179 (s), 1655 (vs), 1628 (m), 1590 (m), 1578 (m), 1520 (s), 1510 (s), 1500 (s), 1439 (m), 1396 (s), 1343 (w), 1249 (vs), 1198 (m), 1177 (s), 1135 (m), 1103 (m), 1087 (m), 1029 (s), 847 (w), 826 (m), 814 (m), 803 (m), 724 (w), 662 (w).

**mp**: 196.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 82.4% ( $t_R = 6.50$  min)

**6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-propyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (73):**



Eine Mischung von 0.28 g (1.50 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.35 g (1.50 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**21**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.05 g (7%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.44 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.67 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1.21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.07 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.34 (s, 1H, 4-H), 7.05 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 3',5'-H), 7.38 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.66 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 2',6'-H), 7.79 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 3''-H), 8.16 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 4''-H), 8.21 (s, 1H, 6''-H).

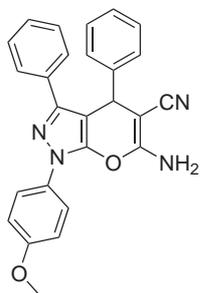
**LC-MS** (ESI): 24.12 min, *m/z* [%] = 466.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3658 (w), 3321 (w), 3195 (m), 2195 (m), 1665 (s), 1629 (m), 1592 (m), 1520 (vs), 1505 (s), 1464 (m), 1398 (s), 1349 (s), 1297 (m), 1265 (m), 1248 (s), 1172 (m), 1132 (s), 1105 (m), 1080 (m), 1029 (s), 929 (w), 826 (s), 801 (w), 741 (m), 729 (w).

**mp**: 213.0 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 98.9% (*t<sub>R</sub>* = 7.57 min)

**6-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-3,4-diphenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (74):**



Eine Mischung von 0.08 mL (0.75 mmol) Benzaldehyd, 0.05 g (0.75 mmol) Malondinitril und 0.08 mL (0.75 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.75 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**22**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.14 g (44%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.46 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.07 (s, 1H, 4-H), 7.10 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 3',5'-H), 7.16 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.21-7.61 (m, 10H, 2''-6''-H, 2'''-6'''-H),

7.79 (d, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz, 2',6'-H).

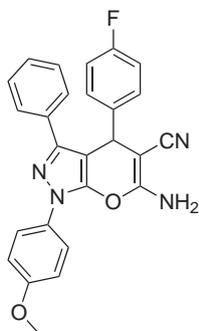
**LC-MS** (ESI): 24.03 min,  $m/z$  [%] = 421.1 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR**: 3324 (w), 3188 (w), 2184 (m), 1659 (vs), 1626 (s), 1584 (m), 1519 (s), 1453 (m), 1395 (s), 1304 (m), 1250 (s), 1183 (s), 1144 (m), 1106 (m), 1072 (w), 1027 (s), 991 (m), 831 (s), 798 (w), 769 (m), 736 (m), 710 (w), 697 (m), 689 (s).

**mp**: 164.8 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 87.1% ( $t_R = 8.29$  min)

**6-Amino-4-(4-fluorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (75):**



Eine Mischung von 0.08 mL (0.75 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd, 0.05 g (0.75 mmol) Malondinitril und 0.08 mL (0.75 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.75 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**22**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.15 g (46%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.56 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

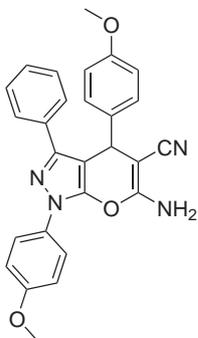
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.14 (s, 1H, 4-H), 6.99-7.61 (m, 13H, 3',5',2''-6''-H, 2'''-6'''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.79 (d, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz, 2',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 24.11 min,  $m/z$  [%] = 439.1 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR**: 3191 (w), 2196 (w), 1662 (s), 1604 (w), 1519 (s), 1453 (w), 1396 (s), 1298 (w), 1269 (m), 1250 (s), 1229 (m), 1175 (m), 1145 (m), 1030 (m), 991 (w), 829 (s), 770 (m), 723 (w), 692 (m), 673 (w).

**mp**: 173.4 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 84.5% ( $t_R = 8.17$  min)

**6-Amino-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (76):**

Eine Mischung von 0.09 mL (0.75 mmol) 4-Anisaldehyd, 0.05 g (0.75 mmol) Malondinitril und 0.08 mL (0.75 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.75 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**22**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.12 g (36%) eines gelblichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.40 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

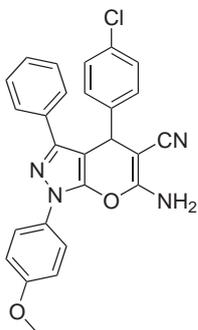
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.67 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.02 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 3''',5'''-H), 7.08-7.63 (m, 11H, 2',3',5',6'-H, 2''-6''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.79 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 2''',6'''-H).

**LC-MS (ESI)**: 23.79 min, *m/z* [%] = 451.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 2852 (w), 2220 (m), 2198 (w), 1662 (w), 1604 (s), 1569 (m), 1511 (s), 1446 (m), 1427 (m), 1369 (m), 1318 (m), 1275 (m), 1238 (m), 1176 (s), 1153 (m), 1020 (s), 936 (m), 831 (vs), 807 (m), 727 (w), 701 (w), 675 (w).

**mp**: 150.1 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 77.3% (*t<sub>R</sub>* = 8.02 min)

**6-Amino-4-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (77):**

Eine Mischung von 0.11 g (0.75 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 0.05 g (0.75 mmol) Malondinitril und 0.08 mL (0.75 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.75 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**22**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.17 g (50%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.46 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.15 (s, 1H, 4-H), 7.05-7.98 (m, 15H, 2',3',5',6'-H, 2''-6''-H, 2''',3''',5''',6'''-H und -NH<sub>2</sub>).

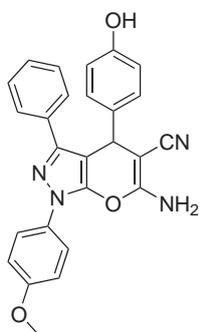
**LC-MS (ESI)**: 25.11 min, *m/z* [%] = 455.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3461 (w), 3320 (w), 2197 (m), 1660 (s), 1614 (w), 1580 (m), 1519 (vs), 1492 (s), 1451 (m), 1393 (s), 1298 (w), 1251 (s), 1175 (m), 1140 (m), 1108 (w), 1087 (w), 1032 (m), 825 (s), 806 (m), 779 (w), 727 (w), 702 (m), 672 (w).

**mp:** 192.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 87.9% ( $t_R = 8.63$  min)

**6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (78):**



Eine Mischung von 0.09 g (0.75 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 0.05 g (0.75 mmol) Malondinitril und 0.08 mL (0.75 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.75 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**22**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.08 g (24%) eines gelblichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.94 (s, 1H, 4-H), 6.60 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 3''',5'''-H), 6.99 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 2''',6'''-H), 7.08-7.58 (m, 9H, 3',5'-H, 2''-6''-H, 2''',6'''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.79 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 2',6'-H).

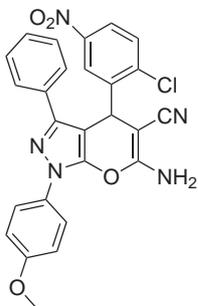
**LC-MS (ESI):** 21.28 min, *m/z* [%] = 437.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3323 (w), 3201 (w), 2199 (m), 1659 (vs), 1617 (m), 1592 (m), 1515 (s), 1499 (s), 1452 (m), 1390 (s), 1300 (w), 1270 (m), 1250 (s), 1180 (m), 1171 (m), 1143 (s), 1027 (s), 993 (w), 827 (m), 815 (m), 768 (w), 727 (w), 699 (w), 675 (w).

**mp:** 184.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 93.5% ( $t_R = 7.24$  min)

**6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,4-dihydropyranol[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (79):**



Eine Mischung von 0.14 g (0.75 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd, 0.05 g (0.75 mmol) Malondinitril und 0.08 mL (0.75 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.75 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**22**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.10 g (27%) eines grünlich-weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.44 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.75 (s, 1H, 4-H), 7.10 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 3',5'-H), 7.22-7.66 (m, 8H, 2''-6''-H, 3'''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.79 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 2',6'-H), 7.97 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.9 Hz, 4'''-H), 8.15 (s, 1H, 6'''-H).

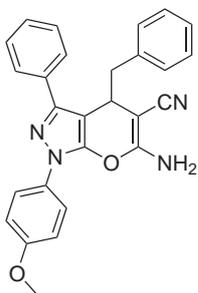
**LC-MS** (ESI): 24.66 min, *m/z* [%] = 500.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3390 (w), 3316 (w), 2195 (m), 1654 (s), 1574 (w), 1519 (vs), 1495 (m), 1452 (m), 1397 (s), 1349 (s), 1299 (w), 1275 (m), 1248 (s), 1177 (m), 1141 (m), 1108 (w), 1028 (s), 926 (w), 824 (m), 766 (w), 741 (m), 732 (m), 694 (m), 680 (w).

**mp**: 214.2 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 84.4% (*t<sub>R</sub>* = 8.31 min)

**6-Amino-4-benzyl-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,4-dihydropyranol[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (80):**



Eine Mischung von 0.09 mL (0.75 mmol) Phenylacetaldehyd, 0.05 g (0.75 mmol) Malondinitril und 0.08 mL (0.75 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.75 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**22**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.12 g (37%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.52 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.79 (s, 2H, 1'''-H), 3.78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>),

4.48 (s, 1H, 4-H), 7.01-7.92 (m, 16H, 2',3',5',6'-H, 2''-6''-H, 2'''-6'''-H und -NH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI): 9.16 min, m/z [%] = 435.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

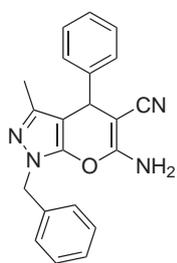
**IR**: 2924 (w), 2191 (w), 1649 (s), 1509 (vs), 1454 (m), 1396 (m), 1298 (m), 1247 (s), 1175 (m), 1106 (m), 1076 (w), 1027 (m), 830 (s), 759 (w), 732 (w), 696 (s).

**mp**: 99.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 33.1% (*t<sub>R</sub>* = 8.76 min)

### 6-Amino-1-benzyl-3-methyl-4-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril

(81):



Eine Mischung von 0.26 mL (2.60 mmol) Benzaldehyd, 0.17 g (2.60 mmol) Malondinitril und 0.29 mL (2.60 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.49 g (2.60 mmol) 1-Benzyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**23**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.04 g (4.5%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.81 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.79 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.60 (s, 1H, 4-H), 5.14 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 6.90 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.05-7.35 (m, 10H, 2'-6', 2''-6''-H).

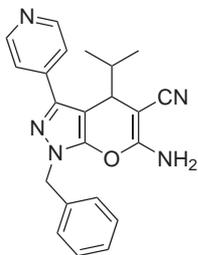
**LC-MS** (ESI): 20.80 min, m/z [%] = 343.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3312 (w), 3153 (w), 2192 (m), 1645 (s), 1610 (s), 1591 (s), 1513 (m), 1493 (s), 1454 (m), 1402 (s), 1177 (m), 1057 (m), 1028 (m), 860 (w), 814 (w), 796 (w), 760 (w), 722 (s), 694 (vs).

**mp**: 247.5 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 96.8% (*t<sub>R</sub>* = 6.24 min)

**6-Amino-1-benzyl-4-isopropyl-3-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (82):**



Eine Mischung von 0.07 mL (0.80 mmol) Isobutyraldehyd, 0.05 g (0.80 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.80 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.80 mmol) 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**24**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.09 g (30%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.06 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0.51 und 0.92 (d, 6H, -CH<sub>3</sub>), 1.72 (m, 1H, -CH), 4.03 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.5 Hz, 4-H), 5.28 (s, 2H, 1'-H), 7.18-7.37 (m, 7H, 3'-7'-H, und -NH<sub>2</sub>), 7.67 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 2'',6''-H), 8.59 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 3'',5''-H).

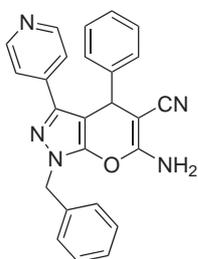
**LC-MS** (ESI): 5.81 min, *m/z* [%] = 372.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3316 (w), 3149 (w), 2960 (w), 2870 (w), 2183 (s), 1665 (vs), 1624 (s), 1604 (s), 1580 (s), 1535 (s), 1514 (m), 1498 (w), 1450 (m), 1407 (vs), 1384 (m), 1368 (m), 1324 (m), 1277 (m), 1241 (m), 1165 (m), 1129 (m), 1081 (m), 1021 (m), 997 (m), 941 (m), 907 (w), 836 (m), 825 (m), 777 (w), 752 (m), 713 (m), 697 (s), 673 (w).

**mp**: 192.9 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (*t<sub>R</sub>* = 6.70 min)

**6-Amino-1-benzyl-4-phenyl-3-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (83):**



Eine Mischung von 0.08 mL (0.80 mmol) Benzaldehyd, 0.05 g (0.80 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.80 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.80 mmol) 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**24**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.11 g (34%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.06 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.11 (s, 1H, 4-H), 5.35 (s, 2H, 1'-H), 7.13-

7.40 (m, 12H, 3'-7'-H, 2''-6''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.45 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 2'',6''-H), 8.40 (dd, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 3'',5''-H).

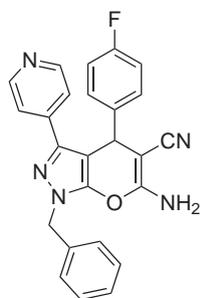
**LC-MS** (ESI): 5.87 min, m/z [%] = 406.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3351 (w), 2191 (s), 1662 (s), 1622 (m), 1606 (m), 1579 (m), 1533 (s), 1455 (m), 1396 (s), 1242 (w), 1129 (m), 1027 (m), 1001 (m), 823 (m), 777 (w), 734 (w), 696 (vs).

**mp**: 212.0 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 6.44 min)

**6-Amino-1-benzyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (84):**



Eine Mischung von 0.09 mL (0.80 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd, 0.05 g (0.80 mmol) Malondinitril und 0.08 mL (0.80 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.80 mmol) 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**24**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.10 g (30%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.10 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.16 (s, 1H, 4-H), 5.34 (s, 2H, 1'-H), 7.05 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 3''',5'''-H), 7.19 (m, 4H, 2''',6'''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.36 (m, 5H, 3'-7'-H), 7.45 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 2'',6''-H), 8.40 (dd, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 3'',5''-H).

**LC-MS** (ESI): 5.94 min, m/z [%] = 424.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3350 (w), 3008 (w), 2190 (s), 1661 (s), 1622 (s), 1608 (s), 1579 (s), 1533 (s), 1508 (s), 1457 (w), 1421 (m), 1396 (vs), 1322 (m), 1242 (m), 1223 (s), 1154 (m), 1143 (m), 1130 (m), 1090 (w), 1029 (s), 1002 (m), 965 (w), 859 (w), 816 (s), 783 (w), 729 (m), 699 (m), 681 (m).

**mp**: 224.1 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 96.0% (t<sub>R</sub> = 6.79 min)

**6-Amino-1-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (85):**



Eine Mischung von 0.10 mL (0.80 mmol) 4-Anisaldehyd, 0.05 g (0.80 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.80 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.80 mmol) 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**24**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.13 g (38%) eines rosa-farbenen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.04 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.66 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.05 (s, 1H, 4-H), 5.34 (s, 2H, 1'-H), 6.79 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 3''',5'''-H), 7.05 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 2''',6'''-H), 7.12 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.36 (m, 5H, 3'-7'-H), 7.47 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 2'',6''-H), 8.40 (dd, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 3'',5''-H).

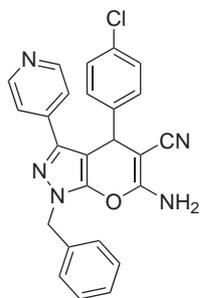
**LC-MS** (ESI): 5.81 min, *m/z* [%] = 436.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3335 (w), 3008 (w), 2190 (s), 1662 (s), 1622 (m), 1603 (s), 1582 (m), 1532 (s), 1510 (s), 1456 (w), 1442 (m), 1421 (m), 1395 (vs), 1377 (s), 1305 (m), 1282 (w), 1265 (m), 1237 (s), 1174 (m), 1138 (m), 1127 (m), 1068 (w), 1032 (s), 998 (m), 853 (w), 814 (s), 786 (w), 727 (m), 708 (m), 676 (m).

**mp**: 187.2 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (*t<sub>R</sub>* = 6.48 min)

**6-Amino-1-benzyl-4-(4-chlorphenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (86):**



Eine Mischung von 0.11 g (0.80 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 0.05 g (0.80 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.80 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.80 mmol) 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**24**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.11 g (31%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.04 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.18 (s, 1H, 4-H), 5.34 (s,

2H, 1'-H), 7.16-7.40 (m, 11H, 3'-7'-H, 2''',3''',5''',6'''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.45 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 2'',6''-H), 8.40 (dd, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 3'',5''-H).

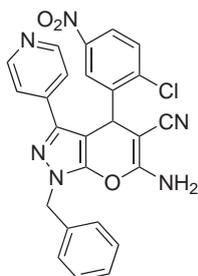
**LC-MS (ESI):** 6.24 min, m/z [%] = 440.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 2925 (w), 2606 (w), 2199 (w), 1730 (w), 1662 (w), 1637 (m), 1592 (s), 1560 (s), 1494 (vs), 1453 (s), 1408 (s), 1338 (s), 1304 (s), 1249 (m), 1176 (m), 1150 (m), 1027 (s), 903 (w), 827 (w), 808 (m), 749 (s), 694 (s).

**mp:** 222.0 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 99.8% (t<sub>R</sub> = 7.28 min)

**6-Amino-1-benzyl-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]-pyrazol-5-carbonitril (87):**



Eine Mischung von 0.14 g (0.80 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd, 0.05 g (0.80 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.80 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.80 mmol) 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**24**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.12 g (31%) eines grünlich-weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.04 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

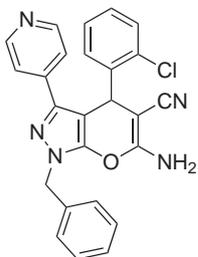
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.38 (s, 1H, 4-H), 5.76 (s, 2H, 1'-H), 7.29-7.44 (m, 9H, 3'-7'-H, 2'',6''-H und -NH<sub>2</sub>), 7.65 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 3''-H), 8.00 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 4''-H), 8.11 (bs, 1H, 6''-H), 8.40 (dd, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 3'',5''-H).

**LC-MS (ESI):** 6.33 min, m/z [%] = 485.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3369 (w), 2942 (w), 2187 (m), 1652 (s), 1623 (s), 1606 (s), 1578 (s), 1534 (s), 1522 (s), 1496 (m), 1454 (m), 1422 (w), 1396 (vs), 1342 (vs), 1284 (m), 1240 (m), 1216 (w), 1177 (w), 1145 (m), 1130 (m), 1081 (w), 1028 (s), 1002 (s), 938 (w), 846 (m), 825 (m), 781 (w), 739 (s), 731 (s), 724 (m), 698 (s), 682 (s).

**mp:** 222.8 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 99.1% (t<sub>R</sub> = 7.04 min)

**6-Amino-1-benzyl-4-(2-chlorphenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (88):**

Eine Mischung von 0.09 mL (0.80 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd, 0.05 g (0.80 mmol) Malondinitril und 0.09 mL (0.80 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.20 g (0.80 mmol) 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**24**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen und der kristalline Niederschlag abfiltriert mit Ethanol und *n*-Hexan gewaschen. Man erhält 0.12 g (34%) eines rötlichen, kristallinen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.11 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

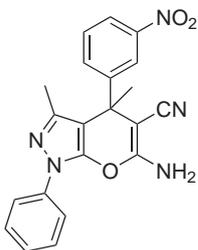
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.34 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.52 (s, 1H, 4-H), 7.34 (m, 13H, 2'-6'-H, 2'',6''-H, 3''''-6''''-H, -NH<sub>2</sub>), 8.39 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 3'',5''-H).

**LC-MS** (ESI): 7.88 min, *m/z* [%] = 440.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3141 (w), 2380 (w), 2199 (w), 2183 (m), 1664 (m), 1603 (m), 1531 (m), 1401 (m), 1238 (w), 1129 (w), 1039 (m), 1029 (m), 997 (m), 822 (m), 785 (m), 697 (s), 681 (s), 587 (m), 532 (m), 463 (m).

**mp**: 155.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.3% (*t<sub>R</sub>* = 6.98 min)

**6-Amino-3,4-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitril (89):**

Eine Mischung von 0.25 g (1.50 mmol) 3-Nitroacetophenon, 0.10 g (1.50 mmol) Malondinitril und 0.17 mL (1.50 mmol) *N*-Methylmorpholin in 10 mL Ethanol wird eine Minute bei RT gerührt und dann 0.26 g (1.50 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**15**) zugegeben. Die Mischung wird für 12 Stunden stehen gelassen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:4) gereinigt. Man erhält 0.52 g (89%) eines roten Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.84 (Ethylacetat)

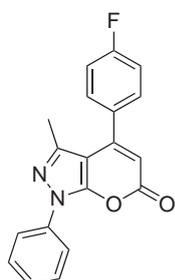
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.86 und 1.98 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.97 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 2'',6''-H), 7.12 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.31-7.74 (m, 7H, 2'-6',5'',6''-H), 8.10 (m, 1H, 2''-H), 8.20 (m, 1H, 4''-H).

**LC-MS (ESI):** 21.49 min,  $m/z$  [%] = 388.0 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3355 (w), 2961 (w), 2927 (w), 2191 (m), 1647 (s), 1593 (m), 1578 (m), 1521 (s), 1493 (m), 1455 (m), 1385 (s), 1349 (s), 1134 (m), 1063 (m), 983 (w), 907 (w), 891 (w), 805 (w), 758 (m), 737 (m), 718 (m), 702 (m), 690 (m), 676 (m).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 82.6% ( $t_R$  = 6.49 min)

#### 4-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-1-phenylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(1H)-on (90):



Eine Mischung aus 0.19 g (1.09 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (**15**) und 0.23 g (1.09 mmol) wird auf 170 °C für eine Stunde erhitzt. Nach Abkühlen verdünnt man mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man reinigt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat:*n*-Hexan = 1:1) um 0.12 g (34%) eines roten Feststoffes zu erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.85 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.05 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.04 (s, 1H, 5-H), 7.01 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 3',5'-H), 7.42 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 2',6'-H), 7.64 (m, 3H, 3,4,5-H), 7.89 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 2,6-H).

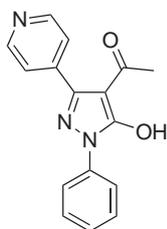
**LC-MS (ESI):** 9.11 min,  $m/z$  [%] = 321.2 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3073 (w), 2974 (w), 2928 (w), 1744 (s), 1602 (s), 1531 (s), 1511 (vs), 1482 (m), 1447 (s), 1408 (m), 1350 (m), 1273 (m), 1249 (m), 1227 (s), 1162 (s), 1095 (m), 1071 (s), 1015 (m), 871 (m), 853 (m), 830 (s), 790 (m), 759 (s), 713 (m), 690 (m).

**mp:** 186.6 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 74.8% ( $t_R$  = 7.95 min)

#### 1-(5-Hydroxy-1-phenyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)ethanon (91):



Eine Mischung aus 4.22 g (17.8 mmol) 1-Phenyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5(4H)-on (**19**), 4.52 g (55.1 mmol) Natriumacetat und 5.21 mL (55.1 mmol) Acetanhydrid wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Mischung wird in Eiswasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.50 g (10%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.16 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

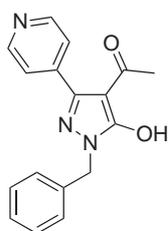
**$^1\text{H-NMR}$ :** (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.41 (s, 2H, 4-H), 7.23 (m, 3H, 3,4,5-H), 7.90 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, 2,6-H), 8.39 (d, 2H,  $^3J = 6.0$  Hz, 2',6'-H), 8.74 (d, 2H,  $^3J = 6.0$  Hz, 3',5'-H).

**LC-MS (ESI):** 6.08 min,  $m/z$  [%] = 346.2 ( $[\text{M}^{+3\text{Na}}]$ , 100), 282.0 (13).

**IR:** 3036 (w), 2925 (w), 1697 (s), 1647 (s), 1593 (s), 1532 (m), 1514 (s), 1489 (m), 1457 (m), 1430 (w), 1385 (w), 1342 (s), 1315 (m), 1279 (m), 1254 (s), 1136 (m), 1017 (m), 1005 (m), 990 (m), 954 (s), 902 (w), 868 (w), 834 (m), 786 (m), 747 (vs), 701 (w), 681 (s), 673 (m), 657 (w).

**mp:** 122.2 °C

### 1-(1-Benzyl-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)ethanon (92):



Eine Mischung aus 0.25 g (1.00 mmol) 1-Benzyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5(4H)-on (**24**), 0.25 g (3.08 mmol) Natriumacetat und 0.29 mL (3.08 mmol) Acetanhydrid wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Mischung wird in Eiswasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.09 g (31%) eines roten Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.04 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

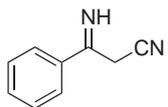
**$^1\text{H-NMR}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.25 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 5.29 (s, 2H, 1'-H), 7.30 (m, 5H, 3'-7'-H), 7.75 (m, 2H, 2'',6''-H), 8.60 (m, 2H, 3'',5''-H).

**LC-MS (ESI):** 5.07 min,  $m/z$  [%] = 294.0 ( $[\text{M}^{+1}]$ , 100), 252.2 (53).

**IR:** 2924 (w), 2184 (w), 1633 (m), 1530 (s), 1407 (s), 1130 (m), 906 (w), 837 (s), 742 (m), 723 (w), 684 (s), 658 (s).

**mp:** 151.2 °C

### 3-Imino-3-phenylpropannitril (93):



Eine Suspension von 3.17 g (72.7 mmol) Natriumhydrid (55%ige Dispersion in Mineralöl) und 5.00 g (48.5 mmol) Benzonitril in 25 mL Tetrahydrofuran wird unter Rückfluss erhitzt. Dazu wird 2.55 mL Acetonitril getropft und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man gibt gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und extrahiert mit Ethylacetat. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 5.28 g (76%) eines braunen Öles.

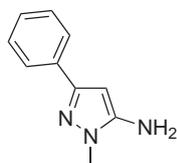
**R<sub>f</sub>**: 0.64 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.02 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 7.44 (m, 5H, 2'-6'-H).

**LC-MS** (ESI): 6.59 min, m/z [%] = 248.2 ([M<sup>+</sup>], 100), 145.1 (22).

**IR**: 3462 (w), 3345 (m), 3240 (w), 2184 (s), 1626 (s), 1589 (s), 1561 (s), 1496 (m), 1447 (m), 1406 (m), 1376 (m), 1292 (w), 1075 (w), 1028 (w), 774 (m), 755 (w), 696 (vs).

### 1-Methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amin (**94**):



2.50 g (17.3 mmol) 3-Imino-3-phenylpropannitril (**93**) und 0.93 mL (17.3 mmol) Methylhydrazin in 15 mL konz. Salzsäure wird vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man stellt den pH-Wert nach Abkühlen vorsichtig mit Natriumhydroxid-Plättchen neutral ein. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.45 g (15%) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.70 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

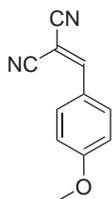
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.57 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 7.32 (m, 3H, 3',4',5'-H), 7.70 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 2',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 5.68 min, m/z [%] = 175.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3061 (w), 2922 (m), 2853 (m), 1657 (s), 1608 (s), 1568 (s), 1536 (m), 1515 (m), 1454 (m), 1377 (m), 1312 (m), 1270 (m), 1203 (m), 1028 (w), 982 (m), 850 (w), 789 (w), 778 (w), 740 (vs), 685 (s), 655 (w).

**mp**: 194.1 °C (Zersetzung)

### 2-(4-Methoxybenzyliden)malondinitril (**95**):



25 mL dest. Wasser, 0.66 g (10.0 mmol) Malondinitril und 0.04 g (1.00 mmol) Natriumhydroxid werden bei RT so lange gerührt bis es eine klare Lösung ergibt. Dann gibt man 1.22 mL (10.0 mmol) Anisaldehyd zu und rührt 30 Minuten bei RT. Das Produkt wird filtriert und getrocknet. Man erhält 1.45 g (79%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.74 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

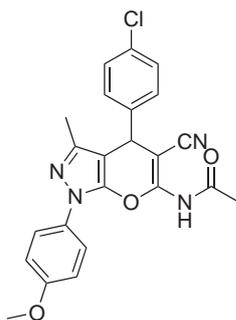
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 7.16 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 3',5'-H), 7.95 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 2',6'-H), 8.39 (s, 1H, 2-H).

**IR**: 3435 (w), 3345 (w), 2841 (w), 2221 (m), 2207 (m), 1681 (m), 1653 (m), 1627 (m), 1596 (s), 1574 (s), 1548 (s), 1509 (s), 1457 (m), 1427 (m), 1314 (m), 1257 (vs), 1216 (m),

1179 (s), 1158 (s), 1018 (m), 936 (w), 830 (s), 774 (w).

mp: 145.2 °C

***N*-4-(4-Chlorphenyl)-5-cyano-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-yl)acetamid (96):**



Eine Suspension von 0.08 g (0.20 mmol) 6-Amino-4-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,4-dihydropyrano-[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (**64**) und 10 mL (140 mmol) Acetylchlorid wird vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen gibt man Eiswasser zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die kombinierten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.09 g (96%) eines orangenen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.45 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.91 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>CO), 2.46 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.28 (s, 1H, 4-H), 7.40 (m, 4H, 2',3',5',6'-H), 7.72 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 3,5-H), 7.95 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2,6-H), 8.55 (s, 1H, -NH).

**LC-MS** (ESI): 7.96 min, *m/z* [%] = 435.1 ([M<sup>+</sup>], 100), 393.0 (42).

**IR**: 2932 (w), 2228 (w), 1702 (m), 1652 (s), 1584 (s), 1510 (s), 1490 (s), 1410 (m), 1369 (s), 1249 (vs), 1216 (s), 1133 (w), 1094 (s), 1029 (m), 1009 (s), 827 (s).

mp: 105.6 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 62.3% (*t<sub>R</sub>* = 8.02 min)

**6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonsäure (97):**



0.13 g (0.38 mmol) 6-Amino-4-(2-chlor-5-nitrophenyl)-1,3-dimethyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-5-carbonitril (**34**) und 0.06 g (1.13 mmol) Kaliumhydroxid in 15 mL Methanol werden 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel, nimmt in Wasser auf und neutralisiert mit verdünnter Salzsäure. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.04 g (29%) eines rotbraunen Feststoffes.

Man erhält 0.04 g (29%) eines rotbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.02 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.12 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, 1-H), 5.01 (s, 1H, 4-H), 7.09 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.14 (s, 1H, 6'-H), 8.10 (m, 1H, 3'-H), 8.46 (m, 1H, 4'-H).

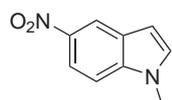
**LC-MS** (ESI): 5.21 min, m/z [%] = 388.0 ([M<sup>+1</sup>]<sub>5</sub>), 100), 276.1 (24).

**IR**: 3323 (w), 3201 (w), 2958 (w), 2199 (m), 1662 (m), 1584 (s), 1519 (s), 1499 (s), 1394 (m), 1336 (s), 1296 (m), 1250 (vs), 1179 (w), 1132 (w), 1107 (w), 1081 (w), 1022 (m), 824 (m), 772 (w), 749 (w), 700 (w), 672 (w).

**mp**: 215.0 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 92.3% (t<sub>R</sub> = 4.59 min)

### 1-Methyl-5-nitro-1*H*-indol (98):



3.00 g (18.5 mmol) 5-Nitroindol, 0.60 g (4.34 mmol) Kaliumcarbonat und 3.33 mL (39.5 mmol) Dimethylcarbonat werden in 30 mL *N,N*-Dimethylformamid gemischt und für zwei Stunden unter Rückfluss (ca. 126 °C) erhitzt. Nach Inprozess-Kontrolle wird die Reaktionsmischung auf 5 °C gekühlt und 50 mL eiskaltes Wasser zugegeben. Es entsteht ein Niederschlag, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wird. Es wird 3.14 g (96%) als gelber Feststoff erhalten.

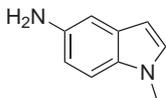
**R<sub>f</sub>**: 0.61 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.86 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.67 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 3-H), 7.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 2-H), 7.33 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 7-H), 8.12 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 6-H), 8.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, 4-H).

**GC-MS** (ED): 6.55 min, m/z [%] = 177.0 ([M<sup>+1</sup>], 12), 176.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 146.0 (16), 130.0 (48), 128.0 (15), 118.1 (15), 103.0 (32), 102.0 (12), 77.0 (30).

**IR**: 1611 (w), 1508 (w), 1510 (m), 1479 (m), 1463 (m), 1379 (w), 1326 (m), 1283 (s), 1241 (m), 1150 (m), 1065 (m), 936 (w), 893 (m), 834 (w), 811 (m), 779 (w), 762 (w), 739 (vs), 723 (s).

**mp**: 167.3 °C

**5-Amino-1-methyl-1H-indol (99):**

Methode 1: 0.10 g (0.57 mmol) 1-Methyl-5-nitro-1H-indol (**98**) und 0.20 g (3.52 mmol) Eisen werden in 10 mL Essigsäure und 10 mL Wasser suspendiert und für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Inprozess-Kontrolle per DC filtriert man über Kieselgur, wäscht mit Wasser nach und macht mit einer Natriumcarbonat-Lösung basisch. Man extrahiert dreimal mit 50 mL Ethylacetat, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Feststoff wird in Ethanol aufgenommen und durch Kieselgel filtriert um 0.05 g (60%) eines rötlichen Feststoffes zu erhalten.

Methode 2: Eine Lösung von 2.50 g (14.2 mmol) 1-Methyl-5-nitro-1H-indol (**98**) wird langsam zu einer Suspension von 1.08 g (10.2 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10%) in 50 mL Ethanol, die mit Wasserstoff gesättigt ist, getropft. Die Reaktionsmischung wird bei 40 °C vier Stunden lang hydriert. Nach Inprozess-Kontrolle per DC wird durch Kieselgur filtriert, das anschließend mit Ethanol nachgewaschen wird. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und erhält 1.77 g (85%) eines braunen Feststoffes.

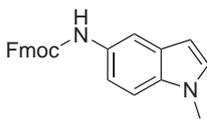
**R<sub>f</sub>**: 0.31 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.71 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.29 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, 3-H), 6.71 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 4-H), 6.95 (m, 1H, 3,6-H), 7.12 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 7-H).

**GC-MS** (EI): 4.20 min, m/z [%] = 147.0 ([M<sup>+</sup>], 11), 146.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 145.0 (42), 131.0 (35).

**IR**: 3409 (w), 1623 (w), 1497 (s), 1454 (m), 1420 (m), 1340 (m), 1318 (m), 1255 (vs), 1158 (w), 1087 (m), 852 (s), 795 (vs), 756 (s), 726 (vs).

**mp**: 160.1 °C

**(9H-Fluoren-9-yl)methyl-1-methyl-1H-indol-5-ylcarbammat (100):**

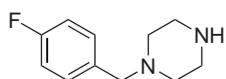
Zu einer Lösung von 0.15 g (1.03 mmol) 5-Amino-1-methyl-1H-indol (**99**) und 0.11 g (1.08 mmol) Natriumcarbonat in 20 mL Dioxan/Wasser (1:1) wird unter Eiskühlung 0.28 g (1.08 mmol) 9-Fluorenylmethylchlorformiat gegeben. Die Mischung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit 100 mL Wasser verdünnt und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter ver-

mindertem Druck. Man erhält 0.10 g (26%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.61 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.73 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 4.05 (m, 3 H, 1',2'-H), 6.32 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, 6-H), 6.71 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 5-H), 6.97 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 3,7-H), 7.14 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 3-H), 7.38 (m, 4H, 3',4',7',8'-H), 7.63 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2',9'-H), 7.80 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 5',6'-H).

#### 4-Fluor-benzylpiperazin (101):



Eine Lösung von 8.58 g (100 mmol) Piperazin in 50 mL Tetrahydrofuran wird zu 66 °C erhitzt bis das Piperazin in Lösung gegangen ist. Dazu wird 1.99 mL (16.6 mmol) 4-Fluorbenzylchlorid langsam zugetropft.

Die Mischung wird 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert und wäscht mit Tetrahydrofuran und Ethylacetat. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft mit 50 mL Wasser und Kalilauge basisch gemacht. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan und zweimal mit Ethylacetat. Die kombinierten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 3.20 g (99%) eines weißen Feststoffes.

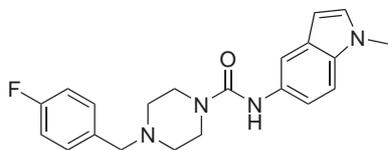
**R<sub>f</sub>**: 0.24 (Ethylacetat/Methanol = 1:4)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.37 (bs, 2H, 2,6-H), 2.86 (bs, 2H, 3,5-H), 3.41 (s, 2H, 1'-H), 6.95 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 3',7'-H), 7.25 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 4',6'-H).

**GC-MS** (EI): 6.28 min, m/z [%] = 194.0 ([M<sup>+</sup>], 22), 152.0 (54), 109.0 (100), 83.0 (12), 56.0 (18).

**IR**: 2825 (w), 2359 (w), 1508 (m), 1464 (m), 1454 (m), 1404 (m), 1296 (m), 1281 (s), 1269 (m), 1152 (m), 1092 (m), 999 (m), 853 (m), 836 (m), 824 (m), 806 (m), 605 (m), 543 (m), 502 (m), 469 (m).

**mp**: 106.2 °C

**(4-(4-Fluorbenzyl)-*N*-(1-methyl-1*H*-indol-5-yl)piperazin-1-carboxamid (117):**

Zu einer Lösung von 0.27 g (1.22 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat in 10 mL Dichlormethan wird eine Lösung von 1.42 mg (0.01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 mL Dichlormethan und eine Lösung von 0.17 g (1.16 mmol) 5-Amino-1-methyl-1*H*-indol (**99**) in 5 mL Dichlormethan zugegeben. Nachdem für 20 Minuten bei RT gerührt wurde, wird eine Lösung von 0.24 g (1.22 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) in 5 mL Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für weitere 30 Minuten bei RT und anschließend für 14 Stunden bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.33 g (77%) eines rosa-farbenen Feststoffes.

**R<sub>F</sub>**: 0.28 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.47 (br, 4H, 3',5'-H), 3.51 (br, 6H, 2',6',7'-H), 3.76 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.39 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, <sup>4</sup>J = 0.6 Hz, 6-H), 7.02 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 9',13'-H), 7.17 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 5-H), 7.31 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 3-H), 7.56 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 32.89 (+, -CH<sub>3</sub>), 43.98 (-, C-2',6'), 52.59 (-, C-3',5'), 62.00 (-, C-7'), 100.76 (+, C-8), 109.18 (+, C-9), 113.42 (+, C-5), 114.93 (+, C-10',12'), 117.08 (+, C-4), 128.59 (C<sub>q</sub>, C-8a), 129.39 (+, C-7), 130.58 (+, C-9',13'), 131.00 (C<sub>q</sub>, C-9',13'), 134.01 (C<sub>q</sub>, C-5a), 156.03 (C<sub>q</sub>, C-1), 159.68 (C<sub>q</sub>, C-1taut.), 164.56 (C<sub>q</sub>, C-11').

**LC-MS** (ESI): 11.22 min, m/z [%] = 368.1 ([M<sup>+1</sup>], 19), 367.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 195.2 (73), 109.2 (13).

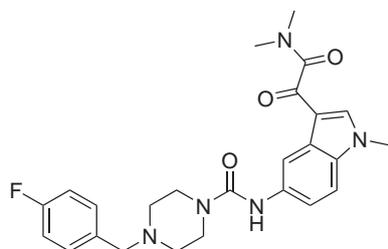
**IR**: 1636 (m), 1508 (s), 1491 (s), 1444 (s), 1221 (vs), 1153 (s), 1000 (m), 795 (m), 757 (m), 719 (m).

**mp**: 160.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 3.95 min)

***N*-(3-(2-(Dimethylamino)-2-oxoacetyl)-1-methyl-1*H*-indol-5-yl)-4-(4-fluor-benzyl)-piperazin-1-carboxamid**

(103):



0.10 g (0.27 mmol) 4-(4-Fluorbenzyl)-*N*-(1-methyl-1*H*-indol-5-yl)piperazin-1-carboxamid (**102**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und in einem Eisbad gekühlt. 205  $\mu$ L Oxalylchlorid (0.41 mmol, 2 M in Dichlormethan) werden zugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wird 409  $\mu$ L (0.82 mmol, 2 M in THF) Dimethylamin rasch zugegeben und 15 min bei 0 °C und 15 min bei RT gerührt.

Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, trocknet mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und man erhält 0.11 g (87%) eines roten Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.05 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.37 (br, 4H, 3',5'-H), 2.91 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.98 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.46 (m, 6H, 2',6',7'-H), 3.84 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.15 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 9',13'-H), 7.35 (m, 2H, 3,5-H), 7.47 (m, 3H, 2,10',12'-H), 8.06 (s, 1H, 7-H).

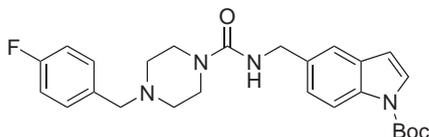
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 33.71 (+, -CH<sub>3</sub>), 36.12 (+, -CH<sub>3</sub>), 44.11 (-, C-2',6'), 52.06 (-, C-3',5'), 61.39 (-, C-7'), 110.88 (+, C-9), 111.94 (C<sub>q</sub>, C-8), 112.35 (+, C-5), 115.06 (+, C-10',12'), 118.06 (+, C-4), 125.80 (C<sub>q</sub>, C-8a), 131.00 (C<sub>q</sub>, C-9',13'), 133.93 (C<sub>q</sub>, C-8'), 134.44 (C<sub>q</sub>, C-5a), 136.72 (C<sub>q</sub>, C-3), 140.51 (+, C-7), 155.64 (C<sub>q</sub>, C-1), 159.24 (C<sub>q</sub>, C-1<sub>taut.</sub>), 164.05 (C<sub>q</sub>, C-11'), 167.72 (C<sub>q</sub>, C-10), 186.18 (C<sub>q</sub>, C-9).

**LC-MS** (ESI): 10.39 min, *m/z* [%] = 467.2 ([M<sup>+1</sup>], 23), 466.1 ([M<sup>+</sup>], 100), 393.2 (38), 199.1 (17), 195.1 (40), 109.1 (13).

**IR**: 2930 (w), 1647 (s), 1509 (s), 1223 (s), 725 (m).

**mp**: 165.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 90.5% (*t<sub>R</sub>* = 4.12 min)

***N*-((1*H*-Indol-5-yl)methyl)-4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-carboxamid (104):**

Zu einer Lösung von 0.16 g (0.72 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat in 10 mL Dichlormethan wird eine Lösung von 0.84 mg (6.84  $\mu$ mol) 4-Dimethylaminopyridin in 2 mL Dichlormethan und eine Lösung von 0.10 g (0.68 mmol) 5-(Aminomethyl)-1*H*-indol in 10 mL Di-

chlormethan zugegeben. Nachdem für 20 Minuten bei RT gerührt wurde, wird eine Lösung von 0.14 g (0.72 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) in 5 mL Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für weitere 30 Minuten bei RT und anschließend für 14 Stunden bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man reinigt durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) um 0.12 g (38%) eines rosa-farbenen Feststoffes zu erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.33 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.62 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.31 (bs, 4H, 3,5-H), 3.36 (bs, 4H, 2,6-H), 3.46 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4.30 (s, 2H, -NHCH<sub>2</sub>), 6.67 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.7 Hz, 5'-H), 7.09-7.37 (m, 5H, 9,10,12,13,9'-H), 7.45 (s, 1H, 4'-H), 7.63 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.7 Hz, 6'-H), 7.96 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 8'-H), 7.31 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1Hz, 3-H), 7.56 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.6Hz).

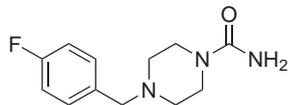
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 27.58 (+, -(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.30 (-, C-3'), 52.22 (-, C-2,3,5,6), 61.34 (-, C-7), 83.58 (-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 100.71 (+, C-6'), 107.34 (+, C-8'), 114.48 (+, C-9'), 115.02 (+, C-10,12), 115.47 (+, C-9'), 119.31 (+, C-5'), 123.69 (+, C-7'), 126.10 (+, C-5'a), 130.02 (+, C-9,13), 131.00 (C<sub>q</sub>, C-8), 133.78 (C<sub>q</sub>, C-7'a), 148.99 (C<sub>q</sub>, -COO), 157.31 (C<sub>q</sub>, C-1), 164.56 (C<sub>q</sub>, C-11).

**LC-MS** (ESI): 5.77 min, *m/z* [%] = 467.0 ([M<sup>+1</sup>], 15), 366.9 (33), 195.1 (100), 130.1 (17), 109.2 (34).

**IR**: 3036 (w), 1730 (m), 1626 (m), 1537 (m), 1508 (s), 1471 (m), 1368 (m), 1352 (s), 1336 (m), 1247 (s), 1217 (s), 1157 (s), 1128 (m), 1081 (m), 1041 (m), 1022 (m), 1001 (m), 828 (w), 764 (s), 725 (m), 548 (w), 501 (m).

**mp**: 131.0 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 94.7% (*t<sub>R</sub>* = 7.73 min)

**4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-carboxamid (105):**

Eine Lösung von 0.11 g (0.24 mmol) *tert*-Butyl-5-((4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-carboxamido)methyl)-1*H*-indol-1-carboxylat in 10 mL Tetrahydrofuran wird mit 10 mL 2 N Salzsäure für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen dampft man zur Trockene ein und stellt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 8 ein. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.07 g (89%) eines beige-farbenen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.13 (Ethylacetat)

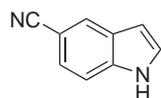
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.33 (bs, 4H, 3,5-H), 3.31 (s, 2H, 7-H), 3.52 (bs, 4H, 2,6-H), 5.92 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.15 (m, 2H, 2',6'-H), 7.39 (m, 2H, 3',5'-H).

**LC-MS** (ESI): 4.89 min, *m/z* [%] = 237.9 ([M<sup>+</sup>], 100), 195.1 (23), 109.1 (15).

**IR**: 3425 (w), 3197 (w), 2923 (w), 2765 (w), 1644 (s), 1595 (vs), 1508 (s), 1482 (s), 1453 (s), 1307 (m), 1276 (m), 1217 (s), 1153 (m), 1126 (m), 1104 (m), 1093 (m), 1004 (s), 994 (s), 957 (w), 854 (w), 833 (s), 804 (m), 793 (m), 765 (s).

**mp**: 236.8 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (*t<sub>R</sub>* = 1.76 min)

**1-*H*-Indol-5-carbonitril (106):**

1.00 g (5.10 mmol) 5-Bromindol und 3.75 g (41.8 mmol) Kupfercyanid werden in 25 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und fünf Stunden auf 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird 10 mL Wasser zugegeben und 15 Minuten lang gerührt. Das Wasser wird abdekantiert und die Reaktionsmischung mit 5 mL Ethylendiamin und 3 mL Wasser versetzt. Die stark blaue Lösung wird dreimal mit Toluol extrahiert. Die organische Phase dampft man zur Trockene ein, gibt 10 mL Wasser zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.56 g (77%) eines gelben Öles.

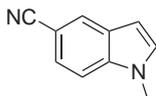
**R<sub>f</sub>**: 0.41 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.59 (m, 1H, 3-H), 7.33 (m, 1H, 2-H), 7.40 (m, 2H, 5,6-H), 7.97 (s, 1H, 4-H).

**LC-MS** (ESI): 8.31 min, *m/z* [%] = 143.0 ([M<sup>+</sup>], 27), 139.0 (100).

**IR:** 2929 (w), 2220 (w), 1667 (s), 1504 (w), 1473 (w), 1405 (w), 1301 (w), 1113 (w), 906 (s), 809 (w), 723 (vs).

### 1-Methyl-1*H*-indol-5-carbonitril (**107**):



Eine Lösung von 0.30 g (2.11 mmol) 1*H*-Indol-5-carbonitril (**106**) in 15 mL *N,N*-Dimethylformamid wird in einem Eisbad gekühlt. Dazu gibt man 0.10 g (2.53 mmol) Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) und lässt 30 Minuten rühren. Nun wird 0.15 mL (2.32 mmol) Methyljodid zugegeben, die Mischung auf RT kommen gelassen und zwei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat - *n*-Hexan = 1:3) gereinigt. Man erhält 0.12 g (36%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.61 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

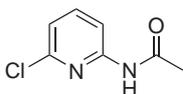
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.83 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.57 (s, 1H, 3-H), 7.18 (s, 1H, 2-H), 7.42 (s, 2H, 6,7-H), 7.97 (s, 1H, 4-H).

**GC-MS (EI):** 8.18 min, m/z [%] = 156.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 155.0 (72), 128.0 (11), 114.0 (14).

**IR:** 3102 (w), 2921 (w), 2215 (m), 1609 (w), 1485 (w), 1450 (w), 1339 (m), 1291 (m), 1248 (m), 1089 (w), 900 (m), 811 (s), 771 (s), 733 (s), 627 (m), 618 (m), 493 (m), 458 (m), 426 (m).

**mp:** 70.0 °C

### 2-Acetylamino-6-chlor-pyridin (**108**):



0.50 g (3.89 mmol) 2-Amino-6-chlor-pyridin wird in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst, im Eisbad gekühlt und 0.47 mL (5.83 mmol) Pyridin zugegeben. Nun wird 0.36 mL (5.08 mmol) Acetylchlorid in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst dazugetropft. Die Reaktionsmischung wird 5 Stunden bei RT gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.62 g (93%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.62 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.08 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.17 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 5-H), 7.81 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 4-H), 8.05 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 3-H), 10.78 (s, 1H, -NH).

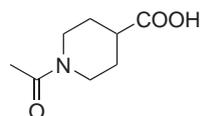
**GC-MS (EI):** 3.10 min, m/z [%] = 170.0 ([M<sup>+</sup>], 20), 129.0 (33), 128.0 (100), 101.0 (25),

93.0 (30).

**IR:** 3049 (w), 1660 (s), 1568 (vs), 1545 (s), 1438 (s), 1390 (vs), 1310 (s), 1261 (m), 1247 (s), 1153 (s), 1136 (s), 1073 (m), 1019 (s), 974 (m), 872 (m), 801 (m), 779 (vs), 725 (s).

**mp:** 149.4 °C

### 1-Acetylpiperidin-4-carbonsäure (110):



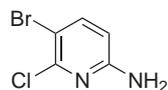
3.00 g (23.2 mmol) Piperidin-4-carbonsäure werden in 15 mL Tetrahydrofuran suspendiert und 2.81 mL (34.8 mmol) Pyridin zugegeben. Nun tropft man langsam 2.16 mL Acetylchlorid in 5 mL Tetrahydrofuran zu und rührt 5 Stunden lang. Im Anschluss wird 50 mL Wasser zugegeben und mit Ethylacetat gewaschen. Die Wasserphase wird mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 1.30 g (33%) eines weißen Feststoffes.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.25-1.46 und 1.73-1.86 (m, 4H, 3,5-H), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.40-2.51 (m, 1H, 4-H), 3.05-3.12 und 3.67-3.75 und 4.12-4.20 (m, 4H, 2,6-H).

**IR:** 2870 (w), 1711 (vs), 1597 (vs), 1485 (m), 1456 (m), 1425 (s), 1371 (m), 1314 (s), 1187 (vs), 1116 (m), 1035 (m), 1993 (m), 956 (s), 930 (m), 687 (w).

**mp:** 183.9 °C

### 5-Brom-6-chlorpyridin-2-amin (111):



Eine Mischung von 0.25 g (1.95 mmol) 2-Amino-6-chlorpyridin, 0.35 g (1.95 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 0.03 g (0.19 mmol) Eisen(III)-chlorid in 20 mL trockenem Acetonitril wird bei RT fünf Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das erhaltene Rohprodukt (0.57 g) wird durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1) gereinigt um 0.30 g (74%) eines weißen Feststoffes zu erhalten.

**R<sub>f</sub>:** 0.56 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.18 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 3-H), 7.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 4-H).

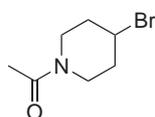
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** : (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 104.67 ( $\text{C}_q$ , C-5), 108.62 (+, C-3), 143.09 (+, C-4), 147.39 ( $\text{C}_q$ , C-6), 157.72 ( $\text{C}_q$ , C-2).

**GC-MS** (EI): 7.18 min,  $m/z$  [%] = 209.9 (25), 207.9 ( $[\text{M}^+]$ , 100), 205.9 (75), 180.9 (28), 178.9 (23), 172.9 (15), 171.0 (13), 92.0 (18), 64.0 (16).

**IR**: 3352 (m), 3192 (w), 1634 (m), 1579 (s), 1550 (m), 1450 (vs), 1370 (s), 1315 (m), 1275 (m), 1138 (m), 1011 (s), 909 (m), 818 (vs), 737 (m), 685 (s).

**mp**: 155.1 °C (Zersetzung)

### 1-(4-Brompiperidin-1-yl)ethanon (112):

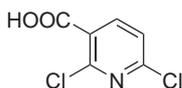


0.35 g (1.43 mmol) 4-Brompiperidinhydrobromid wird in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst und dazu 236  $\mu\text{L}$  Pyridin gegeben. Im Anschluss tropft man 133  $\mu\text{L}$  Acetylchlorid zu und rührt bei RT für 20 Stunden. Dann verdünnt man mit Wasser, extrahiert dreimal mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck

entfernt. Man erhält 0.28 g (95%) eines gelben öligen Produktes.

**GC-MS** (EI): 6.57 min,  $m/z$  [%] = 205.0 ( $[\text{M}^+]$ , 38), 126.0 (63), 84 (100), 55 (20).

### 2,4-Dichlornicotinsäure (113):

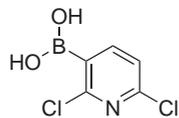


2.82 mL (5.07 mmol) Lithiumdiisopropylamid (1.8 M Lösung in Tetrahydrofuran) wird unter Argonatmosphäre zu 10 mL abs. Tetrahydrofuran gegeben und auf -80 °C gekühlt. Eine Lösung von 0.50 g (3.38 mmol) 2,6-Dichlorpyridin in 15 mL abs. Tetrahydrofuran wird dazugetropft. Die Reaktionsmischung rührt man für zwei Stunden bei -80 °C. Danach gibt man langsam Trockeneis zu und lässt zu RT aufwärmen. Die Lösung wird eine weitere Stunde bei RT gerührt und im Anschluss mit Wasser verdünnt. Man wäscht mit Ethylacetat und neutralisiert die wässrige Phase mit konz. Salzsäure. Nun extrahiert man dreimal mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.63 g (97%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.08 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$** : (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.65 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, 3-H), 8.24 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, 4-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : : (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 124.02 (+, C-3), 128.46 ( $\text{C}_q$ , C-5), 143.33 (+, C-4), 147.66 ( $\text{C}_q$ , C-6), 150.69 ( $\text{C}_q$ , C-2), 165.41 ( $\text{C}_q$ , COOH).

**2,6-Dichlorpyridin-3-ylboronsäure (114):**

3.75 mL (6.76 mmol) Lithiumdiisopropylamin (1.8 M Lösung in Tetrahydrofuran) wird unter Argon-Atmosphäre zu 10 mL abs. Tetrahydrofuran gegeben und auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung von 0.50 g (3.38 mmol) 2,6-Dichlorpyridin in 15 mL abs. Tetrahydrofuran wird dazugetropft. Die Reaktionsmischung rührt man für eine Stunde bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Danach gibt man eine Lösung von 1.72 mL (7.43 mmol) Triisopropylborat in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zu und lässt zu RT aufwärmen. Die Lösung wird eine weitere Stunde bei RT gerührt und im Anschluss durch langsame Zugabe von 4%-iger NaOH-Lösung gequentscht. Die wässrige Phase wird abgetrennt und unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.63 g (97%) eines braunen Feststoffes.

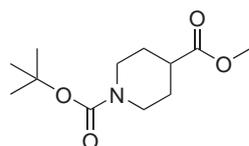
**R<sub>f</sub>**: 0.09 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 7.31 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, 3-H), 7.77 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, 4-H).

**LC-MS** (ESI): 10.79 min, m/z [%] = 192.1 ( $[\text{M}^+]$ , 100), 174.1 (55), 173.1 (14).

**IR**: 1565 (s), 1537 (s), 1520 (m), 1412 (s), 1348 (s), 1309 (s), 1262 (vs), 1164 (s), 1127 (s), 1033 (m), 800 (s), 757 (s), 695 (m).

**mp**:  $83.1\text{ }^{\circ}\text{C}$

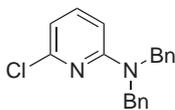
**1-tert-Butyl-4-methyl-piperidin-1,4-dicarboxylat (115):**

1.50 g (6.54 mmol) 1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure (**118**) und 2.26 g (16.4 mmol) Kaliumcarbonat werden in 45 mL Tetrahydrofuran suspendiert und eine halbe Stunde bei RT gerührt. Danach gibt man 0.49 mL (7.85 mmol) Methyljodid zu und lässt über Nacht bei RT rühren. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 0.13 g (8%) eines gelben Öles isoliert.

**R<sub>f</sub>**: 0.85 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.57-1.85 (m, 4H, 3,5-H), 2.40-2.50 (m, 1H, 4-H), 2.76-2.90 und 4.00-4.07 (m, 4H, 2,6-H), 3.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**IR**: 1732 (m), 1689 (s), 1423 (m), 1366 (m), 1338 (w), 1294 (w), 1242 (m), 1158 (s), 1124 (m), 1082 (w), 1037 (m), 756 (m).

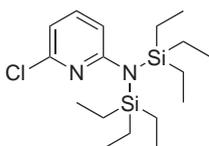
***N,N*-Dibenzyl-6-chlorpyridin-2-amin (116):**

0.26 g (3.89 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Paraffinöl) werden mit 15 mL *N,N*-Dimethylformamid in einem Kolben vorgelegt und auf 0 °C mit einem Eisbad gekühlt. Dazu gibt man eine Lösung von 0.25 g (1.95 mmol) 2-Amino-6-chlorpyridin in 5 mL *N,N*-Dimethylformamid, lässt die Mischung 30 Minuten bei 0 °C und weitere 30 Minuten bei RT rühren. Nun wird 0.46 mL (3.89 mmol) Benzylbromid zugetropft und lässt die Temperatur auf RT steigen. Man rührt eine Stunde bei RT, kühlt danach erneut mit einem Eisbad und gibt 0.26 g (3.89 mmol) Natriumhydrid (60%-ige Suspension in Paraffinöl) zu. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt, danach 0.46 mL (3.89 mmol) Benzylbromid zugetropft und zu RT aufgewärmt. Man rührt weitere 12 h bei RT und gibt dann die Mischung in 100 mL Wasser. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.59 g (98%) eines gelben Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.89 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4.58 und 4.77 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 6.31 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 5-H), 6.59 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3-H), 7.26-7.39 (m, 11H, 4-H, Ph).

**IR**: 2923 (m), 1591 (s), 1548 (m), 1486 (s), 1450 (s), 1420 (m), 1360 (m), 1246 (m), 1163 (m), 1128 (s), 1028 (m), 974 (m), 953 (m), 770 (s), 731 (s), 695 (vs).

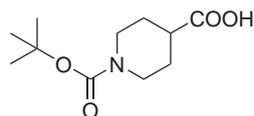
***N,N*-Bis(triethylsilyl)-6-chlor-2-aminopyridin (117):**

Eine Lösung von 1.61 mL (2.41 mmol, 1.5 M Lösung in Pentan) *tert*-Butyllithium in 10 mL abs. Tetrahydrofuran wird auf -78 °C gekühlt. Danach tropft man eine Lösung von 0.20 g (1.56 mmol) 2-Amino-6-chlorpyridin in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zu und rührt eine Stunde lang bei -78 °C. Im Anschluss wird eine Lösung von 0.22 mL (1.71 mmol) Trimethylsilylchlorid in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft und zu RT aufgewärmt. Man kühlt erneut auf -78 °C und gibt 1.61 mL (2.41 mmol, 1.5 M Lösung in Pentan) *tert*-Butyllithium zu. Danach wird eine Lösung von 0.22 mL (1.71 mmol) Trimethylsilylchlorid in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft und zu RT aufgewärmt. Die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei RT gerührt. Der entstandene feine Niederschlag wird durch Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.52 g (94%) eines braunen Öles.

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.45 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 0.85 (m, 12H, CH<sub>3</sub>), 6.33

(d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, 5-H), 6.46 (dd, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 0.5$  Hz, 3-H), 7.24 (t, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, 4-H).

### 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure (**118**):



Eine Lösung von 5.00 g (38.7 mmol) Piperidin-4-carbonsäure und 11.0 mL (79.0 mmol) Triethylamin in 40 mL Dioxan und 40 mL Wasser wird bei 0 °C mit 8.45 g Di-*tert*-butyldicarbonat behandelt. Das Eisbad wird entfernt und man rührt 20 Stunden bei RT. Das Volumen wird zu 75% vermindert und der Rückstand in Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird zugegeben und von der organischen Phase getrennt. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert und extrahiert mit Ethylacetat. Die kombinierten organischen Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 8.03 g (97%) eines weißen Feststoffes.

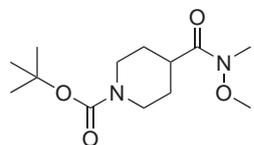
**$^1\text{H-NMR}$** : (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.43 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 1.51-1.74 und 1.84-1.93 (m, 4H, 3,5-H), 2.37-2.53 (m, 1H, 4-H), 2.76-2.90 und 3.95-4.05 (m, 4H, 2,6-H).

**LC-MS** (ESI): 16.10 min,  $m/z$  [%] = 214.6 ( $[\text{M}^{-15}]$ , 100), 173.9 (85), 130.0 (80).

**IR**: 3186 (m), 2973 (m), 2931 (m), 1732 (s), 1654 (s), 1471 (m), 1449 (m), 1429 (s), 1391 (m), 1365 (m), 1279 (m), 1239 (m), 1205 (m), 1154 (vs), 1130 (m), 1079 (m), 1032 (m), 944 (m), 922 (m), 859 (m), 816 (m), 764 (m), 722 (m).

**mp**: 149.6 °C

### *tert*-Butyl-4-(methoxy(methyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (**119**):



5.00 g (23.4 mmol) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure (**118**) werden in 50 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man fügt 3.80 g (23.4 mmol) Carbonyldiimidazol portionsweise zu und rührt 90 Minuten bei RT. Danach wird 2.68 g (27.4 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methylaminhydrochlorid und 3.90 mL (28.1 mmol) Triethylamin zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei RT gerührt. Im Anschluss wird die weiße Suspension abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird mit gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt.

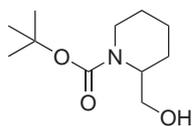
Man erhält 5.99 g (99%) eines gelben Öles.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.61-1.71 (m, 4H, 3,5-H), 2.66-2.81 und 4.04-4.15 (m, 5H, 2,4,6-H), 3.16 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**GC-MS** (EI): 9.46 min, m/z [%] = 273.0 ([M<sup>+</sup>], 1), 215.0 (29), 199.0 (30), 171.0 (100), 156.0 (10), 141.0 (23), 128.0 (18), 112.0 (44), 84.0 (22), 82.0 (90), 57.0 (91).

**IR:** 2971 (w), 1687 (s), 1657 (s), 1416 (s), 1390 (m), 1365 (s), 1288 (m), 1274 (m), 1232 (s), 1163 (vs), 1129 (s), 1063 (w), 1031 (m), 983 (s), 938 (m), 869 (m), 817 (w), 768 (m), 663 (w).

#### **tert-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (120):**



Eine Lösung von 5.00 g (43.4 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-piperidin und 12.3 mL (89.0 mmol) Triethylamin in 40 mL Dioxan und 40 mL Wasser wird bei 0 °C mit 9.47 g (43.4 mmol) Di-tert-butyldicarbonat behandelt.

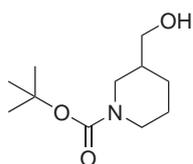
Das Eisbad wird entfernt und man rührt 20 Stunden bei RT. Das Volumen wird zu 75% vermindert und der Rückstand in Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 8.48 g (98%) eines braunen Feststoffes.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.48-1.76 (m, 6H, 3,4,5-H), 2.67-2.87 und 3.52-3.76 (m, 3H, 2,6-H), 3.89-3.92 und 4.18-4.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**IR:** 3427 (m), 2950 (m), 1650 (vs), 1475 (m), 1454 (w), 1422 (s), 1367 (s), 1334 (m), 1322 (m), 1276 (m), 1255 (m), 1166 (s), 1143 (vs), 1077 (m), 1045 (vs), 951 (m), 869 (s), 774 (m), 762 (m).

**mp:** 72.1 °C

#### **tert-Butyl-3-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (121):**



Eine Lösung von 5.00 g (43.4 mmol) 3-(Hydroxymethyl)-piperidin und 12.3 mL (89.0 mmol) Triethylamin in 40 mL Dioxan und 40 mL Wasser wird bei 0 °C mit 9.47 g (43.4 mmol) Di-tert-butyldicarbonat behandelt.

Das Eisbad wird entfernt und man rührt 20 Stunden bei RT. Das Volumen wird zu 75% vermindert und der Rückstand in Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 8.64 g

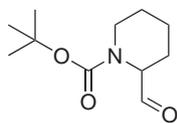
(100%) eines gelben Feststoffes.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.38 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.50-1.76 (m, 5H, 3,4,5-H), 2.90-3.06 und 3.70-3.79 (m, 4H, 2,6-H), 3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**IR:** 3480 (w), 2972 (w), 1666 (vs), 1474 (m), 1425 (s), 1363 (s), 1313 (w), 1266 (s), 1248 (s), 1173 (s), 1148 (vs), 1099 (s), 1081 (s), 1054 (s), 965 (m), 928 (w), 902 (w), 857 (m), 768 (m), 758 (m), 691 (w).

**mp:** 77.5 °C

#### **tert-Butyl-2-formylpiperidin-1-carboxylat (122):**

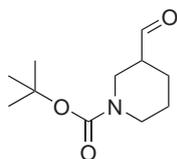


1.00 g (5.02 mmol) *tert*-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (**120**) wird bei RT in 20 mL abs. Dichlormethan vorgelegt und 2.83 g (7.53 mmol) Pyridiniumdichromat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei RT gerührt, dann mit 25 mL Diethylether verdünnt und über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.89 g (90%) eines braunen Öles.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.45-2.17 (m, 6H, 3,4,5-H), 2.82-2.89 und 3.57-3.63 (m, 2H, 2-H), 4.53-4.55 (m, 1H, 6-H), 9.57 (s, 1H, CHO).

**IR:** 2935 (w), 1690 (s), 1406 (m), 1391 (m), 1365 (s), 1252 (m), 1146 (s), 1074 (m), 1052 (m), 993 (m), 869 (m), 812 (w), 769 (m), 716 (w).

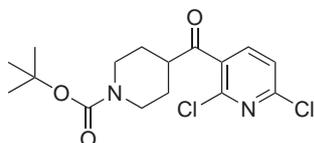
#### **tert-Butyl-3-formylpiperidin-1-carboxylat (123):**



1.00 g (5.02 mmol) *tert*-Butyl-3-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (**121**) wird bei RT in 20 mL abs. Dichlormethan vorgelegt und 2.83 g (7.53 mmol) Pyridiniumdichromat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei RT gerührt, dann mit 25 mL Diethylether verdünnt und über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.89 g (90%) eines braunen Öles.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.78-2.02 (m, 4H, 4,5-H), 2.40-2.42 (m, 1H, 3-H), 2.77-3.95 (m, 4H, 2,6-H), 9.67 (s, 1H, CHO).

**IR:** 2934 (w), 1732 (m), 1688 (s), 1619 (m), 1418 (m), 1365 (m), 1240 (m), 1145 (vs), 856 (m), 768 (m), 735 (w), 698 (w).

**tert-Butyl-4-(2,6-dichlornicotinoyl)piperidin-1-carboxylat (124):**

1.88 mL (3.38 mmol) Lithiumdiisopropylamin (1.8 M Lösung in Tetrahydrofuran) wird unter Argonatmosphäre zu 15 mL abs. Tetrahydrofuran gegeben und auf  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Im Anschluss daran gibt man 0.25 g (1.69 mmol) 2,6-Dichlorpyridin in 5 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst zu und rührt eine Stunde bei  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Danach wird 0.22 g (0.85 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyl-1-pivaloylpiperidin-4-carboxamid in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft und langsam zu RT aufgewärmt. Man behandelt mit gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.33 g Rohprodukt, das man durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 3:1) reinigt. Man konnte 0.06 g 2,6-Dichlorpyridin und 0.11 g (38%) eines gelben Öles isolieren.

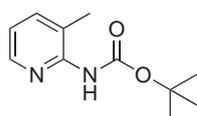
**R<sub>f</sub>**: 0.57 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.53-1.90 (m, 4H, 3,5-H), 2.76-2.90 (m, 1H, 4-H), 3.22-3.37 und 4.07-4.17 (m, 4H, 2,6-H), 7.68 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 3'-H), 7.36 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 27.51 (-, C-3,5), 28.40 (+, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.06 (-, C-2,6), 47.55 (+, C-4), 79.81 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 123.27 (+, C-3'), 133.71 (C<sub>q</sub>, C-1'), 140.10 (+, C-2'), 146.46 (C<sub>q</sub>, C-4'), 152.01 (C<sub>q</sub>, C-6'), 154.57 (C<sub>q</sub>, C-1), 202.78 (C<sub>q</sub>, CO).

**LC-MS** (ESI): 23.69 min, *m/z* [%] = 358.1 ([M<sup>-1</sup>], 5), 343.4 (14), 305.0 (27), 302.9 (52), 261.2 (60), 259.2 (100), 241.1 (38), 223.3 (17), 176.1 (42), 174.1 (48).

**IR**: 2976 (w), 1686 (s), 1568 (s), 1541 (m), 1420 (s), 1365 (s), 1337 (s), 1277 (m), 1243 (m), 1217 (m), 1160 (s), 1139 (vs), 1081 (m), 963 (s), 835 (s), 784 (m), 769 (m), 667 (w).

**tert-Butyl-3-methylpyridin-2-ylcarbammat (125):**

Eine Lösung 5.00 g (46.2 mmol) 2-Amino-picolin in 5 mL Ethylacetat wurde über zwei Stunden hinweg zu einer Mischung von 16.30 g (74.7 mmol) Boc-anhydrid in 17.5 mL Hexan bei  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, zu RT abgekühlt und 10 mL Hexan zugefügt. Man rührt eine weitere Stunde bei RT und filtriert den weißen Feststoff ab. Man erhält 9.50 g (99%) eines weißen Feststoffes.

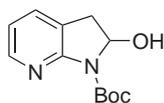
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.50 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.99

(dd, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 5-H), 7.52 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, 4-H), 8.24 (dd, 1H,  $^3J = 5.4$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 6-H).

**IR:** 3176 (m), 2975 (m), 1720 (vs), 1582 (s), 1522 (vs), 1455 (vs), 1391 (m), 1361 (m), 1281 (s), 1246 (s), 1167 (vs), 1123 (s), 1077 (m), 1048 (m), 1027 (m), 998 (m), 918 (m), 860 (m), 794 (m), 783 (m), 749 (s), 729 (m), 700 (m).

**mp:** 113.7 °C

***tert*-Butyl-2-hydroxy-2,3-dihydropyrrol[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (126):**



Eine Lösung von 1.04 g (5.00 mmol) *tert*-Butyl-6-chlorpyridin-2-ylcarbamat (**125**) in 40 mL abs. Tetrahydrofuran wird auf -60 °C gekühlt und 7.7 mL (10.0 mmol) *s*-BuLi (1.3 M Lösung in Cyclohexan/Hexan) über zwei Minuten hinweg zugegeben. 1.00 mL (13.0 mmol) *N,N*-Dimethylformamid wird zugegeben und auf RT aufgewärmt. 50 mL Diethylether und 75 mL Wasser werden zugefügt und die organische Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 1.24 g Rohprodukt werden mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.34 g (29%) eines weißen Feststoffes.

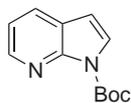
**R<sub>f</sub>:** 0.29 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.57 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 2.84 (s, 2H, 3-H), 5.92 (dd, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 2-H), 6.84 (dd, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 5-H), 7.41 (dd, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 4-H), 8.21 (dd, 1H,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 6-H).

**LC-MS (ESI):** 10.60 min, *m/z* [%] = 495.1 ([2M<sup>+</sup>Mg], 30), 299.1 (14), 273.0 (22), 237.2 ([M<sup>+</sup>], 100), 220.3 (17), 119.2 (19).

**IR:** 3205 (w), 2975 (w), 1715 (s), 1605 (m), 1435 (s), 1412 (m), 1386 (s), 1363 (m), 1305 (s), 1279 (m), 1253 (m), 1175 (m), 1155 (s), 1138 (vs), 1089 (m), 1054 (s), 1022 (s), 876 (m), 855 (m), 790 (m), 775 (m), 765 (m), 738 (m).

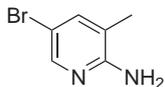
**mp:** 136.3 °C (Zersetzung)

**tert-Butyl-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-1-carboxylat (127):**

100  $\mu\text{L}$  (1.27 mmol) Methansulfonylchlorid werden bei RT zu einer Lösung von 0.20 g (0.85 mmol) *tert*-Butyl-2-hydroxy-2,3-dihydropyrrol[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (**126**) und 353  $\mu\text{L}$  (2.54 mmol) Triethylamin in 10 mL Dichlormethan gegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 Minuten lang gerührt und dann mit 25 mL Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit 5%-iger Ammoniaklösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.13 g (70%) eines farblosen Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.71 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.66 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 6.49 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, 3-H), 7.20 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 4.9 Hz, 5-H), 7.62 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, 2-H), 7.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 4-H), 8.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 6-H).

**5-Brom-3-methylpyridin-2-amin (128):**

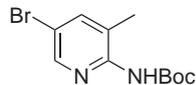
Eine Mischung von 2.00 g (18.5 mmol) 2-Amino-picolin, 3.29 g (18.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 0.30 g (1.85 mmol) Eisen(III)-chlorid in 20 mL trockenem Acetonitril wird bei RT 18 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 3.40 g (98%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.54 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.63 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.40 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 4-H), 7.96 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, 6-H).

**IR**: 3476 (w), 3445 (m), 3139 (m), 1773 (w), 1698 (s), 1635 (s), 1584 (m), 1469 (s), 1429 (m), 1397 (m), 1379 (m), 1353 (m), 1285 (m), 1239 (m), 1179 (s), 901 (m), 890 (s), 843 (m), 822 (m), 755 (s).

**mp**: 119.7 °C

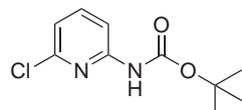
**tert-Butyl 5-brom-3-methylpyridin-2-ylcarbamat (129):**

Zu einer Lösung von 4.41 mL (8.82 mmol) Natriumhexamethyldisilazan (2.0 M Lösung in Tetrahydrofuran) in 10 mL abs. Tetrahydrofuran wird bei  $-5^{\circ}\text{C}$  langsam eine Lösung von 0.75 g (4.01 mmol) 5-Brom-3-methylpyridin-2-amin (**111**) in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Im Anschluss wird langsam eine Lösung von 0.88 g (4.07 mmol) Boc-anhydrid in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei RT gerührt und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung die Reaktion abgebrochen. Man säuert vorsichtig zu pH 3 an und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 1.23 g Rohprodukt werden mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.58 g (50%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.87 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.50 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.67 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.7 Hz, 4-H), 8.29 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, 6-H).

**IR**: 2977 (w), 1796 (m), 1729 (s), 1521 (w), 1455 (m), 1422 (m), 1393 (m), 1367 (s), 1271 (s), 1246 (s), 1152 (s), 1114 (s), 1097 (s), 1040 (m), 1020 (m), 925 (w), 890 (m), 850 (m), 769 (m), 741 (m), 663 (w).

**tert-Butyl-6-chlorpyridin-2-ylcarbamat (130):**

Zu einer Lösung von 4.28 mL (8.56 mmol) Natriumhexamethyldisilazan (2.0 M Lösung in Tetrahydrofuran) in 10 mL abs. Tetrahydrofuran wird bei  $-5^{\circ}\text{C}$  langsam eine Lösung von 0.50 g (3.89 mmol) 2-Amino-6-chlorpyridin in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Im Anschluss wird langsam eine Lösung von 0.86 g (3.95 mmol) Boc-anhydrid in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei RT gerührt und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung die Reaktion abgebrochen. Man säuert vorsichtig zu pH 3 an und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.80 g (90%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.87 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.50 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 6.95 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.7 Hz, 5-H), 7.59 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.5 Hz, 4-H), 7.84 (dd,

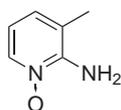
$^1\text{H}$ ,  $^3J = 8.2 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 0.5 \text{ Hz}$ , 3-H).

**GC-MS** (EI): 7.31 min,  $m/z$  [%] = 228.0 ( $[\text{M}^+]$ , 9), 172.0 (12), 155.0 (14), 130.0 (10), 128.0 (31), 57.1 (100).

**IR**: 3213 (w), 2974 (w), 1729 (m), 1571 (s), 1521 (m), 1438 (m), 1391 (m), 1365 (m), 1266 (m), 1227 (m), 1141 (vs), 1077 (m), 1064 (m), 988 (m), 857 (m), 786 (s), 758 (m), 728 (m), 684 (m).

**mp**: 74.8 °C

### 3-Methyl-1-oxy-pyridin-2-ylamin (131):



Zu einer Lösung von 0.50 g (2.40 mmol) 2-Amino-3-picolin in 20 mL Aceton werden 0.83 g (5.78 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/*iso*-Propanol = 3:1) gereinigt. Man erhält 1.13 g (98%) eines gelben Feststoffes.

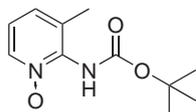
**R<sub>f</sub>**: 0.89 (Ethylacetat/Methanol = 3:1)

**$^1\text{H-NMR}$** : (200 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.66 (dd, 1H,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.7 \text{ Hz}$ , 5-H), 7.26 (ddd, 1H,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 0.9 \text{ Hz}$ , 4-H), 7.92 (ddd, 1H,  $^3J = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 0.7 \text{ Hz}$ , 6-H).

**IR**: 3448 (s), 3154 (vs), 3084 (vs), 1908 (m), 1623 (vs), 1589 (vs), 1513 (vs), 1456 (s), 1441 (s), 1385 (m), 1346 (m), 1236 (vs), 1166 (m), 1122 (m), 1079 (m), 916 (m), 858 (m), 771 (m), 726 (m), 703 (m).

**mp**: 48.8 °C

### *tert*-Butyl-3-methyl-1-oxy-pyridin-2-ylcarbammat (132):



Eine Lösung 0.30 g (2.42 mmol) 2-Amino-picolin-1-*N*-oxid (**131**) in 5 mL Methanol wird langsam zu einer Mischung von 0.85 g (3.90 mmol) Bocanhydrid in 10 mL Hexan bei 75 °C zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, zu RT abgekühlt und 10 mL Hexan zugefügt. Man rührt eine weitere Stunde bei RT und wäscht zweimal mit Wasser.

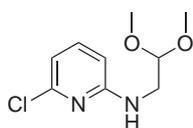
Die Wasserphase wird unter vermindertem Druck eingengt. Man erhält 0.44 g (81%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.46 (Ethylacetat/Methanol = 3:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**(200 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 1.53 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.28 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 5-H), 7.48 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 4-H), 8.22 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 6-H).

**IR:** 3121 (w), 2972 (w), 1717 (s), 1573 (w), 1528 (m), 1445 (m), 1421 (m), 1364 (m), 1278 (s), 1236 (s), 1208 (m), 1159 (s), 1064 (s), 1028 (m), 969 (m), 908 (m), 800 (s), 763 (s), 712 (m), 697 (s).

### 6-Chlor-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)pyridin-2-amin (133):



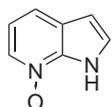
Es wird 0.50 g (3.89 mmol) 2-Amino-6-chlorpyridin, 3.00 g (17.3 mmol) Dimethoxyacetaldehyd (60%-ige Lösung in Wasser) und 5.52 g (38.9 mmol) wasserfreies Natriumsulfat in 50 mL Essigsäure vorgelegt. Man rührt 30 min lang und gibt 2.47 g (11.67 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid portionsweise innerhalb von 5 min zu. Es wird 2 h lang bei RT gerührt und

danach das Natriumsulfat abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch (pH 8-9) gemacht. Man extrahiert 3-mal mit je 50 mL Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und dampft zur Trockene ein. Das Rohprodukt (0.72 g) wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.10 g (12%) eines gelben Öles.

**R<sub>f</sub>:** 0.89 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1), 0.42 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:3)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.42 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 1'-H), 4.51 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, 2'-H), 6.32 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.4 Hz, 5-H), 6.58 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.6 Hz, 3-H), 7.35 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 7.5 Hz, 4-H).

### 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-7-oxid (134):



Zu 0.50 g (4.23 mmol) Azaindol in 15 mL *n*-Hexan und wenigen Tropfen Ethylacetat gelöst wird 1.46 g (5.9 mmol) 70% 3-Chlorperbenzoesäure gegeben. Die resultierende gelbe Lösung wird 1.5 Stunden bei RT gerührt, währenddessen das Produkt ausfällt. Die Mischung wird gekühlt und der leicht gelbe Feststoff abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Der Feststoff (0.83 g) wird in 15 mL Wasser suspendiert und mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung zu pH 9 basifiziert. Entgegen der Literaturvorschrift fällt nicht das Produkt aus. Man entfernt das Wasser und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/Methanol = 3:1). Man erhält 0.56 g (99%) eines weißen Feststoffes.

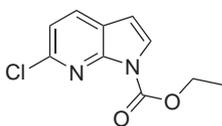
**R<sub>f</sub>**: 0.38 (Ethylacetat/Methanol = 3:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 6.58 (d, 1H,  $^3J = 3.2$  Hz, 3-H), 7.10 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 5-H), 7.48 (d, 1H,  $^3J = 3.2$  Hz, 2-H), 7.67 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 4-H), 8.18 (d, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz, 6-H).

**IR**: 3082 (m), 1696 (m), 1619 (m), 1574 (m), 1502 (m), 1455 (m), 1421 (m), 1350 (m), 1296 (s), 1242 (s), 1225 (s), 1175 (m), 1110 (m), 1047 (m), 895 (m), 860 (m), 784 (s), 746 (m), 713 (vs), 691 (s), 673 (m).

**mp**: 135.3 °C

### 6-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carbonsäureethylester (**135**):



Zu einer Lösung von 0.10 g (0.75 mmol) 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-7-*N*-oxid (**134**) und 155  $\mu$ L (0.75 mmol) Hexamethyldisilazan in 7 mL abs. Tetrahydrofuran wird tropfenweise 178  $\mu$ L (1.86 mmol) Chlorkohlensäureethylester unter Argon-Atmosphäre bei RT zugegeben. Man rührt eine Stunde bei RT und verdünnt mit 20 mL Ethylacetat. Man wäscht dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.10 g (60%) eines violetten Öles als Rohprodukt.

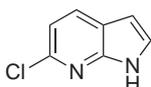
**R<sub>f</sub>**: 0.77 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.25 (t, 1H,  $^3J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>), 4.11 (q, 1H,  $^3J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.54 (d, 1H,  $^3J = 4.1$  Hz, 3-H), 7.23 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 5-H), 7.71 (d, 1H,  $^3J = 4.0$  Hz, 2-H), 7.82 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, 4-H).

**GC-MS** (EI): 8.24 min,  $m/z$  [%] = 224.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 154.0 (33), 153.0 (12), 152.0 (100), 117.0 (26), 116.0 (20).

**IR**: 2983 (w), 1712 (s), 1595 (w), 1571 (w), 1523 (m), 1408 (s), 1327 (s), 1254 (s), 1182 (m), 1116 (m), 1085 (m), 1068 (m), 1051 (m), 907 (m), 867 (w), 822 (w), 763 (m), 727 (m).

### 6-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**136**):



0.09 g (0.40 mmol) Ethyl-6-chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (**135**) wird in 15 mL Methanol und 5 mL 1 N Natronlauge gelöst und 24 Stunden bei RT gerührt. Man entfernt das Methanol und extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.06 g (98%) eines weißen Feststoff-

fes.

**R<sub>f</sub>**: 0.77 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

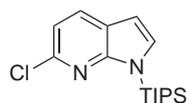
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 3-H), 7.12 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 5-H), 7.35 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, 2-H), 7.91 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 4-H).

**GC-MS** (EI): 6.71 min, *m/z* [%] = 154.0 (34), 152.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 125.0 (10), 117.1 (50), 116.0 (22), 90.0 (16), 63.1 (16).

**IR**: 3130 (m), 2902 (m), 1606 (m), 1574 (s), 1491 (m), 1413 (s), 1336 (s), 1301 (s), 1284 (m), 1219 (m), 1104 (s), 927 (s), 896 (m), 805 (vs), 783 (s), 751 (s), 715 (s), 687 (m).

**mp**: 172.0 °C

### 6-Chlor-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**137**):



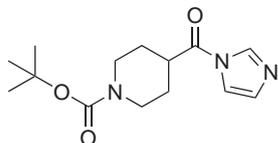
Zu einer Lösung von 0.86 mL (1.72 mmol) Natriumhexamethyldisilazan (2.0 M Lösung in Tetrahydrofuran) in 10 mL abs. Tetrahydrofuran wird bei -5°C langsam eine Lösung von 0.15 g (0.98 mmol) 6-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**136**) in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft und eine Stunde lang gerührt. Im Anschluss wird langsam eine Lösung von 0.22 g (1.03 mmol) Triisopropylsilylchlorid in 5 mL abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei RT gerührt und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung die Reaktion abgebrochen. Man extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.30 g (99%) eines rötlichen Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.94 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.06 und 1.11 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 3 H, CH), 6.53 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, 3-H), 7.03 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 5-H), 7.27 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, 2-H), 7.79 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 4-H).

**GC-MS** (EI): 9.97 min, *m/z* [%] = 308.0 ([M<sup>+</sup>], 34), 265.0 (100), 223.0 (42), 209.0 (22), 195.0 (37), 181.0 (47).

**IR**: 2945 (m), 2867 (m), 1712 (w), 1593 (w), 1556 (w), 1496 (w), 1463 (m), 1408 (s), 1356 (m), 1293 (w), 1257 (w), 1165 (m), 1115 (m), 1070 (m), 996 (m), 914 (m), 881 (s), 812 (m), 724 (m), 710 (m), 677 (s), 652 (s), 600 (m), 567 (m).

**tert-Butyl-4-(1H-imidazol-1-carbonyl)piperidin-1-carboxylat (138):**

Zu einer Lösung von 1.17 g (7.18 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 11 mL abs. Dichlormethan wird 1.22 g (5.32 mmol) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure (**118**) portionsweise bei RT zugegeben. Die Mischung wird für 4.5 h bei 0 °C gelagert, mit Diethylether verdünnt, mit Eiswasser und mit eiskalter gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.36 g (92%) eines weißen Feststoffes.

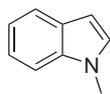
**R<sub>f</sub>**: 0.11 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.78-1.91 (m, 4H, 2,6-H), 2.82-3.07 (m, 3H, 1,2,5-H), 4.13-4.20 (m, 2H, 2,5-H), 7.10 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.4 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 4'-H), 7.46 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.4 Hz, 5'-H), 8.18 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 2'-H).

**GC-MS** (EI): 11.10 min, m/z [%] = 279.0 ([M<sup>+</sup>], 5), 223.0 (20), 222.0 (24), 206.0 (25), 179.0 (12), 112.0 (41), 82.0 (19), 69.0 (43), 57.0 (100).

**IR**: 3132 (w), 3119 (w), 2963 (w), 1720 (m), 1687 (vs), 1478 (m), 1448 (m), 1417 (m), 1397 (s), 1364 (m), 1318 (s), 1282 (m), 1267 (m), 1224 (vs), 1156 (vs), 1113 (s), 1098 (m), 1059 (s), 1042 (m), 981 (m), 958 (s), 932 (s), 893 (m), 852 (s), 804 (m), 803 (w), 772 (s), 713 (m).

**mp**: 106.8 °C

**1-Methyl-1H-indol (139):**

Eine Lösung von 1.00 g (8.54 mmol) Indol in 15 mL Tetrahydrofuran wird auf 0 °C gekühlt. Dazu tropft man langsam 8.54 mL (17.1 mmol) Natriumhexamethyldisilazan (2.0 M in Tetrahydrofuran) zu und lässt eine Stunde bei 0 °C rühren.

Man lässt auf RT kommen und gibt im Anschluss langsam 0.93 mL (14.9 mmol) Methyljodid zu und rührt drei Stunden bei RT. Nach Inprozess-Kontrolle gibt man gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.05 g (94%) eines roten Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.87 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

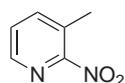
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 3-H), 7.06 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, 2-H), 7.13 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 1.4 Hz, 5-H),

7.32 (m, 1H, 4-H), 7.36 (m, 1H, 7-H), 7.64 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 6-H).

**GC-MS** (EI): 4.81 min,  $m/z$  [%] = 131.0 ( $[M^+]$ , 100), 130.0 (84), 116.0 (10), 103.0 (11), 89.0 (15), 77.0 (11).

**IR**: 3415 (w), 3052 (w), 2914 (w), 1614 (w), 1571 (w), 1512 (s), 1462 (s), 1422 (m), 1328 (s), 1315 (s), 1241 (s), 1204 (w), 1153 (w), 1077 (m), 1012 (s), 924 (w), 762 (s), 735 (vs).

### 3-Methyl-2-nitropyridin (140):



3.00 g (27.7 mmol) 2-Aminopicolin werden bei einer Temperatur zwischen 10 °C und 20 °C in 10.0 mL (187 mmol) konz. Schwefelsäure gelöst. Zu dieser Lösung wird tropfenweise eine Mischung (Vorsicht: exotherm) von 25.0 mL (245 mmol) 30% Wasserstoffperoxid in 50 mL (1.02 mol) rauchender Schwefelsäure so zugegeben, dass die Temperatur zwischen 10 °C und 20 °C bleibt. Die Lösung wird 48 h bei RT gerührt und danach 300 mL Wasser unter Eiskühlung zugegeben. Die Lösung wird langsam (Temperatur zwischen 20 °C und 25 °C) mit 50%-iger Natronlauge basisch gemacht. Man extrahiert dreimal mit Ether, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/Hexan = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.36 g (10%) eines roten Feststoffes.

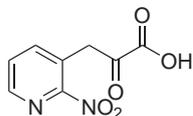
**R<sub>f</sub>**: 0.60 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.50 (dd, 1H,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 5-H), 7.79 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 4-H), 8.40 (dd, 1H,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 6-H).

**GC-MS** (EI): 4.58 min,  $m/z$  [%] = 138.0 ( $[M^+]$ , 4), 108.0 (5), 92.0 (100), 65 (62).

**IR**: 3057 (w), 1527 (vs), 1446 (m), 1401 (m), 1383 (m), 1358 (s), 1301 (m), 1240 (m), 1208 (w), 1147 (m), 1104 (m), 1041 (m), 994 (w), 863 (s), 815 (s), 800 (s), 768 (m), 701 (m), 664 (s).

**mp**: 38.4 °C

**3-(2-Nitropyridin-3-yl)-2-oxopropansäure (141):**

Zu einer Lösung von 0.21 g (1.90 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 15 mL Tetrahydrofuran wird 0.26 mL Diethyloxalat zugegeben und 30 Minuten bei RT gerührt. Dazu wird eine Lösung von 0.15 g (1.09 mmol) 3-Methyl-2-nitropyridin (**140**) in 5 mL Tetrahydrofuran gegeben und 17 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat.

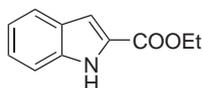
Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.12 g (53%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.29 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.58 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 5-H), 7.88 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 4-H), 8.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 6-H).

**IR**: 2923 (w), 1603 (w), 1531 (vs), 1458 (m), 1422 (s), 1363 (s), 1278 (w), 1162 (m), 1084 (m), 1055 (m), 865 (s), 818 (s), 803 (m), 707 (m), 666 (s).

**mp**: 167.1 °C (Zersetzung)

**1H-Indol-2-carbonsäureethylester (142):**

Eine Lösung von 2.00 g (18.49 mmol) Phenylhydrazin in 70 mL Ethanol wird mit 2.06 mL (18.5 mmol) Brenztraubensäureethylester versetzt und zwei Stunden auf 60 °C erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel und gibt 5 mL Polyphosphorsäure zu und erhitzt 30 Minuten lang auf

125 °C. Man gibt Eiswasser zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:4) gereinigt. Man erhält 0.85 g (24%) eines gelblichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.52 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:4)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.44 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.44 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.16 (m, 1H, 7-H), 7.24 (s, 1H, 2-H), 7.33 (m, 1H, 6-H), 7.44 (m, 1H, 5-H), 7.70 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 4-H), 9.16 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>).

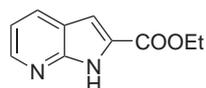
**LC-MS** (ESI): 7.95 min, m/z [%] = 189.0 ([M<sup>+</sup>], 56), 144.0 (22), 143.0 (100), 116.0 (10), 115.0 (37), 89.0 (28).

**IR**: 3308 (m), 2985 (w), 1686 (s), 1618 (w), 1526 (m), 1475 (w), 1434 (w), 1381 (m), 1339 (m), 1307 (m), 1246 (s), 1200 (s), 1145 (m), 1020 (m), 973 (m), 932 (m), 821 (m), 771

(s), 744 (vs), 666 (w).

**mp:** 120.3 °C

**1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-carbonsäureethylester (143):**



Eine Lösung von 0.50 g (2.40 mmol) *tert*-Butyl-3-methylpyridin-2-ylcarbammat (**125**) in 15 mL abs. Tetrahydrofuran wird auf -40 °C gekühlt. Dazu gibt man langsam 3.36 mL (5.04 mmol) *tert*-Butyllithium (1.5 M Lösung in Pentan) und lässt eine Stunde bei -40 °C rühren. Danach wird 0.36 mL (2.64 mmol) Diethyloxalat zugeben, zu RT aufwärmen lassen und 16 Stunden bei RT rühren. 20 mL 2 N Salzsäure wird zugetropft und die Mischung für 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Man dampft zur Trockene ein und stellt den pH-Wert auf 8 mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ein. Die Mischung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/Hexan = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.08 g (18%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.80 (Ethylacetat)

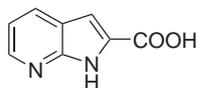
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.51 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.54 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.24 (m, 1H, 3-H), 7.27 (m, 1H, 5-H), 8.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 4-H), 8.77 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 14.44 (+, CH<sub>3</sub>), 61.15 (-, CH<sub>2</sub>), 106.42 (+, C-3), 116.72 (+, C-5), 120.35 (C<sub>q</sub>, C-3a), 128.66 (C<sub>q</sub>, C-2), 131.62 (+, C-4), 145.97 (+, C-6), 148.53 (C<sub>q</sub>, C-6a), 161.79 (C<sub>q</sub>, C=O).

**GC-MS** (EI): 8.22 min, m/z [%] = 190.0 ([M<sup>+</sup>], 93), 162.0 (15), 145.0 (48), 144.0 (100), 117.0 (18), 116.0 (47), 90.0 (17), 63.0 (14).

**IR:** 2976 (w), 2693 (br), 1708 (s), 1578 (m), 1523 (m), 1271 (s), 1209 (s), 1024 (s), 967 (m), 919 (m), 867 (m), 840 (s), 811 (m), 788 (m), 769 (vs), 735 (s).

**mp:** 161.5 °C

**1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäure (144):**

Eine Lösung von 0.07 g (0.37 mmol) 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäureethylester (**143**) in 5 mL Ethanol wird mit 0.37 mL (0.74 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel und säuert langsam mit Eisessig an. Darauf extrahiert man dreimal mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.05 g (97%) eines gelben Feststoffes.

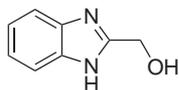
**R<sub>f</sub>**: 0 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.11 (s, 1H, 3-H), 7.15 (m, 1H, 5-H), 8.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 4-H), 8.32 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 6-H).

**LC-MS** (ESI): 10.94 min, *m/z* [%] = 163.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 2925 (m), 2852 (m), 2187 (w), 1671 (s), 1601 (m), 1580 (w), 1570 (w), 1526 (m), 1428 (m), 1321 (w), 1275 (m), 1220 (s), 1155 (s), 1122 (s), 1036 (w), 965 (w), 938 (w), 905 (m), 821 (m), 760 (s), 707 (w).

**mp**: 254.6 °C (Zersetzung)

**(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol (145):**

1.08 g (10.0 mmol) *o*-Phenylendiamin, 1.11 g (15.0 mmol) Glyoxalsäure und 100 mL 4 N Salzsäure wird 40 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Neutralisation mit Ammoniak unter Eiskühlung wird der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 0.40 g (27%) eines orangen Feststoffes erhalten.

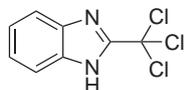
**R<sub>f</sub>**: 0.63 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.64-6.93 (m, 4H, 4,5,6,7-H).

**LC-MS** (ESI): 9.42 min, *m/z* [%] = 148.9 ([M<sup>+</sup>], 67), 147.0 (100), 121.0 (24).

**IR**: 3393 (w), 3364 (w), 3044 (w), 2826 (w), 1668 (s), 1616 (m), 1592 (m), 1505 (s), 1426 (w), 1397 (m), 1338 (w), 1307 (m), 1282 (w), 1261 (m), 1155 (w), 1119 (w), 1085 (w), 1031 (w), 1007 (w), 954 (w), 913 (w), 851 (w), 827 (w), 767 (w), 737 (w).

**mp**: 102.5 °C

**2-(Trichlormethyl)-1H-benzo[d]imidazol (146):**

Eine Lösung von 1.0 g (9.3 mmol) *o*-Phenyldiamin in 30 mL Essigsäure wird mit 1.15 mL (9.3 mmol) Methyl 2,2,2-trichloracetimidat versetzt. Die Mischung wird eine Stunde unter RT gerührt und 20 mL Wasser zugegeben.

Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 2.06 g (95%) eines weißen Feststoffes.

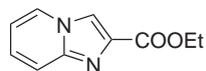
**R<sub>f</sub>**: 0.90 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.39 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 6.19 Hz, <sup>4</sup>J = 3.16 Hz, 5,6-H), 7.72 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 6.19 Hz, <sup>4</sup>J = 3.16 Hz, 4,7-H).

**LC-MS** (ESI): 10.84 min, m/z [%] = 493.4 (27), 239.0 (28), 236.9 ([M<sup>+</sup>], 93), 234.9 (100), 200.1 (53).

**IR**: 1421 (m), 1307 (m), 1278 (w), 1043 (m), 1022 (w), 891 (m), 881 (m), 814 (s), 740 (s), 681 (m), 560 (m), 501 (m), 441 (m).

**mp**: 156.8 °C (Zersetzung)

**Imidazo[1,2-a]pyridin-2-carbonsäureethylester (147):**

Eine Lösung von 1.00 g (10.6 mmol) 2-Aminopyridin in 25 mL Tetrahydrofuran wird mit 1.34 mL (10.6 mmol) Ethylbromopyruvat bei RT behandelt und 16 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Der resultierende weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Man erhält 1.61 g (80%) eines braunen Feststoffes.

Der resultierende weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Man erhält 1.61 g (80%) eines braunen Feststoffes.

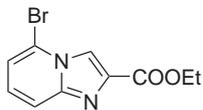
**R<sub>f</sub>**: 0.68 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.26 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.24 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.16 (m, 1H, 5-H), 7.93 (m, 1H, 6-H), 8.09 (m, 2H, 3,7-H), 8.39 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 4-H).

**LC-MS** (ESI): 5.13 min, m/z [%] = 191.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 163.0 (68).

**IR**: 3095 (m), 2990 (m), 1736 (m), 1649 (s), 1585 (s), 1538 (m), 1371 (m), 1265 (s), 1212 (m), 1150 (m), 1109 (m), 1087 (s), 1056 (s), 1016 (m), 915 (m), 901 (m), 849 (m), 781 (s), 607 (m), 565 (m), 548 (m), 532 (m).

**mp**: 132.4 °C

**4-Bromimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbonsäureethylester (148):**

Eine Lösung von 1.00 g (5.78 mmol) 2-Amino-6-brompyridin in 25 mL Tetrahydrofuran wird mit 0.73 mL (5.78 mmol) Ethylbrompyruvat bei RT behandelt und 16 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Der resultierende weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Man erhält 1.42 g (91%) eines weißen Feststoffes.

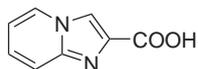
**R<sub>f</sub>**: 0.20 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.07 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.28 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.07 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.10 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, 5-H), 7.44 (s, 1H, 3-H), 7.55 (m, 1H, 7-H), 7.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.70 Hz, 6-H).

**LC-MS** (ESI): 10.58 min, *m/z* [%] = 493.4 (45), 271.0 ([M<sup>+</sup>], 70), 268.9 (77), 242.9 (87), 240.9 (100).

**IR**: 3142 (m), 1756 (m), 1740 (m), 1643 (s), 1562 (m), 1516 (s), 1261 (s), 1222 (s), 1127 (m), 1094 (s), 1048 (m), 1020 (w), 920 (m), 833 (m), 800 (s), 791 (s), 624 (m).

**mp**: 280.6 °C

**Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbonsäure (149):**

Eine Lösung von 1.04 g (5.47 mmol) Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbonsäureethylester (**147**) in 10 mL Ethanol wird mit 5.47 mL (11.0 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Darauf extrahiert man dreimal mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.85 g (96%) eines braunen Feststoffes.

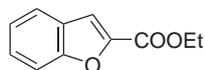
**R<sub>f</sub>**: 0.09 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7.54 (m, 1H, 5-H), 7.95 (m, 2H, 3,7-H), 9.00 (m, 2H, 4,6-H).

**LC-MS** (ESI): 2.80 min, *m/z* [%] = 162.9 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3080 (m), 1719 (s), 1649 (m), 1608 (m), 1595 (m), 1520 (m), 1453 (m), 1245 (m), 1212 (s), 1142 (m), 1120 (m), 820 (m), 767 (s), 740 (m), 723 (m), 623 (m), 589 (m), 559 (m), 428 (s).

**mp**: 106.5 °C

**Benzofuran-2-carbonsäureethylester (150):**

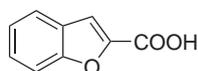
Eine Mischung aus 2.50 g (20.5 mmol) Salicylaldehyd, 2.35 mL (20.5 mmol) Ethylbromacetat und 2.83 g (20.5 mmol) Kaliumcarbonat in 50 mL Acetonitril wird 36 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Die kombinierte organische Phase wird zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:2) gereinigt. Man erhält 1.72 g (44%) eines gelben Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.76 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.27 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.23 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 6.84 (m, 1H, 5-H), 6.95 (m, 1H, 6-H), 7.05 (m, 1H, 7-H), 7.51 (m, 1H, 4-H), 7.83 (m, 1H, 3-H).

**LC-MS** (ESI): 6.70 min, m/z [%] = 190.9 ([M<sup>+</sup>], 31).

**IR**: 2381 (w), 1726 (s), 1687 (m), 1599 (s), 1459 (m), 1481 (m), 1397 (w), 1297 (m), 1193 (vs), 1162 (s), 1109 (m), 1048 (m), 1016 (m), 835 (m), 752 (vs).

**Benzofuran-2-carbonsäure (151):**

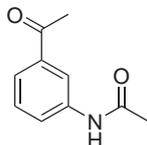
Eine Lösung von 0.54 g (2.84 mmol) Benzofuran-2-carbonsäureethylester (**150**) in 10 mL Ethanol wird mit 2.84 mL (5.68 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Darauf extrahiert man dreimal mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.15 g (33%) eines roten Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.05 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7.20 (m, 4H, 4-7-H), 7.57 (s, 1H, 3-H), 10.45 (s, 1H, -OH).

**LC-MS** (ESI): 9.16 min, m/z [%] = 541.1 (100).

**IR**: 1666 (m), 1597 (s), 1484 (m), 1401 (m), 1287 (m), 1214 (s), 1162 (s), 1110 (m), 1060 (m), 942 (m), 845 (m), 748 (s).

***N*-(3-Acetylphenyl)acetamid (152):**

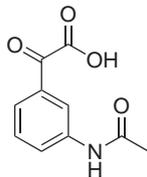
2.00 g (14.8 mmol) 3'-Aminoacetophenon und 2.05 mL (14.8 mmol) Triethylamin werden in 100 mL Dichlormethan gelöst. Dazu wird langsam 1.06 mL (14.8 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei RT gerührt. Man verdünnt mit Dichlormethan, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 2.20 g (84%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.14 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.21 (s, 3H, -NCOCH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 7.40 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 5'-H), 7.66 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 4'-H), 7.95 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 6'-H), 8.02 (bs, 1H, -NH).

**IR**: 3353 (s), 3115 (w), 3062 (w), 3006 (w), 1702 (s), 1670 (s), 1591 (m), 1542 (s), 1478 (s), 1418 (m), 1366 (m), 1355 (s), 1318 (m), 1298 (s), 1277 (s), 1250 (s), 1212 (s), 1167 (m), 1091 (m), 1022 (m), 985 (m), 949 (m), 904 (s), 869 (w), 796 (s), 742 (w), 688 (s).

**mp**: 127.5 °C (Zersetzung)

**2-(3-Acetamidophenyl)-2-oxoessigsäure (153):**

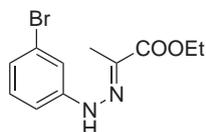
1.50 g (8.47 mmol) *N*-(3-Acetylphenyl)acetamid (**152**) und 1.41 g (12.7 mmol) Selendioxid in 35 mL Pyridin werden 14 Stunden auf 100 °C erhitzt. Man filtriert danach ab und dampft die Lösung ein. Der Rückstand wird in 50 mL 5%-iger Natronlauge aufgenommen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die Wasserphase wird nun mit konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.75 g (43%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.22 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.44 (m, 1H, 5'-H), 7.65 (m, 1H, 6'-H), 7.90 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 4'-H), 8.26 (bs, 1H, 2'-H).

**IR**: 3357 (m), 1720 (m), 1677 (s), 1625 (m), 1595 (s), 1553 (s), 1488 (s), 1413 (m), 1377 (m), 1332 (m), 1314 (m), 1273 (m), 1236 (s), 1186 (s), 1167 (m), 1057 (w), 1019 (m), 904 (m), 785 (m), 760 (vs), 700 (w).

**mp**: 223.8 °C

**2-(2-(3-Bromphenyl)hydrazono)propansäureethylester (154):**

2.50 g (14.5 mmol) 3-Bromanilin werden in 10 mL Wasser suspendiert und langsam 20 mL Salzsäure so zugetropft, dass die Temperatur nicht 40 °C übertrifft. Die Lösung wird auf -5 °C gekühlt und eine Lösung von 1.28 g (18.5 mmol) Natriumnitrit in 10 mL Wasser über 10 Minuten hinweg zugetropft. Man versetzt eine eisgekühlte Lösung von 2.07 mL (14.5 mmol) Ethyl 2-methylacetoacetat in 10 mL Ethanol mit 10 mL einer eisgekühlten 50%igen Kalilauge. Die Mischung wird anschließend mit 20 mL Eiswasser verdünnt, worauf man unter Rühren schnell die zuvor hergestellte Diazoniumsalzlösung einfließen lässt. Dann wird noch 30 Minuten bei 0 °C gerührt, das sich als braunes Öl ausscheidende Phenylhydrazon dreimal mit Diethylether extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 1.05 g (30%) eines hellbraunen Feststoffes.

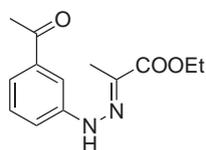
**R<sub>f</sub>**: 0.87 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:2)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.32 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 1H, 1-H), 2.24 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.25 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.04 (m, 2H, 2',6'-H), 7.35 (m, 4H, 4',5'-H).

**GC-MS** (EI): 9.38 min, m/z [%] = 285.0 ([M<sup>+</sup>], 1), 219.0 (20), 217.0 (67), 127.0 (32), 125.0 (100), 92.0 (61), 65.0 (23).

**IR**: 3284 (m), 1656 (s), 1572 (s), 1485 (m), 1432 (m), 1371 (m), 1330 (m), 1295 (m), 1279 (m), 1236 (s), 1144 (m), 1067 (m), 1026 (m), 1004 (m), 869 (m), 822 (m), 807 (m), 759 (m), 594 (m), 559 (m), 503 (m), 475 (m).

**mp**: 125.3 °C

**2-(2-(3-Acetylphenyl)hydrazono)propansäureethylester (155):**

2.50 g (18.5 mmol) 3'-Aminoacetophenon werden in 10 mL Wasser suspendiert und langsam 20 mL Salzsäure so zugetropft, dass die Temperatur nicht 40 °C übertrifft. Die Lösung wird auf -5 °C gekühlt und eine Lösung von 1.28 g (18.5 mmol) Natriumnitrit in 10 mL Wasser über 10 Minuten hinweg zugetropft. Man versetzt eine eisgekühlte Lösung von 2.64 mL (18.5 mmol) Ethyl 2-methylacetoacetat in 10 mL Ethanol mit 10 mL einer eisgekühlten 50%igen Kalilauge. Die Mischung wird anschließend mit 20 mL Eiswasser verdünnt, worauf man unter Rühren schnell die zuvor hergestellte Diazoniumsalzlösung einfließen lässt. Dann wird noch 30 Minuten bei 0 °C gerührt, der gelbe Niederschlag abgesaugt

und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.28 g (28%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.74 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:2)

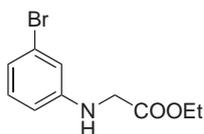
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.35 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 1H, 1-H), 2.60 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.27 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.50 (m, 4H, 2',4',5',6'-H).

**GC-MS** (EI): 11.22 min, m/z [%] = 248.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 174.0 (49), 133.0 (95), 119.0 (13), 91.0 (20).

**IR**: 3284 (w), 2382 (m), 1671 (s), 1608 (w), 1578 (s), 1436 (m), 1371 (m), 1290 (s), 1274 (s), 1223 (m), 1136 (s), 1034 (m), 899 (m), 785 (m), 756 (m), 688 (s), 581 (s), 476 (m).

**mp**: 129.9 °C

### 2-(3-Bromphenylamino)essigsäureethylester (156):



Eine Mischung von 3.14 mL (29.1 mmol) 3-Bromanilin und 6.03 g (43.6 mmol) Kaliumcarbonat in 60 mL Aceton werden eine Stunde auf 60 °C erwärmt. 3.56 mL (32.0 mmol) Bromessigsäureethylester werden tropfenweise zugegeben und 12 Stunden lang bei 60 °C erwärmt. Die Mischung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat= 95:5) gereinigt. Man erhält 4.90 g (65%) eines braunen Feststoffes.

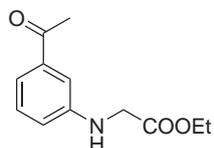
**R<sub>f</sub>**: 0.45 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:5)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 2H, -NHCH<sub>2</sub>), 4.24 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.51 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 6-H), 6.73 (t, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 2-H), 6.85 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 4-H), 7.03 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 5-H).

**GC-MS** (EI): 8.72 min, m/z [%] = 259.0 ([M<sup>+</sup>], 18), 257.0 (18), 186.0 (97), 184.0 (100), 105.0 (24), 104.0 (19), 76.0 (14).

**IR**: 3377 (m), 2983 (w), 1722 (s), 1592 (s), 1572 (s), 1507 (m), 1480 (s), 1448 (s), 1420 (m), 1369 (m), 1345 (m), 1308 (m), 1245 (m), 1220 (s), 1146 (m), 1088 (m), 1070 (m), 1020 (m), 984 (m), 856 (m), 818 (w), 764 (s), 680 (m), 666 (w).

**mp**: 103.3 °C (Zersetzung)

**2-(3-Acetylphenylamino)essigsäureethylester (157):**

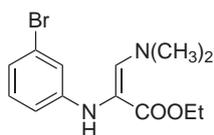
Eine Mischung von 3.14 mL (29.1 mmol) 3-Acetylanilin und 6.03 g (43.6 mmol) Kaliumcarbonat in 60 mL Aceton werden eine Stunde auf 60 °C erwärmt. 3.56 mL (32.0 mmol) Bromessigsäureethylester werden tropfenweise zugegeben und 12 Stunden lang bei 60 °C erwärmt. Die Mischung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat= 95:5) gereinigt. Man erhält 4.35 g (66%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.53 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 2H, -NHCH<sub>2</sub>), 4.24 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.85 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 6-H), 7.21 (m, 1H, 2-H), 7.31 (m, 1H, 4-H), 7.37 (m, 1H, 5-H).

**IR**: 3376 (m), 2990 (w), 1725 (vs), 1673 (s), 1604 (s), 1509 (m), 1492 (m), 1452 (m), 1423 (m), 1356 (s), 1326 (m), 1316 (m), 1223 (s), 1143 (s), 1117 (m), 1021 (m), 973 (m), 885 (m), 860 (m), 816 (w), 773 (s), 683 (s).

**mp**: 66.3 °C

**Ethyl-2-(3-bromphenylamino)-3-(dimethylamino)acrylat (158):**

Eine Mischung von 3.00 g (11.6 mmol) 2-(3-Bromphenylamino)essigsäureethylester (**156**) und 2.34 mL (17.4 mmol) *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal wird für fünf Stunden auf 90 °C erhitzt. Die Mischung wird eingedampft und durch Säulenchromatographie ((Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat= 4:1) gereinigt. Man erhält 0.84 g (23%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.14 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:4)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.18 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 6H, -NCH<sub>3</sub>), 4.09 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1-H), 6.54 (m, 1H, 6'-H), 6.75 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.1 Hz, 2'-H), 6.81 (m, 1H, 4'-H), 6.99 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 5'-H), 7.38 (s, 1H, 2-H).

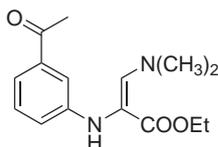
**GC-MS** (EI): 11.10 min, *m/z* [%] = 314.0 ([M<sup>+</sup>], 98), 312 (100), 240.0 (72), 239 (63), 238 (72), 237 (50), 117.0 (14), 83.0 (27), 57.0 (15).

**IR**: 3307 (m), 2977 (w), 1670 (m), 1611 (s), 1588 (s), 1503 (m), 1474 (s), 1417 (m), 1385 (m), 1281 (s), 1240 (m), 1205 (s), 1155 (m), 1129 (m), 1091 (s), 1080 (s), 1023 (m), 984

(m), 844 (m), 768 (s), 682 (m).

**mp:** 89.6 °C

**Ethyl-2-(3-acetylphenylamino)-3-(dimethylamino)acrylat (159):**



Eine Mischung von 3.00 g (11.6 mmol) 2-(3-Bromphenylamino)essigsäureethylester (**157**) und 2.34 mL (17.4 mmol) *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal wird für fünf Stunden auf 90 °C erhitzt. Die Mischung wird eingedampft und durch Säulenchromatographie ((Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; *n*-Hexan/Ethylacetat= 4:1) gereinigt. Man erhält 0.34 g (9%) eines gelben Öles.

ben Öles.

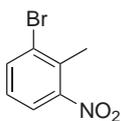
**R<sub>f</sub>:** 0.38 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.18 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.10 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.83 (m, 1H, 4'-H), 7.21 (m, 1H, 3-H), 7.22 (m, 1H, 2'-H), 7.40 (m, 2H, 5',6'-H).

**LC-MS** (ESI): 11.84 min, *m/z* [%] = 277.1 ([M<sup>+</sup>], 17), 267.0 (100), 203.0 (17), 202.0 (90), 201.1 (82), 159.0 (18), 146.0 (21), 144.0 (13), 118.0 (10), 117.0 (11), 91.0 (14), 89.0 (10), 83.0 (40), 77.0 (10), 58.1 (23), 57.1 (23).

**IR:** 3315 (w), 2974 (w), 1678 (s), 1598 (m), 1440 (m), 1358 (m), 1239 (s), 1203 (s), 1138 (m), 1022 (m), 874 (w), 769 (s), 687 (m), 667 (w).

**1-Brom-2-methyl-3-nitrobenzen (160):**



Eine Suspension von 15.2 g (100 mmol) 2-Methyl-3-nitroanilin in 120 mL Wasser wird unter Rückfluss erhitzt und 60 mL Bromwasserstoff (48% in Wasser) über fünf Minuten hinweg zugetropft. Man erhitzt weitere 20 Minuten und kühlt dann auf 0 °C ab. Dazu wird eine Lösung von 6.90 g (100 mmol) Natriumnitrit in 40 mL Wasser so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht 5 °C übersteigt. Die

Lösung wird weitere 15 Minuten bei 0-5 °C gerührt und dann schnell zu einer schnell gerührten Suspension von 18.7 g (130 mmol) in 40 mL Bromwasserstoff und 100 mL Wasser bei RT gegeben. Nach vollständiger Zugabe wird 20 Minuten lang auf 100 °C erhitzt, danach abgekühlt und in 220 mL Wasser gegeben. Man extrahiert dreimal mit Diethylether und wäscht die kombinierten organischen Phasen mit 3 N Ammoniumhydroxid-Lösung. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 18.4 g (85%) eines roten Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.87 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

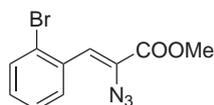
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.47 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 5-H), 7.66 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 4,6-H).

**GC-MS** (EI): 5.67 min, *m/z* [%] = 216.0 ([M<sup>+</sup>], 21), 215.0 (21), 172.0 (22), 171.0 (14), 170.0 (24), 169.0 (12), 119.0 (21), 91.0 (28), 90.0 (100), 89.0 (76), 78.0 (23), 77.0 (13), 63.0 (43), 62.0 (13).

**IR**: 3122 (w), 1517 (vs), 1444 (m), 1385 (m), 1349 (s), 1278 (m), 1205 (w), 1098 (m), 1006 (w), 864 (m), 792 (s), 737 (s), 710 (s), 689 (m).

**mp**: 34.9 °C (Zersetzung)

### 2-Azido-3-(2-bromphenyl)acrylsäuremethylester (**161**):



0.95 mL (8.11 mmol) 2-Brombenzaldehyd wird mit 3.14 g (24.3 mmol) 2-Azidoessigsäureethylester (**173**) versetzt und zu 2.82 mL (12.3 mmol) Natriummethylat (25% in Methanol) in 8 mL abs. Methanol bei -20 °C langsam zugetropft. Man rührt vier Stunden bei -10 °C, gibt Eiswasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält

1.19 g (52%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.84 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.94 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.08 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 4'-H), 7.13 (s, 1H, 3-H), 7.25 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 5'-H), 7.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 6'-H), 8.02 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 3'-H).

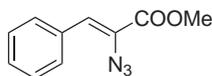
**LC-MS** (ESI): 9.54 min, *m/z* [%] = 785.7 (100), 579.0 ([2M<sup>+</sup>13], 47).

**MS** (EI): *m/z* [%] = 282.9 ([M<sup>+</sup>], 2), 280.9 (1), 223.0 (10), 220.9 (11), 211.1 (15), 209.0 (15), 196.0 (92), 194.0 (100), 169.0 (16), 167.0 (17), 115.1 (56), 89.1 (38), 58.3 (26).

**IR**: 2359 (m), 2342 (m), 2124 (m), 1738 (w), 1707 (m), 1658 (m), 1587 (w), 1432 (s), 1237 (m), 1200 (m), 1107 (w), 1048 (w), 1026 (m), 979 (w), 914 (w), 747 (s), 707 (w), 669 (m), 643 (w).

**mp**: 95.7 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 98.9% (*t<sub>R</sub>* = 7.39 min)

**2-Azido-3-phenylacrylsäuremethylester (162):**

1.50 g (14.1 mmol) Benzaldehyd wird mit 5.48 g (42.4 mmol) 2-Azidoessigsäureethylester (**173**) versetzt und zu 4.85 mL (21.2 mmol) Natriummethylat (25% in Methanol) in 8 mL abs. Methanol bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam zugetropft. Man rührt vier Stunden bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , gibt Eiswasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.53 g (53%) eines gelben Öles.

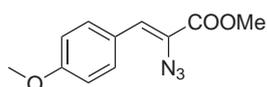
**R<sub>f</sub>**: 0.91 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.90 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.93 (s, 1H, 3-H), 7.37 (m, 3H, 2',4',6'-H), 7.83 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 3',5'-H).

**MS** (EI):  $m/z$  [%] = 203.1 ([M<sup>+</sup>], 8), 143.1 (17), 131.2 (23), 116.1 (100), 89.2 (76), 58.4 (44).

**IR**: 2952 (w), 2359 (w), 2113 (s), 1712 (s), 1614 (m), 1447 (m), 1435 (m), 1375 (m), 1325 (m), 1254 (s), 1085 (m), 840 (w), 767 (m), 688 (m), 658 (m), 551 (w).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% ( $t_R$  = 3.33 min)

**2-Azido-3-(4-methoxyphenyl)acrylsäuremethylester (163):**

1.50 g (11.0 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd wird mit 4.84 g (37.5 mmol) 2-Azidoessigsäureethylester (**173**) versetzt und zu 3.83 mL (16.8 mmol) Natriummethylat (25% in Methanol) bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam zugetropft. Man rührt vier Stunden bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , gibt Eiswasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.74 g (29%) eines gelben Öles.

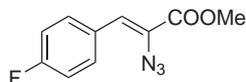
**R<sub>f</sub>**: 0.88 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.84 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.89 (s, 1H, 3-H), 6.91 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 3',5'-H), 7.83 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 2',6'-H).

**MS** (EI):  $m/z$  [%] = 233.2 ([M<sup>+</sup>], 10), 137.1 (23), 135.0 (100), 77.2 (17).

**IR**: 2952 (w), 2359 (w), 2116 (m), 1697 (m), 1594 (s), 1508 (m), 1433 (m), 1384 (m), 1322 (m), 1302 (m), 1242 (s), 1211 (s), 1116 (s), 1080 (m), 1027 (m), 960 (m), 942 (m), 816 (m), 738 (m), 546 (m).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 80.3% ( $t_R$  = 9.22 min)

**2-Azido-3-(4-fluorphenyl)acrylsäuremethylester (164):**

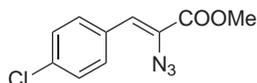
1.50 g (12.1 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd wird mit 4.68 g (36.3 mmol) 2-Azidoessigsäureethylester (**173**) versetzt und zu 4.15 mL (18.1 mmol) Natriummethylat (25% in Methanol) in 8 mL abs. Methanol bei  $-20^{\circ}\text{C}$  langsam zugetropft. Man rührt vier Stunden bei  $-10^{\circ}\text{C}$ , gibt Eiswasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.45 g (54%) eines gelben Öles.

**$^1\text{H-NMR}$** : (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.89 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 6.86 (s, 1H, 3-H), 7.05 (d, 2H,  $^3J = 8.8$  Hz, 2',6'-H), 7.80 (d, 2H,  $^3J = 8.8$  Hz, 3',5'-H).

**MS** (EI):  $m/z$  [%] = 221.1 ( $[\text{M}^+]$ , 23), 193.1 (16), 162.1 (22), 161.1 (100).

**IR**: 2956 (w), 2341 (w), 2105 (s), 1747 (m), 1713 (s), 1620 (w), 1600 (m), 1586 (w), 1506 (m), 1437 (m), 1414 (w), 1375 (m), 1315 (m), 1294 (m), 1255 (s), 1225 (s), 1206 (s), 1160 (s), 1103 (m), 1078 (m), 1014 (w), 962 (w), 888 (w), 833 (s), 777 (w), 758 (w), 740 (w), 712 (w), 652 (w), 627 (w), 553 (w), 529 (w), 486 (w), 416 (w).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 83.4% ( $t_R = 8.75$  min)

**2-Azido-3-(4-chlorphenyl)acrylsäuremethylester (165):**

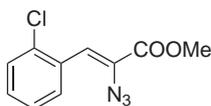
1.50 g (14.1 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd wird mit 4.13 g (32.0 mmol) 2-Azidoessigsäureethylester (**173**) versetzt und zu 3.66 mL (16.0 mmol) Natriummethylat (25% in Methanol) in 8 mL abs. Methanol bei  $-20^{\circ}\text{C}$  langsam zugetropft. Man rührt vier Stunden bei  $-10^{\circ}\text{C}$ , gibt Eiswasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.35 g (53%) eines roten Öles.

**$^1\text{H-NMR}$** : (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.90 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 6.83 (s, 1H, 3-H), 7.32 (d, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz, 2',6'-H), 7.73 (d, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz, 3',5'-H).

**MS** (EI):  $m/z$  [%] = 237.0 ( $[\text{M}^+]$ , 5), 177.1 (11), 165.1 (10), 152.1 (42), 150.1 (100), 125.1 (11), 123.1 (30), 114.1 (13), 89.2 (14), 58.4 (24).

**IR**: 2954 (w), 2359 (w), 2106 (s), 1748 (w), 1713 (s), 1616 (m), 1588 (m), 1488 (m), 1436 (m), 1406 (m), 1375 (m), 1315 (m), 1283 (m), 1249 (s), 1207 (s), 1090 (m), 1079 (m), 1012 (m), 825 (m), 760 (w), 708 (w), 551 (w).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 97.5% ( $t_R = 9.50$  min)

**2-Azido-3-(2-chlorphenyl)acrylsäuremethylester (166):**

1.50 g (10.7 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd wird mit 4.68 g (36.3 mmol) 2-Azidoessigsäureethylester (**173**) versetzt und zu 3.71 mL (16.2 mmol) Natriummethylat (25% in Methanol) bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam zugetropft. Man rührt vier Stunden bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , gibt Eiswasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.74 g (28%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.95 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

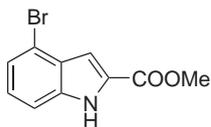
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.92 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.35 (m, 4H, 3'-6'-H), 8.15 (m, 1H, 3-H).

**MS** (EI):  $m/z$  [%] = 237.0 ([M<sup>+</sup>], 5), 177.1 (11), 165.1 (20), 152.1 (48), 150.1 (100), 125.1 (21), 123.1 (60), 114.1 (23), 89.2 (30), 58.4 (34).

**IR**: 2952 (w), 2359 (w), 2114 (s), 1707 (s), 1608 (m), 1435 (m), 1383 (m), 1303 (m), 1243 (s), 1208 (m), 1053 (m), 1031 (m), 881 (w), 762 (m), 694 (m), 647 (m).

**mp**: 82.6 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% ( $t_R$  = 9.68 min)

**4-Brom-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (167):**

0.40 g (1.35 mmol) 2-Azido-3-(2-bromphenyl)acrylsäureethylester (**161**) werden vier Stunden lang in 25 mL Toluol unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.12 g (33%) eines gelben Feststoffes.

0.15 g (0.32 mmol) 2-Azido-3-(2-bromphenyl)acrylsäureethylester (**161**) werden in der Mikrowelle bei 200 Watt und  $72\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 15 Minuten erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.12 g (93%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.71 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.97 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.17 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.96 Hz, 7-H), 7.28 (m, 1H, 3-H), 7.35 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.21 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.96 Hz, 5,6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 52.1 (+, -CH<sub>3</sub>), 108.8 (+, C-3), 111.0 (+, C-7), 116.4 (C<sub>q</sub>, C-4), 123.7 (+, C-6), 126.0 (+, C-5), 127.4 (C<sub>q</sub>, C-2), 128.3 (C<sub>q</sub>, C-3a), 136.9 (C<sub>q</sub>, C-7a), 162.2 (C<sub>q</sub>, C=O).

**GC-MS** (EI): 10.01 min,  $m/z$  [%] = 254.9 ( $[M^{+\cdot}]$ , 66), 252.9 (66), 223.9 (17), 222.9 (98), 221.9 (17), 220.9 (100), 194.9 (10), 192.9 (10), 168.9 (20), 166.9 (20), 115.0 (14), 114.0 (96), 88.0 (24), 87.0 (18), 62.0 (14), 57.5 (13).

**MS** (EI):  $m/z$  [%] = 255.0 (46), 253.0 ( $[M^{+\cdot}]$ , 54), 223.0 (90), 221.0 (100), 194.0 (78), 174.1 (66), 115.1 (38), 114.1 (99).

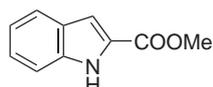
**IR**: 2114 (m), 1706 (s), 1435 (s), 1383 (m), 1244 (s), 1208 (s), 1158 (m), 1080 (s), 1053 (m), 1031 (m), 755 (s), 712 (m), 695 (s), 647 (m), 432 (m), 405 (m).

**mp**: 157.3 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% ( $t_R$  = 8.30 min)

**HRMS**: ber. für  $C_{10}H_8NO_2Br[M^{+\cdot}]$  252.973787, gef. 252.97573

### 1H-Indol-2-carbonsäuremethylester (**168**):



0.30 g (1.48 mmol) 2-Azido-3-phenylacrylsäuremethylester (**162**) werden in der Mikrowelle bei 200 Watt und 200 °C für 10 Minuten erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.13 g (50%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.74 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.97 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.30 (m, 4H, 3,5,6,7-H), 7.71 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 4-H), 9.40 (bs, 1H, -NH).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 51.9 (+, -CH<sub>3</sub>), 108.6 (+, C-3), 111.9 (+, C-7), 120.7 (+, C-6), 122.5 (+, C-5), 125.3 (C<sub>q</sub>, C-2), 128.5 (C<sub>q</sub>, C-3a), 137.0 (C<sub>q</sub>, C-7a), 162.2 (C<sub>q</sub>, C=O).

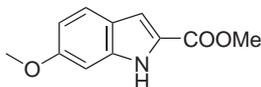
**MS** (EI):  $m/z$  [%] = 175.1 ( $[M^{+\cdot}]$ , 71), 143.1 (100), 116.1 (16), 115.2 (77), 89.2 (20).

**IR**: 3311(w), 2359(m), 2342(w), 1684(m), 1618(w), 1573(w), 1525(w), 1438(w), 1379(w), 1363(w), 1342(w), 1311(w), 1249(m), 1206(m), 1141(w), 1114(w), 991(w), 937(w), 845(w), 819 (w), 771(m), 745(s), 667(m), 658(m), 609(w), 579(w), 565(w), 538(w), 431(m).

**mp**: 132.4 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 94.1% ( $t_R$  = 6.51 min)

**HRMS**: ber. für  $C_{10}H_9NO_2[M^{+\cdot}]$  175.063316, gef. 175.06344

**6-Methoxy-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (169):**

0.30 g (1.29 mmol) 2-Azido-3-(4-methoxyphenyl)acrylsäuremethylester (**163**) werden in der Mikrowelle bei 200 Watt und 200 °C für 10 Minuten erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.14 g (53%) eines roten,

ölichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.74 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.80 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.77 (s, 1H, 7-H), 6.82 (s, 1H, 3-H), 7.14 (m, 1H, 5-H), 7.52 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 4-H), 9.49 (bs, 1H, -NH).

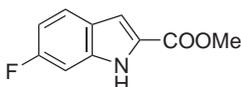
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 51.7 (+, -CH<sub>3</sub>), 55.2 (+, -CH<sub>3</sub>), 93.7 (+, C-7), 108.9 (+, C-3), 112.1 (+, C-5), 121.7 (+, C-4), 123.2 (C<sub>q</sub>, C-3a), 126.9 (C<sub>q</sub>, C-2), 138.2 (C<sub>q</sub>, C-7a), 158.7 (C<sub>q</sub>, C-6), 162.2 (C<sub>q</sub>, C=O).

**MS** (EI): *m/z* [%] = 205.1 ([M<sup>+</sup>], 90), 173.1 (100), 158.1 (14), 145.2 (58), 130.1 (22), 119.1 (20), 102.2 (17).

**IR**: 3315 (w), 2950 (w), 2359 (m), 2342 (w), 1683 (m), 1651 (w), 1509 (m), 1437 (m), 1243 (s), 1197 (s), 1162 (s), 1112 (m), 1024 (m), 825 (m), 764 (m), 524 (m).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 89.8% (*t<sub>R</sub>* = 6.73 min)

**HRMS**: ber. für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>[M<sup>+</sup>] 205.066954, gef. 205.07450

**6-Fluor-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (170):**

0.30 g (1.36 mmol) 2-Azido-3-(4-fluorphenyl)acrylsäuremethylester (**164**) werden in der Mikrowelle bei 200 Watt und 200 °C für 10 Minuten erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.08 g (31%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.81 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.95 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.92 (m, 1H, 7-H), 7.09 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 5-H), 7.20 (s, 1H, 3-H), 7.61 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 4-H), 9.39 (bs, 1H, -NH).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.0 (+, -CH<sub>3</sub>), 97.5 (+, C-7), 98.0 (+, C-3), 108.7 (+, C-5), 110.6 (+, C-4), 123.8 (C<sub>q</sub>, C-2), 127.5 (C<sub>q</sub>, C-3a), 136.8 (C<sub>q</sub>, C-7a), 159.2 und 164.1 (C<sub>q</sub>, C-6), 162.3 (C<sub>q</sub>, C=O).

**MS** (EI): *m/z* [%] = 193.1 ([M<sup>+</sup>], 63), 161.1 (100), 133.1 (74), 107.1 (30).

**IR**: 3314 (m), 1698 (s), 1625 (m), 1525 (m), 1507 (m), 1440 (m), 1329 (w), 1309 (w),

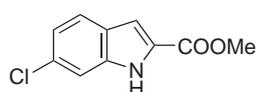
1246 (s), 1205 (s), 1140 (m), 1106 (m), 999 (w), 955 (m), 844 (m), 786 (m), 763 (m), 732 (m), 611 (m), 584 (w), 540 (m), 504 (m).

**mp:** 151.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 73.8% ( $t_R = 6.93$  min)

**HRMS:** ber. für  $C_7H_{12}ClNO_3[M^+]$  193.05055, gef. 193.05234

#### 6-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (171):



0.30 g (1.26 mmol) 2-Azido-3-(4-chlorphenyl)acrylsäuremethylester (**165**) werden in der Mikrowelle bei 200 Watt und 200 °C für 10 Minuten erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.10 g (38%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.81 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.93 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.21 (m, 3H, 3,5,7-H), 7.61 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 4-H), 9.38 (bs, 1H, -NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.0 (+, -CH<sub>3</sub>), 108.6 (+, C-3), 111.7 (+, C-7), 121.7 (+, C-4), 123.4 (+, C-5), 128.0 (C<sub>q</sub>, C-6), 129.3 (C<sub>q</sub>, C-2), 133.1 (C<sub>q</sub>, C-3a), 137.1 (C<sub>q</sub>, C-7a), 162.2 (C<sub>q</sub>, C=O).

**MS (EI):** *m/z* [%] = 211.1 (14), 209.1 ([M<sup>+</sup>], 55), 179.1 (33), 177.1 (100), 151.1 (18), 149.1 (48), 123.1 (24), 114.1 (36).

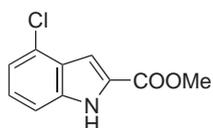
**IR:** 3317 (m), 1692 (s), 1619 (w), 1439 (m), 1318 (m), 1236 (s), 1090 (m), 1013 (m), 919 (m), 848 (w), 828 (m), 791 (m), 767 (m), 735 (m), 655 (m), 596 (m), 432 (m).

**mp:** 139.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 57.3% ( $t_R = 7.82$  min)

**HRMS:** ber. für  $C_{10}H_8ClNO_2[M^+]$  209.025475, gef. 209.02389

#### 4-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (172):



0.10 g (0.42 mmol) 2-Azido-3-(2-chlorphenyl)acrylsäuremethylester (**166**) werden in der Mikrowelle bei 200 Watt und 200 °C für 10 Minuten erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.07 g (80%) eines weißen Feststoffes.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.98 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.13 (s, 1H, 3-H), 7.3 (m, 3H, 5,6,7-H), 9.71 (s, 1H, -NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.4 (+, -CH<sub>3</sub>), 10871 (+, C-3), 110.7 (+, C-7),

120.3 (+, C-5), 126.4 (+, C-6), 127.6 (C<sub>q</sub>, C-2), 128.4 (C<sub>q</sub>, C-4), 128.9 (C<sub>q</sub>, C-3a), 137.5 (C<sub>q</sub>, C-7a), 162.4 (C<sub>q</sub>, C=O).

**MS** (EI): m/z [%] = 211.1 (10), 209.0 ([M<sup>+</sup>], 30), 179.1 (20), 177.0 (54), 165.1 (20), 152.1 (34), 150.1 (100), 123.0 (30), 114.1 (28).

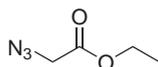
**IR**: 1705 (m), 1435 (m), 1375 (m), 1295 (m), 1245 (s), 1208 (s), 1184 (m), 1158 (m), 1080 (m), 1053 (m), 1032 (m), 1000 (m), 928 (m), 753 (s), 721 (m), 712 (m), 694 (m), 646 (m), 606 (m), 569 (m), 543 (m), 515 (m), 432 (m), 404 (m).

**mp**: 132.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 8.30 min)

**HRMS**: ber. für C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>Cl[M<sup>+</sup>] 209.02434, gef. 209.02550

### 2-Azidoessigsäureethylester (173):



Zu einer Lösung von 5.00 g (40.8 mmol) Chloressigsäureethylester in 15 mL Acetonitril wird 2.65 g Natriumazid gegeben und die Mischung für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man gibt in Wasser und rührt eine halbe Stunde.

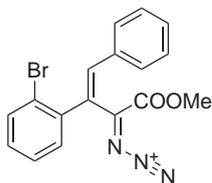
Die organische Phase wird abgetrennt und zur Trockene eingengt. Das Öl wird in Diethylether aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 3.62 g (69%) eines gelben Öles.

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.27 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 2H, 2-H), 4.21 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>).

**LC-MS** (ESI): 6.50 min, m/z [%] = 372.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 2103 (vs), 1741 (s), 1372 (m), 1348 (m), 1286 (m), 1191 (vs), 1024 (s), 948 (w), 855 (w), 734 (w).

### 3-(2-Bromphenyl)-1-methoxy-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yliden)triaz-1-yn-2-ium (174):



3.15 mL (27.0 mmol) 2-Brombenzaldehyd wird mit 11.9 g (92.0 mmol) 2-Azidoessigsäureethylester (**173**) versetzt und zu 24.7 mL (108 mmol) Natriummethylat (25% in Methanol) bei -10 °C langsam zugetropft. Man rührt vier Stunden bei -10 °C, gibt Eiswasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 2.35 g

(29%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.67 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

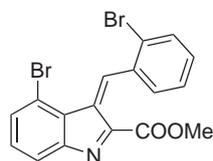
**$^1\text{H-NMR}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.92 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 7.17 (m, 2H, 4,4'-H), 7.29 (m, 3H, 1,5,5'-H), 7.60 (m, 4H, 3,3',6,6'-H).

**MS** (EI):  $m/z$  [%] = 409.9 ( $[\text{M}^{+ \cdot - \text{N}^3}]$ , 17), 372.0 (100).

**IR:** 3193 (w), 1729 (s), 1655 (s), 1588 (w), 1499 (s), 1456 (m), 1427 (m), 1307 (m), 1295 (m), 1242 (s), 1157 (m), 1106 (m), 1024 (m), 993 (m), 914 (m), 763 (m), 740 (s), 707 (m), 661 (m), 604 (m), 547 (m), 438 (m).

**mp:** 134.4 °C

#### 4-Brom-3-(2-bromobenzyliden)-3H-indol-2-carbonsäuremethylester (175):



2.35 g (7.94 mmol) 3-(2-Bromphenyl)-1-methoxy-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yliden)triaz-1-yn-2-ium (**174**) werden vier Stunden lang in 25 mL Toluol unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.24 g (58%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.63 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

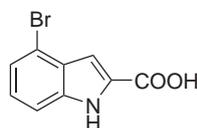
**$^1\text{H-NMR}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.91 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 7.18 (m, 1H, 6-H), 7.29 (m, 2H, 5,7-H), 7.59 (m, 5H, 1',4'-7'-H).

**LC-MS** (ESI): 8.02 min,  $m/z$  [%] = 440.0 ( $[\text{M}^{+1}]$ , 100).

**IR:** 3199 (w), 1724 (s), 1652 (s), 1587 (m), 1497 (m), 1456 (m), 1306 (m), 1292 (m), 1243 (s), 1157 (m), 1124 (m), 1106 (m), 1023 (m), 990 (m), 913 (m), 739 (w), 739 (s), 708 (m), 645 (m).

**mp:** 123.2 °C

#### 4-Brom-1H-indol-2-carbonsäure (176):



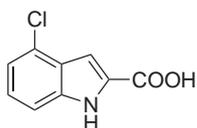
Eine Lösung von 0.22 g (0.82 mmol) 4-Brom-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**167**) in 10 mL Ethanol wird mit 0.82 mL (1.64 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Die ausgefallene Carbonsäure wird abfiltriert, mit Wasser und *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.10 g (51%) eines roten Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.09 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.29 (m, 4H, 3,5,6,7-H).

LC-MS (ESI): 7.27 min,  $m/z$  [%] = 239.8 ( $[M^{-1}]$ , 53).

#### 4-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäure (177):



Eine Lösung von 0.11 g (0.49 mmol) 4-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäure-ethylester (**172**) in 10 mL Ethanol wird mit 0.49 mL (0.98 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Darauf extrahiert man dreimal

mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.02 g (21%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.15 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

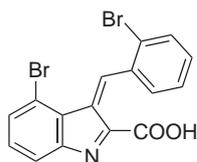
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.47 (s, 1H, 3-H), 7.79 (m, 3H, 5,6,7-H).

**LC-MS** (ESI): 6.95 min,  $m/z$  [%] = 692.7 ( $[3M^{+2CaMg}]$ , 100).

**IR**: 2929 (w), 1697 (m), 1655 (s), 1637 (s), 1591 (m), 1498 (m), 1461 (m), 1435 (s), 1289 (m), 1261 (m), 1207 (w), 1114 (w), 1051 (m), 1035 (m), 923 (m), 747 (s), 734 (s), 719 (m), 681 (m), 609 (m), 579 (m), 539 (m), 463 (m), 448 (m).

**mp**: 126.1 °C (Zersetzung)

#### 4-Brom-3-(2-brombenzyliden)-3*H*-indol-2-carbonsäure (178):



Eine Lösung von 0.21 g (0.50 mmol) 4-Brom-3-(2-brombenzyliden)-3*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (**175**) in 10 mL Ethanol wird mit 0.50 mL (1.00 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Darauf extrahiert man dreimal mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über

Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.20 g (99%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.07 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.43 (m, 5H, 1',4'-7'-H), 7.78 (m, 3H, 5,6,7-H).

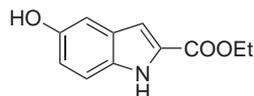
**LC-MS** (ESI): 7.25 min,  $m/z$  [%] = 407.8 ( $[M^{+1}]$ , 10), 185.0 (93), 183.0 (100).

**IR**: 3184 (w), 2312 (m), 1698 (m), 1652 (s), 1637 (s), 1589 (m), 1502 (m), 1460 (m), 1431 (m), 1313 (m), 1289 (m), 1272 (m), 1024 (m), 924 (m), 746 (s), 662 (m), 645 (m), 606 (m),

577 (m), 534 (m), 466 (m).

**mp:** 213.6 °C

### 5-Hydroxy-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (179):



Eine Lösung von 0.50 g (1.69 mmol) 5-(Benzyloxy)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester wird langsam zu einer Suspension von 0.13 g (1.21 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10 %) in 15 mL Ethanol, die mit Wasserstoff gesättigt ist, zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei 50 °C drei Stunden lang hydriert. Nach Inprozess-Kontrolle per DC wird durch Kieselgur filtriert, das anschließend mit Ethanol nachgewaschen wird. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.33 g (95%) eines rötlichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.77 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

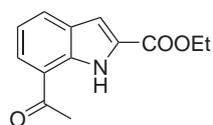
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.27 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 6.77 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, 6-H), 6.89 (m, 2H, 3,4-H), 7.21 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 7-H), 10.83 (bs, 1H, -OH).

**GC-MS** (EI): 11.28 min, *m/z* [%] = 205.0 ([M<sup>+</sup>], 37), 159.0 (100), 130.0 (15), 105.0 (12), 73.0 (10).

**IR:** 3314 (m), 1677 (s), 1629 (w), 1528 (s), 1433 (m), 1364 (m), 1346 (m), 1200 (s), 1167 (s), 1124 (m), 1023 (m), 977 (w), 949 (w), 854 (m), 803 (w), 767 (s), 737 (s), 667 (w).

**mp:** 151.8 °C

### 7-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (180):



0.19 mL (2.64 mmol) Acetylchlorid wird unter Eiskühlung zu einer Suspension von 0.35 g (2.64 mmol) Aluminiumchlorid in 15 mL Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 5 Minuten lang gerührt und dann eine Lösung von 0.25 g (1.32 mmol) Indol-2-carbonsäureethylester in 10 mL Dichlormethan langsam zugetropft. Man lässt eine Stunde bei RT rühren und erhitzt dann drei Stunden unter Rückfluss, gibt dann in 50 mL Eiswasser und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat-*n*-Hexan = 1:3) gereinigt. Man erhält 0.17 g (56%) eines gelben Feststoffes.

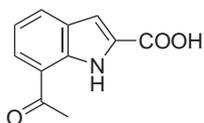
**R<sub>f</sub>**: 0.62 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:3)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.41 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.70 (s, 1H, -COCH<sub>3</sub>), 4.42 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.20 (s, 1H, 3-H), 7.24 (m, 1H, 5-H), 7.90 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.58 Hz, <sup>3</sup>J = 7.07 Hz, <sup>4</sup>J = 1.01 Hz, <sup>4</sup>J = 0.88 Hz, 4,6-H).

**GC-MS** (ED): 10.27 min, m/z [%] = 231.0 ([M<sup>+</sup>], 98), 216.0 (24), 184.0 (22), 185.0 (23), 170.0 (100), 157.0 (29), 142.0 (18), 114.0 (17).

**IR**: 3448 (m), 2380 (w), 1708 (m), 1651 (m), 1585 (m), 1545 (m), 1354 (m), 1309 (m), 1276 (m), 1233 (s), 1192 (m), 1128 (m), 1018 (m), 996 (m), 820 (m), 791 (m), 740 (s), 624 (s), 552 (m), 452 (m).

### 7-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (181):



Eine Lösung von 0.16 g (0.69 mmol) 7-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**180**) in 10 mL Ethanol wird mit 0.69 mL (1.38 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Darauf extrahiert man dreimal

mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.06 g (43%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.11 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

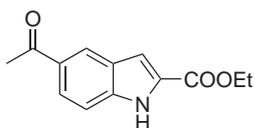
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.70 (s, 1H, -COCH<sub>3</sub>), 7.14 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.27 Hz, 3-H), 7.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.58 Hz, <sup>3</sup>J = 7.07 Hz, 5-H), 8.02 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.58 Hz, <sup>3</sup>J = 7.07 Hz, <sup>4</sup>J = 2.27 Hz, <sup>4</sup>J = 0.88 Hz, 4,6-H).

**LC-MS** (ESI): 6.66 min, m/z [%] = 307.2 ([M<sup>+2C+M</sup>g], 54), 203.2 ([M<sup>+</sup>], 10).

**IR**: 3449 (m), 2380 (w), 1655 (m), 1582 (m), 1420 (w), 1363 (m), 1312 (m), 1197 (m), 1131 (s), 1101 (m), 909 (m), 842 (m), 794 (m), 742 (s), 624 (s), 570 (m), 450 (m).

**mp**: 170.8 °C

### 5-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (182):



0.38 mL (5.29 mmol) Acetylchlorid wird unter Eiskühlung zu einer Suspension von 0.71 g (5.29 mmol) Aluminiumchlorid in 15 mL Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 5 Minuten lang gerührt und dann eine Lösung von 0.50 g (2.64 mmol) Indol-2-carbonsäureethylester in 10 mL Dichlormethan langsam zuge-

tropft. Man erhitzt dann drei Stunden unter Rückfluss, gibt in 50 mL Eiswasser und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 0.19 g (31%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.35 (Dichlormethan)

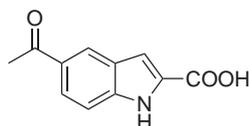
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.43 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.66 (s, 1H, -COCH<sub>3</sub>), 4.42 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.32 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.14 Hz, 3-H), 7.46 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.72 Hz, 7-H), 7.98 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 8.72 Hz, <sup>4</sup>J = 1.52 Hz, 6-H), 9.80 (bs, 1H, -NH).

**GC-MS** (EI): 11.54 min, m/z [%] = 231.0 ([M<sup>+</sup>], 50), 216.0 (72), 170.0 (100), 114.0 (13).

**IR**: 3300 (m), 1662 (vs), 1613 (m), 1575 (m), 1536 (m), 1381 (m), 1338 (s), 1300 (m), 1252 (s), 1183 (m), 1125 (m), 1015 (m), 947 (w), 878 (m), 823 (m), 775 (s), 742 (s), 696 (m), 616 (w), 587 (w), 550 (m), 428 (m).

**mp**: 134.5 °C

### 5-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (**183**):



Eine Lösung von 0.18 g (0.78 mmol) 5-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**182**) in 10 mL Ethanol wird mit 0.78 mL (1.56 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Darauf extra-

hiert man dreimal mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.13 g (82%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.26 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.60 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.25 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.26 Hz, 3-H), 7.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.72 Hz, 7-H), 7.84 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.72 Hz, <sup>4</sup>J = 1.64 Hz, 6-H), 8.41 (m, 1H, 4-H), 12.12 (bs, 1H, -NH).

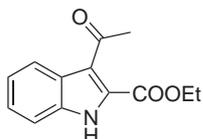
**LC-MS** (ESI): 6.03 min, m/z [%] = 204.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3310 (m), 2360 (m), 1664 (s), 1601 (m), 1576 (m), 1541 (m), 1479 (m), 1418 (m), 1356 (m), 1331 (m), 1295 (m), 1256 (s), 1189 (m), 1108 (w), 1054 (w), 1021 (w), 973 (m),

909 (s), 840 (m), 804 (m), 773 (m), 748 (m), 685 (m), 671 (m), 577 (m), 435 (m).

**mp:** 299.2 °C (Zersetzung)

### 3-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (184):



0.38 mL (5.29 mmol) Acetylchlorid wird unter Eiskühlung zu einer Suspension von 0.71 g (5.29 mmol) Aluminiumchlorid in 15 mL Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 5 Minuten lang gerührt und dann eine Lösung von 0.50 g (2.64 mmol) Indol-2-carbonsäureethylester in 10 mL Dichlormethan langsam zugetropft. Man erhitzt dann drei Stunden unter Rückfluss, gibt in 50 mL Eiswasser und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 0.23 g (38%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.46 (Dichlormethan)

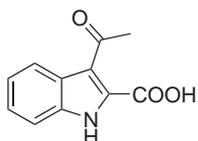
**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.44 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.75 (s, 1H, -COCH<sub>3</sub>), 4.47 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.20 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.31 (m, 3H, 5,6,7-H), 8.06 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.46 Hz, 4-H), 9.32 (bs, 1H, -NH).

**GC-MS** (EI): 10.82 min, m/z [%] = 231.0 ([M<sup>+</sup>], 65), 216.0 (72), 188.0 (36), 184.0 (32), 170.0 (100), 114.0 (23).

**IR:** 3184 (w), 2321 (w), 1721 (s), 1630 (s), 1574 (w), 1525 (m), 1513 (m), 1415 (s), 1366 (m), 1318 (m), 1235 (s), 1211 (s), 1170 (s), 1112 (m), 1051 (m), 1022 (m), 1010 (m), 909 (m), 739 (vs), 641 (m), 570 (m), 434 (m).

**mp:** 95.0 °C

### 3-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (185):



Eine Lösung von 0.18 g (0.78 mmol) 3-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**184**) in 10 mL Ethanol wird mit 0.78 mL (1.56 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Die ausgefallene Carbonsäure wird abfiltriert, mit Wasser und *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.10 g (63%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.25 (Ethylacetat)

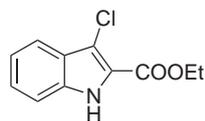
**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.74 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.26 (m, 2H, 5,6-H), 7.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.45 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.01 Hz, 7-H), 8.02 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.33 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.26 Hz, 4-H), 12.52 (bs, 1H, -NH).

**LC-MS** (ESI): 6.95 min, *m/z* [%] = 204.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 186.1 (43).

**IR**: 3231 (m), 1681 (m), 1518 (m), 1412 (m), 1361 (m), 1332 (m), 1222 (m), 1183 (m), 1012 (m), 972 (m), 746 (s), 607 (m), 581 (m), 432 (m).

**mp**: 227.8 °C (Zersetzung)

### 3-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (186):



0.75 g (3.96 mmol) Indol-2-carbonsäureethylester werden in 25 mL Aceton gelöst. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 0.53 g (3.96 mmol) *N*-Chlorsuccinimid in 10 mL Aceton und rührt bei RT 16 Stunden. Danach entfernt man das Lösungsmittel, nimmt in Ethylacetat auf und wäscht zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung

und einmal mit Wasser. Die organische Phase trocknet man über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.67 g (76%) eines gelben Feststoffes.

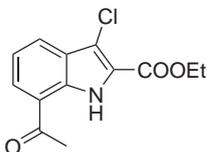
**R<sub>f</sub>**: 0.88 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.46 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>3</sub>), 4.47 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.22 (m, 1H, 7-H), 7.39 (m, 2H, 5,6-H), 7.72 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 4-H).

**GC-MS** (EI): 9.40 min, *m/z* [%] = 223.0 ([M<sup>+</sup>], 57), 179.0 (44), 178.0 (24), 177.0 (100), 149.0 (40), 114.0 (38).

**IR**: 3291 (s), 2983 (m), 1681 (s), 1620 (m), 1521 (s), 1474 (w), 1434 (m), 1399 (w), 1380 (m), 1334 (s), 1254 (s), 1231 (s), 1202 (s), 1053 (m), 1015 (s), 933 (w), 922 (w), 845 (w), 773 (m), 741 (m), 672 (m), 660 (m).

**mp**: 141.8 °C

**7-Acetyl-3-chlor-1H-indol-2-carbonsäureethylester (187):**

0.28 mL (3.86 mmol) Acetylchlorid wird unter Eiskühlung zu einer Suspension von 0.98 g (7.38 mmol) Aluminiumchlorid in 15 mL Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 5 Minuten lang gerührt und dann eine Lösung von 0.75 g (3.35 mmol) 3-Chlor-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**185**) in 10 mL Dichlormethan langsam zugetropft. Man erhitzt 10 Stunden unter Rückfluss, gibt in 50 mL Eiswasser und extrahiert dreimal mit

Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.37 g (42%) eines weißen Feststoffes.

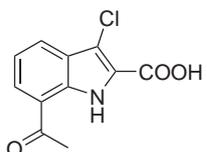
**R<sub>f</sub>**: 0.76 (Dichlormethan)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.45 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.07 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.70 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.46 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.07 Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.70 Hz, <sup>3</sup>J = 6.82 Hz, 5-H), 7.94 (m, 2H, 4,6-H), 10.70 (bs, 1H, -NH).

**GC-MS** (EI): 11.40 min, m/z [%] = 267.0 (35), 265.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 221.0 (15), 219.0 (55), 206.0 (25), 204.0 (97), 191.0 (35), 176.0 (13), 163.0 (10), 114.0 (10).

**IR**: 3445 (m), 1691 (s), 1655 (m), 1586 (m), 1420 (m), 1331 (m), 1280 (s), 1239 (s), 1206 (m), 1149 (m), 1131 (m), 1019 (m), 798 (m), 772 (m), 746 (s), 703 (w), 638 (w), 663 (m), 615 (w), 577 (s), 556 (s), 449 (m).

**mp**: 108.0 °C

**7-Acetyl-3-chlor-1H-indol-2-carbonsäure (188):**

Eine Lösung von 0.35 g (1.32 mmol) 7-Acetyl-3-chlor-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**187**) in 10 mL Ethanol wird mit 1.32 mL (2.63 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Die ausgefallene Carbonsäure wird abfiltriert, mit Wasser und *n*-Hexan gewaschen

und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.30 g (96%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.13 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.70 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.39 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.83 Hz, <sup>3</sup>J = 7.70 Hz, 5-H), 7.97 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.83 Hz, 6-H), 8.16 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.70 Hz, 4-H),

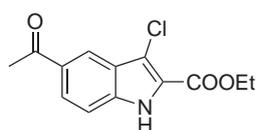
10.72 (bs, 1H, -NH).

**LC-MS** (ESI): 7.15 min,  $m/z$  [%] = 235.7 ( $[M^{-1}]$ , 100).

**IR**: 3433 (m), 1655 (s), 1604 (m), 1538 (m), 1532 (s), 1453 (m), 1328 (m), 1284 (m), 1258 (s), 1207 (m), 1147 (m), 1132 (m), 1060 (m), 907 (w), 795 (m), 743 (s), 668 (m), 608 (m), 574 (m), 544 (m), 432 (m), 417 (m).

**mp**: 271.1 °C

### 5-Acetyl-3-chlor-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**189**):



0.28 mL (3.86 mmol) Acetylchlorid wird unter Eiskühlung zu einer Suspension von 0.98 g (7.38 mmol) Aluminiumchlorid in 15 mL Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 5 Minuten lang gerührt und dann eine Lösung von 0.75 g (3.35 mmol) 3-Chlor-1H-indol-2-carbonsäureethylester (**185**) in 10 mL Dichlormethan langsam zuge-  
tropft. Man erhitzt 10 Stunden unter Rückfluss, gibt in 50 mL Eiswasser und extrahiert drei-  
mal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-  
Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat  
und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.40 g (45%) eines  
weißen Feststoffes.

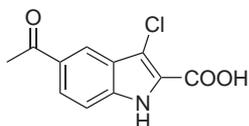
**R<sub>f</sub>**: 0.28 (Dichlormethan)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.45 (t, 3H,  $^3J = 7.07$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.70 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.46 (q, 2H,  $^3J = 7.07$  Hz, -CH<sub>2</sub>), 7.43 (dd, 1H,  $^3J = 8.72$  Hz,  $^4J = 0.76$  Hz, 7-H), 8.03 (dd, 1H,  $^3J = 8.72$  Hz,  $^4J = 1.64$  Hz, 6-H), 8.34 (dd, 1H,  $^4J = 1.64$  Hz,  $^4J = 0.76$  Hz, 4-H), 9.30 (bs, 1H, -NH).

**GC-MS** (EI): 12.82 min,  $m/z$  [%] = 267.0 (17), 265.0 ( $[M^{+}]$ , 52), 252.0 (11), 250.0 (47), 219.0 (32), 206.0 (25), 204.0 (100), 176.0 (13), 148.0 (10), 114.0 (10).

**IR**: 3287 (m), 1690 (s), 1676 (s), 1573 (m), 1527 (m), 1353 (m), 1332 (m), 1264 (m), 1241 (s), 1202 (s), 1149 (m), 1131 (m), 1009 (m), 942 (w), 772 (m), 747 (m), 662 (m), 639 (m), 580 (s), 557 (m), 429 (m).

**mp**: 163.9 °C

**5-Acetyl-3-chlor-1*H*-indol-2-carbonsäure (190):**

Eine Lösung von 0.35 g (1.32 mmol) 5-Acetyl-3-chlor-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**189**) in 10 mL Ethanol wird mit 1.32 mL (2.63 mmol) 2 M Natronlauge versetzt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert einmal mit Ethylacetat im Basischen und säuert langsam mit Eisessig an. Die ausgefallene Carbonsäure wird abfiltriert, mit Wasser und *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.30 g (96%) eines gelben Feststoffes.

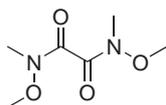
**R<sub>f</sub>**: 0.10 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.65 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.52 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, 7-H), 7.98 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, 6-H), 8.27 (m, 1H, 4-H), 12.39 (bs, 1H, -NH).

**LC-MS** (ESI): 6.42 min, *m/z* [%] = 235.7 ([M<sup>-1</sup>], 100), 192.0 (72).

**IR**: 3489 (w), 3286 (w), 2980 (w), 1666 (s), 1640 (s), 1573 (m), 1532 (s), 1453 (m), 1415 (m), 1362 (m), 1329 (m), 1248 (s), 1221 (s), 1193 (s), 1148 (m), 1130 (m), 1038 (m), 949 (w), 902 (m), 823 (m), 796 (w), 775 (w), 745 (m), 723 (w), 685 (m), 661 (m), 641 (m), 598 (m), 576 (m), 546 (w), 453 (w), 423 (m).

**mp**: 296.2 °C

***N*1,*N*2-Dimethoxy-*N*1,*N*2-dimethyloxalamid (191):**

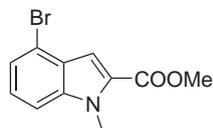
Zu einer Dichlormethan-Lösung (25 mL) von 7.00 g (71.8 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methylaminhydrochlorid wird 2.76 mL (32.6 mmol) Oxalylchlorid und 5.80 mL (71.8 mmol) Pyridin bei 0 °C zugegeben und die Lösung 24 Stunden bei RT gerührt. Wasser (25 mL) wurde zugegeben, die Phase getrennt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 5.15 g (90%) eines weißen Feststoffes.

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.16 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

**LC-MS** (ESI): 4.99 min, *m/z* [%] = 176.8 ([M<sup>+1</sup>], 100).

**IR**: 2312 (w), 1648 (s), 1492 (w), 1448 (m), 1378 (m), 1177 (m), 974 (s), 740 (s), 672 (m), 642 (m), 426 (s).

**mp**: 92.4 °C

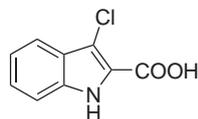
**4-Brom-1-methyl-indol-2-carbonsäureethylester (192):**

Eine Lösung von 0.45 g (1.77 mmol) 4-Brom-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**167**) in 15 mL Tetrahydrofuran wird auf 0 °C gekühlt. Dazu gibt man langsam 0.16 g (3.54 mmol) Natriumhydrid zu und lässt eine Stunde bei 0 °C rühren. Man lässt auf RT kommen und gibt im Anschluss langsam 193 µL (3.10 mmol) Methyljodid zu und lässt 12 Stunden bei RT rühren. Nach Inprozess-Kontrolle gibt man gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.20 g (42%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.78 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.92 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 7.29 (m, 4H, 3,5,6,7-H).

**GC-MS** (EI): 10.1 min, *m/z* [%] = 270.0 (12), 268.9 ([M<sup>+</sup>], 97), 267.9 (14), 266.9 (100), 253.9 (11), 251.9 (11), 237.9 (31), 235.9 (34), 210.9 (14), 209.9 (13), 208.9 (22), 207.9 (12), 168.9 (26), 166.9 (25), 114.0 (13).

**3-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäure (193):**

0.50 g (3.10 mmol) Indol-2-carbonsäure werden in 15 mL Aceton gelöst. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 0.41 g (3.10 mmol) *N*-Chlorsuccinimid in 10 mL Aceton und rührt bei RT eine Stunde. Danach entfernt man das Lösungsmittel, wäscht den Feststoff dreimal mit Wasser und filtriert diesen ab. Man erhält 0.59 g (97%) eines gelben Feststoffes.

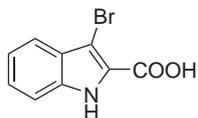
**R<sub>f</sub>**: 0.74 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.03-7.17 (m, 1H, 6-H), 7.20 (m, 1H, 5-H), 7.44 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 7-H), 7.62 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, 4-H).

**LC-MS** (ESI): 15.80 min, *m/z* [%] = 197.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3551 (w), 3054 (m), 2604 (m), 1770 (w), 1671 (s), 1635 (s), 1577 (m), 1527 (vs), 1441 (m), 1415 (m), 1334 (m), 1255 (s), 1231 (s), 1188 (s), 1148 (s), 1122 (m), 1049 (m), 852 (m), 819 (m), 776 (m), 738 (s), 667 (w).

**mp**: 91.9 °C

**3-Brom-1H-indol-2-carbonsäure (194):**

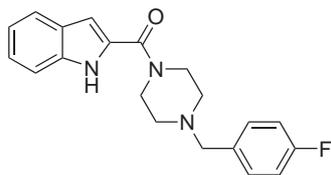
0.50 g (3.10 mmol) Indol-2-carbonsäure werden in 15 mL Aceton gelöst. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 0.55 g (3.10 mmol) *N*-Bromsuccinimid in 10 mL Aceton und rührt bei RT eine Stunde. Danach entfernt man das Lösungsmittel, wäscht den Feststoff dreimal mit Wasser und filtriert diesen ab. Man erhält 0.72 g (97%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.73 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 7.12-7.20 (m, 1H, 6-H), 7.27-7.36 (m, 1H, 5-H), 7.42-7.47 (m, 1H, 7-H), 7.54-7.59 (m, 1H, 4-H).

**IR**: 3560 (w), 3188 (m), 1683 (s), 1632 (s), 1525 (vs), 1441 (m), 1409 (m), 1329 (m), 1254 (vs), 1227 (s), 1147 (s), 1031 (m), 848 (w), 775 (w), 754 (m), 739 (vs).

**mp**: 191.6 °C

**(4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(1H-indol-2-yl)methanon (195):**

Zu einer Lösung von 0.25 g (1.55 mmol) Indol-2-carbonsäure in 15 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.34 g (2.17 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.30 mL Triethylamin, 0.04 g (0.31 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.30 g (1.55 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben.

Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.32 g (61%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.35 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.52 (t, 4H, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 3,5-H), 3.52 (s, 2H, 7-H), 3.94 (bs, 4H, 2,6-H), 6.75 (m, 1H, 5'-H), 7.02 (s, 1H, 2'-H), 7.12-7.16 (m, 2H, 4'-H), 7.23-7.34 (m, 4H, 9,10,12,13-H), 7.42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 6'-H), 7.62 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 3'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 52.95 (-, C-2,3,5,6), 62.04 (-, C-7), 105.17 (+, C-2'), 111.70 (+, C-6'), 114.95 (+, C-10), 115.38 (+, C-12), 120.51 (+, C-3'), 121.77 (+, C-5'), 124.32 (+, C-4'), 127.41 (C<sub>q</sub>, C-2a'), 129.26 (C<sub>q</sub>, C-8), 130.48 (+, C-9), 130.63 (+, C-13), 133.28 (C<sub>q</sub>, C-1'), 135.66 (C<sub>q</sub>, C-6a'), 159.68 und 164.55 (C<sub>q</sub>, C-11), 162.34 (C<sub>q</sub>, C=O).

**LC-MS (ESI):** 12.38 min, m/z [%] = 338.1 ( $[M^{+1}]$ , 100), 252.1 (10), 195.1 (9), 109.1 (10).

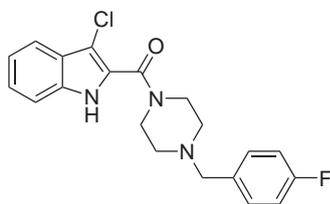
**IR:** 3277 (m), 2798 (w), 1601 (s), 1525 (m), 1504 (m), 1463 (m), 1445 (m), 1436 (m), 1412 (m), 1365 (w), 1338 (m), 1303 (m), 1243 (s), 1229 (m), 1214 (s), 1130 (m), 1086 (w), 1001 (m), 828 (s), 808 (s), 761 (m), 744 (vs), 684 (m).

**mp:** 170.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 99.9% ( $t_R = 4.53$  min)

**HRMS:** ber. für  $C_{20}H_{20}FN_3O[M^{+}]$  337.1590, gef. 337.1609

**(3-Chlor-1*H*-indol-2-yl)(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (196):**



0.15 g (0.45 mmol) 4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl(1*H*-indol-2-yl)methanon (**195**) werden in 15 mL Aceton gelöst. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 0.41 g (3.10 mmol) *N*-Chlorsuccinimid in 10 mL Aceton und rührt bei RT eine Stunde. Danach entfernt man das Lösungsmittel, wäscht den Feststoff dreimal mit Wasser und filtriert diesen ab. Man erhält 0.16 g (97%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.52 (bs, 4H, 3,5-H), 3.50 (bs, 2H, 7-H), 3.75 (bs, 4H, 2,6-H), 6.94-7.30 (m, 6H, 9,10,12,13,4',5'-H), 7.37 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 6'-H), 7.58 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 3'-H).

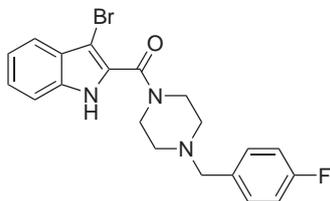
**<sup>13</sup>C-NMR:** : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 57.76 (-, C-2,3,5,6), 61.47 (-, C-7), 105.43 (C<sub>q</sub>, C-2'), 112.10 (+, C-6'), 114.76 (+, C-10), 115.18 (+, C-12), 118.64 (+, C-3'), 120.64 (+, C-5'), 124.53 (C<sub>q</sub>, C-2a'), 124.84 (+, C-4'), 125.71 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 130.52 (C<sub>q</sub>, C-8), 130.68 (+, C-9,13), 134.91 (C<sub>q</sub>, C-1'), 137.99 (C<sub>q</sub>, C-6a'), 159.49 und 162.18 (C<sub>q</sub>, C-11), 178.78 (C<sub>q</sub>, C=O).

**LC-MS (ESI):** 13.56 min, m/z [%] = 327.0 ( $[M^{+1}]$ , 100).

**IR:** 1600 (s), 1217 (m), 741 (vs).

**mp:** 171.6 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 99.9% ( $t_R = 6.37$  min)

**(3-Brom-1*H*-indol-2-yl)(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (197):**

0.07 g (0.21 mmol) (4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(1*H*-indol-2-yl)methanon (**195**) werden in 15 mL Aceton gelöst. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 0.04 g (0.21 mmol) *N*-Bromsuccinimid in 10 mL Aceton und rührt bei RT eine Stunde. Danach entfernt man das Lösungsmittel, nimmt in Ethylacetat auf und wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.12 g (97%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.42 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.52 (bs, 4H, 4,6-H), 3.50 (s, 2H, 8-H), 3.78 (bs, 4H, 3,7-H), 6.96-7.32 (m, 6H, 5',6',10,11,13,14-H), 7.37 (m, 1H, 7'-H), 7.61 (m, 1H, 4'-H).

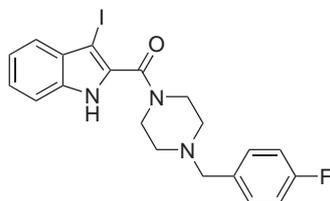
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 57.76 (-, C-2,3,5,6), 61.47 (-, C-7), 105.43 (C<sub>q</sub>, C-2'), 112.10 (+, C-6'), 114.76 (+, C-10), 115.18 (+, C-12), 118.64 (C<sub>q</sub>, C-3'), 120.64 (+, C-5'), 124.53 (C<sub>q</sub>, C-2a'), 124.84 (+, C-4'), 125.71 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 130.52 (C<sub>q</sub>, C-8), 130.68 (+, C-9,13), 134.91 (C<sub>q</sub>, C-1'), 137.99 (C<sub>q</sub>, C-6a'), 159.49 und 162.18 (C<sub>q</sub>, C-11), 178.78 (C<sub>q</sub>, C=O).

**LC-MS** (ESI): 13.75 min, m/z [%] = 418.0 ([M<sup>+</sup>], 97), 416.0 (100).

**IR**: 1601 (s), 1508 (s), 1436 (m), 1219 (s), 1146 (m), 999 (m), 830 (m), 741 (vs).

**mp**: 162.2 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 6.52 min)

**(3-Iod-1*H*-indol-2-yl)(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (198):**

0.07 g (0.21 mmol) (4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(1*H*-indol-2-yl)methanon (**195**) werden in 15 mL Aceton gelöst. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 0.04 g (0.21 mmol) *N*-Iodsuccinimid in 10 mL Aceton und rührt bei RT eine Stunde. Danach entfernt man das Lösungsmittel, nimmt in Ethylacetat auf und wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.13 g (95%) eines braunen

Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.45 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.49 (bs, 4H, 4,6-H), 3.49 (s, 2H, 8-H), 3.71 (bs, 4H, 3,7-H), 6.95-7.44 (m, 8H, 4',5',6',7',10,11,13,14-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 51.87 (-, C-2,3,5,6), 60.98 (-, C-7), 105.43 (C<sub>q</sub>, C-2'), 112.14 (+, C-6'), 115.72 (+, C-10,12), 116.16 (C<sub>q</sub>, C-3'), 121.53 (+, C-5'), 121.82 (C<sub>q</sub>, C-2a'), 125.07 (+, C-4'), 125.71 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 129.83 (+, C-9,13), 130.52 (C<sub>q</sub>, C-8), 132.27 (C<sub>q</sub>, C-1'), 135.87 (C<sub>q</sub>, C-6a'), 163.59 (C<sub>q</sub>, C-11), 177.78 (C<sub>q</sub>, C=O).

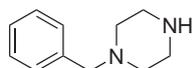
**LC-MS** (ESI): 14.10 min, m/z [%] = 465.0 ([M<sup>+1</sup>], 16), 463.9 (100).

**IR**: 1603 (s), 1509 (s), 1434 (m), 1221 (s), 1145 (m), 995 (m), 830 (m), 743 (vs).

**mp**: 204.5 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 6.69 min)

### 1-Benzylpiperazin (199):



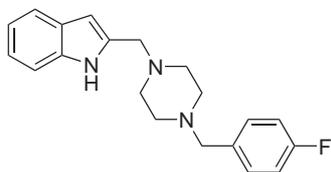
Eine Lösung von 8.58 g (100 mmol) Piperazin in 50 mL Tetrahydrofuran wird zu 66 °C erhitzt bis das Piperazin in Lösung gegangen ist. Dazu wird 1.91 mL (16.6 mmol) Benzylchlorid langsam zugetropft. Die Mischung wird 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert und wäscht mit Tetrahydrofuran und Ethylacetat. Das Filtrat wird zur Trockene eingedunstet mit 50 mL Wasser und Kalilauge basisch gemacht. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan und zweimal mit Ethylacetat. Die kombinierten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 2.85 g (97%) eines gelben Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.21 (Ethylacetat/Methanol = 4:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.40 (bs, 4H, 2,6-H), 2.87 (bs, 4H, 3,5-H), 3.48 (s, 2H, 1'-H), 7.29 (m, 5H, 3'-7'-H).

**GC-MS** (EI): 6.26 min, m/z [%] = 176.0 ([M<sup>+·</sup>], 22), 134.0 (72), 91.0 (100), 56.0 (20).

**IR**: 2939 (w), 2808 (m), 1663 (w), 1493 (w), 1454 (m), 1363 (w), 1319 (m), 1132 (m), 999 (m), 911 (w), 826 (w), 737 (s), 697 (vs).

**2-((4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-indol (200):**

0.15 g (0.45 mmol) 4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(1*H*-indol-2-yl)methanon (**195**) werden in 15 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und 0.02 g (0.56 mmol) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach lässt man abkühlen und beendet die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Man

extrahiert dreimal mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man erhält 0.07 g (49%) eines roten Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.25 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.51 (bs, 8H, 3',4',6',7'-H), 3.48 (s, 2H, 8'-H), 3.68 (s, 2H, 1'-H), 6.38 (s, 1H, 3-H), 6.97-7.60 (m, 8H, 4,5,6,7,10',11',13',14'-H).

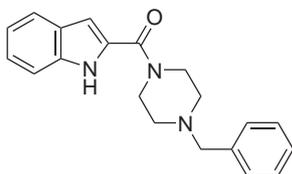
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.62 (-, C-3',4'), 52.99 (-, C-6',7'), 55.61 (-, C-1'), 61.47 (-, C-6'), 101.83 (+, C-2), 110.70 (+, C-7), 114.72 (+, C-11',13'), 115.14 (+, C-4), 119.50 (+, C-6), 120.08 (+, C-5), 121.51 (+, C-10',14'), 128.19 (C<sub>q</sub>, C-3a), 133.48 (C<sub>q</sub>, C-9'), 135.10 (C<sub>q</sub>, C-7a), 136.16 (C<sub>q</sub>, C-2), 159.49 und 164.36 (C<sub>q</sub>, C-12').

**LC-MS** (ESI): 12.79 min, m/z [%] = 323.8 ([M<sup>+</sup>], 98), 195.0 (22), 130.1 (100).

**IR**: 3393 (w), 2934 (w), 2816 (m), 1602 (m), 1509 (s), 1454 (m), 1336 (s), 1286 (s), 1266 (m), 1221 (vs), 1138 (s), 1125 (s), 1005 (s), 933 (m), 841 (m), 797 (s), 771 (m), 749 (s), 738 (s), 728 (s), 657 (w).

**mp**: 153.7 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 93.5% (t<sub>R</sub> = 5.86 min)

**(4-Benzylpiperazin-1-yl)(indol-2-yl)methanon (201):**

Zu einer Lösung von 0.50 g (3.10 mmol) Indol-2-carbonsäure in 25 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.68 g (4.34 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.61 mL (4.34 mmol) Triethylamin, 0.08 g (0.62 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.55 g (3.10 mmol) Benzylpiperazin (**199**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser

zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird

durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.31 g (31%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.15 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.51 (bs, 2H, 3',5'-H), 3.55 (s, 2H, 7'-H), 3.94 (bs, 2H, 2',6'-H), 6.74 (s, 1H, 2-H), 7.11 (m, 2H, 4,5-H), 7.29 (m, 2H, 9',13'-H), 7.33 (m, 3H, 10',11',12'-H), 7.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 6-H), 7.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.93 (-, C-2',3',4',5'), 62.79 (-, C-7'), 100.05 (+, C-3), 111.79 (+, C-7), 120.34 (+, C-4), 121.63 (+, C-6), 124.11 (+, C-5), 127.23 (+, C-11'), 128.26 (+, C-10',12'), 129.06 (+, C-9',13'), 135.72 (C<sub>q</sub>, C-3a), 137.45 (C<sub>q</sub>, C-8'), 137.95 (C<sub>q</sub>, C-2), 138.00 (C<sub>q</sub>, C-7a), 162.42 (C<sub>q</sub>, C-1).

**LC-MS** (ESI): 5.30 min, m/z [%] = 320.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

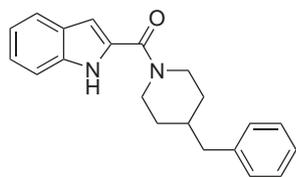
**IR**: 3285 (m), 1615 (m), 1595 (m), 1523 (m), 1410 (m), 1308 (w), 1243 (m), 1002 (m), 970 (m), 813 (w), 745 (s), 733 (s), 692 (s), 540 (m), 435 (m).

**mp**: 141.8 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 4.35 min)

**HRMS**: ber. für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O[M<sup>+</sup>] 319.1684, gef. 319.1709

#### (4-Benzylpiperidin-1-yl)(indol-2-yl)methanon (202):



Zu einer Lösung von 0.50 g (3.10 mmol) Indol-2-carbonsäure in 25 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.68 g (4.34 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.61 mL (4.34 mmol) Triethylamin, 0.08 g (0.62 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.55 mL (3.10 mmol) Benzylpiperidin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser

zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.79 g (80%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.59 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.31 und 1.80 (bs, 5H, 4-6-H), 2.60 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.82 Hz, 8-H), 2.99 (bs, 4H, 3,7-H), 6.76 (s, 1H, 3'-H), 7.22 (m, 7H, 10-14,5',6'-H), 7.44 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.21 Hz, 7'-H), 7.64 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.71 Hz, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 32.23 (-, C-4-6), 38.33 (-, C-8), 42.88 (-, C-

3,7), 104.74 (+, C-3'), 111.71 (+, C-7'), 120.31 (+, C-4'), 121.62 (+, C-6'), 124.04 (+, C-5'), 126.01 (+, C-12), 128.25 (+, C-10,14), 129.00 (+, C-11,13), 129.55 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 135.60 (C<sub>q</sub>, C-9), 139.81 (C<sub>q</sub>, C-7a'), 162.24 (C<sub>q</sub>, C-1).

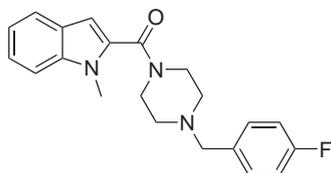
**LC-MS (ESI):** 9.26 min, m/z [%] = 319.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR:** 3241 (m), 1581 (m), 1518 (m), 1449 (m), 1404 (w), 1239 (w), 1197 (w), 950 (w), 804 (m), 746 (s), 699 (s), 673 (m), 585 (m), 573 (m), 539 (m), 489 (m), 436 (m).

**mp:** 185.4 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 99.9% (t<sub>R</sub> = 8.20 min)

**(4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(1-methyl-1H-indol-2-yl)methanon (203):**



Eine Lösung von 0.15 g (0.45 mmol) 4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(1H-indol-2-yl)methanon (**195**) in 15 mL Tetrahydrofuran wird auf 0 °C gekühlt. Dazu tropft man langsam 0.45 mL (0.89 mmol) Natriumhexamethyldisilazan (2.0 M in Tetrahydrofuran) zu und lässt eine Stunde bei 0 °C rühren. Man lässt auf RT kommen und gibt im Anschluss langsam 48.0 μL (0.78 mmol)

Methyliodid zu und rührt 12 Stunden bei RT. Nach Inprozess-Kontrolle gibt man gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.13 g (83%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>F</sub>:** 0.60 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.62 (bs, 4H, 3,5-H), 3.67 (s, 2H, 7-H), 3.83 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.88 (bs, 4H, 2,6-H), 6.59 (m, 1H, 5'-H), 7.04 (s, 1H, 2'-H), 7.08-7.18 (m, 2H, 4'-H), 7.29-7.34 (m, 4H, 9,10,12,13-H), 7.36 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 6'-H), 7.60 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 3'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 31.11 (+, CH<sub>3</sub>), 52.70 (-, C-2,3,5,6), 61.63 (-, C-7), 103.89 (+, C-2'), 109.58 (+, C-6'), 115.29 (+, C-10), 115.72 (+, C-12), 120.36 (+, C-3'), 121.55 (+, C-5'), 123.50 (+, C-4'), 126.28 (C<sub>q</sub>, C-2a'), 129.26 (C<sub>q</sub>, C-8), 131.13 (+, C-9), 132.62 (+, C-13), 135.97 (C<sub>q</sub>, C-1'), 137.95 (C<sub>q</sub>, C-6a'), 159.97 (C<sub>q</sub>, C-11), 163.06 (C<sub>q</sub>, C=O).

**LC-MS (ESI):** 13.01 min, m/z [%] = 352.0 ([M<sup>+</sup>], 100), 158.0 (32).

**IR:** 2959 (w), 1630 (vs), 1514 (s), 1464 (m), 1438 (s), 1421 (m), 1315 (w), 1275 (m), 1250 (s), 1229 (vs), 1164 (m), 1096 (w), 1062 (w), 1015 (m), 985 (m), 956 (w), 920 (w), 859 (w),

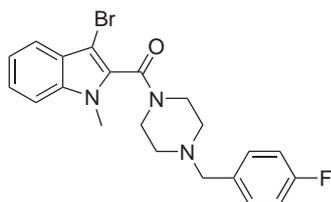
828 (m), 803 (w), 777 (w), 739 (vs), 754 (vs), 687 (w).

**mp:** 193.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 74.7% ( $t_R = 5.46$  min)

**HRMS:** ber. für  $C_{21}H_{22}FN_3O[M^+]$  351.1747, gef. 351.1741

**(3-Brom-1-methyl-1*H*-indol-2-yl)(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (204):**



0.10 g (0.29 mmol) 4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methanon (**203**) werden in 15 mL Aceton gelöst. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 0.05 g (0.29 mmol) *N*-Bromsuccinimid in 10 mL Aceton und rührt bei RT eine Stunde. Danach entfernt man das Lösungsmittel, gibt gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.11 g (90%)

eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.13 (Ethylacetat/*n*-Hexan = 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.04 (bs, 2H, 3',5'-H), 3.76 (s, 5H, 7'-H, -CH<sub>3</sub>), 3.83 (bs, 2H, 2',6'-H), 7.06 (m, 2H, 4,5-H), 7.26 (m, 2H, 9',13'-H), 7.34 (m, 3H, 10',11',12'-H), 7.54 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 6-H), 7.58 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 3-H).

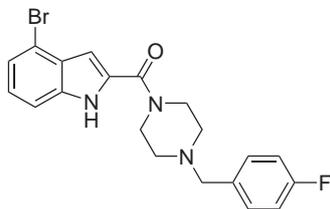
**<sup>13</sup>C-NMR:** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 29.46 (-, C-2',3',4',5'), 31.51 (+, -CH<sub>3</sub>), 60.17 (-, C-7'), 110.07 (+, C-7), 116.16 (+, C-4), 119.87 (+, C-6), 121.25 (+, C-5), 124.69 (+, C-10',12'), 125.76 (+, C-9',13'), 132.27 (C<sub>q</sub>, C-3a), 133.32 (C<sub>q</sub>, C-8'), 133.49 (C<sub>q</sub>, C-2), 136.87 (C<sub>q</sub>, C-7a), 161.46 (C<sub>q</sub>, C-1), 177.55 (C<sub>q</sub>, C-11').

**LC-MS (ESI):** 5.76 min, *m/z* [%] = 432.0 ([M<sup>+2</sup>], 100).

**IR:** 2458 (w), 1705 (m), 1651 (s), 1462 (m), 1416 (m), 1252 (w), 1222 (s), 1096 (w), 957 (m), 926 (w), 841 (w), 816 (w), 802 (w), 737 (s), 728 (s), 562 (m), 541 (w), 500 (m), 455 (w).

**mp:** 155.7 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 94.5% ( $t_R = 6.29$  min)

**(4-Brom-1*H*-indol-2-yl)(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (205):**

Zu einer Lösung von 0.10 g (0.42 mmol) 4-Brom-1*H*-indol-2-carbonsäure (**176**) in 20 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.09 g (0.59 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, 0.08 mL (0.59 mmol) Triethylamin, 10.3 mg (0.08 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.08 g (0.42 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.12 g (69%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.40 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.45 (bs, 4H, 4,6-H), 3.51 (s, 2H, 8-H), 3.80 (bs, 4H, 3,7-H), 6.65 (s, 1H, 3'-H), 7.05 (m, 7H, 10,11,13,14,5',6',7'-H), 10.30 (bs, 1H, -NH).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 29.58 (+, -CH<sub>3</sub>), 41.50 (-, C-3), 46.27 (-, C-7), 51.54 (-, C-4), 52.24 (-, C-6), 61.40 (-, C-8), 112.43 (+, C-7'), 112.69 (C<sub>q</sub>, C-4'), 114.90 (+, C-3'), 115.13 (+, C-11,13), 123.70 (+, C-6'), 124.81 (+, C-5'), 130.65 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 130.96 (+, C-10,14), 131.84 (C<sub>q</sub>, C-9), 135.57 (C<sub>q</sub>, C-2'), 136.12 (C<sub>q</sub>, C-7a'), 160.10 (C<sub>q</sub>, C-1), 163.72 (C<sub>q</sub>, C-12).

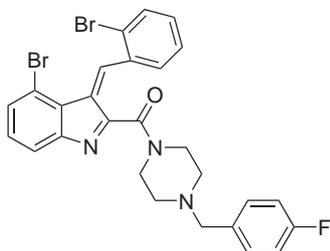
**LC-MS** (ESI): 6.01 min, m/z [%] = 418.1 (88), 416.1 ([M<sup>+1</sup>], 100).

**IR**: 3234 (w), 1601 (s), 1564 (w), 1508 (s), 1421 (m), 1329 (w), 1287 (w), 1219 (m), 1179 (m), 1133 (w), 998 (w), 954 (w), 927 (w), 823 (m), 754 (s), 683 (w), 526 (m).

**mp**: 173.2 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 6.80 min)

**(4-Brom-3-(2-brombenzyliden)-3*H*-indol-2-yl)(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (206):**



Zu einer Lösung von 0.10 g (0.25 mmol) 4-Brom-3-(2-brombenzyliden)-3*H*-indol-2-carbonsäure (**178**) in 20 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.05 g (0.34 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.05 mL (0.34 mmol) Triethylamin, 6.00 mg (0.05 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.05 g (0.25 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die

organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.10 g (70%) eines bräunlichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.62 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.62 (bs, 4H, 4,6-H), 3.59 (s, 2H, 8-H), 3.89 (bs, 4H, 3,7-H), 6.22 (s, 1H, 1''-H), 7.33 (m, 8H, 10,11,13,14,6',7',4''-6''-H), 7.88 (m, 1H, 7''-H), 8.10 (m, 1H, 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 41.13 (-, C-3), 46.16 (-, C-7), 51.67 (-, C-4), 52.10 (-, C-6), 61.57 (-, C-8), 115.37 (+, C-11,13), 127.25 (C<sub>q</sub>, C-4'), 127.56 (+, C-7'), 127.62 (C<sub>q</sub>, C-3'), 127.66 (+, C-6''), 129.35 (+, C-7''), 130.70 (+, C-5'), 131.82 (+, C-5''), 132.03 (+, C-10,14), 132.36 (+, C-4''), 133.18 (+, C-6'), 133.41 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 133.60 (+, C-1''), 136.24 (C<sub>q</sub>, C-2''), 143.07 (C<sub>q</sub>, C-7a'), 163.89 (C-1'), 164.77 (C<sub>q</sub>, C-1), 165.80 und 165.40 (C<sub>q</sub>, C-12).

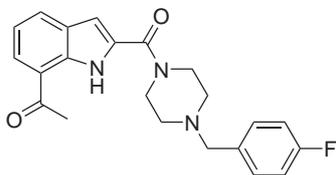
**LC-MS (ESI):** 5.97 min, m/z [%] = 603.9 (45), 602.0 (100), 600.0 ([M<sup>+16</sup>], 47), 409.9 (22), 407.9 (43), 405.9 (25), 195.1 (12).

**MS (EI):** m/z [%] = 584.1 ([M<sup>+</sup>], 4), 407.0 (14), 326.0 (24), 185.0 (92), 183.0 (100), 152.2 (30), 109,2 (74).

**IR:** 2919 (m), 1620 (s), 1507 (m), 1460 (s), 1434 (s), 1367 (w), 1345 (w), 1218 (s), 1024 (m), 999 (m), 830 (m), 744 (s), 543 (w), 502 (m), 448 (m).

**mp:** 114.5 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 99.9% (t<sub>R</sub> = 7.60 min)

**1-(2-(4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-7-yl)ethanon (207):**

Zu einer Lösung von 0.04 g (0.20 mmol) 7-Acetyl-indol-2-carbonsäure (**181**) in 20 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.04 g (0.28 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbo-diimid, 0.04 mL (0.28 mmol) Triethylamin, 4.81 mg (0.04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.04 g (0.20 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.07 g (94%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.44 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.25 (bs, 4H, 4,6-H), 2.69 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 2H, 8-H), 4.00 (bs, 4H, 3,7-H), 6.75 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.40 Hz, 3'-H), 7.04 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.59 Hz, 5'-H), 7.20 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.58 Hz, 6'-H), 7.37 (m, 5H, 10,11,13,14-H), 7.86 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.58 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.40 Hz, 4'-H).

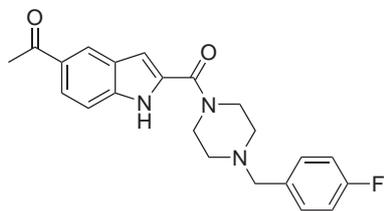
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 26.31 (+, -CH<sub>3</sub>), 29.58 (-, C-2',6'), 52.46 (-, C-3',5'), 61.52 (-, C-7'), 104.70 (+, C-3), 115.19 (+, C-10',12'), 115.61 (C-6), 119.76 (C-7), 120.76 (C-5), 127.09 (C-4), 128.11 (+, C-9',13'), 128.62 (C<sub>q</sub>, C-3a und C-8'), 143.58 (C<sub>q</sub>, C-2), 161.99 (C<sub>q</sub>, C-1), 164.66 (C<sub>q</sub>, C-11'), 199.43 (C<sub>q</sub>, -COCH<sub>3</sub>).

**LC-MS** (ESI): 5.65 min, m/z [%] = 380.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**MS** (EI): m/z [%] = 379.1 ([M<sup>+</sup>], 11), 186.1 (32), 164.1 (42), 150.2 (26), 109.1 (100).

**IR**: 2920 (m), 2852 (w), 2342 (m), 1655 (m), 1602 (m), 1585 (m), 1429 (m), 1364 (w), 1347 (w), 1272 (s), 1220 (s), 1125 (m), 997 (m), 818 (m), 740 (s), 624 (w), 576 (m), 501 (w).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 5.58 min)

**1-(2-(4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl)ethanon (208):**

Zu einer Lösung von 0.10 g (0.49 mmol) 5-Acetyl-1H-indol-2-carbonsäure (**183**) in 20 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.11 g (0.69 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.10 mL (0.69 mmol) Triethylamin, 12.0 mg (0.10 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.10 g (0.49 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT ge-

rührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.12 g (64%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.50 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.54 (bs, 4H, 4,6-H), 3.52 (s, 2H, 8-H), 3.96 (bs, 4H, 3,7-H), 6.85 (s, 1H, 3'-H), 7.06 (m, 4H, 10,11,13,14-H), 7.44 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.22 Hz, 6'-H), 7.90 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7'-H), 8.30 (s, 1H, 4'-H), 10.53 (bs, 1H, -NH).

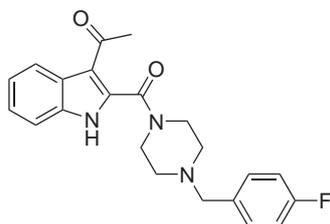
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 26.46 (+, -CH<sub>3</sub>), 52.77 (-, C-3,4,6,7), 61.87 (-, C-8), 106.53 (+, C-7'), 111.76 (+, C-6'), 114.90 (+, C-3'), 115.32 (+, C-11,13), 124.09 (+, C-4'), 126.73 (+, C-5'), 130.41 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 130.57 (+, C-10,14), 130.73 (C<sub>q</sub>, C-9), 132.96 (C<sub>q</sub>, C-2'), 138.33 (C<sub>q</sub>, C-7a'), 161.97 (C<sub>q</sub>, C-1), 159.61 und 164.47 (C<sub>q</sub>, C-12), 197.78 (C<sub>q</sub>, -COCH-3).

**LC-MS** (ESI): 5.38 min, m/z [%] = 380.0 ([M<sup>+1</sup>], 100).

**IR**: 3254 (m), 1665 (m), 1599 (s), 1575 (w), 1530 (m), 1456 (m), 1429 (w), 1352 (m), 1181 (m), 1032 (m), 989 (w), 813 (s), 788 (m), 766 (s), 746 (s), 678 (w), 586 (m), 523 (m), 502 (m), 421 (m).

**mp**: 191.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 4.34 min)

**1-(2-(4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-carbonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethanon (209):**

Zu einer Lösung von 0.10 g (0.49 mmol) 3-Acetyl-1*H*-indol-2-carbonsäure (**185**) in 20 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.11 g (0.69 mmol) *N*-Ethyl-*N*'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, 0.10 mL (0.69 mmol) Triethylamin, 12.0 mg (0.10 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.10 g (0.49 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.05 g (27%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.28 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.45 (bs, 4H, 4,6-H), 3.51 (s, 2H, 8-H), 3.80 (bs, 4H, 3,7-H), 7.01 (m, 7H, 10,11,13,14,5',6',7'-H), 8.00 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, 4'-H), 11.09 (bs, 1H, -NH).

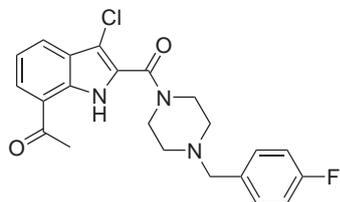
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 29.58 (+, -CH<sub>3</sub>), 41.50 (-, C-3), 46.27 (-, C-7), 51.54 (-, C-4), 52.24 (-, C-6), 61.40 (-, C-8), 112.43 (+, C-7'), 115.13 (+, C-11,13), 121.25 (C<sub>q</sub>, C-3'), 122.69 (+, C-4'), 123.70 (+, C-6'), 124.81 (+, C-5'), 130.65 (+, C-3a'), 130.96 (+, C-10,14), 131.84 (C<sub>q</sub>, C-9), 135.57 (C<sub>q</sub>, C-2'), 136.12 (C<sub>q</sub>, C-7a'), 160.10 (C<sub>q</sub>, C-1), 163.72 (C<sub>q</sub>, C-12), 193.39 (C<sub>q</sub>, -COCH-3).

**LC-MS** (ESI): 5.45 min, *m/z* [%] = 380.1 ([M<sup>+</sup>], 100), 252.1 (27).

**IR**: 2918 (m), 2849 (w), 1627 (s), 1508 (m), 1435 (s), 1374 (w), 1276 (w), 1219 (m), 1186 (m), 1155 (w), 1091 (w), 1061 (w), 999 (w), 830 (m), 747 (s), 616 (w), 588 (w), 549 (w), 502 (m).

**mp**: 140.5 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 95.7% (*t<sub>R</sub>* = 5.05 min)

**1-(3-Chlor-2-(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-7-yl)ethanon (210):**

Zu einer Lösung von 0.10 g (0.42 mmol) 7-Acetyl-3-chlor-1H-indol-2-carbonsäure (**188**) in 20 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.09 g (0.59 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.08 mL (0.59 mmol) Triethylamin, 10.3 mg (0.08 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.08 g (0.42 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt

Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.11 g (63%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.55 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.54 (bs, 4H, 4,6-H), 3.53 (s, 2H, 8-H), 3.75 (bs, 4H, 3,7-H), 7.00 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.59 Hz, 5'-H), 7.28 (m, 5H, 10,11,13,14,6'-H), 7.87 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.71 Hz, 4'-H), 10.61 (bs, 1H, -NH).

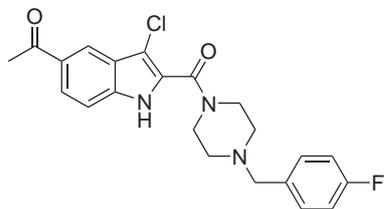
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 26.40 (+, -CH<sub>3</sub>), 52.44 (-, C-3,4,6,7), 61.78 (-, C-8), 114.91 (+, C-6'), 115.33 (+, C-11,13), 120.20 (C<sub>q</sub>, C-3'), 120.68 (C<sub>q</sub>, C-7'), 125.31 (+, C-5'), 126.46 (+, C-4'), 127.54 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 127.69 (+, C-10,14), 130.50 (C<sub>q</sub>, C-9), 130.65 (C<sub>q</sub>, C-2'), 133.15 (C<sub>q</sub>, C-7a'), 161.02 (C<sub>q</sub>, C-1), 159.61 und 164.47 (C<sub>q</sub>, C-12), 199.61 (C<sub>q</sub>, -COCH-3).

**LC-MS** (ESI): 5.49 min, m/z [%] = 414.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3254 (m), 1640 (s), 1504 (m), 1429 (m), 1277 (m), 1236 (s), 1218 (s), 1197 (m), 1184 (m), 1137 (m), 1028 (m), 1003 (m), 993 (m), 830 (m), 799 (w), 787 (w), 743 (m), 680 (m), 660 (m), 649 (m), 580 (m), 547 (m), 505 (m), 424 (m).

**mp**: 185.1 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 6.46 min)

**1-(3-Chlor-2-(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl)ethanon (211):**

Zu einer Lösung von 0.25 g (1.05 mmol) 5-Acetyl-3-chlor-1H-indol-2-carbonsäure (**190**) in 20 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.23 g (1.47 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.21 mL (1.47 mmol) Triethylamin, 26.0 mg (0.21 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.20 g (1.05 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT

gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.13 g (29%) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.42 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.54 (bs, 4H, 4,6-H), 3.51 (s, 2H, 8-H), 3.77 (bs, 4H, 3,7-H), 7.00 (m, 2H, 10,14-H), 7.29 (m, 2H, 11,13-H), 7.36 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, 6'-H), 7.90 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.52 Hz, 7'-H), 8.21 (s, 1H, 4'-H), 10.76 (bs, 1H, -NH).

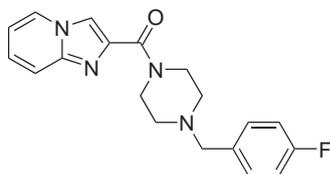
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 26.48 (+, -CH<sub>3</sub>), 53.01 (-, C-3,4,6,7), 61.81 (-, C-8), 107.14 (+, C-7'), 112.19 (+, C-6'), 115.33 (+, C-11,13), 121.21 (C<sub>q</sub>, C-3'), 124.60 (+, C-4'), 130.38 (+, C-5'), 130.54 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 130.68 (+, C-10,14), 133.98 (C<sub>q</sub>, C-9), 133.04 (C<sub>q</sub>, C-2'), 137.43 (C<sub>q</sub>, C-7a'), 161.77 (C<sub>q</sub>, C-1), 159.61 und 164.49 (C<sub>q</sub>, C-12), 197.56 (C<sub>q</sub>, -COCH-3).

**LC-MS** (ESI): 5.49 min, *m/z* [%] = 414.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3234 (m), 1668 (s), 1613 (s), 1574 (m), 1528 (w), 1508 (m), 1436 (m), 1417 (m), 1356 (m), 1329 (w), 1293 (m), 1241 (m), 1217 (m), 1159 (m), 1118 (m), 1021 (w), 1000 (m), 953 (w), 827 (s), 791 (m), 764 (s), 699 (m), 665 (m), 594 (m), 574 (s), 503 (m), 433 (m), 420 (m).

**mp**: 174.8 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (*t<sub>R</sub>* = 5.58 min)

**(4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methanon (212):**

Zu einer Lösung von 0.29 g (1.79 mmol) Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbonsäure (**149**) in 25 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.39 g (2.50 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, 0.35 mL (2.50 mmol) Triethylamin, 0.04 (0.36 mmol) 4-Dimethyl-aminopyridin und 0.35 g (1.79 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung

wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.34 g (56%) eines leicht-braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.38 (Ethylacetat/Methanol = 3:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.52 (bs, 4H, 4,6-H), 3.53 (s, 2H, 7-H), 3.83 und 4.30 (bs, 4H, 2,6-H), 6.82 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.83 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 4'-H), 7.01 (m, 4H, 9,10,12,13-H), 7.25 (m, 1H, 5'-H), 7.56 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.59 Hz, 6'-H), 8.07 (s, 1H, 2'-H), 8.11 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.82 Hz, 3'-H).

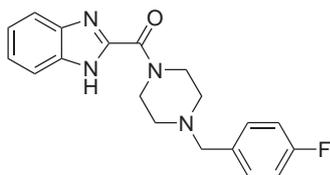
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 42.40 (-, C-3,7), 52.66 (-, C-4,6), 61.94 (-, C-8), 113.19 (+, C-6'), 114.84 (+, C-11,13), 118.28 (+, C-4'), 125.38 (+, C-2'), 125.88 (+, C-3'), 130.57 (+, C-5'), 130.73 (+, C-10,14), 132.91 (C<sub>q</sub>, C-9), 140.87 (C<sub>q</sub>, C-1'), 143.85 (C<sub>q</sub>, C-6a'), 163.02 (C<sub>q</sub>, C-12), 164.48 (C<sub>q</sub>, C-1).

**LC-MS** (ESI): 5.37 min, *m/z* [%] = 339.1 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3133 (w), 1595 (s), 1535 (m), 1502 (m), 1436 (m), 1351 (w), 1276 (m), 1230 (s), 1215 (s), 1143 (m), 1003 (m), 840 (m), 810 (m), 751 (s), 682 (w), 506 (m), 430 (m).

**mp**: 107.6 °C (Zersetzung)

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 97.9% (*t<sub>R</sub>* = 7.01 min)

**(1*H*-Benz[*d*]imidazol-2-yl)(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (213):**

Zu einer Suspension von 0.75 g (3.18 mmol) 2-(Trichlormethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**146**) in 9 mL Acetonitril und 3 mL Wasser wird 1.24 g (6.37 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) und 1 mL 4 M Kaliumcarbonatlösung gegeben. Die Mischung wird 24 Stunden bei RT gerührt und dann mit 10 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt. Es wird dreimal

mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat:*n*-Hexan = 1:1) gereinigt. Man erhält 0.45 g (42%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.46 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.64 (bs, 4H, 4,6-H), 3.59 (s, 2H, 8-H), 3.96 und 4.82 (bs, 4H, 3,7-H), 7.03 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.72 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.59 Hz, 5',6'-H), 7.34 (m, 4H, 10,11,13,14-H), 7.52 (m, 1H, 7'-H), 7.81 (m, 1H, 4'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 43.13 (-, C-3), 46.57 (-, C-7), 52.56 (-, C-4), 53.45 (-, C-6), 61.88 (-, C-8), 111.71 (+, C-7'), 114.90 (+, C-11,13), 120.88 (+, C-4'), 122.94 (+, C-6'), 124.86 (+, C-5'), 130.53 (+, C-10,14), 132.73 (C<sub>q</sub>, C-9), 143.07 (C<sub>q</sub>, C-3a',C-7a'), 145.12 (C<sub>q</sub>, C-1'), 158.39 und 159.64 (C<sub>q</sub>, C-12), 164.52 (C<sub>q</sub>, C-1).

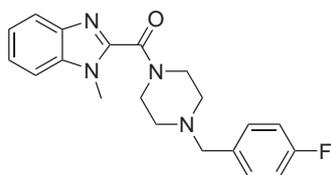
**LC-MS** (ESI): 5.13 min, m/z [%] = 339.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 3233 (m), 1613 (m), 1491 (m), 1408 (m), 1315 (m), 1244 (m), 1216 (m), 1089 (m), 1040 (m), 1005 (m), 979 (m), 834 (m), 740 (s), 680 (m), 572 (m), 532 (m), 438 (m).

**mp**: 208.9 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 4.71 min)

**(4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanon (214):**



Eine Lösung von 0.15 g (0.44 mmol) (1*H*-Benz[d]imidazol-2-yl)(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (**213**) in 15 mL Tetrahydrofuran wird auf 0 °C gekühlt. Dazu tropft man langsam 0.44 mL (0.89 mmol) Natriumhydrid (2.0 M in Tetrahydrofuran) zu und lässt eine Stunde bei 0 °C rühren. Man lässt auf RT kommen und gibt im Anschluss langsam 48.0 µL (0.78 mmol)

Methyliodid zu und erhitzt 12 Stunden unter Rückfluss. Nach Inprozess-Kontrolle gibt man gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 0.15 g (96%) eines braunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.11 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.21 (bs, 4H, 4,6-H), 2.46 (bs, 4H, 3,7-H), 3.45 (s, 2H, 8-H), 3.86 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.94 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.59 Hz, 5',6'-H), 7.28 (m, 5H, 10,11,13,14-H, 7'-H), 7.73 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.34 Hz, 4'-H).

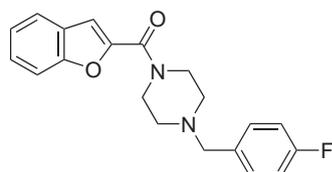
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** : (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 31.15 (+, C-8'), 42.13 (-, C-3), 47.14 (-, C-7), 52.17 (-, C-4), 53.25 (-, C-6), 61.58 (-, C-8), 109.89 (+, C-7'), 114.73 (+, C-11,13), 115.22 (+, C-4'), 120.53 (+, C-6'), 122.84 (+, C-5'), 130.72 (+, C-10,14), 132.64 ( $\text{C}_q$ , C-9), 135.33( $\text{C}_q$ , C-3a'), 143.07 ( $\text{C}_q$ , C-7a'), 144.86 ( $\text{C}_q$ , C-1'), 159.53 und 159.74 ( $\text{C}_q$ , C-12), 164.40 ( $\text{C}_q$ , C-1).

**LC-MS** (ESI): 0.40 min,  $m/z$  [%] = 353.2 ( $[\text{M}^{+1}]$ , 100).

**IR:** 2932 (w), 1631 (s), 1507 (s), 1460 (m), 1420 (m), 1386 (m), 1330 (m), 1253 (m), 1218 (s), 1144 (m), 1024 (m), 999 (s), 829 (m), 765 (m), 739 (s), 551 (m), 502 (m).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 99.9% ( $t_R = 4.91$  min)

### **Benzofuran-2-yl(4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl)methanon (215):**



Zu einer Lösung von 0.15 g (0.93 mmol) Benzofuran-2-carbonsäure (**151**) in 25 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.20 g (1.30 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.18 mL (1.30 mmol) Triethylamin, 0.02 g (0.19 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.18 g (0.93 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$ ; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.05 g (16%) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (Ethylacetat)

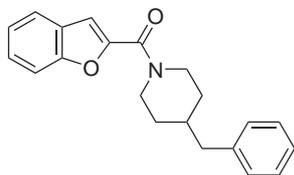
**$^1\text{H-NMR}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.54 (bs, 4H, 4,6-H), 3.36 (s, 2H, 8-H), 3.87 (bs, 4H, 3,7-H), 7.01 (d, 2H,  $^3J = 8.72$  Hz,  $^3J = 8.59$  Hz, 5',6'-H), 7.29 (m, 5H, 10,11,13,14-H, 7'-H), 7.39 (s, 1H, 3'-H), 7.50 (d, 1H,  $^3J = 8.21$  Hz, 7'-H), 7.63 (d, 1H,  $^3J = 8.21$  Hz, 4'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** : (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 52.84 (-, C-3,4,6,7), 61.83 (-, C-8), 111.73 (+, C-3'), 114.91 (+, C-11,13), 122.12 (+, C-7'), 123.49 (+, C-4'), 126.36 (+, C-5'), 126.84 (+, C-6'), 130.52 (+, C-10,14), 132.83 ( $\text{C}_q$ , C-9), 148.90( $\text{C}_q$ , C-2'), 154.48 ( $\text{C}_q$ , C-7a'), 159.58 und 159.65 ( $\text{C}_q$ , C-12), 164.52 ( $\text{C}_q$ , C-1).

**LC-MS** (ESI): 5.54 min,  $m/z$  [%] = 339.5 ( $[\text{M}^{+1}]$ , 57).

**IR:** 2912 (w), 1625 (s), 1560 (m), 1508 (m), 1430 (m), 1295 (m), 1255 (m), 1218 (s), 1177 (m), 998 (m), 827 (m), 742 (s), 501 (m).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit):** 99.9% ( $t_R = 5.34$  min)

**Benzofuran-2-yl(4-benzylpiperidin-1-yl)methanon (216):**

Zu einer Lösung von 0.15 g (0.93 mmol) Benzofuran-2-carbonsäure (**151**) in 25 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.20 g (1.30 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.18 mL (1.30 mmol) Triethylamin, 0.02 g (0.19 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin und 0.17 mL (0.93 mmol) Benzylpiperidin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.11 g (37%) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.56 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.44 und 1.75 (bs, 5H, 4-6-H), 2.57 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.82 Hz, 8-H), 3.13 (bs, 4H, 3,7-H), 7.23 (m, 8H, 10-14,3',5',6'-H), 7.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.59 Hz, 7'-H), 7.63 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.71 Hz, 4'-H).

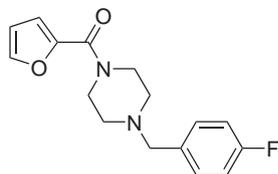
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 32.23 (-, C-4-6), 38.27 (-, C-8), 42.85 (-, C-3,7), 111.13 (+, C-3'), 111.73 (+, C-7'), 122.01 (+, C-4'), 123.38 (+, C-5'), 125.98 (+, C-6'), 126.12 (+, C-12), 126.96 (C<sub>q</sub>, C-3a'), 128.22 (+, C-11,13), 128.98 (+, C-10,14), 139.79 (C<sub>q</sub>, C-9'), 149.25 (C<sub>q</sub>, C-2'), 154.42 (C<sub>q</sub>, C-7a'), 159.74 (C<sub>q</sub>, C-1).

**LC-MS** (ESI): 9.68 min, m/z [%] = 320.2 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 2917 (m), 2848 (w), 1632 (s), 1560 (m), 1442 (m), 1431 (m), 1289 (m), 1256 (m), 1176 (m), 1143 (w), 1126 (w), 1051 (m), 1012 (w), 967 (m), 956 (w), 828 (m), 744 (s), 702 (s), 593 (w), 568 (w), 517 (m), 496 (m), 428 (m).

**mp**: 100.4 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 77.5% (t<sub>R</sub> = 9.86 min)

**(4-(4-Fluorbenzyl)piperazin-1-yl)(furan-2-yl)methanon (217):**

Zu einer Lösung von 0.24 g (2.11 mmol) Furan-2-carbonsäure in 25 mL abs. Dichlormethan wird bei RT 0.46 g (2.95 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, 0.41 mL (2.95 mmol) Triethylamin, 0.05 (0.4 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.41 g (2.11 mmol) 4-Fluorbenzylpiperazin (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 0.27 g (44%) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.36 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.56 (bs, 2H, 3',5'-H), 3.58 (s, 2H, 7'-H), 3.86 (bs, 2H, 2',6'-H), 6.46 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 4-H), 7.02 (m, 3H, 3,9',13'-H), 7.33 (m, 2H, 10',12'-H), 7.46 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 6-H).

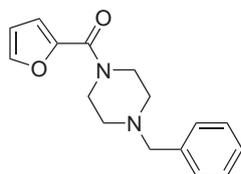
**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.73 (-, C-2',3',4',5'), 61.72 (-, C-7'), 111.20 (+, C-4), 115.02 (+, C-3), 116.42 (+, C-10',12'), 130.77 (+, C-9',13'), 130.92 (C<sub>q</sub>, C-8'), 143.58 (C<sub>q</sub>, C-2), 147.72 (+, C-5), 158.89 (C<sub>q</sub>, C-1), 164.66 (C<sub>q</sub>, C-11').

**LC-MS** (ESI): 5.35 min, m/z [%] = 289.0 ([M<sup>+1</sup>], 100), 109.0 (42).

**IR**: 2766 (w), 1599 (s), 1572 (m), 1511 (m), 1487 (m), 1483 (s), 1433 (s), 1298 (m), 1275 (m), 1223 (m), 1186 (m), 1092 (m), 845 (s), 966 (m), 949 (m), 932 (m), 860 (m), 828 (m), 785 (s), 770 (s), 739 (s), 677 (m), 612 (w), 598 (m), 556 (m), 500 (m), 480 (w), 412 (m).

**mp**: 129.8 °C

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 99.9% (t<sub>R</sub> = 2.60 min)

**(4-Benzylpiperazin-1-yl)(furan-2-yl)methanon (218):**

Eine Lösung von 0.32 g (2.86 mmol) Furan-2-carbonsäure in 25 mL Tetrahydrofuran wird mit 0.46 g (2.86 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 15 Minuten rühren bei RT gibt man 0.50 g (2.86 mmol) Benzylpiperazin (**199**) zu und rührt 72 Stunden bei RT. Man entfernt das Lösungsmittel, gibt gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu und extrahiert mit Ethylacetat. Die kombinierten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Man erhält 0.32 g (42%) eines gelben Öles.

**R<sub>f</sub>**: 0.44 (Ethylacetat)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.50 (bs, 2H, 3',5'-H), 3.55 (s, 2H, 7'-H), 3.79 (bs, 2H, 2',6'-H), 6.45 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz, 4-H), 6.96 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 2-H), 7.32 (m, 5H, 9',10',11',12',13'-H), 7.45 (m, 1H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: : (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 52.96 (-, C-2',3',4',5'), 62.73 (-, C-7'), 111.10 (+, C-4), 116.14 (+, C-3), 127.25 (+, C-11'), 128.25 (+, C-10',12'), 129.10 (+, C-9',13'), 137.23 (C<sub>q</sub>, C-8'), 143.48 (C<sub>q</sub>, C-2), 147.85 (+, C-5), 158.95 (C<sub>q</sub>, C-1).

**LC-MS** (ESI): 5.25 min, m/z [%] = 271.0 ([M<sup>+</sup>], 100).

**IR**: 2768 (w), 1602 (s), 1571 (m), 1485 (m), 1433 (s), 1274 (m), 1185 (m), 1028 (m), 948 (m), 931 (m), 883 (m), 784 (m), 745 (s), 738 (s), 700 (s), 676 (m), 597 (m), 471 (m).

**HPLC-Reinheit (Retentionszeit)**: 86.4% (t<sub>R</sub> = 2.34 min)

## Literaturverzeichnis

- [Abagyan1994] Ruben Abagyan, Maxim Totrov, und Dmitry Kuznetsov. Icm - a new method for protein modeling and design: Applications to docking and structure prediction from the distorted native conformation. *Journal of Computational Chemistry*, 15:488–506, 1994.
- [Abdelrazek2006] Fathy M. Abdelrazek, Peter Metz, Nadia H. Metwally, und Sherif F. El-Mahrouky. Synthesis and molluscicidal activity of new cinnoline and pyrano [2,3-c]pyrazole derivatives. *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)*, 339:456–460, 2006.
- [Abdelrazek2007] Fathy M. Abdelrazek, Peter Metz, Olga Kataeva, Anne Jaeger, und Sherif F. El-Mahrouky. Synthesis and molluscicidal activity of new chrome-ne and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives. *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)*, 340:543–548, 2007.
- [Ala1998] Paul J. Ala, Richard J. DeLoskey, Edward E. Huston, Prabhakar K. Jadhav, Patrick Y. S. Lam, Charles J. Eyermann, C. Nicholas Hodge, Margaret C. Schadt, Frank A. Lewandowski, Patricia C. Weber, Denise D. McCabe, Jodie L. Duke, und Chong-Hwan Chang. Molecular recognition of cyclic urea hiv-1 protease inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*, 273:12325–12331, 1998.
- [Altschul1990] S. F. Altschul, W. Gish, W. Miller, E. W. Myers, und D. J. Lipman. Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology*, 215(3):403–410, Oct 1990.
- [Angell2007] Richard M. Angell, Francis L. Atkinson, Murray J. Brown, Tsu Tshen Chuang, und John A. Christopher. N-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-2-yl)amides as potent, selective, inhibitors of jnk2 and jnk3. *Bio-organic & Medicinal Chemistry Letters*, 17:1296–1301, 2007.

- [Ashram2002] Muhammad Ashram. Synthesis of calix[4]crowns containing soft donor atoms and a study of their metal-cation binding properties: highly selective receptors for  $\text{Cu}^{2+}$ . *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (10):1662–1668, 2002.
- [Aslanian2002] Robert Aslanian, Neng-Yang Shih, Pauline Ting, Michael Berlin, Stuart B. Rosenblum, Kevin D. Mc Cormick, Wing C. Tom, Christopher W. Boyce, Pietro Mangiaracina, Mwangi Wa Mutahi, and John J. Piwinski. Piperidine compounds as anti-allergic. *Patent*, WO 2002032893:144 Seiten, 2002.
- [Barltrop1954] J. A. Barltrop und D. A. H. Taylor. Synthesis of lysergic acid. i. derivatives of indole. *Journal of the Chemical Society*, pages 3399–3403, 1954.
- [Baron1982] Michel Baron, Paul De Cointet, Gerard Bauduin, Yves Pietrasanta, und Bernard Pucci. Synthesis of water-soluble 4-(3-indolyl)-2,5-dihydro-2-furanones. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, (7-8, Pt. 2):249–256, 1982.
- [Batcho1985] Andrew D. Batcho und Willy Leimgruber. Indoles from 2-methylnitrobenzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-benzyloxyindole. *Organic Syntheses*, 763:214–220, 1985.
- [Batey1998] Robert A. Batey, V. Santhakumar, Chiaki Yoshina-Ishii, und Scott D. Taylor. An efficient new protocol for the formation of unsymmetrical tri- and tetrasubstituted ureas. *Tetrahedron Letters*, 39:6267–627, 1998.
- [Berman2000] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, und P. E. Bourne. The protein data bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1):235–242, Jan 2000.
- [Bischler1892] Aug. Bischler. Ueber die entstehung einiger substituierter indole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 25:2860–2879, 1892.
- [Blum2000] G. Blum, A. Gazit, und A. Levitzki. Substrate competitive inhibitors of igf-1 receptor kinase. *Biochemistry*, 39(51):15705–15712, Dec 2000.
- [Bogoyevitch2007] Marie A Bogoyevitch und David P Fairlie. A new paradigm for protein kinase inhibition: blocking phosphorylation without directly targeting atp binding. *Drug Discovery Today*, 12(15-16):622–633, Aug 2007.

- [Bolten2002] Barbara M Bolten und Tracy DeGregorio. From the analyst's couch. trends in development cycles. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(5):335–336, May 2002.
- [Borza2007] Istvan Borza, Eva Bozo, Gizella Barta-Szalai, Csilla Kiss, Gabor Tarkanyi, Adam Demeter, Tamas Gati, Viktor Hada, Sandor Kolok, Aniko Gere, Laszlo Fodor, Jozsef Nagy, Kornel Galgoczy, Ildiko Magdo, Bela Agai, József Fetter, Ferenc Bertha, György M. Keserü, Csilla Horvth, Sandor Farkas, Istvan Greiner, und György Domany. Selective nr1/2b n-methyl-d-aspartate receptor antagonists among indole-2-carboxamides and benzimidazole-2-carboxamides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50:901–914, 2007.
- [Butler1971] Donald Eugene Butler und Horace A. DeWald. General methods for the substitution of 5- chloropyrazoles. synthesis of 1,3-dialkyl-5-chloropyrazol-4-yl aryl ketones and new 1,3-dialkyl-2-pyrazolin-5-ones. *Journal of Organic Chemistry*, 36:2542–2547, 1971.
- [Cai2005] Jinaping Cai und Robert Alan Jr. Goodnow. Combinatorial library of 3-aryl-1h-indole-2carboxylic acid amides. *Patent*, US 2005/0089936 A1:20 Seiten, 2005.
- [Cavasotto2004] Claudio N Cavasotto und Ruben A Abagyan. Protein flexibility in ligand docking and virtual screening to protein kinases. *Journal of Molecular Biology*, 337(1):209–225, Mar 2004.
- [CellSignaling2008] <http://www.cellsignal.com>. *Signaling Pathways Activating p38 MAPK*. Cell Signaling, 2008.
- [Charifson1999] Paul S. Charifson, Joseph J. Corkery, Mark A. Murcko, und W. Patrick Walters. Consensus scoring: A method for obtaining improved hit rates from docking databases of three-dimensional structures into proteins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42:5100–5109, 1999.
- [Cheeseright2006] Tim Cheeseright, Mark Mackey, Sally Rose, und Andy Vinter. Molecular field extrema as descriptors of biological activity: Definition and validation. *J. Chem. Inf. Model.*, 46:665–676, 2006.

- [Chen2007] Jinhua Chen, Ziming Zhang, John L Stebbins, Xiyun Zhang, Randy Hoffman, Ambika Moore, und Maurizio Pellecchia. A fragment-based approach for the discovery of isoform-specific p38 $\alpha$  inhibitors. *ACS Chemical Biology*, 2:329–336, 2007.
- [Chong1998] Pek Y. Chong, Slawomir Z. Janicki, und Peter A. Petillo. Multilevel selectivity in the mild and high-yielding chlorosilane-induced cleavage of carbamates to isocyanates. *Journal of Organic Chemistry*, 63:8515–8521, 1998.
- [Chong1999] Pek Y. Chong und Peter A. Petillo. Solid phase urea synthesis: An efficient and direct conversion of fmoc-protected amines to ureas. *Tetrahedron Letters*, 40:4501–4504, 1999.
- [Clark1991] Robin D. Clark, Joseph M. Muchowski, Lawrence E. Fisher, Lee A. Flippin, David B. Repke, und Michel Souchet. Preparation of indoles and oxindoles from n-(tert-butoxycarbonyl)-2-alkylanilines. *Synthesis*, (10):871–878, 1991.
- [Cohen2002] Philip Cohen. Protein kinases—the major drug targets of the twenty-first century? *Nat Rev Drug Discov*, 1(4):309–315, Apr 2002.
- [Corey1979] E. J. Corey und Greg Schmidt. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in aprotic media. *Tetrahedron Letters*, 20(5):399–402, 1979.
- [Cramer1988] Richard D. Cramer, David E. Patterson, und Jeffrey D. Bunce. Comparative molecular field analysis (comfa). 1. effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 110:5959–5967, 1988.
- [Cruz2006] Maria del Carmen Cruz, Fabiola Jimenez, Francisco Delgado, und Joaquin Tamariz. Regioselective and versatile synthesis of indoles via intramolecular friedel-crafts heteroannulation of enamines. *Synlett*, (5):749–755, 2006.
- [Dambach2005] Donna M Dambach. Potential adverse effects associated with inhibition of p38 $\alpha$ /beta map kinases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5(10):929–939, 2005.

- [Dhar2007] T.G. Murali Dhar, Stephen T. Wroblewski, Shuqun Lin, Joseph A. Furch, David S. Nirschl, Yi Fan, Gordon Todderud, Sidney Pitt, Arthur M. Doweiko, John S. Sack, Arvind Mathur, Murray McKinnon, Joel C. Barrish, John H. Dodd, Gary L. Schieven, und Katerina Leftheris. Synthesis and sar of p38 $\alpha$  map kinase inhibitors based on heterobicyclic scaffolds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17:5019–5024, 2007.
- [Domeyer2005] David Domeyer. *Docking-basiertes virtuelles Wirkstoff-Design von p38 MAP Kinase-Inhibitoren*. PhD thesis, Universität Tübingen, 2005.
- [Dugar2002] Sundeep Dugar, Babu J. Mavunkel, Gregory R. Luedtke, und Glen McEnroe. Indole-type inhibitors of p38 kinase. *Patent*, WO 0244168 A1:64 Seiten, 2002.
- [Eckert2007] Hanna Eckert und Jürgen Bajorath. Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches. *Drug Discovery Today*, 12(5-6):225–233, Mar 2007.
- [El-Tamany1999] El-Sayed H. El-Tamany, Fakher A. El-Shahed, und Belal H. Mohamed. Synthesis and biological activity of some pyrazole derivatives. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 64:9–18, 1999.
- [Eros2004] Daniel Eros, Laszlo Orfi, und György Keri. Rational drug design and signal transductions therapy. *Pharmachem*, 3:27–30, 2004.
- [Fischer1883] Emil Fischer und Friedrich Jourdan. Ueber die hydrazine der brenztraubensäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16:2241–2245, 1883.
- [Fishman2005] Mark C Fishman und Jeffery A Porter. Pharmaceuticals: a new grammar for drug discovery. *Nature*, 437(7058):491–493, Sep 2005.
- [Foloppe2006] Nicolas Foloppe, Lisa M. Fisher, Rob Howes, Andrew Potter, Alan G. S. Robertson, und Allan E. Surgenor. Identification of chemically diverse chk1 inhibitors by receptor-based virtual screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14:4792–4802, 2006.
- [Gerster2005] John F. Gerster, Kyle J. Lindstrom, Richard L. Miller, Mark A. Tomai, Woubalem Birmachu, Shannon N. Bomersine, Shiela J. Gibson, Linda M. Im-

- bertson, Joel R. Jacobson, Roy T. Knafla, Peter V. Maye, Nickolas Nikolaidis, Folakemi Y. Oneyemi, Gwen J. Parkhurst, Sharon E. Pecore, Michael J. Reiter, Lisa S. Scribner, Tracy L. Testerman, Natalie J. Thompson, Tammy L. Wagner, Charles E. Weeks, Jean Denis Andre, Daniel Lagain, Yvon Bastard, und Michel Lupu. Synthesis and structure-activity-relationships of 1h-imidazo[4,5-c]quinolines that induce interferon production. *Journal of Medicinal chemistry*, 48(10):3481–3491, 2005.
- [Gevorgyan1985] Vladimir Gevorgyan und Edmunds Lukevics. Phase-transfer catalysis in reduction by lithium aluminum hydride. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (18):1234–1235, 1985.
- [Ghali1981] N. I. Ghali, D. L. Venton, S. C. Hung, und G. C. Le Breton. High-yielding synthesis of monoalkylhydrazines. *Journal of Organic Chemistry*, 46:5413 – 5414, 1981.
- [Ghose2008] Arup K. Ghose, Torsten Herbertz, Douglas A. Pippin, Joseph M. Salvino, und John P. Mallamo. Knowledge based prediction of ligand binding modes and rational inhibitor design for kinase drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51:5149–5171, 2008.
- [Goossen2002] Lukas J. Goßen, Lars Winkel, Arno Döhring, Keya Ghosh, und Jens Paetzold. Pd-catalyzed synthesis of functionalized arylketones from boronic acids and carboxylic acids activated in situ with dimethyl dicarbonate. *Synlett*, pages 1237–1240, 2002.
- [Gribble2000] Gordon W. Gribble. Recent developments in indole ring synthesis-methodology and applications. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, pages 1045–1075, 2000.
- [Griffen1995] Edward J. Griffen, David G. Roe, und Victor Snieckus. Benzenoid ring functionalization of indoles and tryptophols via combined directed ortho metalation-cross coupling methodology. *Journal of Organic Chemistry*, 60(6):1484–1485, 1995.
- [Guo2007] Shao-Bo Guo, Shu-Xiang Wang, und Ji-Tai Li. D,1-proline-catalyzed one-pot synthesis of pyrans and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives by a grinding

- method under solvent-free conditions. *Synthetic Communications*, 37:2111–2120, 2007.
- [Hagemann2001] C. Hagemann und J. L. Blank. The ups and downs of mek kinase interactions. *Cell Signalling*, 13(12):863–875, Dec 2001.
- [Hale1999] K. K. Hale, D. Trollinger, M. Rihaneck, und C. L. Manthey. Differential expression and activation of p38 mitogen-activated protein kinase alpha, beta, gamma, and delta in inflammatory cell lineages. *Journal of Immunology*, 162(7):4246–4252, Apr 1999.
- [Hanks1995] S. K. Hanks und T. Hunter. Protein kinases 6. the eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J*, 9(8):576–596, May 1995.
- [Hauser2004] Dominik Roland Johannes Hauser. *Purinderivate als mögliche ATP-kompetitive Kinase Inhibitoren*. PhD thesis, Universität Tübingen, 2004.
- [Henn1984] Lothar Henn, Deirdre M. B. Hickey, Christopher J. Moody, und Charles W. Rees. Formation of indoles, isoquinolines, and other fused pyridines from azidoacrylates. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, (9):2189–2196, 1984.
- [Herlaar1999] E. Herlaar und Z. Brown. p38 mapk signalling cascades in inflammatory disease. *Molecular Medicine Today*, 5(10):439–447, Oct 1999.
- [Hickey1987] Deirdre M. B. Hickey, A. Roderick MacKenzie, Christopher J. Moody, und Charles W. Rees. Vinyl azides in heterocyclic synthesis. part 6. synthesis of isoquinolines by intramolecular aza-wittig reaction. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, (4):921–926, 1987.
- [Hilbert1990] Marcel F. Hibert, Remy Hoffmann, Robert C. Miller, und Albert A. Carr. Conformation-activity relationship study of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and a definition of a model for this receptor site. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33(6):1594–1600, 1990.

- [Holm2008] Melanie Holm, Frank Lehmann, und Stefan Laufer. Medizinische chemie und molekulare hemmmechanismen der tyrosinkinase-inhibitoren. *Pharmazie in unserer Zeit*, 37:382–392, 2008.
- [Hopkins2002] Andrew L Hopkins und Colin R Groom. The druggable genome. *Nat Rev Drug Discov*, 1(9):727–730, Sep 2002.
- [Huang2006] Shaei Huang, Robert M. Garbaccio, Mark E. Fraley, Justin Steen, Constantine Kreatsoulas, George Hartman, Steve Stirdivant, Bob Drakas, Keith Rickert, Eileen Walsh, Kelly Hamilton, Carolyn A. Buser, James Hardwick, Xianzhi Mao, Marc Abrams, Steve Beck, Weikang Tao, Rob Lobell, Laura Sepp-Lorenzino, Youwei Yan, Mari Ikuta, Joan Zugay Murphy, Vinod Sardana, Sanjeev Munshi, Lawrence Kuo, Michael Reilly, und Elizabeth Mahan. Development of 6-substituted indolylquinolinones as potent chek1 kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16:5907–5912, 2006.
- [Ismail2003] Z. H. Ismail, G. M Aly, M. S. El-Degwi, H. I. Heiba, und M. M. Ghorab. Synthesis and insecticidal activity of some new pyranopyrazoles, pyrazolopyranopyrimidines, and pyrazolopyranopyridines. *Egyptian Journal of Biotechnology*, 13:73–82, 2003.
- [Jablonowski2003] Jill A. Jablonowski, Cheryl A. Grice, Wenying Chai, Curt A. Dvorak, Jennifer D. Venable, Annette K. Kwok, Kiev S. Ly, Jianmei Wei, Sherry M. Baker, Pragyna J. Desai, Wen Jiang, Sandy J. Wilson, Robin L. Thurmond, Lars Karlsson, James P. Edwards, Timothy W. Lovenberg, und Nicholas I. Carruthers. The first potent and selective non-imidazole human histamine h4 receptor antagonists. *Journal of Medicinal chemistry*, 46(19):3957–3960, 2003.
- [Jackson2002] Paul F Jackson und James L Bullington. Pyridinylimidazole based p38 map kinase inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2(9):1011–1020, Sep 2002.
- [Japp1887a] Francis R. Japp und Felix Klingemann. Ueber benzolazo- und benzolhydrazofettsäuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 20:2942–2944, 1887.

- [Japp1887b] Francis R. Japp und Felix Klingemann. Zur kenntniss der benzolazo- und benzolhydrazopropionsäuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 20:3284–3286, 1887.
- [Jiang2001] Xinglong Jiang, Ashish Tiwari, Maethonia Thompson, Zhihong Chen, Thomas P. Cleary, und Thomas B. K. Lee. A practical method for n-methylation of indoles using dimethyl carbonate. *Organic Process Research & Development*, 5:604–608, 2001.
- [Jin2005] Tong-Shou Jin, Ai-Qing Wang, Zhao-Li Cheng, Jian-She Zhang, und Tong-Shuang Li. A clean and simple synthesis of 6-amino-4-aryl-5-cyano-3-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole in water. *Synthetic Communications*, 35:137–143, 2005.
- [Jones1997] G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, A. R. Leach, und R. Taylor. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, 267(3):727–748, Apr 1997.
- [Julia1973] Marc Julia und Jean-Yves Lallemand. Electrophilic reactions in the indole series. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, (6)(Pt. 2):2046–2057, 1973.
- [Kamochi1993] Yasuko Kamochi und Tadahiro Kudo. Novel reduction of carboxylic acids, esters, amides, and nitriles using samarium diiodide in the presence of water. *Chemistry Letters*, 22(9):1495–1498, 1993.
- [Kappe2006] C. Oliver Kappe und Doris Dallinger. The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(1):51–63, Jan 2006.
- [Katritzky1997] Alan R. Katritzky, David P. M. Pleyne, und Baozhen Yang. A general synthesis of unsymmetrical tetrasubstituted ureas. *Journal of Organic Chemistry*, 62:4155–4158, 1997.
- [Keri2006] György Keri, Laszlo Örfi, Daniel Erös, Balint Hegymegi-Barakonyi, Csaba Szantai-Kis, Zoltan Horvath, Frigyes Waczek, Jenö Marosfalvi, Istvan Szabadkai, Janos Pato, Zoltan Greff, Doris Hafenbradl, Henrik Daub, Gerhard Müller, Bert Klebl, und Axel Ullrich. Signal transduction therapy with

- rationally designed kinase inhibitors. *Current Signal Transduction Therapy*, 1:67–95, 2006.
- [Khan1982] Misbahul Ain Khan, Alina Guerra Cosenza, und Gwynn Pennant Ellis. Pyranopyrazoles. ii. synthesis and reactions of 1h,6h-pyrano[2,3-c]pyrazol-6-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19(5):1077–1085, 1982.
- [Khan2001] Misbahul Ain Khan, Gwynn Pennant Ellis, und Mario Celso Pagotto. Pyranopyrazoles. part iii. synthesis of 1h-pyrano[2,3-c]pyrazol-4-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38(1):193–197, 2001.
- [Kitchen2004] Douglas B Kitchen, Helene Decornez, John R Furr, und Jürgen Bajorath. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11):935–949, Nov 2004.
- [Klebe1994] Gerhard Klebe, Ute Abraham, und Thomas Mietzner. Molecular similarity indices in a comparative analysis (comsia) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37:4130–4146, 1994.
- [Klebe2006] Gerhard Klebe. Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations. *Drug Discovery Today*, 11(13-14):580–594, Jul 2006.
- [Klokol1999] G. V. Klokol, S. G. Krivokolysko, V. D. Dyachenko, und V. P. Litvinov. Aliphatic aldehydes in the synthesis of condensed 4-alkyl(cycloalkyl)-2-amino-3-cyano-4h-pyrans. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 35:1183–1186, 1999.
- [Knoelker1995] Hans Joachim Knoelker, Tobias Braxmeier, und Georg Schlechtingen. A novel method for the synthesis of isocyanates under mild conditions. *Angewandte Chemie, International Edition in English*, 34(22):2497–2500, 1995.
- [Knoelker1996] Hans Jochim Knoelker, Tobias Braxmeier, und Georg Schlechtingen. Iso-cyanates. part 2. synthesis of symmetrical and unsymmetrical ureas by dmap-catalyzed reaction of alkyl- and arylamines with di-tert-butyl dicarbonate. *Synlett*, (6):502–504, 1996.

- [Kontopidis2003] George Kontopidis, Martin J I Andrews, Campbell McInnes, Angela Cowan, Helen Powers, Lorraine Innes, Andy Plater, Gary Griffiths, Dougie Patterson, Daniella I Zheleva, David P Lane, Stephen Green, Malcolm D Walkinshaw, und Peter M Fischer. Insights into cyclin groove recognition: complex crystal structures and inhibitor design through ligand exchange. *Structure*, 11(12):1537–1546, Dec 2003.
- [Krasovskiy2004] Arkady Krasovskiy und Paul Knochel. A liCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroaryl magnesium compounds from organic bromides. *Angewandte Chemie, International Edition*, 43(25):3333–3336, 2004.
- [Krause1996] Norbert Krause. *Metallorganische Chemie*. Spektrum, 1996.
- [Kumar2003] Sanjay Kumar, Jeffrey Boehm, und John C Lee. p38 map kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(9):717–726, Sep 2003.
- [Lahana1999] Lahana. How many leads from HTS? *Drug Discovery Today*, 4(10):447–448, Oct 1999.
- [Laufer2002] Stefan Laufer, Steffen Gay, und Kay Brune. *Rheumatische Erkrankungen und Entzündungen*. Georg Thieme Verlag, 2002.
- [Laufer2005] Stefan Laufer, Sabine Thuma, Christian Peifer, Cornelia Greim, Yvonne Herweh, Angela Albrecht, und Frank Dehner. An immunosorbent, nonradioactive p38 map kinase assay comparable to standard radioactive liquid-phase assays. *Analytical Biochemistry*, 344:135–137, 2005.
- [Leach2006] Andrew R. Leach, Brian K. Shoichet, und Catherine E. Peishoff. Prediction of protein-ligand interactions. docking and scoring: Successes and gaps. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49:5851–5855, 2006.
- [Lee1994] J. C. Lee, J. T. Laydon, P. C. McDonnell, T. F. Gallagher, S. Kumar, D. Green, D. McNulty, M. J. Blumenthal, J. R. Heys, und S. W. Landvatter. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*, 372(6508):739–746, 1994.

- [Lee2000] J. C. Lee, S. Kumar, D. E. Griswold, D. C. Underwood, B. J. Votta, und J. L. Adams. Inhibition of p38 map kinase as a therapeutic strategy. *Immunopharmacology*, 47(2-3):185–201, May 2000.
- [Lee2005] Matthew R. Lee und Celia Dominguez. Map kinase p38inhibitors: Clinical results and an intimate look at their interactions with p38 $\alpha$  protein. *Current Medicinal Chemistry*, 12:2979–2994, 2005.
- [Lehmann2008a] Frank Lehmann, Dieter Schollmeyer, und Stefan Laufer. 6-amino-1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-pyridyl)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 64:o701, 2008.
- [Lehmann2008b] Frank Lehmann, Melanie Holm, und Stefan Laufer. Three-component combinatorial synthesis of novel dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 10:364 – 367, 2008.
- [Li2003] Jie Jack Li. *Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*. Springer-Verlag, 2003.
- [Liao2007] Jeffrey Jie-Lou Liao. Molecular recognition of protein kinase binding pockets for design of potent and selective kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50:409–424, 2007.
- [Liedtke2008] Andy Jürgen Liedtke. *Synthese, Analytik und biologische Testung von tri- und tetrasubstituierten Imidazolen als ATP-kompetitive Hemmstoffe der p38 MAP Kinase - Optimierung der Wechselwirkungen mit der "Hydrophoben Enzymregion I"*. PhD thesis, Universität Tübingen, 2008.
- [Macdonald1987] J. E. Macdonald und G. S. Poindexter. An anomalous metalation of a trimethylsilyl group. *Tetrahedron Letters*, 28(17):1851–1852, 1987.
- [Madelung1912] W. Madelung. Über eine neue darstellungsweise für substituierte indole. i. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 45:1128–1134, 1912.
- [Maehr1981] Hubert Maehr und Joanne M. Smallheer. A new approach to 4-substituted indoles. *Journal of Organic Chemistry*, 46:1752–1755, 1981.

- [Mannhold2005] Raimund Mannhold, Hugo Kubinyi, und Gerd Folkers. *Chemoinformatics in Drug Discovery*. Wiley-VCH, 2005.
- [Manning2002] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, und S. Sudarsanam. The protein kinase complement of the human genome. *Science*, 298:1912 – 1934, 2002.
- [Marshall1979] Garland R. Marshall, C. David Barry, Heinz E. Bosshard, Richard A. Dammkoehler, und Deborah A. Dunn. The conformational parameter in drug design: the active analog approach. In *ACS Symposium Series*, 1979.
- [Mavunkel1999] Babu J. Mavunkel, David Y. Liu, George F. Schreiner, John A. Lewicki, und John J. Perumattam. Heterocyclic compounds and methods to treat cardiac failure and other disorders. *Patent*, WO 9961426 A1:71 Seiten, 1999.
- [Mavunkel2000] Babu J. Mavunkel, Sarvajit Chakravarty, John J. Perumattam, Sundeep Dugar, Qing Lu, und Xi Liang. Indole-type derivatives as inhibitors of p38 kinase. *Patent*, WO 0071535 A1:85 Seiten, 2000.
- [Mavunkel2003] Babu J. Mavunkel, Sarvajit Chakravarty, John J. Perumattam, Gregory R. Luedtke, Xi Liang, Don Lim, Yong jin Xu, Maureen Laney, David Y. Liu, George F. Schreiner, John A. Lewicki, und Sundeep Dugar. Indole-based heterocyclic inhibitors of p38 $\alpha$  map kinase: designing a conformationally restricted analogue. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13:3087–3090, 2003.
- [McInnes2005] Campbell McInnes und Peter M. Fischer. Strategies for the design of potent and selective kinase inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 11(14):1845–1863, 2005.
- [Mehanna2005] Ahmed S. Mehanna und Jin Yung Kim. Design, synthesis, and biological testing of thiosalicylamides as a novel class of calcium channel blockers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13:4323–4331, 2005.
- [Mendes1989] Etienne Mendes, Jean Claude Vernieres, Peter Eugene Keane, und Andre Bachy. Preparation of quinolines and naphthyridines as drugs with affinity for benzodiazepine peripheral receptors. *Patent*, EP 346208 A1, 1989.

- [Mentzel1997] M. Mentzel und H. M. R. Hoffmann. N-methoxy-n-methylamides (weinreb amides) in modern organic synthesis. *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*, 339:517–524, 1997.
- [Meyer2004] Kevin G. Meyer. Simple preparation of monoalkylhydrazines. *Synlett*, pages 2355–2356, 2004.
- [Minakata1992] Satoshi Minakata, Mitsuo Komatsu, und Yoshiki Ohshiro. Regioselective functionalization of 1h-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its n-oxide. *Synthesis*, (7):661–663, 1992.
- [Miyata1999] Okiko Miyata, Yasuo Kimura, anami Muroya, Hajime Hiramatsu, und Takeaki Naito. Thermal cyclization of n-trifluoroacetyl enehydrazines under mild conditions: A novel entry into the fischer indole synthesis. *Tetrahedron Letters*, 40:3601–3604, 1999.
- [Moehlau1881] Richard Möhlau. Ueber die einwirkung primärer aromatischer aminbasen auf acetophenonbromid. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 14:171–175, 1881.
- [Moehlau1882] Richard Möhlau. Ueber diphenyldiisindol. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 15:2480–2490, 1882.
- [Mohan2005] Venkatraman Mohan, Alan C Gibbs, Maxwell D Cummings, Edward P Jaeger, und Renee L DesJarlais. Docking: successes and challenges. *Current Pharmaceutical Design*, 11(3):323–333, 2005.
- [Mongin1995] Olivier Mongin, Patrick Rocca, Laurence Thomas dit Dumont, Francois Tre-court, Francis Marsais, Alain Godard, und Guy Queguiner. Metalation of pyridine n-oxides and application to synthesis. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, (19):2503–2508, 1995.
- [Mongin2001] Florence Mongin und Guy Queguiner. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines. *Tetrahedron*, 57(19):4059–4090, 2001.

- [Morris1998] Garrett M. Morris, David S. Goodsell, Robert S. Halliday, Ruth Huey, William E. Hart, Richard K. Belew, und Arthur J. Olson. Automated docking using a lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, 19:1639–1662, 1998.
- [Murakami1988] Yasuoki Murakami, Masanobu Tani, Kenjiro Tanaka, und Yuusaku Yokoyama. Synthetic studies on indoles and related compounds. xv. an unusual acylation of ethyl indole-2-carboxylate in the friedel-crafts acylation. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 36(6):2023–2035, 1988.
- [Murphy1997] John A. Murphy, Karen A. Scott, Rhona S. Sinclair, und Norman Lewis. A new synthesis of indoles. *Tetrahedron Letters*, 38:7295–7298, 1997.
- [Nahm1981] Steven Nahm und Steven M. Weinreb. N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Letters*, 22:3815–3818, 1981.
- [New1998] L. New und J. Han. The p38 map kinase pathway and its biological function. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 8(5):220–228, Jul 1998.
- [Nicolaou2000] K. C. Nicolaou, Dionisios Vourloumis, Nicolas Winssinger, und Phil S. Baran. Der stand der totalsynthese zu beginn des 21. jahrhunderts. *Angewandte Chemie*, 112:46 – 126, 2000.
- [Niculescu-Duvaz2007] Dan Niculescu-Duvaz, Steven Whittaker, Caroline Springer, und Richard Marais. The egf receptor hokey-cokey. *Cancer Cell*, 11(3):209–211, Mar 2007.
- [Noble2004] Martin E M Noble, Jane A Endicott, und Louise N Johnson. Protein kinase inhibitors: insights into drug design from structure. *Science*, 303(5665):1800–1805, Mar 2004.
- [Nordlander1981] J. Eric Nordlander, David B. Catalane, Kirtivan D. Kotian, Randall M. Stevens, und Jerome E. Haky. Synthesis of indoles from n-(trifluoroacetyl)-2-anilino acetals. *Journal of Organic Chemistry*, 46:778–782, 1981.
- [Orjales1999] Aurelio Orjales, Luisa onso Cires, Pedro Lopez-Tudanca, Ines Tapia, Ramon Mosquera, und Luis Labeaga. Benzimidazole-2-carboxylic acid amides and esters: a new structural class of 5-HT<sub>3</sub> ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34(5):415–422, 1999.

- [Otto1974] H.-H. Otto. Darstellung einiger 4h-pyrano[2.3-c]pyrazolderivate. *Archiv der Pharmazie*, 307:444–447, 1974.
- [Otto1979] Hans-Hartwig Otto und Herbert Schmelz. Heterocyclen durch michaelreaktionen, 5. mitt. nucleophile additionen an 4-arylid-pyrazolone. *Archiv der Pharmazie*, 312:478–486, 1979.
- [Phillips1928] M. A. Phillips. Formation of 2-methylbenzimidazoles. *Journal of the Chemical Society*, pages 172–177, 1928.
- [Plieninger1955] Hans Plieninger, T. Suehiro, K. Suhr, und M. Decker. Synthesis of 4-bromo- and 6-bromoindoles and of 4-amino- and 6-aminoindoles and reactions of these compounds. *Chemische Berichte*, 88:370–376, 1955.
- [Quiroga1999] Jairo Quiroga, Mario Alvarado, Braulio Insuasty, Rodolfo Moreno, Enrique Ravina, Isabel Estevez, und Regina H. De Almeida. Synthesis of 5-cyanopyrazolo[3,4-b]pyridines in the reaction of 5-amino-3-methyl-1-phenylpyrazole with arylidene derivatives of malonodinitrile and ethyl cyanoacetate. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 36(5):1311–1316, 1999.
- [Ramesha2000] Ramesha. How many leads from hts? - comment. *Drug Discovery Today*, 5(2):43–44, Feb 2000.
- [Rarey1996] M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, und G. Klebe. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of Molecular Biology*, 261(3):470–489, Aug 1996.
- [Regan2002] John Regan, Steffen Breitfelder, Pier Cirillo, Thomas Gilmore, Anne G. Graham, Eugene Hickey, Bernhard Klaus, Jeffrey Madwed, Monica Moriak, Neil Moss, Chris Pargellis, Sue Pav, Alfred Proto, Alan Swinamer, Liang Tong, und Carol Torcellini. Pyrazole urea-based inhibitors of p38 map kinase: From lead compound to clinical candidate. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45:2994–3008, 2002.
- [Reissert1897] Arnold Reissert. Einwirkung von oxalester und natriumäthylat auf nitrotole. synthese nitrirter phenylbrenztraubensäuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 30:1030 – 1053, 1897.

- [Ren2005] Zhongjiao Ren, Weiguo Cao, Weiqi Tong, und Zhu Jin. Solvent-free, one-pot synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives in the presence of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  by grinding. *Synthetic Communications*, 35:2509 – 2513, 2005.
- [Robinson1963] Brian Robinson. The Fischer indole synthesis. *Chemical Reviews*, 63:373–401, 1963.
- [Robinson1969] Brian Robinson. Studies on the Fischer indole synthesis. *Chemical Reviews*, 69:227–250, 1969.
- [Robinson1982] Brian Robinson. *The Fischer Indole Synthesis*. John Wiley and Sons, 1982.
- [Rodriguez2000] Alain Louis Rodriguez, Christopher Koradin, Wolfgang Dohle, und Paul Knochel. Vielseitige Indolsynthese durch eine Kalium- oder Cäsiumbasenvermittelte 5-endo-dig-Cyclisierung. *Angewandte Chemie*, 112:2607–2609, 2000.
- [Rosauer2003] Keith G. Rosauer, Anthony K. Ogawa, Chris A. Willoughby, Kenneth P. Ellsworth, Wayne M. Geissler, Robert W. Myers, Qiaolin Deng, Kevin T. Chapman, Georgianna Harris, und David E. Moller. Novel 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one inhibitors of human glycogen phosphorylase  $\alpha$ . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(24):4385–4388, 2003.
- [Roy2005] Patrick J. Roy, Claude Dufresne, Nicholas Lachance, Jean Philippe Leclerc, Michel Boisvert, Zhaoyin Wang, und Yves Leblanc. The Hantzsch synthesis of substituted 5-, 6-, and 7-azaindoles. *Synthesis*, (16):2751–2757, 2005.
- [Sakamoto1988] Takao Sakamoto, Yoshinori Kondo, und Hiroshi Yamanaka. Synthesis of condensed heteroaromatic compounds using palladium-catalyzed reaction. *Heterocycles*, 27:2225–2249, 1988.
- [Sato1979] Fumie Sato, Masaya Inoue, Kaoru Oguro, und Masao Sato. Preparation of ketones by direct reaction of Grignard reagents with acid chlorides in tetrahydrofuran. *Tetrahedron Letters*, 44:4303–4306, 1979.
- [Schlosser2005] Manfred Schlosser. The 2 x 3 toolbox of organometallic methods for regiochemically exhaustive functionalization. *Angewandte Chemie, International Edition*, 44(3):376–393, 2005.

- [Schlosser2006] Manfred Schlosser, Assunta Ginanneschi, and Frederic Leroux. In search of simplicity and flexibility: A rational access to twelve fluorindolecarboxylic acids. *European Journal of Organic Chemistry*, pages 2956–2969, 2006.
- [Schneller1980] Stewart W. Schneller und Jiann Kuan Luo. Synthesis of 4-amino-1h-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-dideazaadenine) and 1h-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-dideazahypoxanthine). *Journal of Organic Chemistry*, 45(20):4045–4048, 1980.
- [Sechi2004] Mario Sechi, Massimiliano Derudas, Roberto Dallochio, Alessandro Desi, Alessia Bacchi, Luciano Sannia, Fabrizio Carta, Michele Palomba, Omar Ragab, Carney Chan, Robert Shoemaker, Shizuko Sei, Raveendra Dayam, and Nouri Neamati. Design and synthesis of novel indole beta-diketo acid derivatives as hiv-1 integrase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(21):5298–5310, 2004.
- [Sharma2001] S. K. Sharma, T. M. Ramsey, Y. N. Chen, W. Chen, M. S. Martin, K. Clune, M. Sabio, and K. W. Bair. Identification of e2f-1/cyclin a antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 11(18):2449–2452, Sep 2001.
- [Shen2008] Meihua Shen, Brooke E. Leslie, and Tom G. Driver. Dirhodium(ii)-catalyzed intramolecular ch amination of aryl azides. *Angewandte Chemie*, 120:5134–5137, 2008.
- [Shi2004] Daqing Shi, Jie Mou, Qiya Zhuang, Lihui Niu, Nan Wu, and Xiangshan Wang. Three-component one-pot synthesis of 1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole derivatives in aqueous media. *Synthetic Communications*, 34:4557 – 4563, 2004.
- [Silverman1996] B. D. Silverman und Daniel. E. Platt. Comparative molecular moment analysis (comma): 3d-qsar without molecular superposition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39:2129–2140, 1996.
- [Singh2000] Jaimala Singh, N. Satyamurthi, und Indrapal Singh Aidhen. The growing synthetic utility of weinrebs amide. *Journal für praktische Chemie*, 342:340–347, 2000.

- [Snieckus1990] Victor Snieckus. Directed ortho metalation. tertiary amide and o-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chemical Reviews*, 90:879–933, 1990.
- [Sonogashira1975] Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda, und Nobue Hagihara. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, 16:4467–4470, 1975.
- [Stamos2002] Jennifer Stamos, Mark X Sliwkowski, und Charles Eigenbrot. Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 277(48):46265–46272, Nov 2002.
- [Stelmach2003] John E. Stelmach, Luping Liu, Sangita B. Patel, James V. Pivnichny, Giovanna Scapin, Suresh Singh, Cornelis E. C. A. Hop, Zhen Wang, John R. Strauss, Patricia M. Cameron, Elizabeth A. Nichols, Stephen J. O’Keefe, Edward A. O’Neill, Dennis M. Schmatz, Cheryl D. Schwartz, Chris M. Thompson, Dennis M. Zaller, und James B. Doherty. Design and synthesis of potent, orally bioavailable dihydroquinazolinone inhibitors of p38 map kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13:277–280, 2003.
- [Stokes2007] Benjamin J. Stokes, Huijun Dong, Brooke E. Leslie, Ashley L. Pumphrey, und Tom G. Driver. Intramolecular c-h amination reactions: Exploitation of the rh2(ii)-catalyzed decomposition of azidoacrylates. *Journal of the American Chemical Society*, 129:7500–7501, 2007.
- [Suh2005] Young Suh, Yong Lee, Kyung Min, Ok Park, Jin Kim, Ho Seung, Seung Seo, Bo Lee, Yeon Nam, Kwang Lee, Hee Kim, Hyeung Park, Jeewoo Lee, Uhtaek Oh, Ju Lim, Sang Kang, Min Kil, Jae Koo, Song Seok Shin, Yung Joo, Jin Kwan Kim, Yeon Jeong, Sun Kim, und Young Park. Novel potent antagonists of transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member 1: structure-activity relationship of 1,3-diarylalkyl thioureas possessing new vanilloid equivalents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(18):5823–5836, 2005.

- [Sundberg1984] Richard J. Sundberg und Joseph P. Laurino. Cyclization of 2-[n-(methylsulfonyl)anilino]acetaldehyde diethyl acetals to indoles. evidence for stereoelectronic effects in intramolecular electrophilic aromatic substitution. *Journal of Organic Chemistry*, 49:249–254, 1984.
- [Tanemura2003] Kiyoshi Tanemura, Tsuneo Suzuki, Yoko Nishida, Koko Satsumabayashi, und Takaaki Horaguchi. Halogenation of aromatic compounds by n-chloro-, n-bromo-, and n-iodosuccinimide. *Chemistry Letters*, 32(10):932–933, 2003.
- [Tatamidani2004] Hiroto Tatamidani, Fumitoshi Kakiuchi, und Naoto Chatani. A new ketone synthesis by palladium-catalyzed cross-coupling reactions of esters with organoboron compounds. *Organic Letters*, 6:3597 – 3599, 2004.
- [Taylor1998] Matthew J. Taylor, Timothy Z. Hoffman, Jari T. Yli-Kauhaluoma, Richard A. Lerner, und Kim D. Janda. A light-activated antibody catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, 120(49):12783–12790, 1998.
- [Tietze1988] Lutz F. Tietze, Thomas Brumby, Martina Pretor, und Gerd Remberg. Intra- and intermolecular hetero-diels-alder reactions. 17. intramolecular hetero-diels-alder reaction of alkylidene- and benzyldenepyrazolones and benzyldenesisoxazolones. investigations toward the conformation of the transition state. *Journal of Organic Chemistry*, 53:810 – 820, 1988.
- [Tong1997] L. Tong, S. Pav, D. M. White, S. Rogers, K. M. Crane, C. L. Cywin, M. L. Brown, und C. A. Pargellis. A highly specific inhibitor of human p38 map kinase binds in the atp pocket. *Nature Structural Biology*, 4(4):311–316, Apr 1997.
- [Traxler1998] Peter Traxler. Tyrosine kinase inhibitors in cancer treatment (part ii). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 8(12):1599–1625, 1998.
- [Trecourt1999] Francois Trecourt, Gilles Breton, Veronique Bonnet, Florence Mongin, Francis Marsais, und Guy Queguiner. Pyridylmagnesium chlorides from bromo- and dibromopyridines by bromine-magnesium exchange: a convenient access to functionalized pyridines. *Tetrahedron Letters*, 40(23):4339–4342, 1999.

- [Vedani2000] Angelo Vedani, Hans Briem, Max Dobler, Horst Dollinger, und Daniel R. McMasters. Multiple-conformation and protonation-state representation in 4d-qsar: The neurokinin-1 receptor system. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43:4416–4427, 2000.
- [Vedani2002] Angelo Vedani und Max Dobler. 5d-qsar: The key for simulating induced fit? *Journal of Medicinal Chemistry*, 45:2139–2149, 2002.
- [Vedani2005] Angelo Vedani, Max Dobler, und Markus A. Lill. Combining protein modeling and 6d-qsar. simulating the binding of structurally diverse ligands to the estrogen receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48:3700–3703, 2005.
- [Venable2005] Jennifer D. Venable, Hui Cai, Wenyong Chai, Curt A. Dvorak, Cheryl A. Grice, Jill A. Jablonowski, Chandra R. Shah, Anette K. Kwok, Kiev S. Ly, Barbara Pio, Jianmei Wei, Pragnya J. Desai, Wen Jiang, Steven Nguyen, Ping Ling, Sandy J. Wilson, Paul J. Dunford, Robin L. Thurmond, Timothy W. Lovenberg, Lars Karlsson, Nicholas I. Carruthers, und James P. Edwards. Preparation and biological evaluation of indole, benzimidazole, and thienopyrrole piperazine carboxamides: Potent human histamine h4 antagonists. *Journal of Medicinal chemistry*, 48(26):8289–8298, 2005.
- [Vieth2004] Michal Vieth, Richard E Higgs, Daniel H Robertson, Michael Shapiro, Ellen A Gragg, und Horst Hemmerle. Kinomics-structural biology and chemogenomics of kinase inhibitors and targets. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1697(1-2):243–257, Mar 2004.
- [Wallace1995] A. C. Wallace, R. A. Laskowski, und J. M. Thornton. Ligplot: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. *Protein Engineering Design & Selection*, 8(2):127–134, Feb 1995.
- [Wang1998] Z. Wang, B. J. Canagarajah, J. C. Boehm, S. Kassisà, M. H. Cobb, P. R. Young, S. Abdel-Meguid, J. L. Adams, und E. J. Goldsmith. Structural basis of inhibitor selectivity in map kinases. *Structure*, 6(9):1117–1128, Sep 1998.
- [Wiley1951] Richard H. Wiley und John L. Hartman. Oxidation of aminopyridines to nitropyridines. *Journal of the American Chemical Society*, 73:494, 1951.

- [Wintner2000] Edward A. Wintner und Ciamac C. Moallemi. Quantized surface complementarity diversity (qscd): A model based on small molecule-target complementarity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43:1993–2006, 2000.
- [Wrobelski2005] Stephen T Wrobleski und Arthur M Doweiko. Structural comparison of p38 inhibitor-protein complexes: A review of recent p38 inhibitors having unique binding interactions. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5:1005–1016, 2005.
- [Wu2003] Su Ying Wu, Iain McNae, George Kontopidis, Steven J McClue, Campbell McInnes, Kevin J Stewart, Shudong Wang, Daniella I Zheleva, Howard Marriage, David P Lane, Paul Taylor, Peter M Fischer, und Malcolm D Walkinshaw. Discovery of a novel family of cdk inhibitors with the program lidaeus: structural basis for ligand-induced disordering of the activation loop. *Structure*, 11(4):399–410, Apr 2003.
- [Xu2007] Dan Qian Xu, Wen Long Yang, Shu Ping Luo, Bing Tao Wang, Jian Wu, und Zhen Yuan Xu. Fischer indole synthesis in broensted acidic ionic liquids: a green, mild, and regiospecific reaction system. *European Journal of Organic Chemistry*, (6):1007–1012, 2007.
- [Yamazaki1974] Noboru Yamazaki, Fukuji Higashi, und Tadao Iguchi. Carbonylation of amines with carbon dioxide under atmospheric conditions. *Tetrahedron Letters*, 15:1191–1194, 1974.
- [Yasuhara1999] Akito Yasuhara, Yuichi Kanamori, Masashi Kaneko, Atsushi Numata, Yoshinori Kondo, und Takao Sakamoto. Convenient synthesis of 2-substituted indoles from 2-ethynylanilines with tetrabutylammonium fluoride. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, pages 529–534, 1999.
- [Yasuhara2002] Akito Yasuhara, Naoyuki Suzuki, und Takao Sakamoto. A concise synthesis of furostifoline by tetrabutylammonium fluoride-promoted indole ring formation. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 50:143–145, 2002.
- [Yuasa1998] Yoshifumi Yuasa, Haruki Tsuruta, und Yoko Yuasa. Facile synthesis of beta-keto esters from methyl acetoacetate and acid chloride: The barium oxide/methanol system. *Organic Process Research & Development*, 2:412–414, 1998.

- [Zaki2006] Magdy E. A. Zaki, Hanan A. Soliman, Ola A. Hiekal, und Aymn E. Ras-had. Pyrazolopyranopyrimidines as a class of anti-inflammatory agents. *Zeitschrift fuer Naturforschung, C: Journal of Biosciences*, 61:1–5, 2006.
- [Zhao2006] Hongyu Zhao, Michael D. Serby, Zhili Xin, Bruce G. Szczepankiewicz, Mei Liu, Christi Kosogof, Bo Liu, Lissa T. J. Nelson, Eric F. Johnson, Sanyi Wang, Terry Pederson, Rebecca J. Gum, Jill E. Clampit, Deanna L. Haasch, Cele Abad-Zapatero, Elizabeth H. Fry, Cristina Rondinone, James M. Trevillyan, Hing L. Sham, und Gang Liu. Discovery of potent, highly selective, and orally bioavailable pyridine carboxamide c-jun nh2-terminal kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49:4455–4458, 2006.
- [Zhou2001] Jian-Feng Zhou, Shu-Jiang Tu, Hui-Qin Zhu, und San-Jun Zhi. A facile one pot synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives under microwave irradiation. *Synthetic Communications*, 32:3363 – 3366, 2001.

### **Meine akademischen Lehrer waren:**

Prof. Dr. Brunn	Naturstoffchemie, Technologie des Wassers und Abwassers, Radiochemie, Spezielle Rechtsgebiete für Chemiker Umweltanalytik
Prof. Dr. Dammertz	Analytische Chemie, Dokumentation und Präsentation, Technisches Englisch, Chromatographische Methoden
Prof. Dr. Donges	Angewandte Physik, Experimentalphysik, Quantenphysik
Prof. Dr. Grillenberger	Allgemeine Toxikologie für Chemiker, Pharmakologie und Toxikologie, Pharmazeutische Chemie
Dr. Guth	Pharmazeutische Biologie, Hygiene
Prof. Dr. Höchstetter	Instrumentelle Analytik, Organische Chemie, Physikalische Chemie
Dr. Horn	Apparatekunde, Technisches Zeichnen, Werkstoffkunde
Prof. Dr. Ilg	Anatomie und Physiologie, Pharmazeutischen Technologie, Spezielle Rechtsgebiete
Prof. Dr. Rehfeld	Mikrobiologie, Spezielle Mikrobiologie
Dr. Schwarz-Kaske	Innovationsmanagement
Prof. Dr. Schenk	Mathematik
Prof. Dr. Thalacker	Allgemeine und Anorganische Chemie
Prof. Dr. Wiesinger	Biochemie, Spezielle Biochemie



# FRANK LEHMANN

## Persönliche Daten

**Frank Lehmann**, Abtswaldstrasse 24, 72149 Wolfenhausen,  
geboren am 26.11.1979, ledig, keine Kinder.

## Schulbildung

09/1989 - 07/1999

**Allgemeine Hochschulreife**, Bernhard-Strigel-Gymnasium, Memmingen.

## Wehrdienst

07/1999 - 04/2000

Luftwaffensicherungsstaffel beim Jagdbombergeschwader 34 „Allgäu“.

## Hochschulausbildung

10/2000 - 09/2004

**Abschluss als Dipl. Ing. (FH)**, *Fachhochschule NTA Prof. Dr. Grübler*, Isny im Allgäu, Studiengang Pharmazeutische Chemie.

10/2004 - 09/2005

**Qualifizierungsstipendiat für Fachhochschulabsolventen**, *Universität Bonn*, Graduiertenkolleg 804 (‘‘Analyse von Zellfunktionen durch kombinatorische Chemie und Biochemie’’).

10/2005 - 01/2006

**Promotion**, *Universität Bonn*, Pharmazeutische Chemie, Schwerpunkt Kombinatorische Chemie und Festphasensynthese.

ab 02/2006

**Promotion**, *Universität Tübingen*, Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Themengebiet: Entwicklung neuer Proteinkinase-Hemmstoffe.

## Berufliche Tätigkeiten

03/2003 - 03/2004

**Praktikant und Diplomand**, *Firma Merckle*, Abteilung Wirkstoffforschung, Blaubeuren.

## Besondere Kenntnisse

### Fremdsprachen

Englisch      verhandlungssicher

### Computerkenntnisse

Betriebssysteme      diverse Windows-Versionen und Linux-Distributionen  
Software      Office-Pakete und Latex  
Spezielle Software      SciFinder, Beilstein CrossFire, ChemOffice, Isis-Draw und Isis-Base.  
Weitere Bereiche      Präsentationstechnik und Webseiten-Erstellung

### Führerschein

Klasse B

## Interessen

Sport (Eishockey)      Trainer für Nachwuchs- und Seniorenmannschaften