Entwicklung von Benzophenon-Derivaten als Inhibitoren der Farnesyltransferase und des MDR-Transporters

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Mirko Klaus Altenkämper

aus Münster (Westf.)

Marburg / Lahn, im April 2008

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg

als Dissertation angenommen am:	**20. 05. 2008**
Erstgutachter:	**Prof. Dr. Martin Schlitzer**
Zweitgutachter:	**Prof. Dr. Franz Bracher**
Tag der mündlichen Prüfung:	**21. 05. 2008**

meiner Familie

„Once I had a dream…
…and this is it!"

Tuomas Holopainen
Finnischer Musiker

II. Inhaltsverzeichnis

I. Widmung ... 3
II. Inhaltsverzeichnis ... 4
III. Theoretischer Teil ... 13
1. Einleitung: Tropische, parasitäre Infektionskrankheiten ... 13
2. Einleitung: Malaria ... 14
2.1 Begriff Malaria ... 16
2.2 *Plasmodium,* der Erreger der Malaria ... 16
2.3 *Plasmodium knowlesi*, ein fünfter humanpathogener Malariaparasit ... 17
2.4 Malaria tropica ... 18
2.5 Malaria tertiana ... 19
2.6 Malaria quartana ... 19
2.7 Entwicklungszyklus der *Plasmodien* ... 19
2.8 Diagnose der Malaria ... 21
2.9 Symptome der Malaria ... 21
2.10 Vermeidung von Malariaerkrankungen ... 22
2.11 Derzeit genutzte Wirkstoffe gegen Malaria ... 23
4-Aminochinolinderivate ... 23
8-Aminochinolinderivate ... 24
Arylaminoalkohole ... 24
Artemisinine ... 26
Antifolate ... 27
Inhibitoren der Atmungskette ... 28
Antibiotika ... 29
Resümee ... 30
2.12 Potentielle Wirkstoff-Kandidaten zur zukünftigen Behandlung der Malaria ... 31
Fosmidomycin ... 32
T3 ... 32
Furamidin ... 33
3. Einleitung: Trypanosomiasis ... 33
3.1 Afrikanische Trypanosomiasis ... 33
3.2 Entwicklungszyklus der Erreger der Art *Trypanosoma brucei* ... 34
3.3 Symptome der afrikanischen Trypanosomiasis ... 36
3.4 Diagnose der Trypanosomiasis ... 36
3.5 Therapie der Afrikanischen Trypanosomiasis ... 37
Suramin ... 37
Pentamidin ... 39
Melarsoprol ... 40
Eflornithin ... 40
Nifurtimox ... 41
3.6 (Süd-)amerikanische Trypanosomiasis ... 42
3.7 Entwicklungszyklus der Erreger der Art *Trypanosoma cruzi* ... 43
3.8 Symptome der Amerikanischen Trypanosomiasis ... 44
3.9 Therapie der amerikanischen Trypanosomiasis ... 44
Nifurtimox ... 45
Benznidazol ... 45
4. Einleitung: Leishmaniose (engl. Leishmaniasis) ... 46
4.1 Entwicklungszyklus der Erreger der Gattung *Leishmania* ... 47
4.2 Klinische Manifestationen der Leishmaniose ... 48

Viscerale Leishmaniose / Kala-Azar (VL) ... 48
Post-Kala-Azar dermale Leishmaniose (PKDL) ... 49
Cutane Leishmaniose / Orientbeule / Aleppobeule (CL) ... 49
Diffuse cutane Leishmaniose (DCL) ... 50
Leishmaniose recidivans (LR) ... 51
Mucocutane Leishmaniose / Espundia (MCL) ... 51
4.3 Chemotherapie der Leishmaniose ... 51
4.4 Pentavalente Antimonverbindungen ... 51
Pentamidin ... 52
Amphotericin B ... 52
Paromomycin / Aminosidin oder Monomycin ... 53
Miltefosin ... 54
Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol ... 55
Allopurinol ... 56
5. Problematik: Resistenzen ... 56
6. Resistenzmechanismen ... 57
7. Multi-drug resistance (MDR) ... 60
8. Transportproteine ... 60
9. Multi-Drug-Resistance-Transporter (MDR) ... 61
9.1 ABC-Transporter ... 61
ABCB1 (P-Glycoprotein, P-gp, MDR1) ... 62
ABCC-Untergruppe (Multidrug resistance proteins, MRPs) ... 63
ABCG2 (BCRP, Breast cancer resistance protein) ... 63
9.2 Klinische Relevanz von ABCB1 (MDR1 bzw. P-gp) ... 63
9.3 Photoaffinity-labeling (PAL) ... 65
9.4 Daunomycin-Efflux-Test ... 66
10. P-Glykoprotein-Homolog 1 (*Pf*MDR1) ... 67
11. Möglichkeiten zur Umgehung von Resistenzen bei Protozoenerkrankungen ... 68
12. Farnesyltransferase (FTase) ... 68
12.1 Farnesyltransferase in *Plasmodium falciparum* ... 70
12.2 Farnesyltransferase bei *Toxoplasma gondii* ... 71
12.3 Farnesyltransferase bei *Giardia lamblia* ... 72
12.4 Farnesyltransferase bei *Schistosoma mansoni* ... 72
12.5 Farnesyltransferase bei *Entamoeba histolytica* ... 72
12.6 Farnesyltransferase bei *Trypanosoma brucei* ... 73
12.7 Farnesyltransferase bei *Trypanosoma cruzi* ... 86
12.8 Farnesyltransferase bei *Leishmania major* / *L. mexicana* ... 90
13. Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTI) ... 90
13.1 Farnesyltransferase-Inhibitoren gegen Malaria – ein Status quo ... 90
13.2 Farnesyltransferase- Inhibitoren des Arbeitskreis SCHLITZER ... 95
13.3 Synthesestrategie: Darstellung der Farnesyltransferase-Inhibitoren ... 100
Variante A ... 101
Variante B (Aminosäurederivate) ... 103
14 Synthesezwischenstufen ... 106
14.1 Farnesyltransferase-Inhibitoren mit basischer Seitenkette ... 106
15. Multi-Drug-Resistance-Transporter-Inhibitoren ... 109
15.1 Propafenonderivate als P-gp-Inhibitoren ... 111
15.2 Synthesestrategie: Darstellung der MDR-Inhibitoren ... 112
5-Acyl-, 5-Amino- und 5-Nitrobenzophenonderivate mit Phenylessigsäure- bzw. Essigsäure-Partialstruktur ... 114

5-Chlorbenzophenonderivate mit Phenylessigsäure- bzw. Essigsäure-Partialstruktur 116
Aminosäurederivate 117
15.3 Synthesestrategie: Darstellung der MDR-Inhibitoren mit Aminosäurepartialstruktur (Variante A) 117
15.4 Synthesestrategie: Darstellung der MDR-Inhibitoren mit Aminosäurepartialstruktur (Variante B) 120
16. Ergebnisse und Diskussion 122
16.1 Aufgaben im Rahmen dieser Arbeit 122
Farnesyltransferase-Inhibitoren 122
Inhibitoren des *h*MDR-Transporter 132
Cytotoxizität der *h*MDR-Transporter-Inhibitoren 159
Bestimmung der Antimalaria-Aktivität der MDR-Inhibitoren 163
Cytotoxizität der Substanzen mit Wirksamkeit am Dd2-Stamm 181
Überprüfung einer inhibitorischen Aktivität auf Pgh1 184
17. Zusammenfassung 186
18. Ausblick 202
IV Literaturverzeichnis 203
V. Experimenteller Teil 218
1 Allgemeine Vorbemerkungen zu Arbeiten und Arbeitstechniken 218
1.1 Allgemeines 218
1.2 Chromatographie 218
1.3 Ausbeuteangaben 219
1.4 Analytik 219
1.5 Durchführung der Modeling-Studien / 3D-QSAR-Studien 222
2 Allgemeine Vorschriften 223
2.1 AAV 1: Acylierung von Aminen mit Boc-geschützten Aminosäuren 223
2.2 AAV 2: Entschützen einer Boc-geschützten Aminofunktion 223
2.3 AAV 3: Aktivierung von Carbonsäuren als Säurechloride 223
AAV 3a: (mit Thionylchlorid) 223
AAV 3b: (mit Oxalylchlorid) 224
2.4 AAV 4: Umsetzung von Carbonsäurechloriden mit Aminen 224
2.5 AAV 5: Verseifung von Carbonsäureestern 224
2.6 AAV 6: Darstellung von Arylacrylsäuren aus aromatischen Aldehyden 225
2.7 AAV 7: Darstellung von Sulfoxiden / Sulfonen aus Thioethern 225
2.8 AAV 8: Reduktion einer Nitrogruppe zur Aminofunktion 226
2.9 AAV 9:Biarylkupplung von Arylbromiden mit Arylboronsäuren oder Arylboronsäureestern 226
AAV 9a: Kupplung von Heteroarylbromiden mit Phenylboronsäuren 226
AAV 9b: Kupplung von Phenylbromiden mit Heteroarylboronsäuren 227
2.10 AAV 10: Substitution des Halogens von 2-Chlor- und 2-Brom-2-phenyl-carbonsäurederivaten mit sekundären Aminen 227
2.11 AAV 11: Darstellung von Nitrobenzensulfonamidderivaten 228
3 Verbindungsdaten 229
Biphenylcarbaldehyde: 229
3.1. Biphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9002} 229
3.2. 4'-Methylbiphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9007} 229
3.3. 4'-Methoxybiphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9006} 230
3.4. 4'-Trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9004} 230
3.5. 4'-(Methylsulfonyl)biphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9018} 231
Acrylsäurederivate: 232

3.6. (*E*)-3-Biphenyl-3-ylacrylsäure {Schl-9003} 232
3.7. (*E*)-3-(4'-Methylbiphenyl-3-yl)acrylsäure {Schl-9019} 232
3.8. (*E*)-3-(4'-Methoxybiphenyl-3-yl)acrylsäure {Schl-9008} 233
3.9. (*E*)-3-(4'-(Trifluormethyl)biphenyl-3-yl)acrylsäure {Schl-9005} 233
3.10. (*E*)-3-(4'-(Methylsulfonyl)biphenyl-3-yl)acrylsäure {Schl-9021} 234
Farnesyltransferase-Inhibitoren: 235
3.11. (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-biphenyl-3-yl-acrylamid {Schl-9010} (115) 235
3.12. (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-(4´-methylbiphenyl-3-yl)- acrylamid {Schl-9020} (116) 236
3.13. (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-(4´-methoxybiphenyl-3- yl)acrylamid {Schl-9012} (118) 237
3.14. (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-(4´-(trifluormethyl)-biphenyl-3-yl)acrylamid {Schl-9011} (117) 238
3.15. (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-(4´-(methylsulfonyl)- biphenyl-3-yl)acrylsäureamid {Schl-9022} (119) 239
3.16. (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-{2-[(3-dimethylaminopropyl)methylamino]-2-phenylacetylamino}phenyl)-3-[5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl]acrylamid {Schl-9049} (126) 241
3.17. (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-{2-(4-chlorphenyl)-2-[3-dimethylaminopropyl)- methylamino]acetylamino}phenyl)-3-[5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl]acrylamid {Schl-9045} (127) 242
3.18. (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-3-Benzoyl-4-[2-*N*-methylpiperazin-1-yl-2-phenyl]-acetyl-aminophenyl-3-[5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]acrylamid {Schl-15049 / Schl-2171} 244
3.19. (*R*,*E*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(3-(5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl)acryloylamino)-phenyl)valinamid Hydrochlorid {Schl-18009} (135) 245
3.20. (*S*,*E*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(3-(5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl)acryloylamino)phenyl)- valinamid Hydrochlorid {Schl-18011} (136) 247
3.21. (*R*,*E*)-*N*-(4-Alanylamino-3-benzoylphenyl)-3-(5-(4-nitro-phenyl)furan-2-yl)acrylamid Hydrochlorid {Schl-18017} (137) 249
3.22. (*S*,*E*)-*N*-(4-Alanylamino-3-benzoylphenyl)-3-(5-(4-nitro-phenyl)furan-2-yl)acrylamid Hydrochlorid {Schl-18019} (138) 250
3.23. (*S*,*E*)-*N*-(4-Phenylalanylamino-3-benzoylphenyl)-3-(5-(4-nitrophenyl)furan-2- yl)acrylamid Hydrochlorid {Schl-18023} (139) 252
MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäure- und 4-Nitrobenzophenon-Partialstruktur: 254
3.24. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-15007} (190) 254
3.25. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenyl-acetamid {Schl-9078} (148) 255
3.26. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-[(3-dimethylaminopropyl)-methyl-amino]-2-phenylacetamid {Schl-9043} 256
3.27. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-chlorphenyl)-2-[(3-dimethylamino- propyl)methylamino]acetamid {Schl-9040} 257
3.28. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(*1H*-imidazol-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9164} (152) 258
3.29. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-*tert*-butyloxycarbonyl-1-piperazinyl)- 2-phenylacetamid {Schl-9150} (226) 259
MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäure- und 4-Aminobenzophenon-Partialstruktur: 261

3.30. (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenyl- acetamid {Schl-9093} (149) 261
3.31. (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-[(3-dimethylaminopropyl)-methyl- amino]-2-phenylacetamid {Schl-9046} (156) 262
3.32. (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-2-[(3-(dimethyl-aminopropyl)methylamino]acetamid {Schl-9042} (157) 263
3.33. (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(*1H*-imidazol-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9180} (153) 264
3.34. (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoyl)-2-(4-*tert*-butyloxycarbonyl-1-piperazinyl)-2- phenylacetamid {Schl-9151} 266
MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäure- und 4-Aminoacylbenzophenon-Partialstruktur: 268
3.35. (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenyl)pivalamid {Schl-15005} (197) 268
3.36. (*R*,*S*)-*N*-(4-Acetylamino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-15013} (195) 269
3.37. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-benzoylaminophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2- phenylessigsäureamid {Schl-15014} (199) 271
3.38. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(1-naphtoyl)aminophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)- 2-phenylacetamid {Schl-15015} (205) 273
3.39. (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)- phenylpropionamid {Schl-15016} (196) 275
3.40. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-phenylacetylaminophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)- 2-phenylacetamid {Schl-15017} (200) 276
3.41. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(*N*-(phenylsulfonyl)phenylsulfamoyl)phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-15019} (204) 278
3.42. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(methylsulfamoyl)phenyl)-2-(4-methyl-1-piperazin-1- yl)-2-phenylacetamid {Schl-15020} (202) 280
3.43. (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenylnicotinamid {Schl-15021} (207) 281
3.44. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(phenylsulfamoyl)phenyl)-2-(4-methyl-1-piperazin-1- yl)-2-phenylacetamid {Schl-15022} (203) 283
3.45. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-phenylacetylaminophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)- 2-phenylacetamid {Schl-15033} (201) 285
3.46. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(*N´*,*N´*-diisopropylureido)phenyl)-2-(4-methyl-1-piperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-15034} (198) 287
3.47. (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenyl)-2-naphthamid {Schl-15035} (206) 289
3.48. (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)phenyl)-3-(4-methoxyphenyl)acrylamid {Schl-9200} (208) 290
3.49. (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)phenyl)-3-(4-chlorphenyl)acrylamid {Schl-9201} (209) 292
3.50. (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-(3-benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)- phenyl)-3-(naphthalen-2-yl)acrylamid {Schl-9207} (210) 294
3.51. *E*-(*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)- phenyl)-3-(4-cyanphenyl)acrylamid {Schl-9208} (211) 295
MDR-Inhibitoren mit Essigsäure- und 4-Nitrobenzophenon-Partialstruktur: 297
3.52. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid {Schl-9168} (191) 297
3.53. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9172} (192) 298

3.54. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-ethylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18044} 300
3.55. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(*N*-benzylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18046} 301
3.56. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)acetamid {Schl-18048} 303
3.57. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18052} 304
3.58. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-formylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18056} 306
3.59. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-morpholinoacetamid {Schl-18064} 307
3.60. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-thiomorpholinoacetamid {Schl-18066} 309
3.61. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-(4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)acetamid {Schl-9227} 310
3.62. Ethyl-4-(2-(2-benzoyl-4-nitrophenylamino)-2-oxoethyl)piperazin-1-carboxylat {Schl-9228} (223) 312
3.63. *tert*-Butyl-4-(2-(2-benzoyl-4-nitrophenylamino)-2-oxoethyl)piperazin-1-carboxylat {Schl-9229} 313
3.64. *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid {Schl-9230} 314
MDR-Inhibitoren mit Essigsäure- und 4-Aminobenzophenon-Partialstruktur: 317
3.65. *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9177} 317
MDR-Inhibitoren mit Essigsäure- und 4-Aminoacylbenzophenon-Partialstruktur: .. 319
3.66. *N*-(4-Acetylamino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18031} 319
3.67. *N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino)phenyl)benzamid {Schl-18032} 320
3.68. *N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino)phenyl)propionamid {Schl-18034} 322
3.69. *N*-(3-Benzoyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-acetylamino]phenyl)-2-naphthamid {Schl-9182} (213) 323
3.70. *N*-[2-Benzoyl-4-(3,3-diphenylureido)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9187} 325
3.71. *N*-(3-Benzoyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino]phenyl)-3-phenylpropanamid {Schl-9188} (212) 327
Aminosäurederivate: 329
3.72. (*R,S*)-*N*-(*9H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonylphenylalanylchlorid {Schl-15004} 329
3.73. (*R,S*)-*N*-(*9H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl-*N´*-(2-benzoyl-4-chlorphenyl)- phenylalaninamid {Schl-15006} 330
3.74. (*R,S*)-*N*-(*9H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonylvalinylchlorid {Schl-15027} 331
3.75. (*R,S*)-*N*-(*9H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl-*N´*-(2-benzoyl-4-chlorphenyl)valinamid {Schl-15028} 332
3.76. (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N´*-*tert*-butoxycarbonylalaninamid {Schl-15036} 333
3.77. (*R,S*)-*N´*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid {Schl-15037} 334

3.78. (*R*,*S*)-*N*′-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonylphenylalaninamid {Schl-15040} 335
3.79. (*R*,*S*)-*N*′-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*O*-*tert*-butylserinamid {Schl-15045} 337
3.80. (*R*,*S*)-*N*′-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyltryptophanamid {Schl-15039} 338
3.81. (*R*,*S*)-*N*′-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)phenylglycinamid Hydrochlorid {Schl-15041} (179) 339
3.82. (*R*,*S*)-*N*′-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)alaninamid Hydrochlorid {Schl-15044} (180) 340
3.83. (*R*,*S*)-*N*′-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)phenylalaninamid Hydrochlorid {Schl-15046} (181) 341
3.84. (*R*,*S*)-*N*′-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)serinamid Hydrochlorid {Schl-15050} (182) 343
3.85. (*R*,*S*)-*N*′-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)tryptophanamid Hydrochlorid {Schl-15054} (183) 344
MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäure- und 4-Chlorbenzophenon-Partialstruktur: 346
3.86. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-9115} (193) 346
3.87. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9116} (158) 347
3.88. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-ethyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9117} (159) 349
3.89. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9118} (172) 351
3.90. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2- phenylacetamid {Schl-9119} (161) 353
3.91. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(2-phenyl)-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9120} (171) 355
3.92. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(2-cyclohexyl)-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9121} (170) 357
3.93. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(2-(isopropylamino)-2-oxoethyl)- piperazin-1-yl]-2-phenylacetamid {Schl-9122} 359
3.94. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-formyl-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9123} (168) 361
3.95. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-propyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9125} (160) 363
3.96. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-acetyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9126} (169) 365
3.97. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9127} (173) 367
3.98. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(ethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]-2- phenylacetamid {Schl-9128} 369
3.99. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-oxopiperidin-1-yl]-2-phenylacetamid {Schl-9133} (164) 371
3.100. (*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-*N*′-*tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid {Schl-9134} (186) 372
3.101. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-morpholinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9135} (165) 374
3.102. *tert*-Butyl-4-(2-(2-Benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)piperazin-1-carboxylat {Schl-9136} 376

3.103. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[1-piperidyl]-2-phenylacetamid {Schl-9137} (163) 378
3.104. (*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenylglycinamid Hydrochlorid {Schl-9138} (184) 379
3.105. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[*1H*-imidazol-1-yl]-2-phenylacetamid {Schl-9139} (176) 381
3.106. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[(3-(dimethylamino)propyl)methyl-amino]-2-phenylacetamid {Schl-9140} (178) 382
3.107. (*S*)-*N*-(2-(2-Benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)-4-methylpiperazin-1-carbamid {Schl-9143} (188) 384
3.108. (*R*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N´-tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid {Schl-9144} (187) 386
3.109. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-thiomorpholinoacetamid {Schl-9155} (166) 387
3.110. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(1-oxo-4-thiomorpholin-4-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9156} (167) 389
3.111. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[(2-dimethylaminoethyl)-methylamino]- 2-phenylacetamid {Schl-9157} (177) 390
3.112. (*R*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenylglycinamid Hydrochlorid {Schl-9158} (185) 392
3.113. (*R*)-*N*-(2-(2-Benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)-4-methylpiperazin-1-carbamid {Schl-9159} (189) 393
3.114. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1- yl)acetamid {Schl-9225} (174) 395
3.115. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin- 1-yl)acetamid {Schl-9226} (175) 397
3.116. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)-2- phenylacetamid {Schl-9224} (162) 399
MDR-Inhibitoren mit Essigsäure- und 4-Chlorbenzophenon-Partialstruktur: 401
3.117. *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chloracetamid {Schl-9169} (194) 401
3.118. *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-{[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino}-acetamid {Schl-9175} 402
3.119. *N*-(Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-{[3-(dimethylamino)propyl]-methylamino}- acetamid {Schl-9176} 404
Aminobenzophenon-Regioisomere mit Phenylessigsäurepartialstruktur: 406
3.120. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-9160} (214) 406
3.121. (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9193} 407
3.122. (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-9161} (215) 409
3.123. (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9195} (224) 410
3.124. (*R*,*S*)-*N*-(4-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-9162} (216) 412
3.125. (*R*,*S*)-*N*-(4-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9197} (220) 413
Aminobenzophenon-Regioisomere mit Essigsäurepartialstruktur: 415
3.126. *N*-(2-Benzoylphenyl)-2-chloracetamid {Schl-9191} (217) 415
3.127. *N*-(3-Benzoylphenyl)-2-chloracetamid {Schl-9190} (218) 416

3.128. *N*-(3-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9198} 418
3.129. *N*-(4-Benzoylphenyl)-2-chloracetamid {Schl-9192} (219) 419
3.130. *N*-(4-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9196} (225) 421
Anilin-Derivate: 423
3.131. (*R,S*)-2-Chlor-*N*-(4-nitrophenyl)-2-phenylacetamid {Schl-9173} (221) 423
3.132. 2-Chlor-*N*-(4-nitrophenyl)acetamid {Schl-9174} (222) 424
4 Affinitätsmessungen 426
4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Daunomycin Efflux-Bestimmungen 426
4.2 Biologische Testung auf Inhibition am Dd2-Stamm und bei Pgh-1 427
4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Bestimmung der Farnesyltransferase-Inhibition 430
4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Farnesyltransferase-Inhibition (*in vitro*) gegen *Plasmodium falciparum* 430
4.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Farnesyltransferase-Inhibition (*in vivo*) gegen *Plasmodium falciparum* 431
4.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Wirkung der Farnesyltransferase-Inhibitoren (*in vitro*) gegen *Trypanosoma cruzi* 431
4.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Wirkung der Farnesyltransferase-Inhibitoren (*in vitro*) gegen *Leishmania spec.* 432
4.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Cytotoxizität der Substanzen 432
4.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Wirksamkeit an *Trypanosoma brucei, brucei* TC 221 433
Kultivierung der Zellen 433
Kultivierung 433
Zellzahlermittlung 433
Messung der Zytotoxizität 434
Plattenbelegung 434
Messung 435
Auswertung 435
VI Literaturverzeichnis 437
VII. Abbildungsverzeichnis 438
VIII. Abkürzungsverzeichnis 441
IX. Anhang 444
1. Erklärung 444
2. Veröffentlichungen 445
3. Lebenslauf 449
4. Danksagung 451

III Theoretischer Teil

1 Einleitung: Tropische, parasitäre Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten stellen eine ernste Bedrohung für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Menschheit dar. Unter dem Begriff „Infektionskrankheiten" versteht man Krankheiten, die durch eine Infektion hervorgerufen werden, unabhängig davon, ob sie ansteckend sind oder nicht. Die Infektion definiert sich wiederum als Übertragung, Haftenbleiben und Eindringen von Mikroorganismen (Viren, Rickettsien, Bakterien, Pilzen, Protozoen u. a.) in einen Makroorganismus (Pflanze, Tier, Mensch) und anschließende Vermehrung in dem Wirtsorganismus[1].

Die stetig ansteigende Zahl auftretender Resistenzen, Epidemie-Ausbrüche mit bis dato unbekannten Erregern (z.B.: SARS-Epidemie Nov. 2002 - Juli 2003 in China[1]), der internationale Fern-Tourismus und das potentielle Risiko von bioterroristischen Anschlägen sorgen dafür, dass die Infektionskrankheiten heutzutage bei Weitem kein lokal begrenztes Problem mehr darstellen. Trotz der Vielzahl bereitstehender Arzneimittel gegen eine Vielzahl der auslösenden Pathogene bleibt die Mortalitätsrate auf hohem Niveau. So wurden gemäß Schätzungen der WHO (www.who.int) für das Jahr 2001 etwa 14.7 Millionen Todesfälle durch Infektionskrankheiten angenommen. Das entspricht etwa 26% der globalen Gesamt-Mortalitätsrate.

Vor allem in Entwicklungsländern leben viele Betroffene bedeutender parasitärer Erkrankungen, wie beispielsweise der Malaria, der Trypanosomiasis und der Leishmaniose. Allen drei Infektionskrankheiten ist gemeinsam, dass sie durch Infektion mit Protozoen hervorgerufen werden. Unter Protozoen versteht man eukaryotische, einzellige Mikroorganismen, die von einer Zellmembran umschlossen sind und je nach Art einen oder seltener zwei Zellkerne besitzen[2]. Aufgrund des immer häufigeren Auftretens von multiresistenten Erreger-Stämmen und der zum Teil gravierenden Nebenwirkungen sowie der Toxizität der eingesetzten Wirkstoffe, besteht ein dringender Bedarf neue Wirkstoffe gegen diese Bedrohungen zu entwickeln. Dabei lassen die mangelnde Motivation der Politik und des Militärs, sowie die zum Teil sehr stark eingeschränkten finanziellen Mittel in den betroffenen Ländern eine erfolgreiche Forschung und Therapie nicht zu. Ein weiteres Problem ist auch, dass die pharmazeutische Industrie sich mehr und mehr aus dem Gebiet der Anti-Infektiva-Forschung zurückzieht. Daher und aufgrund der Befürchtung, dass die globale Erwärmung den Wegbereiter für tropische Infektionen auch in Europa darstellen könnte[3,4] muss die

Bekämpfung dieser Krankheiten zu einer international zu koordinierenden interdisziplinären Herausforderung gemacht werden.

2 Einleitung: Malaria

Die Malaria ist wohl eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten der Welt. Etwa 40% der Weltbevölkerung leben in malariagefährdeten Gebieten. Sie ist vor allem in vielen Gebieten der Tropen und teilweise auch in den Subtropen weit verbreitet (☞ **Abbildung 1**) und verursacht jährlich bis zu 660 Millionen Erkrankungen mit bis zu drei Millionen Todesfällen. Allein im tropischen Afrika beobachtet man etwa 90% der letal verlaufenden Krankheitsverläufe.

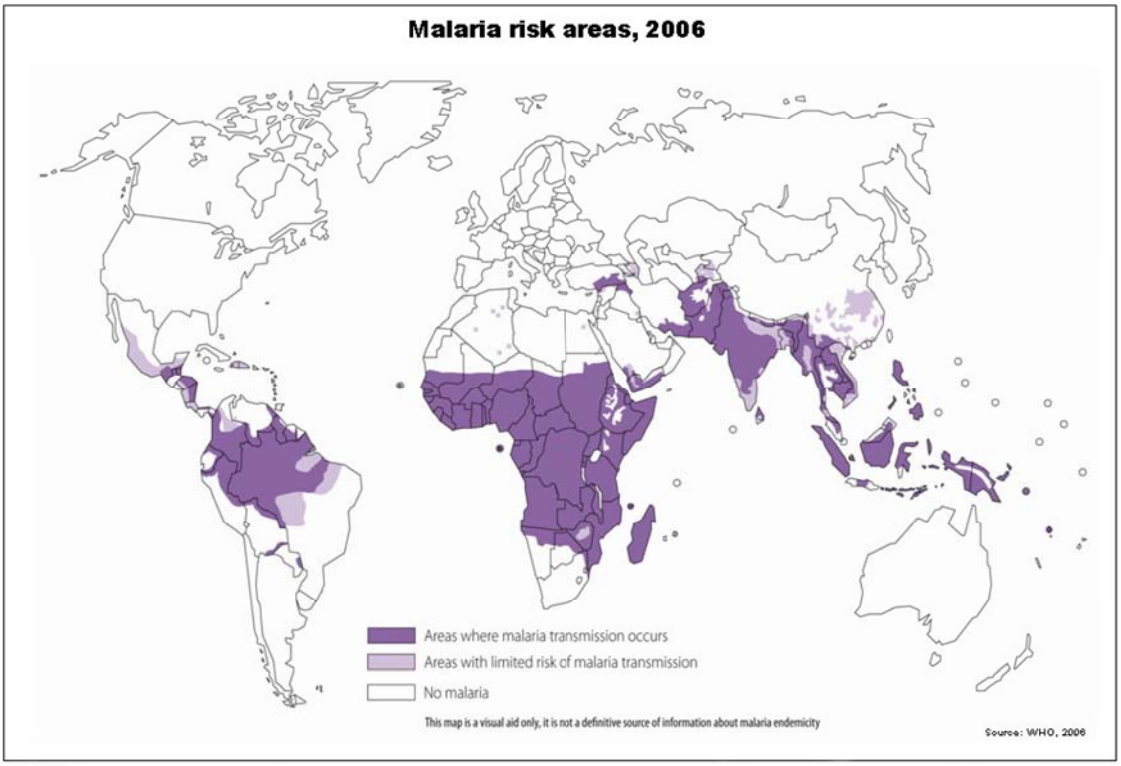


Abbildung 1: Verbreitung der Malaria im Jahr 2006 (am 26.11.2007 von der WHO veröffentlicht)[I]

[I] http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_RiskAreas_2006.png (Stand: 14.04.2008)

Besonders betroffen sind Kinder unter fünf Jahren (etwa 1 Millionen sterben pro Jahr im tropischen Afrika)[5,6,7,8] und Schwangere. So stirbt rein statisch gesehen etwa alle 30 Sekunden ein Kind an Malaria.

Für Deutschland wurden im Jahr 2006 566 Malaria-Fälle vom RKI (Robert-Koch-Institut) gemeldet. Diese wurden durch den stetig ansteigenden Fern-Tourismus nach Deutschland importiert. Der größte Teil (86%) der Erkrankungen wurde - wie in den Vorjahren - aus den afrikanischen Ländern nach Deutschland eingeführt. (☞ **Tabelle 1**)[II]

Tabelle 1: Importierte Malariaerkrankungen in Deutschland nach Kontinenten sortiert

Kontinent	Anteil [%]
Afrika	85%
Asien	9%
Amerika	4%
Australien / Ozeanien	2%
Europa	0%
Summe:	100%

In 77% der Fälle wurde eine Infektion mit dem Erreger *Plasmodium* (*P.*) *falciparum* diagnostiziert[II] (☞**Abbildung 2**).

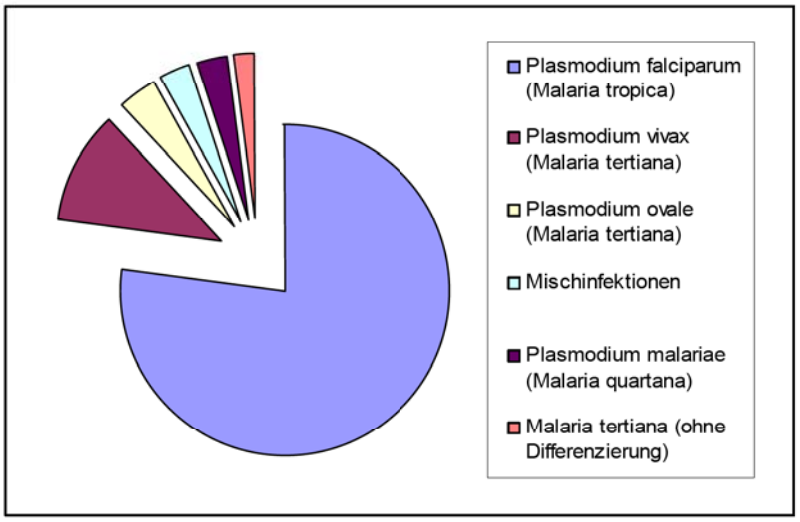


Abbildung 2: Malaria-Erkrankungen in Deutschland 2006 nach Erregerspezies

[II] http://www.rki.de/cln_048/nn_468482/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/41__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/41_07.pdf (Stand: 14.04.2008)

2.1 Begriff Malaria

Der Begriff Malaria stammt aus dem Italienischen. Dort bedeutet „mal`aria“ so viel wie „schlechte Luft“. Dahinter verbirgt sich die Assoziation mit sumpfigen Gebieten, die für die Vermehrung des Vektors (Überträgers) der Malaria, der *Anopheles*-Mücke, optimale Verhältnisse bieten.

2.2 *Plasmodium*, der Erreger der Malaria

Die Erreger der Malariainfektion zählen zu den Protozoen der Gattung *Plasmodium*. Es gibt vier „klassische“ *Plasmodien*-Arten, die humanpathogene Malaria-Erreger sind. Diese Parasiten werden als Sporozoiten nur durch den Stich einer weiblichen *Anopheles*-Mücke auf den Menschen übertragen. Aufgrund ihrer klinischen Symptomatik unterscheidet man drei unterschiedliche Malariaformen (☞ **Tabelle 2**).

Tabelle 2: Malariaformen und deren Erreger

Erreger	Malariaform
Plasmodium falciparum	Malaria tropica
Plasmodium ovale und *Plasmodium vivax*	Malaria tertiana
Plasmodium malariae	Malaria quartana

Die Malaria tropica ist die wohl problematischste Verlaufsform der Malaria. Weniger gefährlich und nur in wenigen Fällen tödlich ist die Malaria tertiana. Die Malaria quartana wird als „mildeste Form“ der Malaria bezeichnet. Trotzdem sind bei den Infektionen mit *Plasmodium vivax* auch letale Verläufe durch Milzruptur und ARDS (Acute-Respiratory-Distress-Syndrome ≅ Lungenversagen) beschrieben worden. Bei Malaria quartana wird zusätzlich noch ein Zusammenhang mit ungewöhnlichen Glomerulonephritiden diskutiert, der aber (noch) nicht gesichert ist.

2.3 *Plasmodium knowlesi*, ein fünfter humanpathogener Malariaparasit

Bereits im Jahre 1932 ist es KNOWLES und DAS GRUPTA[9] gelungen, Erreger der Primaten-Malaria auf den Menschen zu übertragen. Zwischenzeitlich setzte man die „Malaria-Therapie“ (gezielte Übertragung der Malaria-Erreger!) als fiebererzeugendes Agens zur Heilung allgemeiner Lähmungszustände von Patienten mit Neurosyphilis (☞ Manifestation der Syphilis im zentralen- und peripheren Nervensystem) ein[10,11,12]. Grundlage stellten die Nobelpreis-prämierten Forschungen von JULIUS WAGNER-JAUREGG dar. Rasch stellte man allerdings damals fest, dass die Infektion sehr schnell unkontrollierbar wurde. Dieser Malaria-erreger erhielt die Bezeichnung *Plasmodium knowlesi*.

Im Zeitraum von März 2000 bis November 2002 nahmen SINGH *et al.* Blutproben von 208 Patienten, bei denen Malaria diagnostiziert wurde[13]. Sie unterzogen die Blutproben zunächst einer mikroskopischen Voruntersuchung und stellten die Vorab-Diagnose einer Infektion mit *P. malariae* fest. Da die Infizierten allerdings eine für Malaria quartana untypisch hohe Parasitenlast von 48 000-66 640 Parasiten / µL Blut zeigten, unterzogen sie das Blut noch zusätzlich einem nested-PCR-Malaria-Detektions-Assay[14]. Die amplifizierte DNA (SSU rRNA und csp-Gen) verglichen sie mit den vier „klassischen“ Malaria-Parasiten (*P. falciparum*, *P.* vivax, *P. ovale* und *P. malariae*). Die Proben entsprachen allerdings keinem der bekannten humanpathogenen Erreger.

Morphologisch kann *P. knowlesi* leicht mit *P. malariae* verwechselt werden. Bei manchen Infektionen sehen die Parasiten im späten Trophozoiten-Stadium, die Schizonten und die Gametozyten, denen von *P. malariae* zum Verwechseln ähnlich. Allein das frühe Trophozoiten-Stadium ähnelt, aufgrund der Ringform, dem frühen Trophozoiten-Stadium von *P. falciparum*[13]. Der Replikationszyklus dauert bei *P. knowlesi* gerade mal 24 Stunden, bei *P. malariae* hingegen 3 Tage.

Als Reservoir von *P. knowlesi* wurden der Langschwanz-Makake (*Macaca fascicularis*) und der Schweinsaffe (*Macaca nemestrina*), als Vektor Mücken der *Anopheles leucosphyrus*-Gruppe identifiziert[15]. Als „Indikator“ für eine *P. knowlesi*-Infektion wurde lange Zeit die Inokulation in Rhesus-Affen (*Macaca mulatta*) vorgenommen, die an den Folgen der Infektion schnell und vorhersehbar verstarben[13]. Fälle von humanen Infektionen mit *P. knowlesi* wurden bis dato außer auf Borneo in Malaysia, Thailand, China und Myanmar registriert[16,17].

Bei einer weiteren Kontrolluntersuchung an 960 Probanden wurden zwischen November 2004 und März 2005 266 Infektionen (27.7%), davon vier letale Verläufe, als Infektionen mit *P. knowlesi* beobachtet. 85.7% dieser Fälle wurden mikroskopisch wiederum als *P. malariae* fehldiagnostiziert.
Die letalen Verläufe gingen mit starken Bauchschmerzen, Fieber mit Kältegefühl, schweren, nicht beherrschbaren, hypertensiven Krisen, hepatorenaler Dysfunktion und ARDS einher[18].

2.4 Malaria tropica

Die Malaria tropica ist die gefährlichste Malaria-Erkrankung. Sie kann unbehandelt innerhalb von wenigen Tagen zum Tod des Infizierten (ca. 30% der Fälle) führen. Die Gefährlichkeit der Parasiten kann aus einer pathophysiologischen Besonderheit abgeleitet werden. Um der Milzpassage während der Blutzirkulation zu entgehen, können *Plasmodien* auf der Erythrozytenoberfläche Proteine (z.B. *Pf*EMP1) exprimieren, die mit verschiedenen Rezeptoren auf Membranen anderer Zellen interagieren. Diese sind mikroskopisch sichtbar und werden als sogenannte „knobs“ bezeichnet. Ihre Anzahl nimmt im Laufe der Parasitenentwicklung zu, sodass Schizonten die Oberfläche der roten Blutkörperchen schlussendlich dicht besetzen. Durch diese Veränderung verklumpen die befallenen Erythrozyten mit anderen Blutzellen (Rosetting) oder adhärieren an die Oberfläche von Gefäßendothelien (Zytoadhärenz). In beiden Fällen treten Perfusionsstörungen des Kapillargebietes auf. Es folgen Ischämien und hypoxische Schädigungen in den vom Blutfluss abhängigen Gebieten. Besonders anfällig sind Gehirn, Lunge und Nieren. Klinisch spricht man bei einer Schädigung des Gehirns von der sogenannten „cerebralen Malaria“, die typischerweise mit einer zunehmenden Bewusstseinseintrübung bis hin zum Koma einhergeht. Die Prognose solcher fast ausschließlich nach einer verspäteten Diagnose zu beobachtenden Komplikation ist schlecht[19]. Die weitere Gefahr der Malaria tropica lässt sich auf einen zweiten Pathomechanismus zurückführen. Es gibt für die Parasitämie nach oben hin keine Grenzen. Bei schweren Verlaufsformen können über 15% der Erythrozyten befallen sein. Es entwickelt sich eine massive inflammatorische Antwort mit extrem hohen Zytokinspiegeln, die in ein allgemeines Entzündungssyndrom, das sogenannte „Systematic Inflammatory Response Sydrome“ (SIRS), übergehen kann.

2.5 Malaria tertiana

Die Erreger *Plasmodium vivax*, *P. falciparum* und *P. ovale* verursachen ein weitgehend identisches Krankheitsbild. *P. vivax* und *P. ovale* sind zudem noch zur Bildung von Hypnozoiten befähigt. Diese Dauerformen verweilen in der Leberzelle, bis sie nach längerer Zeit die unterbrochene Entwicklung wieder aufnehmen. Sie stellen die Grundlage dafür dar, dass Malaria-Rückfälle Wochen, Monate und bis zu fünf Jahren nach der ursprünglichen Infektion wieder auftreten können. Besonders *P. vivax* zeigt eine ausgeprägte Hypnozoiten-Bildung. Der typische Fieberrhythmus (ein fieberfreier Tag zwischen zwei Anfällen) bei Malaria tertiana tritt in der Regel nicht sofort auf. Mehrere Tage nach Initialinfektion kann zunächst ein unregelmäßiges Fieber bestehen[19].

2.6 Malaria quartana

Die Malaria quartana ist eine vergleichsweise seltene Form der Malaria. Eine Besonderheit des Erregers *P. malariae* ist, dass diese, nachdem der Infizierte die Primärerkrankung mit eventuellen Rückfällen hinter sich gebracht hat, noch Jahre oder Jahrzehnte im Blut persistieren können. Entdeckt werden solche Infektionen immer erst dann, wenn der Infizierte Blut spendet und sich die Parasiten im neuen Wirtsorganismus, der noch keine Abwehr erworben hat, vermehren[19].

2.7 Entwicklungszyklus der *Plasmodien*

Die *Plasmodien* durchlaufen in ihrem Entwicklungszyklus zwei unterschiedliche Phasen. Zum Einen die geschlechtliche Vermehrung (Gamogonie) im Endwirt, der *Anopheles*-Mücke, [rot dargestellt] und zum Anderen die ungeschlechtliche Phase (Schizogonie) im menschlichen Körper [blau dargestellt]. (☞ **Abbildung 3**)

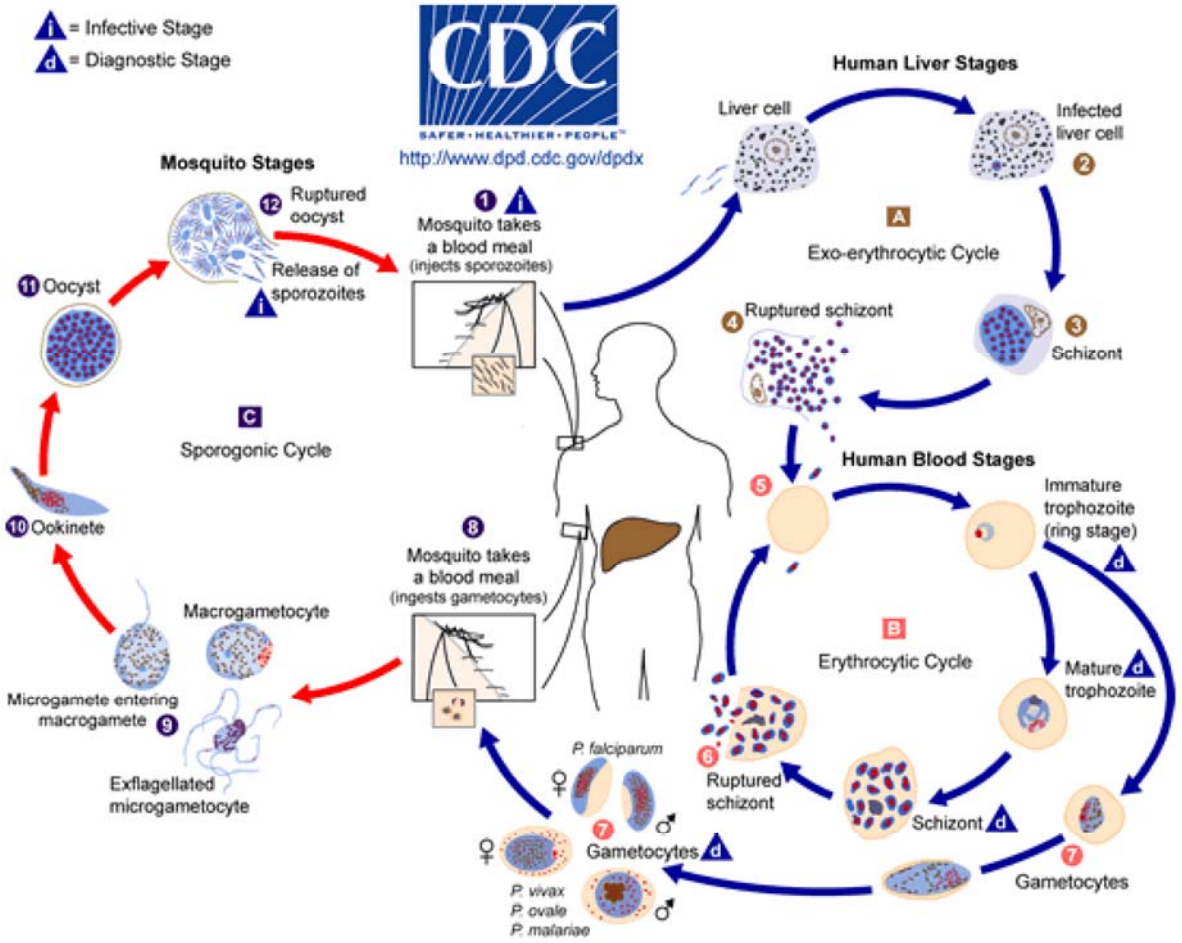


Abbildung 3: Entwicklungszyklus der *Plasmodien*[III]

Im Darm des *Anopheles*-Mücken-Weibchens findet nach der Aufnahme von männlichen und weiblichen Gametozyten ❽ (♂ → Makrogametozyten; ♀ → Mikrogametozyten) mit dem Blut eines Malariapatienten die Reifung (Sporogonie) C zu Gameten statt. Anschließend findet die Vereinigung der Gameten zur Zygote ❾ statt. Es bildet sich ein motiles Stadium, der sogenannte Ookinet ❿. Dieser ist in der Lage das Darmepithel der Mücke zu durchwandern und entwickelt sich zur Oozyste, ⓫ in der sich durch Teilung zahlreiche Sporozoiten ⓬ bilden. Diese wandern in die Speicheldrüse der Mücke und gelangen von dort bei einer erneuten Blutmahlzeit in den Menschen ❶. Über die Blutbahn gelangen die Sporozoiten in die Leberzellen, ❷ in denen sie entweder in einem Ruhezustand (sogenannte Hypnozoiten; bei *P. vivax* und *P. ovale*) verbleiben oder die erste ungeschlechtliche Vermehrung A (exo-erythrozytäre Schizogonie) stattfindet. In den Leberzellen entwickeln sich die Parasiten zur nächsten Zwischenstufe, den sogenannten Schizonten (genauer zu: Leberschizonten). Die durch den Zerfall der Teilungsformen in der Leber ❸

[III] Parasite image library; http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm (Stand: 14.04.2008)

freiwerdenden Merozoiten 4 gelangen direkt ins Blut. wo sie die Erythrozyten 5 befallen. Innerhalb der Erythrozyten erfolgt über das Zwischenstadium der Trophozoiten die Entwicklung zu Blutschizonten (erythrozytäre Schizogonie) B. Nach ihrer Reifung zerfallen sie unter Zerstörung der Erythrozytenmembran erneut in Merozoiten (hämolytische Anämie) 6. Dieser Vorgang wiederholt sich im Fall von *Plasmodium vivax*, *P. falciparum* und *P. ovale* alle 48 h bei *Plasmodium malariae* alle 72 h. Die dadurch freigesetzten Merozoiten befallen weitere Erythrozyten und ein neuer asexueller Vermehrungszyklus beginnt 7. Nach mehreren dieser asexuellen Vermehrungszyklen differenzieren sich wieder einige Merozoiten in die Geschlechtsformen (Gametozyten), die erneut von ihrem Vektor, der *Anopheles*-Mücke, aufgenommen werden können[19,20,21] .

2.8 Diagnose der Malaria

Der Nachweis einer Infektion mit *Plasmodien* erfolgt mikroskopisch. Bei hoher Parasitendichte empfiehlt sich ein Nachweis im gefärbten Blutausstrich. Besonders geeignet ist hier die Giemsa-Färbung, die nach korrekter Durchführung das Zytoplasma der Parasiten blau und das Chromatin (färbbarer Komplex aus DNA und Proteinen (v. a. Histonen) im Zellkern eukaryotischer Zellen) rot färbt[19].

2.9 Symptome der Malaria

Das klinische Bild der Malaria wird durch die asexuellen Stadien der erythrozytären Entwicklung ausgelöst und setzt demzufolge erst nach Beginn der Parasitämie ein. Durch den zyklischen Zerfall der parasitenhaltigen Erythrozyten kommt es zur Freisetzung von Hämozoin (sogenanntes Malaria-Pigment), verschiedenen Zytokinen wie TNF-α (Tumor-Nekrose-Faktor-α) und Interleukinen (IL-1, IL-6, IL-8). Diese sind für die intermittierenden Fieberschübe (bis zu 41 °C), Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit und Frösteln (durch Fieber in Verbindung mit peripherer Vasokonstriktion) sowie gelegentliche Übelkeit verantwortlich. Die Initialsymptome sind daher leicht mit denen eines grippalen Infektes zu verwechseln. Einige Tage bis eine Woche nach dem Beginn der Parasitämie erfolgt eine Synchronisierung des Schizogoniezyklus, der bei der *P. vivax*, *P. ovale* und *P. falciparum* innerhalb von 48 h und bei *P. malariae* in 72 h abläuft. In gleichen Zeitintervallen treten Fieberanfälle auf, das heißt am Tag 1 und wieder nach 48 h (oder an Tag 3) daher die

Bezeichnung Malaria „tertiana“ bzw. am 1. Tag und nach 72 h (oder am 4. Tag) analog die Bezeichnung Malaria „quartana“. Die Infektion mit *P. falciparum* stellt in diesem Zusammenhang eine Ausnahme dar, da bei der Malaria tropica das Fieber häufig keinem typischen Rhythmus entspricht. Nach Abklingen des Fiebers fühlt sich der Infizierte wieder wohl, bis der nächste Anfall einsetzt. Bei der Malaria tropica kann es zudem noch zu Kreislaufstörungen mit Kollaps sowie deliriösen Zuständen ohne Fieber kommen (algide Malaria)[2,19,20,22].

2.10 Vermeidung von Malariaerkrankungen

In den Jahren 1950-1960 wurden durch den massiven Einsatz des Organochlor-Insektizids DDT (*p,p'*-Dichlor-2,2-diphenyl-1,1,1-trichlorethan) anfänglich gute Erfolge in Bezug auf die *Anopheles*-Mücken-Eradikation erzielt. Tatsächlich sank die Zahl der Malariatoten von zuvor mehreren Millionen Menschen auf unter 200.000[23]. Allerdings entwickelten sich zunehmend Resistenzen gegen das Insektizid. Seit 1972 ist es in Deutschland verboten DDT zu produzieren, damit zu handeln und es anzuwenden. Dazu geführt hatte die Entdeckung, dass das DDT in der Nahrungskette kumuliert und als Promotorsubstanz bei der chemischen Karzinogenese gilt. Neben dem Einsatz von Insektiziden (z.B. Pyrethroide) können Repellentien (z.B. DEET und Icaridin) und richtiges Verhalten das Risiko einer Infektion mit Malaria maßgeblich beeinflussen[24].

2.11 Derzeit genutzte Wirkstoffe gegen Malaria

Die derzeit genutzten Wirkstoffe gegen Malaria lassen sich in sieben Wirkstoffklassen einteilen:

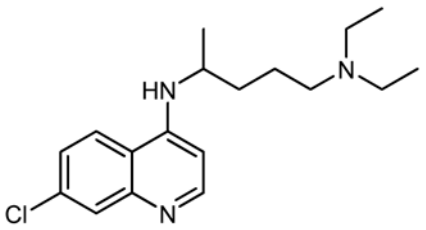
- **4-Aminochinoline** (Chloroquin und Amodiaquin)
- **8-Aminochinoline** (Primaquin)
- **Arylaminoalkohole** (Chinin, Mefloquin, Halofantrin und Lumefantrin)
- **Artemisinine** (Artemether und Artesunat)
- **Antifolate** (Sulfadoxin / Pyrimethamin und Dapson / Chlorproguanil)
- **Inhibitoren der Atmungskette** (Atovaquon / Proguanil)
- **Antibiotika** (Doxycyclin und Clindamycin)

4-Aminochinolinderivate

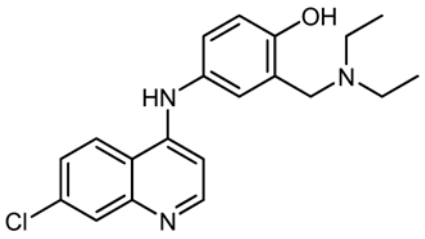
Während des intraerythrozytären Wachstums nimmt der Parasit große Mengen an Hämoglobin auf und baut den Proteinanteil in seiner Nahrungsvakuole zu kleinen Peptiden ab. Es verbleibt dabei der Häm-Anteil, der durch Oxidation ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$) zum Ferriprotoporphyrin IX (FPIX) umgewandelt wird. FPIX stellt für den Parasiten gewissermaßen „Giftmüll“ dar, von dem sich der Parasit durch nicht-enzymatische Polymerisation (die in vielen Lehrbüchern beschriebene Hämpolymerase gibt es nicht!) zum Hämozoin befreit.

4-Aminochinoline (☞ **Abbildung 4**) wirken, indem sie mit dem FPIX stabile Komplexe bilden und somit die Anzahl nicht-polymerisierter FPIX-Moleküle erhöhen. Schließlich verendet der Parasit durch die Kumulation des giftigen FPIX[25,26,27,28,29,30].

Chloroquin **1** ist als *Resochin®* und *Weimer®quin* auf dem deutschen Markt erhältlich. Amodiaquin **2** hingegen ist mittlerweile in den westlichen Ländern nicht mehr erhältlich, da durch Oxidation der 4-Aminophenol-Partialstruktur bei der Metabolisierung ein Chinonimin entsteht, das leicht durch Schwefelnucleophile angreifbar ist[31]. Die Folge waren z.T. tödliche Leberschädigungen und Agranulocytosen.



Chloroquin **1**

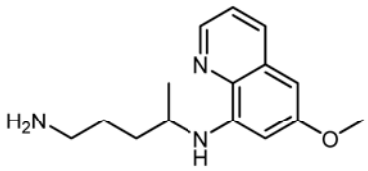


Amodiaquin **2**

Abbildung 4: 4-Aminochinolin-Derivate

8-Aminochinolinderivate

Der einzige eingesetzte Vertreter der 8-Aminochinoline ist das Primaquin **3** (☞ Abbildung 5). Es unterscheidet sich maßgeblich von allen anderen eingeführten Malariatherapeutika dadurch, dass es gegen alle Leberstadien des Parasiten wirksam ist. Der genaue Wirkmechanismus der 8-Aminochinolinderivate ist unbekannt. Allerdings wird ein Ubichinon-antagonistischer Effekt eines Chinonimin-Metaboliten angenommen, der zu einer Inhibition des Elektronentransportes in der Atmungskette führen soll[32].



Primaquin **3**

Abbildung 5: Das 8-Aminochinolin-Derivat Primaquin 3

Arylaminoalkohole

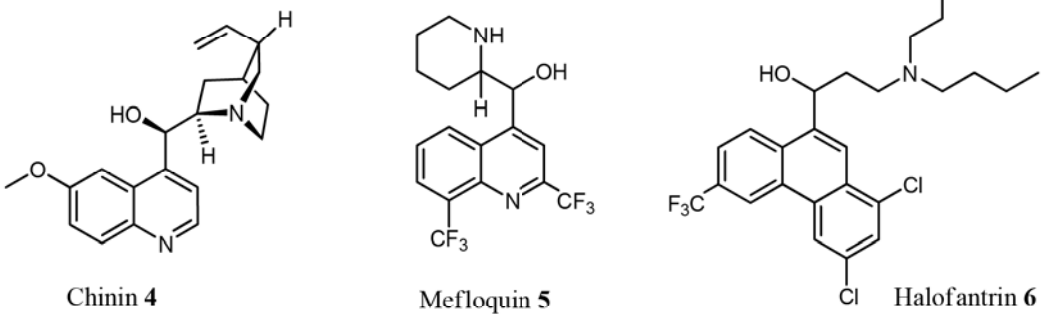
Ein genauer Wirkmechanismus der Arylaminoalkohole (☞ **Abbildung 6**) ist nicht bekannt. Arylaminoalkohol-Derivate scheinen allerdings ähnlich wie die 4-Aminochinolin-Derivate in den Häm-Abbau einzugreifen, aber nach einem bis dato unbekannten Mechanismus[33,34]. Chinin **4** wird in der Therapie der Malaria nunmehr seit über 350 Jahren verwendet[35]. Eine sieben Tage-Therapie zur Behandlung der unkomplizierten Malaria ist notwendig, um einen Rückfall zu vermeiden. Oftmals ist das Chinin **4** (i.v. appliziert) auch die einzige

therapeutische Option zur Behandlung der schweren Verlaufsform der Malaria[36]. Allerdings ist aufgrund der Nebenwirkungen die Compliance der Patienten meist schlecht. Zu den Nebenwirkungen, die man unter der Bezeichnung „Cinchonismus“ zusammenfasst, zählen leichtere aber unangenehme Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Tinitus, Beeinträchtigungen des Gehörs und „verschwommene“ Wahrnehmung. Sie werden bei nahezu allen Patienten, die mit Chinin **4** behandelt werden, beobachtet. Bedeutendere Nebenwirkungen sind das arrhythmogene Potential des Chinins **4** und eine Insulinfreisetzung mit schwerer Hypoglykämie.

Mefloquin **5** ist in Deutschland als *Lariam*® erhältlich. Die Prophylaxe mit Mefloquin **5** ist mit neuropsychischen Effekten wie Insomie, Panikattacken und Depression assoziiert. Ein prophylaktischer Einsatz ist streng kontraindiziert bei Menschen, die aufgrund ihres Berufes auf uneingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten angewiesen sind. Als Beispiel sei hier der Flugzeugkapitän aufgeführt.

Halofantrin **6** wurde im Jahre 1988 in die Therapie eingeführt[37]. Der stark lipophile Wirkstoff ist praktisch wasserunlöslich und muss daher zur Verbesserung der gastrointestinalen Resorption mit fettreichen Mahlzeiten eingenommen werden. Allerdings hat das Halofantrin **6** die unangenehme Eigenschaft, dass ein starkes Risiko von tödlichen kardialen Arrhythmien (durch die Verlängerung des QT-Intervals aufgrund einer Hemmung des K^+-Einstromes) besteht[38,39,40,41]. Deshalb wurde der Wirkstoff in vielen Ländern bereits aus dem Handel genommen.

Lumefantrin **7** ist aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit Halofantrin **6** ebenfalls stark lipophil. Es gilt daher auch hier, dass die Einnahme am Besten nach einer fettreichen Mahlzeit erfolgen soll. Im Gegensatz zu Halofantrin **6** fehlen jedoch die kardialen Nebenwirkungen[42]. *In vitro* zeigt das Lumefantrin **7** einen synergistischen Effekt mit Artemether **10**. Diese Kombination wird zurzeit unter dem Handelnamen *Riamet*® verwendet.



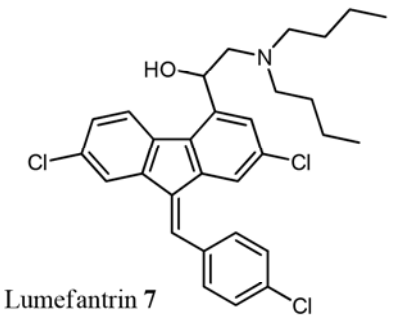


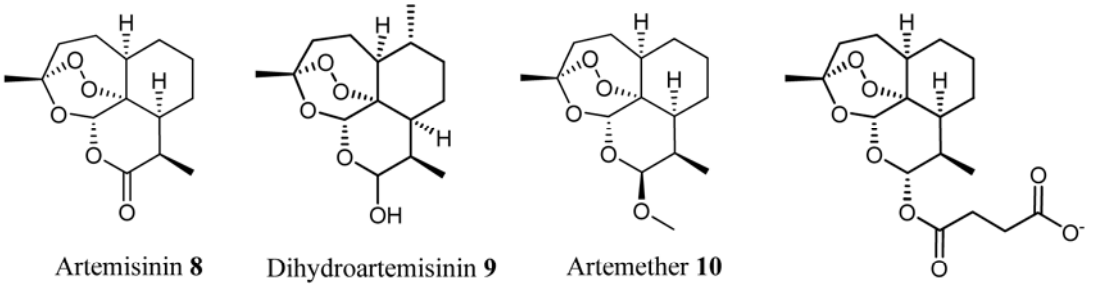
Abbildung 6: Arylaminoalkohol-Derivate

Artemisinine

Artemisinine (☞ **Abbildung 7**) sind die schnellsten und wirksamsten Malariatherapeutika. Sie sind durch ein für die Wirksamkeit essentielles Endoperoxid (1,2,4-Trioxan-Partialstruktur) gekennzeichnet.

Zunächst wurde in Bezug auf ihren Wirkmechanismus der Begriff der „eisengezündeten Streubombe“ („iron-triggered-cluster-bomb“) etabliert[43]. Es wurde angenommen, dass eine Eisen-(II)-vermittelte Spaltung der Endoperoxidstruktur zur Bildung von Kohlenstoffradikalen führt, die dann mit allen sich in ihrer Reichweite befindlichen Proteinen reagieren und diese inaktivieren[44,45,46,47,48]. Diese Metapher erscheint attraktiv. Hiernach ist jedoch die Entwicklung einer potentiellen Resistenz, aufgrund des unspezifischen Wirkmechanismus und des fehlenden definierten Zielproteins, eher unwahrscheinlich. Nach einer anderen Theorie hemmen die Artemisinin-Derivate sehr spezifisch eine membranständige Calcium-ATPase (*Pf*ATP6), die Calciumionen in das ER (Endoplasmatische Retikulum) transportiert[49]. In der Zwischenzeit ist es allerdings gelungen, im Labor durch Mutation einer Aminosäure der *Pf*ATP6 diese insensitiv gegenüber Artemisininen zu machen[50]. Außerdem konnte in Isolaten mit deutlich verminderter Sensitivität gegenüber Artemether **10** ein mutiertes *pf*atp6-Gen nachgewiesen werden[51].

Die Entwicklung einer *Plasmodien*-Artemisinin-Resistenz erscheint also als eine durchaus reale Gefahr. Artemether **10** ist als fixe Kombination mit Lumefantrin **7** in Deutschland (*Riamet®*, *Coartem®*) erhältlich.

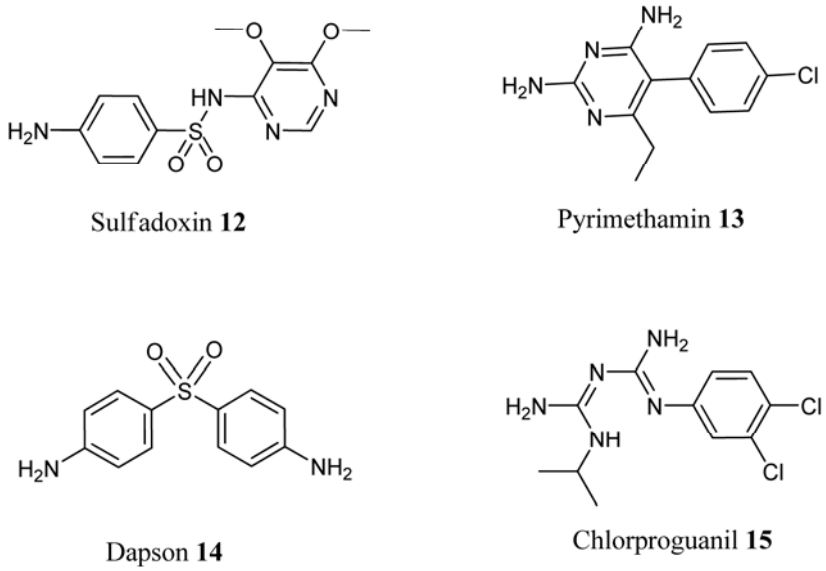


Artemisinin **8** Dihydroartemisinin **9** Artemether **10** Artesunat **11**

Abbildung 7: Artemisinin-Derivate

Antifolate

Bakterien und Protozoen können anders als der Mensch Folsäure selbst synthetisieren. Der Mensch hingegen ist auf die Folsäure-Zufuhr mit der Nahrung angewiesen. Er verfügt nicht über das Enzym Dihydropteroat-Synthase und da sich die *humane* Dihydrofolat-Reduktase auch strukturell ausreichend von der der Mikroorganismen unterscheidet, wurden die Hemmstoffe beider Enzyme schon von Beginn der antimikrobiellen Chemotherapie an verwendet. Die Kombination der Hemmstoffe der Dihydropteroat-Synthase (Sulfadoxin **12**, Dapson **14**) und der Dihydrofolat-Reduktase (Pyrimethamin **13**, Chlorproguanil **15**) wirkt synergistisch (☞ **Abbildung 8**).

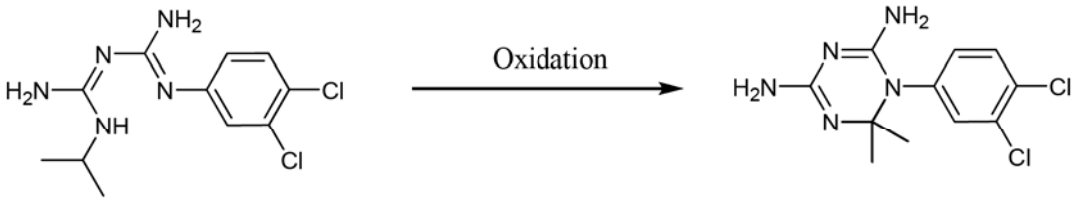


Sulfadoxin **12** Pyrimethamin **13**

Dapson **14** Chlorproguanil **15**

Abbildung 8: Antifolate

Chlorproguanil ist ein Prodrug (Wirkstoff, der durch Metabolisierung erst in die eigentliche Wirkform überführt wird). Die eigentliche Wirkform ist das Chlorcycloguanil **16**, welches durch oxidative Zyklisierung *in vivo* entsteht (☞ **Schema 1**)

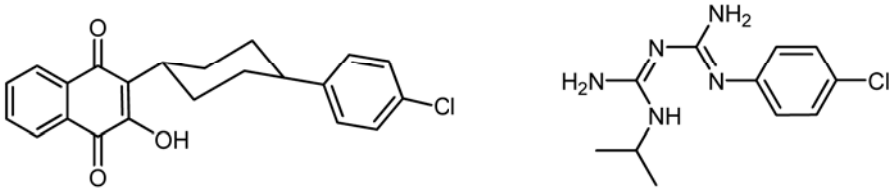


Chlorproguanil **15** Chlorcycloguanil **16**

Schema 1: Metabolisierung des Chlorguanils 15 zum Chlorcycloguanil 16

Inhibitoren der Atmungskette

Atovaquon **17** ist ein Strukturanalogon des Ubichinons (Elektronenakzeptor der Atmungskette) und führt durch eine Unterbrechung des Elektronentransportes durch die Atmungskette zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials. Die Folge ist ein schnelles Absterben der Parasiten[52,53,54]. Unter einer Monotherapie mit Atovaquon **17** kommt es schnell zur Selektion resistenter Mutanten mit Therapieversagerraten um 30%[55]. Atovaquon **17** zeigt in Kombination mit dem nicht-biotransformierten Proguanil **18** einen ausgeprägten Synergismus[56,57] (☞ **Abbildung 9**). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Resistenzen bei der Kombinationstherapie mit Atovaquon **17** / Proguanil **18** ist daher drastisch vermindert. In Deutschland ist die Kombination unter dem Handelsnamen *Malarone®* erhältlich.

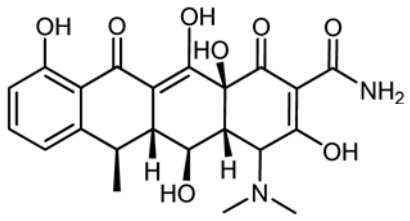


Atovaquon **17** Proguanil **18**

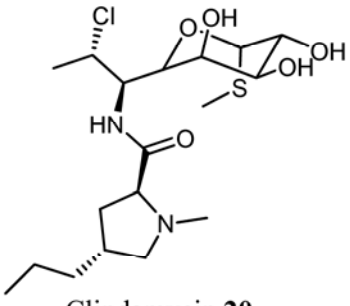
Abbildung 9: Inhibitoren der Atmungskette

Antibiotika

Auf den ersten Blick mag es ungewöhnlich erscheinen, dass Antibiotika wie Doxycylin **19** und Clindamycin **20** (☞ **Abbildung 10**) eine Wirkung auf die zu den Eukaryonten gehörenden *Plasmodien* haben. Dennoch zeigen viele Antibiotika einen Anti-Malaria-Effekt. Grund dafür ist, dass *Plasmodien* über einen bakterien-ähnlichen Proteinbiosyntheseapparat der Mitochondrien und des Apikoplasten verfügen[52,58,59]. Der Apikoplast ist ein Zellorganell, welches als Relikt einer Rotalge, die im Laufe der phylogenetischen Entwicklung in ein Ur-*Plasmodium* inkorporiert wurde, übrig geblieben ist. Im Apikoplasten findet die Häm-, die Fettsäure- und die Isopentenyldiphosphat-Biosynthese statt[60]. Charakteristischerweise zeigen viele der in der Klinik benutzten Antibiotika keinen sichtbaren Effekt auf den ersten intrazellulären, asexuellen Zyklus. Jedoch sterben die Parasiten nach der Invasion in neue Wirtszellen ab. Dieses Phänomen wird als verzögerter Wirktyp (engl. „delayed-kill-effect oder „delayed death phenotype“) bezeichnet[61]. Bei der Behandlung einer Malariaerkrankung ausschließlich mit einem Antibiotikum hält das Fieber folglich länger an und die Parasiten-Clearance dauert signifikant länger als mit den klassischen Malaria-Therapeutika (etwa 4 Tage gegenüber 2 Tagen)[62]. Daher wäre ein Therapiekonzept basierend auf einer reinen Antibiotika-Monotherapie auch nur für immune Patienten geeignet. Das ist im Übrigen auch der Grund, warum die Antibiotika nur in Kombination mit schnellwirksamen Malariatherapeutika eingesetzt werden.



Doxycyclin **19**



Clindamycin **20**

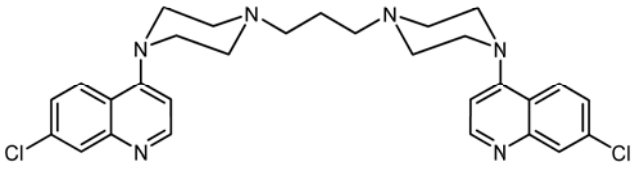
Abbildung 10: Antibiotika

Resümee

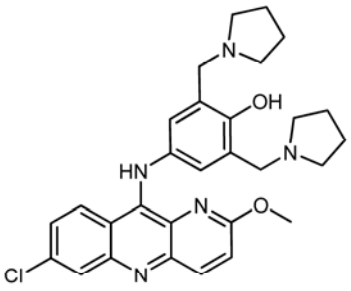
Die weite Verbreitung von resistenten Malaria-Stämmen haben den meistverwendeten Wirkstoff Chloroquin **1** und in geringerem Ausmaß auch die Kombination Sulfadoxin **12** / Pyrimethamin **13** praktisch wirkungslos werden lassen. Moderne Behandlungskonzepte bauen auf die Kombinationen der Artemisinin-Derivate, zum Beispiel Artesunat **11** („Artemisinine-based combination therapy", ACT), mit einem der Wirkstoffe, die in der Zwischenzeit als Monotherapeutikum einiges an Wirksamkeit verloren haben, wie beispielsweise Amodiaquin **2**, Mefloquin **5** oder Sulfadoxin **12** / Pyrimethamin **13**.
In Afrika gelten auch die Kombinationen Piperaquin / Dihydroartemisinin **9**, Pyronaridin / Artesunat **11** als aussichtsreiche Kandidaten zur Therapie und befinden sich zurzeit im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung.
Aktuell entspricht lediglich die seit ein paar Jahren in der Therapie eingesetzte Kombination aus Artemether **10** / Lumefantrin **7** zur ACT den Anforderungen der GMP-Richtlinien.
Die Entwicklung der bis vor Kurzem als aussichtsreich geltenden 2-fach Kombination aus Chlorproguanil **15** und Dapson **14** (LapDap®), beziehungsweise der 3-fach Kombination aus Chlorproguanil **15** / Dapson **14** / Artesunat **11** (LapDap+®), wurde laut einer Pressemitteilung vom 01.03. 2008 eingestellt. Als Grund wurde genannt, dass unter der Therapie eine starke Abnahme des Hämoglobinsgehaltes des Blutes beobachtet werden konnte.
Interessanterweise ist die schon seit etwa 300 Jahren in der Therapie eingesetzte Substanz Chinin **4** noch gegen die meisten Parasiten wirksam. Dennoch ist das Chinin **4** aufgrund seiner Nebenwirkungen ein nicht ganz unproblematischer Wirkstoff. Aktuell wird schon von einer nachlassenden Wirkung des Chinins **4** in Teilen Südost-Asiens berichtet. Die einzige wirklich neue Kombination mit neuem Wirkmechanismus ist Atovaquon **16** / Proguanil **17** (*Malarone*®). Der große Nachteil dieser Kombination ist allerdings der vergleichsweise hohe Preis, sodass diese Kombination vorerst wohl nur den Touristen aus reichen Ländern und dem Militär zur Verfügung stehen wird.

2.12 Potentielle Wirkstoff-Kandidaten zur zukünftigen Behandlung der Malaria

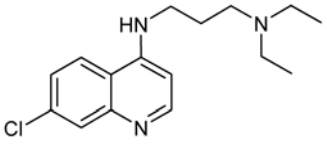
Die Mehrzahl der Wirkstoffe, die sich momentan kurz vor oder in der klinischen Testung befinden, gehört zu den schon bekannten Wirkstoffklassen, insbesondere den 4-Aminochinolinen (Piperaquin **21**, Pyronaridin **22**, AQ-13 **23**, *tert*-Butylisoquin **24**, und Ferroquin **25**) (☞ **Abbildung 11**). Da die größte Hoffnung überwiegend auf den ACT-Kombinationen liegt, wäre das Auftreten von Resistenzen gegenüber Artemisinin-Derivaten eine enorme Katastrophe.



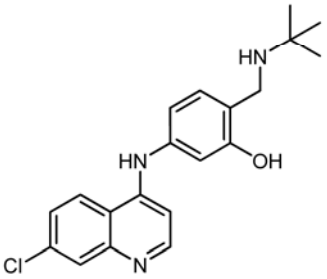
Piperaquin **21**



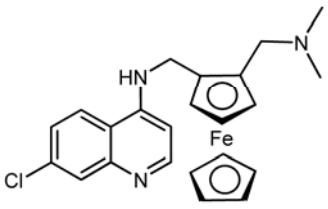
Pyronaridin **22**



AQ 13 **23**



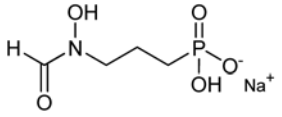
tert-Butylisoquin **24**



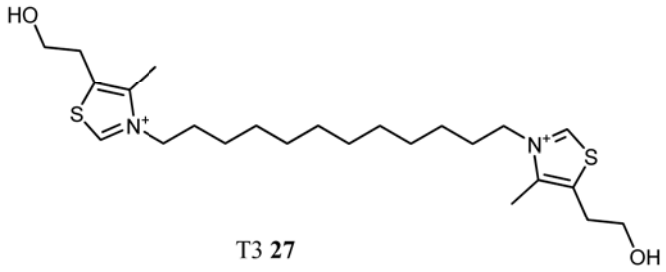
Ferroquin **25**

Abbildung 11: 4-Aminochinolin-Derivate, die sich kurz vor oder in der klinischen Testung befinden

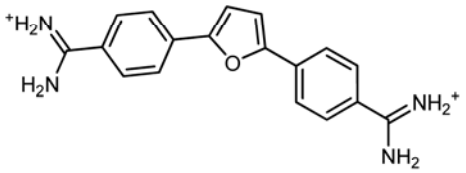
Daher ist es extrem wichtig, neue Malaria-Wirkstoffe, basierend auf neuen Wirkmechanismen, zu entwickeln. Die einzigen Wirkstoffe mit neuem Wirkungsmechanismus sind Fosmidomycin **26**, T3 **27** und Furamidin **28** (☞ **Abbildung 12**).



Fosmidomycin **26**



T3 **27**



Furamidin **28**

Abbildung 12: Wirkstoffe mit neuen Wirkmechanismen

Fosmidomycin

Das Fosmidomycin **26** ist ein Inhibitor der 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat Reduktoisomerase (DXR), einem Enzym der nicht-Mevalonat-abhängigen Isoprenoidbiosynthese. Dieser Stoffwechselweg kommt in vielen Parasiten unter anderem in *Plasmodium ssp*. (*Subspezies*) vor. Menschen verfügen im Gegensatz dazu nicht über diesen Stoffwechselweg. Die DXR ist das zweite im sogenannten DOXP-Stoffwechselweg (DOXP → 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat) vorkommende Enzym. Es katalysiert die Isomerisation und Reduktion von 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat zu 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat (MEP)[63]. Man fand heraus, dass der Inhibitor Fosmidomycin **26** als Substratanalogon des 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphats wirkt[32]. Zurzeit befindet sich das Fosmidomycin **26** unter anderem auch in Kombination mit Clindamycin **20** in der klinischen Testung[64,65,66].

T3

Während der intra-erythrozytären Entwicklung ihres Lebenszyklus produzieren die Parasiten in großen Mengen Membranbestandteile durch die Phospholipid-Metabolisierung[67]. Der Wirkstoff T3 **27** gehört zur Klasse der biskationischen Verbindungen, die entwickelt wurden, um die Phospholipid-Biosynthese zu beeinflussen[68,69]. Das in der Entwicklung am weitesten

fortgeschrittene Derivat ist das T3 **27**, welches kurz vor Eintritt in die klinische Entwicklung steht[70].

Furamidin

Chemisch gesehen gehört das Furamidin **28** zu den Bisamidinen. Es konnte gezeigt werden, das Furamidin das Membranpotential der Mitochondrien von Hefe als Modellorganismus kollabieren lässt[71]. Man vermutet, dass Bisamidine gegen *Plasmodium ssp.* durch die Bindung von FPIX und der Inhibition der mitochondrialen Funktion wirken; gegen *Trypanosoma ssp.* und *Leishmania ssp.* jedoch durch Bindung von Kinetoplasten - DNA[72] (☞ **Kinetoplast**: Mitochondrium der Flagellatenfamilie *Trypanosomatidae* mit einem hohen DNA-Gehalt; immer nahe der Geißelbasis).

3 *Einleitung: Trypanosomiasis*

Parasiten der Gattung *Trypanosoma* (trypanon [gr.]: Bohrer, soma [gr.]: Körper) sind die Erreger der Trypanosomiasis. Abhängig von der Art des Erregers werden die afrikanische und die (süd-)amerikanische Trypanosomiasis unterschieden. Laut Statistik der WHO (www.who.int) wurden im Jahr 2007 weltweit etwa 9 Millionen Menschen mit der amerikanischen Trypanosomiasis (besonders in Paraguay, Argentinien, Brasilien, Chile und Uruguay) infiziert. Etwa 70 000 infizierten sich mit der afrikanischen Trypanosomiasis (besonders in Schwarzafrika)[73].

3.1 Afrikanische Trypanosomiasis

Zwei Unterarten der Art *Trypanosoma brucei* verursachen die „Schlafkrankheit“. Zum Einen die südlich der Sahara im tropischen Afrika vorkommende westafrikanische Schlafkrankheit (West- und Zentralafrika), hervorgerufen durch die Infektion mit *Trypanosoma brucei gambiense* (*T. b. gambiense*), zum Anderen die ostafrikanische Schlafkrankheit durch *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T. b. rhodesiense*). Beide Erreger unterscheiden sich morphologisch nicht von *Trypanosoma brucei brucei*, dem Erreger der Nagana der Haustiere,

der normalerweise für Menschen nicht infektiös ist. Analog zur Malaria wird der Parasit mit Hilfe eines Vektors von verschiedenen Arten der Tsetse-Fliege (insbesondere *Glossina* (*G.*) *palpalis*, *G. tachinoides*, *G. morsitans* und *G. swynnertoni*) übertragen[2,19,20].

3.2 Entwicklungszyklus der Erreger der Art *Trypanosoma brucei*

T. b. gambiense und *T. b. rhodesiense* persistieren extrazellulär im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten. Im Blut des Menschen treten sie pleomorph (mehrgestaltig) auf. Bei hoher Parasitenlast treten sie als schlanke Formen von 25-40 µm Länge auf und verfügen über eine das Vorderende überragende Geißel. Sie vermehren sich durch Längsteilung. Bei abklingender Parasitämie erscheinen sie als kürzere, gedrungenere, etwa 12-25 µm lange Formen ohne Geißelende. Sie teilen sich nicht mehr im Blut des Menschen, sind aber für *Glossinen* infektiös. Während einer Blutmahlzeit injiziert die infizierte Tsetse-Fliege metazyklische (infektionsfähige), diploide Trypomastigoten in das Hautgewebe ❶. Nach etwa 14 Tagen kommt es zur generalisierten Infektion ❷, da sich die *Trypanosomen* hämato- und lymphogen (Blut-Trypomastigoten) im Organismus ausbreiten. Ihre Replikation führen sie durch Längsteilung weiter fort ❸.

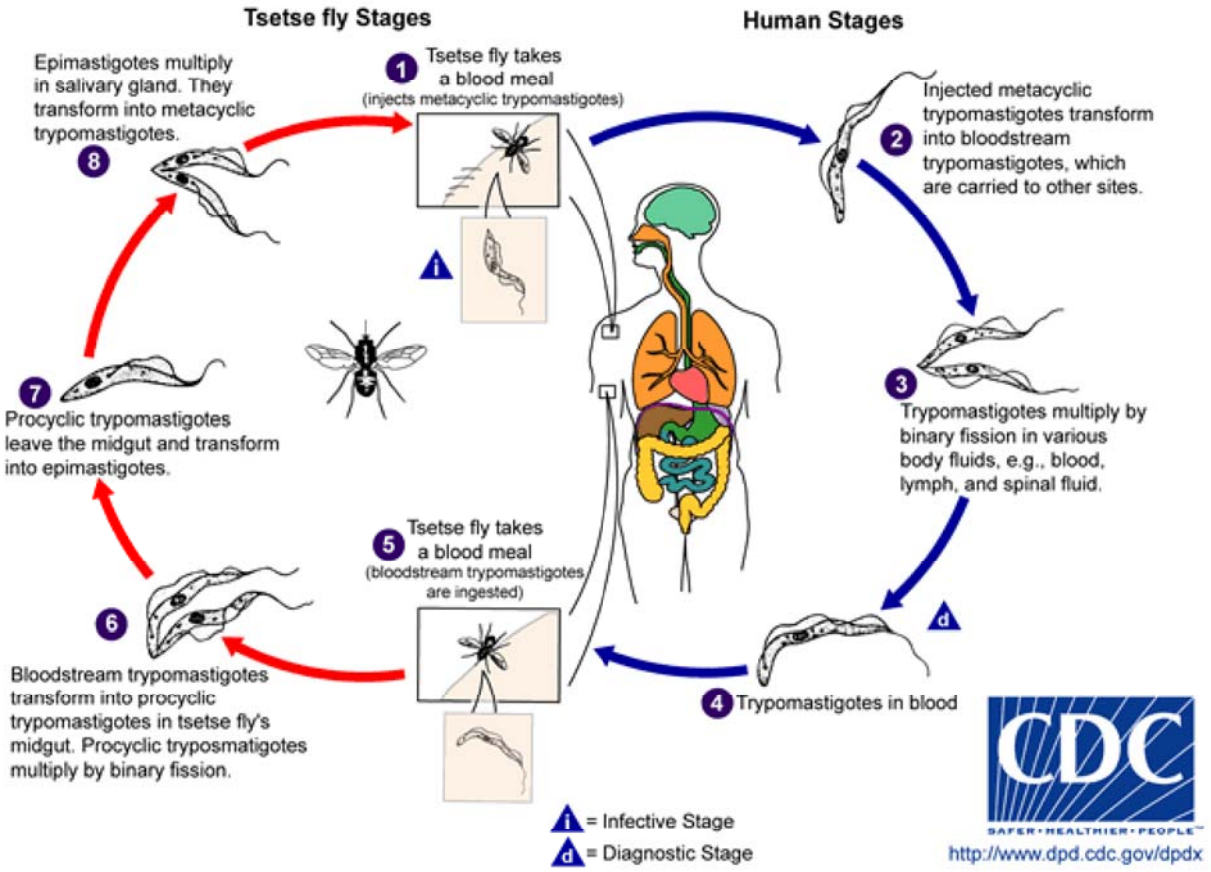


Abbildung 13: Entwicklungszyklus von Parasiten der Art *Trypanosoma brucei*[IV]

Der gesamte Lebenszyklus der afrikanischen *Trypanosomen* verläuft über extrazelluläre Stadien. Sticht die Tsetsefliege einen Infizierten erneut, nimmt sie die Blut-Trypomastigoten wieder auf (❹, ❺). Im Anschluss daran entwickeln sich die Parasiten im Darm der Fliege zu prozyklischen Trypomastigoten und vermehren sich wiederholt durch Längsteilung ❻. Anschließend verlassen sie den Darm und wandeln sich in sogenannte Epimastigoten um ❼. Die Epimastigoten erreichen die Speicheldrüse der Fliege und führen die Vermehrung durch Längsteilung weiter ❽. Der Zyklus in der Tsetsefliege dauert etwa 3 Wochen. Die Fliege bleibt lebenslang (etwa drei Monate) übertragungsfähig und kann bis zu 50.000 Parasiten pro Stich injizieren, wobei schon 500 für eine sichere Übertragung ausreichen. Menschen stellen das Hauptreservoir für *T. b. gambiense* dar, obwohl der Erreger auch in Tieren gefunden werden kann. Das Reservoir für *T. b. rhodesiense* sind überwiegend diverse wildlebende Tiere [2,19,20,74,75].

[IV] http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAfrican_il.htm (Stand: 14.04.2008)

3.3 Symptome der afrikanischen Trypanosomiasis

An der Einstichstelle kann eine teigig-ödematöse Schwellung der Haut (sog. Trypanosomenschanker) auftreten, der innerhalb von drei Wochen wieder verschwindet. Im Verlauf der Replikation im trypomastigoten Stadium verändern sich bei 1-2% der Parasiten die Oberflächenproteine. Das Immunsystem des Wirtes kann so lediglich den Großteil einer Population erkennen und beseitigen. Aus diesem Grund gelingt es im Regelfall keinem Wirtsorganismus die Infektion aus eigener Kraft vollständig zu überwinden. Eine Immunität bildet sich ebenso nie aus. Außerdem setzen *Trypanosomen* die Immunabwehr gegen andere Antigene herab und tragen dadurch zur Immunsuppression bei. Sobald sich die Parasiten im Blut oder Lymphgefäß-System durch den Wirtsorganismus ausbreiten, sind Fieber, Kopf-, und Gliederschmerzen, Schüttelfrost, Ödeme und Lymphknotenschwellungen für das sogenannte „erste Stadium" der Schlafkrankheit charakteristisch[76]. Eine Lymphknotenschwellung im Nackenbereich ist für diese Krankheit besonders charakteristisch und wird auch „Winterbottom-Zeichen" genannt. Außerdem werden Anämien, ein erhöhter IgM-Spiegel und Thrombozytopenie beobachtet. Gefährlich wird die Infektion, wenn die *Trypanosomen* die Blut-Liquor-Schranke überwinden und ins zentrale Nervensystem eindringen (zweites Stadium der Krankheit). Bei *T. b. gambiense* ist dies erst etwa 1 Jahr nach Primärinfektion der Fall. Bei *T. b. rhodesiense* kann dieses Stadium bereits nach wenigen Wochen eintreten. Dann entwickelt sich ein Krankheitsbild ähnlich dem einer Meningoenzephalitis, die sich durch Verwirrtheit und Apathie auszeichnet. Zusätzlich treten noch schwere Schlafstörungen (Schlaflosigkeit in der Nacht und ein erhöhtes Schlafbedürfnis am Tag) auf, die für den Namen der Infektionskrankheit verantwortlich sind. Im Endstadium fallen die Patienten in einen anhaltenden Dämmerzustand. Ist erst das ZNS befallen, endet die Krankheit unbehandelt immer tödlich. Daher ist die ostafrikanische Form der Trypanosomiasis die weitaus gefährlichere Form.

3.4 Diagnose der Trypanosomiasis

Die Diagnose kann durch Punktierung eines frischen Trypanosomenschankers gestellt werden. Die austretende Gewebsflüssigkeit enthält nicht selten die *Trypanosomen*, die mikroskopisch nachgewiesen werden können. Bei der generalisierten Infektion hilft der Nachweis mittels Blutabstrich aufgrund der meist geringen Parasitämie nicht. Recht

zuverlässig sind die *Trypanosomen* jedoch in der Punktionsflüssigkeit aus vergrößerten Lymphknoten nachweisbar[19].

3.5 Therapie der Afrikanischen Trypanosomiasis

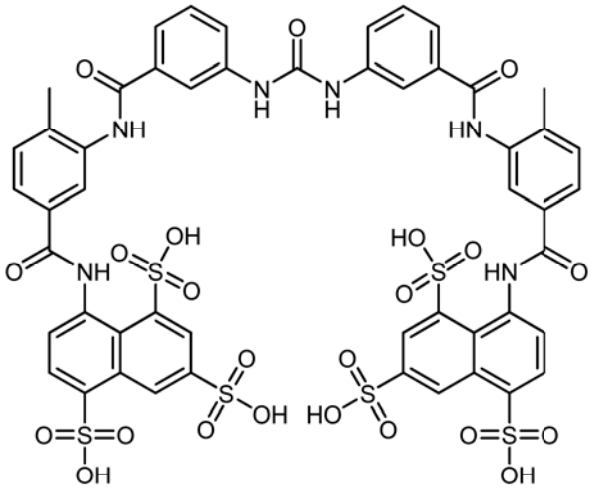
Grundsätzlich ist die Behandlung der Schlafkrankheit nicht ganz unproblematisch. Die zur Verfügung stehenden Arzneistoffe sind aufgrund ihres übermäßigen Einsatzes gegen *Trypanosoma brucei* weitgehend „abgestumpft". Sie haben oftmals eine inakzeptabel hohe Toxizität und sind weitestgehend mit Resistenzen (hier besonders das Melarsoprol **32**) assoziiert. Es gibt keine zur Verfügung stehenden Impfungen und eine prophylaktische Immunisierung ist nicht möglich, da die Parasiten regelmäßig ihre Oberflächenstruktur verändern (Antigenvariation)[77].

Die Auswahl der Arzneistoffe erfolgt danach, ob die Krankheit beim Infizierten diagnostiziert wird, bevor oder nachdem die Parasiten in der Cerebrospinalflüssigkeit nachzuweisen sind.
So werden im ersten Stadium der Krankheit die Arzneistoffe Suramin **29** (*Germanin®*) und Pentamidin **30** (*Pentacrinat®*) verwendet (☞ **Abbildung 14**).

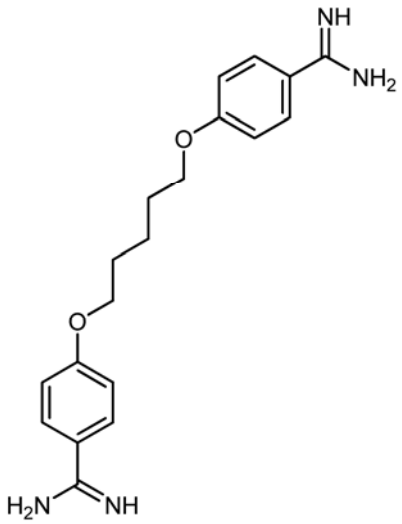
Suramin

Suramin **29** wird seit 1922 in der Therapie gegen die Schlafkrankheit eingesetzt[78]. Heute wird Suramin **29** nur zur Therapie des ersten Stadiums der Infektion mit *T. b. rhodesiense* verwendet. Aufgrund seiner sechsfachen negativen Ladung bei physiologischem pH-Wert bindet das Suramin **29** mit hoher Affinität an Plasmaproteine (LDL, Albumin, Globuline, Fibrinogen etc.). Für LDL (low density lipoprotein) besitzen *Trypanosomen* einen Rezeptor[79] und der Komplex aus Suramin **29** und LDL wird durch rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen. Der Wirkmechanismus von Suramin **29** soll auf die Inhibition eines großen Spektrums von Enzymen (Dihydrofolatreduktase, Fumarase, Glycerol-3-phosphat-Dehydrogenase, Hexokinase, L-α-Glycerolphosphatoxidase, rezeptorvermittelte Aufnahme von LDL etc.) zurückzuführen sein[80,81]. Aufgrund der vielfältigen denkbaren Wirkungs-Ansatzpunkte kann das Suramin **29** als „dirty drug" bezeichnet und somit auch für eine Reihe von Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Fieber,

hepatorenale Dysfunktionen etc. verantwortlich gemacht werden. Was allerdings genau die trypanozide Wirkung des Suramins **29** ausmacht, ist bis dato unklar[82].



Suramin **29**

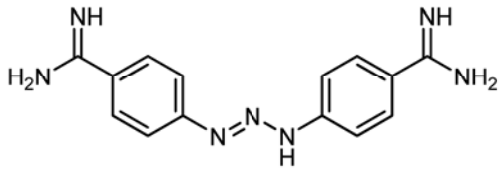


Pentamidin **30**

Abbildung 14: Arzneistoffe zur Behandlung der ersten Phase der *Gambiense-* und *Rhodesiense-*Trypanosomiasis

Pentamidin

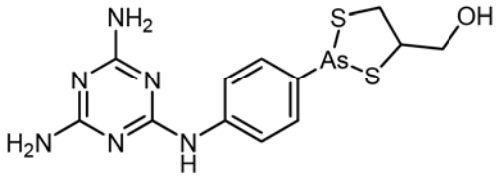
Pentamidin **30** ist chemisch gesehen ein aromatisches Bisamidin-Derivat, welches seit über 60 Jahren (seit 1937) in der Therapie des ersten Stadiums der *Gambiense*-Trypanosomiasis eingesetzt wird[83,84]. Der Wirkmechanismus ist zurzeit noch nicht geklärt. Allerdings wird vermutet, dass das Pentamidin **30** möglicherweise mit der DNA des Kinetoplasten interagiert[76]. Das Pentamidin **30** wird in die Parasiten mittels der Transporter P2 (*Tb*AT1), HAPT1 (high affinity Pentamidin Transporter) und LAPT1 (low affinity Pentamidin Transporter) aufgenommen[82]. Zu den Nebenwirkungen gehören unter anderem Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Hyperglykämie durch Insulinfreisetzung und vielfältige hepatorenale Dysfunktionen, die zum Teil lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können.
Ein Pentamidin-Analogon ist das Diminazen **31** (*Berenil*®) (☞ **Abbildung 15**). Es ist lediglich als Veterinär-Arzneimittel zugelassen, hat eine ähnliche Wirksamkeit wie Pentamidin **30** und ist im Handel gut verfügbar. Obwohl es für den Gebrauch bei Menschen nie zugelassen wurde, wurde es schon an tausenden Patienten erfolgreich für die Therapie des ersten Stadiums der *T. b. gambiense* und *T. b. rhodesiense* Schlafkrankheit eingesetzt, wenn kein anderer Wirkstoff verfügbar war[85].



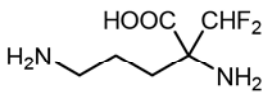
Diminazen **31**

Abbildung 15: Strukturformel von Diminazen

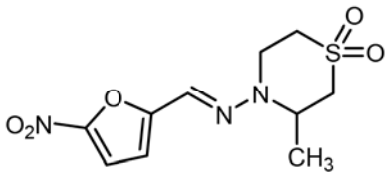
Im zweiten Stadium der Infektionen mit *T. b. rhodesiense* und *T. b. gambiense* werden die Wirkstoffe Melarsoprol **32**, Eflornithin **33** und Nifurtimox **34** eingesetzt. (☞ **Abbildung 16**)



Melarsoprol **32**



Elfornithin **33**



Nifurtimox **34**

Abbildung 16: Arzneistoffe zur Therapie der zweiten Phase der *Gambiense-* und *Rhodesiense-*Trypanosomiasis

Melarsoprol

Melarsoprol **32** wird seit 1949 in der Therapie des zweiten Stadiums der Schlafkrankheit eingesetzt[86]. Die Aufnahme des schlecht löslichen Melarsoprols **32** erfolgt analog zum Pentamidin **30** über den Transporter P2 (*Tb*AT1)[82]. Ein genauer Wirkmechanismus ist für Melarsoprol nicht bekannt, allerdings wird eine Hemmung glykolytischer Enzyme (vermutlich aufgrund der Reaktion mit vielen Thiolen) angenommen[76]. Als Nebenwirkungen werden meist zu Beginn der Therapie Arsenenzephalopathien mit einer Inszidenz bis zu 20% und einer Mortalität von 50% beobachtet. Weiterhin treten Fieber, Polyneuropathien und Pruritus auf. Melarsoprol **32** ist zudem noch nephro-, kardio- und hepatotoxisch. Die Anzahl der Resistenzen gegenüber Melarsoprol **32** stiegen in den letzten Jahren dramatisch an. Als Mechanismus wird ein Verlust des P2-Transporters diskutiert[87].

Eflornithin

Das Eflornithin **33** wurde im Jahr 1990 in die Therapie des zweiten Stadiums der Schlafkrankheit eingeführt[88]. Es wirkt als spezifischer, irreversibler Inhibitor der Ornithincarboxylase. Eflornithin **33** wirkt ausschließlich gegen *T. b. gambiense*, weil der sogenannte „turn over“ (die Neubereitstellung) des Enzyms in *T. b. rhodesiense* weit höher ist

als in *T. b. gambiense*[89]. Das Eflornithin **33** wirkt also nicht trypanozid, sondern trypanostatisch. Voraussetzung für die Wirksamkeit des Eflornithins **33** ist somit ein intaktes, „mitspielendes" Immunsystem. Da sich die Trypanosomen durch Teilung nicht weiter vermehren, kommt es zu keiner Antigendrift (Veränderung der Antigen-Glykoproteinstruktur auf der Parasitenoberfläche). Somit ist der Parasit vom Immunsystem gut „erkennbar" und leicht zu beseitigen. Als Nebenwirkungen werden Knochenmarksdepressionen, neurologische Störungen (Krämpfe), osmotische Diarrhoe, Erbrechen, Haarausfall etc. beobachtet. Ein weiterer Nachteil ist der vergleichsweise hohe Preis des Eflornithins **33.**

Nifurtimox

Weil nur eine geringe Anzahl von Wirkstoffen zur Therapie des zweiten Stadiums der *humanen* Afrikanischen Trypanosomiasis (HAT) zur Verfügung stehen, wurde angeregt das Nifurtimox **34** bei Melarsoprol-unempfindlichen Parasiten einzusetzen. Nifurtimox **34** wird seit 1960 in der Therapie der akuten Amerikanischen Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit) verwendet[90,91]. Der Vorteil ist, dass die orale Applikation möglich und die Substanz relativ preisgünstig ist. Eine Kreuzresistenz von Nifurtimox **34** und Melarsoprol **32** konnte ausgeschlossen[92] und eine geringe Langzeit-Toxizität[85] nachgewiesen werden. In verschiedenen Studien[80,93,94] wurde in der Zwischenzeit eine Wirksamkeit bei Infektionen mit *T. b. gambiense* nachgewiesen. Eine Wirksamkeit gegen die Infektion mit *T. b. rhodesiense* konnte bis dato nicht nachgewiesen werden[82]. Der Wirkmechanismus des Nifurtimox **34** beruht auf der Bildung von reaktivem Wasserstoffperoxid, welches „oxidativen Stress" (Reaktion mit DNA und Membranlipiden etc.) verursacht. Für die Wirksamkeit ausschlaggebend ist die Nitrofunktion des 5-Nitrofuryl-Restes[95]. Zur Vereinfachung wird in (☞ **Abbildung 17**) das Nifurtimox **34** auf das ausschlaggebende Strukturelement reduziert!

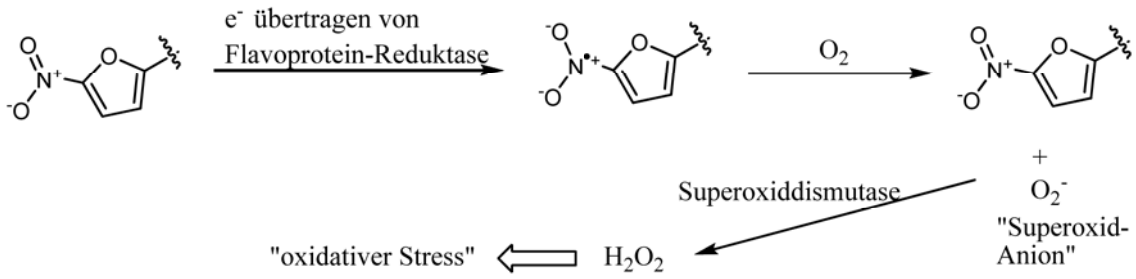


Abbildung 17: Wirkmechanismus von Nifurtimox (vereinfacht dargestellt!)

Nebenwirkungen der Therapie mit Nifurtimox **34** sind unter anderem Erbrechen, Konvulsionen, und Polyneuropathie!

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass sich Pafuramidin (Prodrug des Furamidins ☞ **Therapie der Malaria**) in der klinische Prüfungen befindet.

3.6 (Süd-)amerikanische Trypanosomiasis

Die *humane* Amerikanische Trypanosomiasis oder auch Chagas-Krankheit wurde erstmals 1909 von dem brasilianischen Arzt Carlos CHAGAS beschrieben. Die Krankheit wird durch die Infektion mit dem Parasiten *Trypanosoma cruzi* verursacht. Sie kann zum Einen mit Hilfe eines Vektors, überwiegend Raubwanzen der Gattungen *Triatoma (Triatoma infestans* und *imidata)*, *Rhodinius (Rhodinius prolixus)* und *Panstrongylus (Panstrongylus megistus)* übertragen werden. Zum Anderen kann sie durch infizierte Blutkonserven, Organverpflanzungen oder transplazentar transferiert werden[2,19,96,97,98,99]. Allerdings werden zu etwa 80% die Infektionen mit *Trypanosoma cruzi* durch Raubwanzen vermittelt[100].

3.7 Entwicklungszyklus der Erreger der Art *Trypanosoma cruzi*

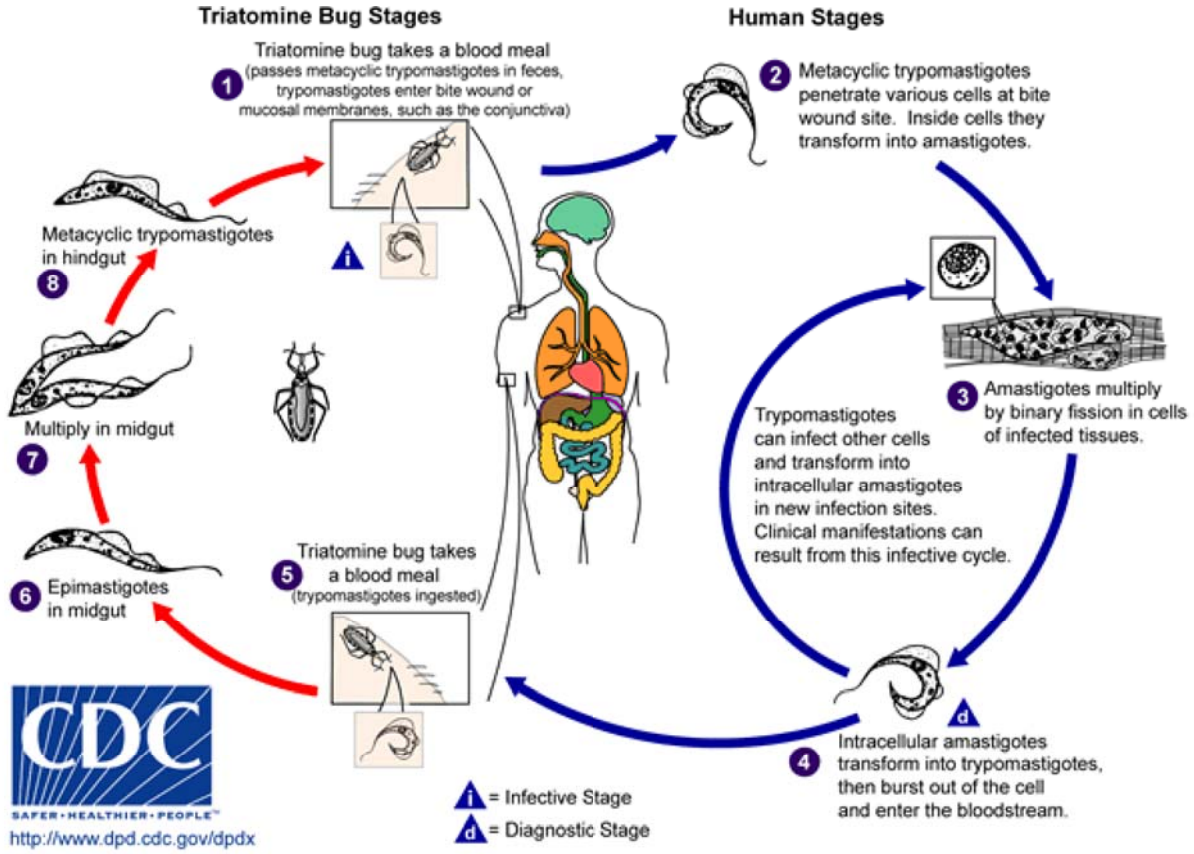


Abbildung 18: Entwicklungszyklus von Parasiten der Erreger der Art *Trypanosoma cruzi*[V]

Bei einer Blutmahlzeit hinterlässt die Raubwanze als kleines „Dankeschön“ ihren mit *Trypanosomen* kontaminierten Kot auf dem Wirtsorganismus. Da die Einstichstelle stark juckt, werden durch Kratzen oftmals kleine Hautläsionen verursacht. Die trypomastigoten Formen des Erregers *Trypanosoma cruzi* gelangen durch diese kleinen Läsionen der Haut oder Schleimhäute (z.B. Bindehaut) in den Körper ❶. Im Körper des Wirtsorganismus werden die Erreger von Makrophagen phagozytiert oder sie dringen in die Zellen (hauptsächlich in Muskelzellen wie Herz, Skelett- oder glatte Muskulatur) ein. Dort differenzieren die *Trypanosomen* zu intrazellulären Amastigoten ❷ aus. In den Zellen wandeln sich die amastigoten Formen (~ 1.5-4.0 µm) um und vermehren sich durch Zweiteilung ❸. Die mit bis zu 500 Parasiten angefüllten Zellen werden als „Pseudozyten“ bezeichnet. Nach einem Zeitraum von etwa 5 Tagen nehmen die Erreger über epimastigote Stadien wieder die Form trypomastigoter Flagellaten (~ 20 µm) an. Sie verlassen anschließend die zwischenzeitlich zerstörten Zellen und treten ins Blut (Blut-Trypomastigoten) über ❹. Im Gegensatz zur Afrikanischen Trypanosomiasis teilen sich die

[V] http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAmerican_il.htm (Stand: 14.04.2008)

Blut-Trypomastigoten nicht. Eine Replikation wird fortgesetzt, sobald der Parasit neue Zellen befällt oder bei einer Blutmahlzeit wieder von Raubwanzen aufgenommen wird ❺. Im Darm der Raubwanze differenzieren sich die Trypomastigoten zu Epimastigoten ❻. Anschließend vermehren sich die Parasiten im Darm durch Zellteilung und differenzieren zu metazyklischen Trypomastigoten ❽ im Enddarm[2,19,101].

3.8 Symptome der Amerikanischen Trypanosomiasis

Als Reaktion auf den Erregereintritt durch die Haut bzw. Schleimhaut kommt es bei einem Teil der Infizierten zu einer lokalen inflammatorischen Hautreaktion, dem sogenannten Chagom. Manchmal tritt, meist bei Kindern, eine ein- oder beidseitige Konjunktivitis mit Lidödem auf, das Romaña-Zeichen genannt wird. Die Inkubationszeit beträgt 7-30 Tage. Es treten in der akuten Phase zudem Fieber, Lymphknotenschwellungen, Hepato-, Splenomegalie sowie Myokarditis und seltener Meningoenzephalitiden auf. Die latente Phase kann etwa 8-10 Wochen nach der akuten Phase eintreten. Charakteristisch für diese Phase ist das Fehlen von Krankheitszeichen. Etwa 10-20 Jahre nach der akuten Phase kann sich eine chronische Phase mit Kardiopathie, chronischen Schäden am Verdauungstrakt (Megakolon etc.) oder neurologischen Störungen anschließen.

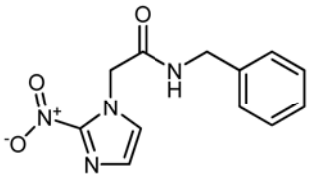
3.9 Therapie der amerikanischen Trypanosomiasis

Zur Therapie der Chagas-Krankheit stehen zurzeit zwei Wirkstoffe zur Verfügung. Sie sind in der Lage knapp 50% der Infektionen zu heilen. Sie können zur Behandlung der akuten Phase der Chagas-Krankheit eingesetzt werden; im chronischen Stadium sind sie ineffektiv[102].

Nifurtimox

Der Wirkmechanismus ist im Kapitel „**3.5 Therapie der Afrikanischen Trypanosomiasis**“ dargestellt. Die Therapiedauer bei der Therapie der *Cruzi*-Trypanosomiasis beträgt zwischen 30 und 120 Tagen. Aufgrund der vielfältigen unangenehmen Nebenwirkungen wird die Therapie oftmals vom Patienten vorzeitig abgebrochen[103,104].

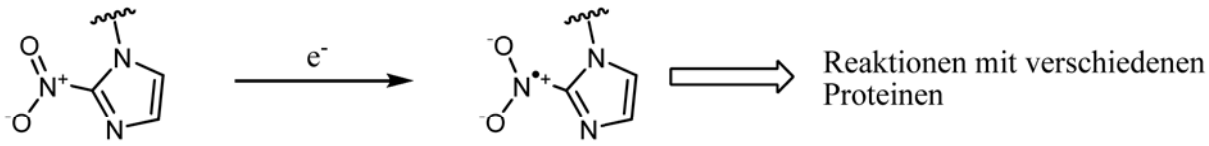
Benznidazol



Benznidazol **35**

Abbildung 19: Wirkstoff Benznidazol

Seit 1966 wird das Benznidazol **35** in der Therapie der Chagas-Krankheit eingesetzt. Die Wirkung basiert auf der Bildung eines Nitro-Anion-Radikals (☞ **Schema 2**), welches mit Proteinen reagiert[105].



Schema 2: Wirkmechanismus vom Benznidazol

Die Therapiedauer beträgt zwischen 30 und 60 Tagen. Als häufige Nebenwirkungen werden Fieber, periphere Polyneuritis, Leukopenie und Agranulozytose berichtet.

Für die zukünftige Entwicklung von Arzneistoffen gegen die Chagas-Krankheit existieren schon diverse Ansatzpunkte. Unter anderem haben sich als potentielle Targets beispielsweise die Ergosterol-Biosynthese, die Glutathion-Synthese, die Trypanathion-Biosynthese und die

Farnesyltransferase herausgestellt. Einen guten Überblick liefern die Arbeiten von HAMILTON bzw. RODRIGUEZ und Kollegen[102,106].

4 *Einleitung: Leishmaniose (engl. Leishmaniasis)*

Im Jahre 1903 wurde etwa zeitgleich von LEISHMAN und DONOVAN der Leishmaniose verursachende Organismus identifiziert und *Leishmania donovani* genannt[107]. Es handelt sich um eine Erkrankung durch begeißelte Protozoen der Gattung *Leishmania* mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 12 Millionen Fällen weltweit[108]. Die Leishmaniose kommt in 88 Ländern subtropischer und tropischer Gebiete aller Kontinente (mit Ausnahme von Australien) vor[109].

Die etwa 20 verschiedenen humanpathogenen *Leishmania*-Arten und Unterarten sind morphologisch nicht voneinander zu unterscheiden. Ihre Differenzierung und die taxonomische Aufgliederung beruhen auf biologischen und biochemischen Kriterien, auf den Krankheitsbildern sowie epidemiologischen Parametern. Die Leishmaniose wird in Europa, Asien und Afrika durch den Stich von mehr als 70 Subspezies der weiblichen Sandmücke („sand fly“) der Gattung *Phlebotomus* übertragen[110,111]. In der „neuen Welt“ werden die Erreger der sogenannten „visceralen Leishmaniose“ durch den Vektor *Lutzomyia longipalpis* übertragen. Klinisch manifestiert sich die Parasiteninfektion als viscerale (VL), cutane (CL), mucocutane (MCL) und seltener als diffus-cutane (DCL) Leishmaniose oder als Leishmaniasis recidivans (LR) bzw. post-kala-azar dermale Leishmaniose (PKDL)[2,19,108].

4.1 Entwicklungszyklus der Erreger der Gattung *Leishmania*

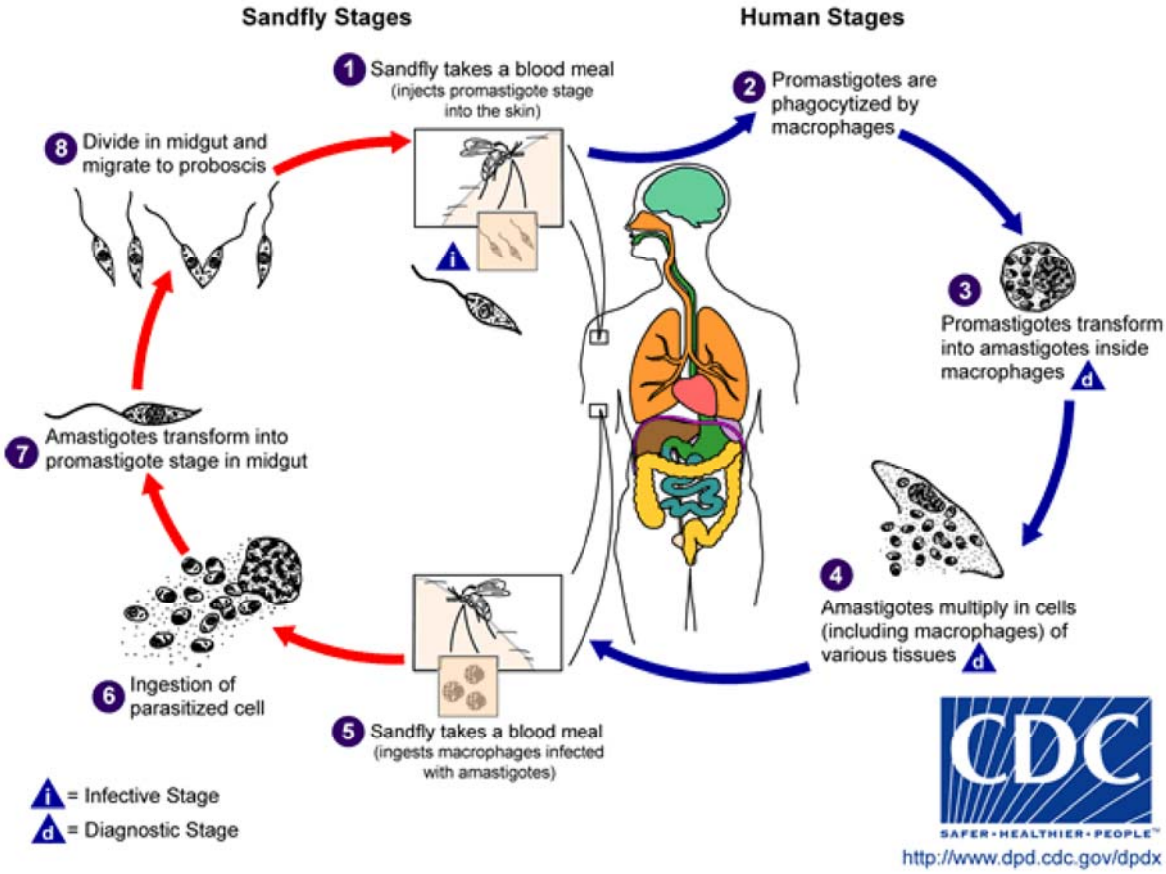


Abbildung 20: Entwicklungszyklus für Protozoen der Gattung *Leishmania*[VI]

Beim Stich eines Mückenweibchens werden von einem bereits infizierten Wirtsorganismus (Tier oder Mensch) neben Blut aus dem Gewebsverband gelöste Zellen sowie parasitenhaltige Monozyten aufgenommen ❺,❻. Im Darm des Insektes wandeln sich dann die amastigoten Formen (rundoval, ca. 2-5 µm groß) in promastigote ❼ (schlank, begeißelt und ca. 10-15 µm lang) um und vermehren sich extrazellulär. Nach mehreren Entwicklungsschritten der *Leishmanien* (von Art zu Art unterschiedlich) werden die Überträgermücken ihrerseits infektiös. So „wandern" die Parasiten in Richtung Mücken-Rüssel ❽ und bei einem erneuten Blutmahl können die Mücken einem neuen Wirbeltier die promastigoten Erreger ❶ inokulieren. Die Promastigoten befallen nun durch Phagozytose ❷ Makrophagen und differenzieren dann zu amastigoten Formen ❸. Die Amastigoten vermehren sich in den infizierten Zellen in parasitophoren Vakuolen so lange (zwischen 50-200 Parasiten), bis die Zelle schließlich platzt. Anschließend werden verschiedene andere Gewebetypen (je nach *Leishmania ssp.*) ❹ befallen. Dies verursacht nun diverse klinische Manifestationen der Leishmaniose[2,19,108].

[VI] http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/Leishmaniasis_il.htm (Stand: 14.04.2008)

4.2 Klinische Manifestationen der Leishmaniose

Viscerale Leishmaniose / Kala-Azar (VL)

Ausgelöst wird die VL in Europa, Asien und Afrika durch *Leishmania* (*L.*) *donovani*, *infantum* und *tropica*. In der „neuen Welt" durch *L. chagasi* und *L. amazonensis*[112] (☞ **Abbildung 21**).

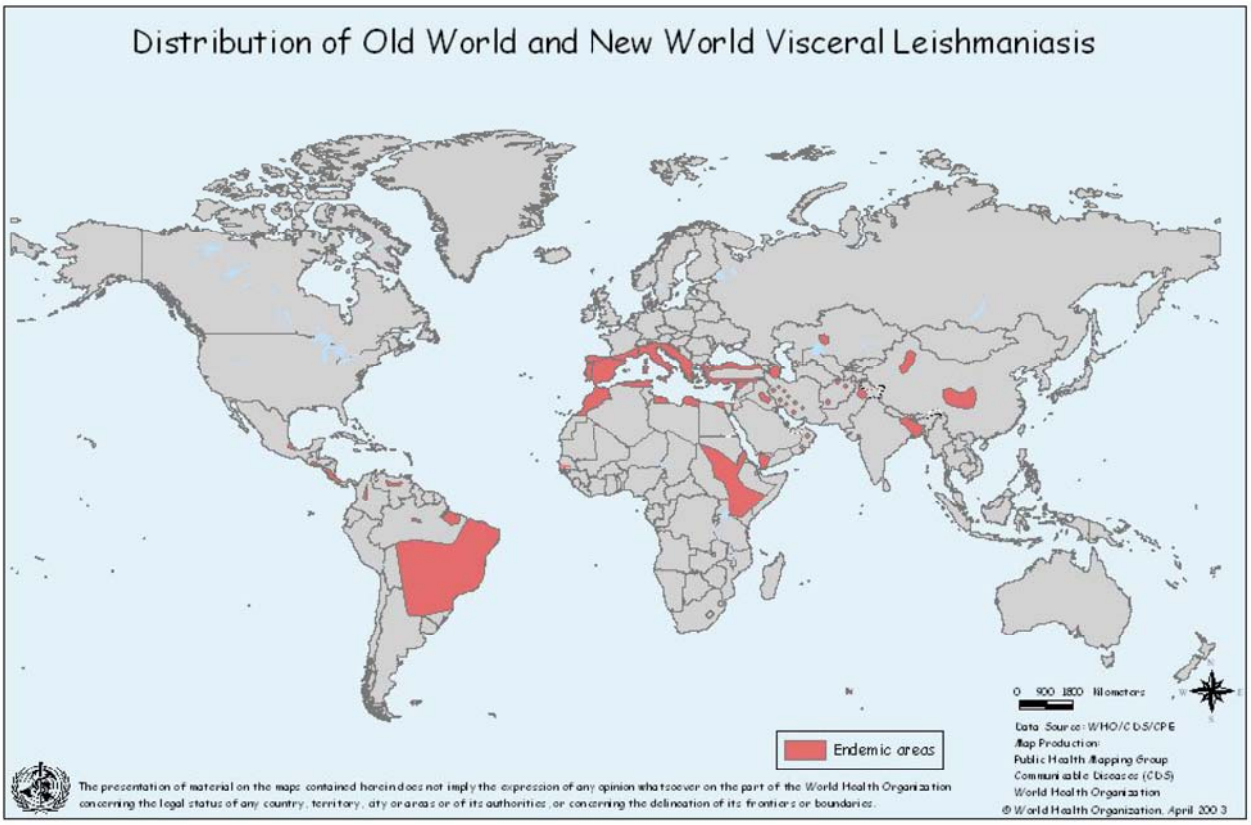


Abbildung 21: Verbreitung der Visceralen Leishmaniose (Oktober 2003)[VII]

Befallen werden Milz, Leber und Knochenmark. Die Inkubationszeit variiert von 3-8 Monaten. Symptome sind Fieber, Gewichtsverlust, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Panzytopenie und Hypergammaglobulinämie. Außerdem kann es zur Pigmentierung der Haut kommen, wodurch die Krankheit auch die Bezeichnung „Kala-Azar" (Schwarze Krankheit) bekommen hat. Sie kann asymptomatisch verlaufen und sogar Selbstheilungen werden beobachtet. Üblicherweise geht sie aber in eine chronische Verlaufsform über. Die chronische, viscerale Leishmaniose kann ohne und sogar auch trotz Behandlung letal

[VII] http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html (download 29.02.2008)

verlaufen[113]. Der Tod tritt im fortgeschrittenen Stadium überwiegend durch bakterielle Superinfektion ein[19,112].

Post-Kala-Azar dermale Leishmaniose (PKDL)

Eine Post-Kala-Azar dermale Leishmaniose entwickelt sich meist bei einem geringen Prozentsatz der Patienten in Afrika und Indien, nachdem die viscerale Leishmaniose verschwunden ist[112]. Überwiegend sind die PKDL auf Infektionen mit *Leishmania donovani* zurückzuführen[114]. Üblicherweise breiten sich bei der PKDL die Hautläsionen von perioral über andere Hautareale aus.

Cutane Leishmaniose / Orientbeule / Aleppobeule (CL)

Die cutane Leishmaniose beginnt, ausgelöst durch *Leishmania major* und *L. tropica*, zunächst als eine Schwellung und Rötung, dann als eine Papel an der Sandmücken-Einstichstelle. Im Anschluss vergrößert sie sich und kann sogar ulzerieren. Die Inkubationszeit reicht von 2 Wochen bis hin zu einigen Monaten. Sogar Fälle mit Inkubationszeiten von bis zu 3 Jahren wurden in der „alten Welt“ registriert[112] (☞ **Abbildung 22**). In der „neuen Welt“ sind die Inkubationszeiten überwiegend zwischen 2-8 Wochen[115]. Selten ist auch ein Befall der Lymphgefäße und Lymphknoten zu beobachten. Die Heilung erfolgt unter Narbenbildung in über 90% der Fälle innerhalb von 3-18 Monaten (daher auch der Name „Jahresbeule“) und es entwickelt sich eine solide Immunität[2,19,112].

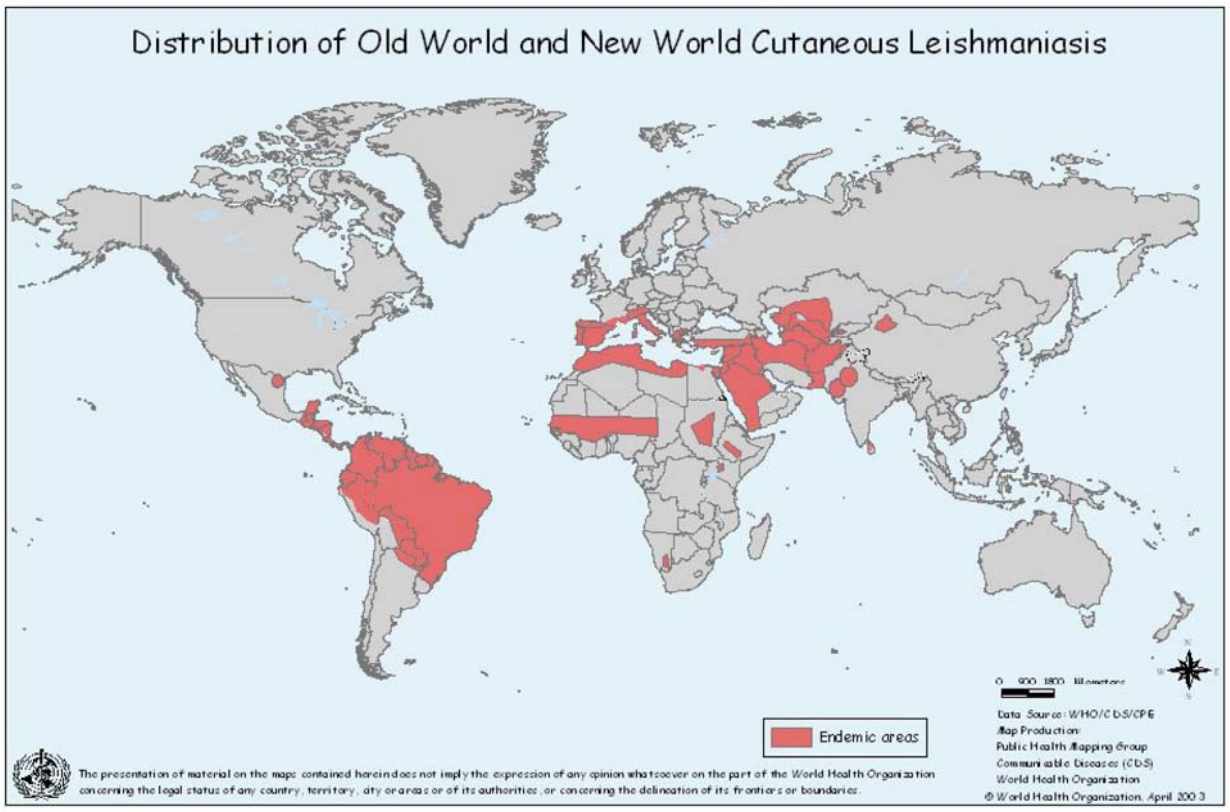


Abbildung 22: Verbreitung der cutanen Leishmaniose (Oktober 2003)[VIII]

Diffuse cutane Leishmaniose (DCL)

Die diffuse cutane Leishmaniose tritt selten im Gesicht, auf Händen und Füssen auf. Die mit der DCL verbundene hohe Parasitenlast beruht auf einer nur schwachen zellvermittelten Immunantwort. Die DCL ist in der „neuen Welt“ weiter verbreitet, tritt aber auch in Ostafrika durch die Infektion mit *Leishmania aethiopica* auf. Symptome sind multiple Läsionen, ähnlich der Lepra. Problematisch sind die unter der Therapie entstehenden Rezidive, die eine vollständige Heilung praktisch unmöglich machen[2,112,116].

[VIII] http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html (download 29.02.2008)

Leishmaniose recidivans (LR)

Die Leishmaniose recidivans ist durch tuberkuloide Läsionen, die sich um die Narben der ausgeheilten Hautgeschwüre bilden, gekennzeichnet. Sie weist eine geringe Parasitenlast auf und neigt dazu resistent gegenüber jeglicher Therapie zu sein[112].

Mucocutane Leishmaniose / Espundia (MCL)

Ausgelöst wird die MCL durch *L. braziliensis, L. mexicana* und *L. peruviana.* Die Inkubationszeit beträgt zwischen 1 und 3 Monaten, allerdings kann sie auch Jahre nachdem die Hautulzerationen abgeheilt sind auftreten. Schleimhautbefall (Nase, Mundhöhle und Rachen) tritt insbesondere bei den südamerikanischen Fällen der cutanen Leishmaniose auf. Folge sind Schleimhautzerstörung, ein erhöhtes Risiko von Sekundärinfektionen mit signifikant erhöhter Mortalität[112].

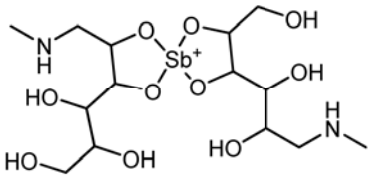
4.3 Chemotherapie der Leishmaniose

Auch bei der Behandlung der Leishmaniose ist die Entwicklung von Resistenzen gegen die bekannten Wirkstoffe ein wesentliches Problem. Die meisten Wirkstoffe gegen die Leishmaniose haben allerdings eine oder mehrere problematische Eigenschaften, wie hohe Kosten, hohe Toxizität oder zügige Entwicklung von Resistenzen.

4.4 Pentavalente Antimonverbindungen

Die zwischen 1939 und 1945 in die Therapie der Leishmaniose eingeführten Sb(V)-Verbindungen sind mittlerweile zum Mittel der Wahl avanciert. Natriumstibogluconat ist als *Pentostam*® im Handel erhältlich, allerdings ist bis dato die genaue Struktur des Wirkstoffs noch unbekannt. Des Weiteren wird noch Meglumin-Antimonat **36** (*Glucantime*®) eingesetzt (☞ **Abbildung 23**). Bei beiden Substanzen ist eine stark abnehmende Effizienz (35%) bei der Therapie der VL und CL (MCL) der „neuen Welt“ und in Indien zu beobachten. Die Antimonverbindungen wirken als Prodrug und die Toxizität ist möglicherweise von der *in*

vivo-Reduktion durch die Glutathion-*S*-Transferase zur Sb(III)-Verbindung abhängig[117]. Antimon(III)-Verbindungen wirken sowohl gegen Amastigoten als auch gegen Promastigoten. Problematisch bei diesen Wirkstoffen ist die Komplexbildung von Antimon(III)-Verbindungen mit körpereigenen Thiol-Verbindungen. Diese Komplexe können dann mittels ABC-Transportern ausgeschleust werden (☞ **Bildung von Resistenzen**)[118]. Auf welche Zielstruktur die Antimonverbindungen wirken ist bis dato nicht genau bekannt. Im Gespräch sind allerdings eine Beeinflussung der Glykolyse, Inhibition der ADP-Phosphorylierung und β-Oxidation von Fettsäuren[119]. Zu den Nebenwirkungen der Antimonverbindungen gehören Myalgie, Kardiotoxizität aufgrund von Reizleitungsstörungen, Pankreatitis, Leuko- und Thrombozytopenie.



Meglumin-Antimonat **36**

Abbildung 23: Meglumin-Antimonat 35

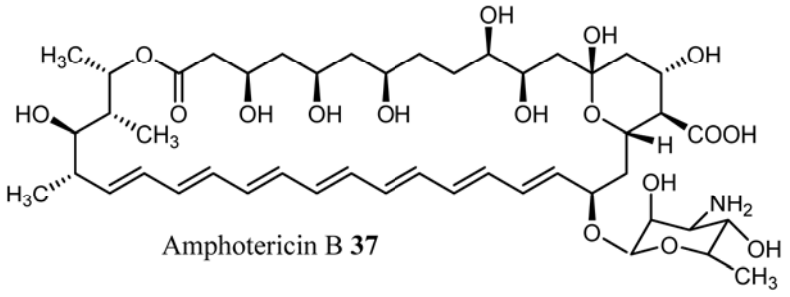
Pentamidin

Bisamidin-Derivate wie Pentamidin **30** (☞ Pentamidin bei **Afrikanischer Trypanosomiasis**) werden in der Therapie der Leishmaniose seit 1939 eingesetzt. Es zeigt insbesondere gegen die indische Kala-Azar auch nach Versagen einer Antimon-Therapie eine gute Aktivität. Allerdings weist Pentamidin bei der Therapie der VL in Indien eine deutlich abnehmende Wirksamkeit (bis 70%) auf.

Amphotericin B

Amphotericin B **37** (☞ **Abbildung 24**) gehört zu den Polyen-Macrolid-Antibiotika und wird als Mittel der zweiten Wahl für die Behandlung der antimonresistenten visceralen Leishmaniose eingesetzt. Ein Trend zur Anwendung des Amphotericin B **37** als Mittel erster Wahl kann für Süd-Europa beobachtet werden. Der Wirkstoff wird hier allerdings in

liposomaler Formulierung eingesetzt[112]. Vorteile hiervon sind die bessere Wirksamkeit und die geringere Toxizität durch Einschluss des stark lipophilen Wirkstoffes in eine wässrige Kavität[108]. Ein wesentlicher Nachteil ist neben der Nephrotoxizität der sehr hohe Preis des liposomal eingeschlossenen Wirkstoffes. Amphotericin B **37** ist in der Lage, mit Ergosterol zu einem binären Komplex zu reagieren. Diese Assoziation bewirkt, durch Porenbildung, eine Veränderung der Membranpermeabilität. Dadurch kommt es zu einem unkontrollierten Verlust von Ionen, was letztendlich zur zellulären Dysfunktion bis hin zur Zell-Lyse führen kann[120].

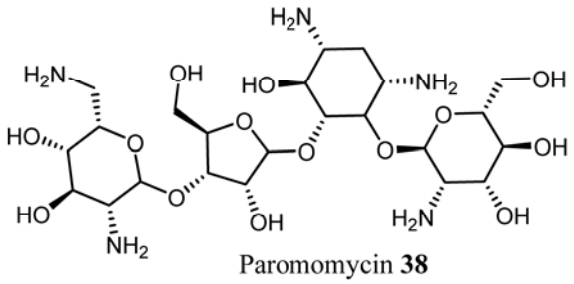


Amphotericin B **37**

Abbildung 24: Formel von Amphotericin B

Paromomycin / Aminosidin oder Monomycin

Paromomycin **38** (☞ **Abbildung 25**) ist ein Aminocyclitol-Aminoglycosid-Antibiotikum, das ursprünglich für die Behandlung von bakteriellen Infektionen eingesetzt wurde. Seine Anti-*Leishmania*-Aktivität wurde etwa vor 30 Jahren in Versuchsreihen in Kombination mit Antimon-Verbindungen oder als Monotherapeutikum festgestellt. Intramuskulärer appliziert wird es zur Therapie der visceralen und bei topischer Applikation zur Therapie der cutanen Leishmaniose eingesetzt. Paromomycin **38** wirkt durch Beeinflussung der Makromolekül-Synthese und durch Veränderung der Membran-Eigenschaften der *Leishmanien*[108]. Dabei beeinflusst das Paromomycin **38** in Kombination mit Chloramphenicol oder Cycloheximid die Dissoziation von mitochondrialen und cytoplasmatischen Ribosomen und wirken dadurch inhibierend auf die Proteinbiosynthese[121].

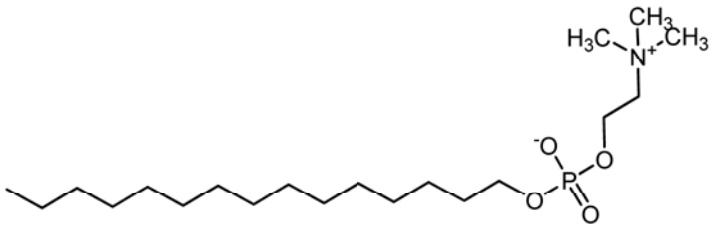


Paromomycin **38**

Abbildung 25: Strukturformel von Paromomycin

Miltefosin

Miltefosin **39** (☞ **Abbildung 26**) ist der erste wirksame, oral applizierbare Wirkstoff gegen Leishmaniose. Eine 3-4 wöchige Therapie mit Miltefosin **39** führt zu einer 95-100%igen Heilungsquote[122,123]. Viele Studien weisen eine Wirksamkeit gegen Promastigoten und Amastigoten der *Leishmanien* nach [124,125,126]. Einige Hypothesen bestehen bezüglich des Wirkmechanismus für die antiprotozoische Aktivität. Bis heute herrscht allerdings bei weitem keine Einigkeit über den tatsächlichen Wirkmechanismus. So werden zum Beispiel eine Störung des Alkylphospholipid-Metabolismus und der Glykosylphosphatidylcholin-Biosynthese angenommen[127]. Miltefosin **39** ist gut wirksam bei visceraler (durch *L. donovani*) und bei cutaner Leishmaniose (durch *L. panamensis*), nicht aber gegen CL die durch *L. braziliensis* ausgelöst wurde. Nebenwirkungen sind ausgeprägte gastrointestinale Störungen und Gewichtsverlust. *In vitro* konnte eine schnelle Resistenzentwicklung und ein teratogenes Potential nachgewiesen werden[128].

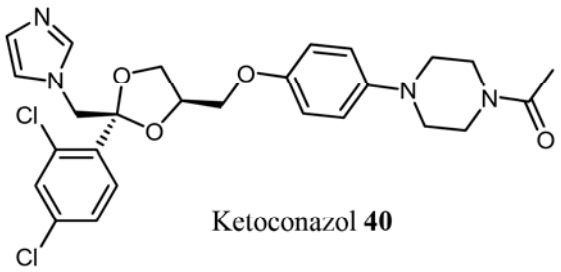


Miltefosin **39**

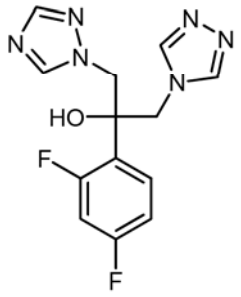
Abbildung 26: Strukturformel von Miltefosin

Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol

Leishmania ssp. sind in der Lage Sterole für die Zell-Proliferation und damit die Zell-Lebensfähigkeit *de novo* zu synthetisieren. Die in *Leishmanien* überwiegend vorkommenden Sterole sind C_{28}-Ergosterol und ergosterolähnliche Moleküle in Promastigoten. Amastigoten enthalten im Gegensatz dazu bis zu 30% endogener C_{29}-Stigmasterole. Die Sterol-Biosynthese-Inhibitoren stellen somit eine attraktive Möglichkeit zur Behandlung der Leishmaniose mit oral zu applizierenden Wirkstoffen dar. Ketoconazol **40** ist in der Lage die *L. mexicana mexicana* Promastigoten und Amastigoten zu inhibieren. Itraconazol **41** und Fluconazol **42** (letzteres in Kombination mit Allopurinol **43**) wurden schon zur erfolgreichen *Leishmania*-Therapie beim Menschen angewendet[129,130] (☞ **Abbildung 27** und **Abbildung 28**).



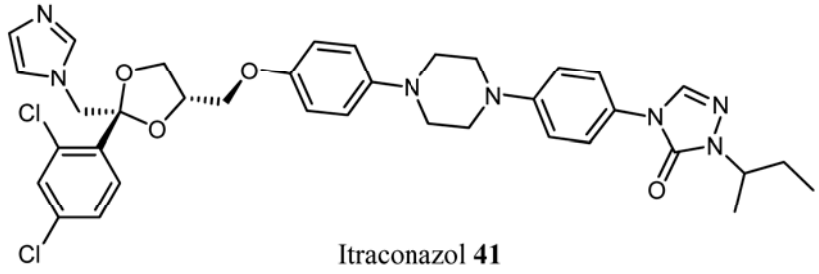
Ketoconazol **40**



Fluconazol **42**

Abbildung 27: Azolderivate in der Therapie der Leishmaniose

Die drei Azolderivate wirken durch die Bindung an die Cytochrom-P450-14α-Demethylase und damit durch Inhibition der Demethylierung[108] auf die Sterolbiosynthese.

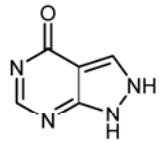


Itraconazol **41**

Abbildung 28: Strukturformel von Itraconazol

Allopurinol

Allopurinol **43** (☞ **Abbildung 29**) und sein Hauptmetabolisierungsprodukt Oxipurinol (Alloxanthin) inhibieren das Enzym Adenylsuccinat-Synthetase, das die Umwandlung von Inosinsäure in Adenosinmonophosphat (AMP) katalysiert[131]. Allopurinol **43** und sein Hydrolyseprodukt Allopurinol-Ribosid (ein Inosin-Analogon) werden statt ATP in die *Leishmania*-RNA inkorporiert und interagieren dort mit der „normalen" Proteinbiosynthese. Somit stellt die Adenylsuccinat-Synthetase eine potentielle Zielstruktur für die zukünftige *Leishmania*-Therapie dar



Allopurinol **43**

Abbildung 29: Strukturformel von Allopurinol

Für zukünftige Entwicklung von Arzneistoffen gegen die Leishmaniose existieren diverse Ansatzpunkte. Unter anderem haben sich Substanzen wie Purin-Analoga, 8-Aminochinolin-Derivate, Chinonderivate wie das Lapachol oder Alkaloide wie Berberin als potentielle Wirkstoffe erwiesen. Einen guten Überblick liefert die Arbeit von MISHRA und Kollegen[108].

5 *Problematik: Resistenzen*

Ein weitverbreitetes Phänomen, insbesondere bei der Therapie von bakteriellen als auch bei parasitären Erkrankungen, ist das Auftreten von Resistenzen gegenüber den häufig verwendeten Wirkstoffen. So haben Parasiten eine stattliche Anzahl an Strategien entwickelt, um eine Multiresistenz gegenüber Wirkstoffen zu erreichen. So kann der Wirkstoff beispielsweise durch aktives Ausschleusen aus der Zelle (Efflux) von seinem Wirkort entfernt werden. Außerdem können Wirkstoffe vermindert aufgenommen werden. Es kommt zu Modifikationen an den Zielstrukturen[132]. Exemplarisch kann die Problematik der Resistenzen eindrucksvoll am Beispiel der aufgetretenen Resistenzen gegen die Malaria-Therapeutika Chloroquin und die Kombination Sulfadoxin / Pyrimethamin gezeigt werden (☞ **Abbildung 30**). In rot dargestellt sind die im Jahr 2002 beobachteten Endemiegebiete der Malaria. Die

aufgetretenen Resistenzen gegen Chloroquin sind je durch einen blauen Kreis und Resistenzen gegen die Kombination Sulfadoxin / Pyrimethamin durch einen orangenen Kreis symbolisiert.

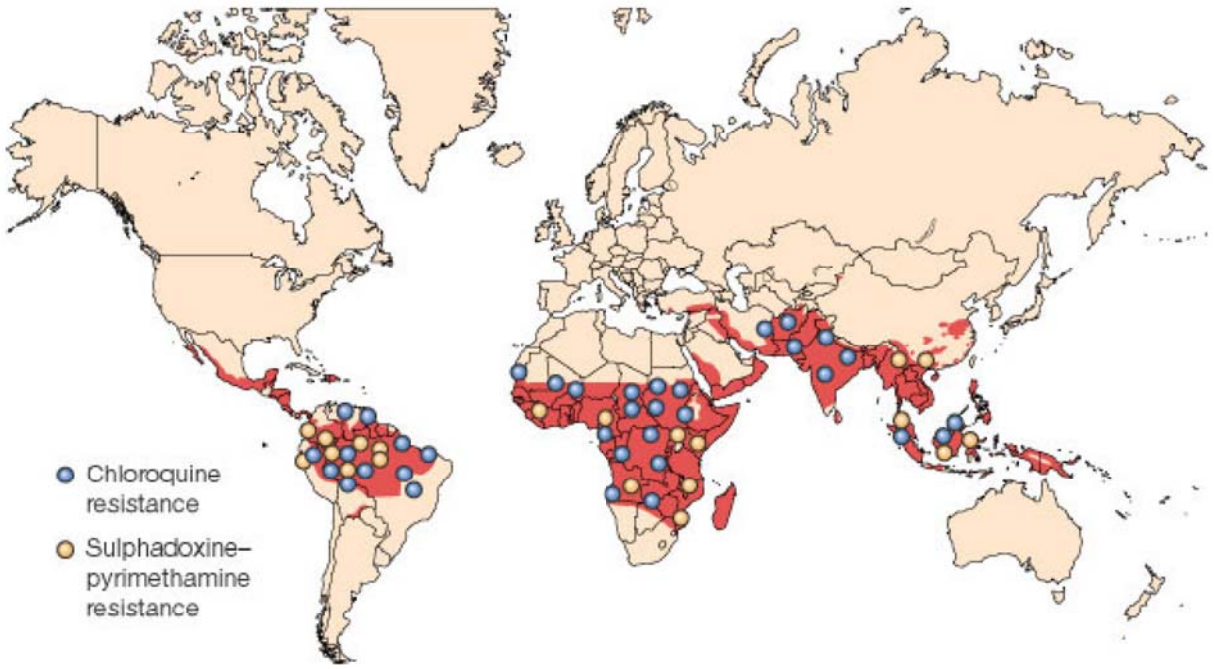


Abbildung 30: Globaler Status der Chloroquin- bzw. Sulfadoxin/Pyrimethamin-Resistenzen[IX]

Aufgrund der Vielzahl an aufgetretenen Resistenzen sind eine Entwicklung eines zukünftigen Impfstoffes, vor allem aber die Suche nach Wirkstoffen mit neuen Wirkmechanismen sowie die restlose Aufklärung der für die Resistenzen verantwortlichen Mechanismen im Vordergrund des Interesses. Zu diesem Zweck hat die WHO eine Anti-Malaria-Initiative (roll-back-malaria) ins Leben gerufen mit dem ehrgeizigen Ziel, die Anzahl der Malariainfektionen bis zum Jahre 2010 zu halbieren[X].

6 *Resistenzmechanismen*

Trotz der erwarteten Erfolge mit der Artemisinin-Kombinations-Therapie bleibt die Bedrohung durch multiresistente *Plasmodium falciparum* - Stämme ein ernstes Problem. Einige Resistenzmechanismen konnten in den vergangenen Jahren aufgeklärt werden, viele bleiben bis dato ein Rätsel. Exemplarisch soll an Chloroquin **1** veranschaulicht werden, wie Resistenzen gegen den Wirkstoff „funktionieren“ können.

[IX] Grafik entnommen aus: R. G. Ridley, *Nature* **2002**, *415*(6872), 686-693.
[X] http://www.rbm.who.int/ (Stand: 14.04.2008)

Durch den massiven Einsatz von Chloroquin **1** wurden in vier von einander unabhängigen Regionen resistente Malaria-Stämme selektioniert. Sie haben sich inzwischen sukzessive über die gesamten Malaria-Endemiegebiete ausgedehnt[133,134]. Heutzutage sind mehr als 80% der Wildisolate gegenüber Chloroquin **1** resistent[135]. Inzwischen wurde festgestellt, dass der Wirkstoff in chloroquin-resistenten Stämmen vom vermutlichen Wirkort, der Nahrungsvakuole, entfernt wird[136,137]. Hauptverantwortlich für die Resistenz gegenüber Chloroquin **1** ist eine Mutation im *pf*crt-Gen, das ein aus 424 Aminosäuren bestehendes Protein, den sogenannte *Plasmodium falciparum* Chloroquin-Resistenz-Transporter (*Pf*CRT), codiert[138,139]. Er besteht aus 10 Transmembran-Domänen, gehört zu der Überfamilie der sogenannten „Drug Metabolite-Tranporter" und ist in der Membran der Nahrungsvakuole lokalisiert. In der Nahrungsvakuole ist außer Aminosäuren und Peptiden sonst weiter nichts Bedeutsames aufzufinden, was es wert wäre, transportiert zu werden. Daher nimmt man an, dass dieser Transporter normalerweise für den Transport von Aminosäuren und kleinen Peptiden (aus dem Hämoglobinabbau) ins Zytoplasma zuständig ist[140]. Die Chloroquin-Resistenz ist mit bis zu 14 weiteren Mutationen im *pf*crt-Gen assoziiert, welche je nach geographischer Region unterschiedlich sein können[138]. Allen gemeinsam ist die ausschlaggebende Mutation „K76T". Das bedeutet, dass sich in den chloroquinresistenten Stämmen an Position 76 des Proteins die Aminosäure Threonin anstatt eines Lysins befindet. In dem Wildtyp-CRT verhindert die positive Ladung des Lysins den Zugang der dikationischen Form des Chloroquins **1** zur Substratbindungsregion des CRT. Durch die Mutation wird durch das Threonin eine elektrisch neutrale Umgebung geschaffen und somit der Ausstrom des Chloroquins **1** aus der Nahrungsvakuole ermöglicht (☞ **Abbildung 31**)

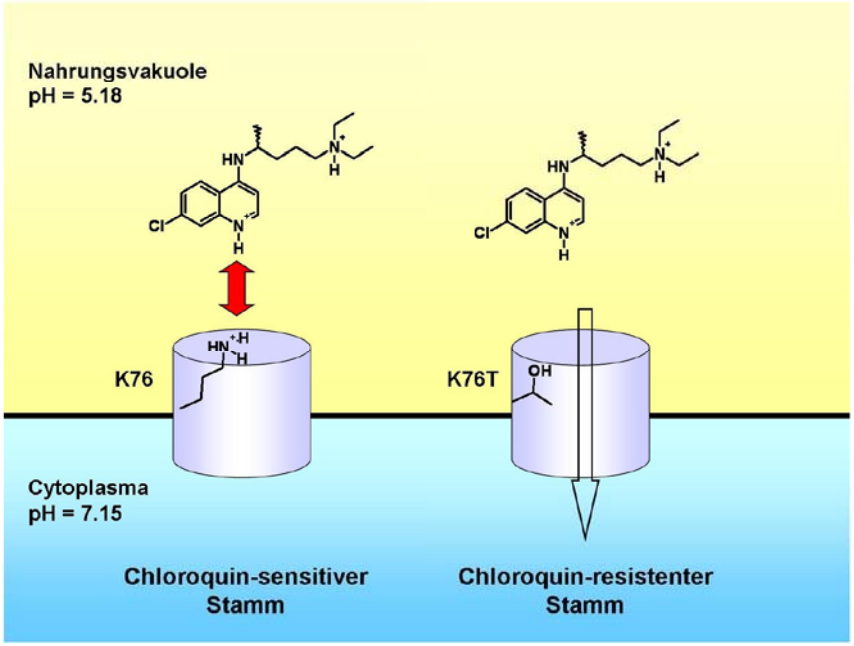


Abbildung 31: Mögliche Funktionsweise der Chloroquinresistenz

Neben dem *Pf*CRT ist ein zweites Transportprotein in der Membran der Nahrungsvakuole, das sogenannte *Plasmodium falciparum* P-Glykoprotein Homolog 1 (Pgh1 / *synonym: Pf*MDR1), mit einer auftretenden Chloroquin-Resistenz assoziiert[141]. Dieses Protein gehört zu der Familie der ATP-binding cassette (ABC) Transport-Proteine, die zum Beispiel die Resistenz gegen viele Krebstherapeutika bedingen[141]. Die Mutation N86Y im *pf*mdr1-Gen wird zusammen mit der K76T-Mutation im *pf*crt-Gen coselektioniert. Das Pgh1 ist ca. 162 kDa schwer und besteht aus 2 Membran-Domänen (MD) und 2 Nukleotid-Bindungs-Domänen (NBD). Seine Funktion ist es, lösliche Substanzen (zum Beispiel das Mefloquin **5**) in die Nahrungsvakuole zu transportieren. Die Mutation (N86Y) spielt im Vergleich zur K76T-Mutation jedoch eine eher untergeordnete Rolle, hat aber möglicherweise einen feinregulierenden Effekt auf den Grad der Chloroquinresistenz[142]. Bemerkenswert ist, dass die N86Y-Mutation die Sensitivität des chloroquinresistenten Stammes gegenüber den Arylaminoalkoholen Mefloquin **5**, Halofantrin **6**, Lumefantrin **7** und dem strukturell unterschiedlichen Dihydroartemisinin **9** steigert. Unter Selektionsdruck durch die Therapie mit Arylaminoalkoholen wird der *pf*mdr1-Wildtyp als Erstes selektioniert und dann das entsprechende Gen amplifiziert, wobei das *pf*crt unverändert (76T) bleibt. Diese *pf*mdr1 Amplifikation resultiert (durch die sukzessive Erhöhung der Kopienzahl des Gens und letztendlich dem damit einhergehenden gesteigerten Import von Arylaminoalkoholen in die Nahrungsvakuole) wiederum in der Resistenz gegen Arylaminoalkohole. Zusätzlich sind geringfügig niedrigere IC_{50}-Werte für Chloroquin **1** zu beobachten, was möglicherweise aber nicht von klinischer Signifikanz ist.

7 *Multi-drug resistance (MDR)*

„Multi-drug resistance“ ist ein Phänomen, das zum Beispiel bei Tumorzellen beobachtet werden kann. Entweder sind die Tumorzellen in der Lage eine Kreuzresistenz gegenüber Chemotherapeutika zu zeigen, oder sie können sie durch einen gewissen Selektionsdruck erwerben. Das Resultat ist in jedem Fall ein Versagen der Chemotherapie[143]. Einer der zurzeit diskutierten Gründe der Entstehung einer MDR ist eine Expression von plasmamembranständigen Efflux-Pumpen (engl. „drug-efflux-pumps“). Diese Pumpen sind in der Lage Wirkstoffe (durch energieabhängigen Transport) durch Lipid-Doppelschicht-Membranen auszuschleusen, bevor die Wirkstoffe in der Lage sind an ihrem eigentlichen Wirkort ihre Wirkung zu entfalten.

8 *Transportproteine*

Zellen bedienen sich speziellen Typen von Membran-Transportproteinen, mit denen sie ihr Interieur von toxischen Nebenprodukten des zellulären Metabolismus oder von Fremdstoffen befreien. Diese Transportproteine, sogenannte „multidrug-resistance (MDR) Transporter“, fallen durch einen besonders hohen Grad von Substrat-Promiskuität auf. So kann beispielsweise ein einziger MDR-Transporter-Typ an die hundert strukturell verschiedene Substanzen handhaben. Gerade diese erstaunliche Substratvielfalt macht die MDR-Transporter zu einem faszinierenden Forschungsobjekt, besonders in der menschlichen Gesundheitsfürsorge, da eine Vielzahl der in der Klinik eingesetzten Wirkstoffe Substrate des MDR-Transporters sind. So wird zum Beispiel die Effektivität aller antibakteriell wirksamen Chemotherapeutika[144,145], Antiprotozoika[146] und Fungizide[147] massiv durch MDR-Transporter eingeschränkt.

9 *Multi-Drug-Resistance-Transporter (MDR)*

MDR-Transporter kommen in vielen verschiedenen Gestalten und Formen vor. Sie können inmitten von vier evolutionär verschiedenen Familien gefunden werden[148,149,150,151,152,153,154]: (1) die ABC-Familie (ATP-binding cassette); (2) die MFS-Familie (major facilitator superfamily); (3) die RND-Familie (resistance-nodulation-division) und (4) die SMR-Familie (small multidrug resistance). Diese Familien unterscheiden sich in ihrer molekularen Architektur (Aminosäuresequenz) und dem Transportmechanismus. Der Efflux des Substrates kann aktiv (gegen den Konzentrationsgradienten) durch ATP-Bindung / Hydrolyse wie im Fall der Transporter der „ATP-binding-cassette"-Klasse (ABC) oder durch den gekoppelten Transport von Ionen (meistens Protonen) bei den übrigen Klassen erfolgen. Sie funktionieren entweder als Monomere oder als Oligomere und arbeiten entweder allein oder als Teil eines Multi-Protein-Komplexes. Die natürliche Funktion dieser Transporter ist üblicherweise eine Schutzfunktion. Einige Vertreter schleusen allerdings nur dann Wirkstoffe aus, wenn sie vor die Wahl gestellt werden „zu effluxieren oder zu sterben"[155,156]. Das *humane* P-Glycoprotein (P-gp) ist der erste entdeckte MDR-Transporter[157,158,159].

9.1 ABC-Transporter

In der systematischen Nomenklatur der *humanen* ABC-Spezies werden sieben Unterfamilien unterschieden[160]. In den Klammern werden exemplarisch bedeutende Beispieltransporter für jede Gruppe angegeben. Individuelle Transporter werden in der jeweiligen Untergruppe durch aufeinanderfolgende Nummerierung gekennzeichnet. (☞ **Tabelle 3**)

Tabelle 3: Überblick über die Unterfamilien der ABC-Transporter

ABCA#	ATP-binding cassette; Unterfamilie A (ABC1), indiv. Transporter: #
ABCB#	ATP-binding cassette; Unterfamilie B (MDR / TAP), indiv. Transporter: #
ABCC#	ATP-binding cassette; Unterfamilie C (CFTR / MRP), indiv. Transporter: #
ABCD#	ATP-binding cassette; Unterfamilie D (ALD), indiv. Transporter: #
ABCE#	ATP-binding cassette; Unterfamilie E (OABP), indiv. Transporter: #
ABCF#	ATP-binding cassette; Unterfamilie F (GCN20), indiv. Transporter: #
ABCG#	ATP-binding cassette; Unterfamilie G (WHITE), indiv. Transporter: #

Die Überfamilie der ABC-Transporter wurde 1985 von HIGGINS *et al.* definiert[161]. Drei verschiedene Multidrug-Transporter sind zurzeit bekannt, die für einen Wirkstoff-Efflux beim Menschen verantwortlich sind (☞ **Tabelle 4**).

Tabelle 4: Mit Wirkstoff-Resistenz assoziierte humane ABC-Transporter

Name:	Alias:	Unterfamilie:	Expressionsorte:	Funktion:
ABCB1	PGY1, MDR	MDR	Nebennieren, Nieren und Gehirn	Multidrug-Resistance
ABCC1	MRP1	CFTR/MRP	Lungen und Hoden	Wirkstoffresistenz
ABCG2	ABCP, MXR, BCRP	WHITE	Plazenta und Darm	Toxin-Efflux und Wirkstoffresistenz

Diese Transportproteine werden als „P-Glycoprotein“ (**ABCB1**, MDR1), „multidrug resistance associated protein 1“ (**ABCC1**, MRP1) und als „breast cancer resistance protein“ (**ABCG2**, ABCP, BCRP, MXR) bezeichnet. Alle Vertreter verursachen eine Wirkstoffresistenz in Säugetier-Zellen und beeinflussen die Pharmakokinetik systemisch verabreichter Wirkstoffe.

ABCB1 (P-Glycoprotein, P-gp, MDR1)

Man unterscheidet, basierend auf Sequenzmodellingstudien, die P-gp-Spezies in Säugetieren vom Typ MDR1 und MDR2. Der *humane* MDR1 / ABCB1 ist eine multispezifische Efflux-Pumpe, die als Prototyp für die analogen Pumpen bei Bakterien, Pilzen und Parasiten angesehen wird. Aufgrund der Ähnlichkeit wird er daher oft zum Verständnis des biochemischen Mechanismus herangezogen. Diese Transporter werden in großer Zahl in vielen verschiedenen menschlichen Geweben wie Darm, Leber, Nieren und Nebennieren oder Blut-Hirn-Schranke aufgefunden und sind strikt mit dem Auftreten von Resistenzen gegen Krebstherapeutika assoziiert. Eine Hemmung dieser Efflux-Pumpen wiederum erhöht die Sensitivität der Zellen gegenüber den konventionellen Therapeutika[157,162].

ABCC-Untergruppe (Multidrug resistance proteins, MRPs)

Diese Untergruppe besteht aus neun ABC-Transportern, die in der Lage sind strukturell verschiedene lipophile Anionen zu transportieren und als Drug-Efflux-Pumpen zu agieren. Auch sie sind daher mit einer Resistenz gegenüber Krebstherapeutika assoziiert[163,164,165].

ABCG2 (BCRP, Breast cancer resistance protein)

Im Gegensatz zu den MRPs und P-gp muss das ABCG2-Protein homodimerisieren, um eine Transport-Aktivität zu erhalten. Das Protein besteht aus 655 Aminosäuren und ist in der Lage, eine enorme Vielzahl chemischer Verbindungen aus der Zelle zu entfernen. Zu diesen chemischen Verbindungen gehören zum Beispiel negativ oder positiv geladene Substanzen und Schwefelkonjugate. Die Wirkung des Proteins ist somit quasi die Antwort auf eine Xenotoxin-Exposition. ABCG2-Proteine werden stark in Trophoblastenzellen der Plazenta exprimiert. Somit dienen sie vermutlich entweder dem Transport von Stoffen in den fetalen Blutkreislauf oder der Entfernung von Toxinen daraus. Daneben werden ABCG2-Proteine noch in Stammzellen gefunden, was auf einen Schutz gegen exogene oder endogene Toxine deutet. Da die Transporter auch im Darm zu finden sind, könnten sie helfen Wirkstoffe oral verfügbar zu machen[166,167,168].

9.2 Klinische Relevanz von ABCB1 (MDR1 bzw. P-gp)

P-gp wurde zuerst von LING und Mitarbeitern in Ovarienzellen des Chinesischen Hamsters entdeckt[169,170]. Heutzutage gilt das P-gp als der am Besten untersuchte ABC-Transporter und möglicherweise auch als der bei Krebszellen meistvorkommende Transporter-Typ. Das 170 kDa schwere Protein ist ein membrangebundener, energieabhängiger Transporter[171]. Das *humane* Protein besteht aus 1280 Aminosäuren und durchspannt die Membran mit insgesamt 12 Transmembrandomänen (TMD) (☞ **Abbildung 32**).

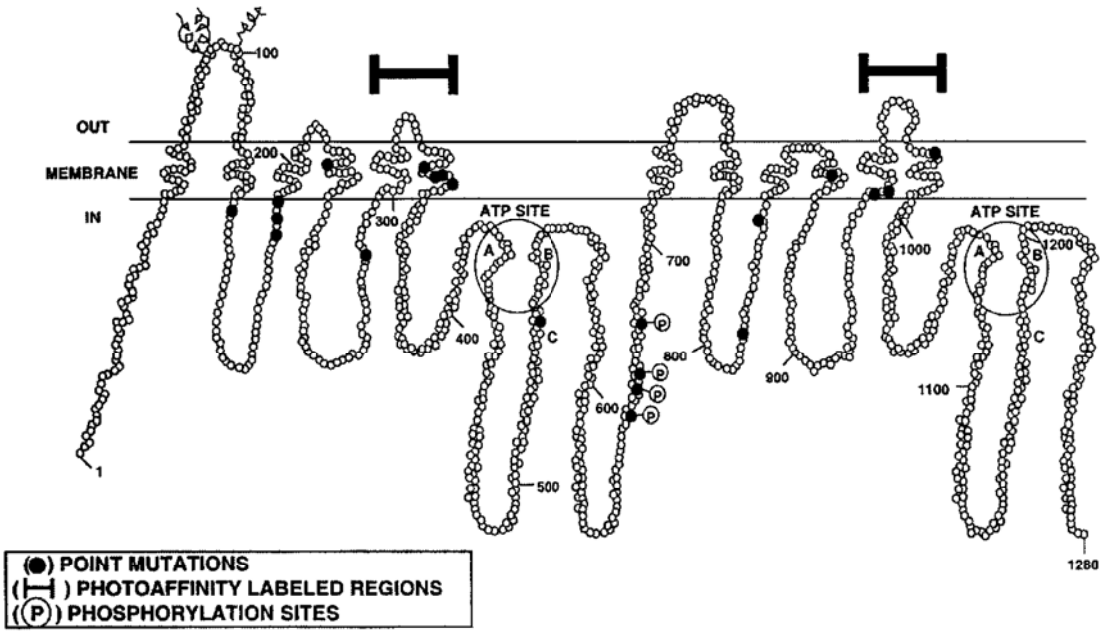


Abbildung 32: Hypothetische 2D Struktur des P-gp[XI]

Das Protein ist in zwei gleiche Anteile aufgefaltet, bei dem jeder Teil sechs TMDs und je eine Nucleotid-Bindedomäne (NBD) enthält. Die TMDs sind dabei zuständig für die Substrat-Bindung und die -Translokation. Die NBDs binden und hydrolysieren ATP, um die Energie für den Transport gegen den Konzentrationsgradienten durchführen zu können[172].

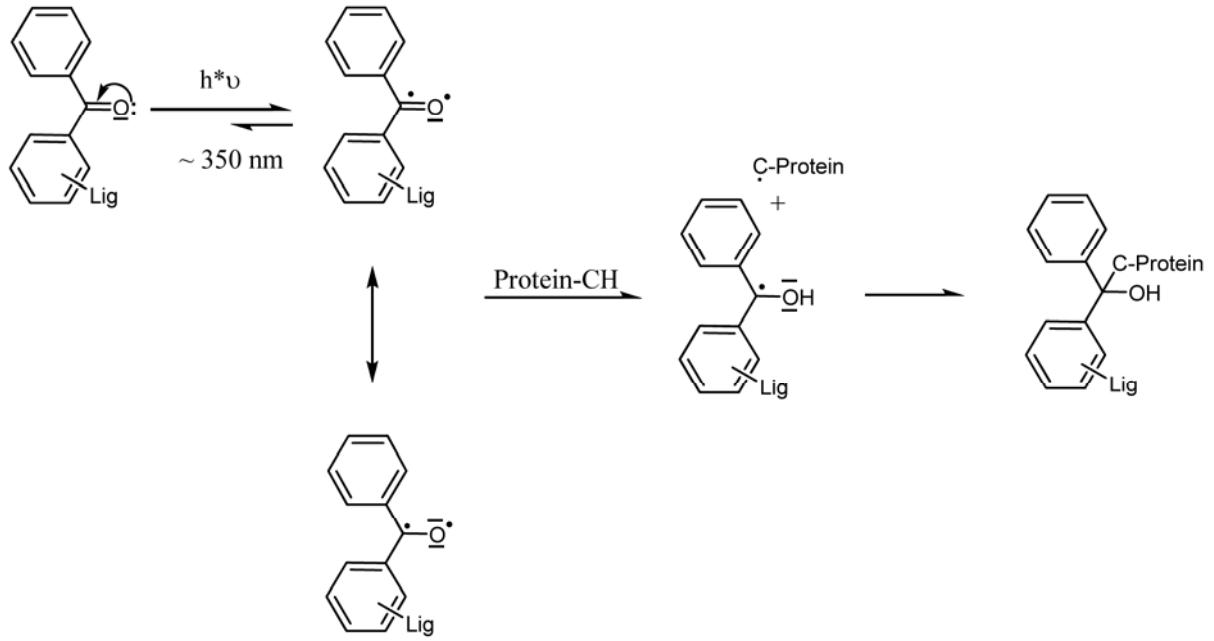
Durch diesen Efflux reduziert das P-gp intrazelluläre Wirkstoffkonzentrationen in den subtherapeutischen Bereich und besteht die Resistenz gegenüber einer Vielzahl von Wirkstoffen. Die einzigen gemeinsamen Charakteristika der Wirkstoffe mit einer MDR-Inhibition scheinen nur deren Hydrophobizität und deren Molmasse zu sein[173]. Klinisch relevant ist der P-gp-vermittelte Efflux unter Anderem bei vielen Krebstherapeutika und einigen HIV-Protease-Inhibitoren.[174,175,176]. Aufgrund der Vielzahl von Interaktionen des P-gp mit Arzneimitteln diverser Indikationsgebiete suchte man intensiv nach Substanzen, die in der Lage sind diese Efflux-Pumpen zu hemmen. (☞ **Multi-Drug-Resistance-Transporter-Inhibitoren**)

[XI] Grafik entnommen aus: S. V. Ambudkar, S. Dey, C. A. Hrycyna, M. Ramachandra, I. Pastan, M. M. Gottesman, *Annual review of pharmacology and toxicology* **1999**, *39*, 361-398.

9.3 Photoaffinity-labeling (PAL)

Für die Identifikation einer Zielstruktur und die Aufklärung der Architektur der Ligandenbindestelle (*hier*: „nucleotid binding domain“ *genannt*; NBD) bedient man sich einer besonderen Technik, der Technik des Photoaffinity-labelings, die wurde vor über 30 Jahren entwickelt wurde. Unabdingbare Voraussetzung für ein PAL ist das Vorliegen einer photoaktivierbaren photophoren Gruppe.

Sobald diese photophore Gruppe durch UV-Strahlung (oder durch sichtbares Licht niedriger Wellenlänge) angeregt worden ist, ist sie in der Lage eine kovalente Bindung mit einer Protein-Zielstruktur auszubilden. Durch die photoiniziierte Kupplungsreaktion wird dann die Liganden-Bindestelle des Biopolymers (z.B. Rezeptorprotein, Transportprotein oder ein Enzym) irreversibel besetzt und die Funktion des Biopolymers kann entweder aktiviert oder desaktiviert werden. Weitere Voraussetzung ist, dass der Photoligand eine detektierbare Funktionalität (z.B. Radioaktivität, Fluoreszenz, Immun-Reaktivität) mitbringen muss. Anhand dieser Funktionalität kann dann das Fragment des Moleküls, das kovalent gebunden wurde, eindeutig identifiziert werden[177]. Diverse vergleichende Studien[178,179] haben gezeigt, dass verlässliches und reproduzierbares „high-efficiency-labeling“ von Zielproteinen durch die Benutzung von Tetrafluorphenylaziden, Trifluormethylphenyldiazirinen und Benzophenonderivaten durchgeführt werden kann. Die Benzophenon-Photophore sollen die besten Ergebnisse liefern[180]. Benzophenonderivate bilden unter UV-Bestrahlung eine Biradikal-Spezies, die in der Lage ist mit Aminosäure-Resten von Proteinen kovalent zu binden (☞ **Schema 3**).



Schema 3: Schema des Photoaffinity-labeling bei Benzophenonderivaten

Zunächst wird durch die Photoaktivierung eine Biradikalspezies generiert, die in der Lage ist, sich zwischen C-H-Bindungen einzufügen. Zuerst wird der Wasserstoff der Hydroxylfunktion abstrahiert und anschließend eine neue C-C-Bindung zwischen einem Kohlenstoff-Atom des Substratproteins und dem Kohlenstoffatom des ehemaligen Carbonyl-Kohlenstoffs gebildet[180]. Im Anschluss kann dann das Substratmolekül mit dem gebundenen Liganden durch Sequenzierung, durch immunologische Methoden oder mittels hochauflösender Massen-Spektrometrie (z.B. MALDI-TOF-Massenspektrometrie [Matrix-assisted Laser Desorption Ionisation-Time of flight -Massenspektroskopie) identifiziert werden[181].

9.4 Daunomycin-Efflux-Test

Daunomycin wird auch als Daunorubicin bezeichnet und gehört zu den natürlich vorkommenden, fluoreszierenden, zytostatisch wirksamen Antracylin-Antibiotika (☞ **Abbildung 33**). Es wird als Krebstherapeutikum eingesetzt und als Substrat des *h*MDR-Transporters aktiv (unter Energieverbrauch) aus der Zelle ausgeschleust.

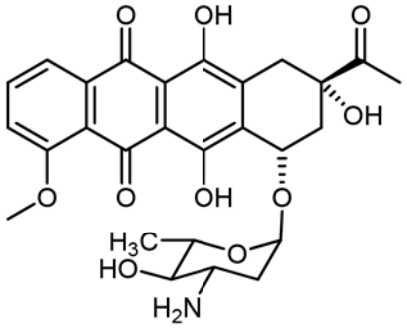


Abbildung 33: Struktur des Daunomycins

Bei der eigentlichen Bestimmung des Daunomycin-Efflux, werden die Zellen mit dem fluoreszierenden Substrat „beladen“ und der Efflux wird in Ab- beziehungsweise Anwesenheit von verschiedenen Inhibitorkonzentrationen bestimmt. Zu Beginn des Experimentes ist die extrazelluläre Konzentration des Fluorochroms (*hier*: Daunomycin) gleich 0 und die intrazelluläre Konzentration bleibt über den gesamten Verlauf des Experimentes im Vergleich zur extrazellulären Konzentration hoch. Da die extrazelluläre Konzentration des Fluorochroms zu Beginn des Experimentes gleich 0 ist, nennt man diese Bestimmung auch den Daunomycin-Efflux-Test unter „Zero trans efflux-Bedingungen“. Ein Wiedereintritt des bereits ausgeschleusten Substrates ist allerdings von keiner signifikanten Bedeutung.

10 *P-Glykoprotein-Homolog 1 (PfMDR1)*

Wie im Kapitel (☞ **Resistenzmechanismen**) schon angedeutet, gibt es bei der Chloroquin-Resistenz neben dem *Pf*CRT noch ein weiteres Transmembranprotein, das sogenannte P-Glykoprotein-Homolog (Pgh1 / *synonym: Pf*MDR1) (☞ **Abbildung 34**). In Tumorzellen ist dieses Pgh1 für die Ausbildung der mehrfachen Wirkstoffresistenz (multi-drug-resistance) verantwortlich und wird deshalb auch als MDR-Transporter bezeichnet. Diese Multiresistenz wurde auch für die *P. falciparum*-Stämme beschrieben[182,183].

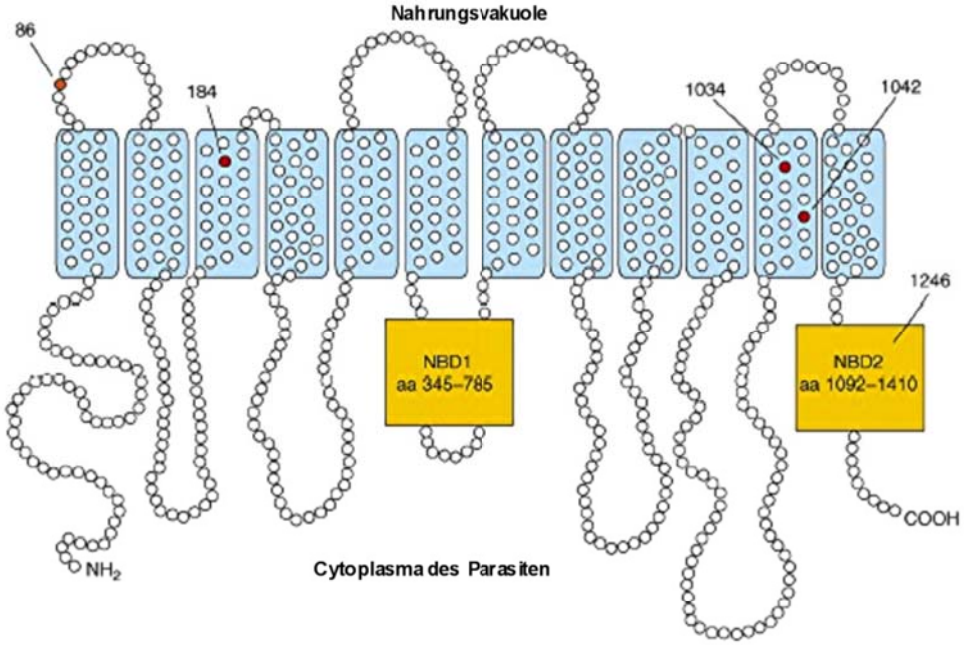


Abbildung 34: Vermutete Struktur des Pgh1[XII]

Das Pgh1 wird aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu den Mitgliedern der Familie der ABC-Transporter gezählt. Das Pgh1 wird im Parasiten während des kompletten erythrozytären Zyklus (wenn auch unterschiedlich stark) in der Nahrungsvakuolen-Membran exprimiert[184]. Pgh1 ist ein homodimerer Transporter, bei dem jedes Monomer über 6 Transmembrandomänen (TMD) und je eine Nucleotidbindestelle (NBD) für die Bindung von ATP (auf der cytoplasmatischen Seite) verfügt[185]. Die „normale" physiologische Aufgabe von Pgh1 liegt im ernergieabhängigen Import von löslichen Substanzen in die Nahrungsvakuole des Parasiten[186]. Bestimmte Punktmutationen in *pf*mdr1 führen zu verschiedenen Allelen des Pgh1. Davon werden zwei dieser Allele mit einer veränderten Sensitivität der Parasiten gegen

[XII] Entnommen aus: S. G. Valderramos, D. A. Fidock, *Trends in pharmacological sciences* **2006**, *27*(11), 594-601.

Malariatherapeutika in Verbindung gebracht. Das K1-Allel enthält die Mutation N86Y[187] und das Allel 7G8 die Punktmutationen Y184F, S1034C, N1042D und D1246Y[188]. Neben den genetischen Veränderungen in *pf*mdr1 hat auch die Anzahl der Genkopien im Genom von *P. falciparum* Einfluss auf die Sensitivität des Erregers gegen einige der bekannten Malariawirkstoffe. (☞ **Resistenzmechanismen**)

11 *Möglichkeiten zur Umgehung von Resistenzen bei Protozoenerkrankungen*

Um eine Verzögerung von Resistenzen zu erreichen, verbleibt zum Einen die Umkehr von Resistenzen durch die gleichzeitige Gabe von Resistance-Reversern. Zum Anderen kann man versuchen, die Resistenzmechanismen unwirksam zu machen. Durch die Suche nach neuen Zielstrukturen und die gezielte Entwicklung von Wirkstoffen mit neuen Wirkmechanismen kann eine Therapie von resistenten Protozoen erfolgreich durchgeführt werden. Dies gelingt selbstverständlich nur so lange, bis gegen diesen neuen Wirkstoff durch den Selektionsdruck eine Resistenz erworben wurde. Eine dieser vergleichsweise neu entdeckten Zielstukturen zur Behandlung der Protozoenerkrankung ist das Enzym Farnesyltransferase.

12 *Farnesyltransferase (FTase)*

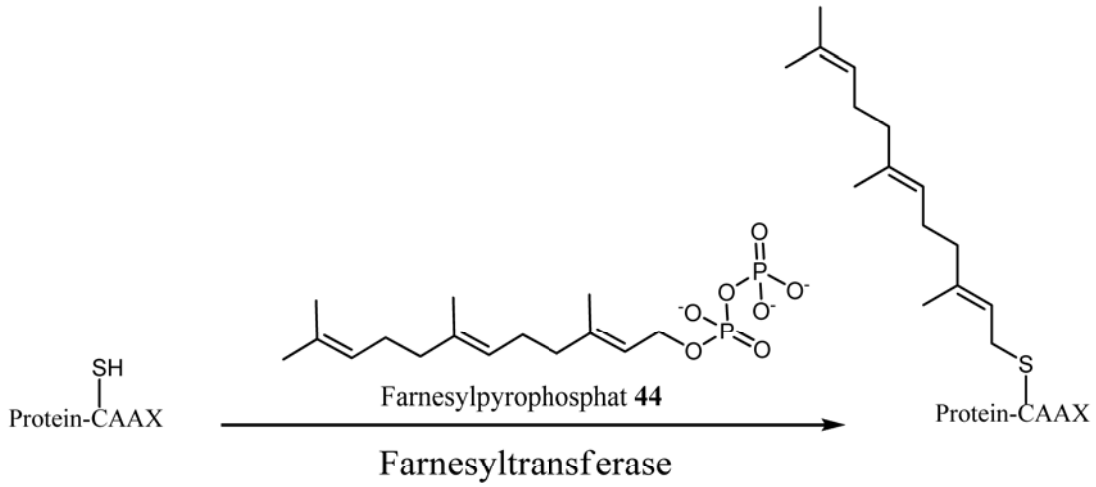
In den vergangenen Jahren wurde die Farnesyltransferase (FTase) als neue Zielstruktur für die Entwicklung neuartiger Krebstherapeutika etabliert. Das Interesse an der Entwicklung von Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTI) leitet sich von der Entdeckung ab, dass Proteine, die an der intrazellulären Signal-Transduktion beteiligt sind, farnesyliert werden müssen. Die Farnesylierung erfolgt als erster Schritt von mehreren posttranslationalen Modifikationen. Diese erleichtern die Protein-Membran-Verankerung und Protein-Protein-Wechselwirkungen[189].

Die FTase gehört zur Gruppe der Prenyltransferasen. Man unterscheidet drei Formen: Isoprenylpyrophosphat-Synthasen (IPPS), Protein-Prenyltransferasen und Prenyltransferasen[190]. Von den Protein-Prenyltransferasen sind drei Vertreter bekannt. Die Farnesyltransferase, die Geranyl-geranyltransferase I (GGTase I) und die Geranylgeranyltransferase II (GGTase II), die auch als Rab GGTase bezeichnet wird. Um die

Zuordnung der Farnesyltransferase zu den Protein-Prenyltransferasen deutlich zu machen, wird sie in vielen Veröffentlichungen auch als Protein-Farnesyltransferase (PFTase) bezeichnet.

Die Farnesyltransferase ist ein heterodimeres Zink-Metalloenzym, das aus zwei Untereinheiten aufgebaut ist. Einer 48 kDa schweren α-Untereinheit (379 Aminosäuren) und einer 46 kDa schweren β-Einheit (437 Aminosäuren). Pro Proteindimer enthält die FTase ein Zink-Atom. Zwischen den beiden Untereinheiten sorgen Wasserstoffbrückenbindungen für Stabilität des Enzyms. Das Proteinsubstrat und das Farnesylpyrophosphat (FPP) binden in einer Kavität zwischen der α- und der β-Untereinheit. Eine mit einer Reihe von hydrophoben Aminosäuren ausgefüllte Spalte der β-Untereinheit dient als FPP-Bindetasche. Genau an der Schnittstelle der hydrophoben Spalte und einem hydrophilen Spalt der α-Untereinheit wird ein Zink-Atom gebunden. Ist kein Substrat gebunden, weist das Zink-Atom einen pentakoordinierten Zustand auf. Als Liganden dienen Asp297β (zweifach), Cys299β, His362β und ein Wassermolekül[191,192,193,194].

Die Farnesyltransferase katalysiert die Übertragung eines C_{15}-Farnesylrestes von Farnesylpyrophosphat **44** auf die Thiolfunktion einer Cystein-Seitenkette von Proteinen, die die sogenannte „CAAX-Sequenz“ (**C:** Cystein; **A:** aliphatische Aminosäure; **X:** Serin oder Methionin) an ihrem C-Terminus tragen[195,196] (☞ **Schema 4**).



Schema 4: Schema der Proteinfarnesylierung

Diese Reaktion erfolgt sequentiell, beginnend mit der Bindung von Farnesylpyrophosphat (FPP) im aktiven Zentrum der FTase. Im Anschluss daran wird die CAAX-Erkennungssequenz des Proteinsubstrates in einer gestreckten Formation mit der Cystein-Thiolfunktion an das enzymeigene Zink-Atom gebunden. Nachdem der Farnesylrest

übertragen worden ist, wird ein weiteres Molekül FPP gebunden. Gleichzeitig nimmt das CAAX-Tetrapeptid eine β-Schleifen-Konformation ein, was für eine verminderte Affinität zum Enzym sorgt. Im Anschluss daran wird das farnesylierte Protein wieder von dem Enzym entfernt[197].

Die eigentlichen Zielproteine der Farnesyltransferase-Inhibitoren werden zurzeit intensiv erforscht. Die in Frage kommenden Zielstrukturen sind vielfältig, leider aber auch wenig eindeutig. Die Ras-Proteine, RhoB, CENP-E und CENP-F sind davon die meist diskutierten Zielstrukturen[198,199].

Außer bei Säugetieren fand man die FTase auch bei eukaryontischen Organismen, wie zum Beispiel bei pathogenen Protozoen. So konnte die FTase bei *Giardia lamblia*[200], *Plasmodium falciparum*[201,202], *Trypanosoma brucei*[203,204,205], *Trypanosoma cruzi*[206], bei *Leishmania major*[207] und *mexicana*[205], bei *Toxoplasma gondii*[207] und bei *Entamoeba histolytica*[208] nachgewiesen werden. Folglich wurde die Farnesyltransferase als neue Zielstruktur zur Entwicklung von Substanzen zur Behandlung von parasitären Infektionen vorgeschlagen. Dabei bediente man sich zweier unterschiedlicher Strategien. Zum Einen der sogenannte „Huckepack-Strategie“ (engl. „piggy-back“), bei der man Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTI), die bereits für die Krebstherapie an Menschen getestet wurden, auf Wirksamkeit gegen die Protozoen prüfte[209]. Somit hoffte man die Entwicklungskosten für neue Wirkstoffe umgehen zu können. Zum Anderen ist es eventuell möglich Inhibitoren zu entwickeln, die spezifisch die parasitäre Farnesyltransferase hemmen.

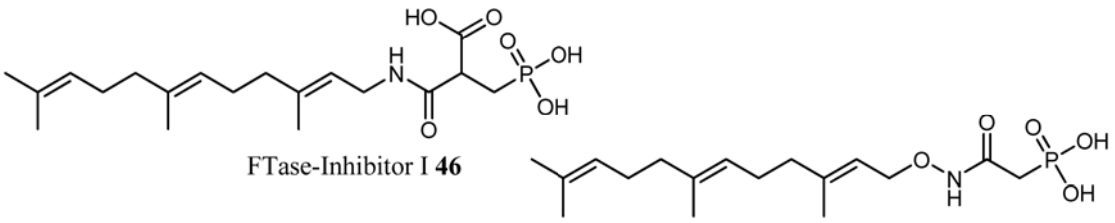
12.1 Farnesyltransferase in *Plasmodium falciparum*

Der erste Nachweis einer Protein-Prenylierung in *Plasmodium falciparum* gelang im Jahr 1998 der Arbeitsgruppe um DEPOBAM CHAKRABARTI[201]. Sie konnten nachweisen, dass die Parasiten sowohl über Geranylgeranyltransferase I (GGTase I) als auch über FTase-Aktivität verfügen. Allerdings gelang es nur die FTase per Größenausschlusschromatographie zu reinigen. Eine Aufreinigung der GGTase I misslang vermeintlich aufgrund der mangelnden Stabilität des Enzyms. Inzwischen hat es sich allerdings als falsch erwiesen dass *P. falciparum* über GGTase I verfügt[226]. Jegliche Bemühungen einer heterologen Expression von FTase-Genen von *P. falciparum* sind bislang gescheitert. Somit steht bis dato kein rekombinantes Enzym für Routine-Messungen zur Verfügung. Genom-Analysen konnten

zeigen, dass auch die FTase von *P. falciparum* ähnlich wie die *humane* FTase aus zwei verschieden großen Untereinheiten aufgebaut ist. Allerdings konnten Sequenz-Analysen deutliche Unterschiede der *Pf*FTase gegenüber *humaner* und *Rattus norvegicus* FTase nachweisen[189]. So ist die *Pf*FTase signifikant größer als die Ratten-FTase[210]. Das aktive Zentrum der FTase *von Rattus norvegicus* stimmt aber überwiegend mit dem der *Pf*FTase überein, so dass die *Rattus norvegicus* FTase für *Pf*FTase-Homologie-modelling-Studien hinzugezogen werden können[211].

12.2 Farnesyltransferase bei *Toxoplasma gondii*

Im Jahre 2001 gelang es der Gruppe um SCHWARZ den Nachweis von FTase und GGTase bei *Toxoplasma gondii* (dem Erreger der Toxoplasmose) zu führen[207]. Mit Hilfe der Tritium-Markierung durch den Einsatz von ^{3}H-Farnesol oder ^{3}H-Geranylgeraniol konnten einige markierte isoprenylierte Polypeptide nachgewiesen werden, was auf die Anwesenheit von FTase- und GGTase-Aktivität deutet. Es konnte eine inhibitorische Wirkung von sieben synthetischen Heptapeptiden (KTSCVIM, KTSCVFM, KTSCVIA, KTSCVFM, KTSCVAM und KTSSVIM) und den beiden FTI´s Farnesyltransferase-Inhibitor I **46** (IC_{50} = 950 pM) und Farnesyltransferase-Inhibitor II **47** (IC_{50} = 270 nM) nachgewiesen werden (☞ **Abbildung 35**). Momentan sind allerdings noch keine selektiv auf *Toxoplasma gondii* FTase (*Tg*FTase) wirkende Inhibitoren in der Literatur beschrieben.



FTase-Inhibitor I **46**

FTase-Inhibitor II **47**

Abbildung 35: FTI´s mit guter Inhibition der *Tg*FTase

12.3 Farnesyltransferase bei *Giardia lamblia*

Im Jahre 1995 gelang es der Gruppe um NASH den Nachweis von FTase bei *Giardia lamblia* (dem Erreger der Giardiose bzw. Lambliose) zu führen[200]. So wurde von *Giardia* radioaktiv markiertes ^{3}H-Mevalonat in Form von farnesylierten und geranylgeranylierten Proteinen in diverse Proteine inkorporiert. Da Farnesylreste per se nur durch die Farnesyltransferase übertragen werden, gelang also der indirekte Nachweis. Momentan sind keine FTase-Inhibitoren mit einer Wirkung auf *Giardia lamblia* in der Literatur beschrieben.

12.4 Farnesyltransferase bei *Schistosoma mansoni*

Im Jahre 1995 gelang es der Gruppe um BENNETT den indirekten Nachweis von FTase bei *Schistosoma mansoni* (dem Erreger der Schistosomose oder Bilharziose) zu führen[200]. So wurde von *Schistosoma* radioaktiv markiertes ^{3}H-Mevalonat in Form von farnesylierten und geranylgeranylierten Proteinen in diverse Proteine inkorporiert. Momentan sind auch keine FTase-Inhibitoren mit einer Wirkung auf *Schistosoma mansoni* in der Literatur beschrieben.

12.5 Farnesyltransferase bei *Entamoeba histolytica*

Im Jahre 2004 gelang es der Gruppe um NOZAKI, den Nachweis über das Vorkommen von FTase bei *Entamoeba histolytica* (dem Erreger der Entamöbose bzw. Amöbiasis) zu führen[208]. *Entamoeba* ist ein im Darm vorkommender protozoischer Parasit, der neben einer Dysentrie und Colitis auch Leberabszesse auslöst. Es wird geschätzt, dass jährlich etwa 50 Millionen Infektionen und etwa 40.000 - 100.000 Todesfälle durch *Entamoeba histolytica* auftreten[212]. Die Farnesyltransferase von *Entamoeba histolytica* (*Eh*FTase) besteht auch aus zwei verschieden großen Untereinheiten, wobei die α-Untereinheit aus 298 Aminosäuren und die β-Untereinheit aus 375 Aminosäuren besteht. Bei einer Überlagerung der *Eh*FTase-Proteinsequenzen mit *humaner* FTase und *T. brucei* Farnesyltransferase wurde eine 29%ige respektive 30%ige Übereinstimmung der Proteinsequenzen gefunden. Als intrinsisches Substrat wurde das *Eh*Ras4-CVVA identifiziert. Die Tatsache, dass in *Eh*FTase kleine Aminosäuren am C-Terminus des *Eh*Ras (Substrate CVLS und CVLL) bevorzugt werden, deutet auf eine kleinere X-Bindestelle. fünf verschiedene literaturbekannte FTI´s wurden auf Inhibition an *Eh*FTase überprüft (☞ **Tabelle 5** und **Abbildung 36**).

Tabelle 5: Aktivitäten einiger FTI´s an *Entamoeba histolytica*

Inhibitor:	IC_{50} [µM]
α-Hydroxyfarnesylphosphonsäure **45**	>30
Farnesyltransferase-Inhibitor I **46**	>30
Farnesyltransferase-Inhibitor II **47**	2.0
FTI-276 **48**	2.4
Gliotoxin **49**	>30

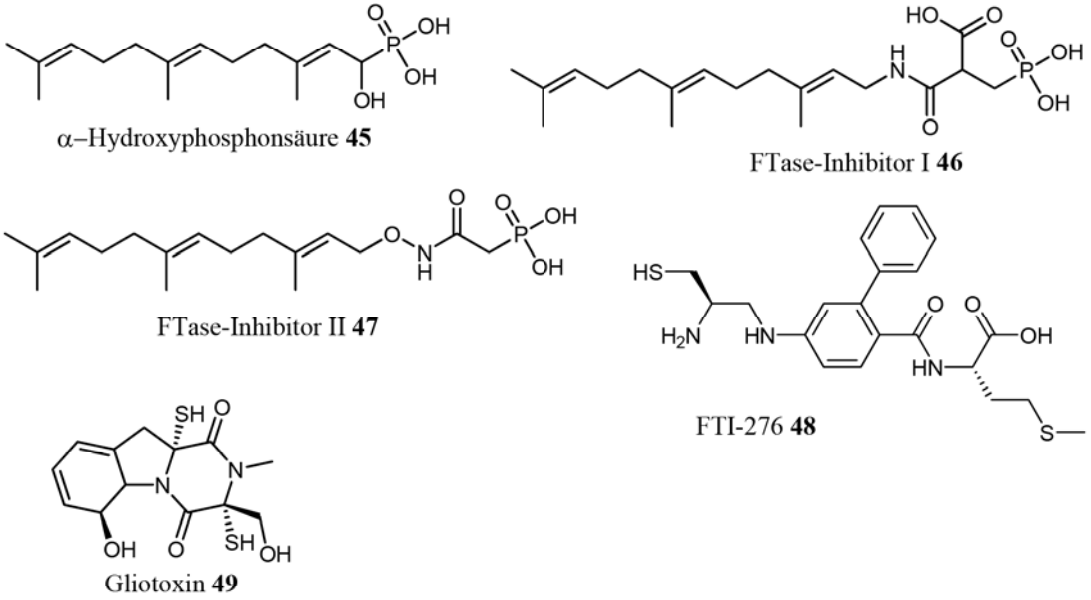


Abbildung 36: Strukturformeln der an *Entamoeba* getesteten FTI

12.6 Farnesyltransferase bei *Trypanosoma brucei*

In 1996 gelang es der Arbeitsgruppe um FIELD die Protein-Farnesylierung bei *Trypanosoma brucei* nachzuweisen[213]. Ein Jahr später konnten GELB und Kollegen nachweisen, dass *Trypanosoma brucei* über die Farnesyltransferase (*Tb*FTase) verfügt[214]. Die *Tb*FTase ist ein Heterodimer. Die α-Untereinheit ist durch 5 Inserts (Einschübe) von mindestens je 25 Aminosäuren im Vergleich zur Ratten-FTase gekennzeichnet[215]. Somit ist sie deutlich größer als die α-Untereinheit der Säugetiere. Im Vergleich zur Säugetier-FTase zeigt die *Tb*FTase eine größere Präferenz für die Aminosäuren Methionin und Glutamin in der X-Position des CAAX-Motivs. Das strukturelle Korrelat hierfür sind die in der X-Bindetasche veränderten 4 Aminosäurereste, die die eingeschränkte Peptid-Substrat-Spezifitiät verursachen. So konnte mittels radioaktiv markiertem ^{3}H-FPP lediglich das CVIM (nicht CVLS und CVLL) als

Substrat erkannt werden. Wiederum ein Jahr später in 1998 wurde von GELB und Mitarbeitern eine Inhibition von *Tb*FTase mit CAAX-Mimetika beschrieben. Als aktivster Vertreter erwies sich der schon als potentielles Krebstherapeutikum bekannte FTI-276 **48** mit einem IC_{50} von 1.7 nM. Die Verbindungen FTI-277 **50** und GGTI-298 **53** stellen jeweils das Methylester-Prodrug der analogen Verbindungen FTI-276 **48** und GGTI-297 **52** dar. Beide Prodrugs haben etwa eine 10-fach geringere Aktivität auf die *Tb*FTase als die eigentlichen Wirkformen. Das nicht-peptidische CAAX Mimetikum SCH-44342 **54** zeigt die geringste Aktivität an der *Tb*FTase. (☞ **Tabelle 6** und **Abbildung 37**)

Tabelle 6: Erste FTI´s mit Aktivität an *Tb*FTase

Inhibitor:	**IC_{50} [nM]**	**ED_{50} *T. brucei brucei* [µM]**
FTI-276 **48**	1.7	>25
FTI-277 **50**	40	0.7
L-745,631 **51**	52	-
GGTI-297 **52**	3.2	-
GGTI-298 **53**	46	-
SCH-44342 **54**	158000	-

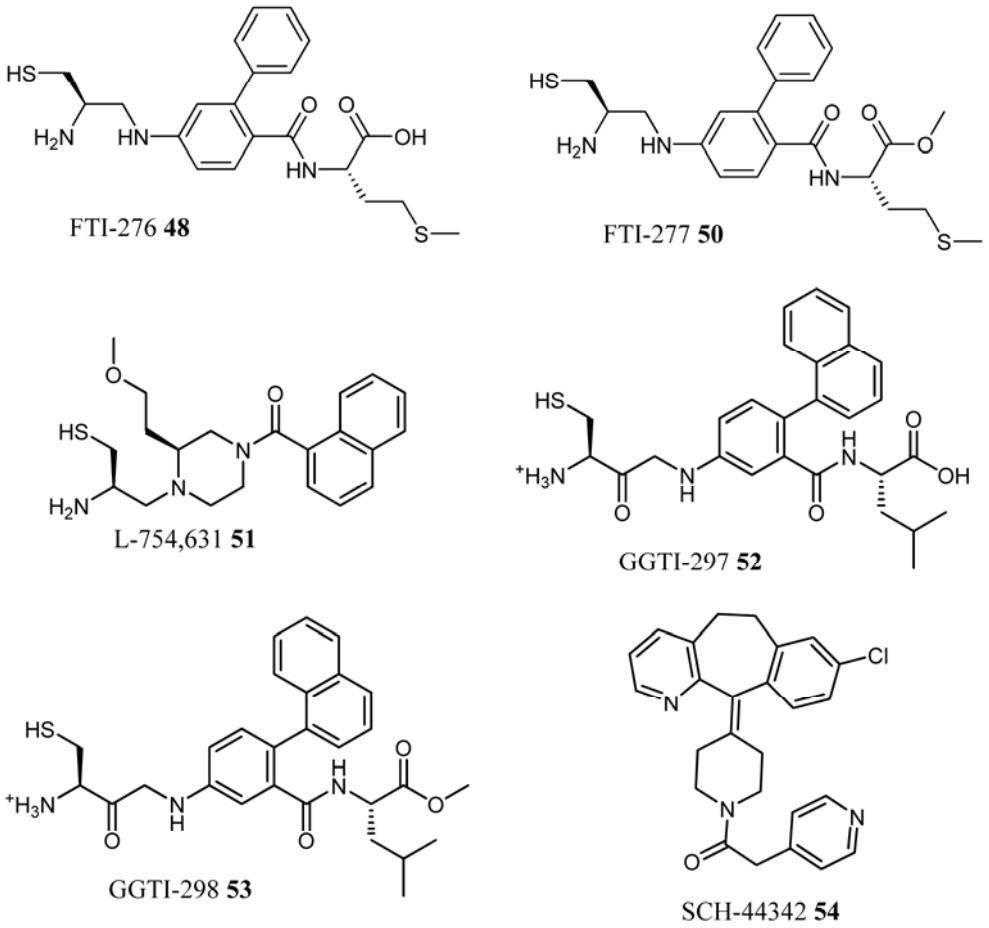
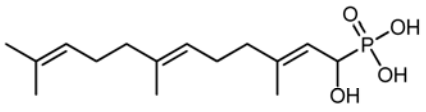


Abbildung 37: Wirksame FTI´s an *Tb*FTase

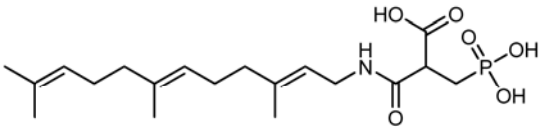
Seither sind diverse Substanzen auf eine Aktivität an *Tb*FTase getestet worden. 1999 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um FIELD eine Liste mit Substanzen, für die die MIC (minimale inhibitorische Konzentration) bestimmt worden sind. Die wirksamsten Vertreter werden in der Tabelle dargestellt[216]. (☞ **Tabelle 7** und **Abbildung 38**) Mit einem MIC von 3 µM gegen die Blutparasiten und 2.2 µM gegen die procyclische Form des Parasiten stellte sich das Manumycin A **56** als wirksamste Substanz dieser Testserie dar. Allerdings wurde gleichzeitig zur Diskussion gestellt, dass das Manumycin A möglicherweise zusätzlich einen Effekt auf die mitochondriale Funktion durch Interaktion mit dem Ubichinon Elektronen- und Protonen-Transport hat und somit kein reiner Farnesyltransferase-Inhibitor wäre.

Tabelle 7: MIC einiger wirksamer Inhibitoren der *Tb*FTase

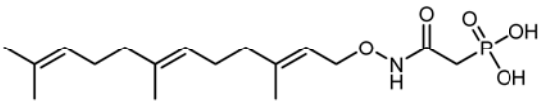
Inhibitor:	MIC [µM] (Blutparasiten)	MIC [µM] (procyclische Form)
α-Hydroxyfarnesylphosphonsäure **45**	100	n. b.
Farnesyltransferase-Inhibitor I **46**	85	~400
Farnesyltransferase-Inhibitor II **47**	90	~400
Farnesyltransferase-Inhibitor III **55**	80	~150
Manumycin A **56**	3	2.2



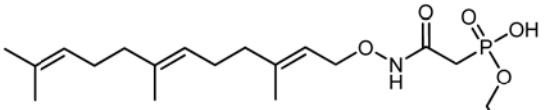
α-Hydroxyphosphonsäure **45**

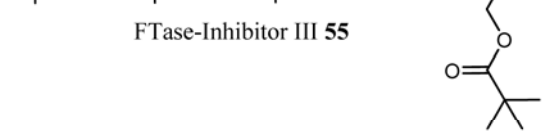


FTase-Inhibitor I **46**

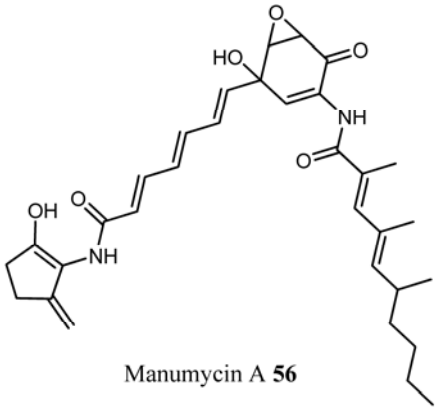


FTase-Inhibitor II **47**





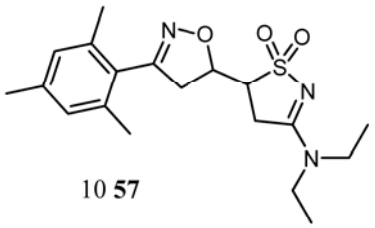
FTase-Inhibitor III **55**



Manumycin A **56**

Abbildung 38: wirksame FTI an *Tb*FTase (Fortsetzung)

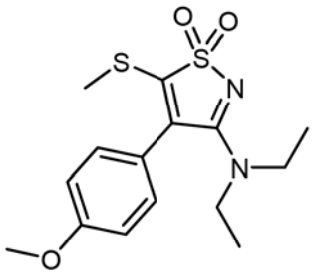
Drei Jahre später im Jahre 2002 veröffentlichte das Team um GELB einen weiteren Satz von Isothiazoldioxid-Derivaten. Sie testeten die *in vitro* Inhibition an rekombinanter *Tb*FTase und Ratten-FTase. Das aktivste Derivat dieser Serie ist die Verbindung 10 **57** die bei 5 µM eine Inhibition von 66% an der *Tb*FTase zeigte. Die Ratten-FTase wurde durch 10 **57** nicht inhibiert. Außerdem stellte man bei dieser Verbindung eine *in vitro* Inhibition an kultivierten Parasiten von 10 µM fest (☞ **Abbildung 39**).



10 **57**

Abbildung 39: Isothiazoldioxid-Derivate der 2. Generation

2005 wurden von CORSINI und Mitarbeitern Isothiazol-Derivate mit einer Wirkung auf die *Tb*FTase beschrieben. Das aktivste Derivat (6n **58**) zeigte einen IC_{50} von 8.56 µM. Es konnte für das 6n **58** eine fast 500-fach höhere Aktivität gegen die *Tb*FTase als gegen die ebenfalls getestete *Tb*GGTase I (3971 µM) nachgewiesen werden. CORSINI und Kollegen spekulieren daher, dass das Thioether-Schwefelatom möglicherweise direkt mit dem Zink-Atom im aktiven Zentrum der FTase koordiniert. Die Arbeitsgruppe subsumiert ihre Ergebnisse mit der Aussage, dass der Beweis dafür erbracht werden konnte, dass der „Isothiazolring eine wichtige Rolle beim inhibitorischen Effekt auf die FTase spielt". Angesichts der doch eher schwachen Wirksamkeit von nur 8.56 µM darf allerdings bezweifelt werden, dass der Isothiazolring eine wirklich „wichtige Rolle" bei der Inhibition der Farnesyltransferase spielt (☞ **Abbildung 40**).

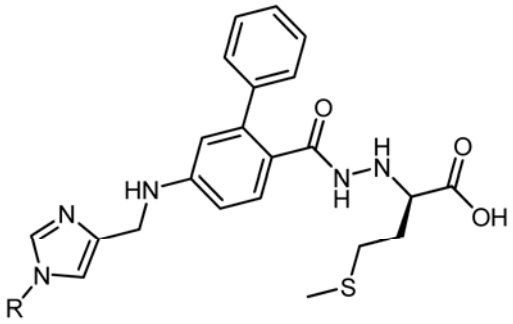


6n **58**

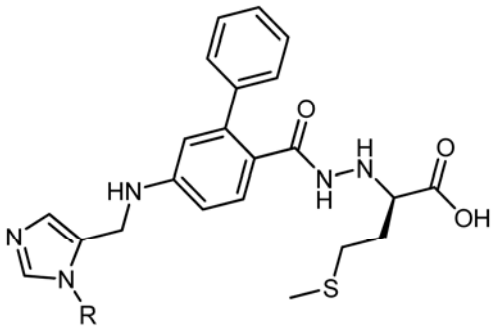
Abbildung 40: *Tb*FTase Inhibitor 6n

2004 publizierten HAMILTON und Mitarbeiter imidazolhaltige CAAX-Mimetika. Als Analoga der instabilen Verbindungen mit freier Thiolgruppe (FTI-276 **48** und FTI-277 **50**) wurde zur Koordination mit dem Zinkatom des aktiven Zentrums ein Imidazolyl-Rest anstelle des Cysteins eingeführt (☞ Substanzenklassen **A** und **B**; **Abbildung 41**). Des Weiteren wurde der Einfluss des Substitutionsmusters der Imidazolyl-Reste untersucht. Auffällig wurde, dass die in 5-Postition des Imidazolyl-Restes substituierten Wirkstoffe per se eine bessere Wirksamkeit auf die *Tb*FTase zeigten als die 4-substituierten Analoga. Man vermutet daher, dass sich der an der Position 5 substituierte Rest dieser Derivate in eine Schleife in die

CAAX-Bindetasche legt, sie besetzt und mit dem Farnesylrest interagiert. Das ist bei den 4-substituierten Derivaten in dieser Form so nicht möglich.



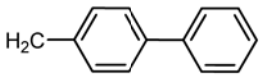
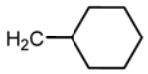
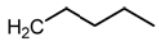
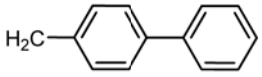
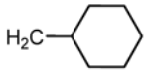
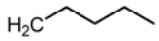
4-substituierte Imidazolylderivate **A**



5-substituierte Imidazolylderivate **B**

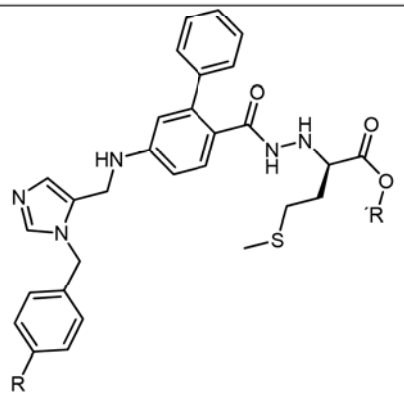
Abbildung 41: FTase Inhibitoren mit Imidazolylsubstituenten

Tabelle 8: *Tb*FTase Inhibitoren

Serie	R	*Tb*FTase-Inhibition bei 50 nM [%]
A		4.5
		12
		11.5
B		85.6
		69.8
		80.6

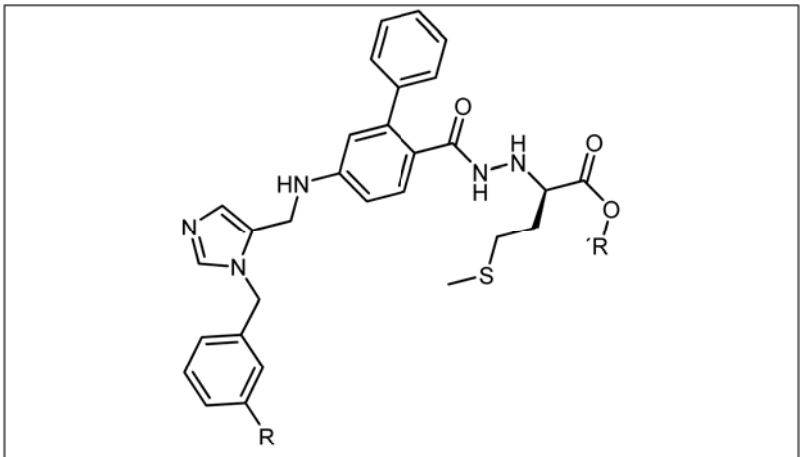
In einem nächsten Entwicklungsschritt wurde der Einfluss des Substitutionsmusters eines an das Imidazol gebundenen Phenylrings auf die inhibitorische Aktivität gegen die *Tb*FTase überprüft. Dabei kam heraus, dass, die prozentuale inhibitorische Wirkung unabhängig vom Substituenten (Ph, CN, NO_2, Cl oder CH_3) des Benzylrestes zu sein scheint. Interessant ist auch die Beobachtung, dass die Wirksamkeit der in der **Tabelle 9** gezeigten Verbindungen an den *T. brucei* Blutparasiten deutlich verbessert war, wenn die Carbonsäuregruppe des Methioninrestes als Methylester geschützt vorlag (☞ **Tabelle 9**, **Tabelle 10** und **Tabelle 11**).

Tabelle 9: Aktivitätsunterschiede bei verschiedenen *p*-R-Substitutionsmustern



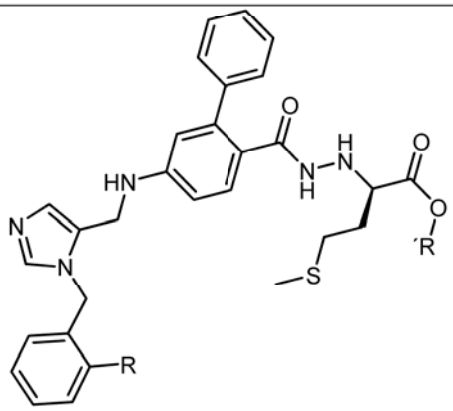
R´	R	Inhibition *Tb*FTase [%] bei einer Konz. von 50 nM	ED_{50} *T. brucei brucei* [µM]	ED_{50} *T. brucei rhodesiense* [µM]
H	Ph	82-87	>10	16 bis >60
	CN			
	NO_2			
	Cl			
	CH_3			
CH_3	Ph	0-14	0.5-5	0.14-0.8
	CN			
	NO_2			
	Cl			
	CH_3			

Tabelle 10: Aktivitätsunterschiede bei verschiedenen *m*-R-Substitutionsmustern



R´	R	Inhibition *Tb*FTase [%] bei einer Konz. von 50 nM	ED_{50} *T. brucei brucei* [µM]	ED_{50} *T. brucei rhodesiense* [µM]
H	CN	65-74	>10	>60
	Cl			
	CH_3			
CH_3	CN	0-17	1-5	0.38-0.92
	NO_2			
	Cl			
	CH_3			

Tabelle 11: Aktivitätsunterschiede bei verschiedenen *o*-R-Substitutionsmustern

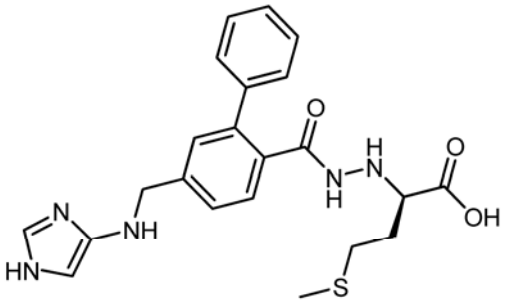


R´	R	Inhibition *Tb*FTase [%] bei einer Konz. von 50 nM	ED_{50} *T. brucei brucei* [µM]	ED_{50} *T. brucei rhodesiense* [µM]
H	CN	29-41	>10	>60
	Cl			
	CH_3			
CH_3	CN	0	1-10	-
	Cl			
	CH_3			

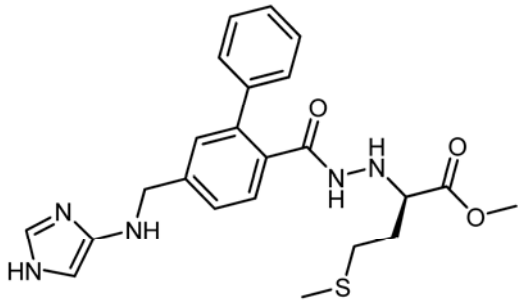
In einem nächsten Entwicklungsschritt ersetzten HAMILTON und Kollegen die C-terminale Methionin-Struktur durch eine 2-Phenyl-4-aminobenzoesäure-Struktur. Allerdings zeigten sich die daraus resultierenden Strukturen als annähernd unwirksam als *Tb*FTase-Inhibitoren. So wurden weniger als 20% Inhibition bei einer Konzentration von 50 nM und ED_{50}-Werte von > 10µM beobachtet. Ein Ersatz der Methioninstruktur gegen Leucin zeigte ebenfalls auf das Parasitenwachstum, respektive die *Tb*FTase, mit bis zu 10 µM keine signifikante Inhibition.

Erst die Vergrößerung des Linkers zwischen Imidazolyl-Rest und dem hydrophoben Strukturelement führte zu einer deutlichen Verbesserung der *in vitro* Aktivität an *Tb*FTase und auf die wachsenden Parasiten. So konnte für die Substanz 22 **59** mit 4-Aminomethyl-Substituenten eine 96%ige Inhibition auf *Tb*FTase und ein IC_{50} von 1.8 nM gemessen werden. Das analoge Methylester-Prodrug 23 **60** zeigte gegen kultivierte *T. brucei* Kulturen eine deutlich bessere Wirkung (ED_{50} = 25 nM, gegenüber ED_{50} = 1 µM für 22 **59** bei *T. brucei brucei*). Gleiches konnte auch für die Wirkung an *T. brucei rhodesiense* beobachtet werden.

Dort zeigte das Prodrug 23 **60** einen ED_{50} von 2.6 nM und das Derivat 22 **59** lediglich einen ED_{50} von 200 nM (☞ **Abbildung 42**).



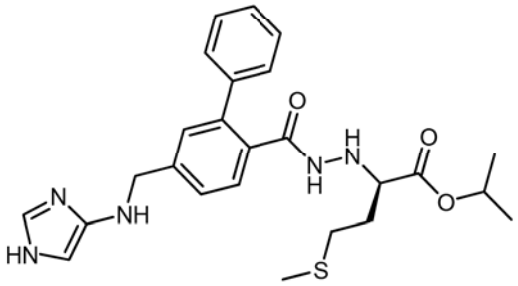
22 **59**



23 **60**

Abbildung 42: Verbindungen von HAMILTON *et al.* mit zusätzlichem Methylenspacer

Die Substanz mit der besten Wirkung an den kultivierten *T. brucei brucei* Parasiten dieser Serie war mit einem ED_{50} von 5 nM der Isopropylester 26 **61** (☞ **Abbildung 43**).



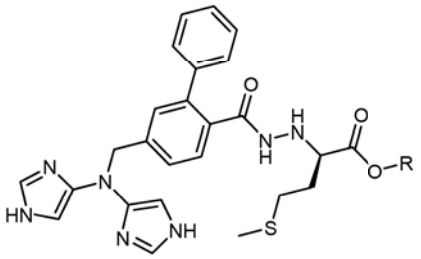
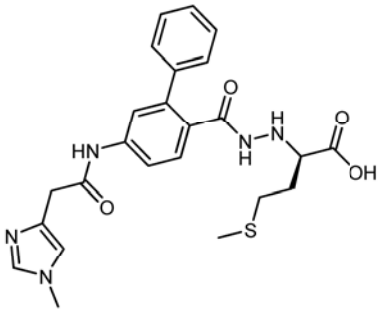
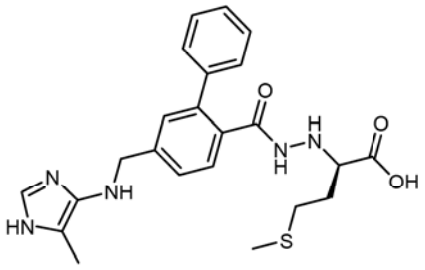
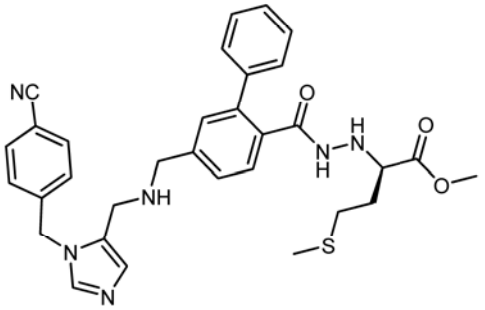
26 **61**

Abbildung 43: Isopropylester-Prodrug

Eine Wirkungsverbesserung konnte auch mit sterisch noch aufwändigeren Ester-Prodrugs nicht mehr erreicht werden.

Eine zusätzlich eingefügte Imidazolylgruppe an das Aminomethyl-Stickstoffatom ergab das Bisimidazolylderivat 30 **62**, das eine exzellente Wirkung an *Tb*FTase (IC_{50} = 5.9 nM) aufwies. Das analoge Methylester-Prodrug 31 **63** zeigte mit einem ED_{50} = 1.5 nM an kultivierten *T. brucei rhodesiense* sehr gute Wirksamkeit. HAMILTON *et al.* argumentierten, dass der zusätzlich eingefügte Imidazolyl-Rest möglicherweise die Bindungsaffinität an das Enzym erhöht hatte. Bei Verbindung 32 **64** wurde anstatt des sekundären Amins eine Amid-Gruppierung als Spacer zwischen Imidazolyl-Rest und Biphenylyl-Substituent eingefügt. Außerdem wurde eine Methylgruppe in die *N*-1 Position des Imidazolylringes eingefügt. Es konnte eine eingeschränkte Wirkung, die vermutlich auf der eingeschränkten Rotation um die Bindungsachse (durch die Amidfunktion), oder auf die sterische Behinderung durch die Einführung der Methylgruppe am *N*-1 des Imidazolylrestes zurückzuführen ist, nachgewiesen werden.

Tabelle 12: Imidazolderivate von HAMILTON *et al.*

Verbindung	Struktur	*Tb*FTase-Inhibition bei 50 nM [%]	*T. brucei brucei* ED_{50} [µM]	*T. brucei rhodesiense* ED_{50} [µM]
30 **62** (R = H)		99	1-10	0.9
31 **63** ($R = CH_3$)		66.2	0.1	0.0015
32 **64**		83.2	>25	>60
33 **65**		68.5	>10	n.b.
34 **66**		7	0.5	0.1

Eine bei Verbindung 33 **65** in Position 5 des Imidazolringes eingeführte Methylgruppe scheint den Zugang des Imidazol-Ringes zum Zinkatom des aktiven Zentrums sterisch zu beeinflussen. Daher ist im Vergleich zum unsubstituierten Analogon (22 **59**) eine stark reduzierte Wirksamkeit (68.5 %ige statt 96.1 %ige Inhibition bei 50 nM) zu beobachten. Die Kombination aus 4-cyanbenzylsubstituiertem Imidazolring und zusätzlichem Methylen-

Spacer zwischen Imidazolyl- und Biphenylyl-Rest resultierte in Verbindung 34 **66** mit einer nur moderaten Wirkung an den kultivierten Parasiten (ED_{50} = 0.5 µM bzw. 0.1 µM).

In 2005 veröffentlichten VAN VOORHIS[217] und Mitarbeiter eine weitere Studie über Substanzen mit einer Wirkung auf *Trypanosoma brucei*. Die Substanzen wurden auf Aktivität an *T. brucei, Plasmodium falciparum* und bei Säugetieren überprüft. FTI-276 **48** und FTI-277 **50** waren die ersten beschriebenen Substanzen (☞ **Abbildung 44** und **Tabelle** 13) mit einer Aktivität auf *Tb*FTase. Die Entwicklung wurde aber aufgrund von pharmakokinetischen Problemen gestoppt. Der Wirkstoff BMS-214662 **67** zeigte einen guten IC_{50} von 8 nM bei *Pf*FTase und von 1.9 nM bei der *Tb*FTase im einstellig nanomolaren Bereich. Außerdem konnte eine gute IC_{50} von je 200 nM an den kultivierten Parasiten beobachtet werden. VAN VOORHIS und Kollegen deuteten zugleich an, dass für diese Verbindung eine „dramatische" Reduktion der Parasitämie im Mausmodell für die Afrikanische Schlafkrankheit beobachtet werden konnte. Die Daten wurden allerdings bis dato noch nicht veröffentlicht. Grund mag möglicherweise die schlechte Selektivität der Substanz sein. Auffällig war, dass die Substanzen mit einem Tetrahydrobenzodiazepin-Gerüst (BMS-214662 **67**) eine geringere Aktivität aufwiesen, als Inhibitoren mit einem Tetrahydrochinolin-Gerüst wie Verbindung BMS-386914 **68**. Da man in klinischen Untersuchungen bei BMS-214662 **67** eine gastrointestinale Toxizität beobachtet hatte, stützte man die Entwicklung der *Tb*FTase-Inhibitoren von diesem Zeitpunkt an auf die Substanzen mit Tetrahydrochinolin-Gerüst. Für die Verbindung BMS-386914 **68** konnte eine exzellente Aktivität an *Pf*FTase von 0.7 nM beobachtet werden. Für die ebenfalls getesteten Substanzen Sch-66336 **70** und BMI-46228 **71** konnte keine oder nur eine geringe Aktivität an *Tb*FTase beobachtet werden. Einen sehr guten IC_{50}-Wert an der *Tb*FTase von 3.5 nM zeigte die Verbindung R-157777 **69**, deren Selektivität jedoch problematisch erscheint. So konnte eine Inhibition der Säugetier-FTase von 0.1 nM beobachtet werden.

Tabelle 13: Aktivität einiger FTase Inhibitoren bei verschiedenen Spezies

Verbindung	FTase-Inhibition IC_{50} [nM]			Inhibition des Zellwachstums IC_{50} [nM]		
	T. brucei	*P. falciparum*	*Säugetier*	*T. brucei*	*P. falciparum*	*Säugetier*
BMS-214662 **67**	1.9	8	1.35	200	200	1000
BMS-386914 **68**	50	0.70	1.20	500	5	>5000
R-157777 **69**	3.5	10	0.1	2500	3000	5000
Sch-66336 **70**	0	>250	9	8500	3000	>10000
BMI-46228 **71**	30% bei 50 nM	7.2	-	>10000	>1000	-
FTI-276 **48**	1.7	1	4	>25000	>60000	>25000
FTI-277 **50**	-	-	-	500	3400	>25000

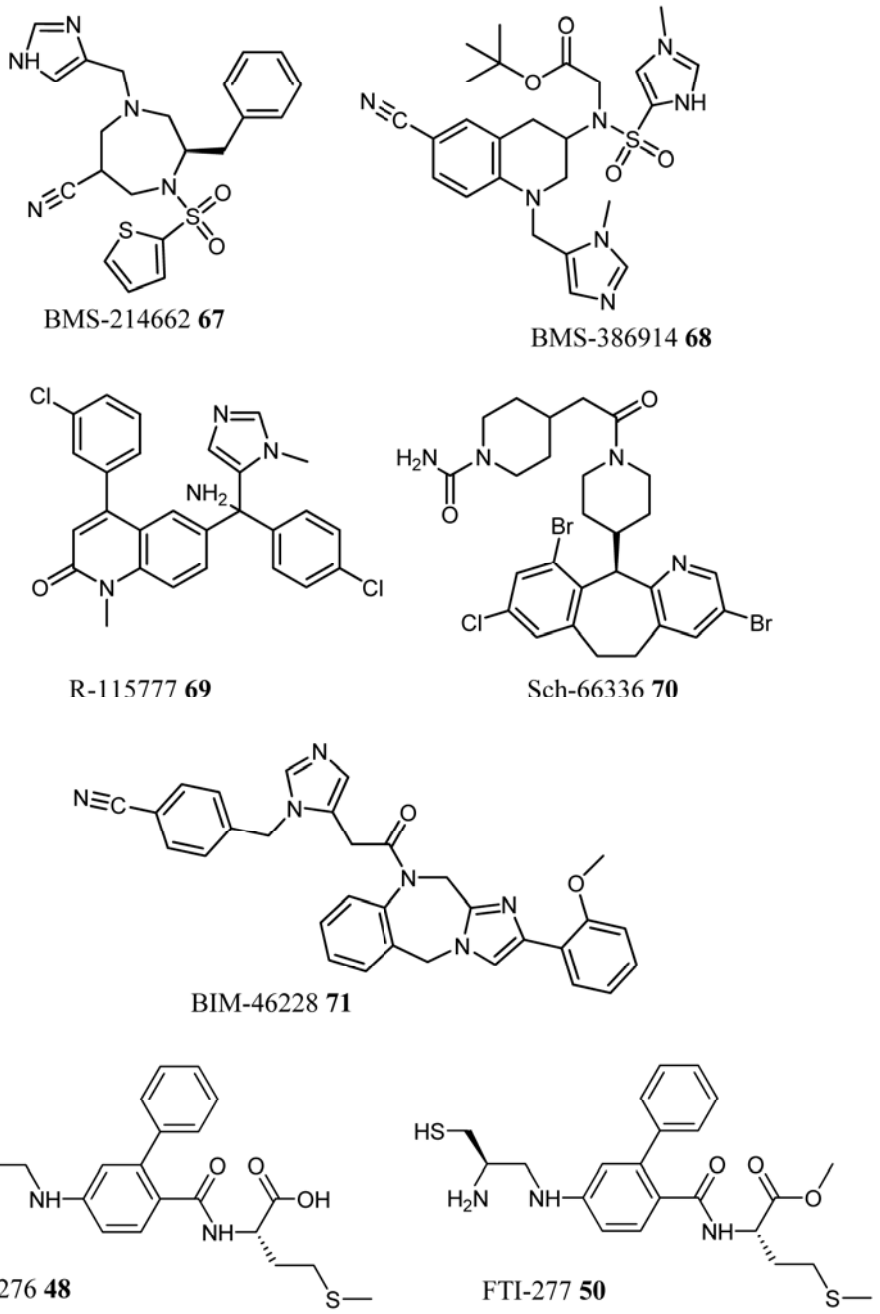


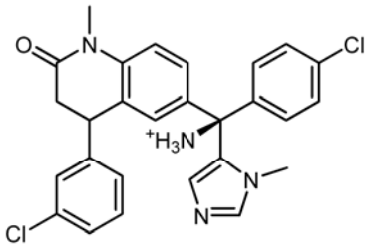
Abbildung 44: *Tb*FTase-Inhibitoren VAN VOORHIS

12.7 Farnesyltransferase bei *Trypanosoma cruzi*

2002 gelang es YOKOHAMA *et al.* die Farnesyltransferase bei *Trypanosoma cruzi* (*Tc*FTase) nachzuweisen[215]. Die *Tc*FTase besteht aus einer 628 Aminosäuren umfassenden α-Untereinheit und einer 588 Aminosäuren umfassenden β-Untereinheit. Die *Tb*FTase und die *Tc*FTase stimmen in ihrer Aminosäuresequenz zu 47% überein. Analog zur *Tb*FTase enthält die *Tc*FTase einige Inserts in ihrer Aminosäurekette, ist aber insgesamt kleiner als die *Tb*FTase. Wie *Tb*FTase zeigt auch die *Tc*FTase eine deutliche Präferenz für Proteinsubstrate,

die an der X-Position der CAAX-Erkennungs-Sequenz Methionin oder Glutamin, nicht aber die hydrophilen Aminosäuren Serin, Threonin oder Cystein haben. Peptide, die Serin, Threonin oder Cystein in der X-Position haben, sind gute Substrate für die Ratten-FTase. Besonders wichtig für die Substratspezifität scheint die Aminosäure Prolin-152 in der β-Untereinheit zu sein. So konnte anhand der Ratten-FTase beobachtet werden, dass sobald sich eine andere Aminosäure als Prolin an Position 152 der β-Untereinheit befand, die FTase in der Lage war, sowohl CIIS als auch CIIL als Substrate zu akzeptieren und umzusetzen. Die Wildtyp-Ratten-FTase (152-Pro) akzeptiert dagegen nur das CIIS-Substrat. Deshalb haben YOKOHAMA *et al.* der Position 152 der β-Untereinheit eine Schlüsselrolle bei der Substratspezifität zugeschrieben.

Drei Jahre später (2005) publizierten BUCKNER *et al.,* dass das Tipifarnib **69** ein wirksamer (IC_{50} = 75 nM) Inhibitor der *Tc*FTase ist (☞ **Abbildung 45**). Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Tipifarnib **69** sehr gut wirksam (ED_{50} = 4 nM) gegen kultivierte Parasiten ist. Allerdings wurde später festgestellt, dass diese Wirkung auf einer Inhibition der Cytochrom P450-Sterol-Demethylase und nicht der *Tc*FTase beruhte[218].



Tipifarnib = R-115777 **69**

Abbildung 45: *Tc*FTase-Inhibitor Tipifarnib

Die Arbeitsgruppe um Prof. SCHLITZER veröffentlichte 2005 ebenfalls Substanzen mit einer Aktivität gegen *Trypanosoma cruzi*[219]. Die auf der Benzophenongrundstruktur basierenden Farnesyltransferase-Inhibitoren wurden dabei aufgrund ihrer Struktur in zwei verschiedene Verbindungsklassen eingeteilt; zum Einen heterozyklenhaltige Inhibitoren und zum Anderen diverse Aminosäurederivate (☞ **Abbildung 46**).

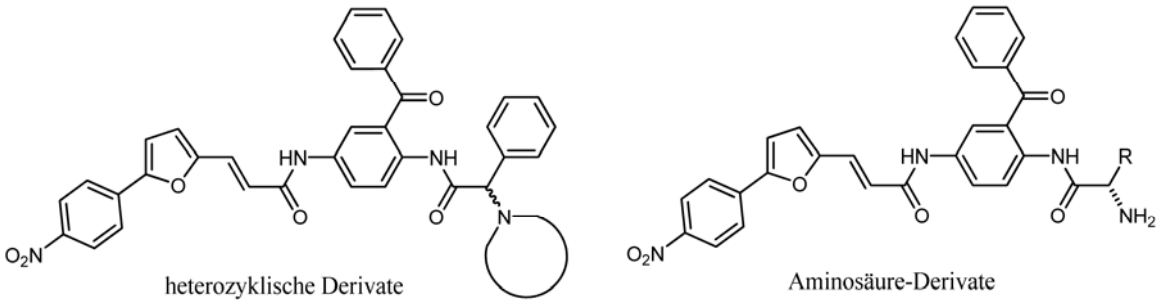


Abbildung 46: Heterozyklische und Aminosäure Derivate

Eine nennenswerte Aktivität von LC_{50} = 10 µM hatten die beiden Benzophenonderivate **73** und **74**. (☞ **Abbildung 47**)

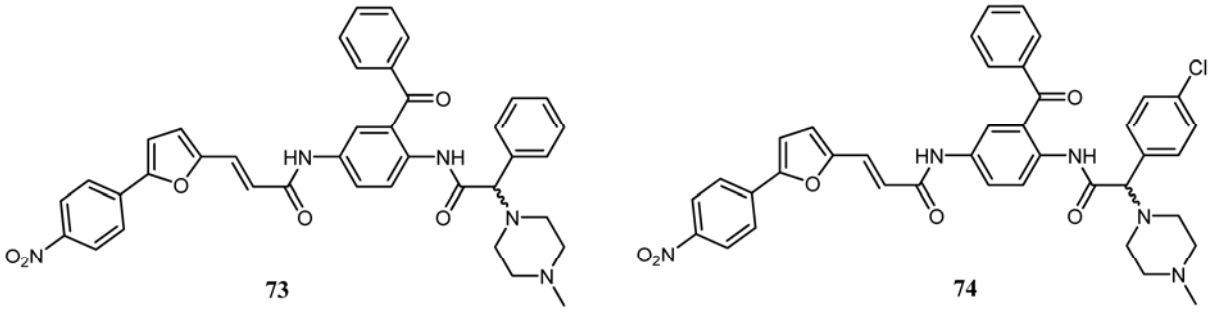


Abbildung 47: FTase-Inhibitoren 73 und 74

Grund dafür ist vermutlich die verbesserte Wasserlöslichkeit im Vergleich (z.B. für **74**: > 3.33 mM) zu den Derivaten ohne protonierbare Aminogruppe (< 0.06 mM). Die meisten Heterozyklenvariationen führten zu einer Reduktion der Aktivität an *Trypanosoma cruzi*. Das 4-Oxopiperidyl-Derivat **75** und das *N*-Cyclohexylpiperazinyl-Derivat **76** zeigten eine Steigerung der Aktivität (LC_{50} = 1 µM) um den Faktor 10 (☞ **Abbildung 48**).

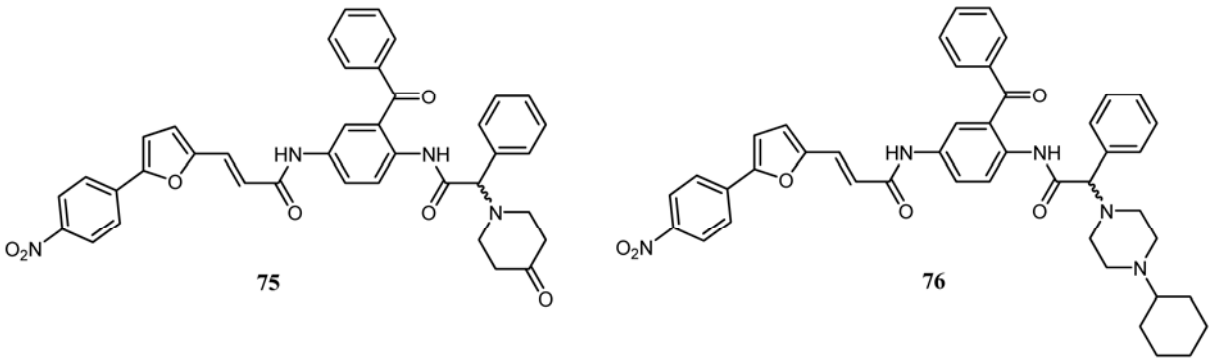
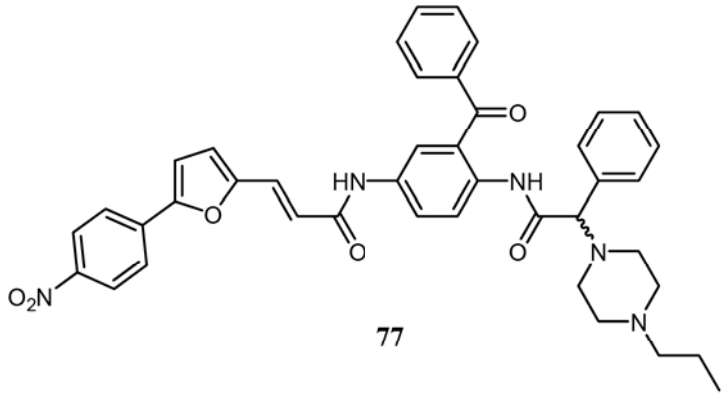


Abbildung 48: FTase Inhibitoren 75 und 76

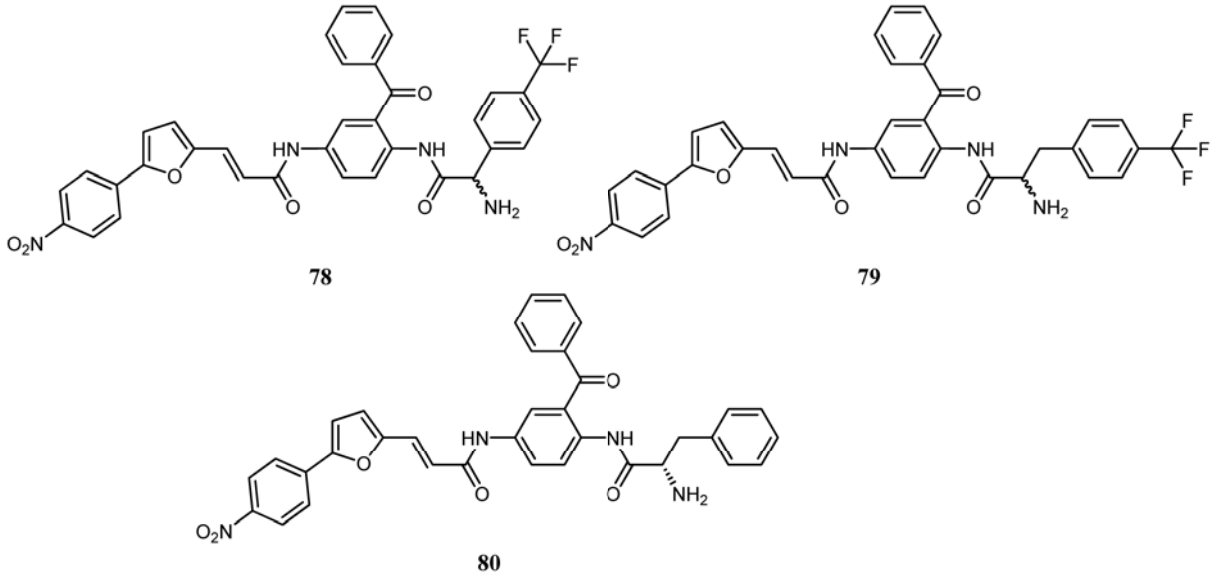
Ein *N*-Propylpiperazinylderivat **77** zeigte im Vergleich zum *N*-Methylpiperazinylderivat **73** eine um drei Zehnerpotenzen verbesserte Aktivität (LC_{50} = 10 nM). Dieses Derivat stellt bis dato das aktivste Derivat der Arbeitsgruppe dar (☞ **Abbildung 49**).



77

Abbildung 49: Der zurzeit aktivste Inhibitor gegen *T. cruzi* des Arbeitskreises SCHLITZER

Bei den Aminosäurederivaten zeigte das *p*-Trifluormethylphenylglycinderivat **78** einen LC_{50} = 10 µM. Ein analoges Phenylalaninderivat **79** zeigte einen LC_{50} = 50 µM. Das *p*-unsubstituierte Phenylalaninderivat **80** zeigte die beste Aktivität gegen die *Trypanosoma cruzi*-Parasiten mit einem LC_{50}-Wert von 1 nM (☞ **Abbildung 50**).



78

79

80

Abbildung 50: *Tc*FTase-Inhibitoren mit Benzophenongrundstuktur und Aminosäurepartialstruktur

Die in **Abbildung 50** dargestellten Derivate sind mit Ausnahme von Verbindung **80** Racemate. Eine generelle Präferenz, welches der beiden Enantiomere wirksamer ist, konnte nicht evaluiert werden. Bei den *p*-unsubstituierten Phenylalaninderivaten war das

S-Enantiomer mit einem LC_{50}-Wert von >10 µM um vier Zehnerpotenzen weniger aktiv als das analoge *R*-Enantiomer **80** (LC_{50} = 1 nM).

12.8 Farnesyltransferase bei *Leishmania major / L. mexicana*

1998 gelang GELB *et al.* der Nachweis der Farnesyltransferase in *Leishmania mexicana* (*Lm*FTase)[220]. Vier Jahre später wiesen YOKOHAMA et *al.* die Farnesyltransferase bei *Leishmania major* (*Lmj*FTase) nach[215]. Wieder besteht die Farnesyltransferase aus einer 764 Aminosäuren großen α-Untereinheit und einer β-Untereinheit aus 725 Aminosäuren. Auch die *Lmj*FTase-α-Untereinheit hat 8 Inserts von mindestens je 25 Aminosäuren. Wie die FTase von *T. brucei* und *T. cruzi* bevorzugt auch die *Lmj*FTase die Aminosäuren Glutamin und Methionin in der X-Position des CAAX-Motivs.

13 *Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTI)*

13.1 Farnesyltransferase-Inhibitoren gegen Malaria – ein Status quo

Farnesyltransferase-Inhibitoren, die auf eine Wirksamkeit gegen Malaria-Parasiten untersucht worden sind, gehören entweder zu den FPP-Analoga oder zu den CAAX-Peptidomimetika. Wobei letztere die deutlich bedeutendere Gruppe von FTI´s darstellt.

Da zurzeit keine rekombinante *Pf*FTase zur Bestimmung der Aktivität am isolierten Enzym zur Verfügung steht, mussten die potentiellen FTI´s gegen das partiell gereinigte Enzym getestet werden.

Ein repräsentativer Vertreter der FPP-Analoga ist die α-Hydroxyfarnesylphosphonsäure **45**, (☞ **Abbildung 51**) die allerdings nur eine schwache Aktivität gegen die partiell gereinigte *Pf*FTase (IC_{50} = 100 µM) und keinerlei Wirkung gegen kultivierte Parasiten zeigt.

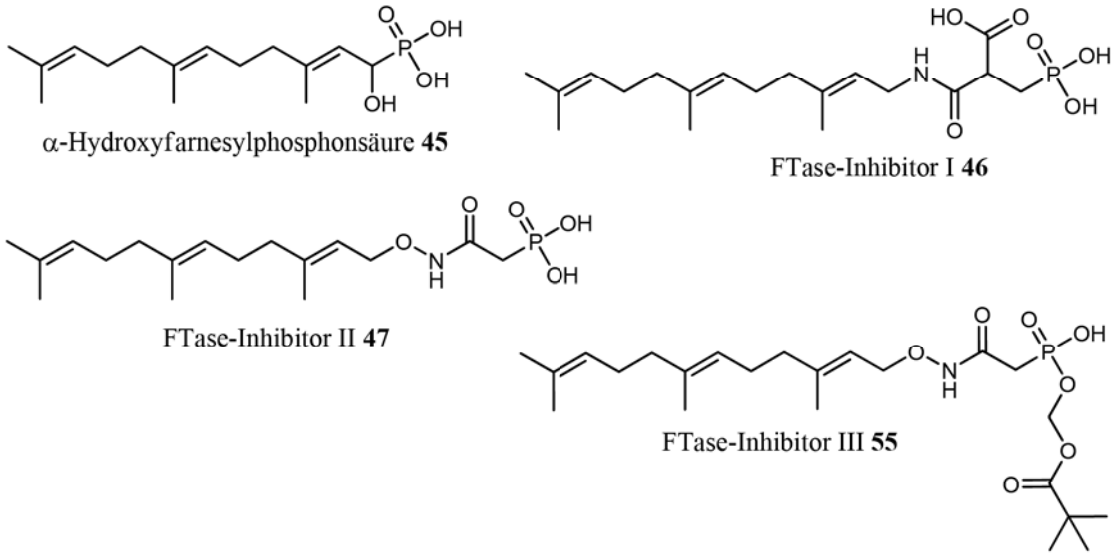
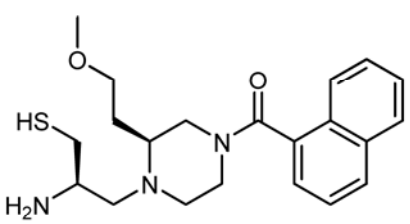


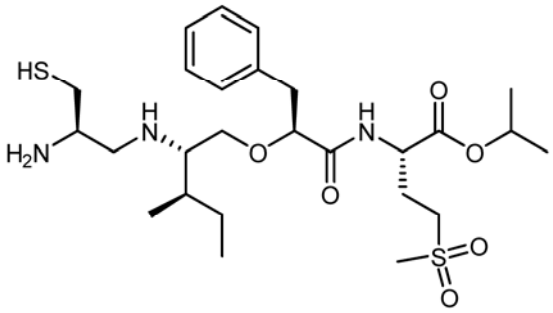
Abbildung 51: Farnesylpyrophosphat-Analoga

Eine verbesserte Aktivität gegen *Pf*FTase zeigt der FTase-Inhibitor I **46** (IC_{50} = 230 nM). Außerdem weist er eine gute Aktivität gegen *humane* FTase (*h*FTase) (IC_{50} = 75 nM) auf.

FTase-Inhibitor II **47** weist sogar eine fast gleichwertige Aktivität an *Pf*FTase (IC_{50} = 53 nM) und *h*FTase (IC_{50} = 75 nM) auf. Leider sind diese beiden Verbindungen aber an den kultivierten Parasiten unwirksam. Lediglich der FTase-Inhibitor III **55** (ein Prodrug des FTase-Inhibitor II **47**) hemmt bei einer sehr hohen Konzentration (IC_{50} = 190 µM) das Wachstum der intraerythrozytären Formen der Parasiten. Die peptidomimetischen FTI´s L-745,631 **51** und L-744,832 **81**, die seinerzeit von der Firma Merck entwickelt wurden, zeigen eine verbesserte Wirksamkeit gegen die intraerythrozytären Formen des Parasiten. So zeigt L-745,631 **51** eine gute Aktivität an *Pf*FTase (IC_{50} = 3.6 nM) und auch an *h*FTase (IC_{50} = 3 nM). Erfolgt die Messung an der intraerythrozytären Form von *P. falciparum*, so sinkt die Aktivität auf einen IC_{50}-Wert von 43 µM ab. Substanz L-744,832 **81** zeigte sich bei der Testung gegen die kultivierten Parasiten um etwa den Faktor 2 (IC_{50} = 23 µM) aktiver (☞ **Abbildung 52**).



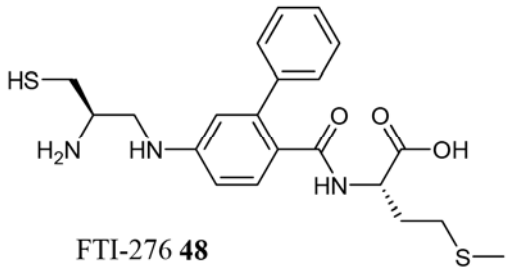
L-754,631 **51**



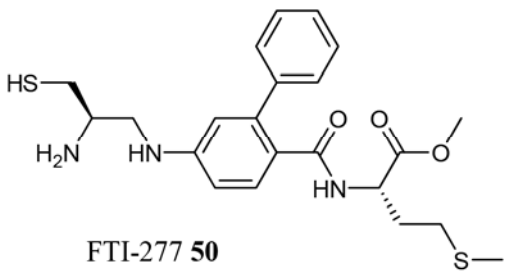
L-744,832 **81**

Abbildung 52: CAAX-Peptidomimetika der Fa. Merck

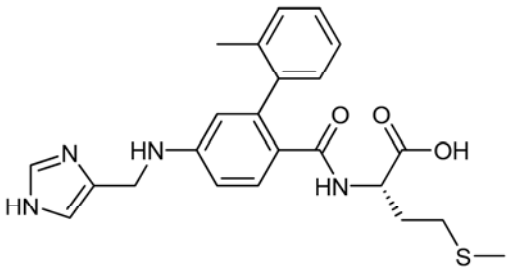
In den Arbeitsgruppen um HAMILTON und SEBTI wurden ebenfalls CAAX-Peptidomimetika entwickelt, bei denen das AA-Dipeptid durch einen 4-Aminobenzoesäurerest substituiert wurde. Die Weiterentwicklung dieses Ansatzes mit 4-Amino-2-phenylbenzoesäure als Dipeptid-Ersatz führte zu FTI-276 **48**, der mit IC_{50}-Werten von 0.5 nM und 0.9 nM eine exzellente subnanomolare Aktivität sowohl gegen die *h*FTase als auch gegen die *Pf*FTase aufweist. Allerdings ist die Substanz gegenüber einer Blutkultur der Parasiten ($IC_{50} > 69$ µM) inaktiv. Dies ist wahrscheinlich auf die unter physiologischen Bedingungen geladen vorliegende Carboxylgruppe zurückzuführen (☞ **Abbildung 53**).



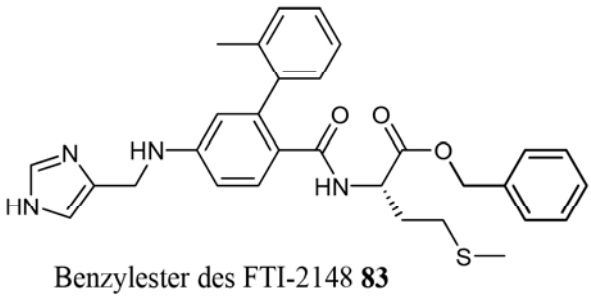
FTI-276 **48**



FTI-277 **50**



FTI-2148 **82**



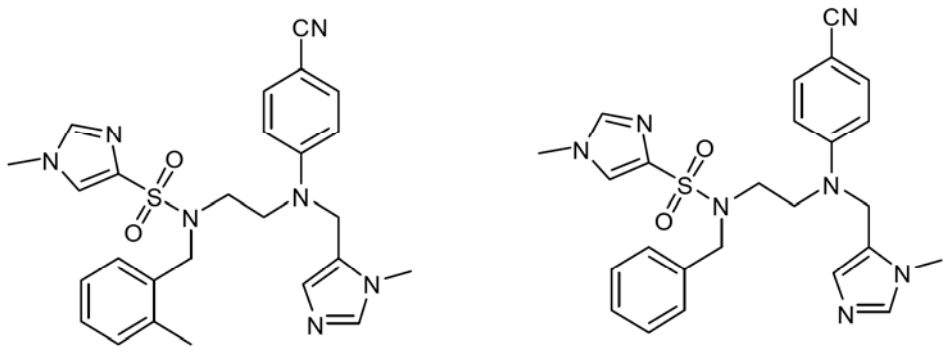
Benzylester des FTI-2148 **83**

Abbildung 53: FTase-Inhibitoren der Gruppen um HAMILTON und SEBTI

So ist das Prodrug des Inhibitors FTI-276 **48**, der Methylester FTI-277 **50**, mit einem IC_{50}-Wert von 5 µM gegen die intraerythrozytäre Form von *P. falciparum* signifikant aktiver. Der

Ersatz des Cystein-Substituenten der beiden Verbindungen durch einen Imidazol-Substituenten führte beispielsweise zu dem Inhibitor FTI-2148 **82**. FTI-2148 **82** ist wie die Ausgangsverbindung FTI-276 **48** ein sehr guter Inhibitor der *h*FTase (IC_{50} = 0.82 nM) und hat einen IC_{50}-Wert von 15 nM gegen *Pf*FTase.

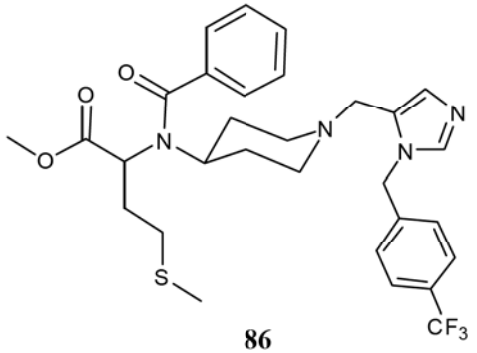
Seitdem allerdings eine neue strukturell einfache Leitstruktur **84** entwickelt wurde, ruht die Forschung an dieser Klasse von Inhibitoren. Das Sulfonamid-Derivat **84** zeigte eine Aktivität gegen *Pf*FTase mit einem IC_{50}-Wert von 0.6 nM und Kontrollen an parasiten-infizierten Zellen ergaben einen ED_{50}-Wert von 93 nM (3D7-Stamm) und 150 nM am K1-Stamm[221]. Substanzen dieser Verbindungsklasse zeigen eine orale Bioverfügbarkeit bei Mäusen. Als besonders aktiv an *Pf*FTase zeigte sich die Verbindung **85** mit einem IC_{50}-Wert von 0.54 nM[222] (☞ **Abbildung 54**).



neue Leitstruktur **84** **85**

Abbildung 54: Neue Inhibitoren der Gruppen HAMILTON und SEBTI

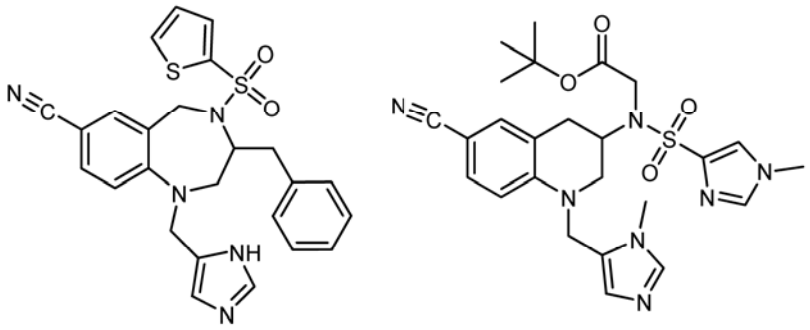
Andere Farnesyltransferase-Inhibitoren aus der Arbeitsgruppe von HENICHART basieren auf einer *N*-(4-Piperidinyl)benzamid-Struktur. Die aktivste Substanz dieser Wirkstoffklasse ist die Verbindung **86**. Sie inhibiert das Wachstum am chloroquin-resistenten Stamm mit einem IC_{50}-Wert von 850 nM[223] (☞ **Abbildung 55**).



86

Abbildung 55: Farnesyltransferase-Inhibitor 86 der Gruppe um HENICHART

Eine Forschergruppe der Universität Washington hat sich für die schon beschriebene „Huckepack-Strategie“ entschieden. Weil die Nebenwirkungen bei vielen von der pharmazeutischen Industrie zur Krebstherapie entwickelten Farnesyltransferase-Inhibitoren akzeptabel waren, wurden sie auf Wirkung gegen *Plasmodium falciparum* getestet. Hintergedanke war möglicherweise viel Geld für die Entwicklung neuer FTI´s sparen zu können[224,225]. Leider zeigte sogar die aktivste Verbindung BMS-214682 **87** eine nur unzureichende Inhibition des Parasitenwachstums (IC_{50} = 180 nM). Glücklicherweise hatte die Gruppe um Michael GELB Zugang zu Tetrahydrochinolin-Derivaten (der Firma Bristol-Meyer-Squibb), die strukturell mit dem Benzodiazepin (BMS-214682 **87**) verwandt sind. Eines dieser Derivate (BMS-386914 **68**) zeigte eine Wirksamkeit an *Pf*FTase (IC_{50} = 0.9 nM) und war in der Lage das Wachstum von vier verschiedenen *P. falciparum*–Stämmen mit IC_{50}-Werten zwischen 5 und 20 nM zu hemmen (☞ **Abbildung 56**).

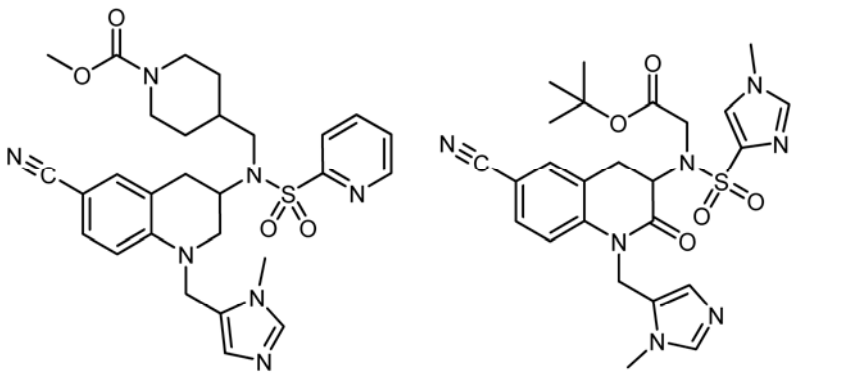


BMS-214682 **87** BMS-386914 **68**

Abbildung 56: Wirkstoffe der Gruppen um BUCKNER, GELB und SEBTI

Die Substanz tötet die Parasiten *in vitro* erst nach 72 Stunden andauernder Exposition in einer Dosierung der 30-fachen IC_{50}-Dosis ab. Die Tetrahydrochinolinderivate gehören zu den langsamer wirkenden Antimalaria-Wirkstoffen. Zur Therapie müssen sie daher zukünftig in Kombination mit schneller wirksamen Malaria-Wirkstoffen kombiniert werden. Aufgrund der schlechten oralen Absorption von BMS-386914 **68** wurde der Wirkstoff zur Behandlung von *P. berghei* infizierten Mäusen mittels einer implantierten osmotischen Pumpe, die pro Tag 380 µmol (200 mg) freisetzt, appliziert. Mit dieser Dosierung konnten 60% der Mäuse geheilt werden[226]. Wird ein *P. falciparum*-Dd2-Stamm dauerhaft einer Dosis von 100 nM zweier verschiedener Tetrahydrochinolinderivate ausgesetzt, stellte man die Bildung einer Resistenz fest. Ausgelöst wurde diese Resistenz durch eine Punktmutation des Gens des Enzyms FTase[227,228]. Extensive strukturelle Variationen dieser Tetrahydrochinolinderivate führten zur

Verbindung PB93 **88,** die die *Pf*FTase mit einem IC_{50} von 0.58 nM und das Wachstum zweier unterschiedlicher *P. falciparum*-Stämme mit einem IC_{50} von 15 nM beziehungsweise 16 nM inhibiert[229]. Die dreimalige orale Gabe von 89 µmol (50 mg/kg Körpergewicht) an drei aufeinanderfolgenden Tagen konnte bei *P. berghei* infizierten Ratten die Parasitämie unter die Bestimmungsgrenze absenken. Allerdings wurde anschließend bei etwa 20% der Tiere ein Rückfall der Infektion beobachtet[230]. Wurde der Wirkstoff nur zweimal täglich verabreicht, schlug die Heilung, vermutlich aufgrund eines schnellen Metabolismus des Wirkstoffes durch oxidative Desalkylierung der Imidazolylmethyl-Gruppe, fehl. Um dieses Problem zu umgehen, wurde eine Carbonylfunktion in die 2-Position der Tetrahydrochinolin-Struktur eingefügt, so dass ein 2-Oxotetrahydrochinolin-Derivat **89** erhalten wurde, welches eine höhere metabolische Stabilität zeigt (☞ **Abbildung 57**).



PB93 **88** 2-Oxo-Tetrahydrochinolinderivat **89**

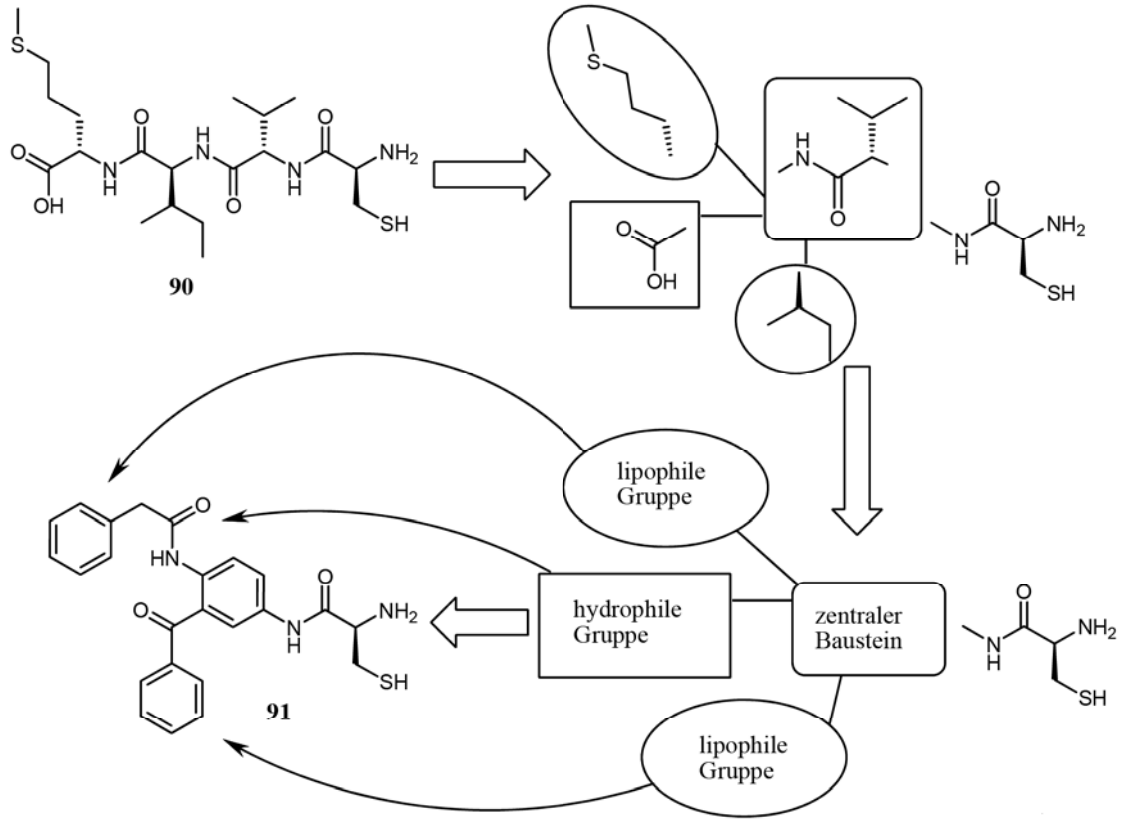
Abbildung 57: Wirkstoffe der Gruppen um BUCKNER, GELB und SEBTI (Fortsetzung)

Mit einem IC_{50} von < 0.5 nM gegen *Pf*FTase und einer Inhibition des Wachstums der Parasiten des 3D7-und des K1-Stammes in den roten Blutkörperchen einen ED_{50}von 35 nM bzw. 30 nM ist die Substanz **89** momentan die am weitesten entwickelte Verbindung der Gruppe um Michael GELB, die einen guten Kompromiss aus Stabilität und Aktivität zeigt[231].

13.2 Farnesyltransferase- Inhibitoren des Arbeitskreis SCHLITZER

Der Arbeitskreis um Prof. SCHLITZER beschäftigt sich schon seit einigen Jahren mit der Entwicklung von CAAX-peptidomimetischen Farnesyltransferase-Inhibitoren. Da zu Beginn der Forschungsarbeit noch keine Kristallstruktur der FTase zur Verfügung stand, musste zunächst ein Pharmakophormodell entwickelt werden, das die physikochemischen

Eigenschaften der natürlichen Peptidsubstrate beschreibt. Grundlage dieses Pharmakophormodells ist die CVIM-Tetrapeptidsequenz von K-Ras4B **90**.



Schema 5: Entwicklung eines Pharmakophormodells für neue CAAX-Peptidomimetika

Das Tetrapeptid wurde quasi in verschiedene Teilstrukturen zerlegt, denen dann bestimmte molekulare Eigenschaften zugeordnet wurden. Anschließend wurden diese Eigenschaften wieder in eine chemische Struktur „zurückübersetzt". Das auf diese Weise konstruierte 2-Acylamino-5-cysteinylaminobenzophenon **91** stellte die Leitstruktur (IC_{50} = 0.9 µM) gegen *Saccharomyces cerivisiae* FTase für die Entwicklung einer neuen Klasse von CAAX-Peptidomimetika dar (☞ **Schema 5**).

Viele der in der Literatur beschriebenen CAAX-Peptidomimetika enthalten, wie der Inhibitor **91**, eine Cysteinylpartialstruktur. Literaturbekannt ist jedoch auch, dass durch die freie Thiolfunktion der Cysteinylpartialstruktur bedeutende Nebenwirkungen, wie beispielsweise Störungen des Geschmacksempfindens und Hautreaktionen, verursacht werden können[232]. Also wurden FTI´s ohne freie Thiolgruppen entwickelt.

Die Verbindung Schl-898 **92** war mit einem IC_{50} von 2.7 µM die aktivste Verbindung gegen die intraerythrozytären Formen von *P. falciparum*[233]. Obwohl diese Malaria-Aktivität kaum als beeindruckend bezeichnet werden kann, stellte die Verbindung die Grundlage der weiteren Forschungsarbeiten dar. Im Zuge der Verbesserung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen

wurde der Phenylpropionyl-Rest der Verbindung Schl-898 **92** durch einen 4-Propoxyzimtsäure-Rest ersetzt[234]. Der daraus resultierende Inhibitor Schl-4135 **93** zeigte einen IC_{50} von 200 nM. Der Austausch der Methylgruppe der Tolylessigsäure-Partialstruktur mit einem Trifluormethylsubstituenten (Schl-6023 **94**) führte zu einer weiteren Steigerung der Aktivität (IC_{50} = 90 nM)[235] (☞ **Abbildung 58**).

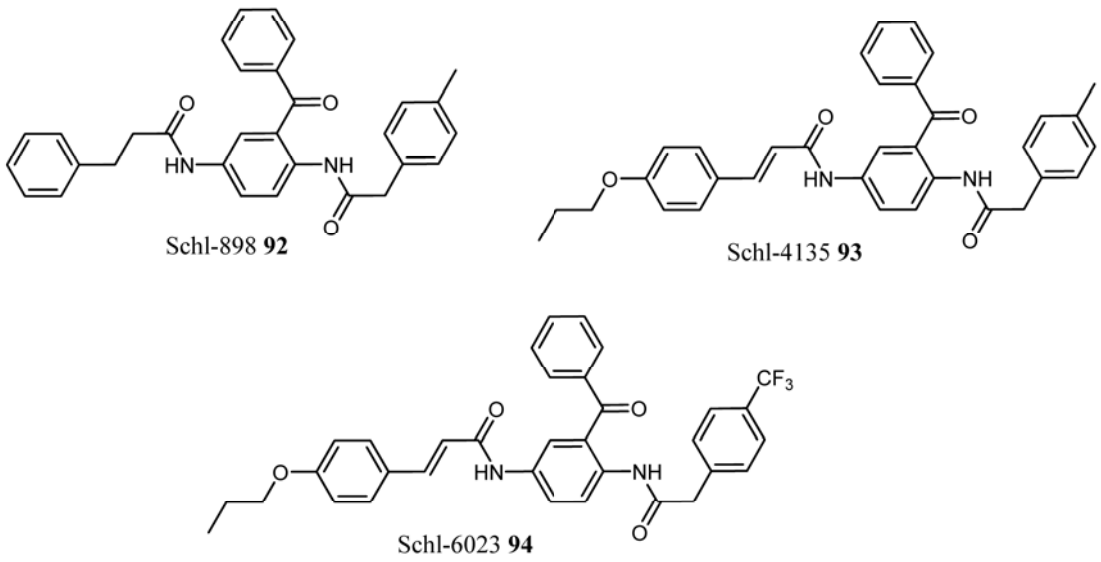


Abbildung 58: Farnesyltransferase-Inhibitoren des AK SCHLITZER

Ein Austausch der Zimtsäure-Partialstruktur durch eine Phenylfurylacryloyl-Partialstruktur ergab den Inhibitor Schl-5189 **95**. Dieser war zwar etwa um den Faktor zwei (IC_{50} = 415 nM) weniger aktiv als Schl-4135 **93**, zeigte jedoch ein besseres Potential für die weitere Entwicklung der Farnesyltransferase-Inhibitoren (☞ **Abbildung 59**).

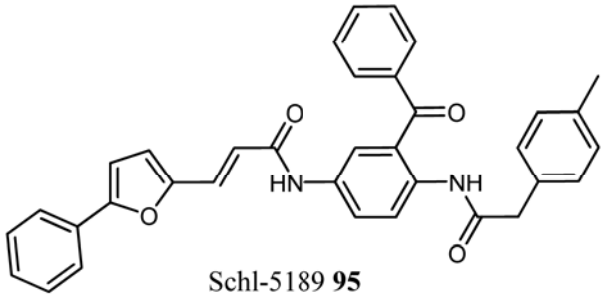


Abbildung 59: FTase-Inhibitoren des AK SCHLITZER (Fortsetzung)

Zwischenzeitlich wurde eine Kristallstruktur der *Pf*FTase publiziert. In enger Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis um Prof. KLEBE wurden aufgrund von kombinierten Docking-Studien und GRID-Analysen neben einer bis dato schon postulierten Arylbindetasche im aktiven Zentrum der FTase eine zweite sogenannte „ferne

Arylbindetasche“ postuliert[236] (☞ **Abbildung 60**). Das Design der nachfolgenden Inhibitorgeneration konzentrierte sich auf die Optimierung einer Wechselwirkung mit der postulierten „fernen Arylbindetasche“.

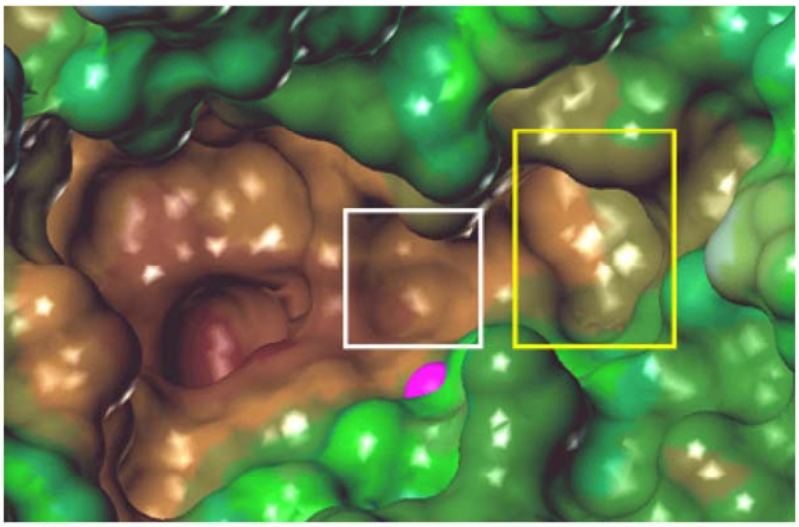


Abbildung 60: Lage der Arylbindetaschen im aktiven Zentrum der FTase
(Die weiße Box stellt die nahe Arylbindetasche dar. Die gelbe Box ist die hypothetische „ferne Arylbindetasche“. In magenta dargestellt ist das zentrale Zink-Atom der FTase)

Als Leitstruktur mit einem IC_{50}-Wert von 75 nM erwies sich ein 5-(4-Nitrophenyl)-2-furylacrylsäurederivat **96** (☞ **Abbildung 61**)[237].

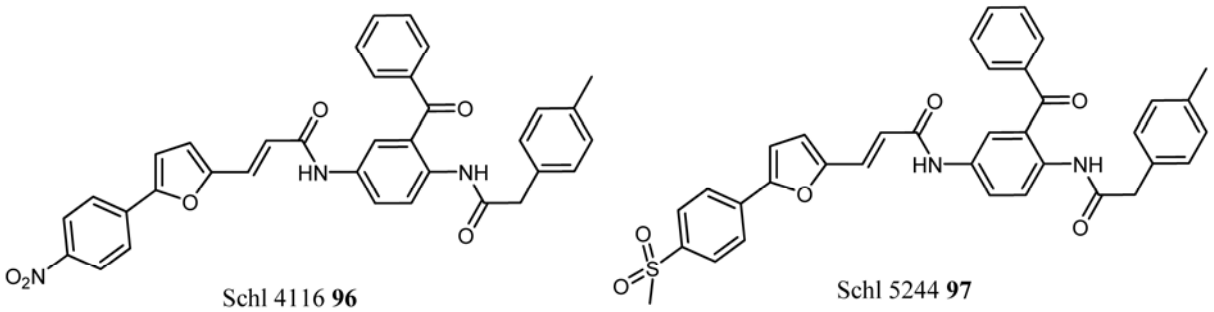


Abbildung 61: Farnesyltransferaseinhibitor mit 4-substituierter Phenylfurylacrylsäure-Partialstruktur

Ein Austausch der *p*-Nitrofunktion gegen einen Methylsulfonyl-Substituenten ergab den Inhibitor Schl-5244 **97**, der eine *in vitro* Aktivität von 37 nM aufwies[238]. Leider stellten sich aber alle diese Derivate als unwirksam an *P. vinckei*-infizierten Mäusen heraus. Als Grund hierfür wurde die schlechte Wasserlöslichkeit angenommen. Durch die Einführung eines *N*-Methylpiperazinylsubstituenten in die α-Posititon der Phenylessigsäurepartialstruktur konnte eine deutliche Steigerung der Wasserlöslichkeit erreicht werden. Mit dem Inhibitor Schl-2171 **98** wurde die *in vitro*-Aktivität zwar reduziert (IC_{50} = 270 nM), allerdings konnte

für diesen Inhibitor erstmals eine *in vivo*-Wirksamkeit (ED_{50} = 30 mg/kg Körpergewicht) gegen *Plasmodium falciparum* beschrieben werden. Die Einführung eines Chlorsubstituenten in die *para*-Position des endständigen Phenylrestes (Schl-6103 **99**) ergab eine leichte Steigerung der *in vitro*-Aktivität (IC_{50} = 210 nM)[239]. Die *in vivo*-Aktivität konnte auch leicht verbessert (ED_{50} = 21 mg/kg Körpergewicht) werden (☞ **Abbildung 62**).

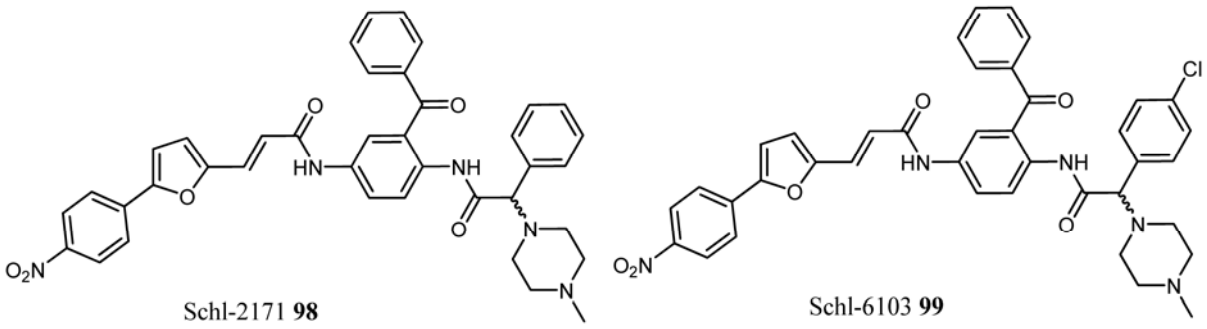


Abbildung 62: Die ersten literaturbekannten FTase Inhibitoren mit nachgewiesener *in vivo*-Aktivität

Toxische Effekte wurden bei dem Inhibitor Schl-6103 **99** erst ab einer Konzentration >100 mg/kg Körpergewicht beobachtet[240]. Durch den Austausch des *N*-Methylpiperazinyl-Restes gegen einen *N*,*N*,*N*′-Trimethylethylendiamin-Substituenten (Schl-6191 **100**) konnten die Rotationsfreiheitsgrade und damit die konformationelle Flexibilität des Moleküls erhöht werden. Dadurch konnte sowohl die *in vitro*- (IC_{50} = 32 nM) als auch die *in vivo*-Aktivität (ED_{50} = 16 mg/kg Körpergewicht; ED_{90} = 20 mg/kg Körpergewicht) im Vergleich zum Inhibitor Schl-2171 **98** gesteigert werden. Der Selektivitäts-Index CC_{50}/IC_{50} konnte gleichzeitig von 137 bei Schl-2171 **98** auf 450 bei Inhibitor Schl-6191 **100** verbessert werden[241] (☞ **Abbildung 63**).

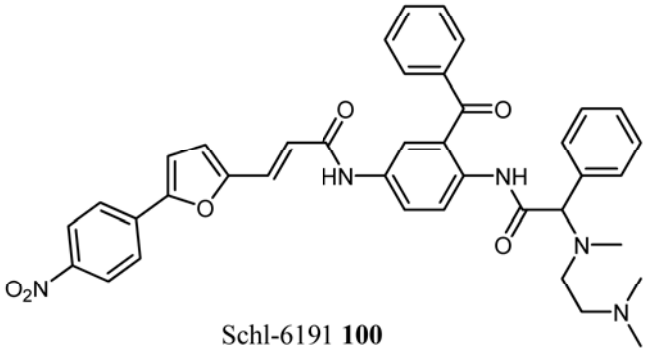
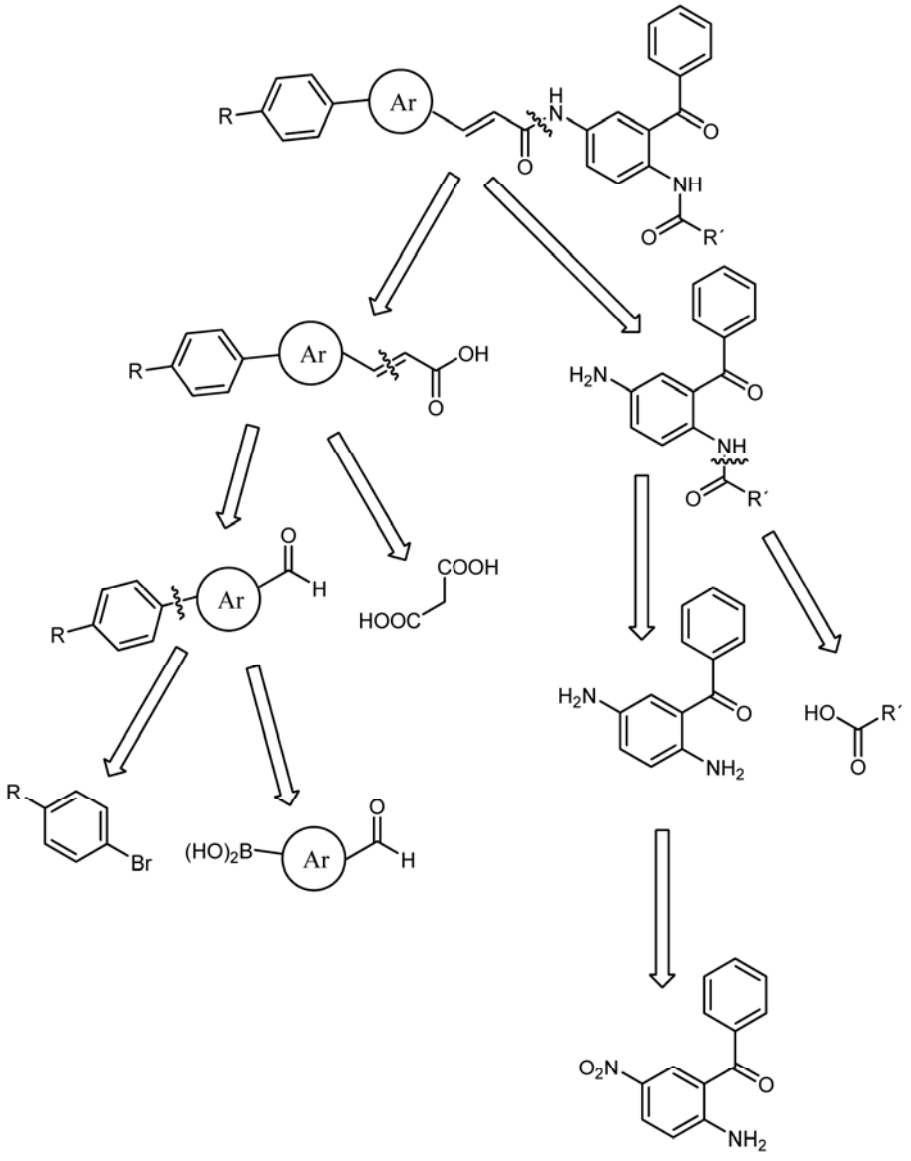


Abbildung 63: FTase-Inhibitor Schl-6191

13.3 Synthesestrategie: Darstellung der Farnesyltransferase-Inhibitoren

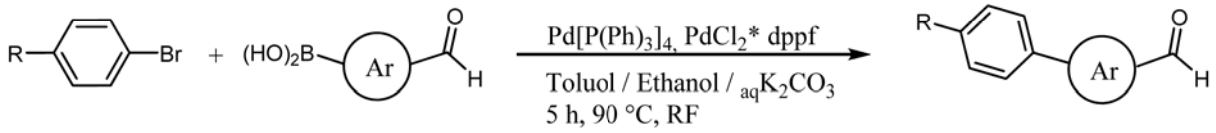
Die Zielstruktur der Farnesyltransferase-Inhibitoren lässt sich in drei Untereinheiten zerlegen, ein 2,5-Diaminobenzophenon, die (*E*)-3-(5-(4-Nitrophenyl)furan-2-yl)acrylsäure (im Folgenden verallgemeinert als: 4-Nitrophenylfurylacrylsäure) und den variablen Acyl-Substituenten. Die Bindung zwischen diesen Untereinheiten kann jeweils über die Reaktion einer aktivierten Carbonsäure mit einem Amin geknüpft werden. Das Acrylsäurederivat kann wiederum in drei Untereinheiten zerlegt werden. Sie kann über eine SUZUKI-Kupplung ausgehend von 1-Brom-4-nitrobenzen und 5-Formylfuran-2-yl-boronsäure und eine anschließende KNOEVENAGEL-Kondensation mit Malonsäure aufgebaut werden. Das vollständige Retrosynthese-Schema ist in (☞ **Schema 6**) dargestellt.



Schema 6: Retrosynthese der Farnesyltransferase-Inhibitoren

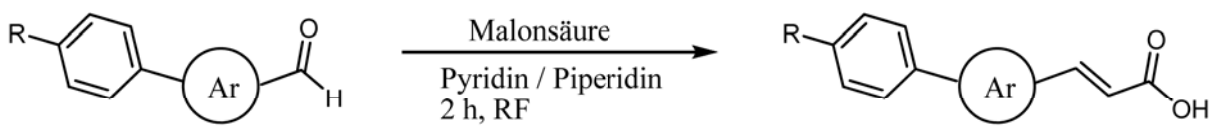
Variante A

Die Darstellung der 4-substituierten Biarylacrylsäuren wurde mittels einer SUZUKI-Kupplung durchgeführt. Diese ist die wohl derzeit bedeutendste Synthesemethode um (C_{sp^2}-C_{sp^2})-Bindungen zu knüpfen. Am weitesten verbreitet ist die palladiumkatalysierte Kreuz-Kupplung von Arylhalogeniden mit Organo-Bor-Verbindungen. Analog wurde das Arylhalogenid mit der Organo-Bor-Verbindung im Zweiphasensystem (aus Toluol, Ethanol und wässriger, gesättigter Kaliumcarbonatlösung) in das entsprechende **Formylbiaryl** überführt (☞ **Schema 7**). Zur Katalyse kamen Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0) {$Pd(PPh_3)_4$} und [1,1´-Bis(diphenyl-phosphino)ferrocen]-palladium(II)-chlorid {$Pd(dppf)Cl_2$} zum Einsatz. Für eine gute Ausbeute dieser Reaktion ist es unabdingbar, dass der Reaktionsansatz zuvor sorgfältig entgast und anschließend unter Argonatmosphäre durchgeführt wird. Da die Pd-0-Katalysatoren sehr oxidationsempfindlich sind, ist es wichtig, dass nur die „intakten" Katalysatoren eingesetzt werden. Daher sollte der Katalysator ausschließlich unter Argonatmosphäre und sofort nach Gebrauch wieder im Kühlschrank gelagert werden.



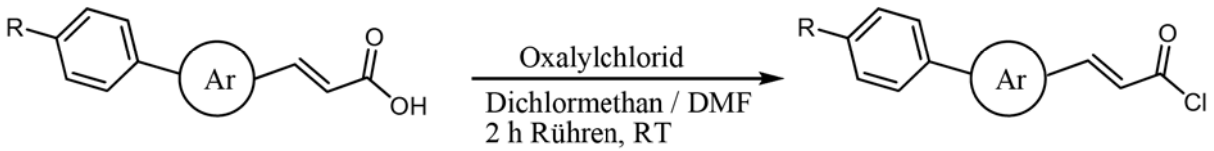
Schema 7: SUZUKI-Kupplung zum *p*-substituierten Biarylcarbaldehyd

Im zweiten Schritt führte eine KNOEVENAGEL-Kondensation in Pyridin/Piperidin unter Rückfluss (DOEBNER Modifikation) mit dem erhaltenen Biarylcarbaldehyd und Malonsäure zu dem gewünschten **Biarylacrylsäurederivat** (☞ **Schema 7**). Dabei entstanden jeweils die thermodynamisch stabileren *E*-Verbindungen, die durch das ^{1}H-NMR-Spektrum mit den charakteristischen Kopplungskonstanten vicinaler, *E*-ständiger Protonen von circa 16 Hz belegt werden konnten.



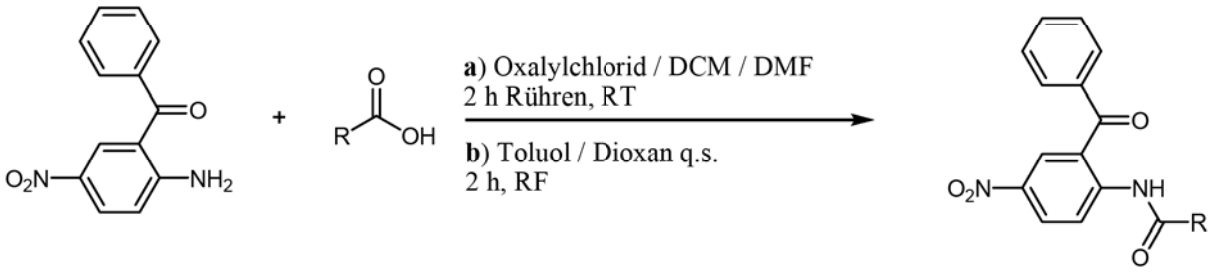
Schema 7: KNOEVENAGEL Kondensation zur analogen Acrylsäure

Im nächsten Schritt wurde die Acrylsäure mit Oxalylchlorid in das analoge **Acrylsäurechlorid** überführt. (☞ **Schema 8**)



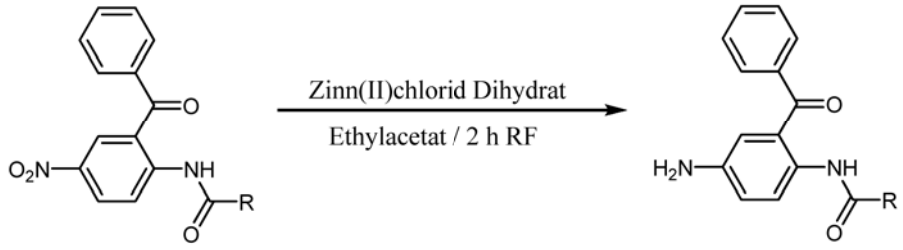
Schema 8: Aktivieren d. Acrylsäure als Säurechlorid

Des Weiteren wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichem 2-Amino-5-nitrobenzophenon die Acylierung mit verschiedenen Carbonsäurederivaten durchgeführt. Dazu wurden die Carbonsäurederivate zunächst wieder mit Oxalylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid überführt. Anschließend wurde das Säurechlorid direkt, ohne weitere Charakterisierung mit dem 2-Amino-5-nitrobenzophenon zu dem entsprechenden Acylierungsprodukt umgesetzt (☞ **Schema 9**).



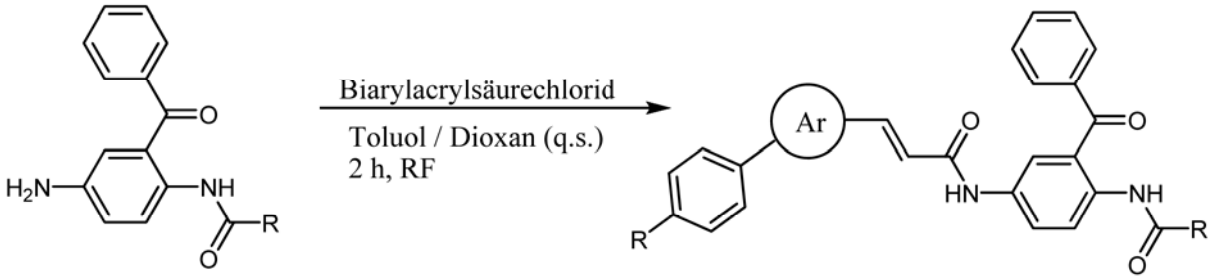
Schema 9: Acylierung des Benzophenons

Im nächsten Schritt wurde die Nitrofunktion des Benzophenon-Derivates mit Zinn(II)chlorid Dihydrat zum Amin reduziert (☞ **Schema 10**).



Schema 10: Reduktion der Nitrofunktion des acylierten Aminobenzophenonderivates

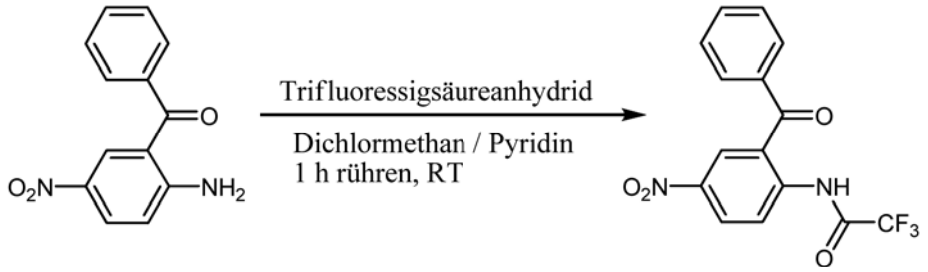
Die als Säurechlorid aktivierte Nitrophenylfurylacrylsäure wurde danach direkt mit dem 5-Aminobenzophenonderivat zu dem analogen Acylierungsprodukt überführt (☞ **Schema 11**).



Schema 11: Acylierung des 5-Aminobenzophenons mit der Biarylacrylsäure

Variante B (Aminosäurederivate)

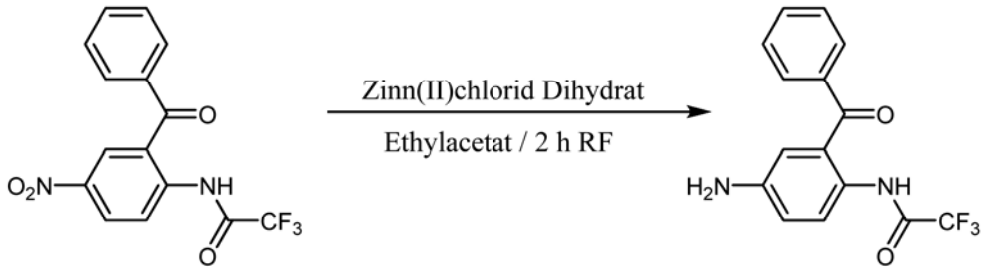
Bei der Synthese wurde abermals von kommerziell erhältlichen 2-Amino-5-nitrobenzophenon ausgegangen, aber die Aminogruppe wurde zunächst mit Trifluoressigsäureanhydrid als Trifluoracetamid geschützt (☞ **Schema 12**).



Schema 12: Schützen der Aminofunktion des Benzophenonderivates mit Trifluoressigsäureanhydrid

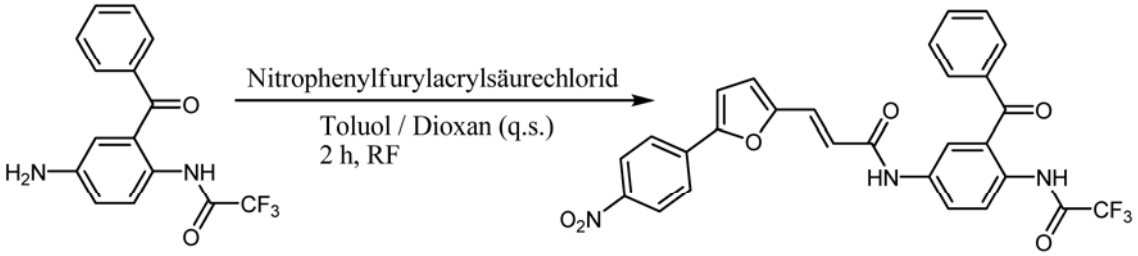
Dieser kleine „Syntheseumweg“ ist notwendig, da die Aminosäurederivate nicht mit dem wenig nucleophilen Stickstoff des primären aromatischen Amins reagieren. Vermutlich liegt das am starken Elektronenzug der 5-Nitrofunktion des Benzophenons, so dass die Nucleophilie des Stickstoffs des primären aromatischen Amins deutlich abgesenkt wird. Außerdem wären die standardmäßig eingesetzten Boc-Aminosäuren unter den sauren Reaktionsbedingungen der Reduktion mit Zinn(II)chlorid nicht stabil. Die sich anschließende Acylierung mit Nitrophenylfurylacrylsäure hätte somit sowohl an der 5-Aminofunktion des Benzophenongrundkörpers, als auch an der dann frei vorliegenden Aminogruppe der Aminosäureseitenkette erfolgen können.

Anschließend wurde die Nitrofunktion des trifluoracetamidgeschützten Benzophenon-Derivates mit Zinn(II)chlorid Dihydrat zum Amin {*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2,2,2-trifluoracetamid} reduziert (☞ **Schema 13**).



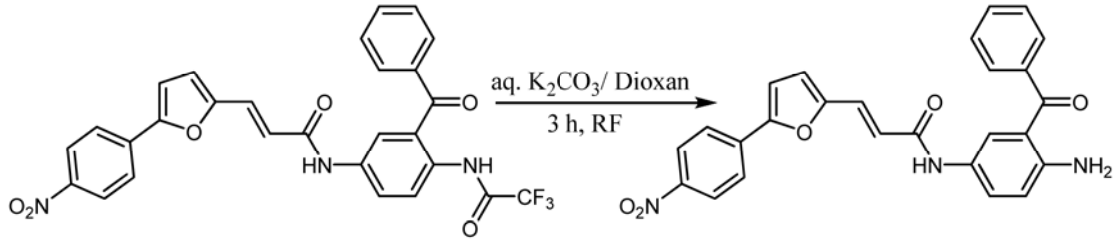
Schema 13: Reduktion der 5-Nitrofunktion des Benzophenons zum Amin

Die als Säurechlorid aktivierte Nitrophenylfurylacrylsäure wurde als nächstes ohne weitere Charakterisierung direkt mit dem trifluoracetamidgeschützen Benzophenon in das analoge Acylierungsprodukt {(*E*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2,2,2-trifluoracetylamino)phenyl)-3-(5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl)acrylamid} überführt (☞ **Schema 14**).



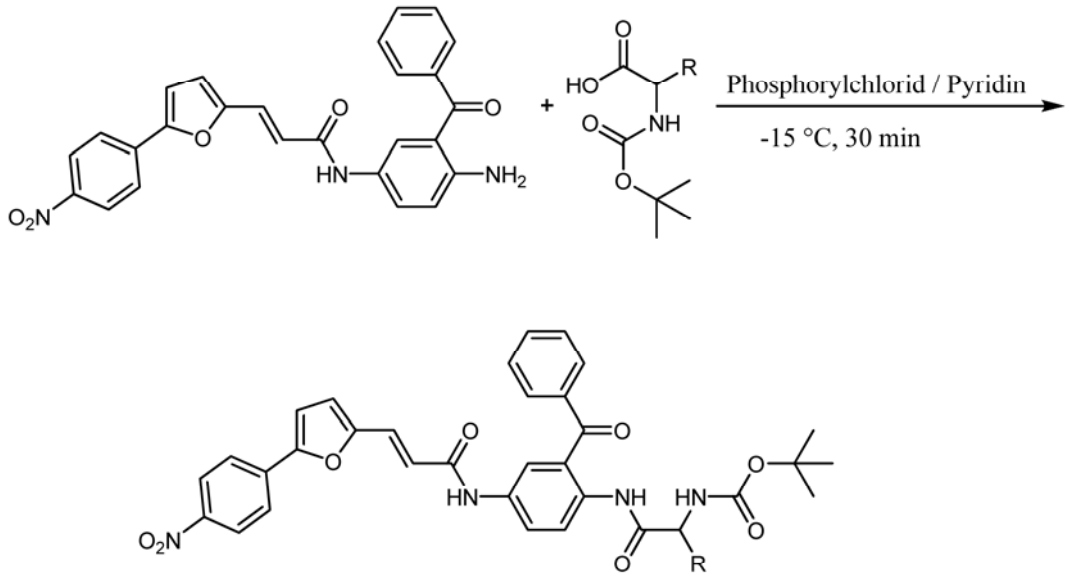
Schema 14: Acylierung des geschützten Aminobenzophenonderivates mit Phenylfurylacrylsäure

Im nächsten Schritt wurde die Trifluoracetyl-Schutzgruppe mit einer 1:1 Mischung Dioxan / gesättigter, wässriger Kaliumcarbonat-Lösung entfernt (☞ **Schema 15**).



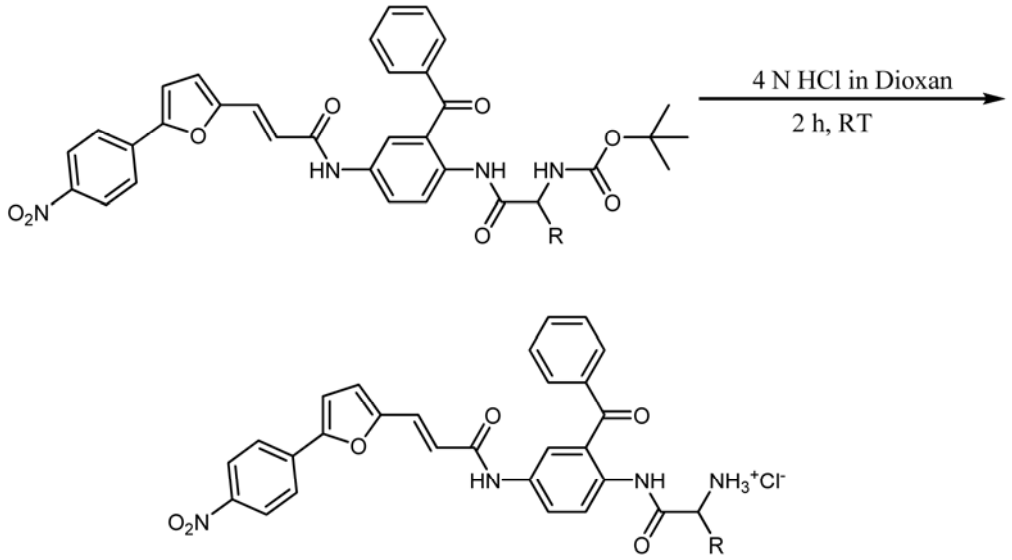
Schema 15: Entfernen der Trifluoracetyl-Schutzgruppe

Zur Derivatisierung wurde die jeweilige Boc-geschützte Aminosäure mit Phosphorylchlorid *in situ* aktiviert und mit dem Benzophenon-Derivat umgesetzt. (☞ **Schema 16**)



Schema 16: Acylierung des Aminobenzophenons mit Aminosäurederivaten

Anschließend wurde die Boc-Schutzgruppe mittels 4 N HCl in Dioxan entfernt und somit die Hydrochloride der entsprechenden Benzophenonderivate hergestellt (☞ **Schema 17**).

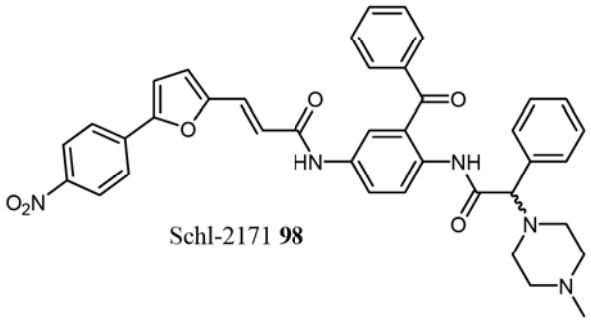


Schema 17: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

14 *Synthesezwischenstufen*

14.1 Farnesyltransferase-Inhibitoren mit basischer Seitenkette

Aufgabe einer vorangegangenen Dissertation von Dr. Katja KOHRING (geb. Kettler) aus dem Arbeitskreis SCHLITZER war es, Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTI) mit verbesserter Wasserlöslichkeit zu entwickeln. Grundlage dazu waren die Erfahrungen, dass die Farnesyltransferase-Inhibitoren, die in Analogie zu der Phenylessigsäure-Partialstruktur eine Phenylglycin-Partialstruktur aufwiesen, in Form der Boc-geschützen Inhibitoren eine bessere Wirksamkeit hatten als die analogen freien Aminosäurederivate. Zwar waren die Boc-geschützen Verbindungen nicht mehr basisch, zeigten aber aufgrund der Carbamatgruppierung noch polare Strukturelemente. Zusätzlich wiesen sie durch die *tert*-Butyl-Funktionalität auch lipophile Elemente auf. Es erschien daher vorteilhaft, Inhibitoren mit einer Kombination aus protonierbaren Funktionen mit lipophilen Strukturelementen zu synthetisieren. So wurden in der α-Position der Phenylessigsäurestruktur verschiedene heterozyklische Derivate eingefügt. Aus dieser Inhibitor-Generation resultierte damals unter Anderem der erste literaturbekannte Farnesyltransferase-Inhibitor (Schl-2171 **98**) für den neben einer *in vitro* Aktivität {IC_{50} = 270 nM} auch eine *in vivo* Aktivität {ED_{50} = 30 mg / kg KG (44.8 µmol / kg KG); ED_{90} = 40 mg / kg KG (59.7 µmol / kg KG)} nachgewiesen werden konnte[239] (☞ **Abbildung 64**).

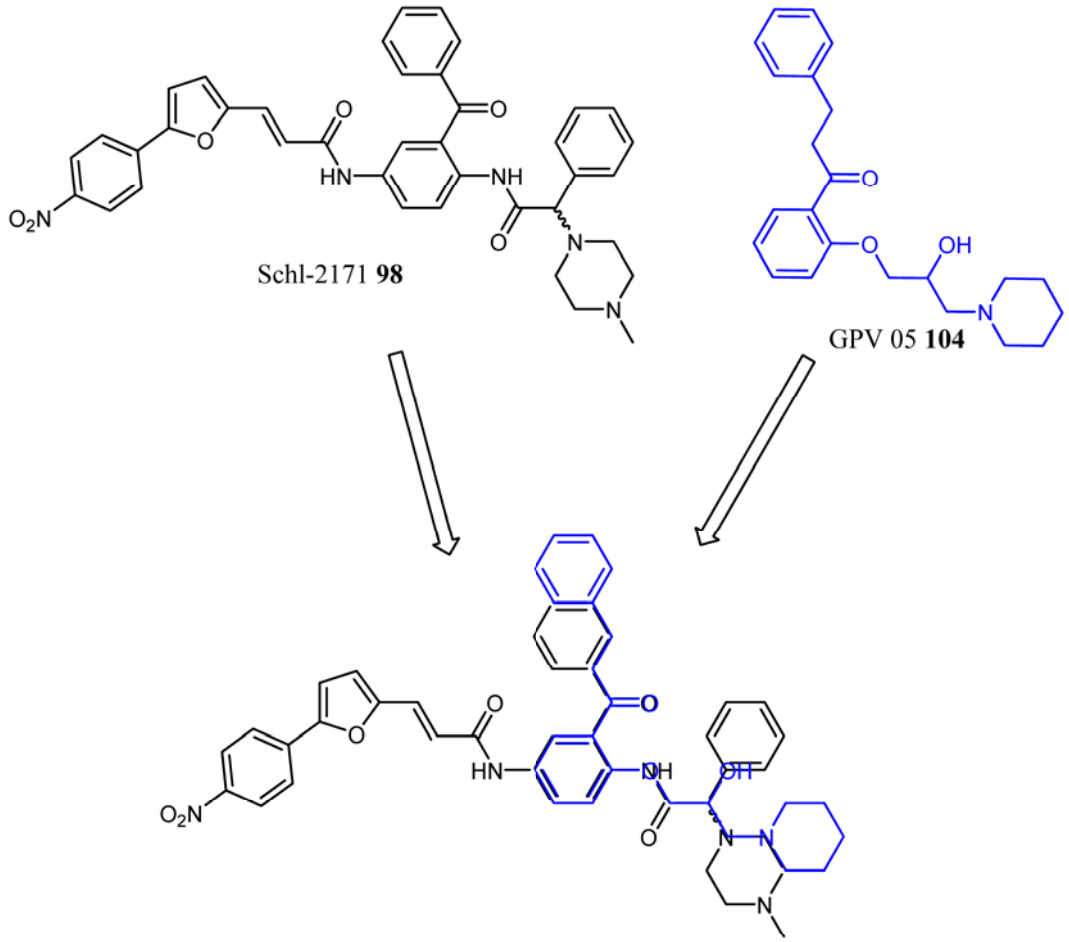


Schl-2171 **98**

Abbildung 64: Erster literaturbekannter Farnesyltransferase-Inhibitor mit *in vitro* und *in vivo* Wirkung

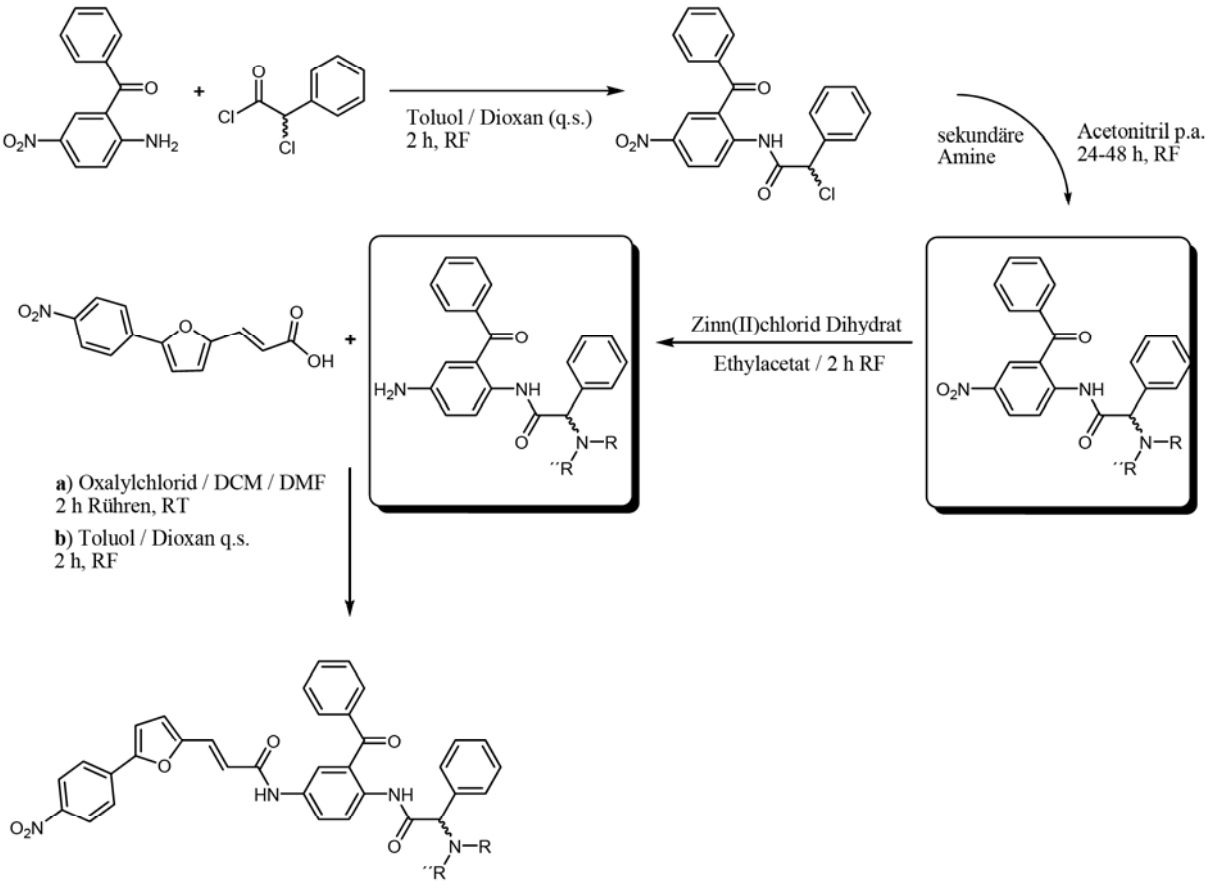
Als im Rahmen des „Austrian-German-Hungarian-Italian-Polish-Spanish Joint Meeting on Medicinal Chemistry 2005“ in Wien diese Ergebnisse in Form eines Posterbeitrages präsentiert wurden, fiel die Analogie unserer Farnesyltransferase-Inhibitoren zu den schon als MDR- (multi drug resistance) Inhibitoren bekannten Propafenonderivaten aus den Arbeitskreisen Prof. Dr. Gerhard ECKER / Prof. Dr. Peter CHIBA auf. Gut zu erkennen ist die zum Teil recht gute Analogie bei einer „Überlagerung“ der Strukturformeln des

Benzophenonderivates (Schl-2171 **98**) mit dem Propafenonderivat (GPV 05 **104**) (☞ **Schema 18**).



Schema 18: Überlagerung des FTase-Inhibitors (Schl 2171) mit Propafenonderivat (GPV 05) [blau]

Bei genauerer Betrachtung der Syntheseroute der Farnesyltransferase-Inhibitoren zeigten sich zwei Synthese-Zwischenstufen (☞ **Schema 19**; *markierte Verbindungen*) als besonders geeignet, die aufgrund Ihrer den Propafenon-Derivaten ähnlichen Struktur als potentielle Inhibitoren des *humanen* MDR1 untersucht werden sollten. So fehlt beispielsweise bei dem Propafenonderivat GPV05 **104** an der Stelle ein großer Substituent, wo bei den großen Farnesyltransferase-Inhibitoren die Nitrophenylfurylacrylsäure acyliert ist. Daher zeigen das Nitro- und das Amino-Syntheseintermediat größere strukturelle Ähnlichkeit zu den Propafenonderivaten aus den Arbeitskreisen ECKER und CHIBA.



Schema 19: Syntheseschema der FTase-Inhibitoren mit basischer Seitenkette

15 Multi-Drug-Resistance-Transporter-Inhibitoren

MDR kann durch eine Vielfalt pharmazeutischer Wirkstoffe umgekehrt werden, die dann dafür sorgen, dass der Wirkstoff am eigentlichen Wirkort akkumuliert bzw. nicht von seinem Wirkort abtransportiert wird. Als Beispiele seien an dieser Stelle die Calciumantagonisten Nifedipin **106** und Verapamil **107,** der Dopaminrezeptorantagonist Chlorpromazin **108**, das Antiarrhythmikum Chinidin **109** und das Anti-Estrogen Tamoxifen **110** aufgeführt[242,243,244,245,246]. Sie werden auch als „Resistance-Reverser" bezeichnet. (☞ **Abbildung 65**).

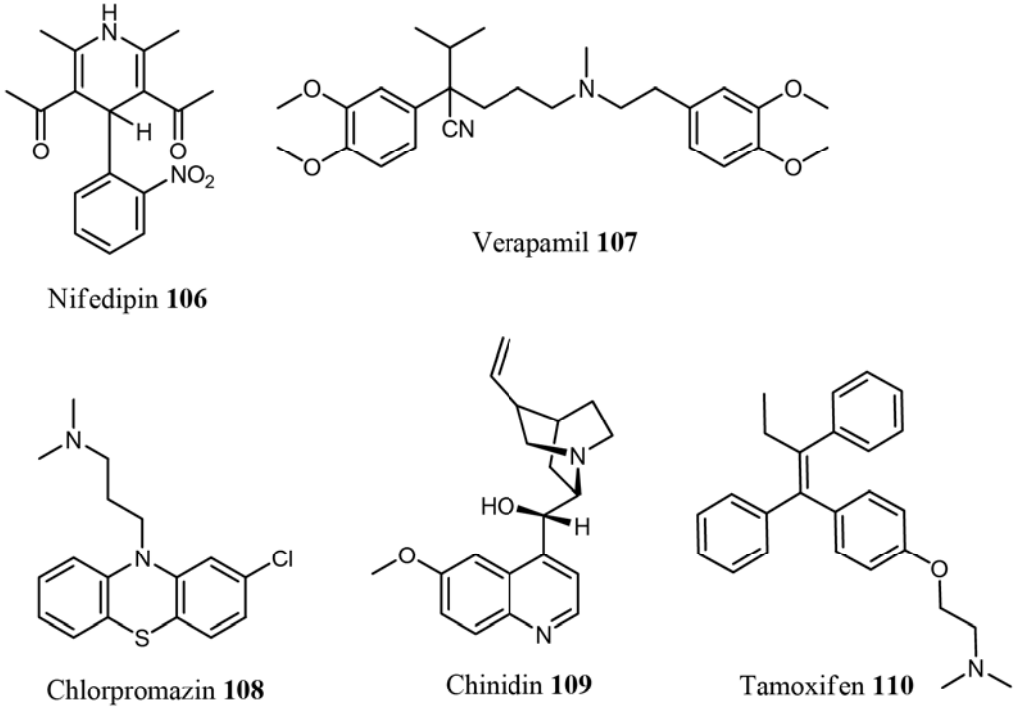
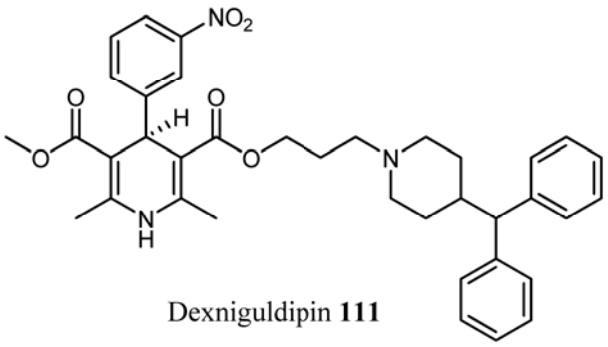


Abbildung 65: Beispiele für MDR-Resistance-Reverser

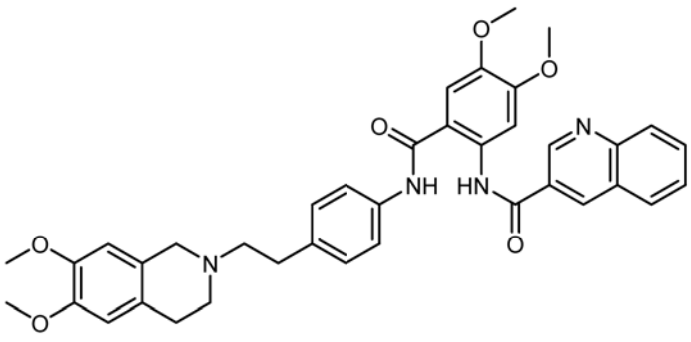
Alle zuvor genannten Wirkstoffe sind Verbindungen der ersten Generation MDR-Reverser. Typisch für die Substanzen der ersten Generation ist eine pharmakologische Wirkung auf andere Systeme. Somit haben sie ausgeprägte „Nebenwirkungen" außer der Resistenzumkehr. Daher wurden Wirkstoffe als „Verbindungen der zweiten Generation" konzipiert, die außer der gewünschten Resistenzumkehr keine weitere pharmakologische Wirkung mehr haben. Ein Beispiel ist das Dexniguldipin **111**, ein Dihydropyridinderivat allerdings ohne kardiovaskuläre (Neben-)Wirkung[247]. Allerdings griffen auch sie in die Pharmakokinetik der Krebstherapeutika ein (☞ **Abbildung 66**).



Dexniguldipin **111**

Abbildung 66: Resistance-Reverser der zweiten Generation

Die dritte etablierte Generation von MDR-Resistance-Reverser, beispielsweise das Tariquidar **112**, wurde entwickelt, da die Substanz keine Wechselwirkung mit dem Cytochrom-P450 zeigte[248]. So bleibt die vermittelte Metabolisierung des Cytochrom-P450 Enzyms (wie bei der 2. Generation) unbeeinflusst[249] (☞ **Abbildung 67**).

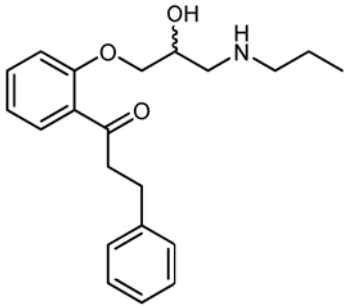


Tariquidar **112**

Abbildung 67: MDR-Resistance-Reverser der 3. Generation

15.1 Propafenonderivate als P-gp-Inhibitoren

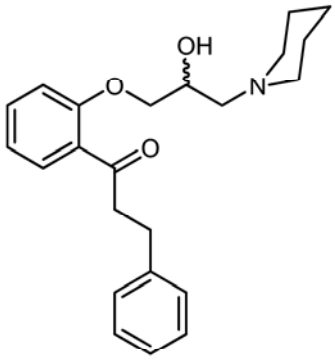
In der Arbeitsgruppe um Prof. Gerhard ECKER wurden in der Vergangenheit Derivate des Propafenons **113** mit dem Ziel der Resistenzmodulation entwickelt (☞ **Abbildung 68**).



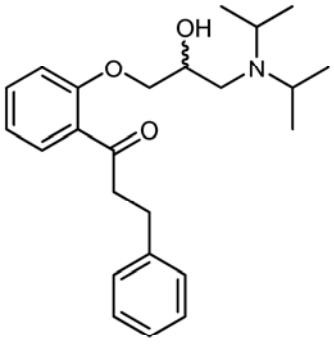
Propafenon **113**

Abbildung 68: Antiarryhythmikum und Resistenzmodulator Propafenon

Propafenon und seine Analoga gehören zur Klasse 1c der Antiarrhythmika, die zur Therapie der Sinustachykardie eingesetzt werden. Ihr Wirkungsmechanismus ist die Blockade der kardialen Natrium-Kanäle. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Prof. Peter CHIBA gelang der Nachweis, dass die Propafenonderivate in der Lage sind, die Wirkstoff-Sensitivität in P-gp-exprimierenden *humanen* CCRF-CEM T Lymphoblasten zu erhöhen[250,251]. Außerdem weist die Substanz noch eine schwache Aktivität als β-Adrenorezeptor-Blocker auf[252]. Es wurde in der Vergangenheit postuliert, dass die Lipophilie eines MDR-Modulators als ein Anhaltspunkt für seine Wirksamkeit gewertet werden kann. Daher wurde für alle Wirkstoffe der log-P-Wert, basierend auf dem Inkrementsystem das von GHOSE *et al.* beschrieben wurde, berechnet[253]. Die Arbeitsgruppen um Prof. ECKER und Prof. CHIBA entwickelten eine Reihe von Propafenonderivaten, bei denen der Einfluss der Carbonylgruppe als Wasserstoff-Brückenakzeptor, das Substitutionsmuster am zentralen Phenylring und damit der Einfluss der relativen Positionierung des Wasserstoff-Brückenakzeptors zu den Substituenten überprüft wurde. GPV 05 **105** und GPV 09 **114** stellen wirksame Propafenonderivate dar. Für GPV 05 **75** konnte eine P-gp-inhibitorische Aktivität (EC_{50} = 599 nM) und für GPV 09 **114** (EC_{50} = 377 nM) gemessen werden[181,254] (☞ **Abbildung 69**).



GPV 05 **105**



GPV 09 **114**

Abbildung 69: Wirksamste MDR-Modulatoren der Gruppen CHIBA und ECKER

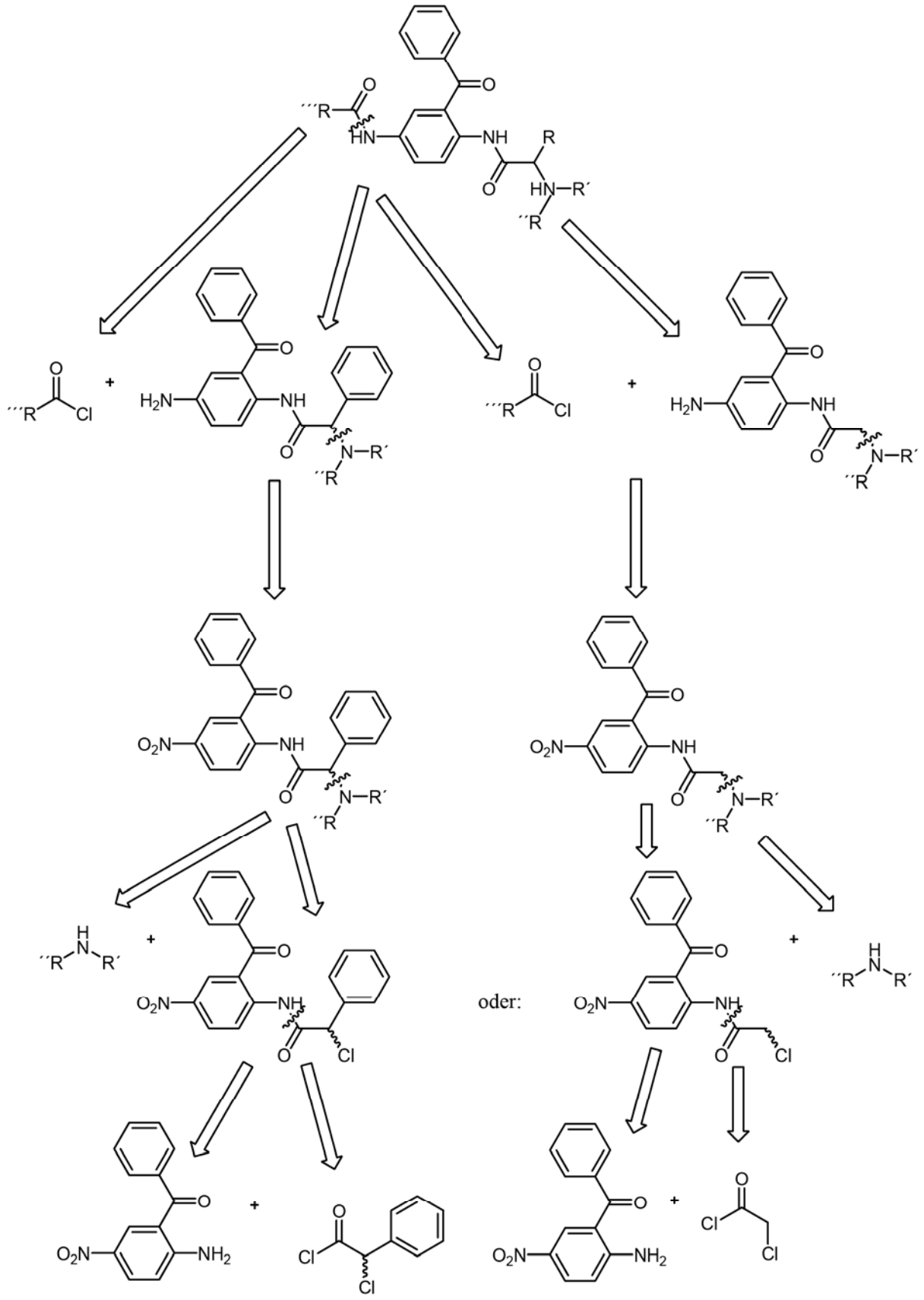
Kürzlich veröffentlichte die Gruppe um CHIBA und ECKER eine Studie zur Selektivität der Inhibition ihrer Verbindungen auf die *humanen* Efflux-Transporter ABCB1 und ABCG2. Dabei stellte sich heraus, dass die hier exemplarisch genannten Inhibitoren selektiver am ABCB1–Transporter wirken[255]. (☞ **Tabelle 14**)

Tabelle 14: Selektivitäts-Tabelle gegen ABCB1 bzw. ABCG2

Name	**EC_{50} ABCB1 [µM]**	**EC_{50} ABCG2[µM]**	**Selektivitätsindex** $\left(\frac{ED_{50}\ ABCB1}{ED_{50}\ ABCG2}\right)$
GPV 05 **105**	0.80	30.7	0.026
GPV 09 **114**	0.65	36.4	0.018

15.2 Synthesestrategie: Darstellung der MDR-Inhibitoren

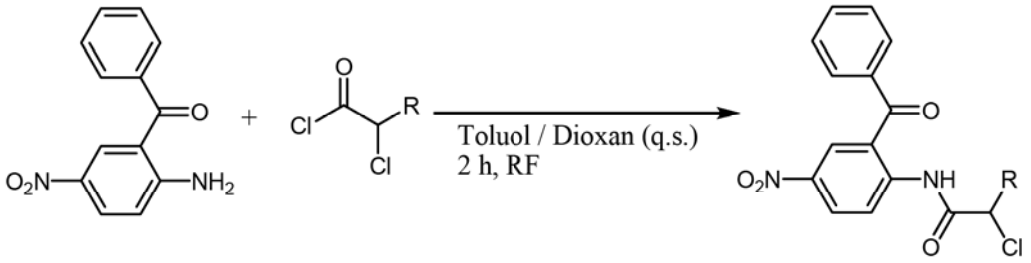
Die Zielstruktur der MDR-Inhibitoren lässt sich in vier Untereinheiten zerlegen, ein 2,5-Diaminobenzophenon, (bei den Chlorbenzophenonderivaten ein 2-Amino-5-chlorbenzophenon), das 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (bzw. 2-Chloracetylchlorid) und zwei variable Acyl-Substituenten. Zum Erhalten der 5-Acylbenzophenon-Derivate wird das 2-Amino-5-nitrobenzophenon vor der Acylierung mit Zinn(II)chlorid zur analogen 5-Aminoverbindung reduziert. Das vollständige Retrosynthese-Schema ist in (☞ **Schema 20**) dargestellt:



Schema 20: Retrosynthese-Schema der MDR-Inhibitoren

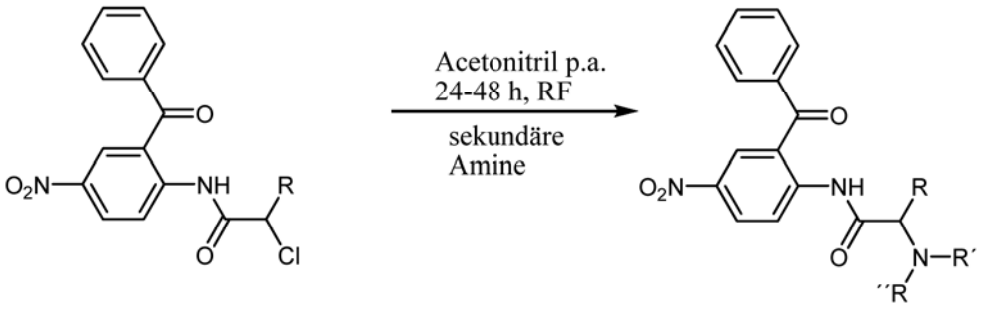
5-Acyl-, 5-Amino- und 5-Nitrobenzophenonderivate mit Phenylessigsäure- bzw. Essigsäure-Partialstruktur

Beginnend mit dem kommerziell erhältlichen 2-Amino-5-nitrobenzophenon und 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (bzw. 2-Chloracetylchlorid) wurde eine Acylierung durchgeführt. (☞ **Schema 21**)



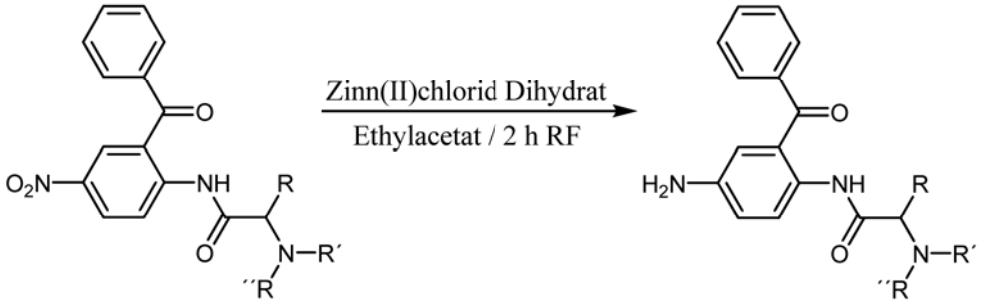
Schema 21: Acylierung des 2-Amino-5-nitrobenzophenon

Das Acylierungsprodukt konnte in Ausbeuten bis zu 92% nach Umkristallisation aus Ethanol erhalten werden. Anschließend wurde mit verschiedenen sekundären Aminen eine nucleophile Substitution des Chlorides durchgeführt und die gewünschten tertiären Amine erhalten (☞ **Schema 22**).



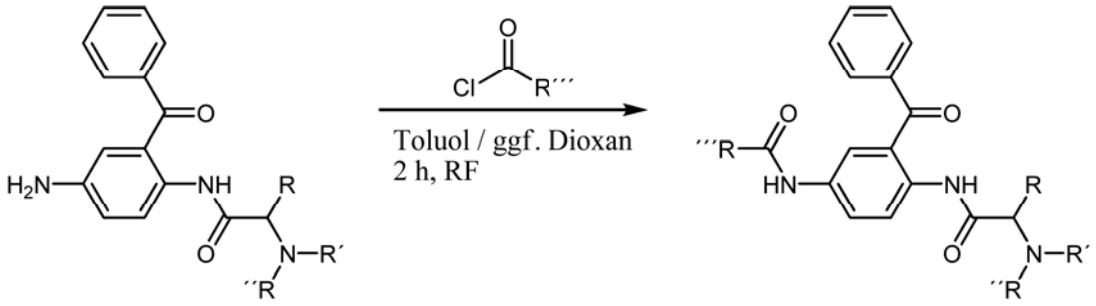
Schema 22: Nucleophile Substitution mit sekundären Aminen

Im nächsten Schritt wurde gegebenenfalls (zur Synthese der 5-Amino- bzw. der 5-Acylbenzophenonderivate) die Nitrofunktion des Benzophenon-Derivates mit Zinn(II)chlorid Dihydrat zum Amin reduziert. (☞ **Schema 23**)



Schema 23: Reduktion des Benzophenons mittels Zinn(II)chlorid

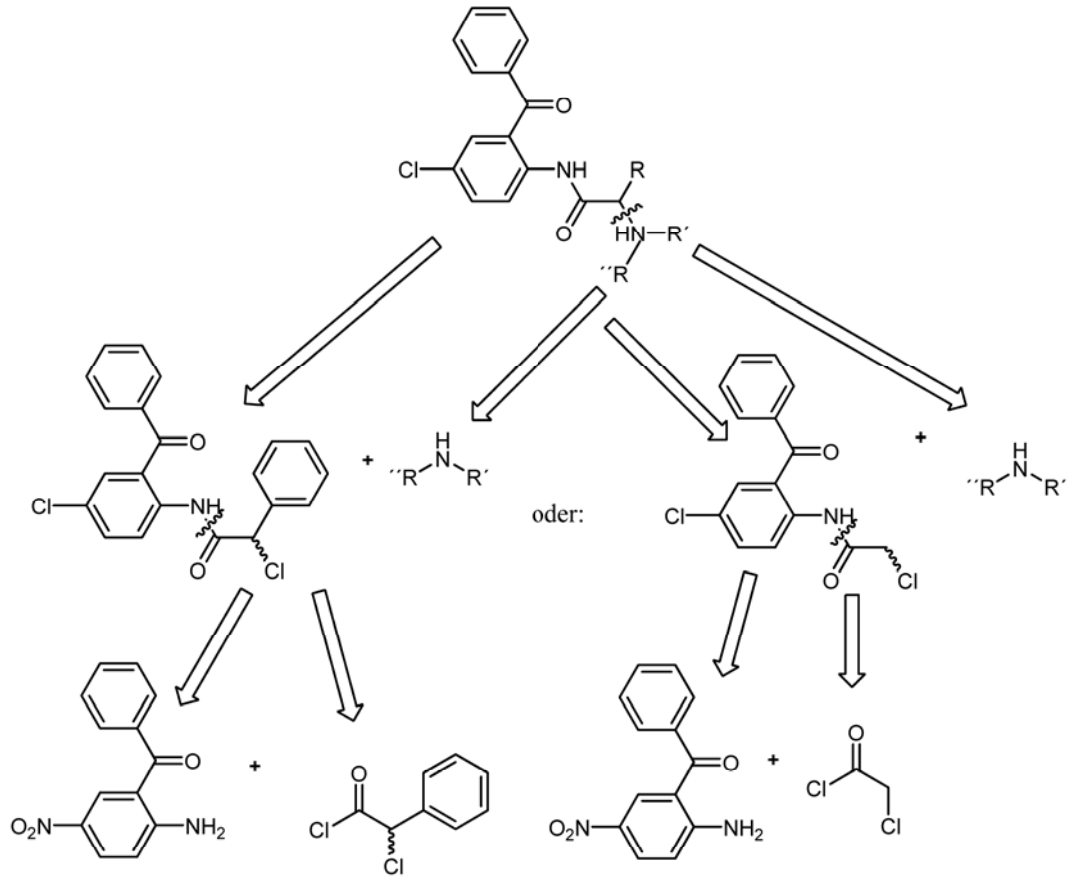
Die erhaltenen 5-Aminobenzophenon-Derivate dienten gegebenenfalls als Edukte für eine weitere Acylierung mit Carbonsäurechloriden, Sulfonsäurechloriden oder Carbamoylchloriden an Positon 5 des Benzophenons. (☞ **Schema 24**)



Schema 24: Acylierung an der 5-Position des Benzophenonderivates

5-Chlorbenzophenonderivate mit Phenylessigsäure- bzw. Essigsäure-Partialstruktur

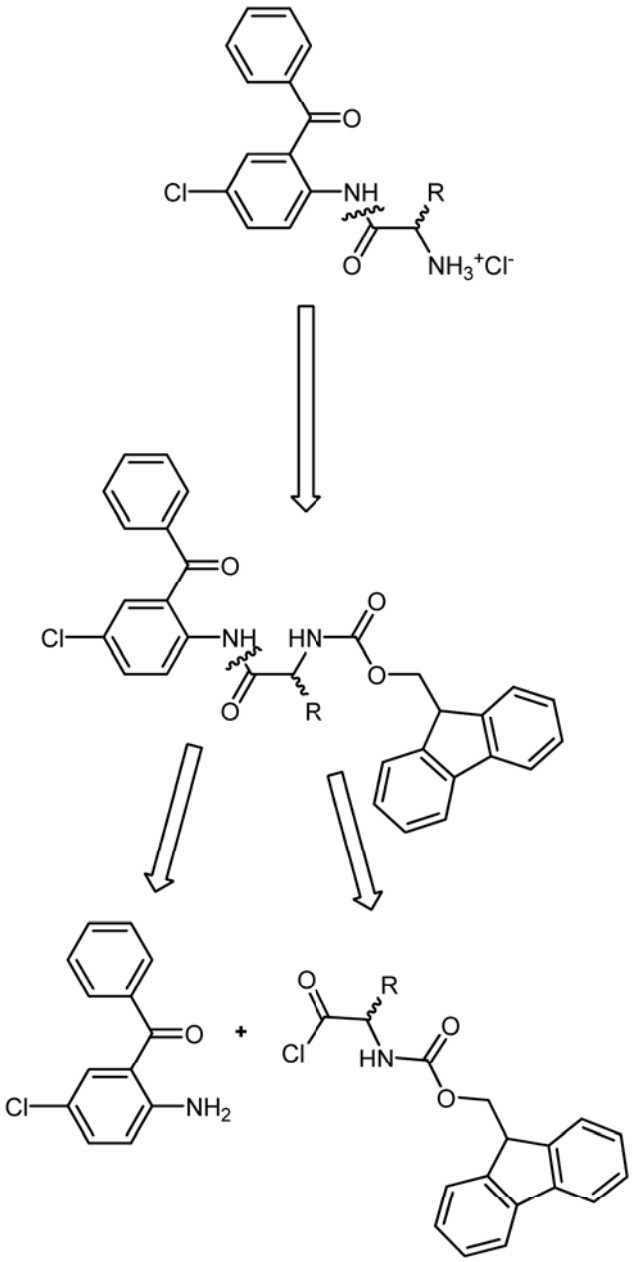
Die 5-Chlorbenzophenonderivate wurden ausgehend vom kommerziell erhältlichen 2-Amino-5-chlorbenzophenon synthetisiert. Zunächst erfolgte die Acylierung mit α-Chlorphenylacetylchlorid oder α-Chloracetylchlorid. Anschließend wurde die Substitution mit den verschiedenen Aminen durchgeführt. (☞ **Schema 25**)



Schema 25: Retrosyntheseschema der 5-Chlorbenzophenonderivate

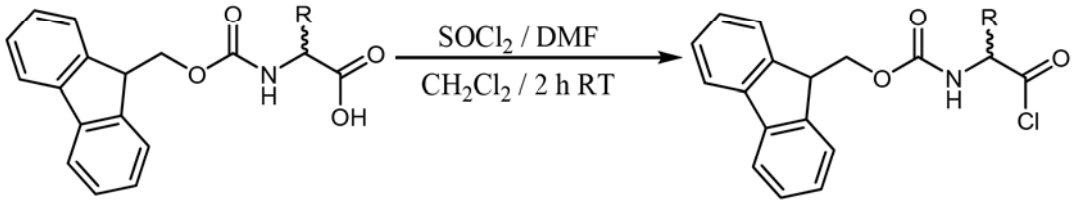
Aminosäurederivate

15.3 Synthesestrategie: Darstellung der MDR-Inhibitoren mit Aminosäurepartialstruktur (Variante A)



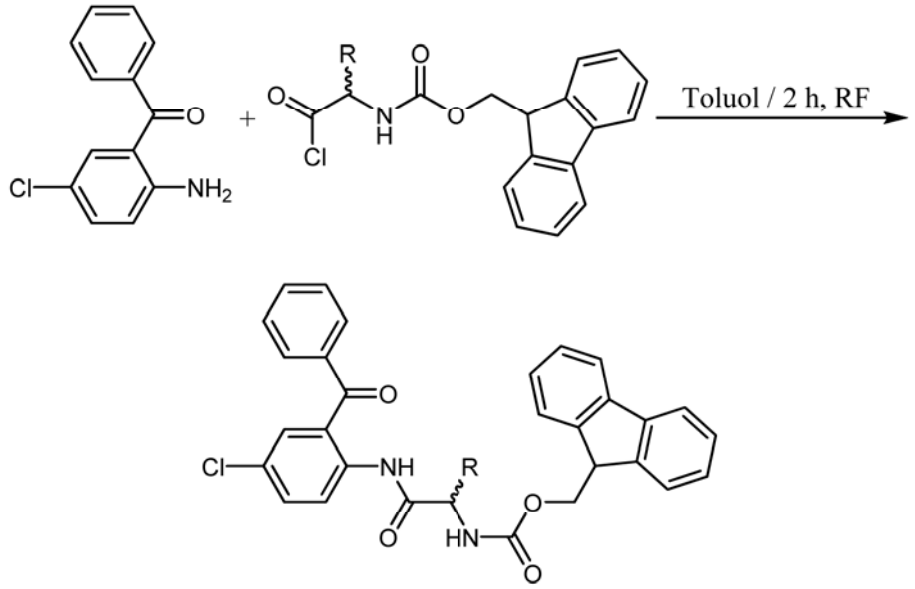
Schema 26: Retrosynthese-Schema der MDR-Inhibitoren mit Aminosäurepartialstruktur (Variante A)

Die Synthesesequenz, in Schema (☞ **Schema 26**) abgebildet, begann mit einer kommerziell erhältlichen Fmoc-geschützten, racemischen Aminosäure, die mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt wurde.(☞ **Schema 27**) Die Umsetzung wurde mittels IR-Spektroskopie verfolgt. Die Aminosäure wies die charakteristische C=O-Valenzschwingung bei 1688 cm^{-1}, das Säurechlorid eine bei 1735 cm^{-1} auf.



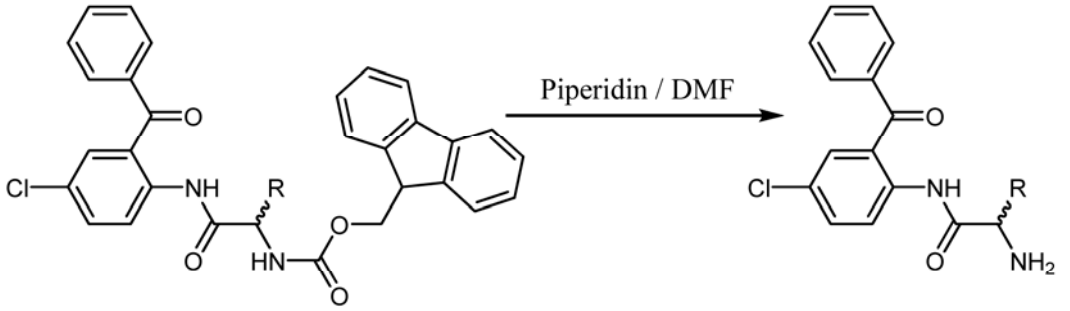
Schema 27: Aktivierung der Fmoc-Aminosäure als Säurechlorid

Die anschließende Acylierung von 2-Amino-5-chlorbenzophenon wurde in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt (☞ **Schema 28**). Das Fmoc-geschützte Amid konnte mit Ausbeuten bis zu 84% nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden.



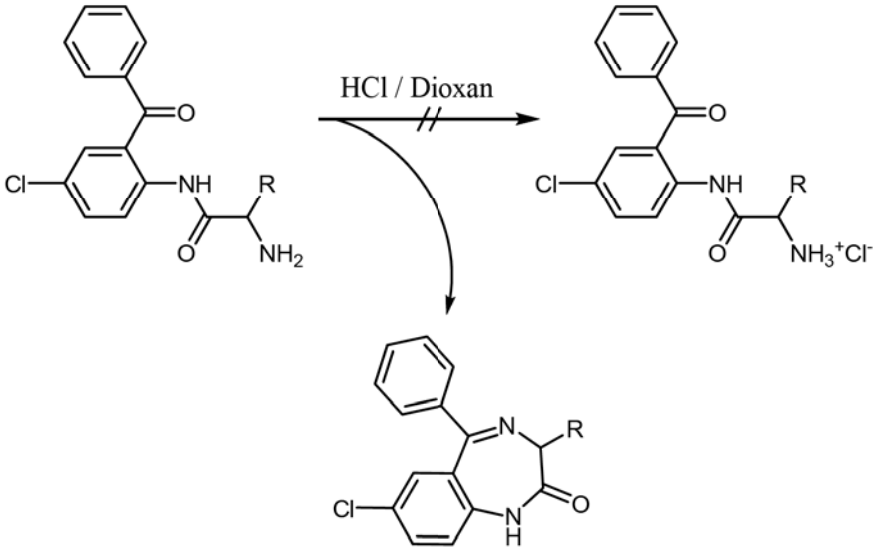
Schema 28: Acylierung des 2-Amino-5-nitrobenzophenons

Es folgte die Abspaltung der Schutzgruppe mit Piperidin in Dimethylformamid zum freien Amin (☞ **Schema 29**).



Schema 29: Entfernen der Fmoc-Schutzgruppe

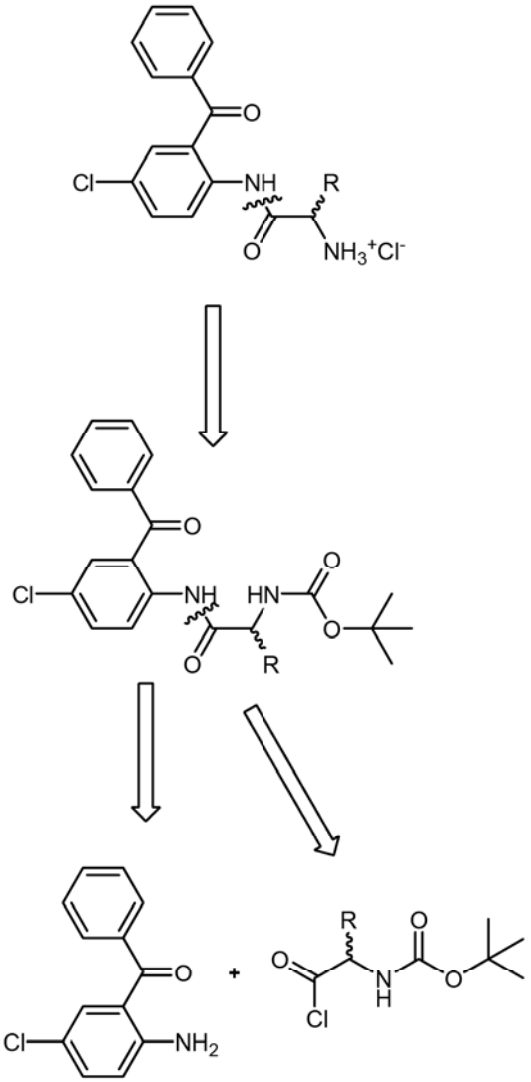
Bei der anschließenden Überführung in das Ammoniumsalz mit 4 N HCl / Dioxan-Lösung konnte leider das Ammoniumsalz nicht isoliert werden. Was sich in massenspektroskopischen Untersuchungen bestätigen ließ, war die intramolekulare Imin-Bildung (Bildung eines Benzodiazepin-Derivates) aus dem Amin und der Carbonylfunktion des Benzophenons (☞ **Schema 30**). Deshalb wurde bei der Reaktion zum gewünschten Ammoniumsalz mit 4 N HCl in Dioxan kein Umsatz beobachtet. Aufgrund der erlangten Erkenntnisse, schien die Synthese der Aminosäurederivate des Chlorbenzophenons nach dieser Synthesestrategie nicht geeignet zu sein.



Schema 30: Bildung des Benzodiazepin-Derivates

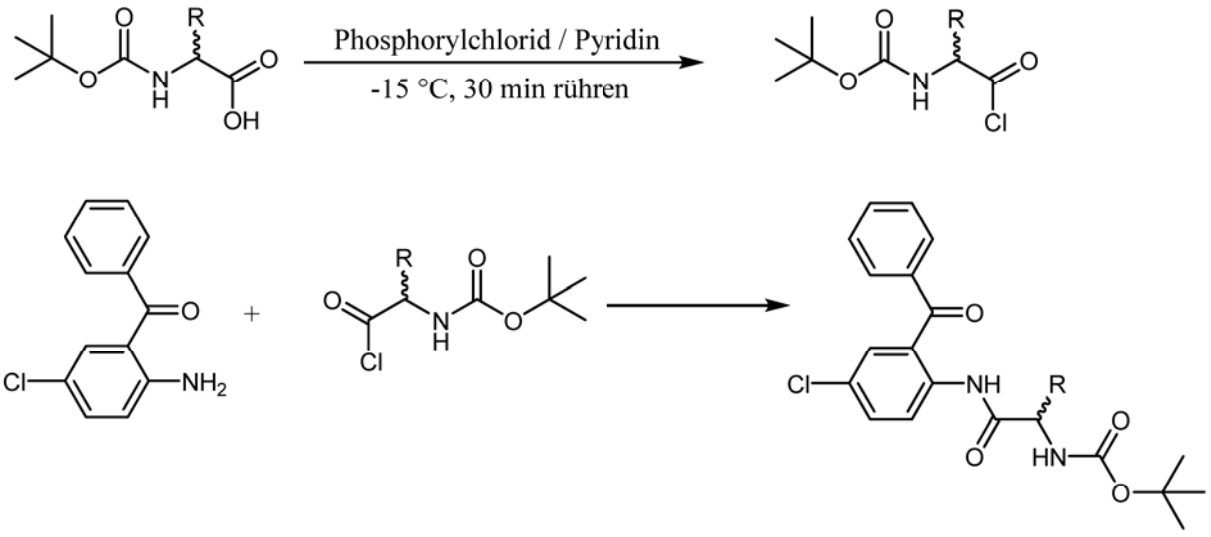
Die Bildung von Nebenprodukten hätte sicherlich minimiert, jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Die Synthesestrategie wurde mit den Fmoc-geschützten Aminosäuren Phenylalanin, Valin und Tryptophan evaluiert. Im Falle von Phenylalanin und Valin wurden die acylierten Chlorbenzophenonderivate in geringen Ausbeuten isoliert. Versuche, das Tryptophan-Derivat zu synthetisieren, scheiterten. Auch hier wurde die Bildung des Benzodiazepins in massenspektrometrischen Untersuchungen bestätigt.

15.4 Synthesestrategie: Darstellung der MDR-Inhibitoren mit Aminosäurepartialstruktur (Variante B)



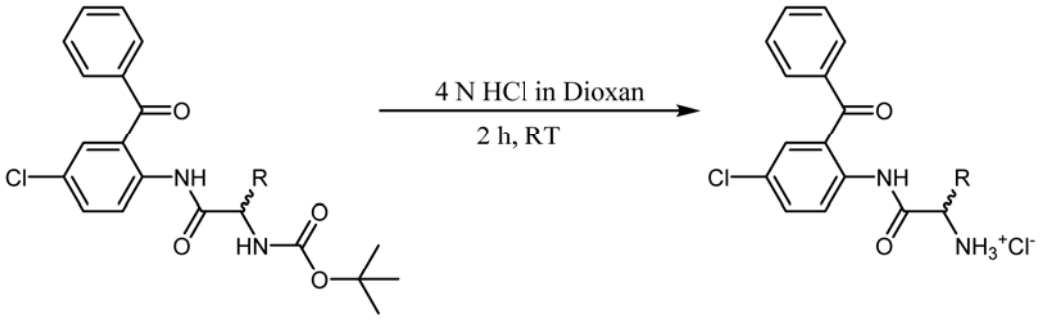
Schema 31: Retrosynthese-Schema der MDR-Inhibitoren mit Aminosäurepartialstruktur (Variante B)

Zur Vermeidung der Benzodiazepinbildung wurde die Synthese fortan nach der Synthese-Variante B durchgeführt (☞ **Schema 31**).



Schema 32: Acylierung des 2-Amino-5-chlorbenzophenons mit Boc-geschützten Aminosäuren

Bei dieser Methode wurde *in situ* das analoge Säurechlorid der jeweiligen Boc-geschützten Aminosäure mit Phosphorylchlorid in Pyridin gebildet und mit 2-Amino-5-chlorbenzophenon umgesetzt. Das entstehende Chlorbenzophenonamid extrahiert und mittels Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt. Das gereinigte Derivat wurde mit einer 4 N HCl in Dioxan versetzt, um die Boc-Schutzgruppe zu entfernen (☞ **Schema 32**).



Schema 33: Entfernen der Boc-Schutzgruppe mit HCl / Dioxan

Nachdem das überschüssige Lösungsmittel abkondensiert wurde, erhielt man das reine Ammoniumsalz des entsprechenden Aminosäureamids. (☞ **Schema 33**)

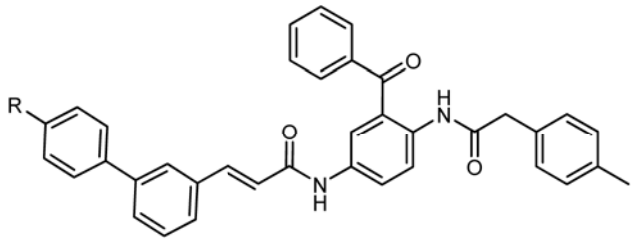
16 Ergebnisse und Diskussion

16.1 Aufgaben im Rahmen dieser Arbeit

Farnesyltransferase-Inhibitoren

Da der Arbeitskreis um Prof. SCHLITZER sich seit längerem mit der Entwicklung von Farnesyltransferase-Inhibitoren beschäftigt, bestand die erste Aufgabe in der Ergänzung einer Serie von FTI´s mit einer 1,3-verknüpften Biphenylstruktur. So wurden bis zu diesem Zeitpunkt diverse Biarylacrylsäurederivate hergestellt, bei denen der zentrale Arylring durch die Verwendung von 2,4- bzw. 2,5-verknüpften Furyl- respektive Thienylsubstituenten variiert wurde. Die **Tabelle 15** zeigt die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen und deren Antimalaria-Aktivität. Die Bestimmung der Aktivität am multiresistenten Dd2-Stamm erfolgte durch Herrn Dr. Jochen WIESNER vom Biochemischen Institut der Justus-Liebig-Universität Giessen.

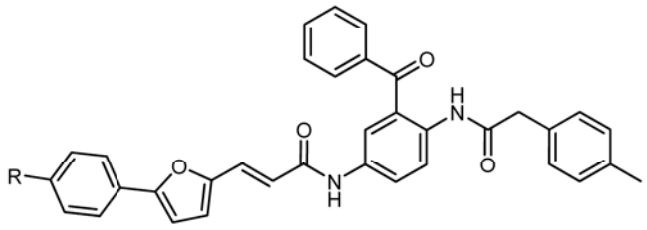
Tabelle 15: Ergebnisse der biologischen Testung am kultivierten *P. falciparum* Dd2-Stamm

		
R	**Verbindungsnummer**	**Inhibition am Dd2-Stamm [nM]**
-H	Schl-9010 **115**	1200
-CH_3	Schl-9020 **116**	740
-CF_3	Schl-9011 **117**	1000
-OCH_3	Schl-9012 **118**	740
-SO_2-CH_3	Schl-9022 **119**	200

Aufgrund dieser kleinen Verbindungsanzahl kann keine generelle Aussage über eine Struktur-Wirkungsbeziehung gemacht werden. Auffällig ist lediglich, dass das Methylsulfonylderivat **119** um etwa den Faktor 4 aktiver ist als das analoge 4-methylsubstituierte Derivat **116**, beziehungsweise das 4-methoxysubstituierte Derivat **118**. Im Vergleich zur 4-trifluormethylsubstituierten Verbindung **117** ist die Verbindung **119** um den

Faktor 5 aktiver, gegenüber dem unsubstituierten Derivat **115** sogar um den Faktor 6. Zusammenfassend kann daraus geschlossen werden, dass diese Derivate mit der 1,3-Biphenylstruktur keinen Vorteil gegenüber den Derivaten mit einer 5-Phenyl-2-furyl-Partialstruktur bringen (☞ **Tabelle 16**). Vergleicht man nämlich die beiden unsubstituierten Derivate **115** (IC_{50} = 1200 nM) und das Furylderivat **120** (IC_{50} = 415 nM), so ist das Furylacrylsäurederivat etwa um den Faktor 3 aktiver. Bei dem Vergleich der jeweils aktivsten Methylsulfonylderivate **119** (IC_{50} = 200 nM) mit dem analogen Furylderivat **124** (IC_{50} = 37 nM) fällt abermals auf, dass das Furylacrylsäurederivat etwa um den Faktor 5.5 aktiver ist als das Biphenylderivat.

Tabelle 16: Ergebnisse der Aktivität der 2,5-verknüpften Furylderivate am kultivierten *P. falciparum* Dd2-Stamm

		
R	**Verbindungsnummer**	**Inhibition am Dd2-Stamm [nM]**
-H	**120**	415
-CH_3	**121**	120
-CF_3	**122**	77
-OCH_3	**123**	130
-SO_2-CH_3	**124**	37

In der Zwischenzeit wurde von Dr. Katja KOHRING (geb. Kettler) damit begonnen eine Aminogruppe in die α-Position der Phenylessigsäurepartialstruktur einzufügen, um damit die Wasserlöslichkeit der Verbindungen zu verbessern. (☞ **13.2 Farnesyltransferase-Inhibitoren des Arbeitskreis SCHLITZER**). Es zeigte sich, dass das Derivat Schl-6191 **100** neben einer guten *in vitro* Aktivität (IC_{50} = 32 nM) auch eine gute *in vivo* Wirkung (ED_{50} = 16 mg/kg Körpergewicht; ED_{90} = 20 mg/kg Körpergewicht) und einen guten Selektivitätsindex (CC_{50}/IC_{50}) von 450 aufwies. Das *p*-chlorsubstituierte Derivat Schl-6200 **125** zeigte eine äquipotente *in vitro* Aktivität (IC_{50} = 30 nM) wie das unsubstituierte Derivat **100** (☞ **Abbildung 70**).

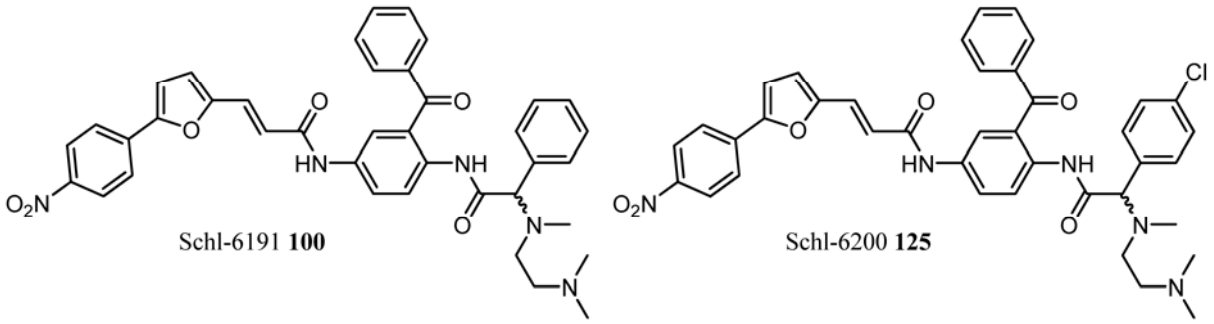


Abbildung 70: FTase-Inhibitor Schl-6191 und Schl-6200

Um abzuklären, ob eine Verlängerung der *N*,*N*,*N*′-Trimethylethylendiamin-Struktur um eine Methyleneinheit einen Effekt auf die Wirksamkeit hat, wurden die Verbindungen Schl-9049 **126** und Schl-9045 **127** mit einer *N*,*N*,*N*′-Trimethylpropylendiamin-Partialstruktur synthetisiert (☞ **Abbildung 71**).

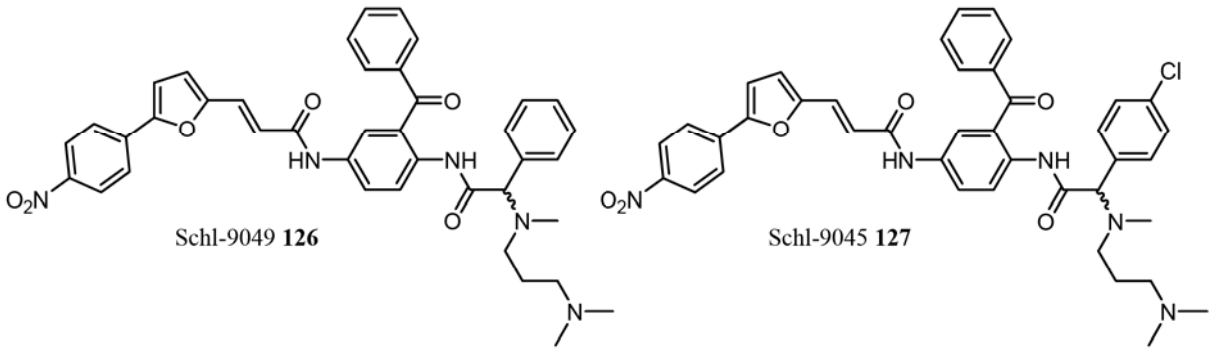


Abbildung 71: *N*,*N*,*N*′-Trimethylpropylendiaminderivate 126 und 127

Die beiden Verbindungen **126** und **127** zeigen mit einem IC_{50} von 100 nM respektive 150 nM eine etwa um den Faktor 5 geringere Wirkung an *Plasmodium falciparum* als die analogen Trimethylethylendiaminderivate **100** und **125** (☞ **Tabelle 17**).

Bei der Betrachtung des Dockings der Verbindungen **100** und des *N*-Methylpiperazinderivates **98** fällt auf, dass es für das Ethylendiaminderivat **100** zwei unterschiedliche Lösungen gibt, die sich zwar deutlich in ihrer Orientierung des Inhibitors im aktiven Zentrum der Farnesyltransferase, nicht aber in ihrer Energie unterscheiden.

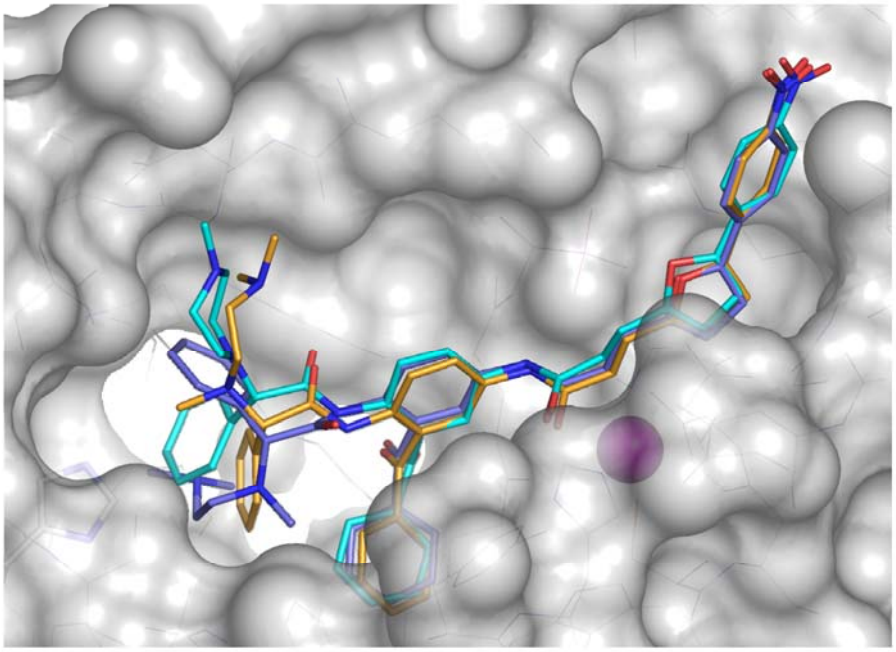


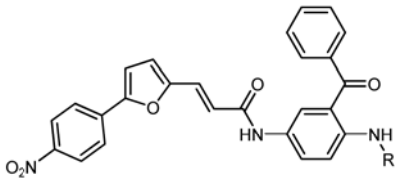
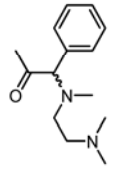
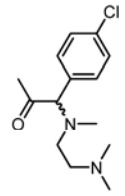
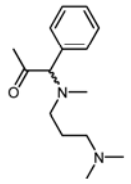
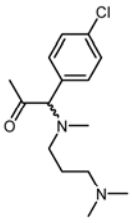
Abbildung 72: Wirksamste Verbindungen am Dd2-Stamm: Dockinglösungen der Inhibitoren 98 und 100

In der orangefarbigen Orientierung (☞ **Abbildung 72**[XIII]) findet sich die Ethylendiamin-Seitenkette zwar erwartungsgemäß im Bereich des aktiven Zentrums, in dem auch der Piperazinylrest des Inhibitors **98** liegt. Jedoch ist der Phenylrest (der Phenylessigsäurepartialstruktur) nicht in Richtung des Histidins 149β orientiert, sondern nimmt eine viel steilere Anordnung ein. Diese Anordnung lässt sich durch das Vorhandensein der Seitenketten der Tryptophane 102 und 106 in diesem Bereich erklären. Hier können dann energetisch günstige π-π-Wechselwirkungen zwischen dem Phenylrest und den beiden Indoylresten der Tryptophan-Seitenketten stattfinden. In der anderen (blau dargestellten) Orientierung findet sich an dieser Stelle die Ethylendiaminkette. Eine Kation-π-Wechselwirkung zwischen dem positiv geladenen terminalen Stickstoff der Seitenkette und den beiden Indolresten erklärt diese Orientierung.

Bei den beiden um eine Methyleneinheit verlängerten Propylendiaminderivaten **126** und **127** ist vermutlich diese energetisch günstige Kation-π-Wechselwirkung des terminalen, protonierten Stickstoffatoms mit den Indoylresten der Tryptophane 102 und 106, respektive die π-π-Wechselwirkungen zwischen dem Phenylrest (der Phenylessigsäurepartialstruktur) und den beiden Indoylresten der Tryptophan-Seitenketten, aufgrund des „verschobenen Stickstoffatoms“ nicht mehr möglich.

[XIII] Die Abbildung zeigt die Inhibitoren **100** und das dazu analoge *N*-Methylpiperazinderivat **98** (cyan). Die beiden erhaltenen Orientierungen des Inhibiors **100** (gelb und blau) unterscheiden sich signifikant.

Tabelle 17: Ergebnisse der biologischen Testung der offenkettigen Benzophenonderivate

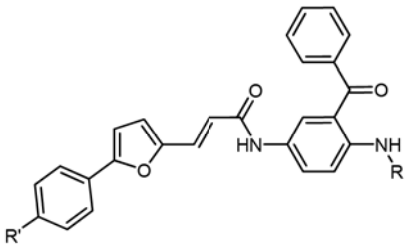
						
Nummer	**R**	**IC_{50} [nM]** ***P. falc.*** **(CC_{50}/IC_{50})**	**IC_{50} [nM]** ***T. cruzi***	**IC_{50} [µM]** ***T. b. brucei TC 221*** **(48/72 h)**	**% Inh. 10/1 µM** ***L. braz..*** ***L. amazon.***	**CC_{50} [µM]** ***HeLa***
Schl-6191 **100**		32 (450)	>1000	1.22/ 2.22	77/54 82/0	14.4
Schl-6200 **125**		30 (766)	1000	2.17/ 2.78	99/55 99/43	23.0
Schl-9049 **126**		100 (230)	100	32.6/ 32.3	77/0 8/0	23.0
Schl-9045 **127**		150 (60)	100	1.34/ 2.10	64/0 77/10	8.9

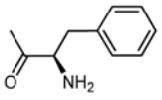
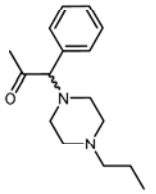
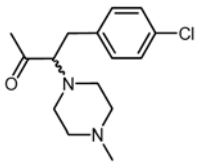
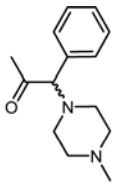
Die Aktivität an *Trypanosoma cruzi* ist für die *N,N,N′*-Trimethylpropylendiaminderivate **126** und **127** mit jeweils 100 nM etwa um den Faktor 10 besser als bei den kürzerkettigen Derivaten **100** (IC_{50} >1000 nM) und **125** (IC_{50} = 1000 nM). Die **Tabelle 18** stellt die zurzeit aktivste Derivate des Arbeitskreises gegen *Trypanosoma cruzi* dar.

Vergleicht man die Aktivitäten gegen *T. brucei brucei TC 221* sind die Derivate **100**, **125** und **127** mit IC_{50} Werten zwischen 1.22-2.78 µM als annähernd gleich wirksam zu bewerten. Lediglich das *p*-unsubstituierte Propylendiaminderivat **126** ist etwa um den Faktor 10 weniger aktiv.

Im Hinblick auf die Aktivität an den verschiedenen *Leishmania*-Spezies ist das Derivat Schl-6200 **125** das deutlich aktivste Derivat der Arbeitsgruppe. So zeigte es eine 99%ige Inhibition kultivierter *L. braziliensis*-Parasiten bei einer Dosis von 10 µM und eine 55%ige Inhibition bei einer Dosis von 1 µM. Bei *L. amazoniensis*-Parasiten zeigte das Derivat auch eine 99%ige Inhibition bei einer Dosis von 10 µM und eine nur 43%igen Inhibition bei einer Dosis von 1 µM. Interessant ist, dass die potentiellen Inhibitoren unterschiedliche Aktivitäten auf die unterschiedlichen Spezies zeigten. Es wird daher wohl auch in der Zukunft nicht gelingen, einen Inhibitor zu entwickeln, der jegliche Spezies optimal inhibiert.

Tabelle 18: Zurzeit aktivste Inhibitoren gegen *Trypanosoma cruzi*[XIV]



Nummer	R´	R	IC_{50} [nM] *T. cruzi* (CC_{50} / IC_{50}) {*in vivo*-Aktivität}
Schl-6071 **128**	**-NO_2**		1.0 (>78000) {80% Überlebensrate 10 µmol/kg tgl.}
Schl-6117 **129**	**-NO_2**		10 (6800) {60% Überlebensrate 10 µmol/kg tgl.}
Schl-6212 **130**	**-NO_2**		10 (18000)
Schl-6166 **131**	**-SO_2-CH_3**		100 (573)

Da alle, bis dato hergestellten Verbindungen des Arbeitskreises Razemate sind, (☞ **Abbildung 73**) sollten im Anschluss versucht werden, die bereits getesteten, gut wirksamen Verbindungen enantiomerenrein herzustellen.

[XIV] Die Verbindungen **128** bis **131** stammen aus der Dissertation von Dr. Katja KOHRING

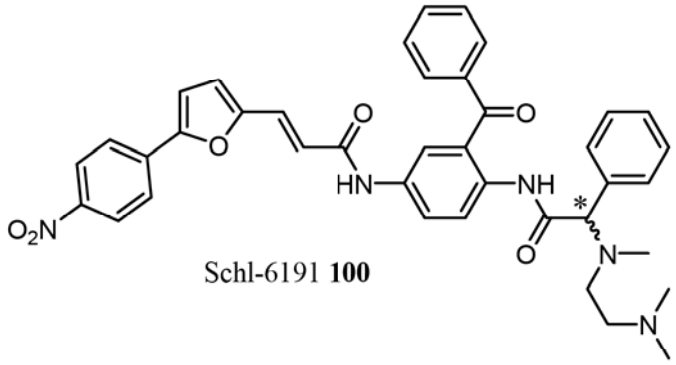
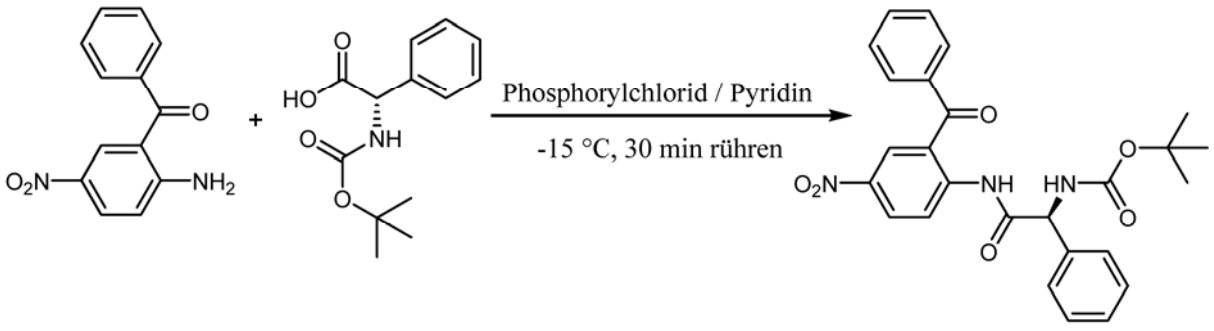


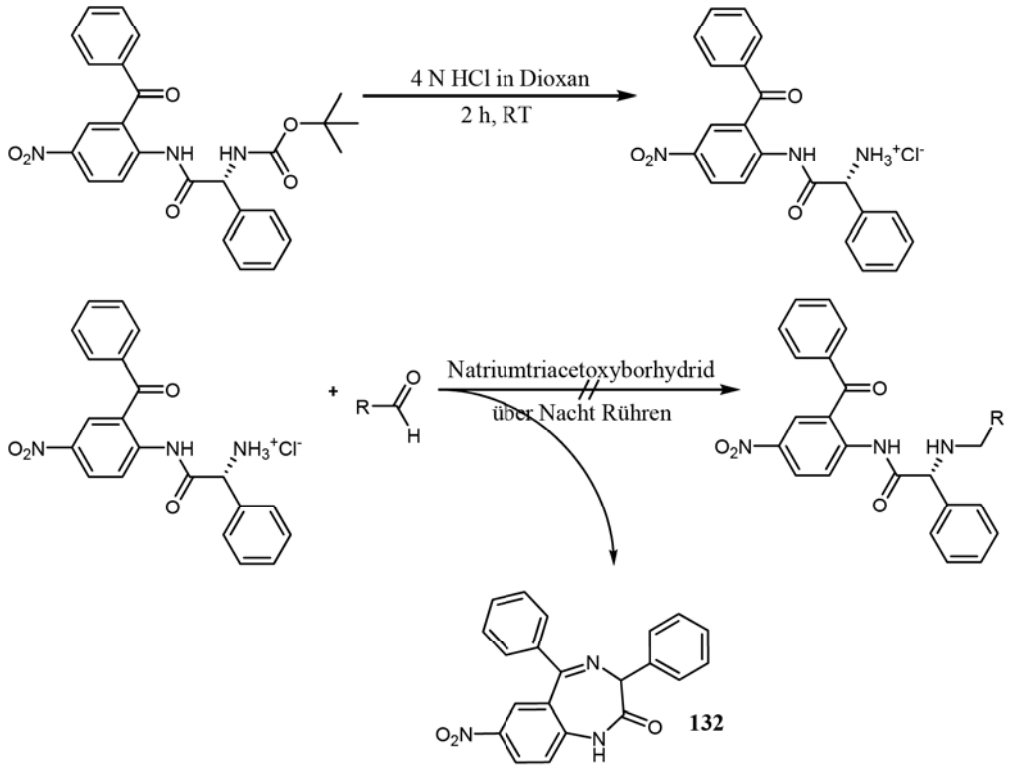
Abbildung 73: Razemische Benzophenonderivate

Dazu wurde (quasi als „Vorübung“) versucht die Derivate mit enantiomerenreinem *N*-Boc-Phenylglycin aufzubauen. Ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Amino-5-nitrobenzophenon wurde die Acylierung mittels Phosphorylchlorid-Aktivierung durchgeführt (☞ **Schema 34**).



Schema 34: Acylierung des Benzophenons mit Boc-geschützten Aminosäurederivaten

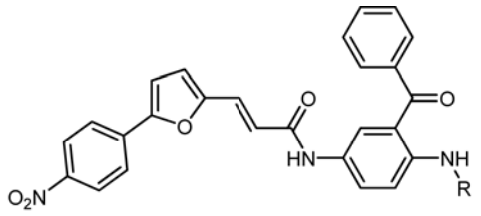
Nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe sollte dann, die Aminogruppe des Phenylglycins reduktiv alkyliert werden. Allerdings zeigte sich, dass nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe und der Durchführung der reduktiven Alkylierung stets die (erheblich schneller ablaufende) intramolekulare Iminbildung der Ketofunktion des Benzophenon-Grundkörpers mit der freien Aminogruppe der Aminosäure ablief. Die Bildung des Benzodiazepins **132** konnte durch massenspektroskopische und NMR-Untersuchungen nachgewiesen werden (☞ **Schema 35**).

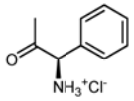
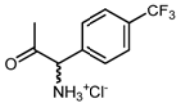


Schema 35: Intramolekulare Iminbildung zum Benzodiazepin

Im Arbeitskreis bereits vorhandene Benzophenonderivate, mit einer Aminosäurepartialstruktur zeigten an *Trypanosoma brucei brucei* TC 221 (☞ **Tabelle 19**) eine gute Aktivität. Als besonders aktiv wurden die Derivate Schl-6070 **133** und Schl-6121 **134** identifiziert. Das *S*-Phenylglycinderivat Schl-6070 **133** zeigte im 48 h-Assay einen IC_{50}-Wert von 0.53 µM und im 72-Stunden-Test einen IC_{50} von 0.91 µM. Das razemische *p*-trifluormethylsubstituierte Phenylglycinderivat **134** hatte sogar eine knapp um den Faktor 3 bessere Aktivität im 48-Stunden-Test von $IC_{50} = 0.19$ µM. Im 72-Stunden-Assay konnte ebenfalls eine etwa um den Faktor 3 verbesserte Aktivität ($IC_{50} = 0.28$ µM) beobachtet werden. Diese Ergebnisse machen das gute Potential der aminosäurebasierten Benzophenonderivate deutlich.

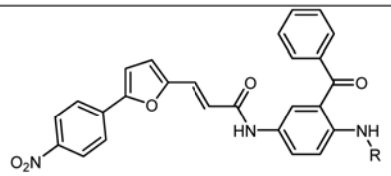
Tabelle 19: Benzophenonderivate mit Aminosäurepartialstruktur

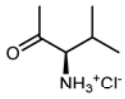
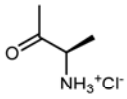
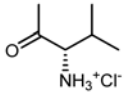
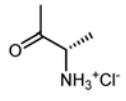
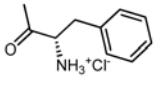


Nummer	R	IC_{50} [µM] *T. b. brucei* TC 221 (48 / 72 h)
Schl-6070 **123**		0.53/0.91
Schl-6121 **134**		0.19/0.28

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in der Serie noch fehlenden Valin- und Alaninderivate sowie das *L*-Phenylalaninderivat synthetisiert. Da die Messung der biologischen Aktivität zeitaufwändig ist, liegen bis dato noch keine Messergebnisse für die in der Tabelle (☞ **Tabelle 20**) gezeigten Substanzen vor. Somit können im Rahmen dieser Arbeit noch keine Struktur-Wirkungsbeziehungen diskutiert werden.

Tabelle 20: Benzophenonderivate mit Aminosäurepartialstruktur



Nummer	R	Nummer	R
Schl-18009 **135**		Schl-18017 **137**	
Schl-18011 **136**		Schl-18019 **138**	
		Schl-18023 **139**	

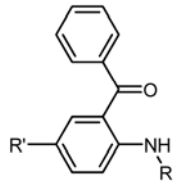
Die Entwicklung enantiomerenreiner Benzophenonderivate mit Aminosäurepartialstruktur und deren Weiterentwicklung durch eine Alkylierung an der freien Aminogruppe, wurde

aufgrund der unkontrollierbaren Nebenreaktion (Iminbildung zum Benzodiazepin **132**) für die weitere Entwicklung nicht mehr weiter verfolgt.

Inhibitoren des *h*MDR-Transporter

In der Zwischenzeit fiel die Analogie der 5-Nitro- beziehungsweise der 5-Aminobenzophenonderivate, zu den als Inhibitoren des *humanen* MDR-Transporters literaturbekannten Propafenonderivaten aus dem Arbeitskreis Prof. ECKER / Prof. CHIBA auf. In einer ersten Testreihe wurden dabei einige 5-Nitro- respektive 5-Aminobenzophenon-Derivate, die als Zwischenstufen bei der Synthese der zuvor dargestellten Verbindungen anfielen, auf Aktivität am *humanen* MDR-Transporter untersucht. Die Tabellen (☞ **Tabelle 21** und **Tabelle 22**) geben die Messwerte wieder.

Tabelle 21: Benzophenonderivate; MDR-Inhibitoren der ersten Generation



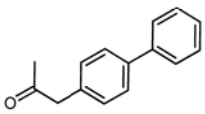
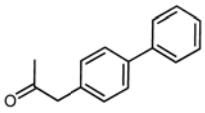
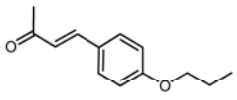
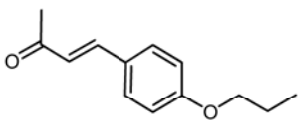
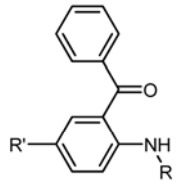
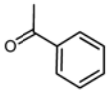
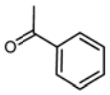
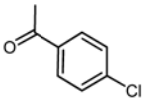
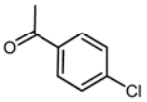
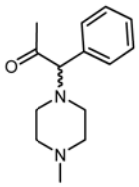
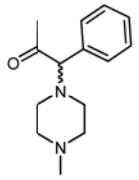
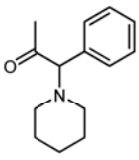
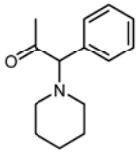
Nummer	R'	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-6014 **140**	**NO_2**		6.4
Schl-6014red **141**	**NH_2**		10.48
Schl-6015 **142**	**NO_2**		10.86
Schl-6015red **143**	**NH_2**		6.66

Tabelle 22: Benzophenonderivate; MDR-Inhibitoren der ersten Generation (Fortsetzung)



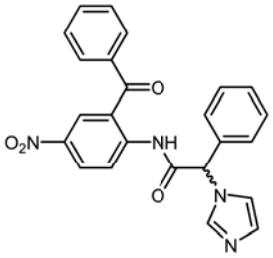
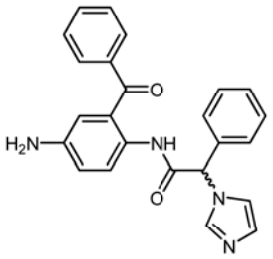
Nummer	R′	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-6024 **144**	**NO_2**		56.46
Schl-6024red **145**	**NH_2**		93.44
Schl-6027 **146**	**NO_2**		10.50
Schl-6027red **147**	**NH_2**		33.16
Schl-9078 **148**	**NO_2**		0.30
Schl-9093 **149**	**NH_2**		6.50
Schl-6075 **150**	**NO_2**		0.44
Schl-6075red **151**	**NH_2**		3.20

In dieser ersten Serie benzophenonbasierter Inhibitoren des *humanen* MDR-Transporters (☞ **Tabelle 21** und **Tabelle 22**) wurde die inhibitorische Aktivität anhand des Daunomycin-Efflux-Tests im Arbeitskreis von Prof. Peter CHIBA an der Universität Wien bestimmt.

Auffällig an dieser ersten Serie von *h*MDR-Inhibitoren ist, dass alle 5-Nitro-substituierten Derivate im Vergleich zu den analogen 5-Amino-substituieren Derivaten aktiver sind. Eine Ausnahme bilden lediglich die Propoxyzimtsäurederivate Schl-6015 **142** und Schl-6015red **143**. Hierbei ist das 5-Aminoderivat **143** (IC_{50} = 6.66 µM) etwa um den Faktor 2 aktiver als das analoge Nitroderivat **142** (IC_{50} = 10.86 µM). Des Weiteren stellte das Derivat Schl-9078 **148** (IC_{50} = 0.30 µM) den eindeutig aktivsten *h*MDR-Transporter-Inhibitor (*h*MDRI) dieser Serie dar. Die Verbindungen **140-147** sowie **150** und **151** stammen aus der Dissertation von Dr. Katja KOHRING.

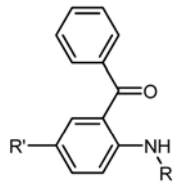
Dieser Trend, dass die Nitroderivate wirksamer sind, ließ sich auch bei den neuen Inhibitoren mit Imidazolyl-Partialstruktur **152** und **153** bestätigen (☞ **Tabelle 23**).

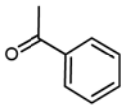
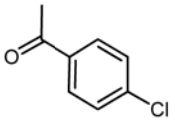
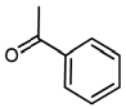
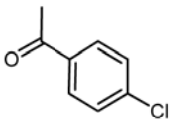
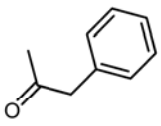
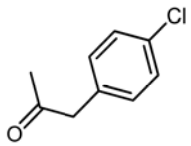
Tabelle 23: Benzophenonderivate mit Imidazolylpartialstruktur

Nummer	Strukturformel	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9164 **152**		2.80
Schl 9180 **153**		29.00

Interessant war bei dieser ersten Inhibitor-Serie auch, dass ein in die *para*-Position der Phenylessigsäure- bzw. Benzoesäurepartialstruktur eingeführter Chlorsubstituent die Aktivität signifikant erhöhte (☞ **Tabelle 24**).

Tabelle 24: Einfluss des *p*-Chlorsubstituenten in der Phenylessigsäure- bzw. Benzoesäurepartialstruktur[XV]



Nummer	R'	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-6024 **144**	**NO_2**		56.46
Schl-6027 **146**	**NO_2**		10.50
Schl-6024red **145**	**NH_2**		93.44
Schl-6027red **147**	**NH_2**		33.16
Schl-6026 **154**	**NO_2**		9.52
Schl-6029 **155**	**NO_2**		2.63

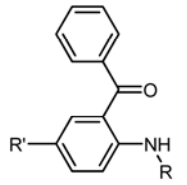
So war das *p*-Chlorbenzoesäurederivat **146** (EC_{50} = 10.50 µM) etwa um den Faktor 5 aktiver als das unsubstituierte Analogon **144** (EC_{50} = 56.46 µM). Die entsprechenden 5-Aminobenzophenonderivate **145** und **147** zeigten ebenfalls einen deutlichen Unterschied in ihrer Aktivität an dem *humanen* MDR-Transporter. So war das *p*-Chlorderivat **147** (EC_{50} = 33.16 µM) etwa um den Faktor 3 aktiver als das unsubstituierte Benzoesäurederivat **145** (EC_{50} = 93.44 µM). Auch eine fast um den Faktor 4 unterschiedliche Wirkung wiesen die Phenylessigsäurederivate **154** und **155** auf. Das *p*-Chlor-Derivat **155** war

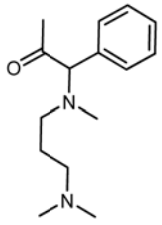
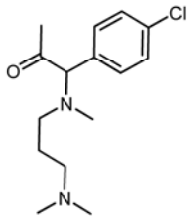
[XV] Die Verbindungen **154** und **155** stammen aus der Dissertation von Dr. Katja KOHRING

entsprechend mit einem IC_{50} von 2.63 µM deutlich aktiver als das unsubstituierte Derivat **154** mit einem IC_{50} von 9.52 µM.

Dies lies sich auch bei den *N,N,N´*-Trimethylpropylendiamin-Derivaten **156** und **157** bestätigten (☞ **Tabelle 25**).

Tabelle 25: Einfluss der *p*-Substituenten der Phenylessigsäurepartialstruktur bei den *N,N,N´*-Trimethylpropylendiaminderivaten



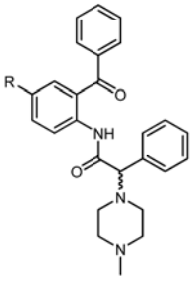
Nummer	R´	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9046 **156**	NH_2		28.47
Schl-9042 **157**	NH_2		4.51

Auch hier zeigte das *p*-Chlorderivat **157** (EC_{50} = 4.51 µM) eine im Vergleich zum unsubstituierten Derivat **156** (EC_{50} = 28.47 µM) um den Faktor 6 verbesserte Aktivität am *h*MDR-Transporter.

Die vielversprechende Wirkung des *N*-Methylpiperazinderivates **148** war der Ansporn für die Entwicklung weiterer Substanzen mit Aktivität gegen den *h*MDR-Transporter. Um abzuklären, ob der elektronenziehende Effekt (-M-Effekt) des Nitrosubstituenten beziehungsweise der starke elektronenschiebende Effekt (+M-Effekt) des Aminosubstituenten einen Einfluss auf die Wirkung am *h*MDR hat, wurde eine Serie *h*MDRI´s entwickelt, die auf

einem 2-Amino-5-chlorbenzophenon-Grundgerüst basieren. Der 5-Chlorsubstituent wurde ausgewählt, da er in Bezug auf seinen elektronischen Einfluss (Elektronendonor bzw. Elektronenakzeptor) zwischen dem Nitro- und Amino-Derivat (NO_2>Cl>NH_2) einzuordnen ist. Dieses elektronische Verhalten klassifizieren die HAMMETT-Substituentenkonstanten der Nitro-, Amino- bzw. Chlorsubstituenten numerisch. So wird mit den HAMMETT-Konstanten ein Substituenteneinfluss auf die *m*- oder *p*-Position des Benzenkernes erfasst. Definitionsgemäß bekommt Wasserstoff als Substituent den Wert = 0. Substituenten, die im Vergleich zum Wasserstoff Elektronendonatoren sind, erhalten negative σ-Werte, elektronenziehende Substituenten positive σ-Werte. Der σ_p-Wert (für *p*-ständige Substituenten) für den Chlorsubstituenten liegt mit +0.23 zwischen den für den Aminosubstituenten (-0.66) und dem für den Nitrosubstituenten (+0.78). Entsprechend wurde eine Serie von 31 verschiedenen Chlorderivaten synthetisiert.

Tabelle 26: Elektronischer Einfluss des Substituenten in 5-Position der Benzophenon-Grundstruktur



Nummer (Schl-)	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	σ_p-Wert
9078 **148**	**NO_2**	0.30	+0.78
9116 **158**	**Cl**	0.49	+0.23
9093 **149**	**NH_2**	6.50	-0.66

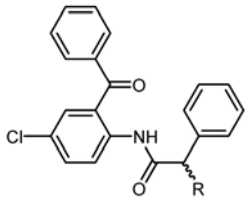
Wie die Tabelle (☞ **Tabelle 26**) zeigt, ist der elektronische Einfluss des Substituenten in der 5-Position der Benzophenon-Grundstruktur deutlich erkennbar. Das 5-Nitroderivat **148** war mit einem EC_{50}-Wert von 0.30 µM das deutlich aktivste Derivat am *h*MDR-Transporter. Das hängt möglicherweise mit dem starken Elektronenzug durch den -M-Effekt der Nitrogruppe zusammen. Das analoge 5-Chlorderivat Schl-9116 **158** war mit einem EC_{50} von 0.49 µM etwa um den Faktor 1.6 geringfügig weniger aktiv als das 5-Nitroderivat **148**. Dieser Messwert scheint nachvollziehbar, da der Chlorsubstituent über einen im Vergleich zum -M-Effekt der Nitrogruppe geringeren Elektronenzug durch den -I-Effekt verfügt. Ganz analog kann der

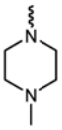
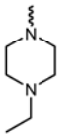
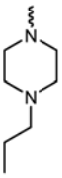
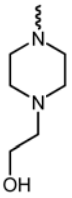
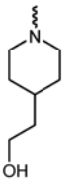
Messwert des 5-Aminoderivates Schl-9093 **149** (EC_{50} = 6.50 µM) interpretiert werden. So verfügt der 5-Aminosubstituent über einen starken elektronenschiebenden Effekt (+M-Effekt), entsprechend ist seine Aktivität am *h*MDR-Transporter ungefähr um den Faktor 19 schlechter als bei dem 5-Chlor- **158**, bzw. dem 5-Nitroderivat **148**. Betrachtet man die Wasserstoffbrückendonator respektive -akzeptoreigenschaften der Substituenten in 5-Position des Benzophenongrundgerüstes, haben das 5-Nitroderivat **148** und das 5-Chlorderivat **158** Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaften. Das 5-Aminoderivat **149** hat sowohl die Eigenschaft eines Wasserstoffbrückendonators als auch eines -akzeptors. Die Akzeptoreigenschaft der 5-Aminobenzophenonderivate ist allerdings im Vergleich zu aliphatischen Aminen herabgesetzt. Grund dafür ist, dass das freie Elektronenpaar mit in den Phenylring delokalisiert werden kann, was die Elektronendichte am Stickstoffatom signifikant verringert.

Wie aus den Messergebnissen (☞ **Tabelle 27**) der *N*-alkylsubstituierten-Piperazinylderivate abgeleitet werden kann, war eine Verlängerung der Alkylkette wirkungssteigernd. Vom *N*-Methylderivat **158** (EC_{50} = 0.49 µM) zum *N*-Ethylderivat **159** (EC_{50} = 0.29 µM) konnte die Aktivität am *h*MDR-Transporter etwa um den Faktor 1.6 leicht gesteigert werden. Die Verlängerung der Alkylkette um eine weitere Methyleneinheit ergab das *N*-Propylderivat **160**. Mit einem EC_{50}-Wert von 0.26 µM war die Aktivität im Vergleich zum *N*-Ethylderivat **159** etwa äquivalent. Ein Ersatz der terminalen Methylgruppe des Propylderivates **160** durch einen Hydroxylsubstiutenten bei dem *N*-Hydroxyethylpiperazinderivat **161** (EC_{50} = 1.20 µM) hatte ein Wirkungsverlust um etwa den Faktor 5 im Vergleich zum *N*-Propylpiperazinderivat **160** zur Folge.

Um den möglichen Einfluss des alkylsubstituierten basischen Stickstoffatoms auf die Aktivität (Inhibition am *h*MDR-Transporter) zu untersuchen, wurde das 4-Piperidinethanolderivat Schl-9224 **162** synthetisiert. Zurzeit liegen noch keine Messergebnisse vor.

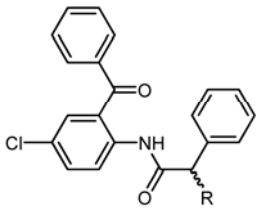
Tabelle 27: Einfluss der Länge der Alkylpiperazinsubstituenten auf die Aktivität am *h*MDR-Transporter

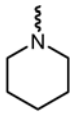
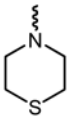
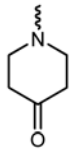
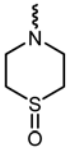
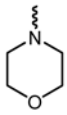
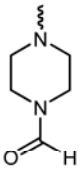
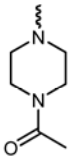


Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9116 **158**		0.49
Schl-9117 **159**		0.29
Schl-9125 **160**		0.26
Schl-9119 **161**		1.20
Schl-9224 **162**		Ergebnis liegt noch nicht vor!

Um den Einfluss des zweiten Stickstoffatoms in der 4-Posititon des Piperazinderivates zu evaluieren, wurden Derivate ohne ein zweites basisches Zentrum entwickelt. (☞ **Tabelle 28**)

Tabelle 28: 5-Chlorbenzophenonderivate ohne zweites basisches Stickstoffatom



Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9137 **163**		0.29	Schl-9155 **166**		0.33
Schl-9133 **164**		0.94	Schl-9156 **167**		1.85
Schl-9135 **165**		0.27	Schl-9123 **168**		1.21
			Schl-9126 **169**		0.52

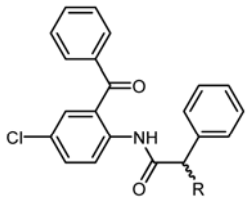
Auffällig ist, dass das Piperidinderivat Schl-9137 **163** (EC_{50} = 0.29 µM), das Morpholinderivat Schl-9135 **165** (EC_{50} = 0.27 µM) und das Thiomorpholinderivat Schl-9155 **166** (EC_{50} = 0.33 µM) etwa genauso aktiv am *h*MDR-Transporter waren, wie das *N*-Ethyl- **159** und das *N*-Propylderivat **160**. Also scheint das zweite basische Zentrum für eine Wirkung am *h*MDR-Transporter nicht unbedingt notwendig zu sein. Interessant ist auch die Abnahme der Aktivität bei der Einführung eines Wasserstoffbrückenakzeptors in respektive an die 4-Position des Heterozyklus. So zeigte das 4-Piperidonderivat Schl-9133 **164** gegenüber dem analogen Piperidinderivat **163** (EC_{50} = 0.29 µM) mit einem EC_{50} von 0.94 µM eine Aktivitätsabnahme um etwa den Faktor 3. Das zum Sulfoxid oxidierte Derivat Schl-9156 **167** (EC_{50} = 1.85 µM) war im Vergleich zum Thiomorpholinderivat Schl-9155 **166**

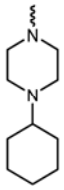
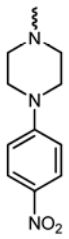
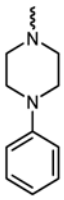
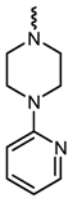
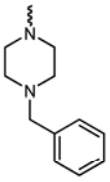
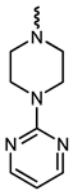
(EC_{50} = 0.33 µM) auch etwa um den Faktor 6 weniger am *h*MDR-Transporter aktiv. Durch die Einführung einer Formyl- beziehungsweise einer Acetylfunktion an das 4-Stickstoffatom des Piperazinylsubstituenten ist der Stickstoff nicht mehr basisch.

So hatte das Formamidderivat Schl-9123 **168** einen EC_{50} von 1.21 µM und das Acetamidderivat Schl-9126 **169** einen EC_{50}-Wert von 0.52 µM. Möglicherweise resultiert der Unterschied der Aktivitäten der beiden Derivate **168** und **169** durch den sterischen Einfluss der Methylgruppe bei der Verbindung **169**.

Des Weiteren wurde durch die Einführung von sterisch anspruchsvolleren *N*-substituierten Piperazinylderivaten ein Einfluss der räumlichen Ausdehnung der Substituenten auf die Wirkung am *h*MDR-Transporter getestet. Wie die **Tabelle 29** zeigt, konnte (soweit die Werte der biologischen Aktivität schon zur Verfügung stehen) für das *N*-Phenylpiperazinderivat Schl-9120 **171**, das *N*-Benzylpiperazinderivat Schl-9118 **172** sowie das *p*-nitrophenylsubstituierte Derivat Schl-9127 **173** kein essentieller Einfluss der sterisch anspruchsvollen Substituenten auf die Aktivität beobachtet werden. So waren die Derivate **171-173** mit EC_{50}-Werten zwischen 310-350 nM etwa äquipotent.

Tabelle 29: Chlorbenzophenonderivate mit sterisch anspruchsvolleren *N*-Piperazinylresten

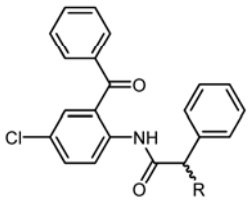


Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9121 **170**		0.74	Schl-9127 **173**		0.33
Schl-9120 **171**		0.35	Schl-9225 **174**		Ergebnis liegt noch nicht vor!
Schl-9118 **172**		0.31	Schl-9226 **175**		Ergebnis liegt noch nicht vor!

Lediglich das Cyclohexylderivat Schl-9121 **170** (EC_{50} = 0.74 µM) war etwa um den Faktor 2 weniger aktiv als die Phenyl- respektive Benzylderivate **171-173**. Möglicherweise liegt das an dem leicht erhöhten sterischen Anspruch des Cyclohexylderivates. Die planaren Benzenreste verfügen im Gegensatz zum Cyclohexylderivat **170** über ein π-Elektronensystem. Aufgrund dieses π-Systems können diese Phenyl- bzw. Benzyl-Piperazinderivate möglicherweise mit einer potentiellen Bindetasche beispielsweise durch Kationen-π- oder π-π-Wechselwirkung eine optimale Interaktion erreichen. Anhand des 1-(2-Pyridyl)piperazinyl- (Schl-9225 **174**) beziehungsweise des 2-(1-Piperazinyl)pyrimidin-Substituenten (Schl-9226 **175**) sollte außerdem noch der Einfluss der zusätzlichen basischen Stickstoffatome auf die Wirkung am *h*MDR überprüft werden. Faktisch wurden durch den Pyridin- respektive Pyrimidin-Rest im Vergleich zum Phenylrest ein elektronenarmer Aromat eingeführt. Die Messwerte dieser Verbindungen stehen allerdings noch aus.

Ein Imidazolylderivat Schl-9139 **176** (EC_{50} = 1.91 µM) mit nur einem basischen Zentrum allerdings in etwas andrer räumlicher Anordnung als bei den Piperazinylderivaten, erwies sich als ähnlich aktiv wie das Sulfoxidderivat **167** (☞ **Tabelle 30**).

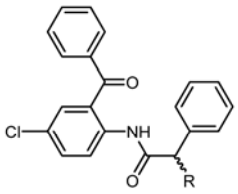
Tabelle 30: Chlorbenzophenonderivat mit Imidazolylrest

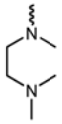
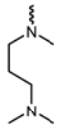


Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9139 **176**		1.91

Schneidet man formal das *N*-Methylpiperazinderivat **158** auf, erhält man das *N*,*N*,*N*′-Trimethylethylendiaminderivat Schl-9157 **177**, das mit einem EC_{50}-Wert von 0.30 µM in etwa äquipotent zum *N*-Ethyl-Derivat **159** (EC_{50} = 0.29 µM) und zum *N*-Propylderivat **160** (EC_{50} = 0.26 µM) ist. Eine Verlängerung des *N*,*N*,*N*′-Trimethylethylendiaminderivates um eine Methyleneinheit führte zum *N*,*N*,*N*′-Trimethylpropylendiaminderivat Schl-9140 **178**. Mit einem EC_{50} von 0.16 µM war es etwa um den Faktor 2 aktiver als das kürzerkettige Derivat **177**. Das Derivat **178** stellte somit das aktivste Derivat der 5-Chlorbenzophenonderivate dar (☞ **Tabelle 31**).

Tabelle 31: Chlorbenzophenonderivate 177 und 178

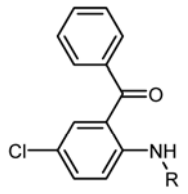


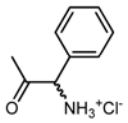
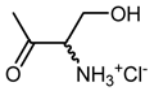
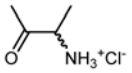
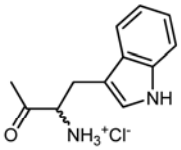
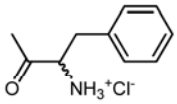
Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9157 **177**		0.30
Schl-9140 **178**		0.16

Alle bisher synthetisierten Verbindungen waren Razemate. Um einen synthetisch einfachen Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen zu erhalten, wurden Benzophenonderivate mit einer Aminosäurepartialstruktur hergestellt. Zunächst wurden das 2-Amino-5-chlorbenzophenon mit racemischen Aminosäuren acyliert. Anschließend sollten dann, eine gute Wirksamkeit der Chlorbenzophenonderivate am *h*MDR-Transporter vorausgesetzt, die erheblich teureren enantiomerenreinen Aminosäuren umgesetzt werden. (☞ **Tabelle 32**)

Leider stellten sich aber alle synthetisierten Derivat, aufgrund der vergleichsweise schwachen Aktivität am *h*MDR-Transporter, als wenig vielversprechend für die zukünftige Entwicklung von Inhibitoren heraus. Mit einem EC_{50}-Wert von 1.63 µM war das Tryptophanderivat **183** etwa um den Faktor 10 weniger aktiv, als das bislang aktivste Derivat Schl-9140 **178** (EC_{50} = 0.16 µM) mit der *N*,*N*,*N'*-Trimethylpropylendiaminstruktur.

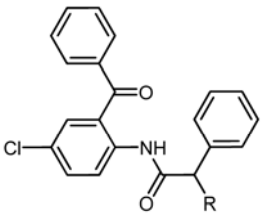
Tabelle 32: Chlorbenzophenonderivate mit Aminosäurepartialstruktur

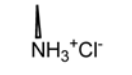
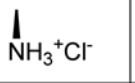
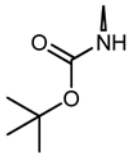
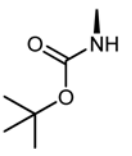
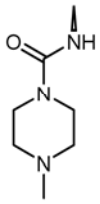
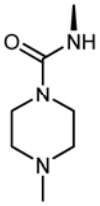


Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-15041 **179**		3.21	Schl-15050 **182**		76.34
Schl-15044 **180**		35.64	Schl-15054 **183**		1.63
Schl-15046 **181**		2.28			

Nichtsdestotrotz wurden die beiden enantiomerenreinen Phenylglycinderivate als Basis für höher substituierte enantiomerenreine Inhibitoren des *h*MDR-Transporters ausgewählt. Dazu wurden zunächst die Hydrochloride des *L*- und des *D*-Phenylglycinderivates (Schl-9138 **184** und Schl-9158 **185**) aus den jeweiligen Boc-geschützten enantiomerenreinen Aminosäurederivaten (Schl-9134 **186** und Schl-9144 **187**) hergestellt. Außerdem wurden noch die mit 4-Methyl-1-piperazincarbonylchlorid acylierten Derivate (Schl-9143 **188** und Schl-9159 **189**) synthetisiert.

Tabelle 33: Enantiomerenreine Chlorbenzophenonderivate



Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9138 **184**		3.07	Schl-9158 **185**		3.32
Schl-9134 **186**		0.27	Schl-9144 **187**		0.77
Schl-9143 **188**		0.90	Schl-9159 **189**		0.61

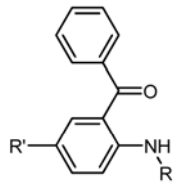
Wie aus der **Tabelle 33** hervorgeht, konnte bei allen drei Substanzen keine eindeutige Prävalenz für eines der beiden Enantiomere beobachtet werden. Auffällig war nur die etwa um den Faktor 3 höhere Wirksamkeit des Boc-*L*-Phenylglycinderivates Schl-9134 **186** (EC_{50} = 0.27 µM) gegenüber dem Boc-*D*-Phenylglycinderivat Schl-9144 **187** (EC_{50} = 0.77 µM). Nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe waren das *L*-Phenylglycinderivat Schl-9138 **184** (EC_{50} = 3.07 µM) und das *D*-Phenylglycinderivat Schl-9158 **180** (EC_{50} = 3.32 µM) in etwa gleich aktiv am *h*MDR-Transporter. Bei den beiden 4-Methylpiperazin-1-carbamidderivaten Schl-9143 **188** und Schl-9159 **189** konnte wie bei den Derivaten **184** und **185** keine deutlich bessere Wirkung eines der Enantiomere festgestellt werden. So zeigte **189** mit einem EC_{50} von 0.61 µM eine etwa äquivalente Aktivität am *h*MDR-Transporter wie das *L*-Phenylglycinderivat **188** (EC_{50} = 0.90 µM).

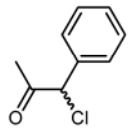
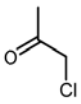
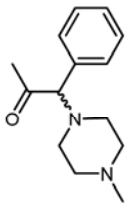
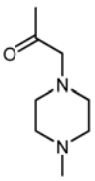
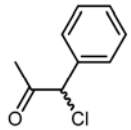
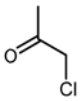
Um den Einfluss des Phenylrestes der Phenylessigsäurepartialstruktur auf die Wirksamkeit am *h*MDR-Transporter zu überprüfen, wurden diverse Derivate mit einer Essigsäurepartialstruktur synthetisiert (☞ **Tabelle 34**).

Das α-chlorsubstituierte Phenylessigsäurederivat Schl-15007 **190** zeigte mit einem EC_{50} von 2.38 µM etwa einen um den Faktor 2.6 besseren Aktivität als das analoge α-chlorsubstituierte Essigsäurederivat Schl-9168 **191** (EC_{50} = 6.11 µM). Bei den beiden *N*-Methylpiperazin substituierten Derivaten zeigte sich der Aktivitätsunterschied zugunsten des Phenylessigsäurederivates noch deutlicher. So war das Essigsäurederivat Schl-9172 **192** (EC_{50} = 9.00 µM) im Vergleich zum Phenylessigsäurederivat Schl-9078 **148** etwa um den Faktor 30 weniger aktiv am *h*MDR-Transporter. Weit größere Differenzen sind zu beobachten, wenn statt der Nitrogruppe ein Chlor in der 5-Position des Benzophenons lokalisiert ist. So war das Phenylessigsäurederivat Schl-9115 **193** mit einem eher mäßigen EC_{50} von 5.74 µM etwa 75 Mal wirksamer am *h*MDR-Transporter als das analoge Essigsäurederivat Schl-9169 **194** (EC_{50} = 83.81 µM).

Es zeigte sich also bei den Derivaten ein zum Teil drastischer Abfall der Aktivität am *humanen* MDR-Transporter, wenn der Phenylring der Phenylessigsäurepartialstruktur fehlte.

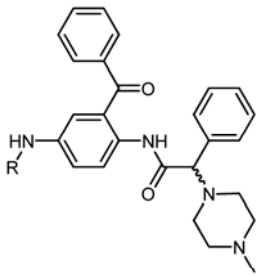
Tabelle 34: Aktivitätsunterschiede der Derivate mit Phenylessig- bzw. Essigsäurepartialstruktur

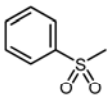
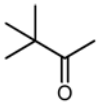
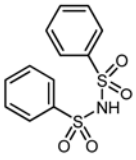
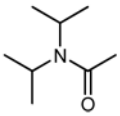
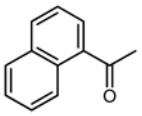
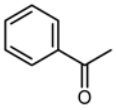
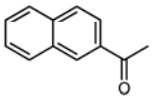
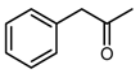
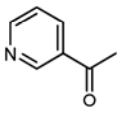
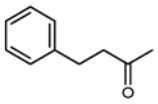


Nummer	R'	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-15007 **190**	**NO_2**		2.38
Schl-9168 **191**	**NO_2**		6.11
Schl-9078 **148**	**NO_2**		0.30
Schl-9172 **192**	**NO_2**		9.00
Schl-9115 **193**	**Cl**		5.74
Schl-9169 **194**	**Cl**		83.81

In einem nächsten Entwicklungsschritt wurde der Einfluss einer Acylierung in 5-Position der Benzophenongrundstruktur auf die Aktivität am *h*MDR-Transporter evaluiert. Dazu wurden verschiedene sterisch unterschiedlich anspruchsvolle Substituenten an die 5-Aminofunktion des Benzophenons acyliert (☞ **Tabelle 35**).

Tabelle 35: 5-Acylbenzophenonderivate



Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-15013 **195**		6.29	Schl-15020 **202**		15.52
Schl-15016 **196**		3.30	Schl-15022 **203**		0.89
Schl-15005 **197**		0.39	Schl-15019 **204**		0.035
Schl-15034 **198**		0.46	Schl-15015 **205**		0.23
Schl-15014 **199**		0.24	Schl-15035 **206**		0.035
Schl-15017 **200**		0.36	Schl-15021 **207**		5.12
Schl-15033 **201**		0.064			

Bei den 5-Acylbenzophenonderivaten fiel auf, dass bei einer Vergrößerung der Alkylkette des Acylsubstituenten die Aktivität gesteigert wurde. Das Pivalamidderivat Schl-15005 **197** (EC_{50} = 0.39 µM) zeigte eine etwa um den Faktor 8.5 bessere Aktivität am *h*MDR als das Propionamidderivat Schl-15016 **196** (EC_{50} = 3.30 µM). Das Acetamidderivat Schl-15013 **195** (EC_{50} = 6.29 µM) war gegenüber dem Propionamidderivat wiederum etwa um den Faktor 2 weniger aktiv am *h*MDR-Transporter. Möglicherweise hängt dieses Phänomen mit dem sterischen Einfluss der Substituenten zusammen. Das *N*,*N*-Diisopropylureido-Derivat Schl-

15034 **198** (EC_{50} = 0.46 µM) hat ebenfalls einen elektronenschiebenden Effekt, ist aber sterisch noch anspruchsvoller, was sich allerdings nur minimal auf die Aktivität am *h*MDR-Transporter auswirkte. Das *N*,*N*-Diisopropyl-Derivat **198** war also kaum weniger aktiv (Faktor ~1.1) als das Pivalamidderivat **197** (EC_{50} = 0.39 µM).

Die Einführung eines Benzoylderivates Schl-15014 **199** (EC_{50} = 0.24 µM) resultiert in einer Aktivitätssteigerung etwa um den Faktor 2 im Vergleich zum *N*,*N*-Diisopropyl-Derivat **198**. Eine deutliche Aktivitätssteigerung um den Faktor 3.75 wurde im Vergleich zum Benzoyl-Derivat **199** mit dem Phenylpropionyl-Derivat Schl-15033 **201** (EC_{50} = 64 nM) erreicht.
Das aufgrund der Substituentengröße zwischen den Derivaten **199** und **201** anzuordnende Phenylacetyl-Derivat Schl-15017 **200**, zeigte einen EC_{50}-Wert von 0.36 µM. Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung könnte sein, dass beim *h*MDR eine Art „Bindetasche“ für die Inhibitoren existieren könnte. Eine Wechselwirkung mit dieser Bindetasche scheint (für diese Derivate) nur bei dem Derivat **201** günstig zu sein. So ist der Benzenkern des Inhibitors möglicherweise durch die beiden Methyleneinheiten optimal von dem Wasserstoffbrückenakzeptor (Carbonylsauerstoffatom) entfernt. Der Benzenkern kann seinerseits möglicherweise mit anderen aromatischen Aminosäuren in Form einer π-π-Stapelwechselwirkung (π-stacking) interagieren.

Bei einem Vergleich der Aktivitäten des *N*-Acetylderivates Schl-15013 **195** (EC_{50} = 6.29 µM) mit dem analogen *N*-Methylsulfonylderivat Schl-15020 **202** (EC_{50} = 15.52 µM) als auch des Benzoylderivates Schl-15014 **199** (EC_{50} = 0.24 µM) mit dem Benzensulfonylderivat Schl-15022 **203** (EC_{50} = 0.89 µM) fiel auf, dass die Sulfonderivate jeweils deutlich (Faktor 2-4) weniger aktiv am *humanen* MDR-Transporter waren. Da sowohl die Carbonyl- als auch die Sulfonylfunktion über einen elektronenziehenden Effekt verfügen, liegt der Unterschied der Wirksamkeit am *h*MDR vermutlich eher an der unterschiedlichen sterischen Ausdehnung oder in der unterschiedlichen Anordnung des Wasserstoffbrücken-akzeptors der jeweiligen Derivate.

Bei dem Nicotinamidderivat Schl-15021 **207** (EC_{50} = 5.12 µM) konnte im Vergleich zum analogen Benzoylderivat **199** (EC_{50} = 0.24 µM) ein signifikanter Aktivitätsverlust um etwa den Faktor 21 beobachtet werden. Der Unterschied zwischen diesen Derivaten ist, dass beim Nicotinamidderivat **207** mit dem Stickstoffatom in *m*-Position ein Wasserstoffbrücken-akzeptor beziehungsweise auch eine zusätzliche basische Funktion vorliegt. Das

Benzoylderivat hat hingegen in der *m*-Position mit der Methingruppe keine basische Gruppe mehr. Im Vergleich zu dem Benzoylderivat **199** ist der Pyridylrest des Nicotinamidderivates **207** ein elektronenarmer Aromat.

Die Arbeitsgruppen um Prof. Peter CHIBA und Prof. Gerhard ECKER argumentieren bei der Diskussion der Struktur-Wirkungsbeziehungen ihrer Propafenonderivate anhand des Lipophilie-Parameters der jeweiligen Substanz[256]. Dazu bedienen sie sich des für die jeweilige Substanz berechneten Log-P-Wertes. Dieser Ansatz mag zwar nicht grundsätzlich von der Hand zu weisen sein, kann aber dennoch nicht den gravierenden Wirkungsunterschied des 1-Naphthoylderivates Schl-15015 **205** (EC_{50} = 0.23 µM) gegenüber dem 2-Naphthoylderivat Schl-15035 **206** (EC_{50} = 35 nM) erklären. Vielmehr liegt der errechnete Log-P-Wert beider Substanzen bei 5.41[XVI] und somit kann keinerlei Lipophilie-Unterschied festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung des Wirkungsunterschiedes (etwa um den Faktor 6.6) wäre wiederum eine unterschiedlich gut ausgeprägte Wechselwirkung mit einer möglichen Bindetasche, aufgrund der unterschiedlichen räumlichen Ausdehnung der beiden Derivate (☞ **Abbildung 74**).

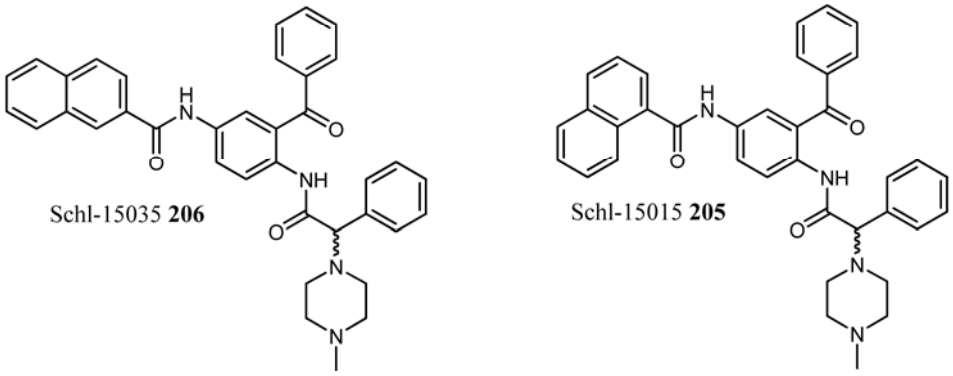
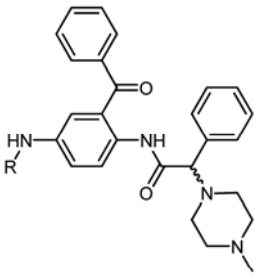


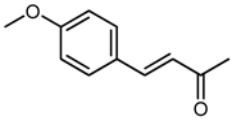
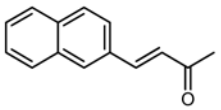
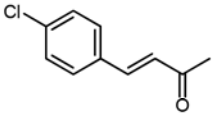
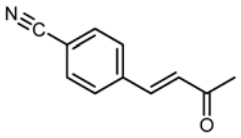
Abbildung 74: Benzophenonderivate mit 1- bzw. 2-Naphthoylrest

Aufgrund der sehr guten Wirksamkeit des 2-Naphthoylderivates **206**, wurde damit begonnen die Dimension der postulierten Bindetasche auszutesten. Dazu wurden vier (zum Teil *p*-substituierte) Acrylsäurederivate (**208-211**) (☞ **Tabelle 36**) hergestellt, um einen Einfluss der Vergrößerung des Substituenten auf die Wirkung am *h*MDR-Transporter zu evaluieren. Da bis dato noch keine Messergebnisse von der biologischen Aktivität am *h*MDR-Transporter vorliegen, kann eine Struktur-Wirkungsbeziehung an dieser Stelle nicht diskutiert werden.

[XVI] Der Log-P-Wert wurde mit der Trial-Version von ChemBioOffice® 2008 der Firma CambridgeSoft Corporation ermittelt.

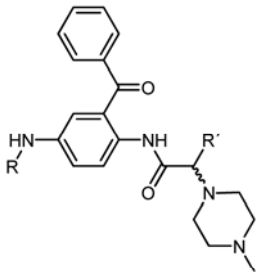
Tabelle 36: Benzophenonderivate mit Acrylsäuresubstituenten

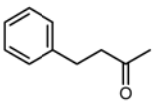
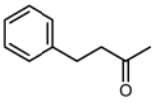
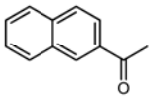
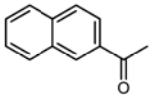


Nummer	R	Nummer	R
Schl-9200 **208**		Schl-9207 **210**	
Schl-9201 **209**		Schl-9208 **211**	

Da das 2-Naphthoylderivat Schl-15035 **204** und das Phenylpropionylderivat Schl-15033 **199** eine sehr gute Wirksamkeit am *h*MDR-Transporter zeigten, wurde unter Verwendung des 2-Naphthoylrestes respektive des Phenylpropionylrestes die entsprechenden Derivate mit einer Essigsäurepartialstruktur synthetisiert. Damit sollte auch bei diesen hochwirksamen Derivaten der Einfluss des Phenylrestes der Phenylessigsäurepartialstruktur auf die Wirkung am *h*MDR-Transporter überprüft werden(☞ **Tabelle 37**).

Tabelle 37: Benzophenonderivate mit Phenyl- bzw. Essigsäurepartialstruktur

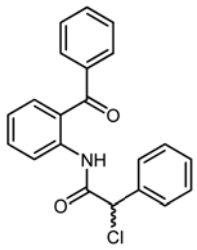
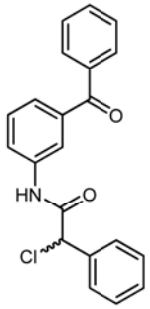
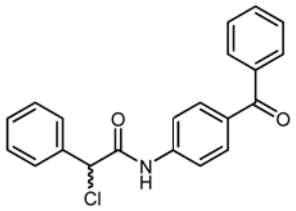


Nummer	R´	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-15033 **201**	C_6H_5		0.064
Schl-9188 **212**	H		2.23
Schl-15035 **206**	C_6H_5		0.035
Schl-9182 **213**	H		0.48

Wie die Tabelle (☞ **Tabelle 37**) zeigt, sind die Derivate mit der Phenylessigsäurepartialstruktur **201** und **206** jeweils deutlich aktiver. Die sich daraus ergebende Schlussfolgerung ist die Notwendigkeit des Phenylrestes der Phenylessigsäurederivate für die Aktivität am *h*MDR-Transporter.

Um zu evaluieren, ob das Substitutionsmuster einen Einfluss auf die Aktivität am *h*MDR-Transporter hat, wurden die verschiedenen Regioisomere des kommerziell erhältlichen Aminobenzophenons synthetisiert (☞ **Tabelle 38**).

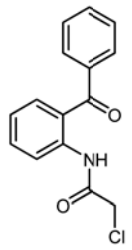
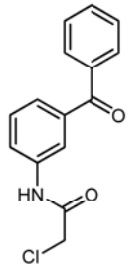
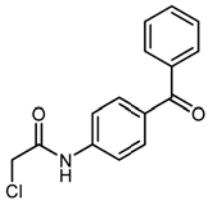
Tabelle 38: Regioisomere des Aminobenzophenons mit Phenylessigsäurepartialstruktur

Nummer	Strukturformel	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9160 **214**		9.41
Schl-9161 **215**		19.43
Schl-9162 **216**		7.40

Wie aus der **Tabelle 38** erkennbar ist, war das 4-substituierte Regioisomer Schl-9162 **216** mit einem EC_{50} von 7.40 µM das aktivste Derivat am *h*MDR-Transporter. Mit einem EC_{50} von 9.41 µM war das 2-substituierte Regioisomer Schl-9160 **214** etwas weniger aktiv. Das 3-substituierte Regioisomer Schl-9161 **215** stellte das Derivat mit der geringsten Aktivität (EC_{50} = 19.43 µM) am *h*MDR-Transporter dar. Zusätzlich zu den Phenylessigsäurederivaten wurden auch die analogen Essigsäurederivate synthetisiert.

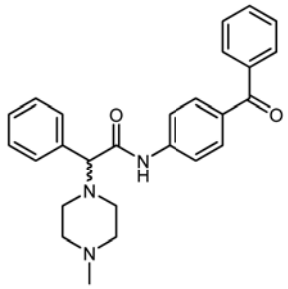
Die (relativ gesehen) beste Wirksamkeit am *h*MDR-Transporter zeigte, wie bei den Phenylessigsäurederivaten, das 4-substituierte Regioisomer Schl-9192 **219** (EC_{50} = 54.97 µM), gefolgt von dem 2-substituierten Regioisomer Schl-9191 **217** und 3-substituierte Regioisomer Schl-9190 **218** mit EC_{50}-Werten von jeweils >100 µM. Somit waren bei den Aminobenzophenonderivaten die Essigsäurederivate erwartungsgemäß deutlich weniger aktiv am *h*MDR-Transporter als die analogen Phenylessigsäurederivate (☞ **Tabelle 39**).

Tabelle 39: Regioisomere des Aminobenzophenons mit Essigsäurepartialstruktur

Nummer	Strukturformel	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9191 **217**		>100
Schl-9190 **218**		>100
Schl-9192 **219**		54.97

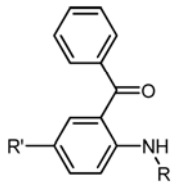
Zu den Aminobenzophenonregioisomeren mit Phenylessigsäure als auch mit Essigsäurepartialstruktur wurden sämtliche *N*-Methylpiperazin substituierten Analoga hergestellt. Allerdings liegt zurzeit nur der Messwert für das Derivat Schl-9197 **220** mit einem EC_{50} von 0.91 µM vor (☞ **Tabelle 40**).

Tabelle 40: *N*-Methylpiperazinsubstituiertes 4-Aminobenzophenonderivat 220

Nummer	Strukturformel	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9197 **220**		0.91

Auch die beiden 5-unsubstituierten Benzophenonderivate unterstreichen die Korrelation der Aktivität am *h*MDR-Transporter mit dem Elektronenzug der Substituenten in 5-Position des Benzophenongrundgerüstes.

Tabelle 41: Einfluss der Substituenten in 5-Position des Benzophenon mit Phenylessigsäurepartialstruktur



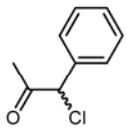
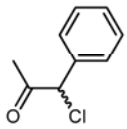
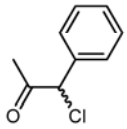
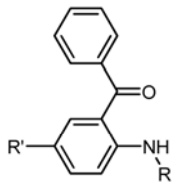
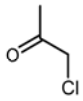
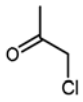
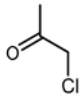
Nummer	R'	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-15007 **190**	**NO_2**		2.38
Schl-9115 **193**	**Cl**		5.74
Schl-9160 **214**	**H**		9.41

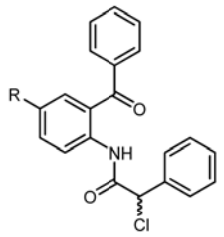
Tabelle 42: Einfluss der Substituenten in 5-Position des Benzophenons mit Essigsäurepartialstruktur



Nummer	R'	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]
Schl-9168 **191**	**NO_2**		6.11
Schl-9169 **194**	**Cl**		83.81
Schl-9191 **217**	**H**		>100

Wie aus den Tabellen hervorgeht (☞ **Tabelle 41** und **Tabelle 42**) waren die Derivate mit den Nitrosubstituenten Schl-15007 **190** (EC_{50} = 2.38 µM) und Schl-9168 **191** (EC_{50} = 6.11 µM), die aktivsten Derivate. Dies erklärt sich, wie oben schon beschrieben, vermutlich aufgrund des starken Elektronenzuges. Die Derivate mit einem Wasserstoffsubstituenten in 5-Position des Benzophenongrundgerüstes Schl-9160 **214** (EC_{50} = 9.41 µM) und Schl-9191 **217** (EC_{50} >100 µM) sind mit Abstand die Derivate mit der geringsten Aktivität am *h*MDR-Transporter. Die Wasserstoffsubstituenten haben im Vergleich zu den 5-Nitro und 5-Chlorsubstituenten keinen elektronenziehenden oder elektronenschiebenden Effekt. Auch diese Ergebnisse korrelieren gut mit den eingangs vorgestellten HAMMETT-Substitutionskonstanten (☞ **Tabelle 43**). So hat das 5-Nitroderivat mit dem starken elektronenziehenden Effekt einen EC_{50} von 2.37 µM. Das 5-Chlorderivat mit einem etwas geringeren elektronenziehenden Effekt hat entsprechend einen etwas höheren EC_{50}-Wert von 5.74 µM. Das unsubstituierte Derivat hat aufgrund des fehlenden Elektronenzuges einen EC_{50}-Wert von 9.41 µM.

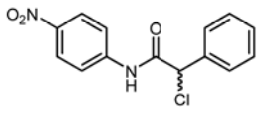
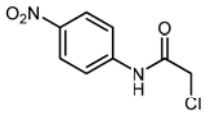
Tabelle 43: Korrelation HAMMETT-Konstanten - Wirksamkeit am *h*MDR-Transporter



Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	σ_p-Wert
Schl-15007 **190**	**NO_2**	2.37	+0.78
Schl-9115 **193**	**Cl**	5.74	+0.23
Schl-9160 **214**	**H**	9.41	0

Zusätzlich wurden noch Derivate des 4-Nitroanilins synthetisiert um zu verifizieren, ob der Benzoylrest des Benzophenons für eine Aktivität am *h*MDR-Transporter notwendig ist (☞ **Tabelle 44**).

Tabelle 44: Nitroanilinderivate mit Aktivität am *h*MDR-Transporter

Nummer	Strukturformel	EC_{50} [µM]
Schl-9173 **221**		47.35
Schl-9174 **222**		6.37

Interessant ist, dass beide Derivate eine Aktivität am *h*MDR-Transporter zeigen. Ungewöhnlich ist allerdings, dass bei den 4-Nitroanilinderivaten das Essigsäurederivat Schl-9174 **222** mit einem EC_{50} von 6.37 µM etwa um den Faktor 7 bessere Aktivität zeigt als das analoge Phenylessigsäurederivat Schl-9173 **221** (EC_{50} = 47.35 µM).

Cytotoxizität der *h*MDR-Transporter-Inhibitoren

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Benzophenonderivate wurden zur Bestimmung der Cytotoxizität an das Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V. - Hans-Knöll-Institut geschickt. Dort wurde die Messung von Herrn Dr. Hans-Martin DAHSE an HeLa-Zellen durchgeführt. Leider stellten sich insbesondere die Substanzen mit sehr guter Aktivität am *h*MDR-Transporter, die Derivate Schl-15035 **206** (EC_{50} = 35 nM) und Schl-15033 **201** (EC_{50} = 64 nM) als besonders cytotoxisch heraus. So zeigte das 2-Naphthoylderivat **206** einen CC_{50} von 3.77 µM. Das Phenylpropionylderivat **201** zeigte einen CC_{50} von 8.2 µM.

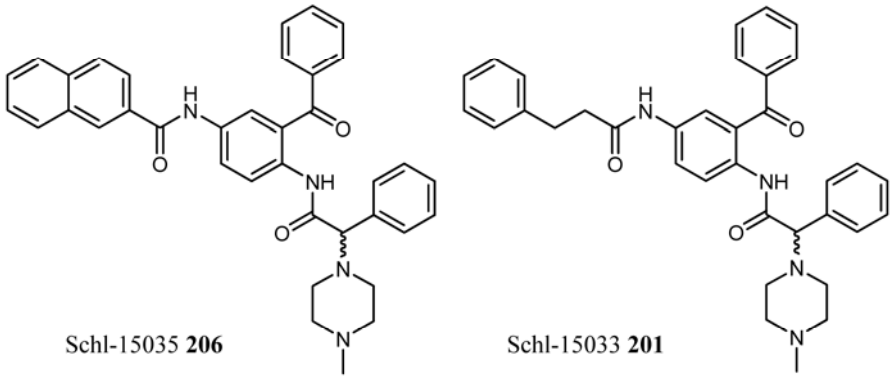
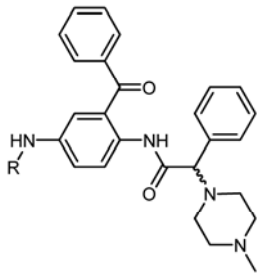
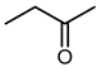


Abbildung 75: Zurzeit wirksamste Benzophenonderivate am *h*MDR-Transporter

Lediglich die 5-Acyl-Benzophenonderivate Schl-15013 **195**, das Derivat Schl-15016 **196**, sowie die Verbindung Schl-15020 **202** waren relativ gering cytotoxisch (☞ **Tabelle 45**).

Tabelle 45: 5-Acylbenzophenonderivate mit geringer Cytotoxizität



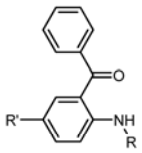
Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Cytotoxizität (HeLa) CC_{50} [µM]
Schl-15013 **195**		6.29	105.41
Schl-15016 **196**		3.30	83.58
Schl-15020 **202**		15.52	98.69

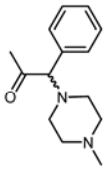
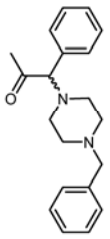
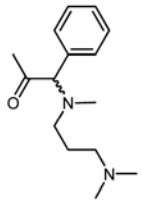
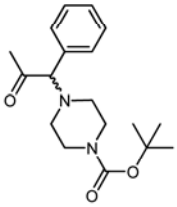
Vergleicht man nun die Cytotoxizität des Propionamidderivates Schl-15016 **196** (CC_{50} = 83.58 µM) (☞ **Tabelle 45**) und des Phenylpropionylderivates Schl-15033 **201** (CC_{50} = 8.2 µM) (☞ **Abbildung 75**) fällt auf, dass Derivat **201** lipophiler und um den Faktor 10 cytotoxischer ist als das Propionamidderivat **196** (CC_{50} = 83.58 nM).

Einige in Tabelle (☞ **Tabelle 46**) zusammengefasste 5-Chlorbenzophenon- respektive 5-Nitrobenzophenonderivate zeigten bei guter Aktivität am *h*MDR-Transporter eine geringe Cytotoxizität. Interessant ist auch die Tatsache, dass das formale Einfügen eines Phenylrestes beim *N*-Methylpiperazinderivat Schl-9116 **158** (CC_{50} = 64.30 µM) zum *N*-Benzylpiperazinderivat **172** (CC_{50} > 117.91 µM) einen Abfall der Cytotoxizität um fast den Faktor 2 bewirkt. Offensichtlich ist für die Cytotoxizität der Substanz neben der höheren Lipophilie auch die Position, des Phenylringes im Molekül ausschlaggebend.

Das *N*,*N*,*N'*-Trimethylpropylendiaminderivat Schl-9140 **178** hat mit einem EC_{50} von 0.15 µM auch eine gute Aktivität am *h*MDR-Transporter und seine Cytotoxizität ist mit einem CC_{50} von 78.88 µM grenzwertig.

Tabelle 46: 5-Chlor- bzw. 5-Nitrobenzophenonderivate mit geringer Cytotoxizität



Nummer	R′	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Cytotoxizität (HeLa) CC_{50} [µM]
Schl-9116 **158**	**Cl**		0.49	63.40
Schl-9118 **172**	**Cl**		0.31	>117.91
Schl-9140 **178**	**Cl**		0.16	78.88
Schl-9150 **226**	**NO_2**		0.15	>107.54

Das *N*-Boc-Piperazinderivat Schl-9150 **226** ist mit seinem CC_{50} von >107.54 µM nur gering cytotoxisch. Mit einem EC_{50} von 0.16 µM ist **226** gut wirksam am *h*MDR-Transporter

Um die Aktivität am *h*MDR-Transporter weiter zu optimieren, sollte in weiterführenden Arbeiten in die α-Position der Phenylessigsäurepartialstruktur anstelle eines *N*-Methylpiperazinylsubstituenten entweder einen *N*,*N*,*N*′-Trimethylpropylendiamin- oder einen *N*-Boc-Piperazinsubstituenten eingeführt werden. Da die Acylierungsprodukte mit den Acetyl-, Propionyl-, oder Methylsulfonyl-Resten in 5-Position des Benzophenons die Cytotoxizität senken, wäre die Kombination der beiden Reste eventuell sinnvoll um gut

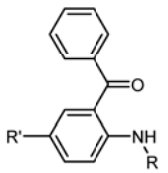
wirksame Derivate am *h*MDR-Transporter bei gleichzeitiger, geringer Cytotoxizität zu erhalten.

Bestimmung der Antimalaria-Aktivität der MDR-Inhibitoren

Die am *h*MDR-Transporter aktiven Benzophenonderivate zeigen eine deutliche strukturelle Ähnlichkeit mit den oben beschriebenen Farnesyltransferase-Inhibitoren. Deshalb wurden die Benzophenonderivate zusätzlich noch auf ihre Antimalaria-Aktivität getestet. Die Verbindungen wurden dazu im Arbeitskreis um Prof. Michael LANZER am multiresistenten *Plasmodium falciparum* Dd2-Stamm getestet.

Wie aus den Tabellen (☞ **Tabelle 47** und **Tabelle 48**) hervorgeht, ist für die *in vitro* Inhibition des Dd2-Stammes bei unterschiedlichem Heterozyklus in α-Position keine deutliche Prävalenz für die Aktivität eines der drei 5-Substituenten (5-Nitro-, 5-Chlor- bzw. 5-Aminobenzophenonderivat) erkennbar.

Tabelle 47: Aktivitätsunterschiede der 5-Nitro-, 5-Chlor- bzw. 5-Aminobenzophenonderivate



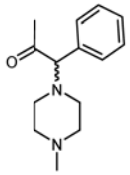
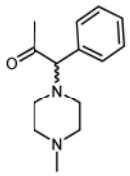
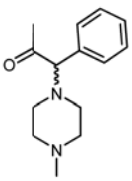
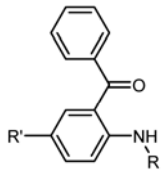
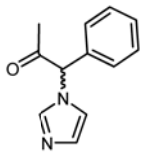
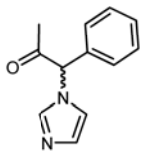
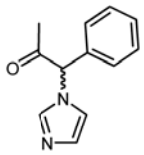
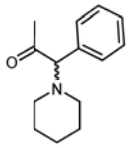
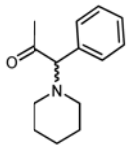
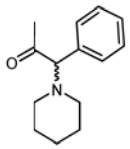
Nummer	R'	R	*In vitro* Inhibition *P. falciparum* Dd2 IC_{50} [µM]
Schl-9078 **148**	**NO_2**		0.30
Schl-9116 **158**	**Cl**		3.54
Schl-9093 **149**	**NH_2**		8.06

Tabelle 48: Aktivitätsunterschiede der 5-Nitro-, 5-Chlor- bzw. 5-Aminobenzophenonderivate (Fortsetzung)



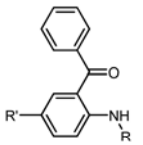
Nummer	R´	R	*In vitro* Inhibition *P. falciparum* Dd2 IC_{50} [µM]
Schl-9164 **152**	**NO_2**		4.16
Schl-9139 **176**	**Cl**		4.51
Schl-9180 **153**	**NH_2**		>16
Schl-6075 **150**	**NO_2**		>20
Schl-9137 **163**	**Cl**		10.23
Schl-6075red **151**	**NH_2**		5.82

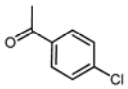
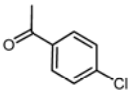
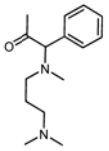
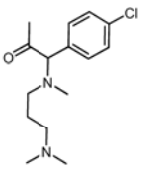
Bei den *N*-Methylpiperazinylderivaten (**148**, **149** sowie **158**) und den *N*-Imidazolylderivaten (**152**, **153** sowie **176**) waren die 5-Nitroderivate **148** und **152** mit ED_{50}-Werten von 0.30 µM respektive 4.16 µM die aktivsten Derivate am Dd2-Stamm. Bei den *N*-Piperidinderivaten (**150**, **151** und **163**) war jedoch das 5-Aminoderivat **151** mit einem ED_{50} von 5.82 µM die aktivste Verbindung. Folglich gibt es zwischen den elektronischen Einflüssen der Substituenten (repräsentiert durch den HAMMETT-Parameter) in 5-Position der

Benzophenongrundstruktur und der Aktivität der jeweiligen Verbindungen am Dd2-Stamm von *Plasmodium falciparum* (zumindest nicht über alle α-Heterozyklen hinweg) keine Korrelation.

Anders als bei der *h*MDR-Inhibition zeigt die *p*-Chlorsubstitution an der Phenylessigsäure- bzw. Benzoesäurepartialstruktur keinen einheitlichen Einfluss auf die Aktivität (☞ **Tabelle 49**).

Tabelle 49: Einfluss eines *p*-Chlorsubstituenten in der Phenylessigsäure- bzw. Benzoesäurepartialstruktur auf die Aktivität



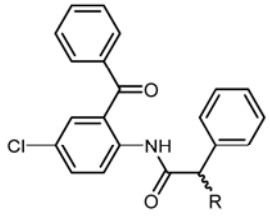
Nummer	R'	R	Dd2 IC_{50} [µM]
Schl-6024 **144**	**NO_2**		>20
Schl-6027 **146**	**NO_2**		>20
Schl-6024red **145**	**NH_2**		>20
Schl-6027red **147**	**NH_2**		>20
Schl-9046 **156**	**NH_2**		4.09
Schl-9042 **157**	**NH_2**		1.24

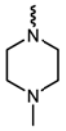
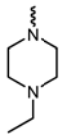
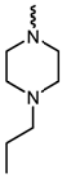
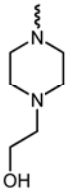
So waren sowohl die *p*-chlor- als auch die in *para*-Position unsubstituierten Derivate **144** und **146** respektive **145** und **147** mit einem IC_{50} von >20 µM an den kultivierten Parasiten inaktiv. Allerdings konnte auch beobachtet werden, dass die *p*-chlorsubstituierte Verbindung (Schl-9042 **157**) eine bessere Aktivität hatte als das unsubstituierte Derivat (Schl-9046 **156**). Die

Verbindung **157** (IC_{50} = 1.24 µM) zeigte so eine etwa um den Faktor 3 bessere Aktivität als das Derivat **156** (IC_{50} = 4.09 µM).

Eine Verlängerung der Alkylkette der 4-*N*-Alkylpiperazinderivate zeigte im Hinblick auf die Aktivität am Dd2-Stamm ebenfalls uneinheitliche Einflüsse (☞ **Tabelle 50**).

Tabelle 50: Chlorbenzophenonderivate mit *N*-Alkylsubstituent



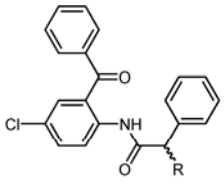
Nummer	R	*In vitro* Inhibition *P. falciparum* Dd2 IC_{50} [µM]
Schl-9116 **158**		3.54
Schl-9117 **159**		3.62
Schl-9125 **160**		6.23
Schl-9119 **161**		0.33

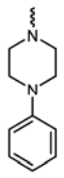
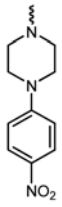
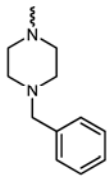
So war die Verlängerung des *N*-Methylpiperazinylderivates Schl-9116 **158** (IC_{50} = 3.54 µM) um eine Methylengruppe beim *N*-Ethylpiperazinylderivat (IC_{50} = 3.62 µM) mit keiner signifikanten Änderung der Aktivität gekoppelt. Eine weitere Verlängerung um eine Methyleneinheit zum *N*-Propylpiperazinylderivat Schl-9025 **160** resultierte in einer deutlichen Verminderung der Aktivität (IC_{50} = 6.23 µM) am Dd2-Stamm. Wurde allerdings formal die

terminale Methylgruppe des *N*-Propylpiperazinderivates **160** gegen eine Hydroxylfunktion ausgetauscht, resultierte das gut wirksame Derivat Schl-9119 **161** mit einem IC_{50}-Wert von 0.33 µM. Das Ergebnis lässt den Schluss zu, dass die Hydroxylgruppe (möglicherweise aufgrund ihrer kombinierten Eigenschaft als Wasserstoffbrückendonator und -akzeptor) bei **161** einen deutlichen Einfluss auf die Wirksamkeit am Dd2-Stamm hat.

Die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten am *N*-4 des Piperazins verringert die Aktivität (IC_{50} >20 µM) der Substanzen (**171-173**) deutlich. Teilweise waren die Derivate auch nicht testbar, da sie sich in den zur biologischen Testung verwendeten Lösungsmitteln nicht lösten (☞ **Tabelle 51**).

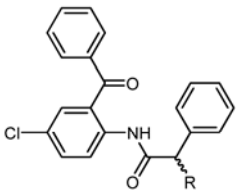
Tabelle 51: Aktivität sterisch anspruchsvoller Piperazinylderivate 171-173

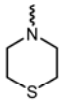
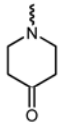
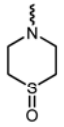


Nummer	R	Dd2 IC_{50} [µM]	Nummer	R	Dd2 IC_{50} [µM]
Schl-9120 **171**		>20	Schl-9127 **173**		>20
Schl-9118 **172**		>20			

Auffällig war auch, dass die 5-Chlorbenzophenonderivate bei Verlust des zweiten basischen Zentrums im Vergleich zu den Piperazin-Derivaten (z.B. dem *N*-Methylpiperazinderivat **158** IC_{50} = 3.54 µM) an Aktivität verloren. (☞ **Tabelle 52**)

Tabelle 52: Derivate ohne zweites basisches Zentrum in α-Position der Phenylessigsäurepartialstruktur



Nummer	R	*In vitro* Inhibition *P. falciparum* Dd2 IC_{50} [µM]	Nummer	R	*In vitro* Inhibition *P. falciparum* Dd2 IC_{50} [µM]
Schl-9137 **163**		10.23	Schl-9155 **166**		11.47
Schl-9133 **164**		7.34	Schl-9156 **167**		9.02
Schl-9135 **165**		6.72			

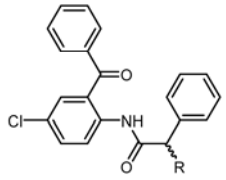
Das Piperidinderivat Schl-9137 **163** (IC_{50} = 10.23 µM) zeigte ohne das zweite basische Stickstoffatom eine im Vergleich zum *N*-Methylpiperazinderivat **158** (IC_{50} = 3.54 µM) um den Faktor 3 verringerte Wirksamkeit am den kultivierten Parasiten. Wurde in 4-Position ein Sauerstoffatom wie bei dem Morpholinderivat Schl-9135 **165** (IC_{50} = 6.72 µM) eingefügt, resultierte eine minimale Aktivitätssteigerung etwa um den Faktor 1.5 verglichen mit dem Piperidinderivat **163**. Das Thiomorpholinderivat Schl-9155 **166** zeigte mit einem IC_{50} von 11.47 µM eine dem Piperidin-Derivat **163** vergleichbare Wirkung.

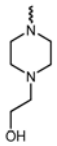
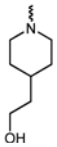
Interessant war auch, dass die zu dem Piperidin- und dem Thiomorpholinderivat analogen Derivate mit doppelt gebundenem Sauerstoffatom an der jeweiligen 4-Position, das 4-Piperidonderivat Schl-9133 **164** (IC_{50} = 6.72 µM) und das Sulfoxidanalogon des Thiomorpholins Schl-9156 **167** (IC_{50} = 9.02 µM), ebenso wie das Morpholinderivat **165** geringfügig aktiver waren als die Analoga ohne Sauerstoff. Möglicherweise ist eine Wasserstroffbrückenakzeptoreigenschaft in dieser Molekülregion von Vorteil. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaft bei der Etherpartialstruktur (im Morpholin- **165** und Thiomorpholinderivat **166**) wesentlich geringer ausgeprägt ist als bei den tertiären Aminen (zum Beispiel beim *N*-Methylpiperazin **158**) und die Oxo-Sauerstoffe der Derivate **164** und **167** um eine Position verschoben sind. Außerdem

weisen die freien Elektronenpaare der Oxo-Sauerstoffe auch eine andere räumliche Orientierung auf.

Der Austausch des *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazin-Substituenten in Schl-9119 **161** (EC_{50} = 0.33 µM) gegen einen 4-Piperidinethanolsubstituenten bei der Substanz Schl-9224 **162** (IC_{50} = 15 µM) senkte die Aktivität sogar um etwa den Faktor 45 (☞ **Tabelle 53**). Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zwei Faktoren zu berücksichtigen. Erstens ist die 4-Position des Ringes weder basisch noch weist sie die Eigenschaft von Wasserstoffbrückendonor oder –akzeptor auf. Zweitens ist die 4-Position im Piperidin im Vergleich zum Piperazin konfigurationsstabil. Sowohl das *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazin-Derivat **161** als auch das 4-Piperidinethanol-Derivat **162** haben (durch die terminale Hydroxylfunktion) im Molekül jeweils noch einen zusätzlichen Wasserstoffbrückendonator und einen -akzeptor. Das lässt vermuten, dass bei **161** die relative Anordnung der Wasserstoffbrückenakzeptoren respektive -donatoren zueinander für eine Wirkung am Dd2-Stamm bedeutsam zu sein scheint.

Tabelle 53: Hydroxyethylderivate 161 und 162

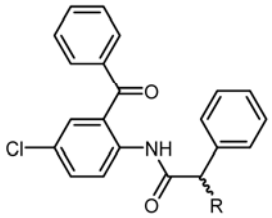


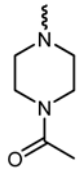
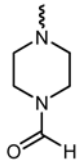
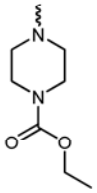
Nummer	R	*In vitro* Inhibition *P. falciparum* Dd2 IC_{50} [µM]
Schl-9119 **161**		0.33
Schl-9224 **162**		15.0

Die Derivate **168** und **169** (☞ **Tabelle 54**) besitzen mit ihrer Carbonylfunktion im Vergleich zum 4-Piperidinethanol-Derivat Schl-9224 **162** lediglich die Funktion eines Wasserstoffbrückenakzeptors (den auch noch in unterschiedlicher Position), während die Verbindung **221** zusätzlich zum Carbonylsauerstoffatom noch ein zweites Sauerstoffatom in

der Carbamatstruktur besitzt. Allerdings ist der Ester-Sauerstoff ein eher schlechter Wasserstoffbrückenakzeptor. Außerdem haben das Formamid- Schl-9123 **168** (IC_{50} = 3.77 µM), das Acetamid- Schl-9126 **169** sowie das Carbamatderivat Schl-9228 **223** (IC_{50} = 4.27 µM) im Gegensatz zu den Piperazinderivaten keine Basizität am Stickstoffatom in der 4-Position des Substituenten und entsprechend keine Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaft. Trotzdem hatten die Verbindungen **168** (IC_{50} = 3.77 µM) und **221** (IC_{50} = 3.77 µM) eine Aktivität, die etwa äquivalent zur Aktivität des *N*-Methylpiperazinderivates **158** (IC_{50} = 3.54 µM) ist. Entgegen den vorherigen Vermutungen scheint das zweite basische Zentrum in 4-Position des Heterozyklus für eine Wirksamkeit am Dd2-Stamm doch nicht unbedingt notwendig zu sein. Der IC_{50}-Wert für die Verbindung **169** konnte aufgrund der Unlöslichkeit der Substanz nicht bestimmt werden.

Tabelle 54: 5-Chlorbenzophenonderivate 168, 169 und 223

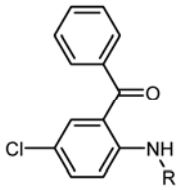


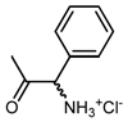
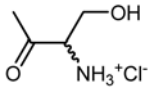
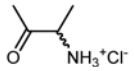
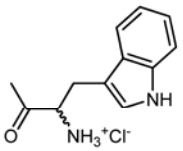
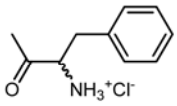
Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2	Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-9126 **169**		n.b.	Schl-9123 **168**		3.77
Schl-9228 **223**		4.27			

Die Chlorbenzophenonderivate mit einer Aminosäurepartialstruktur zeigten keine besonders gute Aktivität am Dd2-Stamm (☞ **Tabelle 55**). Mit einem IC_{50}-Wert von 6.71 µM war das razemische Phenylglycinderivat Schl-15041 **179** am wirksamsten. Etwa um den Faktor 2 schlechter waren das Tryptophanderivat Schl-15054 **183** (IC_{50} = 12.13 µM) und das Phenylalaninderivat Schl-15046 **181** (IC_{50} = 14.11 µM). Das Alaninderivat Schl-15044 **180**

als auch das Serinderivat waren mit IC_{50}-Werten von >20 µM faktisch an den kultivierten Parasiten inaktiv.

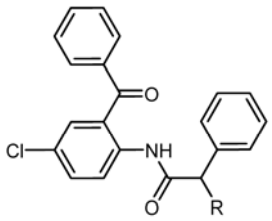
Tabelle 55: Chlorbenzophenonderivate mit Aminosäurepartialstruktur

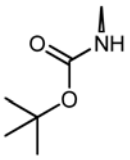
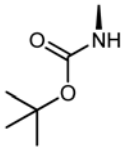
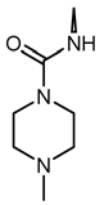
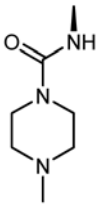


Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2	Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-15041 **179**		6.71	Schl-15050 **182**		>20
Schl-15044 **180**		>20	Schl-15054 **183**		12.13
Schl-15046 **181**		14.11			

Nichtsdestotrotz wurde der Einfluss der Stereochemie anhand der Phenylglycinderivate (**184-189**) auf die Wirksamkeit an den kultivierten Parasiten überprüft (☞ **Tabelle 56**).

Tabelle 56: Benzophenonderivat mit Phenylglycinpartialstruktur

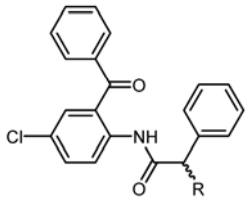


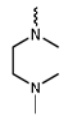
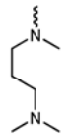
Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2	Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-9138 **184**		>16	Schl-9158 **185**		9.25
Schl-9134 **186**		6.18	Schl-9144 **187**		8.47
Schl-9143 **188**		4.21	Schl-9159 **189**		1.35

Auffällig war, dass bei den enantiomerenreinen Verbindungen keine deutliche Prävalenz für die Wirksamkeit eines der beiden Enantiomere zu beobachten war. So war das als Hydrochlorid vorliegende *D*-Phenylglycinderivat Schl-9158 **185** (IC_{50} = 9.25 µM) am Dd2-Stamm aktiver als das *L*-Phenylglycinderivat Schl-9138 **184** (IC_{50} > 16 µM). Ähnlich zeigte das *D*-Phenylglycinderivat mit 4-Methylpiperazin-1-carbamidsubstituenten bei der Verbindung Schl-9159 **189** (IC_{50} = 1.35 µM) eine etwa um den Faktor 3 bessere Aktivität als das analoge *L*-Phenylglycinderivat Schl-9143 **188** (IC_{50} = 4.21 µM). Jedoch war das *L*-Enantiomer des Boc-Phenylglycinderivates Schl-9134 **186** im Gegensatz dazu mit einem IC_{50} von 6.18 µM ungefähr gleich aktiv wie das analoge *D*-Boc-Phenylglycinderivat Schl-9144 **187** (IC_{50} = 8.47 µM).

Das formale „Aufschneiden“ des *N*-Methylpiperazinderivates **158** konnte die Wirksamkeit am Dd2-Stamm leicht verbessern (☞ **Tabelle 57**).

Tabelle 57: Offenkettige Benzophenonderivate mit zweitem basischen Zentrum



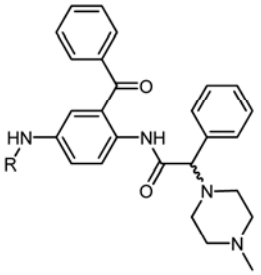
Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-9157 **177**		2.20
Schl-9140 **178**		1.57

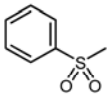
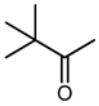
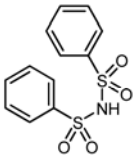
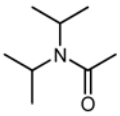
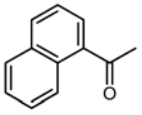
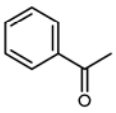
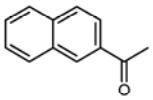
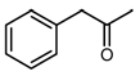
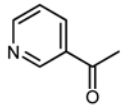
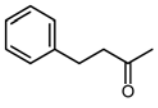
Mit einem IC_{50}-Wert von 2.20 µM war das *N,N,N´*-Trimethylethylendiamin-Derivat **177** etwas besser wirksam am Dd2-Stamm als das *N*-Methylpiperazinderivat **158** (IC_{50} = 3.54 µM). Die Verlängerung der Alkylkette um eine Methyleneinheit bei dem *N,N,N´*-Trimethylpropylendiaminderivat Schl-9140 **178** (IC_{50} = 1.57 µM) hatte eine geringfügige Aktivitätssteigerung zur Folge.

Zumindest bei den *N*-Methylpiperazinderivaten konnte eine Korrelation des elektronischen Einflusses der Substituenten in 5-Position des Benzophenons (NO_2>Cl>NH_2) auf die Wirksamkeit beobachtet werden. Dabei war das 5-Nitroderivat (vermutlich aufgrund des starken Elektronenzuges der Nitrogruppe) die Verbindung mit der größten Aktivität an den kultivierten Parasiten. Das 5-Aminoderivat war (vermutlich aufgrund des elektronenschiebenden Effektes) die Verbindung mit der geringsten Aktivität. Durch Acylierung in der 5-Position des Benzophenongerüstes wurde die Elektronendonatoreigenschaft attenuiert. Außerdem wurden durch die Acylierung funktionelle Gruppen mit Wasserstoffbrückendonatoren-Eigenschaft in das Molekül eingefügt. Gleichzeitig sollte durch die Alkyl- und Arylreste eine eventuell vorhandene

hydrophobe Bindetasche adressiert werden. Die Aktivität an den Parasiten war, wie Tabelle (☞ **Tabelle 58**) zeigt, auch mit der Größe der aliphatischen Acylreste gekoppelt.

Tabelle 58: 5-Acylbenzophenonderivate



Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2	Nummer	R	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-15013 **195**		9.72	Schl-15020 **202**		10.62
Schl-15016 **196**		7.19	Schl-15022 **203**		0.91
Schl-15005 **197**		3.04	Schl-15019 **204**		n.b.
Schl-15034 **198**		0.11	Schl-15015 **205**		0.93
Schl-15014 **199**		1.61	Schl-15035 **206**		0.24
Schl-15017 **200**		2.00	Schl-15021 **207**		2.26
Schl-15033 **201**		1.80			

Das Acetamidderivat Schl-15013 **195** zeigte einen IC_{50}-Wert von 9.72 µM und war damit ähnlich aktiv wie das analoge unsubstituierte Aminoderivat Schl-9093 **149**. Die Verlängerung des Acylrestes um eine Methyleneinheit beim Propionamid Schl-15016 **196** hatte eine leichte Steigerung der Aktivität (IC_{50} = 7.19 µM) zur Folge. Das sterisch anspruchsvollere

Pivalamidderivat Schl-15005 **197** (IC_{50} = 3.04 µM) zeigte im Vergleich zum Propionamidderivat **196** eine etwa um den Faktor 2 bessere Aktivität. Das *N*,*N*-Diisopropylureido-Derivat Schl-15034 **198** (IC_{50} = 0.11 µM) war im Vergleich zum Pivalamidderivat **197** wiederum etwa um den Faktor 28 aktiver. Somit war das *N*,*N*-Diisopropylureido-Derivat mit einem IC_{50} von 110 nM das aktivste Derivat mit 5-Acylbenzophenonstruktur. Offensichtlich hatte die räumliche Ausdehnung des Alkylsubstituenten einen Einfluss auf die Wirksamkeit am *Plasmodium falciparum* Dd2-Stamm. Zum Zweiten wurde die amidische Funktion durch ein Harnstoffderivat ausgetauscht. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass eine hydrophobe Bindetasche existiert, deren Ausmaße durch Derivate mit Aryl- bzw. Arylalkyl-Resten überprüft wurde.

Ein Phenylrest im Benzoylderivat Schl-15014 **199** (IC_{50} = 1.61 µM) hatte im Vergleich zum Acetylderivat **195** (IC_{50} = 9.72 µM) eine Aktivitätssteigerung um etwa den Faktor 6 zur Folge. Das im Vergleich zum Benzoylderivat um eine Methyleneinheit verlängerte Phenylacetylderivat Schl-15017 **200** (IC_{50} = 2.00 µM) war am Dd2-Stamm etwa äquipotent wie das Benzoylderivat **199**. Das sterisch noch anspruchsvollere Phenylpropionylderivat Schl-15033 **201** zeigte mit einem IC_{50} von 1.80 µM auch keinen signifikanten Einfluss auf die Aktivität am Dd2-Stamm.

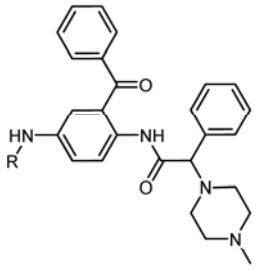
Beim Vergleich der Aktivitäten des Acetylderivates **195** (IC_{50} = 9.72 µM) und des *N*-Methylsulfonylderivates Schl-15020 **202** (IC_{50} = 10.62 µM) fiel kein signifikanter Wirkunterschied auf. Das Benzoylderivat **199** war allerdings im Vergleich zum analogen Benzensulfonylderivat Schl-15022 **203** etwa um den Faktor 2 weniger aktiv.

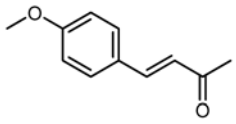
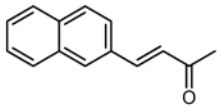
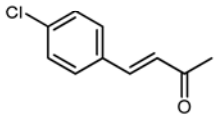
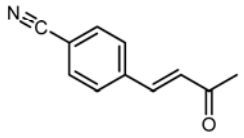
Ein zusätzliches basisches Stickstoffatom im Nicotinsäurederivat Schl-15021 **207** (IC_{50} = 2.26 µM) hatte nur einen leicht negativen Einfluss auf die Aktivität im Vergleich zum analogen Benzoylderivat **199** (IC_{50} = 1.61 µM). Außerdem ist der Heterozyklus beim Nicotinsäurederivat **207** im Vergleich zum Benzoylderivat deutlich elektronenärmer.

Beide Naphthoylregioisomere zeigten auch am Dd2-Stamm einen auffälligen Aktivitätsunterschied. Das 2-Naphthoylderivat Schl-15035 **206** war mit einem IC_{50} von 0.24 µM etwa um den Faktor 4 aktiver als das 1-Naphthoylregioisomer Schl-15015 **205** mit einem IC_{50} von 0.93 µM. Auch dieses Ergebnis unterstreicht die These der Existenz der hydrophoben Bindetasche und gibt einen Hinweis auf ihre Geometrie.

Um weiter die Ausmaße der Bindetasche zu überprüfen, wurden verschiedene Acrylsäurederivate in Position 5 des Benzophenons acyliert (☞ **Tabelle 59**). Mit IC_{50}-Werten zwischen 112-200 nM gehörten sie zu den Verbindungen mit der besten Wirksamkeit an den kultivierten Parasiten. Der Aktivitätsunterschied des Derivates **208** resultiert im Vergleich zu den Verbindungen **210** und **211** möglicherweise auf der deutlich größeren konformationellen Flexibilität des Methoxy-Restes.

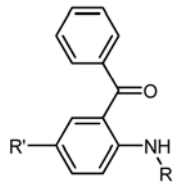
Tabelle 59: Benzophenonderivate mit Acrylsäurepartialstruktur

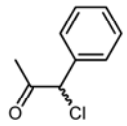
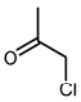
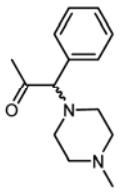
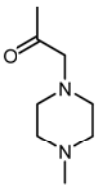
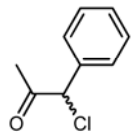
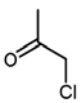


Nummer	R	IC_{50} [µM]	Nummer	R	IC_{50} [µM]
Schl-9200 **208**		0.201	Schl-9207 **210**		0.121
Schl-9201 **209**		n.b., da unlöslich	Schl-9208 **211**		0.112

Im nächsten Entwicklungschritt wurde der Einfluss des Phenylrestes der Phenylessigsäurepartialstruktur auf die Aktivität an den Parasiten überprüft.
Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass eine Aktivitätssteigerung am *Plasmodium falciparum* Dd2-Stamm nicht direkt mit der Anwesenheit eines Phenylrestes bei der Phenylessigsäurepartialstruktur zusammenhängt. Die Tabelle zeigt einige ausgewählte Beispiele (☞ **Tabelle 60**).

Tabelle 60: Aktivitätsunterschiede der Derivate mit Phenylessig- bzw. Essigsäurepartialstruktur



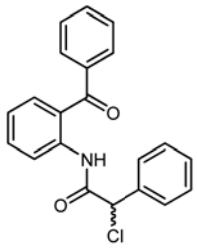
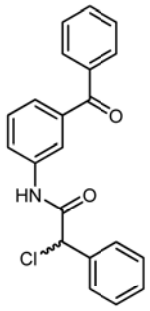
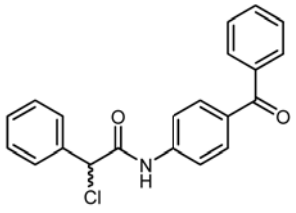
Nummer	R´	R	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-15007 **190**	**NO_2**		6.69
Schl-9168 **191**	**NO_2**		4.33
Schl-9078 **148**	**NO_2**		0.30
Schl-9172 **192**	**NO_2**		7.50
Schl-9115 **193**	**Cl**		15.93
Schl-9169 **194**	**Cl**		10.84

Das *N*-Methylpiperazinylderivat Schl-9172 **192** mit der Essigsäurepartialstruktur war mit einem IC_{50} von 7.50 µM etwa um den Faktor 25 weniger aktiv als das analoge Phenylessigsäurederivat Schl-9078 **148** (IC_{50} = 0.33 µM). Im Gegensatz dazu zeigten jedoch die α-chlorsubstituierten Derivate mit einer Essigsäurepartialstruktur eine verbesserte Aktivität am Dd2-Stamm. Die Derivate Schl-9168 **191** (IC_{50} = 4.33 µM) und Schl-9169 **194** (IC_{50} = 10.84 µM) waren beide etwa um den Faktor 1.5 aktiver als die analogen

Phenylessigsäurederivate Schl-15007 **190** (IC_{50} = 6.69 µM) respektive Schl-9115 **193** (IC_{50} = 15.93 µM).

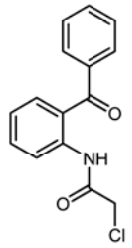
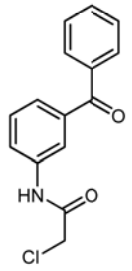
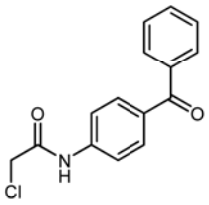
Am Beispiel der α-Chlorphenylessigsäure-substituierten Derivate wurde der Unterschied der Aktivität der drei möglichen Regioisomere des Aminobenzophenons überprüft.
So waren die 3-substituierte Verbindung Schl-9161 **215** (IC_{50} = 4.53 µM) und das 4-substituierte Regioisomer Schl-9162 **216** (IC_{50} = 5.33 µM) an den kultivierten Parasiten etwa gleich aktiv. Das 2-substituierte Regioisomer war mit einem IC50 von 9.25 µM etwa um den Faktor 2 weniger aktiv (☞ **Tabelle 61**).

Tabelle 61: Regioisomere des Aminobenzophenons mit Phenylessigsäurepartialstruktur

Nummer	Formel	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-9160 **214**		9.25
Schl-9161 **215**		4.53
Schl-9162 **216**		5.33

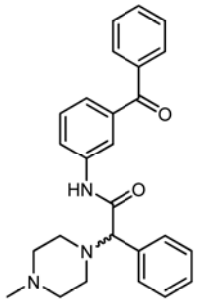
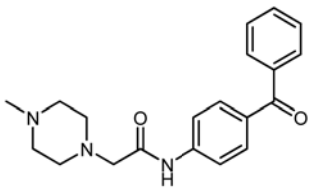
Bei den Essigsäurederivaten stellte im Gegensatz dazu das 4-substituierte Derivat Schl-9192 **219** (IC_{50} = 0.33 µM) die aktivste Verbindung am Dd2-Stamm dar.
Für die Aktivität am Dd2-Stamm scheint es somit keine einheitliche, bevorzugte räumliche Orientierung der Reste am Benzophenongrundgerüst zu geben.

Tabelle 62: Regioisomere des Aminobenzophenons mit Essigsäurepartialstruktur

Nummer	Formel	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-9191 **217**		>16
Schl-9190 **218**		1.10
Schl-9192 **219**		0.33

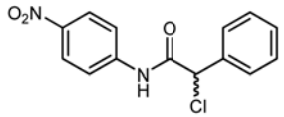
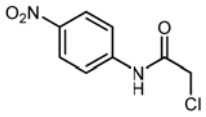
Interessant war in diesem Zusammenhang auch, dass die *N*-methylpiperazinsubstituierten Analoga der beiden aktivsten Phenylessigsäure- Schl-9161 **215** (IC_{50} = 4.53 µM) bzw. Essigsäurederivate Schl-9192 **219** (IC_{50} = 0.33 µM) einen uneinheitliche Einfluss auf die Aktivität an den kultivierten Parasiten zeigten. So war das Phenylessigsäurederivat mit *N*-Methylpiperazinyl-Substituent Schl-9195 **224** am Dd2-Stamm mit einem IC_{50} von 3.5 µM geringfügig um den Faktor 1.3 aktiver, als das unsubstituierte Derivat **215**. Das 4-Essigsäurederivat war im Gegensatz dazu nach Substitution mit *N*-Methylpiperazin (Schl-9196 **225**) mit einem IC_{50} von 6.54 µM deutlich weniger aktiv (☞ **Tabelle 63**).

Tabelle 63: *N*-methylsubstituierte Aminobenzophenon-Regioisomere

Nummer	Formel	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-9195 **224**		3.49
Schl-9196 **225**		6.54

Um zu überprüfen, ob der Benzoylrest des Benzophenongrundkörpers für eine Aktivität an den Parasiten essentiell ist, wurden 4-Nitroanilin-Derivate synthetisiert (☞ **Tabelle 64**). So hatte das Phenylessigsäurederivat Schl-9173 **221** einen IC_{50} von 1.63 µM und das Analogon Schl-9174 **222** mit Essigsäurepartialstruktur eine etwa um den Faktor 2 bessere Aktivität (IC_{50} = 0.88 µM).

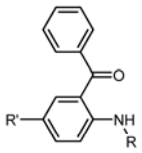
Tabelle 64: Nitroanilinderivate mit Wirksamkeit am Dd2-Stamm

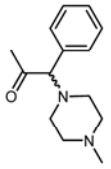
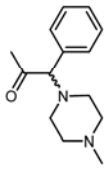
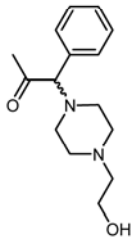
Nummer	Formel	IC_{50} [µM] Dd2
Schl-9173 **221**		1.63
Schl-9174 **222**		0.88

Cytotoxizität der Substanzen mit Wirksamkeit am Dd2-Stamm

Die überwiegende Anzahl der Verbindungen mit einer Aktivität am *Plasmodium falciparum* Dd2-Stamm waren stark cytotoxisch und wiesen schlechte Selektivitätsindices (CC_{50}/IC_{50}) von >100 auf. Zwei Derivate fielen allerdings mit besseren Selektivitätsindices auf. So zeigte das Derivat Schl-9078 **148** mit einem IC_{50} von 0.30 µM eine gute Wirksamkeit am Dd2-Stamm. Aufgrund des CC_{50} von 41.0 µM ergab sich somit ein Selektivitätsindex (CC_{50}/IC_{50}) von 135. Außerdem war das Derivat Schl-9119 **161** bei guter Aktivität am Dd2-Stamm (IC_{50} = 0.33 µM) mit einem CC_{50} von 49.37 µM vergleichsweise wenig cytotoxisch. Für das Derivat **161** beträgt der Selektivitätsindex (CC_{50}/IC_{50}) also 150. Interessanter Weise zeigte das 5-chlorsubstituierte Analogon Schl-9116 **158** zum Derivat Schl-9078 **148** einen um den Faktor 7 ungünstigeren Selektivitätsindex von 18 (☞ **Tabelle 65**)

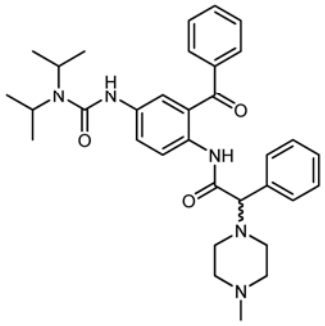
Tabelle 65: Cytotoxizität einiger Derivate mit Aktivität am Dd2-Stamm



Nummer	R'	R	*In vitro* Inhibition *P. falciparum* Dd2 IC_{50} [µM]	Cytotoxizität (HeLa) CC_{50} [µM]	Selektivitäts-Index (CC_{50}/IC_{50})
Schl-9078 **148**	NO_2		0.30	41.00	134
Schl-9116 **158**	Cl		3.54	63.40	18
Schl-9119 **161**	Cl		0.33	49.37	150

Das mit einem IC_{50} von 0.11 µM am Dd2-Stamm aktivste Derivat Schl-15034 **198** zeigte einen CC_{50} von 3.96 µM (☞ **Tabelle 66**). Somit ergibt sich ein ungünstiger Selektivitätsindex von 36.

Tabelle 66: Das zurzeit aktivste Derivat am Dd2-Stamm des AK SCHLITZER

Nummer	Struktur	*In vitro* Inhibition *P. falciparum* Dd2 IC_{50} [µM]	Cytotoxizität (HeLa) CC_{50} [µM]	Selektivitäts-Index (CC_{50}/IC_{50})
Schl-15034 **198**		0.11	3.96	36

Für die zukünftige Optimierung der Substanzen mit Aktivität am *Plasmodium falciparum* Dd2-Stamm ist es daher möglicherweise interessant, Derivate mit einem *N*,*N*-Diisopropylcarbamoylrest in 5-Position des Benzophenongrundkörpers in Kombination mit einem *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazinylsubstituenten in der α-Position der Phenylessigsäurepartialstruktur zu synthetisieren. Vielleicht resultiert damit ein Derivat dass neben einer guten Wirkung am Dd2-Stamm auch über eine geringere Cytotoxizität verfügt.

Überprüfung einer inhibitorischen Aktivität auf Pgh1

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit bekannten wirksamen MDR-Inhibitoren und der zum Teil guten Aktivität gegen *humane* MDR-Transporter kann vermutet werden, dass es sich bei der Zielstruktur der Benzophenonderivate möglicherweise um das P-Glycoprotein-Homolog 1 handeln könnte. Das Pgh1 ist quasi das *h*MDR-Analogon bei *Plasmodium falciparum*. Um zu evaluieren, ob die Benzophenonderivate einen Einfluss auf die Aktivität von Pgh1 in *P. falciparum* haben, wurden die lebenden Parasiten in ihren Wirtszellen fluoreszenzmikroskopisch untersucht. Bei zwei gut wirksamen Verbindungen der Testserie Schl-15034 **198** und Schl-15035 **206** (☞ **Abbildung 76**) wurde dann ein Experiment durchgeführt, bei dem das Ausmaß des Imports des Fluorochroms Fluo-4 AM (AM: Acetoxymethylester) in die Nahrungsvakuole von *P. falciparum* bestimmt wurde. Fluo-4 AM wird unter physiologischen Bedingungen aktiv durch Pgh1 in die Vakuole transportiert. Der aktive Transport wird jedoch nur durch die Pgh1-Variante mit dem K1- und dem 7G8-Allel, wie sie im multiresistenten Stamm Dd2 vorkommen, vermittelt. Der Ester des Moleküls wird in der Vakuole durch eine Esterase gespalten. Das dann frei vorliegende Fluo-4 fluoresziert nun (aufgrund der hohen Calciumionenkonzentration und des sauren Milieus in der Vakuole) stark[257]. Der verwendete Dd2-Stamm zeigte in diesem Experiment bei der fluoreszenzmikroskopischen Betrachtung ein spezifisches Färbungsmuster. So fluoreszierte die Vakuole intensiv und das Cytoplasma des Parasiten sowie der Erythrozyt waren nicht gefärbt. Durch die Zugabe des literaturbekannten P-Glykoprotein-Hemmstoffs XR-9576 veränderte sich dieses Erscheinungsbild. So zeigte sich die Vakuole ungefärbt und das Cytoplasma leuchtete auffällig[186]. Zwei aktive Benzophenonderivate wurden auf diese Weise auf ihre Fähigkeit zur Änderung des Färbungsmusters (analog zum XR-9576) untersucht.

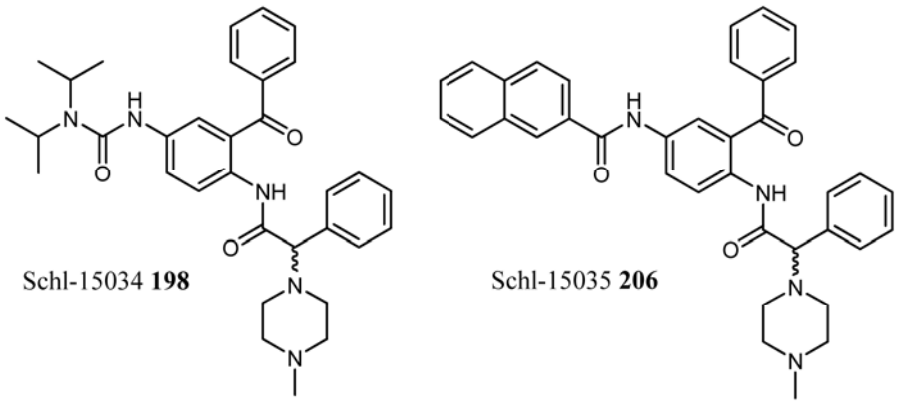
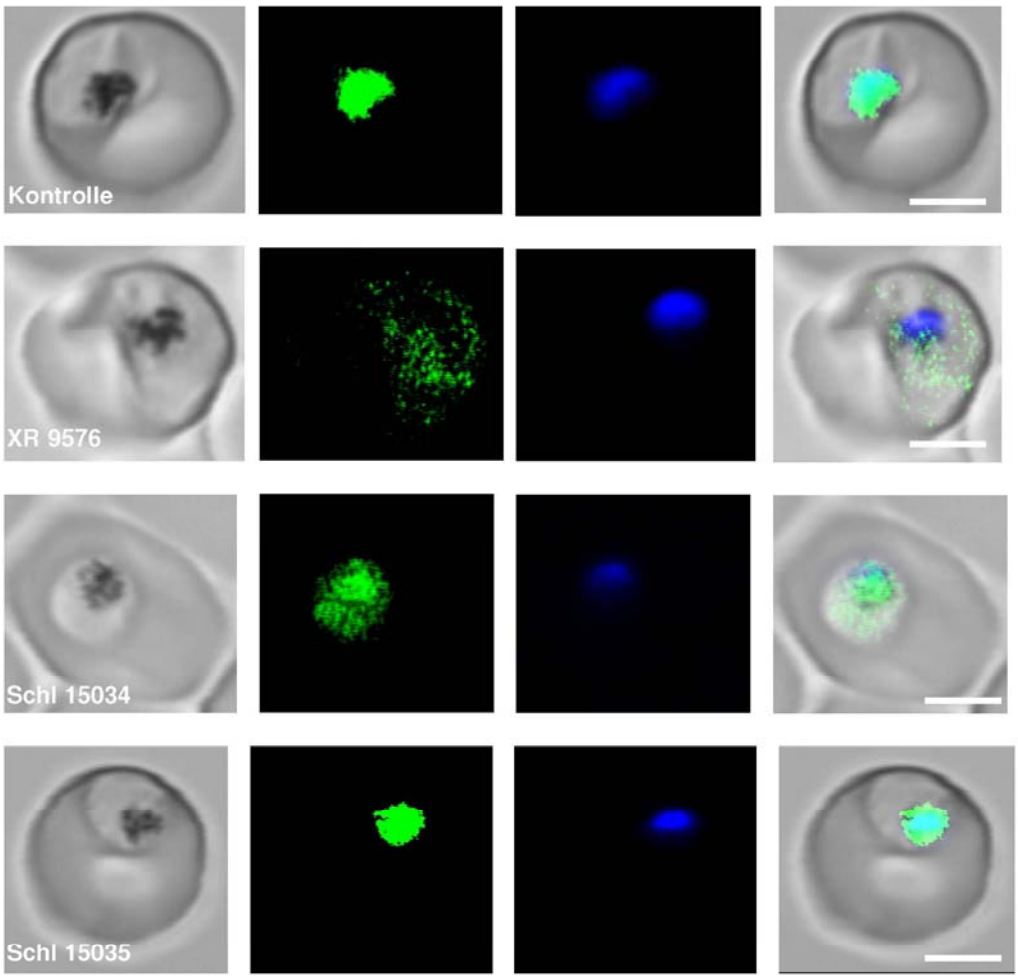


Abbildung 76: Auf Pgh1 Aktivität überprüfte Substanzen

Dazu wurden zuvor synchronisierte Parasiten im Trophozoitenstadium, bei denen die Vakuole deutlich sichtbar ist, verwendet. Die Zellen im Kontrollansatz wurden mit dem Fluoreszenz-Marker Fluo-4 AM inkubiert. Als **Positivkontrolle** wurden die Zellen vor der eigentlichen Färbung mit dem literaturbekannten Pgh1-Inhibitor XR-9576 versetzt. Mit den Benzophenonderivaten **198** und **206** wurde analog verfahren. Kurz vor dem Beginn der mikroskopischen Untersuchung wurde jedem experimentellen Ansatz der acidotrophe Fluoreszenzfarbstoff LysoSensor Blue DND-192 zugesetzt. Dieser Farbstoff wurde verwendet, um die Unversehrtheit der Nahrungsvakuole und die Co-Lokalisation der Nahrungsvakuole und des Fluo-4-Farbsignals überprüfen zu können. In den gezeigten Durchlichtaufnahmen sind die Parasiten in den Wirtszellen gut erkennbar. Alle Nahrungsvakuolen haben etwa eine vergleichbare Größe. Das Farbsignal von LysoSensor Blue ist bei allen Ansätzen eindeutig der Vakuole zuzuordnen. Die Vakuolen sind also intakt geblieben und verfügten weiterhin über einen pH-Wert im sauren Bereich.



Durchlicht-aufnahmen **Fluo-4-Färbung** **LysoSensor Blue** **Überlagerung**

Bei der Negativkontrolle befindet sich das Fluo-4 nur in der Vakuole, nicht aber im Cytoplasma der Parasiten oder in den Erythrozyten. Unter Einwirkung des XR-9576 verändert sich dieses Färbungsverhalten. Das Cytoplasma weist eine diffuse Färbung auf und die Vakuole ist nur schwach gefärbt. Die Aufnahmen belegen, dass das XR-9576 den Transport des Fluo-4 mittels der Pgh1-Transporter in die parasitäre Vakuole vollständig unterbunden hat. Die Behandlung mit dem Benzophenonderivat Schl-15034 **198** bewirkte auch ein verändertes Färbeverhalten von Fluo-4 in den Parasiten. In diesem experimentellen Ansatz fluoreszieren die gesamten Parasiten. Die Intensität der Fluoreszenz in der Vakuole ist höher als die des Cytoplasmas, jedoch nicht so hoch wie in der Vakuole der Negativkontrolle.
Die Substanz Schl-15034 **198** zeigt also eindeutige (wenn auch nur eine partielle) Inhibition auf den Import des Fluo-4 in die Vakuole. Entsprechend fällt diese Wirkung nicht so deutlich aus, wie bei XR-9576. Das Erscheinungsbild bei der Verbindung Schl-15035 **206** entspricht exakt dem der Negativkontrolle; es fluoresziert nur die parasitäre Nahrungsvakuole. Folglich hatte die Substanz keine inhibitorische Aktivität auf die Fluo-4-Aufnahme in die Vakuole.

17 *Zusammenfassung*

Infektionskrankheiten stellen eine ernste Bedrohung für die Gesundheit der Menschheit dar. Vor allem in Entwicklungsländern leben viele Betroffene bedeutender parasitärer Erkrankungen, wie beispielsweise der Malaria, der Trypanosomiasis und der Leishmaniose. Allen drei Infektionskrankheiten ist gemeinsam, dass sie durch Infektion mit Protozoen hervorgerufen werden. Aufgrund des immer häufigeren Auftretens von multiresistenten Erreger-Stämmen und der zum Teil gravierenden Toxizität der eingesetzten Wirkstoffe, besteht ein dringender Bedarf, neue Wirkstoffe gegen diese Bedrohungen zu entwickeln. In den vergangenen Jahren wurde die Farnesyltransferase (FTase) als neue Zielstruktur für die Entwicklung neuartiger antiparastitärer Wirkstoffe etabliert. Das Interesse an der Entwicklung von Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTI) leitet sich von der Entdeckung ab, dass Proteine die an der intrazellulären Signal-Transduktion beteiligt sind, farnesyliert werden müssen. Die Farnesylierung erfolgt als erster Schritt von mehreren posttranslationalen Modifikationen, die die Protein-Membran-Verankerung und Protein-Protein-Wechselwirkungen ermöglichen.

Da sich der Arbeitskreis um Prof. SCHLITZER seit Längerem mit der Entwicklung von Farnesyltransferase-Inhibitoren beschäftigt, bestand die erste Aufgabe in der Ergänzung einer Serie von FTI´s mit einer 1,3-verknüpften Biphenylstruktur. Das wirksamste Derivat dieser

Serie am *Plasmodium falciparum* Dd2-Stamm war das Derivat Schl-9022 **119** mit einem IC_{50} von 200 nM (☞ **Abbildung 77**).

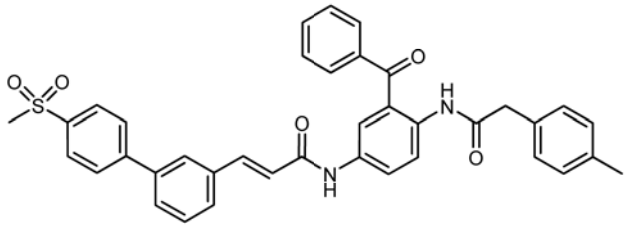


Abbildung 77: Farnesyltransferase-Inhibitor Schl-9022 119

Viele der benzophenonbasierten FTase-Inhibitoren waren schlecht wasserlöslich. Daher wurde im Rahmen einer vorangegangenen Arbeit damit begonnen, die Wasserlöslichkeit der Verbindungen zu verbessern. Dieses gelang durch die Einführung eine Aminogruppe in die α-Position einer Phenylessigsäurepartialstruktur. Als besonders gut *in vitro* (IC_{50} = 32 nM) und *in vivo* (ED_{50} = 16 mg/kg Körpergewicht; ED_{90} = 20 mg/kg Körpergewicht) wirksam, hatte sich unter anderem das *N,N,N′*-Trimethylethylendiaminderivat Schl-6191 **100** gezeigt (☞ **Abbildung 78**)

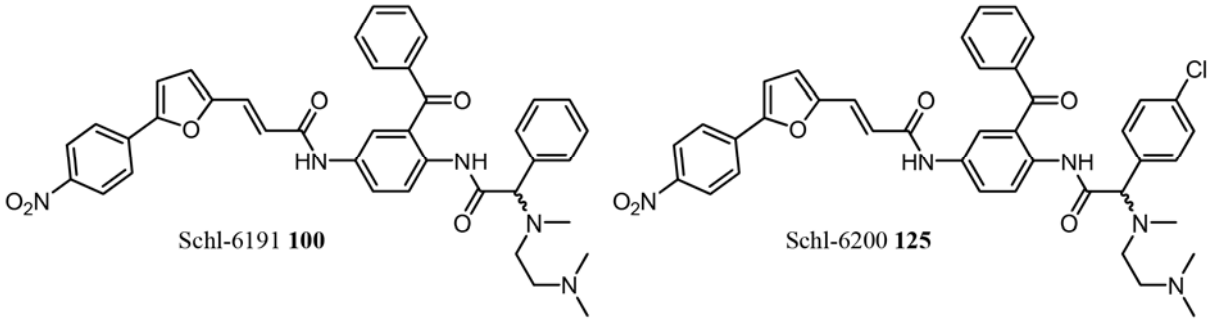


Abbildung 78: *N,N,N′*-Trimethylethylendiaminderivate 100 und 125

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss des um eine Methyleneinheit verlängerten Restes in der α-Position der Phenylessigsäurepartialstruktur getestet werden. Dazu wurden die *N,N,N′*-Trimethylpropylendiaminderivate Schl-9049 **126** und Schl-9045 **127** hergestellt (☞ **Abbildung 79**). Mit IC_{50}-Werten von 100 nM respektive 150 nM waren sie etwa um den Faktor 5 weniger an *Plasmodium falciparum* (Dd2) aktiv, als die analogen Ethylendiaminderivate **100** und **125**.

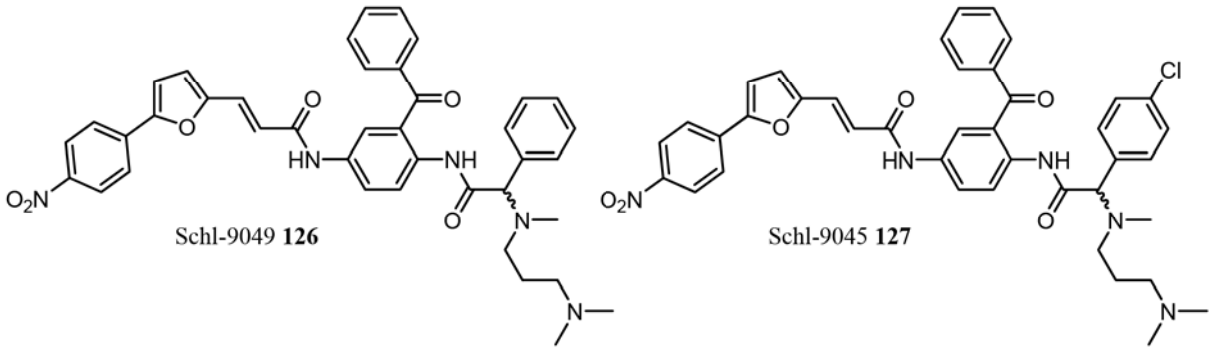


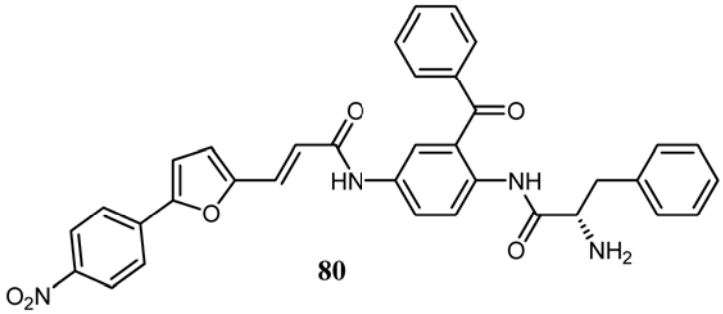
Abbildung 79: *N,N,N′*-Trimethylpropylendiaminderivate 126 und 127

Grund hierfür war vermutlich die unterschiedliche räumliche Ausdehnung der Ethylen- bzw. Propylendiaminderivate. So konnten die um eine Methyleneinheit vergrößerten Derivate **126** und **127** möglicherweise nicht die im flexiblen Docking für das Ethylenderivat **100** vorhergesagten energetisch günstigen π-π-Wechselwirkung respektive Kation-π-Wechselwirkung mit der Bindetasche ausbilden.

Da eine Farnesyltransferaseaktivität auch bei *Trypanosoma*-Spezies identifiziert worden ist, wurden die Verbindungen **126** und **127** auch auf Aktivität an *Trypanosoma cruzi* untersucht.

An *Trypanosoma cruzi* waren die beiden Propylendiaminderivate **126** und **127** mit IC_{50}-Werten von je 100 nM jeweils um den Faktor 10 aktiver als die kürzerkettigen Ethylendiaminderivate **100** und **125**. Besonders interessant war dabei, dass Verbindungen (**100** und **125**), die eine gute Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* zeigten, eine eher schwächere Aktivität gegen *Trypanosoma cruzi* aufwiesen. Entsprechend sollte eine Entwicklung von selektiven Arzneistoffen gegen jeden der beiden Parasiten möglich sein.

Auch Benzophenonderivate mit einer Aminosäurepartialstruktur stellten sich bei vorangegangenen Arbeiten als gut wirksam gegen *Trypanosoma cruzi* heraus. Das zurzeit aktivste Derivat **80** hat einen LC_{50} von 1 nM (☞ **Abbildung 80**).

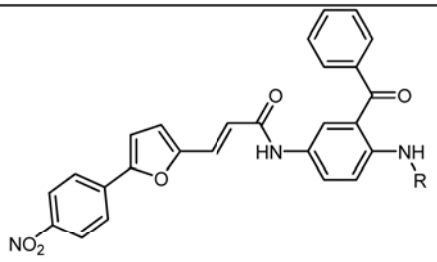


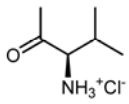
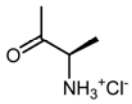
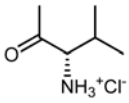
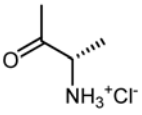
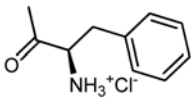
80

Abbildung 80: Benzophenonderivat 80 mit Phenylalaninpartialstruktur

Die bis dahin noch unvollständige Serie von Benzophenonderivaten mit Aminosäure-Partialstruktur, wurde im Rahmen dieser Arbeit mit den noch fehlenden enantiomerenreinen Valin- und Alaninderivaten, sowie dem *L*-Phenylalaninderivat ergänzt (☞ **Tabelle 67**). Die Ergebnisse der biologischen Testung stehen zurzeit noch aus.

Tabelle 67: Aminosäurederivate zur Inhibition von *Trypanosoma cruzi*



Nummer	R	Nummer	R
Schl-18009 **135**		Schl-18017 **137**	
Schl-18011 **136**		Schl-18019 **138**	
		Schl-18023 **139**	

Ausgehend von den enantiomerenreinen Aminosäurederivaten sollte versucht werden, die freie Aminofunktion der Aminosäurepartialstruktur zu alkylieren. Allerdings konnte in allen Fällen nur ein Benzodiazepinderivat, wie beispielsweise das Derivat **132**, isoliert werden. Dieses ist durch intramolekulare Iminbildung der Benzophenon-Carbonylfunktion mit der freien Aminogruppe der Aminosäurepartialstruktur entstanden (☞ **Abbildung 81**).

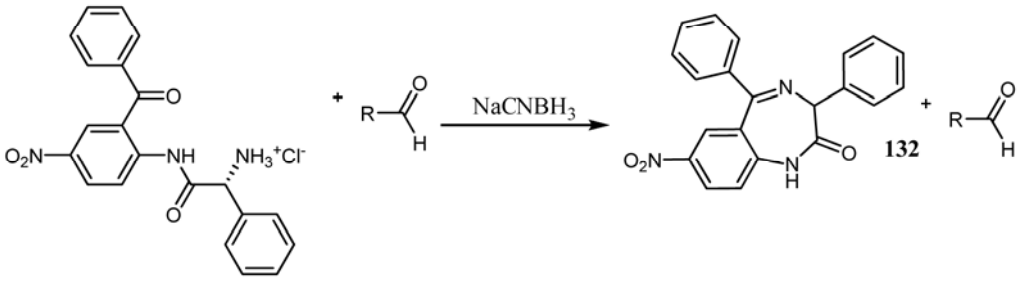


Abbildung 81: Intramolekulare Iminbildung zum Benzodiazepin 132

Aufgrund dieser nicht steuerbaren unerwünschten Reaktion zum Benzodiazepin, trat die Weiterentwicklung der alkylierten Aminosäurederivate in den Hintergrund des Interesses.

Inzwischen fiel die Analogie der bereits beschriebenen FTI´s mit den als Inhibitoren des *humanen* MDR-Transporters literaturbekannten Propafenonderivaten auf (☞ **Abbildung 82**).

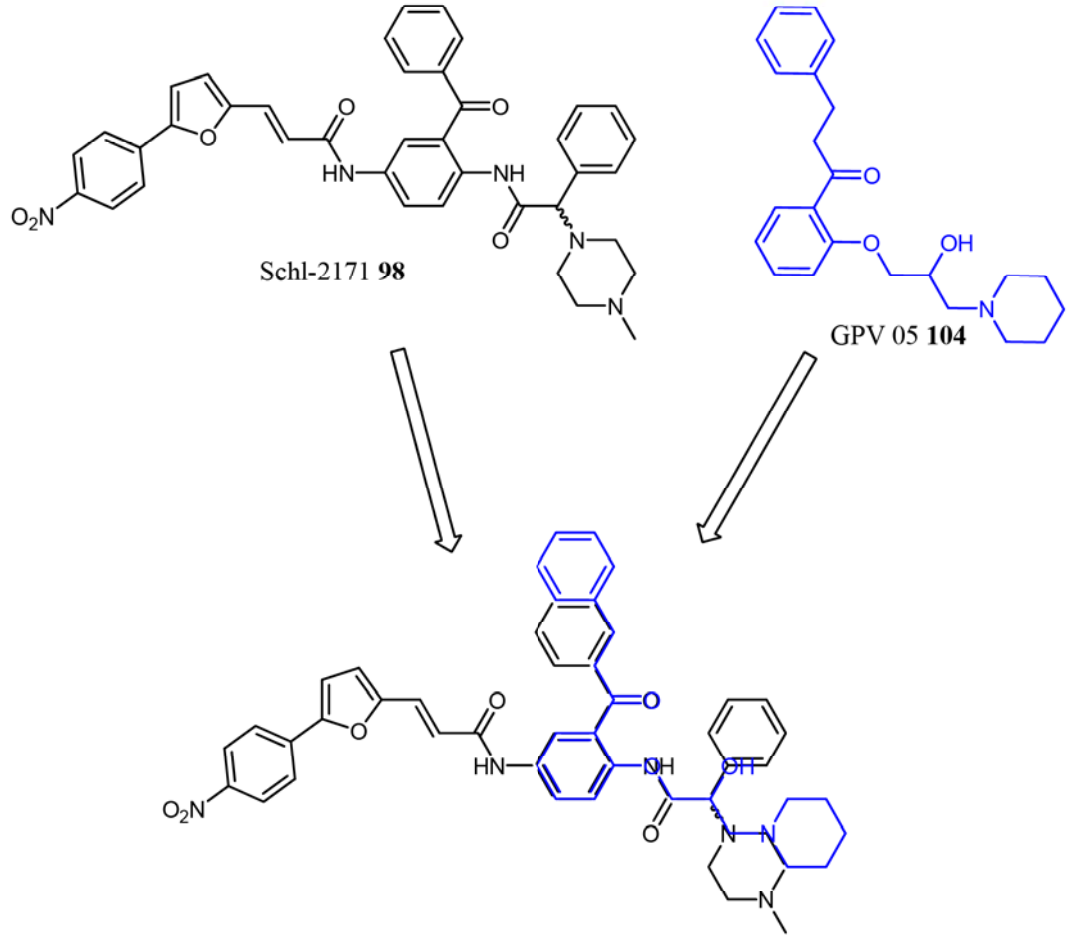


Abbildung 82: Analogie der Benzophenonderivate mit den Propafenonderivaten aus den Arbeitsgruppen Prof. ECKER und Prof. CHIBA

Ein weitverbreitetes Phänomen, bei der Therapie von bakteriellen als auch bei parasitären Erkrankungen, ist das Auftreten von Resistenzen gegenüber den häufig verwendeten Wirkstoffen. So haben Parasiten eine stattliche Anzahl an Strategien um eine Multiresistenz gegenüber Wirkstoffen zu erreichen. Zellen bedienen sich unter anderem speziellen Typen von Membran-Transportproteinen, mit denen sie ihr Interieur von toxischen Nebenprodukten des zellulären Metabolismus oder von Fremdstoffen befreien. Diese Transportproteine, sogenannte „multidrug-resistance (MDR) Transporter", fallen durch einen besonders hohen Grad von Substrat-Promiskuität auf. So kann beispielsweise ein einziger MDR-Transporter-Typ an die hundert strukturell verschiedene Substanzen handhaben. Drei verschiedene Multidrug-Transporter sind zurzeit bekannt, die für ein Ausschleusen eines Wirkstoffes (Efflux) vom Wirkort beim Menschen verantwortlich sind. Einer dieser Transporter ist der *h*MDR1-Transporter (*synonym*: *h*MDR-Transporter). Diese Transporter werden in großer Zahl in vielen verschiedenen menschlichen Geweben wie Darm, Leber, Nieren und Nebennieren oder Blut-Hirn-Schranke aufgefunden und sind strikt mit dem Auftreten von Wirkstoffresistenzen assoziiert. Die Transporter sorgen dafür, dass die Wirkstoffkonzentration im subtherapeutischen Bereich verbleibt. Es besteht somit eine Resistenz gegenüber dem eingesetzten Wirkstoff.

Die propafenonanalogen Benzophenonderivate wurden mit Hilfe des Daunomycin-Efflux-Testes in der Arbeitsgruppe um Prof. Peter CHIBA auf die inhibitorische Aktivität am *h*MDR-Transporter untersucht. In einer ersten Testserie wurden so zwei, als Zwischenstufen bei der Synthese der oben genannten FTI´s anfallende Derivate, aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit den Propafenonderivaten (☞ **Abbildung 83** markierten 5-Nitro- und 5-Aminobenzophenonderivate), auf Aktivität am *h*MDR-Transporter getestet. So fehlt beispielsweise bei dem Propafenonderivat GPV05 **104** an der Stelle ein großer Substituent, wo bei den großen Farnesyltransferase-Inhibitoren Schl-2171 **98** die Nitrophenyl-furylacrylsäure acyliert ist

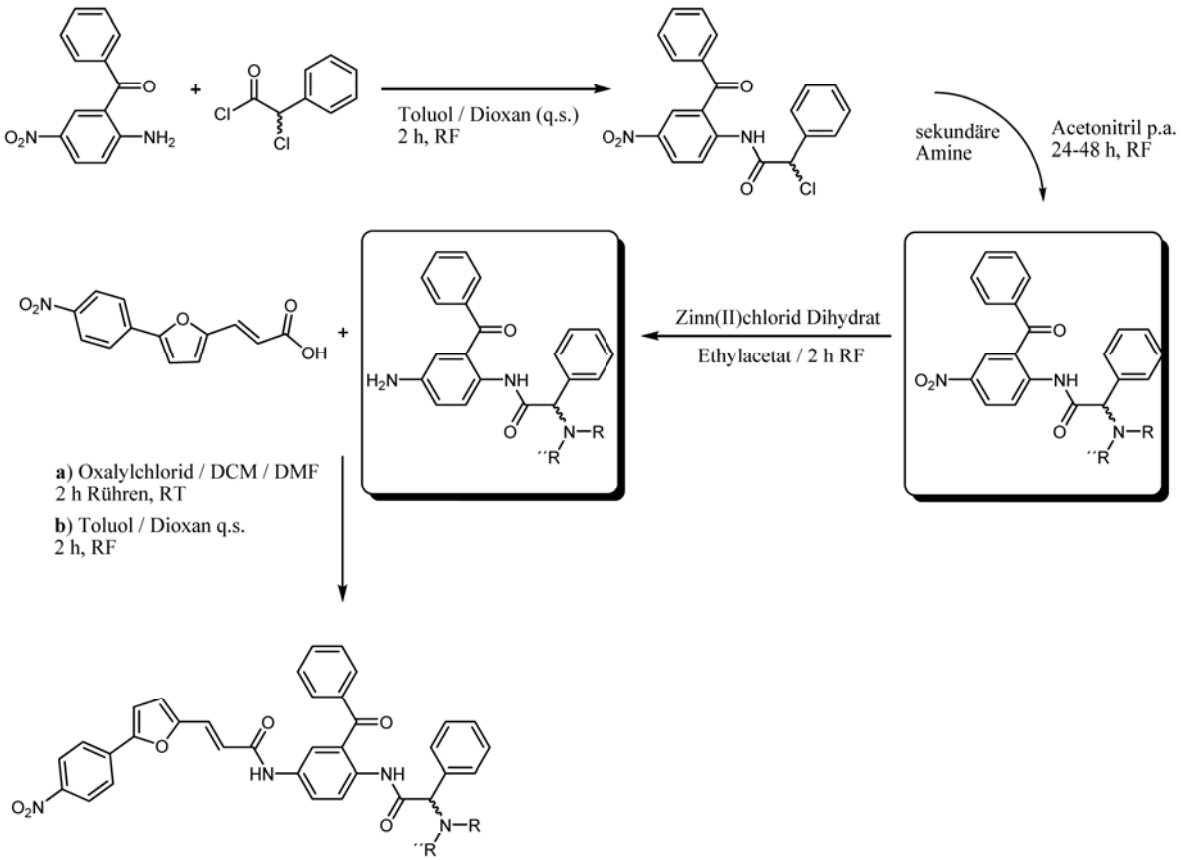


Abbildung 83: Syntheseschema der Farnesyltransferase-Inhibitoren

Daunomycin (☞ **Abbildung 84**) wird auch als Daunorubicin bezeichnet und gehört zu den natürlich vorkommenden, fluoreszierenden, cytostatisch wirksamen Antracylin-Antibiotika. Es wird als Krebstherapeutikum eingesetzt und als Substrat des *h*MDR-Transporters aktiv aus der Zelle ausgeschleust. Durch den aktiven Transport des Fluorochroms Daunomycin aus der Zelle ergeben sich die intra- bzw. extrazellulär unterschiedlichen Fluorochromkonzentrationen. So kann die inhibitorische Aktivität der getesteten Verbindungen mit dem Daunomycin-Efflux Test überprüft werden.

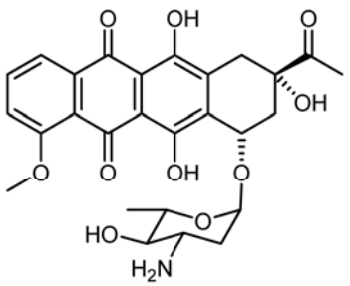


Abbildung 84: Strukturformel des Daunomycins

Bei der Untersuchung der Wirksamkeit stellte sich heraus, dass sowohl die 5-Nitrobenzophenonderivate, als auch die 5-Aminobenzophenonderivate (genau wie die

Propafenonderivate) in der Lage waren, diesen Auswärts-Transport des Daunomycins aus der Zelle zu inhibieren. Es wurde somit im Rahmen dieser Arbeit eine neue Substanzklasse von Inhibitoren des *h*MDR-Transporters entdeckt.

Die 5-Nitrobenzophenonderivate waren aktiver am *h*MDR-Transporter als die analogen 5-Aminoderivate. Die Wirkung der Derivate am *h*MDR-Transporter konnte verbessert werden, indem statt der Phenylessigsäurepartialstruktur ein 4-Chlorphenylessigsäurerest an das Benzophenon acyliert wurde (z.B. Schl-9046 **223** und Schl-9042 **224**). Das Aktivitätsspektrum der Substanzen dieser ersten Testserie reichte von einem EC_{50} im niedrigen micromolaren Bereich, bis hin zu einer Aktivität von etwa 300 nM (☞ **Abbildung 85**).

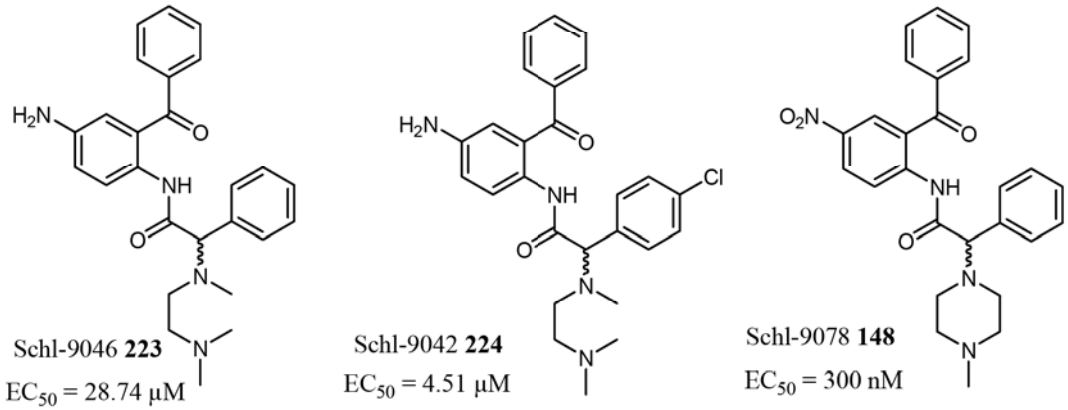
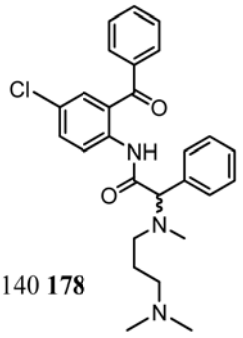


Abbildung 85: 5-Nitrobenzophenonderivat mit höchster Aktivität am *h*MDR-Transporter

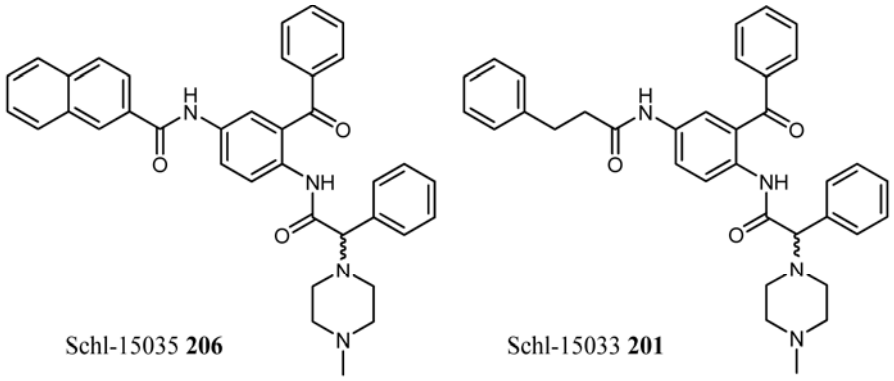
Diese Erfolge waren der Ansporn zur Entwicklung von Benzophenonderivaten mit einem Chlor-Substituenten in der 5-Position des Benzophenongrundgerüstes. Damit sollte evaluiert werden, ob der Elektronenzug der Reste in 5-Position einen Einfluss auf die Aktivität haben. Das Chlorderivat wurde ausgewählt, da das Chloratom mit seinem -I-Effekt einen im Vergleich zur Nitrofunktion schwächeren elektronenziehenden Effekt hat. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 34 verschiedene 5-Chlorbenzophenonderivate synthetisiert und auf Aktivität am *h*MDR-Transporter überprüft. Auch diese 5-Chlorbenzophenonderivate hatten EC_{50}-Werte von dem einstellig micromolaren Bereich bis zu einer Aktivität von 160 nM. Anhand dieser Chlorderivate wurde insbesondere die Lage der Wasserstoffbrückendonatoren und -akzeptoren zueinander variiert. Dies erfolgte zunächst bei den Substituenten in α-Postition der Phenylessigsäurestruktur. Als besonders günstig erwies sich das Derivat mit einer *N*,*N*,*N*′-Trimethylpropylendiamin-Seitenkette. (☞ **Abbildung 86**).



Schl-9140 **178**

Abbildung 86: Inhibitor 178

Parallel dazu wurden Acylaminoreste mit unterschiedlichem sterischen Anspruch in der 5-Position des Benzophenons eingeführt und der Einfluss auf die Aktivität am *h*MDR-Transporter überprüft. Von den 24 verschiedenen 5-Acylaminobenzophenonderivaten, zeigten zwei Derivate eine hervorragende Aktivität am *h*MDR-Transporter. Das 2-Naphthoylderivat Schl-15035 **206** (EC_{50} = 35 nM) war dabei noch etwa um den Faktor 2 aktiver als das Phenylpropionylderivat Schl-15033 **201** mit einem EC_{50} von 64 nM (☞ **Abbildung 87**).



Schl-15035 **206** Schl-15033 **201**

Abbildung 87: *h*MDR-Transporter-Inhibitoren 201 und 206

Die Arbeitsgruppen um Prof. Peter CHIBA und Prof. Gerhard ECKER argumentieren bei der Diskussion der Struktur-Wirkungsbeziehungen ihrer Propafenonderivate immer anhand des Lipophilie-Parameters der jeweiligen Substanz[256]. Dazu bedienten sie sich des für die jeweilige Substanz berechneten Log-P-Wertes. Dieser Ansatz mag zwar nicht grundsätzlich von der Hand zu weisen sein, kann aber dennoch nicht den gravierenden Aktivitätsunterschied des 1-Naphthoylderivates **205** (EC_{50} = 0.93 µM) gegenüber dem 2-Naphthoylderivat **206** (EC_{50} = 0.035 µM) erklären (☞ **Abbildung 88**).

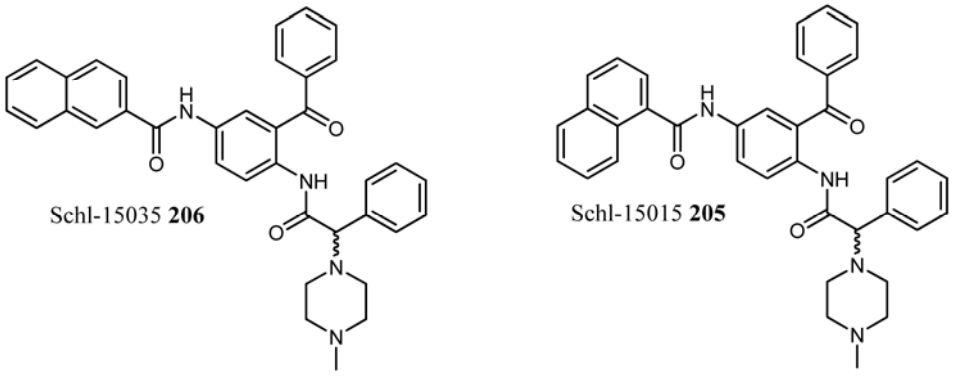


Abbildung 88: Aktivitätsunterschied der Naphthoylregioisomere

Vielmehr liegt der errechnete Log-P-Wert beider Substanzen bei 5.41[XVII] d.h. es kann keinerlei Lipophilie-Unterschied zwischen **205** und **206** festgestellt werden. Eine mögliche, noch nicht verifizierte Erklärung des Wirkungsunterschiedes wäre eine unterschiedlich gut ausgeprägte Wechselwirkung mit einer denkbaren Bindetasche, aufgrund der unterschiedlichen räumlichen Ausdehnung der beiden Derivate.

Von den sehr guten Aktivitäten der Verbindungen **201** und **206** konnte abgeleitet werden, dass offenbar sterisch anspruchsvolle 5-Acylbenzophenonderivate eine gute Aktivität am *h*MDR-Transporter zeigen. Daher wurde damit begonnen, die Dimension der postulierten Bindetasche mit ebenfalls sterisch anspruchsvollen Acrylsäurederivaten auszutesten (☞ **Abbildung 89**). Die Ergebnisse der Aktivität am *h*MDR-Transporter liegen allerdings bis dato noch nicht vor.

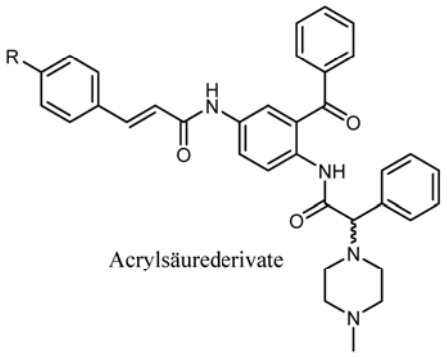
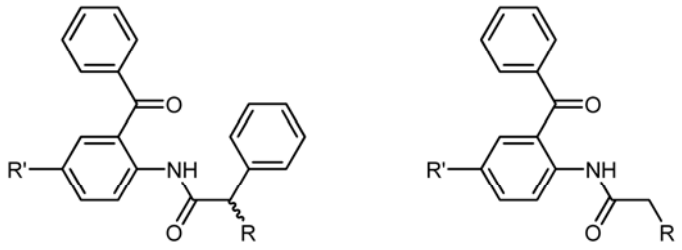


Abbildung 89: Acrylsäurederivate

Im Verlauf der Entwicklung wurde auch die Phenylessigsäurepartialstruktur gegen eine Essigsäurepartialstruktur ausgetauscht (☞ **Abbildung 90**). Es sollte dadurch der Einfluss des Phenylrestes der Phenylessigsäurepartialstruktur auf die Aktivität am *h*MDR-Transporter

[XVII] Der Log-P-Wert wurde mit der Trial-Version von ChemBioOffice® 2008 der Firma CambridgeSoft Corporation ermittelt.

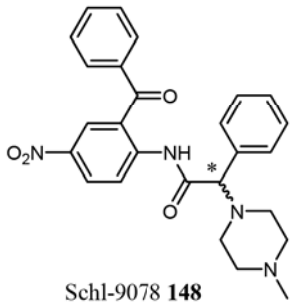
untersucht werden. Es zeigte sich, dass die Essigsäurederivate im Vergleich zu den Derivaten mit Phenylessigsäurepartialstruktur am *h*MDR-Transporter weniger aktiv waren.



Phenylessigsäurederivate Essigsäurederivate

Abbildung 90: Phenylessigsäure- bzw. Essigsäurederivate

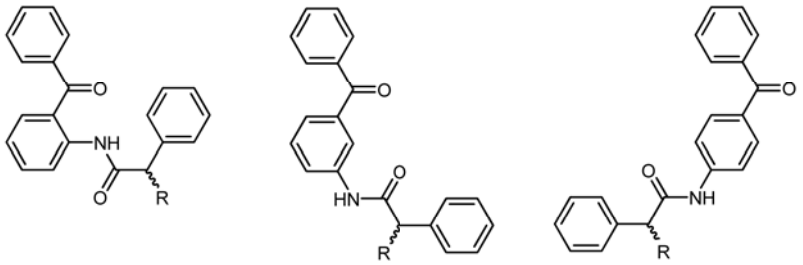
Da alle *h*MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäurepartialstruktur Razemate waren (☞ **Abbildung 91**), wurde in einem weiteren Entwicklungsschritt der Einfluss der absoluten Konfiguration auf die Aktivität am *h*MDR überprüft. Dazu wurde an das 2-Amino-5-chlorbenzophenon jeweils ein enantiomerenreines Phenylglycin acyliert und die freie Aminogruppe der Aminosäurepartialstruktur zum Teil wiederum acyliert. Ein genereller Trend hinsichtlich einer besseren Aktivität eines der beiden Enantiomere war allerdings nicht erkennbar.



Schl-9078 **148**

Abbildung 91: Derivate 148

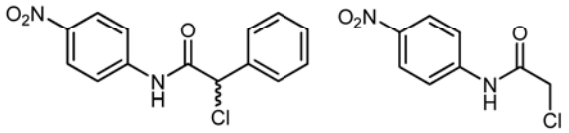
Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch 2-, 3-, oder 4-Acylaminobenzophenonderivate (am Beispiel des Aminobenzophenons) hergestellt und auf die Aktivität am *h*MDR-Transporter überprüft (☞ **Abbildung 92**). Das 4-substituierte Derivat war die aktivste Verbindung, gefolgt von der 2-substituierten Substanz. Das 3-substituierte Regioisomer war das Derivat mit der geringsten Aktivität. Die zusätzlich hergestellten Derivate mit einer Essigsäurepartialstruktur waren annähernd inaktiv.



2-Regioisomer 3-Regioisomer 4-Regioisomer

Abbildung 92: Regioisomere des Aminobenzophenons

Um zu überprüfen, ob der Benzoylrest des Benzophenonderivates für eine Aktivität am *h*MDR-Transporter notwendig ist, wurden Derivate mit einer Nitroanilingrundstruktur synthetisiert. Dabei zeigte das Derivat mit der Essigsäurepartialstruktur eine etwa um den Faktor 7.5 größere Aktivität (☞ **Abbildung 93**).



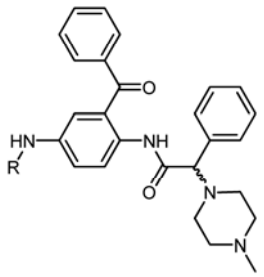
Schl-9173 **219** Schl-9174 **220**

EC_{50} = 47.35 µM EC_{50} = 6.37 µM

Abbildung 93: Nitroanilinderivate

Leider sind die entwickelten Benzophenonderivat zum Teil stark cytotoxisch. Insbesondere die beiden am *h*MDR-Transporter hochaktiven Derivate **201** und **206**. Lediglich die in der Tabelle dargestellten 5-Acylbenzophenonderivate zeigten, bei eher schwacher Aktivität am *h*MDR-Transporter akzeptable CC_{50}-Werte (☞ **Tabelle 68**).

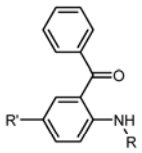
Tabelle 68: 5-Acylbenzophenonderivate mit akzeptablen CC_{50}-Werten

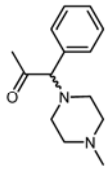
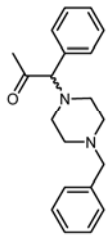
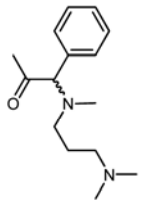
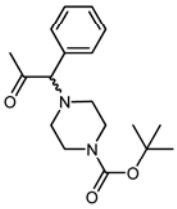


Nummer	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Cytotoxizität (HeLa) CC_{50} [µM]
Schl-15013 **195**		6.29	105.41
Schl-15016 **196**		3.30	83.58
Schl-15020 **202**		15.52	98.69

Eine Kombination aus einigermaßen guter Aktivität am *h*MDR-Transporter und akzeptabler Cytotoxizität, zeigten nur die in der **Tabelle 69** aufgeführten Benzophenonderivate.

Tabelle 69: Substanzen mit Aktivität am *h*MDR-Transporter mit geringer Cytotoxizität

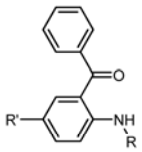


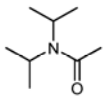
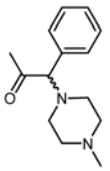
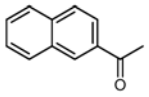
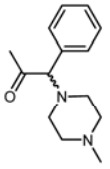
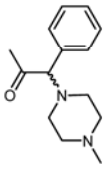
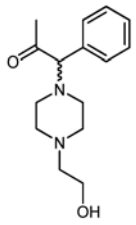
Nummer	R'	R	Daunomycin-Efflux-Test EC_{50} [µM]	Cytotoxizität (HeLa) CC_{50} [µM]
Schl-9116 **158**	**Cl**		0.49	63.40
Schl-9118 **172**	**Cl**		0.31	>117.91
Schl-9140 **178**	**Cl**		0.16	78.88
Schl-9150 **221**	**NO_2**		0.15	>107.54

Um zu evaluieren, ob die MDR-Inhibitoren zusätzlich zu ihrer inhibitorischen Wirkung auf den *h*MDR-Transporter noch eine Antimalaria-Aktivität besitzen, wurden die Verbindungen am multiresistenten *Plasmodium falciparum* Dd2-Stamm auf ihre Aktivität getestet.

Als besonders gut am Dd2-Stamm wirksam fielen folgende Derivate auf:

Tabelle 70: Besonders aktive Derivate



Nummer	R′	R	*In vitro* Inhibition Dd2 [µM]	Cytotoxizität (HeLa) CC_{50} [µM]	Selektivitätsindex (CC_{50}/IC_{50}) [µM]
Schl-15034 **198**			0.11	3.96	36.00
Schl-15035 **206**			0.24	3.77	15.71
Schl-9078 **148**	**NO_2**		0.30	41.00	134
Schl-9119 **161**	**Cl**		0.33	49.37	149.6

Die Derivate waren in punkto Aktivität am Dd2-Stamm von *Plasmodium falciparum* relativ ähnlich. Auffällig war allerdings, dass die Derivate mit sterisch weniger anspruchsvollen Resten in 5-Position des Benzophenons etwa um den Faktor 10 weniger cytotoxisch waren.
Interessanter Weise zeigte sich bei den übrigen Benzophenonderivaten, dass bei Einführung eines sterisch anspruchsvollen, rigiden Substituenten, in α-Position der Phenyl- beziehungsweise Essigsäurepartialstruktur, ein zum Teil drastischer Wirkungsverlust zu beobachten war. Besonders die relative Positionierung der Wasserstoffbrückendonatoren beziehungsweise -akzeptoren zueinander schien für die Wirksamkeit an den Parasiten ausschlaggebend zu sein. Besonders günstig war dabei der *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazin-Substituent. Andere auffällige und reproduzierbare Struktur-Wirkungs-Beziehungen konnten allerdings für die Aktivität am Dd2-Stamm nicht beobachtet werden.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit bekannten MDR-Inhibitoren und der zum Teil guten Aktivität gegen *humane* MDR-Transporter kann vermutet werden, dass es sich bei der Zielstruktur der Benzophenonderivate möglicherweise um das P-Glycoprotein-Homolog 1 (Pgh1) handeln konnte. Das Pgh1 ist quasi das *h*MDR-Transporter-Analogon bei *Plasmodium falciparum*. Um zu evaluieren, ob die Benzophenonderivate einen Einfluss auf die Aktivität von Pgh1 in *P. falciparum* haben, wurden die lebenden Parasiten in ihren Wirtszellen fluoreszenzmikroskopisch untersucht. Bei den zwei wirksamsten Verbindungen der Testserie an den kultivierten Parasiten (Schl-15034 **198** und Schl-15035 **206**) wurde anschließend ein zusätzliches Experiment durchgeführt. Dabei wurde das Ausmaß des Imports des Fluorochroms Fluo-4 AM in die Nahrungsvakuole von *P. falciparum* bestimmt. Fluo-4 AM wird unter physiologischen Bedingungen aktiv durch Pgh1 in die Nahrungsvakuole transportiert. Der aktive Transport wird jedoch nur durch die Pgh1-Variante vermittelt, wie sie im multiresistenten Stamm Dd2 vorkommen. Im Vergleich zum literaturbekannten Pgh1-Inhibitor XR-9576 wurde die Inhibition des Pgh1 durch die Substanzen Schl-15034 **198** und Schl-15035 **206** überprüft.

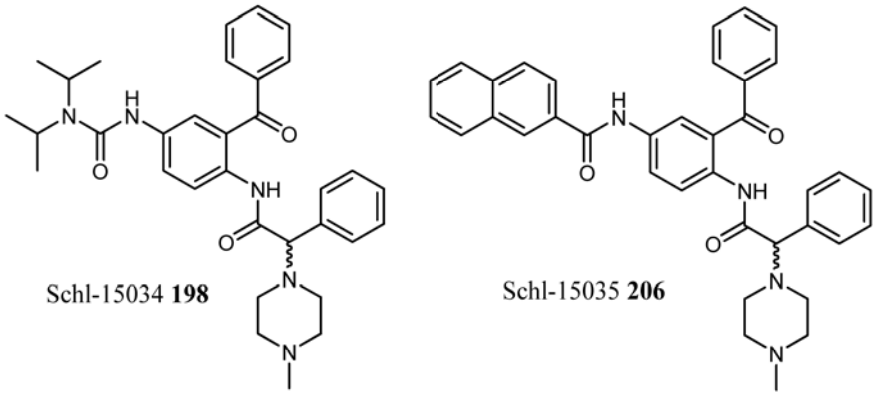


Abbildung 94: Aktivste Verbindungen am Dd2-Stamm

Die Substanz Schl-15034 **198** zeigte eine eindeutige, partielle Inhibition auf den Import des Fluorochroms in die Vakuole. Das Derivat Schl-15035 **206** zeigte im Gegensatz dazu keine inhibitorische Aktivität. Somit gelang zumindest für das Derivat **198** der Nachweis einer partiellen Inhibition des Pgh1.

18 *Ausblick*

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Benzophenonderivate mit guter inhibitorischer Aktivität am *h*MDR-Transporter und am *Plasmodium falciparum* Dd2-Stamm entwickelt. Aufgrund der starken Cytotoxiziät dieser Derivate wird das zukünftige Ziel die Entwicklung von Inhibitoren mit verringerter Cytotoxizität sein. Vielversprechende Zielverbindungen könnten dabei Benzophenonderivate mit *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazin- oder *N,N,N'*-Trimethylpropylendiamin-Substituenten in der α-Position der Phenylessigsäurestruktur sein. Diese Substituenten zeigten bei den bis dato synthetisierten Derivaten eine deutliche Verringerung der Cytotoxizität der Verbindungen. Einen vergleichbar geringen Einfluss auf die Cytotoxizität zeigten auch die Derivate, die in 5-Position des Benzophenons acylierte Acetyl-, Propionyl- und Methylsulfonylreste trugen. Aus der Kombination dieser funktionellen Gruppen könnten interessante Inhibitoren mit verringertem cytotoxischem Potential resultieren. Benzophenonderivate mit anderen elektronenziehenden oder -schiebenden Resten in der 5-Position wären sicher ebenfalls eine lohnenswerte Weiterentwicklung der *h*MDR-Inhibitoren.

Für die zukünftige Inhibitorentwicklung wäre zudem die Einführung verschiedener Substituenten in die 4-Position (möglicherweise auch in die 2- und 3-Position) des Phenylrestes der Phenylessigsäurepartialstruktur interessant. Die 4-chlorsubstituierten Phenylessigsäurederivate zeigten nämlich am *h*MDR-Transporter jeweils eine im Vergleich zu den unsubstituierten Derivaten bessere Aktivität. Aufschlussreich wäre sicher auch der Austausch der α-Chlorphenylessigsäurepartialstruktur gegen eine α-Chlorphenyl-propionsäurepartialstruktur und anschließende Substitution mit sekundären Aminen. Durch systematische Variation der Nitroanilinderivate könnte geklärt werden, ob der Benzoylrest des Benzophenongrundgerüstes strukturell für eine Inhibition am *h*MDR-Transporter respektive der Malaria-Parasiten essentiell ist. Nachteilig ist, dass diese Derivate sehr oxidationsempfindlich sind, da azaanaloge chinoide Systeme (Bildung eines Diimins) entstehen können.

IV Literaturverzeichnis

[1] Autorenkollektiv, *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 258* neu bearbeitete Auflage, **1998**, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

[2] F. H. Kayser, K. A. Bienz, J. Eckert, R. M. Zinkernagel, *Medizinische Mikrobiologie 9. überarbeitete Auflage* **1997**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

[3] R. Stone, *Science (New York, N.Y* **1995**, *267*(5200), 957-958.

[4] C. J. Hemmer, S. Frimmel, R. Kinzelbach, L. Gurtler, E. C. Reisinger, *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* **2007**, *132*(48), 2583-2589.

[5] B. Greenwood, T. Mutabingwa, *Nature* **2002**, *415*(6872), 670-672.

[6] J. Sachs, P. Malaney, *Nature* **2002**, *415*(6872), 680-685.

[7] R. W. Snow, M. Craig, U. Deichmann, K. Marsh, *Bulletin of the World Health Organization* **1999**, *77*(8), 624-640.

[8] World Health Organisation & Unicef, *World Malaria Report 2005*, http://www.rbm.who.int/wmr2005/pdf/section1.pdf

[9] R. Knowles, B. M. Das Gupta, *Ind. Med. Gaz*. **1932**, *67* 301-321.

[10] P. C. C. Graham, *Blackwell Scientific Publications* **1966.**

[11] W.D. Nicol, *BMJ* **1935**, *2*, 760

[12] M. Ciuca, P. Tomescu, G. Bednarski, A. Bednarski, P. Ionescu, M. Teriteanu, *Arch Roumaines Path Experim Microbiol* **1937**, *10*, 5-28

[13] B. Singh, L. Kim Sung, A. Matusop, A. Radhakrishnan, S. S. Shamsul, J. Cox-Singh, A. Thomas, D. J. Conway, *Lancet* **2004**, *363*(9414), 1017-1024.

[14] B. Singh, A. Bobogare, J. Cox-Singh, G. Snounou, M. S. Abdullah, H. A. Rahman, *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1999**, *60*(4), 687-692.

[15] W. E. Collins, P. G. Contacos, E. G. Guinn, *J. Parasitol.* **1967**, *53*, 841-844.

[16] S. Jongwutiwes, C. Putaporntip, T. Iwasaki, T. Sata, H. Kanbara, *Emerging infectious diseases* **2004**, *10*(12), 2211-2213.

[17] H. M. Zhu, J. Li, H. Zheng, *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi = Chinese journal of parasitology & parasitic diseases* **2006**, *24*(1), 70-71.

[18] J. Cox-Singh, T. M. Davis, K. S. Lee, S. S. Shamsul, A. Matusop, S. Ratnam, H. A. Rahman, D. J. Conway, B. Singh, *Clin Infect Dis* **2008**, *46*(2), 165-171.

[19] H. Brandis, W. Köhler, H. J. Eggers, G. Pulverer, *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie 7. Auflage* **1994**, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York.

[20] M. T. Madigan, J. M. Martinko, J. Parker, *Brock Mikrobiologie 1. Nachdruck,* **2002**, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg.

[21] Parasite image library; http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm

[22] M. Schlitzer, A. Stich, *Chemotherapie Journal* **2008**, *17*,2, 37-56.

[23] K. Kettler, *Dissertation* **2005,** Philipps-Universität Marburg, http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2005/0400/pdf/dkk.pdf

[24] M. Altenkämper, M. Schlitzer, *Pharmazeutische Zeitung* **2008**, *11*, 18-25.

[25] T. J. Egan, *Targets* **2003**, *2*, 115-124.

[26] P. M. O'Neill, S. A. Ward, N. G. Berry, J. P. Jeyadevan, et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 479-507.

[27] L. Tilley, P. Loria, M. Foley in: The *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance and New Directions in Drug Discovery* (Ed.: P. J. Rosenthal), Humana Press, Totowa, NJ, USA, **2001**, chapter 6.

[28] R. Banerjee, D. E. Goldberg in: The *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance and New Directions in Drug Discovery* (Ed.: P. J. Rosenthal), Humana Press, Totowa, NJ, USA, **2001**, chapter 4.

[29] P. G. Bray, S. A. Ward, P. M. O'Neill, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2005**, *295*, 3-38.

[30] B. Gligorijevic, R. McAllister, J. S. Urbach, P. D. Roepe, *Biochemistry*, **2006**, *45*, 12400-12410.

[31] P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. R. Hawley, S. A. Ward, et al., *Pharmacol. Ther.* **1998**, *77*, 29-58.

[32] M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2007**, *2*(7), 944-986.

[33] H. C. Hoppe, D. A. van Schalkwyk, U. I. Wiehart, S. A. Meredith, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 2370-2378.

[34] O. Famin, H. Ginsburg, *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 393-398.

[35] S. R. Meshnick, *Parasitol. Today*, **1997**, *13*, 89-90

[36] G. Pasvol, *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **2005**, *19*, 211-240.

[37] D. A. Castel, *Antimalarial Agents* in: *Burger´s Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (Ed.: D. J. Abraham), Sixth Edition, **Volume 5:** *Chemotherapeutic Agents*, John Wiley & Sons, **2003,** 943.

[38] W. R. J. Taylor, N J. White, *Drug Saf*., 2004 *27*, 25-61.

[39] J. Bermann, *Travel Med. Infect. Dis*., **2004**, *2*, 171 – 184.

[40] D. L. Wesche, B. G. Schuster, W.-X. Wang, R. L. Woosley, *Clin. Pharmacol. Ther*., **2000**, *67*, 521 – 529.

[41] J.-E. Touze, P. Heno, L. Fourcade, J.-C. Deharo, G. Thomas, S. Bohan, P. Paule, P. Riviere, E. Kouassi, A. Buguet, *Am. J. Med. Hyg*., **2002**, *67*, 54-60.

[42] F. Ezzet, M. van Vugt, F. Nosten, S. Looareesuwan, N. J. White, *Antimicrob. Agents Chemother*., **2000**, *44*, 697 – 704.

[43] P. M. O´Neill, G. H. Posner, *J. Med. Chem*., **2004**, *47*, 2945-2964.

[44] P.G. Bray, S. A. Ward, P. M. O´Neill, *Curr. Top. Microbiol. Immunol*., **2005**, *295*, 3 -38.

[45] G. H. Posner, P. M. O´Neill, *Acc. Chem. Res*., **2004**, *37*, 397-404.

[46] S. R. Meshnick, *Artemisinine and its Derivatives*, in: *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery* (Ed.: P. J. Rosenthal), Humana Press Inc.,Totowa NJ, USA, **2001**, 191-201.

[47] R. K. Haynes, S. Krishna, *Microbes Infect*., **2004**, *6*, 1339-1346.

[48] S. Krishna, A.-C. Uhlemann, R. K. Haynes, *Drug. Resist. Updat*. **2004**, *7*, 233-244.

[49] U. Eckstein-Ludwig, R. J. Webb, I. D. A. van Goethem, J. M. East, A. G. Lee, M. Kimura, P. M. O´Neill, P. G. Bray, S. A. Ward, S. Krishna, *Nature*, **2003**, *424*, 957-961.

[50] A. C. Uhlemann, A. Cameron, U. Eckstein-Ludwig, J. Fischbarg, P. Iserovich, F. A. Zuniga, M. East, A. Lee, L. Brady, R. K. Haynes, S. Krishna, *Nature structural & molecular biology* **2005**, *12*(7), 628-629.

[51] R. Jambou, E. Legrand, M. Niang, N. Khim, P. Lim, B. Volney, M. T. Ekala, C. Bouchier, P. Esterre, T. Fandeur, O. Mercereau-Puijalon, *Lancet* **2005**, *366*(9501), 1960-1963.

[52] A. B. Vaidya, *Curr. Drug Targets*, **2004**, *4*, 11-23.

[53] A. B. Vaidya, M. W. Mather, *CTMI*, **2005**, *295*, 233-250.

[54] J. J. Kessl, B. B. Lange, T. Merbitz-Zahradnik, K. Zwickers, P. Hill, B. Meunier, H. Pálsdóttir, C. Hunte, S. Meshnick, B. L. Trumpower, *J. Biol. Chem*., **2003**, *278*, 31312-31318.

[55] S. Looareesuwan, J. D. Chulay, C. J. Canfield, D. B. A. Hutchinson, *Am. J. Trop. Med. Hyg*., **1999**, *60*, 533-541.

[56] C. J. Canfield, M. Pudney, W. E. Gutteridge, *Exp. Parasitol.*, **1995**, *80*, 373-381.

[57] I. K. Srivastava, A. B. Vaidya, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999**, *43*, 1334 – 1339.

[58] E. L. Dahl, J. L. Shock, B. R. Shenai, J. Gut, J. L. De Risi, P. J. Rosenthal, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2006**, *50*, 3124 – 3131.

[59] C. D. Goodman, V. Su, G. I. McFadden, *Molecular and biochemical parasitology* **2007**, *152*(2), 181-191.

[60] J. Wiesner, F. Seeber, *Expert opinion on therapeutic targets* **2005**, *9*(1), 23-44.

[61] T. N. Ramya, S. Mishra, K. Karmodiya, N. Surolia, A. Surolia, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2007**, *51*(1), 307-316.

[62] B. Lell, P. G. Kremsner, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2002**, *46*(8), 2315-2320.

[63] H. Jomaa, J. Wiesner, S. Sanderbrand, B. Altincicek, C. Weidemeyer, M. Hintz, I. Türbachova, M. Eberl, J. Zeidler, H. K. Lichtenthaler, D. Soldati, E. Beck, *Science*, **1999**, *285*, 1573-1576.

[64] S. Borrmann, A. A. Adegnika, P.-B. Matsiegui, S. Issifou, A. Schindler, D. P. Mawili-Mboumba, T. Baranek, J. Wiesner, H. Jomaa, P. G. Kremsner, *J. Infect. Dis.*, **2004**, *198*, 901 – 908.

[65] S. Borrmann, I. Lundgren, S. Oyakhirome, B. Impouma, P.-B. Matsiegui, A. A. Adegnik, S. Issifou, J. F. J. Kun, D. Hutchinson, J. Wiesner, H. Jomaa, P. G. Kremsner, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2006**, *50*, 2713 – 2718.

[66] S. Borrmann, A. A. Adegnika, F. Moussavou, S. Oyakhirome, G. Esser, P.-B. Matsiegui, M. Ramharter, I. Lundgren, M. Kombila, S. Issifou, D. Hutchinson, J. Wiesner, H. Jomaa, P. G. Kremsner, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*. 3749 – 3754.

[67] H. J. Vial, P. Eldin, A. G. M. Tielens, J. J. van Hellemond, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2003**, *126,* 143-154.

[68] X. J. Salom-Roig, A. Hamzé, M. Calas, H. J. Vial, *Comb. Chem. High Throughput Screening*, **2005**, *8,* 49-62.

[69] H. J. Vial, M. Calas, *Inhibitors of Phospholipid Metabolism*, in: *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery* (Ed.: P. J. Rosenthal), Humana Press Inc.,Totowa, 347-365.

[70] M. Schlitzer, *Arch. Pharm.Chem. Life Sci.* **2008**, Manuskript im Druck.

[71] C. A. Lanteri, B. L. Trumpower, R. R. Tidwell, S. R. Meshnick, *Antimicrob. Agents Chemother.,* **2004**, *48,* 3968-3974.

[72] K. Werbovetz, *Curr. Opin. Invest. Drugs*, **2006**, *7*, 147 – 157.

[73] M. Reddy, S. S. Gill, S. R. Kalkar, W. Wu, P. J. Anderson, P. A. Rochon, *Jama* **2007**, *298*(16), 1911-1924.

[74] http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/TrypanosomiasisAfrican.htm

[75] H. Mehlhorn, G. Piekarski, *Grundrisse der Parasitologie* 5. Auflage **1995**, Gustav Fischer Verlag.

[76] R. J. Burchmore, P. O. Ogbunude, B. Enanga, M. P. Barrett, *Current pharmaceutical design* **2002**, *8*(4), 256-267.

[77] L. H. Van der Ploeg, K. Gottesdiener, M. G. Lee, *Trends Genet* **1992**, *8*(12), 452-457.

[78] T. E. Voogd, E. L. Vansterkenburg, J. Wilting, L. H. Janssen, *Pharmacological reviews* **1993**, *45*(2), 177-203.

[79] E. L. Vansterkenburg, I. Coppens, J. Wilting, O. J. Bos, M. J. Fischer, L. H. Janssen, F. R. Opperdoes, *Acta tropica* **1993**, *54*(3-4), 237-250.

[80] J. Pepin, F. Milord, F. Meurice, L. Ethier, L. Loko, B. Mpia, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1992**, *86*(3), 254-256.

[81] C. C. Wang, Annual review of pharmacology and toxicology **1995**, 35, 93-127.

[82] V. Delespaux, H. P. de Koning, *Drug Resist Updat* **2007**, *10*(1-2), 30-50.

[83] M. Sands, M. A. Kron, R. B. Brown, *Reviews of infectious diseases* **1985**, *7*(5), 625-634.

[84] L. van Hoof, C. Henrard, E. Peel, *Trans. Roy. Soc. Trp. Med. Hyg.*, **1944**, *37*, 271-280

[85] S. van Nieuwenhove, *Progress in Human African Trypanosomiasis, Sleeping Sickness* (Ed.: M. Dumas, B. Bouteille, A. Buguet), Springer Verlag Paris, 253-280.

[86] E. A. Friedheim, *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1949**, *29*(2), 173-180.

[87] N. S. Carter, A. H. Fairlamb, *Nature* **1993**, *361*(6408), 173-176.

[88] S. Nightingale, *JAMA* **1991**, *265*, 1229

[89] M. A. Phillips, P. Coffino, C. C. Wang, *The Journal of biological chemistry* **1987**, *262*(18), 8721-8727.

[90] D. H. Wegner, R. W. Rohwedder, *Arzneimittel-Forschung* **1972**, *22*(9), 1635-1641.

[91] D. H. Wegner, R. W. Rohwedder, *Arzneimittel-Forschung* **1972**, *22*(9), 1624-1635.

[92] S. Van Nieuwenhove, Annales de la Societe belge de medecine tropicale **1992**, 72 Suppl 1, 39-51.

[93] F. Moens, M. De Wilde, K. Ngato, *Annales de la Societe belge de medecine tropicale* **1984**, *64*(1), 37-43.

[94] J. Pepin, F. Milord, B. Mpia, F. Meurice, L. Ethier, D. DeGroof, H. Bruneel, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1989**, *83*(4), 514-517.

[95] M. Paulino, F. Iribarne, M. Dubin, S. Aguilera-Morales, O. Tapia, A. O. Stoppani, *Mini reviews in medicinal chemistry* **2005**, *5*(5), 499-519.

[96] A. Moncayo, M. I. Ortiz Yanine, *Annals of tropical medicine and parasitology* **2006**, *100*(8), 663-677.

[97] L. V. Kirchhoff, The New England journal of medicine **1993**, 329(9), 639-644.

[98] S. A. Galel, L. V. Kirchhoff, *Transfusion* **1996**, *36*(3), 227-231.

[99] I. A. Shulman, M. D. Appleman, S. Saxena, A. L. Hiti, L. V. Kirchhoff, *Transfusion* **1997**, *37*(7), 727-731.

[100] Y. Yamagata, J. Nakagawa, *Advances in parasitology* **2006**, *61*, 129-165.

[101] http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/TrypanosomiasisAmerican_il.htm

[102] G. E. Linares, E. L. Ravaschino, J. B. Rodriguez, *Current medicinal chemistry* **2006**, *13*(3), 335-360.

[103] Z. Brener, *Pharmacology & therapeutics* **1979**, *7*(1), 71-90.

[104] G. A. Schmunis, A. Szarfman, L. Coarasa, C. Guilleron, J. M. Peralta, *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1980**, *29*(2), 170-178.

[105] H. Cerecetto, M. Gonzalez, *Current topics in medicinal chemistry* **2002**, *2*(11), 1187-1213.

[106] J. W. Lockman, A. D. Hamilton, *Current medicinal chemistry* **2005**, *12*(8), 945-959.

[107] B. L. Herwaldt, *Lancet* **1999**, *354*(9185), 1191-1199.

[108] J. Mishra, A. Saxena, S. Singh, *Current medicinal chemistry* **2007**, *14*(10), 1153-1169.

[109] P. Desjeux, *Clinics in dermatology* **1996**, *14*(5), 417-423.

[110] J. J. Shaw, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **1994**, *89*(3), 471-478.

[111] H. W. Murray, J. D. Berman, C. R. Davies, N. G. Saravia, *Lancet* **2005**, *366*(9496), 1561-1577.

[112] T. V. Piscopo, C. Mallia Azzopardi, *Postgraduate medical journal* **2007**, *83*(976), 649-657.

[113] M. E. Wilson, J. A. Streit, *Gastroenterology clinics of North America* **1996**, *25*(3), 535-551.

[114] E. E. Zijlstra, A. M. el-Hassan, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene **2001**, 95 Suppl 1, S59-76.

[115] P. D. Marsden, R. R. Nonata, *Rev Soc Bras Med Trop*, **1975**, *9*, 309-326

[116] J. Alvar, S. Croft, P. Olliaro, *Advances in parasitology* **2006**, *61*, 223-274.

[117] M. A. Franco, A. C. Barbosa, S. Rath, J. G. Dorea, *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1995**, *52*(5), 435-437.

[118] M. Ouellette, J. Drummelsmith, B. Papadopoulou, *Drug Resist Updat* **2004**, *7*(4-5), 257-266.

[119] J. D. Berman, J. V. Gallalee, J. M. Best, *Biochemical pharmacology* **1987**, *36*(2), 197-201.

[120] J. Brajtburg, S. Elberg, D. R. Schwartz, A. Vertut-Croquin, D. Schlessinger, G. S. Kobayashi, G. Medoff, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1985**, *27*(2), 172-176.

[121] M. Maarouf, F. Lawrence, S. L. Croft, M. Robert-Gero, *Parasitology research* **1995**, *81*(5), 421-425.

[122] S. Sundar, A. Makharia, D. K. More, G. Agrawal, A. Voss, C. Fischer, P. Bachmann, H. W. Murray, *Clin Infect Dis* **2000**, *31*(4), 1110-1113.

[123] T. K. Jha, S. Sundar, C. P. Thakur, P. Bachmann, J. Karbwang, C. Fischer, A. Voss, J. Berman, *The New England journal of medicine* **1999**, *341*(24), 1795-1800.

[124] S. L. Croft, D. Snowdon, V. Yardley, *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **1996**, *38*(6), 1041-1047.

[125] S. L. Croft, R. A. Neal, W. Pendergast, J. H. Chan, *Biochemical pharmacology* **1987**, *36*(16), 2633-2636.

[126] P. Escobar, S. Matu, C. Marques, S. L. Croft, *Acta tropica* **2002**, *81*(2), 151-157.

[127] H. Lux, D. T. Hart, P. J. Parker, T. Klenner, *Advances in experimental medicine and biology* **1996**, *416*, 201-211.

[128] J. Berman, Current infectious disease reports **2005**, 7(1), 33-38.

[129] D. H. Beach, L. J. Goad, G. G. Holz, Jr., *Molecular and biochemical parasitology* **1988**, *31*(2), 149-162.

[130] Y. Yoshida, Y. Aoyama, *Biochemical pharmacology* **1987**, *36*(2), 229-235.

[131] J. J. Marr, R. L. Berens, *The Journal of infectious diseases* **1977**, *136*(6), 724-732.

[132] M. Ouellette, *Trop Med Int Health* **2001**, *6*(11), 874-882.

[133] T. E. Wellems, C. V. Plowe, *J. Infect. Dis.*, **2001**, *184*, 770 – 776.

[134] I. M. Hastings, *Trends Parasitol.*, **2004**, *20*, 512 – 518.

[135] H. Ginsburg, *Acta Trop.*, **2005**, *96*, 16 – 23.

[136] C. P. Sanchez, J. E. McLean, W. D. Stein, M. Lanzer, *Biochemistry*, **2004**, *43*, 16365 – 16373.

[137] C. P. Sanchez, J. E. McLean, P. Rohrbach, D. A. Fidock, W. D. Stein, M. Lanzer, *Biochemistry*, **2005**, *44*, 9862 – 9870.

[138] P. G. Bray, R. E. Martin, L. Tilley, S. A. Ward, K. Kirk, D. A. Fidock, *Mol. Microbiol.*, **2005**, *56*, 323 – 333.

[139] C. P. Sanchez, W. D. Stein, M. Lanzer, *Trends in parasitology* **2007**, *23*(7), 332-339.

[140] R. E. Martin, K. Kirk, *Mol. Biol. Evol.*, **2004**, *21*, 1938 – 1949.

[141] B. Pradines, J. M. Pages, J. Barbe, *Current drug targets* **2005**, *5*(4), 411-431.

[142] T. Mita, A. Kaneko, F. Hombhanje, I. Hwaihwanje, N. Takahashi, H. Osawa, T, Tsukahara, A. Masta, J, K. Lum, T, Kobayakawa, T, Ishizaki, A. Björkman, *Acta Trop.*, **2006**, *98*, 137 – 144.

[143] S. Gollapudi, M. Reddy, P. Gangadharam, T. Tsuruo, S. Gupta, *Biochemical and biophysical research communications* **1994**, *199*(3), 1181-1187.

[144] K. Poole, The Journal of antimicrobial chemotherapy **2005**, 56(1), 20-51.

[145] L. J. Piddock, *Clinical microbiology reviews* **2006**, *19*(2), 382-402.

[146] P. M. Jones, A. M. George, *International journal for parasitology* **2005**, *35*(5), 555-566.

[147] R. Prasad, N. A. Gaur, M. Gaur, S. S. Komath, *Infectious disorders drug targets* **2006**, *6*(2), 69-83.

[148] I. T. Paulsen, J. Chen, K. E. Nelson, M. H. Saier, Jr., *Journal of molecular microbiology and biotechnology* **2001**, *3*(2), 145-150.

[149] Y. J. Chung, M. H. Saier, Jr., *Current opinion in drug discovery & development* **2001**, *4*(2), 237-245.

[150] M. H. Saier, Jr., I. T. Paulsen, *Seminars in cell & developmental biology* **2001**, *12*(3), 205-213.

[151] M. H. Saier, Jr., J. T. Beatty, A. Goffeau, K. T. Harley, W. H. Heijne, S. C. Huang, D. L. Jack, P. S. Jahn, K. Lew, J. Liu, S. S. Pao, I. T. Paulsen, T. T. Tseng, P. S. Virk, *Journal of molecular microbiology and biotechnology* **1999**, *1*(2), 257-279.

[152] T. T. Tseng, K. S. Gratwick, J. Kollman, D. Park, D. H. Nies, A. Goffeau, M. H. Saier, Jr., *Journal of molecular microbiology and biotechnology* **1999**, *1*(1), 107-125.

[153] M. H. Saier, Jr., I. T. Paulsen, M. K. Sliwinski, S. S. Pao, R. A. Skurray, H. Nikaido, *Faseb J* **1998**, *12*(3), 265-274.

[154] M. H. Saier, Jr., I. T. Paulsen, *Seminars in cell & developmental biology* **2001**, *12*(3), 205-213.

[155] A. A. Neyfakh, Journal of molecular microbiology and biotechnology **2001**, 3(2), 151-154.

[156] N. Vazquez-Laslop, E. E. Zheleznova, P. N. Markham, R. G. Brennan, A. A. Neyfakh, *Biochemical Society transactions* **2000**, *28*(4), 517-520.

[157] M. M. Gottesman, T. Fojo, S. E. Bates, *Nat Rev Cancer* **2002**, *2*(1), 48-58.

[158] G. D. Leonard, T. Fojo, S. E. Bates, *The oncologist* **2003**, *8*(5), 411-424.

[159] E. Teodori, S. Dei, C. Martelli, S. Scapecchi, F. Gualtieri, *Current drug targets* **2006**, *7*(7), 893-909.

[160] R. Allikmets, B. Gerrard, A. Hutchinson, M. Dean, *Human molecular genetics* **1996**, *5*(10), 1649-1655.

[161] C. F. Higgins, I. D. Hiles, K. Whalley, D. J. Jamieson, *The EMBO journal* **1985**, *4*(4), 1033-1039.

[162] M. M. Gottesman, I. Pastan, S. V. Ambudkar, *Current opinion in genetics & development* **1996**, *6*(5), 610-617.

[163] T. K. Bera, S. Lee, G. Salvatore, B. Lee, I. Pastan, *Molecular medicine (Cambridge, Mass* **2001**, *7*(8), 509-516.

[164] E. Hopper, M. G. Belinsky, H. Zeng, A. Tosolini, J. R. Testa, G. D. Kruh, *Cancer letters* **2001**, *162*(2), 181-191.

[165] J. Tammur, C. Prades, I. Arnould, A. Rzhetsky, A. Hutchinson, M. Adachi, J. D. Schuetz, K. J. Swoboda, L. J. Ptacek, M. Rosier, M. Dean, R. Allikmets, *Gene* **2001**, *273*(1), 89-96.

[166] L. A. Doyle, W. Yang, L. V. Abruzzo, T. Krogmann, Y. Gao, A. K. Rishi, D. D. Ross, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998**, *95*(26), 15665-15670.

[167] E. L. Volk, K. M. Farley, Y. Wu, F. Li, R. W. Robey, E. Schneider, *Cancer research* **2002**, *62*(17), 5035-5040.

[168] M. Dean, A. Rzhetsky, R. Allikmets, *Genome research* **2001**, *11*(7), 1156-1166.

[169] V. Ling, L. H. Thompson, *Journal of cellular physiology* **1974**, *83*(1), 103-116.

[170] R. L. Juliano, V. Ling, *Biochimica et biophysica acta* **1976**, *455*(1), 152-162.

[171] V. Ling, The American journal of medicine **1995**, 99(6A), 31S-34S.

[172] S. V. Ambudkar, S. Dey, C. A. Hrycyna, M. Ramachandra, I. Pastan, M. M. Gottesman, *Annual review of pharmacology and toxicology* **1999**, *39*, 361-398.

[173] J. M. Ford, W. N. Hait, *Pharmacological reviews* **1990**, *42*(3), 155-199.

[174] C. Marzolini, E. Paus, T. Buclin, R. B. Kim, *Clinical pharmacology and therapeutics* **2004**, *75*(1), 13-33.

[175] A. H. Schinkel, J. W. Jonker, *Advanced drug delivery reviews* **2003**, *55*(1), 3-29.

[176] S. Marchetti, R. Mazzanti, J. H. Beijnen, J. H. Schellens, *The oncologist* **2007**, *12*(8), 927-941.

[177] F. Kotzyba-Hibert, I. Kapfer, M. Goeldner, *Angewandte Chemie – International Edition*, **1995**, *34*(12), 1296-1312

[178] S. A. Fleming, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12479-12520

[179] G. Dorman, G. D. Prestwich, *Biochemistry* **1994**, *33*(19), 5661-5673.

[180] G. Dorman, G. D. Prestwich, *Trends in biotechnology* **2000**, *18*(2), 64-77.

[181] G. F. Ecker, E. Csaszar, S. Kopp, B. Plagens, W. Holzer, W. Ernst, P. Chiba, *Molecular pharmacology* **2002**, *61*(3), 637-648.

[182] S. J. Foote, J. K. Thompson, A. F. Cowman, D. J. Kemp, *Cell* **1988**, 54, 747-754

[183] C. M. Wilson, A. E. Serrano, A. Wasley, M. P. Bogenschutz, A. H. Shankar, D. F. Wirth, *Science (New York, N.Y* **1989**, *244*(4909), 1184-1186.

[184] A. F. Cowman, S. Karcz, D. Galatis, J. G. Culvenor, *The Journal of cell biology* **1991**, *113*(5), 1033-1042.

[185] S. R. Karcz, D. Galatis, A. F. Cowman, *Molecular and biochemical parasitology* **1993**, *58*(2), 269-276.

[186] P. Rohrbach, C. P. Sanchez, K. Hayton, O. Friedrich, J. Patel, A. B. Sidhu, M. T. Ferdig, D. A. Fidock, M. Lanzer, *The EMBO journal* **2006**, *25*(13), 3000-3011.

[187] M. T. Duraisingh, P. Jones, I. Sambou, L. von Seidlein, M. Pinder, D. C. Warhurst, *Molecular and biochemical parasitology* **2000**, *108*(1), 13-23.

[188] S. J. Foote, D. E. Kyle, R. K. Martin, A. M. Oduola, K. Forsyth, D. J. Kemp, A. F. Cowman, *Nature* **1990**, *345*(6272), 255-258.

[189] M. Schlitzer, *Current medicinal Chemistry - Anti Infective Agents* **2005**, *4*, 277-286.

[190] P. H. Liang, T. P. Ko, A. H. Wang, *European journal of biochemistry / FEBS* **2002**, *269*(14), 3339-3354.

[191] P. Dunten, U. Kammlott, R. Crowther, D. Weber, R. Palermo, J. Birktoft, *Biochemistry* **1998**, *37*(22), 7907-7912.

[192] H. W. Park, L. S. Beese, *Current opinion in structural biology* **1997**, *7*(6), 873-880.

[193] K. N. Cho, K. I. Lee, *Archives of pharmacol research* **2002**, *25*(6), 759-769.

[194] D. A. Tobin, J. S. Pickett, H. L. Hartman, C. A. Fierke, J. E. Penner-Hahn, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*(33), 9962-9969.

[195] H. W. Fu, P. J. Casey, *Recent progress in hormone research* **1999**, *54*, 315-342; discussion 342-313.

[196] R. Roskoski, Jr., Biochemical and biophysical research communications **2003**, 303(1), 1-7.

[197] S. B. Long, P. J. Casey, L. S. Beese, *Nature* **2002**, *419*(6907), 645-650.

[198] J. M. Shields, K. Pruitt, A. McFall, A. Shaub, C. J. Der, *Trends in cell biology* **2000**, *10*(4), 147-154.

[199] M. R. Graaf, D. J. Richel, C. J. van Noorden, H. J. Guchelaar, *Cancer treatment reviews* **2004**, *30*(7), 609-641.

[200] H. D. Lujan, M. R. Mowatt, G. Z. Chen, T. E. Nash, *Molecular and biochemical parasitology* **1995**, *72*(1-2), 121-127.

[201] D. Chakrabarti, T. Azam, C. DelVecchio, L. Qiu, Y. I. Park, C. M. Allen, *Molecular and biochemical parasitology* **1998**, *94*(2), 175-184.

[202] D. Chakrabarti, T. Da Silva, J. Barger, S. Paquette, H. Patel, S. Patterson, C. M. Allen, *The Journal of biological chemistry* **2002**, *277*(44), 42066-42073.

[203] K. Yokoyama, P. Trobridge, F. S. Buckner, W. C. Van Voorhis, K. D. Stuart, M. H. Gelb, *The Journal of biological chemistry* **1998**, *273*(41), 26497-26505.

[204] F. S. Buckner, K. Yokoyama, L. Nguyen, A. Grewal, H. Erdjument-Bromage, P. Tempst, C. L. Strickland, L. Xiao, W. C. Van Voorhis, M. H. Gelb, *The Journal of biological chemistry* **2000**, *275*(29), 21870-21876.

[205] K. Yokoyama, P. Trobridge, F. S. Buckner, J. Scholten, K. D. Stuart, W. C. Van Voorhis, M. H. Gelb, *Molecular and biochemical parasitology* **1998**, *94*(1), 87-97.

[206] F. S. Buckner, R. T. Eastman, J. L. Nepomuceno-Silva, E. C. Speelmon, P. J. Myler, W. C. Van Voorhis, K. Yokoyama, *Molecular and biochemical parasitology* **2002**, *122*(2), 181-188.

[207] M. Ibrahim, N. Azzouz, P. Gerold, R. T. Schwarz, *International journal for parasitology* **2001**, *31*(13), 1489-1497.

[208] M. Kumagai, A. Makioka, T. Takeuchi, T. Nozaki, *The Journal of biological chemistry* **2004**, *279*(3), 2316-2323.

[209] M. H. Gelb, W. C. Van Voorhis, F. S. Buckner, K. Yokoyama, R. Eastman, E. P. Carpenter, C. Panethymitaki, K. A. Brown, D. F. Smith, *Molecular and biochemical parasitology* **2003**, *126*(2), 155-163.

[210] C. L. Strickland, W. T. Windsor, R. Syto, L. Wang, R. Bond, Z. Wu, J. Schwartz, H. V. Le, L. S. Beese, P. C. Weber, *Biochemistry* **1998**, *37*(47), 16601-16611.

[211] K. Kettler, J. Wiesner, K. Silber, P. Haebel, R. Ortmann, I. Sattler, H. M. Dahse, H. Jomaa, G. Klebe, M. Schlitzer, *European journal of medicinal chemistry* **2005**, *40*(1), 93-101.

[212] World Health Organization, *Bulletin of the World health Organization*, **1997**, *75*, 291-292

[213] H. Field, I. Blench, S. Croft, M. C. Field, *Molecular and biochemical parasitology* **1996**, *82*(1), 67-80.

[214] K. Yokoyama, Y. Lin, K. D. Stuart, M. H. Gelb, *Molecular and biochemical parasitology* **1997**, *87*(1), 61-69.

[215] F. S. Buckner, R. T. Eastman, J. L. Nepomuceno-Silva, E. C. Speelmon, P. J. Myler, W. C. Van Voorhis, K. Yokoyama, *Molecular and biochemical parasitology* **2002**, *122*(2), 181-188.

[216] B. R. Ali, A. Pal, S. L. Croft, R. J. Taylor, M. C. Field, *Molecular and biochemical parasitology* **1999**, *104*(1), 67-80.

[217] F. S. Buckner, R. T. Eastman, K. Yokoyama, M. H. Gelb, W. C. Van Voorhis, *Curr Opin Investig Drugs* **2005**, *6*(8), 791-797.

[218] O. Hucke, M. H. Gelb, C. L. Verlinde, F. S. Buckner, *Journal of medicinal chemistry* **2005**, *48*(17), 5415-5418.

[219] M. I. Esteva, K. Kettler, C. Maidana, L. Fichera, A. M. Ruiz, E. J. Bontempi, B. Andersson, H. M. Dahse, P. Haebel, R. Ortmann, G. Klebe, M. Schlitzer, *Journal of medicinal chemistry* **2005**, *48*(23), 7186-7191.

[220] K. Yokoyama, P. Trobridge, F. S. Buckner, J. Scholten, K. D. Stuart, W. C. Van Voorhis, M. H. Gelb, *Molecular and biochemical parasitology* **1998**, *94*(1), 87-97.

[221] M. P. Glenn, S. Y. Chang, O. Hucke, C. L. Verlinde, K. Rivas, C. Horney, K. Yokoyama, F. S. Buckner, P. R. Pendyala, D. Chakrabarti, M. Gelb, W. C. Van Voorhis, S. M. Sebti, A. D. Hamilton, *Angewandte Chemie (International ed* **2005**, *44*(31), 4903-4906.

[222] M. P. Glenn, S. Y. Chang, C. Horney, K. Rivas, K. Yokoyama, E. E. Pusateri, S. Fletcher, C. G. Cummings, F. S. Buckner, P. R. Pendyala, D. Chakrabarti, S. M. Sebti, M. Gelb, W. C. Van Voorhis, A. D. Hamilton, *Journal of medicinal chemistry* **2006**, *49*(19), 5710-5727.

[223] A. Ryckebusch, P. Gilleron, R. Millet, R. Houssin, A. Lemoine, N. Pommery, P. Grellier, C. Sergheraert, J. P. Henichart, *Chemical & pharmaceutical bulletin* **2005**, *53*(10), 1324-1326.

[224] F. S. Buckner, R. T. Eastman, K. Yokoyama, M. H. Gelb, W. C. Van Voorhis, *Curr Opin Investig Drugs* **2005**, *6*(8), 791-797.

[225] R. T. Eastman, F. S. Buckner, K. Yokoyama, M. H. Gelb, W. C. Van Voorhis, *Journal of lipid research* **2006**, *47*(2), 233-240.

[226] L. Nallan, K. D. Bauer, P. Bendale, K. Rivas, K. Yokoyama, C. P. Horney, P. R. Pendyala, D. Floyd, L. J. Lombardo, D. K. Williams, A. Hamilton, S. Sebti, W. T. Windsor, P. C. Weber, F. S. Buckner, D. Chakrabarti, M. H. Gelb, W. C. Van Voorhis, *Journal of medicinal chemistry* **2005**, *48*(11), 3704-3713.

[227] R. T. Eastman, J. White, O. Hucke, K. Bauer, K. Yokoyama, L. Nallan, D. Chakrabarti, C. L. Verlinde, M. H. Gelb, P. K. Rathod, W. C. Van Voorhis, *The Journal of biological chemistry* **2005**, *280*(14), 13554-13559.

[228] R. T. Eastman, J. White, O. Hucke, K. Yokoyama, C. L. Verlinde, M. A. Hast, L. S. Beese, M. H. Gelb, P. K. Rathod, W. C. Van Voorhis, *Molecular and biochemical parasitology* **2007**, *152*(1), 66-71.

[229] P. Bendale, S. Olepu, P. K. Suryadevara, V. Bulbule, K. Rivas, L. Nallan, B. Smart, K. Yokoyama, S. Ankala, P. R. Pendyala, D. Floyd, L. J. Lombardo, D. K. Williams, F. S. Buckner, D. Chakrabarti, C. L. Verlinde, W. C. Van Voorhis, M. H. Gelb, *Journal of medicinal chemistry* **2007**, *50*(19), 4585-4605.

[230] W. C. Van Voorhis, K. L. Rivas, P. Bendale, L. Nallan, C. Horney, L. K. Barrett, K. D. Bauer, B. P. Smart, S. Ankala, O. Hucke, C. L. Verlinde, D. Chakrabarti, C. Strickland, K. Yokoyama, F. S. Buckner, A. D. Hamilton, D. K. Williams, L. J. Lombardo, D. Floyd, M. H. Gelb, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2007**, *51*(10), 3659-3671.

[231] V. J. Bulbule, K. Rivas, C. L. Verlinde, W. C. Van Voorhis, M. H. Gelb, *Journal of medicinal chemistry* **2008**, *51*(3), 384-387.

[232] S. Sweetman, in: *Martindale 35 – The Complete drug reference,* Pharmaceutical Press, **2006**.

[233] J. Wiesner, P. Wissner, H. M. Dahse, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2001**, *9*(3), 785-792.

[234] J. Wiesner, A. Mitsch, P. Wissner, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2001**, *11*(3), 423-424.

[235] J. Wiesner, K. Kettler, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2002**, *12*(4), 543-545.

[236] A. Mitsch, M. Bohm, P. Wissner, I. Sattler, M. Schlitzer, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2002**, *10*(8), 2657-2662.

[237] J. Wiesner, A. Mitsch, P. Wissner, O. Kramer, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2002**, *12*(19), 2681-2683.

[238] J. Wiesner, A. Mitsch, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2003**, *13*(13), 2159-2161.

[239] J. Wiesner, R. Ortmann, A. Mitsch, P. Wissner, I. Sattler, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Die Pharmazie* **2003**, *58*(4), 289-290.

[240] J. Wiesner, K. Kettler, J. Sakowski, R. Ortmann, A. M. Katzin, E. A. Kimura, K. Silber, G. Klebe, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angewandte Chemie (International ed* **2004**, *43*(2), 251-254.

[241] K. Kohring, J. Wiesner, M. Altenkämper, J. Sakowski, K. Silber, P. Haebel, H.-M. Dahse, R. Ortmann, H. Jomaa, G. Klebe, M. Schlitzer, *ChemMedChem* **2008**, (*Manuskript im Druck)*.

[242] T. Tsuruo, H. Iida, S. Tsukagoshi, Y. Sakurai, *Cancer research* **1982**, *42*(11), 4730-4733.

[243] D. Kessel, *Cancer surveys* **1986**, *5*(1), 109-127.

[244] G. J. Schuurhuis, H. J. Broxterman, J. J. van der Hoeven, H. M. Pinedo, J. Lankelma, *Cancer chemotherapy and pharmacology* **1987**, *20*(4), 285-290.

[245] S. Wadler, P. H. Wiernik, *Cancer research* **1988**, *48*(3), 539-543.

[246] A. M. van der Bliek, P. Borst, *Advances in cancer research* **1989**, *52*, 165-203.

[247] P. Chiba, W. Holzer, M. Landau, G. Bechmann, K. Lorenz, B. Plagens, M. Hitzler, E. Richter, G. Ecker, *Journal of medicinal chemistry* **1998**, *41*(21), 4001-4011.

[248] P. Mistry, A. J. Stewart, W. Dangerfield, S. Okiji, C. Liddle, D. Bootle, J. A. Plumb, D. Templeton, P. Charlton, *Cancer research* **2001**, *61*(2), 749-758.

[249] D. Kurnik, A. J. Wood, G. R. Wilkinson, *Clinical pharmacology and therapeutics* **2006**, *80*(3), 228-234.

[250] P. Chiba, S. Burghofer, E. Richter, B. Tell, A. Moser, G. Ecker, *Journal of medicinal chemistry* **1995**, *38*(14), 2789-2793.

[251] P. Chiba, S. G. Ecker, B. Tell, A. Moser, J. Drach , *Proceedings of the American Association in Cancer Research* **1994**, *35*, 357.

[252] P. Chiba, G. Ecker, D. Schmid, J. Drach, B. Tell, S. Goldenberg, V. Gekeler, *Molecular pharmacology* **1996**, *49*(6), 1122-1130.

[253] A. K. Ghose, A. Prittchet, G. M. Crippen, *Journal of computional Chemistry* **1988**, *9*(1), 80-90.

[254] D. Kaiser, M. Smiesko, S. Kopp, P. Chiba, G. F. Ecker, *Medicinal chemistry (Shariqah, United Arab Emirates)* **2005**, *1*(5), 431-444.

[255] J. Cramer, S. Kopp, S. E. Bates, P. Chiba, G. F. Ecker, *ChemMedChem* **2007**, *2*(12), 1783-1788.

[256] K. Pleban, C. Hoffer, S. Kopp, M. Peer, P. Chiba, G. F. Ecker, *Archiv der Pharmazie* **2004**, *337*(6), 328-334.

[257] P. Rohrbach, O. Friedrich, J. Hentschel, H. Plattner, R. H. Fink, M. Lanzer, *The Journal of biological chemistry* **2005**, *280*(30), 27960-27969.

V. Experimenteller Teil

1 Allgemeine Vorbemerkungen zu Arbeiten und Arbeitstechniken

1.1 Allgemeines

Es wurden handelsübliche **Lösungsmittel** verwendet. Falls erforderlich, erfolgte die Reinigung und Trocknung nach Standardverfahren[1,2].

Feuchtigkeitsempfindliche Reagenzien wurden mittels Spritzen über Septen zugegeben.

Für **Reaktionen unter Inertgas** wurden die Reaktionsgefäße im Argonstrom ausgeheizt. Als Inertgas diente Argon oder Stickstoff in handelsüblicher Qualität ohne weitere Behandlung.

1.2 Chromatographie

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV 254 der Firma Macherey-Nagel oder Kieselgel 60 F_{254} der Firmen Merck bzw. Fluka oder DC-Alufolien RP-18 F_{254S} der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm und 365 nm.

Säulenchromatographie

Bei der säulenchromatographischen Reinigung der Rohprodukte kam Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.200 mm, der Firma Macherey-Nagel *[Philipps-Universität Marburg]* oder Kieselgel 60, Korngrösse 0.040-0.063 mm der Firma Merck *[Ludwig-Maximilians-Universität München]* als Sorbens zum Einsatz. Es wurden Glassäulen mit 3 bis 6 cm Außendurchmesser bei einer Füllhöhe von 20 bis 30 cm verwendet. Bei den angegebenen Lösungsmittelmischungsverhältnissen handelte es sich um Volumenanteile.

1.3 Ausbeuteangaben

Ausbeuteangaben beziehen sich auf die ausgefällten, säulenchromatographisch gereinigten und/oder umkristallisierten Produkte.

1.4 Analytik

NMR-Spektren

wurden mit den Geräten Jeol Lambda 500 delta, Jeol Eclipse Plus (500 MHz, ^{1}H bzw. 125.8 MHz, ^{13}C) und Jeol JNM-GX-400 (400 MHz, ^{1}H bzw. 100.5 MHz, ^{13}C) *[Philipps-Universität Marburg]* sowie mit den Geräten Jeol Eclipse Plus (500 MHz, oder 400 MHz, ^{1}H, bzw. 125.8 oder 100.5 MHz, ^{13}C) *[Ludwig-Maximilians-Universität München]* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben und beziehen sich auf die δ-Skala. Als interne Standards bei ^{1}H-Spektren dienten Tetramethylsilan oder die undeuterierten Lösungsmittelanteile.

Methode	**Lösungsmittel**	**Lösungsmittel-Signal [ppm]**
^{1}H-NMR	$CDCl_3$	7.26
	CD_3OD	3.30
	$(CD_3)_2CO$	2.05
	$(CD_3)_2SO$	2.50
^{13}C-NMR	$CDCl_3$	77.00
	CD_3OD	49.05
	$(CD_3)_2CO$	30.83
	$(CD_3)_2SO$	39.43

Zur Charakterisierung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet:

Abkürzung:	Bedeutung:
br	auffällig breites Signal
d	Dublett
dd	Dublett des Dubletts
dm	Dublett des Multipletts
m	Multiplett
pst	Pseudo-Triplett
pq	Pseudo-Quartett
q	Quartett
qC	quartäres C-Atom
qui	Quintett
s	Singulett
sext	Sextett
t	Triplett
tt	Triplett des Tripletts

Die Spektrenbearbeitung erfolgte mit Delta NMR Processing and Control Software (Version 4.3.6) von Jeol USA Inc. (neben 1D auch Bearbeitung der 2D-Spekten) und MestReC 2.3 sowie diversen Testversionen von MestReC von Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanien (1D-Spektren).

Infrarotspektren wurden an einem Nicolet 510 FT-IR Spektrometer und Brucker Alpha-P *[Philipps-Universität Marburg]* und mit einem Jasco FT/IR-400 bzw. einem Perkin Elmer Paragon 1000 FT-IR Spektrometer *[Ludwig-Maximilians-Universität München]* aufgenommen. Die Verbindungen wurden als KBr-Presslinge gemessen. Die Lage der charakteristischen Banden wurde in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben und wurde gekennzeichnet mit:

Abkürzung:	Bedeutung:
m	Mittel
s	Stark
w	Schwach

Massenspektrometrische Bestimmungen wurden mit doppelfokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometern vom Typ VG 7070 H der Firma Vacuum Generators oder VG-AutoSpec der Firma Micromass *[Philipps-Universität Marburg]* vorgenommen. Des Weiteren erfolgten die Bestimmungen mit einem Hewlett Packard 5989A. Messungen zur Bestimmung der hochauflösenden Masse (HRMS) mit Elektronenstoss-Ionisation wurden mit dem JMS-GCmate II durchgeführt. Fast-Atom-Bombardement-HRMS Experimente wurden an einer Jeol MStation JMS-700 aufgenommen *[Ludwig-Maximilians-Universität München]*.

Dazu wurden die Spektren mit folgenden Techniken aufgenommen:

Abkürzung:	Technik:	Bemerkungen:
EI	Elektronenstoss-Ionisation	Anregungsenergie von 70 eV
CI	Chemische Ionisation	Methan als Reaktandgas
ESI	Elektrospray-Ionisation	
FAB	Fast-Atom-Bombardement	***Inertgas:*** Xenon ***Matrix:*** 3-Nitrobenzyl-alkohol ***Energie:*** 6 keV

Falls vorhanden, wurden das Molekülion $[M]^+$, das Molekülion mit angelagertem H-Atom $[M+H]^+$ oder das Molekülion mit angelagertem Na-Atom $[M+Na]^+$, sowie die Bruchstücke (m/z = Masse / Ladungsverhältnis) mit der höchsten relativen Intensität gerundet auf die erste ganze Stelle angegeben. Bei hochauflösenden Masse-bestimmungen (HRMS) wurden die gefundene Masse sowie die berechnete Masse für die angegebene Summenformel auf vier Nachkommastellen gerundet aufgeführt.

Elementaranalysen (EA) wurden mit einem CH-Analyzer nach Dr. Salzer der Firma Labormatic/Wösthoff, mit einem CHN-Autoanalyzer 185 der Firma Hewlett-Packard (nur für N-Analysen) und einem Vario EL der Firma Elementar ausgeführt. Die Schwefelbestimmungen erfolgten nach der SCHÖNINGER-Methode. Da einige der dargestellten Verbindungen Fluor enthalten, kann es methodenbedingt bei den N- und S-Analysenwerten zu größeren Abweichungen kommen. Die Werte wurden in % angegeben.

1.5 Durchführung der Modeling-Studien / 3D-QSAR-Studien

Modelingstudien wurden von Dr. Markus BÖHM, Dr. Katrin SILBER sowie Dr. Alexander HILLEBRECHT aus dem Arbeitskreis Prof. KLEBE in Marburg mit den Programmen *SYBYL* Version 6.6/6.7 und *FlexX* Version 1.7.6 auf Silicon Graphics O2-Rechnern durchgeführt. Es wurden die Arbeitsroutinen MAPREF und PLACEBAS (pertubate mode) eingesetzt. Bis auf die Einstellung MAX_ENERGIE = 10 kJ mol^{-1} wurden die Standardparameter benutzt.

2 Allgemeine Vorschriften

2.1 AAV 1: Acylierung von Aminen mit Boc-geschützten Aminosäuren

Die Acylierung wurde unter Inertgasatmosphäre durchgeführt. Dazu wurde in einem Seitenhahnkolben die entsprechende Boc-geschützte Aminosäure (1 eq) und das primäre aromatische Amin (1 eq) in Pyridin gelöst und auf -15 °C abgekühlt.
Dann wurde Phosphorylchlorid (1 eq) tropfenweise addiert. Nach 30 Minuten Rühren bei -15 °C wurde das Gemisch auf Eiswasser (ca. 10-fache Lösungsmittelmenge) gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Eine Umkristallisation erfolgte aus einem geeigneten Lösungsmittel[3].

2.2 AAV 2: Entschützen einer Boc-geschützten Aminofunktion

Die entsprechende Boc-geschützte Verbindung wurde in einer 4 N-Lösung von Chlorwasserstoffgas in Dioxan gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

2.3 AAV 3: Aktivierung von Carbonsäuren als Säurechloride

AAV 3a: (mit Thionylchlorid)

Die Carbonsäure wurde in Toluol gelöst bzw. suspendiert, nach Zugabe von Thionylchlorid (0.1 mL pro mmol Carbonsäure) mit einigen Tropfen Dimethylformamid versetzt und zwei Stunden auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid bei Raumtemperatur durch

dosiertes Anlegen von Unterdruck in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage destilliert. Das erhaltene Säurechlorid wurde unverzüglich weiter umgesetzt.

AAV 3b: (mit Oxalylchlorid)

Die Carbonsäure wurde in trockenem Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert, nach Zugabe von Oxalylchlorid (0.2 mL pro mmol Carbonsäure) mit einigen Tropfen Dimethylformamid versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalylchlorid bei Raumtemperatur durch dosiertes Anlegen von Unterdruck in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage destilliert. Das erhaltene Säurechlorid wurde unverzüglich weiter umgesetzt.

2.4 AAV 4: Umsetzung von Carbonsäurechloriden mit Aminen

Das Amin wurde in heißem Toluol oder, wenn nötig, in einer heißen Toluol / Dioxan-Mischung gelöst. Es wurde eine Lösung des Säurechlorids in Toluol bzw. in einer Toluol / Dioxan Mischung zugegeben (1-1.2 mmol Säurechlorid pro mmol Amin). Lag das Carbonsäurechlorid in Form eines Hydrochlorids vor, wurde Triethylamin zum Abfangen der entstehenden Protonen hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und der verbleibende Feststoff aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

2.5 AAV 5: Verseifung von Carbonsäureestern

Der Carbonsäureester wurde in einer 1:1-Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan und Methanol gelöst. Nach Zugabe von einem Äquivalent wässriger 1 N-Lithiumhydroxidlösung wurde so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis die Reaktion beendet war (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer

entfernt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die alkalische, wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase verworfen. Anschließend wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

2.6 AAV 6: Darstellung von Arylacrylsäuren aus aromatischen Aldehyden

Der aromatische Aldehyd wurde in einer Mischung aus Pyridin (0.5 mL pro mmol Aldehyd) und Piperidin (0.02 mL pro mmol Aldehyd) gelöst. Nach Zugabe von 1.2 Äquivalenten Malonsäure wurde 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Reaktionsansatz in eine Mischung aus Wasser, konzentrierter Salzsäure und Eiswasser (60 / 60 / 60 mL) gegossen. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Falls es sich bei dem aromatischen Aldehyd um einen *protonierbaren* Heterozyklus handelte, wurde der Ansatz *nicht* auf Wasser / Salzsäure / Eis-Mischung gegossen. Stattdessen wurde das Lösungsmittel durch dosiertes Anlegen von Unterdruck in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage destilliert. Das verbleibende Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan als Eluat, gereinigt.

2.7 AAV 7: Darstellung von Sulfoxiden / Sulfonen aus Thioethern

Ein mmol des entsprechenden Thioether wurde in einer Mischung aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser (15 / 15 / 10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Kaliumperoxomonosulfat = Oxone® (665 mg pro mmol Thioether) wurde bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer vollständig entfernt und das Produkt aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert[4].

2.8 AAV 8: Reduktion einer Nitrogruppe zur Aminofunktion

Die Nitroverbindung wurde in Ethylacetat gelöst. Nach Zugabe von Zinn(II)chlorid Dihydrat ($SnCl_2 \cdot 2H_2O$, 1.125 g pro mmol Nitroverbindung) wurde zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der abgekühlte Ansatz wurde in einem großen Becherglas mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 7-8 eingestellt. Anschließend wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

2.9 AAV 9:Biarylkupplung von Arylbromiden mit Arylboronsäuren oder Arylboronsäureestern

AAV 9a: Kupplung von Heteroarylbromiden mit Phenylboronsäuren

Die verwendeten Lösungsmittel wurden sorgfältig entgast und die Apparatur während der gesamten Reaktion unter Inertgas (Argon) betrieben. Ein Äquivalent der Arylbromidkomponente und 1-1.2 Äquivalente der Boronsäure bzw. des Boronsäureesters wurden in einer Mischung aus Toluol / Ethanol / gesättigter, wässriger Kaliumcarbonatlösung (30 / 15 / 30 mL) gelöst bzw. suspendiert. Es wurden Tetrakistriphenylphosphinpalladium(0) [$Pd(PPh_3)_4$] (50 mg pro mmol Arylbromid) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)chlorid [$PdCl_2 \cdot$dppf] (25 mg pro mmol Arylbromid) zugegeben. Der Ansatz wurde 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

AAV 9b: Kupplung von Phenylbromiden mit Heteroarylboronsäuren

Die verwendeten Lösungsmittel wurden sorgfältig entgast und die Apparatur während der gesamten Reaktion unter Inertgas (Argon) durchgeführt. Die Phenylbromidkomponente und 1-1.2 Äquivalente der Boronsäure wurden in einer Mischung aus 1,2-Dimethoxyethan und 2N wässriger Natriumcarbonatlösung (1:1) gelöst bzw. suspendiert. Es wurden Tetrakistriphenylphosphinpalladium(0) [$Pd(PPh_3)_4$] (50 mg pro mmol Phenylbromid) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid [$PdCl_2 \cdot dppf$] (25 mg pro mmol Phenylbromid) zugegeben. Der Ansatz wurde 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

2.10 AAV 10: Substitution des Halogens von 2-Chlor- und 2-Brom-2-phenyl-carbonsäurederivaten mit sekundären Aminen

Das α-Chlor(phenyl)essigsäure-Derivat wurde in frisch destilliertem trockenen Acetonitril p.a. gelöst bzw. suspendiert. Liegt ein Edukt in Form eines Hydrochlorids vor, wurde Triethylamin im Überschuss zum Abfangen der freiwerdenden Protonen hinzugegeben. Nach Zugabe von 3 Äquivalenten des sekundären Amins wurde 24-48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Acetonitrils am Rotationsverdampfer wurde der verbleibende Rest in Ethylacetat aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt. Alternativ wurde zweimal mit gesättigter wässriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel oder mittels Säulenchromatographie gereinigt [5]

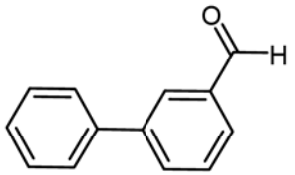
2.11 AAV 11: Darstellung von Nitrobenzensulfonamidderivaten

Das Amin wurde in trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C (Eis-Wasser-Bad) mit Triethylamin (0.13 mL pro mmol Aminkomponente) oder *N*-Methylmorpholin (0.24 mL pro mmol Aminkomponente) und einem Äquivalent 4-Nitrobenzensulfonylchlorid, ebenfalls gelöst in trockenem Dichlormethan, versetzt. Die Mischung wurde über Nacht gerührt und mit Dichlormethan verdünnt. Anschließend wurde mit 10%iger HCl-Lösung, gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt.

3 Verbindungsdaten

Biphenylcarbaldehyde:

3.1 Biphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9002}



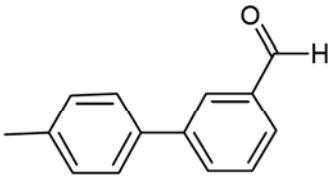
Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 9a** aus Benzenboronsäure (488 mg, 4.0 mmol) und 3-Brombenzaldehyd (740 mg, 4.0 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 571 mg (89% d. Th.) $C_{13}H_{10}O$ (182.22)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 7.28-7.34 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.36-7.44 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.51-7.70 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.02 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.00 (s, 1H, O=C**H**)

3.2 4'-Methylbiphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9007}



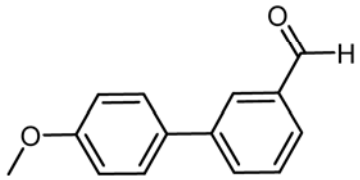
Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 9a** aus 4-Methylbenzenboronsäure (544 mg, 4.0 mmol) und 3-Brombenzaldehyd (740 mg, 4.0 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 552 mg (67% d. Th.) $C_{14}H_{12}O$ (196.25)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.41 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.22-7.31 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.40-7.61 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.82 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.08 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.08 (s, 1H, O=C**H**)

3.3 4'-Methoxybiphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9006}



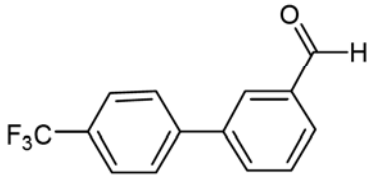
Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 9a** aus 4-Methoxybenzenboronsäure (547 mg, 3.6 mmol) und 3-Brombenzaldehyd (666 mg, 3.6 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 505 mg (66% d. Th.) $C_{14}H_{12}O_2$ (212.25)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 3.87 (s, 3H, OC**H$_3$**), 6.99 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.52-7.60 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.06 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.08 (s, 1H, O=C**H**)

3.4 4'-Trifluormethylbiphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9004}



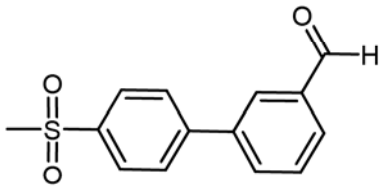
Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 9a** aus 4-Trifluormethylbenzenboronsäure (760 mg, 4.0 mmol) und 3-Brombenzaldehyd (740 mg, 4.0 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 772 mg (77% d. Th.) $C_{14}H_9F_3O$ (250.22)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 7.57-7.72 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.78-7.86 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.00 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.03 (s, 1H, O=C**H**)

3.5 4'-(Methylsulfonyl)biphenyl-3-carbaldehyd {Schl-9018}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 9a** aus 4-(Methylsulfonyl)benzenboronsäure (400 mg, 2.0 mmol) und 3-Brombenzaldehyd (370 mg, 2.0 mmol) hergestellt.

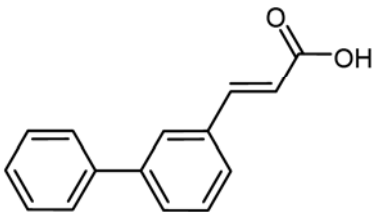
Ausbeute: 396 mg (76% d. Th.) $C_{14}H_{12}O_3S$ (260.31)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 3.11 (s, 3H, $SO_2C\mathbf{H_3}$), 7.43-7.70 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.80-7.95 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.01-8.13 (m, 3H, Aryl-**H**), 10.10 (s, 1H, O=C**H**)

Acrylsäurederivate:

3.6 (*E*)-3-Biphenyl-3-ylacrylsäure {Schl-9003}



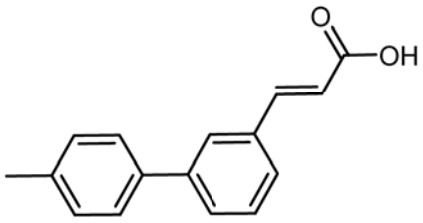
Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 6** aus Biphenyl-3-carbaldehyd (619 mg, 3.4 mmol) und Malonsäure (425 mg, 4.1 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 695 mg (91% d. Th.) $C_{15}H_{12}O_2$ (224.25)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 6.65 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.37-7.54 (m, 3H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.67-7.77 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.92 -7.98 (m, 1H, Aryl-**H**)
Das Signal des Protons der Carboxyl-Gruppe ist nicht aufgelöst!

3.7 (*E*)-3-(4'-Methylbiphenyl-3-yl)acrylsäure {Schl-9019}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 6** aus 4'-Methylbiphenyl-3-carbaldehyd (620 mg, 2.6 mmol) und Malonsäure (325 mg, 3.1 mmol) hergestellt.

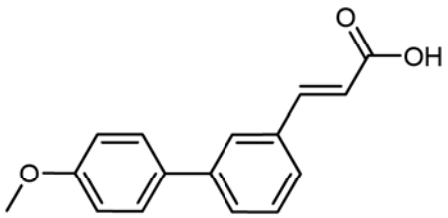
Ausbeute: 535 mg (85% d. Th.) $C_{16}H_{14}O_2$ (238.29)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.41 (s, 3H, C**H$_3$**), 6.50 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.24 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.44-7.53 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.87 (m, 1H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$= 16.0 Hz, =C**H**)

Das Signal des Protons der Carboxyl-Gruppe war nicht aufgelöst!

3.8 (*E*)-3-(4'-Methoxybiphenyl-3-yl)acrylsäure {Schl-9008}



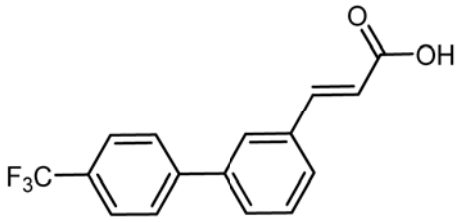
Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 6** aus 4'-Methoxybiphenyl-3-carbaldehyd (488 mg, 2.3 mmol) und Malonsäure (287 mg, 2.8 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 506 mg (87% d. Th.) $C_{16}H_{14}O_3$ (254.29)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 3.81 (s, 3H, OC**H$_3$**), 6.64 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.03-7.08 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.45 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.62-7.68 (m, 4H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.93 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.45 (s, br, 1H, O**H**)

3.9 (*E*)-3-(4'-(Trifluormethyl)biphenyl-3-yl)acrylsäure {Schl-9005}



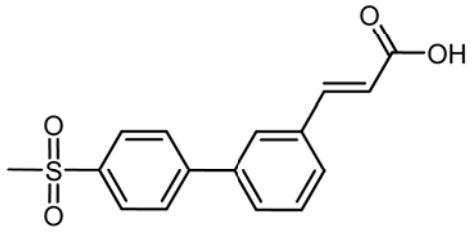
Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 6** aus 4'-(Trifluormethyl)biphenyl-3-carbaldehyd (750 mg, 3.0 mmol) und Malonsäure (375 mg, 3.6 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 506 mg (87% d. Th.) $C_{16}H_{11}F_3O_2$ (292.26)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 6.69 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.54-7.88 (m, 4H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.98-8.80 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.08 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.49 (s, br, 1H, O**H**)

3.10 (*E*)-3-(4'-(Methylsulfonyl)biphenyl-3-yl)acrylsäure {Schl-9021}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 6** aus 4'-(Methylsulfonyl)biphenyl-3-carbaldehyd (390 mg, 1.5 mmol) und Malonsäure (187 mg, 1.8 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 393 mg (86% d. Th.) $C_{16}H_{14}O_4S$ (302.35)

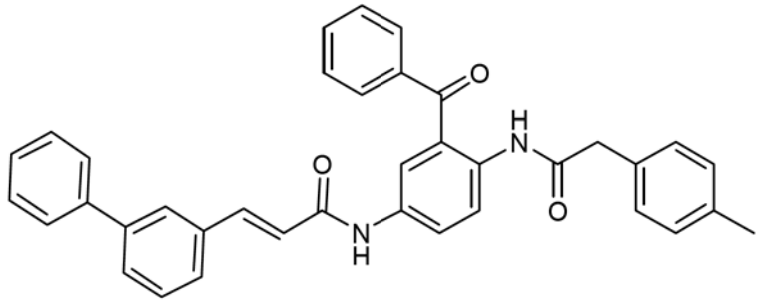
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 3.27 (s, 3H, $SO_2C\mathbf{H_3}$), 6.68 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.55-7.65 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.67 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.76-7.82 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.00-8.28 (m, 5H, Aryl-**H**)

Das Signal des Protons der Carboxyl-Gruppe war nicht aufgelöst!

Farnesyltransferase-Inhibitoren:

3.11 (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-biphenyl-3-yl-acrylamid {Schl-9010} (115)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*E*)-3-Biphenyl-3-ylacrylsäure (630 mg, 3.0 mmol) und *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-4-tolylacetamid (1.0 g, 3.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Toluol.

Ausbeute: 991 mg (60% d. Th.) $C_{37}H_{30}N_2O_3$ (550.66)
hellgelber Feststoff

Smp.: 183 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.24 (s, 3H, C**H$_3$**), 3.35 (s, 2H, C**H$_2$**-Ar), 6.84 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 6.97-7.04 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.38-7.70 (m, 14H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.87 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.07 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.30 (s, 1H, **H**N-C=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3770 (w), 3750 (w), 3736 (m), 3720 (w), 3712 (w), 3676 (m), 3651 (w), 3630 (w), 3324 (w), 2921 (w), 1685 (m), 1659 (s), 1645 (m), 1594 (m), 1552 (s), 1503 (s), 1399 (s), 1342 (m), 1288 (m), 1261 (m), 1214 (w), 1176 (w), 1152 (w), 981 (w), 833 (w), 761 (w), 746 (w), 699 (m), 660 (w), 412 (w)

MS (EI, 70 eV)

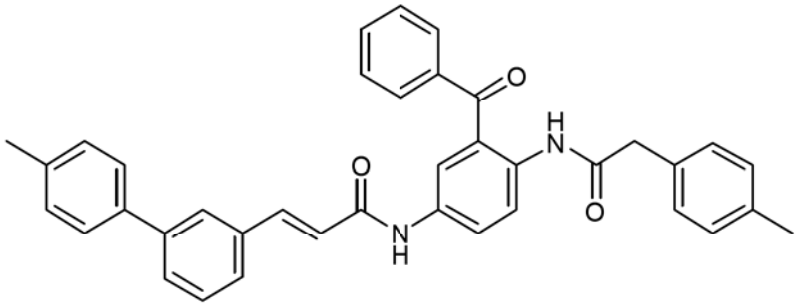
m/z (%): 207 (25), 344 (25), 418 (21), 550 (100) $[M]^+$, 551 (42) $[M+1]^+$

EA:

ber. (%): C: 80.70 H: 5.49 N: 5.09

gef. (%): C: 79.77 H: 5.44 N: 5.17

3.12 (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-(4´-methylbiphenyl-3-yl)-acrylamid {Schl-9020} (116)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*E*)-3-(4´-Methylbiphenyl-3-yl)acrylsäure (673 mg, 3.0 mmol) und *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-4-tolylacetamid (1.0 g, 3.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 723 mg (43% d. Th.) $C_{38}H_{32}N_2O_3$ (564.69)

weißer Feststoff

Smp.: 195 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.26 (s, 3H, C**H$_3$**), 2.36 (s, 3H, C**H$_3$**), 3.37 (s, 2H, C**H$_2$**-Ar), 6.85 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.01-7.07 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.28 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.51-7.69 (m, 11H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.70 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.78-7.92 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.10 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.33 (s, 1H, **H**N-C=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3902 (w), 3855 (m), 3736 (m), 3650 (m), 1685 (w), 1661 (w), 1640 (w), 1551 (s), 1504 (m), 1399 (s), 1343 (w), 1288 (w), 1261 (w), 1215 (w), 1183 (w), 969 (w), 796 (w)

MS (EI, 70 eV)

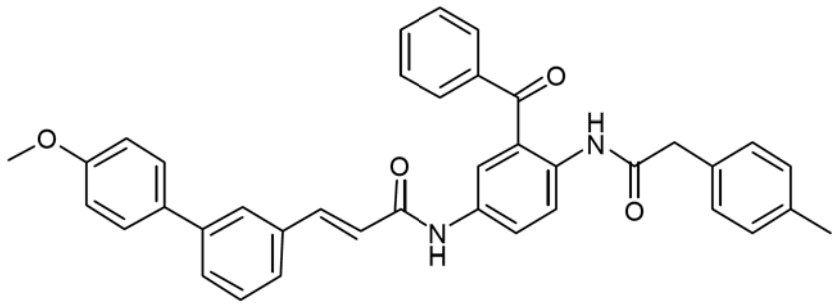
m/z (%): 212 (32), 221 (49), 344 (37), 564 (100) $[M]^+$, 565 (45) $[M+1]^+$

EA:

ber. (%): C: 80.83 H: 5.71 N: 4.96

gef. (%): C: 80.37 H: 5.68 N: 5.37

3.13 (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-(4´-methoxybiphenyl-3-yl)acrylamid {Schl-9012} (118)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*E*)-3-(4´-Methoxybiphenyl-3-yl)acrylsäure (483 mg, 1.9 mmol) und *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-4-tolylacetamid (654 mg, 1.9 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 817 mg (73% d. Th.) $C_{38}H_{32}N_2O_3$ (580.69)

beiger Feststoff

Smp.: 184 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.26 (s, 3H, C**H$_3$**), 3.28 (s, 2H, C**H$_2$**-Ar), 3.81 (s, 3H, C**H$_3$**), 6.84 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 6.99 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.47-7.55 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.58-7.71 (m, 9H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.78 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.84-7.91 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.09 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.32 (s, 1H, **H**N-C=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3318 (w), 1684 (m), 1660 (s), 1644 (m), 1632 (m), 1597 (w), 1553 (s), 1504 (s), 1399 (s), 1340 (m), 1324 (w), 1288 (w), 1247 (m), 1184 (w), 883 (w), 792 (w)

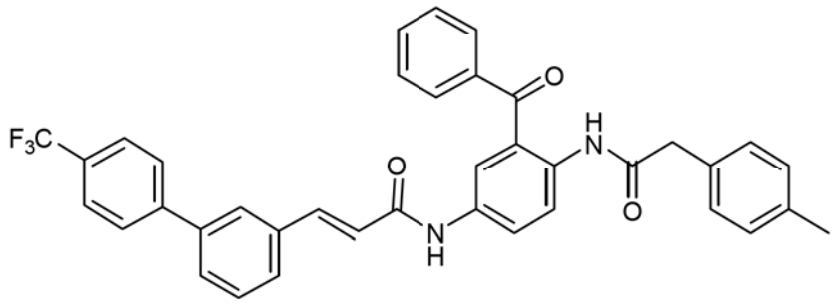
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 237 (57), 344 (46), 579 (28), 580 (100) $[M]^+$, 581 (45) $[M+1]^+$

EA:

ber. (%):	C: 78.60	H: 5.55	N: 4.82
gef. (%):	C: 78.59	H: 5.57	N: 4.78

3.14 (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-(4´-(trifluormethyl)-biphenyl-3-yl)acrylamid {Schl-9011} (117)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*E*)-3-(4´-(Trifluormethyl)biphenyl-3-yl)acrylsäure (730 mg, 2.5 mmol) und *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-4-tolylacetamid (861 mg, 2.5 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 868 mg (56% d. Th.) $C_{38}H_{29}F_3N_2O_3$ (618.64)

grau-weißer Feststoff

Smp.: 218 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.26 (s, 3H, C**H$_3$**), 3.37 (s, 2H, C**H$_2$**-Ar), 6.87 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 6.99-7.07 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.49-7.71 (m, 8H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.76-7.85 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.89-7.96 (m, 4H, Aryl-**H**), 10.10 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.36 (s, 1H, **H**N-C=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3326 (w), 1687 (w), 1659 (m), 1552 (s), 1503 (m), 1329 (m), 1124 (m)

MS (EI, 70 eV)

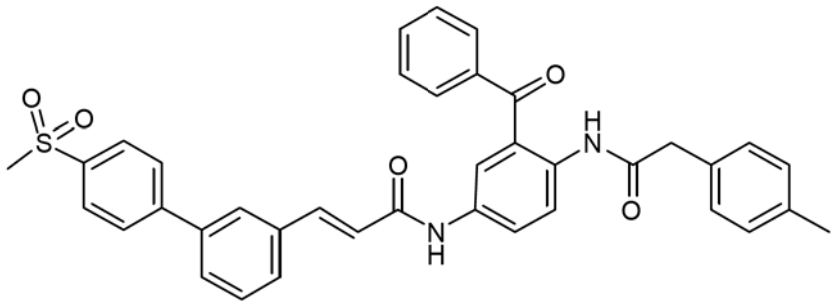
m/z (%): 212 (21), 486 (39), 513 (24), 618 (100) $[M]^+$, 619 (45) $[M+1]^+$

EA:

ber. (%): C: 73.78 H: 4.72 N: 4.53

gef. (%): C: 73.12 H: 4.95 N: 4.99

3.15 (*E*)-*N*-[3-Benzoyl-4-(2-*p*-tolylacetylamino)phenyl]-3-(4´-(methylsulfonyl)-biphenyl-3-yl)acrylsäureamid {Schl-9022} (119)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*E*)-3-(4´-(Methylsulfonyl)biphenyl-3-yl)-acrylsäure (363 mg, 1.2 mmol) und *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-4-tolylacetamid (413 mg, 1.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 440 mg (58% d. Th.) $C_{38}H_{32}N_2O_5S$ (628.75)

hellgelber Feststoff

Smp.: 154 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.26 (s, 3H, C**H$_3$**), 3.28 (s, 3H, C**H$_3$**), 3.37 (s, 2H, C**H$_2$**-Ar), 6.88 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 6.99 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.02 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.49-7.90 (m, 8H, Aryl-**H** *und* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.90-7.92 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.92-7.98 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.99-8.04 (m, 5H, Aryl-**H**), 10.10 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.36 (s, 1H, **H**N-C=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2359 (w), 1667 (m), 1595 (w), 1541 (m), 1500 (m), 1400 (w), 1314 (m), 1149 (s), 955 (w), 793 (w), 682 (w), 656 (w), 586 (w), 539 (w), 504 (w)

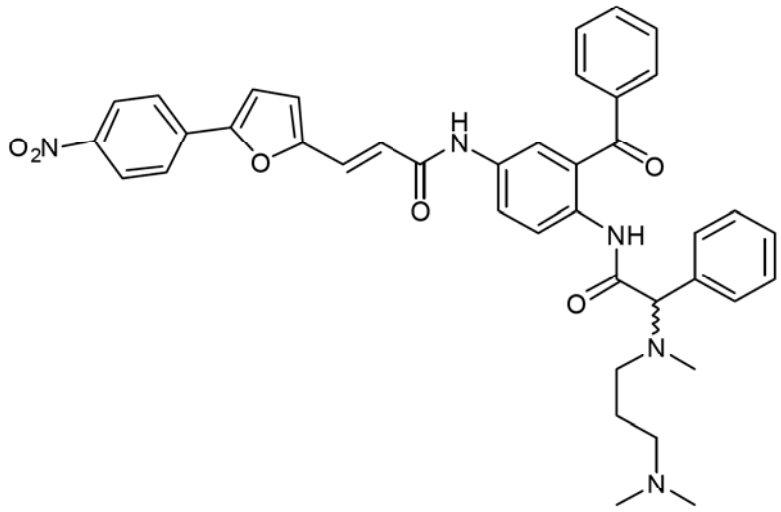
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 285 (11), 344 (8), 496 (9), 523 (6), 628 (9) $[M]^+$

EA:

ber. (%):	C: 72.59	H: 5.13	N: 4.46	S: 5.10
gef. (%):	C: 71.66	H: 5.22	N: 4.98	S: 4.81

3.16 (*E*)-(*R,S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-{2-[(3-dimethylaminopropyl)methylamino]-2-phenylacetylamino}phenyl)-3-[5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl]acrylamid {Schl-9049} (126)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*E*)-3-[5-(4-Nitrophenyl)-2-furyl]acrylsäurechlorid (576 mg, 1.3 mmol) und (*R,S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-phenyl-[(2-dimethylaminopropyl)methylamino]acetamid (337 mg, 1.3 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 397 mg (44% d. Th.) $C_{40}H_{39}N_5O_6$ (685.77)

gelber Feststoff

Smp.: 177 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.30 (s, br, 2H, N-CH_2-C**H$_2$**-CH_2-N), 2.64-2.90 (m, 2H, N-CH_2-CH_2-C**H$_2$**-N *und* 6H, N-(C**H$_3$**)$_2$, *und* 2H, N-C**H$_2$**-CH_2-CH_2-N *und* 3H, N-C**H$_3$**), 5.30 (s, 1H, C**H**), 6.83 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.42-7.69 (m, 11H, Aryl-**H** *darunter* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.80-8.02 (m, 6H, Aryl-**H**), 8.32-8.33 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.53 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.69 (s, 1H, **H**N-C=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3407 (w), 2956 (w), 2704 (w), 1661 (w), 1623 (w), 1597 (m), 1512 (s), 1448 (s), 1332 (s), 1293 (s), 1246 (s)

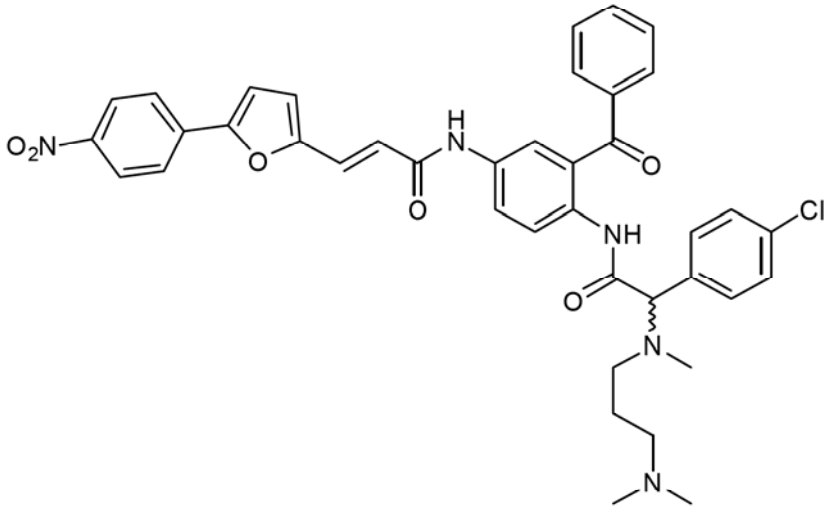
MS (FAB)

m/z (%): 221 (4), 289 (7), 359 (4), 607 (2), 686 (9) $[M+H]^+$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 686.2979, gefunden: 686.2968 $[M+H]^+$

3.17 (*E*)-(*R,S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-{2-(4-chlorphenyl)-2-[3-dimethylaminopropyl)-methylamino]acetylamino}phenyl)-3-[5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl]acrylamid {Schl-9045} (127)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*E*)-3-[5-(4-Nitrophenyl)-2-furyl]acrylsäurechlorid (368 mg, 1.4 mmol) und (*R,S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-2-[(3-(dimethylamino)propyl)methylamino]acetamid (680 mg, 1.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 439 mg (42% d. Th.) $C_{40}H_{38}ClN_5O_6$ (720.21)

gelber Feststoff

Smp.: 172 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.09 (s, br, 2H, N-CH_2-C**H_2**-CH_2-N), 2.50 (m, 2H, N-CH_2-CH_2-C**H_2**-N), 2.73-2.90 (m, 6H, N-(C**H_3**)**$_2$**), 3.03-3.57 (m, 2H, N-C**H_2**-CH_2-CH_2-N *und* 3H, N-C**H_3**), 5.40 (s, 1H, C**H**), 6.84 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.50-7.81 (m, 13H, Aryl-**H**, *darunter* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, =C**H**), 7.90-8.04 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.32-8.35 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.50 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.75 (s, 1H, **H**N-C=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3407 (w), 2918 (w), 2848 (w), 2595 (w), 1692 (w), 1662 (w), 1623 (w), 1597 (m), 1516 (s), 1493 (s), 1332 (s)

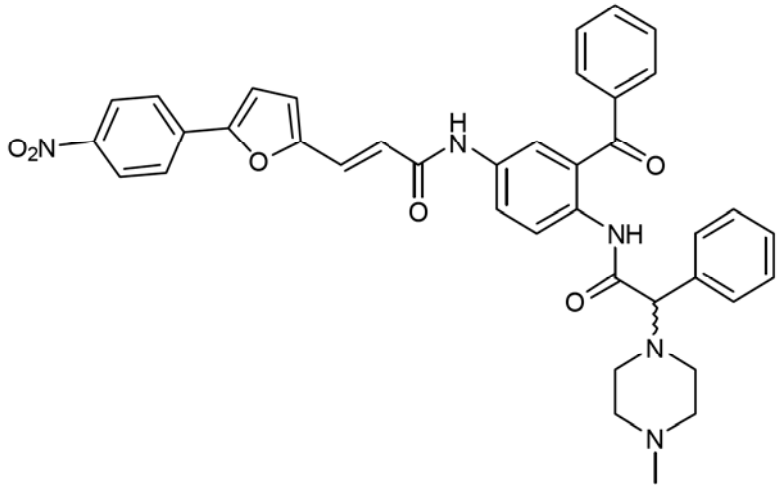
MS (FAB)

m/z (%): 242 (4), 289 (11), 307 (25), 359 (12), 479 (100), 720 (9) $[M]^+$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 720.2542, gefunden: 720.2546 $[M]^+$

3.18 (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-3-Benzoyl-4-[2-*N*-methylpiperazin-1-yl-2-phenyl]-acetyl-aminophenyl-3-[5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]acrylamid {Schl-15049 / Schl-2171}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (300 mg, 0.7 mmol) und *E*-3-[5-(4-Nitrophenyl)-2-furyl]-acrylsäure (182 mg, 0.7 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:3).

Ausbeute: 240 mg (51% d. Th.) $C_{39}H_{35}N_5O_6$ (669.73)

oranger Feststoff

Smp.: 190 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.12 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.30 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.95 (s, 1H, C**H**), 6.77 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.04 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.28-7.29 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.30-7.35 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.41 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.44 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.56-7.61 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.67-7.73 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.88-7.92 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.96-8.03 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.04 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.29-8.35 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.48 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.96 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *APT*, *HMQC*)

δ_C (ppm): 45.43 (N-**C**H_3), 54.26 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 75.05 (**C**-N), 112.74 (**C**H-Aryl), 117.27 (**C**H-Aryl), 120.60 (**C**H-Aryl), 121.42 (**C**H-Aryl), 122.55 (=**C**H), 122.88 (**C**H-Aryl), 124.38 (2 **C**H-Aryl), 124.44 (2 **C**H-Aryl), 126.66 (**C**H-Aryl), 127.71 (**C**H-Aryl), 127.81 (=**C**H), 128.22 (2 **C**H-Aryl), 128.42 (2 **C**H-Aryl), 128.74 (2 **C**H-Aryl), 129.66 (2 **C**H-Aryl), 132.70 (q**C**-Aryl), 132.83 (q**C**-Aryl), 134.61 (q**C**-Aryl), 135.04 (q**C**-Aryl), 135.78 (q**C**-Aryl), 137.24 (q**C**-Aryl), 146.30 (q**C**-Aryl), 152.13 (q**C**-Aryl), 152.29 (q**C**-Aryl), 163.04 (HN-**C**=O), 169.50 (HN-**C**=O), 196.12 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3378 (s), 3110 (w), 2842 (w), 1684 (s), 1629 (s), 1590 (s), 1540 (m), 1506 (s), 1403 (w), 1331 (s), 1108 (w), 972 (w), 853 (m), 753 (w), 707 (w)

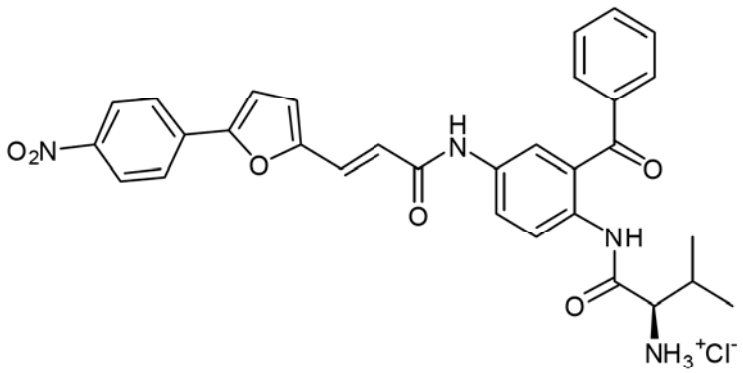
MS (ESI)

m/z (%): 670 (100) $[M+H]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 670.2666, gefunden: 670.2657 $[M+H]^+$

3.19 (*R*,*E*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(3-(5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl)acryloylamino)-phenyl)valinamid Hydrochlorid {Schl-18009} (135)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 1** und **AAV 2** aus (*E*)-*N*-(4-Amino-3-benzoylphenyl)-3-5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]acrylamid (453 mg, 1.0 mmol) und Boc-*D*-Valin (117 mg,

1.0 mmol) hergestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 359 mg (55% d. Th.) $C_{31}H_{29}ClN_4O_6$ (552.58 + 36.46)
oranger Feststoff

Smp.: 220 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 0.87 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, CH-(C**H$_3$**)$_2$), 0.88 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, CH-(C**H$_3$**)$_2$), 2.00 (m, 1H, C**H**-(CH$_3$)$_2$), 3.80 (m, 1H, C**H**-NH$_3^+$), 6.84 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.5 Hz,=C**H**), 7.05 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.41 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.5 Hz, =C**H**), 7.45 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.50 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.55 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.66 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.81 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.94 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.00 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.19 (s, 3H, N**H$_3^+$**), 8.33 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.66 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.75 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 17.31 (CH-**C**H$_3$), 17.97 (CH-**C**H$_3$), 30.52 (**C**H-(CH$_3$)$_2$), 57.34 (**C**H-NH$_3^+$), 112.70 (Furyl-**C**H), 117.20 (Furyl-**C**H), 119.35 (=**C**), 120.69 (=**C**), 121.44 (=**C**), 124.37 (3 **C**H-Aryl), 124.39 (3 **C**H-Aryl), 125.74 (=**C**), 126.63 (=**C**), 128.26 (2 **C**H-Aryl), 129.89 (2 **C**H-Aryl), 132.25 (=**C**), 132.86 (=**C**), 135.02 (=**C**), 135.89 (=**C**), 136.39 (=**C**), 152.12 (**C**-Furyl), 152.27 (**C**-Furyl), 163.14 (HN-**C**=O), 166.54 (HN-**C**=O), 193.96 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2968 (m), 1685 (s), 1622 (s), 1598 (s), 1511 (s), 1448 (w), 1404 (m), 1332 (s), 1295 (s), 1247 (s), 1199 (m), 1108 (m), 1028 (w), 968 (w), 932 (w), 852 (s), 797 (w), 753 (s), 694 (w), 650 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 60 (82), 73 (94), 83 (33), 98 (21), 129 (41), 228 (21), 256 (67), 284 (17), 464 (12), 491 (6), 534 (5)

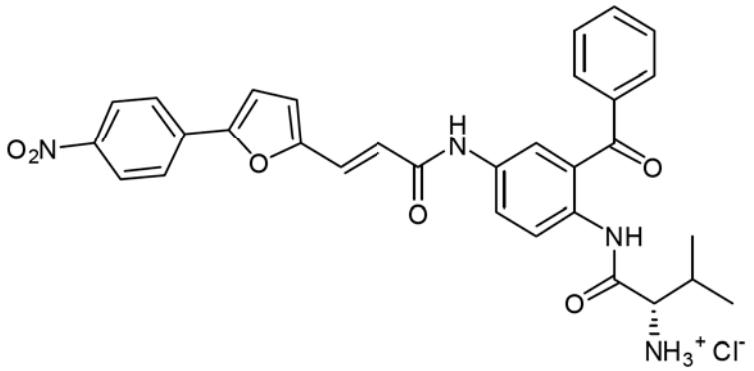
MS (ESI)

m/z (%): 553 (5) $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$, 1105 $[2\ (M+H)]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 553.2082, gefunden: 553.2068 $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$

3.20 (*S,E*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(3-(5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl)acryloylamino)phenyl)-valinamid Hydrochlorid {Schl-18011} (136)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 1** und **AAV 2** aus (*E*)-*N*-(4-Amino-3-benzoylphenyl)-3-5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]acrylamid (453 mg, 1.0 mmol) und Boc-*L*-Valin (117 mg, 1.0 mmol) hergestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 383 mg (65% d. Th.) $C_{31}H_{29}ClN_4O_6$ (552.58 + 36.46)

oranger Feststoff

Smp.: 240 °C (Zersetzung)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 0.87 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, CH-(C**H**$_3$)$_2$), 0.88 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, CH-(C**H**$_3$)$_2$), 2.00 (m, 1H, C**H**-(CH$_3$)$_2$), 3.79 (m, 1H, C**H**-NH$_3^+$), 6.83 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.5 Hz, =C**H**), 7.05 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.41 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.5 Hz, =C**H**), 7.45 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.50 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.55 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.66 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.81 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.94 (m,

1H, Aryl-**H**), 8.01 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.17 (s, 3H, N**H**$_3^+$), 8.33 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.63 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.72 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 17.29 (**C**H_3-CH), 17.98 (**C**H_3-CH), 30.52 (CH_3-**C**H-CH_3), 57.37 (**C**H-NH_3^+), 112.70 (Furyl-**C**H), 117.22 (Furyl-**C**H), 119.36 (=**C**), 119.37 (=**C**), 120.66 (=**C**), 121.46 (=**C**), 124.38 (2 **C**H-Aryl), 124.40 (3 **C**H-Aryl), 126.65 (=**C**), 128.27 (2 **C**H-Aryl), 129.66 (2 **C**H-Aryl), 132.25 (=**C**), 132.88 (=**C**), 135.01 (=**C**), 135.90 (=**C**), 136.39 (=**C**), 146.30 (=**C**), 152.13 (**C**-Furyl), 152.27 (**C**-Furyl), 163.15 (HN-**C**=O), 166.54 (HN-**C**=O), 193.98 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2965 (m), 1685 (s), 1617 (s), 1598 (s), 1508 (s), 1448 (w), 1406 (m), 1332 (s), 1247 (s), 1108 (m), 1027 (w), 967 (w), 852 (s), 796 (w), 753 (s), 693 (w)

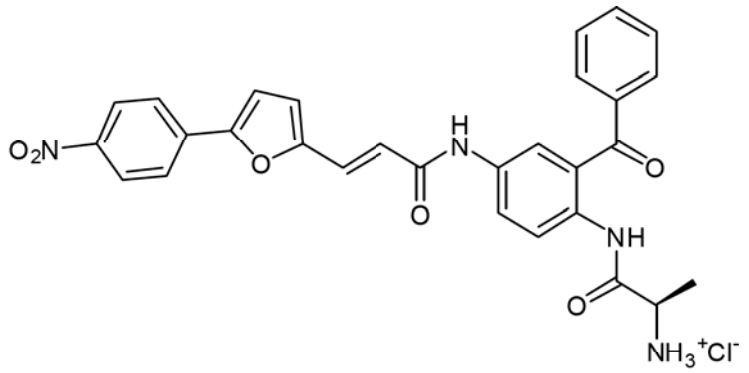
MS (ESI)

m/z (%): 553 (5) $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$, 1105 $[2\ (M+H)]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 553.2082, gefunden: 553.2063 $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$

3.21 (*R*,*E*)-*N*-(4-Alanylamino-3-benzoylphenyl)-3-(5-(4-nitro-phenyl)furan-2-yl)acrylamid Hydrochlorid {Schl-18017} (137)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 1** und **AAV 2** aus (*E*)-*N*-(4-Amino-3-benzoylphenyl)-3-5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]acrylamid (453 mg, 1.0 mmol) und Boc-*L*-Alanin (189 mg, 1.0 mmol) hergestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 505 mg (90% d. Th.) $C_{29}H_{25}ClN_4O_6$ (524.52 + 36.46)

oranger Feststoff

Smp.: 240 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.02 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, CH-C**H$_3$**), 3.89 (m, 1H, C**H**-NH_3^+), 6.86 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.5 Hz, =C**H**), 7.06 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.43 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.5 Hz, =C**H**), 7.45 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.53 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.84 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.96 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.01 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.17 (s, 3H, N**H$_3^+$**), 8.33 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.67 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.69 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 15.84 (**C**H_3-CH), 50.06 (**C**H-NH_3^+), 112.71 (Furyl-**C**H), 117.21 (Furyl-**C**H), 119.28 (2 **C**H-Aryl), 120.71 (=**C**), 121.75 (=**C**), 124.39 (2 **C**H-Aryl), 124.41 (2 **C**H-Aryl), 126.65 (=**C**), 128.23 (2 **C**H-Aryl), 129.67 (2 **C**H-Aryl),

132.38 (=**C**), 132.80 (=**C**), 135.97 (=**C**), 136.12 (=**C**), 136.57 (=**C**), 139.03 (=**C**), 145.62 (=**C**), 152.13 (**C**-Furyl), 152.29 (**C**-Furyl), 163.18 (HN-**C**=O), 167.80 (HN-**C**=O), 193.25 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3035 (m), 1685 (s), 1617 (s), 1598 (s), 1512 (s), 1449 (w), 1406 (m), 1333 (s), 1246 (s), 1108 (m), 1027 (w), 969 (w), 853 (s), 796 (w), 753 (s), 701 (w)

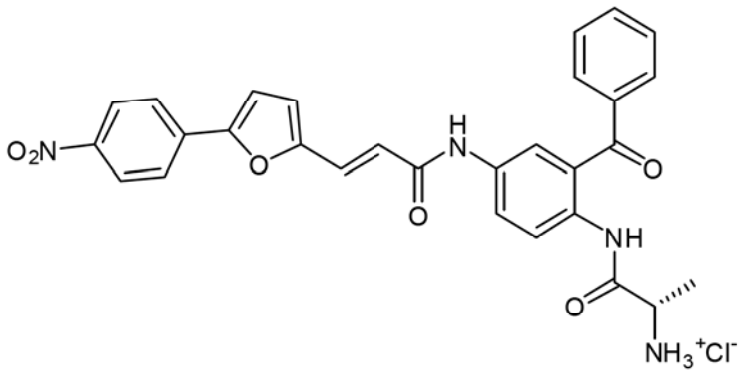
MS (ESI)

m/z (%): 525 $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$, 1049 $[2\ (M+H)]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 525.1769, gefunden: 525.1807 $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$

3.22 (*S*,*E*)-*N*-(4-Alanylamino-3-benzoylphenyl)-3-(5-(4-nitro-phenyl)furan-2-yl)acrylamid Hydrochlorid {Schl-18019} (138)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 1** und **AAV 2** aus (*E*)-*N*-(4-Amino-3-benzoylphenyl)-3-5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]acrylamid (453 mg, 1.0 mmol) und Boc-*D*-Alanin (189 mg, 1.0 mmol) hergestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 494 mg (88% d. Th.) $C_{29}H_{25}ClN_4O_6$ (524.52 + 36.46)

oranger Feststoff

Smp.: 240 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.02 (d, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.9 Hz CH-C**H$_3$**), 3.89 (m, 1H, C**H**-NH_3^+), 6.86 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.06 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.43 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.45 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.53 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.65 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.84 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.96 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.01 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.19 (s, 3H, N**H$_3^+$**), 8.33 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.67 (s, 1H, **H**N-C=O),10.69 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 16.56 (**C**H_3-CH), 48.06 (**C**H-NH_3^+), 113.41 (Furyl-**C**H), 117.93 (Furyl-**C**H), 120.49 (=**C**), 121.42 (=**C**), 122.46 (=**C**), 123.44 (=**C**), 125.10 (3 **C**H-Aryl), 125.46 (=**C**), 127.36 (=**C**), 128.95 (2 **C**H-Aryl), 130.39 (2 **C**H-Aryl), 133.10 (=**C**), 133.53 (=**C**), 135.73 (=**C**), 137.04 (=**C**), 137.29 (=**C**), 139.78 (=**C**), 147.01 (=**C**), 152.85 (**C**-Furyl), 153.00 (**C**-Furyl), 163.89 (HN-**C**=O), 168.52 (HN-**C**=O), 194.75 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3446 (m), 1685 (s), 1654 (m), 1598 (s), 1507 (s), 1406 (m), 1332 (s), 1246 (s), 1109 (w), 969 (w), 853 (s), 753 (s), 668 (w)

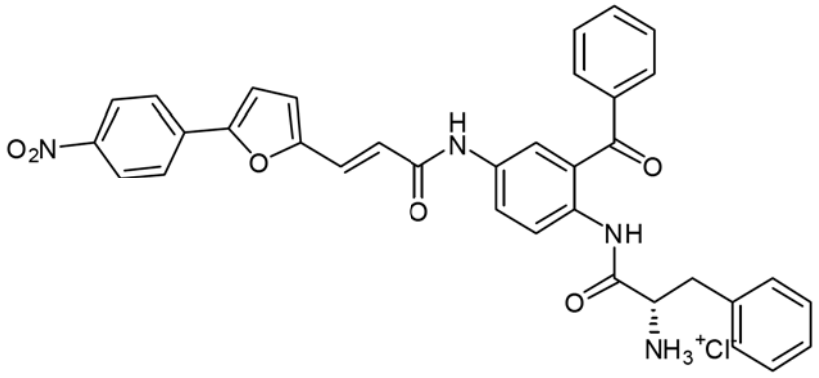
MS (ESI)

m/z (%): 525 $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$, 1049 $[2\ (M+H)]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 525.1769, gefunden: 525.1761 $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$

3.23 (*S*,*E*)-*N*-(4-Phenylalanylamino-3-benzoylphenyl)-3-(5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl)acrylamid Hydrochlorid {Schl-18023} (139)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 1** und **AAV 2** aus (*E*)-*N*-(4-Amino-3-benzoylphenyl)-3-5-(4-nitrophenyl)-2-furyl]acrylamid (453 mg, 1.0 mmol) und Boc-*L*-Phenylalanin (265 mg, 1.0 mmol) hergestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 319 mg (50% d. Th.) $C_{35}H_{29}ClN_4O_6$ (600.62 + 36.46)
oranger Feststoff

Smp.: 240 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.08 (s, 2H, C**H$_2$**-Ph), 4.17 (m, 1H, C**H**-NH_3^+),6.86 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.06 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.28 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.49 (m, 3H, Aryl-**H** *und* d, 1H $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.65 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.79 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.01 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.20 (s, 3H, N**H$_3^+$**), 8.33 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.70 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.90 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 36.02 (**C**H_3-CH), 53.70 (**C**H-NH_3^+), 113.00 (Furyl-**C**H), 117.20 (Furyl-**C**H), 120.71 (=**C**), 124.38 (3 **C**H-Aryl), 124.55 (=**C**), 124.61 (=**C**), 126.97 (=**C**), 128.26 (3 **C**H-Aryl), 128.39 (4 **C**H-Aryl), 129.36 (4 **C**H-Aryl), 129.84 (2 **C**H-Aryl), 131.97 (=**C**), 134.71 (=**C**), 135.02 (=**C**), 136.60 (=**C**), 146.30 (=**C**),

146.91 (=**C**), 152.01 (**C**-Furyl), 152.29 (**C**-Furyl), 163.18 (HN-**C**=O), 166.66 (HN-**C**=O), 194.19 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3388 (m), 1685 (s), 1598 (s), 1512 (s), 1406 (m), 1332 (s), 1108 (w), 852 (s), 753 (s), 700 (w)

MS (ESI)

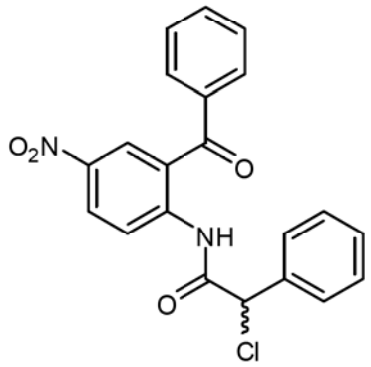
m/z (%): 601 $[M+H \text{ (ohne } Cl^-)]^+$, 1201 $[2\ (M+H)]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 601.2082, gefunden: 601.2085 $[M+H]^+$

MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäure- und 4-Nitrobenzophenon-Partialstruktur:

3.24 (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-15007} (190)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 2-Amino-5-nitrobenzophenon (2.4 g, 10.0 mmol) und 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.9 g, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 3.63 g (92% d. Th.) $C_{21}H_{15}ClN_2O_4$ (394.81)
leicht gelblicher Feststoff

Smp.: 134 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.52 (s, 1H, C**H**-Cl), 7.38-7.43 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.55-7.59 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.70 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.73-7.75 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.42 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.52 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.86 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.12 (s, 1H, **H**N-C=O)

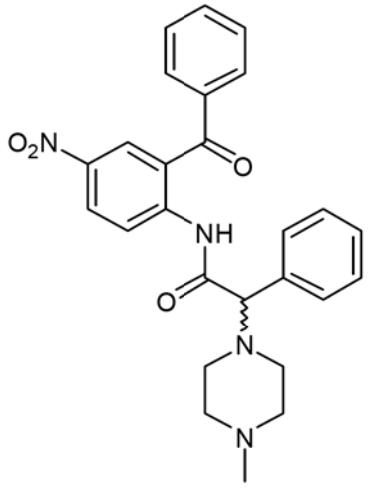
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 62.11 (**C**-Cl), 121.50 (**C**H-Aryl), 123.26 (q**C**-Aryl), 127.75 (2 **C**H-Aryl), 128.76 (**C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 128.94 (2 **C**H-Aryl), 129.10 (**C**H-Aryl), 129.45 (2 **C**H-Aryl), 129.95 (**C**H-Aryl), 133.59 (**C**H-Aryl), 135.85 (q**C**-Aryl), 137.10 (q**C**-Aryl), 142.02 (q**C**-Aryl), 144.96 (q**C**-Aryl), 167.46 (HN-**C**=O), 197.68 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3113 (s), 2960 (s), 2362 (w), 1841 (w), 1718 (w), 1690 (s), 1642 (m), 1616 (w), 1596 (m), 1581 (m), 1535 (s), 1509 (w), 1350 (s), 1277 (m), 1249 (s), 1152 (m), 742 (m)

3.25 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenyl-acetamid {Schl-9078} (148)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (2.0 g, 5.0 mmol) und *N*-Methylpiperazin (1.5 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:3).

Ausbeute: 1.54 mg (67% d. Th.) $C_{26}H_{26}N_4O_4$ (458.20)
gelbe Kristalle

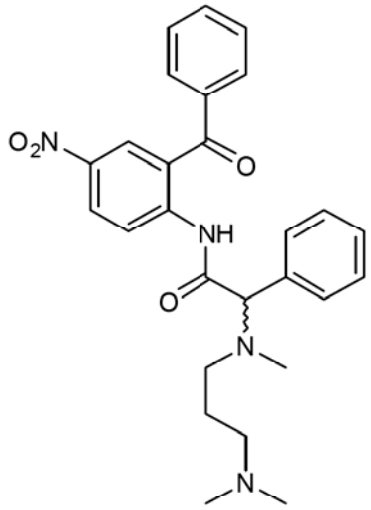
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.32 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.59 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.04 (s, 1H, C**H**), 7.29-7.42 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.55-7.61 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.71 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.79-7.82 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.37 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.46 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.13 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 45.60 (N-**C**H_3), 54.62 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.80 (**C**-N), 121.40 (**C**H-Aryl), 123.79 (**C**H-Aryl), 127.89 (**C**H-Aryl), 128.16 (q**C**-Aryl), 128.56 (2 **C**H-Aryl), 128.61 (**C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 128.90 (2 **C**H-Aryl), 130.00 (**C**H-Aryl), 133.57 (2 **C**H-Aryl), 134.67 (q**C**-Aryl), 137.27 (q**C**-Aryl), 141.46 (q**C**-Aryl), 145.03 (q**C**-Aryl), 171.72 (HN-**C**=O), 196.74 (**C**=O)

3.26 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-[(3-dimethylaminopropyl)-methyl-amino]-2-phenylacetamid {Schl-9043}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (2.4 g, 6.0 mmol) und *N*,*N*,*N*′-Trimethyl-1,3-propandiamin (2.6 mL, 18.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 907 mg (34% d. Th.) $C_{27}H_{30}N_4O_4$ (474.55)

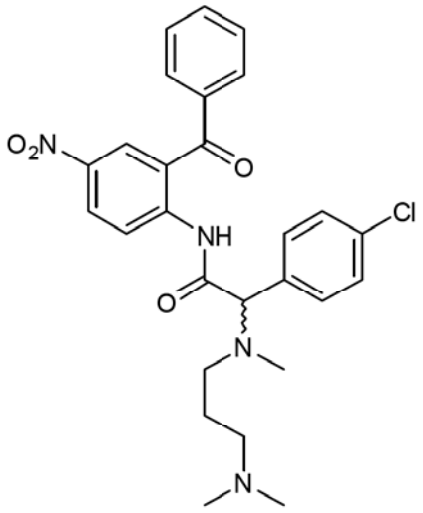
gelber Feststoff

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.77 (m, 2H, N-CH_2-C**H$_2$**-CH_2-N), 2.23 (s, 6H, N-(C**H$_3$**)$_2$), 2.31-2.45 (m, 4H, N-C**H$_2$**-CH_2-C**H$_2$**-N *und* 3H, N-C**H$_3$**), 4.13 (s, 1H, C**H**), 7.53-7.70 (m, 8H,

Aryl-**H**), 8.36-8.38 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.44-8.45 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.86-8.88 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.13 (s, 1H, **H**N-C=O)

3.27 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-chlorphenyl)-2-[(3-dimethylamino-propyl)methylamino]acetamid {Schl-9040}



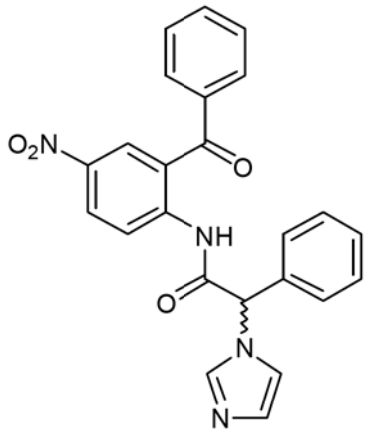
Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (2.8 g, 6.0 mmol) und *N*,*N*,*N'*-Trimethyl-1,3-propandiamin (2.6 mL, 18.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat

Ausbeute: 1.01 g (36% d. Th.) $C_{27}H_{29}ClN_4O_4$ (508.99)
gelber Feststoff

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.74-1.75 (m, 2H, N-CH_2-C**H$_2$**-CH_2-N), 2.10 (s, 6H, N-(C**H$_3$**)$_2$), 2.22-2.45 (m, 4H, N-C**H$_2$**-CH_2-C**H$_2$**-N *und* 3H, N-C**H$_3$**), 4.14 (s, 1H, C**H**), 7.53-7.76 (m, 9H, Aryl-**H**), 8.36-8.45 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.84-8.86 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.12 (s, 1H, **H**N-C=O)

3.28 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(*1H*-imidazol-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9164} (152)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (2.0 g, 5.0 mmol) und Imidazol (1.0 g, 5.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:1) um Nebenprodukte abzutrennen. Später Elutionsmittelwechsel auf reines Ethylacetat, um die gewünschte Verbindung zu erhalten.

Ausbeute: 640 mg (30% d. Th.) $C_{24}H_{18}N_4O_4$ (426.42)
gelber Feststoff

Smp.: 110 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 6.00 (s, 1H, C**H**), 7.06 (m, 1H, Imidazolyl-**H**), 7.13 (m, 1H, Imidazolyl-**H**), 7.45 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.51-7.57 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.60-7.70 (m, 4H, Aryl-**H**), 8.43-8.46 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.48-8.49 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.94 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.53 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 66.03 (**C**H), 119.01 (**C**-Aryl), 121.60 (**C**-Aryl), 122.81 (**C**-Aryl), 128.30 (2 **C**-Aryl), 128.86 (3 **C**-Aryl), 129.13 (**C**-Aryl), 129.65 (2 **C**-Aryl), 129.85 (2 **C**-Aryl), 129.89 (**C**-Aryl), 129.93 (**C**-Aryl), 133.51 (**C**-Aryl), 133.63 (**C**-Aryl), 136.88 (**C**-Aryl), 137.16 (**C**-Aryl), 142.12 (**C**-Aryl), 144.87 (**C**-Aryl), 167.36 (HN-**C**=O), 197.89 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3845 (w), 3820 (w), 3745 (w), 3675 (w), 3406 (s), 3232 (s), 3120 (s), 2935 (s), 2362 (w), 1648 (s), 1543 (m), 1472 (m), 1444 (m), 1386 (m), 1361 (m), 1325 (m), 1248 (s), 1207 (m), 1087 (m), 983 (m), 886 (m), 829 (m), 785 (m), 760 (m), 688 (m), 507 (m)

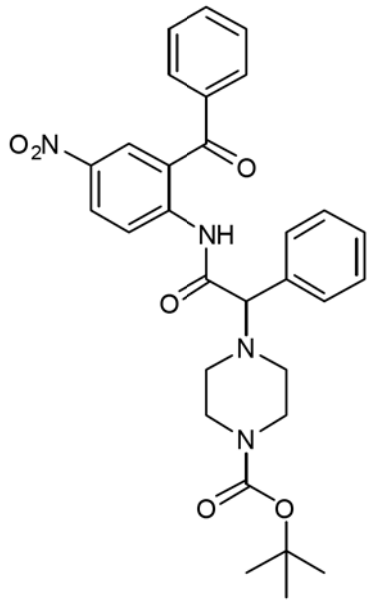
MS (ESI)

m/z (%): 427 $[M+H]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 427.1406, gefunden: 427.1384 $[M+H]^+$

3.29 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-*tert*-butyloxycarbonyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9150} (226)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (2.0 g, 5.0 mmol) und *N*-Boc-Piperazin (2.8 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluat.

Ausbeute: 2.66 g (98% d. Th.) $C_{30}H_{32}N_4O_6$ (544.60)
orange-roter Feststoff

Smp.: 175 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.42 (s, 9H, O(C**H$_3$**)$_3$), 2.47-2.48 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.55 (s, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.06 (s, 1H, C**H**), 7.29-7.37 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.56-7.59 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.70 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.37 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.89 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.28 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 28.38 (O-C-(**C**H$_3$)$_3$), 51.36 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 76.89 (**C**H), 79.77 (O-**C**-(CH$_3$)$_3$), 121.41 (**C**H-Aryl), 128.40 (2 **C**H-Aryl), 128.66 (2 **C**H-Aryl), 128.69 (**C**H-Aryl), 128.72 (**C**H-Aryl), 128.74 (**C**H-Aryl), 128.89 (2 **C**H-Aryl), 128.93 (q**C**-Aryl), 128.96 (**C**H-Aryl), 129.05 (q**C**-Aryl), 129.99 (2 **C**H-Aryl), 133.55 (q**C**-Aryl), 137.30 (q**C**-Aryl), 141.53 (q**C**-Aryl), 167.01 (O=**C**-O-C(CH$_3$)$_3$), 170.36 (HN-**C**=O), 196.96 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3178 (m), 3059 (w), 2970 (w), 2930 (w), 2864 (w), 1735 (s), 1657 (s), 1579 (m), 1496 (s), 1444 (m), 1422 (s), 1342 (s), 1251 (s), 1128 (s), 1006 (m), 752 (m), 699 (s), 652 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 38 (11), 55 (11), 91 (13), 105 (22), 175 (80) 176 (42), 219 (94), 220 (48), 275 (100), 276 (81)

MS (ESI)

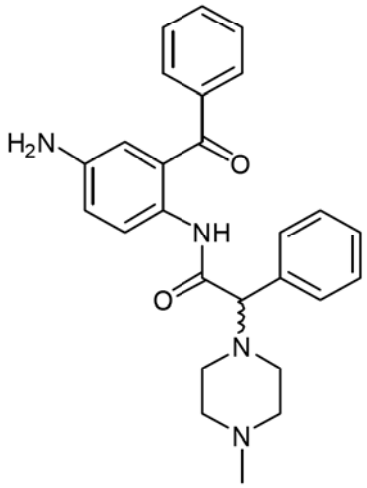
m/z (%): 489 (10), 545 (100) $[M+H]^+$, 567 (10) $[M+Na]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 545.2400, gefunden: 545.2378 $[M+H]^+$

MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäure- und 4-Aminobenzophenon-Partialstruktur:

3.30 (*R,S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenyl-acetamid {Schl-9093} (149)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 8** aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (1.1 g, 2.5 mmol) und Zinnchlorid Dihydrat (2.8 g, 12.3 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (1:1).

Ausbeute: 907 mg (86% d. Th.) $C_{26}H_{28}N_4O_2$ (428.22)

Smp.: 148 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.14 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.17-2.25 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 2.27-2.40 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.83 (s, 1H, C**H**), 5.21 (s, 2H, N**H$_2$**), 6.33 (m, 1H, Aryl-**H**), 6.74 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.25-7.31 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.51-7.58 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.72 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.38 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 45.60 (N-**C**H_3), 54.62 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 75.15 (**C**-N), 117.20 (**C**H-Aryl), 121.89 (**C**H-Aryl), 123.79 (**C**H-Aryl), 123.85 (q**C**-Aryl), 125.87 (2 **C**H-Aryl), 127.89 (**C**H-Aryl), 128.14 (2 **C**H-Aryl), 128.36 (2 **C**H-Aryl), 128.73 (**C**H-Aryl), 129.54 (2 **C**H-Aryl), 132.63 (q**C**-Aryl), 136.35 (q**C**-Aryl), 137.64 (q**C**-Aryl), 144.97 (q**C**-Aryl), 168.9 (HN-**C**=O), 196.7 (**C**=O)

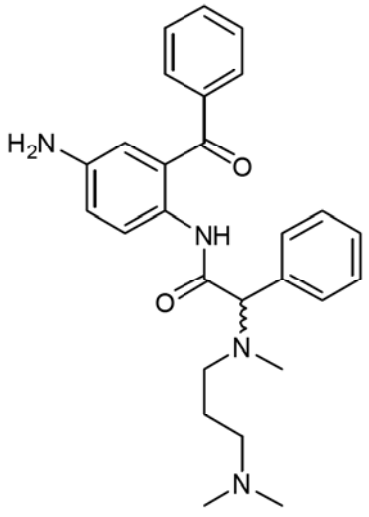
IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3455 (m), 3361 (s), 3274 (w), 1671 (s), 1632 (s), 1606 (m), 1595 (m),1577 (m), 1512 (s), 1446 (s), 1434 (s), 1329 (s), 1289 (s), 1251 (s), 1178 (w), 1158 (m), 1139 (m), 1010 (w), 964 (w), 868 (w), 700 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (*%*): 70 (13), 91 (12), 105 (25), 189 (100), 190 (59), 195 (21), 211 (33), 212 (42), 224 (18), 238 (13), 239 (18), 240 (21), 271 (7), 328 (7), 330 (10), 428 (30) $[M]^+$

3.31 (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-[(3-dimethylaminopropyl)-methyl-amino]-2-phenylacetamid {Schl-9046} (156)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 8** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-[(3-dimethylaminopropyl)-methylamino]-2-phenylacetamid (907 mg, 2.0 mmol) und Zinnchlorid Dihydrat (2.3 g, 12.1 mmol) hergestellt.

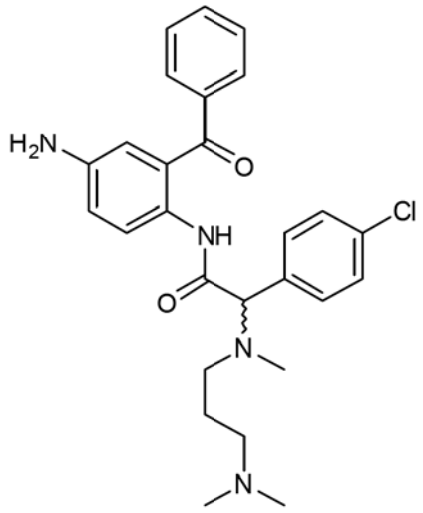
Ausbeute: 634 mg (66% d. Th.) $C_{27}H_{32}N_4O_2$ (444.56)

gelber Feststoff

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.64-1.69 (m, 2H, N-CH_2-C**H_2**-CH_2-N), 2.02-2.09 (m, 6H, N-(C**H_3**)**$_2$**), 2.23-2.37 (m, 4H, N-C**H_2**-CH_2-C**H_2**-N *und* 3H, N-C**H_3**), 3.45 (s, 1H C**H**), 3.53 (m, 2H, -N**H_2**), 6.71 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.25-7.71 (m, 11H, Aryl-**H**), 8.20-8.22 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.18 (s, 1H, **H**N-C=O)

3.32 (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-2-[(3-(dimethylaminopropyl)methylamino]acetamid {Schl-9042} (157)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 8** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-chlorphenyl)-2-[(3-(dimethylaminopropyl)methylamino]acetamid (1.1 g, 2.2 mmol) und Zinnchlorid Dihydrat (2.4 g, 2.2 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 628 mg (64% d. Th.) $C_{27}H_{31}ClN_4O_2$ (479.01)

gelber Feststoff

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.72-1.74 (m, 2H, N-CH_2-C**H_2**-CH_2-N), 2.13-2.19 (m, 9H, N-(C**H_3**)**$_2$** *und* N-C**H_3**), 2.40-2.48 (m, 2H, N-CH_2-CH_2-C**H_2**-N), 3.10 (m, 2H, -N**H_2**), 3.61 (m,

2H, N-C**H**$_2$-CH$_2$-CH$_2$-N), 4.00 (s, 1H, C**H**), 6.70-6.87 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.23-7.35 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.46-7.49 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.24-8.25 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.24 (s, 1H, **H**N-C=O)

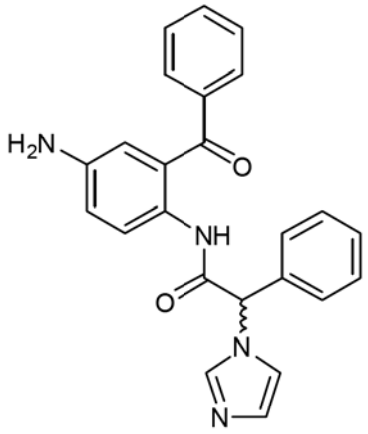
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 57 (44), 115 (66), 125 (43), 154 (59), 168 (100), 170 (76), 212 (74), 223 (39), 239 (78), 240 (53), 241 (41), 478 (57) $[M]^+$, 479 (20) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 478.2136, gefunden: 478.2150 $[M]^+$

3.33 (*R,S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(*1H*-imidazol-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9180} (153)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 8** aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)-2-phenylacetamid (213 mg, 0.5 mmol) und Zinn(II)chlorid Dihydrat (563 mg, 2.5 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit *tert*-Butylmethylether.

Ausbeute: 70 mg (35% d. Th.) $C_{24}H_{20}N_4O_2$ (396.44)

gelber Feststoff

Smp.: 91 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.92 (s, 1H, C**H**), 6.81 (m, 1H, Imidazolyl-**H**), 6.91 (m, 1H, Imidazolyl-**H**), 7.09 (m, 2H, -N**H$_2$**), 7.39 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.46 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.57-7.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.65-7.67 (m, 4H, Aryl-**H**), 8.33 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.66 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 65.87 (**C**H), 118.81 (**C**-Aryl), 119.23 (**C**-Aryl), 120.34 (**C**-Aryl), 123.45 (**C**-Aryl), 125.65 (**C**-Aryl), 128.15 (2 **C**H-Aryl), 128.32 (2 **C**H-Aryl), 129.01 (**C**-Aryl), 129.35 (2 **C**H-Aryl), 129.44 (**C**-Aryl), 129.87 (2 **C**H-Aryl), 130.36 (**C**-Aryl), 132.62 (**C**-Aryl), 134.49 (**C**-Aryl), 137.09 (**C**-Aryl), 138.09 (**C**-Aryl), 142.23 (**C**-Aryl), 165.92 (HN-**C**=O), 199.08 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3357 (w), 1735 (w), 1718 (w), 1701 (s), 1696 (s), 1685 (s), 1654 (s), 1635 (s), 1617 (s), 1560 (m), 1540 (s), 1507 (s), 1496 (s), 1437 (m), 1245 (s), 1077 (m), 725 (m)

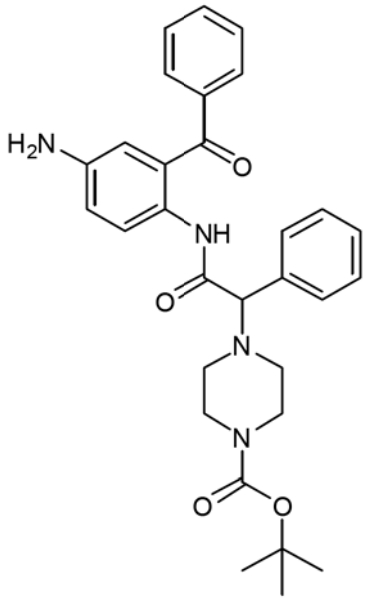
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 105 (18), 130 (4), 157 (14), 158 (100), 159 (20), 161 (10), 210 (4), 211 (12), 212 (7), 239 (25), 396 (21) $[M]^+$, 397 (6) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 396.1586, gefunden: 396.1597 $[M]^+$

3.34 (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoyl)-2-(4-*tert*-butyloxycarbonyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9151}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 8** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-*tert*-butyloxycarbonyl-1-piperazinyl)-3-phenylacetamid (1.1 g, 2.0 mmol) und Zinn(II)chlorid Dihydrat (2.3 g, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (3:2).

Ausbeute: 1.40 g (57% d. Th.) $C_{30}H_{34}N_4O_4$ (514.62)
orange-roter Feststoff

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.42 (s, 9H, O(C**H$_3$**)$_3$), 2.30-2.44 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.49-3.54 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.58 (s, 2H, N**H$_2$**), 3.94 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.32 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.35-7.38 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.47-7.51 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.52 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.29 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.34 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 28.50 (O-C-(**C**H$_3$)$_3$), 51.50 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 76.80 (**C**H), 79.55 (O-**C**-(CH$_3$)$_3$), 118.30 (**C**H-Aryl), 120.19 (2 **C**H-Aryl), 123.35 (2 **C**H-Aryl), 126.30 (**C**H-Aryl), 128.24 (**C**H-Aryl), 128.34 (2 **C**H-Aryl), 128.42 (q**C**-Aryl),

128.64 (**C**H-Aryl), 129.00 (q**C**-Aryl), 129.65 (2 **C**H-Aryl), 129.99 (q**C**-Aryl), 132.55 (**C**H-Aryl), 138.41 (q**C**-Aryl), 141.42 (q**C**-Aryl), 168.60 (O=**C**-O-C(CH_3)$_3$), 170.36 (HN-**C**=O), 198.32 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3453 (s), 3367 (s), 3248 (w), 2974 (w), 1676 (s), 1643 (s), 1607 (w), 1594 (w), 1509 (s), 1447 (m), 1424 (s), 1392 (w), 1366 (m), 1334 (m), 1308 (w), 1287 (s), 1249 (s), 1162 (s), 1134 (s), 1003 (w), 870 (w), 738 (w), 700 (m)

MS (ESI)

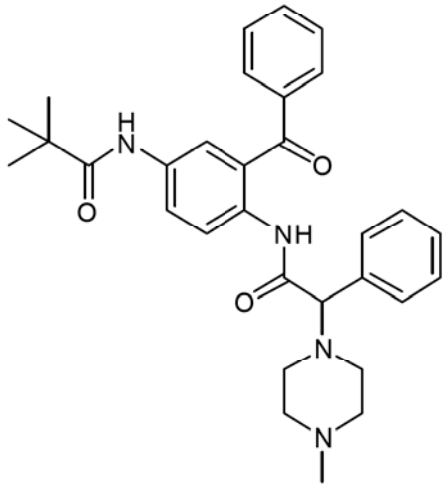
m/z (%): 315 (12), 459 (20), 515 (100) $[M+H]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 515.2658, gefunden: 515.2684 $[M+H]^+$

MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäure- und 4-Aminoacylbenzophenon-Partialstruktur:

3.35 (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenyl)pivalamid {Schl-15005} (197)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (300 mg, 0.7 mmol) und Pivalinsäurechlorid (0.11 mL, 0.8 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (1:2).

Ausbeute: 215 mg (60% d. Th.) $C_{31}H_{36}N_4O_3$ (512.27)
gelber Feststoff

Smp.: 90 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.27 (s, 9H, (C**H**$_3$)$_3$), 2.29 (s, 3H, N-C**H**$_3$), 2.52 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H**$_2$), 3.94 (s, 1H, C**H**), 7.27 (s, 1H **H**N-C=O), 7.26-7.30 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.34-7.39 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.47-7.49 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.50-7-55 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.60-7.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.82-7.85 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.87-7.89 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.49 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.44 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 27.56 (C(**C**H_3)$_3$), 39.52 (**C**$(CH_3)_3$), 45.58 (N-**C**H_3), 54.61 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.86 (**C**-N), 122.31 (**C**H-Aryl), 123.75 (**C**H-Aryl), 124.93 (**C**H-Aryl), 125.69 (q**C**-Aryl), 128.23 (**C**H-Aryl), 128.48 (2 **C**H-Aryl), 128.65 (2 **C**H-Aryl), 128.91 (2 **C**H-Aryl), 130.22 (2 **C**H-Aryl), 132.63 (q**C**-Aryl), 132.96 (**C**H-Aryl), 135.33 (q**C**-Aryl), 135.55 (q**C**-Aryl), 137.96 (q**C**-Aryl), 170.76 (HN-**C**=O), 176.55 (HN-**C**=O), 197.69 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3340 (m), 2967 (m), 2801 (w), 1685 (s), 1534 (s), 1507 (s), 1400 (m), 1291 (m), 1241 (m), 1162 (w), 702 (w)

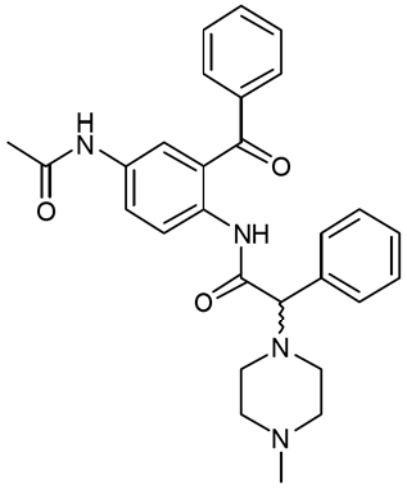
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 56 (18), 91 (15), 105 (8), 189 (100), 290 (71), 211 (14), 296 (38), 322 (20), 414 (12), 512 (39) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 512.2787, gefunden: 512.2781 $[M]^+$

3.36 (*R*,*S*)-*N*-(4-Acetylamino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-15013} (195)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R,S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und Essigsäurechlorid (94 mg, 1.2 mmol) hergestellt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (1:2).

Ausbeute: 132 mg (28% d. Th.) $C_{28}H_{30}N_4O_3$ (470.56)
gelber Feststoff

Smp.: 85 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.09 (s, 3H, C**H$_3$**), 2.29 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.53 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.94 (s, 1H, C**H**), 7.27 (s, 1H, **H**N-C=O), 7.25-7.31 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.34-7.39 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.43 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.49-7.53 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.59-7.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.80-7.83 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.90 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.48 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.56 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 24.31 (H_3**C**-C=O), 45.65 (N-**C**H_3), 54.67 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.84 (**C**-N), 122.33 (**C**H-Aryl), 124.16 (**C**H-Aryl), 124.77 (**C**H-Aryl), 125.31 (q**C**-Aryl), 125.39 (**C**H-Aryl), 128.26 (**C**H-Aryl), 128.40 (2 **C**H-Aryl), 128.66 (2 **C**H-Aryl), 128.84 (2 **C**H-Aryl), 130.11 (2 **C**H-Aryl), 132.38 (q**C**-Aryl), 132.78 (q**C**-Aryl), 135.47 (q**C**-Aryl), 137.95 (q**C**-Aryl), 168.3 (HN-**C**=O), 170.9 (HN-**C**=O), 197.8 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3276 (s), 2933 (s), 2846 (m), 2669 (s), 1550 (s), 1508 (s), 1453 (m), 1402 (m), 1292 (m), 1140 (w), 1009 (w), 702 (m)

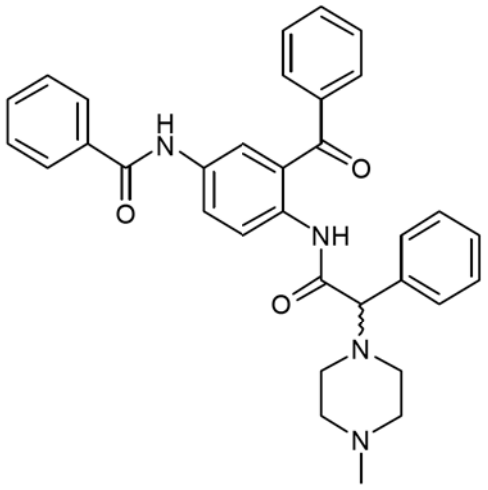
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (6), 91 (8), 105 (6), 146 (4), 189 (100), 190 (43), 211 (6), 212 (7), 254 (14), 280 (10), 372 (5), 470 (14) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 470.2317, gefunden: 470.2336 $[M]^+$

3.37 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-benzoylaminophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylessigsäureamid {Schl-15014} (199)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und Benzoylchlorid (169 mg, 1.2 mmol) hergestellt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Diethylether / Isohexan (8:2:1).

Ausbeute: 474 mg (89% d. Th.) $C_{33}H_{32}N_4O_3$ (532.25)

gelber Feststoff

Smp.: 135 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.42 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.62 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 2.74 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.98 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.32 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.35-7.38 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.42-7.46 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.50-7.55 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.59-7.64 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.80-7.85 (m, 4H, Aryl-**H**), 8.01 (s, 1H, **H**N-C=O), 8.05-8.10 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.54 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.64 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 45.05 (N-**C**H_3), 54.39 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.49 (**C**-N), 122.34 (**C**H-Aryl), 124.66 (q**C**-Aryl), 125.22 (**C**H-Aryl), 125.49 (**C**H-Aryl), 127.06 (**C**H-Aryl), 128.48 (2 **C**H-Aryl), 128.76 (2 **C**H-Aryl), 128.81 (**C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 129.05 (2 **C**H-Aryl), 130.16 (2 **C**H-Aryl), 132.03 (2 **C**H-Aryl), 132.62 (q**C**-Aryl), 132.98 (**C**H-Aryl), 134.36 (q**C**-Aryl), 135.26 (q**C**-Aryl), 135.77 (q**C**-Aryl), 138.04 (q**C**-Aryl), 165.73 (HN-**C**=O), 170.54 (HN-**C**=O), 198.12 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3282 (s), 2937 (m), 2804 (m), 1654 (s), 1596 (w), 1507 (s), 1401 (m), 1290 (s), 1139 (w), 1009 (w), 980 (w), 703 (s)

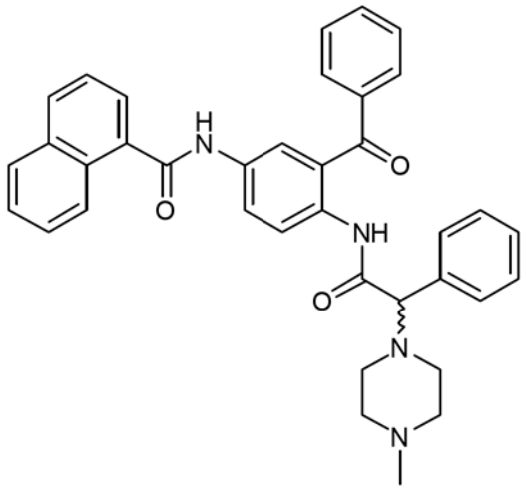
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (12), 77 (5), 91 (17), 105 (39), 106 (8), 146 (6), 187 (6), 189 (100), 190 (72), 191 (10), 211 (7), 212 (4), 216 (8), 316 (34), 317 (9), 342 (33), 343 (15), 434 (13), 530 (10), 532 (31) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 532.2474, gefunden: 532.2485 $[M]^+$

3.38 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(1-naphtoyl)aminophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-15015} (205)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und 1-Naphthoylchlorid (191 mg, 1.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (2:1) als Eluent.

Ausbeute: 430 mg (74% d. Th.) $C_{37}H_{34}N_4O_3$ (582.26)
gelb-oranger Feststoff

Smp.: 100 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.29 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.52 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.91 (s, 1H, C**H**), 7.28-7.32 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.36-7.39 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.41-7.45 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.50-7.55 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.58-7.68 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.84-7.92 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.94 (s, 1H, **H**N-C=O), 8.05-8.10 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.25-8.29 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.54 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.58 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 45.59 (N-**C**H_3), 54.66 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 60.35 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 76.80 (**C**-N), 122.39 (**C**H-Aryl), 124.12 (**C**H-Aryl), 124.58 (**C**H-Aryl), 125.04 (q**C**-Aryl), 125.12 (**C**H-Aryl), 125.20 (**C**H-Aryl), 125.43 (q**C**-Aryl), 126.55 (**C**H-Aryl), 127.34 (2 **C**H-Aryl), 128.28 (**C**H-Aryl), 128.39 (**C**H-Aryl), 128.45 (2 **C**H-Aryl), 128.66 (2 **C**H-Aryl), 128.89 (2 **C**H-Aryl), 129.99 (q**C**-Aryl), 130.16 (**C**H-Aryl), 131.14 (**C**H-Aryl), 132.70 (q**C**-Aryl), 132.90 (**C**H-Aryl), 133.66 (**C**H-Aryl), 133.87 (q**C**-Aryl), 135.46 (q**C**-Aryl), 135.71 (q**C**-Aryl), 137.95 (q**C**-Aryl), 167.54 (HN-**C**=O), 170.83 (HN-**C**=O), 197.74 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3258 (s), 3059 (m), 2937 (m), 2800 (s), 1649 (s), 1503 (s), 1450 (m), 1404 (m), 1288 (m), 1139 (w), 1009 (w), 781 (m), 702 (m)

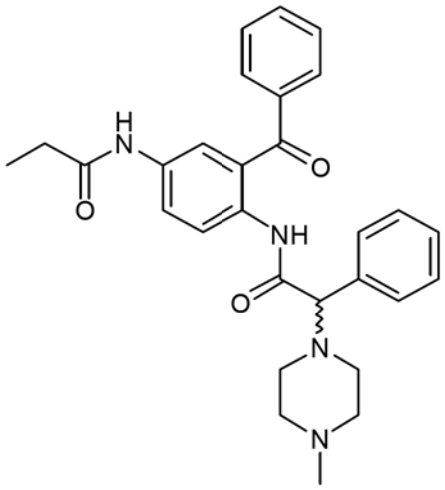
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (15), 91 (21), 98 (12), 99 (12), 127 (33), 146 (10), 155 (64), 156 (27), 172 (13), 188 (13), 189 (100), 190 (73), 191 (15), 216 (12), 366 (64), 367 (20), 392 (40), 393 (20), 484 (15), 485 (7), 582 (23) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 582.2631, gefunden: 582.2612 $[M]^+$

3.39 (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenylpropionamid {Schl-15016} (196)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und Propionylchlorid (111 mg, 1.2 mmol) hergestellt. Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Diethylether (4:1).

Ausbeute: 300 mg (62% d. Th.) $C_{29}H_{32}N_4O_3$ (484.25)
gelber Feststoff

Smp.: 80 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.18 (t, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.5 Hz, $CH_2C\mathbf{H_3}$), 2.29 (s, 3H, N-C$\mathbf{H_3}$), 2.31 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.5 Hz, C$\mathbf{H_2}CH_3$), 2.53 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C$\mathbf{H_2}$), 3.94 (s, 1H, C**H**), 7.24-7.29 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.29 (s, 1H, **H**N-C=O), 7.36-7.40 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.45 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.51 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.62 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.82 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.91 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.47 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.51 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 9.37 (CH_2-**C**H_3), 30.09 (**C**H_2-CH_3), 45.70 (N-**C**H_3), 54.69 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.78 (**C**-N), 122.33 (**C**H-Aryl), 123.72 (**C**H-Aryl), 124.52 (**C**H-Aryl), 125.77 (q**C**-Aryl), 128.20 (2 **C**H-Aryl), 128.29 **C**H-Aryl), 128.55 (**C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 130.03 (2 **C**H-Aryl), 132.78 (q**C**-Aryl), 133.17 (**C**H-Aryl), 134.61 (q**C**-Aryl), 135.35 (q**C**-Aryl), 137.80 (q**C**-Aryl), 170.96 (HN-**C**=O), 172.38 (HN-**C**=O), 197.58 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3276 (s), 3062 (w), 2939 (m), 2804 (m), 1669 (s), 1548 (s), 1506 (s), 1453 (m), 1403 (m), 1291 (m), 1243 (m), 1009 (w)

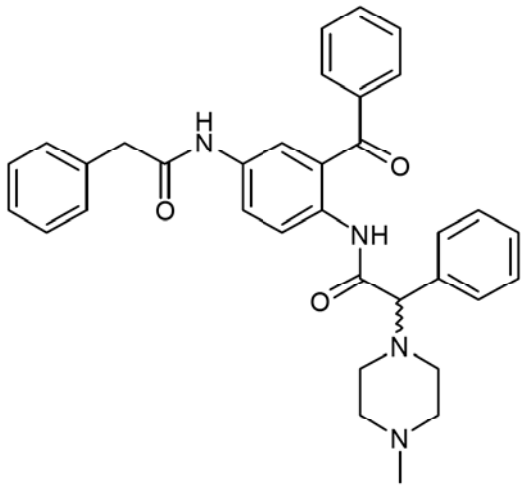
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (16), 91 (20), 98 (12), 105 (10), 146 (8), 187 (9), 190 (72), 211 (12), 216 (11), 238 (22), 268 (24), 394 (15), 386 (10), 484 (49) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 484.2474, gefunden: 484.2440 $[M]^+$

3.40 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-phenylacetylaminophenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-15017} (200)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R,S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und Phenylacetylchlorid (0.2 mL, 1.5 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Diethylether (4:1).

Ausbeute: 233 mg (43% d. Th.) $C_{34}H_{34}N_4O_3$ (546.66)
weiß-gelblicher Feststoff

Smp.: 190 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.27 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.49 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.65 (s, 2H, C**H$_2$**), 3.92 (s, 1H, C**H**), 7.28 (s, 1H, **H**N-C=O), 7.21-7.43 (m, 11H, Aryl-**H**), 7.50 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.92 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.43 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.49 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 44.53 (**C**H$_2$), 45.78 (N-**C**H$_3$), 54.75 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 76.91 (**C**-N), 122.22 (**C**H-Aryl), 123.92 (q**C**-Aryl), 124.66 (**C**H-Aryl), 125.51 (**C**H-Aryl), 127.70 (**C**H-Aryl), 128.22 (**C**H-Aryl), 128.41 (2 **C**H-Aryl), 128.63 (2 **C**H-Aryl), 128.92 (2 **C**H-Aryl), 129.21 (2 **C**H-Aryl), 129.44 (2 **C**H-Aryl), 130.20 (2 **C**H-Aryl), 132.19 (q**C**-Aryl), 132.93 (q**C**-Aryl), 134.09 (**C**H-Aryl), 135.51 (q**C**-Aryl), 135.55 (q**C**-Aryl), 137.88 (q**C**-Aryl), 169.12 (HN-**C**=O), 170.93 (HN-**C**=O), 197.61 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3328 (s), 3029 (w), 2938 (m), 2838 (m), 2795 (m), 1695 (m), 1658 (s), 1545 (s), 1504 (s), 1453 (m), 1400 (m), 1322 (m), 1288 (m), 1247 (m), 1139 (m), 1013 (w), 846 (w), 700 (s)

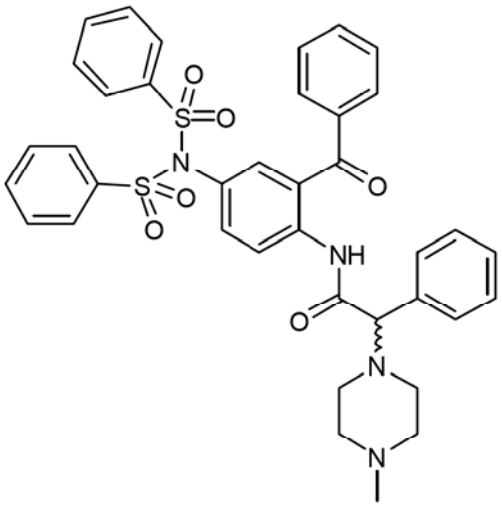
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (10), 91 (44), 105 (10), 119 (11), 136 (20), 189 (100), 190 (70), 212 (23), 238 (24), 330 (25), 356 (16), 428 (17), 546 (11) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 546.2631, gefunden: 546.2650 $[M]^+$

3.41 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(*N*-(phenylsulfonyl)phenylsulfamoyl)phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-15019} (204)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und Benzensulfonylchlorid (0.2 mL, 2.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Diethylether (2:1).

Ausbeute: 300 mg (72% d. Th.) $C_{38}H_{36}N_4O_6S_2$ (708.85)

gelber Feststoff

Smp.: 175 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.32 (s, 3H, N-C**H**$_3$), 2.57 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H**$_2$), 3.98 (s, 1H, C**H**), 7.11 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.27-7.33 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.40 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.47 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.48-7.54 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.64-7.72 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.90 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.66 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.96 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC*, *HMBC*)

δ_C (ppm): 45.72 (N-**C**H_3), 54.71 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 77.16 (**C**-N), 121.87 (**C**H-Aryl), 124.54 (**C**H-Aryl), 127.21 (q**C**-Aryl), 127.53 (**C**H-Aryl), 128.43 (2 **C**H-Aryl), 128.46 (q**C**-Aryl), 128.51 (2 **C**H-Aryl), 128.70 (**C**H-Aryl), 128.79 (2 **C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 129.13 (2 **C**H-Aryl), 129.16 (2 **C**H-Aryl), 130.03 (2 **C**H-Aryl), 132.96 (**C**H-Aryl), 132.98 (**C**H-Aryl), 133.09 (**C**H-Aryl), 134.10 (2 **C**H-Aryl), 135.26 (q**C**-Aryl), 135.98 (q**C**-Aryl), 136.44 (q**C**-Aryl), 137.60 (q**C**-Aryl), 141.29 (q**C**-Aryl), 171.44 (HN-**C**=O), 197.00 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3202 (m), 3059 (w), 2935 (m), 2796 (m), 1692 (m), 1508 (s), 1448 (m), 1385 (s), 1448 (m), 1385 (s), 1285 (m), 1260 (m), 1170 (s), 936 (m), 881 (m), 723 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 77 (19), 91 (11), 105 (11), 142 (10), 189 (100), 190 (68), 211 (30), 219 (11), 237 (18), 351 (13), 378 (24), 470 (9)

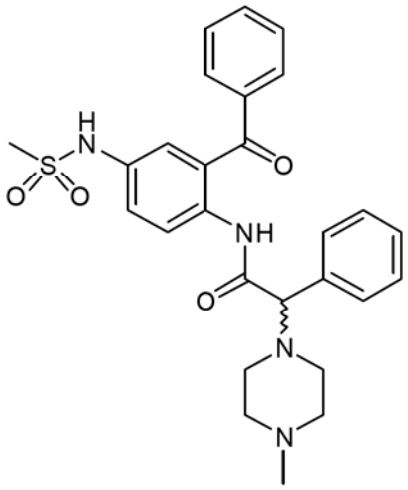
MS (ESI)

m/z (%): 569 (20), 709 (100) $[M+H]^+$, 1417 (8) $[2\ (M+H)]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 709.2155, gefunden: 709.2146 $[M+H]^+$

3.42 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(methylsulfamoyl)phenyl)-2-(4-methyl-1-piperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-15020} (202)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und Methylsulfonylchlorid (172 mg, 1.5 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittles Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Diethylether (2:1).

Ausbeute: 368 mg (73% d. Th.) $C_{27}H_{30}N_4O_4S$ (506.62)
gelber Feststoff

Smp.: 95 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.28 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.51 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 2.91 (s, 3H, SO_2C**H$_3$**), 3.95 (s, 1H, C**H**), 7.25-7.34 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.27 (s, 1H, **H**N-C=O), 7.46 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.48-7.52 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.61-7.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77-7.81 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.53 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.57 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 39.45 (SO_2**C**H$_3$), 45.75 (N-**C**H$_3$), 54.73 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 76.81 (**C**-N), 122.96 (**C**H-Aryl), 126.00 (q**C**-Aryl), 126.47 (**C**H-Aryl), 127.07 (**C**H-Aryl),

128.32 (**C**H-Aryl), 128.54 (2 **C**H-Aryl), 128.69 (2 **C**H-Aryl), 128.91 (2 **C**H-Aryl), 130.15 (2 **C**H-Aryl), 130.81 (q**C**-Aryl), 133.17 (**C**H-Aryl), 135.32 (q**C**-Aryl), 137.09 (q**C**-Aryl), 137.61 (q**C**-Aryl), 171.18 (HN-**C**=O), 197.21 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3242 (w), 2937 (w), 2807 (m), 1685 (s), 1508 (s), 1448 (m), 1396 (w), 1322 (m), 1289 (m), 1236 (w), 1151 (s), 985 (w), 702 (m)

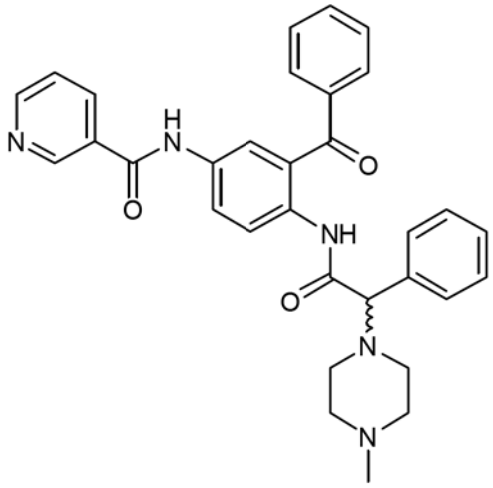
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (17), 91 (22), 98 (11), 146 (10), 189 (100), 190 (72), 211 (23), 216 (12), 237 (12), 316 (15), 408 (7), 506 (24) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 506.1988, gefunden: 506.1999 $[M]^+$

3.43 (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenylnicotinamid {Schl-15021} (207)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und Nicotinsäurechlorid Hydrochlorid (267 mg, 1.5 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.3 mL, 2.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Diethylether / Isohexan (8:2:2).

Ausbeute: 350 mg (66% d. Th.) $C_{32}H_{31}N_5O_3$ (533.62)

aprikotfarbener Feststoff

Smp.: 95 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.29 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.52 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.93 (s, 1H, C**H**), 7.25-7.29 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.32-7.39 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.50 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.58-7.62 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.81-7.85 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.93 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.14 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.45 (s, 1H, **H**N-C=O), 8.46 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.69-8.72 (m, 1H, Aryl-**H**), 9.03-9.07 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.58 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 45.72 (N-**C**H_3), 54.72 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.84 (**C**-N), 122.51 (**C**H-Aryl), 123.56 (q**C**-Aryl), 124.71 (**C**H-Aryl), 125.56 (**C**H-Aryl), 125.64 (**C**H-Aryl), 128.32 (**C**H-Aryl), 128.47 (2 **C**H-Aryl), 128.68 (2 **C**H-Aryl), 128.91 (2 **C**H-Aryl), 130.16 (2 **C**H-Aryl), 130.22 (**C**H-Aryl), 132.22 (**C**H-Aryl), 132.99 (q**C**-Aryl), 135.33 (**C**H-Aryl), 135.42 (q**C**-Aryl), 135.87 (**C**H-Aryl), 137.87 (q**C**-Aryl), 148.04 (q**C**-Aryl), 152.52 (q**C**-Aryl), 163.91 (HN-**C**=O), 171.15 (HN-**C**=O), 197.59 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3259 (s), 2938 (m), 2804 (m), 1673 (s), 1545 (s), 1506 (s), 1452 (m), 1402 (m), 1288 (s), 1139 (m), 1010 (w), 729 (m), 702 (s)

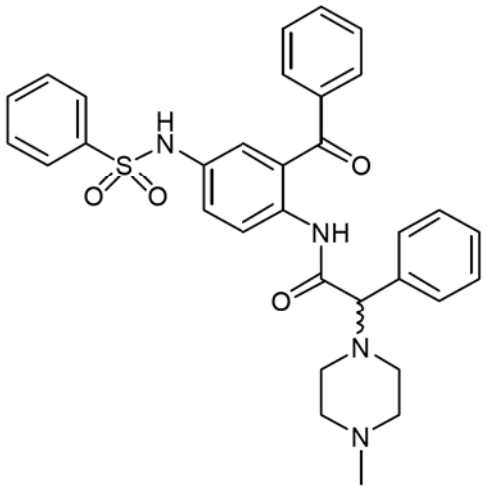
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (14), 91 (21), 106 (39), 189 (100), 190 (69), 211 (16), 317 (52), 343 (58), 435 (19), 533 (25) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 533.2427, gefunden: 533.2434 $[M]^+$

3.44 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(phenylsulfamoyl)phenyl)-2-(4-methyl-1-piperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-15022} (203)



In einem Kolben wurde (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) vorgelegt, mit Dichlormethan in Lösung gebracht und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde Benzensulfonylchlorid (0.1 mL, 1.0 mmol) langsam zugegeben und weitere 3 h gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:2).

Ausbeute: 100 mg (18% d. Th.) $C_{32}H_{32}N_4O_4S$ (568.69)

gelber Feststoff

Smp.: 73 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.30 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.53 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.94 (s, 1H, C**H**), 7.14 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.27 (s, 1H, **H**N-C=O), 7.28-7.30 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.33-7.36 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.38-7.48 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.57 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.58-7.64 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.67-7.70 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.45 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.60 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.58 (N-**C**H_3), 54.61 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.85 (**C**-N), 113.75 (**C**H-Aryl), 122.53 (**C**H-Aryl), 125.34 (q**C**-Aryl), 126.93 (**C**H-Aryl), 127.13 (2 **C**H-Aryl), 128.00 (**C**H-Aryl), 128.28 (**C**H-Aryl), 128.46 (2 **C**H-Aryl), 128.65 (2 **C**H-Aryl), 128.70 (2 **C**H-Aryl), 128.89 (2 **C**H-Aryl), 129.16 (2 **C**H-Aryl), 130.73 (q**C**-Aryl), 132.94 (**C**H-Aryl), 135.31 (q**C**-Aryl), 136.97 (q**C**-Aryl), 137.73 (q**C**-Aryl), 139.06 (q**C**-Aryl), 171.00 (HN-**C**=O), 197.35 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3231 (m), 3061 (w), 2937 (m), 2825 (s), 1685 (s), 1646 (s), 1596 (w), 1578 (w), 1512 (s), 1448 (m), 1320 (m), 1290 (m), 1164 (s), 1091 (w), 1010 (w), 984 (w), 721 (m), 690 (m), 583 (m)

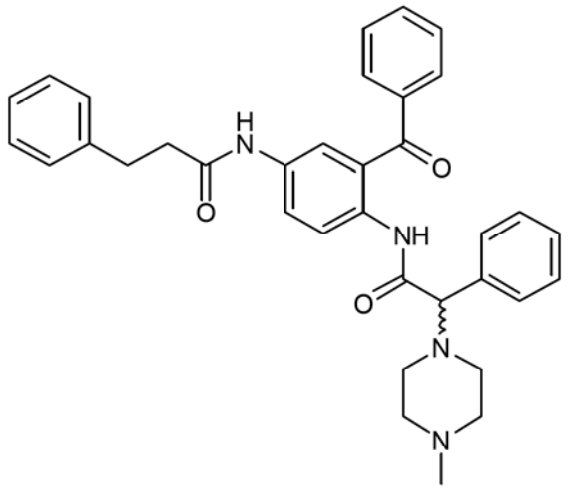
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (18), 91 (24), 98 (14), 105 (16), 146 (11), 189 (100), 190 (70), 211 (16), 216 (15), 219 (14), 237 (22), 352 (10), 378 (34), 470 (12), 568 (21) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 568.2144, gefunden: 568.2141 $[M]^+$

3.45 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-phenylacetylaminophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-15033} (201)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und 3-Phenylpropionylchlorid (0.2 mL, 1.5 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:4) als Eluent.

Ausbeute: 393 mg (70% d. Th.) $C_{35}H_{36}N_4O_3$ (560.69)
gelber Feststoff

Smp.: 65 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.32 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.58 (t, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.6 Hz, COC**H$_2$**CH$_2$), 2.61 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 2.98 (t, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.6 Hz, COCH$_2$C**H$_2$**), 3.94 (s, 1H, C**H**), 7.13-7.24 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.24-7.28 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.29 (s, 1H, **H**N-C=O), 7.32-7.34 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.35-7.38 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.52 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.62-7.64 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.83 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.44 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.55 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 31.48 ($COCH_2\mathbf{C}H_2$), 39.27 ($CO\mathbf{C}H_2CH_2$), 45.27 (N-$\mathbf{C}H_3$), 54.39 (4 Piperazinyl -$\mathbf{C}H_2$), 77.20 (**C**-N), 122.30 (**C**H-Aryl), 124.24 (**C**H-Aryl), 124.99 (**C**H-Aryl), 125.29 (q**C**-Aryl), 126.42 (**C**H-Aryl), 128.30 (**C**H-Aryl), 128.33 (2 **C**H-Aryl), 128.43 (2 **C**H-Aryl), 128.63 (2 **C**H-Aryl), 128.70 (2 **C**H-Aryl), 128.86 (2 **C**H-Aryl), 130.14 (2 **C**H-Aryl), 132.30 (q**C**-Aryl), 132.90 (**C**H-Aryl), 135.43 (q**C**-Aryl), 135.47 (q**C**-Aryl), 137.98 (q**C**-Aryl), 140.43 (q**C**-Aryl), 170.42 (HN-**C**=O), 170.8 (HN-**C**=O), 197.8 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3274 (s), 3061 (w), 3027 (w), 2937 (m), 2823 (m), 1667 (s), 1506 (s), 1454 (m), 1403 (m), 1290 (s), 1140 (m), 1076 (w), 1010 (w), 749 (m), 699 (s)

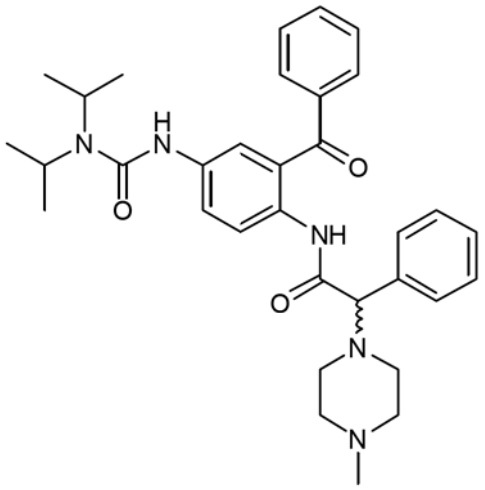
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 91 (12), 105 (6), 189 (100), 190 (44), 212 (11), 238 (12), 344 (12), 560 (9) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 560.2787, gefunden: 560.2782 $[M]^+$

3.46 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-(*N*′,*N*′-diisopropylureido)phenyl)-2-(4-methyl-1-piperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-15034} (198)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (300 mg, 0.7 mmol) und *N*,*N*-Diisopropylcarbamoylchlorid (172 mg, 1.1 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:1).

Ausbeute: 138 mg (36% d. Th.) $C_{33}H_{41}N_5O_3$ (555.71)
gelb-oranger Feststoff

Smp.: 150 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.21 (d, 12H, $^3J_{H\text{-}H}$ =6.6 Hz, 2 CH-(C**H**$_3$)$_2$), 2.10 (s, 3H, N-C**H**$_3$), 2.24 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H**$_2$), 3.78 (s, 1H, C**H**), 3.88 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, 2 C**H**-(CH$_3$)$_2$), 7.25-7.35 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.54-7.58 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.65-7.70 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.73-7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.82 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.19 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.68 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 21.0 (2 CH(**C**H_3)$_2$), 45.85 (N-**C**H_3), 54.88 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 59.63 (2 **C**H(CH$_3$)$_2$), 75.01 (**C**-N), 121.43 (**C**H-Aryl), 122.22 (q**C**-Aryl), 123.52 (**C**H-Aryl), 126.74 (**C**H-Aryl), 127.76 (2 **C**H-Aryl), 128.12 (2 **C**H-Aryl), 128.44 (2 **C**H-Aryl), 128.75 (2 **C**H-Aryl), 129.72 (**C**H-Aryl), 130.52 (q**C**-Aryl), 132.82 (**C**H-Aryl), 135.93 (q**C**-Aryl), 136.65 (q**C**-Aryl), 137.38 (q**C**-Aryl), 153.52 (HN-**C**=O-N), 169.28 (HN-**C**=O), 196.28 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3307 (s), 2967 (s), 2934 (s), 2798 (m), 1666 (s), 1597 (w), 1505 (s), 1452 (m), 1319 (s), 1292 (s), 1237 (m), 1142 (m), 1010 (s), 702 (m)

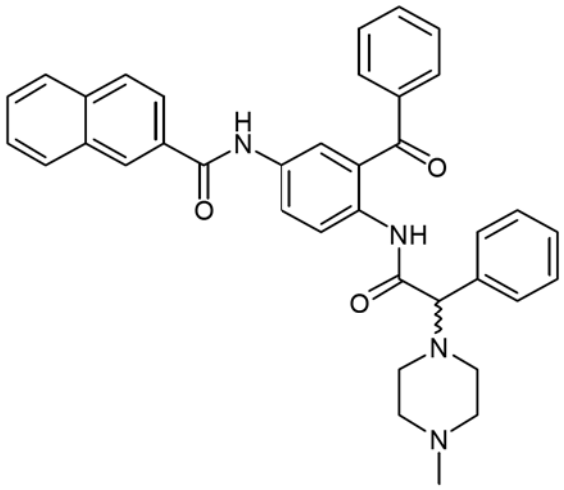
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (29), 86 (72), 87 (34), 91 (18), 101 (46), 105 (42), 128 (35), 146 (8), 189 (100), 190 (76), 238 (28), 264 (71), 296 (12), 365 (18), 454 (17), 555 (5) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 555.3209, gefunden: 555.3208 $[M]^+$

3.47 (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenyl)-2-naphthamid {Schl-15035} (206)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid (429 mg, 1.0 mmol) und 2-Naphthoylchlorid (286 mg, 1.5 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:5).

Ausbeute: 340 mg (58% d. Th.) $C_{37}H_{34}N_4O_3$ (582.69)
gelb-oranger Feststoff

Smp.: 110 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.31 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.54 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.90 (s, 1H, C**H**), 7.23-7.29 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.31-7.36 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.44-7.56 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.87 (m, 6H, Aryl-**H**), 8.07-8.12 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.30 (m 1H, Aryl-**H**), 8.48 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.52 (s, 1H, **H**N-C=O), 11.59 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.47 (N-**C**H$_3$), 54.54 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 76.9 (**C**-N), 122.36 (**C**-Aryl), 123.53 (**C**-Aryl), 124.53 (**C**-Aryl), 125.38 (**C**-Aryl), 125.47 (**C**-Aryl), 126.86

(2 **C**H-Aryl), 127.72 (**C**-Aryl), 127.75 (**C**-Aryl), 127.90 (**C**-Aryl), 128.26 (**C**-Aryl), 128.41 (2 **C**H-Aryl), 128.55 (**C**-Aryl), 128.64 (2 **C**H-Aryl), 128.87 (**C**-Aryl), 128.89 (**C**-Aryl), 130.13 (2 **C**H-Aryl), 131.57 (**C**-Aryl), 132.46 (**C**-Aryl), 132.83 (**C**-Aryl), 132.86 (**C**-Aryl), 134.81 (**C**-Aryl), 135.44 (**C**-Aryl), 135.53 (**C**-Aryl), 137.95 (**C**-Aryl), 165.90 (HN-**C**=O), 170.92 (HN-**C**=O), 197.76 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3377 (s), 3059 (m), 2936 (m), 2799 (m), 1648 (s), 1597 (m), 1539 (s), 1505 (s), 1401 (m), 1319 (m), 1288 (s), 1239 (m), 1138 (m), 1010 (w), 775 (w), 702 (m)

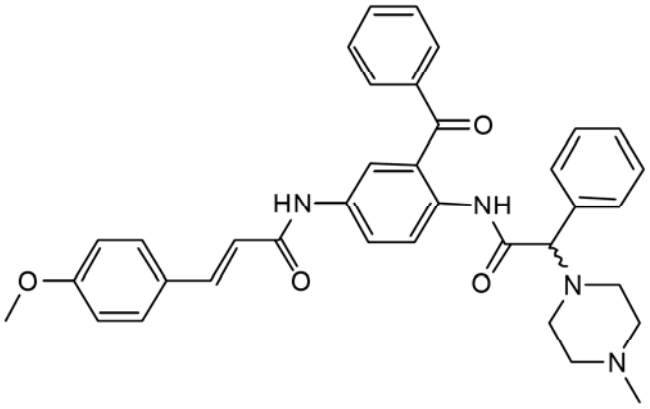
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (20), 91 (27), 98 (19), 105 (11), 127 (32), 146 (14), 154 (64),189 (100), 190 (76), 216 (16), 366 (70), 392 (63), 484 (35), 582 (38) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 582.2631, gefunden: 582.2644 $[M]^+$

3.48 (*E*)-(*R,S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)phenyl)-3-(4-methoxyphenyl)acrylamid {Schl-9200} (208)



Gemäß Allgemeinen Vorschriften **AAV 3b** und **AAV 4** aus (*E*)-(*R,S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid (214 mg, 0.5 mmol) und *E*-3-(4-Methoxyphenyl)acrylsäure (178 mg, 1.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:1).

Ausbeute: 120 mg (41% d. Th.) $C_{36}H_{36}N_4O_4$ (588.70)

gelber Feststoff

Smp.: 121 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.27 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.50 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.77 (s, 3H, O-C**H$_3$**), 3.93 (s, 1H, C**H**), 6.33 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 6.81 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.22-7.28 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.32-7.38 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.43-7.49 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.53 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.57 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.77-7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.11 (s, 1H, **H**N-C=O), 8.19 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.43 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.57 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.63 (N-**C**H_3), 54.65 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 55.29 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 60.37 (O-**C**H_3), 76.86 (**C**-N), 112.22 (=**C**), 118.08 (=**C**), 119.78 (=**C**), 122.27 (=**C**), 123.52 (=**C**), 123.99 (=**C**), 124.64 (=**C**), 125.49 (=**C**), 127.20 (=**C**), 128.26 (=**C**), 128.34 (2 **C**H-Aryl), 128.64 (2 **C**H-Aryl), 128.88 (2 **C**H-Aryl), 129.47 (2 **C**H-Aryl), 130.09 (2 **C**H-Aryl), 132.82 (2 **C**H-Aryl), 135.54 (=**C**), 137.95 (=**C**), 141.91 (=**C**), 161.06 (=**C**), 164.55 (HN-**C**=O), 170.95 (HN-**C**=O), 197.79 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2797 (w), 1735 (w), 1685 (s), 1654 (s), 1648 (m), 1603 (s), 1540 (s), 1507 (s), 1459 (m), 1420 (w), 1402 (m), 1287 (s), 1252 (s), 1171 (s), 1010 (w), 826 (w), 700 (w)

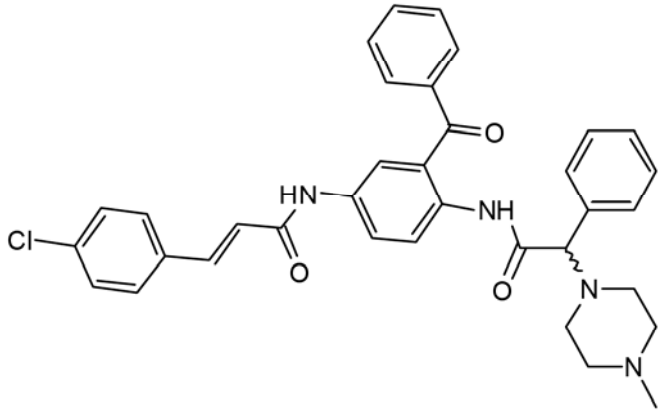
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 91 (3), 161 (23), 162 (4), 189 (100), 190 (32), 191 (4), 212 (5), 372 (4), 398 (3), 399 (3), 588 (1) $[M]^+$, 589 (5) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 588.2737, gefunden: 588.2713 $[M]^+$

3.49 (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)phenyl)-3-(4-chlorphenyl)acrylamid {Schl-9201} (209)



Gemäß Allgemeinen Vorschriften **AAV 3b** und **AAV 4** aus (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid (214 mg, 0.5 mmol) und (*E*)-3-(4-Chlorphenyl)acrylsäure (182 mg, 1.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:1).

Ausbeute: 170 mg (57% d. Th.) $C_{35}H_{33}ClN_4O_3$ (593.11)

gelber Feststoff

Smp.: 128 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.35 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.60 (d, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.97 (s, 1H, C**H**), 6.46 (d, 1H, $^3J_{H,H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.26-7.42 (m, 9H, Aryl-**H**), 7.49-7.54 (m,

3H, Aryl-**H**), 7.61-7.64 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.66 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.83 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.09 (s, 1H, **H**N-C=O), 8.51 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.61 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.41 (N-**C**H_3), 54.57 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 77.21 (**C**-N), 117.81 (=**C**), 119.90 (=**C**), 120.88 (=**C**), 122.39 (=**C**), 124.14 (=**C**), 124.81 (=**C**), 125.41 (=**C**), 127.59 (=**C**), 128.39 (=**C**), 128.47 (2 **C**H-Aryl), 128.75 (2 **C**H-Aryl), 128.89 (2 **C**H-Aryl), 129.08 (2 **C**H-Aryl), 129.17 (2 **C**H-Aryl), 130.16 (2 **C**H-Aryl), 132.96 (=**C**), 135.39 (=**C**), 135.96 (=**C**), 137.98 (=**C**), 141.26 (=**C**), 163.20 (HN-**C**=O), 170.80 (HN-**C**=O), 197.88 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2798 (w), 1636 (m), 1594 (m), 1570 (w), 1560 (m), 1540 (s), 1534 (s), 1507 (m), 1448 (m), 1405 (m), 1289 (m), 1240 (w), 1178 (w), 1090 (w), 1010 (w), 818 (w), 700 (w)

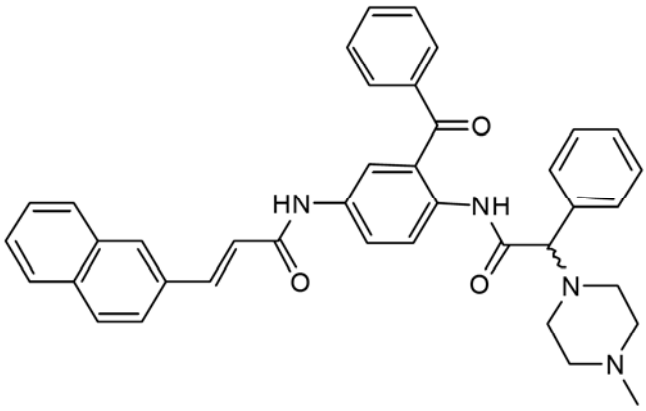
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 91 (10), 98 (5), 99 (6), 146 (5), 165 (11), 189 (100), 190 (63), 191 (7), 212 (11), 376 (9), 592 (1) [^{35}Cl, M]$^+$, 593 (11) [^{35}Cl, M+1]$^+$ 594 (4) [^{37}Cl, M]$^+$, 595 (5) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 592.2241, gefunden: 592.2216 $[M]^+$

3.50 (*E*)-(*R,S*)-*N*-(3-benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenyl)-3-(naphthalen-2-yl)acrylamid {Schl-9207} (210)



Gemäß Allgemeinen Vorschriften **AAV 3b** und **AAV 4** aus (*E*)-(*R,S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid (214 mg, 0.5 mmol) und (*E*)-3-(Naphthalen-2-yl)acrylsäure (198 mg, 1.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:3).

Ausbeute: 51 mg (17% d. Th.) $C_{39}H_{36}N_4O_3$ (608.73)
gelber Feststoff

Smp.: 124 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.41 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.68 (d, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.98 (s, 1H, C**H**), 6.62 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.26-7.32 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.37 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.47-7.72 (m, 7H, Aryl-**H** *darunter* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.78-7.89 (m, 8H, Aryl-**H**), 8.15 (s, 1H, **H**N-C=O), 8.52 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.65 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.00 (N-**C**H$_3$), 54.28 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 76.59 (**C**-N), 120.53 (=**C**), 122.34 (=**C**), 123.37 (=**C**), 123.78 (=**C**), 124.89 (=**C**), 125.00 (=**C**), 125.28 (=C), 126.44 (=**C**), 126.72 (=**C**), 127.16 (=**C**), 127.74 (=**C**), 128.46 (2 **C**H-Aryl), 128.48 (=**C**), 128.50 (=**C**), 128.66 (=**C**), 128.80 (2 **C**H-

Aryl), 129.10 (2 **C**H-Aryl),129.79 (=**C**), 130.16 (2 **C**H-Aryl), 131.93 (=**C**), 132.98 (=**C**), 133.29 (=**C**), 134.07 (=**C**), 135.30 (=**C**), 135.52 (=**C**), 138.01 (=**C**), 167.59 (HN-**C**=O), 170.63 (HN-**C**=O), 198.09 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2798 (w), 1666 (s), 1634 (s), 1595 (m), 1503 (s), 1402 (s), 1362 (m), 1318 (s), 1288 (s), 1170 (s), 1009 (w), 979 (w), 848 (w), 815 (w), 748 (w), 700 (m), 650 (w), 474 (w)

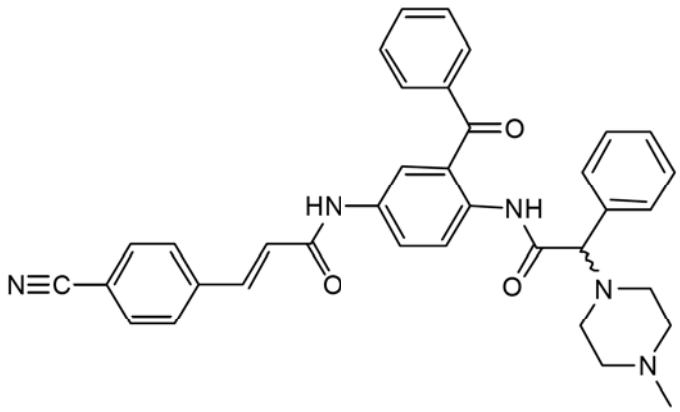
MS (EI, 70 eV)

m/z (*%*): 91 (5), 153 (5), 181 (17), 187 (4), 188 (4), 189 (100), 190 (29), 191 (4), 212 (7), 392 (7), 418 (4), 608 (4) [^{35}Cl, M]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 608.2787, gefunden: 608.2764 [M]$^+$

3.51 *E*-(*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetylamino)-phenyl)-3-(4-cyanphenyl)acrylamid {Schl-9208} (211)



Gemäß Allgemeinen Vorschriften **AAV 3b** und **AAV 4** aus (*E*)-(*R*,*S*)-*N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid (214 mg, 0.5 mmol) und (*E*)-3-(4-Cyanphenyl)acrylsäure (173 mg, 1.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (7:3) um die unerwünschte Fraktion zu entfernen. Dann Elutionsmittelwechsel auf Methanol / Ethylacetat (1:1) um die erwünschte Fraktion zu erhalten.

Ausbeute: 170 mg (58% d. Th.) $C_{36}H_{33}N_5O_3$ (583.68)

gelber Feststoff

Smp.: 134 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.32 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.55 (d, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.95 (s, 1H, C**H**), 6.58 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.26-7.29 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.33-7.36 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.48-7.54 (m, 4H, Aryl-**H** *darunter* d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.4 Hz, =C**H**), 7.58-7.66 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.78-7.83 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.02 (s, 1H, **H**N-C=O), 8.08 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.46 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.57 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.48 (N-**C**H$_3$), 54.59 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 77.20 (**C**-N), 113.01 (=**C**), 118.37 (-**C**N), 122.43 (=**C**), 123.99 (=**C**), 124.02 (=**C**), 124.14 (=**C**), 124.80 (=**C**), 125.62 (=**C**), 128.24 (2 **C**H-Aryl), 128.41 (=**C**), 128.47 (2 **C**H-Aryl), 128.74 (2 **C**H-Aryl), 128.88 (2 **C**H-Aryl), 130.16 (2 **C**H-Aryl), 132.61 (2 **C**H-Aryl), 133.03 (=**C**), 135.31 (=**C**), 135.56 (=**C**), 137.85 (=**C**), 138.87 (=**C**), 140.12 (=**C**), 163.04 (HN-**C**=O), 170.96 (HN-**C**=O), 197.70 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2799 (w), 2226 (m), 1701 (m), 1696 (m), 1685 (s), 1676 (s), 1663 (s), 1654 (s), 1648 (m), 1636 (m), 1596 (m), 1577 (w), 1570 (w), 1560 (s), 1540 (s), 1534 (s), 1459 (m), 1448 (m), 1403 (m), 1340 (m), 1289 (m), 1240 (m), 1175 (w), 1140 (w), 1009 (w), 979 (w), 827 (w), 701 (w)

MS (EI, 70 eV)

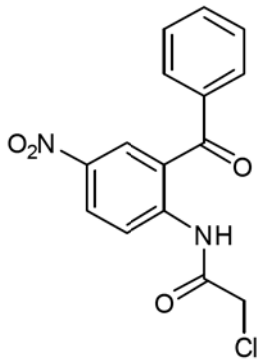
m/z (%): 70 (7), 91 (11), 188 (8), 189 (100), 190 (58), 191 (7), 211 (15), 212 (15), 238 (11), 368 (7), 393 (11), 583 (1) $[M]^+$, 584 (6) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 583.2583, gefunden: 583.2578 $[M]^+$

MDR-Inhibitoren mit Essigsäure- und 4-Nitrobenzophenon-Partialstruktur:

3.52 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid {Schl-9168} (191)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 2-Amino-5-nitrobenzophenon (2.4 g, 10.0 mmol) und 2-Chloracetylchlorid (0.8 mL, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 3.06 g (96% d. Th.) $C_{15}H_{11}ClN_2O_4$ (318.71)

weißer, kristalliner Feststoff

Smp.: 176 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 4.25 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-Cl), 7.53-7.59 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.66-7.72 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.72-7.77 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.44-8.46 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.51 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.91 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.92 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.05 (O=C-**C**H$_2$-Cl), 121.62 (**C**-Aryl), 123.55 (**C**-Aryl), 128.60 (**C**-Aryl), 128.86 (**C**-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 129.98 (2 **C**H-Aryl), 133.67 (**C**-Aryl), 137.04 (**C**-Aryl), 142.14 (**C**-Aryl), 144.52 (**C**-Aryl), 165.96 (HN-**C**=O), 197.49 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3241 (m), 1689 (s), 1641 (s), 1617 (s), 1597 (s), 1587 (s), 1549 (s), 1511 (s), 1447 (s), 1414 (w), 1400 (w), 1345 (s), 1320 (s), 1305 (s), 1284 (s), 1225 (s), 1172 (m), 1126 (w), 1093 (m), 1080 (w), 969 (m), 915 (m), 855 (s), 805 (w), 762 (s), 702 (s), 654 (s)

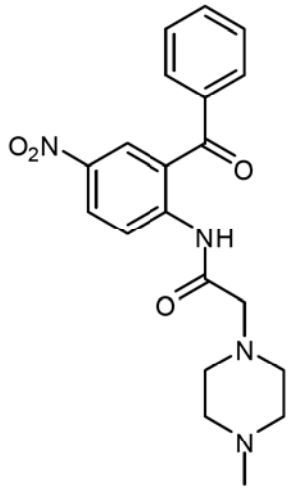
MS (ESI)

m/z (%): 288 (8), 341 (82) [^{35}Cl, M+Na]$^+$, 659 (100) [2 (^{35}Cl, M+Na)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 341.0305, gefunden: 341.0300 [^{35}Cl, M+Na]$^+$

3.53 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9172} (192)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (2.9 g, 9.0 mmol) und *N*-Methylpiperazin (3.0 mL, 27.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (4.1 mL, 29.7 mmol) hergestellt. Die Substanz wurde aus wenigen Tropfen Dichlormethan mit *n*-Pentan ausgefällt.

Ausbeute: 1.99 g (58% d. Th.) $C_{20}H_{22}N_4O_4$ (382.41)

gelber Feststoff

Smp.: 178 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.49 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.79 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.25 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 7.51-7.59 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.67-7.72 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.77 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.39-8.45 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.93-8.97 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.94 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.46 (N-**C**H_3), 52.71 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 54.48 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 61.96 (O=C-**C**H_2-N), 121.36 (**C**-Aryl), 124.02 (**C**-Aryl), 127.98 (**C**-Aryl), 128.48 (**C**-Aryl), 128.84 (2 **C**H-Aryl), 130.02 (**C**-Aryl), 133.60 (2 **C**H-Aryl), 137.20 (**C**-Aryl), 141.54 (**C**-Aryl), 144.54 (**C**-Aryl), 170.52 (HN-**C**=O), 196.31 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3426 (w), 3203 (w), 2937 (w), 2820 (w), 1696 (s), 1653 (s), 1609 (s), 1597 (m), 1577 (s), 1560 (w), 1522 (s), 1499 (s), 1449 (s), 1414 (m), 1374 (w), 1341 (s), 1279 (s), 1255 (s), 1172 (m), 1140 (s), 1096 (m), 1011 (m), 985 (w), 966 (w), 917 (w), 874 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 33 (22), 41 (22), 58 (28), 70 (54), 71 (24), 86 (23), 98 (21), 99 (29), 113 (100), 114 (58), 157 (62), 382 (58) $[M]^+$, 383 (13) $[M+1]^+$

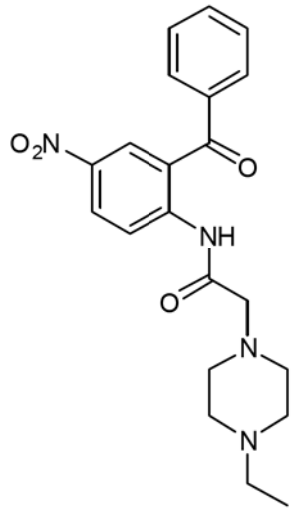
MS (ESI)

m/z (%): 383 (100) $[M+H]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 382.1641, gefunden: 382.1673 $[M]^+$

3.54 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-ethylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18044}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und *N*-Ethylpiperazin (1.9 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethanol / Triethylamin (99:1).

Ausbeute: 1.71 g (87% d. Th.) $C_{21}H_{24}N_4O_4$ (396.44)

gelber Feststoff

Smp.: 115 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 0.96 (t, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, C**H$_3$**-CH$_2$), 2.31 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, CH$_3$-C**H$_2$**), 2.43 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.13 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 7.59 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.72 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.25 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.49 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.65 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.42 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 100 MHz)

δ_C (ppm): 11.90 (**C**H$_3$-CH$_2$), 51.48 (**C**H$_2$-N) 51.92 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 52.82 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 61.47 (O=C-**C**H$_2$-N), 121.17 (**C**-Aryl), 125.29 (**C**-Aryl), 127.08 (**C**-Aryl), 128.01 (2 **C**H-Aryl), 128.71 (2 **C**H-Aryl), 129.84 (**C**-Aryl), 133.47 (**C**-Aryl), 136.71 (**C**-Aryl), 141.32 (**C**-Aryl), 143.42 (**C**-Aryl), 170.21 (HN-**C**=O), 194.97 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2964 (w), 2825 (w), 1701 (s), 1643 (s), 1597 (m), 1534 (s), 1504 (s), 1413 (s), 1342 (s), 1256 (s), 1130 (m), 1019 (w), 852 (w), 702 (w)

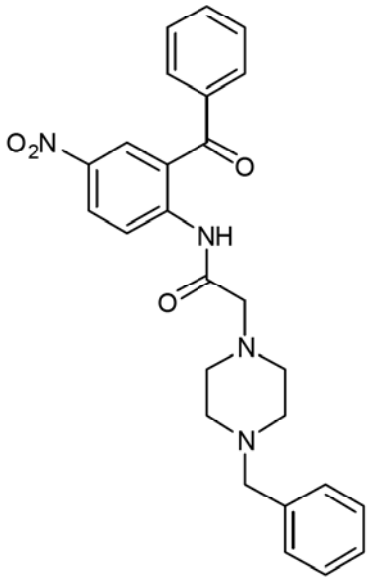
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (36), 84 (44), 98 (28), 113 (25), 127 (100), 171 (68), 242 (30), 396 (58) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 396.1798, gefunden: 396.1786 $[M]^+$

3.55 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(*N*-benzylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18046}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und *N*-Benzylpiperazin (2.6 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit *tert*-Butylmethylether.

Ausbeute: 1.92 g (84% d. Th.) $C_{26}H_{26}N_4O_4$ (458.51)

gelber Feststoff

Smp.: 110 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.65 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.21 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 3.60 (s, 2H, Ph-C**H$_2$**-N), 7.27 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.32 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.57 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.69 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.41 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.93 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.90 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 52.80 (3 Piperazinyl-**C**H_2), 53.58 (Piperazinyl-**C**H_2), 62.38 (O=C-**C**H_2-N), 62.96 (Ph-**C**H_2-N), 121.55 (2 **C**H-Aryl), 124.42 (**C**-Aryl), 127.36 (**C**-Aryl), 127.95 (**C**-Aryl), 128.42 (3 **C**H-Aryl), 128.97 (**C**-Aryl), 129.42 (2 **C**H-Aryl), 130.25 (3 **C**H-Aryl), 133.71 (**C**-Aryl), 137.33 (**C**-Aryl), 141.66 (**C**-Aryl), 144.67 (**C**-Aryl), 171.07 (HN-**C**=O), 196.12 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2932 (w), 2814 (s), 1701 (s), 1643 (s), 1597 (s), 1577 (s), 1506 (s), 1443 (s), 1350 (s), 1247 (s), 1135 (m), 1013 (s), 857 (w), 707 (s)

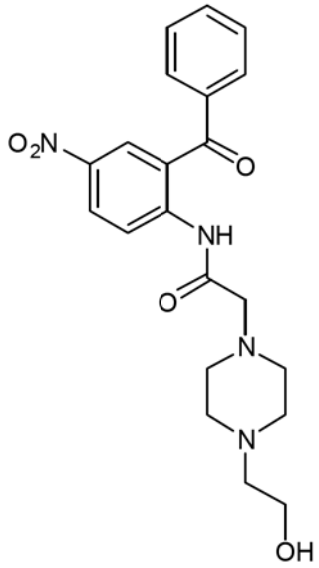
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (16), 91 (41), 146 (26), 160 (18), 175 (13), 18 (100), 233 (59), 458 (46) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 458.1954, gefunden: 458.1953 $[M]^+$

3.56 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)acetamid {Schl-18048}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.5 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethanol.

Ausbeute: 1.62 g (79% d. Th.) $C_{21}H_{24}N_4O_5$ (412.44)
oranger Feststoff

Smp.: 110 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.71 (m, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$** *und* 2H, CH_2-C**H$_2$**-N), 3.18 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 3.29 (s, 1H, O**H**), 3.61 (s, br, 2H, C**H$_2$**-OH), 7.60 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.73 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.27 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.49 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.26 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 100 MHz)

δ_C (ppm): 42.76 (**C**H_2-OH), 49.58 (**C**H_2-N), 52.17 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 60.81 (O=C-**C**H_2-N), 121.41 (**C**-Aryl), 125.52 (**C**-Aryl), 127.08 (**C**-Aryl), 127.96 (**C**-Aryl), 128.63 (2 **C**H-Aryl), 129.80 (2 **C**H-Aryl), 133.36 (**C**-Aryl), 136.69 (**C**-Aryl), 141.46 (**C**-Aryl), 143.33 (**C**-Aryl), 169.82 (HN-**C**=O), 194.95 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3291 (m), 1656 (m), 1503 (s), 1446 (w), 1343 (s), 1253 (m), 996 (w), 850 (w), 703 (w), 655 (w)

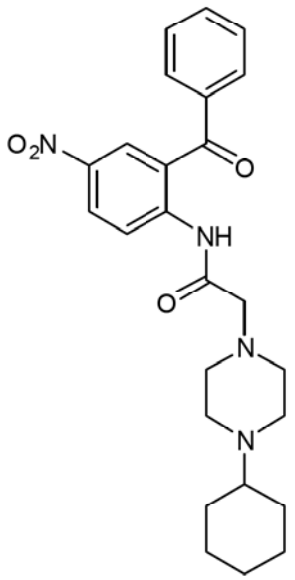
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 66 (19), 70 (23), 84 (23), 99 (37), 143 (59), 187 (27), 381 (100), 394 (19), 412 (14) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 412.1747, gefunden: 412.1722 $[M]^+$

3.57 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18052}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und *N*-Cyclohexylpiperazin (2.5 g, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 775 mg (34% d. Th.) $C_{25}H_{30}N_4O_4$ (450.53)

oranger Feststoff

Smp.: 106 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 1.19 (m, 1H, Cyclohexyl-C**H**), 1.36 (m, 2H, 2 Cyclohexyl-C**H**), 1.51 (m, 1H, Cyclohexyl-C**H**), 1.74 (m, 2H, 2 Cyclohexyl-C**H**), 1.95 (m, 2H, 2 Cyclohexyl-C**H**), 2.06 (s, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 2.32 (m, 2H, 2 Cyclohexyl-C**H**), 3.10 (m, 1H, Cyclohexyl-C**H**), 3.34 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 7.57 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.71 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.43 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.99 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.21 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 21.25 (Cyclohexyl-**C**H), 25.29 (2 Cyclohexyl-**C**H), 26.85 (2 Cyclohexyl-**C**H), 48.00 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 50.10 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 61.09 (O=C-**C**H_2-N), 65.62 (Cyclohexyl-**C**), 121.28 (**C**-Aryl), 123.32 (**C**-Aryl), 128.68 (**C**-Aryl), 129.10 (2 **C**H-Aryl), 129.19 (**C**-Aryl), 130.09 (2 **C**H-Aryl), 134.02 (**C**-Aryl), 137.46 (**C**-Aryl), 141.73 (**C**-Aryl), 144.81 (**C**-Aryl), 169.93 (HN-**C**=O), 197.50 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2933 (w), 1702 (m), 1646 (m), 1597 (m), 1505 (s), 1447 (m), 1341 (s), 1278 (s), 1152 (w), 844 (w), 706 (m)

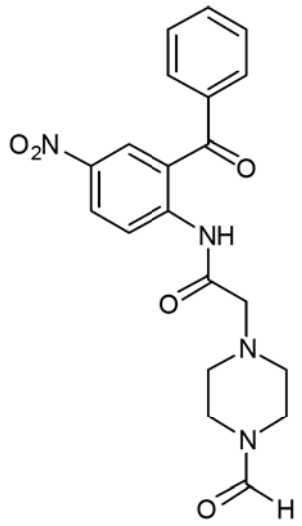
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 45 (27), 60 (30), 153 (23), 167 (20), 181 (100), 225 (21), 407 (52), 450 (76) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 450.2267, gefunden: 450.2267 $[M]^+$

3.58 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-formylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18056}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und *N*-Piperazincarbaldehyd (1.6 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 1.28 g (65% d. Th.) $C_{20}H_{20}N_4O_5$ (396.40)
oranger Feststoff

Smp.: 175 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.66 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.29 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 3.62 (m, 2H, 1 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.78 (m, 2H, 1 Piperazinyl-C**H$_2$**), 7.55 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.69 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.75 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.07 (s, 1H, O=C-**H**), 8.44 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.96 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.13 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 39.78 (Piperazinyl-**C**H$_2$), 45.41 (Piperazinyl-**C**H$_2$), 52.87 (Piperazinyl-**C**H$_2$), 53.95 (Piperazinyl-**C**H$_2$), 62.17 (O=C-**C**H$_2$-N), 121.47 (**C**-Aryl), 123.90 (**C**-Aryl), 128.35 (**C**-Aryl), 128.74 (**C**-Aryl), 128.98 (2 **C**H-Aryl), 130.13 (2 **C**H-

Aryl), 133.78 (**C**-Aryl), 137.26 (**C**-Aryl), 141.75 (**C**-Aryl), 144.64 (**C**-Aryl), 160.87 (O=**C**-H), 170.01 (HN-**C**=O), 196.73 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3244 (w), 2824 (s), 1708 (m), 1684 (s), 1612 (s), 1596 (s), 1577 (s), 1526 (s), 1501 (s), 1445 (m), 1341 (s), 1278 (s), 113 (w), 1009 (w), 852 (w), 705 (m)

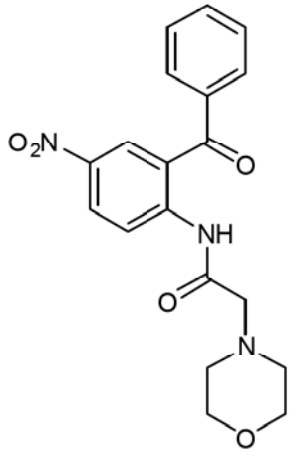
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 56 (22), 70 (26), 99 (38), 105 (24), 113 (39), 127 (100), 212 (21), 226 (22), 242 (30), 366 (18), 396 (58) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 396.1434, gefunden: 396.1435 $[M]^+$

3.59 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-morpholinoacetamid {Schl-18064}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und Morpholin (1.32 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Toluol (1:1).

Ausbeute: 1.45 g (79% d. Th.) $C_{19}H_{19}N_3O_5$ (369.37)

gelber Feststoff

Smp.: 155 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.48 (m, 4H, Morpholinyl-N-(C**H$_2$**)$_2$), 3.16 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 3.66 (m, 4H, Morpholinyl-O-(C**H$_2$**)$_2$), 7.60 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.74 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.27 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.50 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.56 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 100 MHz)

δ_C (ppm): 53.04 (Morpholinyl-N-(**C**H$_2$)$_2$), 61.67 (O=C-**C**H$_2$N), 65.94 (Morpholinyl-O-(**C**H$_2$)$_2$), 121.18 (**C**-Aryl), 125.08 (**C**-Aryl), 127.28 (**C**-Aryl), 128.08 (**C**-Aryl), 128.65 (2 **C**H-Aryl), 129.79 (2 **C**H-Aryl), 133.36 (**C**-Aryl), 136.78 (**C**-Aryl), 141.31 (**C**-Aryl), 143.52 (**C**-Aryl), 169.99 (HN-**C**=O), 195.22 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3179 (w), 2823 (w), 1701 (m), 1577 (m), 1529 (m), 1504 (s), 1442 (w), 1348 (s), 1262 (m), 1015 (w), 835 (w), 706 (m)

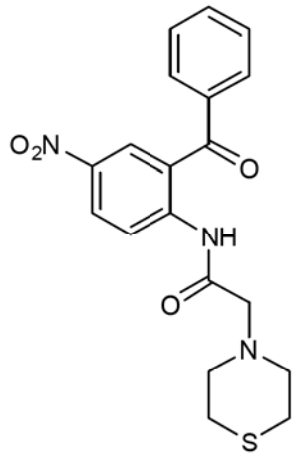
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 56 (32) 70 (26), 86 (41), 98 (33), 100 (100), 105 (24), 241 (42), 326 (26), 369 (90) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 369.1325, gefunden: 369.1330 $[M]^+$

3.60 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-thiomorpholinoacetamid {Schl-18066}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und Thiomorpholin (1.4 g, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol.

Ausbeute: 1.64 g (82% d. Th.) $C_{19}H_{19}N_3O_4S$ (385.44)
gelber Feststoff

Smp.: 190 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.71 (m, br, 8H, 4 Thiomorpholinyl-C**H$_2$**), 3.17 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 7.60 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.74 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.27 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.50 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.53 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 26.93 (Thiomorpholinyl-S-(**C**H$_2$)$_2$), 53.45 (Thiomorpholinyl-N-(**C**H$_2$)$_2$), 62.15 (O=C-**C**H$_2$-N), 121.14 (**C**-Aryl), 124.95 (**C**-Aryl), 127.37 (**C**-Aryl), 128.13 (**C**-Aryl), 128.65 (2 **C**H-Aryl), 129.77 (2 **C**H-Aryl), 133.35 (**C**-Aryl), 136.83 (**C**-Aryl), 141.28 (**C**-Aryl), 143.56 (**C**-Aryl), 170.26 (HN-**C**=O), 195.35 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3196 (w), 2823 (w), 1701 (s), 1649 (s), 1527 (m), 1503 (s), 1442 (w), 1348 (s), 1262 (s), 1008 (w), 826 (w), 707 (w)

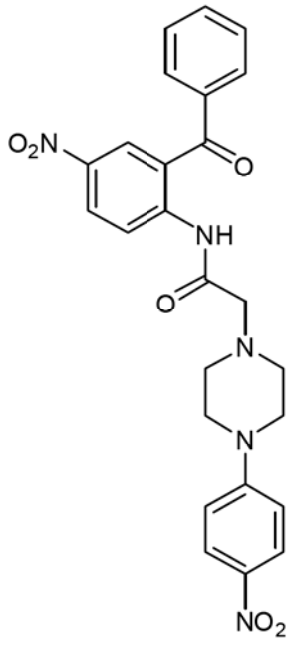
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 88 (40), 91 (46), 100 (18), 102 (28), 116 (100), 241 (23), 383 (18), 385 (36) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 385.1096, gefunden: 385.1085 [^{35}Cl, $M]^+$

3.61 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-(4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)acetamid {Schl-9227}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und 1-(4-Nitrophenyl)piperazin (3.1 g, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Substanz fiel sauber aus dem Reaktionsansatz aus.

Ausbeute: 2.04 g (83% d. Th.) $C_{25}H_{23}N_5O_6$ (489.48)

gelber Feststoff

Smp.: 194 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.82 (m, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.33 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 3.65 (m, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 6.80-6.90 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.52-7.56 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.66-7.75 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.12-8.16 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.40-8.50 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.96 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.09 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 46.90 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 52.90 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 61.97 (**C**H$_2$), 112.97 (2 **C**H-Aryl), 121.47 (**C**-Aryl), 123.97 (**C**-Aryl), 125.96 (2 **C**H-Aryl), 128.18 (**C**-Aryl), 128.59 (**C**-Aryl), 128.86 (2 **C**H-Aryl), 130.02 (2 **C**H-Aryl), 133.64 (**C**-Aryl), 137.14 (**C**-Aryl), 138.74 (**C**-Aryl), 141.70 (**C**-Aryl), 144.44 (**C**-Aryl), 154.60 (**C**-Aryl), 169.78 (HN-**C**=O), 196.54 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3854 (w), 3675 (w), 1700 (m), 1684 (w), 1653 (s), 1647 (m), 1635 (w), 1577 (w), 1558 (s), 1539 (m), 1533 (w), 1522 (m), 1517 (m), 1506 (s), 1490 (s), 1472 (w), 1457 (w), 1339 (m), 1242 (w)

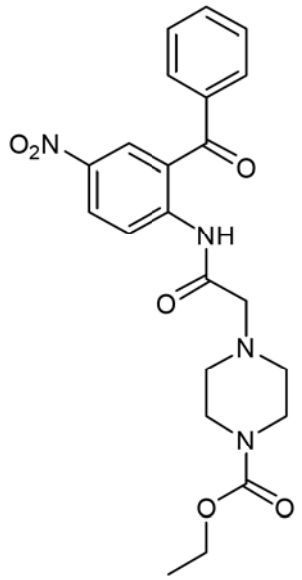
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 38 (6), 163 (10), 175 (5), 177 (4), 205 (3), 206 (2), 207 (5), 220 (100), 221 (17), 487 (5), 489 (15) $[M]^+$, 490 (5) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 489.1648, gefunden: 489.1658 $[M]^+$

3.62 Ethyl-4-(2-(2-benzoyl-4-nitrophenylamino)-2-oxoethyl)piperazin-1-carboxylat {Schl-9228} (223)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und Piperazin-*N*-carbonsäureethylester (2.2 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isohexan / Ethylacetat (3:2).

Ausbeute: 172 mg (8% d. Th.) $C_{22}H_{24}N_4O_6$ (440.45)
gelber kristalliner Feststoff

Smp.: 120 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)

δ_H (ppm): 1.22-1.28 (m, 3H, $CH_2C\mathbf{H_3}$), 2.59 (t, 4H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 4.8 Hz, 2 Piperazinyl-C$\mathbf{H_2}$), 3.23 (s, 2H, O=C-C$\mathbf{H_2}$-N), 3.61-3.72 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C$\mathbf{H_2}$), 4.12-4.17 (dd, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.9, 7.1 Hz, C$\mathbf{H_2}CH_3$), 7.51-7.59 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.66-7.70 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.73-7.77 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.40-8.48 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.96 (m, 1H, Aryl-**H**), 12.09 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 100 MHz)

δ_C (ppm): 14.82 ($CH_2\mathbf{C}H_3$), 43.57 ($\mathbf{C}H_2CH_3$), 53.32 (2 Piperazinyl-$\mathbf{C}H_2$), 61.41 (2 Piperazinyl-$\mathbf{C}H_2$), 62.34 (O=C-$\mathbf{C}H_2$-N), 121.48 (**C**-Aryl), 124.05 (**C**-

Aryl), 128.23 (**C**-Aryl), 128.62 (**C**-Aryl), 128.93 (2 **C**H-Aryl), 130.14 (2 **C**H-Aryl), 133.71 (**C**-Aryl), 137.28 (**C**-Aryl), 141.69 (**C**-Aryl), 144.63 (**C**-Aryl), 155.55 (HN-**C**=O), 170.42 (O=**C**-O-CH_2CH_3), 196.48 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 1735 (w), 1701 (s), 1654 (s), 1649 (s), 1610 (m), 1596 (w), 1577 (s), 1528 (s), 1499 (s), 1437 (s), 1387 (w), 1343 (s), 1278 (s), 1242 (s), 1127 (s), 1092 (w), 1010 (m), 875 (w), 761 (w), 704 (m)

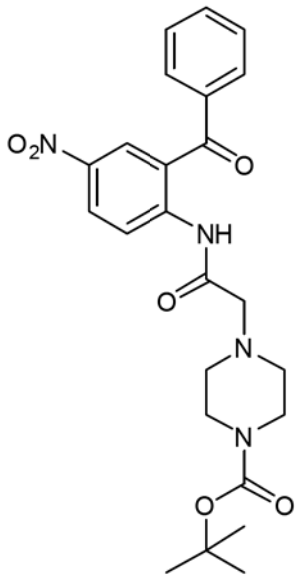
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (6), 97 (9), 99 (10), 105 (6), 141 (7), 143 (18), 157 (16), 171 (100), 172 (66), 173 (8), 440 (23) $[M]^+$, 441 (6) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 440.1696, gefunden: 440.1696 $[M]^+$

3.63 *tert*-Butyl-4-(2-(2-benzoyl-4-nitrophenylamino)-2-oxoethyl)piperazin-1-carboxylat {Schl-9229}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und *N*-Boc-Piperazin (2.8 mg, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isohexan / Ethylacetat (1:1).

Ausbeute: 152 mg (6% d. Th.) $C_{24}H_{28}N_4O_6$ (468.50)

gelber Feststoff

Smp.: 188 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 1.40 (m, 9H, O(C**H$_3$**)$_3$), 2.54 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.19 (s, 2H, C**H$_2$**), 3.57 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 7.43-7.54 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.57-7.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.68-7.74 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.33-8.42 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.87 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.99 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 28.40 (O-C(**C**H$_3$)$_3$), 43.42 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 53.32 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 62.23 (**C**H$_2$), 79.89 (O-**C**(CH$_3$)$_3$), 121.42 (**C**-Aryl), 128.11 (**C**-Aryl), 128.49 (**C**-Aryl), 128.84 (2 **C**H-Aryl), 129.13 (**C**-Aryl), 130.05 (2 **C**H-Aryl), 133.56 (**C**-Aryl), 137.18 (**C**-Aryl), 141.60 (**C**-Aryl), 144.53 (**C**-Aryl), 154.60 (O-**C**=O), 170.44 (HN-**C**=O), 196.33 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3263 (w), 2931 (w), 1706 (s), 1681 (s), 1646 (s), 1611 (m), 1596 (w), 1577 (m), 1528 (m), 1493 (s), 1431 (s), 1344 (s), 1330 (s), 1305 (m), 1276 (s), 1243 (s), 1175 (s), 1132 (m), 1006 (m), 873 (w), 843 (w), 757 (m), 710 (m), 652 (w)

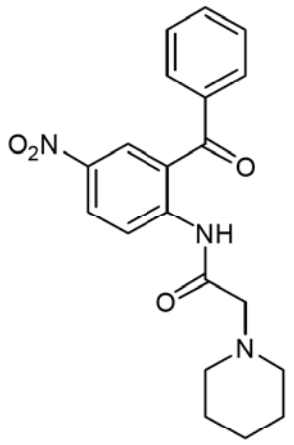
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 48 (12), 56 (18), 84 (14), 101 (10), 106 (13), 142 (74), 143 (12), 199 (100), 200 (21), 241 (32), 242 (37), 468 (6) $[M]^+$, 469 (5) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 468.2009, gefunden: 468.2021 $[M]^+$

3.64 *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid {Schl-9230}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chloracetamid (1.6 g, 5.0 mmol) und Piperidin (1.5 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.3 mL, 16.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat .

Ausbeute: 1.53 g (84% d. Th.) $C_{20}H_{21}N_3O_4$ (367.40)
gelber Feststoff

Smp.: 132 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.40-1.54 (m, 2H, Piperidyl-C**H$_2$**), 1.72 (qui, 4H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.6 Hz, 2 Piperidyl-C**H$_2$**), 2.53 (m, 4H, 2 Piperidyl-C**H$_2$**), 3.14 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.54 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.64-7.70 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.37-8.44 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.94 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.95 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 23.68 (Piperidinyl-**C**H$_2$), 25.72 (2 Piperidinyl-**C**H$_2$), 55.06 (2 Piperidinyl-**C**H$_2$), 63.13 (**C**H$_2$), 121.40 (**C**-Aryl), 124.42 (**C**-Aryl), 127.76 (**C**-Aryl), 128.23 (**C**-Aryl), 128.76 (2 **C**H-Aryl), 130.03 (2 **C**H-Aryl), 133.44 (**C**-Aryl), 137.22 (**C**-Aryl), 141.43 (**C**-Aryl), 144.57 (**C**-Aryl), 171.58 (HN-**C**=O), 195.87 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3164 (w), 2940 (m), 2860 (w), 2811 (w), 1696 (s), 1647 (s), 1610 (s),1598 (m), 1577 (s), 1524 (s), 1499 (s), 1443 (s), 1414 (m), 1383 (w), 1340 (s), 1328 (s), 1276 (s), 1257 (s), 1181 (w), 1151 (m), 1125 (m), 1095 (m), 1039 (m), 1005 (w), 965 (w), 924 (w), 875 (m), 845 (w), 792 (m), 752 (s), 702 (s), 655 (s), 436 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 55 (19), 69 (16), 96 (24), 97 (14), 98 (100), 99 (61), 105 (14), 241 (24), 242 (23), 367 (22) $[M]^+$

MS (ESI)

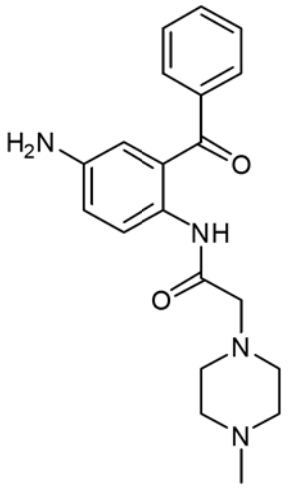
m/z (%): 368 (100) $[M+H]^+$, 735 (16) $[2\ (M+H)]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 367.1532, gefunden: 367.1530 $[M]^+$

MDR-Inhibitoren mit Essigsäure- und 4-Aminobenzophenon-Partialstruktur:

3.65 *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9177}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 8** aus *N*-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid (2.0 g, 5.0 mmol) und Zinn(II)chlorid Dihydrat (5.6 g, 26.0 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (3:2).

Ausbeute: 605 mg (34% d. Th.) $C_{20}H_{24}N_4O_2$ (352.43)
gelber Feststoff

Smp.: 74 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.36 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.60 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.10 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 3.64 (s, br, 2H, -N**H$_2$**), 6.77 (m, 1H, Aryl-**H**), 6.87-6.91 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.46-7.49 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.57-7.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77-7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.27-8.29 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.93 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.88 (N-**C**H_3), 53.39 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 54.82 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 62.11 (O=C-**C**H_2-N), 117.70 (**C**-Aryl), 119.67 (**C**-Aryl), 123.68 (**C**-Aryl), 127.33 (**C**-Aryl), 128.28 (2 **C**H-Aryl), 130.03 (**C**-Aryl), 130.11 (2 **C**H-Aryl), 132.60 (**C**-Aryl), 138.21 (**C**-Aryl), 141.53 (**C**-Aryl), 169.28 (HN-**C**=O), 197.43 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3429 (m), 2937 (w), 2816 (m), 1670 (s), 1596 (m), 1577 (m), 1616 (s), 1437 (m), 1374 (w), 1328 (m), 1290 (m), 1245 (s), 1169 (s), 1012 (w), 975 (w), 830 (w), 746 (w), 707 (m), 479 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (45), 99 (21), 113 (90), 114 (53), 212 (81), 225 (24), 282 (25), 295 (47), 296 (24), 309 (22), 352 (100) $[M]^+$, 353 (29) $[M+1]^+$

MS (ESI)

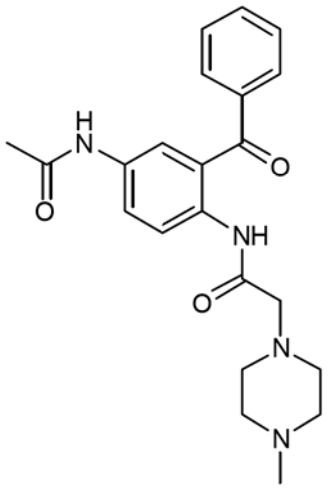
m/z (%): 353 (100) $[M+H]^+$, 705 (6) $[2\ (M+H)]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 352.1899, gefunden: 352.1910 $[M]^+$

MDR-Inhibitoren mit Essigsäure- und 4-Aminoacylbenzophenon-Partialstruktur:

3.66 *N*-(4-Acetylamino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-18031}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)acetamid (353 mg, 1.0 mmol) und Acetylchlorid (0.9 mL, 1.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (1:2).

Ausbeute: 296 mg (75% d. Th.) $C_{22}H_{26}N_4O_3$ (394.47)
gelber Feststoff

Smp.: 165 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.11 (s, 3H, **H**$_3$C-C=O), 2.33 (s, 3H, N-C**H**$_3$), 2.57 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H**$_2$), 3.13 (s, 2H, O=C-C**H**$_2$-N), 7.48 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.58 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.85 (m, 1H, **H**N-C=O), 8.56 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.30 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 24.33 (H_3**C**-C=O), 45.97 (N-**C**H_3) 53.48 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 54.82 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 62.20 (O=C-**C**H_2-N), 122.45 (**C**-Aryl), 123.79 (**C**-Aryl), 124.52 (**C**-Aryl), 125.89 (**C**-Aryl), 128.35 (2 **C**H-Aryl), 130.20 (2 **C**H-Aryl), 132.58 (**C**-Aryl), 132.85 (**C**-Aryl), 134.95 (**C**-Aryl), 137.88 (**C**-Aryl), 168.35 (HN-**C**=O), 169.91 (HN-**C**=O), 197.06 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3370 (w), 2950 (w), 2811 (w), 1667 (s), 1653 (s), 1640 (m), 1594 (m), 1558 (w), 1539 (s), 1506 (s), 1446 (m), 1401 (s), 1329 (m), 1279 (s), 1015 (w), 831 (w), 707 (m)

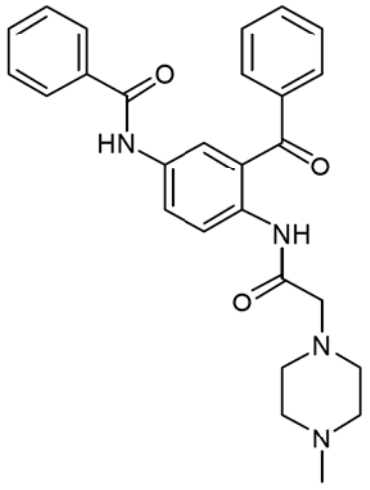
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (37), 99 (29), 113 (71), 140 (33), 254 (55), 267 (41), 337 (54), 351 (41), 394 (100) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 394.2005, gefunden: 394.2019 $[M]^+$

3.67 *N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino)phenyl)benzamid {Schl-18032}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid (353 mg, 1.0 mmol) und Benzoylchlorid (0.9 mL, 1.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Diethylether / Isohexan (8:2:1).

Ausbeute: 289 mg (63% d. Th.) $C_{27}H_{28}N_4O_3$ (456.54)
gelber Feststoff

Smp.: 185 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.34 (s, 3H, **H$_3$**C-N), 2.59 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.14 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 7.50 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.68 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.83 (m, 4H, Aryl-**H**), 8.00 (m, 1H, Aryl-**H** *und* 1H, Ph-**H**N-C=O), 8.59 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.34 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.93 (**C**H$_3$-N), 53.44 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 54.80 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 62.18 (O=C-**C**H$_2$-N), 122.53 (**C**-Aryl), 124.02 (**C**-Aryl), 125.00 (**C**-Aryl), 125.99 (**C**-Aryl), 127.04 (2 **C**H-Aryl), 128.42 (2 **C**H-Aryl), 128.74 (2 **C**H-Aryl), 130.23 (2 **C**H-Aryl), 131.98 (**C**-Aryl), 132.65 (**C**-Aryl), 132.90 (**C**-Aryl), 134.46 (**C**-Aryl), 135.18 (**C**-Aryl), 137.88 (**C**-Aryl), 165.73 (HN-**C**=O), 169.92 (HN-**C**=O), 197.06 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3312 (w), 2930 (w), 2797 (w), 1689 (s), 1668 (s), 1616 (m), 1596 (m), 1513 (s), 1445 (s), 1396 (m), 1332 (m), 1293 (s), 1253 (s), 1166 (m) 1013 (w), 895 (w), 836 (m), 703 (s)

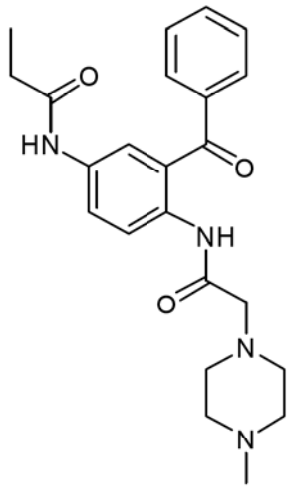
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (40), 105 (42), 113 (80), 316 (78), 329 (30), 400 (51), 414 (35), 456 (6) $[M]^+$, 457 (100) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 456.2161, gefunden: 456.2165 $[M]^+$

3.68 *N*-(3-Benzoyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino)phenyl)propionamid {Schl-18034}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)acetamid (353 mg, 1.0 mmol) und Propionsäurechlorid (0.1 mL, 1.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Diethylether (4:1).

Ausbeute: 317 mg (78% d. Th.) $C_{23}H_{28}N_4O_3$ (408.49)

oranger Feststoff

Smp.: 120 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.19 (t, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.5 Hz, C**H$_3$**-CH_2), 2.33 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.5 Hz, CH_3-C**H$_2$**-C=O *und* s, 3H, C**H$_3$**-N), 2.57 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.12 (s, 2H, O=C-C**H$_2$**-N), 7.36 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.50 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.86 (m, 1H, **H**N-C=O), 8.51 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.26 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 9.48 (**C**H_3-CH_2), 30.49 (**C**H_2-C=O), 45.93 (H_3**C**-N), 53.45 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 54.79 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 62.18 (O=C-**C**H_2-N), 122.47 (**C**-Aryl), 123.48 (**C**-Aryl), 124.38 (**C**-Aryl), 126.00 (**C**-Aryl), 128.38 (2 **C**H-Aryl), 130.21 (2 **C**H-Aryl), 132.69 (**C**-Aryl), 132.88 (**C**-Aryl), 134.78 (**C**-Aryl), 137.87 (**C**-Aryl), 169.85 (HN-**C**=O), 171.98 (HN-**C**=O), 197.07 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2937 (w), 2811 (w), 1668 (m), 1596 (w), 1546 (s), 1508 (s), 1460 (w), 1401 (m), 1294 (m), 1013 (w), 835 (w), 706 (w)

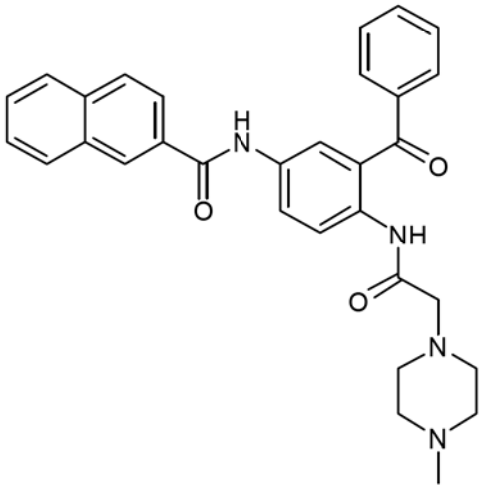
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 43 (28), 57 (42), 70 (34), 84 (32), 113 (100), 205 (52), 268 (47), 322 (30), 351 (30), 408 (78) $[M]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 408.2161, gefunden: 408.2160 $[M]^+$

3.69 *N*-(3-Benzoyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-acetylamino]phenyl)-2-naphthamid {Schl-9182} (213)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)acetamid (176 mg, 0.5 mmol) und 2-Naphthoylchlorid (142 mg, 0.8 mmol) hergestellt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol / Ethylacetat (1:3).

Ausbeute: 121 mg (48% d. Th.) $C_{31}H_{30}N_4O_3$ (506.59)

gelber Feststoff

Smp.: 68 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.35 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.63 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.13 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.47-7.59 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.66-7.72 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.80-7.91 (m, 6H, Aryl-**H**), 8.03 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.09 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.33 (m, 1H, **H**N-C=O), 8.61 (m 1H, Aryl-**H**), 11.38 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.45 (N-**C**H$_3$), 52.96 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 54.45 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 62.06 (**C**H$_2$), 120.49 (**C**-Aryl), 123.44 (**C**-Aryl), 124.16 (**C**-Aryl), 125.09 (**C**-Aryl), 125.83 (**C**-Aryl), 127.00 (**C**-Aryl), 127.67 (**C**-Aryl), 127.81 (**C**-Aryl), 128.02 (**C**-Aryl), 128.46 (2 **C**H-Aryl), 128.75 (**C**-Aryl), 128.94 (**C**-Aryl), 130.29 (2 **C**H-Aryl), 131.63 (**C**-Aryl), 132.56 (**C**-Aryl), 132.69 (**C**-Aryl), 132.94 (**C**-Aryl), 134.91 (**C**-Aryl), 135.33 (**C**-Aryl), 137.95 (**C**-Aryl), 165.77 (Naphthyl-HN-**C**=O), 169.79 (HN-**C**=O), 197.25 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3855 (w), 3752 (w), 3745 (m), 3676 (w), 3425 (m), 1735 (w), 1701 (m), 1685 (s), 1654 (s), 1648 (s), 1560 (m), 1507 (s), 1400 (m), 1284 (m)

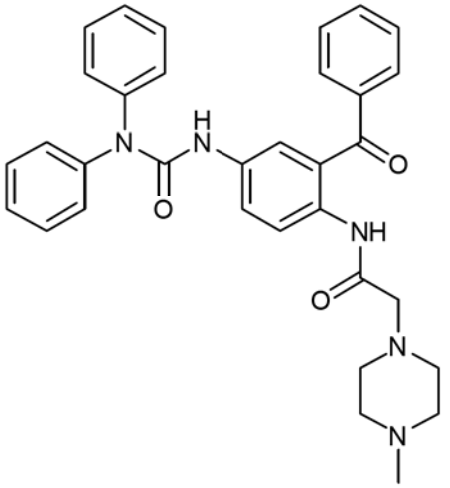
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (40), 113 (100), 114 (60), 155 (46), 366 (74), 367 (24), 379 (24), 449 (36), 450 (28), 504 (25), 506 (82) $[M]^+$, 507 (31) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 506.2318, gefunden: 506.2289 $[M]^+$

3.70 *N*-[2-Benzoyl-4-(3,3-diphenylureido)phenyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9187}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid (176 mg, 0.5 mmol) und Diphenylcarbamoylchlorid (174 mg, 0.8 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isohexan / Ethylacetat (3:2).

Ausbeute: 46 mg (17% d. Th.) $C_{33}H_{33}N_5O_3$ (547.65)
gelber Feststoff

Smp.: 176 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.15 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.34 (m, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 2.99 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.17-7.24 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.33-7.38 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.51-7.56 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.71-7.74 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.13 (m, 1H, Diphenylureido-**H**N-C=O), 8.58 (m 1H, Aryl-**H**), 11.67 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.46 (N-**C**H$_3$), 52.61 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 54.24 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 61.33 (**C**H$_2$), 121.76 (**C**-Aryl), 122.24 (**C**-Aryl), 123.57 (**C**-Aryl), 124.13 (**C**-Aryl), 124.15 (**C**-Aryl), 125.67 (2 **C**H-Aryl), 126.76 (2 **C**H-Aryl), 127.12 (**C**-Aryl), 128.39 (2 **C**H-Aryl), 129.04 (2 **C**H-Aryl), 129.42 (**C**-Aryl), 129.59

(2 **C**H-Aryl), 132.12 (2 **C**H-Aryl), 132.80 (**C**-Aryl), 134.82 (**C**-Aryl), 137.29 (**C**-Aryl), 142.18 (**C**-Aryl), 143.09 (**C**-Aryl), 155.72 (Diphenylureido-HN-**C**=O), 168.60 (HN-**C**=O), 196.22 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3298 (w), 2937 (w), 1735 (w), 1718 (w), 1700 (m), 1685 (m), 1654 (s), 1577 (w), 1560 (w), 1529 (s), 1493 (s), 1458 (m), 1400 (m), 1325 (m), 1292 (s), 1222 (m), 1014 (w), 833 (w), 707 (w)

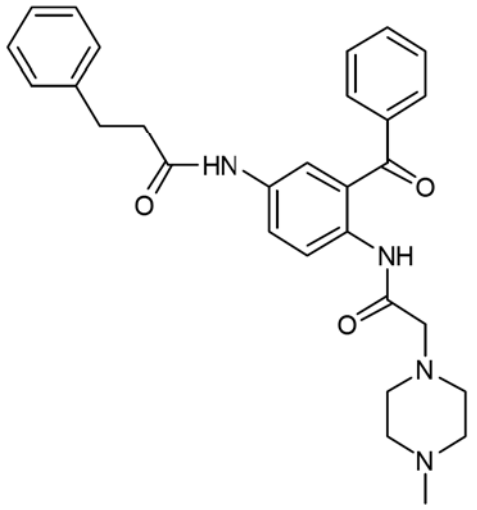
MS (ESI)

m/z (%): 70 (53), 83 (26), 113 (100), 129 (16), 169 (79), 185 (8), 213 (7), 256 (29), 284 (19), 304 (5), 378 (8), 407 (9), 547 (9) $[M]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 547.2583, gefunden: 547.2591 $[M]^+$

3.71 *N*-(3-Benzoyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino]phenyl)-3-phenylpropanamid {Schl-9188} (212)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus *N*-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)acetamid (176 mg, 0.5 mmol) und Phenylpropionsäurechlorid (0.1 mL, 0.8 mmol) hergestellt. Abweichend wurde von **AAV 4** Dichlormethan als Solvens verwendet. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methanol.

Ausbeute: 94 mg (39% d. Th.) $C_{29}H_{32}N_4O_3$ (484.59)
gelber Feststoff

Smp.: 57 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.51-2.60 (m, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$** und 2H, Ph-C**H$_2$**-CH$_2$), 2.79-2.90 (m, 3H, N-C**H$_3$** und 2H, Ph-CH$_2$-C**H$_2$**), 3.08 (s, 2H, N-C=O-C**H$_2$**), 7.14-7.29 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.54-7.58 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.66-7.84 (m, 5H, Aryl-**H**), 8.09-8.14 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.10 (m 1H, **H**N-C=O), 10.77 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 31.29 (Ph-**C**H_2-CH_2), 35.80 (Ph-CH_2-**C**H_2), 38.42 (N-**C**H_3), 51.14 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 53.88 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 61.12 (**C**H_2), 120.01 (**C**-Aryl), 122.31 (**C**-Aryl), 123.16 (**C**-Aryl), 123.80 (**C**-Aryl), 126.51 (**C**-Aryl), 128.77 (2 **C**H-Aryl), 128.84 (**C**-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 129.06 (2 **C**H-Aryl), 130.28 (2 **C**H-Aryl), 133.42 (**C**-Aryl), 138.09 (**C**-Aryl), 141.45 (**C**-Aryl), 141.65 (**C**-Aryl), 171.07 (Phenylpropyl-HN-**C**=O), 174.26 (HN-**C**=O), 197.06 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3425 (m), 1685 (s), 1507 (s), 1403 (m), 1289 (w), 701 (w)

MS (EI, 70 eV)

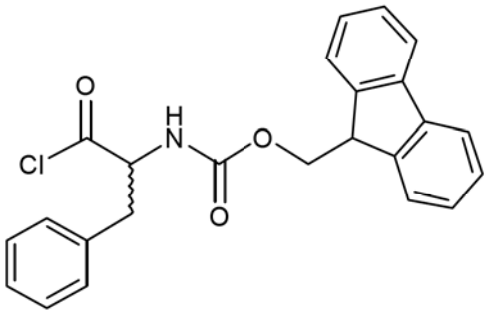
m/z (%): 70 (35), 113 (78), 114 (61), 344 (75), 357 (35), 427 (52), 428 (45), 441 (36), 482 (27), 484 (100) $[M]^+$, 485 (35) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 484.2474, gefunden: 484.2475 $[M]^+$

Aminosäurederivate:

3.72 (*R*,*S*)-*N*-(*9H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonylphenylalanylchlorid {Schl-15004}



In einem ausgeheizten Kolben wurde Fmoc-*D*,*L*-Phenylalanin (1.2 g, 3.0 mmol) unter Inertgasatmosphäre vorgelegt, in Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit Thionylchlorid (2.2 mL, 30.0 mmol) versetzt. Anschließend wurde Dimethylformamid (0.2 mL) zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage destilliert. Der Rückstand wurde in einer minimalen Menge Dichlormethan gelöst und das Produkt mit Isohexan gefällt.

Ausbeute: 1.20 g (99% d. Th.) $C_{24}H_{20}ClNO_3$ (405.11)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 3.92 (d, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, CHC**H$_2$**), 4.26 (t, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, C**H**CH$_2$), 4.31 (t, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.6 Hz, Fluorenylmethylen-C**H**), 4.55 (d, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.6 Hz, Fluorenyl-C**H$_2$**), 7.32-7.37 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.41-7.46 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.55-7.63 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.69-7.71 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 9.09 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

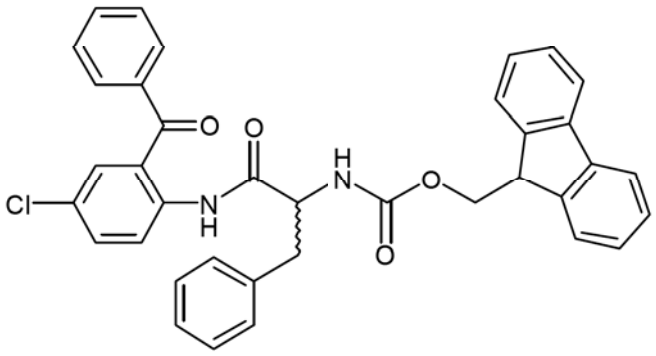
δ_C (ppm): 46.15 (CH**C**H$_2$), 46.91 (Fluorenyl-**C**H$_2$), 49.32 (Fluorenylmethylen-**C**H), 73.45 (**C**HCH$_2$), 120.00 (**C**-Aryl), 120.22 (2 **C**H-Aryl), 124.92 (2 **C**H-Aryl), 125.03 (2 **C**H-Aryl), 127.16 (2 **C**H-Aryl), 127.35 (2 **C**H-Aryl), 127.99 (2 **C**H-

Aryl), 128.22 (2 **C**H-Aryl), 141.27 (**C**-Aryl), 142.37 (**C**-Aryl), 144.06 (**C**-Aryl), 150.71 (O-**C**=O), 171.00 (Cl-**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3630 (m), 2959 (s), 1831 (m), 1735 (s), 1560 (w), 1451 (m), 1391 (m), 1226 (s), 744 (s), 703 (m)

3.73 (*R*,*S*)-*N*-(*9H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl-*N´*-(2-benzoyl-4-chlorphenyl)-phenylalaninamid {Schl-15006}



In einem Kolben wurde (*R*,*S*)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonylphenylalaninchlorid (1.2 g, 3.0 mmol) in Toluol (10 mL) und Dioxan (10 mL) unter Erwärmen gelöst und mit 2-Amino-5-chlorbenzophenon (690 mg, 3.0 mmol) versetzt. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (~15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:3).

Ausbeute: 172 mg (10% d. Th.) $C_{37}H_{29}ClN_2O_4$ (600.18)

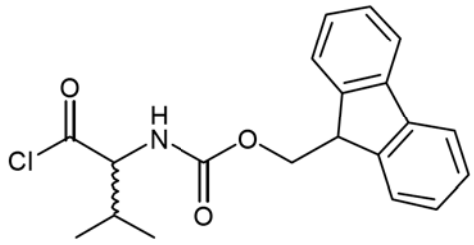
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 3.16-3.26 (m, 2H, CHC**H$_2$**), 4.20-4.22 (m, 1H, Fluorenyl-C**H**), 4.28-4.43 (m, 2H, Fluorenylmethylen-C**H$_2$**), 4.61-4.66 (m, 1H, C**H**CH$_2$), 5.37-5.43 (m, 1H, **H**N-C=O), 7.05-7.10 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.16-7.24 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.35-7.41 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.42-7.62 (m, 11H, Aryl-**H**), 7.74-7.76 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.58-8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.00 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 38.39 (CH**C**H$_2$), 47.10 (Fluorenyl-**C**H), 57.36 (**C**HCH$_2$), 67.43 (Fluorenylmethylen-**C**H$_2$), 119.90 (2 **C**H-Aryl), 123.05 (**C**-Aryl), 125.18 (**C**-Aryl), 125.21 (**C**-Aryl), 127.00 (2 **C**H-Aryl), 127.19 (**C**-Aryl), 127.65 (2 **C**H-Aryl), 128.41 (2 **C**H-Aryl), 128.47 (**C**-Aryl), 128.54 (**C**-Aryl), 128.81 (2 **C**H-Aryl), 129.04 (**C**-Aryl), 129.16 (2 **C**H-Aryl), 129.74 (**C**-Aryl), 129.94 (2 **C**H-Aryl), 132.57 (**C**-Aryl), 132.90 (**C**-Aryl), 133.79 (**C**-Aryl), 136.39 (**C**-Aryl), 137.54 (**C**-Aryl), 138.89 (**C**-Aryl), 141.23 (**C**-Aryl), 143.62 (**C**-Aryl), 155.92 (O-**C**=O), 170.10 (HN-**C**=O), 197.63 (**C**=O)

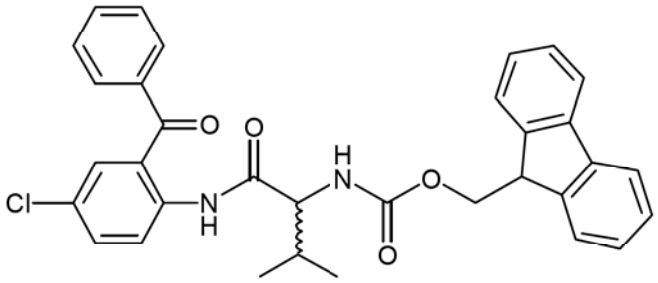
3.74 (*R,S*)-*N*-(*9H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonylvalinylchlorid {Schl-15027}



In einem ausgeheizten Kolben wurde Fmoc-*D,L*-Valin (1.0 g, 3.0 mmol) unter Inertgasatmosphäre vorgelegt, in Dichlormethan (20 mL) gelöst und mit Thionylchlorid (2.2 mL, 30 mmol) versetzt. Anschließend wurde der Lösung DMF (0.2 mL) zugetropft, 3 h bei Raumtemperatur gerührt und danach das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einer minimalen Menge Dichlormethan gelöst und in *n*-Hexan gefällt. Es folgt die direkte Umsetzung mit 2-Amino-5-chlorbenzophenon **(☞ Schl-15028 !)**

Ausbeute: 1.05 g (98% d. Th.) $C_{20}H_{20}ClNO_3$ (357.11)

3.75 (*R,S*)-*N*-(*9H*-Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl-*N'*-(2-benzoyl-4-chlorphenyl)valinamid {Schl-15028}



In einem Kolben wurde (*R,S*)-(9*H*-Fluoren-9-yl)-methoxycarbonylvalinchlorid (1.1 g, 2.9 mmol) in Toluol (10 mL) und Dioxan (10 mL) unter Erwärmen gelöst und mit 2-Amino-5-chlorbenzophenon (690 mg, 3.0 mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (15 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Hexan (1:4).

Ausbeute: 1.36 g (84% d. Th.) $C_{33}H_{29}ClN_2O_4$ (552.18)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.00 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.7 Hz, C(C**H$_3$**)), 1.06 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.7 Hz, C(C**H$_3$**)), 2.34-2.42 (m, 1H, CHC**H**$(CH_3)_2$), 4.24 (t, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, Fluorenyl-**H**), 4.29 (dd, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.0, 8.1 Hz, C**H**CH$(CH_3)_2$), 4.34 (dd, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.4, 10.5 Hz, Fluorenylmethylen-C**H$_2$**), 4.46 (dd, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.4, 10.5 Hz, Fluorenylmethylen-C**H$_2$**), 5.45 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.3 Hz, **H**N-C=O), 7.25-7.33 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.37-7.48 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.52-7.68 (m, 7H, Aryl-**H**), 7.76 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.64 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.18 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 17.48 ($C(\mathbf{C}H_3)_2$), 30.95 ($CH\mathbf{C}H(CH_3)_2$), 47.19 (Fluorenyl-**C**H), 61.46 ($\mathbf{C}HCH(CH_3)_2$), 67.34 (Fluorenylmethylen-$\mathbf{C}H_2$), 119.91 (2 **C**H-Aryl), 122.96 (**C**-Aryl), 124.73 (**C**-Aryl), 125.13 (**C**-Aryl), 125.24 (**C**-Aryl), 127.03 (2 **C**H-Aryl), 127.65 (2 **C**H-Aryl), 127.73 (**C**-Aryl), 128.49 (2 **C**H-Aryl), 129.87 (2 **C**H-Aryl), 132.79 (**C**-Aryl), 132.91 (2 **C**H-Aryl), 133.98 (**C**-Aryl), 137.69 (**C**-Aryl), 138.35 (**C**-Aryl), 141.24 (2 **C**H-Aryl), 143.66 (2 **C**H-Aryl), 156.44 (O-**C**=O), 170.57 (HN-**C**=O), 198.20 (**C**=O)

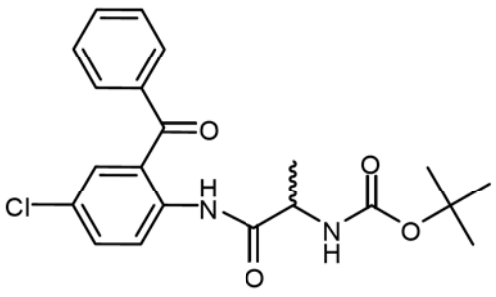
IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3295 (s), 3064 (m), 2962 (m), 1694 (s), 1597 (w), 1577 (m), 1506 (s), 1448 (m), 1396 (m), 1246 (s), 1103 (m), 1030 (w), 949 (m), 833 (w), 803 (w), 759 (m), 739 (s), 699 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 72 (44), 105 (44), 152 (28), 165 (65), 178 (87), 182 (12), 196 (54), 231 (76), 241 (11), 243 (10), 258 (58), 279 (12), 314 (66), 341 (11), 356 (100), 358 (42), 552 (1) $[M]^+$

3.76 (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N'-tert*-butoxycarbonylalaninamid {Schl-15036}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.3 g, 10.0 mmol) und Boc-*D,L*-Alanin (1.9 g, 10.0 mmol) in Pyridin (30 mL) gelöst und mit Phosphorylchlorid (1.0 mL, 10.0 mmol) zur Reaktion gebracht. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 2.99 g (74% d. Th.) $C_{21}H_{23}ClN_2O_4$ (402.13)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.41 (s, 9H, C(C**H$_3$**)$_3$), 1.47 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, CHC**H$_3$**), 4.25-4.40 (m, 1H, C**H**CH$_3$), 5.08 (s, 1H, **H**N-C=O), 7.48-7.53 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.60-7.64 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.67-7.70 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.15 (s, 1H, **H**N-C=O)

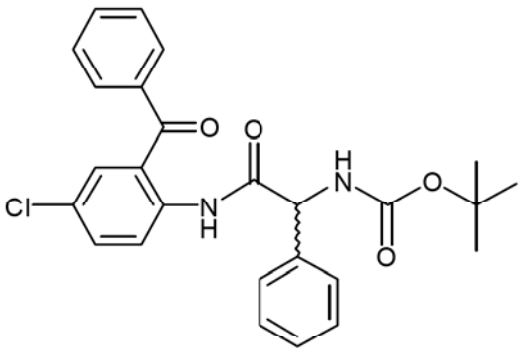
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 18.51 (CH-**C**H$_3$), 28.23 (C(**C**H$_3$)$_3$), 51.62 (**C**H-CH$_3$), 80.36 (**C**(CH$_3$)$_3$), 122.93 (**C**-Aryl), 124.94 (**C**-Aryl), 127.50 (**C**-Aryl), 128.47 (2 **C**H-Aryl), 129.88 (2 **C**H-Aryl), 132.56 (**C**-Aryl), 132.88 (**C**-Aryl), 133.82 (**C**-Aryl), 137.79 (**C**-Aryl), 138.51 (**C**-Aryl), 155.20 (O-**C**=O), 172.03 (HN-**C**=O), 197.91 (**C**=O)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 42 (62), 56 (24), 105 (34), 144 (20), 180 (23), 230 (66), 231 (100), 232 (40), 241 (29), 258 (43), 283 (29), 285 (10), 328 (36), 402 (12) $[M]^+$

3.77 (*R,S*)-*N'*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid {Schl-15037}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.3 g, 10.0 mmol) und Boc-*D,L*-Phenylglycin (2.5 g, 10.0 mmol) in Pyridin (30 mL) gelöst und mit Phosphorylchlorid (1.0 mL, 10.0 mmol) umgesezt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 3.26 g (70% d. Th.) $C_{26}H_{25}ClN_2O_4$ (464.15)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.41 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$), 5.25-5.32 (m, 1H, C**H**), 5.71 (s, 1H, O-C=O-N**H**), 7.29-7.33 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.35-7.39 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.45-7.52 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.60-7.62 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.64-7.67 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.19 (s, 1H, **H**N-C=O)

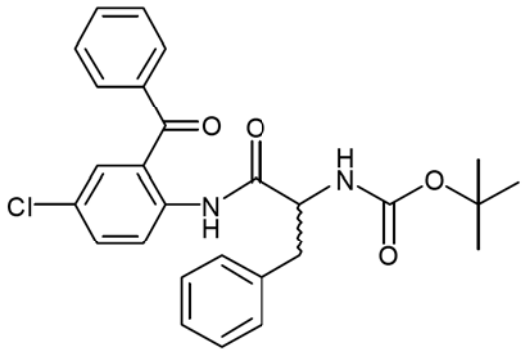
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 28.24 (C(**C**H$_3$)$_3$), 60.40 (**C**H), 80.36 (**C**(CH$_3$)$_3$), 122.79 (2 **C**H-Aryl), 124.59 (q**C**-Aryl), 127.32 (**C**H-Aryl), 127.62 (q**C**-Aryl), 128.49 (2 **C**H-Aryl), 128.63 (2 **C**H-Aryl), 129.20 (**C**H-Aryl), 129.80 (2 **C**H-Aryl), 132.74 (**C**H-Aryl), 132.85 (**C**H-Aryl), 133.94 (q**C**-Aryl), 137.40 (**C**H-Aryl), 137.76 (q**C**-Aryl), 138.58 (q**C**-Aryl), 155.05 (O-**C**=O), 169.42 (HN-**C**=O), 198.11 (**C**=O)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 42 (14), 56 (29), 79 (24), 105 (65), 106 (95), 150 (75), 180 (40), 195 (7), 206 (69), 214 (15), 230 (65), 231 (100), 243 (48), 258 (64), 317 (16), 345 (71), 388 (41), 390 (88), 464 (3) $[M]^+$

3.78 (*R,S*)-*N'*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonylphenylalaninamid {Schl-15040}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.3 g, 10.0 mmol) und Boc-*D,L*-Phenylalanin (2.7 g, 10.0 mmol) in Pyridin (30 mL) gelöst und mit

Phosphorylchlorid (1.0 mL, 10.0 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 4.08 g (85% d. Th.) $C_{27}H_{27}ClN_2O_4$ (478.17)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.38 (s, 9H, C(C**H$_3$**)$_3$), 3.17 (d, 2H, C**H$_2$**, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz), 4.52 (s, br, 1H, C**H**), 5.05 (s, 1H, O-C=O-N**H**), 7.04-7.08 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.16-7.22 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.46-7.54 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.60-7.67 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.90 (s, 1H, **H**N-C=O)

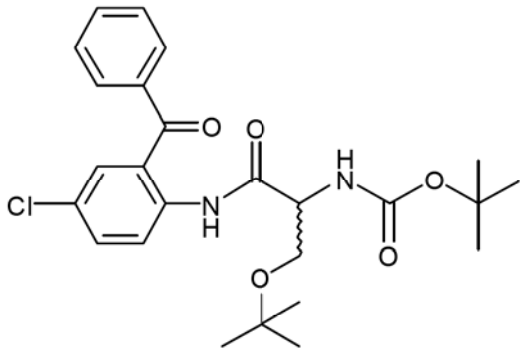
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 28.20 (C(**C**H$_3$)$_3$), 38.37 (**C**H$_2$), 57.01 (**C**H), 80.43 (**C**(CH$_3$)$_3$), 123.00 (**C**H-Aryl), 125.10 (q**C**-Aryl), 127.02 (**C**H-Aryl), 127.64 (q**C**-Aryl), 128.42 (2 **C**H-Aryl), 128.71 (2 **C**H-Aryl), 129.15 (2 **C**H-Aryl), 129.93 (2 **C**H-Aryl), 132.44 (**C**H-Aryl), 132.87 (**C**H-Aryl), 133.70 (**C**H-Aryl), 136.12 (q**C**-Aryl), 137.71 (q**C**-Aryl), 138.08 (q**C**-Aryl), 155.24 (O-**C**=O), 170.71 (HN-**C**=O), 197.45 (**C**=O)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 56 (20), 91 (31), 105 (38), 120 (68), 258 (13), 131 (11), 164 (24), 231 (39), 241 (50), 269 (100), 271 (36), 287 (32), 289 (11), 361 (23), 404 (27), 478 (5) $[M]^+$

3.79 (*R,S*)-*N'*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*O*-*tert*-butylserinamid {Schl-15045}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 2-Amino-5-chlorbenzophenon (464 mg, 2.0 mmol) und Boc-*D,L*-*O*-*tert*-butylserin (886 mg, 2.0 mmol) in Pyridin (15 mL) gelöst und mit Phosphorylchlorid (0.2 mL, 2.0 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 820 mg (86% d. Th.) $C_{25}H_{31}ClN_2O_5$ (474.19)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.04 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$), 1.34 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$), 3.22-3.24 (m, 2H, C**H**$_2$), 3.98-4.02 (m, 1H, C**H**), 6.80-6.82 (m, 1H, O-C=O-N**H**), 7.42-7.44 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.52-7.54 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.65-7.70 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.91 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.42 (s, 1H, **H**N-C=O)

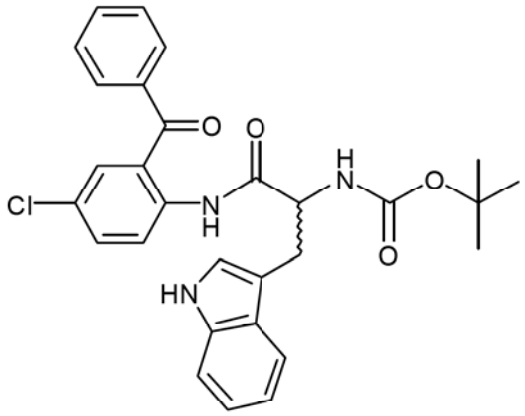
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 27.04 (C(**C**H$_3$)$_3$), 28.00 (C(**C**H$_3$)$_3$), 56.01 (**C**H), 60.89 (**C**H$_2$), 72.70 (**C**(CH$_3$)$_3$), 78.26 (**C**(CH$_3$)$_3$), 124.31 (**C**-Aryl), 127.56 (**C**-Aryl), 128.32 (2 **C**H-Aryl), 129.50 (2 **C**H-Aryl), 129.92 (**C**-Aryl), 130.00 (**C**-Aryl), 131.98 (**C**-Aryl), 132.98 (**C**-Aryl), 135.53 (**C**-Aryl), 136.58 (**C**-Aryl), 155.19 (O-**C**=O), 169.38 (HN-**C**=O), 194.16 (**C**=O)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 56 (35), 105 (26), 180 (10), 231 (100), 243 (11), 258 (21), 270 (85), 288 (18), 314 (82), 332 (93), 345 (14), 357 (18), 388 (23), 474 (13) $[M]^+$

3.80 (*R,S*)-*N´*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyltryptophanamid {Schl-15039}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.3 g, 10.0 mmol) und Boc-*D,L*-Tryptophan (3.0 g, 10.0 mmol) in Pyridin (30 mL) gelöst und mit Phosphorylchlorid (1.0 mL, 10.0 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 4.52 g (90% d. Th.) $C_{29}H_{28}ClN_3O_4$ (517.18)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.26 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$), 2.95-2.16 (m, 2H, C**H**$_2$), 4.16 (m, 1H, C**H**), 6.95-7.01 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.03-7.07 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.11 (s, 1H, O-C=O-N**H**), 7.30 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.44 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.52 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.68 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.67-7.72 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.85 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.52 (s, 1H, **H**N-C=O), 10.76 (s, 1H, Indolyl-N**H**)

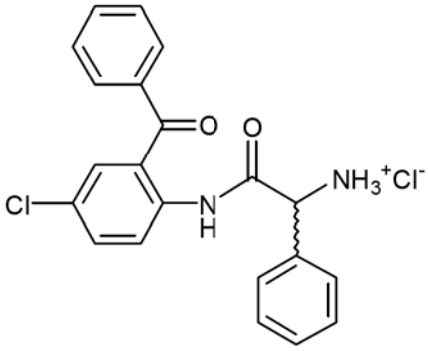
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 26.70 (**C**H$_2$), 28.04 (C(**C**H$_3$)$_3$), 54.39 (**C**H), 77.83 (**C**(CH$_3$)$_3$), 110.03 (**C**-Aryl), 111.22 (**C**-Aryl), 118.01 (**C**-Aryl), 118.15 (**C**-Aryl), 120.70 (**C**-Aryl),123.47 (**C**-Aryl), 123.72 (2 **C**H-Aryl), 127.09 (**C**-Aryl), 128.28 (**C**-Aryl), 129.50 (**C**-Aryl), 129.53 (**C**-Aryl), 129.75 (**C**-Aryl), 130.49 (**C**-Aryl), 131.79 (**C**-Aryl), 132.92 (**C**-Aryl), 135.95 (**C**-Aryl), 135.96 (**C**-Aryl),1 49.46 (2 **C**H-Aryl), 155.21 (O-**C**=O), 173.74 (HN-**C**=O), 194.0 (**C**=O)

MS (ESI)

m/z (%): 437 (25), 540 (100) $[M+Na]^+$

3.81 (*R*,*S*)-*N´*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)phenylglycinamid Hydrochlorid {Schl-15041} (179)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 2** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid (464 mg, 1.0 mmol) mit einer 4N Chlorwasserstoff in Dioxan-Lösung (20 mL) hergestellt.

Ausbeute: 212 mg (53% d. Th.) $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_2$ (365.11 + 35.45)

weißer Feststoff

Smp.: 210 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.22 (s, 1H, C**H**), 7.33-7.38 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.43 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.56-7.59 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.63-7.68 (m, 5H, Aryl-**H**), 8.75 (s, 3H, N**H**$_3^+$), 11.22 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 55.43 (**C**H), 125.22 (**C**-Aryl), 127.83 (2 **C**H-Aryl), 128.20 (2 **C**H-Aryl), 128.54 (2 **C**H-Aryl), 128.63 (**C**-Aryl), 128.75 (**C**-Aryl), 128.93 (**C**-Aryl), 129.50 (2 **C**H-Aryl), 130.99 (**C**-Aryl), 132.58 (**C**-Aryl), 132.98 (**C**-Aryl),

133.02 (**C**-Aryl), 133.50 (**C**-Aryl), 135.79 (**C**-Aryl), 165.65 (HN-**C**=O), 192.37 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3427 (w), 2854 (s), 2605 (w), 1701 (s), 1638 (m), 1597 (m), 1579 (s), 1498 (s), 1396 (w), 1309 (m), 1288 (m), 1255 (m), 1119 (w), 956 (s), 763 (w), 695 (s)

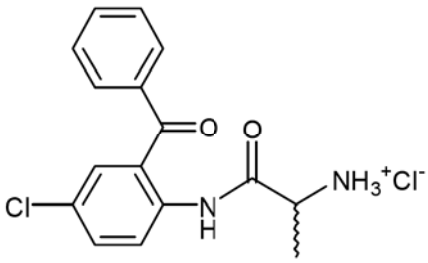
MS (ESI)

m/z (%): 365 (100) $[M]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 365.1051, gefunden: 365.1079 $[M]^+$

3.82 (*R,S*)-*N'*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)alaninamid Hydrochlorid {Schl-15044} (180)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 2** aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-N-*tert*-butoxycarbonylalaninamid (1.5 g, 3.7 mmol) mit einer 4N Chlorwasserstoff in Dioxan-Lösung (10 mL) hergestellt.

Ausbeute: 1.18 g (94% d. Th.) $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2$ (302.76 + 35.45)

beiger Feststoff

Smp.: 165 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 0.94 (d, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, C**H$_3$**), 3.93 (q, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.9 Hz, C**H**), 7.42 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.48-7.53 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.62-7.66 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.67-7.70 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.25 (s, 3H, N**H$_3^+$**), 11.06 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 15.65 (**C**H$_3$), 48.13 (**C**H), 125.78 (**C**-Aryl), 128.28 (2 **C**H-Aryl), 128.78 (**C**-Aryl), 129.13 (**C**-Aryl), 129.56 (2 **C**H-Aryl), 131.16 (**C**-Aryl), 133.00 (**C**-Aryl), 133.45 (**C**-Aryl), 133.57 (**C**-Aryl), 136.09 (**C**-Aryl), 168.01 (HN-**C**=O), 192.60 (**C**=O)

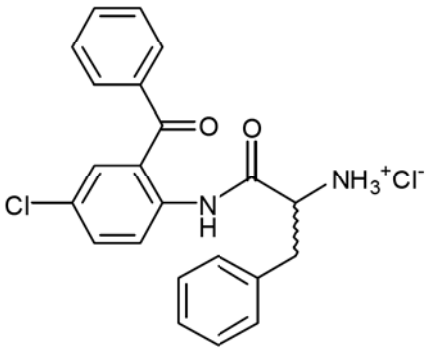
IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3308 (w), 3187 (m), 2969 (s), 2693 (w), 2499 (w), 1691 (s), 1604 (m), 1535 (m), 1477 (m), 1448 (m), 1388 (w), 1274 (s), 1234 (s), 1121 (m), 1000 (w), 962 (m), 826 (m), 750 (m), 698 (m), 641 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 88 (15), 105 (31), 154 (18), 180 (24), 195 (12), 205 (11), 207 (15), 214 (25), 230 (92), 241 (96), 243 (97), 255 (22), 259 (74), 268 (15), 283 (100), 303 (23) $[M+H]^+$

3.83 (*R*,*S*)-*N*´-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)phenylalaninamid Hydrochlorid {Schl-15046} (181)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 2** aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonylphenylalaninamid (1.5 g, 3.1 mmol) mit einer 4N Chlorwasserstoff in Dioxan-Lösung (10 mL) hergestellt.

Ausbeute: 1.27 g (98% d. Th.) $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$ (379.12 + 35.45)
weißer Feststoff

Smp.: 205 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.55 (dd, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ =14.3, 4.8 Hz, C**H**$_2$), 2.73 (dd, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ =14.3, 4.8 Hz, C**H**$_2$), 4.23 (m, 1H, C**H**), 7.21-7.24 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.26-7.29 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.41 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.51-7.56 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.61-7.65 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.69 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.73-7.75 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.22 (s, 3H, N**H**$_3^+$), 11.35 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 35.81 (**C**H$_2$), 53.62 (**C**H), 125.67 (**C**-Aryl), 126.97 (**C**-Aryl), 128.32 (2 **C**H-Aryl), 128.36 (2 **C**H-Aryl), 128.74 (**C**-Aryl), 128.94 (**C**-Aryl), 129.38 (2 **C**H-Aryl), 129.74 (2 **C**H-Aryl), 131.15 (**C**-Aryl), 133.03 (**C**-Aryl), 133.29 (**C**-Aryl), 133.47 (**C**-Aryl), 134.64 (**C**-Aryl), 136.12 (**C**-Aryl), 166.92 (HN-**C**=O), 192.68 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3239 (m), 3050 (s), 2801 (s), 2678 (m), 2604 (m), 1700 (s), 1632 (s), 1595 (s), 1578 (s), 1516 (s), 1487 (s), 1392 (s), 1308 (m), 1295 (m), 1254 (m), 1159 (w), 1118 (w), 978 (m), 951 (s), 833 (m), 752 (m), 701 (s), 654 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 91 (12), 105 (13), 120 (28), 131 (18), 166 (11), 180 (10), 206 (15), 230 (14), 241 (92), 243 (75), 257 (16), 269 (100), 271 (89), 332 (11), 360 (91), 378 (2) $[M]^+$

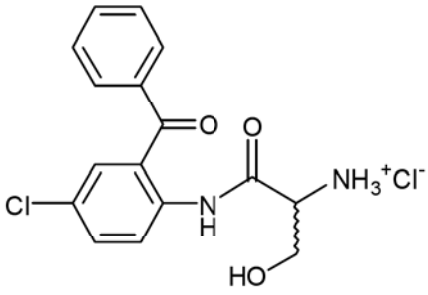
MS (ESI)

m/z (%): 379 (100) $[M+H]^+$, 757 (17) $[2\ (M+H)]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 379.1208, gefunden: 379.1224 $[M+H]^+$

3.84 (*R,S*)-*N'*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)serinamid Hydrochlorid {Schl-15050} (182)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 2** aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*O*-*tert*-butylserinamid (500 mg, 1.1 mmol) mit einer 4N Chlorwasserstoff in Dioxan-Lösung (15 mL) hergestellt.

Ausbeute: 284 mg (80% d. Th.) $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_3$ (318.08 + 35.45)

gelber Feststoff

Smp.: nicht bestimmbar

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.08 (s, 1H, O**H**), 3.11-3.22 (m, 1H, C**H**$_2$), 3.91-4.01 (m, 1H, C**H**$_2$), 5.46 (t, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 4.6 Hz, C**H**), 7.39-7.73 (m, 8H, Aryl-**H**), 8.22 (s, 3H, N**H**$_3^+$), 11.06 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 59.47 (**C**H$_2$), 73.51 (**C**H), 125.70 (**C**-Aryl), 128.34 (2 **C**H-Aryl), 128.89 (**C**-Aryl), 129.65 (2 **C**H-Aryl), 131.25 (**C**-Aryl), 132.97 (**C**-Aryl), 133.14 (**C**-

Aryl), 133.45 (**C**-Aryl), 133.66 (**C**-Aryl), 136.04 (**C**-Aryl), 165.60 (HN-**C**=O), 192.99 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3195 (s), 2923 (s), 1738 (m), 1654 (s), 1596 (m), 1523 (s), 1396 (w), 1288 (m), 1254 (m), 1119 (m), 953 (w), 871 (w), 830 (w), 741 (w), 700 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 59 (42), 77 (11), 86 (33), 88 (40), 101 (10), 105 (33), 116 (53), 154 (9), 214 (10), 227 (12), 231 (94), 241 (40), 243 (24), 258 (13), 272 (42), 288 (35), 300 (19), 318 (2) $[M]^+$

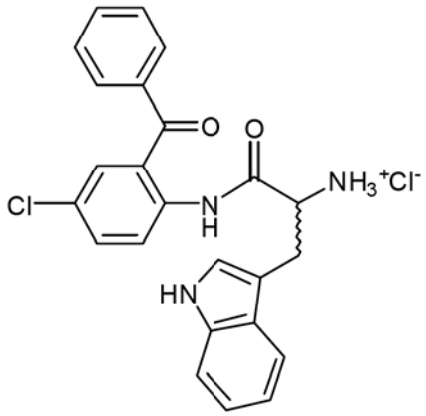
MS (ESI)

m/z (%): 232 (26), 319 (100) $[M+H]^+$, 637 [2 (M+H)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 319.0844, gefunden: 319.0875 $[M+H]^+$

3.85 (*R*,*S*)-*N*´-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)tryptophanamid Hydrochlorid {Schl-15054} (183)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 2** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyltryptophanamid (518 mg, 1.0 mmol) mit einer 4N Chlorwasserstoff in Dioxan-Lösung (20 mL) hergestellt.

Ausbeute: 403 mg (89% d. Th.) $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_2$ (418.13 + 35.45)

beiger Feststoff

Smp.: 227 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.65-2.81 (m, 2H, C**H$_2$**), 4.08-4.20 (m, 1H, C**H**), 6.97-7.01 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.06-7.10 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.20 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.33-7.36 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.43 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.51-7.57 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.59-7.64 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.68-7.77 (m, 4H, Aryl-**H**), 8.12 (s, 3H, N**H$_3^+$**), 11.03 (s, 1H, **H**N-C=O), 11.25 (s, 1H, Indolyl-N**H**)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 26.19 (**C**H$_2$), 52.76 (**C**H), 106.4 (**C**-Aryl), 111.40 (**C**-Aryl), 118.27 (**C**-Aryl), 118.50 (**C**-Aryl), 120.97 (**C**-Aryl), 124.94 (**C**-Aryl), 125.70 (**C**-Aryl), 126.77 (**C**-Aryl), 128.32 (2 **C**H-Aryl), 128.79 (**C**-Aryl), 128.98 (**C**-Aryl), 129.72 (2 **C**H-Aryl), 131.16 (**C**-Aryl), 133.04 (**C**-Aryl), 133.36 (**C**-Aryl), 133.52 (**C**-Aryl), 136.13 (**C**-Aryl), 136.20 (**C**-Aryl), 167.33 (HN-**C**=O), 192.74 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3400 (s), 2954 (s), 2180 (w), 1711 (m), 1644 (m), 1524 (s), 1327 (w), 1296 (m), 1246 (m), 976 (m), 743 (m), 703 (w)

MS (ESI)

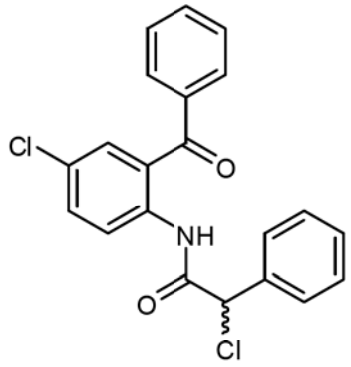
m/z (%): 418 (100) $[M+H]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 418.1317, gefunden: 418.1295 $[M+H]^+$

MDR-Inhibitoren mit Phenylessigsäure- und 4-Chlorbenzophenon-Partialstruktur:

3.86 (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-9115} (193)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.3 g, 10.0 mmol) und 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.9 g, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 3.57 g (93% d. Th.) $C_{21}H_{15}Cl_2NO_2$ (384.26)
hellgelber Feststoff

Smp.: 144 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 5.46 (s, 1H, C**H**), 7.34-7.39 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.51-7.55 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.64 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.71-7.73 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.58 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.69 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 62.10 (**C**HCl), 123.05 (**C**H-Aryl), 125.44 (q**C**-Aryl), 127.91 (2 **C**H-Aryl), 128.41 (q**C**-Aryl), 128.70 (2 **C**H-Aryl), 129.09 (2 **C**H-Aryl), 129.34 (**C**H-Aryl), 130.07 (2 **C**H-Aryl), 132.92 (**C**H-Aryl), 133.19 (**C**H-Aryl), 134.01 (**C**H-

Aryl), 136.59 (q**C**-Aryl), 137.74 (q**C**-Aryl), 138.14 (q**C**-Aryl), 167.01 (HN-**C**=O), 198.15 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3255 (w), 3061 (w), 1681 (s), 1654 (m), 1639 (s), 1596 (m), 1575 (s), 1508 (s), 1453 (m), 1445 (m), 1396 (m), 1321 (m), 1305 (m), 1282 (s), 1247 (m), 1179 (m), 1160 (m), 1099 (m), 1075 (m), 972 (m), 946 (s), 721 (s), 696 (s), 669 (w)

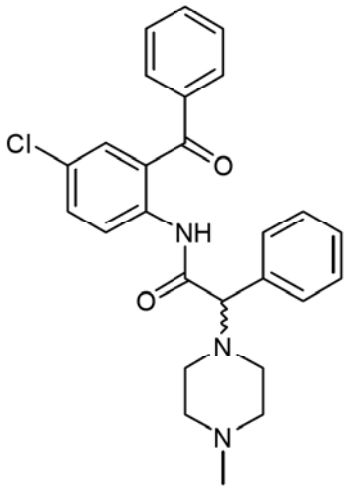
MS (ESI)

m/z (%): 221 (7), 320 (39), 348 (40), 384 (24) [^{35}Cl-^{35}Cl, M+H]$^+$, 386 (16) [^{35}Cl-^{37}Cl, M+H]$^+$, 388 (3) [^{37}Cl-^{37}Cl, M+H]$^+$, 406 (100) [^{35}Cl-^{35}Cl, M+Na]$^+$, 408 (66) [^{35}Cl-^{37}Cl, M+Na]$^+$, 410 (10) [^{37}Cl-^{37}Cl, M+Na]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 406.0378, gefunden: 406.0335 [^{35}Cl, M+Na]$^+$

3.87 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9116} (158)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-Methylpiperazin (1.5 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 1.28 g (57% d. Th.) $C_{26}H_{26}ClN_3O_2$ (447.96)
leicht gelblicher Feststoff

Smp.: 122 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.27 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.51 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.94 (s, 1H, C**H**), 7.25-7.31 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.36-7.38 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.45-7.48 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.52-7.55 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.64 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77-7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.55 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.60 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 45.83 (N-**C**H$_3$), 54.79 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 76.92 (**C**H), 123.08 (**C**H-Aryl), 126.11 (q**C**-Aryl), 127.46 (q**C**-Aryl), 128.33 (**C**H-Aryl), 128.60 (2 **C**H-Aryl), 128.71 (2 **C**H-Aryl), 128.92 (2 **C**H-Aryl), 130.04 (2 **C**H-Aryl), 131.91 (**C**H-Aryl), 133.06 (**C**H-Aryl), 133.34 (**C**H-Aryl), 135.38 (q**C**-Aryl), 137.78 (q**C**-Aryl), 137.97 (q**C**-Aryl), 171.12 (HN-**C**=O), 197.06 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3178 (w), 2938 (w), 2798 (m), 1692 (s), 1639 (s), 1595 (m), 1565 (s), 1504 (s), 1446 (s), 1394 (m), 1307 (s), 1281 (s), 1245 (s), 1179 (m), 1163 (m), 1141 (s), 1119 (m), 1099 (m), 1078 (m), 1019 (m), 1011 (m), 946 (s), 878 (m), 862 (m), 820 (m), 762 (m), 736 (s), 700 (s), 648 (m), 537 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 188 (100), 190 (23), 406 (12), 447 (15) [^{35}*Cl*, M]$^+$, 448 (5) [^{35}*Cl*, M+1]$^+$

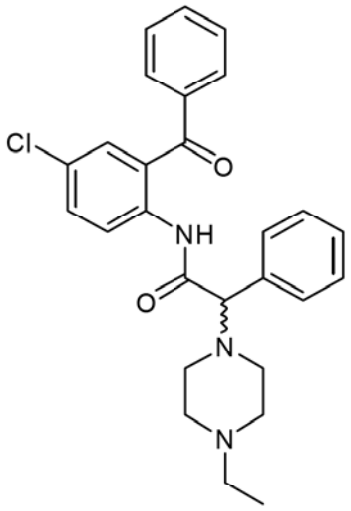
MS (CI)

m/z (*%*): 189 (83), 190 (11), 448 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 449 (30) [^{35}Cl, M]$^+$, 450 (40) [^{37}Cl, M+H]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 447.1714, gefunden: 447.1748 [^{35}Cl, M]$^+$

3.88 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-ethyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9117} (159)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-Ethylpiperazin (1.7 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 1.29 g (56% d. Th.) $C_{27}H_{28}ClN_3O_2$ (461.98)

leicht beiger Feststoff

Smp.: 113 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 1.03 (t, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, N-$CH_2C\mathbf{H_3}$), 2.39-2.43 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, N-$C\mathbf{H_2}CH_3$), 2.47-2.62 (m, 8H, 4 Piperazinyl-$C\mathbf{H_2}$), 3.96 (s, 1H, C**H**), 7.25-

7.30 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.34-7.37 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.45-7.47 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.51-7.55 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.63-7.66 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77-7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.54-8.56 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.59 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 11.90 (N-CH_2**C**H_3), 52.09 (N-**C**$H_2$$CH_3$), 52.44 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.65 (**C**H), 123.25 (**C**H-Aryl), 126.35 (q**C**-Aryl), 127.63 (q**C**-Aryl), 128.46 (**C**H-Aryl), 128.76 (2 **C**H-Aryl), 128.85 (2 **C**H-Aryl), 129.15 (2 **C**H-Aryl), 130.23 (2 **C**H-Aryl), 132.01 (**C**H-Aryl), 133.23 (**C**H-Aryl), 133.47 (**C**H-Aryl), 135.58 (q**C**-Aryl), 137.93 (q**C**-Aryl), 138.11 (q**C**-Aryl), 171.14 (HN-**C**=O), 196.96 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3855 (w), 3745 (w), 3676 (w), 3630 (w), 3184 (w), 2966 (w), 2818 (m), 1695 (s), 1654 (m), 1636 (s), 1596 (w), 1560 (m), 1501 (s), 1445 (m), 1395 (m), 1310 (m), 1280 (m), 1243 (s), 1155 (m), 1017 (m), 948 (m), 859 (m), 762 (m), 737 (m), 726 (w), 700 (m), 647 (m), 536 (w)

MS (CI)

m/z (*%*): 203 (54), 204 (10), 462 (100) [^{35}Cl, $M+H]^+$, 463 (34) [^{37}Cl, $M]^+$,464 (40) [^{35}Cl, $M+H]^+$

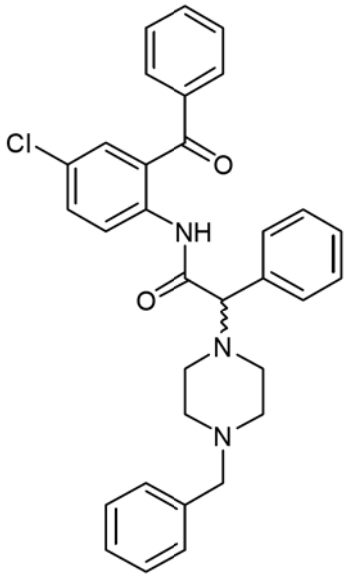
MS (EI, 70 eV)

m/z (*%*): 84 (9), 91 (15), 202 (100), 204 (23), 461 (9) [^{35}Cl, $M]^+$, 462 (3) [^{35}Cl, $M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 461.1870, gefunden: 461.1873 [^{35}Cl, $M]^+$

3.89 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9118} (172)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-Benzylpiperazin (2.6 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Verbindung wurde aus wenigen Tropfen Dichlormethan mit *n*-Pentan ausgefällt.

Ausbeute: 1.97 g (75% d. Th.) $C_{32}H_{30}ClN_3O_2$ (524.05)
weißer Feststoff

Smp.: 157 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.53 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H**$_2$), 3.49 (d, 1H, $^2J_{H\text{-}H}$ = 13.3 Hz, C**H**$_2$Ph), 3.53 (d, 1H, $^2J_{H\text{-}H}$ = 13.3 Hz, C**H**$_2$Ph), 3.96 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.36 (m, 10H, Aryl-**H**), 7.45-7.48 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.53-7.57 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.64-7.69 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77-7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.53-8.56 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.60 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 52.75 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 62.82 (**C**H$_2$Ph), 76.72 (**C**H), 123.08 (**C**H-Aryl), 126.22 (q**C**-Aryl), 127.09 (q**C**-Aryl), 127.46 (**C**H-Aryl), 128.18 (2 **C**H-Aryl),

128.28 (**C**H-Aryl), 128.59 (2 **C**H-Aryl), 128.65 (2 **C**H-Aryl), 128.98 (2 **C**H-Aryl), 129.27 (**C**H-Aryl), 129.68 (q**C**-Aryl),130.08 (2 **C**H-Aryl), 131.81 (**C**H-Aryl), 133.06 (**C**H-Aryl), 133.28 (2 **C**H-Aryl), 135.38 (q**C**-Aryl), 137.75 (q**C**-Aryl), 137.88 (q**C**-Aryl), 171.17 (HN-**C**=O), 196.97 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3745 (w), 2928 (s), 2798 (s), 2711 (s), 2632 (s), 2503 (s), 2478 (s), 1701 (w), 1691 (s), 1654 (w), 1640 (m), 1590 (s), 1566 (w), 1496 (s), 1461 (s), 1452 (s), 1401 (m), 1364 (s), 1345 (m), 1307 (m), 1247 (m), 1142 (m), 1124 (s), 1089 (s), 1050 (s), 1028 (m), 1004 (s), 938 (m), 798 (s), 743 (s), 698 (s), 489 (m), 463 (w), 430 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 77 (11), 91 (100), 92 (11), 105 (22), 118 (10), 134 (13), 146 (16),175 (12), 266 (57), 523 (12) [^{35}Cl, M]$^+$, 524 (5) [^{35}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 523.2027, gefunden: 523.2005 [^{35}Cl, M]$^+$

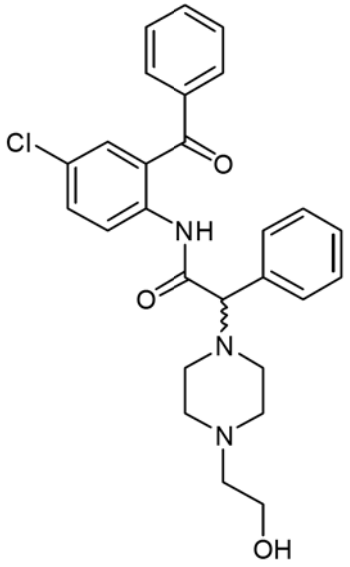
MS (FAB)

m/z (%): 524 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 525 (37) [^{37}Cl, M]$^+$, 526 (39) [^{37}Cl, M+H]$^+$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 524.2105, gefunden: 524.2133 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.90 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9119} (161)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazin (2.0 g, 15.0 mmol) hergestellt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (3:2) zum Abtrennen der Nebenprodukte, dann Elutionsmittelwechsel zu reinem Ethylacetat zum Erhalten des gewünschten Produktes.

Ausbeute: 1.29 g (54% d. Th.) $C_{27}H_{28}ClN_3O_3$ (477.98)
gelblicher Feststoff

Smp.: 157 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.45-2.70 (m, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$** *und* 2H, C**H$_2$**CH_2OH *und* 1H, CH_2CH_2O**H**), 3.58-3.60 (t, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.2 Hz, CH_2C**H$_2$**OH), 3.99 (s, 1H, C**H**), 7.26-7.32 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.35-7.37 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.46-7.49 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.52-7.55 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.55-8.57 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.64 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 52.26 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 57.43 (**C**$H_2$$CH_2$OH), 59.26 ($CH_2$**C**$H_2$OH), 77.00 (**C**H), 123.14 (**C**H-Aryl), 125.85 (q**C**-Aryl), 125.99 (q**C**-Aryl), 127.62 (**C**H-Aryl), 128.72 (2 **C**H-Aryl), 128.88 (2 **C**H-Aryl), 129.01 (2 **C**H-Aryl), 130.09 (2 **C**H-Aryl), 132.17 (**C**H-Aryl), 133.19 (**C**H-Aryl), 133.60 (**C**H-Aryl), 135.23 (q**C**-Aryl), 137.89 (q**C**-Aryl), 138.10 (q**C**-Aryl), 170.86 (HN-**C**=O), 197.27 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3290 (w), 2945 (w), 2830 (m), 1696 (s), 1647 (s), 1594 (m), 1567 (s), 1501 (s), 1451 (s), 1395 (s), 1283 (s), 1251 (s), 1179 (w), 1157 (s), 1135 (m), 1071 (w), 1012 (m), 950 (m), 878 (w), 825 (w), 800 (w), 746 (m), 731 (m), 700 (m)

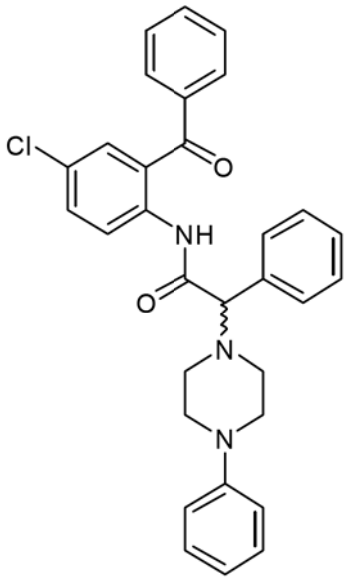
MS (FAB)

m/z (*%*): 478 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 479 (31) [^{37}Cl, M]$^+$, 480 (37) [^{37}Cl, M+H]$^+$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 478.1897, gefunden: 478.1895 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.91 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(2-phenyl)-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9120} (171)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-Phenylpiperazin (2.4 g, 15.0 mmol) hergestellt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluent.

Ausbeute: 1.30 g (51% d. Th.) $C_{31}H_{28}ClN_3O_2$ (510.03)
hellgelber Feststoff

Smp.: 102 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.46-2.57 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.14-3.19 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.90 (s, 1H, C**H**), 6.70-6.78 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.12-7.13 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.29-7.34 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.39-7.43 (m. 2H, Aryl-**H**), 7.46-7.53 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.61-7.65 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.72-7.75 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.57 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.71 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 48.82 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 51.53 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 77.00 (**C**H), 115.95 (2 **C**H-Aryl), 119.62 (q**C**-Aryl), 123.03 (2 **C**H-Aryl), 127.50 (**C**H-Aryl), 128.45 (q**C**-Aryl), 128.59 (2 **C**H-Aryl), 128.79 (**C**H-Aryl), 128.94 (2 **C**H-Aryl), 129.08 (**C**H-Aryl), 130.05 (2 **C**H-Aryl), 131.07 (q**C**-Aryl), 131.65 (q**C**-Aryl), 132.05 (q**C**-Aryl), 133.04 (2 **C**H-Aryl), 133.40 (**C**H-Aryl), 135.30 (q**C**-Aryl), 137.72 (**C**H-Aryl), 138.02 (**C**H-Aryl), 170.99 (HN-**C**=O), 197.13 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3855 (w), 3745 (w), 3676 (w), 3630 (w), 2826 (m), 1735 (w), 1696 (s), 1648 (s), 1598 (s), 1570 (s), 1497 (s), 1449 (s), 1395 (s), 1282 (s), 1238 (s), 1140 (s), 1013 (m), 945 (m), 761 (s), 698 (s)

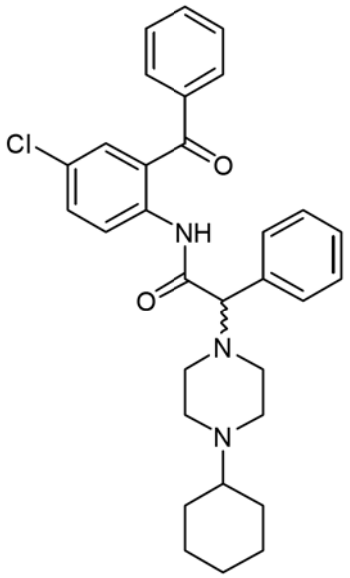
MS (FAB)

m/z (*%*): 509 (100) [^{35}Cl, $M]^+$, 510 (36) [^{35}Cl, $M+H]^+$, 511 (38) [^{37}Cl, $M]^+$, 512 (12) [^{37}Cl, $M+H]^+$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 510.1948, gefunden: 510.1958 [^{35}Cl, $M+H]^+$

3.92 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(2-cyclohexyl)-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9121} (170)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-(Cyclohexyl)-piperazin (2.5 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Verbindung wurde aus wenigen Tropfen Dichlormethan mit *n*-Pentan ausgefällt.

Ausbeute: 2.29 g (88% d. Th.) $C_{31}H_{34}ClN_3O_2$ (516.07)
weißer Feststoff

Smp.: 135 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 1.02-1.25 (m, 4H, 2 Cyclohexyl-C**H$_2$** *und* 1H, Cyclohexyl-C**H**), 1.61 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 12.7 Hz, Cyclohexyl-C**H**), 1.73-1.92 (m, 4H, 2 Cyclohexyl-C**H$_2$**), 2.17-2.26 (m, 1H, N-Cyclohexyl-C**H**), 2.47-2.70 (m, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.96 (s, 1H, C**H**), 7.26-7.31 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.33-7.36 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.45-7.48 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.51-7.56 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77-7.80 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.54-8.56 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.59 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 25.82 (2 Cyclohexyl-**C**H_2), 26.25 (2 Cyclohexyl-**C**H_2), 28.86 (Cyclohexyl-**C**H_2), 48.62 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 63.39 (N-Cyclohexyl-**C**H), 77.00 (**C**H), 123.02 (**C**H-Aryl), 126.28 (q**C**-Aryl), 127.43 (q**C**-Aryl), 128.27 (**C**H-Aryl), 128.56 (2 **C**H-Aryl), 128.65 (2 **C**H-Aryl), 129.00 (2 **C**H-Aryl), 130.11 (2 **C**H-Aryl), 131.68 (**C**H-Aryl), 133.12 (**C**H-Aryl), 133.25 (**C**H-Aryl), 135.28 (q**C**-Aryl), 137.69 (q**C**-Aryl), 137.85 (q**C**-Aryl), 171.19 (HN-**C**=O), 196.88 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3190 (m), 2929 (s), 2852 (s), 1693 (s), 1641 (s), 1596 (m), 1566 (s), 1506 (s), 1450 (s), 1394 (s), 1308 (s), 1279 (s), 1242 (s), 1181 (m), 1157 (s), 1100 (m), 1016 (m), 977 (w), 943 (s), 891 (w), 862 (m), 801 (m), 751 (m), 730 (s), 701 (s), 651 (w)

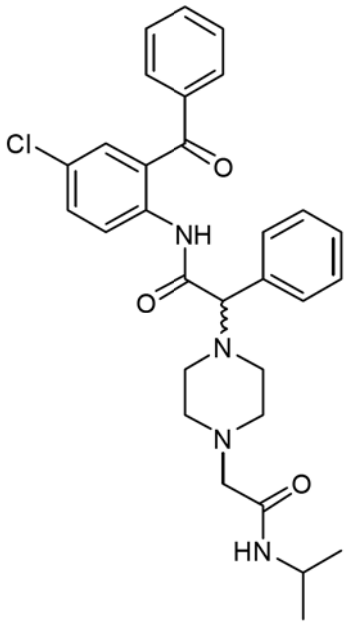
MS (FAB)

m/z (*%*): 516 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 517 (36) [^{37}Cl, M]$^+$, 518 (38) [^{37}Cl, M+H]$^+$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 516.2418, gefunden: 516.2367 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.93 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(2-(isopropylamino)-2-oxoethyl)-piperazin-1-yl]-2-phenylacetamid {Schl-9122}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-(Isopropyl)-1-piperazinacetamid (2.8 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (2:3) zum Abtrennen der Nebenprodukte; dann Elutionsmittelwechsel zu reinem Ethylacetat um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 1.41 g (53% d. Th.) $C_{30}H_{33}ClN_4O_3$ (533.06)
gelber kristalliner Feststoff

Smp.: 78 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 1.10 (pst, 6H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.7 Hz, CH(C**H**$_3$)$_2$), 2.52 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H**$_2$), 2.61 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H**$_2$), 2.97 (s, 2H, N-C**H**$_2$), 3.98 (s, 1H, C**H**), 4.01-4.13 (m, 1H, C**H**(CH$_3$)$_2$), 6.85 (s, br, 1H, O=C-N**H**-CH(CH$_3$)$_2$), 7.28-7.33 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.36-7.39 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.46-7.49 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.51-7.56 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.75-7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.56 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.67 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 22.78 (($\mathbf{C}H_3)_2$CH), 40.63 ($\mathbf{C}H(CH_3)_2$), 53.15 (N-$\mathbf{C}H_2$-C=O-NH), 61.42 (4 Piperazinyl-$\mathbf{C}H_2$), 76.82 (**C**H), 122.99 (**C**H-Aryl), 125.93 (q**C**-Aryl), 127.55 (q**C**-Aryl), 128.46 (**C**H-Aryl), 128.66 (2 **C**H-Aryl), 128.80 (2 **C**H-Aryl), 128.94 (2 **C**H-Aryl), 130.27 (2 **C**H-Aryl), 132.08 (**C**H-Aryl), 133.16 (**C**H-Aryl), 133.42 (**C**H-Aryl), 135.21 (q**C**-Aryl), 137.69 (q**C**-Aryl), 137.97 (q**C**-Aryl), 170.89 (O=**C**-NH-$CH(CH_3)_2$), 184.96 (HN-**C**=O), 197.15 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3284 (m), 3062 (w), 2968 (s), 2825 (s), 1674 (s), 1596 (s), 1569 (s), 1502 (s), 1396 (s), 1282 (s), 1246 (s), 1157 (s), 1131 (s), 879 (m), 831 (m), 803 (w), 763 (s), 729 (s), 701 (s), 652 (m)

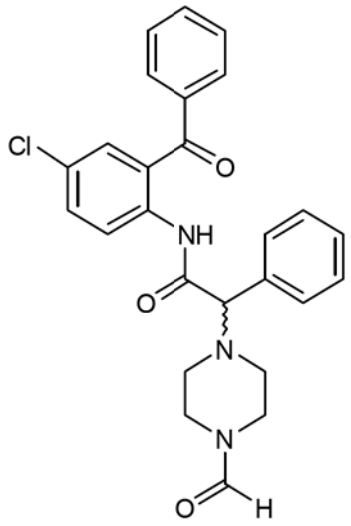
MS (FAB)

m/z (*%*): 533 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 534 (35) [^{37}Cl, M]$^+$, 535 (38) [^{37}Cl, M+H]$^+$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 533.2319, gefunden: 533.2310 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.94 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-formyl-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9123} (168)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-Piperazincarbaldehyd (1.7 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluent.

Ausbeute: 1.27 g (55% d. Th.) $C_{26}H_{24}ClN_3O_3$ (461.94)

weißer Feststoff

Smp.: 150 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.40-2.56 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.50 (t, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.1 Hz, Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.62-3.71 (m, 2H, Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.05 (s, 1H, C**H**), 7.28-7.37 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.48-7.56 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.64-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.73-7.76 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.97 (s, 1H, O=C-**H**), 8.59 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.86 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC*)

δ_C (ppm): 39.82 (Piperazinyl-**C**H_2), 45.47 (Piperazinyl-**C**H_2), 50.97 (Piperazinyl-**C**H_2), 51.93 (Piperazinyl-**C**H_2), 76.65 (**C**H), 123.08 (**C**H-Aryl), 125.71 (q**C**-Aryl), 127.74 (q**C**-Aryl), 128.75 (2 **C**H-Aryl), 128.97 (2 **C**H-Aryl), 129.09 (2 **C**H-Aryl), 130.06 (2 **C**H-Aryl), 132.45 (**C**H-Aryl), 133.24 (**C**H-Aryl), 133.77 (**C**H-Aryl), 134.63 (**C**H-Aryl), 135.21 (q**C**-Aryl), 137.86 (q**C**-Aryl), 138.17 (q**C**-Aryl), 160.71 (O=**C**-H), 170.50 (HN-**C**=O), 197.65 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3180 (w), 1689 (s),1660 (s), 1636 (s), 1565 (m), 1503 (s), 1443 (m), 1393 (m), 1317 (m), 1304 (w), 1279 (m), 1244 (s), 1156 (w), 1007 (w), 706 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 105 (11), 175 (14), 203 (100), 204 (62), 461 (2) [^{35}Cl, M]$^+$

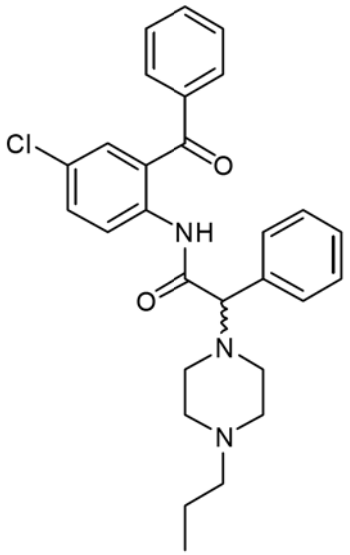
MS (ESI)

m/z (%): 462 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 462.1584, gefunden: 462.1623 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.95 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-propyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9125} (160)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-Propylpiperazindihydrobromid (4.4 g, 15.0 mmol) unter Zusatz von festem Natriumhydrogencarbonat (2.5 g, 30.0 mmol) hergestellt. Ausfällung aus wenigen Tropfen Dichlormethan mit *n*-Pentan.

Ausbeute: 1.38 g (58% d. Th.) $C_{28}H_{30}ClN_3O_2$ (476.01)

beiger Feststoff

Smp.: 125 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 0.87-0.92 (m, 3H, C**H$_3$**), 1.47-1.58 (m, 2H, $CH_2C\mathbf{H_2}CH_3$), 2.28-2.71 (m, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$** *und* 2H, C**H$_2$**CH_2CH_3), 3.98 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.28 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.34-7.36 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.46-7.48 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.52-7.55 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.55-8.58 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.62 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 11.85 ($CH_2CH_2\mathbf{C}H_3$), 19.55 ($CH_2\mathbf{C}H_2CH_3$), 52.71 (4 Piperazinyl-$\mathbf{C}H_2$), 60.24 ($\mathbf{C}H_2CH_2CH_3$), 77.20 (**C**H), 123.04 (**C**H-Aryl), 126.05 (q**C**-Aryl), 127.48 (q**C**-Aryl), 128.37 (2 **C**H-Aryl), 128.59 (2 **C**H-Aryl), 128.73 (2 **C**H-Aryl), 128.93 (2 **C**H-Aryl), 130.02 (**C**H-Aryl), 131.92 (**C**H-Aryl), 133.07 (**C**H-Aryl), 133.39 (q**C**-Aryl), 135.23 (q**C**-Aryl), 137.78 (q**C**-Aryl), 137.96 (**C**H-Aryl), 170.95 (HN-**C**=O), 197.29 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3200 (w), 2956 (m), 2821 (m),1691 (s), 1643 (s), 1597 (w), 1560 (s), 1501 (s), 1445 (s), 1394 (m), 1309 (s), 1279 (s), 1241 (s), 1156 (m), 1099 (m), 1011 (m), 943 (m), 802 (w), 763 (s), 736 (s), 699 (s), 648 (m)

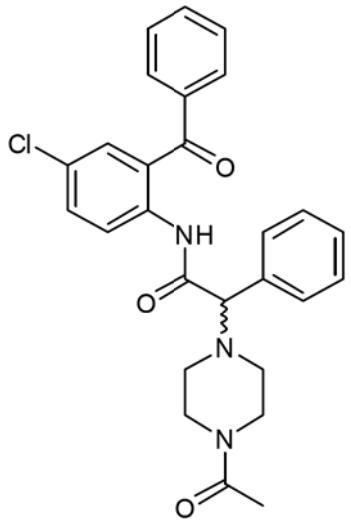
MS (FAB)

m/z (*%*): 476 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 477 (32) [^{37}Cl, M]$^+$, 478 (37) [^{37}Cl, M+H]$^+$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 476.2105, gefunden: 476.2113 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.96 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-acetyl-1-piperazinyl)-2-phenylacetamid {Schl-9126} (169)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.92 g, 5.0 mmol) und *N*-Acetylpiperazin (1.92 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (2:3) zum Abtrennen der Nebenprodukte; dann Elutionsmittelwechsel zu reinem Ethylacetat um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 1.74 g (73% d. Th.) $C_{27}H_{26}ClN_3O_3$ (475.97)

leicht orangefarbener Feststoff

Smp.: 172 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.03 (s, 3H, C**H$_3$**), 2.37-2.57 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.52-2.79 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.04 (s, 1H, C**H**), 7.29-7.38 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.47-7.57 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.63-7.70 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.73-7.76 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.58 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.82 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 21.20 (**C**H_3), 41.04 (Piperazinyl-**C**H_2), 45.99 (Piperazinyl-**C**H_2), 51.22 (Piperazinyl-**C**H_2), 51.41 (Piperazinyl-**C**H_2), 76.45 (**C**H), 123.01 (**C**H-Aryl), 125.71 (q**C**-Aryl), 127.65 (q**C**-Aryl), 128.62 (2 **C**H-Aryl), 128.65 (**C**H-Aryl), 128.84 (2 **C**H-Aryl), 129.06 (**C**H-Aryl), 129.95 (2 **C**H-Aryl), 132.27 (**C**H-Aryl), 133.09 (2 **C**H-Aryl), 133.58 (**C**H-Aryl), 134.65 (q**C**-Aryl), 137.74 (q**C**-Aryl), 137.99 (q**C**-Aryl), 168.79 (HN-**C**=O), 170.44 (H_3C-**C**=O), 197.42 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 1692 (s), 1637 (s), 1598 (m), 1563 (s), 1502 (s), 1469 (s), 1442 (s), 1392 (m), 1359 (w), 1306 (s), 1278 (s), 1241 (s), 1179 (w), 1156 (m),1137 (m), 1102 (w), 1011 (m), 999 (m), 945 (s), 923 (w), 862 (w), 816 (m), 801 (w), 763 (w), 734 (w), 697 (s), 679 (m), 665 (w), 646 (m)

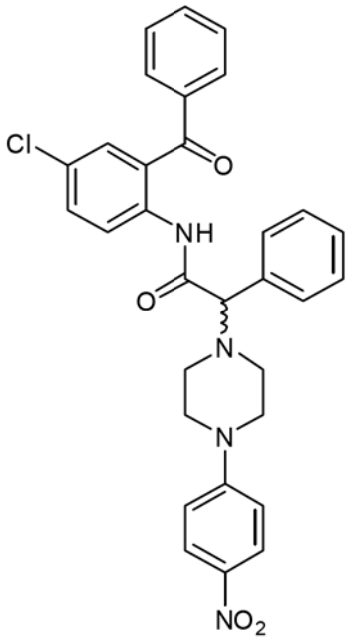
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 105 (10), 112 (10), 175 (15), 218 (66), 217 (100), 475 (2) [^{35}Cl, M]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 475.1663, gefunden: 475.1698 [^{35}Cl, M]$^+$

3.97 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9127} (173)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und 1-(4-Nitrophenyl)piperazin (3.1 g, 15.0 mmol) hergestellt. Beim Erkalten fiel ein weißer Feststoff aus, der abgetrennt wurde. Der Überstand wurde eingeengt und dann säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.08 g (75% d. Th.) $C_{31}H_{27}ClN_4O_4$ (555.02)
orangefarbener Feststoff

Smp.: 113 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.64 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.54 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.06 (s, 1H, C**H**), 6.75-6.22 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.30-7.38 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.39-7.44 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.49-7.55 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.72-7.75 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.08-8.12 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.50 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.79 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 46.77 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 50.97 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 77.21 (**C**H), 112.69 (**C**H-Aryl), 123.08 (**C**H-Aryl), 125.80 (**C**H-Aryl), 125.91 (2 **C**H-Aryl), 127.77 (q**C**-Aryl), 128.63 (2 **C**H-Aryl), 128.77 (**C**H-Aryl), 128.96 (2 **C**H-Aryl), 129.98 (2 **C**H-Aryl), 130.47 (q**C**-Aryl), 132.27 (**C**H-Aryl), 133.14 (2 **C**H-Aryl), 133.62 (2 **C**H-Aryl), 137.72 (q**C**-Aryl), 137.94 (q**C**-Aryl), 138.59 (q**C**-Aryl), 139.87 (q**C**-Aryl), 142.82 (q**C**-Aryl), 154.63 (HN-**C**=O), 197.46 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3745 (w), 1700 (s), 1696 (s), 1685 (m), 1654 (m), 1648 (m), 1597 (s),1570 (m), 1560 (w), 1507 (s), 1448 (m), 1395 (m), 1324 (s), 1283 (s), 1243 (s), 1115 (s), 1009 (w), 945 (w), 928 (w), 829 (w), 753 (w), 700 (m), 668 (w)

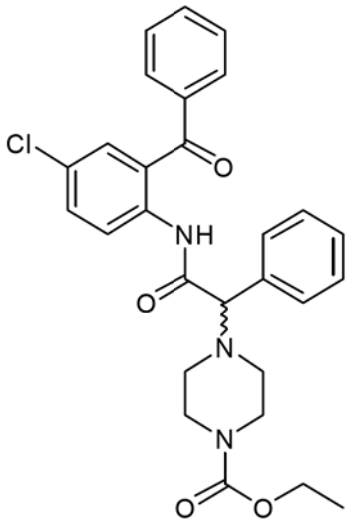
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 91 (24), 105 (13), 165 (8), 175 (21), 231 (9), 257 (8), 266 (15), 280 (6), 296 (100), 297 (87), 298 (17), 554 (9) [^{35}Cl, M]$^+$, 555 (3) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 556 (3) [^{37}Cl, M]$^+$, 557 (1) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 554.1721, gefunden: 554.1677 [^{35}Cl, M]$^+$

3.98 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-(ethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]-2-phenylacetamid {Schl-9128}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und Piperazin-*N*-carbonsäureethylester (2.4 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (2:3).

Ausbeute: 2.10 g (83% d. Th.) $C_{28}H_{28}ClN_3O_4$ (505.99)

hellgelber Feststoff

Smp.: 77 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.22 (t, 3H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.1 Hz, $CH_2C\mathbf{H_3}$), 2.36-2.50 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C$\mathbf{H_2}$), 3.58 (s, br, 4H, 2 Piperazinyl-C$\mathbf{H_2}$), 4.01 (s, 1H, C**H**), 4.09 (q, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.1 Hz, C$\mathbf{H_2}CH_3$), 7.28-7.37 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.47-7.56 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.59 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.81 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 14.72 ($CH_2\mathbf{C}H_3$), 43.55 (2 Piperazinyl-$\mathbf{C}H_2$), 51.36 (2 Piperazinyl-$\mathbf{C}H_2$), 61.41 ($\mathbf{C}H_2CH_3$), 77.03 (**C**H), 123.08 (**C**H-Aryl), 125.82 (q**C**-Aryl), 127.63 (q**C**-Aryl), 128.58 (2 **C**H-Aryl), 128.71 (2 **C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 129.12 (2 **C**H-Aryl), 130.07 (**C**H-Aryl), 132.34 (**C**H-Aryl), 133.15 (**C**H-Aryl), 133.64 (**C**H-Aryl), 134.95 (q**C**-Aryl), 137.89 (q**C**-Aryl), 138.19 (q**C**-Aryl), 155.46 (HN-**C**=O), 170.85 (O=**C**-OCH_2CH_3), 197.44 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3244 (w), 2978 (w), 2831 (w), 1698 (s), 1645 (s), 1596 (m), 1568 (s), 1499 (s), 1431 (s), 1395 (s), 1302 (s), 1282 (s), 1244 (s), 1178 (m), 1157 (m), 1119 (s), 1033 (w), 1012 (m), 945 (m), 763 (s), 701 (s)

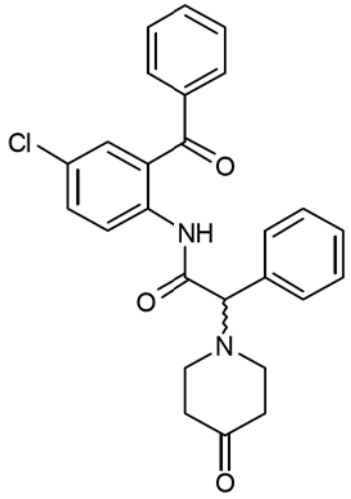
MS (ESI)

m/z (*%*): 91 (10), 105 (17), 175 (22), 219 (25), 231 (10), 245 (8), 246 (6), 247 (100), 248 (94), 249 (26), 257 (6), 504 (3), 505 (3) [^{35}Cl, M]$^+$, 506 (1) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 507 (1) [^{37}Cl, M]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 506.1847, gefunden: 506.1858 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.99 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[4-oxopiperidin-1-yl]-2-phenylacetamid {Schl-9133} (164)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und 4-Piperidonhydrochlorid Hydrat (2.5 g, 15.0 mmol) hergestellt. Zum Freisetzen des 4-Piperidons wurde Natriumhydrogencarbonat (2.5 g, 30.0 mmol) zugegeben. Zum Abfangen des während der Reaktion freigesetzten Wassers wurde Molsieb (3 Å) zugegeben. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in einer minimalen Menge Dichlormethan aufgenommen. Unter Zugabe von *n*-Pentan wurde ein weißer Feststoff ausgefällt, der verworfen wurde. Im Anschluss daran erfolgte die Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (2:3).

Ausbeute: 500 mg (23% d. Th.) $C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (446.93)
gelber Feststoff

Smp.: 78 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.59 (s, 4H, O=C(C**H**$_2$)$_2$), 2.72 (s, br, 2H, N-C**H**$_2$), 2.80 (s, br, 2H, N-C**H**$_2$), 4.18 (s, 1H, C**H**), 7.26-7.47 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.46-7.55 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.75 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.99 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 41.14 (O=C(**C**H_2)$_2$), 51.12 (2 Piperidon-**C**H_2), 75.90 (**C**H), 122.96 (**C**H-Aryl), 125.64 (q**C**-Aryl), 127.53 (**C**H-Aryl), 127.62 (q**C**-Aryl), 128.65 (2 **C**H-Aryl), 128.83 (2 **C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 129.99 (2 **C**H-Aryl), 132.33 (**C**H-Aryl), 133.14 (**C**H-Aryl), 133.67 (**C**H-Aryl), 135.14 (q**C**-Aryl), 137.76 (q**C**-Aryl), 138.16 (q**C**-Aryl), 166.06 (HN-**C**=O), 192.99 (**C**=O), 203.68 (Piperidon-**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3241 (w), 1696 (s), 1646 (m), 1569 (w), 1501 (s), 1448 (w), 1395 (m), 1283 (m), 1246 (m), 699 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (*%*): 105 (55), 106 (63), 118 (61), 189 (100), 230 (44), 231 (64), 304 (58), 319 (70), 347 (72), 349 (30), 446 (4) [^{35}Cl, M]$^+$, 447 (1) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 448 (1) [^{37}Cl, M]$^+$

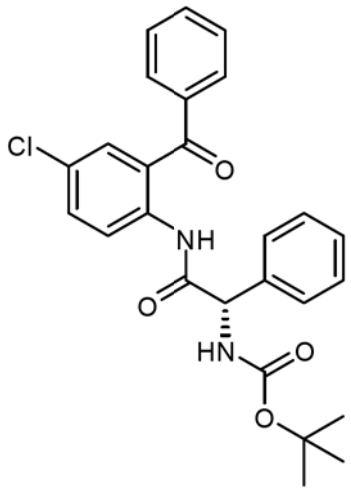
MS (ESI)

m/z (*%*): 337 (8), 447 (100) [^{35}Cl, M]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 447.1475, gefunden: 447.1467 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.100 (*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-*N'*-*tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid {Schl-9134} (186)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 1** aus 2-Amino-5-chlorbenzophenon (1.2 g, 5.0 mmol) und Boc-*L*-α-Phenylglycin (1.3 g, 5.0 mmol) in Pyridin (~12 mL) gelöst und mit Phosphorylchlorid (0.5 mL) versetzt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 1.56 g (67% d. Th.) $C_{26}H_{25}ClN_2O_4$ (464.94)
weiß-beiger Feststoff

Smp.: 132 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.40 (s, 9H, O-C(C**H$_3$**)$_3$), 5.28 (s, 1H, C**H**), 5.70 (s, 1H, Boc-N**H**), 7.29-7.33 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.37 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.45-7.51 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.60-7.67 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.19 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 28.26 (O-C(**C**H$_3$)$_3$), 56.89 (O-**C**(CH$_3$)$_3$), 73.84 (**C**H), 122.89 (**C**H-Aryl), 124.67 (q**C**-Aryl), 127.42 (**C**H-Aryl), 127.72 (q**C**-Aryl), 128.60 (2 **C**H-Aryl), 128.74 (2 **C**H-Aryl), 129.31 (2 **C**H-Aryl), 129.90 (2 **C**H-Aryl), 132.86 (**C**H-Aryl), 132.96 (**C**H-Aryl), 134.06 (**C**H-Aryl), 137.50 (q**C**-Aryl), 137.84 (q**C**-Aryl), 138.67 (q**C**-Aryl), 151.34 (Boc-HN-**C**=O), 169.29 (HN-**C**=O), 198.02 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3367 (m), 2977 (m), 1691 (s), 1654 (w), 1636 (s), 1580 (s), 1500 (s), 1458 (m), 1396 (s), 1368 (m), 1316 (s), 1287 (s), 1251 (s), 1169 (s), 1102 (w), 1048 (w), 1024 (w), 947 (m), 843 (w), 812 (w), 764 (w), 741 (w), 719 (w), 701 (s), 670 (w)

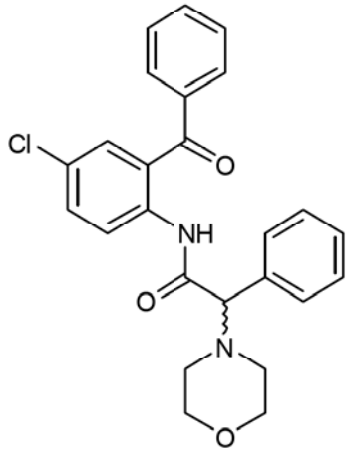
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 105 (55), 106 (100), 150 (54), 206 (37), 231 (34), 241 (28), 243 (30), 257 (37), 258 (38), 345 (47), 388 (54), 390 (34), 464 (1) [^{35}*Cl*, M]$^+$,466 (1) [^{37}*Cl*, M]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 464.1503, gefunden: 464.1497 [^{35}Cl, M]$^+$

3.101 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-morpholinyl-2-phenylacetamid {Schl-9135} (165)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und Morpholin (1.3 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / *n*-Pentan (1:3) als Eluent.

Ausbeute: 1.88 g (86% d. Th.) $C_{25}H_{23}ClN_2O_3$ (434.91)
gelblicher Feststoff

Smp.: 121 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.42-2.54 (m, 4H, Morpholinyl-N-(C**H**$_2$)$_2$), 3.79 (m, 4H, Morpholinyl-O-(C**H**$_2$)$_2$), 3.96 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.34 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.36-7.40 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.47-7.57 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.55-8.57 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.74 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT, HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 52.14 (Morpholinyl-N-(**C**H_2)$_2$), 66.82 (Morpholinyl-O-(**C**H_2)$_2$), 77.39 (**C**H), 123.13 (**C**H-Aryl), 125.98 (q**C**-Aryl), 127.62 (q**C**-Aryl), 128.56 (2 **C**H-Aryl), 128.71 (2 **C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 129.07 (2 **C**H-Aryl), 130.10 (**C**H-Aryl), 132.18 (**C**H-Aryl), 133.17 (**C**H-Aryl), 133.55 (**C**H-Aryl), 135.05 (q**C**-Aryl), 137.86 (q**C**-Aryl),138.10 (q**C**-Aryl), 170.88 (HN-**C**=O), 197.34 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2850 (w), 2833 (w), 1685 (s), 1644 (s), 1599 (w), 1577 (w), 1565 (s), 1500 (s), 1453 (m), 1444 (m), 1390 (m), 1321 (m), 1309 (s), 1290 (m), 1275 (s), 1243 (s), 1181 (w), 1158 (s), 1130 (w), 1112 (s), 1068 (w), 1031 (w), 1015 (m), 946 (s), 924 (w), 878 (w), 860 (s)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 91 (12), 105 (24), 106 (3), 118 (6), 174 (7), 176 (100), 177 (71), 178 (11), 230 (4), 231 (8), 257 (4), 434 (1) [^{35}Cl, M]$^+$, 435 (1) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 436 (1) [^{37}Cl, M]$^+$

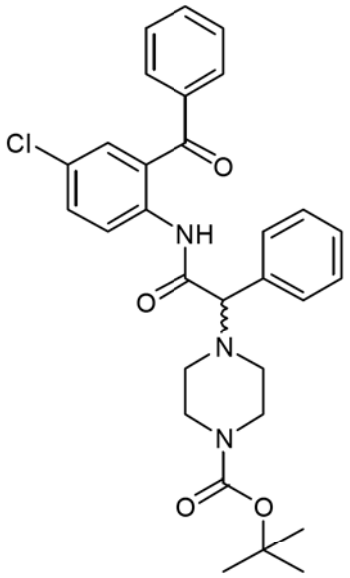
MS (ESI)

m/z (%): 435 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 435.1475, gefunden: 435.1486 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.102 *tert*-Butyl-4-(2-(2-Benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)piperazin-1-carboxylat {Schl-9136}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*-Boc-Piperazin (2.8 g, 15.0 mmol) hergestellt. Der ausfallende weiße Feststoff wurde abgetrennt (☞*Edukt!* - *N*-Boc-Piperazin). Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (2:3).

Ausbeute: 437 mg (16% d. Th.) $C_{30}H_{32}ClN_3O_4$ (534.05)

gelblicher Feststoff

Smp.: 86 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.42 (m, 9H, O(C**H**$_3$)$_3$), 2.32-2.49 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H**$_2$), 3.49-3.56 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H**$_2$), 3.99 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.38 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.46-7.56 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.63-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.77 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.59 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.79 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 28.39 (O-C(**C**H_3)$_3$), 51.38 (4 Piperazinyl-**C**H_2), 76.86 (**C**H), 79.63 (O-**C**$(CH_3)_3$), 122.99 (**C**H-Aryl), 125.76 (q**C**-Aryl), 127.51 (q**C**-Aryl), 128.45 (2 **C**H-Aryl), 128.60 (2 **C**H-Aryl), 128.76 (2 **C**H-Aryl), 129.00 (2 **C**H-Aryl), 129.97 (**C**H-Aryl), 132.21 (**C**H-Aryl), 133.02 (**C**H-Aryl), 133.52 (**C**H-Aryl), 135.00 (q**C**-Aryl), 137.82 (q**C**-Aryl), 138.10 (q**C**-Aryl), 154.59 (O-**C**=O), 170.83 (HN-**C**=O), 197.33 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2975 (w), 2928 (w), 1696 (s), 1648 (s), 1596 (m), 1569 (s), 1500 (s), 1453 (s), 1422 (s), 1395 (s), 1365 (s), 1283 (s), 1247 (s), 1170 (s), 1135 (s), 1003 (m), 944 (w), 874 (w), 833 (w), 761 (w), 701 (s), 654 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (*%*): 42 (3), 55 (3), 56 (4), 105 (9), 175 (19), 219 (83), 220 (27), 221 (3), 257 (7), 275 (7), 276 (66), 277 (9), 534 (1) [^{35}Cl, M]$^+$, 535 (1) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 536 (0.3) [^{37}Cl, M]$^+$

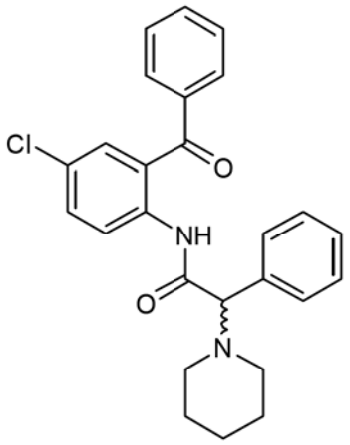
MS (ESI)

m/z (*%*): 478 (22), 534 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 1067 [^{35}Cl, 2 (M+H)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 534.2160, gefunden: 534.2134 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.103 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[1-piperidyl]-2-phenylacetamid {Schl-9137} (163)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und Piperidin (1.3 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:1) als Eluent.

Ausbeute: 1.25 g (57% d. Th.) $C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (432.94)
gelblicher Feststoff

Smp.: 116 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.42 (s, br, 2H, Piperidyl-C**H$_2$**), 1.61-1.66 (m, 4H, 2 Piperidyl-C**H$_2$**), 2.26-2.47 (m, 4H, 2 Piperidyl-C**H$_2$**), 3.96 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.36 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.34-7.36 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.46-7.47 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.59 (dm, 3H, Aryl-**H**), 7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.57 (m, 2H, Aryl-**H**), 11.65 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC*, *HMBC*)

δ_C (ppm): 24.31 (Piperidinyl-**C**H$_2$), 25.77 (2 Piperidinyl-**C**H$_2$), 52.77 (2 Piperidinyl-**C**H$_2$), 77.49 (**C**H), 123.06 (**C**H-Aryl), 126.33 (q**C**-Aryl), 127.28 (q**C**-Aryl), 128.02 (**C**H-Aryl), 128.47 (2 **C**H-Aryl), 128.53 (2 **C**H-Aryl), 129.09 (2 **C**H-Aryl), 129.99 (2 **C**H-Aryl), 131.75 (**C**H-Aryl), 132.93 (**C**H-Aryl), 133.16 (**C**H-

Aryl), 135.60 (q**C**-Aryl), 137.83 (q**C**-Aryl), 138.00 (q**C**-Aryl), 171.75 (HN-**C**=O), 196.86 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3183 (w), 2933 (m), 1693 (s), 1642 (s), 1597 (w), 1564 (s), 1505 (s), 1445 (s), 1393 (m), 1308 (s), 1280 (s), 1243 (s), 1179 (m), 1156 (s), 1101 (m), 945 (s), 880 (w), 861 (w), 809 (w), 800 (w), 762 (w), 735 (m), 700 (s), 673 (w), 661 (w), 643 (m), 537 (w), 454 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 84 (3), 91 (7), 56 (4), 105 (6), 106 (5), 172 (4), 173 (3), 174 (100), 175 (63), 230 (3), 231 (4), 257 (3), 430 (6), 432 (2) [^{35}Cl, M]$^+$, 433 (1) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 434 (0.2) [^{37}Cl, M]$^+$

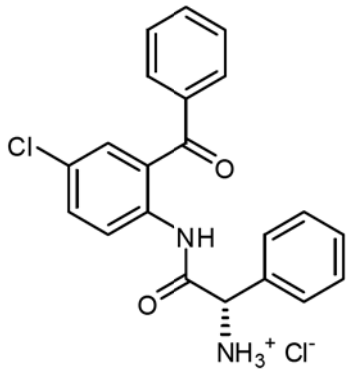
MS (ESI)

m/z (%): 433 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 433.1683, gefunden: 433.1706 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.104 (*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenylglycinamid Hydrochlorid {Schl-9138} (184)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 2** aus (*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-*N'*-*tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid (929 mg, 2.0 mmol) mit einer 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan-Lösung (40 mL) hergestellt.

Ausbeute: 700 mg (87% d. Th.) $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_2$ (364.82 + 35.45)
gelblicher Feststoff

Smp.: 170 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.15 (s, 1H, C**H**), 7.31-7.48 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.54-7.62 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.65-7.69 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.63-8.77 (m, 3H, N**H$_3^+$**), 10.98 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 55.71 (**C**H), 120.53 (**C**H-Aryl), 126.37 (q**C**-Aryl), 128.62 (**C**H-Aryl), 128.99 (q**C**-Aryl), 129.37 (2 **C**H-Aryl), 129.43 (2 **C**H-Aryl), 129.55 (2 **C**H-Aryl), 130.32 (2 **C**H-Aryl), 131.82 (**C**H-Aryl), 133.73 (**C**H-Aryl), 134.08 (**C**H-Aryl), 136.46 (q**C**-Aryl), 137.84 (q**C**-Aryl), 139.09 (q**C**-Aryl), 165.78 (HN-**C**=O), 196.86 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2924 (m), 2677 (w), 1700 (s), 1685 (s), 1636 (m), 1597 (80), 1499 (s), 1396 (w), 1307 (m), 1286 (m), 1251 (s), 1158 (w), 953 (m), 761 (w), 696 (s), 669 (w), 646 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 86 (41), 106 (72), 107 (44), 230 (69), 231 (75), 232 (42), 241 (63), 243 (72), 258 (43), 345 (100), 346 (57), 347 (52), 364 (4) [^{35}Cl, M]$^+$, 365 (1) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 366 (2) [^{37}Cl, M]$^+$

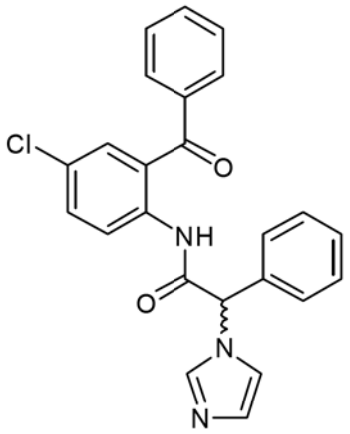
MS (ESI)

m/z (%): 347 (24), 365 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 365.1057, gefunden: 365.1061 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.105 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[*1H*-imidazol-1-yl]-2-phenylacetamid {Schl-9139} (176)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und Imidazol (1.0 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:1) als Eluent.

Ausbeute: 937 mg (45% d. Th.) $C_{24}H_{18}ClN_3O_2$ (415.87)
aprikotfarbener Feststoff

Smp.: 61 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 6.01 (s, 1H, C**H**), 7.10 (m, 2H, Imidazolyl-**H**), 7.40-7.43 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.48-7.57 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.60-7.66 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.72 (s, 1H, Imidazolyl-**H**), 8.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.09 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 65.89 (**C**H), 119.11 (**C**H-Imidazolyl), 123.05 (q**C**-Aryl), 124.96 (q**C**-Aryl), 128.21 (2 **C**H-Aryl), 128.52 (**C**H-Aryl), 128.58 (2 **C**H-Aryl), 129.45 (**C**H-Aryl), 129.48 (2 **C**H-Aryl), 129.67 (**C**H-Imidazolyl), 129.86 (2 **C**H-Aryl), 132.89 (**C**H-Aryl), 133.11 (**C**H-Aryl), 133.98 (q**C**-Aryl), 134.07 (**C**H-Imidazolyl), 137.13 (**C**H-Aryl), 137.37 (q**C**-Aryl), 137.88 (q**C**-Aryl), 166.67 (HN-**C**=O), 198.16 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2924 (w), 1700 (s), 1578 (m), 1506 (s), 1394 (m), 1283 (s), 1245 (s), 1077 (m), 947 (w), 808 (w), 696 (s), 664 (w)

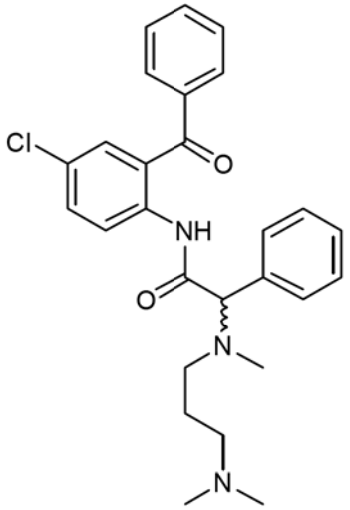
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 103 (24), 105 (43), 157 (80), 158 (100), 159 (66), 180 (66), 182 (29), 258 (93), 259 (36), 260 (61), 415 (21) [^{35}Cl, M]$^+$, 416 (6) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 417 (7) [^{37}Cl, M]$^+$, 418 (2) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 415.1088, gefunden: 415.1108 [^{35}Cl, M]$^+$

3.106 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[(3-(dimethylamino)propyl)methyl-amino]-2-phenylacetamid {Schl-9140} (178)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*,*N*,*N'*-Trimethyl-1,3-propandiamin (1.7 g, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:1) zum Abtrennen der Nebenprodukte. Anschliessend Elutionsmittelwechsel zu reinem Ethanol um die gewünschte Verbindung zu erhalten. Die Verbindung wurde aus wenigen Tropfen Dichlormethan mit *n*-Pentan ausgefällt.

Ausbeute: 873 mg (38% d. Th.) $C_{27}H_{30}ClN_3O_2$ (463.99)
gelblicher Feststoff

Smp.: 101 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.87-2.09 (m, 2H, C**H$_2$**), 2.22 (s, 3H, NC**H$_3$**), 2.41-2.48 (m, 2H, NC**H$_2$**), 2.51 (s, 6H, NC**H$_3$**), 2.81-3.26 (m, 2H C**H$_2$**), 4.08 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.34 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.46-7.55 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.61-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.68-7.72 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.57-8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.66 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 23.16 (CH_3NCH_2**C**$H_2CH_2N(CH_3)_2$), 39.62 (**C**$H_3NCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 43.69 ($CH_3NCH_2CH_2CH_2N$(**C**$H_3)_2$), 52.22 ($CH_3$**N**$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 56.53 ($CH_3NCH_2CH_2$**C**$H_2N(CH_3)_2$), 77.21 (**C**H), 122.95 (**C**H-Aryl), 125.47 (q**C**-Aryl), 127.48 (q**C**-Aryl), 128.41 (**C**H-Aryl), 128.66 (2 **C**H-Aryl), 128.69 (2 **C**H-Aryl), 129.09 (2 **C**H-Aryl), 129.84 (2 **C**H-Aryl), 132.40 (**C**H-Aryl), 133.13 (**C**H-Aryl), 133.82 (**C**H-Aryl), 135.11 (q**C**-Aryl), 137.99 (q**C**-Aryl), 138.26 (q**C**-Aryl), 171.10 (HN-**C**=O), 197.97 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3249 (w), 2952 (w), 2821 (m), 2777 (w), 1691 (s), 1644 (s), 1596 (m),1566 (s), 1501 (s), 1449 (s), 1395 (m), 1305 (m), 1278 (s), 1250 (s), 1159 (m), 1128 (w), 1096 (w), 1081 (w), 1034 (w), 948 (s), 854 (m), 812 (m), 762 (w), 737 (s), 699 (s), 671 (w), 654 (w), 636 (w)

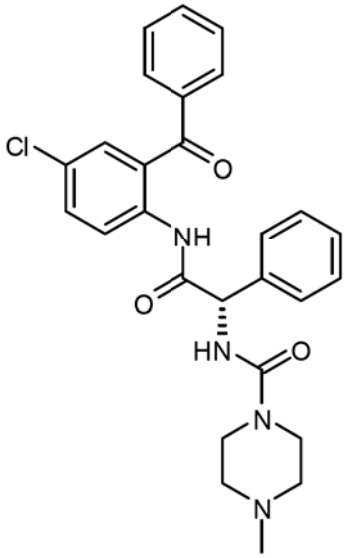
MS (EI, 70 eV)

m/z (*%*): 57 (51), 85 (32), 91 (30), 105 (39), 115 (59), 118 (24), 120 (67), 134 (100), 135 (32), 205 (52), 404 (27), 463 (26) [^{35}*Cl*, M]$^+$, 464 (8) [^{35}*Cl*, M+1]$^+$, 465 (9) [^{37}*Cl*, M]$^+$, 466 (3) [^{37}*Cl*, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 463.2027, gefunden: 463.2052 [^{35}*Cl*, M]$^+$

3.107 (*S*)-*N*-(2-(2-Benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)-4-methylpiperazin-1-carbamid {Schl-9143} (188)



Aus (*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenylglycinamid Hydrochlorid (402 mg, 1.0 mmol) und 4-Methyl-1-piperazincarbonylchlorid (199 mg, 1.0 mmol), unter Zugabe von Triethylamin (0.46 mL, 3.3 mmol) hergestellt. Zunächst wurde das Glycinamid-Derivat unter Eiskühlung in Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert. Es wurden Triethylamin und das Piperazin-Derivat unter Rühren zugegeben, wobei der Reaktionsansatz allmählich Raumtemperatur annimmt. Nach weiteren 72 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Anschliessend wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde erneut am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 255 mg (52% d. Th.) $C_{27}H_{27}ClN_4O_3$ (490.98)

gelb-oranger Feststoff

Smp.: 75 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.31 (s, 3H, C**H$_3$**), 2.38-2.57 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.49-3.59 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 5.47 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 5.1 Hz, C**H**), 5.62 (d, 1H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 5.1 Hz, N**H**CH), 7.27-7.32 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.34-7.37 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.40-7.52 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.59-7.65 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.26 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 43.49 (N-**C**H$_3$), 45.84 (2 Piperazinyl-**C**H), 50.96 (2 Piperazinyl-**C**H), 54.01 (**C**H), 122.94 (**C**H-Aryl), 124.85 (q**C**-Aryl), 127.81 (q**C**-Aryl), 127.85 (2 **C**H-Aryl), 128.75 (2 **C**H-Aryl), 128.88 (2 **C**H-Aryl), 129.46 (2 **C**H-Aryl), 130.03 (**C**H-Aryl), 132.99 (**C**H-Aryl), 133.11 (**C**H-Aryl), 134.19 (**C**H-Aryl), 137.90 (q**C**-Aryl), 138.01 (q**C**-Aryl), 138.80 (q**C**-Aryl), 156.55 (HN-**C**ON-), 170.31 (HN-**C**=O), 198.41 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3314 (w), 1700 (s), 1696 (s), 1685 (s), 1636 (s), 1597 (s), 1577 (s), 1560 (w), 1507 (s), 1448 (s), 1396 (s), 1289 (s), 1254 (s), 1176 (w), 1158 (w), 1002 (w), 947 (w), 737 (w), 700 (s), 652 (w)

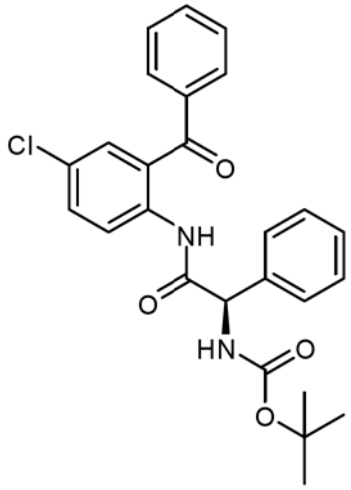
MS (FAB)

m/z (*%*): 175 (5), 200 (21), 232 (30), 260 (26), 307 (18), 347 (11), 491 (62) [^{35}*Cl*, M+H]$^{+}$

MS (FAB-HRMS)

berechnet: 491.1850, gefunden: 491.1888 [^{35}*Cl*, M+H]$^{+}$

3.108 (*R*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-*N'*-*tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid {Schl-9144} (187)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 1** aus 2-Amino-5-chlorbenzophenon (4.6 g, 20.0 mmol) und Boc-*D*-Phenylglycin (5.0 g, 20.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 3.92 g (42% d. Th.) $C_{26}H_{25}ClN_2O_4$ (464.94)
beiger Feststoff

Smp.: 132 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.41 (s, 9H, O-C(C**H$_3$**)$_3$), 5.28 (s, 1H, C**H**), 5.71 (s, 1H, **H**NOCO-C(CH$_3$)$_3$), 7.29-7.33 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.35-7.38 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.45-7.51 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.60-7.66 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.19 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 28.21 (O-C(**C**H$_3$)$_3$), 59.56 (O-**C**(CH$_3$)$_3$), 80.02 (**C**H), 122.89 (**C**H-Aryl), 124.69 (q**C**-Aryl), 127.43 (**C**H-Aryl), 127.72 (q**C**-Aryl), 128.60 (2 **C**H-Aryl), 128.74 (2 **C**H-Aryl), 129.31 (2 **C**H-Aryl), 129.90 (2 **C**H-Aryl), 132.85 (**C**H-

Aryl), 132.97 (**C**H-Aryl), 134.05 (q**C**-Aryl), 137.47 (**C**H-Aryl), 137.85 (q**C**-Aryl), 138.68 (q**C**-Aryl), 168.25 (HN-**C**=O), 169.15 (HN-**C**O), 198.17 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3367 (w), 2977 (w), 1691 (s), 1654 (w), 1636 (s), 1580 (s), 1499 (s), 1458 (m), 1396 (m), 1368 (m), 1316 (m), 1287 (s), 1251 (s), 1169 (s), 1102 (w), 1048 (w), 1024 (w), 947 (w), 843 (w), 764 (w), 719 (w), 701 (m), 670 (w)

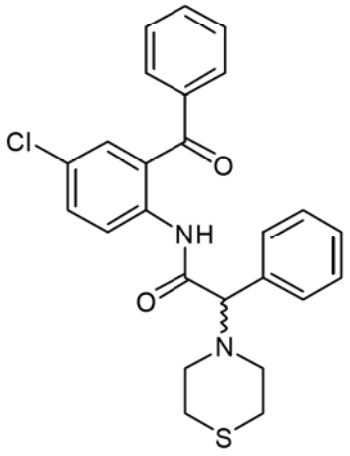
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 105 (45), 106 (100), 150 (39), 206 (32), 230 (26), 231 (33), 241 (26), 243 (32), 258 (27), 345 (59), 346 (28), 390 (47), 464 (1) [^{35}Cl, M]$^+$, 465 (0.2), [^{35}Cl, M+1]$^+$, 466 (0.7) [^{37}Cl, M]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 464.1503, gefunden: 464.1490 [^{35}Cl, M]$^+$

3.109 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-thiomorpholinoacetamid {Schl-9155} (166)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und Thiomorpholin (1.4 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.1 mL, 15.0 mmol) hergestellt. Das Produkt fiel aus dem Reaktionsansatz aus.

Ausbeute: 1.24 g (55% d. Th.) $C_{25}H_{23}ClN_2O_2S$ (450.98)

beiger Feststoff

Smp.: 70 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.45-2.88 (m, 8H, 4 Thiomorpholinyl-C**H$_2$**), 4.09 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.39 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.46-7.57 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.62-7.68 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.82 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.75 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *DEPT*, *HMQC, HMBC*)

δ_C (ppm): 27.82 (Thiomorpholinyl-S-(**C**H$_2$)$_2$), 53.62 (Thiomorpholinyl-N-(**C**H$_2$)$_2$), 77.29 (**C**H), 122.96 (**C**H-Aryl), 125.91 (**C**H-Aryl), 127.50 (q**C**-Aryl), 128.38 (q**C**-Aryl), 128.61 (2 **C**H-Aryl), 128.69 (2 **C**H-Aryl), 129.23 (2 **C**H-Aryl), 130.45 (2 **C**H-Aryl), 132.09 (**C**H-Aryl), 133.07 (**C**H-Aryl), 133.45 (**C**H-Aryl), 134.61 (q**C**-Aryl), 137.81 (q**C**-Aryl), 138.96 (q**C**-Aryl), 170.97 (HN-**C**=O), 197.19 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2828 (w), 1700 (s), 1646 (s), 1595 (m), 1568 (s), 1499 (s), 1446 (s), 1395 (s), 1283 (s), 1247 (s), 1179 (w), 1158 (w), 1104 (w), 953 (s), 942 (s), 804 (m), 760 (m), 734 (m), 700 (s), 675 (w), 646 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 105 (5), 136 (2), 164 (8), 192 (100), 193 (34), 194 (13), 195 (2), 230 (2), 231 (2), 257 (3), 258 (2), 448 (2), 450 (0.8) [^{35}*Cl*, M]$^+$, 451 (0.2) [^{35}*Cl*, M+1]$^+$

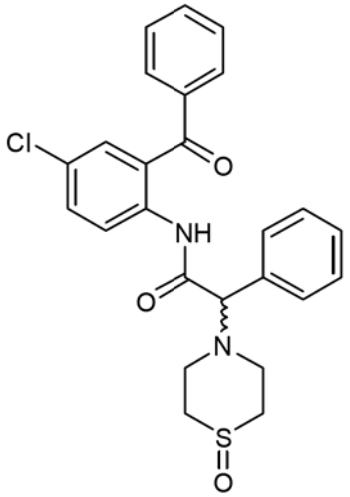
MS (ESI)

m/z (%): 192 (4), 451 (100) [^{35}*Cl*, M+H]$^+$, 901 (3) [2 (^{35}*Cl*, M+H)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 451.1247, gefunden: 451.1256 [^{35}*Cl*, M+H]$^+$

3.110 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(1-oxo-4-thiomorpholin-4-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9156} (167)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 7** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-thiomorpholinoacetamid (881 mg, 2.0 mmol) und Kaliumperoxomonosulfat (2.0 g, 7.3 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:1) zum Abtrennen der Nebenprodukte. Dann Wechsel des Elutionsmittels auf reines Ethanol zum Erhalten des gewünschten Produktes.

Ausbeute: 161 mg (17% d. Th.) $C_{25}H_{23}ClN_2O_3S$ (466.98)
gelber Feststoff

Smp.: 82 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.64-2.70 (m, 1H, Thiomorpholinyl-C**H**$_2$), 2.79-2.99 (m, 4H, 2 Thiomorpholinyl-C**H**$_2$), 3.05-3.17 (m, 2H, 1 Thiomorpholinyl-C**H**$_2$), 3.28-3.36 (m, 1H, Thiomorpholinyl-C**H**$_2$), 4.19 (s, 1H, C**H**), 7.30-7.38 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.48-7.57 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.60-7.70 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.73-7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.39 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.95 (s, 1H, **H**N-C=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2923 (w), 1735 (w), 1718 (w), 1701 (s), 1695 (s), 1685 (s), 1676 (s), 1654 (s), 1648 (s), 1617 (w), 1596 (m), 1577 (m), 1570 (m), 1560 (m), 1554 (w), 1540 (w), 1534 (w), 1507 (s), 1459 (w), 1448 (m), 1396 (m), 1282 (s), 1249 (s), 1159 (w), 1059 (w), 1031 (w), 949 (m), 807 (w), 737 (w), 701 (m)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 105 (58), 132 (49), 180 (31), 190 (31), 192 (84), 193 (30), 208 (100), 209 (52), 258 (84), 260 (41), 448 (30), 466 (56) [^{35}Cl, M]$^+$, 467 (16) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 468 (23) [^{37}Cl, M]$^+$, 469 (7) [^{37}Cl, M+1]$^+$

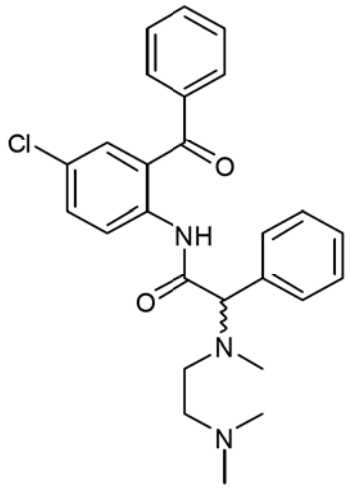
MS (ESI)

m/z (%): 467 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 489 (23) [^{35}Cl, M+Na]$^+$, 933 (14) [2 (^{35}Cl, M+H)]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 466.1118, gefunden: 466.1099 [^{35}Cl, M$^+$]

3.111 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-[(2-dimethylaminoethyl)-methylamino]-2-phenylacetamid {Schl-9157} (177)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und *N*,*N*,*N*′-Trimethylethylendiamin (1.4 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.1 mL, 15.0 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:1) um die Nebenprodukte abzutrennen. Später Elutionsmittelwechsel auf reines Ethanol, um die erwünschte Verbindung zu erhalten.

Ausbeute: 584 mg (26% d. Th.) $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$ (449.97)
weißer Feststoff

Smp.: 107 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.07 (s, 6H, N-(C**H$_3$**)$_2$), 2.22 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.40-2.56 (m, 4H, N-(C**H$_2$**)$_2$), 4.11 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.32 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.35-7.39 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.46-7.55 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.61-7.66 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.76-7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.51-8.54 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.58 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 40.55 (N-**C**H$_3$), 45.84 (N-(**C**H$_3$)$_2$), 53.55 (**C**H$_2$-N-CH$_3$), 57.53 (**C**H$_2$-N-(CH$_3$)$_2$), 76.70 (**C**H), 123.23 (2 **C**H-Aryl), 126.63 (**C**-Aryl), 127.60 (**C**-Aryl), 128.25 (**C**-Aryl), 128.63 (3 **C**-Aryl), 129.21 (2 **C**H-Aryl), 130.10 (2 **C**H-Aryl), 131.94 (**C**-Aryl), 133.07 (**C**-Aryl), 133.32 (**C**-Aryl), 135.79 (**C**-Aryl), 137.94 (**C**-Aryl), 137.97 (**C**-Aryl), 171.63 (HN-**C**=O), 197.09 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3280 (w), 2952 (w), 2813 (w), 2763 (w), 1694 (s), 1645 (s), 1596 (w), 1568 (m), 1500 (s), 1453 (m), 1395 (m), 1278 (s), 1252 (s), 1158 (w), 1118 (s), 1095 (w), 1038 (w), 947 (m), 851 (m), 806 (w), 766 (w), 735 (m), 703 (s), 671 (w), 652 (w), 634 (w)

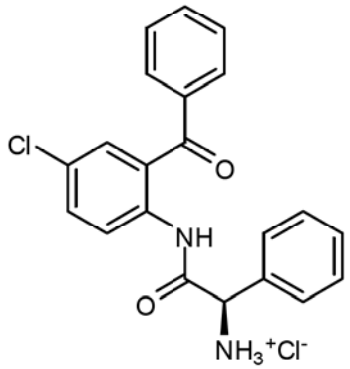
MS (ESI)

m/z (*%*): 450 (100) [^{35}*Cl*, M+H]$^+$, 899 (3) [2 (^{35}*Cl*, M+H)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 450.1948, gefunden: 450.1924 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.112 (*R*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenylglycinamid Hydrochlorid {Schl-9158} (185)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift **AAV 2** aus (*R*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-*N*-*tert*-butoxycarbonylphenylglycinamid (929 mg, 2.0 mmol) mit einer 4N Chlorwasserstoff in Dioxan-Lösung (40 mL) hergestellt.

Ausbeute: 531 mg (66% d. Th.) $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_2$ (364.83 + 35.45)
gelblicher Feststoff

Smp.: 170 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.20 (s, 1H, C**H**), 7.31-7.45 (m, 8H, Aryl-**H**), 7.55-7.69 (m, 5H, Aryl-**H**), 8.61-8.89 (m, 3H, N**H**$_3^+$), 11.14 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 66.22 (**C**H), 125.25 (**C**-Aryl), 127.84 (2 **C**H-Aryl), 128.22 (2 **C**H-Aryl), 128.57 (2 **C**H-Aryl), 128.66 (**C**-Aryl), 128.79 (**C**-Aryl), 128.98 (**C**-Aryl), 129.52 (2 **C**H-Aryl), 131.02 (**C**-Aryl), 132.55 (**C**-Aryl), 133.01 (**C**-Aryl), 133.05 (**C**-Aryl), 133.48 (**C**-Aryl), 135.79 (**C**-Aryl), 165.65 (HN-**C**=O), 192.41 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2924 (m), 2677 (w), 1700 (s), 1685 (s), 1636 (m), 1597 (80), 1499 (s), 1396 (w), 1307 (m), 1286 (m), 1251 (s), 1158 (w), 953 (m), 761 (w), 696 (s), 669 (w), 646 (w)

MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 106 (73), 107 (45), 230 (76), 231 (82), 232 (57), 233 (43), 241 (66), 243 (76), 45 (100), 346 (71), 347 (66), 364 (9) [^{35}Cl, M^+], 365 (3) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 366 (2) [^{37}Cl, M]$^+$, 367 (0.4) [^{37}Cl, M+1]$^+$

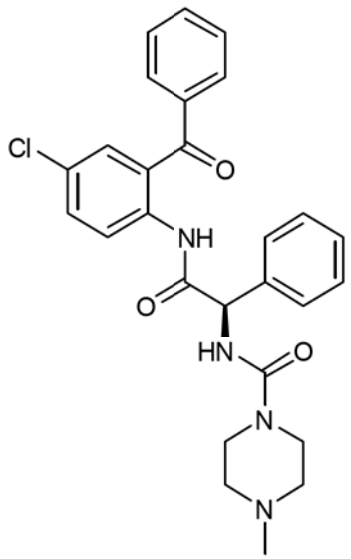
MS (ESI)

m/z (%): 365 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 729 (28) [2 (^{35}Cl, M+H)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 365.1057, gefunden: 365.1092 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.113 (*R*)-*N*-(2-(2-Benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)-4-methylpiperazin-1-carbamid {Schl-9159} (189)



Aus (*R*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenylglycinamid Hydrochlorid (402 mg, 1.0 mmol) und 4-Methyl-1-piperazincarbonylchlorid (199 mg, 1.0 mmol), unter Zugabe von Triethylamin (0.46 mL, 3.3 mmol) zum Abfangen der während der Reaktion freigesetzten

Protonen, hergestellt. Zunächst wurde das Glycinamid-Derivat bei 0 °C in Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert. Die Zugabe von Triethylamin und Piperazin-Derivat erfolgte unter Rühren, wobei der Reaktionsansatz nach und nach Raumtemperatur annahm. Nach weiteren 72 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde mit Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurden über getrocknet und Lösungsmittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (3:1).

Ausbeute: 140 mg (28% d. Th.) $C_{27}H_{27}ClN_4O_3$ (490.98)
gelb-oranger Feststoff

Smp.: 79 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.27 (s, 3H, C**H$_3$**), 2.30-2.43 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.39-3.56 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 5.48 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.1 Hz, NHC**H**), 5.54 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.1 Hz, N**H**CH), 7.29-7.33 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.34-7.39 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.46-7.52 (m, 6H, Aryl-**H**), 7.59-7.68 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.26 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 43.66 (N-**C**H$_3$), 46.04 (2 Piperazinyl-**C**H), 54.54 (2 Piperazinyl-**C**H), 60.48 (**C**H), 122.70 (**C**-Aryl), 124.57 (**C**-Aryl), 127.56 (2 **C**H-Aryl), 128.50 (2 **C**H-Aryl), 128.62 (**C**-Aryl), 129.25 (2 **C**H-Aryl), 129.82 (2 **C**H-Aryl), 132.56 (**C**-Aryl) 132.76 (**C**-Aryl), 132.84 (**C**-Aryl), 133.93 (**C**-Aryl), 137.80 (**C**-Aryl), 137.84 (**C**-Aryl), 138.64 (**C**-Aryl), 156.37 (HN-**C**ON-), 170.13 (HN-**C**=O), 198.11 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3307 (w), 2937 (w), 2796 (w), 1700 (s), 1641 (s), 1597 (s), 1577 (s), 1497 (s), 1396 (s), 1289 (s), 1244 (s), 1176 (w), 1158 (m), 1002 (m), 947 (w), 762 (w), 699 (s)

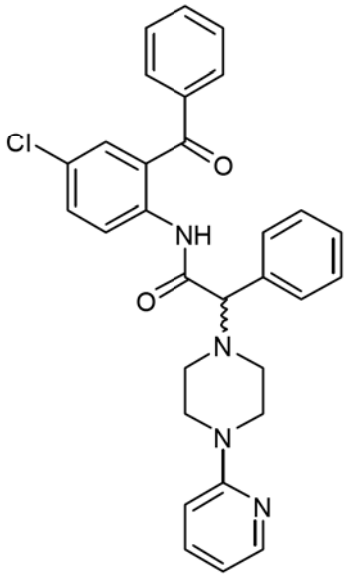
MS (ESI)

m/z (*%*): 260 (18), 491 (100) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 981 (12) [2 (^{35}Cl, M+H)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 491.1850, gefunden: 491.1863 [^{35}Cl, M+H]$^+$

3.114 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)acetamid {Schl-9225} (174)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.9 g, 5.0 mmol) und 1-(2-Pyridyl)piperazin (2.3 mg, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.9 mL, 16.5 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 1.83 g (72% d. Th.) $C_{30}H_{27}ClN_4O_2$ (511.01)

weiß-gelblicher Feststoff

Smp.: 174 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.53-2.66 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.60-3.75 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.02 (s, 1H, C**H**), 6.57-6.64 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.28-7.37 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.40-7.57 (m, 7H, Aryl-**H**), 7.62-7.66 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.76 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.15-8.16 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.82 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 44.93 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 51.42 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 77.60 (**C**H), 107.02 (**C**-Aryl), 113.29 (**C**-Aryl), 123.08 (**C**-Aryl), 125.94 (**C**-Aryl), 127.58 (**C**-Aryl), 128.52 (**C**-Aryl), 128.66 (2 **C**H-Aryl), 128.86 (2 **C**H-Aryl), 129.06 (2 **C**H-Aryl), 130.08 (2 **C**H-Aryl), 132.25 (**C**-Aryl), 133.06 (**C**-Aryl), 133.54 (**C**-Aryl), 135.31 (**C**-Aryl), 137.51 (**C**-Aryl), 137.89 (**C**-Aryl), 138.20 (**C**-Aryl), 147.97 (**C**-Aryl), 159.38 (**C**-Aryl), 171.07 (HN-**C**=O), 197.35 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 1692 (s), 1654 (w), 1636 (s), 1593 (s), 1560 (s), 1492 (s), 1438 (s), 1392 (m), 1315 (s), 1279 (m), 1244 (s), 1177 (w), 1156 (w), 1130 (w), 1114 (w), 980 (w), 946 (w), 932 (w), 751 (w), 734 (w), 711 (w), 703 (m), 668 (w)

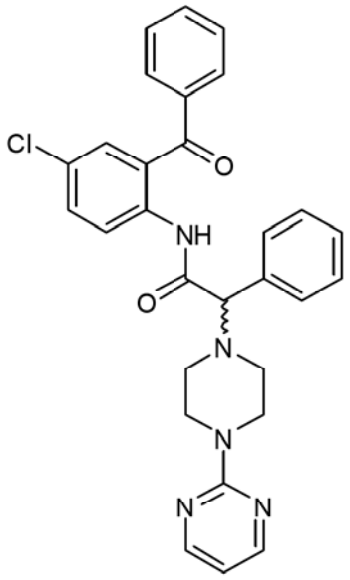
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 105 (20), 107 (13), 147 (34), 148 (13), 162 (17), 253 (100), 254 (55), 259 (13), 509 (12), 511 (33) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 512 (13) [^{37}Cl, M]$^+$, 513 (13) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 510.1823, gefunden: 510.1834 [^{35}Cl, M]$^+$

3.115 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)acetamid {Schl-9226} (175)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (768 mg, 3.0 mmol) und 2-(1-Piperazinyl)pyrimidin (1.0 g, 9.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.4 mL, 9.9 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 833 mg (54% d. Th.) $C_{29}H_{26}ClN_5O_2$ (512.00)

beiger Feststoff

Smp.: 191 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.53 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.94 (m, 4H, 2 Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.04 (s, 1H, C**H**), 6.46 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.28-7.35 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.38-7.41 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.48-7.54 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.62-7.66 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.74-7.77 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.26 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.89 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.52 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 51.52 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 77.34 (**C**H), 109.85 (**C**-Aryl), 123.13 (**C**-Aryl), 125.89 (**C**-Aryl), 127.61 (**C**-Aryl), 128.52 (**C**-Aryl), 128.67 (2 **C**H-Aryl), 128.87 (2 **C**H-Aryl), 129.18 (2 **C**H-Aryl), 130.08 (2 **C**H-Aryl), 132.35 (**C**-Aryl), 133.06 (2 **C**H-Aryl), 135.11 (**C**-Aryl), 137.91 (**C**-Aryl), 138.24 (**C**-Aryl), 157.74 (**C**-Aryl), 161.52 (**C**-Aryl), 171.09 (HN-**C**=O), 197.41 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 1686 (s), 1638 (s), 1584 (s), 1546 (s), 1499 (s), 1444 (s), 1395 (m), 1367 (w), 1357 (s), 1318 (m), 1275 (w), 1264 (m), 1244 (s), 1013 (w), 983 (w), 946 (w), 798 (m), 700 (s)

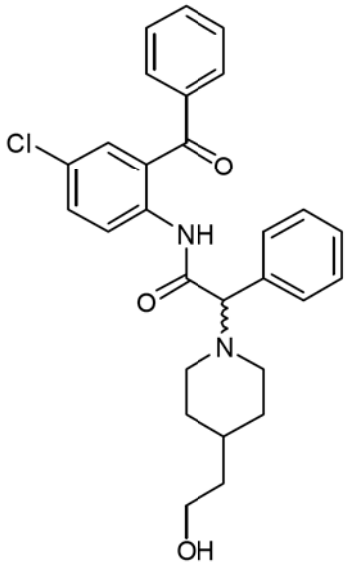
MS (EI, 70 eV)

m/z (*%*): 40 (2), 105 (3), 127 (4), 148 (5), 149 (5), 253 (100), 254 (23), 255 (2), 509 (2), 511 (10) [^{35}Cl, M]$^+$, 512 (3) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 513 (3) [^{37}Cl, M]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 511.1775, gefunden: 511.1763 [^{35}Cl, M]$^+$

3.116 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9224} (162)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (496 mg, 1.3 mmol) und 4-Piperidinethanol (500 mg, 3.9 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.6 mL, 4.3 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Isohexan (1:1).

Ausbeute: 508 mg (76% d. Th.) $C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ (476.99)

hellgelber Feststoff

Smp.: 103 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.35-1.59 (m, 4H, 2 Piperidinyl-C-C**H$_2$** *und* 1H, Piperidinyl-C-C**H** *und* 2H, C**H$_2$**-CH_2-OH *und* 1H, CH_2-CH_2-O**H**), 1.77 (m, 1H, Piperidinyl-N-C**H$_2$**), 2.19 (m, 1H, Piperidinyl-N-C**H$_2$**), 2.70 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 10.5 Hz, Piperidinyl-N-C**H$_2$**), 2.95 (d, 1H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 11.7 Hz, Piperidinyl-N-C**H$_2$**), 3.65 (dd, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.5, 6.4 Hz, CH_2-C**H$_2$**-OH), 3.97 (s, 1H, C**H**), 7.27-7.38 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.46-7.49 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.54 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.65 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.57 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.63 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HMQC)

δ_C (ppm): 31.91 (1 Piperidinyl-C-**C**H), 32.02 (1 Piperidinyl-C-**C**H_2), 32.17 (1 Piperidinyl-C-**C**H_2), 39.14 (**C**H_2-CH_2-OH), 50.16 (Piperidinyl-N-**C**H_2), 53.79 (Piperidinyl-N-**C**H_2), 60.41 (CH_2-**C**H_2-OH), 77.37 (**C**H), 122.96 (**C**H-Aryl), 126.28 (q**C**-Aryl), 127.30 (q**C**-Aryl), 128.06 (**C**H-Aryl), 128.47 (2 **C**H-Aryl), 128.52 (2 **C**H-Aryl), 129.01 (2 **C**H-Aryl), 130.00 (2 **C**H-Aryl), 131.65 (**C**H-Aryl), 133.00 (**C**H-Aryl), 133.15 (**C**H-Aryl), 135.50 (q**C**-Aryl), 137.69 (q**C**-Aryl), 137.87 (q**C**-Aryl), 171.62 (HN-**C**=O), 196.83 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 2924 (w), 1692 (m), 1641 (m), 1563 (m), 1502 (s), 1393 (w), 1278 (m), 1241 (m), 1156 (w), 945 (m), 736 (w), 702 (m), 647 (w)

MS (EI, 70 eV)

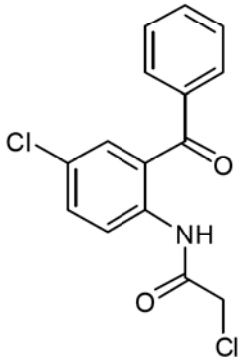
m/z (%): 91 (10), 105 (14), 128 (5), 180 (5), 216 (6), 218 (100), 219 (72), 220 (11), 257 (11), 258 (7), 259 (5), 476 (2) [^{35}Cl, $M]^+$, 477 (1) [^{35}Cl, $M+H]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 476.1867, gefunden: 476.1880 [^{35}Cl, $M]^+$

MDR-Inhibitoren mit Essigsäure- und 4-Chlorbenzophenon-Partialstruktur:

3.117 *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chloracetamid {Schl-9169} (194)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.3 g, 10.0 mmol) und 2-Chloracetylchlorid (0.8 mL, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 2.37 g (77% d. Th.) $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$ (308.16)

weißer kristalliner Feststoff

Smp.: 119 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 4.20 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.50-7.57 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.62-7.67 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.71-7.75 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.59 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.46 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 43.03 (**C**H$_2$), 123.08 (**C**-Aryl), 125.60 (**C**-Aryl), 128.42 (**C**-Aryl), 128.59 (2 **C**H-Aryl), 129.98 (2 **C**H-Aryl), 132.66 (**C**-Aryl), 133.13 (**C**-Aryl), 133.80 (**C**-Aryl), 137.57 (**C**-Aryl), 137.63 (**C**-Aryl), 165.37 (HN-**C**=O), 197.81 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3277 (w), 1686 (s), 1640 (s), 1596 (s), 1578 (s), 1521 (s), 1446 (s), 1394 (s), 1323 (s), 1290 (s), 1267 (s), 1256 (s), 1230 (s), 1176 (m), 1160 (m), 1118 (m), 1095 (m), 1025 (w), 967 (m), 946 (s), 931 (w), 897 (w), 858 (m), 847 (s), 804 (m), 772 (s), 748 (s), 701 (s), 652 (s), 524 (w), 444 (m)

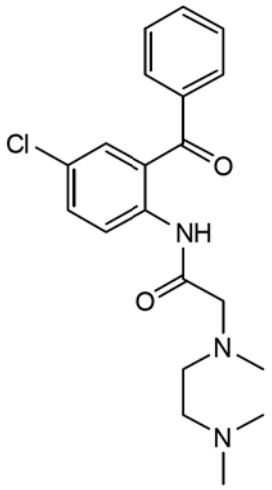
MS (ESI)

m/z (%): 232 (7), 288 (17), 330 (67) [^{35}Cl-^{35}Cl, M+Na]$^+$, 639 (100) [2 (^{35}Cl-^{35}Cl, M+Na)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 330.0065, gefunden: 330.0067 [^{35}Cl-^{35}Cl, M+Na]$^+$

3.118 *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-{[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino}-acetamid {Schl-9175}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus 2-Chlor-*N*-(4-chlorphenyl)-2-phenylacetamid (924 mg, 3.0 mmol), *N*,*N*,*N'*-Trimethylethylendiamin (1.2 mL, 9.0 mmol) und Triethylamin (1.4 mL, 9.9 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 568 mg (51% d. Th.) $C_{20}H_{24}ClN_3O_2$ (373.88)

gelbes viskoses Öl

Smp.: nicht bestimmbar

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.19 (s, br, 6H, N-(CH_3)$_2$), 2.34 (s, br, 3H, N-CH_3), 2.47-2.65 (m, 4H, N-CH_2-CH_2-N), 3.16 (s, 2H, CH_2), 7.44 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.47-7.54 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.59-7.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.73-7.75 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.50 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.29 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 43.77 (N-CH_3), 45.41 (N-(CH_3)$_2$), 55.55 (N-CH_2-CH_2-N-(CH_3)$_2$), 57.34 (N-CH_2-CH_2-N-(CH_3)$_2$), 62.35 (CH_2), 123.34 (**C**-Aryl), 127.27 (**C**-Aryl), 127.75 (**C**-Aryl), 128.49 (2 **C**H-Aryl), 129.99 (2 **C**H-Aryl), 131.46 (**C**-Aryl), 132.95 (**C**-Aryl), 132.98 (**C**-Aryl), 137.15 (**C**-Aryl), 137.66 (**C**-Aryl), 170.65 (HN-**C**=O), 196.42 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3232 (w), 2944 (m), 2817 (w), 2813 (w), 1692 (m), 1690 (m), 1497 (s), 1394 (m), 1281 (m), 1245 (s), 1120 (w), 1000 (w), 942 (m), 852 (m), 803 (m), 701 (s),

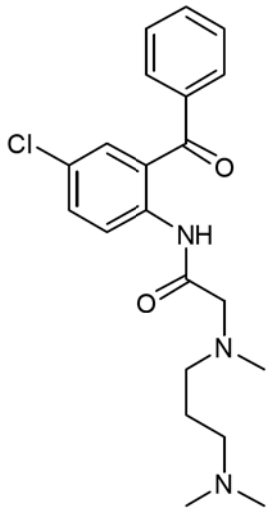
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 58 (37), 72 (16), 244 (70), 245 (24), 246 (46), 315 (100), 316 (54), 317 (75), 318 (19), 373 (70) [^{35}Cl, M]$^+$, 374 (18) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 375 (26) [^{37}Cl, M]$^+$, 376 (6) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 373.1557, gefunden: 373.1549 [^{35}Cl, M]$^+$

3.119 *N*-(Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-{[3-(dimethylamino)propyl]-methylamino}-acetamid {Schl-9176}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus 2-Chlor-*N*-(4-chlorphenyl)-2-phenylacetamid (924 mg, 3.0 mmol), *N*,*N*,*N'*-Trimethyl-1,3-propandiamin (1.3 mL, 9.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.4 mL, 9.9 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat.

Ausbeute: 342 mg (51% d. Th.) $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$ (387.90)
gelbes viskoses Öl

Smp.: nicht bestimmbar

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 1.77 (m, 2H, N-CH_2-C**H_2**-CH_2-N), 2.23 (s, br, 6H, N-(C**H_3**)**$_2$**), 2.30-2-32 (m, 3H, N-C**H_3**), 2.46-2.53 (m, 4H, N-C**H_2**-CH_2-C**H_2**-N), 3.13 (s, 2H, C**H_2**), 7.45 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.48-7.52 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.60-7.63 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.71-7.73 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.40 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 29.61 (N-CH_2-**C**H_2-CH_2-N), 42.88 (N-(**C**H_3)**$_2$**), 44.60 (N-**C**H_3), 55.74 (N-**C**H_2-CH_2-CH_2-N-$(CH_3)_2$), 56.99 (N-CH_2-CH_2-**C**H_2-N-$(CH_3)_2$), 62.64 (**C**H_2), 123.14 (**C**-Aryl), 126.19 (**C**-Aryl), 127.51 (**C**-Aryl), 128.55 (2 **C**H-Aryl),

129.93 (2 **C**H-Aryl), 131.97 (**C**-Aryl), 133.03 (**C**-Aryl), 133.40 (**C**-Aryl), 137.70 (**C**-Aryl), 137.85 (**C**-Aryl), 170.60 (HN-**C**=O), 197.05 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3251 (w), 2944 (w), 2813 (w), 1692 (m), 1648 (m), 1567 (w), 1496 (s), 1414 (w), 1245 (s), 1178 (w), 942 (w), 829 (w), 746 (w), 701 (s), 653 (m)

MS (EI, 70 eV)

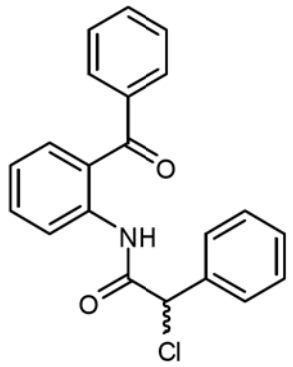
m/z (%): 58 (49), 84 (27), 85 (42), 115 (36), 129 (31), 315 (73),316 (26), 317 (28), 387 (100) [^{35}Cl, M]$^+$, 388 (27) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 389 (35) [^{37}Cl, M]$^+$, 390 (10) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 387.1714, gefunden: 387.1719 [^{35}Cl, M]$^+$

Aminobenzophenon-Regioisomere mit Phenylessigsäurepartialstruktur:

3.120 (*R,S*)-*N*-(2-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-9160} (214)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 2-Aminobenzophenon (9.9 g, 50.0 mmol) und 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (7.3 mL, 50.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 15.02 g (85% d. Th.) $C_{21}H_{16}ClNO_2$ (349.81)
beige-kristalliner Feststoff

Smp.: 97 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.48 (s, 1H, C**H**), 7.13-7.17 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.32-7.42 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.48-7.52 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.56-7.64 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.71-7.74 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.62 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.86 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, *HMQC*)

δ_C (ppm): 62.19 (**C**H), 121.43 (**C**H-Aryl), 122.98 (q**C**-Aryl), 123.99 (**C**H-Aryl), 127.84 (2 **C**H-Aryl), 128.34 (2 **C**H-Aryl), 128.93 (2 **C**H-Aryl), 129.12 (**C**H-Aryl), 129.95 (2 **C**H-Aryl), 132.55 (**C**H-Aryl), 133.67 (**C**H-Aryl), 134.23 (**C**H-

Aryl), 136.74 (q**C**-Aryl), 138.43 (q**C**-Aryl), 139.65 (q**C**-Aryl), 166.89 (HN-**C**=O), 199.35 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3253 (w), 1683 (s), 1638 (s), 1577 (s), 1521 (s), 1448 (s), 1319 (s), 1295 (s), 1223 (s), 1199 (m), 1163 (s), 1076 (w), 970 (w), 943 (w), 924 (m), 864 (w), 766 (s), 754 (s), 731 (s), 700 (s), 641 (s), 554 (w), 538 (m), 506 (m)

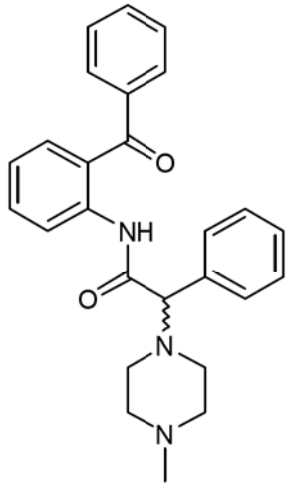
MS (ESI)

m/z (*%*): 314 (43), 372 (100) [^{35}Cl, M+Na]$^+$, 480 (22), 545 (69), 721 (36) [2 (^{35}Cl, M + Na)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 372.0767, gefunden: 372.0788 [^{35}Cl, M+Na]$^+$

3.121 (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9193}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(2-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.0 g, 3.0 mmol) und *N*-Methylpiperazin (1.0 mL, 10.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.4 mL, 9.9 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (3:1).

Ausbeute: 397 mg (32% d. Th.) $C_{26}H_{27}ClN_3O_2$ (413.51)

weißer Feststoff

Smp.: 137 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 2.33 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.58 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.97 (s, 1H, C**H**), 7.09 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.25-7.32 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.40-7.42 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.52-7.55 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.61-7.64 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77-7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.59 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.77 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 45.51 (N-**C**H$_3$), 54.64 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 77.20 (**C**H), 121.56 (**C**-Aryl), 122.26 (**C**-Aryl), 124.58 (**C**-Aryl), 128.30 (**C**-Aryl), 128.34 (2 **C**H-Aryl), 128.71 (2 **C**H-Aryl), 128.89 (2 **C**H-Aryl), 129.98 (2 **C**H-Aryl), 132.54 (**C**-Aryl), 132.94 (**C**-Aryl), 133.76 (**C**-Aryl), 135.56 (**C**-Aryl), 138.57 (**C**-Aryl), 139.58 (q**C**-Aryl), 170.92 (HN-**C**=O), 198.56 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3280 (w), 2795 (w), 1686 (s), 1648 (s), 1597 (w), 1577 (m), 1501 (s), 1439 (s), 1288 (s), 1267 (m), 1161 (s), 1138 (m), 1010 (m), 965 (w), 939 (m), 924 (m), 796 (w), 761 (s), 750 (m), 736 (m), 713 (m), 695 (s), 640 (s), 545 (w)

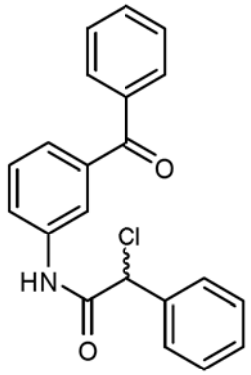
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (22), 91 (31), 98 (21), 99 (20), 105 (15), 146 (26), 187 (15), 189 (100), 190 (69), 191 (20), 413 (76) $[M]^+$, 414 (23) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 413.2103, gefunden: 413.2100 $[M]^+$

3.122 (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-9161} (215)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 3-Aminobenzophenon (5.0 g, 25.0 mmol) und 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (3.6 mL, 25.0 mmol) hergestellt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verblieb zunächst ein viskoses Öl, das nach ca. 5-6 Tagen begann auszukristallisieren. Anschliessend erfolgte eine Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 7.56 g (86% d. Th.) $C_{21}H_{16}ClNO_2$ (349.81)
beiger Feststoff

Smp.: 146 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.51 (s, 1H, C**H**), 7.35-7.41 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.44-7.51 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.54-7.61 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.79-7.81 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.86-7.89 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.96 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.57 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 61.94 (**C**H), 121.18 (**C**-Aryl), 123.93 (**C**-Aryl), 126.76 (**C**-Aryl), 127.76 (2 **C**H-Aryl), 128.38 (2 **C**H-Aryl), 129.06 (**C**-Aryl), 129.12 (2 **C**H-Aryl), 129.38 (**C**-Aryl), 130.04 (2 **C**H-Aryl), 132.69 (**C**-Aryl), 136.36 (**C**-Aryl), 137.11 (**C**-Aryl), 137.13 (**C**-Aryl), 138.48 (**C**-Aryl), 165.64 (HN-**C**=O), 195.97 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3330 (s), 1713 (s), 1681 (m), 1641 (s), 1607 (s), 1592 (s), 1577 (s), 1551 (s), 1482 (s), 1456 (m), 1443 (w), 1359 (w), 1325 (s), 1303 (s), 1284 (s), 1231 (w), 1167 (s), 1139 (m), 1009 (w), 1002 (w), 993 (w), 905 (w), 872 (m), 846 (w), 819 (w), 783 (m), 736 (s), 706 (s), 683 (s), 639 (s), 602 (w), 541 (m), 489 (w)

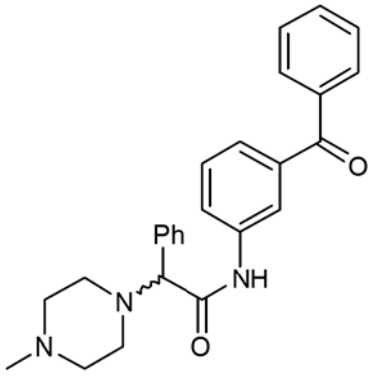
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 91 (25), 105 (52), 181 (32), 197 (48), 223 (48), 224 (100), 225 (27), 284 (20), 313 (48), 315 (41), 349 [^{35}Cl, M^+], 350 (17) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 351 (26) [^{37}Cl, M]$^+$, 352 (7) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 349.0870, gefunden: 349.0879 [^{35}Cl, M]$^+$

3.123 (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9195} (224)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(3-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.0 g, 3.0 mmol), und *N*-Methylpiperazin (1.0 mL, 10.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.4 mL, 9.9 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (3:1).

Ausbeute: 980 mg (79% d. Th.) $C_{26}H_{27}N_3O_2$ (413.51)
weiß-beiger Feststoff

Smp.: 109 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.36 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.58 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.03 (s, 1H, C**H**), 7.28-7.36 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.40-7.50 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.56-7.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.79-7.87 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.00-8.05 (m, 1H, Aryl-**H**), 9.32 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 28.50 (N-**C**H$_3$), 53.36 (4 Piperazinyl-**C**H$_2$), 80.08 (**C**H), 120.73 (**C**-Aryl), 121.63 (**C**-Aryl), 123.49 (**C**-Aryl), 124.80 (**C**-Aryl), 128.13 (**C**-Aryl), 128.55 (2 **C**H-Aryl), 128.72 (**C**-Aryl), 128.93 (2 **C**H-Aryl), 129.23 (**C**-Aryl), 130.14 (2 **C**H-Aryl), 130.58 (**C**-Aryl), 132.50 (**C**-Aryl), 133.67 (2 **C**H-Aryl), 137.21 (**C**-Aryl), 154.65 (HN-**C**=O), 196.39 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3240 (w), 2936 (w), 2839 (w), 1673 (s), 1659 (s), 1586 (s), 1518 (s), 1452 (m), 1425 (s), 1376 (w), 1319 (s), 1299 (s), 1258 (m), 1226 (m), 1162 (m), 1140 (w), 1080 (w), 1012 (m), 977 (w), 889 (w), 849 (w), 819 (w), 788 (m), 751 (w), 724 (s), 707 (s), 647 (w), 559 (w)

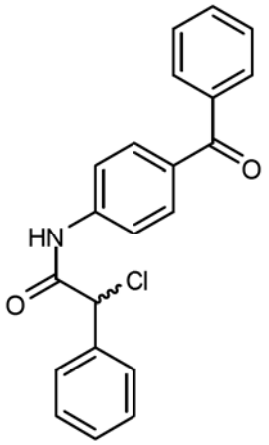
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 70 (18), 91 (26), 98 (13), 105 (36), 189 (100), 190 (71), 191 (13), 197 (13), 329 (10), 413 (36) $[M]^+$, 414 (11) $[M+1]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 413.2103, gefunden: 413.2096 $[M]^+$

3.124 (*R*,*S*)-*N*-(4-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-9162} (216)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 4-Aminobenzophenon (9.9 g, 50.0 mmol) und 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (7.3 mL, 50.0 mmol) hergestellt. Das Lösungsmittel wurde weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt und es verblieb zunächst ein viskoses Öl. Anschliessend wurde das Rest-Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und dann aus einer geringen Menge Ethanol im Kühlschrank auskristallisiert. Der enstandene Feststoff wurde mit *n*-Pentan gewaschen.

Ausbeute: 13.96 g (85% d. Th.) $C_{21}H_{16}ClNO_2$ (349.81)
beiger Feststoff

Smp.: 115 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.54 (s, 1H, C**H**), 7.37-7.44 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.46-7.53 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.56-7.61 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.68-7.72 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.75-7.78 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.82-7.86 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.59 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 61.97 (**C**H), 119.13 (2 **C**H-Aryl), 127.77 (2 **C**H-Aryl), 128.30 (2 **C**H-Aryl), 129.10 (2 **C**H-Aryl), 129.45 (**C**-Aryl), 129.87 (2 **C**H-Aryl), 131.54 (2 **C**H-Aryl), 132.34 (**C**-Aryl), 133.94 (**C**-Aryl), 136.25 (**C**-Aryl), 137.63 (**C**-Aryl), 140.64 (**C**-Aryl), 165.65 (HN-**C**=O), 195.49 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3269 (m), 3199 (m), 3122 (m), 1692 (m), 1669 (s), 1598 (s), 1541 (s), 1448 (m), 1408 (m), 1352 (m), 1311 (m), 1279 (s), 1254 (m), 1174 (s), 1149 (w), 1074 (s), 938 (w), 926 (m), 854 (m), 738 (m), 728 (m), 696 (s), 624 (w), 615 (w)

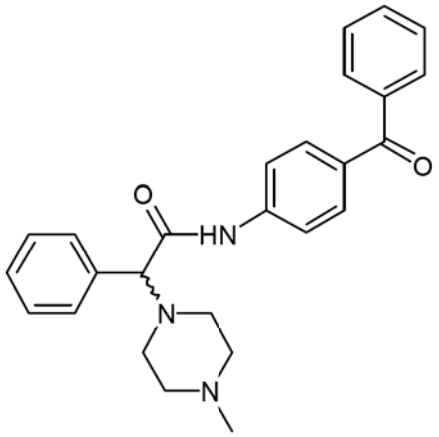
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 91 (24), 105 (35), 120 (27), 168 (21), 197 (52), 223 (41), 224 (100), 225 (18), 315 (62), 349 (88) $[^{35}Cl, M]^+$, 350 (22) $[^{35}Cl, M+1]^+$, 351 (32) $[^{37}Cl, M]^+$, 352 (7) $[^{37}Cl, M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 349.0870, gefunden: 349.0890 $[^{35}Cl, M]^+$

3.125 (*R*,*S*)-*N*-(4-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-9197} (220)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Benzoylphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.0 g, 3.0 mmol) und *N*-Methylpiperazin (1.0 mL, 10.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.4 mL, 9.9 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (3:1).

Ausbeute: 791 mg (64% d. Th.) $C_{26}H_{27}N_3O_2$ (413.51)

weiß-beiger Feststoff

Smp.: 142 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.18 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.41 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 4.06 (s, 1H, C**H**), 7.29-7.38 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.51-7.55 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.63-7.72 (m, 5H, Aryl-**H**), 7.81 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.46 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 45.32 (N-**C**H_3), 50.28 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 54.32 (2 Piperazinyl-**C**H_2), 74.74 (**C**H), 118.69 (**C**-Aryl), 127.86 (**C**-Aryl), 128.24 (2 **C**H-Aryl), 128.32 (2 **C**H-Aryl), 128.48 (2 **C**H-Aryl), 129.21 (2 **C**H-Aryl), 130.85 (2 **C**H-Aryl), 131.60 (**C**-Aryl), 132.12 (**C**-Aryl), 136.69 (**C**-Aryl), 137.36 (2 **C**H-Aryl), 142.57 (**C**-Aryl), 169.67 (HN-**C**=O), 194.42 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3280 (m), 3031 (w), 2940 (w), 2842 (w), 2795 (w), 1686 (m), 1664 (s), 1596 (s), 1530 (s), 1491 (m), 1446 (m), 1407 (s), 1377 (s), 1280 (s), 1250 (s), 1178 (s), 1160 (m), 1142 (m), 1010 (w), 935 (w), 924 (w), 856 (s), 790 (w), 747 (m), 734 (m), 704 (s), 656 (w)

MS (EI, 70 eV)

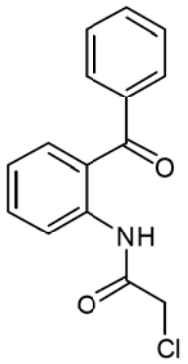
m/z (%): 70 (20), 91 (25), 98 (10), 99 (15), 105 (14), 118 (8), 146 (17), 189 (100), 190 (68), 191 (10), 413 (33) $[M]^+$, 414 (10) $[M+H]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 413.2103, gefunden: 413.2081 $[M]^+$

Aminobenzophenon-Regioisomere mit Essigsäurepartialstruktur:

3.126 *N*-(2-Benzoylphenyl)-2-chloracetamid {Schl-9191} (217)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 2-Aminobenzophenon (9.9 g, 50.0 mmol) und α-Chloressigsäurechlorid (4.0 mL, 50.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 2.10 g (15% d. Th.) $C_{15}H_{12}ClNO_2$ (273.11)
weiß-kristalliner Feststoff

Smp.: 95 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 4.20 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.15-7.18 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.48-7.51 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.59-7.63 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.73 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.62 (m, 1H, Aryl-**H**), 11.63 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 43.11 (**C**H$_2$), 121.60 (**C**-Aryl), 123.10 (**C**-Aryl), 124.23 (**C**-Aryl), 128.34 (2 **C**H-Aryl), 130.00 (2 **C**H-Aryl), 132.64 (**C**-Aryl), 133.53 (**C**-Aryl), 134.12 (**C**-Aryl), 138.34 (**C**-Aryl), 139.23 (**C**-Aryl), 165.41 (HN-**C**=O), 199.18 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3000 (w), 1680 (s), 1640 (s), 1597 (s), 1579 (s), 1526 (s), 1452 (s), 1406 (s), 1297 (s), 1271 (s), 1180 (m), 1168 (s), 1002 (w), 964 (s), 936 (s), 920 (s), 881 (w), 849 (m), 768 (s), 753 (s), 723 (m), 699 (s), 639 (s)

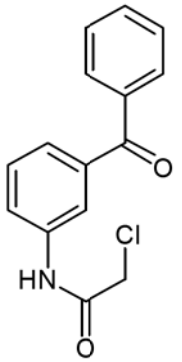
MS (ESI)

m/z (%): 105 (39), 146 (50), 167 (29), 168 (66), 170 (33), 196 (100), 197 (51), 224 (76), 273 (85) [^{35}Cl, M]$^+$, 274 (38) [^{35}Cl, M+H]$^+$, 275 (61) [^{37}Cl, M]$^+$, 276 (13) [^{37}Cl, M+H]$^+$, 546 (69) [2 (^{35}Cl, M)]$^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 273.0557, gefunden: 273.0551 [^{35}Cl, M]$^+$

3.127 *N*-(3-Benzoylphenyl)-2-chloracetamid {Schl-9190} (218)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 3-Aminobenzophenon (4.9 g, 25.0 mmol) und α-Chloressigsäurechlorid (2.0 mL, 25.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 3.93 g (61% d. Th.) $C_{15}H_{12}ClNO_2$ (273.71)

bräunlicher, kristalliner Feststoff

Smp.: 115 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 4.27 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.45-7.47 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.52-7.59 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.67-7.81 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.88-7.91 (m, 1H, Aryl-**H**), 8.00 (m, 1H, Aryl-**H**), 10.52 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 44.08 (**C**H$_2$), 120.92 (**C**-Aryl), 123.84 (**C**-Aryl), 125.53 (**C**-Aryl), 129.15 (2 **C**H-Aryl), 129.83 (**C**-Aryl), 130.14 (2 **C**H-Aryl), 133.28 (**C**-Aryl), 137.55 (**C**-Aryl), 138.15 (**C**-Aryl), 139.21 (**C**-Aryl), 165.56 (HN-**C**=O), 196.04 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3071 (w), 1654 (s), 1586 (s), 1559 (s), 1473 (w), 1437 (s), 1338 (w), 1321 (m), 1278 (s), 1113 (w), 995 (w), 897 (w), 788 (s), 717 (s), 704 (s), 643 (s), 593 (w), 543 (w), 513 (w)

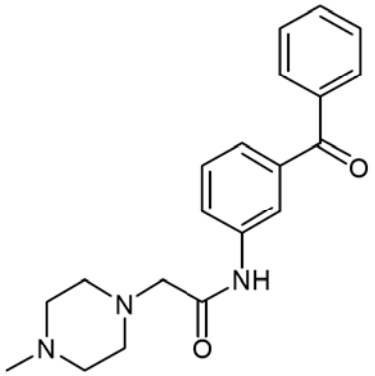
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 77 (26), 105 (56), 120 (21), 131 (34), 196 (74), 197 (65), 198 (40), 224 (30), 237 (41), 273 (100) [^{35}Cl, M$^+$], 274 (46) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 275 (72) [^{37}Cl, M]$^+$, 276 (15) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 273.0557, gefunden: 273.0572 [^{35}Cl, M]$^+$

3.128 *N*-(3-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9198}



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Benzoylphenyl)-2-chloracetamid (821 mg, 3.0 mmol), *N*-Methylpiperazin (1.0 mL, 9.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.4 mL, 9.9 mmol) hergestellt. Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (3:1).

Ausbeute: 645 mg (63% d. Th.) $C_{20}H_{23}N_3O_2$ (337.42)
gelbes viskoses Öl

Smp.: nicht bestimmbar

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.56 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.86 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.23 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.41-7.51 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.57-7.62 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.77-7.84 (m, 3H, Aryl-**H**), 8.03-8.08 (m, 1H, Aryl-**H**), 9.19 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 45.14 (N-**C**H$_3$), 52.30 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 54.59 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 61.58 (**C**H$_2$), 120.39 (**C**-Aryl), 123.57 (**C**-Aryl), 126.05 (**C**-Aryl), 128.31 (2 **C**H-Aryl), 128.98 (**C**-Aryl), 130.05 (2 **C**H-Aryl), 132.68 (**C**-Aryl), 137.23 (**C**-Aryl), 137.79 (**C**-Aryl), 138.27 (**C**-Aryl), 168.12 (HN-**C**=O), 196.25 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3289 (w), 3056 (w), 2938 (w), 2801 (w), 1654 (m), 1587 (m), 1523 (m), 1482 (m), 1446 (m), 1427 (m), 1373 (w), 1279 (s), 1229 (w), 1167 (m), 1087 (w), 1051 (w), 1011 (m), 984 (m), 784 (m), 718 (s)

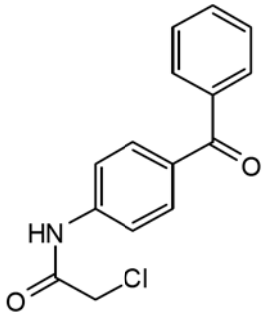
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 42 (17), 43 (26), 44 (16), 56 (20), 58 (37), 70 (37), 71 (22), 100 (38), 113 (71), 114 (43), 337 (76) $[M]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 337.1790, gefunden: 337.1776 $[M]^+$

3.129 *N*-(4-Benzoylphenyl)-2-chloracetamid {Schl-9192} (219)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 4-Aminobenzophenon (9.9 g, 50.0 mmol) und α-Chloressigsäurechlorid (4.0 mL, 50.0 mmol) hergestellt. Die Aufreinigug erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 13.08 g (96% d. Th.) $C_{15}H_{12}ClNO_2$ (273.71)

beiger Feststoff

Smp.: 127 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)

δ_H (ppm): 4.23 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.47-7.52 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.58-7.62 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.69-7.71 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.77-7.79 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.84-7.88 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.44 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 125 MHz)

δ_C (ppm): 42.85 (**C**H$_2$), 119.13 (2 **C**H-Aryl), 128.31 (2 **C**H-Aryl), 129.88 (2 **C**H-Aryl), 131.57 (2 **C**H-Aryl), 132.36 (**C**-Aryl), 134.00 (**C**-Aryl), 137.61 (**C**-Aryl), 140.41 (**C**-Aryl), 164.02 (HN-**C**=O), 195.47 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3351 (m), 3314 (w), 1703 (s), 1643 (s), 1596 (s), 1521 (s), 1407 (s), 1309 (s), 1281 (s), 1251 (s), 1173 (s), 1145 (s), 1125 (s), 942 (w), 926 (s), 863 (m), 790 (m), 772 (m), 752 (s), 744 (s), 727 (m), 701 (s), 669 (s), 625 (m), 500 (w)

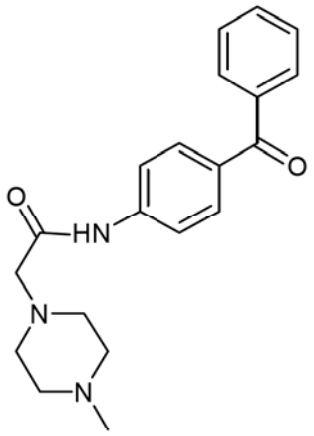
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 77 (8), 105 (29), 120 (38), 121 (16), 168 (8), 196 (28), 197 (27), 198 (39), 273 (100) [^{35}Cl, M]$^+$, 274 (25) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 275 (42) [^{37}Cl, M]$^+$, 276 (8) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 273.0557, gefunden: 273.0552 [^{35}Cl, M]$^+$

3.130 *N*-(4-Benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid {Schl-9196} (225)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 10** aus (*R*,*S*)-*N*-(4-Benzoylphenyl)-2-chloracetamid (821 mg, 3.0 mmol) und *N*-Methylpiperazin (1.0 mL, 10.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.4 mL, 9.9 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Methanol (3:1).

Ausbeute: 707 mg (79% d. Th.) $C_{20}H_{23}N_3O_2$ (337.42)
gelber Feststoff

Smp.: 58 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ_H (ppm): 2.50 (s, 3H, N-C**H$_3$**), 2.81 (s, br, 8H, 4 Piperazinyl-C**H$_2$**), 3.24 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.46-7.50 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.56-7.60 (m, 1H, Aryl-**H**), 7.70-7.78 (m, 4H, Aryl-**H**), 7.83 (m, 2H, Aryl-**H**), 9.33 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz)

δ_C (ppm): 44.98 (N-**C**H$_3$), 52.06 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 54.54 (2 Piperazinyl-**C**H$_2$), 61.53 (**C**H), 118.67 (2 **C**H-Aryl), 128.26 (2 **C**H-Aryl), 129.85 (2 **C**H-Aryl), 131.60 (2 **C**H-Aryl), 132.24 (**C**-Aryl), 133.09 (**C**-Aryl), 137.77 (**C**-Aryl), 141.39 (**C**-Aryl), 168.16 (HN-**C**=O), 195.59 (**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3280 (w), 2937 (w), 2796 (w), 1701 (m), 1655 (s), 1598 (m), 1518 (s), 1445 (m), 1407 (m), 1314 (s), 1279 (s), 1174 (m), 1147 (m), 1012 (w), 937 (w), 923 (w), 851 (w), 742 (w), 699 (s), 665 (w)

MS (EI, 70 eV)

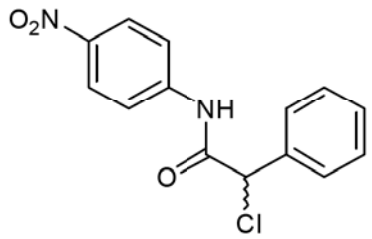
m/z (%): 43 (15), 58 (16), 70 (42), 71 (16), 99 (15), 100 (12), 113 (100), 114 (41), 120 (20), 146 (13), 337 (89) $[M]^+$, 338 (21) $[M+1]^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 337.1790, gefunden: 337.1798 $[M]^+$

Anilin-Derivate:

3.131 (*R,S*)-2-Chlor-*N*-(4-nitrophenyl)-2-phenylacetamid {Schl-9173} (221)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 4-Nitroanilin (1.4 g, 10.0 mmol) und 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.9 g, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isohexan / Ethylacetat (3:2).

Ausbeute: 2.27 g (78% d. Th.) $C_{14}H_{11}ClN_2O_3$ (290.70)
weißer Feststoff

Smp.: 146 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 5.82 (s, 1H, C**H**), 7.37-7.44 (m, 3H, Aryl-**H**), 7.58 (m, 2H, Aryl-**H**), 7.84 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.22 (m, 2H, Aryl-**H**), 11.03 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 59.78 (**C**H), 119.35 (2 **C**H-Aryl), 124.77 (2 **C**H-Aryl), 127.91 (2 **C**H-Aryl), 128.57 (2 **C**H-Aryl), 128.99 (**C**-Aryl), 136.02 (**C**-Aryl), 142.77 (**C**-Aryl), 144.16 (**C**-Aryl), 166.12 (HN-**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 1598 (w), 1453 (m), 1406 (s), 1305 (m), 1247 (m), 1175 (w), 874 (w), 851 (w), 840 (w), 762 (m), 750 (m), 730 (s), 684 (s)

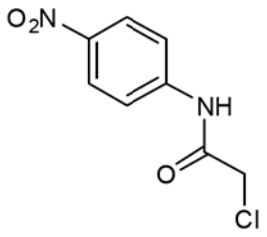
MS (EI, 70 eV)

m/z (%): 90 (29), 91 (65), 92 (25), 118 (49), 125 (76), 126 (86), 127 (62), 128 (64), 165 (94), 166 (26), 290 (100) [^{35}Cl, M]$^+$, 291 (24) [^{35}Cl, M+1]$^+$, 292 (44) [^{37}Cl, M]$^+$, 293 (8) [^{37}Cl, M+1]$^+$

MS (EI-HRMS)

berechnet: 290.0458, gefunden: 290.0438 [^{35}Cl, M]$^+$

3.132 2-Chlor-*N*-(4-nitrophenyl)acetamid {Schl-9174} (222)



Gemäß Allgemeiner Vorschrift **AAV 4** aus 4-Nitroanilin (1.4 g, 10.0 mmol) und 2-Chloracetylchlorid (790 mg, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 2.02 g (94% d. Th.) $C_8H_7ClN_2O_3$ (214.61)

beiger Feststoff

Smp.: 183 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

δ_H (ppm): 4.34 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.84 (m, 2H, Aryl-**H**), 8.24 (m, 2H, Aryl-**H**), 10.87 (s, 1H, **H**N-C=O)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz)

δ_C (ppm): 43.20 (**C**H$_2$), 118.99 (2 **C**H-Aryl), 124.87 (2 **C**H-Aryl), 142.53 (**C**H-Aryl), 144.44 (**C**H-Aryl), 165.44 (HN-**C**=O)

IR (KBr)

ν (cm^{-1}): 3277 (w), 3229 (w), 3163 (w), 3106 (w), 2942 (w), 1685 (s), 1654 (w), 1624 (s), 1599 (s), 1570 (s), 1507 (s), 1406 (s), 1341 (s), 1295 (s), 1257 (s), 1198 (m), 1172 (m), 1113 (m), 968 (w), 871 (m), 852 (s), 828 (w), 773 (m), 749 (s), 718 (w), 688 (w), 494 (m)

MS (ESI)

m/z (*%*): 237 (13) $[^{35}Cl, M+Na]^+$, 451 (100) $[^{35}Cl, 2\ (M+Na)]^+$

MS (ESI-HRMS)

berechnet: 451.0188, gefunden: 451.0220 $[^{35}Cl, 2\ (M+Na)]^+$

4 Affinitätsmessungen

4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Daunomycin Efflux-Bestimmungen

Die Testung auf Aktivität gegen MDR1-Proteine erfolgte im Arbeitskreis um Prof. Dr. Peter CHIBA vom Fachbereich Medizinische Chemie der Universität in Wien, Österreich.

CCFR CEMvcr1000 Zellen wurden zentrifugiert und der Überstand entfernt. Die Zellen wurden in RPMI 1640-Medium (pH 7.8; + 10% FCS; + 3 µmol / L Daunomycin) resuspendiert und auf eine Zellkonzentration von $1x10^6$ Zellen / mL eingestellt. Die Zellsuspension wurde bei 37°C für 30 Minuten inkubiert, danach auf Eis gekühlt und bei 500x g in einer Eppendorf 5403 Zentrifuge abzentrifugiert. Der Überstand wurde entfernt und das Zellpellet mit eisgekühltem Medium gewaschen (die Zellkonzentration wurde immer auf $1 \cdot 10^6$ Zellen / mL eingestellt). Die Zellen wurden erneut abzentrifugiert und in 37°C warmem Medium resuspendiert, welches entweder keinen Modulator oder einen Chemosensitizer in verschiedenen Konzentrationen enthält.
Acht Konzentrationen (fortlaufende Verdünnungen von 1:2.5) wurden für jeden Modulator getestet. Nach 1, 2, 3 und 4 Minuten Inkubation wurden jeweils gleiche Mengen der Zellsuspension in gleiche Volumina eisgekühlter Stopp-Lösung überführt (RPMI-Medium mit 2% FCS, pH 7.4 + 10µg / mL Verapamil).

Proben wurden zu den entsprechenden Zeitpunkten entnommen, in einem Eisbad aufbewahrt und innerhalb einer Stunde mit einem Becton Dickinson FACSCalibur Durchflußzytometer gemessen. Vitale Zellen wurden mittels FACS-Analyse in einem Dot-Plot erfaßt. Die Anregung erfolgte bei einer Wellenlänge von 488 nm. Für die Bestimmung des Fluoreszenz-Mittelwertes wurden fünftausend Ereignisse registriert.

Der anfängliche Efflux wurde aus der zeitabhängigen linearen Abnahme der durchschnittlichen Fluoreszenz mit Hilfe der Linearregression kalkuliert. EC_{50}-Werte wurden dem dosisabhängigen Graphen, in dem die Modulator-Konzentration gegen die anfänglichen Efflux-Raten aufgetragen wurde, entnommen. Es wurden

Datenpunkte von mindestens zwei unabhängig voneinander durchgeführten Versuchsreihen aufgetragen, wobei die Methode der nichtlinearen kleinsten Quadrate angewandt wurde.

Die Berechnung der logP-Werte erfolgte ebenfalls im Arbeitskreis um Prof. CHIBA mit dem Software Paket ChemOffice® (Option: beste Methode; CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA).

4.2 Biologische Testung auf Inhibition am Dd2-Stamm und bei Pgh-1

Die Testung auf Aktivität gegen Pgh-1 und die *Plasmodium falciparum*-Parasiten erfolgte von Ellen FREUNSCHT und Yulin WANG im Arbeitskreis um Prof. Dr. Michael LANZER am Institut für Hygiene, Abteilung Parasitologie der Universität Heidelberg.

Zellkultur

Alle Versuche wurden mit dem Erreger *Plasmodium falciparum* des chloroquinresistenten Stammes Dd2 durchgeführt. Die Kultivierung von *P. falciparum* erfolgte in Petrischalen (10 oder 20 cm Durchmesser) mit RPMI 1640-Medium (enthält L-Glutamin und 25 mM HEPES), das mit 10 % humanem Serum (Blutgruppe A), 100 µM Hypoxanthin und 0.01 mg/ml Gentamycin angereichert wurde[6]. Humane Erythrozyten der Blutgruppe A dienen *P. falciparum* als Wirtszellen und wurden der Kultur mit einem Hämatokrit von 4 % zugesetzt. Die Zellkulturen wurden im Inkubator bei 37 °C unter einer Atmosphäre von 5 % O_2, 3 % CO_2 und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit gehalten.

Für die mikroskopische Untersuchung lebender Zellen wurden mittels Sorbitol synchronisierte Parasiten im frühen Trophozoitenstadium verwendet[7] .

Vorbereitung der Wirkstoffe

Zunächst wurden die Substanzen in DMSO (Mallinckrodt Baker) gelöst (Konzentration: 100 mM). Diese Lösungen wurden mit speziellem IC_{50}-Medium (RPMI 1640, 10 % Serum, 3 µM Hypoxanthin und 0.01 mg/ml Gentamycin) zu einer Endkonzentration von 100 µM verdünnt, so dass die Konzentration von DMSO in der Verwendungslösung weniger als 0.1% beträgt.

Für mikroskopische Untersuchung lebender Zellen wurden die Substanz-Lösungen (in DMSO) mit Ringerlösung (122.5 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1.2 mM $CaCl_2$, 0.8 mM $MgCl_2$, 5.5 mM D-Glucose, 1.0 mM Na_2HPO_4, 10 mM HEPES, pH 7.4 bei 37 °C) zu einer Konzentration von 100 µM verdünnt. Auch hier betrug die Konzentration von DMSO weniger als 0.1 %.

Bestimmung der Antimalaria-Aktivität *in vitro*

Der Proliferationstest wurde in 96-well-Mikrotiterplatten[8] und jeweils als Doppelbestimmung durchgeführt. Als Positiv-Kontrollsubstanzen dienten Chloroquin und Chinin. In die Vertiefungen wurden 100 µL der Substanzlösungen in acht verschiedenen Verdünnungsstufen (Verdünnungen mit IC_{50}-Medium) und zusätzlich 100 µL einer Suspension infizierter Erythrozyten (2.5% Hämatokrit, 0.5% Parasitämie, v.a. Ringstadien) gegeben. Die so vorbereiteten Platten wurden für 48 h bei 37 °C inkubiert. Danach wurde jede Vertiefung mit 0.5 µCi 8-*3H*-Hypoxanthin (Amersham GE Healthcare) in 50 µL IC_{50}-Medium versetzt und die Platten wurden für weitere 24 h bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurden die Parasiten durch Filtration über Glasfaserfilter mit Hilfe einer Zellernteapparatur geerntet. Die aufgenommene Radioaktivität wurde nach dem Zusatz von 25 µL Szintillationsflüssigkeit pro Vertiefung mit einem Strahlungszähler gemessen.

Die IC_{50}-Werte wurden graphisch mit Hilfe der Hillfunktion des Programms SigmaPlot 9.0 bestimmt.

Experimenteller Ansatz zur Aufnahme von Fluo-4 AM

Die Erythrozyten wurden einen Tag nach der Synchronisation durch Sorbitol mit Parasiten (vorwiegend im frühen Trophozoitenstadium) infiziert. Dann wurden sie zweimal mit Ringerlösung gewaschen und mit 5 µM Fluo-4 AM (Molecular Probes) in Ringerlösung und 0.1% (V/V) Pluronsäure F-127 (Molecular Probes) für 45 Minuten bei 37 °C inkubiert.

Die so behandelten Zellen wurden auf Poly-*L*-Lysin beschichteten Deckgläschen in eine Mikroperfusionskammer gegeben und ungebundene Zellen und überschüssige Ringerlösung mit Fluorochrom durch Zugabe und Absaugen von vorgewärmter Ringerlösung abgewaschen. Für eine zusätzliche Färbung der parasitären Vakuole wurde die Ringerlösung in der Mikroperfusionskammer mit 1 µM des Fluoreszenzfarbstoffs LysoSensor Blue DND-192 versetzt. Bei den Ansätzen, die putative Pgh1-Inhibitoren oder XR-9576 enthalten, wurden die entsprechenden Substanzen 5 Minuten vor der Zugabe von Fluo-4 AM in einer Konzentration von 1 µM zugesetzt und bei 37 °C inkubiert[9].

Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie

Die mikroskopische Untersuchung der Parasiten in ihren Wirtszellen wurde unter Verwendung des Mikroskops LSM510 von Zeiss durchgeführt. Folgende Einstellung der Laser und Filter wurden verwendet: für Fluo-4 erfolgte die Anregung durch Licht der Wellenlänge 488 nm mit einer Intensität von 1%, das Emissionslicht wurde durch den Filter LP 505 nm gefiltert. Fluo-4 erscheint auf den Bildern grün. Die Anregungswellenlänge für LysoSensor Blue DND-192 betrug 364 nm mit einer Intensität von 100% aufgrund eines Defekts des Mikroskops. Das Emissionslicht wurde durch den Filter BP 385-470 nm gefiltert. LysoSensor Blue DND-192 erscheint auf den Bildern blau. Die Bilder mit Durchlicht wurden mit Hilfe der Technik des differentiellen Interferenzkontrasts (DIC) gewonnen. Alle Bilder wurden unter Verwendung eines 63-fach vergrößernden Objektivs (C-APO, N.A. = 1.2) und einer achtfachen digitalen Vergrößerung auf $512 \cdot 512$ Pixel aufgenommen[9]. Die Bildbearbeitung erfolgte unter Zuhilfenahme der EDV-Anwendungen LSM 5 Image Examiner v3.2 und Adobe PhotoShop 7.0.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Bestimmung der Farnesyltransferase-Inhibition

Die Bestimmung der Hemmstoffaktivität wurde mit Hilfe eines Fluoreszenztests in Anlehnung an die Arbeitsvorschriften von CASEY *et al*[10]. und POMPLIANO *et al*[11]. durchgeführt. Farnesylpyrophosphat (FPP) wurde als Lösung in einer Mischung aus Methanol:10 mM wässrige NH_4Cl (7:3) von Sigma Aldrich bezogen. Dansyl-Gly-Cys-Val-Leu-Ser (Ds-GCVLS) wurde durch das Zentrum für Molekulare Biologie in Heidelberg synthetisiert. Die Messlösung (125 µL) enthielt Tris/HCl pH 7.0 (52 mM), Dithiothreitol (5.8 mM), $MgCl_2$ (12 mM), $ZnCl_2$ (12 µM), Ds-GCVLS (7 µM), FPP (5 µM), GST-Farnesyltransferase (5 mM) und 1% verschiedene Konzentrationen von Testsubstanzen in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Der Verlauf der Enzymreaktion wurde anhand der Fluoreszenzzunahme bei der Emissionswellenlänge 505 nm verfolgt (Anregungswellenlänge: 340 nm). Die Reaktion wurde in einer auf 30 °C temperierten 125 µL Quarzküvette der Firma Perkin Elmer an einem Perkin Elmer LS50B Spektrofluorophotometer (*Jena*) und an einem Shimadzu RF-5301 PC Spektrofluorophotometer (*Marburg*) durchgeführt. Die IC_{50}-Werte wurden aus der Geschwindigkeit der Fluoreszenzzunahme von drei unabhängigen Messungen mit verschiedenen Inhibitor-Konzentrationen im Vergleich zu einer Messung ohne Inhibitor errechnet.

4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Farnesyltransferase-Inhibition (*in vitro*) gegen *Plasmodium falciparum*

Die Bestimmung der IC_{50}-Werte erfolgte von Herrn Dr. Jochen WIESNER im Labor Infektiologie des Biochemischen Instituts der Justus-Liebig-Universität Gießen
Verwendet wurde der multiresistente *P. falciparum*-Stamm Dd2. Die eigentliche Testung erfolgte als halbautomatisierter Mikrodilutionsessay auf Mikrotiterplatten. Die Inhibitoren wurden dafür in DMSO gelöst und mit Kulturmedium, das ebenfalls für das Aufziehen der Parasiten verwendet wurde, verdünnt und damit eine DMSO-Konzentration von unter 1% erreicht. Pro Einheit der Mikrotiterplatte wurden 200µL infizierte Erythrozyten mit 2% Hämatokrit und 0.4% Parasitämie eingesetzt und mit der Inhibitorlösung für 48 Stunden inkubiert. Nach der Inkubation wurden 0.8 µCi ^{3}H-Hypoxanthin in 5 µL Medium pro Einheit zugesetzt und erneut für 24 Stunden

inkubiert. Anschließend wurden die Zellen mit Hilfe von Glasfaserfiltern isoliert und die aufgenommene Radioaktivität gemessen[12].

4.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Farnesyltransferase-Inhibition (*in vivo*) gegen *Plasmodium falciparum*

Analog zur *in vitro*-Bestimmung wurde die *in vivo* Bestimmung von Herrn Dr. Jochen WIESNER im Labor Infektiologie des Biochemischen Instituts der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt.

Verwendet wurde ein modifiziertes Standardprotokoll mit *P. vinckei*-infizierten Mäusen. Am Tag 0 wurden Balb/c-Mäuse mit $5 \cdot 10^7$ Parasiten aus dem Blut einer Donormaus infiziert. Während der Tage 1 bis 3 wurden die Mäuse einmal täglich mit 6, 13, 25 und 100 mg / kg Körpergewicht (KG) Testsubstanz behandelt, die Verabreichung erfolgte intraperitoneal. Am 4. Tag wurde die Parasitämie als prozentueller Anteil der infizierten Erythrozyten bestimmt. Die Zählung erfolgte mikroskopisch an Giemsa-gefärbten Blutzellen.

4.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Wirkung der Farnesyltransferase-Inhibitoren (*in vitro*) gegen *Trypanosoma cruzi*

Die Testung erfolgte durch Frau Dr. Mónica I. ESTEVA und Herrn Dr. Esteban José BONTEMPI vom Instituto Nacional de Parasitología Dr. M. Fatala CHABÉN, A.N.L.I.S. Dr. Carlos G. MALBRÁN in Buenos Aires, Argentinien.

Für den *in vitro*-Essay wurde mit *T. cruzi* infiziertes Mausblut verwendet. 100 µL des Blutes ($5 \cdot 10^5$ Parasiten / ml) wurden mit jeweils 2 µL Inhibitor gelöst in DMSO (verschiedene Konzentrationen) inkubiert. Parallel wurden Kontrollproben durchgeführt, die nur 2 µL DMSO enthielten. Die Inkubation erfolgte bei 4°C für 24 Stunden auf 96-Well-Mikrotiterplatten. Anschließend wurde die Zahl der lebenden Parasiten mikroskopisch bestimmt. Hierfür wurden 5 µL Blut unter einem 18 mm · 18 mm Deckglas bei 400-facher Vergrößerung erfasst. Die ausschließlich mit DMSO inkubierten Kontrollproben lieferten den Ausgangswert der Parasitenzahl, um die prozentuelle Lysis zu bestimmen.

4.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Wirkung der Farnesyltransferase-Inhibitoren (*in vitro*) gegen *Leishmania spec.*

Die Testung auf Aktivität gegen *L. amazonensis* und *L. braziliensis* erfolgte durch Frau Dr. Mónica I. ESTEVA, Frau Cristina MAIDANA und Herrn Dr. Esteban José BONTEMPI vom Instituto Nacional de Parasitología Dr. M. Fatala CHABÉN, A.N.L.I.S. Dr. Carlos G. MALBRÁN in Buenos Aires, Argentinien.

Promastigoten von *L. amazonensis* (IFLA/BR/67/PH8) und *L. brasiliensis* (MHOM/BR/75/M2903) wurden mit jeweils 1 µM und 10 µM Lösungen verschiedener Farnesyltransferase-Inhibitoren inkubiert. Die Inkubation erfolgte für 72 Stunden in 15 mL Polypropylen-Tubes bei 26°C. Pro Experiment wurden $2 \cdot 10^5$ Promastigoten und 10 µL DMSO mit verschiedenen Mengen der Inhibitoren verwendet, für die Kontrollprobe wurde ausschließlich DMSO hinzugegeben. Während der Inkubation wurde die Zahl der lebenden Parasiten durch Zählung mit einer NEUBAUER-Kammer nach jeweils 24, 48 und 72 Stunden bestimmt[13].

4.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Cytotoxizität der Substanzen

Die Testung erfolgte durch Herrn Dr. Hans-Martin DAHSE vom Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V. - Hans-Knöll-Intitut.

Verwendet wurde die Zelllinie HeLa DSM ACC 57. Für den Zytotoxizitätsessay wurden die HeLa-Zellen 48 Stunden auf 96-Well-Mikrotiterplatten vorinkubiert. Danach wurden die Verdünnungen der Testsubstanzen vorsichtig auf die Schicht der HeLa-Zellen aufgetragen und für weitere 72 Stunden inkubiert (37 °C, 5% CO_2). Anschließend erfolgte eine Fixierung der anhaftenden HeLa-Zellen mit 25% Glutaraldehyd-Lösung und Einfärbung mit einer 0.05%igen Methylenblaulösung. Nach vorsichtigem Waschen wurden die Zellen mit 0.2 mL 0.33 N Salzsäure pro Well suspendiert und die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 660 nm gemessen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm Magellan (TECAN).

4.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Wirksamkeit an *Trypanosoma brucei, brucei* TC 221

Die Testung erfolgte durch Jennifer RATH im Arbeitskreis von PD. Dr. August STICH von der Missionsärztliche-Klinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Kultivierung der Zellen

Alle Arbeiten werden unter einer sterilen Werkbank durchgeführt.

Auftauen der Zellen: Stabilat (= ca. 10^6 lebende Trypanosomen in 1 mL Gefriermedium, die bei -80°C dauerhaft gelagert werden können) wurde bei 36.9°C im Wasserbad schnell aufgetaut.
Inhalt wurde in 5 mL Baltz Medium Complete Solution aufgenommen und zentrifugiert (400 g, 5 min., ohne Bremse). Sediment wurde erneut in 5 mL Baltz Medium Complete Solution aufgenommen und die Zentrifugation wiederholen. Das Sediment wurde auf zwei Zellkulturflaschen mit je 5 ml Baltz Medium Complete Solution mit Phenolrot verteilt. Jede Flasche enthielt dann ca. 10^3 lebende Trypanosomen.

Kultivierung

Die Kultivierung erfolgte im Brutschrank bei 36.9°C und 4.9% CO_2.

Zellzahlermittlung

Die Zellzählung der bewachsener Kultur wurde in einer NEUBAUER-Zählkammer durchgeführt (Tiefe: 0.01 mm; 0.0025 mm^2 = 0.1 µL) d.h. Zellzahl x 10^4 = Zellzahl/ mL

Messung der Zytotoxizität

Für die Testung wurden die Trypanosomen 2 Tage zuvor in Baltz Medium Complete Solution ohne Phenolrot kultiviert. Auch zur Testdurchführung wurde ausschließlich dieses Medium verwandt. (Eigenfarbe von Phenolrot hätte die Messergebnisse beeinflusst). Alle Arbeitsschritte wurden unter einer sterilen Werkbank vorgenommen. Die Messung wurde in einer 96-Loch Zellkulturplatte in einem Volumen von 200 µL durchgeführt. In diesen Vertiefungen wurden 180 µL Medium (Technischer Leerwert und Substanzeigenabsorbtionswert, Vertiefung 1 und 2), bzw. 160 µL Medium (Wachstumskontrolle, einzelne Verdünnungsstufen der Substanzen, Vertiefungen 3 - 11) vorgelegt. Die Substanzen wurden seriell in Medium inclusive Lösungsmittel verdünnt, so dass jede Verdünnungsstufe die identische Konzentration an Lösungsmittel erhielt. Ausgangsverdünnungsreihe der Substanzen: 1 mM – 100 pM, 20 µL einer jeden Verdünnung wurden jeweils in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte (Typ F) transferiert. Die Endverdünnungsreihe in der Platte betrug: 100 µM – 10 pM (=Vertiefung 4 - 11). Anschließend wurde zu jeder Endverdünnungsstufe in der Platte 20 µL der entsprechenden Zellsuspension mit 10^5 Zellen / mL zugegeben. Der Test wurde als Doppelbestimmung durchgeführt.

Plattenbelegung

Als Sterilkontrolle 1 (Technischer Leerwert, Vertiefung 1) diente das entsprechende Medium inklusive Lösungsmittel. Diese wurde für jede zu testende Substanz angesetzt. Die Sterilkontrolle 2 (Substanz-Eigenabsorbtionswert, Vertiefung 2) enthielt das Medium mit der zu testenden Substanz in der ersten Endverdünnungsstufe (100 µM).

Die Leerprobe (Wachstumskontrolle, Vertiefung 3) enthielt ausschließlich Medium, Lösungsmittel und 20 µL der Zellsuspension. Der Mittelwert der Messergebnisse der Wachstumskontrollen der Platte diente als Wert für das maximale Wachstum der Trypanosomenkultur und stellte einen Parameter in der unten aufgeführten Berechnungsformel dar.

Die Vertiefungen 4 bis 11 enthielten das Medium, das Lösungsmittel, 20 µL der Zellsuspension und die absteigenden Endverdünnungsstufen der zu testenden Substanzen. Die Messergebnisse dieser Vertiefungen geben mit Hilfe der unten aufgeführten Berechnungsformel Auskunft über die wachstumshemmende Wirkung der zu testenden Substanzen auf Trypanosomen.

Messung

Die Platten wurden bei 36.9 °C und 4.9% CO_2 inkubiert. Nach exakt 24 h wurde in jede Vertiefung 20 µL Alamar Blue pipettiert und die Platten wurden für weitere 24 h inkubiert. Nach insgesamt 48 h wurde die optische Dichte bei 550 nm und 630 nm mit einem Elisa-Reader gemessen. Nach weiteren 24 h Inkubation, insgesamt 72 h, wurde diese Messung wiederholt. Die Ergebnisse lassen sich mit der unten aufgeführten Formel berechnen und wurden sowohl nach 48 h als auch 72 h dokumentiert. Jede Substanz wurde mit diesem Verfahren drei Mal getestet und aus den Ergebnissen der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Auswertung

Die Messwerte des oxidierten Farbstoffs bei 630 nm wurden von denjenigen des reduzierten Farbstoffs bei 550 nm subtrahiert. Anschließend wurde der Mittelwert der Sterilkontrolle 1 (Technischer Leerwert) der ganzen Platte berechnet (Spalte A1 - H1). Dieser wurde von allen anderen Messergebnissen subtrahiert. Von jeder Substanz wurde außerdem der Mittelwert der Doppelbestimmung der Substanzeigenabsorption (Sterilkontrolle 2) berechnet und dieser vom Mittelwert der ersten Endverdünnungsstufe mit Zellsuspension (Vertiefung 4) subtrahiert. Dadurch wurde eine mögliche Eigenabsorption der Substanz eliminiert. Die Konzentration der zu testenden Substanz, an der genau 50 % der Zellen metabolisch nicht aktiv sind (IC_{50}), wurde durch lineare Interpolation der Messwerte der nächsthöheren (X_2) und nächsttieferen (X_1) gemessenen Konzentration bestimmt

$\log (_{IC_{50}}) = \log(x_1) + \{[(y_1-0.5)/ (y_1-y_2)] \times [\log(x_2)-\log(x_1)]\}$ (W. Huber, J.C. Koella, 1993).

y_1= **Berechnung**: Mittelwert aus der Doppelbestimmung der ersten gemessenen Zelldichte, die kleiner ist als die Hälfte des Mittelwertes der Wachstumskontrolle (Spalte 3) dividiert durch den Mittelwert der Wachstumskontrolle

x_1= Zu der Zelldichte von y_1 gehörige Konzentration der Substanz

y_2= **Berechnung**: Mittelwert aus der Doppelbestimmung der ersten gemessenen Zelldichte, die größer ist als die Hälfte des Mittelwertes der Wachstumskontrolle (Spalte 3) dividiert durch den Mittelwert der Wachstumskontrolle

x_2= Zu der Zelldichte von y_2 gehörige Konzentration der Substanz

VI. Literaturverzeichnis

[1] Autorenkollektiv, *Organikum 21* überarbeitete Auflage, **2001**, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

[2] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der organischen Chemie*, **1996**, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

[3] D. T. S. Rijkers, H. P. H. M. Adams, H. C. Hemker, G. I. Tesser, *Tetrahedron* **1995**, *51*(41), 11235-11250.

[4] S. S. Shin, M. S. Noh, Y. J. Byun, J. K. Choi, J. Y. Kim, K. M. Lim, J. Y. Ha, J. K. Kim, C. H. Lee, S. Chung, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*(2), 165-168.

[5] R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *Journal of medicinal chemistry* **1980**, *23*(7), 717-722.

[6] W. Trager, J. B. Jensen, *Science (New York, N.Y.)* **1976**, *193*(4254), 673-675.

[7] C. Lambros, J. P. Vanderberg, *The Journal of parasitology* **1979**, *65*(3), 418-420.

[8] R. E. Desjardins, C. J. Canfield, J. D. Haynes, J. D. Chulay, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1979**, *16*(6), 710-718.

[9] P. Rohrbach, C. P. Sanchez, K. Hayton, O. Friedrich, J. Patel, A. B. S. Sidhu, M. T. Ferdig, D. A. Fidock, M. Lanzer, *EMBO Journal* **2006**, *25*(13), 3000-3011.

[10] J. A. Thissen, M. G. Barrett, P. J. Casey, *Methods in enzymology* **1995**, *250*, 158-168.

[11] D. L. Pompliano, R. P. Gomez, N. J. Anthony, *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*(20), 7945-7946.

[12] J. Wiesner, P. Wissner, H.-M. Dahse, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, *9*(3), 785-792.

[13] M. Esteva, C. Maidana, A. Sinagra, C. Luna, A. M. Ruiz, A. M. Stoka, *Experimental parasitology* **2005**, *110*(2), 162-164.

VII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verbreitung der Malaria im Jahr 2006 (am 26.11.2007 von der WHO veröffentlicht) ... 14
Abbildung 2: Malaria-Erkrankungen in Deutschland 2006 nach Erregerspezies ... 15
Abbildung 3: Entwicklungszyklus der *Plasmodien* ... 20
Abbildung 4: 4-Aminochinolin-Derivate ... 24
Abbildung 5: Das 8-Aminochinolin-Derivat Primaquin **3** ... 24
Abbildung 6: Arylaminoalkohol-Derivate ... 26
Abbildung 7: Artemisinin-Derivate ... 27
Abbildung 8: Antifolate ... 27
Abbildung 9: Inhibitoren der Atmungskette ... 28
Abbildung 10: Antibiotika ... 29
Abbildung 11: 4-Aminochinolin-Derivate, die sich kurz vor oder in der klinischen Testung befinden ... 31
Abbildung 12: Wirkstoffe mit neuen Wirkmechanismen ... 32
Abbildung 13: Entwicklungszyklus von Parasiten der Art *Trypanosoma brucei* ... 35
Abbildung 14: Arzneistoffe zur Behandlung der ersten Phase der *Gambiense*- und *Rhodesiense*- Trypanosomiasis ... 38
Abbildung 15: Strukturformel von Diminazen ... 39
Abbildung 16: Arzneistoffe zur Therapie der zweiten Phase der *Gambiense*- und *Rhodesiense*-Trypanosomiasis ... 40
Abbildung 17: Wirkmechanismus von Nifurtimox (vereinfacht dargestellt!) ... 42
Abbildung 18: Entwicklungszyklus von Parasiten der Erreger der Art *Trypanosoma cruzi* ... 43
Abbildung 19: Wirkstoff Benznidazol ... 45
Abbildung 20: Entwicklungszyklus für Protozoen der Gattung *Leishmania* ... 47
Abbildung 21: Verbreitung der visceralen Leishmaniose (Oktober 2003) ... 48
Abbildung 22: Verbreitung der cutanen Leishmaniose (Oktober 2003) ... 50
Abbildung 23: Meglumin-Antimonat 35 ... 52
Abbildung 24: Formel von Amphotericin B ... 53
Abbildung 25: Strukturformel von Paromomycin ... 54
Abbildung 26: Strukturformel von Miltefosin ... 54
Abbildung 27: Azolderivate in der Therapie der Leishmaniose ... 55
Abbildung 28: Strukturformel von Itraconazol ... 55
Abbildung 29: Strukturformel von Allopurinol ... 56
Abbildung 30: Globaler Status der Chloroquin- bzw. Sulfadoxin/Pyrimethamin-Resistenzen 57
Abbildung 31: Mögliche Funktionsweise der Chloroquinresistenz ... 59
Abbildung 32: Hypothetische 2D Struktur des P-gp ... 64
Abbildung 33: Struktur des Daunomycins ... 66
Abbildung 34: Vermutete Struktur des Pgh1 ... 67
Abbildung 35: FTI´s mit guter Inhibition der *Tg*FTase ... 71
Abbildung 36: Strukturformeln der an *Entamoeba* getesteten FTI ... 73
Abbildung 37: Aktive FTI´s an *Tb*FTase ... 75
Abbildung 38: Aktive FTI an *Tb*FTase (Fortsetzung) ... 76
Abbildung 39: Isothiazoldioxid-Derivate der 2. Generation ... 77
Abbildung 40: *Tb*FTase Inhibitor 6n ... 77
Abbildung 41: FTase Inhibitoren mit Imidazolylsubstituenten ... 78
Abbildung 42: Verbindungen von Hamilton *et al.* mit zusätzlichem Methylenspacer ... 82
Abbildung 43: Isopropylester-Prodrug ... 82
Abbildung 44: *Tb*FTase-Inhibitoren VAN VOORHIS ... 86

Abbildung 45: *Tc*FTase-Inhibitor Tipifarnib 87
Abbildung 46: Heterozyklische und Aminosäure Derivate 88
Abbildung 47: FTase-Inhibitoren 73 und 74 88
Abbildung 48: FTase Inhibitoren 75 und 76 88
Abbildung 49: Der zurzeit aktivste Inhibitor gegen *T. cruzi* des Arbeitskreises SCHLITZER ... 89
Abbildung 50: *Tc*FTase-Inhibitoren mit Benzophenongrundstuktur und Aminosäurepartialstruktur 89
Abbildung 51: Farnesylpyrophosphat-Analoga 91
Abbildung 52: CAAX-Peptidomimetika der Fa. Merck 92
Abbildung 53: FTase-Inhibitoren der Gruppen um HAMILTON und SEBTI 92
Abbildung 54: Neue Inhibitoren der Gruppen HAMILTON und SEBTI 93
Abbildung 55: Farnesyltransferase-Inhibitor der Gruppe um HENICHART 93
Abbildung 56: Wirkstoffe der Gruppen um BUCKNER, GELB und SEBTI 94
Abbildung 57: Wirkstoffe der Gruppen um BUCKNER, GELB und SEBTI (Fortsetzung) 95
Abbildung 58: Farnesyltransferase-Inhibitoren des AK SCHLITZER 97
Abbildung 59: FTase-Inhibitoren des AK SCHLITZER (Fortsetzung) 97
Abbildung 60: Lage der Arylbindetaschen im aktiven Zentrum der FTase 98
Abbildung 61: Farnesyltransferaseinhibitor mit 4-substituierter Phenylfurylacrylsäure-Partialstruktur 98
Abbildung 62: Die ersten literaturbekannten FTase Inhibitoren mit nachgewiesener *in vivo*-Aktivität 99
Abbildung 63: FTase-Inhibitor Schl-6191 99
Abbildung 64: Erster literaturbekannter Farnesyltransferase-Inhibitor mit *in vitro* und *in vivo* Aktivität 106
Abbildung 65: Beispiele für MDR-Resistance-Reverser 109
Abbildung 66: Resistance-Reverser der zweiten Generation 110
Abbildung 67: MDR-Resistance-Reverser der 3. Generation 110
Abbildung 68: Antiarryhythmikum und Resistenzmodulator Propafenon 111
Abbildung 69: Aktivste MDR-Modulatoren der Gruppen CHIBA und ECKER 112
Abbildung 70: FTase-Inhibitor Schl-6191 und Schl-6200 124
Abbildung 71: *N*,*N*,*N*′-Trimethylpropylendiaminderivate 126 und 127 124
Abbildung 72: Aktivste Verbindungen am Dd2-Stamm: Dockinglösungen der Inhibitoren 98 und 100 125
Abbildung 73: Razemische Benzophenonderivate 129
Abbildung 74: Benzophenonderivate mit 1- bzw. 2-Naphthoylrest 151
Abbildung 75: Zurzeit aktivste Benzophenonderivate am *h*MDR-Transporter 159
Abbildung 76: Auf Pgh1 Aktivität überprüfte Substanzen 184
Abbildung 77: Farnesyltransferase-Inhibitor Schl-9022 119 187
Abbildung 78: *N*,*N*,*N*′-Trimethylethylendiaminderivate 100 und 125 187
Abbildung 79: *N*,*N*,*N*′-Trimethylpropylendiaminderivate 126 und 127 188
Abbildung 80: Benzophenonderivat 80 mit Phenylalaninpartialstruktur 189
Abbildung 81: Intramolekulare Iminbildung zum Benzodiazepin 132 190
Abbildung 82: Analogie der Benzophenonderivate mit den Propafenonderivaten aus den Arbeitsgruppen Prof. ECKER und Prof. CHIBA 190
Abbildung 83: Syntheseschema der Farnesyltransferase-Inhibitoren 192
Abbildung 84: Strukturformel des Daunomycins 192
Abbildung 85: 5-Nitrobenzophenonderivat mit höchster Aktivität am *h*MDR-Transporter . 193
Abbildung 86: Inhibitor 178 194
Abbildung 87: *h*MDR-Transporter-Inhibitoren 201 und 206 194
Abbildung 88: Aktivitätsunterschied der Naphthoylregioisomere 195
Abbildung 89: Acrylsäurederivate 195

Abbildung 90: Phenylessigsäure- bzw. Essigsäurederivate 196
Abbildung 91: Derivate 148 196
Abbildung 92: Regioisomere des Aminobenzophenons 197
Abbildung 93: Nitroanilinderivate 197
Abbildung 94: Aktivste Verbindungen am Dd2-Stamm 201

VIII. Abkürzungsverzeichnis

aq	wässrig (von engl. aqueous)
ACT	Artemisinine-based combination therapy
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
Boc-Gruppe	*tert.*-Butyloxycarbonylgruppe
CI	Chemische Ionisation
CL	cutane Leishmaniasis
δ	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCL	diffus-cutane Leishmaniasis
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMT	Drug / Metabolite Transporter
DNA	Desoxy-Ribonuclein-Säure
DOXP	1-Desoxy-D-xylose-5-phosphat
DXR	1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat Reduktoisomerase
EA	Elementaranalyse
EC_{50}	Effektive Wirkstoffkonzentration, bei der 50% der Zellen eine Reaktion zeigen
ED_{50}	Dosis bei der bei 50% der Lebewesen, bei der der erwünschte Effekt auftritt
EI	Elektronenstoss-Ionisation
engl.	englisch
ESI	Elektronenspray-Ionisation
FAB	Fast-Atom-Bombardment
FCS	fetales Kälber-Serum
FPIX	Ferriprotoporphyrin IX
FPP	Farnesylpyrophosphat
FTase	Farnesyltransferase
FTI	Farnesyltransferase-Inhibitor
gef.	gefunden
ggf.	gegebenenfalls

ges.	gesättigt
gr.	griechisch
h	Stunde
MDR	Multi-Drug-Resistance
*h*MDR	*humaner* Multi-Drug-Resistance Transporter
HRMS	high resolution mass spectroscopy
IC_{50}	Konzentration eines Inhibitors, bei der eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird
IgM	Immunglobulin M
indiv.	individuell
LC_{50}	Stoffkonzentration, die bei 50% der Lebewesen tödlich ist
LD_{50}	Letale Dosis die für ein bestimmtes Lebewesen in 50% der Fälle tödlich ist
LR	Leishmaniasis recidivans
m	mittel
M	molar
MCL	mucocutane Leishmaniasis
MEP	2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat
MHz	Mega-Hertz
min	Minuten
Mio.	Millionen
MS	Massenspektroskopie
Mw	Molekulargewicht
NBD	Nucleotid-binding domain
P.	*Plasmodium*
p. a.	pro analysi
Pf	*Plasmodium falciparum*
*Pf*CRT	*Plasmodium falciparum* Chloroquin Resistance Transporter
*Pf*MDR1	*Plasmodium falciparum* Multi Drug Resistance 1 Protein
PKDL	post-Kala-Azar-Leishmaniasis
ppm	parts per million
RF	zum Sieden erhitzen unter Rückfluss
RKI	Robert-Koch-Institut
RT	Raumtemperatur

s	stark
Smp.	Schmelzpunkt
ssp	Subspezies
T. b.	*Trypanosoma brucei*
T. b. b.	*Trypanosoma brucei brucei*
T. c.	*Trypanosoma cruzi*
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
u.a.	unter Anderem
v.a.	vor Allem
VL	viscerale Leishmaniasis
w	schwach (von englisch: weak)
ZNS	Zentralnervensystem

IX. Anhang

1. Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

Entwicklung von Benzophenon-Derivaten als Inhibitoren der Farnesyltransferase und des *h*MDR-Transporters

selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich gekennzeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den

(Ort / Datum)

(Unterschrift mit Vor- und Zuname)

2. Veröffentlichungen

Aus der vorliegenden Arbeit sind folgende Posterbeiträge Vorträge und Veröffentlichungen hervorgegangen:

Posterbeiträge:

- **M. Altenkämper**, A. Mitsch, J. Wiesner, P. Wißner, I. Sattler, H. Jomaa, M. Schlitzer
  „Farnesyltransferase-Inhibitoren als neue Anti-Malaria-Wirkstoffe: 5-(Phenylarylacryloylamino)benzophenone“
  GDCh und DPhG Symposium: Moderne Aspekte der Medizinischen Chemie,
  Travemünde, 06.-08. Oktober 2002

- **M. Altenkämper**, A. Mitsch, J. Wiesner, P. Wißner, I. Sattler, H. Jomaa, M. Schlitzer
  „Farnesyltransferase-Inhibitoren als neue Anti-Malaria-Wirkstoffe: 5-(Phenylarylacryloylamino)benzophenone“
  Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft,
  Berlin, 09.-12. Oktober 2002

- **M. Altenkämper**, K. Kettler, J. Wiesner, M. Esteva, H.-M. Dahse, R. Ortmann, E. J. Bontempi, H. Jomaa, M. Schlitzer
  „Farnesyltransferase-Inhibitors as anti-protozoic Agents“
  Jahrestagung DPhG und Joint Meeting der pharmazeutischen Gesellschaften der Tschechischen Republik, Österreichs und Deutschlands
  Regensburg, 06.-09. Oktober 2004

- M. Schlitzer, K. Kettler, J. Wiesner, **M. Altenkämper**, J. Sakowski, K. Silber, P. Haebel, H.-M. Dahse, R. Ortmann, H. Jomaa, G. Klebe
  „Benzophenone-based Farnesyltransferase-Inhibitors as novel Anti-Malarials“
  Austrian-German-Hungarian-Italian-Polish- Spanish Joint Meeting on Medicinal Chemistry
  Wien, Österreich, 20.-23. Juni 2005

- **M. Altenkämper**, K. Kettler, M. Esteva, H.-M. Dahse, P. Haebel, R. Ortmann, E. J. Bontempi, G. Klebe, M. Schlitzer
  „Benzophenone-based Farnesyltransferase-Inhibitors display high activity against trypanosomatid parasites“
  Austrian-German-Hungarian-Italian-Polish- Spanish Joint Meeting on Medicinal Chemistry
  Wien, Österreich, 20.-23. Juni 2005

- R. Ortmann, K. Kettler, **M. Altenkämper**, M. Esteva, E. J. Bontempi, H.-M. Dahse, P. Haebel, G. Klebe, M. Schlitzer
  „Farnesyltransferase-Inhibitors as novel agents against Leishmaniasis“
  Austrian-German-Hungarian-Italian-Polish- Spanish Joint Meeting on Medicinal Chemistry
  Wien, Österreich, 20.-23. Juni 2005

- **M. Altenkämper**, K. Kettler, J. Wiesner, M. Esteva, H.-M. Dahse, R. Ortmann, E. J. Bontempi, H. Jomaa, M. Schlitzer
  „Farnesyltransferase-Inhibitors as anti-protozoic Agents“
  Münchner Industrie-Tag 2004
  München, 15. Oktober 2004

- K. Kettler, **M. Altenkämper**, J. Wiesner, K. Silber, P. Haebel, H.-M. Dahse, R. Ortmann, H. Jomaa, G. Klebe, M. Schlitzer
  „Farnesyltransferase-Inhibitors with high in vitro and in vivo antimalarial activity“
  Münchner Industrie-Tag 2004
  München, 15. Oktober 2004

- K. Kloth, A. Frydryk, **M. Altenkämper**, J. Wiesner, A. Hillebrecht, H.-M. Dahse, H. Jomaa, G. Klebe, M. Schlitzer
  „Novel Lead Structures for Antimalarial Farnesyltransferase-Inhibitors“
  1st international Symposium 2004, Novel Agents against infectious diseases – An interdisciplinary Approach
  Würzburg, 12.-15. Februar 2006

- M. Eisenmann, K. Kohring, **M. Altenkämper**, M. Esteva, C. Maidana, E. J. Bontempi, A. M. Ruiz, H.-M. Dahse, P. Haebel, H.-M. Dahse, G. Klebe, M. Schlitzer
  „Novel Lead Structures for Antimalarial Farnesyltransferase-Inhibitors“
  1st international Symposium 2004, Novel Agents against infectious diseases – An interdisciplinary Approach
  Würzburg, 12.-15. Februar 2006

- **M. Altenkämper**, K. Kohring, M. Esteva, C. Maidana, L. Fichera, A. M. Ruiz, H.-M. Dahse, P. Haebel, R. Ortmann, E. J. Bontempi, G. Klebe, M. Schlitzer
  „ Benzophenone-based Farnesyltransferase-Inhibitors display high activity against trypanosomatid parasites “
  1st international Symposium 2004, Novel Agents against infectious diseases – An interdisciplinary Approach
  Würzburg, 12.-15. Februar 2006

Vorträge:

- K. Kettler, **M. Altenkämper**, J. Wiesner, K. Silber, P. Haebel, H.-M. Dahse, R. Ortmann, H. Jomaa, G. Klebe, M. Schlitzer
  „*Farnesyltransferase-Inhibitors with high in vitro and in vivo antimalarial activity*“
  Jahrestagung DPhG und Joint Meeting der pharmazeutischen Gesellschaften der Tschechischen Republik, Österreichs und Deutschlands
  Regensburg, 06.-09. Oktober 2004

- M. Schlitzer, K. Kettler, J. Wiesner, **M. Altenkämper**, J. Sakowski, K. Silber, P. Haebel, H.-M. Dahse, R. Ortmann, H. Jomaa, G. Klebe, M. Schlitzer
  „ *Benzophenone-based Farnesyltransferase-Inhibitors as novel Antimalarials*“
  1st international Symposium 2004, Novel Agents against infectious diseases – An interdisciplinary Approach
  Würzburg, 12.-15. Februar 2006

- **M. Altenkämper**, B. Bechem, M. Hitzler, E. Freunscht, Y. Wang, P. Chiba, M. Lanzer, M. Schlitzer
  „ *Einfache Benzophenon-Derivate mit antimalarischer Aktivität als Inhibitoren des MDR-Transporters*“
  Jahrestagung 2007 der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG)
  Erlangen, 10.-13. Oktober 2007

Veröffentlichungen:

- J. Wiesner, A. Mitsch**, M. Altenkämper**, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer
  „ *Structure-activity relationships of novel anti-malarial agents part8. Effect of different central aryls in biarylacryloylaminobenzophenones on antimalarial activity*”
  Pharmazie 58 (12), 854-856 17 **2003**

- A. Mitsch, **M. Altenkämper**, I. Sattler, M. Schlitzer
  „ *Non-thiol farnesyltransferase inhibitors: utilization of the far aryl binding site by arylthienylacryloylaminobenzophenones*”
  Arch. Pharm (Weinheim), 338 (1), 9-17 **2005**

- K. Kohring, J. Wiesner, **M. Altenkämper**, J. Sakowski, K. Silber, P. Haebel, H.-M. Dahse, R. Ortmann, H. Jomaa, G. Klebe, M. Schlitzer
  „Development of Benzophenone-based Farnesyltransferase-Inhibitors as novel Anti-Malarials“
  Chem med Chem. *Manuskript im Druck*

- J. Perruchon, R. Ortmann, **M. Altenkämper**, K. Silber, J. Wiesner, H. Jomaa, G. Klebe, M. Schlitzer
  „Studies addressing the Importance of Charge in the Binding of Fosmidomycin like Molecules to Deoxyxylulosphosphate-Reductoisomerase“
  Chem med Chem. *Manuskript im Druck*

- **M. Altenkämper**, M. Schlitzer
  „Repellentien und Insektizide – Erfolgreich gegen den Insektenangriff“
  Pharmazeutische Zeitung 2008 *18-25*

3. Lebenslauf

Name:	Mirko Klaus Altenkämper
Geburtsdatum:	01. Juni 1975
Geburtsort:	Münster / Westf.
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Schulbildung:	**1981-1985** *Nikolaigrundschule, Münster-Wolbeck* **1985-1994** *Gymnasium Wolbeck, Münster-Wolbeck* **1994-1997** *Völker-Schule (PTA-Schule), Osnabrück*
Schulabschluß:	**1994** allgemeine Hochschulreife
Berufsausbildung:	**Februar 1997** Abschluss der PTA-Ausbildung
PTA-Praktikum:	**August 1996 - Januar 1997** *Niedermark - Apotheke, Hagen a. T.W.*
Pharmazie-Praktikum:	**Mai 2002 - Oktober 2002** *Institut f. pharm. Chemie* *der Philipps-Universität Marburg* (Arbeitskreis Prof. Dr. Wolfgang Hanefeld) **November 2002 - April 2003** *Niedermark - Apotheke,* Inh. Irmhild Hoss; Hagen a. T.W.

Studium:

Beginn des Pharmazie-Studiums im WS 97/98
Philipps-Universität Marburg

2000 Erstes pharmazeutisches Staatsexamen

März 2002 Zweites pharmazeutisches Staatsexamen

April 2003 Drittes pharmazeutisches Staatsexamen

19. Mai 2003 Approbation als Apotheker

Berufstätigkeit :

August 2003 - März 2006

wissenschaftlicher Mitarbeiter am
Department Pharmazie der
Ludwig-Maximilians-Universität München;
(Arbeitskreis Prof. Dr. Martin Schlitzer)

April 2006 - heute

wissenschaftlicher Mitarbeiter am
Instiut für pharmazeutische Chemie der
Philipps-Universität Marburg (Lahn);
(Arbeitskreis Prof. Dr. Martin Schlitzer)

Zusatzqualifikationen:

August 2003 - August 2006

Weiterbildung zum Fachapotheker für pharmazeutische Analytik (Landesapothekerkammer Bayern)
(Ausbilder: Prof. Dr. Franz Bracher)

19.Dezember 2006

Abschluss der Weiterbildung zum Fachapotheker für pharmazeutische Analytik (Landesapothekerkammer Bayern)

4. Danksagung

Herrn **Prof. Dr. Martin Schlitzer** gilt mein besonderer Dank für die überaus interessante Aufgabenstellung und die Möglichkeit in seinem Arbeitskreis mitarbeiten zu dürfen. Die gewährte Freiheit für die Entwicklung eigener, kreativer Ideen, die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft, sowie seine Ermutigungen und das mir entgegengebrachte Vertrauen, haben wesentlich mit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. ***Danke Scheffe !!***

Herrn **Prof. Dr. Franz Bracher** [*Ludwig-Maximilians-Universität München*] danke ich sehr herzlich für die Übernahme des Koreferates, sowie die väterliche Fürsorge und stetige Kooperationsbereitschaft. Ein herzliches Dankeschön auch für die Möglichkeit zur Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik. Außerdem danke ich Ihm herzlich für die freundschaftliche „Annelierung" an seinen Arbeitskreis. Den damaligen Mitgliedern seines Arbeitskreises danke ich insbesondere für die unvergesslich bleibenden Erinnerungen an die „Wies´n" 2004 und 2005.

Frau **Prof. Dr. Maike Petersen** und Herrn **Prof. Dr. Carsten Culmsee** danke ich herzlich für die Teilnahme an der Prüfungskommission.

Herrn **Prof. Dr. Peter Chiba** [*Medizinische Hochschule Wien*] danke ich sehr herzlich für seine „Initialzündung" und die tolle Kooperation, die einen wichtigen Grundstein dieser Arbeit legte. Ihm und seinen Mitarbeitern **Manuela Hitzler** und **Stephan Kopp** möchte ich für die Durchführung der biologischen Testung auf Inhibition des *humanen* MDR-Transporters herzlich danken.

Herrn **Prof. Dr. Michael Lanzer** [*Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg*] und seinen Mitarbeitern **Ellen Freunscht**, und **Yulin Wang** danke ich für die Bestimmung der Anti-Malaria Aktivität *in vitro*.

Herrn **Dr. Hans-Martin Dahse** vom Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V. - Hans-Knöll-Institut danke ich für die Bestimmung der Substanzen auf Cytotoxizität.

Herrn **PD. Dr. August Stich** und seiner Mitarbeiterin **Jennifer Rath** von der Missionsärztlichen Klinik GmbH Würzburg danke ich für die Testung der Substanzen auf die Wirksamkeit gegen *Trypanosoma brucei brucei*.

Herrn **Dr. Markus Böhm** gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung und den hervorragenden Informationsservice!

Meinen Laborkollegen **Benjamin Bechem**, **Dr. Michael Eisenmann**, **Agnes Frydryk, Dr. Kamal Hassani**, **Dr. Wilfried Hess**, **Katrin Kloth**, **Dr. Katja Kohring**, **Andrea Mädel**, **Dr. Andreas Mitsch**, **Karsten Olejnik**, **Dr. Johann Perruchon**, **Dr. Regina Ortmann** und nicht zuletzt **Michael Seet** danke ich für den Zusammenhalt in guten, sowie in schlechten Zeiten im Labor. All diese Erfahrungen haben uns zu einem „unschlagbaren Team" werden lassen…oder etwa nicht???

Folgenden Damen und Herren (**Dr. Michael Eisenmann, Dr. Wilfried Hess**, **Dr. Thorsten Krause**, **Andrea Mädel, Dr. Andreas Mitsch, Dr. Regina Ortmann** und **Michael Seet**) danke ich sehr herzlich für die wertvollen Anregungen, die ständige Diskussionsbereitschaft, Ihre Hilfestellungen und das unermüdliche Korrekturlesen dieser Arbeit.

Frau **Dr. Regina Ortmann** und Herrn **Prof. Dr. Wolfgang Hanefeld** danke ich darüber hinaus für die Hilfestellung bei der Nomenklatur der Verbindungen.

Dr. Johann Perruchon und **Dr. Delphine Renard** danke ich sehr herzlich dafür, dass sie für mich da waren, wann immer ich sie dringend brauchte… (***You know why …***)

Folgenden Studenten möchte ich für Ihre Mithilfe im Rahmen ihrer Wahlpflichtpraktika danken:
Nghia Duc Ong, **Michaela Mauermann**, **Inga Franz**
[*Ludwig-Maximilians-Universität München*] sowie
Dr. Gabriele Demuth-Eberle, **Stelios Florinas**, **Swetlana Heinrich**, **Sandra Lachmann**, **Sonja Klement**, **Florian Schrader** und **Boris Strehlow** [*Philipps-Universität Marburg*]

Meinen fleissigen Helfern:
Keven Diels, **Doris Dobrin**, **Vanessa Freundenstein, Jessica Hebestreit, Lena Ludwig**, **Niklas Petri** und **Radostan Riedel** danke ich für die Mitarbeit und Unterstützung im Labor insbesondere für die „Säul-Marathons“, die unzähligen DC´s, sowie die Aufnahme zahlreicher IR-Spektren und Bestimmung diverser Schmelzpunkte…

Ein herzlicher Dank geht auch an **Reiner Müller** für seine Hilfe und sein unvergleichliches „Organisations-Talent“ …

Herzlichen Dank auch Herrn **Hans Dörr**, der bereitwillig immer wieder seine Präzisionswaage zum Einwiegen der Substanzen für die biologische Testung zur Verfügung gestellt hat.

Ferner danke ich auch den **Service-Abteilungen** am *Department Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München* und am *Institut für pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg* für die Aufnahme der NMR-Spektren, für die Anfertigung der Massenspektren und Elementaranalysen. Insbesondere Herrn **Stefan Newel** gilt mein herzlicher Dank für die geduldige Einführung in das Programm Delta 4.3.6 von Jeol.
Herrn **Dr. Thomas Kämpchen** danke ich sehr herzlich für die wertvollen Tipps und das hervorragende Seminar für die Benutzung von Delta 4.3.6.

Meinem Schwager **Kai Schäfer** danke ich sehr herzlich für die Hilfe und seine unendliche Geduld bei der Lösung computerspezifischer Probleme.

Mein besonders herzlicher Dank geht an meine **Eltern**, die mir meine Ausbildung ermöglicht haben. Ihnen und meinem Bruder **Timo** danke sehr herzlich dafür, mir immer den notwendigen familiären Rückhalt zu geben…

Meiner Frau **Stefanie** danke ich für Ihre bedingungslose Unterstützung, Ihr Verständnis, und Ihre Geduld *in guten, wie in schlechten Zeiten*.

… Danke auch allen Anderen, die ich vergessen haben sollte. Insbesondere ein „herzliches Dankeschön“ an die „Softwareschmiede“, die mir diverse Nachtschichten bei der Erstellung dieser Arbeit bescherte…