

Synthese und Charakterisierung von Inhibitoren der 5-Lipoxygenase mit Thiazol-Grundgerüst

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

Vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Von
Sebastian Barzen
aus Mainz

Frankfurt, 2012

Vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Thomas Prisner

Gutachter: Prof. Dr. Holger Stark
Prof. Dr. Dieter Steinhilber

Datum der Disputation: 04. Dezember 2012

meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Stark angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Stark danke ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für zahlreiche wissenschaftliche Anregungen und Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. Steinhilber danke ich für seine Bereitschaft, die vorliegende Arbeit zu begutachten. Desweiteren möchte ich mich bei ihm und seinen beiden Mitarbeiterinnen Frau Dr. Bettina Hofmann und Frau Carmen Rödl für die schöne und erfolgreiche Zusammenarbeit hinsichtlich der Testung der von mir synthetisierten 5-Lipoxygenase-Inhibitoren und der beiden Veröffentlichungen bedanken.

Für die Unterstützung bei der Gewinnung der analytischen Daten danke ich allen beteiligten Mitarbeitern, insbesondere Frau I. Prieß, Frau M. Christoph, Frau H. Brill, Herrn U. Hener, Herrn R. Olbrich und Herrn S. Bihler. Für die zuverlässige Besorgung und Bereitstellung von Chemikalien und Reagenzien bin ich Herrn U. Moelter und Herrn D. Engelhard sehr dankbar.

Ferner möchte ich allen Kollegen des Arbeitskreises von Herrn Prof. Dr. Stark und allen Mitarbeitern am Institut für Pharmazeutische Chemie für die gute Zusammenarbeit und die freundliche Arbeitsatmosphäre danken. Dabei gilt mein besonderer Dank vor allem Neda Bakhtiari, Eva Eichelsbacher, Borostyan Hütter, Karin Meirer, Moritz Schübler, Stephan Schwed, Miriam Tomasch, Dominik Vogt und Miriam Walter für fruchtbare Diskussionen, viele Anregungen und eine schöne Zeit im Labor.

Zum Schluss danke ich besonders herzlich meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester, die mich jederzeit großartig unterstützt haben. Desweiteren gilt auch besonderer Dank all meinen Freunden, mit denen ich in den letzten zehn Jahren eine wundervolle Zeit in Frankfurt verbracht habe.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	LEUKOTRIENE UND 5-LIPOXYGENASE	1
1.1.1	Übersicht der Leukotriene	1
1.1.2	Biosynthese der Leukotriene: Die Arachidonsäure-Kaskade	2
1.1.3	Biologische Funktionen der Leukotriene	3
1.1.4	Die 5-Lipoxygenase	4
1.1.4.1	Vorkommen und Funktion der 5-Lipoxygenase	4
1.1.4.2	Struktur der 5-Lipoxygenase	5
1.1.4.3	Regulierung der 5-Lipoxygenase-Proteinexpression	6
1.1.4.4	Regulierung der 5-Lipoxygenase-Enzymaktivität	7
1.1.4.5	Interaktionspartner der 5-Lipoxygenase	10
1.1.4.6	Hemmung der Leukotrien-Effekte	11
1.1.4.6.1	Antagonisten der Leukotrien-Rezeptoren	11
1.1.4.6.2	Inhibitoren der 5-Lipoxygenase	12
1.1.4.6.2.1	Redox-Inhibitoren	12
1.1.4.6.2.2	Nicht-Redox-Inhibitoren	13
1.1.4.6.2.3	Eisenligand-Inhibitoren	14
1.1.4.6.2.4	Indirekte Inhibitoren	15
1.1.4.6.2.5	Zugelassene Wirkstoffe mit 5-Lipoxygenase-Hemmung	16
1.1.4.6.2.6	Eine neue Substanzklasse: Die Thiazolone	17
1.1.4.6.2.6.1	Virtuelles Screening und Testung der Substanzbibliotheken	17
1.1.4.6.2.6.2	C06 als Leitsubstanz	19
1.1.4.7	Indikationen der Inhibitoren der 5-Lipoxygenase	20
1.2	SPHINGOLIPIDE UND SPHINGOSINKINASE	22
1.2.1	Übersicht der Sphingolipide	22
1.2.2	Biosynthese der Sphingolipide	23
1.2.3	Vorkommen und Funktionen der Sphingolipide und S1P	25
1.2.4	Die Sphingosinkinase	27
1.2.4.1	Vorkommen und Funktion der Sphingosinkinase	27
1.2.4.2	Regulierung der Sphingosinkinase-Proteinexpression	28
1.2.4.3	Regulierung der Sphingosinkinase-Enzymaktivität	29
1.2.4.4	Beeinflussung der S1P-Effekte	30
1.2.4.4.1	Agonisten und Antagonisten der S1P-Rezeptoren	30
1.2.4.4.2	Antikörper gegen S1P	33
1.2.4.4.3	Inhibitoren der Sphingosinkinase	33
1.2.4.4.3.1	Unselektive Inhibitoren der Sphingosinkinase	34
1.2.4.4.3.2	Selektive Inhibitoren der Sphingosinkinase 1	41
1.2.4.4.3.3	Selektive Inhibitoren der Sphingosinkinase 2	43
1.2.4.4.3.4	Weiterentwicklungen	45
1.2.4.5	Indikationen der Inhibitoren der Sphingosinkinase	46

1.3	GEMEINSAMKEITEN DER BEIDEN BEARBEITETEN THEMENGEBIETE	47
1.3.1	Chemische Aspekte	47
1.3.2	Pharmakologische Aspekte	48
2	CHEMISCHER TEIL	49
2.1	LEITSTRUKTUR DER INHIBITOREN DER 5-LIPOXYGENASE	49
2.1.1	Inhibitoren mit einem Thiazolon-Gerüst	50
2.1.1.1	Synthese des Grundgerüsts	50
2.1.1.2	Synthesen der Zwischenstufen	57
2.1.1.2.1	Synthese der Ether-Verbindungen	57
2.1.1.2.2	Synthese der Amid-Verbindungen	58
2.1.2	Inhibitor mit einem Oxazolon-Gerüst	58
2.1.3	Inhibitoren mit einem Thioxothiazolidinon-Gerüst	59
2.2	LEITSTRUKTUREN DER INHIBITOREN DER SPHINGOSINKINASE	60
2.2.1	Die erste Leitsubstanz: SKI-II	60
2.2.2	Weitere Leitsubstanzen	61
2.2.3	Synthesen der Sphingosinkinase-Inhibitoren	61
2.2.3.1	Synthese von SKI-II	61
2.2.3.2	Das „Baukastenprinzip“	65
2.2.3.2.1	Bausteine für Strukturen mit einem Thiazol-Gerüst	66
2.2.3.2.1.1	Synthesen mit (un)substituierten Acetophenonen und <i>N</i> -Phenylthioharnstoffen	66
2.2.3.2.1.2	Synthese mit 1-Acetyladamantan und 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff	69
2.2.3.2.1.3	Synthese mit <i>p</i> -Chloracetophenon und <i>N</i> -Benzylthioharnstoff	69
2.2.3.2.1.4	Synthesen mit substituierten Acetophenonen und Thiobenzamiden	70
2.2.3.2.1.5	Synthesen mit Phenylacetaldehyd/Phenylaceton und <i>p</i> -Chlorthiobenzamid	70
2.2.3.2.1.6	Synthesen mit (un)substituierten Acetophenonen und Thioharnstoffen	71
2.2.3.2.1.7	Synthesen von verschiedenen Substanzen mit Thioharnstoff	73
2.2.3.2.1.8	Synthesen der Amid-Verbindungen	73
2.2.3.2.1.8.1	Synthesen der Benzamide	74
2.2.3.2.1.8.2	Synthesen der Zimtsäureamide	75
2.2.3.2.1.8.3	Synthesen der Amide mit einer aliphatischen Gruppe	76
2.2.3.2.2	Bausteine für Strukturen mit einem Benz[<i>d</i>]thiazol-Gerüst	78
2.2.3.2.2.1	Synthese mit <i>o</i> -Aminothiophenol und <i>p</i> -Hydroxybenzaldehyd	78
2.2.3.2.2.2	Synthesen mit 2-Amino-6-chlorbenzthiazol und Carbonsäurechloriden	79
2.2.3.2.2.3	Synthesen mit 2-Amino-6-nitrobenzthiazol und Carbonsäurechloriden	79
2.2.3.3	Inhibitoren mit einem Oxadiazol-Gerüst	82
2.3	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION DES CHEMISCHEN TEILS	84

3	PHARMAKOLOGISCHER TEIL	87
3.1	INHIBITOREN DER 5-LIPOXYGENASE	87
3.1.1.	<i>in vitro</i> -Testsysteme	87
3.1.1.1	Der PMNL-Assay	87
3.1.1.2	Der S100-Assay	87
3.1.1.3	Bestimmung der Zytotoxizität	88
3.1.1.3.1	Der WST-1-Assay	88
3.1.1.3.2	Der LDH-Assay	89
3.1.2	Pharmakologische Ergebnisse	89
3.1.2.1	Ergebnisse der <i>in-vitro</i> -Testung und Struktur-Wirkungs-Beziehungen	89
3.1.2.1.1	Substanzen mit Veränderungen im östlichen Teil	91
3.1.2.1.2	Substanzen mit Veränderungen im westlichen Teil	94
3.1.2.1.3	Substanzen mit Veränderungen in beiden Teilen	96
3.1.2.1.4	Substanzen mit anellierten Ringsystemen	98
3.1.2.1.5	Substanz mit einer methylierten Doppelbindung	101
3.1.2.1.6	„Fremde“ Strukturen	102
3.1.2.2	Ergebnisse der Zytotoxizitäts-Bestimmungen	106
3.1.2.3	Der „Methoxy-Effekt“	108
3.1.2.4	Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse	110
3.1.3	Photoaffinity Labeling	111
3.1.3.1	Das Prinzip des Photoaffinity-Labeling	111
3.1.3.2	Photoaffine Gruppen	112
3.1.3.3	Anwendung des Photoaffinity-Labeling	114
3.1.3.4	Diskussion des Photoaffinity-Labeling	115
3.1.4	Das grün-fluoreszierende Protein (GFP)	116
3.2	INHIBITOREN DER SPHINGOSINKINASE	117
4	ZUSAMMENFASSUNG: INHIBITOREN DER 5-LIPOXYGENASE	119
5	EXPERIMENTELLER TEIL	125
5.1	CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL	125
5.1.1	Allgemeine Angaben	125
5.1.2	Allgemeine Synthese-Vorschriften	127
5.1.2.1	Darstellung der 5 <i>H</i> -Thiazol-4-one	127
5.1.2.2	Darstellung aromatischer Ether	127
5.1.2.3	Darstellung des 4 <i>H</i> -Oxazol-5-ons	128
5.1.2.4	Darstellung der 2-Thioxothiazolidin-4-one	128
5.1.2.5	Darstellung der bromierten Acetophenone und Analoga	128
5.1.2.6	Darstellung der Hydroxyphenylthioharnstoffe	128
5.1.2.7	Darstellung der Thiazole	129

Inhaltsverzeichnis

5.1.2.8	Reduktion aromatischer Nitro-Gruppen	129
5.1.2.9	Darstellung des 2-Arylbenzthiazols	130
5.1.2.10	Darstellung der Amide	130
5.1.2.11	Darstellung der <i>N'</i> -Hydroxybenzimidamide	130
5.1.2.12	Darstellung der Oxadiazole	131
5.1.3	Synthesen	132
5.1.3.1	Synthesen der Inhibitoren der 5-Lipoxygenase	132
5.1.3.1.1	Synthesen der Vorstufen (V1-V7)	132
5.1.3.1.2	Synthesen der 5 <i>H</i> -Thiazol-4-one (1-43)	135
5.1.3.1.3	Synthese des 4 <i>H</i> -Oxazol-5-ons (44)	164
5.1.3.1.4	Synthese der 2-Thioxothiazolidin-4-one (45-50)	165
5.1.3.2	Synthesen der Inhibitoren der Sphingosinkinase	169
5.1.3.2.1	Synthesen der Vorstufen (V8-V28)	169
5.1.3.2.2	Synthesen der <i>N</i> -Phenylthiazol-2-amine (51-61)	179
5.1.3.2.3	Synthese des <i>N</i> -Benzylthiazol-2-amins (62)	187
5.1.3.2.4	Synthesen der 2-Phenylthiazole (63-68)	187
5.1.3.2.5	Synthesen der <i>N</i> -(Thiazol-2-yl)benzamide (69-73)	191
5.1.3.2.6	Synthese des 4-Benzoyl- <i>N</i> -(thiazol-2-yl)benzamids (74)	194
5.1.3.2.7	Synthesen der <i>N</i> -(Thiazol-2-yl)zimtsäureamide (75-82)	195
5.1.3.2.8	Synthesen der <i>N</i> -(Thiazol-2-yl)alkylamide (83-96)	200
5.1.3.2.9	Synthese des 2-Phenylbenz[<i>d</i>]thiazols (97)	209
5.1.3.2.10	Synthesen der <i>N</i> -(Benz[<i>d</i>]thiazol-2-yl)benzamide (98-100)	210
5.1.3.2.11	Synthese des <i>N</i> -(Benz[<i>d</i>]thiazol-2-yl)zimtsäureamids (101)	212
5.1.3.2.12	Synthese des <i>N</i> -(5-Amid)benz[<i>d</i>]thiazol-2-yl)benzamid (102)	212
5.1.3.2.13	Synthesen der <i>N'</i> -Hydroxybenzimidamide (V29-V31)	213
5.1.3.2.14	Synthesen der Oxadiazole (103-107)	215
5.1.4	Kommerzielle Verfügbarkeit der Endverbindungen	218
5.2	PHARMAKOLOGISCH-EXPERIMENTELLER TEIL	220
5.2.1	Bestimmung der Inhibition der 5-Lipoxygenase	220
5.2.1.1	Aktivitätsassays	220
5.2.1.1.1	Vorbereitung der Testsysteme	220
5.2.1.1.2	Der PMNL-Assay	222
5.2.1.1.3	Der S100-Assay	222
5.2.1.2	Festphasenextraktion	223
5.2.1.3	HPLC	223
5.2.2	Bestimmung der Zytotoxizität	225
5.2.2.1	Der WST-1-Assay	226
5.2.2.2	Der LDH-Assay	226
6	LITERATURVERZEICHNIS	225

Inhaltsverzeichnis

7	ANHANG	251
7.1	ÜBERSICHT DER ENDVERBINDUNGEN	251
7.2	VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE	260
7.3	PUBLIKATIONEN	262
7.3.1	Originalarbeiten	262
7.3.2	Poster	262
7.3.3	Vorträge	262
7.4	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	263

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zunächst mit der Synthese und Charakterisierung von Inhibitoren der 5-Lipoxygenase. Im weiteren Verlauf wird dann auf die Synthese einer Klasse von Inhibitoren der Sphingosinkinase eingegangen, die neben ihrer Hemmung der Sphingosinkinase auch als potentielle Inhibitoren der 5-Lipoxygenase eine Rolle spielen.

1.1 Leukotriene und 5-Lipoxygenase

1.1.1 Übersicht der Leukotriene

Im Jahre 1976 veröffentlichte die am Karolinska-Institut in Stockholm ansässige Arbeitsgruppe um Bengt Samuelsson die Strukturen und Eigenschaften bereits bekannter Substanzen, die 1938 von Feldberg und Kellaway im Perfusat von anaphylaktisch reagierenden Meerschweinchenlungen entdeckt und als *slow-reacting substances* (SRS) bezeichnet wurden (im Gegensatz zum bereits bekannten Histamin, das deutlich schneller und kürzer wirkt) [Borgeat *et al.*, 1976; Feldberg & Kellaway, 1938]. Zwischen 1938 und 1976 wurden bereits Zusammenhänge der SRS mit Asthma und anderen Hypersensitivitätsreaktionen erkannt und der Name wurde zu *slow-reacting substances of anaphylaxis* (SRS-A) erweitert. 1979 wurden diese Substanzen als Leukotriene bezeichnet und näher charakterisiert [Borgeat & Samuelsson, 1979]. Außerdem gelang unter anderem Samuelsson die Aufklärung der Arachidonsäurekaskade. Für „die bahnbrechenden Arbeiten über Prostaglandine und nahe verwandte biologisch aktive Substanzen“ wurde Bengt Samuelsson 1982 zusammen mit seinen „Mitstreitern“ Bergström und Vane der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen. 1996 brachte die schwedische Post sogar eine Briefmarke zu Ehren Samuelssons heraus (Abb. 1.1).



Abb. 1.1: Briefmarke der schwedischen Post zu Ehren des Nobelpreisträgers von 1982: Bengt Samuelsson.

1 Einleitung

Im Körper werden in einer zweistufigen Reaktion die Leukotriene (LT) aus Arachidonsäure gebildet, wobei beide Stufen durch Lipoxygenasen katalysiert werden. Die Hauptrolle spielt hierbei die 5-Lipoxygenase (5-LO).

1.1.2 Biosynthese der Leukotriene: Die Arachidonsäurekaskade

Die Biosynthese der Leukotriene erfolgt aus Arachidonsäure, welche nach Aktivierung der zytosolischen Phospholipase A₂ (cPLA₂) aus Phospholipiden der Kernmembran freigesetzt wird [Gijon *et al.*, 2000].

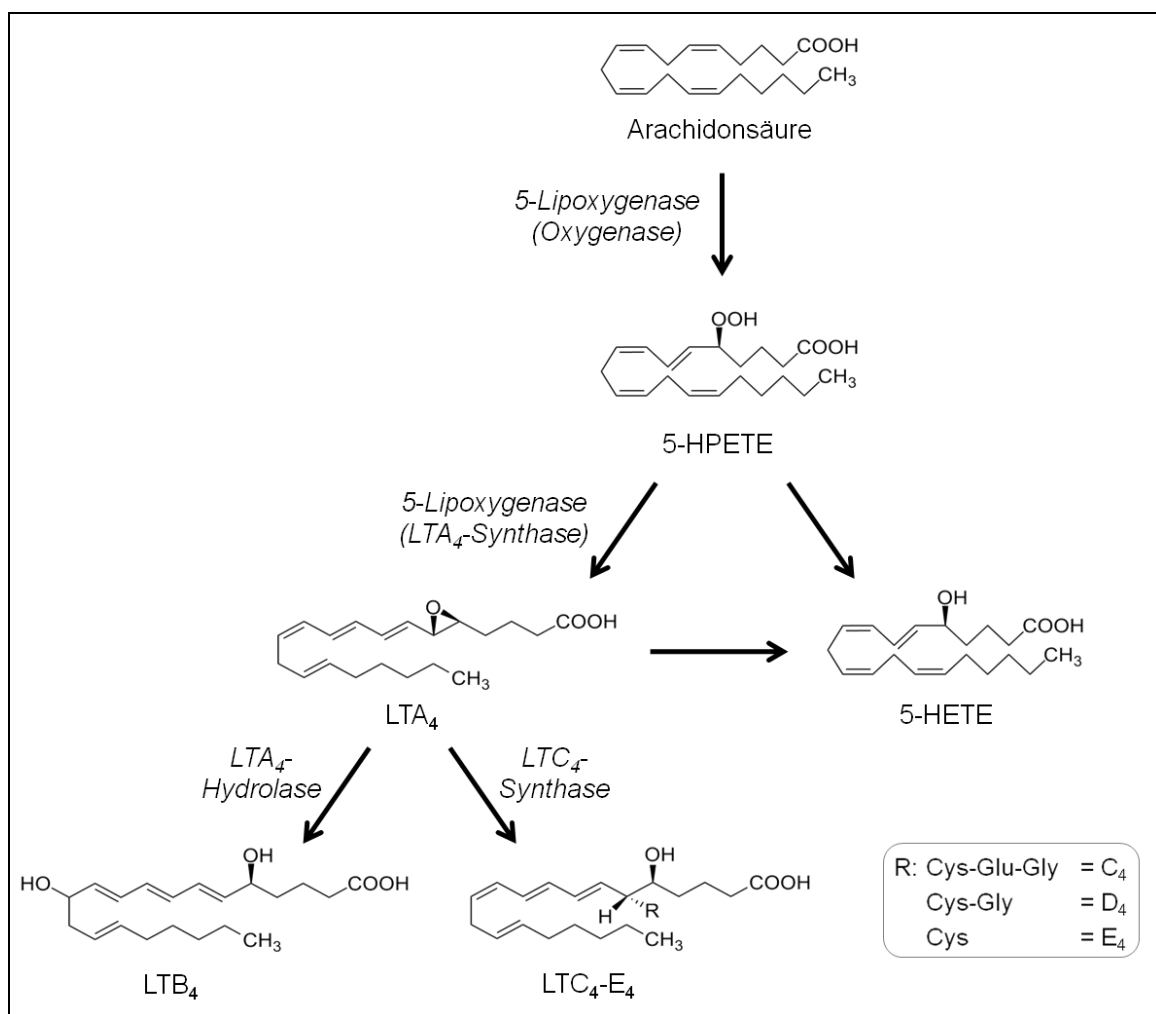


Abb. 1.2: Biosynthese der Leukotriene: Die Arachidonsäurekaskade [Radmark *et al.*, 2007].

Wie Abbildung 1.2 zeigt, wird Arachidonsäure in 5-Position zu 5-Hydroperoxy-Eicosatetraensäure (5-HPETE) oxidiert. Diese Oxidation wird durch die 5-Lipoxygenase katalysiert. Im nächsten Schritt katalysiert ebenfalls die 5-Lipoxygenase die Reaktion zu dem Epoxid Leukotrien A₄ (LTA₄). Parallel dazu wird aus 5-HPETE durch Peroxidasen 5-Hydroxy-

1 Einleitung

Eikosatetraensäure (5-HETE) gebildet. LTA_4 ist sehr instabil, die enzymatische Hydrolyse durch die Leukotrien A_4 -Hydrolase (LTA_4 -Hydrolase) führt zu Leukotrien B_4 (LTB_4). Diese Reaktion läuft vor allem in neutrophilen Granulozyten und Monozyten ab. Außerdem kann LTA_4 mit Glutathion verknüpft werden, was eher in Mastzellen und eosinophilen Granulozyten geschieht. Bei dieser durch die Leukotrien C_4 -Synthase (LTC_4 -Synthase) katalysierten Reaktion entstehen die Leukotriene C_4 , D_4 und E_4 (LTC_4 - E_4), die auch als Cysteinyl-Leukotriene (CysLT) bezeichnet werden. Aus LTA_4 bildet sich nicht-enzymatisch *trans*- und *epi-trans*- LTB_4 [Radmark *et al.*, 2007].

1.1.3 Biologische Funktionen der Leukotriene

Die Leukotriene bilden eine Gruppe proinflammatorischer Entzündungsmediatoren, die auch an Reaktionen des Immunsystems beteiligt sind. Da sie Fettsäure-Analoga darstellen, gehören sie dem großen Netzwerk „*Lipid-Signalling*“ an. Unter diesem Begriff versteht man die Signalweiterleitung durch lipophile Fettsäure-Analoga. Die Funktionen der Leukotriene sind sehr vielfältig: Leukotrien B_4 aktiviert neutrophile Granulozyten und führt zu Chemotaxis. Die Leukotriene C_4 , D_4 und E_4 kontrahieren die glatten Muskelzellen, was unter anderem zur Bronchokonstriktion führt, sie erhöhen die vaskuläre Permeabilität und locken eosinophile Granulozyten an [Samuelsson, 1983; Rachelefsky, 1997]. Am Herzen führen sie zu Kontraktionen und zeigen negativ-inotrope Effekte [Samuelsson, 1983]. Desweiteren spielen die Leukotriene eine Rolle bei der Induktion von Entwicklung und Wachstum der Zelle und bei der Förderung der Tumorentwicklung [Wang & DuBois, 2010]. Diese Wirkungen erfolgen über die Bindung an zwei verschiedenen Gruppen von G-Proteingekoppelten Rezeptoren (GPCR): Leukotrien B_4 bindet an die Leukotrienrezeptoren BLT_1 und BLT_2 , während die Cysteinyl-Leukotriene (C_4 - E_4) an die $CysLT_1$ - und $CysLT_2$ -Rezeptoren binden [Radmark *et al.*, 2007].

Aus Arachidonsäure können weitere Mediatoren gebildet werden: durch Katalyse der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX 1/2) entstehen Prostaglandine, Prostacyclin und Thromboxane. Sie zeigen Effekte auf die Thrombozytenaktivität, Magenschleimhaut, Temperaturkontrolle und glatte Muskulatur und spielen somit eine wichtige Rolle bei Schmerzen, Fieber, Entzündungen, Blutgerinnung und Magenulzera [Funk, 2001].

1 Einleitung

Um die negativen Auswirkungen der Leukotriene wie Bronchokonstriktion und Tumorentwicklung unterdrücken, bzw. einschränken zu können, werden Inhibitoren der Leukotrien-Synthese, z.B. 5-Lipoxygenase-Inhibitoren, und Antagonisten der LT-Rezeptoren entwickelt.

1.1.4 Die 5-Lipoxygenase

1.1.4.1 Vorkommen und Funktion der 5-Lipoxygenase

Lipoxygenasen stellen eine Enzym-Familie dar, die die Oxygenierung von Arachidonsäure katalysiert. Arachidonsäure ist eine sehr bekannte Vertreterin der Gruppe der ungesättigten Fettsäuren (Abb. 1.3). Sie besitzt 20 Kohlenstoffatome (*eikosa*) und vier Doppelbindungen (*tetraen*), daher gehört sie der Gattung der Eikosatetraensäuren an.

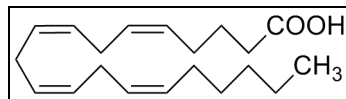


Abb. 1.3: Struktur der Arachidonsäure.

Die Lipoxygenasen werden gemäß der Position des ersten eingefügten Sauerstoffs bezeichnet. Lipoxygenasen kommen in Tieren, Pflanzen und Pilzen vor, in Bakterien und Hefen dagegen nicht. Aus Sojabohnen konnte 1947 die erste Lipoxygenase identifiziert werden [Theorell *et al.*, 1947]. Die erste in Säugetieren entdeckte Lipoxygenase war die 12-Lipoxygenase [Hamberg & Samuelsson, 1974]. Die erste 5-Lipoxygenase (5-LO) wurde in Kaninchen-Leukozyten gefunden [Borgeat *et al.*, 1976]. Weitere bekannte Vertreter sind die bereits erwähnte 12- und die 15-Lipoxygenase [Radmark & Samuelsson, 2009].

Die Expression der humanen 5-Lipoxygenase erfolgt zum größten Teil in Leukozyten: während Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, Mastzellen, dendritische Zellen und B-Lymphozyten 5-LO-Enzyme exprimieren, erfolgt in Plättchen, Endothelzellen, T-Zellen und Erythrozyten keine 5-LO-Expression [Radmark *et al.*, 2007].

Innerhalb der Zelle befindet sich die lösliche 5-LO entweder im Kern oder im Zytosol. Sobald die Zelle durch z.B. Ca²⁺-Einstrom stimuliert wird, wandert die 5-LO zur Kernmembran, an der sie sich zusammen mit der zytosolischen Phospholipase A₂ (cPLA₂) an das membranständige 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP) anlagert.

1.1.4.2 Struktur der 5-Lipoxygenase

Die humane 5-LO besteht aus 673 Aminosäuren und besitzt eine molekulare Masse von 78 kDa [Matsumoto *et al.*, 1988]. Ebenso wie die anderen Lipoxygenasen lässt sich auch die 5-LO in eine kleinere regulatorische (Aminosäuren 1-120) und eine größere katalytische Domäne (Aminosäuren 121-673) aufteilen.

Im Jahr 2011 wurde von Gilbert *et al.* die Struktur der humanen 5-LO publiziert (Abb. 1.4) [PDB-Code: 3O8Y].

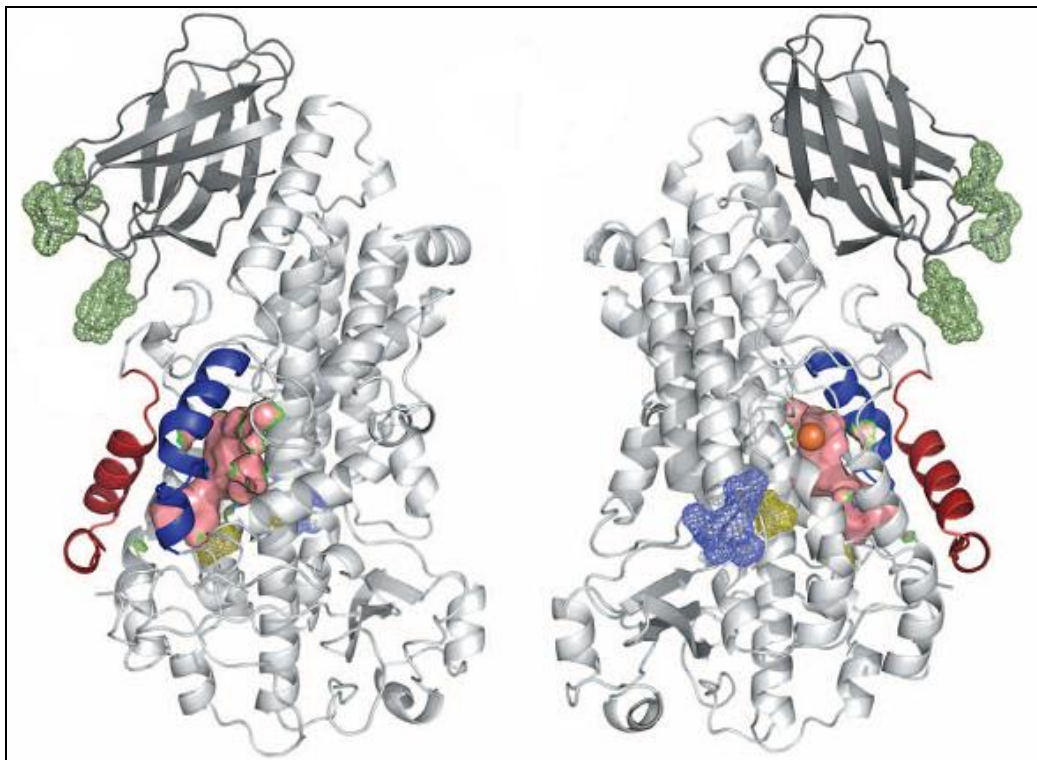


Abb. 1.4: Struktur der humanen 5-LO [Gilbert *et al.*, 2011]; links: Vorderansicht, rechts: Rückansicht. Erklärung der wichtigsten Farben: dunkelgrau: C2-ähnliche Domäne; hellgrau: katalytische Domäne; orange: Eisen(II)-Ion; blaues Netz: Austausch Lysin → 8R-LO; grünes Netz: an der Ca²⁺-Bindungsstelle ausgetauschte Aminosäuren; gelbes Netz: Austausch Cystein → Alanin (Erklärungen hierzu im nachfolgenden Text).

Die N-terminale regulatorische Domäne, auch als C2-ähnliche Domäne bezeichnet, enthält β -Sandwich [Nalefski & Falke, 1996]. β -Sandwich beschreibt eine Orientierung aus acht gegenläufigen β -Faltblättern. Sie bindet über ihre Loop-Regionen Ca²⁺ (*Ca-binding loop*) im stöchiometrischen Verhältnis 2:1 (Ca²⁺:5-LO) [Hammarberg *et al.*, 2000] und vermittelt die Translokation zur Zellmembran [Chen & Funk, 2001]. Diese Eigenschaften sind typisch für Ca²⁺-bindende Proteine. Man findet sie z.B. auch bei der Proteinkinase C (PKC) und der zytosolischen Phospholipase (cPLA₂).

1 Einleitung

Die C-terminale katalytische Domäne ist überwiegend helikal aufgebaut und enthält das aktive Zentrum mit einem nicht an Häm gebundenen Eisen(II)-Ion, welches durch die fünf Eisenliganden Histidin 367, 372, 550, Asparaginsäure 554 und Isoleucin 673 koordiniert wird [Radmark, 2002].

Die von Gilbert *et al.* veröffentlichte Kristallstruktur bestätigte die Erkenntnisse über die Eigenschaften der beiden Domänen. Um die für die Kristallbildung nötige Stabilität zu gewährleisten, wurde die 5-LO an einigen Stellen modifiziert (von den Autoren folglich als *stable-5-LO* bezeichnet): Die Lysine 653-655 wurden durch die entsprechende Sequenz der 8R-LO und die Cysteine 240 und 561 wurden durch Alanine ersetzt. Desweiteren wurden die zur Ca^{2+} -Bindestelle gehörenden Aminosäuren 13, 14, 40-44, 75 und 76 ausgetauscht [Gilbert *et al.*, 2011].

Da die Hemmung der 5-LO durch die von uns entwickelten Inhibitoren auf der Original- Ca^{2+} -Bindungsstelle beruht, konnte die publizierte *stable-5-LO* auf Grund ihrer modifizierten Ca^{2+} -Bindungsstelle im Hinblick auf strukturelle Veränderungen unserer Inhibitoren leider keinen Erkenntnisgewinn liefern. Gleichwohl unterstützt sie aber wie bereits erwähnt viele in den letzten Jahrzehnten gewonnene Erkenntnisse und bringt die Erforschung der 5-LO einen großen Schritt weiter.

1.1.4.3 Regulierung der 5-Lipoxygenase-Proteinexpression

Das humane 5-LO-Gen liegt auf dem Chromosom 10q11.2, besteht aus 14 Exons und 13 Introns und hat eine Länge von 82 Kilobasen (kb), wobei der Promotor 6,1 Kilobasen groß ist [Funk *et al.*, 1989]. Er enthält typische TATA-Muster und viele GC-Sequenzen [Werz, 2004]. Die Sequenzhomologie zwischen 5-LO-cDNA aus humanen Zellen sowie aus Maus-, Ratten- und Hamsterzellen beträgt 93-96%.

Die Regulierung der 5-LO-Genexpression kann unter anderem durch DNA-Methylierung erfolgen [Uhl *et al.*, 2002]. Sie kann durch 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 und TGF β gesteigert werden [Brungs *et al.*, 1995]. Bei der Analyse des 5-LO-Promotors konnte die Bindungsstelle für Vitamin D_3 charakterisiert werden [Sorg *et al.*, 2006].

1.1.4.4 Regulierung der 5-Lipoxygenase-Enzymaktivität

Die Aktivität der 5-LO in der Zelle lässt sich durch zwei Hauptmechanismen steuern: Phosphorylierung und Calciumionen. Daneben spielt auch die Aktivierung durch ATP eine Rolle.

Die Phosphorylierung findet an drei Serinen statt: an 271, 523 und 663. Dabei wird zwischen Aktivierung und Inaktivierung der 5-LO unterschieden. Die Phosphorylierung an den Serinen 271 und 663 führt durch Hemmung des Kernexports zu einer 5-LO-Aktivierung, da die 5-LO hierdurch im Zellkern bleibt. Hierfür sind mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAP-Kinasen), die von ihnen aktivierten MAPKAP-Kinasen 2 und 3 (MK-2/3) und extrazelluläre Signalkinasen (ERK) zuständig. Pergola *et al.* konnten eine ERK-vermittelte 5-LO-Regulierung durch Androgene nachweisen, was einen geschlechtsspezifischen Unterschied erklären könnte: Die PMNL (homogenisierte intakte **polymorphonukleäre Leukozyten**) von weiblichen Probanden zeigen eine höhere 5-LO-Aktivität als die von männlichen [Werz *et al.*, 2002b & 2002c; Pergola *et al.*, 2008; Flamand *et al.*, 2009].

Die durch die Proteinkinase A vermittelte Phosphorylierung von Serin 523 führt dagegen durch eine Beeinträchtigung des Kernimports zu einer Inaktivierung der 5-LO, da die 5-LO nicht in den Zellkern eindringen kann [Luo *et al.*, 2004].

Durch eine Erhöhung der intrazellulären Calciumionen-Konzentration wandert die 5-LO hin zur Kernmembran, was ebenfalls zu einer 5-LO-Aktivierung führt [Woods *et al.*, 1993]. Durch Mutationsstudien konnten die Aminosäuren Asparagin⁴³, Aspartat⁴⁴ und Glutamat⁴⁶ als wichtige Bindungspartner der Calciumionen identifiziert werden [Hammarberg *et al.*, 2000]. Es konnte gezeigt werden, dass Calciumionen reversibel an die 5-LO binden. Zur Aktivierung genügen in intakten Zellen Konzentrationen von 200-400 nM, während *in vitro* bei 4-10 µM die maximale Aktivierung erzielt wird [Hammarberg & Radmark, 1999]. Weiterhin tragen Calciumionen zur Stabilisierung der 5-LO-Struktur bei, vermittelt durch Bindung an die Tryptophane¹³, ⁷⁵ und ¹⁰² [Pande *et al.*, 2004].

1 Einleitung

Ein weiterer 5-LO-stimulierender Faktor ist Adenosintriphosphat (ATP). ATP kann die Aktivität der 5-LO um den Faktor sechs steigern, während Adenosinmono- und -diphosphat (AMP, ADP) und zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) nur zu einer leichten Stimulation führen. ATP bindet in äquimolarem Verhältnis an die 5-LO, der Effekt ist calcium-unabhängig und beruht nicht auf einer Hydrolyse, so dass ATP hier nicht als Energielieferant wirkt [Radmark, 2002; Skorey & Gresser, 1998]. Bei der affinitätschromatographischen Aufreinigung der 5-LO macht man sich die ATP-Bindung mittels ATP-Agarose zu Nutze.

Magnesiumionen können ebenfalls die 5-LO-Aktivität steigern, wenn auch in wesentlich geringerem Umfang als Calciumionen es können. Dies könnte über MgATP (die Hauptform von zellulärem ATP) vermittelt sein [Reddy *et al.*, 2000].

Im Falle einer Aktivierung der 5-LO oxidieren Lipidhydroperoxide (LOOH), wie z.B. 5-HPETE, das zentrale Eisen(II)-Ion zum Eisen(III)-Ion. Anorganische Peroxide wie H_2O_2 führen zu keiner Oxidation, so dass höchstwahrscheinlich der Fettsäurerest entscheidend ist [Rouzer & Samuelsson, 1986]. Die aktive Form der 5-Lipoxygenase besitzt somit ein Eisen(III)-Ion, welches während der oxidativen Katalyse zum Eisen(II)-Ion reduziert wird. Auch der Redox-Zustand der Zelle hat Auswirkungen auf die 5-LO-Aktivität: da Peroxide unter anderem durch oxidativen Stress gebildet werden, kommt es bei ihrer vermehrten Bildung zu einer Aktivierung der 5-LO. Peroxide aktivieren außerdem die MAP-Kinasen, was zu einer Phosphorylierung und dadurch zu einer Aktivierung führt. Ein weiterer Auslöser für oxidativen Stress ist steigender osmotischer Druck [Werz *et al.*, 2001 & 2002a & 2002b].

1 Einleitung

Abbildung 1.5 fasst die oben erwähnten Mechanismen der Regulierung der 5-LO-Enzymaktivität zusammen.

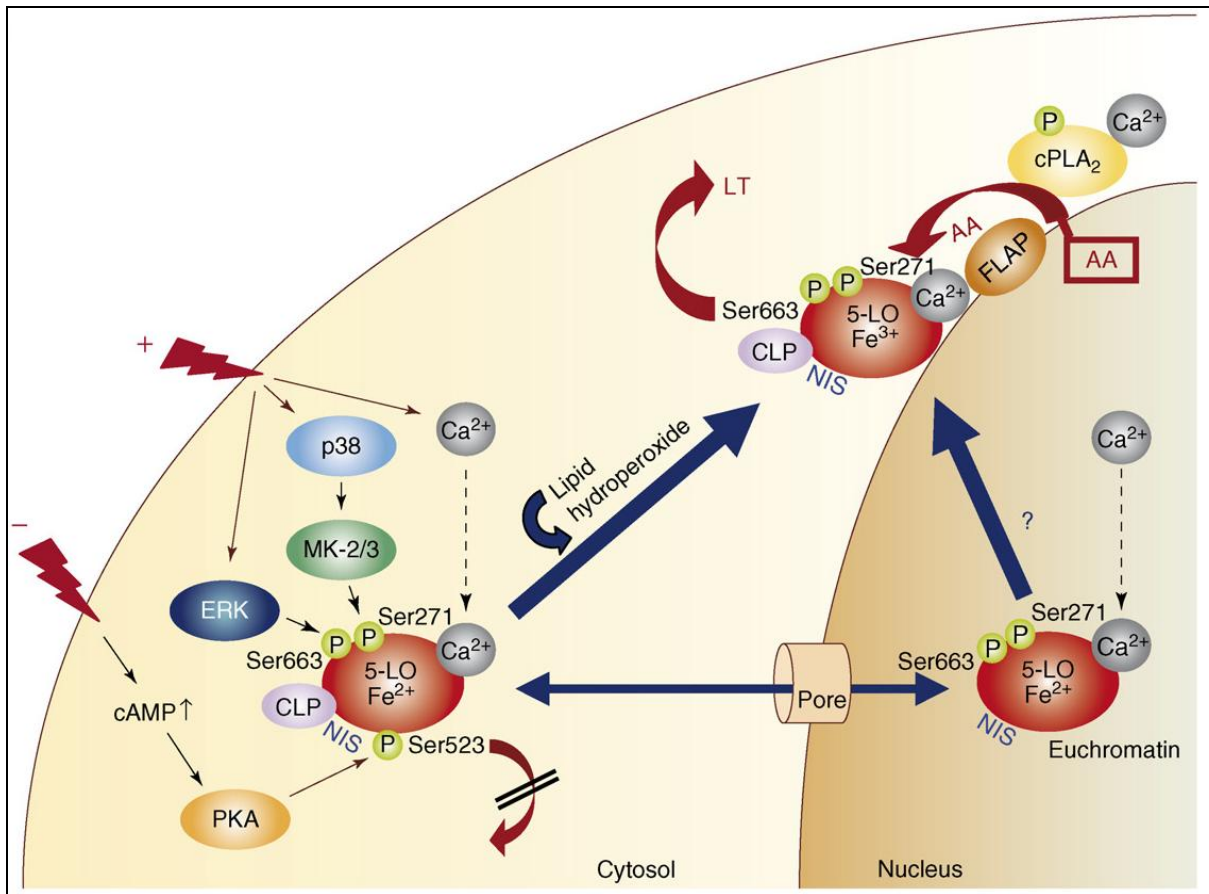


Abb. 1.5: Aktivierung der 5-Lipoxygenase in der Zelle [Radmark *et al.*, 2007]: in der ruhenden Zelle ist die 5-LO (rot) entweder im Cytosol oder im Zellkern lokalisiert. Nach ihrer Aktivierung wandert sie zur Kernmembran, wo sie mit Hilfe von cPLA₂ (gelb) und FLAP (orange) die Umwandlung der Arachidonsäure in die Leukotriene katalysiert. Dabei wird das Eisen(II)-Ion durch Lipidhydroperoxide zu Eisen(III) oxidiert. Ser271, Ser523 und Ser663 sind die drei an der Phosphorylierung beteiligten Serine. AA: Arachidonsäure; CLP: Coactosin-ähnliches Protein; cPLA₂: zytosolische Phospholipase A₂; ERK, MK-2/3: verschiedene Kinasen; FLAP: 5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein; LT: Leukotriene; NIS: Nukleäre Import-Sequenzen; PKA: Proteinkinase A.

1.1.4.5 Interaktionspartner der 5-Lipoxygenase

Die 5-Lipoxygenase geht Wechselwirkungen mit verschiedenen Proteinen ein. Die größte Rolle spielen dabei das 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP), die zytosolische Phospholipase A₂ (cPLA₂) und das Coactosin-ähnliche Protein (coactosin-like Protein, CLP).

Das 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP) hat ein Molekulargewicht von 18 kDa und ist als Vertreter der MAPEG-Familie (*membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism*) an die Kernmembran gebunden [Miller *et al.*, 1990]. Erst im Jahr 2008 konnte nachgewiesen werden, dass FLAP direkt mit der 5-LO interagiert [Mandal *et al.*, 2008]. FLAP dient als Membrananker für die 5-LO und spielt eine Rolle bei der Präsentation der Arachidonsäure. Sobald in intakten Zellen FLAP fehlt, erfolgt keine Leukotrien-Biosynthese. Dies unterstreicht die wichtige Rolle von FLAP in der Arachidonsäurekaskade [Dixon *et al.*, 1990; Kennedy *et al.*, 1991]. Die Kristallstruktur von FLAP konnte im Jahr 2007 ermittelt werden, das Protein wurde dabei mit dem gebundenen Inhibitor MK0591 kristallisiert [Ferguson *et al.*, 2007].

Phospholipasen zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Hydrolyse des zentralen Esters (sn-2) des Phospholipid-Substrats katalysieren. Arachidonsäure ist ein Produkt der Phospholipase A₂ und stellt einen wichtigen *second messenger* dar [Gijon *et al.*, 2000]. Wichtigste Vertreterin der Phospholipasen-Familie ist die zytosolische Phospholipase A₂ (cPLA₂), da diese als einzige eine sn-2-Spezifität für Arachidonsäure besitzt. Sie besteht aus 749 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 85 kDa. Wie die 5-LO besitzt auch cPLA₂ eine C2- und eine katalytische Domäne. Die Hauptfunktion der cPLA₂ besteht in der Freisetzung der Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Membran [Diez *et al.*, 1992].

CLP, dessen Struktur 2004 aufgeklärt wurde, besteht aus 142 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 15,9 kDa. Es bindet Ca²⁺-unabhängig, aber pH-abhängig direkt an die 5-LO im Verhältnis 1:1. Diese Bindung erfolgt über die Lysine 75 und 131 des CLP [Provost *et al.*, 2001]. Desweiteren bindet CLP noch ungesättigte Fettsäuren wie 5-HETE und LTB₄ [Brock, 2008]. CLP scheint eine Schutzfunktion für die 5-LO zu übernehmen, denn es bewahrt ihre Aktivität und stabilisiert sie somit gegenüber einer Inaktivierung. Desweiteren verhindert es eine durch Hitze verursachte Deaktivierung und einen enzymatischen Abbau durch Thermolysin [Esser *et al.*, 2010].

1.1.4.6 Hemmung der Leukotrien-Effekte

Da die Leukotriene als Entzündungsmediatoren bei verschiedenen Erkrankungen wie Asthma, Allergien, Atherosklerose, aber auch bei Krebs eine große Rolle spielen [Funk, 2001; Peters-Golden & Henderson, 2007; Radmark & Samuelsson, 2010b; Wang & DuBois, 2010; Werz & Steinhilber, 2006], rückt eine Hemmung ihrer Effekte immer stärker in den Fokus der Wissenschaft. Das erste Konzept zur Unterdrückung stellen die Antagonisten an den CysLT₁-Rezeptoren (vgl. Kap. 1.1.3) dar: Montelukast, Zafirlukast und Pranlukast sind bereits in mehreren Ländern zugelassen und stehen Asthma-Patienten als Therapie-Optionen zur Verfügung. Das zweite Konzept, die Inhibition der 5-Lipoxygenase, setzt deutlich früher in der Arachidonsäurekaskade an und verhindert das Entstehen der Leukotriene. Bei den Inhibitoren der 5-LO ist bis jetzt nur Zileuton zugelassen. Beide Konzepte werden im Folgenden näher vorgestellt.

1.1.4.6.1 Antagonisten der Leukotrien-Rezeptoren

Mit Montelukast (MK0476), Zafirlukast (ICI204219) und Pranlukast (ONO1078) (Abb. 1.6) sind bereits drei Vertreter der CysLT₁-Rezeptorantagonisten zur Therapie des Asthma bronchiale zugelassen [Jones *et al.*, 1995; Krell *et al.*, 1990; Obata *et al.*, 1987].

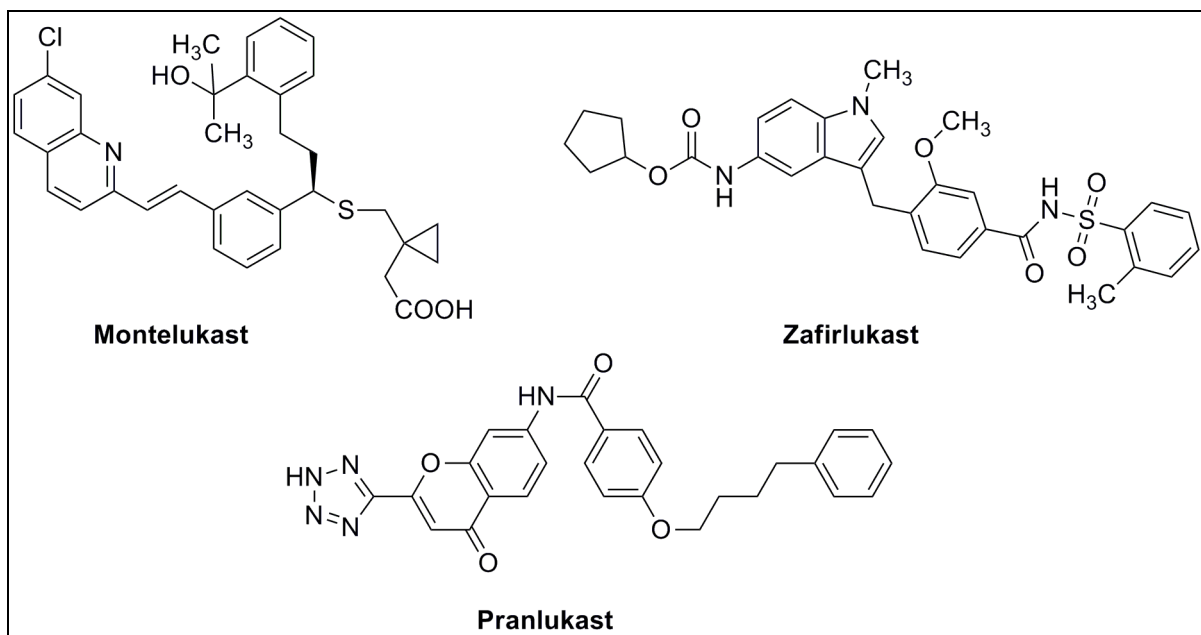


Abb. 1.6: Strukturen der drei zugelassenen CysLT₁-Rezeptorantagonisten [Jones *et al.*, 1995; Krell *et al.*, 1990; Obata *et al.*, 1987].

1 Einleitung

In Deutschland ist allerdings nur Montelukast (Singulair®) auf dem Markt (Zafirlukast: Schweiz u.a., Pranlukast: nur Japan), wobei ab 2012 mit Ablauf des Patentschutzes auch Montelukast-Generika auf dem deutschen Markt erhältlich sein werden. Montelukast ist in Deutschland zur Behandlung von leichtem bis mittelgradigem Asthma zugelassen und wird in den Stufen zwei bis vier der Stufentherapie zusammen mit inhalativen Steroiden und ggf. langwirksamen β_2 -Agonisten eingesetzt [Buhl *et al.*, 2006]. Die Dosierung ist für Erwachsene 10 mg und für Kinder ab sechs Jahren 5 mg jeweils eine Tablette täglich. Montelukast kann sogar in niedrigerer Dosierung in Kapselform, z.B. als Individualrezeptur, in der Asthmatherapie von Kindern zwischen einem und sechs Jahren eingesetzt werden. Neue Studien zeigen, dass Montelukast nicht nur als Zusatzmedikation, sondern auch in der Basistherapie Erfolge vorweisen kann, die denen der inhalativen Steroide vergleichbar sind, und zudem noch eine wesentlich einfachere Handhabung besitzt (Tablette gegenüber verschiedenen Inhalatoren) [Price *et al.*, 2011]. Somit wird die Funktion der CysLT₁-Rezeptorantagonisten in der zukünftigen Asthmatherapie immer wichtiger werden.

1.1.4.6.2 Inhibitoren der 5-Lipoxygenase

Die zweite Möglichkeit, die Effekte der Leukotriene einzuschränken, besteht in der Inhibition der 5-Lipoxygenase, so dass die Biosynthese der Leukotriene auf einer sehr frühen Ebene unterdrückt wird. Die Inhibitoren lassen sich auf Grund ihrer Angriffspunkte gegenüber der 5-LO in zwei Gruppen einteilen: direkte und indirekte Inhibitoren. Die direkten Inhibitoren können gemäß ihrer Wirkprinzipien in drei Kategorien aufgeteilt werden: Redox-, nicht-Redox- und Eisen-chelatierende Inhibitoren. Zu den indirekten Inhibitoren der 5-LO zählen die FLAP- und cPLA₂-Inhibitoren.

1.1.4.6.2.1 Redox-Inhibitoren

Die redox-aktiven Substanzen reduzieren das Eisen(III)-Ion im aktiven Zentrum der 5-LO, so dass die 5-LO nicht mehr in der aktiven Form vorliegt und der katalytische Kreislauf unterbrochen wird. Die strukturell sehr heterogenen Vertreter dieser Kategorie stellen unselektive Antioxidantien dar, die *in vivo* weitere Zentralatome verschiedener Enzyme

1 Einleitung

reduzieren und somit viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen können. Bereits 1982 wurde der heute noch bekannteste Vertreter AA861 publiziert (Abb. 1.7) [Yoshimoto *et al.*, 1982].



Abb. 1.7: Struktur des bekanntesten Redox-Inhibitors AA-861 [Yoshimoto *et al.*, 1982].

1.1.4.6.2.2 Nicht-Redox-Inhibitoren

ZD2138 und ZM230487 (auch als ICI216800 bezeichnet) sind die bekanntesten Vertreter der Nicht-Redox-Inhibitoren (Abb. 1.8) [Crawley *et al.*, 1992; McMillan *et al.*, 1990]. Sie besitzen eine höhere Selektivität gegenüber der 5-LO und haben es bereits in erste klinische Studien geschafft. Beide Substanzen sind oral bioverfügbar und besitzen sehr gute IC_{50} -Werte im Vollblut-Assay (20-50 nM). Trotzdem konnten sie keine therapeutisch relevante Hemmung der 5-LO-Produktbildung zeigen. Sie greifen im Gegensatz zu den Redox-Inhibitoren nicht in den katalytischen Kreislauf der 5-LO ein, daher werden sie als Nicht-Redox-Inhibitoren bezeichnet. Ihre Wirkung beruht möglicherweise auf einer Interaktion mit potentiellen Fettsäurebindungsstellen der 5-LO, so dass es zu einer kompetitiven Verdrängung der Arachidonsäure an der 5-LO kommt. Außerdem hängt ihre Inhibitionsstärke vom Stimulus und Phosphorylierungsstatus der Zelle ab und bei hohen Peroxidkonzentrationen zeigen sie nur eine geringe Effizienz [Fischer *et al.*, 2003; Werz & Steinhilber, 2005].

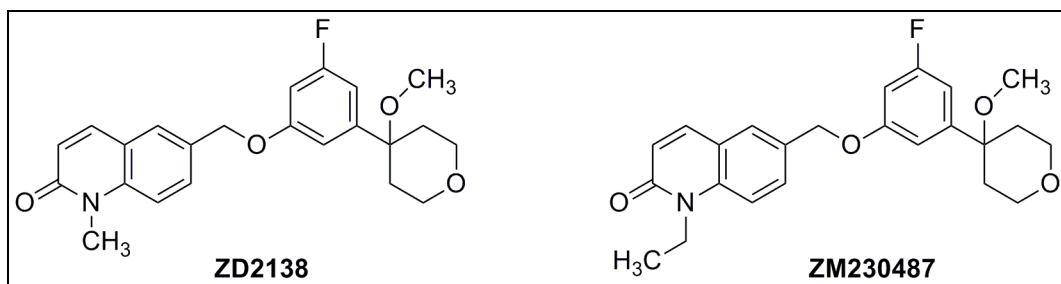


Abb. 1.8: Strukturen der bekanntesten Nicht-Redox-Inhibitoren [Crawley *et al.*, 1992; McMillan *et al.*, 1990].

1 Einleitung

REV5901 ist ein weiterer Nicht-Redox-Inhibitor der 5-Lipoxygenase. In einem Modell mit menschlichen Pankreaszellen zeigte er eine Unterdrückung des Krebswachstums. Da REV5901 zytotoxische Eigenschaften besitzt, wird er unter anderem als Referenz im LDH-Assay eingesetzt (vgl. Kap. 5.2.2.2) [Ding *et al.*, 1999; Evans *et al.*, 1991; Fischer *et al.*, 2010].

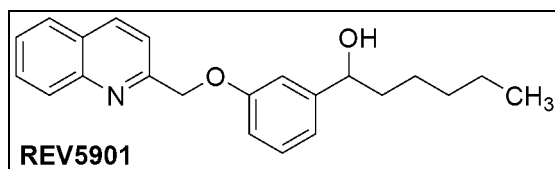


Abb. 1.9: Struktur des Nicht-Redox-Inhibitors REV5901 [Evans *et al.*, 1991].

1.1.4.6.2.3 Eisenligand-Inhibitoren

Die Eisenligand-Inhibitoren hemmen die 5-LO sehr effektiv über die Chelatierung des zentralen Eisen-Ions mittels ihrer Hydroxamsäure-Funktion. Die wichtigsten Vertreter sind BWA4C und Zileuton (A64077) [Carter *et al.*, 1991; Tateson *et al.*, 1988]. Die Strukturen von Zileuton und BWA4C sind in Abbildung 1.10 dargestellt.

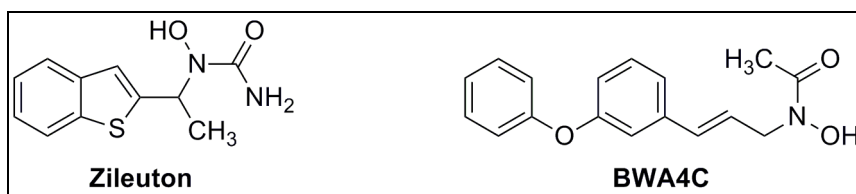


Abb. 1.10: Strukturen der wichtigsten Eisenligand-Inhibitoren [Carter *et al.*, 1991; Tateson *et al.*, 1988].

BWA4C besitzt eine metabolisch sehr instabile Hydroxamsäure-Funktion, so dass es nur in Testsystemen als Referenz eingesetzt werden kann. Dagegen ist Zileuton als Weiterentwicklung durch eine *N*-Hydroxyharnstoff-Funktion metabolisch deutlich stabiler. Zileuton ist der bisher einzige 5-LO-Inhibitor, der zur Therapie zugelassen wurde. Allerdings ist die Zulassung auf die USA beschränkt, wo der Wirkstoff als Zylflo® in der Asthmatherapie eingesetzt wird. Die tägliche Dosierung beträgt viermal 600 mg, bedingt durch eine kurze Halbwertszeit von nur drei Stunden. Bei anderen Entzündungserkrankungen, z.B. bei allergischer Rhinitis oder Colitis ulcerosa, konnte Zileuton keinen therapeutischen Nutzen erbringen. Da auch andere Enzyme mit mehrwertigen Kationen im aktiven Zentrum gehemmt werden können, besitzt Zileuton ein gewisses Nebenwirkungspotential. Auf Grund der genannten Probleme und Einschränkungen hat sich Zileuton in den USA in der Therapie

nicht durchgesetzt und wurde in der restlichen Welt gar nicht erst zugelassen [Israel *et al.*, 1996; Werz, 2004; Werz & Steinhilber, 2005].

1.1.4.6.2.4 Indirekte Inhibitoren

Eine weitere Möglichkeit der Unterdrückung der Leukotrien-Biosynthese stellt die Hemmung der 5-LO-Interaktionspartner FLAP und cPLA₂ dar. FLAP-Inhibitoren verhindern die Weiterleitung der Arachidonsäure zur 5-LO. MK886, MK591 und BAYX1005 sind die wichtigsten Vertreter dieser Klasse. Sie zeigten in ersten klinischen Studien eine gute Wirksamkeit in der Asthmatherapie. Trotzdem kam es noch zu keiner Zulassung eines FLAP-Inhibitors [Diamant *et al.*, 1995; Friedman *et al.*, 1993; Hatzelmann *et al.*, 1994]. Die cPLA₂-Inhibitoren befinden sich noch in einem sehr frühen Entwicklungsstadium: in einem zellulären Testsystem zeigte eine als 94 (McK94) bezeichnete Substanz gute IC₅₀-Werte von ca. 1 µM [McKew *et al.*, 2006]. Abbildung 1.11 zeigt die Strukturen der wichtigsten indirekten 5-LO-Inhibitoren, die als gemeinsame Strukturelemente ein Indol-, bzw. Chinolingerüst und eine Carbonsäurefunktion besitzen.

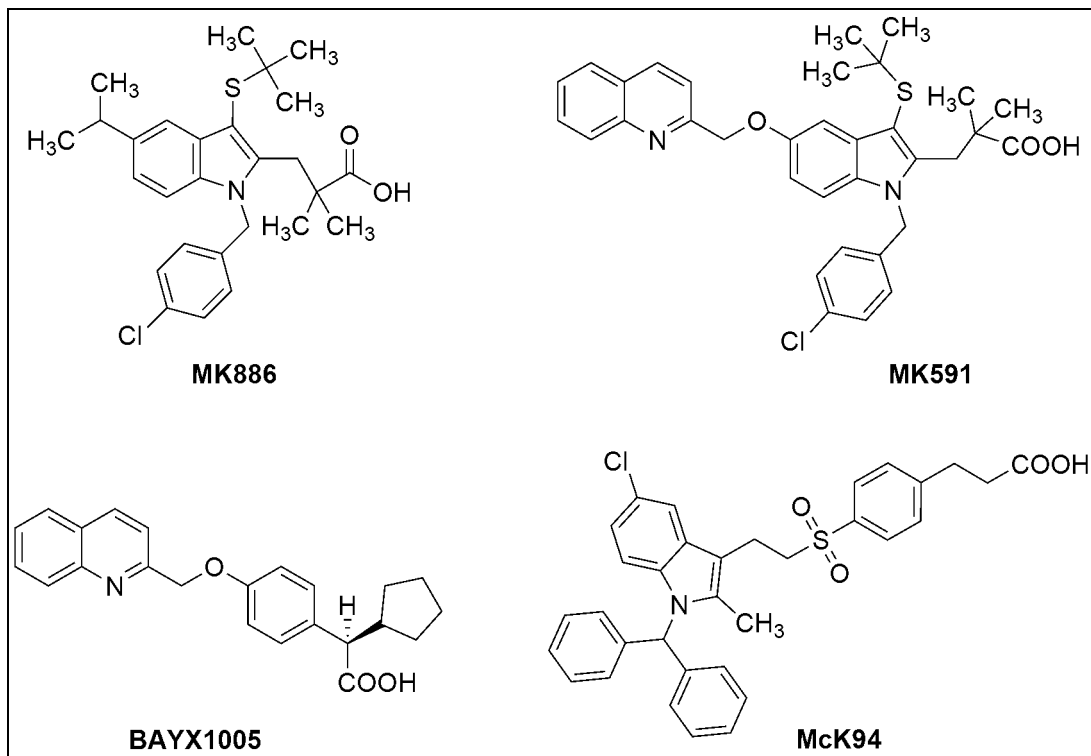


Abb. 1.11: Strukturen der wichtigsten indirekten Inhibitoren [Diamant *et al.*, 1995; Friedman *et al.*, 1993; Hatzelmann *et al.*, 1994; McKew *et al.*, 2006].

1.1.4.6.2.5 Zugelassene Wirkstoffe mit 5-Lipoxygenase-Hemmung

Auch einige bereits zugelassene Wirkstoffe stellen potente 5-LO-Inhibitoren dar. Als prominente Vertreter sind Sulindac und Celecoxib zu nennen (Abb. 1.12). Sulindac ist ein unselektiver COX-Inhibitor, dessen Struktur und Wirkung bereits 1975 veröffentlicht wurde und der unter dem Handelsnamen Clinoril® zur Arthritistherapie zugelassen ist (nicht in Deutschland) [Shen, 1975]. 2010 konnte die 5-LO-Hemmung durch den aktiven Metaboliten Sulindac-Sulfid gezeigt werden, der IC₅₀-Wert im PMNL-Assay (Assay mit intakten polymorphonukleären Leukozyten, vgl. Kapitel 5.2.1.1.2) beträgt ca. 10 µM [Steinbrink *et al.*, 2010]. Celecoxib (SC58635) ist ebenfalls ein COX-Inhibitor, allerdings mit einer Selektivität für die COX-2 [Penning *et al.*, 1997]. Er ist als Celebrex® auch in Deutschland zur Therapie der chronischen Polyarthritits zugelassen. 2008 konnte seine inhibitorische Wirkung auf die 5-LO mit IC₅₀-Werten von ca. 25 µM im S100- und PMNL-Assay gezeigt werden [Maier *et al.*, 2008].

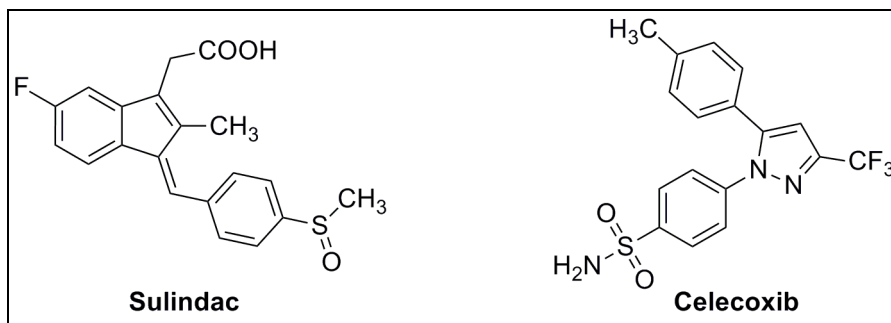


Abb. 1.12: Strukturen von bereits zugelassenen Wirkstoffen, die auch die 5-LO inhibieren [Penning *et al.*, 1997; Shen, 1975]

1.1.4.6.2.6 Eine neue Substanzklasse: Die Thiazolone

Da der einzige bisher zugelassene 5-LO-Inhibitor Zileuton aus therapeutischer Sicht nicht optimal ist, die zellulären Versuche und Tiermodelle aber das Potential dieser Wirkstoffklasse zeigen, beschäftigten sich mehrere wissenschaftliche Mitarbeiter der Arbeitsgruppen von Herrn Professor Schneider und Herrn Professor Steinhilber mit der Erforschung neuer Substanzklassen. Um sich von den bekannten Inhibitoren strukturell entfernen zu können, umfasste das Projekt als ersten Schritt ein „Virtuelles Screening“. Dieser Begriff steht für die rechnergestützte rationale Suche nach neuen Wirkstoffen. Hierbei wurde die Strategie des „Scaffold-Hoppings“ verfolgt: Es werden Substanzen berechnet, die den bisher bekannten aktiven Strukturen ähneln (Bioisosterie) und die ein neues, bisher unbekanntes Grundgerüst (engl. *scaffold*) besitzen [Schneider *et al.*, 1999].

1.1.4.6.2.6.1 Virtuelles Screening und Testung der Substanzbibliotheken

Für erste Hinweise auf eine neue Substanzklasse an Inhibitoren der 5-Lipoxygenase wurde ein Virtuelles Screening durchgeführt [Hofmann *et al.*, 2008]. Durch verschiedene Filterfunktionen wurden die besten Treffer generiert (Abb. 1.13).

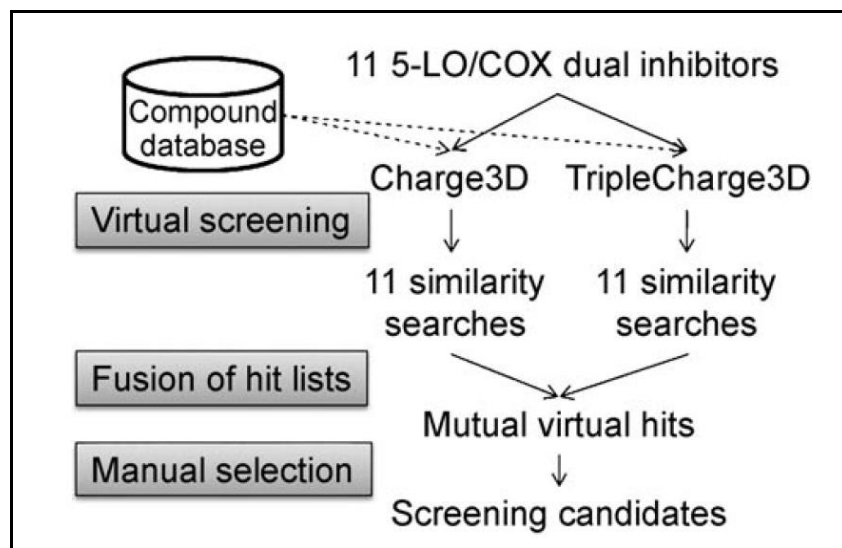


Abb. 1.13: Vorgehensweise der ersten Runde des virtuellen Screenings [Hofmann *et al.*, 2008].

1 Einleitung

Die generierten Treffer wurden im nächsten Schritt mit den zwei Substanzbibliotheken *Gold* und *Platin* von Asinex (Moskau, Russland) verglichen, um nur Substanzen zu erhalten, die potentiell synthetisierbar oder direkt käuflich zu erwerben sind. Schließlich wurden elf Substanzen zur weiteren Testung ausgewählt (Abb. 1.14).

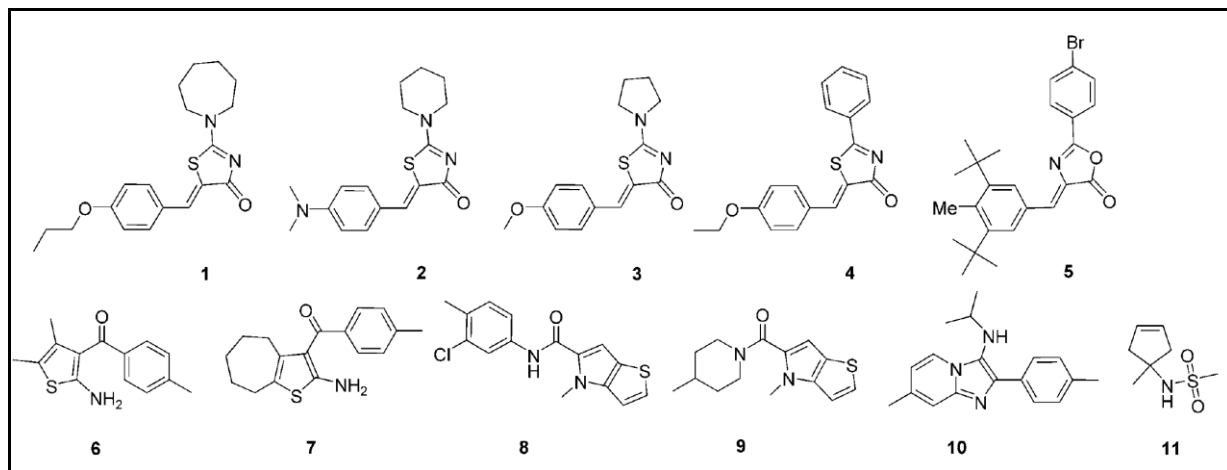


Abb. 1.14: Die elf zur Testung ausgewählten Substanzen [Hofmann *et al.*, 2008].

Diese Substanzen wurden nun in einem zellfreien S100- und in einem zellulären PMNL-Assay auf ihre Inhibitionskraft gegenüber der 5-Lipoxygenase getestet (S100: Überstand nach Zentrifugation bei 100.000 x g; PMNL: intakte polymorphonukleäre Leukozyten; vgl. Kap. 5.2.1.1).

Die Substanzen **4**, **7**, **8** und **10** erzielten in dem PMNL-Assay die besten IC_{50} -Werte bei guten bis sehr guten IC_{50} -Werten im S100-Assay, so dass diese für die weitere Erforschung ausgewählt wurden. Wenn man bedenkt, dass bis zu diesem Schritt größtenteils computerbasierte Methoden zum Einsatz kamen, sind die erzielten IC_{50} -Werte der ersten Treffer als sehr gut zu bewerten (Tab. 1.1).

Tab. 1.1: Ergebnisse der ausgewählten Substanzen im S100- und PMNL-Assay. Die Substanzen 3, 5, 9 und 11 waren in beiden Testsystemen inaktiv. [Daten aus: Hofmann, 2009].

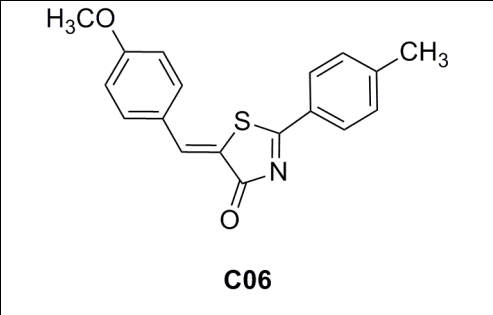
Konz. / #	1	2	4	6	7	8	10
IC_{50} S100 [μ M]	14	inaktiv	0,5	1	2	> 20	10
IC_{50} PMNL [μ M]	12	20	2	15	3	4	6

Da nur vier der elf Substanzen inaktiv waren (**3**, **5**, **9** und **11**), liegt die Trefferquote des Virtuellen Screenings bei 64%. Bei näherer Betrachtung erkennt man fünf unterschiedliche Grundgerüste (**1-4**, **6**, **7**, **8**, **10**) unter diesen sieben Strukturen, wodurch das Potential des „Scaffold-Hoppings“ deutlich wird.

1.1.4.6.2.6.2 C06 als Leitsubstanz

Im nächsten Schritt beschäftigten sich verschiedene Mitarbeiter der Kooperation mit den besten vier Treffern. Frau Dr. Hofmann aus der Gruppe von Herrn Professor Schneider fokussierte sich auf Substanz **4**. Dazu testete sie 56 Substanzen im zellfreien S100- und im zellulären PMNL-Assay [Hofmann, 2009]. Die besten IC₅₀-Werte erzielte dabei eine Substanz mit der Bezeichnung **C06**, die somit zur neuen Leitstruktur wurde (Tab. 1.2). Die starke Ähnlichkeit mit dem berechneten Treffer **4** unterstreicht erneut die hohe Qualität des virtuellen Screenings.

Tab. 1.2: Struktur und IC₅₀-Werte der Leitsubstanz **C06** [Hofmann, 2009].

 C06	IC ₅₀ [μM]	
	S100	PMNL
	0,30	0,66

Die zur weiteren Charakterisierung benötigte Menge von **C06** synthetisierte Frau Dr. Zivkovic aus unserem Arbeitskreis. Parallel zu der Charakterisierung, die vor allem Erkenntnisse zur Toxizität, aber auch zur Selektivität gegenüber anderen Enzymen der Arachidonsäure-Kaskade lieferte [Hofmann *et al.*, 2012], beschäftigte ich mich mit der Optimierung von **C06** (vgl. Kapitel 2.1 ff.).

1.1.4.7 Indikationen der Inhibitoren der 5-Lipoxygenase

Wie zuvor erwähnt besitzen Leukotriene proinflammatorische Effekte, so dass Wirkstoffe zur Unterdrückung ihrer Biosynthese in erster Linie bei Entzündungserkrankungen eingesetzt werden. Der einzige zugelassene 5-LO-Inhibitor Zileuton wird ausschließlich in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt. Es hat sich gezeigt, dass er in der Therapie der Arthritis und der Colitis ulcerosa, beides typische Entzündungserkrankungen, bisher keine Option darstellt [Wertz & Steinhilber, 2005]. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass auch Erkrankungen, die auf den ersten Blick keine Verbindungen zu Entzündungsreaktionen besitzen, mit der 5-LO und Leukotrienen in Zusammenhang stehen.

Im Gewebe verschiedener Tumorarten (Pankreas-, Darm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs) wurden erhöhte 5-LO- und Leukotrien-Konzentrationen gemessen, außerdem konnte von außen zugegebene 5-HETE eine Apoptose von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen verhindern. Auch die Leukotriene LTB₄ und LTD₄ unterstützen das Zellwachstum und verhindern Apoptose. Beide Vorgänge führen bei entarteten Zellen zu Krebs. Leukotriene spielen auch im Bereich der Angiogenese, also der Versorgung des Tumorgewebes, eine große Rolle [Radmark *et al.*, 2007; Radmark & Samuelsson, 2010b; Wang & DuBois, 2010]. Mit Hilfe der 5-LO-Inhibitoren AA861 und MK886 konnte das Zellwachstum verhindert, Apoptose eingeleitet und die Angiogenese des Tumorgewebes unterdrückt werden [Avis *et al.*, 2001; Goosens *et al.*, 2007].

Bereits 1984 entdeckte Feuerstein einen Zusammenhang zwischen den vasokonstriktorischen Effekten der Leukotriene und kardiovaskulären Erkrankungen [Feuerstein, 1984]. Denn auch bei Herzinfarkt, Schlaganfall oder Atherosklerose spielen proinflammatorische Mediatoren eine große Rolle [Funk, 2005]. Zumindest im Tiermodell führten 5-LO-Inhibitoren bei Atherosklerose zur Verbesserung bestimmter Parameter [Baeck, 2008]. Außerdem wurden in atherosklerotischen Zellwänden (Aorten, Koronararterien) erhöhte 5-LO-Konzentrationen gefunden [Radmark, 2003; Riccioni *et al.*, 2009; Spanbroek *et al.*, 2003].

Relativ neu ist die Erkenntnis, dass Leukotriene auch in der Pathophysiologie des Diabetes Mellitus eine Rolle spielen: Horillo *et al.* fanden heraus, dass die 5-LO und FLAP in

1 Einleitung

Adipozyten hochreguliert werden. Desweiteren konnten Schwartzman *et al.* zeigen, dass 5-LO-*knock-out*-Mäuse keine Retinopathie entwickeln, was darauf hindeutet, dass Leukotriene zumindest an der Ausbildung der Begleiterscheinungen des Diabetes Mellitus beteiligt sein können. 12/15-LO, zwei weitere Isoformen der Lipoxygenase, spielen bei der Entwicklung der Insulinresistenz eine Rolle. [Horillo *et al.*, 2010; Luo & Wang, 2011; Schwartzman *et al.*, 2010; Sears *et al.*, 2009].

Gallwitz konnte 1993 zeigen, dass Leukotriene als 5-LO-Metaboliten die Aktivität der Osteoklasten im Knochen erhöhen. Sobald das Gleichgewicht zwischen Osteoblasten und Osteoklasten, also knochenauf- und -abbauenden Substanzen, in Richtung der Osteoklasten verschoben ist, nimmt die Stabilität der Knochen ab und es kommt verstärkt zu Osteoporose [Gallwitz *et al.*, 1993].

Dieser Überblick zeigt bereits, dass 5-LO-Inhibitoren bei der Therapie verschiedener Erkrankungen zukünftig eine Rolle spielen können, allerdings handelt es sich bei den Daten teilweise um erste Hinweise auf eine Wirkung. Selbst im Erfolgsfall wird es noch Jahre dauern, bis die erwähnten oder weitere Substanzen zur Therapie eingesetzt werden können.

1.2 Sphingolipide und Sphingosinkinase

Der zweite Teil der Einleitung beschäftigt sich nun mit den Sphingolipiden, der Sphingosinkinase und deren Inhibitoren, die auch potentielle Inhibitoren der 5-Lipoxygenase darstellen.

1.2.1 Übersicht der Sphingolipide

Die Sphingolipide sind ebenso wie auch die Leukotriene Fettsäure-Analoga und gehören damit ebenfalls dem großen Netzwerk „Lipid-Signalling“ an. Im Gegensatz zu den Leukotrienen, die schon seit mehreren Jahrzehnten erforscht werden, beschäftigt sich die Forschung erst seit zwei Dekaden intensiver mit Sphingolipiden und der Entwicklung von Substanzen, die in den Sphingolipid-Stoffwechsel eingreifen.

Die Entdeckung der Sphingolipide geht allerdings schon auf das Jahr 1884 zurück, als der deutsche Arzt Ludwig Thudichum durch fraktionierte Kristallisation aus menschlichem Gehirn eine Substanz isolierte, die ihn vor mehrere Rätsel stellte. Thudichum, der als Begründer der Hirnchemie gilt, wurde durch die rätselhaften Eigenschaften dieser Substanz an die Sphinx erinnert, daher nannte er sie *Sphingosin*. In der griechischen Mythologie tötete die Sphinx [gr.: erdrosseln] jeden Vorbeikommenden, der ihr Rätsel nicht lösen konnte. Später wurden ähnliche Substanzen gefunden und unter dem Begriff *Sphingolipide* zusammengefasst. Abbildung 1.15 zeigt Ludwig Thudichum und die ägyptische Sphinx.



Abb. 1.15: Ludwig Thudichum (1829-1901) und die ägyptische Sphinx als Namensgeber des Sphingosins.

Sphingosin ist eine Fettsäure, die aus 18 C-Atomen besteht und einen Aminoalkohol als polare Kopfgruppe besitzt (Abb. 1.16). Der chemische Name lautet: (2*S*,3*R*,4*E*)-2-Amino-4-octadecen-1,3-diol oder auch *D*-Erythro-Sphingosin.

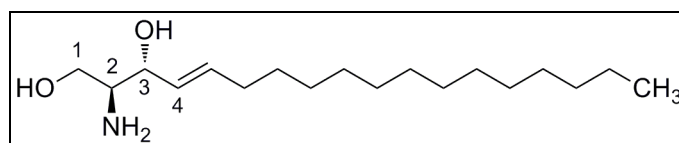


Abb. 1.16: Struktur von Sphingosin

1.2.2 Biosynthese der Sphingolipide

Die Biosynthese der Sphingolipide verläuft in mehreren enzymatisch gesteuerten Reaktionen ausgehend von *L*-Serin und Palmitoyl-CoA zu einem Ceramid (Abb. 1.17). Die Gruppe der Dihydroceramide und Ceramide enthält eine zweite Fettsäure, die als Amid gebunden ist und deren Länge variieren kann, während das Grundgerüst immer aus 18 C-Atomen besteht [Nussbaumer, 2008].

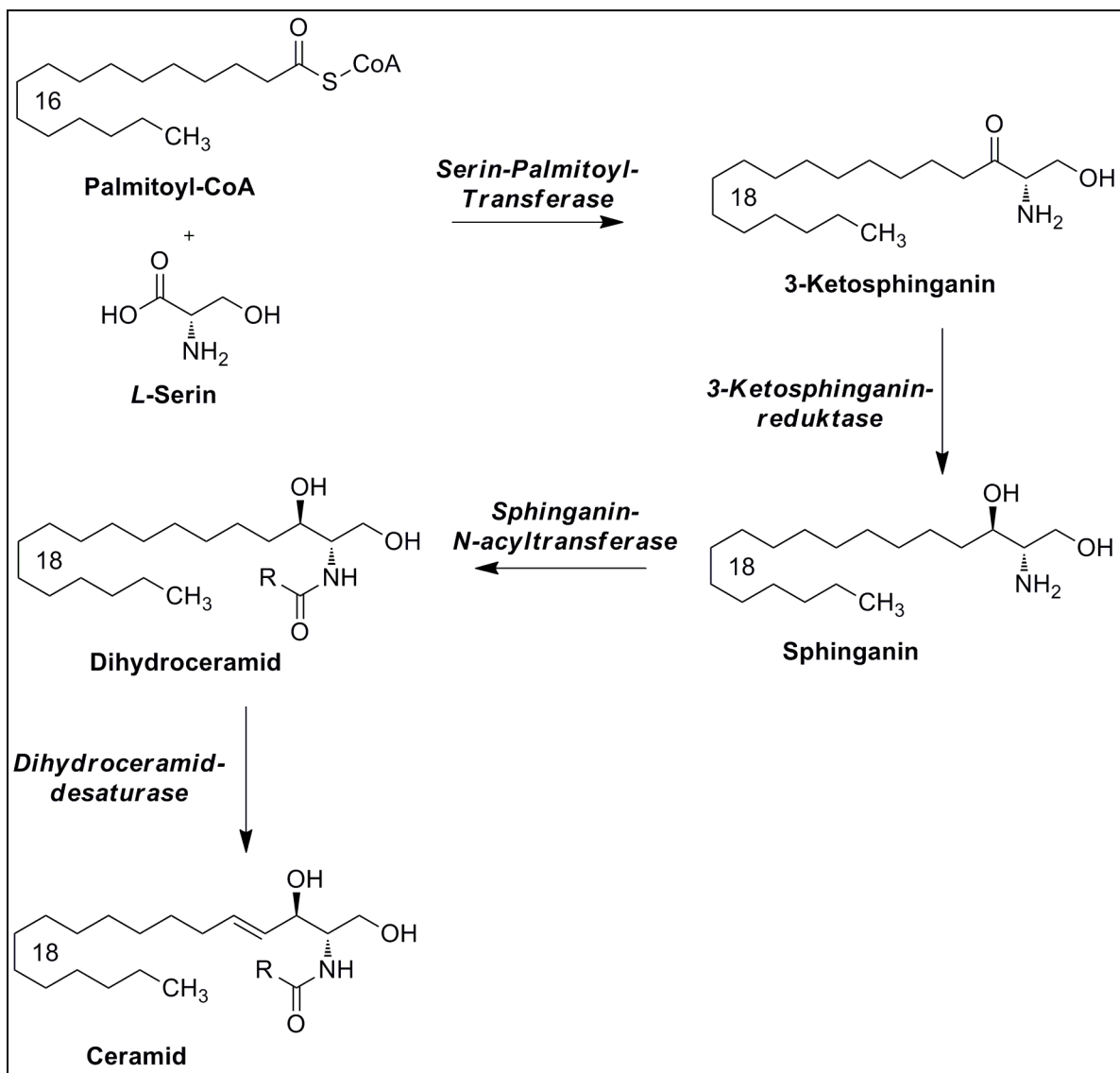


Abb. 1.17: Biosynthese von Ceramid [Nussbaumer, 2008]; R: zweite Fettsäure des (Dihydro-)Ceramids.

Ceramid kann dann in jeweils einem Schritt in Sphingomyelin, Sphingosin oder durch Phosphorylierung in Ceramid-1-phosphat (C1P) überführt werden. Diese Reaktionen stehen alle im Gleichgewicht mit der entsprechenden Bildung des Ceramids. Sphingosin kann ebenfalls phosphoryliert werden, so dass mit Hilfe der Sphingosinkinase Sphingosin-1-

1 Einleitung

phosphat (S1P) entsteht. S1P schließlich wird über die S1P-Lyase zu Hexadecenal und Phosphoethanolamin abgebaut. Die Biosynthese der Ceramide ist der einzige Eingang in das Sphingolipid-Netzwerk und der Abbau von S1P der einzige Ausgang. In Abbildung 1.18 ist das Sphingolipid-Netzwerk dargestellt [Nussbaumer, 2008].

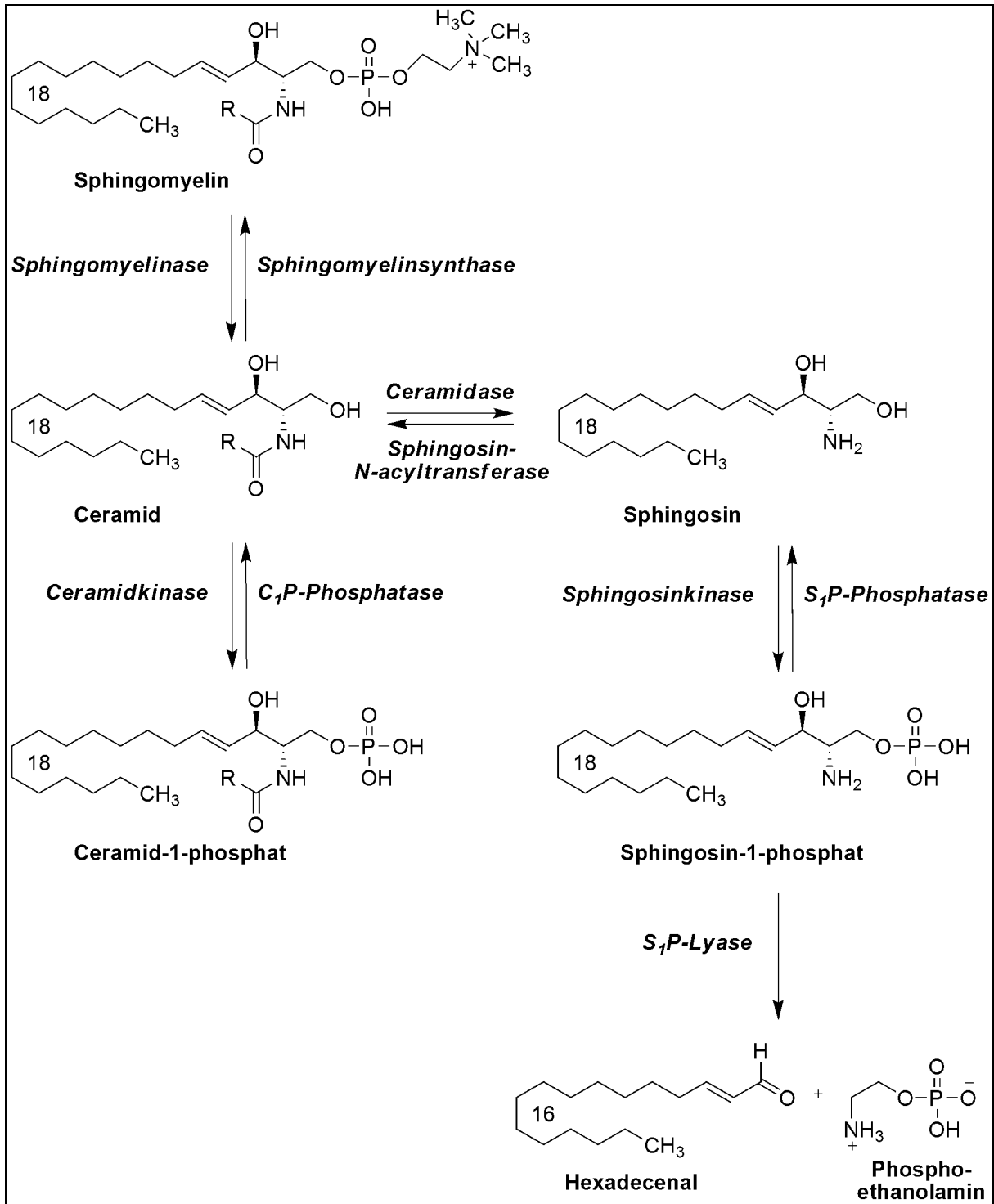


Abb. 1.18: Übersicht über das Sphingolipid-Netzwerk [Nussbaumer, 2008].

1.2.3 Vorkommen und Funktionen der Sphingolipide und S1P

Sphingolipide sind wichtige Bestandteile der Zellmembranen. Über ihre verschiedenen Acylkettenlängen können die Ceramide unter anderem die Membrandynamik beeinflussen.

Außerdem sind sie als Immunmodulatoren an wichtigen Vorgängen in der Zelle wie Proliferation, Differenzierung und Apoptose beteiligt. Hierbei spielt die Substanz Sphingosin-1-phosphat (S1P, früher auch als SPP bezeichnet) die Hauptrolle. S1P wurde 1991 von der Arbeitsgruppe um Sarah Spiegel entdeckt und beschrieben [Zhang *et al.*, 1991]. Es wird in nahezu allen eukaryontischen Zellen gebildet und kann über S1P-Rezeptoren seine Wirkung entfalten. S1P wird dabei durch Degranulierung oder via verschiedene ABC-Transporter (*antigen-binding-cassette*; vor allem ABCC1) aus der Zelle heraus gepumpt [Mitra *et al.*, 2006]. Dieser Vorgang wird als „*inside-out*“-Mechanismus bezeichnet [Takabe *et al.*, 2008]. Im physiologischen Zustand findet die größte S1P-Produktion in Erythrozyten und Endothelzellen statt, bei Entzündungsreaktionen produzieren auch Mastzellen und Thrombozyten große Mengen an S1P. Im Blut, wo hohe S1P-Konzentrationen (Serum: 0,4-1,1 μM , Plasma: 0,2-0,9 μM) vorliegen, ist es an Transportproteine wie Albumin gebunden [Hla, 2004; Takabe *et al.*, 2008; Yatomi *et al.*, 2001].

S1P kann extrazellulär als Ligand an S1P-Rezeptoren wirken oder intrazellulär als *second messenger* über bisher noch nicht bekannte Mechanismen. Diese Bifunktionalität wird auch als „*dualer Signalweg des S1P*“ bezeichnet (Abb. 1.19).

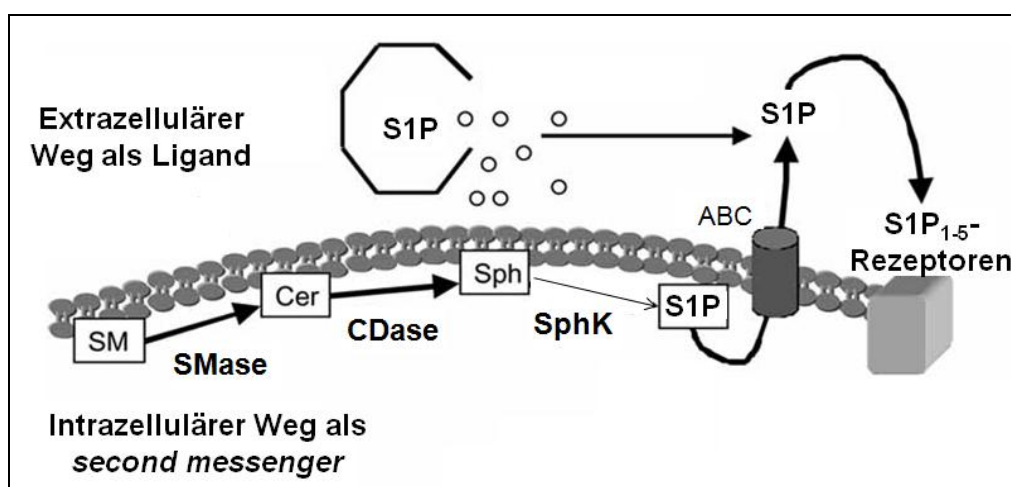


Abb. 1.19: Dualer Signalweg des S1P [modifiziert, aus: Huwiler & Pfeilschifter, 2006]; Erklärung der Abkürzungen: ABC: *antigen-binding-cassette*-Transporter; CDase: Ceramidase; Cer: Ceramid; S1P: Sphingosin-1-Phosphat; SM: Sphingomyelin; SMase: Sphingomyelinase; Sph: Sphingosin; SphK: Sphingosinkinase.

1 Einleitung

Lee *et al.* veröffentlichten 1998, dass die sogenannten EDG-Rezeptoren (endothelisches Differenzierungs-Gen) mit S1P einen natürlichen Liganden besitzen. Seitdem werden sie als S1P-Rezeptoren bezeichnet [Lee *et al.*, 1998]. Die fünf bekannten Subtypen sind je nach Gewebe unterschiedlich stark exprimiert: Die Subtypen 1,2,3 kommen in vielen Geweben des ZNS, Herz-Kreislauf-Systems und des Immunsystems vor, Subtyp 4 dagegen verstärkt im lymphatischen Gewebe. Subtyp 5 wird verstärkt in NK-Zellen (natürliche Killerzellen) und Oligodendrozyten im ZNS gebildet [Brinkmann, 2007].

Über die Funktionen von S1P gibt es bisher nur Hinweise, ebenso ist die Art des Signalweges (Ligand und/oder *second messenger*) noch nicht vollständig geklärt. Oft ist zwar bekannt, dass, aber noch nicht, welche Rolle S1P dabei spielt. Außerdem ist S1P in vielen Fällen nur ein Akteur neben anderen [Hla & Brinkmann, 2011].

S1P ist keine tumorauslösende Substanz, besitzt aber viele tumorfördernde Eigenschaften. Unter bestimmten Voraussetzungen wirkt es proliferativ und antiapoptotisch. Außerdem unterstützt es die Angiogenese, also die Versorgung des Tumorgewebes, und löst Zellmigration aus [Spiegel & Milstien, 2003]. Es konnte gezeigt werden, dass Antikörper gegen S1P das Wachstum des Tumors einschränken [Visentin *et al.*, 2006]. Im Immunsystem steuert S1P die Zirkulation von B- und T-Lymphozyten: unter anderem ist es ein Signal für Lymphozyten, ihre Lymphknoten zu verlassen [Matloubian *et al.*, 2004].

Im ZNS ist S1P an der Wanderung von neuronalen Vorläuferzellen und Astrozyten beteiligt. Desweiteren spielt es bei der Kommunikation von Astrozyten mit anderen ZNS-Zellen eine wichtige Rolle [Pebay *et al.*, 2001]. Auch an der Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke scheint S1P beteiligt zu sein [Rouach *et al.*, 2006].

Die Hauptrolle von S1P im Herz-Kreislauf-System liegt bei der Regulation des Pulses, des Blutdrucks und des Gefäßtonus [Brinkmann, 2007]. Auch an der Pathophysiologie der Atherosklerose ist S1P beteiligt [Skoura *et al.*, 2011].

Da S1P Effekte auf das Endothel und die Funktion der glatten Muskulatur hat, könnte es auch die Lungenfunktion beeinflussen [Rosenfeldt *et al.*, 2003]. Desweiteren steigert es die Produktion von Zytokinen und aktiviert Mastzellen und NFκB. Ein Zusammenhang zwischen S1P und der NO-Synthase konnte gezeigt werden [Igarashi & Michel, 2008].

Sogar an der Pathophysiologie des Morbus Alzheimer ist S1P beteiligt: es erhöht die Produktion des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) [Hartmann *et al.*, 2007].

1.2.4 Die Sphingosinkinase

1998 konnte die Arbeitsgruppe um Sarah Spiegel die Sphingosinkinase (SphK, früher auch SK) erstmalig aus Nierenzellen der Ratte extrahieren und aufreinigen [Olivera & Spiegel, 1998]. Ihr gelang im selben Jahr bereits die Klonierung der murinen Sphingosinkinase [Kohama *et al.*, 1998]. Zwei Jahre später konnte sie auch die humane Sphingosinkinase klonieren [Nava *et al.*, 2000]. Nur einen Monat später veröffentlichte dieselbe Arbeitsgruppe die Entdeckung und Klonierung einer zweiten Isoform der murinen und humanen Sphingosinkinase [Liu *et al.*, 2000a]. Die Sphingosinkinase 1 aus Ratte, Maus und Mensch weist eine hohe Homologie auf und auch die zweite Isoform besitzt eine hohe speziesübergreifende Homologie. Bei der humanen Sphingosinkinase besteht die erste Isoform aus 384 Aminosäuren und wiegt 42,5 kDa. Die zweite Isoform besitzt 234 zusätzliche Aminosäuren (65,2 kDa) am N-terminalen Ende und im Zentrum. Für die Sphingosinkinase 1 sind drei Splice-Varianten bekannt, für die Sphingosinkinase 2 zwei. Beide Isoformen haben fünf konservierte Domänen und besitzen eine Ähnlichkeit von 80% und eine Identität von 50% [Liu *et al.*, 2000a; Pitson, 2011].

1.2.4.1 Vorkommen und Funktion der Sphingosinkinase

Die Expression beider Isoformen ist gewebeabhängig: Die Sphingosinkinase 1 wird verstärkt in Lunge, Milz, Niere und Blut exprimiert, die Sphingosinkinase 2 dagegen in Leber, Niere, Hirn und Herz. Dennoch ist die Aktivität der Sphingosinkinase in allen Arten von Gewebe messbar [Billich *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2000a].

Beide Isoformen der Sphingosinkinase benutzen ATP zur Phosphorylierung der Hydroxygruppe am C1-Atom des Sphingosins.

Die Sphingosinkinase 1 kann aus dem Zytosol sowohl zur Plasmamembran als auch in den Zellkern wandern. Das gebildete S1P besitzt antiapoptotische Eigenschaften, unterstützt die Proliferation und ihre Überexpression führt zur Resistenz gegenüber Zytostatika. Im Jahre 2010 publizierten Puneet *et al.*, dass die Sphingosinkinase 1 die proinflammatorische Antwort bei Sepsis maßgeblich beeinflusst. Sie spielt also nicht nur bei Tumorerkrankungen, sondern auch bei Entzündungsreaktionen eine große Rolle [Puneet *et al.*, 2010].

1 Einleitung

Die zweite Isoform ist überwiegend im Zellkern oder dicht neben ihm (*perinukleär*) lokalisiert. Das durch sie gebildete S1P besitzt proapoptotische Eigenschaften und unterdrückt die Proliferation [Maceyka *et al.*, 2005; Nemoto *et al.*, 2009; Puneet *et al.*, 2010]. Hait *et al.* publizierten 2009, dass S1P, welches durch die Sphingosinkinase 2 gebildet wird, mit dem Histon H3 verknüpft ist und dadurch die Histonacetylierung steuert: S1P bindet an die Histondeacetylasen HDAC1 und HDAC2 und unterdrückt deren enzymatische Aktivität, so dass die Acetylgruppen der Lysine nicht entfernt werden [Hait *et al.*, 2009].

Somit katalysieren beide Isoformen dieselbe Reaktion und dennoch haben sie unterschiedliche Funktionen. Ein Grund dafür sind wahrscheinlich die ungleichen Konzentrationen in verschiedenen Kompartimenten innerhalb und außerhalb der Zelle. Dies könnte auch die teilweise gegensätzlichen Funktionen von S1P erklären [Igarashi *et al.*, 2003; Maceyka *et al.*, 2005; Spiegel & Milstien, 2003].

Mäuse, deren Gene entweder für die Sphingosinkinase 1 oder 2 ausgeschaltet wurde (*knock-out*), zeigen keine phänotypischen Anomalien, zum Beispiel war die Tumorraten nicht erhöht [Allende *et al.*, 2004; Mizugishi *et al.*, 2005]. Die Kreuzung beider *knock-out*-Mäuse führt zu einer Unterdrückung beider Sphingosinkinase-Isoformen und der kompletten S1P-Produktion. Bedingt durch neuronale und vaskuläre Missbildungen ist dieser Zustand bereits im Embryonalstadium letal [Mizugishi *et al.*, 2005]. Aus diesen Studien resultiert die Erkenntnis, dass beide Isoformen sich trotz ihrer unterschiedlichen Funktionen gegenseitig kompensieren können.

Eine Kristallstruktur der beiden Sphingosinkinase-Isoformen ist bislang leider noch nicht bekannt [Raje *et al.*, 2012].

1.2.4.2 Regulierung der Sphingosinkinase-Proteinexpression

Die Gene beider Isoformen sind auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert: 17q25.2 (SphK1) und 19q13.2 (SphK2). Für die Sphingosinkinase 1 konnten mehrere Substanzen identifiziert werden, die ihre Expression erhöhen: Östrogen, Vitamin D₃, Histamin und EGF (*epidermal growth factor*) [Döll *et al.*, 2005; Huwiler *et al.*, 2006; Manggau *et al.*, 2001; Sukocheva *et al.*, 2003]. Über die Steuerung der Expression der Sphingosinkinase 2 ist zurzeit noch nichts bekannt.

1.2.4.3 Regulierung der Sphingosinkinase-Enzymaktivität

Die Sphingosinkinase kann durch verschiedene Wachstumsfaktoren, Zytokine und weitere Stimuli aktiviert werden: einerseits spielen Agonisten an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (*GPCR*), wie zum Beispiel Acetylcholin, eine große Rolle [Meyer zu Heringdorf *et al.*, 1998], andererseits sind auch viele Agonisten an Rezeptortyrosinkinasen, wie zum Beispiel PDGF und EGF, an der Regulierung der Sphingosinkinase-Aktivität beteiligt [Meyer zu Heringdorf *et al.*, 1999; Olivera & Spiegel, 1993]. Desweiteren konnte auch der Einfluss von TNF- α (*tumor necrosis factor α*), TGF- β (*transforming growth factor β*), diverser Interleukine (IL) und Calcium gezeigt werden [Maceyka *et al.*, 2002; Meyer zu Heringdorf, 2004; Xia *et al.*, 1998]. Selbst S1P kann die Aktivität der Sphingosinkinase beeinflussen [Meyer zu Heringdorf *et al.*, 2001].

Der wichtigste Aktivierungsmechanismus der ersten Isoform ist die Phosphorylierung an Serin 225 durch die extrazellulären signalabhängigen Kinasen 1 und 2 (ERK1/2). Dies initiiert auch die Translokation zur Plasmamembran [Pitson *et al.*, 2003]. Über die Aktivierung der Sphingosinkinase 2 ist nur sehr wenig bekannt. Die Phosphorylierungsstelle Serin 225 besitzt sie nicht, dafür scheinen aber zwei andere Aminosäuren an einer Phosphorylierung beteiligt zu sein: Serin 351 und Thyrosin 578 [Hait *et al.*, 2007].

Bei beiden Isoformen wurden Calcium-Bindungsstellen identifiziert, was auf eine besondere Rolle des Calciums bei der Aktivierung der Sphingosinkinase schließen lässt [Kohama *et al.*, 1998; Nava *et al.*, 2000].

Für die Sphingosinkinase 1 konnte gezeigt werden, dass bei einer Aktivierung ihre Aktivität nur um den Faktor 1,5-2 gesteigert wird, so dass vermutlich die Translokation innerhalb der Zelle eine weitaus größere Rolle spielt als die oben erwähnten Aktivierungsmechanismen [Wattenberg *et al.*, 2006].

1.2.4.4 Beeinflussung der S1P-Effekte

Da S1P, wie erwähnt, sehr unterschiedliche Funktionen hat, kann sowohl eine Verstärkung als auch eine Hemmung der S1P-Effekte von therapeutischem Nutzen sein. Wie bei den Leukotrienen gibt es auch hier zwei Konzepte: einerseits Agonisten und Antagonisten der S1P-Rezeptoren und andererseits Inhibitoren der Sphingosinkinase. Außerdem ist noch ein Antikörper gegen S1P in Entwicklung. Der S1P-Rezeptormodulator Fingolimod ist die einzige zugelassene Substanz zur Beeinflussung der S1P-Effekte. Aus der Gruppe der Sphingosinkinase-Inhibitoren steht noch keine Substanz für die Therapie zur Verfügung.

1.2.4.4.1 Agonisten und Antagonisten der S1P-Rezeptoren

Als Modulatoren der S1P-Rezeptoren mit agonistischen und/oder antagonistischen Effekten werden verschiedene Strukturen erforscht. Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung der Substanzen SEW2871, VPC23019 und JTE013, KRP203 (Abb. 1.20). Bereits zugelassen ist die Substanz FTY720 unter dem Namen Fingolimod (Gilenya®).

SEW2871 ist ein selektiver Agonist am S1P₁-Rezeptorsubtyp (IC₅₀: 13 nM). Er wird hauptsächlich zur Identifizierung S1P₁-vermittelter Signalwege verwendet. Durch die Aktivierung des S1P₁-Rezeptors verursacht SEW2871, ebenso wie endogenes S1P, eine Internalisierung und ein Recycling des Rezeptors [Jo *et al.*, 2005].

Der unselektive S1P_{1/3}-Antagonist VPC23019 zeigte eine Hemmung der Zellwanderung, die durch einen S1P-Agonisten, z.B. SEW2871, verursacht wurde [Davis *et al.*, 2005].

JTE013 ist ein kompetitiver und selektiver Antagonist des S1P₂-Rezeptorsubtyps (IC₅₀: 17 nM). Hauptsächlich wird er zur Aufklärung der S1P₂-Signalwege eingesetzt. S1P₂-*knock-out*-Mäuse waren phänotypisch unauffällig, allerdings stellte sich später heraus, dass sie taub waren, was als mögliche Nebenwirkung einen eventuellen therapeutischen Nutzen von JTE013 stark einschränken würde [Kono *et al.*, 2007; Osada *et al.*, 2004].

Der S1P₁-selektive Agonist KRP203 zeigte immunsuppressive Eigenschaften: Er verlängerte das Überleben transplantierte Organe von Ratten, zum Beispiel von Herz und Niere. Dabei wurde KRP203 in Kombination mit Ciclosporin eingesetzt. Da Ciclosporin nephrotoxisch ist, wäre gerade bei Nierentransplantationen eine Alternativtherapie von größtem Interesse. Als

1 Einleitung

Wirkmechanismus wird der Einfluss von KRP203 auf die Regulation von B- und T-Zellen postuliert [Fujishiro *et al.*, 2006; Shimizu *et al.*, 2005; Takahashi *et al.*, 2005]. Momentan laufen zwei Phase-II-Studien mit KRP203 zur Therapie der Colitis Ulcerosa und von Lupus Erythematosus (Clinicaltrials.gov, 2012a & 2012b).

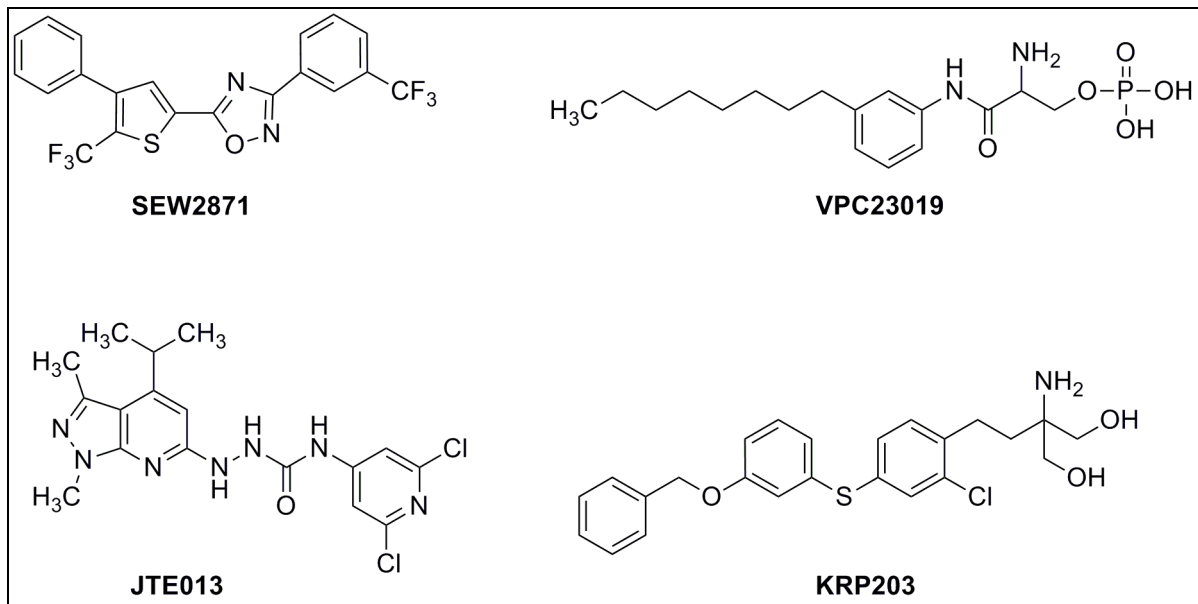


Abb. 1.20: Strukturen der vier bekanntesten Agonisten und Antagonisten an S1P-Rezeptoren.

Fingolimod (FTY720) ist in Deutschland seit April 2011 zur Therapie der hochaktiven, schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen. Patienten nehmen täglich eine Tablette (0,5 mg) des unter dem Namen Gilenya® im Handel befindlichen Präparates ein. Aus Patientensicht stellt die orale Einnahme eine große Erleichterung dar. Bis zur Zulassung von Gilenya® waren Patienten mit Multiple Sklerose größtenteils auf verschiedene Interferone angewiesen, die allesamt gespritzt werden mussten.

Fingolimod ist eine strukturelle Variation von Myriocin, einem Inhaltsstoff des Pilzes *Isaria sinclairii* mit immunsuppressiven Eigenschaften (Abb. 1.21) [Fujita *et al.*, 1994]. Es wird durch die Sphingosinkinase 2 phosphoryliert und wirkt dann als funktioneller Antagonist an S1P₁-Rezeptoren, deren dauerhafte Blockade zu einer Rezeptorinternalisierung führt. In der Literatur wird Fingolimod auch als Agonist an S1P₁-Rezeptoren beschrieben, im zweiten Schritt erfolgt aber auch hierbei die Rezeptorinternalisierung. Neben dem S1P₁-Rezeptor, der den Hauptangriffspunkt darstellt, werden auch die S1P-Rezeptorsubtypen 3-5 durch

1 Einleitung

Fingolimod beeinflusst [Allende *et al.*, 2004; Kharel *et al.*, 2005; Matloubian *et al.*, 2005; Takabe *et al.*, 2008].

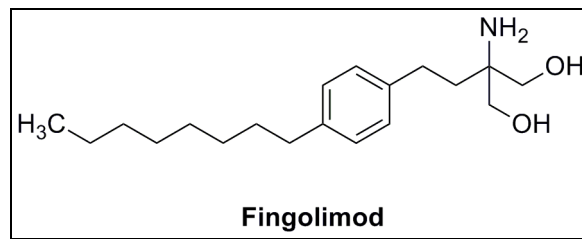


Abb. 1.21: Struktur von Fingolimod (FTY720).

Ursprünglich wurde Fingolimod in Studien zur Unterdrückung der Immunantwort nach Organtransplantationen getestet. In zwei Phase-III-Studien konnte es aber keinen Vorteil gegenüber der Standardtherapie (Ciclosporin, Mycophenolatmofetil) zeigen [Salvadori *et al.*, 2006]. Bereits in diesen Studien zeigte sich aber, dass Fingolimod möglicherweise einen großen Nutzen in der Therapie der Multiplen Sklerose erbringen kann: Durch die S1P₁-Modulation verbleiben die Lymphozyten in den Lymphknoten, bzw. kehren dorthin zurück, ein Vorgang, der auch als „*homing*“ bezeichnet wird. Somit befinden sich weniger pathogene Lymphozyten im ZNS (Rückgang um bis zu 90%), wo sie an der Zerstörung von Nervengewebe und neuronalen Entzündungen beteiligt sind. Da Fingolimod die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, ist auch ein zentraler Wirkmechanismus denkbar. In den Studien konnte Fingolimod eine im Vergleich zu Placebo und zur Interferon-Therapie niedrigere jährliche Schubrate bewirken. Auch das Fortschreiten der Behinderung nahm unter Fingolimod stärker ab. Da es stark immunsuppressiv wirkt, ist Fingolimod bei eventuell vorliegenden Infektionen kontraindiziert, zum Beispiel bei Hepatitis oder Tuberkulose. In den Studien kam es unter einer später nicht zugelassenen täglichen Dosierung von 1,25 mg zu zwei Todesfällen durch Herpes-Infektionen. Nach Absetzen von Fingolimod ist die Immunkompetenz nach sechs bis acht Wochen wieder auf dem Ausgangsniveau. Die schwerwiegendsten in Studien aufgetretenen Nebenwirkungen waren Makulaödeme, Infektionen und eine AV-Blockade. Diese kardiale Blockade kann in den ersten Stunden nach der ersten Einnahme auftreten, weswegen die Patienten sechs Stunden überwacht werden. Sie ist vermutlich über S1P₃-Rezeptoren vermittelt und trat schon in den Transplantationsstudien auf [Killestein *et al.*, 2011; Takabe *et al.*, 2008].

1 Einleitung

Wie der Hersteller Novartis per Rote-Hand-Brief an Apotheker und Ärzte mitteilte, kam es im November 2011 zu einer tödlich verlaufenden AV-Blockade einer Patientin, die erstmalig mit Gilenya® behandelt wurde. Die AV-Blockade trat innerhalb von 24 Stunden, aber nach den sechs überwachten Stunden auf. Die genauen Ursachen hierfür sind noch nicht geklärt. Novartis fordert die Ärzte zu einer engmaschigen Kontrolle der Herzfunktion möglicher Gilenya®-Patienten auf.

1.2.4.4.2 Antikörper gegen S1P

2006 wurde die Entdeckung und Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers gegen S1P veröffentlicht. Er funktioniert wie ein molekularer „Schwamm“ und neutralisiert S1P bevor es seine Rezeptoren erreicht. Unter dem Namen Spingomab arbeitet die amerikanische Firma Lpath an der Weiterentwicklung des Antikörpers. In Mausmodellen konnte er die Wanderung der Endothelzellen und die Neubildung von Blutgefäßen unterdrücken und somit ein Fortschreiten des Tumorwachstums reduzieren. Die Unterdrückung der Gefäßneubildung spielt auch bei der Therapie der Akuten Makuladegeneration (AMD) eine große Rolle. Bei einem AMD-Mausmodell konnte der Antikörper erste Erfolge erzielen [Caballero *et al.*, 2009; Sabbadini, 2001; Visentin *et al.*, 2006]. Allerdings werden Dihydrosphingosin-1-phosphat und Sphingosylphosphorylcholin ebenfalls gebunden, was später in der Therapie zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen könnte [Huwiler & Pfeilschifter, 2008].

1.2.4.4.3 Inhibitoren der Sphingosinkinase

Da die beiden Sphingosinkinasen im Tumorgewebe überexprimiert sind und mit S1P einen Liganden und *second messenger* mit überwiegend negativen Eigenschaften produzieren, befasst sich die Forschung verstärkt mit Inhibitoren der Sphingosinkinase [French *et al.*, 2003; Spiegel & Milstien, 2003].

Die Sphingosinkinase-Inhibitoren können bezüglich ihrer Isoform-Selektivität in unselektive und selektive Inhibitoren eingeteilt werden.

1.2.4.4.3.1 Unselektive Inhibitoren der Sphingosinkinase

Einer der ersten Inhibitoren der Sphingosinkinase war Dihydrosphingosin (DHS), das auch als Saphingol bekannt wurde und der Substanz Sphinganin in der Ceramid-Biosynthese entspricht. Die tumorhemmende Wirkung war bereits ein paar Jahre zuvor entdeckt worden. Eine Hemmung der Sphingosinkinase konnte aber erst 1992 von Buehrer und Bell gezeigt werden [Buehrer & Bell, 1992; Endo *et al.*, 1991]. Einige Jahre später zeigte sich, dass *N,N*-Dimethylsphingosin (DMS), ein *N,N*-dimethylierter Metabolit von Sphingosin, die Sphingosinkinase stärker hemmte als DHS [Yatomi *et al.*, 1996]. Danach wurde DMS in den meisten Testsystemen als Standard eingesetzt. DHS und DMS hemmen beide Isoformen der Sphingosinkinase gleich stark, sind also unselektive Inhibitoren. Liu *et al.* fanden heraus, dass DHS und DMS kompetitive Inhibitoren der Sphingosinkinase 1 sind und dass DHS von der Sphingosinkinase 2 phosphoryliert wird, wogegen DMS die Sphingosinkinase 2 nicht-kompetitiv hemmt. Daneben können beide auch die Ceramidkinase und die Proteinkinase C hemmen [Kedderis *et al.*, 1995; Liu *et al.*; 2000a; Sugiura *et al.*, 2002]. Abbildung 1.22 zeigt die Strukturen von DHS und DMS.

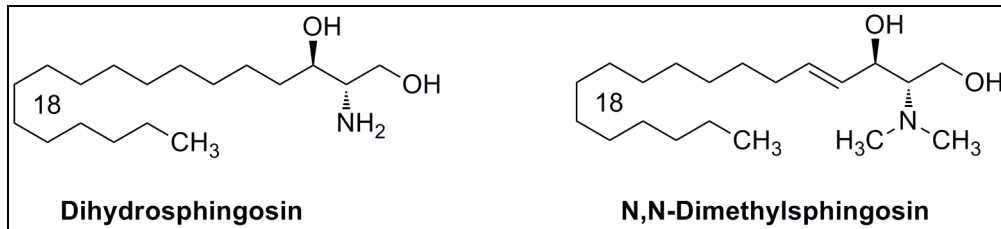


Abb. 1.22: Strukturen von Dihydrosphingosin und Dimethylsphingosin.

In diversen präklinischen Tiermodellen konnten DHS und DMS das Wachstum von Lungen- und Magentumoren einschränken. Außerdem konnte DMS in zwei Mausmodellen (Kollagen-induzierte Arthritis und Ovalbumin-induziertes Asthma) einen positiven Effekt zeigen. DHS schaffte es in der Kombination mit Doxorubicin in eine Phase-I-Studie. Auf Grund von Hepatotoxizität und Hämolyse wurden weitere Studien mit DHS und DMS verworfen [Endo *et al.*, 1991; Kedderis *et al.*, 1995; Lai *et al.*, 2008; Pitman & Pitson, 2010; Schwartz *et al.*, 1997].

1 Einleitung

Die Arbeitsgruppe um French und Smith veröffentlichte 2003 fünf Substanzen, die als Inhibitoren der Sphingosinkinase in einem *medium-throughput-screening* gefunden wurden und deren Struktur nicht auf einem Fettsäuregerüst beruht (Abb. 1.23). Die Substanzen (SKI I-V) sind nicht-kompetitive Inhibitoren an der ATP-Bindungsstelle der Sphingosinkinase. 2006 konnte dieselbe Arbeitsgruppe die tumorhemmende Wirkung der Substanzen nach oraler Gabe im Tiermodell veröffentlichen [French *et al.*, 2003 + 2006].

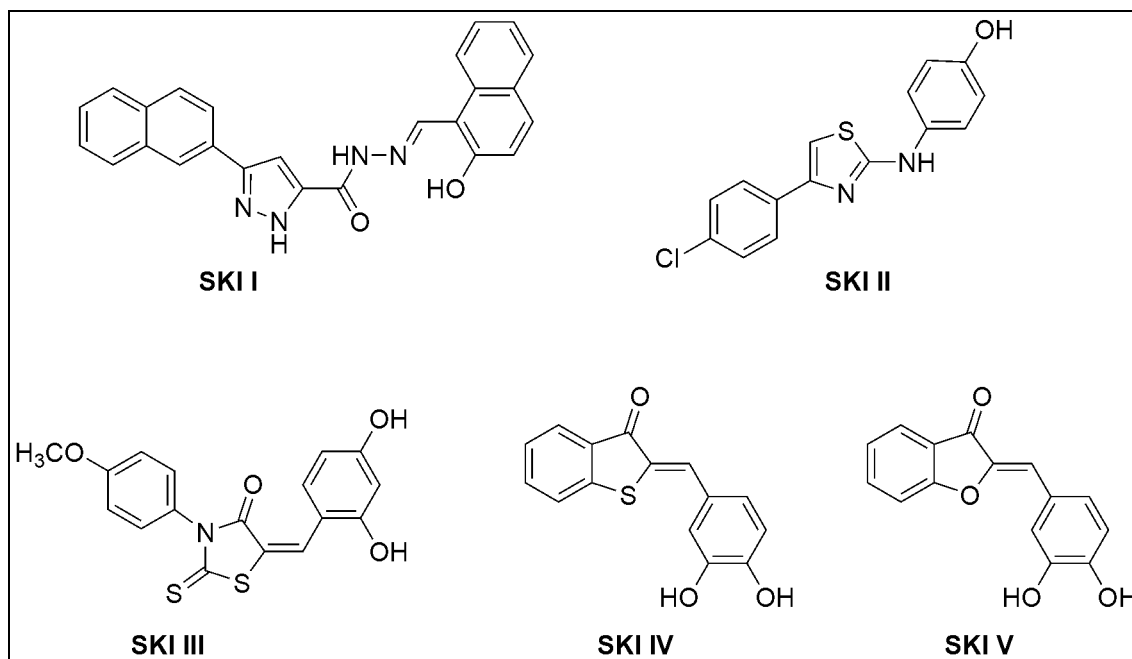


Abb. 1.23: Strukturen der 2003 veröffentlichten Sphingosinkinase-Inhibitoren [French *et al.*, 2003].

SKI II hatte im Testsystem den besten IC_{50} -Wert und außerdem eine hohe Selektivität für die Sphingosinkinase gegenüber anderen Enzymen wie der extrazellulären Signalkinase (ERK), der Phosphatidylinositol-3'-transferase (PI3K) oder der Proteinkinase C (PKC) (Tab. 1.3).

Tab. 1.3: IC_{50} -Werte der fünf Substanzen gegenüber verschiedenen Kinasen: *k.H.* = keine Hemmung bis 60 μ M; *ERK*: extrazelluläre Signalkinase; *h*: humanes Enzym; *GST*: Glutathion-S-Transferase; *PI3K*: Phosphatidylinositol-3'-transferase; *PKC*: Proteinkinase C; *SK*: Sphingosinkinase [French *et al.*, 2003].

Compound	GST-hSK	hERK2	hPI3K	hPKC
I	1,2 ± 0,3	11 ± 1	k.H.	k.H.
II	0,5 ± 0,3	k.H.	k.H.	k.H.
III	2,5 ± 0,7	26 ± 2	42 ± 10	k.H.
IV	0,6 ± 0,1	40 ± 5	7 ± 2	k.H.
V	2,0 ± 0,2	80 ± 4	6 ± 2	k.H.

1 Einleitung

Seit seiner Entdeckung im Jahre 2003 wird SKI II als Referenzinhibitor in vielen Testsystemen eingesetzt. In verschiedenen Modellen konnte er seine tumorhemmende Wirkung zeigen: Zum Beispiel induzierte SKI II Apoptose in Prostatakarzinomzellen und in einem Mausmodell für Brustkrebs konnte er nach oraler Gabe das Tumorwachstum einschränken. In einem zellbasierten Testsystem konnte SKI II die Gefäßneubildung von Netzhautzellen unterdrücken, was in der Therapie der Makuladegeneration eine große Rolle spielt [French *et al.*, 2006; Leroux *et al.*, 2007; Maines *et al.*, 2006].

2010 wurde ein weiterer Wirkmechanismus von SKI II veröffentlicht: er kann die Expression der Sphingosinkinase 1 herunter regulieren ohne dabei die Expression der SphK1-mRNA zu beeinflussen. Außerdem wird der lysosomale Abbau der SphK 1 in verschiedenen Zelltypen beschleunigt. Somit hat SKI II eine direkte und indirekte Hemmung auf die Sphingosinkinase [Ren *et al.*, 2010].

Im Jahr 2008 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um French und Smith zwei neue Strukturen: ABC747080 und ABC294640. Beide basieren auf der Struktur von SKI II (Abb. 1.24).

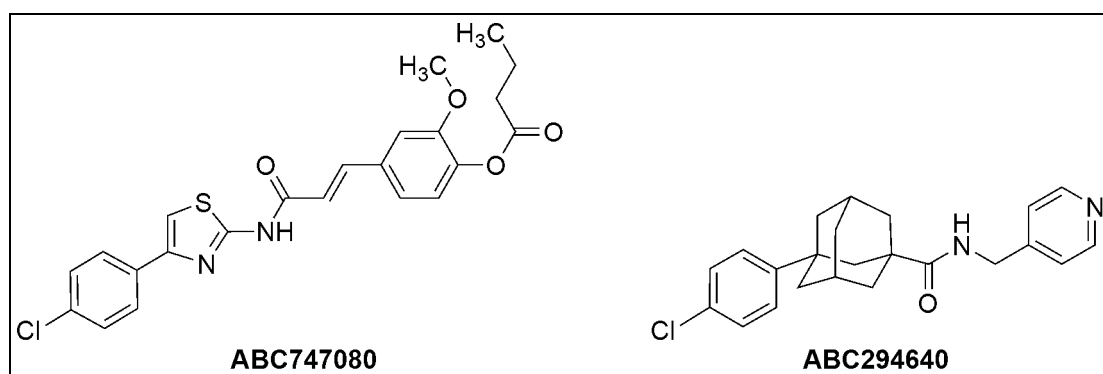


Abb. 1.24: Strukturen der 2008 veröffentlichten Sphingosinkinase-Inhibitoren [Maines *et al.*, 2008].

Die Autoren konnten zeigen, dass sowohl ABC747080 als auch ABC294640 im Tiermodell gegen Colitis Ulcerosa oral aktiv waren. Bereits 2006 wird ABC294640 in einer Publikation dieser Arbeitsgruppe erwähnt und seine positiven Effekte auf eine diabetische Retinopathie im Mausmodell gezeigt. Dort erwähnen die Autoren die „exzellente Sphingosinkinase-Hemmung und die exzellenten pharmakologischen Eigenschaften inklusive einer hohen Bioverfügbarkeit“ ohne weitere Angaben zu machen. 2010 publizierte die Arbeitsgruppe um French und Smith dann den IC₅₀-Wert für ABC294640: 50-60 µM, allerdings nur für die Sphingosinkinase 2. Da er die erste Isoform nicht hemmt, wird ABC294640 als selektiver Inhibitor der Sphingosinkinase 2 bezeichnet. In dieser Publikation gehen die Autoren nun

1 Einleitung

auch detailliert auf die pharmakologischen Eigenschaften von ABC294640 ein. Beljanski *et al.* konnten 2011 eine Hemmung von ABC294640 auf das Tumorwachstum von Mäusen nach oraler Gabe zeigen [Beljanski *et al.*, 2011; French *et al.*, 2010; Maines *et al.*, 2006 & 2008].

Im Jahre 2012 veröffentlichten Suh *et al.*, dass die Struktur von SKI-II einen direkten 5-Lipoxygenase-Inhibitor darstellt. Sie synthetisierten mehrere Derivate des *N*-Aryl-4-aryl-1,3-thiazol-2-amin-Typs und konnten in einem *in-vitro*-Testsystem IC_{50} -Werte zwischen 25 und 420 nm messen [Suh *et al.*, 2012]. Anzumerken ist allerdings, dass die Gruppe um Suh SKI-II nicht als etablierten Sphingosinkinase-Inhibitor vorstellt und somit aus der Veröffentlichung nicht ersichtlich ist, dass die Substanzen bereits bekannt sind, wenn auch nicht als 5-Lipoxygenase-Inhibitoren. Die Autoren testeten eine ihrer Substanzen (Suh14, Abb. 1.25) bereits in einem Ohrödem-Tiermodell, bei dem sie mit Zileuton vergleichbare Werte erzielte.

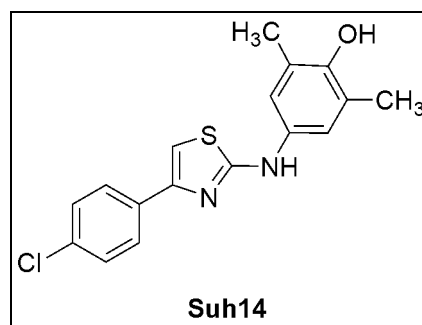


Abb. 1.25: Struktur von Suh14 [Suh *et al.*, 2012].

Beljanski *et al.* aus der Arbeitsgruppe um French und Smith publizierten 2011 einen neuen unselektiven Sphingosinkinase-Inhibitor: ABC294735. Sein IC_{50} -Wert gegenüber der Sphingosinkinase beträgt 20-40 μ M. Die Autoren konnten weiterhin zeigen, dass Sorafenib (BAY-439006) mit einem IC_{50} -Wert von 5-15 μ M ebenfalls die Sphingosinkinase hemmt. Sorafenib ist in Deutschland als Nexavar[®] seit 2006 zur Behandlung des fortgeschrittenen Nieren- und Leberkarzinoms zugelassen. Die gemeinsame Anwendung von ABC294735 und Sorafenib erhöhte die tumorhemmende Wirkung beider Substanzen. Abbildung 1.26 zeigt die Strukturen von ABC294735 und Sorafenib [Beljanski *et al.*, 2011; Wilhelm *et al.*, 2002].

1 Einleitung

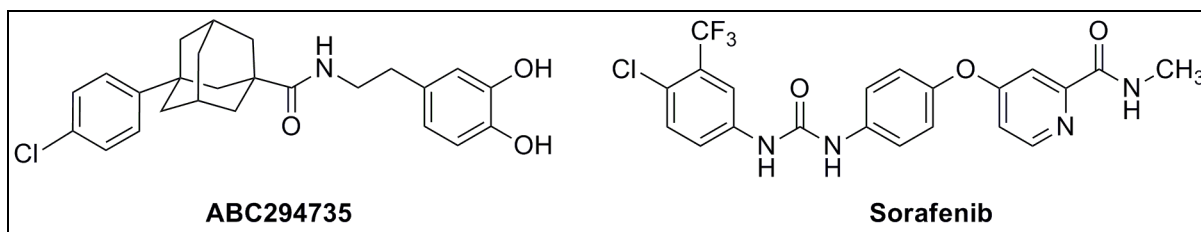


Abb. 1.26: Strukturen von ABC294735 und Sorafenib [Beljanski *et al.*, 2011; Wilhelm *et al.*, 2002].

Weitere unselektive Sphingosinkinase-Inhibitoren sind F-12509a, B-5354c, S-15183a und b, die alle von der Arbeitsgruppe um Kono in den Jahren 2000 und 2001 publiziert wurden. F-12509a und S-15183a/b wurden aus Pilzen isoliert, B-5354c dagegen aus einem marinen Bakterium [Kono *et al.*, 2000a & 2000b & 2001].

F-12509a hemmt beide Isoformen kompetitiv und ist auf Grund seiner hydrophoben Struktur zellgängig [Kono *et al.*, 2000a]. In einer Zelllinie mit myeloider Leukämie (HL-60) konnte er die Resistenz gegenüber Zytostatika unterdrücken [Bonhoure *et al.*, 2006]. F-12509a besitzt eine hohe Selektivität für die Sphingosinkinase, wobei er aber auch die Ceramidkinase schwach hemmt. Interessanterweise hemmt K1, ein Olefin-Derivat von F-12509a, selektiv die Ceramidkinase und hat nahezu keinen Einfluss auf die Sphingosinkinase. Die Tatsache, dass eine kleine strukturelle Abwandlung die Selektivität dermaßen steuert, zeigt sehr deutlich die Schwierigkeit, selektive Inhibitoren für einzelne Enzyme im Sphingolipid-Metabolismus zu entwickeln [Kim *et al.*, 2005a; Kono *et al.*, 2000a; Pitman & Pitson, 2010; Sugiura *et al.*, 2002]. Abbildung 1.27 zeigt F-12509a und sein Olefin-Derivat K1.

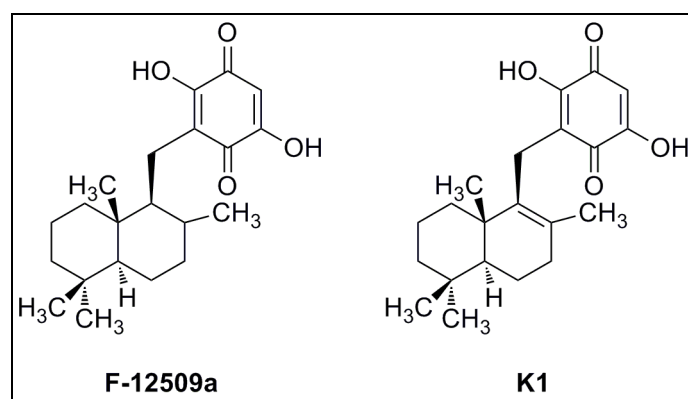


Abb. 1.27: Strukturen von F-12509a und K1 [Kim *et al.*, 2005a; Kono *et al.*, 2002a].

1 Einleitung

Der nicht-kompetitive Inhibitor B-5354c (Abb. 1.28) hemmt beide Isoformen der Sphingosin-kinase selektiv: er hat keinen Einfluss auf die Aktivität der Proteinkinase C und die Ceramid-kinase [Kono *et al.*, 2000b; Sugiura *et al.*, 2002]. Pchejetski *et al.* publizierten 2008, dass B-5354c Prostatakrebszellen (LNCaP und PC-3) für die Chemotherapeutika Doxetacel und Camptothecin sensibilisiert [Pchejetski *et al.*, 2008].

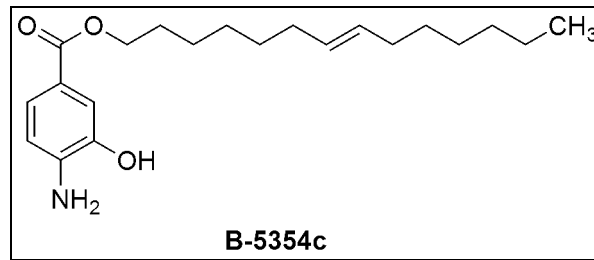


Abb. 1.28: Struktur von B-5354c [Kono *et al.*, 2000b].

S-15183a und S-15183b unterscheiden sich nur in ihrer Alkylseitenkette (Abb. 1.29). Über beide Substanzen wurde nur in der Publikation von Kono *et al.* im Jahre 2001 berichtet. Dementsprechend liegen nur sehr wenige Erkenntnisse zu ihren Eigenschaften vor: S-15183a scheint eine Selektivität für die Sphingosin-kinase gegenüber der Proteinkinase C zu besitzen. S-15183b hemmt die erste Isoform mit einem IC₅₀-Wert von 1,6 μM [Kono *et al.*, 2001].

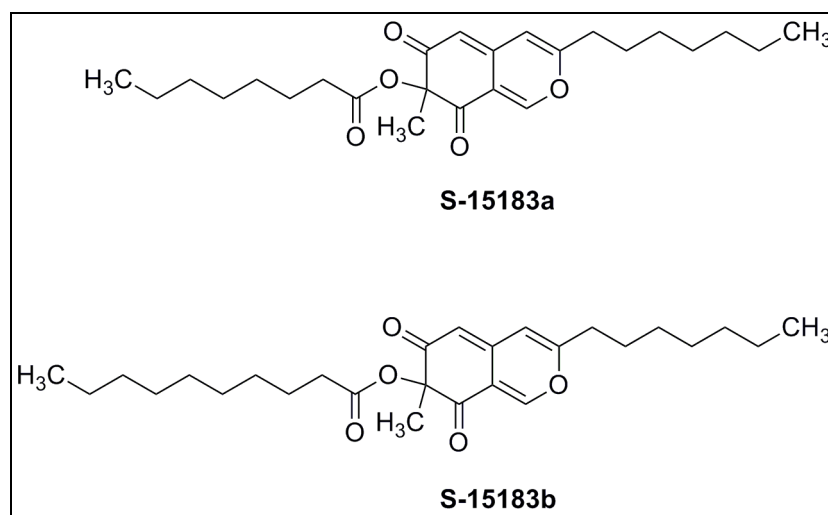


Abb. 1.29: Strukturen von S-15183a und S-15183b [Kono *et al.*, 2001].

1 Einleitung

Die neuesten unselektiven Sphingosinkinase-Inhibitoren wurden 2010 von Mathews *et al.* publiziert. Ihre Struktur basiert auf dem Fingolimod-Grundgerüst und enthält eine Amidin-funktion. Bester Treffer war die Substanz 23 (M23), ihre Struktur zeigt Abbildung 1.30. Leider ist ihre Inhibitionskraft nur in der Inhibitionskonstante K_i angegeben und zur Umrechnung in IC_{50} -Werte fehlt die Konzentrationsangabe des natürlichen Substrats Sphingosin. Ihre K_i -Werte betragen $0,2 \mu\text{M}$ (SphK1) und $0,5 \mu\text{M}$ (SphK2) [Mathews *et al.*, 2010].

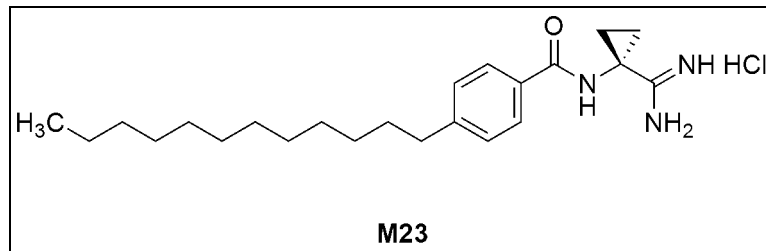


Abb. 1.30: Struktur von M23 [Mathews *et al.*, 2010].

1.2.4.4.3.2 Selektive Inhibitoren der Sphingosinkinase 1

Der erste selektive Inhibitor der Sphingosinkinase 1, SK1-I, wurde 2008 von Paugh *et al.* publiziert (Abb. 1.31). Mittlerweile wird er auch als BML-258 bezeichnet. Die wasserlösliche Substanz wurde in einem Screening mit Sphingosin-Analoga entdeckt und besitzt einen IC_{50} -Wert gegenüber der ersten Isoform von 3-4 μ M. Die Sphingosinkinase 2 sowie die Protein-kinase C werden nicht beeinflusst. SK1-I konnte Wachstum und Überleben von humanen Leukämie- und Glioblastomzellen unterdrücken, außerdem steigerte er die Apoptoserate [Kapitonov *et al.*, 2009; Paugh *et al.*, 2008].

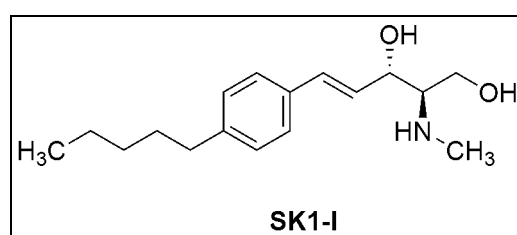


Abb. 1.31: Struktur von SK1-I [Paugh *et al.*, 2008].

Die Gruppe um Xiang veröffentlichte in den Jahren 2009 und 2010 mehrere selektive Inhibitoren der Sphingosinkinase 1. Ihre Strukturen basieren ebenfalls auf dem Sphingosin-Gerüst. Die potentesten Substanzen waren 9ab und 33 (X9ab und X33, Abb. 1.32). X9ab hat einen IC_{50} -Wert gegenüber der Sphingosinkinase 1 von 0,05 μ M, X33 einen IC_{50} -Wert von 0,06 μ M. Grundgedanke bei der Synthese dieser Analoga war laut Xiang *et al.* der Austausch der Aminodiol-Funktion des Fingolimods gegen Serinamid. Ein ähnlicher Ansatz wurde bereits 2003 erfolgreich von Clemens *et al.* im Bereich der S1P-Antagonisten und 2010 im Bereich der unselektiven Sphingosinkinase-Inhibitoren von Mathews *et al.* durchgeführt [Clemens *et al.*, 2003; Mathews *et al.*, 2010; Xiang *et al.*, 2009 & 2010].

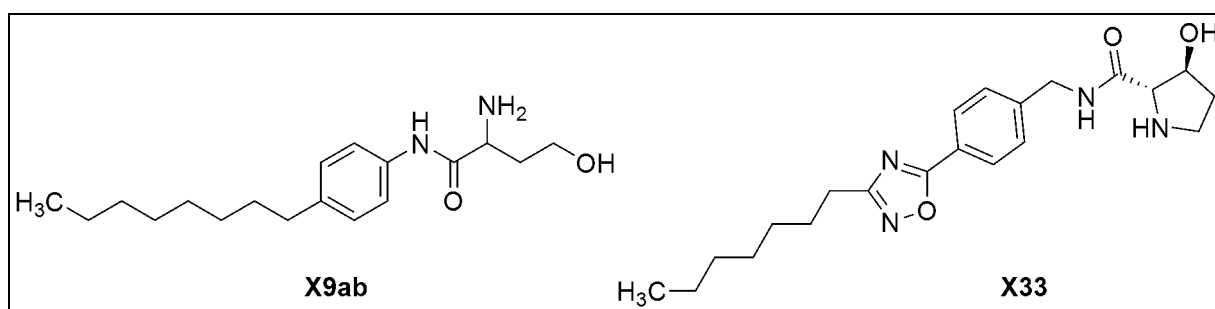


Abb. 1.32: Strukturen von X9ab und X33 [Xiang *et al.*, 2009 & 2010].

1 Einleitung

Tonelli *et al.* konnten 2010 zeigen, dass auch FTY720 und FTY720-vinylphosphonat die Sphingosinkinase 1 hemmen (Abb. 1.33). Wie bereits erwähnt wird FTY720 (Fingolimod) durch die zweite Isoform phosphoryliert und somit aktiviert. Die Hemmung der Sphingosinkinase 1 führt zu einem proteasomalen Abbau des Enzyms. Der IC_{50} -Wert für Fingolimod liegt bei 2 μM gegenüber der Sphingosinkinase 1 [Lim *et al.*, 2011a; Tonelli *et al.*, 2010].

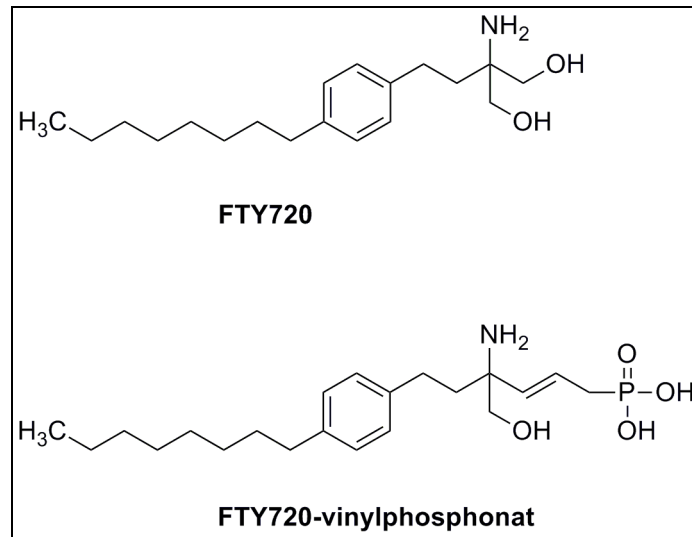


Abb. 1.33: Strukturen von FTY720 und FTY720-vinylphosphonat [Tonelli *et al.*, 2010].

2011 veröffentlichte Kennedy *et al.* eine Weiterentwicklung der unselektiven Inhibitoren der Sphingosinkinase, die Kennedys Kollege Mathews *et al.* ein Jahr zuvor publiziert hatte (vgl. Kap. 1.2.4.4.3.1). Beste Struktur war Substanz 56 (K56, Abb. 1.34) mit einem K_i gegenüber der Sphingosinkinase 1 von 47 nM und 4,2 μM gegenüber der zweiten Isoform. Laut Berechnungen der Autoren ist K56 ca. 180-fach selektiver für die erste Isoform der Sphingosinkinase [Kennedy *et al.*, 2011; Mathews *et al.*, 2010].

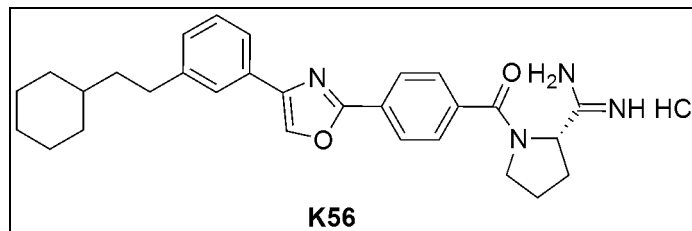


Abb. 1.34: Struktur von K56 [Kennedy *et al.*, 2011].

1.2.4.4.3.3 Selektive Inhibitoren der Sphingosinkinase 2

Wie bereits erwähnt wurde ABC294640 von French *et al.* im Jahre 2010 als selektiver Inhibitor der Sphingosinkinase 2 bezeichnet. Zunächst wurde er 2008 von derselben Arbeitsgruppe als unselektiver Sphingosinkinase-Inhibitor veröffentlicht. Er besitzt einen IC_{50} -Wert gegenüber der zweiten Isoform von 50-60 μ M [French *et al.*, 2010; Maines *et al.*, 2008].

Die ersten selektiven Inhibitoren der Sphingosinkinase 2 waren die von Kim *et al.* 2005 veröffentlichten Strukturen SG-12 und SG-14 (Abb. 1.35).

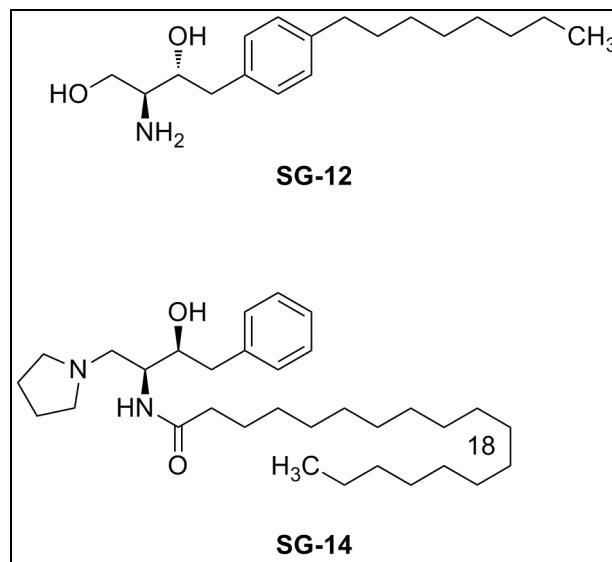


Abb. 1.35: Strukturen von SG-12 und SG-14 [Kim *et al.*, 2005b].

Sie untersuchten ebenfalls Sphingosin-Analoga in einem Screening. Dabei entdeckten sie, dass beide Substanzen bei einer Konzentration von 50 μ M die Aktivität der ersten Isoform nur 2-3%-ig hemmen, während die der Sphingosinkinase 2 um 75-79% gehemmt wird. Die IC_{50} -Werte der beiden Substanzen gegenüber der Sphingosinkinase 2 liegen bei 22 und 4 μ M. Die durch die Sphingosinkinase 2 vermittelte Phosphorylierung von FTY720 (Fingolimod) konnte durch SG-14 unterdrückt werden. Während SG-12 die Proteinkinase C moderat hemmt, hat SG-14 einen Einfluss weder auf die Proteinkinase C noch auf die Sphingosinkinase 1 [Kim *et al.*, 2005b].

1 Einleitung

Ein weiterer selektiver Inhibitor der Sphingosinkinase 2 ist (*R*)-FTY720-OMe. Er wird als Methylether von FTY720 (Fingolimod) bezeichnet, wobei ihm aber im Vergleich zu FTY720 die CH₂-Gruppe am Ether-Sauerstoff fehlt (Abb. 1.36). (*R*)-FTY720-OMe hemmt die Sphingosinkinase 2 kompetitiv mit einem IC₅₀-Wert von 16,5 μM, während die erste Isoform nicht beeinflusst wird. Das (*S*)-Enantiomer hat keinen Effekt auf die Sphingosinkinasen. Die Autoren konnten zeigen, dass (*R*)-FTY720-OMe das Wachstum von MCF-7-Brustkrebszellen hemmen kann [Lim *et al.*, 2011b].

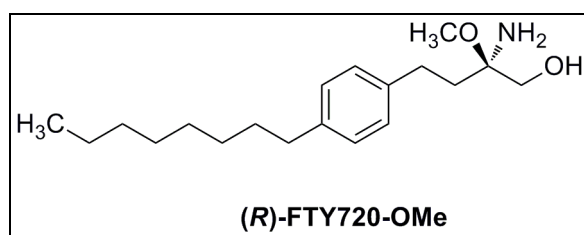


Abb. 1.36: Struktur von FTY720-OMe [Lim *et al.*, 2011b].

Die neuesten Substanzen zur Hemmung der Sphingosinkinase 2 wurden Anfang 2012 von Raje *et al.* publiziert: *trans*-12a und *trans*-12b (*trans*-R12a/b, Abb. 1.37). Nach Hemmung durch *trans*-R12a hat die Sphingosinkinase 2 eine Restaktivität von 4,0%, die erste Isoform besitzt dagegen noch 10,2% Aktivität. Bei *trans*-R12b sind es 7,2% für die Sphingosinkinase 2 und 5,3% für die zweite Isoform. Ob diese Werte für eine Isoform-Selektivität ausreichen, wird sich zeigen, die Autoren aber deklarieren ihre Substanzen als Sphingosinkinase-2-selektive Inhibitoren. Sie weisen auch auf die Relevanz der Stereochemie hin: die *cis*-Isomere lieferten deutlich schlechtere Werte gegenüber der Sphingosinkinase 1: 65,8% (*cis*-R12a) und 25,1% (*cis*-R12b). Die Stereochemie bezieht sich auf die Stellung des Stickstoffes am Cyclohexanring im Bezug auf den Phenylring.

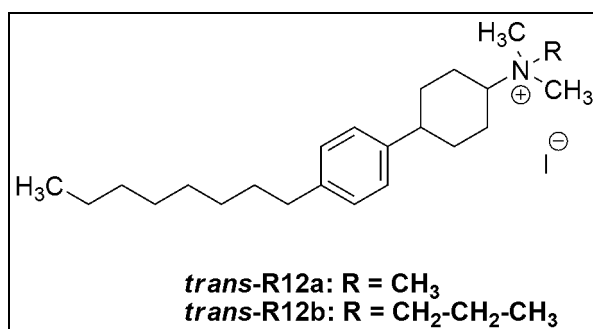


Abb. 1.37: Strukturen von *trans*-R12a und *trans*-R12b [Raje *et al.*, 2012].

1.2.4.4.3.4 Weiterentwicklungen

Basierend auf den von French *et al.* und Maines *et al.* veröffentlichten Strukturen SKI II und ABC747080 (Abb. 1.38) synthetisierte ich neue Strukturen als Inhibitoren der Sphingosin-kinasen [French *et al.*, 2003; Maines *et al.*, 2008].

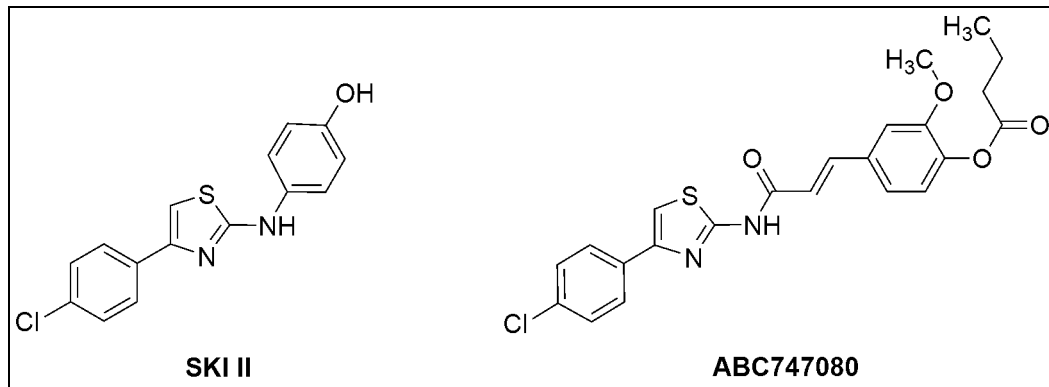


Abb. 1.38: Strukturen von SKI II und ABC747080 [French *et al.*, 2003; Maines *et al.*, 2008].

Wie im Kapitel 2.2.4 beschrieben, wurden verschiedene funktionelle Gruppen ausgetauscht, so dass eine Auswahl heterogener Strukturen zur Testung bereitsteht.

1.2.4.5 Indikationen der Inhibitoren der Sphingosinkinase

Da sich bis jetzt erst eine Substanz in einer klinischen Studie am Menschen befindet, können potentielle Indikationen nur aus den Tiermodellen abgeleitet werden [Pitman & Pitson, 2010].

Seit November 2011 läuft eine Phase-I-Studie mit dem selektiven Inhibitor der Sphingosinkinase 2 ABC294640 zur Behandlung des Pankreaskarzinoms. Im Rahmen der Studie werden für 28 Tage einmal täglich 250 mg der Substanz gegeben. Bei jeweils guter Verträglichkeit soll die Dosis zyklusweise in mehreren Schritten bis auf 2500 mg zweimal täglich erhöht werden [Clinicaltrials.gov, 2011].

Wie bereits erwähnt gehören diverse Tumorerkrankungen zu den potentiellen therapeutischen Anwendungsgebieten [French *et al.*, 2006, Pitman & Pitson, 2010].

Desweiteren zeigten die Inhibitoren der Sphingosinkinase bei typischen Entzündungserkrankungen, zum Beispiel Colitis Ulcerosa oder Asthma, oder auch bei Augenerkrankungen wie der Diabetischen Retinopathie, dass sie in Zukunft als Therapieoption für diese Krankheiten zur Verfügung stehen könnten [Lai *et al.*, 2008; Maines *et al.*, 2006 & 2008].

1.3 Gemeinsamkeiten der beiden bearbeiteten Themengebiete

In diesem Kapitel sollen erneut die Gemeinsamkeiten der beiden bearbeiteten Gebiete erläutert werden.

Beide Substanzklassen stellen Inhibitoren von Enzymen dar, die im Bereich des *Lipid Signalling* die Synthese wichtiger Mediatoren katalysieren. Weitere wichtige Gemeinsamkeiten liegen im chemischen und pharmakologischen Bereich.

1.3.1 Chemische Aspekte

Vergleicht man die Leitstrukturen der beiden bearbeiteten Substanzklassen, fällt ein substituiertes Thiazol-Grundgerüst sofort ins Auge. Auch die Reihenfolge Aromat-Thiazol-Aromat ist bei beiden Strukturklassen gleich (Abb. 1.39).

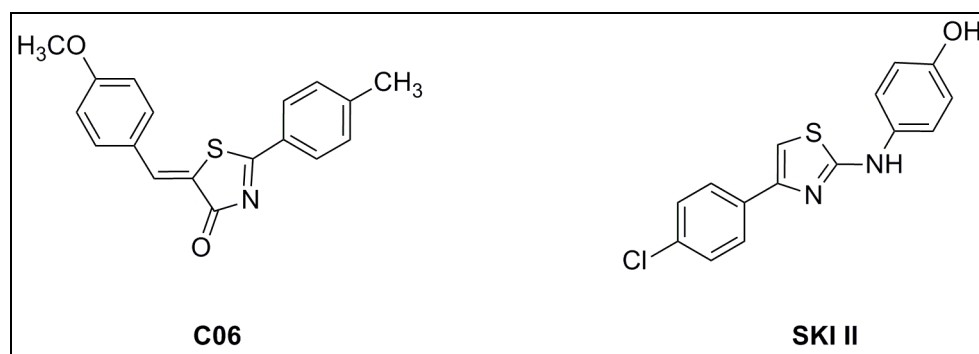


Abb. 1.39: Die beiden Leitstrukturen C06 und SKI II [Hofmann, 2009; French et al., 2003].

Wie Suh *et al.* im Jahre 2012 veröffentlichten, sind Strukturen des *N*-Aryl-4-aryl-1,3-thiazol-2-amin-Typs, wie z.B. SKI-II, direkte Inhibitoren der 5-Lipoxygenase [Sue *et al.*, 2012]. Dadurch ergibt sich ein neues Einsatzgebiet der bisher als Sphingosinkinase-Inhibitoren bekannten Strukturen. Wie bereits in Kapitel 1.2.4.4.3.1 erwähnt, stellen Sue *et al.* die Strukturen allerdings nicht als bereits bekannte Sphingosinkinase-Inhibitoren vor. Sie geben vielmehr an, die Strukturklasse bei einem *High-Troughput-Screening* gefunden zu haben.

1 Einleitung

Desweiteren wurde von Bolli *et al.* im Jahre 2010 der S1P₁-Rezeptorantagonist ACT-128800 veröffentlicht, der den 5-Lipoxygenaseinhibitoren sehr ähnlich sieht (Abb. 1.40) [Bolli *et al.*, 2010]. Auch dies unterstreicht die Ähnlichkeit beider Inhibitorklassen.

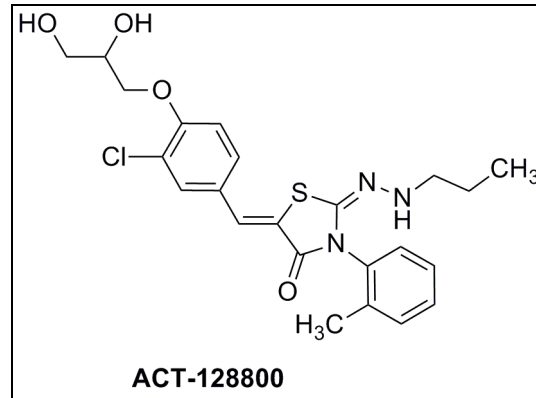


Abb. 1.40: Struktur von ACT-128800 [Bolli *et al.*, 2010].

1.3.2 Pharmakologische Aspekte

Die Indikationen der Inhibitoren sowohl der 5-Lipoxygenase als auch der Sphingosinkinase erstrecken sich hauptsächlich auf Entzündungs- und Tumorerkrankungen.

Hauptindikation der Inhibitoren der 5-Lipoxygenase war ursprünglich die Therapie entzündlicher Erkrankungen, später zeigte sich, dass sie in Tiermodellen mit Tumorerkrankungen positive Effekte hatten und somit auch in deren Therapie einsetzbar sein könnten.

Die Sphingosinkinase-Inhibitoren wurden dagegen zuerst gegen viele Tumormodelle getestet, wo sie sich als wirksam erwiesen. Später zeigte sich dann ihr Potential in der Therapie entzündlicher Erkrankungen.

2 Chemischer Teil

Die wesentlichen Ziele der Medizinischen Chemie liegen in der Entwicklung von Wirkstoffen mit einer hohen Potenz, ausgeprägten Selektivität und möglichst fehlenden toxischen, sowie günstigen pharmakologischen Eigenschaften. Um dies zu erreichen, werden bereits vorhandene Leitstrukturen optimiert.

Die Strukturen im Chemischen Teil sind als Grundgerüst mit ihren entsprechenden Resten beschrieben, die kompletten Strukturformeln aller Endverbindungen befinden sich in den Kapiteln 5.1.3 ff. und 7.1.

2.1 Leitstruktur der Inhibitoren der 5-Lipoxygenase

Ausgehend von **C06** wurden Optimierungen der Thiazolon-Struktur durchgeführt. Wie Abbildung 2.1 zeigt, lässt sich die Struktur von **C06** in drei pharmakophore Regionen aufteilen: den westlichen, den zentralen und den östlichen Teil. Die genaue chemische Bezeichnung von **C06** lautet: „(Z)-5-(4-Methoxybenzyl)-2-(4-tolyl)-5H-thiazol-4-on“.

Die Verbindungen aus den Substanzbibliotheken (vgl. Kap. 1.1.2.2.2) besaßen eine hohe strukturelle Varianz fast ausschließlich im westlichen Teil, während der Toly-Rest im östlichen Teil der Leitstruktur eine hohe Konstanz aufwies. Im ersten Schritt wurden Variationen im östlichen Teil eingefügt, um zu prüfen, in wie weit diese Partialstruktur essentiell für die Bindungseigenschaften an den Rezeptor ist. Auf Grund der zeitnahen Testung konnten die strukturellen Veränderungen relativ schnell auf ihre Auswirkungen bzgl. der IC_{50} -Werte geprüft werden. Im weiteren Verlauf des Projektes wurden auch Veränderungen im westlichen Teil und später auch am zentralen Ringsystem durchgeführt.

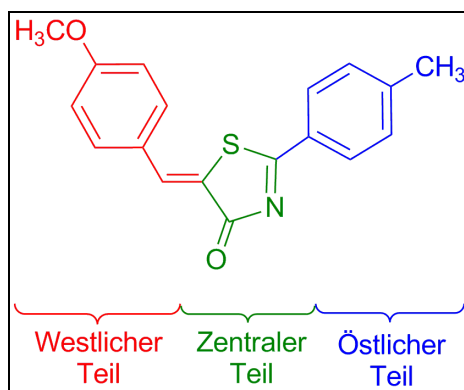


Abb. 2.1: Einteilung von **C06** in drei pharmakophore Regionen.

2.1.1 Inhibitoren mit einem Thiazolon-Gerüst

2.1.1.1 Synthese des Grundgerüsts

Die Darstellung der Thiazolon-Strukturen erfolgte analog der **C06**-Synthese in den meisten Fällen in einer „three-component-one-pot“-Synthese, was bedeutet, dass alle drei für die Reaktion benötigten Komponenten in einem Gefäß direkt miteinander reagierten. Diese Vereinfachung ist möglich, da die drei Komponenten in der gewünschten Reihenfolge reagieren und nur wenige Nebenprodukte entstehen, die sich zudem noch gut abtrennen lassen. Die etablierte Vorschrift von Zayed *et al.* wurde leicht abgewandelt, indem Methanol statt Ethanol als Lösungsmittel verwendet wurde [Zayed *et al.*, 1985]. Nur in zwei Fällen (**36,37**) wurde auf eine zweistufige Synthese zurückgegriffen, deren erster Schritt analog zur einstufigen Synthese ablief und der Darstellung des 2-Arylthiazolons (**V1**) diene (zentraler + östlicher Teil). Im zweiten Schritt erfolgte dann die Kondensation des Benzaldehyds (**36**) [Xing *et al.*, 2007] oder die des Acetophenons (**37**) [in Analogie zu: Unangst *et al.*, 1994].

Bei der einstufigen Synthese wird ein substituierter aromatischer Aldehyd mit Thioglykolsäure und einem aromatischen Nitril in einem polaren Lösungsmittel mit Triethylamin über Nacht unter Refluxbedingungen erhitzt (Abb. 2.2).

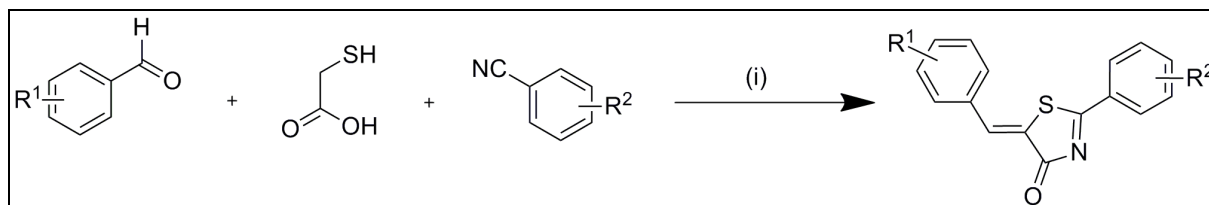


Abb. 2.2: Darstellung der einstufigen Synthese der Thiazolone: (i) TEA, MeOH, Reflux [Zayed *et al.*, 1985].

Dabei reagiert die Thioglykolsäure (**A**) rasch mit dem aromatischen Nitril (**B**), wodurch das Thiazolon-Gerüst (**C**) entsteht. Dies wurde auch durch eine deutliche Farbänderung (farblos nach gelb; gelb nach orange) sichtbar (Abb. 2.3).

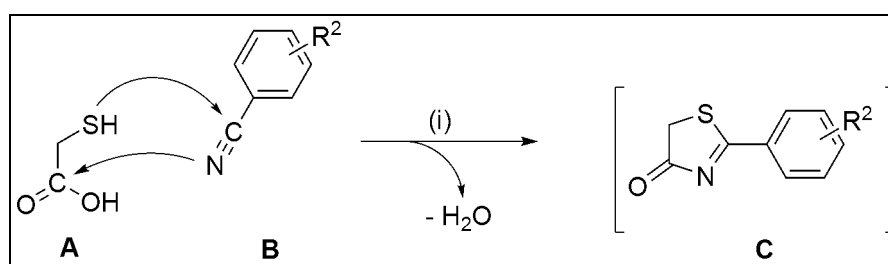


Abb. 2.3: Mechanismus des ersten Reaktionsschrittes: (i) TEA, Methanol, Reflux.

Anschließend reagiert der bereits vorhandene Aldehyd (**D**) über Nacht mit der CH-aziden Methylengruppe des Thiazolon-Ringes im Sinne einer Michael-Addition (Abb. 2.4).

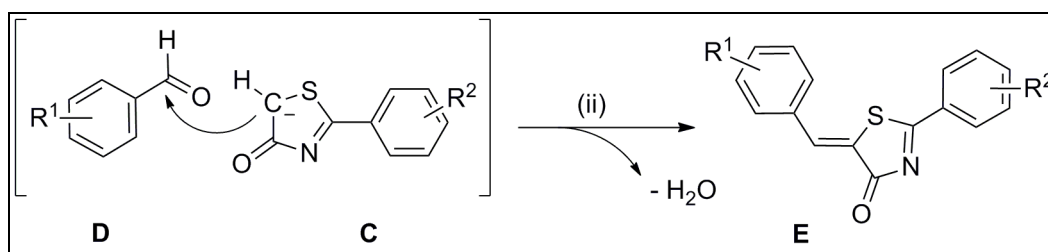


Abb. 2.4: Mechanismus des zweiten Reaktionsschrittes: (ii) TEA, Methanol, Reflux, 18 Std.

Am folgenden Tag wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt und das entstandene Öl zur Kristallisation gebracht (**E**). Sofern hierbei kein Feststoff entstand, wurde das Lösungsmittel erneut eingengt und der Ansatz mit verschiedenen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen behandelt. Die besten Ergebnisse (große Ausbeute und geringe Verunreinigungen) wurden bei 60 °C mit wenig Wasser und wenig Aceton erzielt. Der entstandene Niederschlag wurde mit Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Abhängig von der Lipophilie der Verbindung reichte die Umkristallisation in Ethanol bereits aus.

Durch Röntgenstrukturanalyse konnte nachgewiesen werden, dass **C06** an der Benzylen-Doppelbindung Z-konfiguriert ist [Hofmann *et al.*, 2011]. Dies ist damit zu erklären, dass nur in der Z-Konfiguration Wechselwirkungen zwischen dem Wasserstoff der CH-Gruppe und dem Sauerstoff der Carbonylgruppe stattfinden können. Da die Synthese der **C06**-Analoge nach demselben Prinzip abläuft wie die von **C06**, kann davon ausgegangen werden, dass die **C06**-Analoge ebenfalls Z-konfiguriert sind. Im NMR-Spektrum konnte die Konfiguration der Doppelbindung anhand der chemischen Verschiebung nicht eindeutig gezeigt werden.

Um auch die später aufgeführten anellierten Systeme eindeutig zu beschreiben, basieren die Reste R^1 und R^2 im Folgenden auf der einheitlichen Grundstruktur, die Abbildung 2.5 zeigt. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich R^1 und R^2 immer auf diese Struktur.

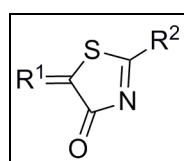


Abb. 2.5: Grundstruktur des Thiazolons mit den Resten R^1 und R^2 .

Wie bereits erwähnt, wurden zu Beginn Substanzen synthetisiert, die im westlichen Teil mit einer *p*-Methoxybenzylengruppe substituiert waren und die sich somit nur in ihren Substituenten am östlichen Phenylring unterschieden (Tabelle 2.1).

Tab. 2.1: Übersicht über die Strukturen mit Variationen nur am östlichen Phenylring. R^1 und R^2 gemäß Abbildung 2.5.

#	R^1	R^2	#	R^1	R^2
1			8		
2			9		
3			10		
4			11		
5			12		
6			13		
7					

Um den Einfluss der Position der Substituenten auf die Bindungseigenschaften und die Selektivität zu untersuchen, wurden die Regioisomerenpaare **5/6**, **8/9** und **10/11/12** synthetisiert. Die Liganden **7/8/10** wurden als Vertreter der verschiedenen Halogene dargestellt, wodurch der Einfluss jener funktionellen Gruppen getestet wurde. Halogene wurden auch aus Gründen des Bioisosteriekonzepts gewählt. Bioisosterie bedeutet eine gleiche räumliche Ausdehnung verschiedener funktioneller Gruppen bei vergleichbarer Wirkung in biologischen Systemen [Siebert, 2004]. Um den Einfluss von räumlich ausgedehnten Substituenten zu prüfen, wurde **4** synthetisiert und mit **5** verglichen. Die

Substanzen wurden alle nach der oben vorgestellten, einstufigen „*three-component-one-pot*“-Methode synthetisiert.

Die nächsten Substanzen enthielten Variationen im westlichen und östlichen Teil. Tabelle 2.2 beschreibt die Reste R^1 und R^2 der Substanzen **14** bis **22**.

Tab. 2.2: Übersicht über die Strukturen mit Variationen im westlichen und östlichen Teil. R^1 und R^2 gemäß Abbildung 2.5.

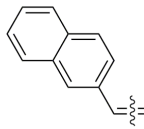
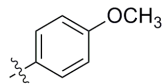
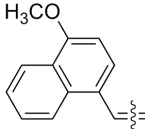
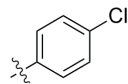
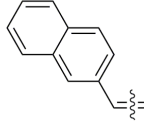
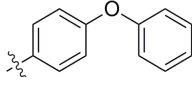
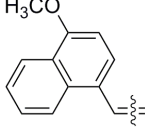
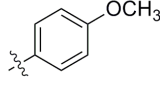
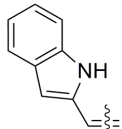
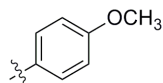
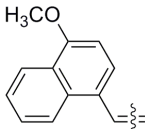
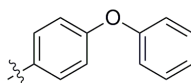
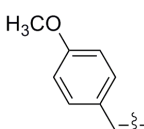
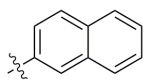
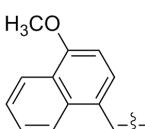
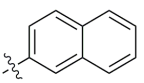
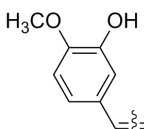
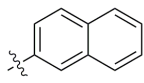
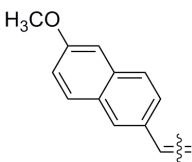
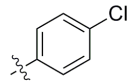
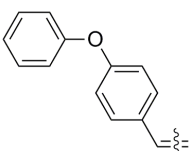
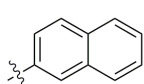
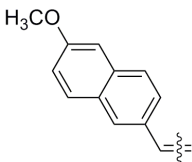
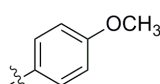
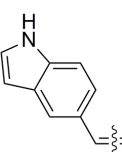
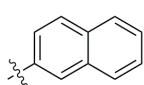
#	R^1	R^2	#	R^1	R^2
14			19		
15			20		
16			21		
17			22		
18					

Diese Strukturen dienen der Aufklärung von Bindungseigenschaften und Selektivität, so sollten **14** und **16** den Einfluss der Kettenlänge an R^1 im Vergleich zu **2** und **10** zeigen. Bei **17** und **18** waren die Substituenten im Vergleich zu **10** und **C06** getauscht. **19** bis **22** könnten Hinweise auf eine eventuell vorhandene Toleranz gegenüber größerer Substituenten im westlichen Teil geben. Die Substanzen wurden ebenfalls alle nach der oben vorgestellten, einstufigen „*three-component-one-pot*“-Methode synthetisiert.

Weitere Substanzen, die im westlichen und östlichen Teil substituierte Phenylringe besitzen, sind in den Kapiteln 2.1.1.2.1 (**38-40**), bzw. 2.1.1.2.2 (**41-43**) beschrieben. Sie bestehen aus Vorstufen mit einer Ether-, bzw. Amidstruktur, deren Synthese dort beschrieben ist.

Um die strukturelle Vielfalt weiter zu erhöhen, wurden auch anellierte Ringsysteme in den westlichen und/oder östlichen Teil eingebaut. Auch diese Substanzen konnten alle nach der oben vorgestellten, einstufigen „three-component-one-pot“-Methode synthetisiert werden. Tabelle 2.3 beschreibt die Reste R^1 und R^2 der Substanzen **23** bis **35**.

Tab. 2.3: Übersicht über die Strukturen mit anellierten Ringsystemen. R^1 und R^2 gemäß Abbildung 2.5.

#	R^1	R^2	#	R^1	R^2
23			30		
24			31		
25			32		
26			33		
27			34		
28			35		
29					

Da viele Strukturen, die ihr Target im Bereich des Lipid Signallings haben, lipophile Strukturelemente besitzen (vgl. Kap. 1.1.4.6), wurden einige Derivate mit lipophileren Resten, wie z.B. Naphthyl- oder Indolgruppen, synthetisiert. Um die Vergleichbarkeit mit den zuvor dargestellten Strukturen gewährleisten zu können, wurde bei den Substanzen **23** bis **29**

jeweils nur ein Rest verändert. Jede Struktur hat somit einen „Partner“, der sich nur in einem Rest von ihr unterscheidet.

Die Strukturen **30** bis **35** beinhalten mit ihren Methoxynaphthalengruppen im westlichen Teil sowohl die bewährte Methoxygruppe als auch ein anelliertes Ringsystem. In ihrem östlichen Teil wurden verschiedene Strukturelemente eingebaut, die bereits von anderen Substanzen bekannt sind, um auch hierbei die Vergleichbarkeit gewährleisten zu können. Zum Einsatz kamen als Edukte der „*three-component-one-pot*“-Synthese 4-Methoxy-1-naphthaldehyd und 6-Methoxy-2-naphthaldehyd.

Um den Einfluss der Methylgruppe an der Enyl-Struktur von R^1 zu messen, wurde **37** synthetisiert, deren Struktur ebenso wie **36** im östlichen Teil eine *p*-Aminophenylgruppe besitzt. Die Darstellung von **36** erfolgte mittels der einstufigen „*three-component-one-pot*“-Synthese, wie sie zuvor beschrieben wurde. Zudem wurde bei dieser Substanz eine neue Syntheseroute evaluiert, die aus zwei Stufen bestand, wobei die Zwischenstufe (**V1**) auch für die Synthese von **37** verwendet wurde. Die Ausbeuten beider Syntheserouten waren mit 30-45% vergleichbar, so dass zwei brauchbare Optionen für die Thiazolon-Synthese zur Verfügung standen.

Die „*three-component-one-pot*“-Synthese hatte ihren Vorteil in der einfacheren Handhabung, aber einen Nachteil, dass man nur Benzaldehyde einsetzen konnte. Dagegen sah es bei der zweistufigen Synthese genau umgekehrt aus: mehr Zeitaufwand, dafür wurden aber Zwischenprodukte gebildet, die sich auch mit Acetophenonen weiterverarbeiten ließen, wie es bei **37** der Fall war.

Bei der zweistufigen Synthese erfolgten die oben dargestellten zwei Stufen nicht unmittelbar hintereinander in einem Ansatz, sondern die Thiazolon-Zwischenstufe (**V1**) wurde komplett aufgereinigt und in einem zweiten Ansatz weiter umgesetzt. Im Unterschied zum ersten Schritt der einstufigen Synthese wurde das *p*-Aminobenzonitril mit der Thioglykolsäure mit einigen Tropfen Triethylamin in Ethanol und nur für eine Stunde unter Refluxbedingungen erhitzt (Abb. 2.6).

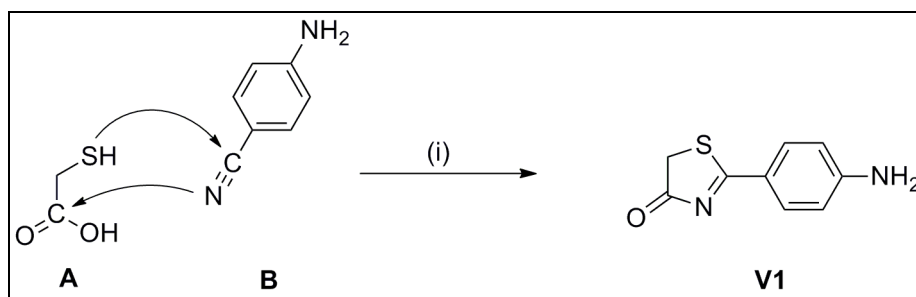


Abb. 2.6: Erste Stufe der Darstellung der Thiazolone mit einer *p*-Aminogruppe im östlichen Teil (**5,43**): (i) TEA, EtOH, Reflux, 1 Std.

Anschließend wurde **V1** in Toluol suspendiert und für **36** (**D**) mit *p*-Methoxybenzaldehyd (**C**) und Ammoniumacetat über Nacht unter Refluxbedingungen umgesetzt [Xing *et al.*, 2007], für **37** (**D**) wurde es mit *p*-Methoxyacetophenon (**C**) und Ammoniumacetat 90 Minuten bei 130 °C in der Mikrowelle umgesetzt [in Analogie zu: Unangst *et al.*, 1994], wobei der Mechanismus der Kondensation analog zum zweiten Schritt der einstufigen Synthese erfolgte (Abb. 2.7). Die Reaktion mit Acetophenon benötigte mehr Energie, so dass zuerst 72 Stunden refluxiert wurde. Dabei entstand ein Reaktionsgemisch mit vielen Nebenprodukten und möglichen Polymerisationsaddukten, die an der schwarzen Farbe des Gemischs erkennbar waren. Eine Aufreinigung und Identifizierung der Produkte war leider nicht möglich. Die Durchführung der Reaktion in der Mikrowelle erschien erfolgversprechender, da in einer Mikrowelle Reaktionen in hoher Energiedichte im Gegensatz zu konventionellen Erwärmungstechniken mittels Konvektion durchgeführt werden können. Im vorliegenden Fall genügte hierbei eine Reaktionszeit von 90 Minuten, mit dem Resultat weniger Nebenprodukte und einer einfacheren Aufarbeitung.

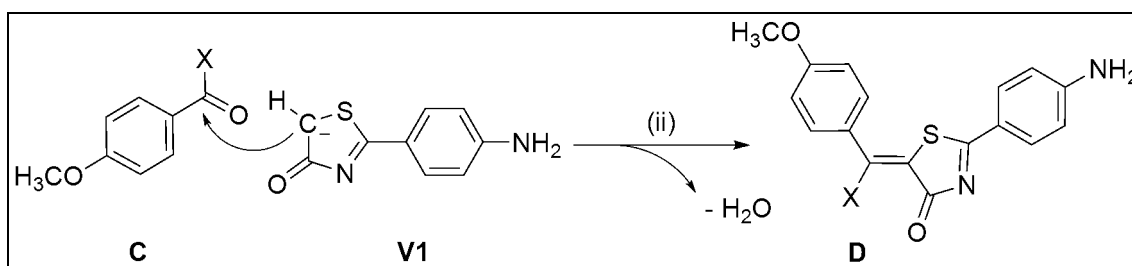


Abb. 2.7: Zweite Stufe der Darstellung der Thiazolone mit einer *p*-Aminogruppe im östlichen Teil: **36**: X = H; (ii) NH₄Ac, Toluol, Reflux, 18 Std. [Xing *et al.*, 2007].

37: X = CH₃; (ii) NH₄Ac, Toluol, Mikrowelle (90 Min., 130 °C) [in Analogie zu: Unangst *et al.*, 1994].

2.1.1.2 Synthesen der Zwischenstufen

Die Substituenten der Thiazolone wurden durch verschiedene Gruppen variiert, um ihre medizinisch-chemischen Eigenschaften zu optimieren. Im weiteren Verlauf werden nun die Synthesen der substituierten aromatischen Aldehyde und Nitrile beschrieben, die als Zwischenstufen benötigt wurden. Die meisten Aldehyde und Nitrile waren käuflich zu erwerben, so dass keine Zwischenstufen-Synthese nötig war.

2.1.1.2.1 Synthese der Ether-Verbindungen

Zur Darstellung der Ether-Verbindungen **38-40** wurde das entsprechende Phenol (**B**) mit Kaliumcarbonat in Dimethylformamid suspendiert (Abwandlung der klassischen Ethersynthese nach Williamson), wodurch sich das Phenolat-Anion bildete. Anschließend wurde die Halogenverbindung (**A**: Ethylchloracetat für **V2,V3** und Brompropan für **V4**) hinzugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (Abb. 2.8) [Spurg & Waldvogel, 2008].

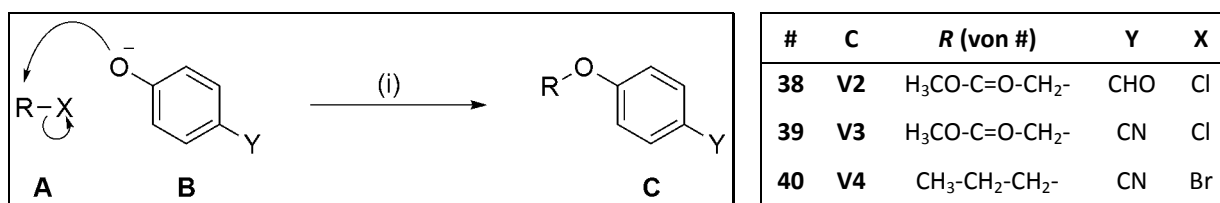


Abb. 2.8: Reaktionsmechanismus und Substituenten der Ethersynthese: (i) K₂CO₃, DMF, RT, 18 Std. [Spurg & Waldvogel, 2008].

38 und **39** wurden wie alle anderen Substanzen in der „*three-component-one-pot*“-Synthese in Methanol gekocht, so dass schließlich der gewünschte Methylester entstand.

2.1.1.2.2 Synthese der Amid-Verbindungen

Die Amid-Verbindungen **41-43** wurden durch eine klassische Amidsynthese aus primären aromatischen Aminen und aliphatischen Säurechloriden erhalten: das *m*- oder *p*-Aminosubstituierte Benzotrinitril (**A**) wurde mit dem Säurechlorid (**B**) und Pyridin in 1,4-Dioxan unter Argonschutzgasatmosphäre und Refluxbedingungen über Nacht erhitzt (Abb. 2.9).

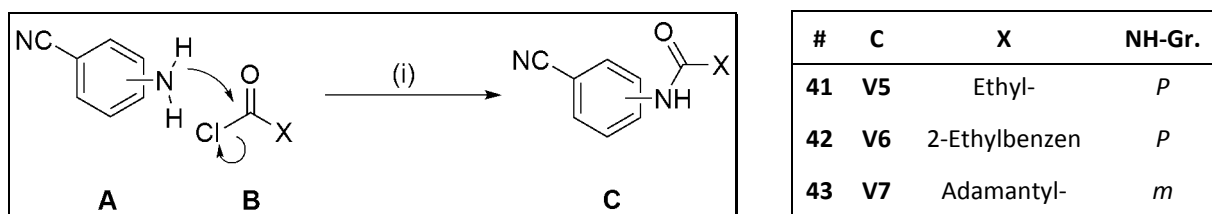


Abb. 2.9: Reaktionsmechanismus und Substituenten der Amidsynthese: (i) Pyridin, 1,4-Dioxan, Reflux, 18 Std. [Smith *et al.*, 2007].

2.1.2 Inhibitor mit einem Oxazolone-Gerüst

Neben den Thiazolonen wurde auch eine Struktur mit einem Oxazolone-Gerüst (**44**) synthetisiert. Da diese im für die Testung benötigten Puffer ausfiel und somit nicht messbar war (vgl. Kap. 3.1.2.1.6), wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt. Zur Darstellung von **44** wurde 2-Benzamidoessigsäure (**A**), auch bekannt als Hippursäure, in einem „one-pot“-Ansatz mit *p*-Methoxybenzaldehyd, Natriumacetat und Essigsäureanhydrid in Xylol unter Argonschutzgasatmosphäre und Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt (Abb. 2.10). Im ersten Schritt kondensiert die Hippursäure unter Wasserabscheidung, bedingt durch das wasserentziehende Essigsäureanhydrid, zu einem Oxazolone (**B**). Im zweiten Schritt erfolgt dann die Kondensation des Benzaldehyds gemäß zuvor beschriebenem Mechanismus (vgl. Kap. 2.1.1.1) [Shakely & Krutak, 2006].

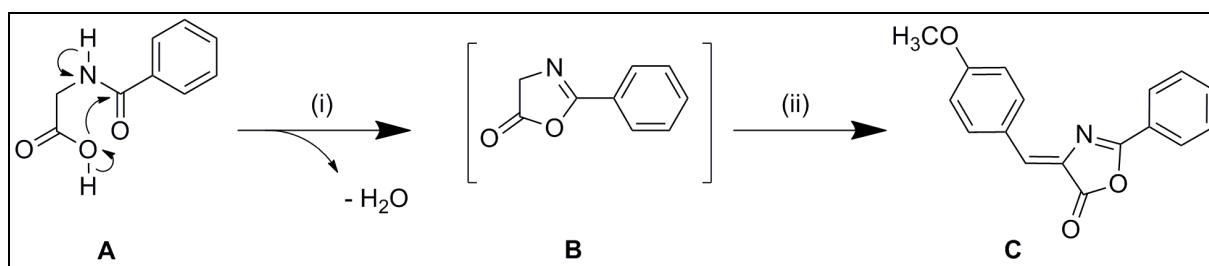


Abb. 2.10: Mechanismus der Darstellung des Oxazolons **44**: (i) NaAc, Essigsäureanhydrid, Xylol, Reflux, 3 Std; (ii) *p*-Methoxybenzaldehyd.

2.1.3 Inhibitoren mit einem Thioxothiazolidinon-Gerüst

Um die Vielfalt der Strukturen zu erhöhen, wurden auch Substanzen synthetisiert, die ein Thioxothiazolidinon-Gerüst besitzen (**45-50**). Die Darstellung erfolgte ebenfalls in einem „one-pot“-Ansatz: Ein aromatisches oder aliphatisches Amin (**B**) wurde mit Bis(carboxymethyl)-trithiocarbonat (**A**) in 1,2-Dimethoxyethan (DME) mit Triethylamin (TEA) in der Mikrowelle zehn Minuten bei 90 °C erhitzt. Hierbei bildete sich unter Abspaltung von Thioglykolsäure der Thioxothiazolidinon-Ring (**C**). Anschließend wurde der entsprechende Benzaldehyd in das versiegelte Vial injiziert und fünf Minuten bei 110 °C erhitzt (Abb. 2.11). Diese Kondensation erfolgte nach dem bereits beschriebenen Mechanismus (vgl. Kap. 2.1.1.1) [Radi *et al.*, 2010].

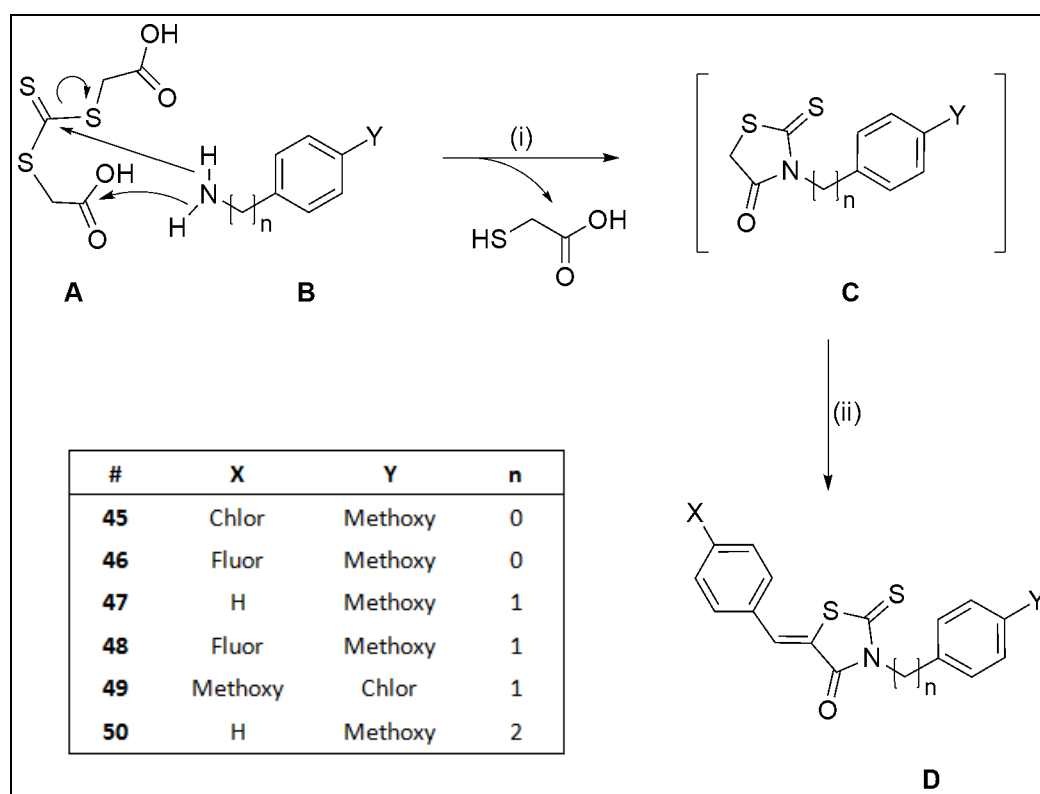


Abb. 2.11: Mechanismus der Darstellung der Thioxothiazolidinone: (i) DME, TEA, Mikrowelle (10 Min., 90 °C); (ii) *p*-X-Benzaldehyd, Mikrowelle (5 Min., 110 °C). X, Y: Reste; n: Anzahl der CH₂-Gruppen.

2.2 Leitstrukturen der Inhibitoren der Sphingosinkinase

Die Optimierung der Sphingosinkinase-Inhibitoren bezog sich in erster Linie auf den von French *et al.* veröffentlichten Inhibitor **SKI-II** (vgl. Kap. 1.2.4.4.3.1). Daneben wurden aber auch aktuelle Veröffentlichungen ausgewertet und die eigene Synthesestrategie dahingehend angepasst. Wie bereits beschrieben sind die Strukturen der Sphingosinkinase-Inhibitoren sehr heterogen und da die Forschung auf dem hochkomplexen Gebiet der Sphingolipide noch am Anfang steht, die Bindestellen nicht exakt aufgeklärt, sowie die Isoformen der Sphingosinkinase nicht abschließend untersucht sind, besteht immer die Möglichkeit, dass die verschiedenen Inhibitoren verschiedene Angriffspunkte am Enzym haben. Somit führt der Einbau verschiedener funktioneller Gruppen nicht unbedingt zur besten Substanz. Allerdings lassen sich „Tendenzen“ ableiten, auf die im Folgenden eingegangen wird.

2.2.1 Die erste Leitsubstanz: SKI-II

French *et al.* bezeichneten 2003 in ihrer Publikation über die Entdeckung der Sphingosinkinase-Inhibitoren **Compound II** als ihre Leitsubstanz [French *et al.*, 2003]. Sie zeigte wie bereits beschrieben gute inhibitorische Eigenschaften und eine hohe Selektivität gegenüber der humanen Sphingosinkinase (vgl. Kap. 1.2.4.4.3.1). 2006 wurde **Compound II** dann im Rahmen der Erforschung der antitumoralen Eigenschaften in **SKI-II** umbenannt [French *et al.*, 2006]. Dennoch wird der ursprüngliche Name **Compound II** auch weiterhin in der aktuellen Literatur verwendet. Abbildung 2.12 zeigt die Struktur von **SKI-II**, deren chemische Bezeichnung nach IUPAC „4-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-ylamino)phenol“ lautet. Ihre Darstellung ist in Kap. 2.2.4.1 beschrieben.

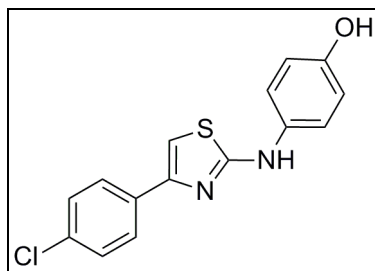


Abb. 2.12: Struktur des Sphingosinkinase-Inhibitors **SKI-II** [French *et al.*, 2003 + 2006].

2.2.2 Weitere Leitsubstanzen

Um die strukturelle Vielfalt zu erhöhen, wurden auch Substanzen synthetisiert, die an den Ceramidkinase-Inhibitor **NVP231** [Graf *et al.*, 2008] und an den S1P-Rezeptoragonisten **SEW2871** [Jo *et al.*, 2005] angelehnt waren (vgl. Kap. 1.2.4.4.1). Im ersten Fall handelte es sich um Strukturen mit einem Benz[*d*]thiazol-Gerüst, im zweiten Fall um solche mit einem Oxadiazol-Gerüst (Abb. 2.14).

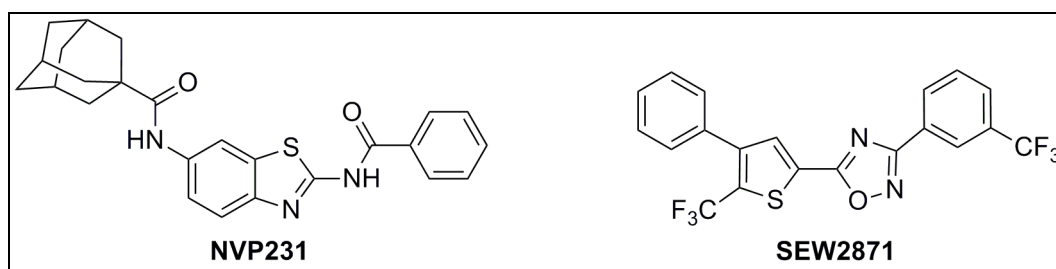


Abb. 2.14: Strukturen des Ceramidkinase-Inhibitors **NVP231** [Graf *et al.*, 2008] und des Sphingosin-1-phosphat-Rezeptoragonisten **SEW2871** [Jo *et al.*, 2005].

2.2.3 Synthesen der Sphingosinkinase-Inhibitoren

Die Synthesen der Sphingosinkinase-Inhibitoren basierten auf einer Art „Baukastenprinzip“, bei dem verschiedene Module miteinander kombiniert werden können. Die „Bausteine“ und ihre verschiedenen Reaktionen werden im weiteren Verlauf erklärt.

2.2.3.1 Synthese von SKI-II

SKI-II besteht aus einem Thiazolring, welcher in der Position zwei mit einer *p*-Aminophenol-Gruppe und in Position vier mit einem *p*-Chlorphenylring substituiert ist (Abb. 2.12). Die Darstellung von **SKI-II** (**F**) erfolgte gemäß der Hantz'schen-Thiazolsynthese aus bromiertem *p*-Chloracetophenon (**D**) und 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff (**C**) [analog zu: Narayana *et al.*, 2004]. Das Thioharnstoff-Derivat wurde zuvor in einem zweistufigen Prozess aus Benzoylchlorid (**A**), Ammoniumisothiocyanat (= Ammoniumthiocyanat) und *p*-Aminophenol synthetisiert [Rasmussen *et al.*, 1988; Metwally *et al.*, 2007]. Da *p*-Aminophenol rasch in ein *p*-Benzochinonimin oxidierte, erfolgte diese Synthese über eine Zwischenstufe (**B**). Hierbei wurde *p*-Aminophenol direkt in den Ansatz gegeben und sofort umgesetzt (Abb. 2.15 und 2.16). Abbildung 2.17 zeigt den Mechanismus der Darstellung von **C**.

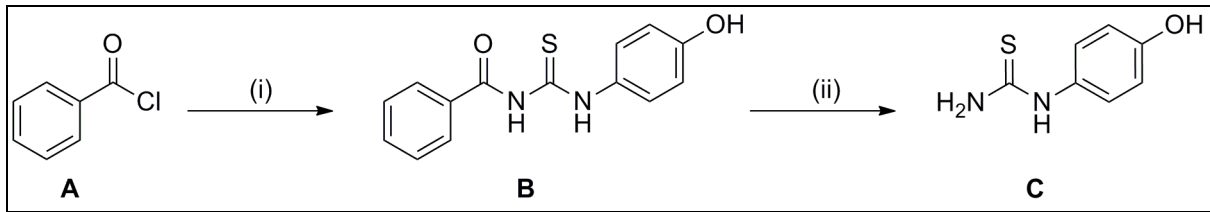


Abb. 2.15: Darstellung von 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff (**C**): (i) NH_4SCN , Aceton, Reflux, 3 Std.; anschließend *p*-Aminophenol, Aceton, Reflux, 1 Std.; (ii) NaOH , 80 °C, 20 Min. [Rasmussen *et al.*, 1988; Metwally *et al.*, 2007].

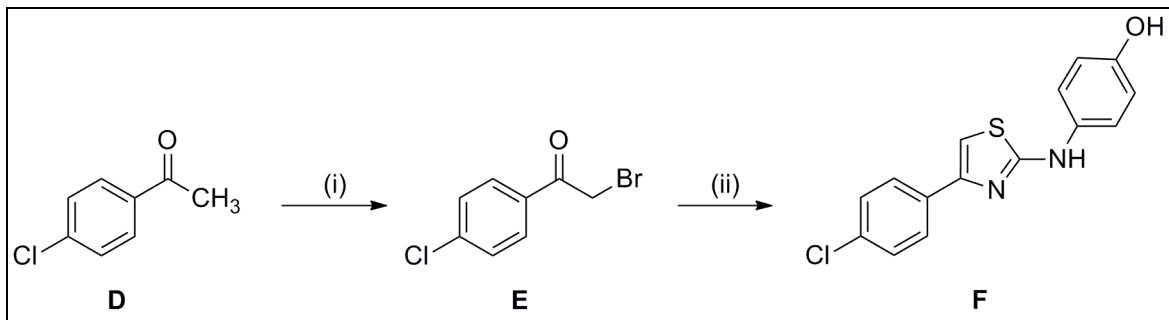


Abb. 2.16: Darstellung von SKI-II (**F**): (i) Br_2 , CH_2Cl_2 , Eis; (ii) **C**, EtOH, Reflux, 3 Std. [Narayana *et al.*, 2004].

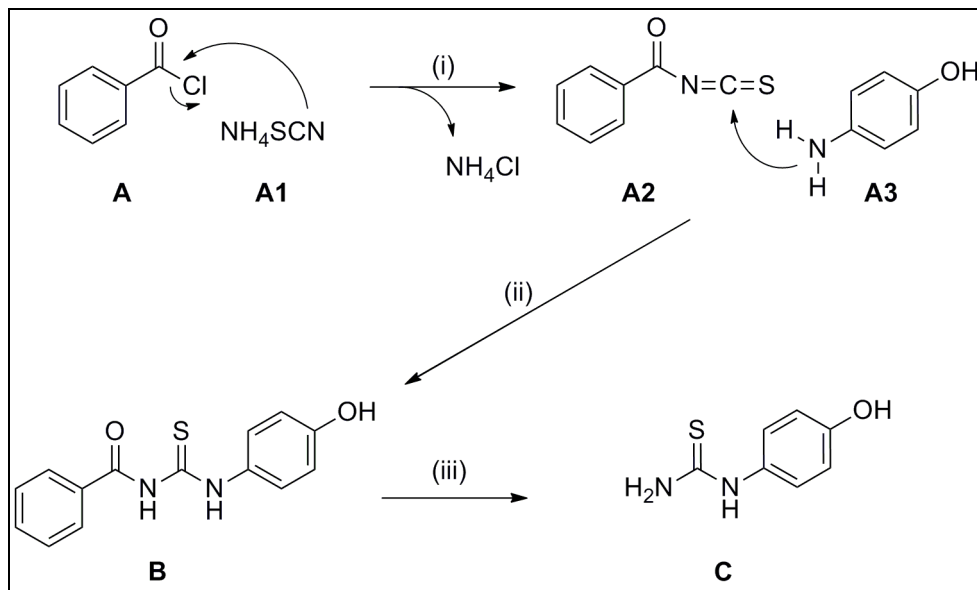


Abb. 2.17: Mechanismus der Darstellung von 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff (**C**): (i) Aceton, Reflux, 3 Std.; (ii) Aceton, Reflux, 1 Std.; (iii) NaOH , 80 °C, 20 Min. [Rasmussen *et al.*, 1988; Metwally *et al.*, 2007].

SKI-II war anfangs nicht kommerziell erhältlich und später wäre der Erwerb unökonomisch gewesen. Da wir es als Referenz in unserem Testsystem einsetzen wollten, habe ich es auch selbst synthetisiert. Aus diesem Grund wird die Substanz im weiteren Verlauf auch als **51** bezeichnet, entsprechend heißen die Zwischenstufe **B**, **C** und **E** in den folgenden Kapiteln **V8**, **V9** und **V10**.

Zuvor wurde die Darstellung von 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff (**C**) auf anderen Synthesewegen durchgeführt. Dies führte allerdings nicht zum gewünschten Produkt (**G**): Zum einen wurde eine Methode angewendet, bei der substituierte Aniline mit Ammoniumisothiocyanat in Wasser gekocht werden [Willson *et al.*, 1992]. Auch unter abgewandelten Reaktionsbedingungen (Mikrowelle, unterschiedliche Temperatur und Reaktionsdauer), in diversen Lösungsmitteln (Aceton, DMF) und mit verschiedenen großen Überschüssen des Ammoniumisothiocyanates ließ sich das Produkt **G** nicht synthetisieren. Eine andere Methode des gleichen Autors sah das Verschmelzen der beiden Edukte ohne Lösungsmittel vor [Willson *et al.*, 1992]. Die Bildung von Ammoniak zeigte hierbei den Reaktionsfortschritt an. Auch diese Methode brachte keinen Erfolg. Eine mögliche Ursache lag in der oben bereits kurz erwähnten Tatsache, dass *p*-Aminophenol leicht zu einem *p*-Benzochinonimin oxidierte und somit für die Reaktion nicht mehr zur Verfügung stand.

Die Methode des Schmelzens der Reaktionspartner ohne Lösungsmittelzugabe wurde auch direkt mit Thioharnstoff und *p*-Aminophenol durchgeführt. Dabei bildete sich das Produkt, wenn auch in geringer Ausbeute (5-10%). Zudem war die Aufreinigung aus der schwarzen Schmelze unmöglich und die Abtrennung des noch vorhandenen Thioharnstoffes gelang nicht im gewünschten Ausmaße.

Den entscheidenden Fortschritt brachte schließlich die Methode mit dem „Umweg“ über die Zwischenstufe (**B**). Hierbei wurde *p*-Aminophenol direkt in den Ansatz gegeben und sofort umgesetzt [Rasmussen *et al.*, 1988; Metwally *et al.*, 2007]. Die Reaktionsbedingungen und der Mechanismus sind bereits in Abbildung 2.15 und dem anschließenden Text erwähnt.

Der Mechanismus der Bromierung von *p*-Chloracetophenon ist in Abbildung 2.18 dargestellt [Narayana *et al.*, 2004].

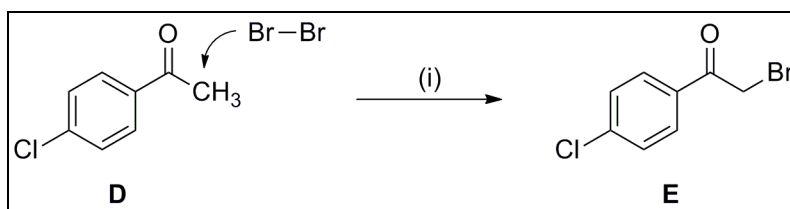


Abb. 2.18: Reaktionsmechanismus der Bromierung von *p*-Chloracetophenon: (i) CH_3Cl , Eis [Narayana *et al.*, 2004].

Die Bromierung erfolgte an der Seitenkette, sie wurde unter Lichtausschluss und Eiskühlung in Chloroform durchgeführt. Die Acetophenone unterliegen der Keto-Enol-Tautomerie: ein

apolares Lösungsmittel begünstigt die Enol-Form, so dass die Bromierung ermöglicht wird. Nach vollständiger Bromzugabe wurden Kühlung und Lichtschutz entfernt und bis zur Entfärbung gerührt. Der Ansatz wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag. Es konnte ohne weitere Aufreinigung direkt für die Thiazolsynthese eingesetzt werden.

Das bromierte *p*-Chloracetophenon (**E**) wurde mit 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff (**C**) gemäß der Hantz'schen Thiazolsynthese in Ethanol drei Stunden unter Refluxbedingungen erhitzt [Narayana *et al.*, 2004]. Abbildung 2.19 zeigt den Mechanismus der Darstellung von **SKI-II (F)**.

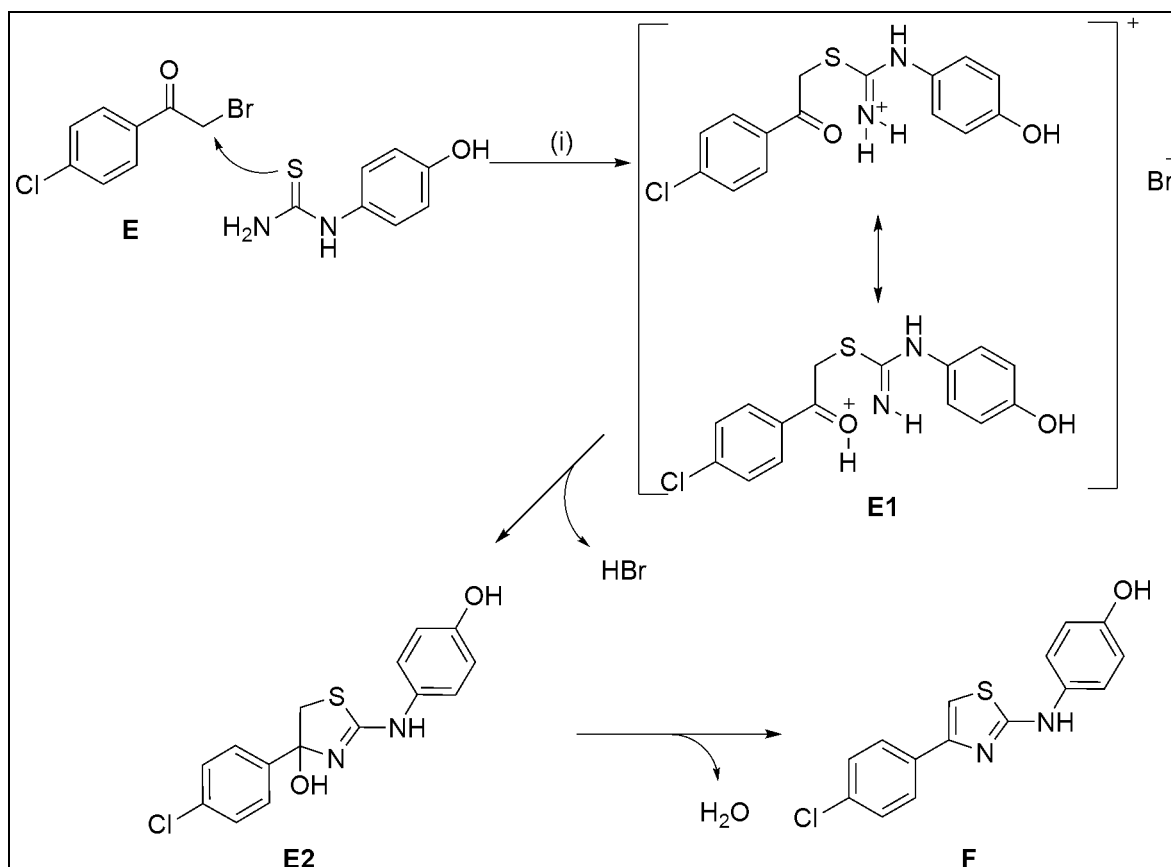


Abb. 2.19: Mechanismen der Darstellung von **SKI-II (F)**: (i) EtOH, Reflux, 3 Std. [Narayana *et al.*, 2004].

Dabei erfolgte zuerst eine S-Alkylierung durch eine nukleophile Substitution des Alkylbromids, wodurch das Thiuronium-Salz (**E1**) gebildet wurde. Durch einen Protonentransfer auf die benachbarte Carbonylgruppe zyklisierte es rasch unter Abspaltung von Bromwasserstoff zu einem substituierten 2-Amino-4-hydroxy-4,5-dihydrothiazol (**E2**). Unter Abspaltung von Wasser entstand schließlich das gewünschte Produkt (**F**).

2.2.3.2 Das „Baukastenprinzip“

Wie sich an der oben beschriebenen Synthese von **SKI-II** gut erkennen lässt, sind die Strukturen aus zwei verschiedenen „Bausteinen“ (engl.: *building blocks*) zusammengesetzt: ein (un)substituiertes Acetophenon, das bromiert wird, und ein substituierter Thioharnstoff. Da beide Reaktionspartner Vertreter von Substanzklassen sind, die sich durch eine hohe Vielfalt auszeichnen, konnte eine Substanzbibliothek analog zu **SKI-II** synthetisiert werden. Alle am Thiazol-Gerüst vorgenommenen Modifikationen sind in Abbildung 2.20 dargestellt. Die einzelnen Substanzen werden in Kapitel 2.2.4.2.1 ausführlich behandelt. Einige synthetisierte Strukturen haben als Grundgerüst einen anellierten Thiazolring (Benz[*d*]thiazole: **97-102**). Diese werden der besseren Übersicht wegen in Kapitel 2.2.4.2.2 vorgestellt.

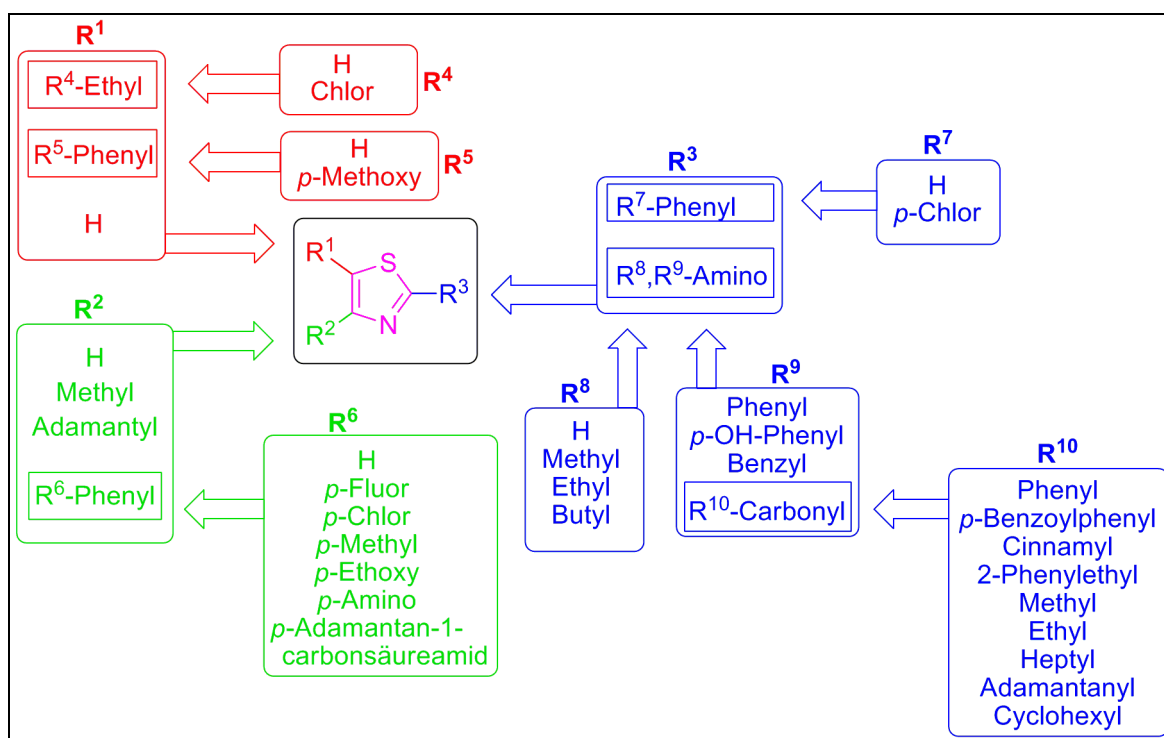


Abb. 2.20: Übersicht über alle am Thiazol-Gerüst vorgenommenen Modifikationen.

Die Thiazole wurden teilweise aus unsubstituiertem, bzw. einfach alkyliertem Thioharnstoff hergestellt, so dass sie als resultierende 2-Aminothiazolpartialstrukturen in einem weiteren Schritt für eine Amid-Synthese mit Carbonsäuren und Carbonsäurechloriden zur Verfügung standen. Für die Thiazolsynthese muss mindestens eine der beiden Aminogruppen des Thioharnstoffes als primäres Amin vorliegen (Thioamidgruppe), so dass sich alle Veränderungen auf die zweite Aminogruppe beschränkten, in einigen Fällen wurde auch Thiobenzamid eingesetzt, welches keine zweite Aminogruppe besitzt (vgl. Kap. 2.2.3.2.1.1).

2.2.3.2.1 Bausteine für Strukturen mit einem Thiazol-Gerüst

Im weiteren Verlauf werden nun die einzelnen Bausteine der verschiedenen Thiazole detailliert vorgestellt. Neben den bereits beschriebenen (un)substituierten Acetophenonen wurden auch weitere Bausteine, wie zum Beispiel Phenylacetaldehyd und Phenylacetone, zur Reaktion mit Thioharnstoffen und weiteren Thiobenzamiden eingesetzt. Die Unterkapitel sind nach den jeweiligen Reaktionspartnern wie folgt eingeteilt:

- Synthesen mit (un)substituierten Acetophenonen und *N*-Phenylthioharnstoffen (**51-60**)
- Synthese mit 1-Acetyladamantan und 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff (**61**)
- Synthese mit *p*-Chloracetophenon und *N*-Benzylthioharnstoff (**62**)
- Synthesen mit substituierten Acetophenonen und Thiobenzamiden (**63-65**)
- Synthesen mit Phenylacetaldehyd/Phenylacetonen und *p*-Chlorthiobenzamid (**66-68**)
- Synthesen mit (un)substituierten Acetophenonen und Thioharnstoffen (**V15-V24**)
- Synthesen von verschiedenen Substanzen mit Thioharnstoff (**V25, V26**)
- Synthese der Amid-Verbindungen (**69-96**)

Die Thiazolsynthese der (un)substituierten Acetophenone mit den substituierten Thioharnstoffen verläuft nach denselben Mechanismen wie die Synthese von **SKI-II** (vgl. Kap. 2.2.3.1) [Narayana *et al.*, 2004], sie wird daher nicht mehr einzeln vorgestellt.

2.2.3.2.1.1 Synthesen mit (un)substituierten Acetophenonen und *N*-Phenylthioharnstoffen

Um den Effekt auf Bindungseigenschaften und Selektivität untersuchen zu können, wurden Strukturen mit Substituenten verschiedener Eigenschaften synthetisiert. Diese Substituenten unterscheiden sich neben ihrer Lipophilie, in ihrer räumlichen (sterischen) Ausdehnung und ihrer Eigenschaft, Wasserstoffbrückenbindungen aufzubauen, bzw. zu akzeptieren (H-Brücken-Donator, bzw. -Akzeptor).

Die Bezeichnungen **C**, **D**, **E** und **F** werden in der Folge allgemein für die entsprechenden Thioharnstoffe, Acetophenone und Analoga, bzw. die bromierten Strukturen und die Endprodukte verwendet.

Abbildung 2.21 zeigt die Synthese der Thiazolverbindungen (**F**) aus (un)substituierten Acetophenonen (**D**) und *N*-Phenylthioharnstoffen (**C**). Tabelle 2.4 zeigt die Auflistung der Reste R^1 , R^6 und R^9 [Narayana *et al.*, 2004].

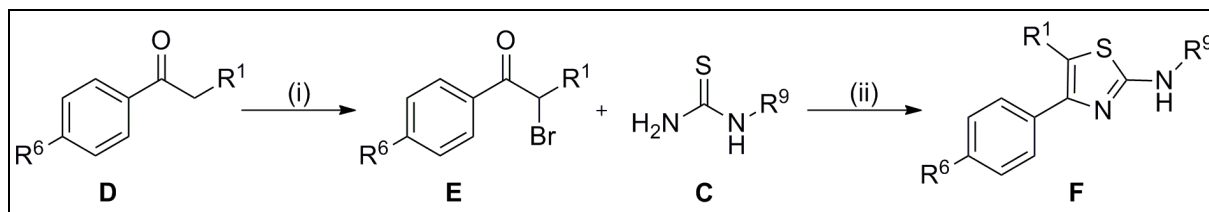


Abb. 2.21: Darstellung der Thiazole (**F**). R^1 , R^6 , R^9 vgl. Tabelle 2.4: (i) CH_3Cl , Br_2 , Eis; (ii) EtOH, Reflux, 3 Std. [Narayana *et al.*, 2004].

Tab. 2.4: Beschreibung der Reste R^1 , R^6 , R^9 gemäß Abbildung 2.21.

#	R^1	R^6	R^9
51	H	Chlor	<i>p</i> -OH-Phenyl
52	H	Fluor	<i>p</i> -OH-Phenyl
53	H	Ethoxy	<i>p</i> -OH-Phenyl
54	H	Methyl	<i>p</i> -OH-Phenyl
55	H	Chlor	Phenyl
56	H	H	<i>p</i> -OH-Phenyl
57	Phenyl	H	<i>p</i> -OH-Phenyl
58	Ethyl	Chlor	<i>p</i> -OH-Phenyl

Bei der Darstellung von **59** war der oben genannten Bromierung mit anschließender Thiazolsynthese eine Amidsynthese aus Adamantan-1-carbonsäurechlorid und *p*-Aminoacetophenon vorgeschaltet. Deren Mechanismus läuft analog zu dem in Kapitel 2.1.1.2.2 und in Kapitel 2.2.4.2.1.8 genannten Mechanismus [Smith *et al.*, 2007]. Abbildung 2.22 zeigt die komplette Synthese von **59** über die Vorstufe **V13**.

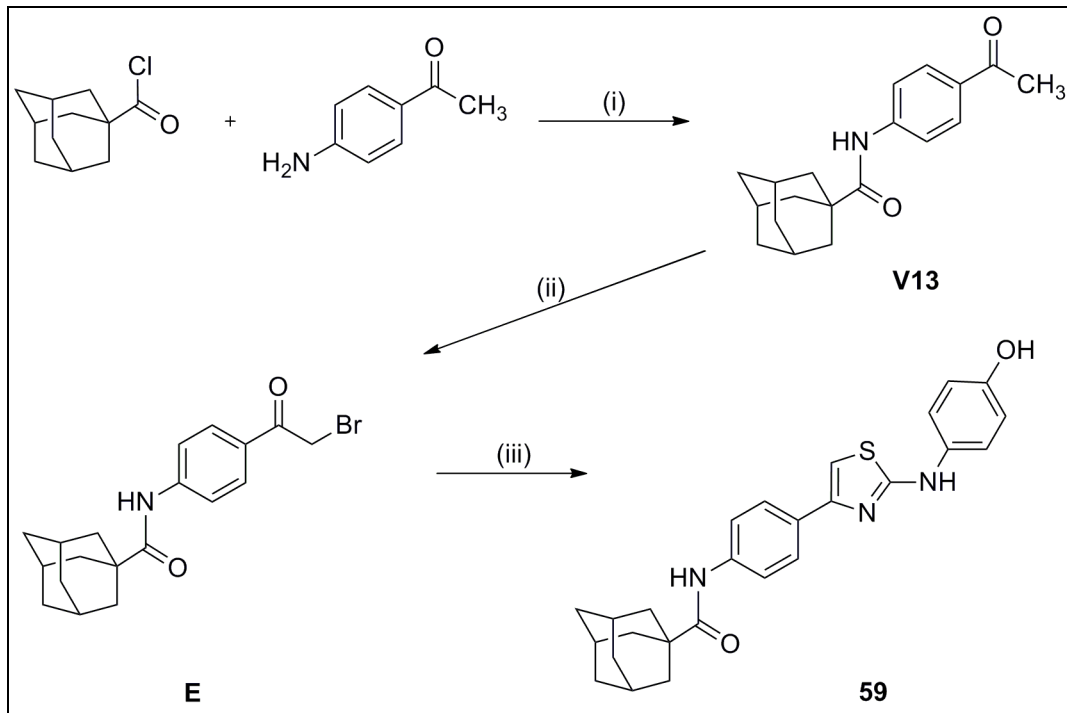


Abb. 2.22: Darstellung von **59**: (i) Pyridin, 1,4-Dioxan, Reflux, 18 Std. [Smith *et al.*, 2007]; (ii) CH_2Cl_2 , Br_2 , Eis; (iii) **V9**, EtOH, Reflux, 3 Std. [beide: Narayana *et al.*, 2004].

Für **60** wurde *p*-Nitroacetophenon nach obigem Schema zu **V11** bromiert und mit 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff zum Thiazol **V14** umgesetzt. Die Nitrogruppe von **V14** wurde im nächsten Schritt mit Eisen(II)sulfat-Heptahydrat zur Aminogruppe reduziert [Hirata *et al.*, 1961]. Abbildung 2.23 zeigt die Reduktion von **V14** zu **60**.

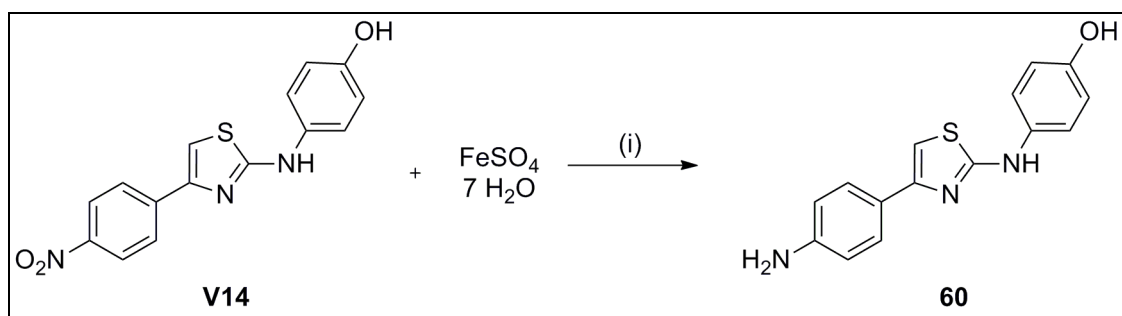


Abb. 2.23: Reduktion von **V14** zu **60**: (i) wässrige NH_3 -Lösung (12,5%), EtOH, Reflux, 1 Std. [Hirata *et al.*, 1961].

2.2.3.2.1.2 Synthese mit 1-Acetyladamantan und 1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff

Ergänzend zu den (un)substituierten Acetophenonen wurde für **61 (F)** 1-Acetyladamantan (**D**) bromiert und mit **V9** für die Thiazolsynthese eingesetzt (Abb. 2.24). Die Bromierung lief analog zu der von *p*-Chloracetophenon bei der **SKI-II**-Synthese (vgl. Kap. 2.2.3.1) [Narayana *et al.*, 2004].

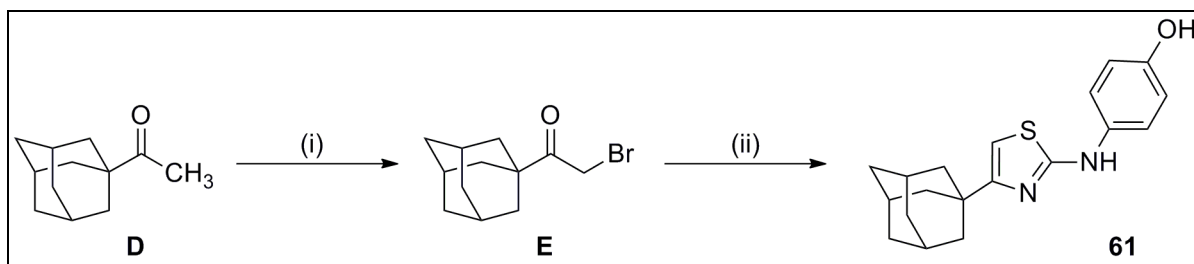


Abb. 2.24: Darstellung von **61**: (i) CH₃Cl, Br₂, Eis; (ii) **V9**, EtOH, Reflux, 3 Std. [beide: Narayana *et al.*, 2004].

2.2.3.2.1.3 Synthese mit *p*-Chloracetophenon und *N*-Benzylthioharnstoff

Für die Synthese von **62 (F)** wurde *p*-Chloracetophenon bromiert (**E**) und *N*-Benzylthioharnstoff (**C**) anstelle des zuvor beschriebenen *N*-Phenylthioharnstoffs verwendet (Abb. 2.25).

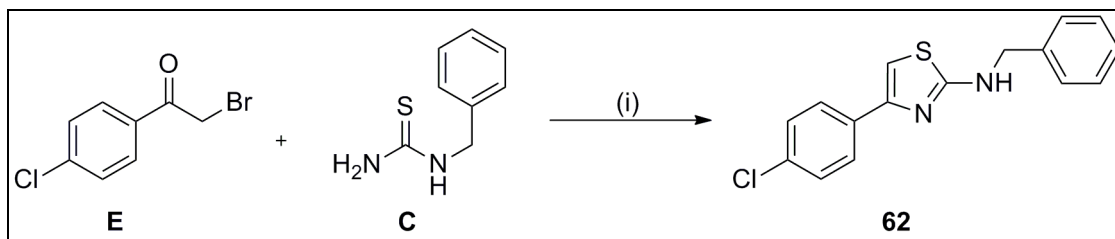


Abb. 2.25: Darstellung von **62 (F)**: (i) EtOH, Reflux, 3 Std. [Narayana *et al.*, 2004].

Der Mechanismus der Thiazolsynthese entspricht dem zuvor beschriebenen Mechanismus der Reaktion mit *N*-Phenylthioharnstoffen, wie er bei der **SKI-II**-Synthese beschrieben ist (vgl. Kap. 2.2.3.1) [Narayana *et al.*, 2004].

62 lässt sich gut mit der später bei den Benzamiden vorgestellten **69** vergleichen, die anstelle der CH₂-Gruppe eine Carbonylfunktion besitzt.

2.2.3.2.1.4 Synthesen mit substituierten Acetophenonen und Thiobenzamiden

Die Darstellung von **63-65 (F)** erfolgte mit substituierten Acetophenonen (**D**) und Thiobenzamiden (**C**) anstelle der Thioharnstoffe. Da Thiobenzamid auch über die zur Hantz'schen Thiazolsynthese benötigte Thioamidgruppe verfügt, verläuft der Mechanismus analog zu dem der **SKI-II**-Synthese (vgl. Kap. 2.2.3.1) [Narayana *et al.*, 2004]. Abbildung 2.26 zeigt die Darstellung von **63-65 (F)**. Die Reste R^6 und R^7 sind in Tabelle 2.5 aufgelistet.

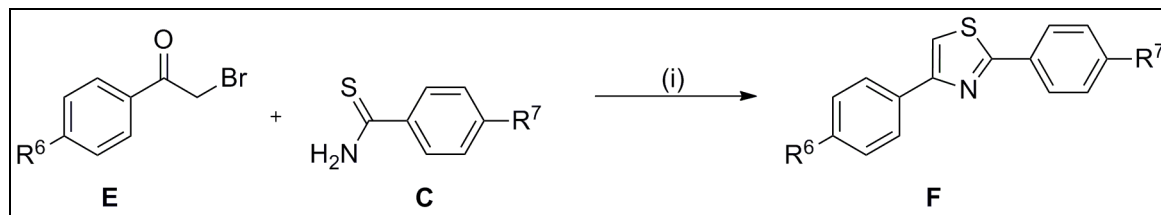


Abb. 2.26: Darstellung von **63-65 (F)**. R^6 , R^7 vgl. Tabelle 2.5: (i) EtOH, Reflux, 3 Std. [Narayana *et al.*, 2004].

Tab. 2.5: Beschreibung der Reste R^6 , R^7 gemäß Abbildung 2.26.

#	R^6	R^7	#	R^6	R^7	#	R^6	R^7
63	Chlor	H	64	Chlor	Chlor	65	Methoxy	Chlor

2.2.4.2.1.5 Synthesen mit Phenylacetaldehyd/Phenylacetonen und *p*-Chlorthiobenzamid

Um die strukturelle Vielfalt zu erhöhen, wurden auch Thiazole synthetisiert, die in Position fünf mit einem Phenylring substituiert sind (**66-68**). Bei **66** ist die Position vier des Thiazolringes (R^2) unsubstituiert, so dass hierfür Phenylacetaldehyd (**D**) anstelle der üblichen Acetophenone eingesetzt wurde. Bei **67** und **68** wurde dagegen Phenylacetone (**D**), bzw. *p*-Methoxyphenylacetone (**D**) eingesetzt, so dass die Position vier des Thiazolringes mit einer Methylgruppe substituiert wird. Der Mechanismus der Bromierung von Phenylacetaldehyd, bzw. der Phenylacetone, erfolgt analog dem der Bromierung von **SKI-II** (vgl. Kap. 2.2.3.1) [Narayana *et al.*, 2004]. Abbildung 2.27 zeigt deren Darstellung (**F**), die Reste R^2 und R^5 listet Tabelle 2.6 auf.

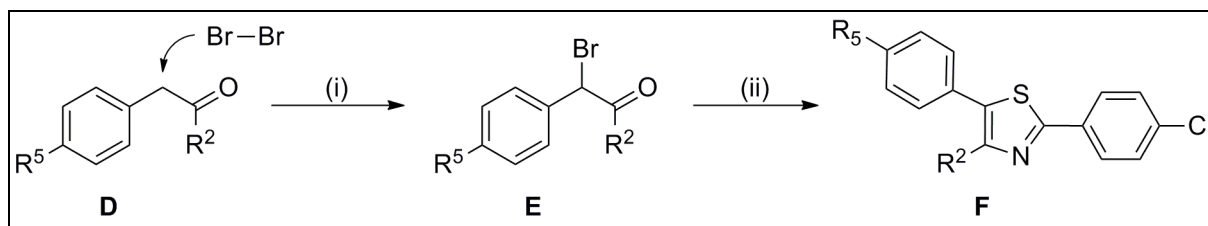


Abb. 2.27: Darstellung von **66-68 (F)**. R^2 , R^5 vgl. Tabelle 2.6: (i) CH_3Cl , Eis [Narayana *et al.*, 2004]; (ii) *p*-Chlorthio-benzamid, EtOH, Reflux, 3 Std. [Narayana *et al.*, 2004].

Tab. 2.6: Beschreibung der Reste R^2 , R^5 gemäß Abbildung 2.27.

#	R^2	R^5	#	R^2	R^5	#	R^2	R^5
66	H	H	67	Methyl	H	68	Methyl	Methoxy

2.2.3.2.1.6 Synthesen mit (un)substituierten Acetophenonen und Thioharnstoffen

Wie bereits in Kapitel 2.2.2 beschrieben, veröffentlichte die Arbeitsgruppe um French und Smith im Jahre 2008 zwei neue Sphingosinkinase-Inhibitoren, einen davon mit einem Zimtsäureamid-Gerüst [**ABC747080**: Maines *et al.*, 2008]. Abbildung 2.28 zeigt dessen Struktur. Während das in Position vier mit einem *p*-Chlorphenylring substituierte Thiazolgerüst im Vergleich zu **SKI-II** unverändert geblieben ist, besitzt **ABC747080** keine *p*-Aminophenol-, sondern eine substituierte Zimtsäureamidgruppe an Position zwei des Thiazolgerüsts.

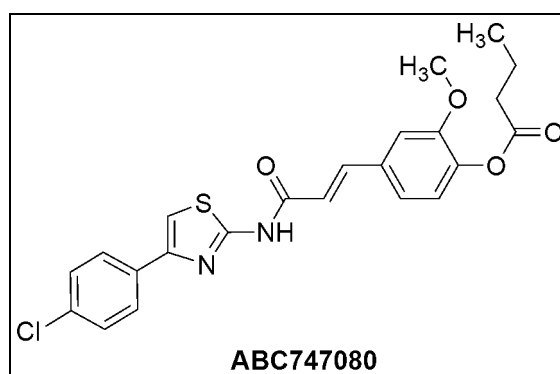


Abb. 2.28: Struktur des Sphingosinkinase-Inhibitors **ABC747080** [Maines *et al.*, 2008].

Bereits 2007 wurde ein Patent derselben Arbeitsgruppe über die neuen Substanzen veröffentlicht [Smith *et al.*, 2007]. Darin beschreiben sie zu **ABC747080** analoge Strukturen und ihre prozentuale Inhibition gegenüber der Sphingosinkinase. Bei der Analyse der

Strukturen fällt auf, dass die Substitution am Phenylring in Position vier des Thiazolgerüsts (R^6) nahezu ausschließlich Chlor ist. Desweiteren wurden keine Strukturen veröffentlicht, die eine Alkylierung an der Stickstofffunktion in Position zwei des Thiazolringes (R^8) tragen.

Um zu überprüfen, inwiefern diese Substitutionsmuster essentiell für die Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Liganden sind, wurden Thiazolsynthesen mit (un)substituierten Acetophenonen und verschiedenen (un)substituierten Thioharnstoffen durchgeführt. Die Auswirkungen einer Alkylierung der Stickstofffunktion in Position zwei des Thiazolringes (R^8) sollte mit den Vorstufen **V16**, **V17** und **V18** untersucht werden, die mit Hilfe von *N*-Methyl-, *N*-Ethyl- und *N*-Butylthioharnstoff (**C**) synthetisiert wurden.

In Abbildung 2.29 ist die Thiazolsynthese der Vorstufen **V15** bis **V24** (**F1**) dargestellt, Tabelle 2.7 zeigt eine Auflistung der Reste R^1 , R^6 und R^8 . Der Mechanismus läuft analog zu dem der **SKI-II**-Synthese ab (vgl. Kap. 2.2.3.1) [Narayana *et al.*, 2004].

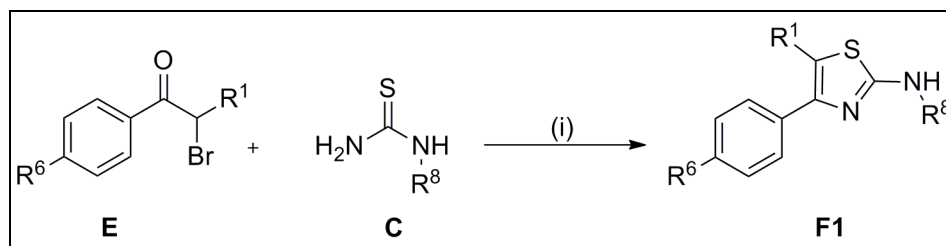


Abb. 2.29: Darstellung von **F1**. R^1 , R^6 , R^8 vgl. Tabelle 2.7: (i) EtOH, Reflux, 3 Std. [Narayana *et al.*, 2004].

Tab. 2.7: Beschreibung der Reste R^1 , R^6 , R^8 gemäß Abbildung 2.29.

#	R^1	R^6	R^8
V15	H	Chlor	H
V16	H	Chlor	Methyl
V17	H	Chlor	Ethyl
V18	H	Chlor	Butyl
V19	H	Fluor	H
V20	H	Nitro	H
V21	H	Methyl	H
V22	Chlorethyl	Fluor	H
V23	Ethyl	Chlor	H
V24	H	H	H

Die oben aufgeführten Vorstufen (**V15-V24**) wurden im nächsten Schritt einer Amidsynthese unterzogen. Dabei wurden verschiedene aliphatische und aromatische Carbonsäuren und Carbonsäurechloride eingesetzt (vgl. Kap. 2.2.3.2.1.8).

2.2.3.2.1.7 Synthesen von verschiedenen Substanzen mit Thioharnstoff

Analog zu den zuvor beschriebenen Synthesen erfolgte auch die Darstellung von **V25** und **V26**. Neben Thioharnstoff kamen Phenylacetaldehyd und 3-Acetyl-2,5-dichlorthiophen als Bausteine zum Einsatz. Der Mechanismus der Reaktion mit Phenylacetaldehyd ist dem Kapitel 2.2.4.2.1.5 zu entnehmen. Die Thiazolsynthese mit 3-Acetyl-2,5-dichlorthiophen läuft analog zu der Synthese mit (un)substituierten Acetophenonen ab (vgl. Kap. 2.2.4.2.1.1) [Narayana *et al.*, 2004]. Abbildung 2.30 zeigt die Produkte **V25** und **V26** (F1).

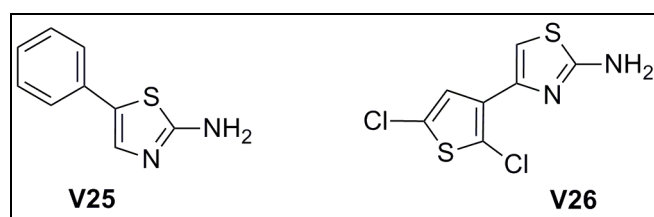


Abb. 2.30: Strukturen der Vorstufen **V25** und **V26**.

2.2.3.2.1.8 Synthesen der Amid-Verbindungen

Die in den beiden vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Vorstufen wurden nun einer Amidsynthese mit Carbonsäurechloriden oder Carbonsäuren unterzogen. Um die Bindungseigenschaften und die Selektivität verschiedener Amide untersuchen zu können, wurden Benzamide, Zimtsäureamide und Amide mit einer aliphatischen Gruppe jeweils ausgehend von den verschiedenen alkylierten, bzw. nicht-alkylierten 2-Aminothiazolen (**V15-V26**) synthetisiert. Dadurch konnte eine große strukturelle Vielfalt erreicht werden. Diese Vorgehensweise verlief in Analogie zu dem in Kapitel 2.2.4.2 vorgestellten Baukastenprinzip.

2.2.3.2.1.8.1 Synthesen der Benzamide

Für die Darstellung der Benzamide (**69-73**) wurden die entsprechenden 2-Aminothiazole (**F1**) mit Benzoylchlorid (**G1**) umgesetzt. Abbildung 2.31 zeigt den Mechanismus der Darstellung. Dieser läuft analog zu dem in Kapitel 2.1.1.2.2 genannten Mechanismus der Amidsynthese der 5-Lipoxygenase-Inhibitoren [Smith *et al.*, 2007]. Tabelle 2.8 zeigt die Reste R^1 , R^2 und R^8 .

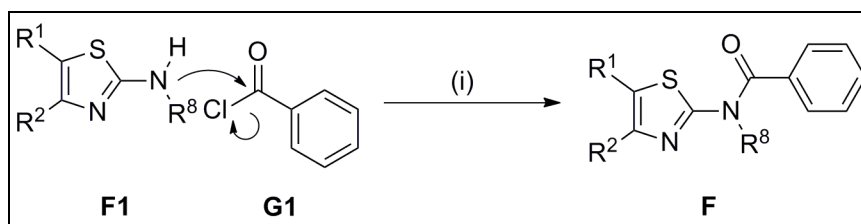


Abb. 2.31: Mechanismus der Darstellung der Benzamide (**69-73**). R^1 , R^2 , R^8 vgl. Tabelle 2.8: (i) Pyridin, 1,4-Dioxan, Reflux, 18 Std. [Smith *et al.*, 2007].

Tab. 2.8: Beschreibung der Reste R^1 , R^2 , R^8 gemäß Abbildung 2.31.

#	F1	R^1	R^2	R^8
69	V15	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	H
70	V16	Chlor	H	Methyl
71	V17	Chlor	H	Ethyl
72	V19	H	<i>p</i> -Fluorphenyl	H
73	V25	Phenyl	H	H

Dabei wurde das substituierte 2-Aminothiazol (**F1**) mit Benzoylchlorid (**G1**) und Pyridin in 1,4-Dioxan unter Argonschutzgasatmosphäre und Refluxbedingungen über Nacht erhitzt [Smith *et al.*, 2007].

Bei der Synthese von **74**, ebenfalls ein Benzamid, wurde eine Carbonsäure, Benzophenon-4-carbonsäure (**G2**), mit **V15** (**F1**) umgesetzt. Da die Reaktivität der Carbonsäure geringer als die eines Säurechlorids ist, wurde Carbonyldiimidazol (CDI) verwendet. Hierbei wurde die Benzophenon-4-carbonsäure in THF gelöst und mit CDI versetzt, wodurch unter CO_2 -Abspaltung eine aktivierte Carbonsäure (**G3**) entsteht (Abb. 2.32).

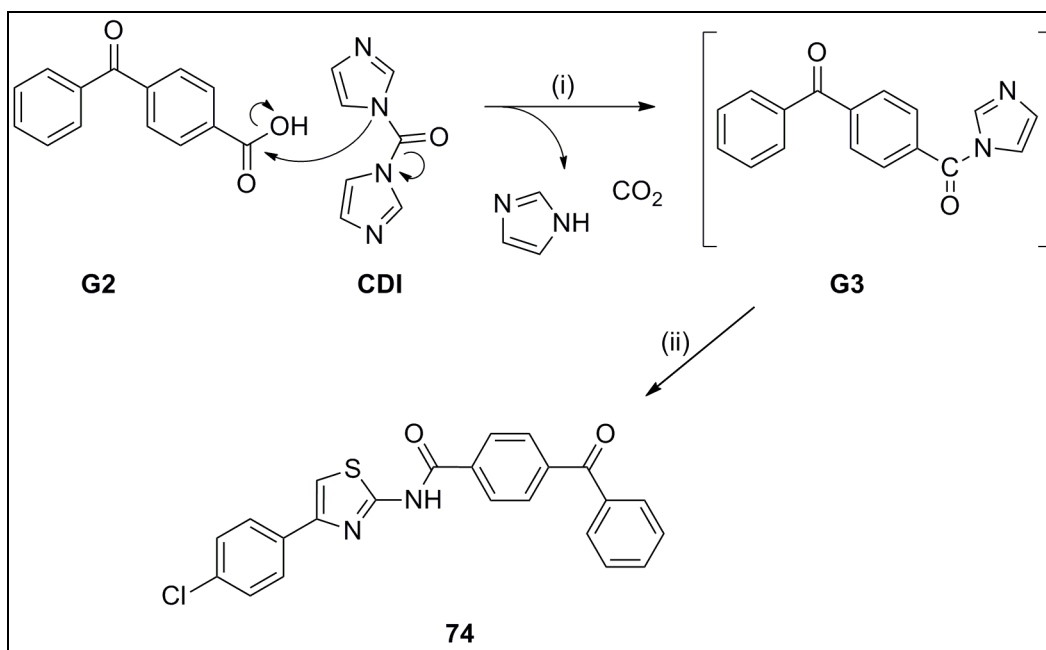


Abb. 2.32: Mechanismen der Darstellung von **74**: (i) THF, RT, 30 Min.; (ii) **V15 (F1)**, THF, RT, 18 Std. [Paul & Anderson, 1960].

2.2.3.2.1.8.2 Synthesen der Zimtsäureamide

Die Darstellung der Zimtsäureamide (**75-82**) wurde mit Zimtsäurechlorid (**G4**) durchgeführt. Sie verlief analog zu der der Benzamide ebenfalls in 1,4-Dioxan unter Zugabe von Pyridin. Der besseren Übersicht wegen ist der Mechanismus in Abbildung 2.33 erneut dargestellt [Smith *et al.*, 2007]. Tabelle 2.9 zeigt die Reste R^1 , R^2 und R^8 . Auch die Aufreinigung erfolgte nach der bereits beschriebenen Vorgehensweise.

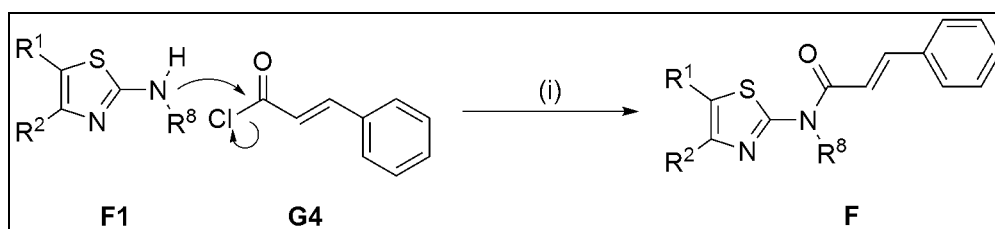


Abb. 2.33: Mechanismus der Darstellung der Zimtsäureamide (**75-82**). R^1 , R^2 , R^8 vgl. Tabelle 2.9: (i) Pyridin, 1,4-Dioxan, Reflux, 18 Std. [Smith *et al.*, 2007].

Tab. 2.9: Beschreibung der Reste R^1 , R^2 , R^8 gemäß Abbildung 2.33.

#	F1	R^1	R^2	R^8
75	V15	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	H
76	V16	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	Methyl
77	V17	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	Ethyl
78	V18	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	Butyl
79	V19	H	<i>p</i> -Fluorphenyl	H
80	V20	H	<i>p</i> -Nitrophenyl	H
81	V21	H	<i>p</i> -Methylphenyl	H
82	V22	Chlorethyl	<i>p</i> -Fluorphenyl	H

Bei **75-78** kommen die unterschiedlich alkylierten 2-Aminothiazole (**V15-V18**) zum Einsatz, um somit eventuelle Unterschiede in den Bindungseigenschaften oder der Selektivität feststellen zu können.

2.2.3.2.1.8.3 Synthesen der Amide mit einer aliphatischen Gruppe

Die Amide mit einer aliphatischen Gruppe lassen sich einteilen in solche, für deren Synthese lineare Alkylchloride verwendet wurden (**83-92**) und in solche, die komplexere aliphatische Säurechloride als Ausgangsstoffe hatten (**93-96**). Die Synthese und die Aufreinigung der Substanzen verliefen ebenfalls nach dem bei den Benzamiden vorgestellten Schema [Smith *et al.*, 2007]. Für die Darstellung der Substanzen **83-96** wurden folgende Säurechloride verwendet: Acetylchlorid (**83**), Propionsäurechlorid (**84-91**), Octansäurechlorid (**92**), Cyclohexancarbonsäurechlorid (**93**), Adamantan-1-carbonsäure-chlorid (**94**) und Hydrozimsäurechlorid (**95,96**).

Diese Derivatisierungen dienten ebenfalls der Erforschung ihrer Einflüsse auf Bindungseigenschaften und Selektivität, so z.B. unterschiedliche Kettenlängen der Amidfunktion (**83,84,92**) oder der Alkylreste an der 2-Aminogruppe (**84-86**).

Der besseren Übersicht wegen ist der Reaktionsmechanismus erneut in Abbildung 2.34 beschrieben. Die Reste R^1 , R^2 , R^8 und R^{10} sind in Tabelle 2.10 gelistet.

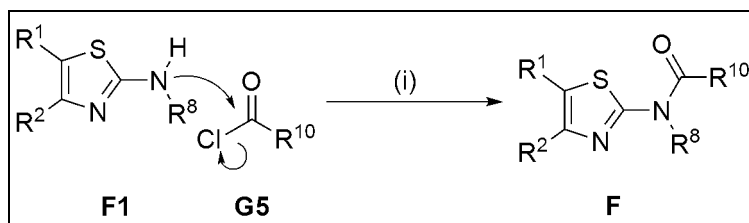


Abb. 2.34: Mechanismus der Darstellung der Amide mit einer aliphatischen Gruppe (**83-96**). R^1 , R^2 , R^8 , R^{10} vgl. Tabelle 2.10: (i) Pyridin, 1,4-Dioxan, Reflux, 18 Std. [Smith *et al.*, 2007].

Tab. 2.10: Beschreibung der Reste R^1 , R^2 , R^8 , R^{10} gemäß Abbildung 2.34.

#	F1	R^1	R^2	R^8	R^{10}
83	V15	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	H	Methyl
84	V15	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	H	Ethyl
85	V16	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	Methyl	Ethyl
86	V17	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	Ethyl	Ethyl
87	V19	H	<i>p</i> -Fluorphenyl	H	Ethyl
88	V20	H	<i>p</i> -Nitrophenyl	H	Ethyl
89	V23	Ethyl	<i>p</i> -Chlorphenyl	H	Ethyl
90	V24	H	H	H	Ethyl
91	V26	H	2,5-Dichlorthiophen	H	Ethyl
92	V15	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	H	Heptyl
93	V15	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	H	Cyclohexyl
94	V15	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	H	Adamantyl
95	V15	H	<i>p</i> -Chlorphenyl	H	2-Phenylethyl
96	V23	Ethyl	<i>p</i> -Chlorphenyl	H	2-Phenylethyl

2.2.3.2.2 „Bausteine“ für Strukturen mit einem Benz[*d*]thiazol-Gerüst

In Analogie zu dem von Graf *et al.* 2008 veröffentlichten Ceramidkinase-Inhibitor **NVP231** (Abb. 2.35), der ein Benz[*d*]thiazol-Gerüst besitzt (vgl. Kap. 2.2.2), welches eine interessante Variation unserer Phenylthiazole darstellt, wurden die Substanzen **97-102** synthetisiert. Diese besitzen im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Substanzen kein Phenylthiazol-, sondern ein Benz[*d*]thiazol-Gerüst.

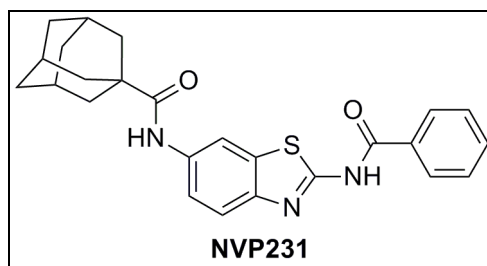


Abb. 2.35: Struktur des Ceramidkinase-Inhibitors **NVP231** [Graf *et al.*, 2008].

2.2.3.2.2.1 Synthese mit *o*-Aminothiophenol und *p*-Hydroxybenzaldehyd

Für die Synthese von **97** wurden *o*-Aminothiophenol (**H**) mit *p*-Hydroxybenzaldehyd (**I**) in Toluol unter Refluxbedingungen über Nacht erhitzt (Abb. 2.36). Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, der entstandene Niederschlag (**F**) mit Aceton gewaschen und zuletzt im Hochvakuum getrocknet [Kamal *et al.*, 2008].

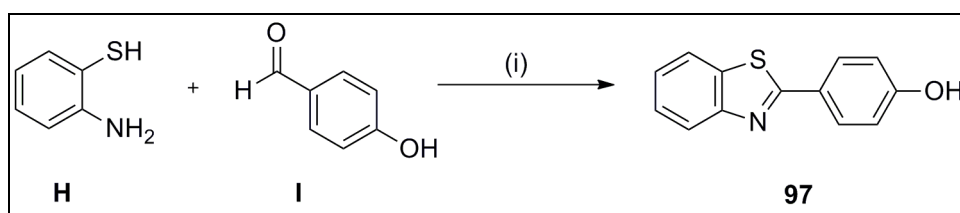


Abb. 2.36: Darstellung von **97**: (i) Toluol, Reflux, 18 Std. [Kamal *et al.*, 2008].

2.2.3.2.2 Synthesen mit 2-Amino-6-chlorbenzthiazol und Carbonsäurechloriden

Für die Synthesen von **98** und **99** wurde 2-Amino-6-chlorbenzthiazol (**F2**) mit Adamantan-1-carbonsäurechlorid, bzw. Benzoylchlorid (**G5**) umgesetzt. Die Reaktion verlief analog zu der bei den Phenylthiazolen beschriebenen Amidsynthese (vgl. Kap. 2.2.3.2.1.8) [Smith *et al.*, 2007]. Der besseren Übersicht wegen ist der Reaktionsmechanismus erneut in Abbildung 2.37 beschrieben. Tabelle 2.11 zeigt R^{10} für **98** und **99**.

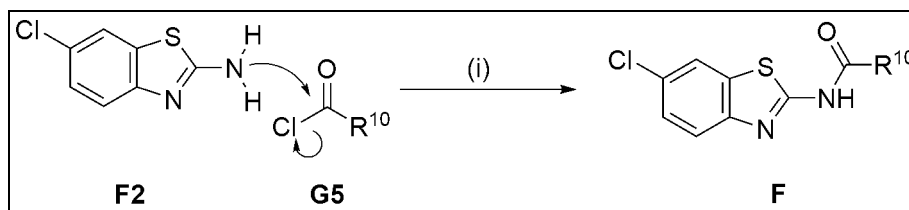


Abb. 2.37: Mechanismus der Darstellung von **98** und **99** (**F**). R^{10} vgl. Tabelle 2.11: (i) Pyridin, 1,4-Dioxan, Reflux, 18 Std. [Smith *et al.*, 2007].

Tab. 2.11: Beschreibung von R^{10} gemäß Abbildung 2.37.

#	R^{10}	#	R^{10}
98	Adamantyl	99	Phenyl

2.2.3.2.2.3 Synthesen mit 2-Amino-6-nitrobenzthiazol und Carbonsäurechloriden

Da die Substanzen **100-102** in den Positionen zwei und sechs des Benz[*d*]thiazol-Gerüsts eine Aminofunktion besitzen, muss zunächst die Amidsynthese an der Aminofunktion in Position zwei erfolgen (**V27,V28**). Anschließend wird die Nitrogruppe in Position sechs reduziert (**100,101**). Für **102** wurde die resultierende primäre Aminogruppe von **100** ebenfalls einer Amidsynthese unterzogen.

Abbildung 2.38 zeigt die Amidsynthese von **V27** und **V28**, die aus 2-Amino-6-nitrobenzthiazol (**F2**) und Benzoyl-, bzw. Zimtsäurechlorid (**G**) unter Einsatz von 4-(Dimethylamino)pyridin (**DMAP**) erfolgte. DMAP wurde hierbei in einer katalytischen Menge eingesetzt und diente als nucleophiler Katalysator. Tabelle 2.12 zeigt R^{10} für **V27** und **V28**.

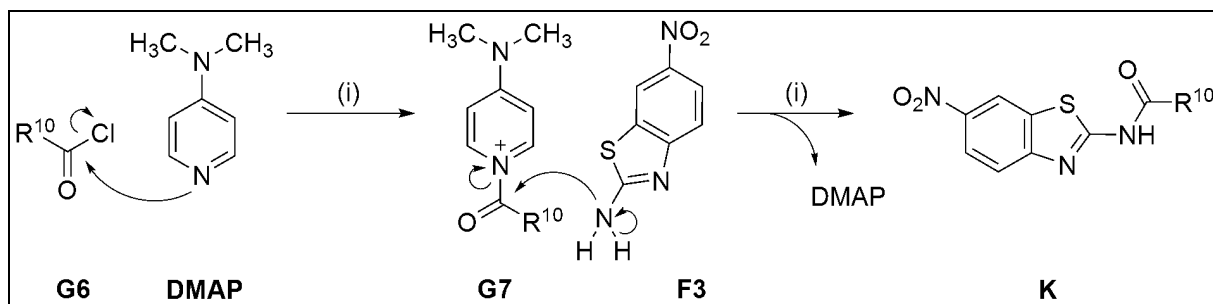


Abb. 2.38: Mechanismus der Darstellung von **V26** und **V27** (**K**). R^{10} vgl. Tabelle 2.12: (i) TEA, THF, Reflux, 5 Std.; dann: H_2O , RT, 18 Std. [Graf *et al.*, 2008].

Tab. 2.12: Beschreibung von R^{10} gemäß Abbildung 2.38.

#	R^{10}	#	R^{10}
V27	Phenyl	V28	Cinnamyl

Die Edukte wurden zusammen mit DMAP und Triethylamin in absolutem THF fünf Stunden unter Argonschutzgasatmosphäre und Refluxbedingungen erhitzt [Graf *et al.*, 2008].

Zuvor brachten zwei andere Syntheserversuche nicht das gewünschte Ergebnis: zunächst wurde die in den Kapiteln 2.2.4.2.1.8 und 2.1.1.2.2 beschriebene Standardmethode verwendet, bei der 1,4-Dioxan als Lösungsmittel eingesetzt wurde [Smith *et al.*, 2007]. Hierbei war die Benzthiazol-Löslichkeit aber so schlecht, dass außer einer Verklumpung der Edukte keine Reaktion stattfand. Auch eine Reaktion direkt in Pyridin [Herz *et al.*, 2006] führte nicht zum Erfolg, abgesehen von dem unangenehmen Arbeiten mit großen Mengen Pyridin war die Löslichkeit des Benzthiazols vergleichbar mit der Methode in Dioxan.

Die Reduktion der 6-Nitrogruppe wurde auf zwei Arten durchgeführt: Für **100** wurde das 6-Nitrobenzthiazol (**V27**) mit Zinn(II)chlorid Dihydrat in Ethylacetat gelöst [Motoshima *et al.*, 2009]. Diese Methode führte bei **101** nur in sehr geringen Ausbeuten (5-10%) zum gewünschten Produkt, da vermutlich die Doppelbindung der Zimtsäure die Reduktion behinderte. Desweiteren war die Löslichkeit von **V28** in Ethylacetat deutlich schlechter als die von **V27**. Die Reduktion wurde dann mit Zinnpulver in Essigsäure durchgeführt [Graf *et al.*, 2008].

Für die Synthese von **100** wurde **V27** mit Zinn(II)chlorid Dihydrat in Ethylacetat gelöst und über Nacht unter Refluxbedingungen erhitzt [Motoshima *et al.*, 2009]. Abbildung 2.39 zeigt die Darstellung von **100**.

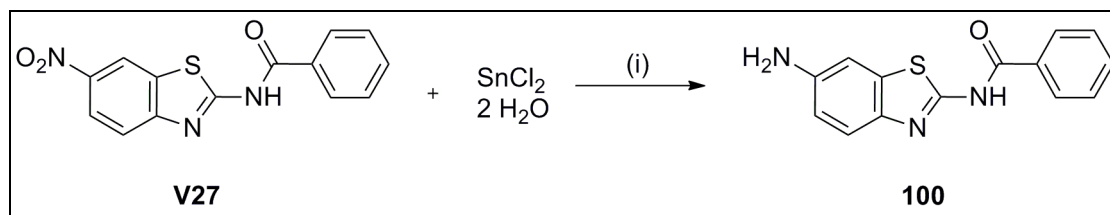


Abb. 2.39: Darstellung von **100**: (i) Ethylacetat, Reflux, 18 Std. [Motoshima *et al.*, 2009].

Die Darstellung von **101** verlief wie folgt: **V28** wurde für die Reduktion in Essigsäure gelöst und mit reinem Zinnpulver sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt [Graf *et al.*, 2008]. Abbildung 2.40 zeigt die Darstellung von **101**.

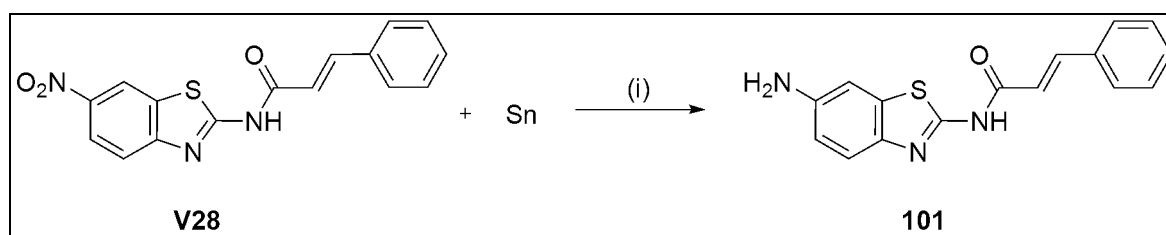


Abb. 2.40: Darstellung von **101**: (i) Essigsäure, RT, 6 Std. [Graf *et al.*, 2008].

102 entspricht der veröffentlichten Struktur **NVP231** [Graf *et al.*, 2008], denn sie sollte als Referenzsubstanz für geplante Ceramidkinase-Testsysteme eingesetzt werden. Außerdem ist auch ihre Inhibitionskraft gegenüber der Sphingosinkinase interessant. **NVP231** war kommerziell nicht erhältlich. Da sie eine zweite Amidfunktion in Position sechs des Benz[*d*]thiazol-Gerüsts besitzt, wurde **100** mit Adamantan-1-carbonsäurechlorid (**G8**) umgesetzt. **100** besitzt eine gute Löslichkeit in Dioxan, von daher erfolgte diese Amidsynthese nach der Methode von Smith *et al.* (vgl. Kap. 2.2.3.2.1.8 und 2.1.1.2.2) mit Pyridin in Dioxan [Smith *et al.*, 2007]. Abbildung 2.41 zeigt die Darstellung von **102**.

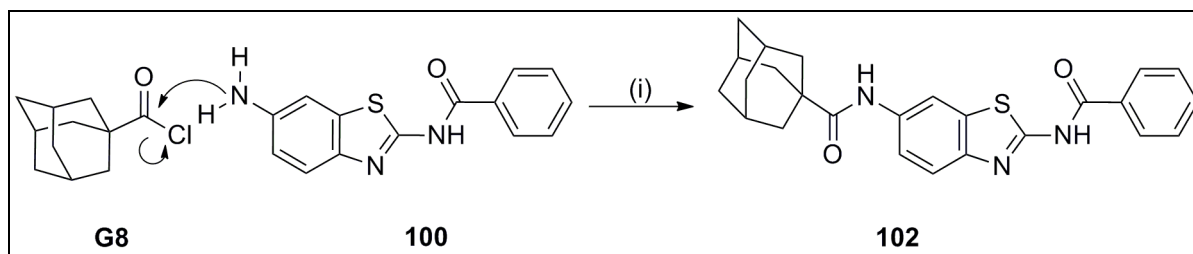


Abb. 2.41: Darstellung von **102**: (i) Pyridin, 1,4-Dioxan, Reflux, 18 Std. [Smith *et al.*, 2007].

2.2.3.3 Inhibitoren mit einem Oxadiazol-Gerüst

Neben dem Ceramidkinase-Inhibitor **NVP231** wurde auch der von Jo *et al.* 2005 veröffentlichte S1P-Rezeptoragonist **SEW2871** (Abb. 2.42) in die strukturelle Orientierung der synthetisierten Substanzen einbezogen (vgl. Kap. 2.2.2).

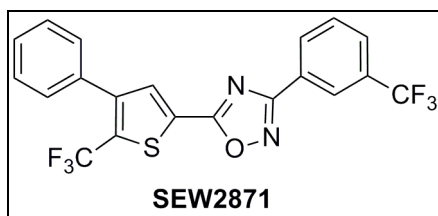


Abb. 2.42: Struktur des Sphingosin-1-phosphat-Rezeptoragonisten **SEW2871** [Jo *et al.*, 2005].

Er besitzt ein 1,2,4-Oxadiazol-Gerüst, welches in der Forschung eine wichtige Rolle spielt: Strukturen mit einem solchen Gerüst besitzen ein antientzündliches Potential [Srivastava *et al.*, 2003], blockieren das Krebswachstum [Zhang *et al.*, 2005] oder entfalten eine agonistische Wirkung an Benzodiazepin- [Tully *et al.*, 1991] oder Serotonin-Rezeptoren [Street *et al.*, 1993]. Das 1,2,4-Oxadiazol-Gerüst wurde durch die Umsetzung eines aromatischen Säurechlorids mit einem *N'*-Hydroxybenzdamidin hergestellt [Versiani dos Anjos *et al.*, 2007], welches wiederum durch Umsetzung eines Benzonitrils (**M**) mit Hydroxylamin (**L**) gewonnen wurde [Katritzky *et al.*, 2005]. Abbildung 2.43 zeigt den Reaktionsmechanismus der Darstellung von **V29-V31**.

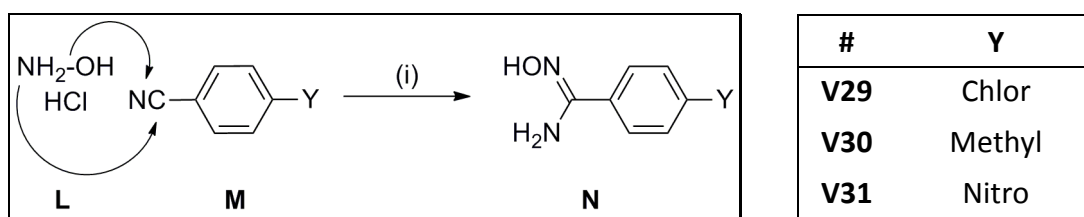


Abb. 2.43: Mechanismus und Substituenten der Darstellung von **V30-V32 (N)**: (i) Na_2CO_3 , EtOH, Reflux, 22 Std. [Katritzky *et al.*, 2005].

Der Mechanismus der Oxadiazolsynthese ist in Abbildung 2.44 beschrieben, *n* und die Reste Y und Z sind in Tabelle 2.13 aufgelistet.

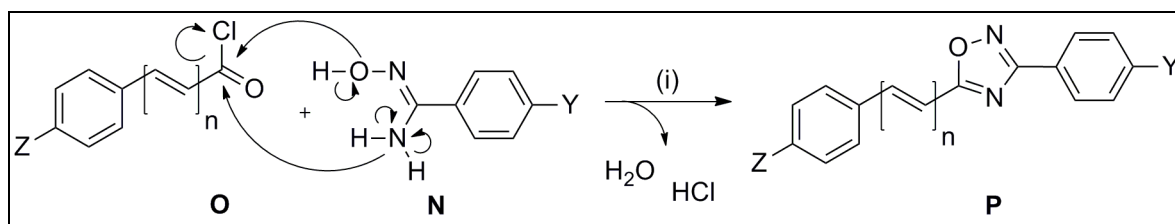


Abb. 2.44: Reaktionsmechanismus der Oxadiazolsynthese. n, Y, Z vgl. Tabelle 2.13: (i) Pyridin, Reflux, 18 Std. [Versiani dos Anjos *et al.*, 2007].

Tab. 2.13: Beschreibung der Reste n, Y, Z gemäß Abbildung 2.44.

#	N	n	Y	Z
103	V29	0	Chlor	H
104	V29	0	Chlor	Methoxy
105	V30	0	Methyl	Chlor
106	V31	0	Nitro	Chlor
107	V30	1	Methyl	H

2.3 Zusammenfassung und Diskussion des Chemischen Teils

Sowohl bei den Inhibitoren der 5-Lipoxygenase als auch bei denen der Sphingosinkinase konnten eine Vielzahl von strukturellen Veränderungen an den jeweiligen Leitstrukturen vorgenommen werden.

Die Leitstruktur der Inhibitoren der 5-Lipoxygenase dieser Arbeit stellt **C06** dar (Abb. 2.45) [Hofmann, 2009], dessen Struktur sich in drei pharmakophore Regionen aufteilen lässt: den westlichen, den zentralen und den östlichen Teil.

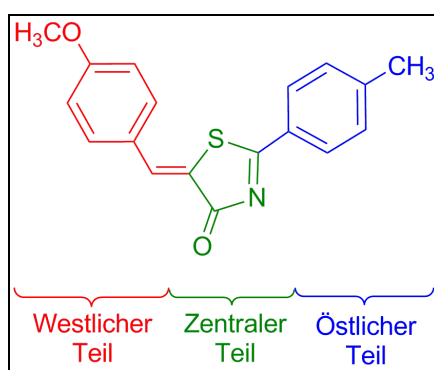


Abb. 2.45: Struktur von **C06** [Hofmann, 2009].

Die von mir synthetisierten Verbindungen wurden zunächst nur im östlichen Teil ihrer Struktur variiert (**1-13**), wobei die im westlichen Teil bei **C06** erfolgreich eingesetzte *p*-Methoxybenzylfunktion bestehen blieb. Anschließend wurden Veränderungen im westlichen und östlichen Teil durchgeführt (**14-22**). Neben anellierten Strukturelementen (**23-35**) wurden ferner Ether- und Amid-Gruppen (**38-43**) eingesetzt. Eine Besonderheit stellt das Substanzpaar (**36/37**) dar, bei denen sich **37** durch eine Methylfunktion an der Doppelbindung von **36** unterscheidet. Verbindung **44** besitzt ein Oxazol- und die Verbindungen **45-50** ein Thioxothiazolidinon-Gerüst, um den Einfluss verschiedener Grundgerüste beurteilen zu können.

Die genannten Strukturen wurden anschließend zwei unterschiedlichen pharmakologischen 5-Lipoxygenase-Testsystemen zugeführt: einem zellbasierten PMNL-Assay und einem zellfreien S100-Assay.

2 Chemischer Teil

Die Strukturen der Sphingosinkinase-Inhibitoren leiten sich von der im Jahre 2003 von der Arbeitsgruppe um French und Smith veröffentlichten Verbindung **SKI-II** ab (Abb. 2.46) [French *et al.*, 2003]. 2012 wurde von Suh *et al.* publiziert, dass die Substanzklasse von **SKI-II** ebenfalls direkte Inhibitoren der 5-Lipoxygenase darstellen [Suh *et al.*, 2012].

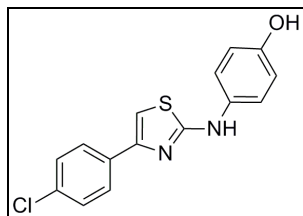


Abb. 2.46: Struktur von **SKI-II** [French *et al.*, 2003].

Ausgehend von SKI-II wurden vielfältige Veränderungen am zentralen Thiazolring durchgeführt: zunächst wurden einige Verbindungen mit diversen funktionellen Gruppen an den Thiazolring-Positionen 4 und 5 synthetisiert (**51-61**). In Position 2 des Thiazolrings wurden bei der Verbindung **62** eine Aminobenzyl- und bei den Verbindungen **63-68** substituierte Phenylfunktionen eingesetzt. Da die Arbeitsgruppe um French und Smith 2008 einen neuen Sphingosinkinase-Inhibitor (**ABC747080**) mit einem Zimtsäurestrukturelement in Position 2 des Thiazolrings veröffentlichte (Abb. 2.47) [Maines *et al.*, 2008], wurden diverse Amide synthetisiert: die Verbindungen **69-74** enthalten ein Benzamid-, die Verbindungen **75-82** ein Zimtsäureelement und die Verbindungen **83-96** ein aliphatisches Amid.

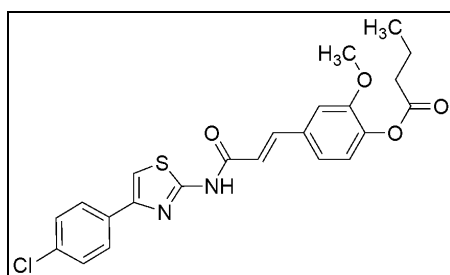


Abb. 2.47: Struktur von **ABC747080** [Maines *et al.*, 2008].

Um den Unterschied eines Phenylthiazols zu einem Benzthiazol zu ermitteln, wurden die Verbindungen **97-102** synthetisiert. Um den Einfluss des zentralen Thiazolrings ermitteln zu können, wurden schließlich Verbindungen mit einem Oxadiazol-Gerüst hergestellt (**103-107**).

Für die Inhibitoren der Sphingosinkinase stand noch kein belastbares Testsystem zur Verfügung, daher konnte ihre Inhibitionskraft gegenüber beiden Isoformen der Sphingosinkinase noch nicht ermittelt werden.

2 Chemischer Teil

3 Pharmakologischer Teil

3.1 Inhibitoren der 5-Lipoxygenase

3.1.1 *in vitro*-Testsysteme

Die in dieser Arbeit synthetisierten Strukturen wurden von Frau Carmen Rödl aus dem Arbeitskreis von Herrn Professor Steinhilber in zwei verschiedenen Testsystemen untersucht: in einem zellulären PMNL-Assay (intakte polymorphonukleäre Leukozyten) und in einem zellfreien S100-Assay (Überstand nach Zentrifugation bei 100.000 x g) [Rödl, 2009; Werz *et al.*, 2002].

3.1.1.1 Der PMNL-Assay

Der PMNL-Assay ist ein zellulärer Assay, der auf homogenisierten intakten **polymorphonukleären Leukozyten** basiert. Bestimmende Kenngröße des Assays ist die Produktion von Leukotrienen und ihre Inhibition durch die zu untersuchenden Liganden. Mit Hilfe des PMNL-Assays kann deren Verhalten in einer physiologischen Zellumgebung bestimmt werden. Die PMNL-Zellen werden aus humanem venösem Blut gewonnen, welches aus der Eigenblutspende der Städtischen Kliniken Frankfurt-Höchst stammt.

Da in der physiologischen Zellumgebung neben der 5-Lipoxygenase auch andere Enzyme vorkommen, trifft ein guter (= *niedriger*) IC₅₀-Wert im PMNL-Assay keine Aussage, ob es sich um einen direkten oder indirekten Inhibitor handelt, da nur das Ergebnis (die Produktion der Leukotriene) bestimmt wird, nicht aber der Aktionsweg der Substanzen. Um zu untersuchen, ob es sich bei den Substanzen um direkte Inhibitoren der 5-LO handelt, muss noch ein zellfreier Assay mit dem reinem Enzym durchgeführt werden: der S100-Assay.

3.1.1.2 Der S100-Assay

Mit Hilfe des zellfreien S100-Assays wird die Inhibitionskraft der Inhibitoren gegenüber dem reinen Enzym gemessen. Für diesen Assay werden alle zellulären Bestandteile der PMNL-Zellen abgetrennt. Der letzte Schritt der Aufreinigung ist das Zentrifugieren mit einer Ultrazentrifuge bei 100.000 x g. Er war namensgebend für dieses Testsystem: S100-Assay

(vgl. Kap. 5.2.1.1.3). In diesem zellfreien Assay zeigt sich, ob die Substanzen die 5-LO direkt hemmen oder ob sie möglicherweise nur indirekte Inhibitoren, z.B. des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP) sind.

3.1.1.3 Bestimmung der Zytotoxizität

Um die Zytotoxizität der 5-LO-Inhibitoren bestimmen zu können, wurden einige Substanzen in zwei verschiedenen Testsystemen analysiert: im WST-1- und im LDH-Assay. Mit Hilfe des WST-1-Assays lässt sich eine intakte Atmungskette nachweisen, somit dient er zur Überprüfung der Gesamtaktivität einer Zellpopulation. Der LDH-Assay zeigt Membranschäden an, die durch zytotoxische Substanzen ausgelöst werden, somit lässt sich mit ihm die Zelltodrate bestimmen.

3.1.1.3.1 Der WST-1-Assay

Mit Hilfe des WST-1-Assays kann die Gesamtaktivität einer Zellpopulation nach der Inkubation mit den Testsubstanzen bestimmt werden. WST steht hierbei für *water soluble tetrazolium* (wasserlösliches Tetrazolium). Dieser Farbstoff ist schwach rot gefärbt und dient zum Nachweis einer intakten Atmungskette. Lebensfähige Zellen besitzen eine intakte mitochondriale Succinat-Tetrazolium-Dehydrogenase, die eine reduktive Umsetzung in das dunkelrote Formazan (C-N-Polymethin als chromophore Gruppe) katalysiert (Abb. 3.1). Diese Farbreaktion von schwach rot nach dunkelrot lässt sich quantitativ auswerten. Es handelt sich hierbei um eine kolorimetrische Bestimmung.

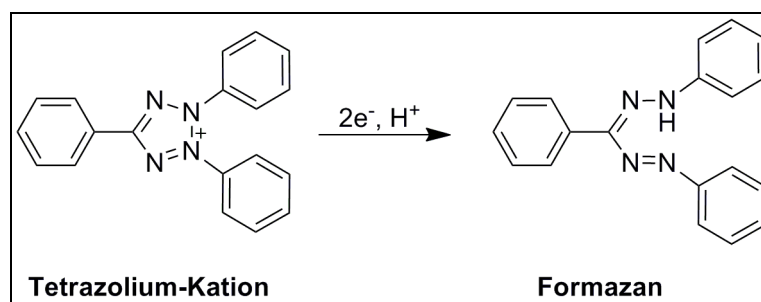


Abb. 3.1: Reaktionsgleichung der Umsetzung des Tetrazolium-Kations in Formazan.

3.1.1.3.2 Der LDH-Assay

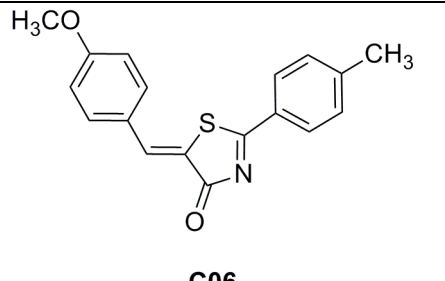
Die Lactatdehydrogenase (LDH) ist ein stabiles Enzym und kommt, im Zytoplasma gelöst, in nahezu allen Zellen vor. In diesem Testsystem dient sie als Marker für Zellschäden: sobald die Zellmembran durch eine zytotoxische Substanz angegriffen und zerstört wird, befindet sich die LDH umgehend außerhalb der Zelle und kann somit leicht bestimmt werden.

3.1.2 Pharmakologische Ergebnisse

3.1.2.1 Ergebnisse der *in vitro*-Testung und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Ausgehend von unserer Leitstruktur **C06** (Tab. 3.1) habe ich verschiedene Substanzen synthetisiert (vgl. Kap. 2.1), die anschließend auf ihre Inhibitionskraft gegenüber der 5-Lipoxygenase getestet wurden.

Tab. 3.1: Struktur und IC₅₀-Werte der Leitsubstanz **C06** [Hofmann, 2009].

 <p style="text-align: center;">C06</p>	IC ₅₀ [μM]	
	S100	PMNL
	0,30	0,66

Die synthetisierten Substanzen können in drei Gruppen eingeteilt werden: solche mit Veränderungen im östlichen Teil, dann solche mit Veränderungen im westlichen Teil und schließlich solche mit Veränderungen in beiden Teilen (Abb. 3.2).

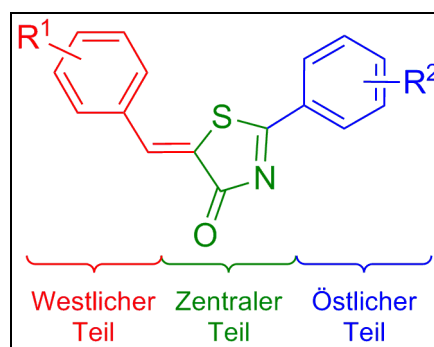


Abb. 3.2: Einteilung des Grundgerüsts in drei pharmakophore Regionen.

3 Pharmakologischer Teil

Um den Einfluss einer Methylgruppe an der Doppelbindung bestimmen zu können, wurde **37** synthetisiert (Abb. 3.3). Desweiteren gab es Hinweise, dass **C06** in Vollbluttestsystemen keine Wirkung mehr entfaltete, was unter Umständen mit der freien CH-Gruppe an der Doppelbindung in Zusammenhang stand.

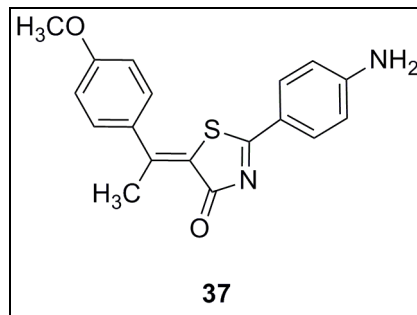


Abb. 3.3: Struktur von **37**.

Außerdem wurden „fremde“ Substanzen getestet, deren Struktur nicht auf **C06** basierte und die teilweise auch aus dem Bereich der Spingosinkinase-Inhibitoren stammten. Abbildung 3.4 zeigt die Strukturen, bzw. deren Grundgerüste.

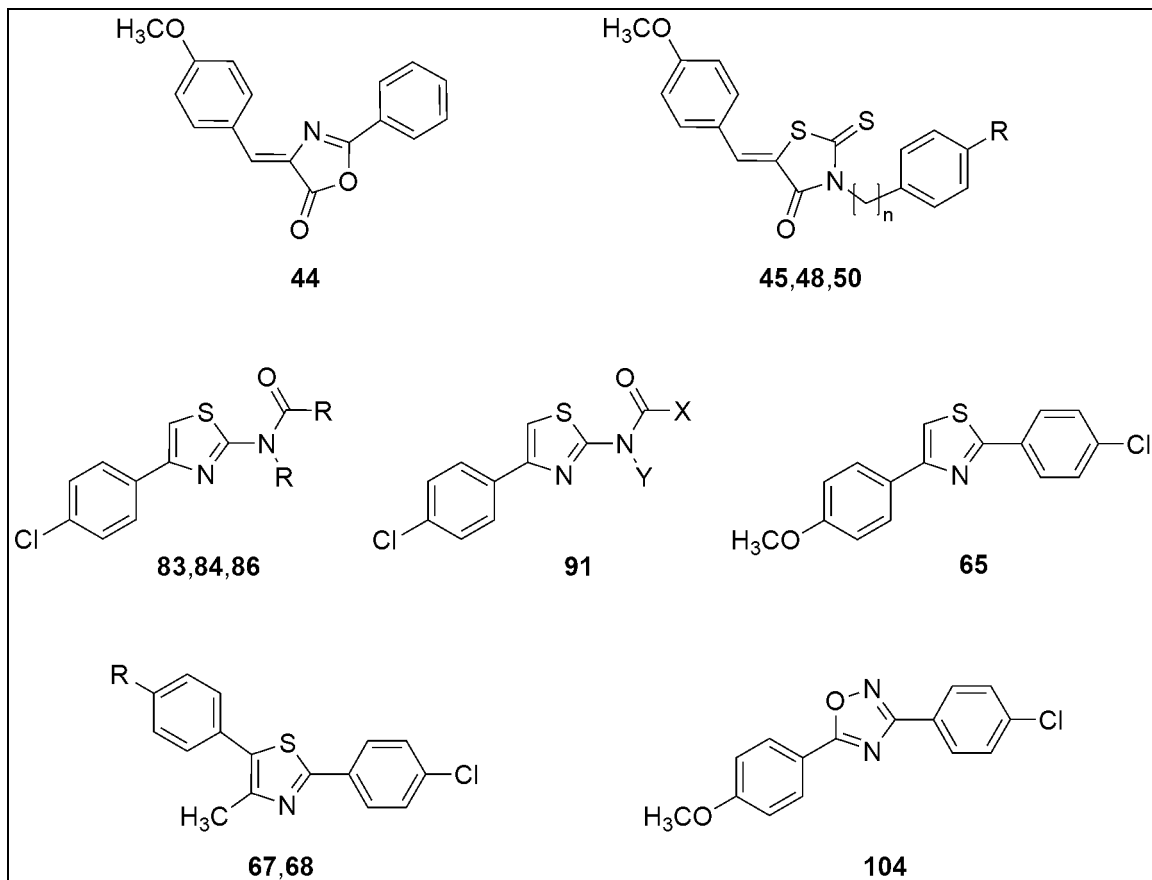


Abb. 3.4: Getestete Substanzen mit Strukturen, die nicht auf **C06** basieren.

3.1.2.1.1 Substanzen mit Veränderungen im östlichen Teil

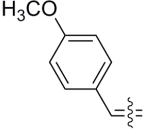
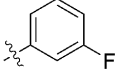
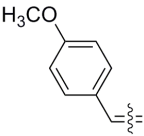
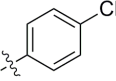
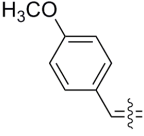
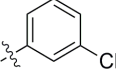
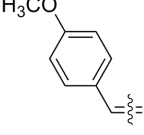
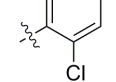
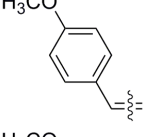
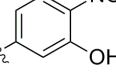
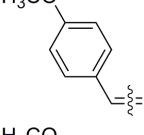
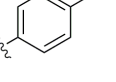
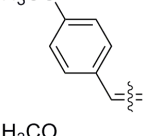
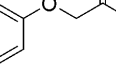
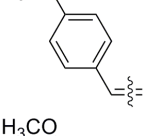
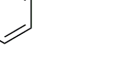
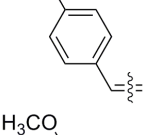
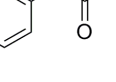
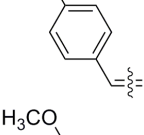
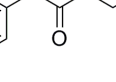
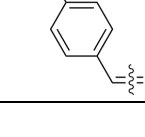
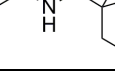
Die Substanzen mit Veränderungen im östlichen Teil besitzen eine *p*-Methoxybenzyl-funktion im westlichen Teil. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 als IC₅₀-Werte für den S100- und den PMNL-Assay angegeben.

Tab. 3.2: Ergebnisse der Substanzen mit Veränderungen im östlichen Teil.

#	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	IC ₅₀ [μM]	
			S100	PMNL
1			0,15	0,53
2			4,00	0,32
3			0,65	1,69
4			0,14	0,45
5			0,11	0,55
6			0,13	0,38
7			0,08	0,16
8			0,56	0,21

3 Pharmakologischer Teil

Tab. 3.2: Ergebnisse der Substanzen mit Veränderungen im östlichen Teil [Fortsetzung].

#	R^1	R^2	IC ₅₀ [μM]	
			S100	PMNL
9			0,12	0,24
10			0,09	0,40
11			0,10	0,18
12			0,17	0,50
13			4,40	30,8
36			0,63	1,93
39			0,58	0,86
40			0,20	0,50
41			0,76	1,82
42			13,0	0,22
43			0,13	0,15

3 Pharmakologischer Teil

Bei genauer Betrachtung der IC_{50} -Werte des S100-Assays wird deutlich, dass viele Substanzen geringere IC_{50} -Werte als **C06** ($0,30 \mu\text{M}$) besitzen. Teilweise sind die Unterschiede aber marginal. Weiterhin fällt auf, dass die lipophilen, mit Halogenen (**7-12**), Alkoxy- (**40**) oder Acetylgruppen (**5, 6**) substituierten Strukturen geringere IC_{50} -Werte als die polaren (**3, 36, 39**) Strukturen besitzen. Die Frage, warum **2** trotz nur einer kleinen Veränderung (Methoxy- statt Propoxygruppe) einen deutlich schlechteren Wert als **40** besitzt, wird in Kapitel 3.1.2.3 diskutiert.

Mit Blick auf die Position der Substituenten lässt sich festhalten, dass Strukturen mit einer Funktion in *p*-Position im Vergleich zu ihren *o*- und/oder *m*-substituierten Analoga in zwei Fällen leicht bessere Werte und in einem Fall deutlich schlechtere Werte aufweisen: **5/6, 10/11/12; 8/9**.

Auch die Größe der Substituenten spielt eine wichtige Rolle: So ist **42** deutlich weniger aktiv als **41**. Einen wichtigen Einfluss hat neben der Größe auch die sterische Rigidität, also der Aspekt, ob sich die verschiedenen Substituenten frei bewegen können oder starr verknüpft sind. Obwohl **43** mit der Adamantylfunktion eine raumfüllende starre Struktur besitzt, hat es einen deutlich besseren Wert als **42**, bei dem die Ethoxykette frei beweglich und der Phenylring durch seine planare Struktur nicht so raumfüllend ist.

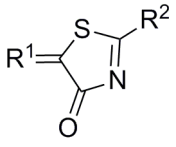
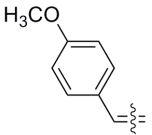
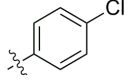
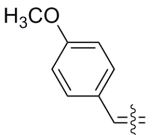
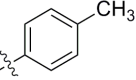
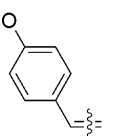
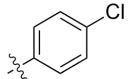
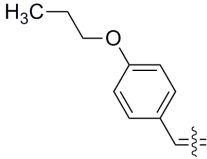
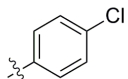
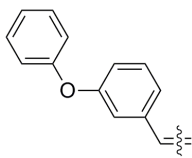
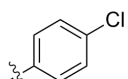
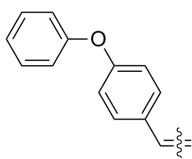
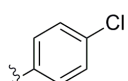
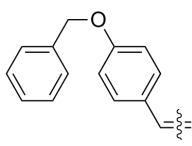
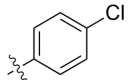
Wenn man die IC_{50} -Werte im PMNL-Assay betrachtet, fällt auf, dass ebenfalls einige Substanzen niedrigere Werte als **C06** ($0,66 \mu\text{M}$) haben. Beste Treffer sind hierbei die lipophilen Strukturen **42** und **43**, aber auch die Halogene (außer **10, 12**) und überraschenderweise auch **2**. Vermutlich können diese Substanzen auf Grund ihrer Lipophilie problemlos die Zellmembran passieren und in das Zellinnere gelangen. Daher schneiden die hydrophilen Substanzen **3, 36, 41** im PMNL-Assay deutlich schlechter ab. **13** hat mit weitem Abstand den schlechtesten Wert bedingt durch seine geladene Nitrofunktion, die die Membrangängigkeit erheblich einschränkt.

Hier wird deutlich, dass nicht Größe, sondern Lipophilie entscheidend für die Membrangängigkeit und somit für gute Werte im PMNL-Assay ist: zum Beispiel ist **42** durch den zusätzlichen Phenylring an der Ethoxykette deutlich größer, hat aber verglichen mit **41** den wesentlich besseren Wert im PMNL-Assay. Auch **43** hat trotz des Adamantylrings einen der besten Werte und **4** mit *p*-Benzoylphenylfunktion schneidet ebenfalls gut ab.

3.1.2.1.2 Substanzen mit Veränderungen im westlichen Teil

Verbindung **10** wurde im ersten Assay-Durchlauf getestet und zeigte deutlich bessere Werte als **C06** (Tab. 3.3). Daher wählte ich sie als neue „Arbeitsleitstruktur“. Bei den Substanzen mit Veränderungen im westlichen Teil wurde daher die *p*-Chlorphenylfunktion im östlichen Teil beibehalten. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 3.3 dargestellt.

Tab. 3.3: Ergebnisse von **10** und **C06** und der Substanzen mit Veränderungen im westlichen Teil.

				
#	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	IC ₅₀ [μM]	
			S100	PMNL
10			0,09	0,40
C06			0,30	0,66
15			0,11	0,40
16			0,08	0,16
19			0,08	0,26
20			0,07	0,16
21			0,08	0,40

3 Pharmakologischer Teil

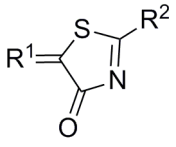
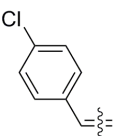
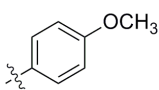
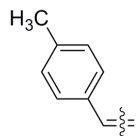
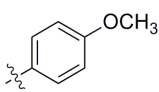
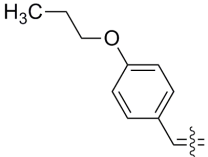
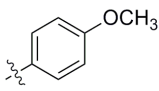
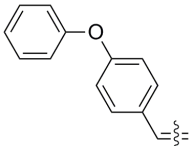
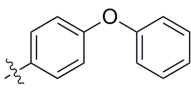
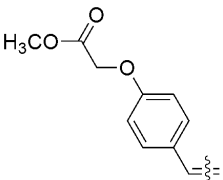
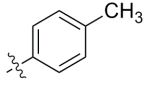
Wenn man die IC_{50} -Werte betrachtet, fällt auf, dass alle fünf Substanzen deutlich bessere Werte als **C06** ($0,30 \mu\text{M}$ / $0,66 \mu\text{M}$) besitzen, ihre S_{100} -Werte sind vergleichbar mit denen von **10**. Überraschenderweise schneidet auch **15** trotz der polaren Hydroxygruppe sehr gut ab. Die Alkyl- (**16**) und aromatischen Ether (**19-21**) sind gleichwertig.

Die PMNL-Werte von **15** und **21** sind gleichwertig mit **10**, während **16**, **19** und **20** bessere als **10** erzielen. Bei **15** setzt die Polarität der Hydroxygruppe die Membranpermeabilität herab und **21** ist vermutlich etwas zu groß. Bei der Position der Substitution scheint die *p*-Position leichte Vorzüge gegenüber der *o*- und *m*-Position zu besitzen: **19/20**.

3.1.2.1.3 Substanzen mit Veränderungen in beiden Teilen

Im nächsten Schritt wurden Veränderungen in beiden Teilen durchgeführt: Zuerst wurden die beiden Leitstrukturen **10** und **C06** mit getauschten Substituenten synthetisiert: **17/18**. Verbindung **14** wurde mit einer *p*-Propoxybenzylfunktion im westlichen und einer *p*-Methoxyphenylfunktion im östlichen Teil synthetisiert. **14** ist der umgekehrte Partner zu **40** und dient zum Vergleich mit **2**. Wie bereits oben erwähnt, zeigte **2** überraschenderweise schlechte IC₅₀-Werte im S100-Assay (4,00 μM). Anschließend wurde die *p*-Phenoxyphenylgruppe, die bei **20** zum bisher besten S100-Wert von 0,07 μM geführt hatte, auf beiden Seiten eingebaut: **22**. **38** wurde mit einer ethergebundenen Methylesterfunktion im westlichen und mit einer *p*-Tolylfunktion im östlichen Teil synthetisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 als IC₅₀-Werte für den S100- und den PMNL-Assay angegeben.

Tab. 3.4: Ergebnisse der Substanzen mit Veränderungen in beiden Teilen (RA = Restaktivität).

				
#	R ¹	R ²	IC ₅₀ [μM]	
			S100	PMNL
17			0,08	0,20
18			0,20	0,28
14			1,94	RA: 65% (3 μM)
22			0,08	0,43
38			0,19	2,11

Wenn man die Werte von **17** mit **10** (0,09 μM / 0,40 μM) und die von **18** mit **C06** (0,30 μM / 0,66 μM) vergleicht, fällt auf, dass diese „umgekehrten“ Leitstrukturen etwas bessere Werte besitzen. Interessanterweise sind auch die Ergebnisse im PMNL-Assay besser als bei ihren Partnern, obwohl sich die Polarität nicht deutlich unterscheidet.

Verbindung **14** zeigt im Vergleich mit **2** und **40** einen besseren S100-Wert als **2** (4,00 μM), aber einen deutlich schlechteren als **40** (0,20 μM). Im PMNL-Assay konnte kein IC_{50} -Wert bestimmt werden, da die Restaktivität des Enzyms (RA) bei einer Inhibitorkonzentration von 3 μM noch 65% betrug. Der IC_{50} -Wert gibt die Konzentration bei 50% Restaktivität an und liegt hier somit deutlich über 3 μM . Dass Substanzen mit einer *p*-Methoxyfunktion im östlichen Teil durchaus gute Werte hervorbringen können, zeigt ein Blick auf die Ergebnisse von **17** und **18**. Somit muss die Kombination einer *p*-Methoxygruppe im östlichen Teil mit einer *p*-Methoxy- oder *p*-Propoxybenzylfunktion im westlichen Teil eine große Rolle spielen. Später wird diskutiert werden, woran dieser Einfluss liegen könnte (vgl. Kap. 3.1.2.3).

Verbindung **22** ist verglichen mit **20** keine weitere Verbesserung. Beide Werte sind bei **22** geringfügig schlechter als bei **20** (0,07 μM / 0,16 μM).

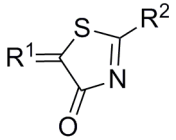
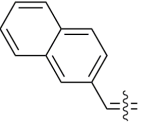
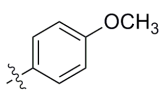
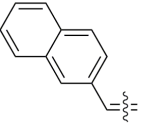
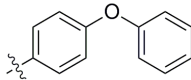
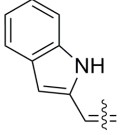
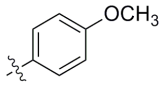
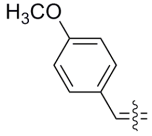
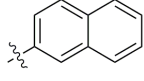
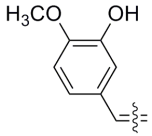
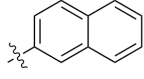
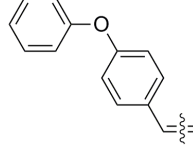
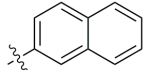
Verbindung **38** schneidet im S100-Assay gut ab, wogegen der Wert im PMNL relativ schlecht ist. Im Vergleich zur verwandten Substanz **39** (*p*-Methoxybenzylengruppe im westlichen und ethergebundene Methylesterfunktion im östlichen Teil) zeigt **38** einen deutlich besseren S100-, aber einen ebenso deutlich schlechteren PMNL-Wert (**39**: 0,58 μM / 0,86 μM). Der umgekehrte Einbau der Methylesterfunktion bringt also keine Vorteile und unterstreicht damit die Rolle der Lipophilie im Bezug auf das Vorhandensein der Zellmembran im PMNL-Assay und die gemessene Aktivität.

3.1.2.1.4 Substanzen mit anellierten Ringsystemen

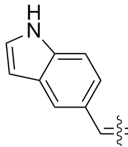
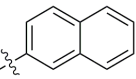
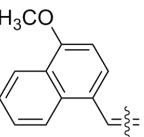
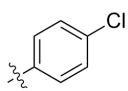
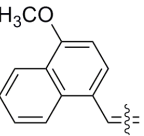
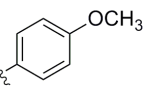
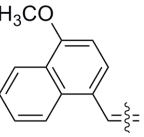
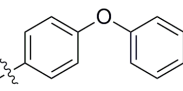
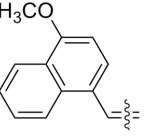
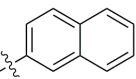
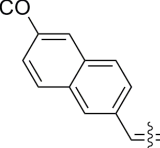
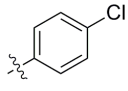
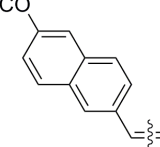
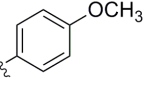
Desweiteren wurden auch Substanzen mit anellierten Ringsystemen im östlichen und westlichen Teil synthetisiert.

Zum Einsatz kamen Naphthylenstrukturen, die teilweise mit einer Methoxyfunktion substituiert waren, und zwei unsubstituierte Indolstrukturen. Dabei stellten die Methoxynaphthylenstrukturen eine Parallele zu der im westlichen Teil erfolgreichen *p*-Methoxybenzylfunktion dar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.5 als IC_{50} -Werte für den S100- und den PMNL-Assay angegeben.

Tab. 3.5: Ergebnisse der Substanzen mit anellierten Ringsystemen. R^1 und R^2 gemäß Abbildung 3.3.

#			IC_{50} [μM]	
	R^1	R^2	S100	PMNL
	23			5,45
24			0,10	0,50
25			0,59	0,63
26			0,07	0,12
27			0,08	0,72
28			0,06	0,38

Tab. 3.5: Ergebnisse der Substanzen mit anellierten Ringsystemen (*n.m.*: nicht messbar) [Fortsetzung].

#	R^3	R^4	IC ₅₀ [μM]	
			S100	PMNL
29			0,60	5,61
30			0,13	0,63
31			4,60	0,88
32			0,14	2,25
33			0,13	1,70
34			0,07	1,78
35			n.m.	n.m.

Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass die IC₅₀-Werte der meisten Substanzen im S100-Assay gut bis sehr gut sind. Interessanterweise haben erneut zwei Substanzen mit einer *p*-Methoxyphenylfunktion im östlichen Teil mit deutlichem Abstand die schlechtesten Werte: **23** und **31**. **25** hat trotz der *p*-Methoxyphenylfunktion einen niedrigen IC₅₀-Wert. **35** konnte nicht gemessen werden, da sie während der Messung nicht in Lösung blieb.

Verbindungen **25** und **29**, die beide eine Indolfunktion besitzen, hatten mittlere IC₅₀-Werte im S100-Assay, vermutlich bedingt durch ihre Polarität (vgl. **3**, **36**, **39** in Kap. 3.1.2.1.1).

3 Pharmakologischer Teil

Im PMNL-Assay zeigt sich folgendes Bild: **26** hatte den besten IC_{50} -Wert aller getesteten Substanzen ($0,12 \mu\text{M}$), im Mittelfeld lagen **24**, **25**, **28** und **30** ($0,38 \mu\text{M}$ - $0,63 \mu\text{M}$), wogegen die restlichen Substanzen hohe Werte im PMNL-Assay erzielten ($> 0,88 \mu\text{M}$). Mögliche Ursache könnte die Größe der Strukturen sein, die anellierte Ringsysteme liegen plan in der Ebene und sind vermutlich nicht flexibel genug für eine gute Membrangängigkeit. Ein anderer Grund könnte auch eine deutlich zu hohe Lipophilie sein, so dass die Substanzen in den Membranen verbleiben und somit nicht vollständig in der Zelle ankommen.

Vergleicht man die im östlichen Teil mit einer *p*-Chlorphenylfunktion substituierten Strukturen **30** (*Westl. Teil*: 4-Methoxynaphthylen) mit **34** (*Westl. Teil*: 6-Methoxynaphthylen) und **10** (*Westl. Teil*: *p*-Methoxybenzyl), fällt auf, dass sich die IC_{50} -Werte im S100-Assay nur leicht unterscheiden: $0,13 / 0,07 / 0,09 \mu\text{M}$ (**30/34/10**). Im PMNL-Assay sind die Unterschiede deutlich größer: $0,63 / 1,78 / 0,40 \mu\text{M}$ (**30/34/10**). Für die reine Enzymhemmung sind also alle drei Gruppen im westlichen Teil brauchbar, wobei die Naphthylen-substituierten Strukturen **30**, bzw. **34** leicht, bzw. deutlich schlechter durch die Membran penetrieren.

28 ist die Substanz mit dem besten IC_{50} -Wert im S100-Assay ($0,06 \mu\text{M}$), da aber ihr IC_{50} -Wert im PMNL-Assay nur durchschnittlich ($0,38 \mu\text{M}$) war, haben wir **26** als unsere neue Leitstruktur ausgewählt. Die IC_{50} -Werte von **26** waren im S100-Assay nur geringfügig schlechter als die von **28**, wogegen sie im PMNL-Assay deutlich besser waren: $0,07 / 0,12 \mu\text{M}$.

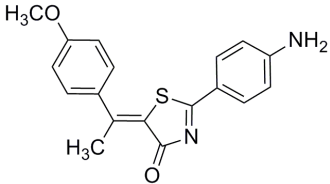
Wenn man die „Paare“ vergleicht, also Substanzen mit denselben Substituenten, die aber im östlichen und westlichen Teil getauscht sind, fällt auf, dass **23** deutlich schlechter als **26** ist. Dazu im Gegensatz stehen die IC_{50} -Werte der Paare **10/17** und **C06/18**: sie unterscheiden sich nur sehr gering (vgl. Kap. 3.1.2.1.3).

Die Einführung der anellierte Ringsysteme war somit erfolgreich und sollte in Zukunft weiter verfolgt werden.

3.1.2.1.5 Substanz mit einer methylierten Doppelbindung

Verbindung **37** wurde in Analogie zu **36** (vgl. Kap. 3.1.2.1.1) mit einer methylierten Doppelbindung synthetisiert. Durch ihre Methylierung steht die CH-Gruppe bei **37** nicht mehr als Michael-Akzeptor zur Verfügung. Tabelle 3.6 zeigt die Struktur von **37** sowie die Ergebnisse als IC_{50} -Werte für den S100- und den PMNL-Assay.

Tab. 3.6: Ergebnisse von **37**.

#	Struktur	IC_{50} [μM]	
		S100	PMNL
37		7,00	3,43

Im Vergleich mit der nicht-methylierten **36** (0,63 / 1,93 μM) sind die IC_{50} -Werte von **37** in beiden Testsystemen deutlich höher. Ein Grund dafür könnte der erhöhte Platzbedarf der Methylgruppe sein, die zudem auch die Flexibilität der Doppelbindung einschränkt. Auf der anderen Seite spielt auch die Michael-Akzeptor-Funktion der nicht-methylierten Doppelbindung eine Rolle.

Somit brachte der Einbau einer Methylgruppe an der Doppelbindung keinen weiteren Vorteil.

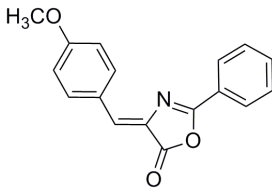
3.1.2.1.6 „Fremde“ Strukturen

Wie durch die zuvor genannten Substanzen gezeigt werden konnte, ließen sich die IC_{50} -Werte im Bezug auf **C06** durch die oben beschriebenen chemischen Profilierungen in beiden Testsystemen optimieren. Da aber deutliche Inhibitionsunterschiede bis auf wenige Ausnahmen nicht vorhanden waren, wurden weitere Strukturen synthetisiert, die mit den Thiazolonen verwandt waren, bzw. aus meinem zweiten Gebiet, den Sphingosinkinase-Inhibitoren stammten, um einen Innovationsschritt bezüglich der IC_{50} -Werte zu erreichen.

Ein weiteres Ziel war es, mit teilweise deutlichen Grundgerüstanderungen weitere Informationen über die Bindung der Inhibitoren an der 5-Lipoxygenase zu bekommen.

Zunächst wurde **44** synthetisiert, deren Substituenten mit **1** vergleichbar sind, die allerdings anstelle des Thiazolon-Grundgerüsts ein Oxazolon-Grundgerüst besitzt. Da die Substanz bei der Vorbereitung für die beiden Testsysteme ausfiel, konnten keine IC_{50} -Werte für **44** bestimmt werden. Tabelle 3.7 zeigt die Struktur von **44**.

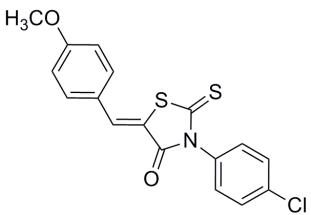
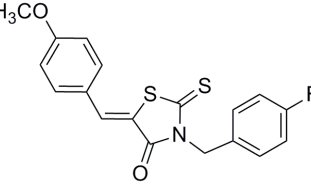
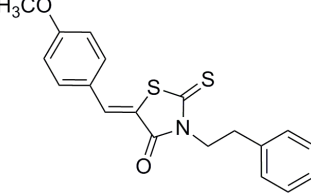
Tab. 3.7: Ergebnisse von **44** (*n.m.*: nicht messbar).

#	Struktur	IC_{50} [μM]	
		S100	PMNL
44		n.m.	n.m.

3 Pharmakologischer Teil

Als nächstes wurden die Thioxothiazolidinone **45**, **48** und **50** synthetisiert und getestet. Während der westliche Teil analog zu den Thiazolonen ist, besteht das Grundgerüst aus einem Thioxothiazolidinon-Ring, der am Stickstoff mit einem substituierten Aromaten teilweise über eine Alkylkette verschiedener Länge verknüpft war. Tabelle 3.8 zeigt die Strukturen sowie die Ergebnisse als IC₅₀-Werte für den S100- und den PMNL-Assay.

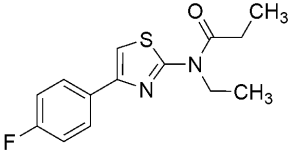
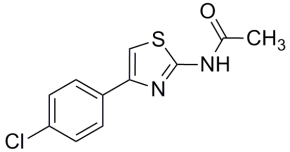
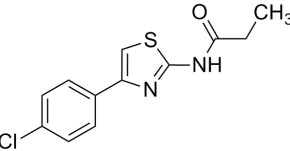
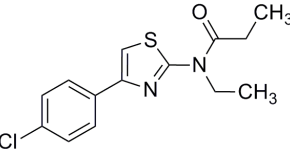
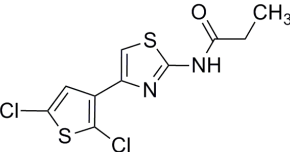
Tab. 3.8: Ergebnisse von **45**, **48** und **50** (RA = Restaktivität).

#	Struktur	IC ₅₀ [μM]	
		S100	PMNL
45		RA: 60% (30 μM)	RA: 65% (30 μM)
48		3,0	RA: 67% (100 μM)
50		2,6	RA: 74% (100 μM)

Leider konnten die Thioxothiazolidinone in beiden Testsystemen nicht überzeugen. Im S100-Assay konnten bei **48** und **50** immerhin noch IC₅₀-Werte ermittelt werden. **45** im S100-Assay und alle drei Substanzen im PMNL-Assay konnten die Restaktivität des Enzyms (RA) selbst bei InhibitorKonzentrationen von 30, bzw. 100 μM nicht unter 50% bringen. Somit liegt der IC₅₀-Wert, der die Konzentration bei 50% Restaktivität angibt, weit über 30, bzw. 100 μM. Damit hat sich auch diese Strukturvariation als nicht günstig erwiesen.

Im ersten Screening der 5-LO-Inhibitoren (vgl. Kap. 1.1.4.6.2.6.1) wurde auch eine Struktur gefunden, die eine große Ähnlichkeit zu den von mir synthetisierten Sphingosinkinase-Inhibitoren besitzt: **BH23** [Hofmann *et al.*, 2008]). Daher wurden einige ähnliche Substanzen aus dem Bereich der Sphingosinkinase-Inhibitoren in den 5-LO-Assays getestet: **83**, **84**, **86** und **91**. Tabelle 3.9 zeigt die Strukturen von **BH23** und die der Sphingosinkinase-Inhibitoren sowie deren Ergebnisse als IC₅₀-Werte für den S100- und den PMNL-Assay.

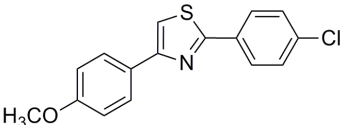
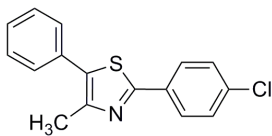
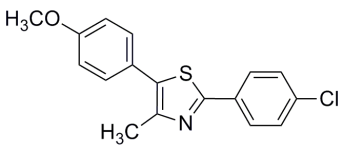
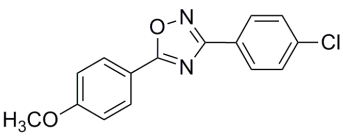
Tab. 3.9: Ergebnisse von **BH23**, **83**, **84**, **86** und **91** (*n.g.*: nicht gemessen; *n.m.*: nicht messbar) [**BH23**: Hofmann *et al.*, 2008].

#	Struktur	IC ₅₀ [µM]	
		S100	PMNL
BH23		n.g.	12
83		n.m.	n.m.
84		62,3	>100
86		7,5	36,5
91		>100	>100

BH23 wurde nur im PMNL-Assay getestet, im Vergleich zu den vier anderen Substanzen erzielte sie dort mit Abstand das beste Ergebnis. Im S100-Assay kam nur **86** auf einen akzeptablen IC₅₀-Wert von 7,5 µM. Da es sich hierbei um eine neue Strukturklasse handelt, kann dieser Wert als gut angesehen werden. Der IC₅₀-Wert im PMNL-Assay war mit 36,5 µM deutlich schlechter, so dass diese Strukturen als 5-LO-Inhibitoren nicht weiter verfolgt wurden. **83** war schlecht löslich und fiel aus und konnte somit nicht gemessen werden.

Zuletzt wurden vier weitere Substanzen aus dem Bereich der Sphingosinkinase-Inhibitoren in beiden 5-LO-Assays getestet: **65**, **67**, **68** und **104**. Während bei **65**, **67** und **68** ein Thiazolring das Grundgerüst bildet, ist dies bei **104** ein Oxadiazolring. Als Substituenten kamen *p*-Chlor- und *p*-Methoxygruppen zum Einsatz, um eine Vergleichbarkeit zu den zuvor getesteten Substanzen gewährleisten zu können. Tabelle 3.10 zeigt die Strukturen sowie die Ergebnisse als IC₅₀-Werte für den S100- und den PMNL-Assay.

Tab. 3.10: Ergebnisse von **65**, **67**, **68** und **104** (RA = Restaktivität).

#	Struktur	IC ₅₀ [μM]	
		S100	PMNL
65		19,7	RA: 100% (10 μM)
67		5,4	RA: 58% (100 μM)
68		8,2	90,9
104		RA: 88,2% (10 μM)	RA: 99,0% (10 μM)

Beim Vergleich der IC₅₀-Werte der Substanzen fällt auf, dass bei **67** und **68** im S100-Assay brauchbare IC₅₀-Werte erzielt wurden. Im PMNL-Assay dagegen wurde bei **65**, **67** und **104** die 50%-ige Hemmung der 5-Lipoxygenase nicht erreicht und bei **68** fiel sie unbefriedigend aus.

Da die ersten Assay-Durchläufe zeigten, dass die Substanzen keinen Fortschritt darstellten, wurden die Restaktivitäten bei unterschiedlichen Konzentrationen bestimmt. Auch diese Strukturvariationen haben leider keinen positiven Eindruck hinterlassen.

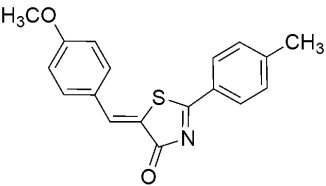
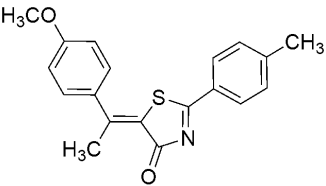
3.1.2.2 Ergebnisse der Zytotoxizitäts-Bestimmungen

Um einen möglichen negativen Einfluss der Substanzen auf das Überleben der Zellen feststellen zu können, wurde einige der 5-LO-Inhibitoren für folgende zwei Testsysteme ausgewählt: für den WST-1- und den LDH-Assay. Die Überprüfung einer vorhandenen Zytotoxizität basiert beim WST-1-Assay auf dem Nachweis einer intakten Atmungskette und beim LDH-Assay auf dem Nachweis von Membranschäden. Beide Bestimmungen erfolgten mit U937-Zellen und wurden im Arbeitskreis von Herrn Professor Steinhilber durchgeführt (vgl. Kap. 5.2.2).

Sollten beim WST-1-Assay zytotoxische Einflüsse deutlich werden, könnten diese einerseits durch Nekrose, andererseits durch anti-proliferative Effekte der Substanzen ausgelöst worden sein. Um feststellen zu können, welcher Mechanismus die Zytotoxizität bedingt, wird der LDH-Assay durchgeführt, da hohe Werte in diesem Testsystem auf eine nekrotische Ursache hinweisen. Hierbei wird REV5901 als zytotoxische Referenzsubstanz eingesetzt.

Für **C06** und den an der Doppelbindung methylierten Partner **Methyl-C06** konnten wir einen deutlichen Unterschied in der Zytotoxizität beider Substanzen feststellen: während **C06** gute Werte in beiden Testsystemen erzielte und somit keine Zytotoxizität verursachte, scheint **Methyl-C06** dagegen ein großes zytotoxisches Potential zu besitzen. Tabelle 3.11 zeigt die beiden Strukturen und ihre Ergebnisse im WST-1- und LDH-Assay [Barzen *et al.*, 2012; Hofmann *et al.*, 2012].

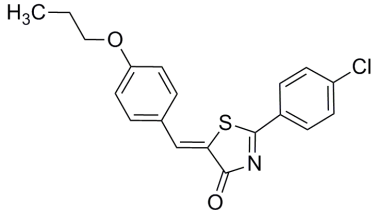
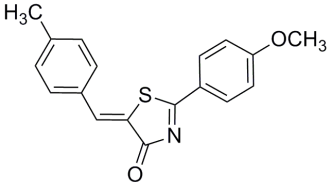
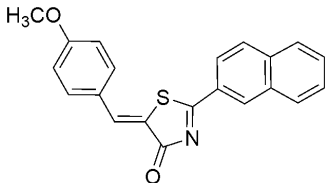
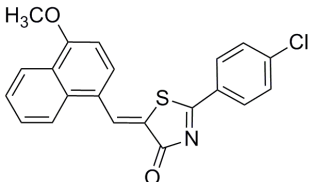
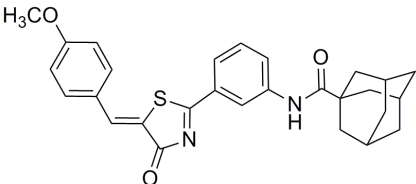
Tab. 3.11: Ergebnisse von **C06** und **Methyl-C06** [Barzen *et al.*, 2012; Hofmann *et al.*, 2012].

#	Struktur	WST-1-Assay IC ₅₀ [µM]	LDH-Assay bei 30 µM [%]
C06		> 30	2,7 ± 2,8
Methyl-C06		12,1 ± 1,7	106,0 ± 11,1

3 Pharmakologischer Teil

Um eine möglichst breite Strukturvielfalt zu berücksichtigen, wählten wir fünf verschiedene Substanzen aus, die weitestgehend die zuvor genannten verschiedenen Substitutionsmuster abdecken. Tabelle 3.12 zeigt ihre Strukturen sowie die Ergebnisse der beiden Zytotoxizitäts-Testsysteme.

Tab. 3.12: Ergebnisse der ausgewählten 5-LO-Inhibitoren.

#	Struktur	WST-1-Assay IC ₅₀ [μM]	LDH-Assay bei 30 μM [%]
16		21,1 ± 0,9	48,9 ± 6,5
18		>30	15,8 ± 8,5
26		>30	4,1 ± 2,4
30		>30	12,2 ± 2,7
43		>30	8,4 ± 1,6

Sowohl im WST-1- als auch im LDH-Assay zeigt sich ein sehr ähnliches Bild: **16** besitzt in beiden Testsystemen ein leichtes zytotoxisches Potential, während die restlichen vier Substanzen keines besitzen. Weitere Untersuchungen mit Substanzen, die **16** ähnlich sind, müssen in Zukunft zeigen, welche Substituenten für die Zytotoxizität verantwortlich sind.

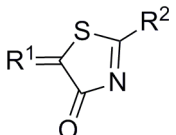
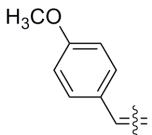
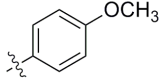
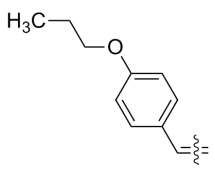
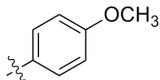
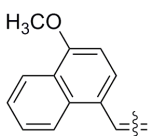
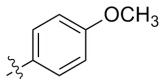
26 hatte wie bereits erwähnt die besten IC_{50} -Werte im S100- und PMNL-Assay erzielt, von daher ist das Fehlen eines zytotoxischen Effektes im Hinblick auf weitere Testmodelle (Vollblut, Tier) als besonders positiv zu werten.

Da der Ausschluss eines zytotoxischen Potentials ein wichtiges Kriterium für die Entwicklung von potentiellen Arzneistoffen darstellt, ist es erfreulich, dass die Mehrheit der getesteten Substanzen dieses Kriterium erfüllt.

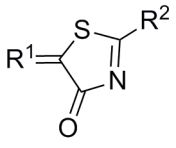
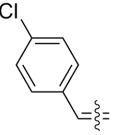
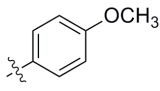
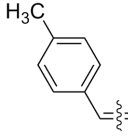
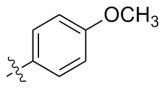
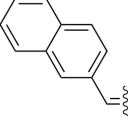
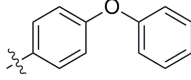
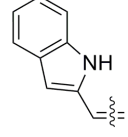
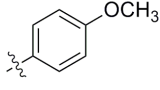
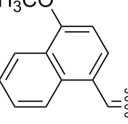
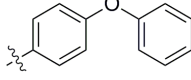
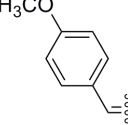
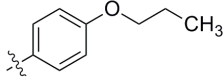
3.1.2.3 Der „Methoxy-Effekt“

Einige Fragen werfen die Ergebnisse der Substanzen auf, die mit Methoxy- und Propoxy-funktionen substituiert sind. Zur besseren Übersicht zeigt Tabelle 3.13 die Strukturen mit höheren und Tabelle 3.14 diejenigen mit niedrigeren IC_{50} -Werten im S100- und PMNL-Assay.

Tab. 3.13: Ergebnisse der Substanzen mit höheren IC_{50} -Werten.

				
#	R^1	R^2	IC_{50} [μM]	
			S100	PMNL
2			4,00	0,32
14			1,94	RA: 65% (3 μM)
31			4,60	0,88

Tab. 3.14: Ergebnisse der Substanzen mit niedrigeren IC₅₀-Werten.

				
#	R ¹	R ²	IC ₅₀ [μM]	
			S100	PMNL
17			0,08	0,20
18			0,20	0,28
24			0,10	0,50
25			0,59	0,63
32			0,14	2,25
40			0,20	0,50

Bei Betrachtung der Daten beider Tabellen fällt auf, dass die IC₅₀-Werte deutlich höher werden, sobald sich im östlichen Teil eine *p*-Methoxyphenylfunktion befindet: **2**, **14** und **31**. Im Vergleich mit **17**, **18** und **25** ist ersichtlich, dass die Substitution im westlichen Teil eine große Rolle spielt: sofern dort keine zweite *p*-Methoxy- oder auch keine *p*-Propoxybenzylfunktion ist, befinden sich die IC₅₀-Werte im niedrigeren Bereich.

24, **32** und **40** zeigen, dass eine *p*-Methoxyphenylfunktion im östlichen Teil diesen Effekt begünstigt: bei *p*-Propoxy- oder *p*-Phenoxyphenylfunktionen im östlichen Teil treten die schwachen IC₅₀-Werte nicht auf.

Die Gründe für diesen Effekt sind sehr spekulativ und erstrecken sich von einer möglichen indirekten Hemmung der 5-LO bis zu einer „Methoxy-Intoleranz“ der Bindungstasche.

3.1.2.4 Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse

In den vorherigen Kapiteln wurden die von mir synthetisierten und im Arbeitskreis von Herrn Professor Steinhilber getesteten Substanzen zusammen mit ihren Ergebnissen vorgestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Optimierung von **C06** zwar keine deutlichen Steigerungen bei den IC_{50} -Werten hervorgebracht hat, aber dennoch konnten einige Struktur-Wirkungs-Beziehungen im Bereich der 5-LO-Inhibitoren aufgestellt werden: **26**, die beste Substanz, wenn man sowohl den S100- als auch den PMNL-Assay betrachtet, zeigt deutlich, dass der Einbau anellierter Ringsysteme einen positiven Einfluss auf die Inhibitionskraft hatte. Hydrophilere Substanzen dagegen, wie **3** und **36**, hatten schwächere IC_{50} -Werte. Eine zu große Lipophilie scheint allerdings auch von Nachteil zu sein (**32-34**), da die Substanzen dann möglicherweise in den Membranen verharren und sie nicht passieren können.

Die Substitution des Thiazolon-Grundgerüsts mit verschiedenen heterogenen Strukturelementen nimmt wie beschrieben keinen allzu großen Einfluss auf die IC_{50} -Werte. Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieser Klasse von 5-LO-Inhibitoren können somit in die Gruppe der flachen und kontinuierlichen eingeordnet werden. Wawer *et al.* untersuchten 2008 die Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Inhibitoren verschiedener Enzyme und fanden dabei heraus, dass die Lipoxygenase-Inhibitoren zur Gruppe der Inhibitoren mit einer kontinuierlichen Beziehung zwischen Struktur und Wirkung gehören [Wawer *et al.*, 2008].

Kontinuierliche Struktur-Wirkungs-Beziehungen zeichnen sich durch Toleranz gegenüber Veränderungen an der Struktur der Inhibitoren aus, dabei können sie aus ähnlichen oder verschiedenen Strukturen bestehen, die aber allesamt vergleichbare Aktivitäten besitzen [Peltason & Bajorath, 2007].

Sobald das Grundgerüst deutlich abgeändert wurde, schien die Toleranz der kontinuierlichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen an ihre Grenzen zu stoßen: die in diesem Bereich getesteten Substanzen erzielten alle wesentlich schlechtere IC_{50} -Werte als die Klasse der Thiazolone.

Ein interessantes Ergebnis stellt der zuvor beschriebene „Methoxy-Effekt“ dar. Um die Gründe hierfür zu klären, müssen noch weitere Strukturen, z.B. mit *o*-/*m*-Methoxy- oder auch Ethoxyphenylgruppen im östlichen Teil synthetisiert und getestet werden.

3.1.3 Photoaffinity-Labeling

Eine Methode, die in der Medizinischen Chemie zur Optimierung der Inhibitor-Entwicklung eingesetzt wird, stellt das „Photoaffinity-Labeling“ (PAL) dar. Es basiert auf einem Enzym-Inhibitor, der mit einer photoaffinen Gruppe verknüpft und somit markiert (*Labeling*) ist.

3.1.3.1 Das Prinzip des Photoaffinity-Labeling

Das Photoaffinity-Labeling (PAL) wurde in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt: Kiefer *et al.* erwähnten diese Technik im Jahre 1970 erstmals unter dem Namen *Photoaffinity-Labeling* [Kiefer *et al.*, 1970]. Einige Jahre zuvor wurden verschiedene Arbeiten publiziert, die die Aktivierung bestimmter chemischer Gruppen durch Licht beschreiben, so dass stabile kovalente Bindungen zu anderen Strukturen entstehen [Fleet *et al.*, 1969; Singh *et al.*, 1962]. Einige Jahre später wurde der Mechanismus des PAL veröffentlicht [Ruoho *et al.*, 1973].

Die Technik des PAL beruht auf der Verknüpfung einer photoaffinen Gruppe mit einem Inhibitor. Wichtig ist hierbei, dass der markierte Inhibitor weiterhin eine hohe Affinität zum Enzym und gute IC_{50} -Werte erzielt. Im Jahre 2007 wurde von Sinz ein Übersichtsartikel über die PAL-Methode veröffentlicht [Sinz, 2007]: Während der Inkubation dieses markierten Inhibitors mit dem Enzym wird die photoaffine Gruppe durch Lichteinstrahlung aktiviert. Die Wellenlänge des Lichts ist dabei abhängig von der verwendeten photoaffinen Gruppe. Durch diese Photoaktivierung knüpft sie eine stabile kovalente Bindung zur nächstgelegenen Aminosäure der Bindungstasche des Enzyms. Im nächsten Schritt wird das Protein durch Proteasen verdaut, also in bestimmte Aminosäureketten zerlegt. Standardmethode ist hier die Umsetzung mit Trypsin, welches die Proteinsequenz nach den Aminosäuren Arginin und Lysin schneidet. Mit Hilfe kombinierter Durchläufe der Massenspektrometrie (MS-MS) werden die Stücke der Aminosäurekette analysiert. Da an einem dieser Stücke der Inhibitor über seine photoaffine Gruppe kovalent gebunden ist, kann es in einem Vergleich mit dem verdauten, reinen Enzym identifiziert werden. Durch umfangreiche Berechnungen wird im letzten Schritt analysiert, wo dieses Aminosäurestück im Enzym lokalisiert ist. Da es einen Teil der Bindungstasche repräsentiert, erhält man mit der PAL-Methode genaue Erkennt-

nisse über die Bindungstasche ohne auf aufwändige kristallographische Methoden zurückgreifen zu müssen. Diese Erkenntnisse spielen bei der Entwicklung neuer und besserer Inhibitoren eine wichtige Rolle. In Abbildung 3.5 ist das PAL-Prinzip schematisch dargestellt.

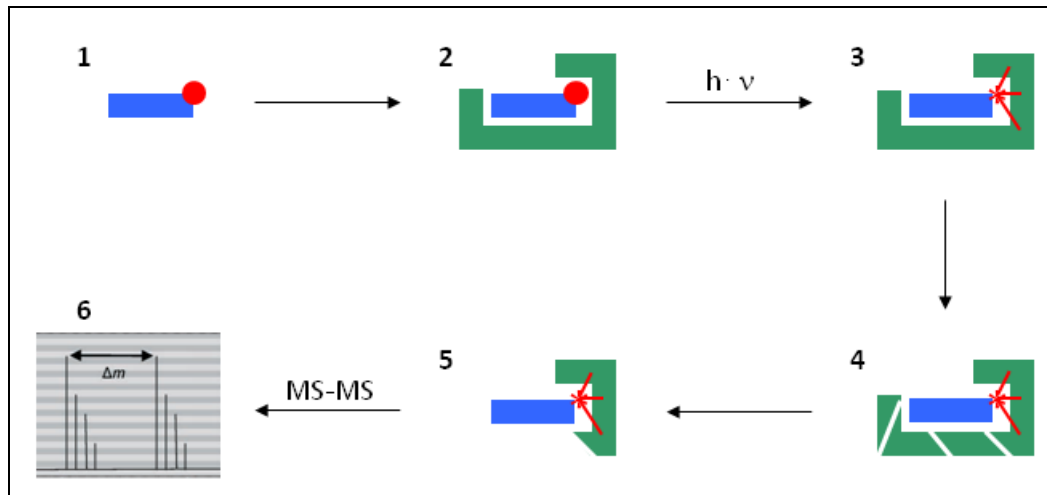


Abb. 3.5: Darstellung des Prinzips des Photoaffinity-Labeling (modifiziert nach [Sinz, 2007]). Erklärung der einzelnen Schritte:

- | | |
|---|--|
| 1 Inhibitor mit photoaffiner Gruppe | 4 Enzymatischer Verdau durch Proteasen |
| 2 Inkubation des Inhibitors mit dem Enzym | 5 Einzelne Aminosäurekettenstücke |
| 3 Durch Lichtstrahlung wird photoaffine Gruppe aktiviert und baut kovalente Bindungen aus | 6 MS-MS-Analytik |

3.1.3.2 Photoaffine Gruppen

Photoaffine Gruppe müssen folgende Voraussetzungen erfüllen, um im Bereich des PAL eingesetzt zu werden: eine ausreichend hohe chemische Stabilität vor der Photoaktivierung, eine leichte Photolyse bei einer Wellenlänge, die das Protein nicht beschädigt, sowie eine hohe Reaktivität des gebildeten Zwischenprodukts mit den Aminosäuren des Proteins. Die entstandenen Produkte sollten zudem stabil und homogen sein, so dass sie gut isoliert, aufgereinigt und schließlich analysiert werden können.

Arylazide, Benzophenone und Diazirine stellen die am häufigsten eingesetzten photoaffinen Gruppen dar. Die photoaffinen Gruppen können entweder in die Moleküle eingebaut werden, so dass die Strukturen nur unwesentlich größer werden. Oder sie werden über einen Platzhalter (*Spacer*) verknüpft, welcher meistens aus einer Alkylkette besteht.

Abbildung 3.6 zeigt die Strukturen der photoaffinen Gruppen und die Wellenlänge, die für ihre Photoaktivierung benötigt wird [Sadakane & Hatanaka, 2006].

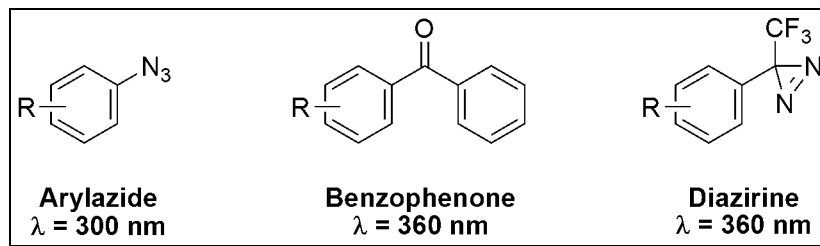


Abb. 3.6: Übersicht der Strukturen der photoaffinen Gruppen [Sadakane & Hatanaka, 2006].

Um die PAL-Methode für die Entwicklung der 5-Lipoxygenase-Inhibitoren einsetzen zu können, wurde zunächst eine Substanz synthetisiert, die eine photoaffine Gruppe enthält: **4**. Bei dieser Substanz ist die Benzophenon-Gruppe anstelle des rechten Phenylrings des **C06**-Grundgerüsts direkt in die Grundstruktur der Inhibitoren eingebaut. Die Synthese verlief wie in Kapitel 2.1.1.1 beschrieben mit *p*-Cyanobenzophenon. Abbildung 3.7 zeigt die Struktur von **4**.

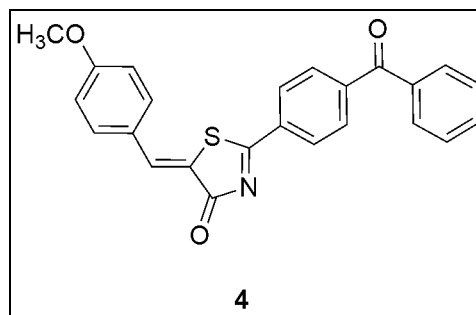


Abb. 3.7: Struktur von **4**.

Die Klasse der Benzophenone zeichnet sich durch eine gut durchführbare Synthese aus, da die Substanzen bei lichtgeschützter Lagerung stabil sind. Arylazide und vor allem Diazirine müssen über mehrere Schritte vorsichtig (licht- und temperaturgeschützt) synthetisiert und anschließend kühl gelagert werden. Ein weiterer Vorteil ist ihre Anregungswellenlänge von 360 nm, so dass man mit einer üblichen UV-Lampe mit 366 nm anstrahlen konnte. Außerdem sind die Substanzen mit einer Benzophenon-Gruppe in wässrigen Puffersystemen stabil. Dies ist ein wichtiger Punkt, denn die Durchführung der PAL-Testung sollte unter denselben Bedingungen wie die der nicht-markierten Inhibitoren erfolgen.

Sobald die Benzophenon-Gruppe durch Licht mit einer Wellenlänge von 360 nm aktiviert wird, bildet sie ein Biradikal, welches nach Aufnahme eines Wasserstoff-Atoms das α -C-Atom der nächstgelegenen Aminosäure angreift und eine kovalente Bindung aufbaut. Abbildung 3.8 zeigt den Mechanismus [Photoprobe.com, 2011].

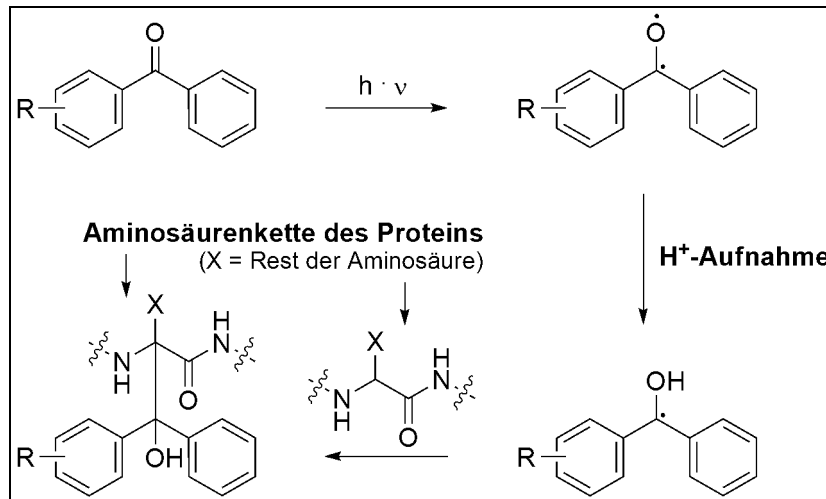


Abb. 3.8: Mechanismus des PAL-Prinzips mit einer Benzophenon-Gruppe [Photoprobe.com, 2011].

3.1.3.3 Anwendung des Photoaffinity Labeling

Die Benzophenon-markierte Substanz **4** wurde im nächsten Schritt im PAL-Testsystem eingesetzt. Es konnten jedoch noch keine belastbaren und reproduzierbaren Daten erhalten werden. Tabelle 3.15 zeigt die bisher durchgeführten Bedingungen.

Tab. 3.15: Bisher durchgeführte Bedingungen der PAL-Testsysteme.

Temperatur	4 °C, 20 °C, 37 °C
Zeit	0,5 – 30 Min.
Lampe	Labor-UV-Lampe (366 nm), UV-Laser (360 nm)
Material	Küvetten aus Quarz, Glas, Kunststoff
Konzentration	0,1 – 20 μ M (IC ₅₀ -Wert von 4 : 0,45 μ M)
Puffer, Reagenzien	wässriger Puffer \pm DMSO, ATP, Mg ²⁺ , EDTA, CaCl ₂

Verunreinigungen konnten durch die Aufreinigung mit einem ÄKTA-Gerät der Firma GE Healthcare (Buckinghamshire, UK) ausgeschlossen werden. Ebenso ist **4** unter den getesteten Bedingungen stabil genug: nach mehreren Bestrahlungen konnte per NMR festgestellt werden, dass sich die Struktur nicht verändert hatte.

Um festzustellen, ob die kovalente Bindung geknüpft wurde, suchten wir nach einer geeigneten Methode. Ein vorhandenes Fluorometer konnte uns nach längeren Versuchen nicht weiterhelfen. Schließlich setzten wir noch einen Schritt früher an: die Erzeugung des Biradikals. Das Vorhandensein einer Radikal-Struktur lässt sich mit Hilfe der EPR-Methode (*electronic paramagnetic resonance*) überprüfen, bei der ungepaarte Elektronen (Radikale, Übergangsmetallkomplexe, Sauerstoff) gemessen werden. Die hierbei gewonnenen Daten deuten allerdings darauf hin, dass keine Radikal-Struktur vorliegt und somit die photoaffine Gruppe unter den getesteten Bedingungen nicht aktiviert wurde.

3.1.3.4 Diskussion des Photoaffinity-Labeling

Auch wenn es uns bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht gelungen ist, Ergebnisse zu erzielen, die uns entscheidend hätten voran bringen können, so ist doch das Potential der PAL-Methode immens: vorausgesetzt, man findet die richtigen Bedingungen, um die kovalenten Bindungen zu knüpfen, ist das System mit entsprechend markierten Substanzen auch auf andere Enzyme übertragbar.

In der Literatur wurden einige erfolgreiche PAL-Experimente mit Benzophenon-markierten Substanzen beschrieben [Al-Mawsawi *et al.*, 2006; MacDonald *et al.*, 2001; Taylor *et al.*, 1996] und der IC_{50} -Wert von **4** mit $0,45 \mu M$ weist auf eine weiterhin sehr hohe Affinität und Inhibitionskraft hin, dennoch könnten die Probleme auch an der eingebauten photoaffinen Gruppe liegen. Eine mögliche Lösung könnte daher die Verbindung des Benzophenons über eine Alkylkette sein, so dass das konjugierte System dann unterbrochen ist. Denn ein großes konjugiertes System verhindert unter Umständen die Radikalbildung, indem es sie zum Beispiel durch Verlagerung mehrerer Doppelbindungen kompensiert. Auf der anderen Seite vergrößert eine solche Auslagerung der photoaffinen Gruppe den Inhibitor deutlich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weitere Anstrengungen unternommen werden müssen, um die PAL-Technik im Bereich der 5-Lipoxygenase-Inhibitoren erfolgreich einsetzen zu können. Das große Potential dieser Methode stellt aber genügend Anreiz für weitere Forschungen dar.

3.1.4 Das grün-fluoreszierende Protein (GFP)

Interessanterweise enthält das grün-fluoreszierende Protein (GFP) als Fluorophor einen Diazolon-Ring, der gewisse Ähnlichkeiten mit den **C06**-basierten 5-Lipoxygenase-Inhibitoren besitzt. Abbildung 3.9 zeigt beide Strukturen.

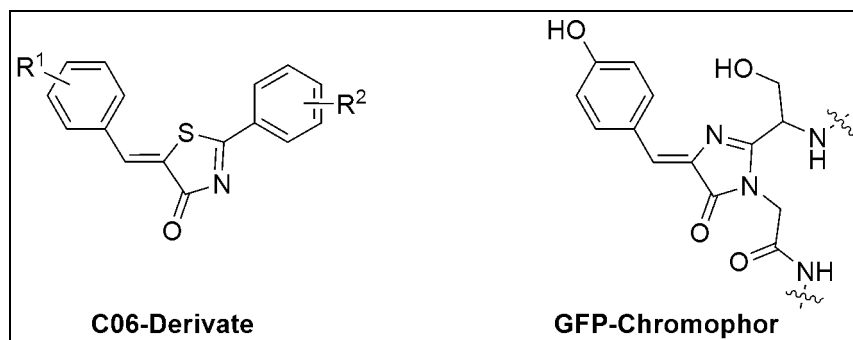


Abb. 3.9: Strukturen der C06-Derivate und des GFP-Chromophors.

2008 wurde der Nobelpreis für Chemie an Martin Chalfie, Roger Tsien und Osamu Shimomura „für ihre Entdeckung und Entwicklung des GFP“ verliehen. Auch wenn nur wenige der von mir synthetisierten Substanzen unter UV-Einstrahlung grün fluoreszieren, zeichnen sich nahezu alle zumindest im sichtbaren Licht durch eine Farbvielfalt aus, die von gelb über orange und rot bis hin zu braun reicht. Die Ähnlichkeit der pharmakophoren Gruppe von **C06** mit der fluorophoren Gruppe des GFPs gibt berechtigten Anlass zu prüfen, inwiefern Diazolone sich als 5-LO-Liganden eignen.

Desweiteren gibt es mittlerweile GFP-verwandte Proteine, die in den verschiedenen Farben leuchten und selbst eine transgene GFP-Maus wurde entwickelt. Dies zeigt bereits das große Potential und die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten von GFP.

3.2 Inhibitoren der Sphingosinkinase

Die von mir synthetisierten Strukturen wurden im Rahmen eines Kooperationsprojektes auf ihre Inhibitionskraft gegenüber den beiden Sphingosinkinase-Isoformen getestet. Leider gestalteten sich Aufbau und Durchführung des Testsystems als so schwierig, dass keine reproduzierbaren und verwendbaren Daten erhoben werden konnten.

Um zukünftig die von mir synthetisierten Substanzen auf ihre Inhibitionskraft testen zu können, begann Herr Dominik Vogt aus unserer Arbeitsgruppe kürzlich mit dem Aufbau eines Testsystems, welches auf einem kommerziell verfügbaren sogenannten *Kit* basiert. Mit dessen Hilfe kann die Testung deutlich einfacher und schneller durchgeführt werden. *Kits* sind zusammengestellte Pakete, die alle benötigten Reagenzien, Puffer und Referenzsubstanzen enthalten. Das von uns verwendete Kit und die beiden Isoformen der Sphingosinkinase werden von der Firma Echelon Biosciences (Salt Lake City, USA) vertrieben. Der Assay kann auf einer 384-well-Platte durchgeführt werden, so dass viele Substanzen in mehreren Konzentrationen parallel angesetzt und getestet werden können. Er basiert auf der in Abbildung 3.10 dargestellten Reaktion. Die Detektion des ADP erfolgt Fluoreszenzbasiert mit Hilfe des Geräts *infinite M200* der Tecan Group (Crailsheim, Deutschland) und kommt gänzlich ohne Radioaktivität aus.

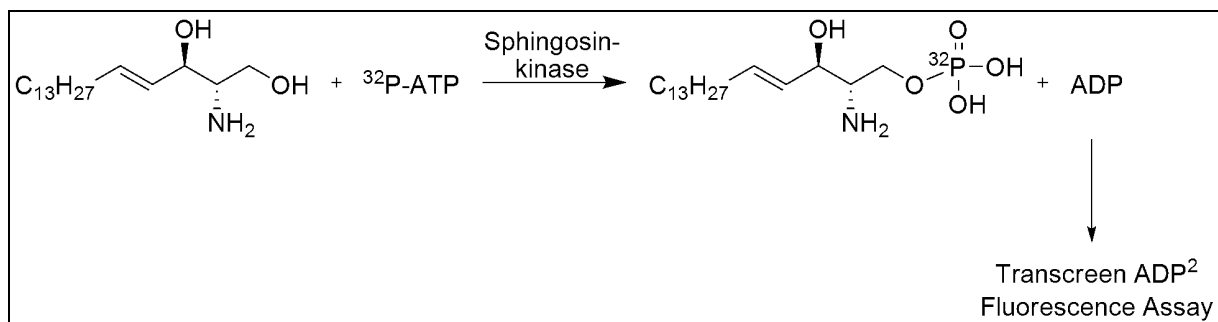


Abb. 3.10: Reaktion des Sphingosin-kinase-Assay-Kits der Firma Echelon.

Die ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die mit Hilfe des *Kits* gewonnenen Daten reproduzierbar und belastbar sind. So zeigen die Messungen mit dem Standard-Inhibitor **SKI-II** mit der Literatur vergleichbare Werte. In den nächsten Durchläufen werden dann die IC_{50} -Werte für beide Isoformen der Sphingosinkinase ermittelt.

3 Pharmakologischer Teil

4 Zusammenfassung: Inhibitoren der 5-Lipoxygenase

Die aus Arachidonsäure gebildeten Leukotriene sind an zahlreichen proinflammatorischen Reaktionen beteiligt. Sie spielen nicht nur bei klassischen Entzündungserkrankungen wie Asthma bronchiale, Colitis ulcerosa und Arthritis eine Rolle, sondern auch bei vielen „Volkskrankheiten“, wie zum Beispiel bei Diabetes Mellitus, Osteoporose, kardiovaskulären Erkrankungen und bei diversen Karzinomarten. Um den Einfluss der Leukotriene zu blockieren, haben sich zwei Konzepte durchgesetzt: zum einen Antagonisten der Leukotrien-Rezeptoren und zum anderen Inhibitoren der 5-Lipoxygenase, des für die Bildung der Leukotriene hauptverantwortlichen Enzyms [Funk, 2001; Peters-Golden & Henderson, 2007; Radmark & Samuelsson, 2010b; Wang & DuBois, 2010; Werz & Steinhilber, 2006].

Als therapeutische Optionen stehen heute die CysLT₁-Rezeptorantagonisten Montelukast, Zafirlukast und Pranlukast zur Verfügung und ein Vertreter der 5-Lipoxygenase-Inhibitoren: Zileuton. Dieser ist allerdings nur in den USA zugelassen und besitzt ein weites Nebenwirkungsprofil, da er als Vertreter der Eisenligand-Inhibitoren nicht nur das Zentralatom der 5-Lipoxygenase, sondern auch weiterer Enzyme hemmt. Die vier genannten Wirkstoffe werden in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt.

Neben den Eisenligand-Inhibitoren gibt es noch drei weitere Gruppen an 5-Lipoxygenase-Inhibitoren: Redox-, Nicht-Redox- und indirekte Inhibitoren. Letztere schränken über die Hemmung der Hilfsproteine FLAP oder cPLA₂ die Funktion der 5-Lipoxygenase ein. Auch wenn mehrere Vertreter der drei Gruppen entwickelt wurden, konnte bisher keiner die für eine Zulassung nötigen positiven klinischen Daten erbringen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Ansatz neuartiger 5-Lipoxygenase-Inhibitoren weiterverfolgt: Ausgehend von einem „Virtuellen Screening“ von Mitarbeitern der Arbeitskreise von Herrn Professor Schneider und Herrn Professor Steinhilber [Hofmann *et al.*, 2008] wurde die auf einem Thiazolon-Grundgerüst basierende Leitstruktur **C06** weiterentwickelt (Abb. 4.1).

4 Zusammenfassung

Wie die Abbildung 4.1 ebenfalls zeigt, lässt sich die Struktur von **C06** in drei pharmakophore Regionen einteilen. Zunächst wurden Substanzen mit Veränderungen im östlichen Teil synthetisiert, im nächsten Schritt wurde dann der westliche Teil variiert und zuletzt eine Substanz mit einer Methylfunktion an der Doppelbindung synthetisiert.

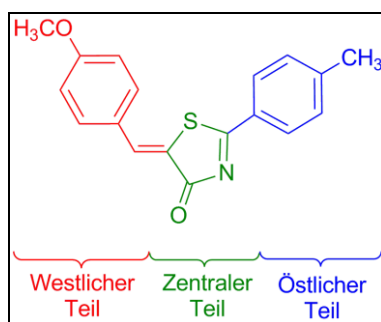


Abb. 4.1: Struktur von **C06** und Einteilung in drei pharmakophore Regionen [Hofmann, 2009].

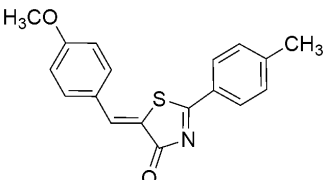
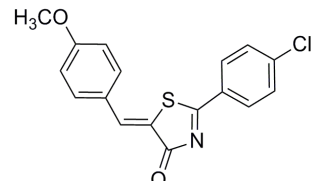
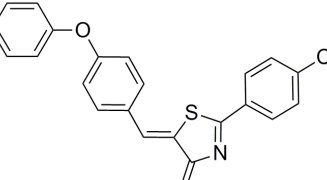
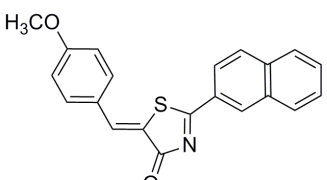
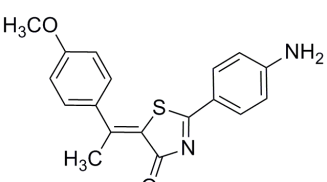
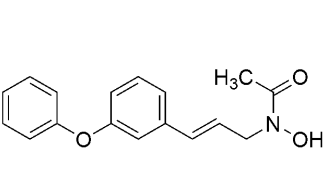
Die synthetisierten Substanzen wurden in zwei verschiedenen Assaysystemen getestet: der zellfreie S100-Assay zeigt ihre Inhibitionskraft gegenüber dem reinen 5-Lipoxygenase-Enzym, während der zellbasierte PMNL-Assay (intakte humane polymorphonukleäre Leukozyten) Hinweise gibt, ob die Substanzen in einer physiologischen Umgebung in die Zelle hineingelangen und dort die 5-Lipoxygenase hemmen [Werz *et al.*, 2002c].

Um die Zytotoxizität der 5-LO-Inhibitoren bestimmen zu können, wurden einige Substanzen in zwei verschiedenen Testsystemen analysiert: im WST-1- und im LDH-Assay. Mit Hilfe des WST-1-Assays lässt sich eine intakte Atmungskette nachweisen, somit dient er zur Überprüfung der Gesamtaktivität einer Zellpopulation. Der LDH-Assay zeigt Membranschäden an, die durch zytotoxische Substanzen ausgelöst werden, somit lässt sich mit ihm die Zelltodrate bestimmen. Während im WST-1-Assay die Konzentration gemessen wird, bei der die Hälfte der Zellen inaktiviert wird und somit hohe Werte eine geringe Zytotoxizität angeben, wird im LDH-Assay der prozentuale Anteil der abgetöteten Zellen gemessen und somit korreliert ein niedriger Wert mit einer geringen Zytotoxizität [Hofmann *et al.*, 2012].

Als Referenzstruktur wurde sowohl in den S100- und PMNL-Testsystemen als auch bei den Zytotoxizitätsbestimmungen **BWA4C** verwendet. Wie bereits in Kapitel 1.1.4.6.2.3 erwähnt, gehört **BWA4C** ebenso wie Zileuton zur Gruppe der Eisenligand-Inhibitoren. Die von Carmen Rödl gemessenen Werte für **BWA4C** lagen mit 0,05 μ M (S100) und 0,14 μ M (PMNL) im Bereich der Literaturwerte [Barzen *et al.*, 2012; Tateson *et al.*, 1988].

4 Zusammenfassung

Tab. 4.1: Strukturen und IC₅₀-Werte von **C06**, **10**, **20**, **26**, **37** und **BWA4C** [Barzen *et al.*, 2012; Hofmann *et al.*, 2011; Tateson *et al.*, 1988].

#	Struktur	IC ₅₀ [μM]	
		S100	PMNL
C06		0,30	0,66
10		0,09	0,40
20		0,07	0,16
26		0,07	0,12
37		7,00	3,43
BWA4C		0,05	0,14

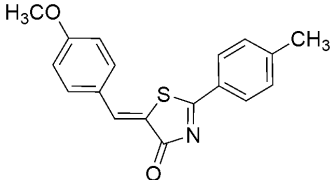
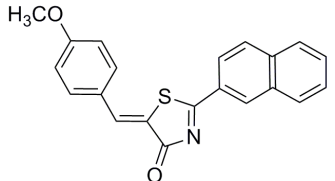
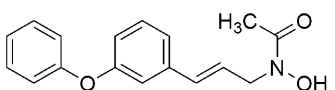
Bei den Substanzen mit Veränderungen im östlichen Teil erzielte eine der ersten Substanzen (**10**) bessere IC₅₀-Werte als **C06**. **10** besitzt im östlichen Teil eine *p*-Chlorphenylfunktion, die im Folgenden bei den Substanzen mit Veränderungen im westlichen Teil beibehalten wurde. Hierbei zeigte **20** mit einer *p*-Phenoxybenzylfunktion im westlichen Teil die besten IC₅₀-Werte. Im nächsten Schritt wurden Substanzen mit anellierten Ringsystemen synthetisiert, von denen **26** mit einer Naphthylfunktion im östlichen Teil die besten IC₅₀-Werte aller von

4 Zusammenfassung

mir synthetisierten 5-Lipoxygenase-Inhibitoren erzielte, wenn man die Ergebnisse beider Testsysteme betrachtet. **28**, bei der die *p*-Phenoxybenzylfunktion von **20** und die Naphthylfunktion von **26** vereint wurden, erzielte zwar mit 0,06 μM den besten IC_{50} -Wert im S100-Assay, im PMNL-Assay erreichte sie aber nur 0,38 μM . Die Methylierung der Doppelbindung bei **37** brachte keinen Vorteil gegenüber der nicht-methylierten **36**, deren IC_{50} -Werte bei 0,63 μM (S100) und 1,93 μM (PMNL) lagen [Barzen *et al.*, 2012; Hofmann *et al.*, 2011].

Erfreulicherweise schnitten **C06** und die beste von mir synthetisierte Substanz **26** ebenso wie auch der als Referenzstruktur eingesetzte Eisenligand-Inhibitor **BWA4C** in den Zytotoxizitäts-Bestimmungen ebenfalls positiv ab. Tabelle 4.2 zeigt die Strukturen und Ergebnisse des WST-1- und des LDH-Assays [Barzen *et al.*, 2012; Hofmann *et al.*, 2012].

Tab. 4.2: Strukturen und Ergebnisse der Zytotoxizitäts-Bestimmungen von **C06**, **26** und **BWA4C** [Barzen *et al.*, 2012; Hofmann *et al.*, 2012].

#	Struktur	WST-1-Assay IC_{50} [μM]	LDH-Assay bei 30 μM [%]
C06		> 30	2,7 \pm 2,8
26		>30	4,1 \pm 2,4
BWA4C		>30	0,8 \pm 0,8

4 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Strukturvariationen die IC_{50} -Werte in beiden Assaysystemen verbessert werden konnten. Dass keine deutlichen Verbesserungen um eine oder mehrere Zehnerpotenzen erreicht wurden, kann unter anderem mit den kontinuierlichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen zusammenhängen. Diese zeichnen sich durch eine Toleranz gegenüber Veränderungen an der Struktur der Inhibitoren aus, dabei können sie aus ähnlichen oder verschiedenen Strukturen bestehen, die aber allesamt vergleichbare Aktivitäten besitzen. Von Waver *et al.* konnte bereits gezeigt werden, dass Inhibitoren der Lipoxygenasen solchen kontinuierlichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen unterliegen [Peltason & Bajorath, 2007; Waver *et al.*, 2008].

4 Zusammenfassung

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemisch-Experimenteller Teil

5.1.1 Allgemeine Angaben

Zur Synthese und Charakterisierung der hergestellten Substanzen kamen folgende Geräte und Materialien zum Einsatz:

Dünnschicht-Chromatographie (DC): Kieselgelfolien 60 F₂₅₄, Schichtdicke: 0,2 mm: VWR (Darmstadt, Deutschland). Als Fließmittel kamen überwiegend Mischungen aus Dichlormethan und Methanol (99:1, 9:1, 4:1) zum Einsatz. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht bei 254 nm und 366 nm.

Flashchromatographie: *IntelliFlash 310 Flash Chromatography Workstation* mit Column Station: Agilent Technologies (Santa Clara CA, USA). Zur Auftrennung wurden SF15-24g- und SF15-12g-Säulen verwendet.

Schmelzpunktbestimmung: *Melting Point M-560*: Büchi (Flawill, Schweiz), durchgeführt mit offenen Schmelzpunktkapillaren. Die bestimmten Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen: *Vario MicroCube*: Elementar Heraeus (Hanau, Deutschland)

Massenspektrometrie (MS):

Elektro-Spray-Ionisations-MS (ESI): *VG Platform II*: Fisons Instruments (Manchester, GB). nano-ESI (nESI): *Mariner Workstation TOF*: Applied Biosystems (Carlsbad CA, USA). Hochauflösende MS (HR-MS): *LTQ Orbitrap XL*: Thermo Fisher Scientific (Waltham MA, USA). Die Werte sind als Masse [$M \pm H^+$] und relative Intensität [%] aufgeführt.

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR):

AV 250 Spektrometer (5,9 T; ¹H: 250 MHz; ¹³C: 63 MHz), AV 300 Spektrometer (7,1 T; ¹H: 300 MHz; ¹³C: 75 MHz), AV 400 Spektrometer (0,4 T; ¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz): Bruker (Rheinstetten).

Die Spektren wurden in deuteriertem Dimethylsulfoxid oder Chloroform aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) wird angegeben in ppm bei Raumtemperatur bezogen auf das log-Signal des jeweiligen deuterierten Lösungsmittels. Die angegebenen Kopplungskonstanten (J) sind gerundet und in Hertz (Hz) angegeben.

Folgende Abkürzungen wurden verwendet: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, m: Multiplett, Ac: Acetyl, Ada: Adamantyl-Rest, Ald: Aldehyd, Benzthiazol: Benzthiazol, Cyclohex: Cyclohexyl, Naphth: Naphthyl, Ph: Phenyl, Thiazol: Thiazol/Thiazolon, Thiaz: Thiazolidinon. Die Nummerierung beginnt jeweils bei dem Substituenten, der die Bezeichnung definiert (z.B. Cl-Ph).

Mikrowelle

Biotage Initiator 2.0 (400 Watt): Biotage (Uppsala, Schweden), dazugehörige Vials in den Größen 2-5 ml und 10-20 ml.

Materialien

Reagenzien und Lösungsmittel wurden von VWR (Darmstadt, Deutschland), Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland), Alfa Aesar (Ward Hill MA, USA), ABCR (Karlsruhe, Deutschland) und Acros Organics (Geel, Belgien) bezogen und ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt. Als Glasgeräte und Verbrauchsmaterialien kamen Produkte der Firmen VWR (Darmstadt, Deutschland), Roth (Karlsruhe, Deutschland) und Neolab (Heidelberg, Deutschland) zum Einsatz.

Anmerkungen

Die Substanzen sind in der Reihenfolge ihrer Erwähnung im chemischen Teil aufgeführt. Die Ausbeuten der Synthesen wurden nur in Ausnahmefällen optimiert und beziehen sich bei mehrstufigen Synthesen auf die unmittelbar zuvor genannten Syntheseschritte. Bei allen Endverbindungen liegt die Elementaranalyse (C,H,N,S) innerhalb $\pm 0,4\%$ der theoretischen Werte oder die hochauflösenden Masse innerhalb ± 5 ppm der berechneten simulierten Masse.

5.1.2 Allgemeine Synthese-Vorschriften

5.1.2.1 Einstufige Darstellung der 5H-Thiazol-4-one (A1) [Zayed *et al.*, 1985]: 0,8 bis 10,3 mmol des substituierten aromatischen Aldehyds wurden mit 1,0 bis 1,3 Äquivalenten Thioglykolsäure und 1,0 bis 1,3 Äquivalenten des jeweiligen in Methanol gelösten aromatischen Nitrils sowie mit einigen Tropfen Triethylamin über Nacht unter Refluxbedingungen erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt und das entstandene Öl in 30 ml Ethanol auskristallisiert. Die Aufreinigung erfolgte auf zwei Wegen: **A1a)** Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. **A1b)** Sofern sich bei der Kristallisation in Ethanol kein Feststoff bildete, wurde das Lösungsmittel erneut am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Zugabe von wenig Wasser und wenig Aceton konnte das Produkt durch 15-minütiges Erhitzen auf 60 °C ausgefällt werden. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Zweistufige Darstellung der 5H-Thiazol-4-one (A2) [Xing *et al.*, 2007]: 40,0 mmol Thioglykolsäure und 1 Äquivalent des substituierten Benzonitrils wurden in Ethanol unter Zugabe von Triethylamin eine Stunde refluxiert und anschließend am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aceton und Isopropanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Im zweiten Schritt wurden 3,8 mmol des Niederschlags in Toluol bei Raumtemperatur suspendiert. Nach zehn Minuten wurden 3 Äquivalente des substituierten Benzaldehyds und 3 Äquivalente Ammoniumacetat hinzugegeben und über Nacht unter Refluxbedingungen erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und in 100 ml Ethylacetat gegen 100 ml Wasser im Scheidetrichter extrahiert, wodurch das noch vorhandene Ammoniumacetat abgetrennt wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt, der Niederschlag mit Ethanol und Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Zweistufige Darstellung des methylierten 5H-Thiazol-4-ons (A3) [Unangst *et al.*, 1994]: Die Synthese der ersten Stufe erfolgte analog **A2**. 2,0 mmol dieser Substanz und 0,8 Äquivalente *p*-Methoxyacetophenon wurden nach Zugabe von 1,2 Äquivalenten Ammoniumacetat in einem Mikrowellen-Vial in trockenem Toluol unter Argonschutzgasatmosphäre 90 Minuten bei 130 °C erhitzt. Die dadurch entstandene Suspension wurde mit 50 ml Methanol gewaschen und abfiltriert. Der Niederschlag wurde schließlich mit Hilfe einer Flashsäulenchromatographie aufgereinigt, wobei die mobile Phase aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 9:1 bestand.

5.1.2.2 Darstellung aromatischer Ether in *N,N*-Dimethylformamid (B) [Spurg & Waldvogel, 2008]: 9,2 mmol eines geeignet substituierten Phenols und 1,5 Äquivalente Kaliumcarbonat wurden in Dimethylformamid suspendiert. Anschließend wurden 1,1 Äquivalente der Halogenverbindung hinzugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde gegen Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde erneut gegen Wasser und anschließend gegen gesättigte NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Sie

wurde über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag. Zuletzt erfolgte die Trocknung im Hochvakuum.

5.1.2.3 Darstellung des 4H-Oxazol-5-ons (C) [Shakely & Krutak, 2006]: 7,3 mmol *p*-Methoxybenzaldehyd, 1 Äquivalent 2-Benzamidoessigsäure (Hippursäure), 1 Äquivalent Natriumacetat und 2 Äquivalente Essigsäureanhydrid wurden in 50 ml gemischtem Xylol unter Argonschutzgasatmosphäre und Refluxbedingungen erhitzt. Nach drei Stunden wurde das heiße Reaktionsgemisch gegen 50 ml heißes Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, wodurch das Produkt als Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, mit Isopropanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

5.1.2.4 Darstellung der 2-Thioxothiazolidin-4-one (D) [Radi *et al.*, 2010]: 2,2 bis 4,7 mmol des aromatischen oder aliphatischen Amins und 1 Äquivalent Bis(carboxymethyl)-trithiocarbonat wurden mit Hilfe der Labormikrowelle nach Zugabe von 1 Äquivalent Triethylamin in einem Vial in 1,2-Dimethoxyethan zehn Minuten bei 90 °C erhitzt. Anschließend wurde 1 Äquivalent des substituierten Benzaldehyds in das versiegelte Vial injiziert und fünf Minuten bei 110 °C erhitzt. Die entstandene Lösung wurde mit 30 ml Methanol versetzt, wodurch das Produkt als Feststoff ausfiel. Dieser wurde schließlich abfiltriert, mit Hexan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

5.1.2.5 Darstellung der bromierten Acetophenone und Analoga (E) [Narayana *et al.*, 2004]: 3,4 bis 129,0 mmol (un)substituiertes Acetophenon wurden in Chloroform gelöst in einem Mehrhalskolben vorgelegt. Unter Lichtausschluss und Eiskühlung erfolgte die tropfenweise Zugabe von 1 Äquivalent Brom, welches vorher in wenig Chloroform gelöst wurde. Nach vollständiger Bromzugabe wurden Kühlung und Lichtschutz entfernt und bis zur Entfärbung gerührt. Der Ansatz wurde nun am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt, wodurch das Produkt als Öl oder Feststoff vorlag, was für die weitere Umsetzung ausreichend rein war.

5.1.2.6 Darstellung der Hydroxyphenylthioharnstoffe (F) [Rasmussen *et al.*, 1988; Metwally *et al.*, 2007]: 18,4 bis 131,0 mmol Ammoniumisothiocyanat wurden in wasserfreiem Aceton unter Argonschutzgasatmosphäre gelöst. Nach der langsamen Zugabe von 0,9 Äquivalenten Benzoylchlorid wurde das Reaktionsgemisch für drei Stunden unter Refluxbedingungen erhitzt. Anschließend wurden 0,9 Äquivalente substituiertes Phenol hinzugegeben und für eine weitere Stunde refluxiert. Der Ansatz wurde heiß in ein Becherglas mit Eis überführt und mit einem Glasstab umgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde mit einer Mischung aus Methanol und Wasser (1:1) gewaschen. Anschließend wurde er in 2N Natronlauge alkalisiert und 20 Minuten bei 80 °C gerührt. Daraufhin wurde der Ansatz

auf Eis gegeben und mit 5N Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

5.1.2.7 Darstellung der Thiazole ausgehend von (un)substituiertem Thioharnstoff (G) [Narayana *et al.*, 2004]: 2,1 bis 45,0 mmol bromiertes Acetophenon (**E**) und 1 Äquivalent Thioharnstoff wurden in Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert. Die Aufreinigung erfolgte auf zwei Wegen: **Ga**) Der Niederschlag wurde in 50 ml Dichlormethan gelöst und gegen 50 ml 3N Salzsäure ausgeschüttelt. Anschließend wurde die organische Phase gegen 50 ml wässrige Ammoniaklösung (12,5% NH₃ (m/m)) und gegen 50 ml Wasser ausgeschüttelt. **Gb**) Der Niederschlag wurde in 50 ml Ethylacetat gelöst und gegen 50 ml wässrige Ammoniaklösung (12,5% NH₃ (m/m)) ausgeschüttelt. **Ga**) + **Gb**) Die organische Phase wurde über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag. Anschließend erfolgte die Trocknung im Hochvakuum.

5.1.2.8 Reduktion aromatischer Nitro-Gruppen mittels Eisen(II)sulfat (H1) [Hirata *et al.*, 1961]: 3,2 mmol der aromatischen Nitroverbindung wurden in Ethanol auf 70 °C erhitzt und in wässrige, ebenfalls auf 70 °C erhitzte Ammoniaklösung (12,5% NH₃ (m/m)) gegeben, in der bereits 20 Äquivalente Eisen(II)sulfat-Heptahydrat gelöst waren. Das Reaktionsgemisch wurde unter Refluxbedingungen eine Stunde erhitzt. Anschließend wurde der Ethanol am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und die verbliebene Lösung gegen Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde abgezogen und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag. Anschließend erfolgte die Trocknung im Hochvakuum.

Reduktion aromatischer Nitro-Gruppen mittels Zinn(II)chlorid (H2) [Motoshima *et al.*, 2009]: 10,0 mmol des substituierten 6-Nitrobenzthiazols wurden mit 5 Äquivalenten Zinn(II)chlorid Dihydrat in Ethylacetat gelöst und über Nacht unter Refluxbedingungen erhitzt. Anschließend wurde gegen 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gegen 100 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der entstandene Niederschlag wurde schließlich mit Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Reduktion aromatischer Nitro-Gruppen mittels Zinnpulver (H3) [Graf *et al.*, 2008]: 1,8 mmol des 6-Nitrobenzthiazols wurden mit 8,4 Äquivalenten Zinnpulver in Essigsäure gelöst und sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bis zur Neutralisation (pH = 7) 50%-ige NaOH dazugegeben und gegen 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, gegen 100 ml Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der entstandene Niederschlag wurde schließlich mit Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

5.1.2.9 Darstellung des 2-Arylbenzthiazols (I) [Kamal *et al.*, 2008]: 4,0 mmol *o*-Aminothiophenol und 1 Äquivalent des substituierten Benzaldehyds wurden in Toluol unter Refluxbedingungen über Nacht erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt, der entstandene Niederschlag mit Aceton gewaschen und zuletzt im Hochvakuum getrocknet.

5.1.2.10 Darstellung der Amide (J1) [Smith *et al.*, 2007]: 1,1 bis 8,5 mmol des aromatischen Amins wurden mit 1 Äquivalent des aromatischen oder aliphatischen Säurechlorids in absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 1 Äquivalent absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre und Refluxbedingungen über Nacht erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte auf zwei Wegen: **J1a)** Der Niederschlag wurde in 100 ml Dichlormethan gelöst und gegen 100 ml 3N Salzsäurelösung ausgeschüttelt. Anschließend wurde die organische Phase gegen 100 ml wässrige Ammoniaklösung (12,5% NH₃ (m/m)) und gegen 100 ml Wasser ausgeschüttelt. **J1b)** Der Niederschlag wurde in 100 ml Dichlormethan gelöst und gegen 100 ml Wasser ausgeschüttelt. **J1a) + J1b)** Die organische Phase wurde über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag. Anschließend erfolgte die Trocknung im Hochvakuum.

Darstellung der Amide mittels CDI (J2) [Paul & Anderson, 1960]: 3,3 mmol Benzophenon-4-carbonsäure wurden in absolutem THF gelöst und 1 Äquivalent CDI langsam hinzugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde 1 Äquivalent des 2-Aminothiazols, ebenfalls in THF gelöst, hinzugefügt und über Nacht weiterhin bei Raumtemperatur gerührt. Am folgenden Tag wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Das entstandene Öl wurde in 100 ml Dichlormethan gelöst und gegen 100 ml gesättigte Zitronensäurelösung und gegen 100 ml wässrige Ammoniaklösung (12,5% NH₃ (m/m)) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag. Anschließend erfolgte die Trocknung im Hochvakuum.

Darstellung der Amide mittels 4-DMAP (J3) [Graf *et al.*, 2008]: 5,1 bis 23,4 mmol 2-Amino-6-nitrobenzthiazol wurden mit 1,5 Äquivalenten des entsprechenden Säurechlorids in absolutem THF unter Zugabe von 1,5 Äquivalenten Triethylamin und einer katalytischen Menge 4-DMAP unter Argonschutzgasatmosphäre und Refluxbedingungen erhitzt. Nach fünf Stunden wurden 10 bis 100 ml Wasser hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Am folgenden Tag wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, in Ethylacetat umkristallisiert und im Hochvakuum getrocknet.

5.1.2.11 Darstellung der *N'*-Hydroxybenzimidamide (K) [Katritzky *et al.*, 2005]: 10,0 bis 13,5 mmol des substituierten Benzonitrils und 1,3 Äquivalente Hydroxylamin-HCl wurden mit 1,3 Äquivalenten Natriumcarbonat in Ethanol unter Refluxbedingungen erhitzt. Nach vier

Stunden wurden erneut 1,3 Äquivalente Hydroxylamin-HCl und 1,3 Äquivalente Natriumcarbonat hinzugegeben. Nach Refluxieren des Reaktionsgemisches über Nacht, wurden die anorganischen Salze abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der dadurch entstandene Niederschlag wurde mit Wasser und wenig Ethanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

5.1.2.12 Darstellung der Oxadiazole (L) [Versiani dos Anjos *et al.*, 2007]: 1,2 bis 5,5 mmol des *N'*-Hydroxybenzimidamids und 1,2 Äquivalente aromatisches Säurechlorid wurden in Pyridin unter Refluxbedingungen über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der dadurch entstandene Niederschlag wurde mit einer Methanol-Wasser-Mischung (5:1) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

5.1.3 Synthesen

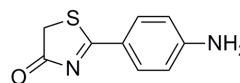
5.1.3.1 Synthesen der Inhibitoren der 5-Lipoxygenase

5.1.3.1.1 Synthesen der Vorstufen (V1-V7)

2-(4-Aminophenyl)-5H-thiazol-4-on (V1):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A2, 1. Teil) aus 3,68 g (40,00 mmol) Thioglykolsäure und 4,73 g (40,00 mmol) *p*-Aminobenzonitril in 70 ml Ethanol unter Zugabe von 7,0 ml Triethylamin.

Ausbeute: 2,4 g (31%)
 Aussehen: gelb, Feststoff
 Summenformel: C₉H₈N₂OS
 Molmasse: 192,2 g/mol
 Codierung: SB71

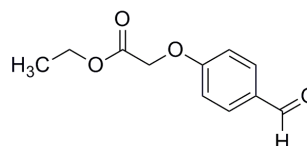


¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 7,82 (d, *J* = 8,8, 2H, NH₂-Ph-3-*H*, -5-*H*), 6,66 (m, 4H, NH₂-Ph-2-*H*, -6-*H*, -NH₂), 4,12 (s, 2H, Thiazol-5-*H*).
 ESI-MS (m/z) 193,1 [M+H⁺] (100%)

Ethyl-2-(4-formylphenoxy)acetat (V2) [Thoma & Rinke, 1959]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.2 (Methode B) aus 1,12 g (9,20 mmol) *p*-Hydroxybenzaldehyd und 1,91 g (13,80 mmol) Kaliumcarbonat in 24 ml Dimethylformamid unter anschließender Zugabe von 1,24 g (10,12 mmol) Ethylchloracetat.

Ausbeute: 1,14 g (60%)
 Summenformel: C₁₁H₁₂O₄
 Molmasse: 208,2 g/mol
 Codierung: SB70



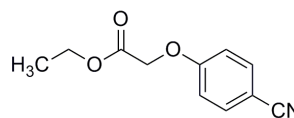
¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 9,80 (s, 1H, Ph-CH=O), 7,79 (d, *J* = 8,8, 2H, Ald-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,06 (d, *J* = 8,8, 2H, Ald-Ph-3-*H*, -5-*H*), 4,56 (s, 2H, C=O-CH₂-O), 4,10 (q, *J* = 7,1, 2H, CH₃-CH₂-O), 1,15 (t, 3H, CH₃-CH₂-O).

Ethyl-2-(4-cyanophenoxy)acetat (V3) [Hatano & Matsui, 1973]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.2 (Methode B) aus 1,10 g (9,20 mmol) *p*-Hydroxybenzonitril und 1,91 g (13,80 mmol) Kaliumcarbonat in 24 ml Dimethylformamid unter anschließender Zugabe von 1,24 g (10,12 mmol) Ethylchloracetat.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 1,37 g (73%)
 Summenformel: C₁₁H₁₁NO₃
 Molmasse: 205,2 g/mol
 Codierung: SB74

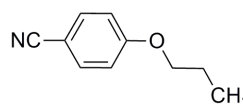


¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 7,79 (d, *J* = 9,0, 2H, CN-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,12 (d, *J* = 9,0, 2H, CN-Ph-3-*H*, -5-*H*), 4,93 (s, 2H, C=O-CH₂-O), 4,18 (q, *J* = 7,1, 2H, CH₃-CH₂-O), 1,22 (t, 3H, CH₃-CH₂-O).

4-Propoxybenzonitril (**V4**) [Partridge, 1949]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.2 (Methode B) aus 1,10 g (9,20 mmol) *p*-Cyanophenol und 1,91 g (13,80 mmol) Kaliumcarbonat in 24 ml Dimethylformamid unter anschließender Zugabe von 1,25 g (10,12 mmol) Brompropan.

Ausbeute: 1,52 g (77%)
 Aussehen: Weiß, Feststoff
 Summenformel: C₁₀H₁₁NO
 Molmasse: 161,2 g/mol
 Schmelzpunkt: < 60 °C
 Codierung: SB353



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 7,81 (d, *J* = 9,5, 2H, NC-Ph-2-*H*, 6-*H*), 7,15 (d, *J* = 8,7, 2H, NC-Ph-3-*H*, -5-*H*), 4,08 (t, *J* = 6,5, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1,79 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1,03 (t, *J* = 7,4, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₃).

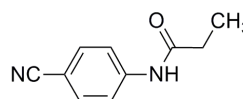
¹³C-NMR 63 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 162,41 (NC-Ph-4-*C*), 134,33 (NC-Ph-2-*C*, -6-*C*), 119,28 (NC-Ph), 115,51 (NC-Ph-3-*C*, -5-*C*), 102,77 (NC-Ph-1-*C*), 69,77 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 22,00 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 10,42 (O-CH₂-CH₂-CH₃).

ESI-MS (m/z) 161,9 [M+H⁺] (100%)

N-(4-Cyanophenyl)propionamid (**V5**) [Bogert & Kohnstamm, 1903]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,80 g (6,77 mmol) *p*-Aminobenzonitril und 0,63 g (6,77 mmol) Propansäurechlorid in 30 ml absolutem Dioxan unter Zugabe von 0,54 g (6,77 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,88 g (75%)
 Aussehen: Weiß, Feststoff
 Summenformel: C₁₀H₁₀N₂O
 Molmasse: 174,2 g/mol
 Schmelzpunkt: 176 °C
 Codierung: SB346



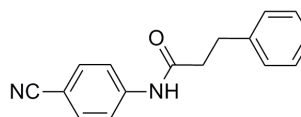
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 10,30 (s, 1H, NH-C=O), 7,78 (d, <i>J</i> = 9,2, 2H, NC-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,1, 2H, NC-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,38 (q, <i>J</i> = 7,5, 2H, CH ₂ -CH ₃), 1,09 (t, <i>J</i> = 7,5, 3H, CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 172,84 (C=O), 143,60 (NC-Ph-4-C), 133,46 (NC-Ph-2-C, -6-C), 119,07 (NC-Ph), 118,93 (NC-Ph-3-C, -5-C), 104,51 (NC-Ph-1-C), 29,82 (CH ₂ -CH ₃), 9,55 (CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	174,7 [M+H ⁺] (100%)

N-(4-Cyanophenyl)-3-phenylpropanamid (**V6**) [Baker & Erickson, 1969]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,80 g (6,77 mmol) *p*-Aminobenzonitril und 1,14 g (6,77 mmol) Hydrozimtsäurechlorid in 30 ml absolutem Dioxan unter Zugabe von 0,54 g (6,77 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute:	0,91 g (54%)
Aussehen:	Beige, Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O
Molmasse:	250,3 g/mol
Schmelzpunkt:	119 °C
Codierung:	SB349

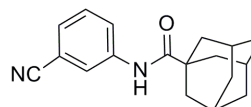


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 10,33 (s, 1H, NH-C=O), 7,75 (m, 4H, NC-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,24 (m, 5H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 2,90 (t, 2H, C=O-CH ₂ -CH ₂), 2,66 (t, 2H, C=O-CH ₂ -CH ₂).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 171,25 (C=O), 143,20 (NC-Ph-4-C), 141,04 Ph-1-C), 133,49 (NC-Ph-2-C, -6-C), 128,28 (Ph-2-C, -6-C, -3-C, -5-C), 125,99 (Ph-4-C), 119,20 (NC-Ph, NC-Ph-3-C, -5-C), 104,90 (NC-Ph-1-C), 37,75 (NH-CO-CH ₂ -CH ₂), 31,01 (NH-CO-CH ₂ -CH ₂).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	251,0 [M+H ⁺] (100%)

N-(3-Cyanophenyl)adamantan-1-carbonsäureamid (**V7**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 1,00 g (8,46 mmol) *m*-Aminobenzonitril und 1,85 g (9,31 mmol) Adamantan-1-carbonsäurechlorid in 50 ml absolutem Dioxan unter Zugabe von 0,67 g (8,46 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute:	1,87 g (79%)
Aussehen:	Beige-braun, Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O
Molmasse:	280,4 g/mol



5 Experimenteller Teil

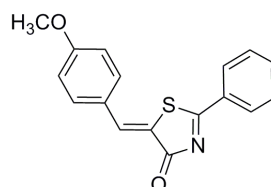
Schmelzpunkt:		208 °C
Codierung:		SB267
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,45 (s, 1H, NH-C=O), 8,17 (s, 1H, NC-Ph-2- <i>H</i>), 7,96 (t, 1H, NC-Ph-5- <i>H</i>), 7,50 (m, 2H, NC-Ph-4- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,04 (m, 3H, Ada-3- <i>H</i>), 1,93 (d, 6H, Ada-2- <i>H</i>), 1,73 (t, 6H, Ada-4- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 176,50 (C=O), 140,31 (NC-Ph-3- <i>C</i>), 130,03 (NC-Ph-6- <i>C</i>), 126,66 (NC-Ph-5- <i>C</i>), 124,69 (NC-Ph-4- <i>C</i>), 122,91 (NC-Ph-2- <i>C</i>), 118,85 (NC-Ph), 111,34 (NC-Ph-1- <i>C</i>), 39,46 (Ada-1- <i>C</i>), 38,21 (Ada-2- <i>C</i>), 35,93 (Ada-4- <i>C</i>), 27,62 (Ada-3- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	281,0 [M+H ⁺] (100%)

5.1.3.1.2 Synthesen der nichtmethylierten 5*H*-Thiazol-4-one (1-43)

(*Z*)-5-(4-Methoxybenzyl)-2-phenyl-5*H*-thiazol-4-on (**1**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 1,32 g (9,70 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,89 g (9,70 mmol) Thioglykolsäure und 1,00 g (9,70 mmol) Benzonitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	1,04 g (36%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂ S
Molmasse:	295,4 g/mol
Schmelzpunkt:	195 °C
Codierung:	SB45 / ST1099

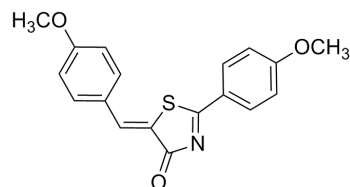


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 8,05 (s, 1H, -CH=), 7,83 (m, 3H, Ph-4- <i>H</i> , CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,70 (t, <i>J</i> = 8,9, 2H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,17 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,89 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 185,94 (Thiazol-4- <i>C</i>), 182,12 (Thiazol-2- <i>C</i>), 161,89 (CH ₃ O-Ph-1- <i>C</i>), 138,13 (Thiazol-5- <i>C</i>), 135,49 (Ph-1- <i>C</i>), 132,56 (CH ₃ O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 131,23 (-CH=), 129,63 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 128,45 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 125,81 (Ph-4- <i>C</i>), 123,18 (CH ₃ O-Ph-4- <i>C</i>), 115,26 (CH ₃ O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 55,77 (CH ₃ O).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	295,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 69,13%, H 4,44%, N 4,74%, S 10,86%
	Gefunden:	C 69,22%, H 4,25%, N 4,65%, S 11,10%

(Z)-5-(4-Methoxybenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5H-thiazol-4-on (2):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 1,02 g (7,51 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,69 g (7,51 mmol) Thioglykolsäure und 1,00 g (7,51 mmol) *p*-Methoxybenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,45 g (18%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₈H₁₅NO₃S
 Molmasse: 325,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 242 °C
 Codierung: SB100 / ST1130

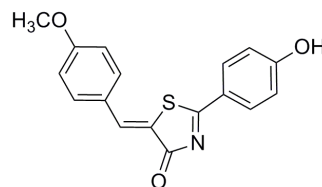


¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,11 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Thiazol-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,91 (s, 1H, -CH=), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, CH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6,95 (m, 4H, Thiazol-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , CH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,87 (s, 3H, CH ₃ O), 3,80 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 185,47 (Thiazol-4-C), 183,57 (Thiazol-2-C), 165,39 (Thiazol-Ph-1-C), 161,87 (CH-Ph-1-C), 137,53 (Thiazol-5-C), 132,69 (CH-Ph-3-C, -5-C), 131,23 (Thiazol-Ph-3-C, -5-C), 126,83 (-CH=), 124,92 (Thiazol-Ph-4-C), 124,04 (CH-Ph-4-C), 114,80 (Thiazol-Ph-2-C, -6-C, CH-Ph-2-C, -6-C), 55,72 (CH ₃ O, CH ₃ O).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	325,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 66,44%, H 4,65%, N 4,30%, S 9,85%
	Gefunden:	C 66,21%, H 4,56%, N 4,14%, S 9,68%

(Z)-2-(4-Hydroxyphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (3):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 1,14 g (8,39 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,77 g (8,39 mmol) Thioglykolsäure und 1,00 g (8,39 mmol) *p*-Hydroxybenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,89 g (34%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₃NO₃S
 Molmasse: 311,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 283 °C
 Codierung: SB81 / ST1103



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 11,00 (br s, 1H, OH-Ph), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,91 (s, 1H, -CH=), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,85 (s, 3H, CH ₃ O).
--------------------	---	---

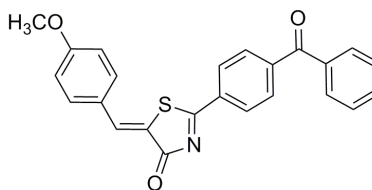
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 184,68 (Thiazol-4-C), 182,42 (Thiazol-2-C), 164,81 (OH-Ph-1-C), 161,65 (CH ₃ O-Ph-1-C), 136,37 (Thiazol-5-C), 132,75 (OH-Ph-3-C, -5-C), 131,40 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 126,21 (-CH=), 123,72 (OH-Ph-4-C), 122,14 (CH ₃ O-Ph-4-C), 116,50 (OH-Ph-2-C, -6-C), 115,14 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,77 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	311,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 65,58%, H 4,21%, N 4,50%
	Gefunden:	C 65,55%, H 4,23%, N 4,44%

(Z)-2-(4-Benzoylphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**4**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,26 g (1,93 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,18 g (1,93 mmol) Thioglykolsäure und 0,40 g (1,93 mmol) *p*-Cyanobenzophenon in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,29 g (38%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	C ₂₄ H ₁₇ NO ₃ S
Molmasse:	399,5 g/mol
Schmelzpunkt:	198 °C
Codierung:	SB89 / ST1217



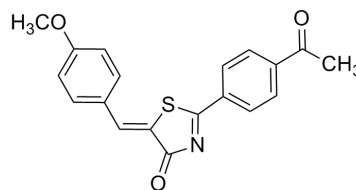
¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,25 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H, C=O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 8,01 (s, 1H, -CH=), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H, Thiazol-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H, Thiazol-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,58 (m, 3H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , C=O-Ph-4- <i>H</i>), 7,46 (t, 2H, C=O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,83 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 195,54 (C=O), 185,55 (Thiazol-4-C), 183,11 (Thiazol-2-C), 162,47 (CH ₃ O-Ph-1-C), 142,80 (Thiazol-5-C), 139,69 (Thiazol-Ph-4-C), 136,75 (Thiazol-Ph-1-C), 134,87 (C=O-Ph-1-C), 133,21 (C=O-Ph-4-C), 133,03 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 130,43 (C=O-Ph-2-C, -6-C), 130,11 (C=O-Ph-3-C, -5-C), 128,61 (Thiazol-Ph-2-C, -6-C, -3-C, -5-C), 126,41 (-CH=), 123,42 (CH ₃ O-Ph-4-C), 115,01 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,70 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	400,1 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 72,16%, H 4,29%, N 3,51%, S 8,03%
	Gefunden:	C 72,40%, H 4,47%, N 3,31%, S 7,77%

5 Experimenteller Teil

(Z)-2-(4-Acetylphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**5**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,47 g (3,44 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,32 g (3,44 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,44 mmol) *p*-Acetylbenzonnitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,56 g (48%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: C₁₉H₁₅NO₃S
 Molmasse: 337,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 217 °C
 Codierung: SB99 / ST1132



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 8,33 (d, *J* = 8,4, 2H, Ac-Ph-2-*H*, -6-*H*), 8,18 (d, *J* = 8,5, 2H, Ac-Ph-3-*H*, -5-*H*), 8,06 (s, 1H, -CH=), 7,81 (d, *J* = 8,9, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,16 (d, *J* = 8,8, 2H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,87 (s, 3H, CH₃O), 2,67 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 197,12 (C=O), 185,50 (Thiazol-4-C), 183,12 (Thiazol-2-C), 162,49 (CH₃O-Ph-1-C), 141,61 (Thiazol-5-C), 139,95 (Ac-Ph-4-C), 135,68 (Ac-Ph-1-C), 133,31 (CH₃O-Ph-3-C, -5-C), 129,04 (Ac-Ph-2-C, -6-C, -3-C, -5-C), 126,67 (-CH=), 123,58 (CH₃O-Ph-4-C), 115,28 (CH₃O-Ph-2-C, -6-C), 55,74 (CH₃O), 27,04 (CH₃).

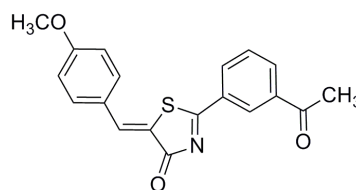
ESI-MS (m/z) 337,9 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 67,64%, H 4,48%, N 4,15%, S 9,50%
 Gefunden: C 67,41%, H 4,47%, N 4,04%, S 9,57%

(Z)-2-(3-Acetylphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**6**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,66 g (4,82 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,44 g (4,82 mmol) Thioglykolsäure und 0,70 g (4,82 mmol) *m*-Acetylbenzonnitril in 20 ml Methanol unter Zugabe von 2,0 ml Triethylamin. Die Kristallisierung wurde in Isopropanol statt in Ethanol durchgeführt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,59 g (36%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: C₁₉H₁₅NO₃S
 Molmasse: 337,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 215 °C
 Codierung: SB103 / ST1133



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 8,69 (s, 1H, Ac-Ph-2-*H*), 8,32 (d, *J* = 7,7, 1H, Ac-Ph-6-*H*), 8,19 (d, *J* = 7,8, 1H, Ac-Ph-4-*H*), 8,00 (s, 1H, -CH=), 7,61 (m, 3H, Ac-Ph-5-*H*,

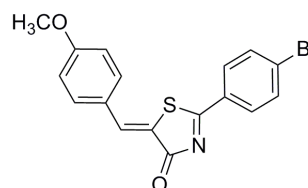
5 Experimenteller Teil

		CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,84 (s, 3H, CH ₃ O), 2,65 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 196,71 (C=O), 185,68 (Thiazol-4- <i>C</i>), 183,36 (Thiazol-2- <i>C</i>), 162,47 (CH ₃ O-Ph-1- <i>C</i>), 139,51 (Thiazol-5- <i>C</i>), 137,92 (Ac-Ph-1- <i>C</i>), 134,01 (Ac-Ph-4- <i>C</i>), 133,01 (CH ₃ O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 132,69 (Ac-Ph-6- <i>C</i>), 132,54 (-CH=), 129,66 (Ac-Ph-3- <i>C</i>), 128,39 (Ac-Ph-5- <i>C</i>), 126,54 (Ac-Ph-2- <i>C</i>), 123,39 (CH ₃ O-Ph-4- <i>C</i>), 115,07 (CH ₃ O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 55,74 (CH ₃ O), 26,97 (CH ₃).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	338,1 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 67,64%, H 4,48%, N 4,15%, S 9,50%
	Gefunden:	C 67,45%, H 4,54%, N 4,09%, S 9,65%

(Z)-2-(4-Bromphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**7**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,75 g (5,49 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,51 g (5,49 mmol) Thioglykolsäure und 1,00 g (5,49 mmol) *p*-Brombenzonnitril in 40 ml Methanol unter Zugabe von 4,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,78 g (38%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₂ BrNO ₂ S
Molmasse:	374,3 g/mol
Schmelzpunkt:	240 °C
Codierung:	SB274 / ST1239



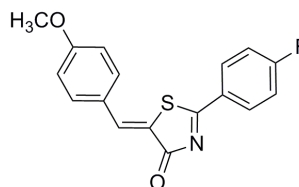
¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 7,99 (m, 3H, Br-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -CH=), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, Br-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,83 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 185,32 (Thiazol-4- <i>C</i>), 183,17 (Thiazol-2- <i>C</i>), 162,31 (CH ₃ O-Ph-1- <i>C</i>), 139,20 (Thiazol-5- <i>C</i>), 132,97 (Br-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 132,66 (CH ₃ O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 130,91 (Br-Ph-4- <i>C</i>), 130,13 (-CH=), 129,94 (Br-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 126,47 (CH ₃ O-Ph-4- <i>C</i>), 123,43 (Br-Ph-1- <i>C</i>), 115,02 (CH ₃ O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 55,84 (CH ₃ O).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	374,2 + 376,2 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 54,56%, H 3,23%, N 3,74%, S 8,57%
	Gefunden:	C 54,42%, H 3,08%, N 3,66%, S 8,41%

5 Experimenteller Teil

(Z)-2-(4-Fluorphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**8**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,56 g (4,13 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,38 g (4,13 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (4,13 mmol) *p*-Fluorbenzonnitril in 20 ml Methanol unter Zugabe von 2,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,47 g (36%)
 Aussehen: Gelb-orange, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₂FNO₂S
 Molmasse: 313,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 238 °C
 Codierung: SB275 / ST1238



¹H-NMR 250 MHz, δ 8,17 (m, 2H, F-Ph-3-H, -5-H), 7,96 (s, 1H, -CH=), 7,57 (d, *J* = 8,9, 2H, CH₃O-Ph-3-H, -5-H), 7,19 (d, *J* = 8,3, 2H, F-Ph-2-H, -6-H), 6,96 (d, *J* = 8,7, 2H, CH₃O-Ph-2-H, -6-H), 3,83 (s, 3H, CH₃O).

¹³C-NMR 63 MHz δ 185,07 (Thiazol-4-C), 183,32 (Thiazol-2-C), 169,00 (F-Ph-1-C), 162,27 (CH₃O-Ph-1-C), 138,87 (Thiazol-5-C), 132,93 (F-Ph-2-C, -6-C), 131,35 (CH₃O-Ph-3-C, -5-C), 128,47 (F-Ph-4-C), 126,55 (-CH=), 123,67 (CH₃O-Ph-4-C), 116,81 (F-Ph-3-C, -5-C), 115,02 (CH₃O-Ph-2-C, -6-C), 55,56 (CH₃O).

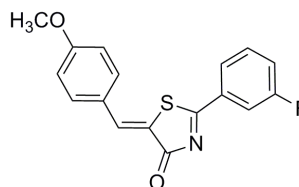
ESI-MS (m/z) 314,1 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 65,16%, H 3,86%, N 4,47%, S 10,23%
 Gefunden: C 64,91%, H 3,85%, N 4,32%, S 10,27%

(Z)-2-(3-Fluorphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**9**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 1,41 g (10,32 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,95 g (10,32 mmol) Thioglykolsäure und 1,25 g (10,32 mmol) *m*-Fluorbenzonnitril in 40 ml Methanol unter Zugabe von 4,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 1,51 g (47%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₂FNO₂S
 Molmasse: 313,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 209 °C
 Codierung: SB98 / ST1134



¹H-NMR 250 MHz, δ 8,05 (s, 1H, -CH=), 7,99 (d, *J* = 9,8, 2H, CH₃O-Ph-3-H, -5-H), 7,80 (d, *J* = 8,5, 2H, F-Ph-4-H, -6-H), 7,71 (m, 2H, F-Ph-2-H, -5-H), 7,15 (d, *J* = 8,5, 2H, CH₃O-Ph-2-H, -6-H), 3,86 (s, 3H, CH₃O).

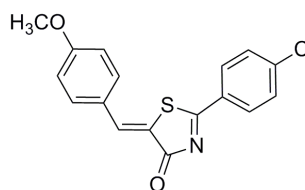
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	63 MHz	δ 185,39 (Thiazol-4-C), 183,07 (Thiazol-2-C), 164,79 (CH ₃ O-Ph-1-C), DMSO- <i>d</i> ⁶ 163,47 (F-Ph-1-C), 139,55 (Thiazol-5-C), 133,17 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 130,85 (F-Ph-3-C), 126,38 (-CH=), 124,38 (F-Ph-5-C), 123,32 (CH ₃ O- Ph-4-C), 121,79 (F-Ph-4-C), 115,67 (F-Ph-6-C), 115,25 (F-Ph-2-C), 114,96 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,54 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	314,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 65,16%, H 3,86%, N 4,47%, S 10,23%
	Gefunden:	C 65,32%, H 4,07%, N 4,45%, S 10,37%

(Z)-2-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**10**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,99 g (7,27 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,67 g (7,27 mmol) Thioglykolsäure und 1,00 g (7,27 mmol) *p*-Chlorbenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,97 g (41%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₂ S
Molmasse:	329,8 g/mol
Schmelzpunkt:	186 °C
Codierung:	SB42 / ST1098



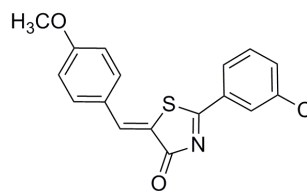
¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,07 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,96 (s, 1H, -CH=), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,84 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 185,16 (Thiazol-4-C), 183,26 (Thiazol-2-C), 162,31 (CH ₃ O-Ph-1-C), 141,37 (Thiazol-5-C), 138,99 (Cl-Ph-1-C), 132,80 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 130,46 (Cl-Ph-4-C), 129,87 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 129,60 (Cl-Ph -2-C, -6-C), 126,38 (-CH=), 123,52 (CH ₃ O-Ph-4-C), 114,95 (CH ₃ O-Ph -2-C, -6-C), 55,69 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	329,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 61,91%, H 3,67%, N 4,25%, S 9,72%
	Gefunden:	C 62,06%, H 3,69%, N 4,22%, S 9,49%

(Z)-2-(3-Chlorphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**11**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,50 g (3,67 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,34 g (3,67 mmol) Thioglykolsäure und 0,51 g (3,67 mmol) *m*-Chlorbenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,35 g (29%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: $C_{17}H_{12}ClNO_2S$
 Molmasse: 329,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 209 °C
 Codierung: SB271 / ST1241

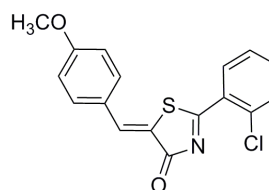


$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,12 (s, 1H, Cl-Ph-2-H), 8,01 (d, 1H, Cl-Ph-6-H), 7,98 (s, 1H, -CH=), 7,57 (m, 3H, CH ₃ O-Ph-3-H, -5-H, Cl-Ph-4-H), 7,43 (t, 1H, Cl-Ph-5-H), 6,96 (d, $J = 8,8$, 2H, CH ₃ O-Ph-2-H, -6-H), 3,83 (s, 3H, CH ₃ O).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz CDCl ₃	δ 185,32 (Thiazol-4-C), 183,22 (Thiazol-2-C), 162,39 (CH ₃ O-Ph-1-C), 139,49 (Thiazol-5-C), 135,52 (Cl-Ph-1-C), 134,57 (-CH=), 133,65 (Cl-Ph-3-C), 132,98 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 130,44 (Cl-Ph-6-C), 128,53 (Cl-Ph-5-C), 126,69 (Cl-Ph-4-C), 126,37 (CH ₃ O-Ph-4-C), 123,26 (Cl-Ph-2-C), 115,12 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,69 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	330,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 61,91%, H 3,67%, N 4,25%, S 9,72%
	Gefunden:	C 61,94%, H 3,66%, N 4,24%, S 9,53%

(Z)-2-(2-Chlorphenyl)-5-(4-methoxybenzylidene)-5H-thiazol-4-on (**12**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,30 g (2,18 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,20 g (2,18 mmol) Thioglykolsäure und 0,30 g (2,18 mmol) *o*-Chlorbenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,24 g (33%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: $C_{17}H_{12}ClNO_2S$
 Molmasse: 329,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 171 °C
 Codierung: SB276 / ST1544



$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,26 (d, $J = 8,0$, 1H, Cl-Ph-3-H), 7,99 (s, 1H, -CH=), 7,59 (d, $J = 7,6$, 2H, CH ₃ O-Ph-3-H, -5-H), 7,49 (m, 2H, Cl-Ph-5-H, -6-H), 7,38 (t, $J = 6,8$, 1H, Cl-Ph-4-H), 6,96 (d, $J = 7,6$, 2H, CH ₃ O-Ph-2-H, -6-H), 3,84 (s, 3H, CH ₃ O).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz CDCl ₃	δ 179,44 (Thiazol-4-C), 177,18 (Thiazol-2-C), 157,06 (CH ₃ O-Ph-1-C), 134,60 (Thiazol-5-C), 129,32 (Cl-Ph-1-C), 128,75 (Cl-Ph-5-C), 127,86 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 127,20 (-CH=), 126,30 (Cl-Ph-2-C), 125,46 (Cl-Ph-3-C), 122,11 (Cl-Ph-6-C), 121,26 (CH ₃ O-Ph-4-C), 118,81 (Cl-Ph-4-C), 109,76 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 50,37 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	330,1 [M+H ⁺] (100%)

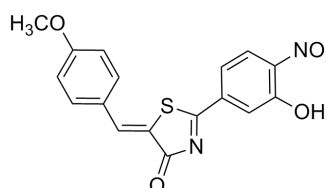
5 Experimenteller Teil

HR-MS Berechnet: 330,03500
 Gefunden: 330,03491 (-0,273 ppm)

(Z)-2-(3-Hydroxy-4-nitrophenyl)-5-(4-methoxybenzylen)-5H-thiazol-4-on (**13**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,50 g (3,67 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,34 g (3,67 mmol) Thioglykolsäure und 0,60 g (3,67 mmol) *p*-Hydroxy-*m*-nitrobenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,41 g (31%)
 Aussehen: Orange-rot, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₂N₂O₅S
 Molmasse: 356,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 284 °C (subl.)
 Codierung: SB108 / ST1365



¹H-NMR 250 MHz, δ 8,65 (s, 1H, OH), 8,29 (d, *J* = 8,8, 1H, NO₂-Ph-6-*H*), 7,99 (s, 1H, -CH=), 7,80 (m, 2H, NO₂-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,29 (d, *J* = 8,9, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,16 (d, *J* = 8,8, 2H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,88 (s, 3H, CH₃O).

¹³C-NMR 63 MHz δ 183,36 (Thiazol-4-*C*), 182,03 (Thiazol-2-*C*), 161,82 (CH₃O-Ph-1-*C*), 158,65 (NO₂-Ph-2-*C*), 137,83 (Thiazol-5-*C*), 137,32 (NO₂-Ph-4-*C*), 134,14 (NO₂-Ph-1-*C*), 132,91 (CH₃O-Ph-3-*C*, -5-*C*), 126,44 (-CH=), 125,93 (CH₃O-Ph-4-*C*), 123,37 (NO₂-Ph-6-*C*), 120,91 (NO₂-Ph-5-*C*), 120,80 (NO₂-Ph-3-*C*), 115,06 (CH₃O-Ph-2-*C*, -6-*C*), 55,60 (CH₃O).

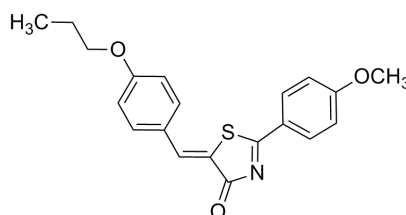
ESI-MS (m/z) 357,2 [M+H⁺] (29%), 282,5 (typisches MS-Fragment, 100%)

CHN Berechnet: C 57,30%, H 3,39%, N 7,86%, S 9,00%
 Gefunden: C 57,09%, H 3,39%, N 7,85%, S 9,27%

(Z)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-propoxybenzylen)-5H-thiazol-4-on (**14**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,40 g (2,44 mmol) 4-*n*-Propoxybenzaldehyd, 0,22 g (2,44 mmol) Thioglykolsäure und 0,27 g (2,03 mmol) *p*-Methoxybenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,31 g (43%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₀H₁₉NO₃S
 Molmasse: 353,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 187 °C
 Codierung: SB420 / ST1540



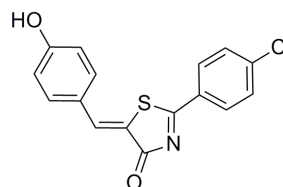
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,12 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,91 (s, 1H, -CH=), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H, CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,2, 2H, CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,93 (t, <i>J</i> = 6,4, 2H, CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O), 3,85 (s, 3H, CH ₃ O), 1,79 (m, 2H, CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O), 1,00 (t, <i>J</i> = 7,3, 3H, CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 185,54 (Thiazol-4- <i>C</i>), 183,92 (Thiazol-2- <i>C</i>), 165,58 (CH ₃ O-Ph-1- <i>C</i>), 161,81 (CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O-Ph-1- <i>C</i>), 137,62 (Thiazol-5- <i>C</i>), 132,75 (CH ₃ O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 131,14 (CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 126,54 (-CH=), 124,77 (CH ₃ O-Ph-4- <i>C</i>), 123,86 (CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O-Ph-4- <i>C</i>), 115,41 (CH ₃ O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 114,66 (CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 70,12 (CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O), 55,82 (CH ₃ O), 22,65 (CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O), 10,52 (CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ O).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	353,7 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 67,64%, H 5,44%, N 3,80%, S 9,32%
	Gefunden:	C 67,97%, H 5,42%, N 3,96%, S 9,07%

(*Z*)-2-(4-Chlorphenyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**15**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,70 g (5,73 mmol) *p*-Hydroxybenzaldehyd, 0,53 g (5,73 mmol) Thioglykolsäure und 0,79 g (5,73 mmol) *p*-Chlorbenzonnitril in 20 ml Methanol unter Zugabe von 2,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,42 g (23%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₀ ClNO ₂ S
Molmasse:	315,8 g/mol
Schmelzpunkt:	345 °C (subl.)
Codierung:	SB165 / ST1216



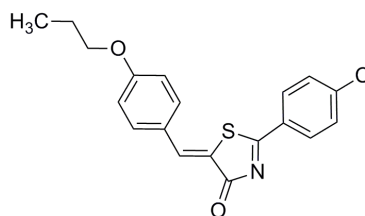
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 10,56 (br s, 1H, OH-Ph), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,98 (s, 1H, -CH=), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	75 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 184,46 (Thiazol-4- <i>C</i>), 182,19 (Thiazol-2- <i>C</i>), 161,20 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 140,05 (Thiazol-5- <i>C</i>), 139,07 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 133,41 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 130,15 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 130,02 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 129,80 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 124,24 (-CH=), 121,73 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 116,58 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	314,2 [M-H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 60,86%, H 3,19%, N 4,44%, S 10,15%
	Gefunden:	C 60,90%, H 3,16%, N 4,38%, S 10,07%

5 Experimenteller Teil

(Z)-2-(4-Chlorphenyl)-5-(4-propoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**16**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,72 g (4,36 mmol) *p*-n-Propoxybenzaldehyd, 0,40 g (4,36 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,63 mmol) *p*-Chlorbenzonnitril in 30,0 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,60 g (46%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: C₁₉H₁₆ClNO₂S
 Molmasse: 357,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 173 °C
 Codierung: SB289 / ST1231



¹H-NMR 250 MHz, δ 8,07 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,95 (s, 1H, -CH=), 7,55 (d, *J* = 8,8, 2H, Propoxy-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,46 (d, *J* = 8,7, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 6,93 (d, *J* = 8,9, 2H, Propoxy-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,94 (t, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1,78 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 0,99 (t, 3H, CH₃-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR 63 MHz δ 185,36 (Thiazol-4-C), 183,53 (Thiazol-2-C), 161,93 (Propoxy-Ph-1-C), 141,36 (Thiazol-5-C), 139,25 (Cl-Ph-1-C), 132,97 (Propoxy-Ph-3-C, -5-C), 130,51 (Cl-Ph-4-C), 129,89 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 129,60 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 126,18 (-CH=), 123,21 (Propoxy-Ph-4-C), 115,44 (Propoxy-Ph-2-C, -6-C), 70,05 (CH₃-CH₂-CH₂), 22,64 (CH₃-CH₂-CH₂), 10,71 (CH₃-CH₂-CH₂).

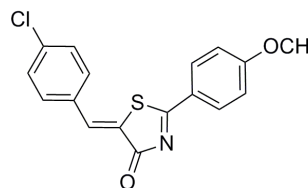
ESI-MS (m/z) 358,3 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 63,77%, H 4,51%, N 3,91%, S 8,96%
 Gefunden: C 63,83%, H 4,46%, N 3,83%, S 8,68%

(Z)-5-(4-Chlorbenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5H-thiazol-4-on (**17**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,53 g (3,76 mmol) *p*-Chlorbenzaldehyd, 0,35 g (3,76 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,76 mmol) *p*-Methoxybenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,47 g (38%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₂ClNO₂S
 Molmasse: 329,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 276 °C
 Codierung: SB286 / ST1234



¹H-NMR 250 MHz, δ 8,13 (d, *J* = 9,0, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,90 (s, 1H, -CH=), 7,54 (d, *J* = 8,4, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,41 (d, *J* = 8,5, 2H, Cl-Ph-2-*H*,

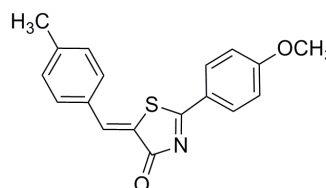
5 Experimenteller Teil

		-6-H), 6,99 (d, $J = 8,7$, 2H, CH ₃ O-Ph-2-H, -6-H), 3,88 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 185,77 (Thiazol-4-C), 183,21 (Thiazol-2-C), 165,75 (CH ₃ O-Ph-1-C), 136,87 (Thiazol-5-C), 135,64 (Cl-Ph-1-C), 132,55 (-CH=), 131,59 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 131,37 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 130,78 (Cl-Ph-4-C), 129,55 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 127,44 (CH ₃ O-Ph-4-C), 114,76 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,73 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	330,2 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 61,91%, H 3,67%, N 4,25%, S 9,72%
	Gefunden:	C 61,69%, H 3,76%, N 4,11%, S 9,59%

(Z)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-methylbenzyl)-5H-thiazol-4-on (**18**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,45 g (3,76 mmol) *p*-Tolualdehyd, 0,35 g (3,76 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,76 mmol) *p*-Methoxybenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,35 g (30%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂ S
Molmasse:	309,4 g/mol
Schmelzpunkt:	229 °C
Codierung:	SB285 / ST1235



¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,12 (d, $J = 8,9$, 2H, CH ₃ O-Ph-3-H, -5-H), 7,93 (s, 1H, -CH=), 7,49 (d, $J = 8,2$, 2H, CH ₃ -Ph-3-H, -5-H), 7,23 (d, $J = 8,3$, 2H, CH ₃ -Ph-2-H, -6-H), 6,96 (d, $J = 8,9$, 2H, CH ₃ O-Ph-2-H, -6-H), 3,86 (s, 3H, CH ₃ O), 2,35 (s, 3H, CH ₃ -Ph).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 186,14 (Thiazol-4-C), 183,86 (Thiazol-2-C), 165,57 (CH ₃ O-Ph-1-C), 141,74 (Thiazol-5-C), 137,59 (CH ₃ -Ph-1-C), 131,30 (-CH=), 131,25 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 130,72 (CH ₃ -Ph-2-C, -6-C), 130,04 (CH ₃ -Ph-3-C, -5-C), 125,74 (CH ₃ -Ph-4-C), 124,64 (CH ₃ O-Ph-4-C), 114,72 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,84 (CH ₃ O), 21,88 (CH ₃ -Ph).
ESI-MS	(m/z)	310,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 69,88%, H 4,89%, N 4,53%, S 10,36%
	Gefunden:	C 69,65%, H 4,98%, N 4,34%, S 10,50%

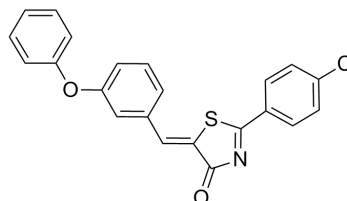
(Z)-2-(4-Chlorphenyl)-5-(3-phenoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**19**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,87 g (4,36 mmol) *m*-Phenoxybenzaldehyd, 0,40 g (4,36 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,63 mmol)

5 Experimenteller Teil

p-Chlorbenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,46 g (32%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₂H₁₄ClNO₂S
 Molmasse: 391,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 162 °C
 Codierung: SB288 / ST1232



¹H-NMR 250 MHz, δ 8,04 (d, *J* = 8,1, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,92 (s, 1H, -CH=), 7,47 (d, *J* = 8,1, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,31 (m, 4H, CH-Ph-4-*H*, -5-*H*, O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,12 (t, 1H, O-Ph-4-*H*), 7,00 (m, 4H, O-Ph-2-*H*, -6-*H*, CH-Ph-2-*H*, -6-*H*).

¹³C-NMR 63 MHz δ 185,90 (Thiazol-4-*C*), 182,83 (Thiazol-2-*C*), 158,46 (O-Ph-1-*C*), 156,25 (CH-Ph-1-*C*), 141,78 (Thiazol-5-*C*), 138,15 (Cl-Ph-1-*C*), 135,45 (Cl-Ph-4-*C*), 130,62 (CH-Ph-3-*C*), 130,23 (CH-Ph-5-*C*), 130,07 (Cl-Ph-3-*C*, -5-*C*, O-Ph-3-*C*, -5-*C*), 129,69 (Cl-Ph-2-*C*, -6-*C*), 127,10 (-CH=), 125,39 (CH-Ph-4-*C*), 124,20 (O-Ph-4-*C*), 121,06 (CH-Ph-6-*C*), 119,81 (CH-Ph-2-*C*), 119,58 (O-Ph-2-*C*, -6-*C*).

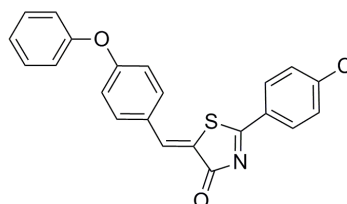
ESI-MS (m/z) 392,3 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 67,43%, H 3,60%, N 3,57%, S 8,18%
 Gefunden: C 67,18%, H 3,82%, N 3,43%, S 7,94%

(*Z*)-2-(4-Chlorphenyl)-5-(4-phenoxybenzylidene)-5H-thiazol-4-on (**20**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,87 g (4,36 mmol) *p*-Phenoxybenzaldehyd, 0,40 g (4,36 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,63 mmol) *p*-Chlorbenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,51 g (36%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₂H₁₄ClNO₂S
 Molmasse: 391,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 183 °C
 Codierung: SB287 / ST1233



¹H-NMR 250 MHz, δ 8,19 (d, *J* = 8,7, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 8,09 (s, 1H, -CH=), 7,69 (d, *J* = 8,8, 2H, CH-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,59 (d, *J* = 8,7, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,46 (t, *J* = 8,0, 2H, O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,27 (t, *J* = 7,4, 1H, O-Ph-4-*H*), 7,13 (m, 4H, O-Ph-2-*H*, -6-*H*, CH-Ph-2-*H*, -6-*H*).

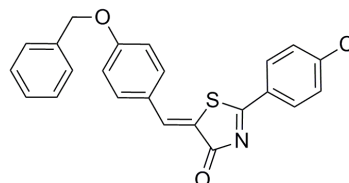
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 185,34 (Thiazol-4-C), 183,10 (Thiazol-2-C), 160,66 (O-Ph-1-C), 155,49 (CH-Ph-1-C), 141,53 (Thiazol-5-C), 138,52 (Cl-Ph-1-C), 132,81 (CH-Ph-3-C, -5-C), 130,40 (Cl-Ph-4-C), 130,15 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 129,95 (O-Ph-3-C, -5-C), 129,67 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,19 (-CH=), 124,79 (CH-Ph-4-C), 124,55 (O-Ph-4-C), 120,24 (CH-Ph-2-C, -6-C), 118,39 (O-Ph-2-C, -6-C).
ESI-MS	(m/z)	392,3 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 67,43%, H 3,60%, N 3,57%, S 8,18%
	Gefunden:	C 67,62%, H 3,66%, N 3,54%, S 7,97%

(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzyl)-2-(4-chlorphenyl)-5H-thiazol-4-on (**21**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,70 g (3,30 mmol) *p*-Benzyloxybenzaldehyd, 0,30 g (3,30 mmol) Thioglykolsäure und 0,45 g (3,30 mmol) *p*-Chlorbenzonnitril in 20 ml Methanol unter Zugabe von 2,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,51 g (38%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₂₃ H ₁₆ ClNO ₂ S
Molmasse:	405,9 g/mol
Schmelzpunkt:	197 °C
Codierung:	SB283 / ST1236



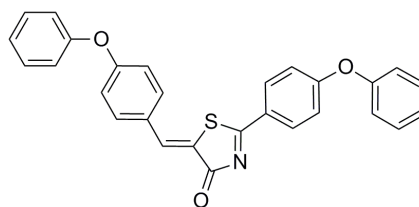
¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,06 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-H, -5-H), 7,94 (s, 1H, -CH=), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, CH-Ph-3-H, -5-H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-2-H, -6-H), 7,31 (m, 5H, CH ₂ -Ph-2-H, -6-H, -3-H, -5-H, -4-H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, CH-Ph-2-H, -6-H), 5,08 (s, 2H, CH ₂).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 185,18 (Thiazol-4-C), 183,20 (Thiazol-2-C), 161,41 (CH-Ph-1-C), 141,41 (Thiazol-5-C), 139,01 (CH ₂ -Ph-1-C), 136,10 (Cl-Ph-1-C), 132,96 (CH-Ph-3-C, -5-C), 130,41 (Cl-Ph-4-C), 129,89 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 129,61 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,78 (CH ₂ -Ph-3-C, -5-C), 128,36 (-CH=), 127,51 (CH ₂ -Ph-2-C, -6-C), 126,64 (CH-Ph-4-C), 123,57 (CH ₂ -Ph-4-C), 115,77 (CH-Ph-2-C, -6-C), 70,34 (CH ₂).
ESI-MS	(m/z)	406,4 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 68,06%, H 3,97%, N 3,45%, S 7,90%
	Gefunden:	C 67,89%, H 3,85%, N 3,29%, S 7,66%

5 Experimenteller Teil

(Z)-5-(4-Phenoxybenzyl)-2-(4-Phenoxyphenyl)-5H-thiazol-4-on (**22**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,31 g (1,54 mmol) *p*-Phenoxybenzaldehyd, 0,14 g (1,54 mmol) Thioglykolsäure und 0,30 g (1,54 mmol) *p*-Phenoxybenzonnitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,27 g (39%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: C₂₈H₁₉NO₃S
 Molmasse: 449,5 g/mol
 Schmelzpunkt: 165 °C
 Codierung: SB423 / ST1538



¹H-NMR 250 MHz, CDCl₃ δ 8,11 (d, *J* = 8,8, 2H, Thiazol-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,94 (s, 1H, -CH=), 7,58 (d, *J* = 8,7, 2H, CH-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,35 (m, 4H, CH-Ph-O-Ph-3-*H*, -5-*H*, Thiazol-Ph-O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,17 (d, 2H, Thiazol-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,07-6,99 (m, 8H, CH-Ph-3-*H*, -5-*H*, CH-Ph-O-Ph-2-*H*, -6-*H*, -4-*H*, Thiazol-Ph-O-Ph-2-*H*, -6-*H*, -4-*H*).

¹³C-NMR 63 MHz, CDCl₃ δ 185,43 (Thiazol-4-*C*), 183,43 (Thiazol-2-*C*), 164,06 (Thiazol-Ph-4-*C*), 160,31 (Thiazol-Ph-O-Ph-1-*C*), 155,61 (CH-Ph-O-Ph-1-*C*), 154,92 (CH-Ph-4-*C*), 137,36 (Thiazol-5-*C*), 132,63 (CH-Ph-2-*C*, -6-*C*), 131,13 (Thiazol-Ph-2-*C*, -6-*C*), 130,25 (Thiazol-Ph-O-Ph-3-*C*, -5-*C*), 130,10 (CH-Ph-O-Ph-3-*C*, -5-*C*), 128,45 (-CH=), 126,12 (Thiazol-Ph-1-*C*), 125,24 (CH-Ph-O-Ph-4-*C*), 125,04 (CH-Ph-1-*C*), 124,66 (Thiazol-Ph-O-Ph-4-*C*), 120,55 (CH-Ph-3-*C*, -5-*C*), 120,15 (CH-Ph-O-Ph-2-*C*, -6-*C*), 118,39 (Thiazol-Ph-O-Ph-2-*C*, -6-*C*), 117,71 (Thiazol-Ph-3-*C*, -5-*C*).

nESI-MS (m/z) 450,5 [M+H⁺] (67%); 301,5 [unbek.] (100%)

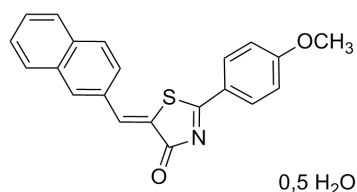
CHN Berechnet: C 74,81%, H 4,26%, N 3,12%, S 7,13%

Gefunden: C 74,80%, H 4,23%, N 3,03%, S 7,11%

(Z)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-(naphthalen-2-ylmethyl)-5H-thiazol-4-on Hemihydrat (**23**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,59 g (3,76 mmol) 2-Naphthaldehyd, 0,35 g (3,76 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,76 mmol) *p*-Methoxybenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,34 g (26%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₁H₁₅NO₂S x 0,5 H₂O
 Molmasse: 345,4 (354,4) g/mol
 Schmelzpunkt: 244 °C
 Codierung: SB382 / ST1473



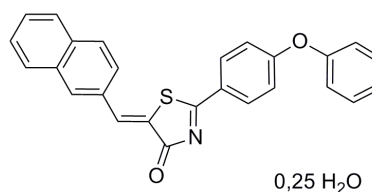
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,16 (m, 2H, Naphth-3- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 8,10 (m, 2H, Naphth-2- <i>H</i> , -CH=), 7,87 (d, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,80 (d, 1H, Naphth-7- <i>H</i>), 7,69 (d, 1H, Naphth-8- <i>H</i>), 7,50 (m, 2H, Naphth-4- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,87 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 186,10 (Thiazol-4- <i>C</i>), 184,31 (Thiazol-2- <i>C</i>), 165,97 (CH ₃ O-Ph-1- <i>C</i>), 137,57 (Thiazol-5- <i>C</i>), 134,20 (Naphth-2a- <i>C</i>), 133,30 (Naphth-6a- <i>C</i>), 132,01 (Naphth-1- <i>C</i>), 131,61 (-CH=), 131,33 (CH ₃ O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 130,72 (CH ₃ O-Ph-4- <i>C</i>), 129,07 (Naphth-7- <i>C</i>), 128,92 (Naphth-3- <i>C</i>), 128,10 (Naphth-2- <i>C</i>), 127,88 (Naphth-6- <i>C</i>), 126,95 (Naphth-4- <i>C</i>), 126,20 (Naphth-5- <i>C</i>), 124,62 (Naphth-8- <i>C</i>), 114,75 (CH ₃ O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 56,00 (CH ₃ O).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	346,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 71,17%, H 4,55%, N 3,95%, S 9,05% (als Hemihydrat)
	Gefunden:	C 71,07%, H 4,32%, N 4,03%, S 8,98%

(Z)-5-(Naphthalen-2-ylmethylen)-2-(4-phenoxyphenyl)-5H-thiazol-4-on Viertelhydrat (**24**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,24 g (1,54 mmol) 2-Naphthaldehyd, 0,14 g (1,54 mmol) Thioglykolsäure und 0,30 g (1,54 mmol) *p*-Phenoxybenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte in Analogie zu Methode A1b. Wegen vorhandener Verunreinigungen wurde der Niederschlag letztendlich mit Hilfe der Flash säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ausbeute:	0,17 g (27%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₂₆ H ₁₇ NO ₂ S x 0,25 H ₂ O
Molmasse:	407,5 (412,0) g/mol
Schmelzpunkt:	146 °C
Codierung:	SB422 / ST1539



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,32 (s, 1H, -CH=), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, Naphth-3- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 8,07 (s, 1H, Naphth-2- <i>H</i>), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H, Thiazol-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,90 (d, 1H, Naphth-7- <i>H</i>), 7,79 (d, 1H, Naphth-8- <i>H</i>), 7,55 (m, 2H, Naphth-4- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,42 (t, <i>J</i> = 8,3, 2H, O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,22 (t, 1H, O-Ph-4- <i>H</i>), 7,12 (m, 4H, Thiazol-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	100 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 185,32 (Thiazol-4- <i>C</i>), 182,05 (Thiazol-2- <i>C</i>), 163,65 (Thiazol-Ph-4- <i>C</i>), 154,38 (O-Ph-1- <i>C</i>), 137,23 (Thiazol-5- <i>C</i>), 133,76 (Naphth-1- <i>C</i>), 132,73 (Naphth-2a- <i>C</i> , -6a- <i>C</i>), 132,12 (-CH=), 131,40 (Thiazol-Ph-1- <i>C</i>), 131,00 (Thiazol-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 130,55 (O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 129,05 (Naphth-7- <i>C</i>), 128,85 (Naphth-3- <i>C</i>), 128,34 (Naphth-2- <i>C</i>), 127,79 (Naphth-6- <i>C</i>), 127,31 (Naphth-4- <i>C</i>), 126,63 (Naphth-5- <i>C</i>), 125,95

5 Experimenteller Teil

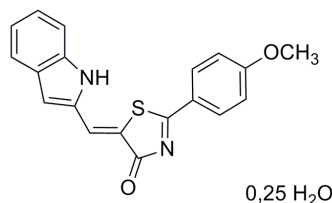
(Naphth-8-C), 125,44 (O-Ph-4-C), 120,53 (O-Ph-2-C, -6-C), 117,74 (Thiazol-Ph-3-C, -5-C).

ESI-MS	(m/z)	408,2 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 75,80%, H 4,28%, N 3,40%, S 7,78% (als Viertelhydrat)
	Gefunden:	C 76,17%, H 4,07%, N 3,35%, S 7,70%

(Z)-5-((1*H*-Indol-2-yl)methylen)-2-(4-methoxyphenyl)-5*H*-thiazol-4-on Viertelhydrat (**25**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,33 g (2,25 mmol) Indol-2-carboxaldehyd, 0,21 g (2,25 mmol) Thioglykolsäure und 0,30 g (2,25 mmol) *p*-Methoxybenzonnitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,31 g (41%)
Aussehen:	Rot, Feststoff
Summenformel:	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S x 0,25 H ₂ O
Molmasse:	334,4 (338,9) g/mol
Schmelzpunkt:	261 °C
Codierung:	SB383 / ST1541



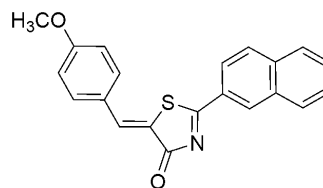
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 11,78 (s, 1H, Indol-NH), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,95 (s, 1H, -CH=), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1, 1H, Indol-3- <i>H</i>), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,1, 1H, Indol-6- <i>H</i>), 7,31-7,22 (m, 3H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , Indol-7- <i>H</i>), 7,14 (m, 2H, Indol-4- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 3,90 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 183,92 (Thiazol-4-C), 182,03 (Thiazol-2-C), 165,31 (CH ₃ O-Ph-1-C), 138,13 (Thiazol-5-C), 133,06 (Indol-2a-C), 130,97 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 128,41 (CH ₃ O-Ph-4-C), 126,20 (Indol-6a-C), 125,09 (Indol-1-C), 124,80 (-CH=), 123,81 (Indol-4-C), 121,60 (Indol-6-C), 120,56 (Indol-5-C), 115,26 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 112,06 (Indol-3-C), 107,46 (Indol-7-C), 56,09 (CH ₃ O).
nESI-MS	(m/z)	334,8 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 67,34%, H 4,31%, N 8,27%, S 9,46% (als Viertelhydrat)
	Gefunden:	C 66,99%, H 4,30%, N 8,20%, S 9,49%

(Z)-5-(4-Methoxybenzyl)-2-(naphthalen-2-yl)-5*H*-thiazol-4-on (**26**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,53 g (3,92 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,36 g (3,92 mmol) Thioglykolsäure und 0,60 g (3,92 mmol) 2-Naphthoesäurenitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,53 g (39%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: $C_{21}H_{15}NO_2S$
 Molmasse: 345,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 189 °C
 Codierung: SB278 / ST1237

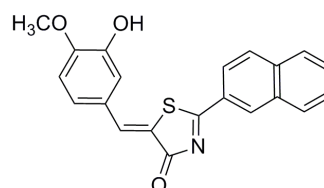


$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,65 (s, 1H, Naphth-2-H), 8,12 (dd, $J = 8,6$, 1H, Naphth-8-H), 7,86 (m, 4H, -CH=, Naphth-3-H, -6-H, -7-H), 7,53 (m, 4H, CH ₃ O-Ph -3-H, -5-H, Naphth-4-H, -5-H), 6,94 (d, $J = 8,8$, 2H, CH ₃ O-Ph-2-H, -6-H), 3,81 (s, 3H, CH ₃ O).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz CDCl ₃	δ 186,35 (Thiazol-4-C), 183,50 (Thiazol-2-C), 162,15 (CH ₃ O-Ph-1-C), 138,47 (Thiazol-5-C), 136,67 (Naphth-6a-C), 132,87 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 132,66 (Naphth-2a-C), 130,56 (-CH=), 129,73 (Naphth-1-C), 129,35 (Naphth-7-C), 129,08 (Naphth-6-C), 128,03 (Naphth-3-C), 127,38 (CH ₃ O-Ph-4-C), 126,60 (Naphth-8-C), 124,14 (Naphth-4-C, -5-C), 123,79 (Naphth-2-C), 115,00 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,61 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	346,3 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 73,02%, H 4,38%, N 4,06%, S 9,28%
	Gefunden:	C 73,14%, H 4,43%, N 3,96%, S 9,49%

(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzyliden)-2-(naphthalen-2-yl)-5H-thiazol-4-on Viertelhydrat (27):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,40 g (2,63 mmol) *m*-Hydroxy-*p*-methoxybenzaldehyd, 0,24 g (2,63 mmol) Thioglykolsäure und 0,40 g (2,63 mmol) 2-Naphthoesäurenitril in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,29 g (31%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: $C_{21}H_{15}NO_3S \times 0,25 H_2O$
 Molmasse: 361,4 (365,9) g/mol
 Schmelzpunkt: 243 °C
 Codierung: SB433 / ST1529



0,25 H₂O

$^1\text{H-NMR}$	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,58 (s, 1H, C-OH), 8,94 (s, 1H, Naphth-2-H), 8,28 (d, $J = 7,9$, 1H, Naphth-8-H), 8,20 (m, 2H, Naphth-6-H, -7-H), 8,10 (d, $J = 8,0$, 1H, Naphth-3-H), 7,78-7,71 (m, 2H, Naphth-4-H, -5-H), 7,36 (d, 1H, CH ₃ O-Ph-5-H), 7,31 (s, 1H, CH ₃ O-Ph-3-H), 7,15 (d, $J = 8,5$, 1H, CH ₃ O-Ph-6-H), 3,90 (s, 3H, CH ₃ O).
$^{13}\text{C-NMR}$	100 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 185,59 (Thiazol-4-C), 182,39 (Thiazol-2-C), 151,04 (CH ₃ O-Ph-1-C), 147,13 (C-OH), 138,44 (Thiazol-5-C), 136,02 (Naphth-6a-C), 132,33

5 Experimenteller Teil

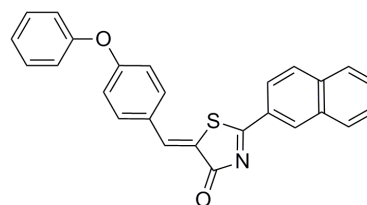
(Naphth-2a-C), 130,41 (-CH=), 129,79 (CH₃O-Ph-4-C), 129,65 (Naphth-1-C), 129,25 (Naphth-7-C), 128,76 (Naphth-6-C), 127,96 (Naphth-3-C), 127,60 (Naphth-8-C), 126,23 (Naphth-2-C), 124,85 (CH₃O-Ph-5-C), 123,59 (Naphth-4-C), 123,04 (Naphth-5-C), 116,22 (CH₃O-Ph-3-C), 112,42 (CH₃O-Ph-6-C), 55,94 (CH₃O).

ESI-MS	(m/z)	362,3 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 68,93%, H 4,27%, N 3,83%, S 8,76% (als Viertelhydrat)
	Gefunden:	C 69,15%, H 4,23%, N 3,49%, S 9,00%

(Z)-2-(Naphthalen-2-yl)-5-(4-Phenoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**28**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,65 g (3,26 mmol) *p*-Phenoxybenzaldehyd, 0,30 g (3,26 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,26 mmol) 2-Naphthoesäurenitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute:	0,58 g (44%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	C ₂₆ H ₁₇ NO ₂ S
Molmasse:	407,5 g/mol
Schmelzpunkt:	190 °C
Codierung:	SB297 / ST1357



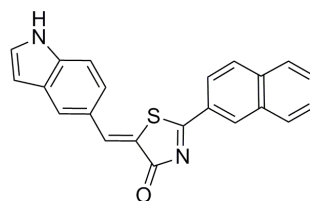
¹ H-NMR	300 MHz, CDCl ₃	δ 8,69 (s, 1H, Naphth-2-H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1H, Naphth-8-H), 7,90 (m, 4H, -CH=, Naphth-3-H, -6-H, -7-H), 7,57 (m, 4H, CH-Ph-3-H, -5-H, Naphth-4-H, -5-H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,9, 2H, O-Ph-3-H, -5-H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8,6, 1H, O-Ph-4-H), 7,03 (m, 4H, O-Ph-2-H, -6-H, CH-Ph-2-H, -6-H).
¹³ C-NMR	75 MHz CDCl ₃	δ 186,91 (Thiazol-4-C), 183,51 (Thiazol-2-C), 160,44 (O-Ph-1-C), 155,95 (CH-Ph-1-C), 138,06 (Thiazol-5-C), 136,66 (Naphth-6a-C), 132,74 (CH-Ph-3-C, -5-C), 132,61 (Naphth-2a-C), 130,70 (-CH=), 130,11 (O-Ph-3-C, -5-C), 129,74 (Naphth-1-C), 129,45 (Naphth-7-C), 129,23 (Naphth-6-C), 129,13 (Naphth-3-C), 128,32 (Ph-mi-4-C), 128,05 (Naphth-2-C), 127,42 (O-Ph-4-C), 124,82 (Naphth-5-C), 124,71 (Naphth-6-C), 124,13 (Naphth-8-C), 120,18 (CH-Ph-2-C, -6-C), 118,36 (O-Ph-2-C, -6-C).
ESI-MS	(m/z)	408,5 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 76,64%, H 4,21%, N 3,44%, S 7,87%
	Gefunden:	C 76,81%, H 4,18%, N 3,36%, S 7,90%

5 Experimenteller Teil

(Z)-5-((1H-Indol-5-yl)methylen)-2-(naphthalene-2-yl)-5H-thiazol-4-on Dreiviertelhydrat (**29**):

Die Synthese erfolgte Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,30 g (2,07 mmol) Indol-6-carboxaldehyd, 0,19 g (2,07 mmol) Thioglykolsäure und 0,32 g (2,07 mmol) 2-Naphthoesäurenitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,27 g (37%)
 Aussehen: Rot, Feststoff
 Summenformel: $C_{22}H_{14}N_2OS \times 0,75 H_2O$
 Molmasse: 354,4 (367,9) g/mol
 Schmelzpunkt: 293 °C
 Codierung: SB434 / ST1530



0,75 H₂O

¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 11,69 (s, 1H, Indol-NH), 8,98 (s, 1H, Naphth-2-H), 8,23 (m, 4H, Naphth-3-H, -6-H, -7-H, -8-H), 8,11 (s, 1H, Indol-7-H), 8,01 (s, 1H, -CH=), 7,77-7,68 (m, 4H, Indol-2-H, -3-H, Naphth-4-H, -5-H), 7,55 (d, *J* = 8,5, 1H, Indol-6-H), 6,59 (t, 1H, Indol-5-H).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 185,54 (Thiazol-4-C), 182,30 (Thiazol-2-C), 140,77 (Thiazol-5-C), 136,19 (Indol-1-C), 132,41 (Naphth-6a-C), 130,52 (Indol-3a-C), 130,31 (Naphth-2a-C), 130,01 (-CH=), 129,78 (Naphth-1-C), 129,63 (Naphth-7-C), 129,27 (Naphth-6-C), 128,89 (Naphth-3-C), 127,94 (Indol-6a-C), 127,61 (Naphth-5-C), 126,19 (Naphth-4-C), 123,63 (Naphth-8-C), 122,52 (Naphth-2-C), 121,15 (Indol-5-C), 121,02 (Indol-2-C, -7-C), 115,96 (Indol-3-C), 101,94 (Indol-6-C).

ESI-MS (m/z) 353,3 [M-H⁺] (39,10%); 144,1 [unbek.] (100,0%)

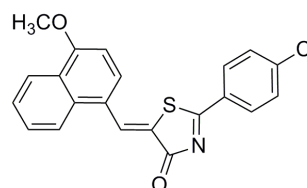
CHN Berechnet: C 71,82%, H 4,25%, N 7,61% (als Dreiviertelhydrat)

Gefunden: C 72,12%, H 4,09%, N 7,61%, S nicht bestimmt

(Z)-2-(4-Chlorphenyl)-5-((4-methoxynaphthalen-1-yl)methylen)-5H-thiazol-4-on (**30**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,54 g (2,91 mmol) 4-Methoxy-1-naphthaldehyd, 0,27 g (2,91 mmol) Thioglykolsäure und 0,40 g (2,91 mmol) *p*-Chlorbenzonitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,38 g (34%)
 Aussehen: Rot, Feststoff
 Summenformel: $C_{21}H_{14}ClNO_2S$
 Molmasse: 379,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 225 °C
 Codierung: SB427 / ST1536



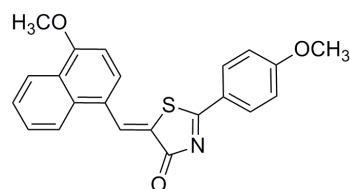
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,75 (s, 1H, CH=), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,4, 1H, Naphth-5- <i>H</i>), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H, Naphth-8- <i>H</i>), 8,06 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H, Naphth-2- <i>H</i>), 7,56 (m, 2H, Naphth-6- <i>H</i> , -7- <i>H</i>), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,2, 1H, Naphth-3- <i>H</i>), 4,03 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 186,08 (Thiazol-4- <i>C</i>), 182,57 (Thiazol-2- <i>C</i>), 159,11 (Naphth-4- <i>C</i>), 141,58 (Thiazol-5- <i>C</i>), 135,75 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 133,35 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 130,55 (-CH=), 129,81 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 129,59 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 129,05 (Naphth-8a- <i>C</i>), 128,24 (Naphth-1- <i>C</i>), 126,20 (Naphth-6- <i>C</i> , -7- <i>C</i>), 125,71 (Naphth-4a- <i>C</i>), 123,67 (Naphth-5- <i>C</i>), 123,07 (Naphth-8- <i>C</i>), 122,91 (Naphth-2- <i>C</i>), 103,83 (Naphth-3- <i>C</i>), 56,09 (CH ₃ O).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	380,5 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 66,40%, H 3,71%, N 3,69%, S 8,44%
	Gefunden:	C 66,32%, H 3,53%, N 3,48%, S 8,16%

(Z)-5-((4-Methoxynaphthalen-1-yl)methylen)-2-(4-methoxyphenyl)-5H-thiazol-4-on (**31**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,54 g (2,91 mmol) 4-Methoxy-1-naphthaldehyd, 0,27 g (2,91 mmol) Thioglykolsäure und 0,40 g (2,91 mmol) *p*-Methoxybenzonnitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute:	0,24 g (28%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	C ₂₂ H ₁₇ NO ₃ S
Molmasse:	375,4 g/mol
Schmelzpunkt:	229 °C
Codierung:	SB428 / ST1535



¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,71 (s, 1H, CH=), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H, Naphth-5- <i>H</i>), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H, Naphth-8- <i>H</i>), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,1, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H, Naphth-2- <i>H</i>), 7,54 (m, 2H, Naphth-6- <i>H</i> , -7- <i>H</i>), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,2, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H, Naphth-3- <i>H</i>), 4,03 (s, 3H, CH ₃ O), 3,86 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 186,17 (Thiazol-4- <i>C</i>), 182,93 (Thiazol-2- <i>C</i>), 165,42 (CH ₃ O-Ph-1- <i>C</i>), 158,31 (Naphth-4- <i>C</i>), 134,20 (Thiazol-5- <i>C</i>), 133,31 (CH ₃ O-Ph-4- <i>C</i>), 131,07 (CH ₃ O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,69 (-CH=), 128,03 (Naphth-8a- <i>C</i>), 126,95 (Naphth-1- <i>C</i>), 126,10 (Naphth-7- <i>C</i>), 125,72 (Naphth-6- <i>C</i>), 124,83 (Naphth-4a- <i>C</i>), 124,02 (Naphth-5- <i>C</i>), 123,25 (Naphth-8- <i>C</i>), 122,83 (Naphth-2- <i>C</i>), 114,62 (CH ₃ O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 103,71 (Naphth-3- <i>C</i>), 56,09 (CH ₃ O, CH ₃ O).

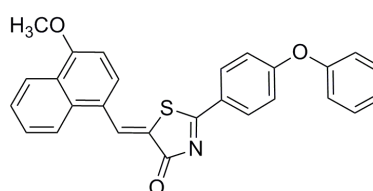
5 Experimenteller Teil

ESI-MS	(m/z)	376,5 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 70,38%, H 4,56%, N 3,73%, S 8,54%
	Gefunden:	C 70,30%, H 4,59%, N 3,53%, S 8,35%

(Z)-5-((4-Methoxynaphthalen-1-yl)methylen)-2-(4-phenoxyphenyl)-5H-thiazol-4-on (**32**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,29 g (1,54 mmol) 4-Methoxy-1-naphthaldehyd, 0,14 g (1,54 mmol) Thioglykolsäure und 0,30 g (1,54 mmol) *p*-Phenoxybenzonnitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute:	0,22 g (33%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	C ₂₇ H ₁₉ NO ₃ S
Molmasse:	437,5 g/mol
Schmelzpunkt:	195 °C
Codierung:	SB431 / ST1532



¹ H-NMR	250 MHz,	δ 8,73 (s, 1H, CH=), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H, Naphth-5- <i>H</i>), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,1, 1H, Naphth-8- <i>H</i>), 8,11 (d, <i>J</i> = 7,7, 2H, Thiazol-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H, Naphth-2- <i>H</i>), 7,59 (t, <i>J</i> = 6,8, 1H, Naphth-6- <i>H</i>), 7,50 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H, Naphth-7- <i>H</i>), 7,37 (t, <i>J</i> = 7,4, 2H, O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,16 (t, 1H, O-Ph-4- <i>H</i>), 7,05 (d, 2H, Thiazol-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,01 (d, 2H, O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,89 (d, <i>J</i> = 8,1, 1H, Naphth-3- <i>H</i>), 4,04 (s, 3H, CH ₃ O).
	CDCl ₃	

¹³ C-NMR	63 MHz	δ 185,97 (Thiazol-4-C), 182,88 (Thiazol-2-C), 163,88 (Thiazol-Ph-4-C), 158,37 (Naphth-4-C), 155,01 (O-Ph-1-C), 134,66 (Thiazol-5-C), 133,34 (-CH=), 131,00 (Thiazol-Ph-2-C, -6-C), 130,24 (Thiazol-Ph-3-C, -5-C), 128,82 (Naphth-8a-C), 128,12 (Thiazol-Ph-1-C), 126,80 (Naphth-1-C), 126,31 (Naphth-7-C), 126,18 (Naphth-6-C), 125,71 (Naphth-4a-C), 125,16 (Naphth-5-C), 123,94 (Naphth-8-C), 123,20 (O-Ph-4-C), 122,87 (Naphth-2-C), 120,55 (O-Ph-2-C, -6-C), 117,67 (O-Ph-3-C, -5-C), 103,83 (Naphth-3-C), 56,09 (CH ₃ O).
	CDCl ₃	

ESI-MS	(m/z)	438,7 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 74,12%, H 4,38%, N 3,20%, S 7,33%
	Gefunden:	C 74,06%, H 4,45%, N 3,06%, S 7,09%

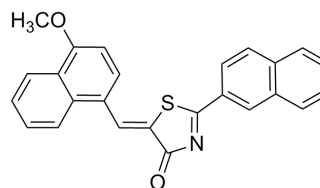
(Z)-5-((4-Methoxynaphthalen-1-yl)methylen)-2-(naphthalen-2-yl)-5H-thiazol-4-on (**33**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,30 g (1,61 mmol) 4-Methoxy-1-naphthaldehyd, 0,15 g (1,61 mmol) Thioglykolsäure und 0,25 g (1,61 mmol)

5 Experimenteller Teil

2-Naphthonitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,19 g (30%)
 Aussehen: Rot, Feststoff
 Summenformel: C₂₅H₁₇NO₂S
 Molmasse: 395,5 g/mol
 Schmelzpunkt: 176 °C
 Codierung: SB432 / ST1531



¹H-NMR 250 MHz, CDCl₃ δ 8,76 (s, 1H, Thiazol-Naphth-2-H), 8,67 (s, 1H, CH=), 8,27 (d, J = 8,2, 1H, CH-Naphth-5-H), 8,17 (m, 2H, CH-Naphth-8-H, Thiazol-Naphth-3-H), 7,94-7,82 (m, 4H, CH-Naphth-2-H, Thiazol-Naphth-6-H, -7-H, -8-H), 7,58-7,52 (m, 4H, CH-Naphth-6-H, -7-H, Thiazol-Naphth-4-H, -5-H), 6,90 (d, J = 8,3, 1H, CH-Naphth-3-H), 4,04 (s, 3H, CH₃O).

¹³C-NMR 63 MHz CDCl₃ δ 187,43 (Thiazol-4-C), 182,84 (Thiazol-2-C), 158,84 (CH-Naphth-4-C), 136,55 (Thiazol-5-C), 135,14 (Thiazol-Naphth-6a-C), 134,16 (Thiazol-Naphth-2a-C), 133,35 (-CH=), 132,68 (CH-Naphth-8a-C), 130,53 (Thiazol-Naphth-1-C), 129,70 (Thiazol-Naphth-7-C), 129,49 (Thiazol-Naphth-6-C), 129,32 (Thiazol-Naphth-3-C), 129,06 (Thiazol-Naphth-10-C), 128,17 (Thiazol-Naphth-2-C), 128,03 (CH-Naphth-1-C), 127,65 (CH-Naphth-7-C), 127,36 (Thiazol-Naphth-5-C), 126,62 (CH-Naphth-4a-C), 126,17 (Thiazol-Naphth-4-C), 125,72 (CH-Naphth-6-C), 124,12 (Thiazol-Naphth-2a-C), 123,83 (CH-Naphth-5-C), 123,12 (CH-Naphth-2-C), 104,37 (CH-Naphth-3-C), 56,09 (CH₃O).

nESI-MS (m/z) 396,5 [M+H⁺] (100%)

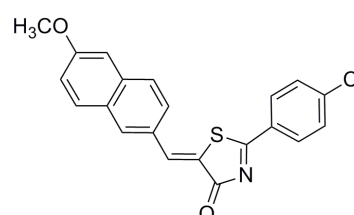
CHN Berechnet: C 75,93%, H 4,33%, N 3,54%, S 8,11%

Gefunden: C 75,79%, H 4,44%, N 3,74%, S 7,83%

(Z)-2-(4-Chlorphenyl)-5-((6-methoxynaphthalen-2-yl)methylen)-5H-thiazol-4-on (**34**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,41 g (2,18 mmol) 6-Methoxy-2-naphthaldehyd, 0,20 g (2,18 mmol) Thioglykolsäure und 0,30 g (2,18 mmol) *p*-Chlorbenzonnitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,20 g (24%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₁H₁₄ClNO₂S
 Molmasse: 379,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 246 °C
 Codierung: SB429 / ST1534



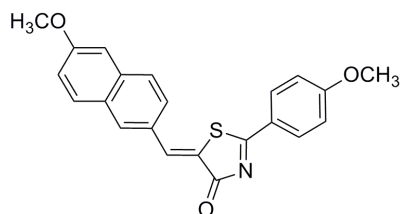
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,11 (m, 3H, Naphth-3- <i>H</i> , Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8,00 (s, 1H, CH=), 7,77 (s, 1H, Naphth-2- <i>H</i>), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H, Naphth-7- <i>H</i>), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H, Naphth-8- <i>H</i>), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,7, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,13 (m, 2H, Naphth-4- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,90 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz CDCl ₃	δ 185,54 (Thiazol-4- <i>C</i>), 183,11 (Thiazol-2- <i>C</i>), 159,92 (Naphth-5- <i>C</i>), 141,48 (Thiazol-5- <i>C</i>), 139,57 (Naphth-6a- <i>C</i>), 136,03 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 132,47 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 130,63 (-CH=), 130,43 (Naphth-1- <i>C</i>), 129,95 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 129,61 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 129,02 (Naphth-2a- <i>C</i>), 128,64 (Naphth-3- <i>C</i>), 127,91 (Naphth-2- <i>C</i>), 126,84 (Naphth-7- <i>C</i>), 124,96 (Naphth-8- <i>C</i>), 120,28 (Naphth-4- <i>C</i>), 106,25 (Naphth-6- <i>C</i>), 55,55 (CH ₃ O).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	381,7 [M+H ⁺] (68%); 402,4 [M+Na ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 66,40%, H 3,71%, N 3,69%, S 8,44%
	Gefunden:	C 66,17%, H 3,86%, N 3,52%, S 8,27%

(Z)-5-((6-Methoxynaphthalen-2-yl)methylen)-2-(4-methoxyphenyl)-5*H*-thiazol-4-on (**35**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,70 g (3,76 mmol) 6-Methoxy-2-naphthaldehyd, 0,35 g (3,76 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,76 mmol) *p*-Methoxybenzonnitril in 15 ml Methanol unter Zugabe von 1,5 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,68 g (48%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₂₂ H ₁₇ NO ₃ S
Molmasse:	375,4 g/mol
Schmelzpunkt:	271 °C
Codierung:	SB430 / ST1533



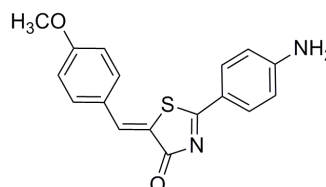
¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,16-8,10 (m, 2H, Naphth-3- <i>H</i> , Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8,02 (s, 1H, CH=), 7,80-7,65 (m, 3H, Naphth-2- <i>H</i> , -7- <i>H</i> , -8- <i>H</i>), 7,12 (m, 2H, Naphth-4- <i>H</i> -6- <i>H</i>), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H, CH ₃ O-Ph-2,- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,90 (s, 3H, CH ₃ O), 3,87 (s, 3H, CH ₃ O).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	376,5 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 70,38%, H 4,56%, N 3,73%, S 8,54%
	Gefunden:	C 70,13%, H 4,30%, N 3,55%, S 8,32%

5 Experimenteller Teil

(Z)-2-(4-Aminophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-5H-thiazol-4-on (**36**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A2) aus 0,72 g (3,75 mmol) **V1**, 1,53 g (11,24 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd) und 0,87 g (11,24 mmol) Ammoniumacetat in 70 ml Toluol.

Ausbeute: 0,72 g (62%)
 Aussehen: Gelb-orange, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₄N₂O₂S
 Molmasse: 310,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 252 °C
 Codierung: SB60 / ST1131



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 7,92 (d, *J* = 8,0, 2H, NH₂-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,80 (s, 1H, -CH=), 7,72 (d, *J* = 8,0, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,12 (d, *J* = 8,0, 2H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 6,88 (s, 2H, NH₂), 6,73 (d, *J* = 8,0, 2H, NH₂-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,85 (s, 3H, CH₃O).

¹³C-NMR 63 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 183,19 (Thiazol-4-C), 182,08 (Thiazol-2-C), 161,12 (CH₃O-Ph-1-C), 156,70 (NH₂-Ph-1-C), 133,97 (Thiazol-5-C), 132,19 (NH₂-Ph-3-C, -5-C), 131,60 (CH₃O-Ph-3-C, -5-C), 126,39 (-CH=), 124,28 (CH₃O-Ph-4-C), 117,50 (NH₂-Ph-4-C), 114,89 (CH₃O-Ph-2-C, -6-C), 113,44 (NH₂-Ph-2-C, -6-C), 55,41 (CH₃O).

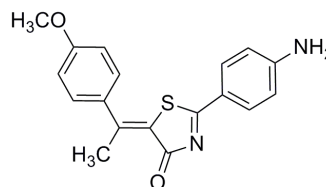
ESI-MS (m/z) 310,4 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 65,79%, H 4,55%, N 9,03%
 Gefunden: C 65,53%, H 4,47%, N 8,99%

(Z)-2-(4-Aminophenyl)-5-(1-(4-methoxyphenyl)ethylen)-5H-thiazol-4-on (**37**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A3) aus 0,40 g (2,08 mmol) **V1** (vgl. Kapitel 5.1.3.1.1), 0,24 g (1,60 mmol) *p*-Methoxyacetophenon und 0,19 g (2,40 mmol) Ammoniumacetat in einem Mikrowellen-Vial in 10 ml trockenem Toluol unter Argonschutzgasatmosphäre.

Ausbeute: 0,11 g (21%)
 Aussehen: Rot-braun, Feststoff
 Summenformel: C₁₈H₁₆N₂O₂S
 Molmasse: 324,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 202 °C
 Codierung: SB93 / ST1461



¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃ δ 7,95 (d, *J* = 8,7, 2H, NH₂-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,47 (d, *J* = 8,9, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,00 (d, *J* = 8,8, 2H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 6,70 (d, *J* = 8,7, 2H, NH₂-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,92 (s, 3H, CH₃O), 2,88 (s, 3H, CH₃).

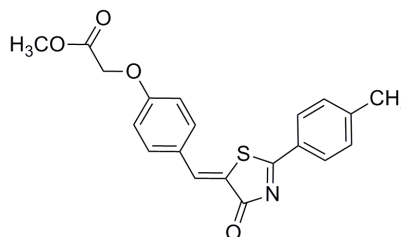
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	75 MHz CDCl ₃	δ 184,67 (Thiazol-4-C), 181,60 (Thiazol-2-C), 160,38 (CH ₃ O-Ph-1-C), 153,15 (NH ₂ -Ph-1-C), 152,67 (CH ₃ -C), 136,71 (Thiazol-5-C), 130,87 (NH ₂ -Ph-3-C, -5-C), 128,84 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 127,38 (CH ₃ O-Ph-4-C), 121,86 (NH ₂ -Ph-4-C), 114,15 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 114,06 (NH ₂ -Ph-2-C, -6-C), 55,66 (CH ₃ O), 21,57 (CH ₃ -C).
ESI-MS	(m/z)	325,0 [M+H ⁺] (100%)
HR-MS	Berechnet:	325,10053
	Gefunden:	325,10128 (-2,307 ppm)

(Z)-Methyl-2-(4-((4-oxo-2-*p*-tolyl-5H-thiazolylen)methyl)phenoxy)acetat (**38**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 2,00 g (9,61 mmol) **V2** (vgl. Kapitel 5.1.3.1.1), 0,89 g (9,61 mmol) Thioglykolsäure und 1,13 g (9,61 mmol) *p*-Tolunitril in 50 ml Methanol unter Zugabe von 5,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a. Durch das Kochen in Methanol war der gewünschte Methylester entstanden, der auch während des Kochens in Ethanol stabil blieb.

Ausbeute:	0,86 g (24%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₂₀ H ₁₇ NO ₄ S
Molmasse:	367,4 g/mol
Schmelzpunkt:	181 °C
Codierung:	SB76 / ST1105



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,15 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H, CH ₃ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8,06 (s, 1H, -CH=), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H, CH ₃ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 5,02 (s, 2H, C=O-CH ₂ -O), 3,80 (s, 3H, CH ₃ O-), 2,52 (s, 3H, Ph-CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 185,68 (Thiazol-4-C), 182,20 (Thiazol-2-C), 168,74 (C=O-CH ₂ -O), 159,94 (O-Ph-1-C), 146,57 (CH ₃ -Ph-1-C), 137,35 (Thiazol-5-C), 132,70 (O-Ph-3-C, -5-C), 130,21 (CH ₃ -Ph-2-C, -6-C), 128,47 (CH ₃ -Ph-3-C, -5-C, -4-C), 126,64 (-CH=), 123,65 (O-Ph-4-C), 115,57 (O-Ph-2-C, -6-C), 64,74 (C=O-CH ₂ -O), 51,88 (CH ₃ O-), 21,42 (CH ₃ -Ph).
ESI-MS	(m/z)	368,1 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 65,38%, H 4,66%, N 3,81%, S 8,73%
	Gefunden:	C 65,11%, H 4,69%, N 3,70%, S 8,95%

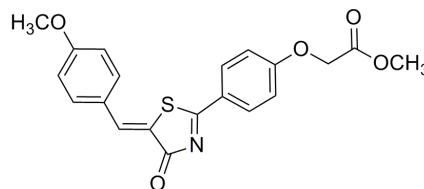
(Z)-Methyl-2-(4-(5-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)phenoxy)acetat (**39**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,80 g (5,85 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,54 g (5,85 mmol) Thioglykolsäure und 1,20 g

5 Experimenteller Teil

(5,85 mmol) **V3** (vgl. Kapitel 5.1.3.1.1) in 50 ml Methanol unter Zugabe von 5,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a. Durch das Kochen in Methanol war der gewünschte Methylester entstanden, der auch während des Kochens in Ethanol stabil blieb.

Ausbeute: 0,74 g (33%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₀H₁₇NO₅S
 Molmasse: 383,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 190 °C
 Codierung: SB77 / ST1104



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 8,17 (d, *J* = 8,9, 2H, O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,97 (s, 1H, -CH=), 7,79 (d, *J* = 8,9, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,22 (d, *J* = 8,9, 2H, O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,15 (d, *J* = 8,8, 2H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 5,02 (s, 2H, O-CH₂-C=O), 3,86 (s, 3H, CH₃O-Ph), 3,72 (s, 3H, C=O-OCH₃).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 184,79 (Thiazol-4-C), 182,31 (Thiazol-2-C), 168,60 (O-CH₂-C=O), 163,43 (CH₃O-Ph-1-C), 161,86 (O-Ph-1-C), 137,13 (Thiazol-5-C), 132,86 (CH₃O-Ph-3-C, -5-C), 130,83 (O-Ph-3-C, -5-C), 126,11 (-CH=), 124,54 (O-Ph-4-C), 123,42 (CH₃O-Ph-4-C), 116,00 (CH₃O-Ph-2-C, -6-C), 114,87 (O-Ph-2-C, -6-C), 65,19 (O-CH₂-C=O), 55,75 (CH₃O-Ph), 52,15 (CH₃O-).

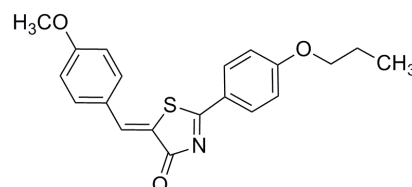
ESI-MS (m/z) 384,1 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 62,65%, H 4,47%, N 3,65%, S 8,36%
 Gefunden: C 62,41%, H 4,43%, N 3,51%, S 8,63%

(*Z*)-5-(4-Methoxybenzyl)-2-(4-propoxyphenyl)-5H-thiazol-4-on (**40**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,60 g (4,41 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,29 g (3,10 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (3,10 mmol) **V4** (vgl. Kapitel 5.1.3.1.1) in 30 ml Methanol unter Zugabe von 3,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,47 g (43%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: C₂₀H₁₉NO₃S
 Molmasse: 353,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 162 °C
 Codierung: SB356 / ST1462



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 8,10 (d, *J* = 8,9, 2H, O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,90 (s, 1H, -CH=), 7,56 (d, *J* = 8,9, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 6,94 (m, 4H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*, O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,97 (t, *J* = 6,6, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,82 (s, 3H,

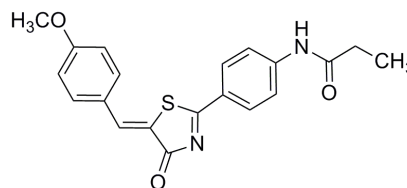
5 Experimenteller Teil

		CH_3O), 1,79 (m, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,00 (t, $J = 7,4$, 3H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 185,44 (Thiazol-4-C), 183,64 (Thiazol-2-C), 165,02 (O-Ph-1-C), 161,85 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-1-C}$), 137,31 (Thiazol-5-C), 132,64 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-3-C, -5-C}$), 131,12 (O-Ph-3-C, -5-C), 126,74 (-CH=), 124,38 (O-Ph-4-C), 124,10 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-4-C}$), 116,50 (O-Ph-2-C, -6-C), 115,07 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-2-C, -6-C}$), 70,11 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 55,54 (CH_3O), 22,43 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 10,44 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).
ESI-MS	(m/z)	354,4 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%)
CHN	Berechnet:	C 67,97%, H 5,42%, N 3,96%, S 9,07%
	Gefunden:	C 67,97%, H 5,23%, N 3,93%, S 9,14%

(Z)-N-(4-(5-(4-Methoxybenzyl)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)phenyl)propionamid (41**):**

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,39 g (2,87 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,26 g (2,87 mmol) Thioglykolsäure und 0,50 g (2,87 mmol) **V5** (vgl. Kapitel 5.1.3.1.1) in 20 ml Methanol unter Zugabe von 2,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute:	0,56 g (53%)
Aussehen:	Orange, Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
Molmasse:	366,4 g/mol
Schmelzpunkt:	236 °C
Codierung:	SB351 / ST1402

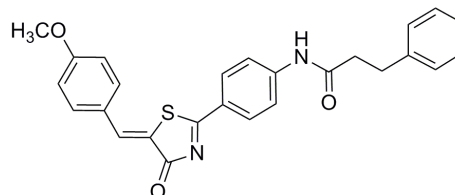


$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 10,47 (s, 1H, NH), 8,19 (d, $J = 9,0$, 2H, NH-Ph-3-H, -5-H), 7,97 (s, 1H, -CH=), 7,89 (d, $J = 8,8$, 2H, NH-Ph-2-H, -6-H), 7,79 (d, $J = 9,0$, 2H, $\text{CH}_3\text{O-Ph-3-H, -5-H}$), 7,16 (d, $J = 9,0$, 2H, $\text{CH}_3\text{O-Ph-2-H, -6-H}$), 3,88 (s, 3H, CH_3O), 2,43 (q, $J = 7,6$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,12 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 184,54 (Thiazol-4-C), 182,27 (Thiazol-2-C), 172,91 (C=O), 161,66 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-1-C}$), 145,87 (Thiazol-5-C), 136,89 (NH-Ph-1-C), 132,64 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-3-C, -5-C}$), 129,99 (NH-Ph-3-C, -5-C), 125,93 (-CH=), 125,26 (NH-Ph-4-C), 123,47 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-4-C}$), 118,84 (NH-Ph-2-C, -6-C), 115,05 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-2-C, -6-C}$), 55,59 (CH_3O), 29,82 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 8,97 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$).
ESI-MS	(m/z)	367,4 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%)
CHN	Berechnet:	C 65,55%, H 4,95%, N 7,64%, S 8,75%
	Gefunden:	C 65,64%, H 5,12%, N 7,25%, S 8,56%

(Z)-N-(4-(5-(4-Methoxybenzyl)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)phenyl)-3-phenylpropanamid (42):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,11 g (0,80 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,07 g (0,80 mmol) Thioglykolsäure und 0,20 g (0,80 mmol) **V6** (vgl. Kapitel 5.1.3.1.1) in 20 ml Methanol unter Zugabe von 2,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1b.

Ausbeute: 0,09 g (26%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₆H₂₂N₂O₃S
 Molmasse: 442,5 g/mol
 Schmelzpunkt: 241 °C
 Codierung: SB354 / ST1542



¹H-NMR 400 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 10,52 (s, 1H, NH), 8,22 (d, *J* = 8,6, 2H, NH-Ph-3-*H*, -5-*H*), 8,01 (s, 1H, -CH=), 7,92 (d, *J* = 8,9, 2H, NH-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,83 (d, *J* = 8,8, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,37-7,31 (m, 4H, Ph-2-*H*, -6-*H*, -3-*H*, -5-*H*), 7,26-7,19 (m, 3H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*, Ph-4-*H*), 3,95 (s, 3H, CH₃O), 3,00 (t, *J* = 7,4, 2H, NH-CO-CH₂-CH₂), 2,78 (t, *J* = 7,8, 2H, NH-CO-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR 100 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 184,68 (Thiazol-4-C), 182,39 (Thiazol-2-C), 171,47 (C=O), 161,64 (CH₃O-Ph-1-C), 145,92 (Thiazol-5-C), 140,95 (Ph-1-C), 136,96 (NH-Ph-1-C), 132,71 (CH₃O-Ph-3-C, -5-C), 130,08 (NH-Ph-3-C, -5-C), 128,33 (-CH=, NH-Ph-4-C, Ph-2-C, -6-C, -3-C, -5-C), 126,01 (CH₃O-Ph-4-C), 123,38 (Ph-4-C), 119,05 (NH-Ph-2-C, -6-C), 115,12 (CH₃O-Ph-2-C, -6-C), 55,70 (CH₃O), 38,01 (NH-CO-CH₂-CH₂), 30,58 (NH-CO-CH₂-CH₂).

nESI-MS (m/z) 443,2 [M+H⁺] (100%)

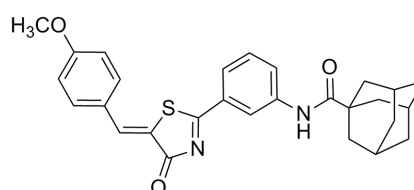
HR-MS Berechnet: 443,14239

Gefunden: 443,14209 (0,677 ppm)

(Z)-N-(3-(5-(4-Methoxybenzyl)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)phenyl)adamantan-1-carbonsäureamid (43):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.1 (Methode A1) aus 0,29 g (2,14 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 0,20 g (2,14 mmol) Thioglykolsäure und 0,60 g (2,14 mmol) **V7** (vgl. Kapitel 5.1.3.1.1) in 20 ml Methanol unter Zugabe von 2,0 ml Triethylamin. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode A1a.

Ausbeute: 0,36 g (36%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₈H₂₈N₂O₃S
 Molmasse: 472,6 g/mol
 Schmelzpunkt: 253 °C
 Codierung: SB273 / ST1226



5 Experimenteller Teil

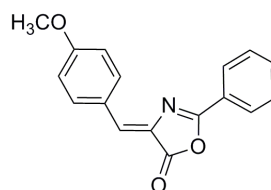
¹ H-NMR	250 MHz, CDCl ₃	δ 8,46 (s, 1H, NH-Ph-2-H), 8,06 (s, 1H, -CH=), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H, NH-Ph-6-H), 7,69 (d, 1H, CH ₃ O-Ph-3-H, -5-H), 7,61 (d, 1H, NH-Ph-4-H), 7,54 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H, NH-Ph-5-H, -6-H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, CH ₃ O-Ph-2-H, -6-H), 3,94 (s, 3H, CH ₃ O), 2,19 (m, 3H, Ada-3-H), 2,06 (d, 6H, Ada-2-H), 1,84 (t, 6H, Ada-4-H).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 186,64 (Thiazol-4-C), 183,51 (NH-C=O), 176,92 (Thiazol-2-C), 162,49 (CH ₃ O-Ph-1-C), 139,28 (Thiazol-5-C), 138,96 (NH-Ph-1-C), 133,32 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 132,58 (NH-Ph-5-C), 129,87 (-CH=), 126,50 (NH-Ph-3-C), 126,00 (CH ₃ O-Ph-4-C), 124,14 (NH-Ph-4-C), 123,69 (NH-Ph-6-C), 119,57 (NH-Ph-2-C), 114,95 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,84 (CH ₃ O), 42,03 (Ada-1-C), 39,52 (Ada-2-C), 36,70 (Ada-4-C), 28,14 (Ada-3-C).
ESI-MS	(m/z)	473,6 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 71,16%, H 5,97%, N 5,93%, S 6,78%
	Gefunden:	C 70,99%, H 5,94%, N 5,88%, S 6,63%

5.1.3.1.3 Synthese des 4*H*-Oxazol-5-ons (**44**)

(*Z*)-4-(4-Methoxybenzyl)-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-on (**44**) [Thibert & Patel, 1970]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.3 (Methode C) aus 1,00 g (7,34 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd (Anisaldehyd), 1,32 g (7,34 mmol) 2-Benzamidoessigsäure (Hippursäure), 0,60 g (7,34 mmol) Natriumacetat und 1,50 g (14,69 mmol) Essigsäureanhydrid in 50 ml gemischtem Xylol unter Argonschutzgasatmosphäre.

Ausbeute:	0,71 g (35%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂ S
Molmasse:	279,3 g/mol
Schmelzpunkt:	156 °C
Codierung:	SB57 / ST1100



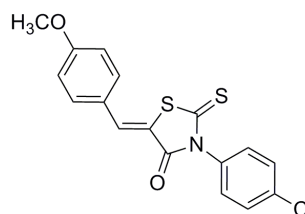
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,34 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, Ph-2-H, -6-H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H, CH ₃ O-Ph-3-H, -5-H), 7,67 (m, 3H, Ph-3-H, -5-H, -4-H), 7,37 (s, 1H, -CH=), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, CH ₃ O-Ph-2-H, -6-H), 3,87 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 167,04 (Oxazol-5-C), 161,89 (Oxazol-2-C, CH ₃ O-Ph-1-C), 134,49 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 133,33 (Ph-4-C), 131,34 (Oxazol-4-C), 130,51 (CH ₃ O-Ph-4-C), 129,35 (Ph-3-C, -5-C), 127,68 (Ph-2-C, -6-C), 126,19 (Ph-1-C), 125,36 (-CH=), 114,73 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,46 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	279,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 73,11%, H 4,69%, N 5,02%
	Gefunden:	C 73,03%, H 4,48%, N 4,87%

5.1.3.1.4 Synthese der 2-Thioxothiazolidin-4-one (45-50)

(Z)-3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-2-thioxothiazolidin-4-on (**45**) [Singh *et al.*, 1994]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.4 (Methode D) aus 0,30 g (2,35 mmol) *p*-Chloranilin, 0,53 g (2,35 mmol) Bis(carboxymethyl)-trithiocarbonat und 0,24 g (2,35 mmol) Triethylamin in einem Mikrowellen-Vial in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan unter anschließender Zugabe von 0,32 g (2,35 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd.

Ausbeute: 0,37 g (44%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₂ClNO₂S₂
 Molmasse: 361,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 246 °C
 Codierung: SB379 / ST1470



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 7,84 (s, 1H, -CH=), 7,69 (d, 2H, CH₃O-Ph-3-H, -5-H), 7,66 (d, 2H, Cl-Ph-2-H, -6-H), 7,49 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-H, -5-H), 7,17 (d, *J* = 9,0, CH₃O-Ph-2-H, -6-H), 3,88 (s, 3H, CH₃O).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 193,69 (Thiaz-2-C), 166,87 (Thiaz-4-C), 161,62 (CH₃O-Ph-1-C), 134,13 (-CH=), 132,97 (Cl-Ph-1-C, -3-C, -5-C, -4-C), 130,79 (CH₃O-Ph-3-C, -5-C), 129,43 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 125,68 (CH₃O-Ph-4-C), 119,95 (Thiaz-5-C), 115,31 (CH₃O-Ph-2-C, -6-C), 55,87 (CH₃O).

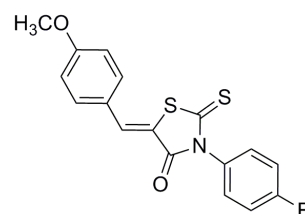
ESI-MS (m/z) 362,3 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 56,42%, H 3,34%, N 3,87%, S 17,72%
 Gefunden: C 56,29%, H 3,42%, N 3,78%, S 17,83%

(Z)-3-(4-Fluorphenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-2-thioxothiazolidin-4-on (**46**) [Khan *et al.*, 1998]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.4 (Methode D) aus 0,30 g (2,70 mmol) *p*-Fluoranilin, 0,61 g (2,70 mmol) Bis(carboxymethyl)-trithiocarbonat und 0,27 g (2,70 mmol) Triethylamin in einem Mikrowellen-Vial in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan unter anschließender Zugabe von 0,37 g (2,70 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd.

Ausbeute: 0,43 g (46%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₂FNO₂S₂
 Molmasse: 345,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 205 °C
 Codierung: SB397 / ST1472



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 7,83 (s, 1H, -CH=), 7,69 (d, *J* = 8,8, 2H, CH₃O-Ph-3-H, -5-H), 7,44 (m, 4H, F-Ph-2-H, -6-H, 3-H, -5-H), 7,17 (d, *J* = 8,8, CH₃O-Ph-2-H, -6-H), 3,88 (s, 3H, CH₃O).

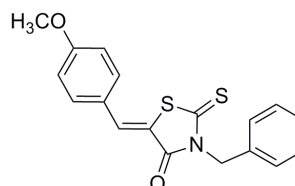
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	63 MHz	δ 193,98 (Thiaz-2-C), 167,14 (Thiaz-4-C), 164,51 (F-Ph-1-C), 161,89 (CH ₃ O-Ph-1-C), 132,86 (-CH=, F-Ph-3-C, -5-C), 131,20 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 131,03 (F-Ph-4-C), 125,60 (CH ₃ O-Ph-4-C), 119,91 (Thiaz-5-C), 116,40 (F-Ph-2-C, -6-C), 115,23 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,71 (CH ₃ O).
ESI-MS	(m/z)	368,4 [M+H ⁺ + Na ⁺] (20%), 129,8 [unbek.] (100%)
CHN	Berechnet:	C 59,11%, H 3,50%, N 4,06%, S 18,57%
	Gefunden:	C 58,82%, H 3,55%, N 4,01%, S 18,81%

(Z)-3-Benzyl-5-(4-methoxybenzyl)-2-thioxothiazolidin-4-on (**47**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.4 (Methode D) aus 0,50 g (4,67 mmol) Benzylamin, 1,06 g (4,67 mmol) Bis(carboxymethyl)-trithiocarbonat und 0,47 g (4,67 mmol) Triethylamin in einem Mikrowellen-Vial in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan unter anschließender Zugabe von 0,64 g (4,67 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd.

Ausbeute:	1,31 g (82%)
Aussehen:	Orange-gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂ S ₂
Molmasse:	341,5 g/mol
Schmelzpunkt:	153 °C
Codierung:	SB372 / ST1465



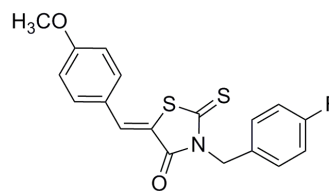
¹ H-NMR	250 MHz,	δ 7,83 (s, 1H, -CH=), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, CH ₃ O-Ph-3-H, -5-H), 7,34 (m, 5H, Ph-2-H, -6-H, -3-H, -5-H, -4-H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8, CH ₃ O-Ph-2-H, -6-H), 5,26 (s, 2H, CH ₂ -Ph), 3,86 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz	δ 193,29 (Thiaz-2-C), 167,09 (Thiaz-4-C), 161,71 (CH ₃ O-Ph-1-C), 134,97 (-CH=), 133,77 (Ph-1-C), 133,01 (CH ₃ O-Ph-3-C, -5-C), 128,56 (Ph-3-C, -5-C, -4-C), 127,63 (Ph-2-C, -6-C), 125,50 (CH ₃ O-Ph-4-C), 118,88 (Thiaz-5-C), 115,21 (CH ₃ O-Ph-2-C, -6-C), 55,37 (CH ₃ O), 47,19 (CH ₂ -Ph).
ESI-MS	(m/z)	341,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 63,32%, H 4,43%, N 4,10%, S 18,78%
	Gefunden:	C 63,41%, H 4,42%, N 4,08%, S 18,71%

(Z)-3-(4-Fluorbenzyl)-5-(4-methoxybenzyl)-2-thioxothiazolidin-4-on (**48**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.4 (Methode D) aus 0,30 g (2,40 mmol) *p*-Fluorbenzylamin, 0,54 g (2,40 mmol) Bis(carboxymethyl)-trithiocarbonat und 0,24 g (2,40 mmol) Triethylamin in einem Mikrowellen-Vial in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan unter anschließender Zugabe von 0,33 g (2,40 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,74 g (86%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: $C_{18}H_{14}FNO_2S_2$
 Molmasse: 359,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 163 °C
 Codierung: SB377 / ST1468

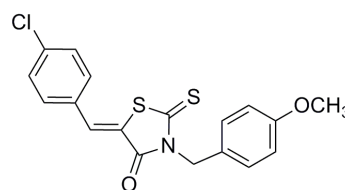


$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 7,84 (s, 1H, -CH=), 7,64 (d, $J = 8,9$, 2H, $\text{CH}_3\text{O-Ph-3-H}$, -5-H), 7,40 (d, 2H, F-Ph-3-H, -5-H), 7,19 (d, $J = 8,9$, 2H, F-Ph-2-H, -6-H), 7,14 (d, $J = 8,9$, $\text{CH}_3\text{O-Ph-2-H}$, -6-H), 5,24 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3,86 (s, 3H, CH_3O).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 193,26 (Thiaz-2-C), 167,09 (Thiaz-4-C), 163,55 (F-Ph-1-C), 161,73 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-1-C}$), 133,80 (-CH=), 133,03 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-3-C}$, -5-C), 131,23 (F-Ph-4-C), 130,06 (F-Ph-3-C, -5-C), 125,53 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-4-C}$), 118,89 (Thiaz-5-C), 115,52 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-2-C}$, -6-C), 115,24 (F-Ph-2-C, -6-C), 55,62 (CH_3O), 46,40 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$).
ESI-MS	(m/z)	360,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] (6%), 390,5 [unbek.] (100%)
CHN	Berechnet:	C 60,15%, H 3,93%, N 3,90%, S 17,84%
	Gefunden:	C 60,24%, H 3,96%, N 3,80%, S 18,07%

(Z)-5-(4-Chlorbenzyl)-3-(4-methoxybenzyl)-2-thioxothiazolidin-4-on (**49**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.4 (Methode D) aus 0,30 g (2,19 mmol) *p*-Methoxybenzylamin, 0,50 g (2,19 mmol) Bis(carboxymethyl)-trithiocarbonat und 0,22 g (2,19 mmol) Triethylamin in einem Mikrowellen-Vial in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan unter anschließender Zugabe von 0,31 g (2,19 mmol) *p*-Chlorbenzaldehyd.

Ausbeute: 0,42 g (51%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: $C_{18}H_{14}ClNO_2S_2$
 Molmasse: 375,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 137 °C
 Codierung: SB378 / ST1469



$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 7,86 (s, 1H, -CH=), 7,65 (m, 4H, Cl-Ph-2-H, -6-H, -3-H, -5-H), 7,31 (d, $J = 8,6$, 2H, $\text{CH}_3\text{O-Ph-3-H}$, -5-H), 6,90 (d, $J = 8,7$, 2H, $\text{CH}_3\text{O-Ph-2-H}$, -6-H), 5,18 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3,73 (s, 3H, CH_3O).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 193,09 (Thiaz-2-C), 167,04 (Thiaz-4-C), 158,90 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-1-C}$), 135,72 (-CH=), 132,24 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-3-C}$, -5-C), 131,94 (Cl-Ph-1-C, -4-C), 129,59 (Cl-Ph-2-C, -6-C, -3-C, -5-C), 126,81 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-4-C}$), 123,17 (Thiaz-5-C), 113,98 ($\text{CH}_3\text{O-Ph-2-C}$, -6-C), 55,09 (CH_3O), 46,75 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$).
ESI-MS	(m/z)	375,4 [$\text{M}-\text{H}^+$] (16%), 406,6 [unbek.] (100%)

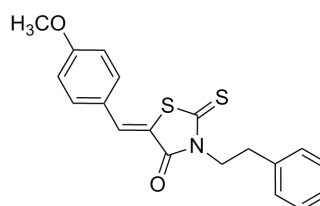
5 Experimenteller Teil

CHN	Berechnet:	C 57,51%, H 3,75%, N 3,73%, S 17,06%
	Gefunden:	C 57,53%, H 3,89%, N 3,64%, S 17,03%

(Z)-5-(4-Methoxybenzyl)-3-phenethyl-2-thioxothiazolidin-4-on (**50**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.4 (Methode D) aus 0,30 g (2,48 mmol) Phenethylamin, 0,56 g (2,48 mmol) Bis(carboxymethyl)-trithiocarbonat und 0,25 g (2,48 mmol) Triethylamin in einem Mikrowellen-Vial in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan unter anschließender Zugabe von 0,34 g (2,48 mmol) *p*-Methoxybenzaldehyd.

Ausbeute:	0,78 g (89%)
Aussehen:	Orange-gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ S ₂
Molmasse:	355,5 g/mol
Schmelzpunkt:	163 °C
Codierung:	SB385 / ST1471



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 7,77 (s, 1H, -CH=), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,32-7,24 (m, 5H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 4,25 (t, <i>J</i> = 7,7, 2H, CH ₂ -CH ₂ -Ph), 3,86 (s, 3H, CH ₃ O), 2,97 (t, <i>J</i> = 7,7, 2H, CH ₂ -CH ₂ -Ph).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 193,12 (Thiaz-2- <i>C</i>), 166,76 (Thiaz-4- <i>C</i>), 161,61 (CH ₃ O-Ph-1- <i>C</i>), 137,66 (-CH=), 133,21 (Ph-1- <i>C</i>), 132,98 (CH ₃ O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,72 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,49 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 126,64 (Ph-4- <i>C</i>), 125,54 (CH ₃ O-Ph-4- <i>C</i>), 118,88 (Thiaz-5- <i>C</i>), 115,22 (CH ₃ O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 55,72 (CH ₃ O), 45,26 (CH ₂ -CH ₂ -Ph), 32,18 (CH ₂ -CH ₂ -Ph).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	356,4 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 64,20%, H 4,82%, N 3,94%, S 18,04%
	Gefunden:	C 64,04%, H 4,89%, N 3,80%, S 18,34%

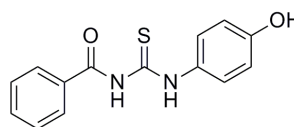
5.1.3.2 Synthesen der Inhibitoren der Sphingosinkinase

5.1.3.2.1 Synthesen der Vorstufen (V8-V28)

N-((4-Hydroxyphenyl)carbamo-thio-yl)benzamid (**V8**) [Douglass & Dains, 1934]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.6 (Methode F) aus 10,00 g (131,00 mmol) Ammoniumisothiocyanat und 16,79 g (119,00 mmol) Benzoylchlorid in 100 ml wasserfreiem Aceton unter anschließender Zugabe von 12,99 g (119,00 mmol) *p*-Aminophenol.

Ausbeute: 9,78 g (26%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₄H₁₂N₂O₂S
 Molmasse: 272,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 168 °C
 Codierung: SB1-1



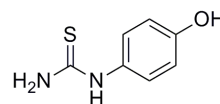
¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,41 (s, 1H, OH-Ph-NH), 11,47 (s, 1H, Ph-C=O-NH), 9,59 (s, 1H, -OH), 7,99 (d, *J* = 7,7, 2H, Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,68 (t, *J* = 7,3, 1H, Ph-4-*H*), 7,56 (t, *J* = 7,5, 2H, Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,44 (d, *J* = 8,7, 2H, OH-Ph-2-*H*, -6-*H*), 6,80 (d, *J* = 8,9, 2H, OH-Ph-3-*H*, -5-*H*).

ESI-MS (m/z) 273,1 [M+H⁺] (100%)

1-(4-Hydroxyphenyl)thioharnstoff (**V9**) [Hughes *et al.*, 1975]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.6 (Methode F): 5,00 g (18,36 mmol) **V8** wurden in 200 ml 2N Natronlauge gegeben und 20 Minuten bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf Eis gegeben und mit 5N Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,60 g (52%)
 Aussehen: Hellgelb, Feststoff
 Summenformel: C₇H₈N₂OS
 Molmasse: 168,2 g/mol
 Schmelzpunkt: 199 °C
 Codierung: SB1-2



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,93 (s, 1H, NH₂-C=S-NH), 9,42 (s, 2H, NH₂-C=S-NH), 9,38 (s, 1H, Ph-OH), 7,06 (d, *J* = 8,6, 2H, NH-Ph-3-*H*, -5-*H*), 6,71 (d, *J* = 8,9, 2H, NH-Ph-2-*H*, -6-*H*).

¹³C-NMR 63 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 181,17 (NH₂-C=S-NH), 154,93 (NH-Ph-4-*C*), 132,84 (NH-Ph-1-*C*), 129,32 (NH-Ph-2-*C*, -6-*C*), 115,32 (NH-Ph-3-*C*, -5-*C*).

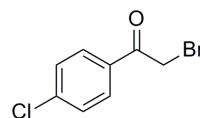
ESI-MS (m/z) 168,7 [M+H⁺] (100%)

5 Experimenteller Teil

2-Brom-1-(4-chlorphenyl)ethanon (**V10**) [Brown & Mann, 1948]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 20,00 g (129,00 mmol) *p*-Chloracetophenon und 20,67 g (129,00 mmol) Brom in 80 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag.

Ausbeute:	16,40 g (54%)
Aussehen:	Dunkelgelb, Feststoff
Summenformel:	C ₈ H ₆ BrClO
Molmasse:	233,5 g/mol
Schmelzpunkt:	96 °C
Codierung:	SB2

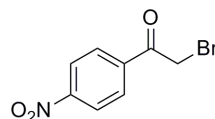


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,00 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 4,93 (s, 2H, CH ₂ -Br).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	234,7 [M+H ⁺] (70%), 154,7 [Edukt] (100%)

2-Brom-1-(4-nitrophenyl)ethanon (**V11**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 10,00 g (60,60 mmol) *p*-Nitroacetophenon und 9,68 g (60,60 mmol) Brom in 50 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag.

Ausbeute:	5,40 g (37%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₈ H ₆ BrNO ₃
Molmasse:	244,0 g/mol
Schmelzpunkt:	98 °C
Codierung:	SB27



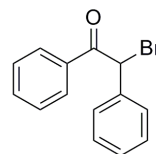
¹ H-NMR	300 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,37 (d, <i>J</i> = 9,1, 2H, NO ₂ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 8,23 (d, <i>J</i> = 9,2, 2H, NO ₂ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 5,04 (s, 2H, CH ₂ -Br).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	243,6 [M+H ⁺] (32%), 278,8 [unbek.] (100%)

2-Brom-1,2-diphenylethanon (**V12**) [Domröse & Grützmacher, 1987]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 1,50 g (7,64 mmol) Deoxybenzoin und 1,22 g (7,64 mmol) Brom in 60 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, wodurch das Produkt als Feststoff vorlag.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,97 g (46%)
Aussehen: Hellbraun, Feststoff
Summenformel: $C_{14}H_{11}BrO$
Molmasse: 275,1 g/mol
Codierung: SB166

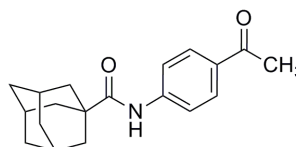


1H -NMR 250 MHz, δ 8,09 (d, 2H, C=O-Ph-2-H, -6-H), 7,59-7,47 (m, 6H, C=O-Ph-3-H, -5-H, -4-H, CHBr-Ph-3-H, -5-H, -4-H), 7,35 (d, 2H, CHBr-Ph-2-H, -6-H), 7,20 (s, 1H, CHBr).

N-(4-Acetylphenyl)adamantan-1-carbonsäureamid (**V13**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,68 g (5,03 mmol) *p*-Aminoacetophenon und 1,00 g (5,03 mmol) Adamantan-1-carbonsäurechlorid in 40 ml absolutem Dioxan unter Zugabe von 0,40 g (5,03 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 1,13 g (75%)
Aussehen: Hellbraun, Feststoff
Summenformel: $C_{19}H_{23}NO_2$
Molmasse: 297,4 g/mol
Codierung: SB246

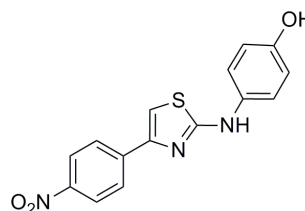


1H -NMR 250 MHz, δ 9,45 (s, 1H, NH-C=O), 7,93 (d, $J = 8,9$, 2H, NH-Ph-3-H, -5-H), 7,84 (d, $J = 8,9$, 2H, NH-Ph-2-H, -6-H), 2,51 (s, 3H, CH_3), 2,04 (m, 3H, Ada-3-H), 1,95 (d, 6H, Ada-2-H), 1,72 (t, 6H, Ada-4-H).

4-(4-(4-Nitrophenyl)thiazol-2-ylamino)phenol (**V14**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 1,27 g (5,20 mmol) **V11** und 0,88 g (5,20 mmol) **V9** wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 1,56 g (30%)
Aussehen: Weinrot, Feststoff
Summenformel: $C_{15}H_{11}N_3O_3S$
Molmasse: 313,3 g/mol
Schmelzpunkt: 245 °C
Codierung: SB4



1H -NMR 250 MHz, δ 10,09 (s, 1H, -NH-), 9,23 (s, 1H, -OH), 8,34 (d, $J = 8,9$, 2H, NO_2 -Ph-2-H, -6-H), 8,20 (d, $J = 8,8$, 2H, NO_2 -Ph-3-H, -5-H), 7,68 (s, 1H, Thiazol-5-H), 7,54 (d, $J = 8,9$, 2H, OH-Ph-3-H, -5-H), 6,83 (d, $J = 8,8$, 2H, OH-Ph-2-H, -6-H).

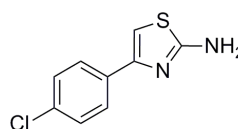
5 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 164,84 (Thiazol-2-C), 152,65 (Thiazol-4-C), 148,15 (OH-Ph-1-C), 146,29 (NO ₂ -Ph-1-C), 140,73 (NO ₂ -Ph-4-C), 133,04 (OH-Ph-4-C), 126,50 (NO ₂ -Ph-3-C, -5-C), 124,12 (NO ₂ -Ph-2-C, -6-C), 119,61 (OH-Ph-3-C, -5-C), 115,55 (OH-Ph-2-C, -6-C), 106,89 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	313,9 [M+H ⁺] (100%)

4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-amin (**V15**) [Liu et al., 2000b]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 10,50 g (45,00 mmol) **V10** und 3,42 g (45,00 mmol) Thioharnstoff wurden in 50 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	4,12 g (44%)
Aussehen:	Hellgelb, Feststoff
Summenformel:	C ₉ H ₇ ClN ₂ S
Molmasse:	210,7 g/mol
Schmelzpunkt:	169 °C
Codierung:	SB32 / ST1085

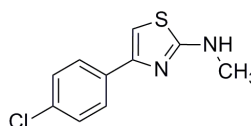


$^1\text{H-NMR}$	300 MHz, DMSO- d^6	δ 7,80 (d, J = 8,7, 2H, Cl-Ph-3-H, -5-H), 7,40 (d, J = 8,8, 2H, Cl-Ph-2-H, -6-H), 7,06 (s, 3H, Thiazol-5-H, -NH ₂).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 168,25 (Thiazol-2-C), 148,49 (Thiazol-4-C), 133,81 (Cl-Ph-1-C), 131,45 (Cl-Ph-4-C), 128,37 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 127,28 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 102,26 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	210,5 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 51,31%, H 3,35%, N 13,30%, S 15,22%
	Gefunden:	C 51,34%, H 3,27%, N 13,35%, S 14,88%

4-(4-Chlorphenyl)-N-methylthiazol-2-amin (**V16**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 1,00 g (4,28 mmol) **V10** und 0,39 g (4,28 mmol) N-Methylthioharnstoff wurden in 20 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,43 g (45%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ S
Molmasse:	224,7 g/mol
Schmelzpunkt:	142 °C
Codierung:	SB181



$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 7,87 (d, J = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-H, -5-H), 7,44 (d, J = 8,6, 2H, Cl-Ph-2-H, -6-H), 7,24 (s, 1H, Thiazol-5-H), 3,00 (d, 3H, -CH ₃).
------------------	-------------------------	--

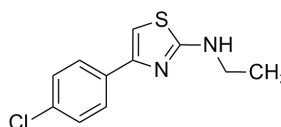
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	63 MHz	δ 169,41 (Thiazol-2-C), 148,97 (Thiazol-4-C), 133,87 (Cl-Ph-1-C), DMSO- <i>d</i> ⁶ 131,79 (Cl-Ph-4-C), 128,54 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 127,35 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 101,58 (Thiazol-5-C), 31,10 (-CH ₃).
ESI-MS	(m/z)	224,7 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 53,45%, H 4,04%, N 12,47%, S 14,27%
	Gefunden:	C 53,47%, H 3,99%, N 12,60%, S 14,35%

4-(4-Chlorphenyl)-N-ethylthiazol-2-amin (**V17**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 3,00 g (12,85 mmol) **V10** und 1,34 g (12,85 mmol) *N*-Ethylthioharnstoff wurden in 50 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	1,24 g (40%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ S
Molmasse:	238,7 g/mol
Schmelzpunkt:	101 °C
Codierung:	SB319

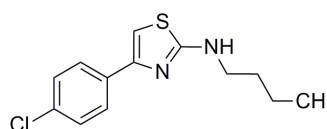


¹ H-NMR	250 MHz,	δ 7,85 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,67 (t, <i>J</i> = 5,3, 1H, NH), 7,43 DMSO- <i>d</i> ⁶ (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,12 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 3,31 (q, 2H, CH ₂ -CH ₃), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,2, 3H, CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz	δ 168,36 (Thiazol-2-C), 148,75 (Thiazol-4-C), 133,89 (Cl-Ph-1-C), DMSO- <i>d</i> ⁶ 131,52 (Cl-Ph-4-C), 128,55 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 127,36 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 101,41 (Thiazol-5-C), 39,55 (CH ₂ -CH ₃), 14,46 (CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS	(m/z)	238,7 [M+H ⁺] (100%)

4-(4-Chlorphenyl)-N-butylthiazol-2-amin (**V18**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 1,77 g (7,56 mmol) **V10** und 1,00 g (7,56 mmol) *N*-Butylthioharnstoff wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,98 g (49%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ S
Molmasse:	266,8 g/mol
Schmelzpunkt:	< 75 °C
Codierung:	SB207



¹ H-NMR	250 MHz,	δ 7,84 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,71 (t, 1H, -NH-), 7,42 (d, DMSO- <i>d</i> ⁶ <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,11 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 3,27 (q, 2H,
--------------------	----------	---

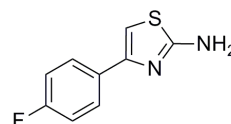
5 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 168,66 (Thiazol-2-C), 148,61 (Thiazol-4-C), 134,01 (Cl-Ph-1-C), 131,62 (Cl-Ph-4-C), 128,57 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 127,26 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 101,54 (Thiazol-5-C), 44,24 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 30,94 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 19,61 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 13,73 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).
ESI-MS	(m/z)	266,9 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%)
CHN	Berechnet:	C 58,53%, H 5,67%, N 10,50%, S 12,02%
	Gefunden:	C 58,28%, H 5,70%, N 10,55%, S 11,95%

4-(4-Fluorphenyl)thiazol-2-amin (**V19**) [Hargrave *et al.*, 1983]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 6,00 g (43,40 mmol) *p*-Fluoracetophenon und 6,94 g (43,40 mmol) Brom in 80 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 2,00 g (9,20 mmol) des Öls und 0,70 g (9,20 mmol) Thioharnstoff wurden in 40 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,84 g (38%)
Aussehen:	Braun, Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{S}$
Molmasse:	194,2 g/mol
Schmelzpunkt:	109 °C
Codierung:	SB326



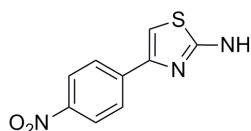
$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 7,84 (d, $J = 8,7$, 2H, F-Ph-3-H, -5-H), 7,20 (d, $J = 8,9$, 2H, F-Ph-2-H, -6-H), 7,09 (s, 2H, NH_2), 6,99 (s, 1H, Thiazol-5-H).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 168,38 (Thiazol-2-C), 163,42 (F-Ph-1-C), 148,86 (Thiazol-4-C), 131,60 (F-Ph-4-C), 127,61 (F-Ph-3-C, -5-C), 115,31 (F-Ph-2-C, -6-C), 101,29 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	194,6 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%)

4-(4-Nitrophenyl)thiazol-2-amin (**V20**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 2,00 g (8,20 mmol) **V11** und 0,62 g (8,20 mmol) Thioharnstoff wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,91 g (50%)
 Aussehen: Orange, Feststoff
 Summenformel: $C_9H_7N_3O_2S$
 Molmasse: 221,2 g/mol
 Schmelzpunkt: 290 °C
 Codierung: SB40

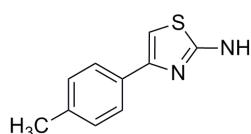


$^1\text{H-NMR}$ 250 MHz, δ 8,29 (d, $J = 9,5$, 2H, $\text{NO}_2\text{-Ph-3-H, -5-H}$), 8,10 (d, $J = 9,5$, 2H, $\text{NO}_2\text{-Ph-2-H, -6-H}$), 7,48 (s, 1H, Thiazol-5-H), 7,29 (s, 2H, $-\text{NH}_2$).
 $^{13}\text{C-NMR}$ 63 MHz δ 168,62 (Thiazol-2-C), 147,95 (Thiazol-4-C), 146,09 ($\text{NO}_2\text{-Ph-1-C}$), 140,98 ($\text{NO}_2\text{-Ph-4-C}$), 126,35 ($\text{NO}_2\text{-Ph-3-C, -5-C}$), 124,03 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 106,61 (Thiazol-5-C).
 ESI-MS (m/z) 221,6 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%)
 CHN Berechnet: C 48,86%, H 3,19%, N 18,99%, S 14,49%
 Gefunden: C 48,51%, H 3,16%, N 19,04%, S 14,80%

4-(4-Tolyl)thiazol-2-amin (**V21**) [Eckenstein *et al.*, 1950]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 2,00 g (14,91 mmol) *p*-Methylacetophenon und 2,38 g (14,91 mmol) Brom in 60 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 2,00 g (9,39 mmol) des Öls und 0,72 g (9,39 mmol) Thioharnstoff wurden in 50 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 1,12 g (40%)
 Aussehen: Hellgelb, Feststoff
 Summenformel: $C_{10}H_{10}N_2S$
 Molmasse: 190,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 137 °C
 Codierung: SB203

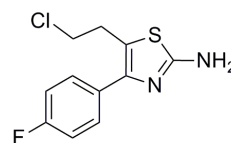


$^1\text{H-NMR}$ 250 MHz, δ 7,69 (d, $J = 8,2$, 2H, $\text{CH}_3\text{-Ph-3-H, -5-H}$), 7,17 (d, $J = 8,3$, 2H, $\text{CH}_3\text{-Ph-2-H, -6-H}$), 7,03 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 6,92 (s, 1H, Thiazol-5-H), 2,31 (s, 3H, CH_3).
 $^{13}\text{C-NMR}$ 63 MHz δ 167,98 (Thiazol-2-C), 150,00 (Thiazol-4-C), 136,36 ($\text{CH}_3\text{-Ph-1-C}$), 132,30 ($\text{CH}_3\text{-Ph-4-C}$), 129,11 ($\text{CH}_3\text{-Ph-2-C, -6-C}$), 125,63 ($\text{CH}_3\text{-Ph-3-C, -5-C}$), 100,67 (Thiazol-5-C), 20,89 (CH_3).
 ESI-MS (m/z) 190,6 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%)
 CHN Berechnet: C 63,13%, H 5,30%, N 14,72%, S 16,85%
 Gefunden: C 63,21%, H 5,30%, N 14,86%, S 16,87%

5-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)thiazol-2-amin (V22):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 1,00 g (4,98 mmol) 4-Chlor-4'-fluorbutyrophenon und 0,80 g (4,98 mmol) Brom in 50 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 0,6 g (2,15 mmol) des Öls und 0,18 g (2,36 mmol) Thioharnstoff wurden in 20 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,31 g (45%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₀ ClFN ₂ S
Molmasse:	256,7 g/mol
Schmelzpunkt:	117 °C
Codierung:	SB164

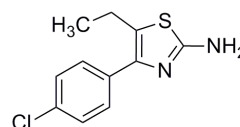


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 7,34 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, F-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, F-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,75 (s, 2H, -NH ₂), 3,58 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H, Cl-CH ₂ -CH ₂), 2,90 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H, Cl-CH ₂ -CH ₂).
¹³ C-NMR	63 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 165,71 (Thiazol-2-C), 163,29 (F-Ph-1-C), 146,15 (Thiazol-4-C), 131,65 (F-Ph-4-C), 130,33 (F-Ph-3-C, -5-C), 116,04 (Thiazol-5-C), 115,20 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 45,27 (Cl-CH ₂ -CH ₂), 29,89 Cl-CH ₂ -CH ₂).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	256,8 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 51,46%, H 3,93%, N 10,91%, S 12,49%
	Gefunden:	C 51,21%, H 3,96%, N 11,03%, S 12,71%

4-(4-Chlorphenyl)-5-ethylthiazol-2-amin (V23):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 2,50 g (13,69 mmol) 4'-Chlorbutyrophenon und 2,19 g (13,69 mmol) Brom in 50 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 2,50 g (9,56 mmol) des Öls und 0,73 g (9,56 mmol) Thioharnstoff wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	1,37 g (42%)
Aussehen:	Weiß-gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ S
Molmasse:	238,7 g/mol
Codierung:	SB199



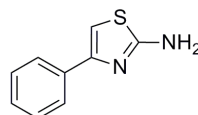
5 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$	300 MHz, DMSO- d^6	δ 7,53 (d, $J = 8,9$, 2H, Cl-Ph-3-H, -5-H), 7,43 (d, $J = 8,9$, 2H, Cl-Ph-2-H, -6-H), 6,85 (d, 2H, NH_2), 2,73 (q, $J = 7,4$, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,18 (t, $J = 7,3$ 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).
nESI-MS	(m/z)	239,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%)

4-Phenylthiazol-2-amin (**V24**) [Dodson & King, 1945]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 2,00 g (16,64 mmol) Acetophenon und 2,66 g (16,64 mmol) Brom in 50 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 1,10 g (5,53 mmol) des Öls und 0,42 g (5,53 mmol) Thioharnstoff wurden in 40 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	1,21 g (44%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$
Molmasse:	176,2 g/mol
Schmelzpunkt:	143 °C
Codierung:	SB359



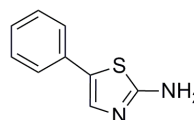
$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 7,81 (d, $J = 7,1$, 2H, Ph-2-H, -6-H), 7,37 (t, $J = 7,2$, 2H, Ph-3-H, -5-H), 7,26 (t, $J = 7,3$, 1H, Ph-4-H), 7,06 (s, 2H, NH_2), 7,01 (s, 1H, Thiazol-5-H).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d^6	δ 168,18 (Thiazol-2-C), 149,92 (Thiazol-4-C), 134,99 (Ph-1-C), 128,49 (Ph-3-C, -5-C), 127,24 (Ph-4-C), 125,57 (Ph-2-C, -6-C), 101,56 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	176,6 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%)

5-Phenylthiazol-2-amin (**V25**) [Hurd & Wehrmeister, 1949]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 3,00 g (24,97 mmol) Phenylacetaldehyd und 3,99 g (24,97 mmol) Brom in 60 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 2,00 g (10,05 mmol) des Öls und 0,77 g (10,05 mmol) Thioharnstoff wurden in 50 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,67 g (29%)
Aussehen: Gelb, Feststoff
Summenformel: C₉H₈N₂S
Molmasse: 176,2 g/mol
Schmelzpunkt: 123 °C
Codierung: SB306

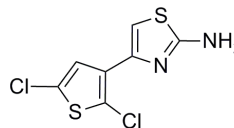


¹H-NMR 250 MHz, δ 7,41 (m, 3H, Ph-3-H, -5-H, -4-H), 7,34 (d, 2H, Ph-2-H, -6-H), 7,20 (s, 1H, Thiazol-4-H), 7,15 (s, 2H, NH₂).
ESI-MS (m/z) 176,6 [M+H⁺] (100%)

4-(2,5-Dichlorthiophen-3-yl)thiazol-2-amin (V26):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 2,00 g (10,25 mmol) 3-Acetyl-2,5-dichlorthiophen und 1,64 g (10,25 mmol) Brom in 60 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 1,00 g (3,65 mmol) des Öls und 0,36 g (4,75 mmol) Thioharnstoff wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,42 g (35%)
Aussehen: Beige, Feststoff
Summenformel: C₇H₄Cl₂N₂S₂
Molmasse: 251,2 g/mol
Codierung: SB262

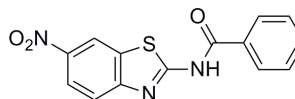


¹H-NMR 300 MHz, δ 7,38 (s, 1H, Thiazol-5-H), 7,16 (s, 1H, Thiophen-5-H), 4,95 (s, 2H, NH₂).

N-(6-Nitrobenz[d]thiazol-2-yl)benzamid (V27):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J3) aus 4,56 g (23,36 mmol) 2-Amino-6-nitrobenzthiazol und 4,93 g (35,00 mmol) Benzoylchlorid in 120 ml absolutem THF unter Zugabe von 3,55 g (35,00 mmol) TEA und einer katalytischen Menge 4-DMAP unter Argonschutzgasatmosphäre. Zum Stoppen der Reaktion wurden 100 ml Wasser hinzugegeben. Die Aufreinigung erfolgte ebenfalls gemäß Methode J3.

Ausbeute: 5,47 g (78%)
Aussehen: Beige, Feststoff
Summenformel: C₁₄H₉N₃O₃S
Molmasse: 299,3 g/mol
Schmelzpunkt: 279 °C
Codierung: SB189



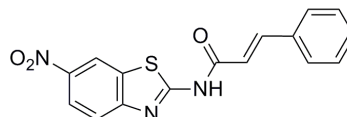
5 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 13,33 (s, 1H, NH-C=O), 9,13 (s, 1H, Benzthiazol-3-H), 8,34 (d, $J = 9,0$, 1H, Benzthiazol-5-H), 8,19 (d, $J = 7,9$, 2H, Ph-2-H, -6-H), 7,96 (d, $J = 9,0$, 1H, Benzthiazol-6-H), 7,73 (t, 1H, Ph-4-H), 7,62 (t, 2H, Ph-3-H, -5-H).
ESI-MS	(m/z)	298,1 [M-H $^+$] (100%)

N-(6-Nitrobenz[d]thiazol-2-yl)zimtsäureamid (**V28**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J3) aus 1,00 g (5,12 mmol) 2-Amino-6-nitrobenzthiazol und 1,03 g (6,15 mmol) Zimtsäurechlorid in 50 ml absolutem THF unter Zugabe von 0,76 g (7,50 mmol) TEA und einer katalytischen Menge 4-DMAP unter Argonschutzgasatmosphäre. Zum Stoppen der Reaktion wurden 10 ml Wasser hinzugegeben. Die Aufreinigung erfolgte ebenfalls gemäß Methode J3.

Ausbeute:	1,08 g (44%)
Aussehen:	Weiß-gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
Molmasse:	325,3 g/mol
Codierung:	SB206



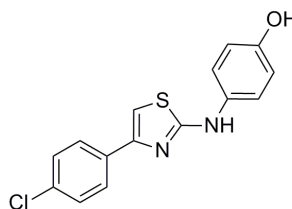
$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 13,01 (s, 1H, NH-C=O), 9,09 (s, 1H, Benzthiazol-3-H), 8,30 (d, $J = 8,9$, 1H, Benzthiazol-5-H), 7,92 (d, $J = 9,3$, 1H, Benzthiazol-6-H), 7,86 (d, 1H, CO-CH=CH), 7,69 (d, 2H, Ph-2-H, -6-H), 7,49 (m, 3H, Ph-3-H, -5-H, -4-H), 7,01 (d, $J = 15,7$, 1H, CO-CH=CH).
ESI-MS	(m/z)	324,1 [M-H $^+$] (100%)

5.1.3.2.2 Synthesen der *N*-Phenylthiazol-2-amine (51-61)

4-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-ylamino)phenol (**51**) [Smith *et al.*, 2003]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 0,99 g (4,25 mmol) **V10** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 1,00 g (5,94 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,87 g (68%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ OS
Molmasse:	302,8 g/mol
Schmelzpunkt:	171 °C
Codierung:	SB3 / ST1083



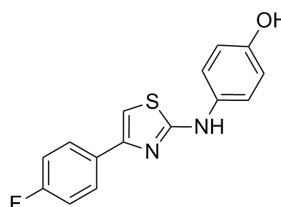
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,99 (s, 1H, -NH-), 9,20 (s, 1H, -OH), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,35 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 164,39 (Thiazol-2- <i>C</i>), 152,40 (Thiazol-4- <i>C</i>), 148,99 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 133,52 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 133,17 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 131,81 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 128,57 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 127,27 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 119,32 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 115,43 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 102,63 (Thiazol-5- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	302,8 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 59,50%, H 3,66%, N 9,25%, S 10,59%
	Gefunden:	C 59,24%, H 3,82%, N 9,51%, S <i>nicht bestimmt</i>

4-(4-(4-Fluorphenyl)thiazol-2-ylamino)phenol (**52**) [Smith *et al.*, 2003]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E): aus 6,00 g (43,40 mmol) 4'-Fluoracetophenon und 6,94 g (43,40 mmol) Brom in 80 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 0,80 g (3,69 mmol) des Öls und 0,87 g (5,16 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,58 g (40%)
Aussehen:	Grau, Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₁ FN ₂ OS
Molmasse:	286,3 g/mol
Schmelzpunkt:	203 °C
Codierung:	SB325 / ST1407

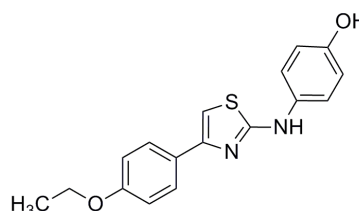


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,92 (s, 1H, -NH-), 9,11 (s, 1H, -OH), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, F-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, F-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,20 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 164,40 (F-Ph-1- <i>C</i>), 163,46 (Thiazol-2- <i>C</i>), 159,60 (Thiazol-4- <i>C</i>), 152,38 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 149,03 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 133,23 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 131,33 (F-Ph-4- <i>C</i>), 127,64 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 119,31 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 115,53 (F-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 101,54 (Thiazol-5- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	287,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 62,92%, H 3,87%, N 9,78%, S 11,20%
	Gefunden:	C 62,83%, H 3,93%, N 9,69%, S 11,08%

4-(4-(4-Ethoxyphenyl)thiazol-2-ylamino)phenol (53) [Smith *et al.*, 2003]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E): aus 1,00 g (6,09 mmol) *p*-Ethoxyacetophenon und 0,97 g (6,09 mmol) Brom in 50 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 0,70 g (2,88 mmol) des Öls und 0,53 g (3,17 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 20 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,34 g (29%)
 Aussehen: Hellbraun, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₂S
 Molmasse: 312,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 157 °C
 Codierung: SB223 / ST1242



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 9,72 (s, 1H, -NH-), 8,96 (s, 1H, -OH), 7,65 (d, *J* = 8,9, 2H, Ethoxy-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,35 (d, *J* = 8,8, 2H, OH-Ph-3-*H*, -5-*H*), 6,87 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 6,79 (d, *J* = 8,8, 2H, Ethoxy-Ph-2-*H*, -6-*H*), 6,61 (d, *J* = 8,8, 2H, OH-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,91 (q, *J* = 7,0, 2H, CH₃-CH₂), 1,19 (t, 3H, CH₃-CH₂).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 164,35 (Thiazol-2-C), 158,22 (Thiazol-4-C), 152,53 (Ethoxy-Ph-1-C), 150,12 (OH-Ph-1-C), 133,49 (OH-Ph-4-C), 127,48 (Ethoxy-Ph-4-C), 126,93 (Ethoxy-Ph-3-C, -5-C), 119,19 (OH-Ph-3-C, -5-C), 115,46 (OH-Ph-2-C, -6-C), 114,39 (Ethoxy-Ph-2-C, -6-C), 99,51 (Thiazol-5-C), 62,96 (CH₃-CH₂), 14,80 (CH₃-CH₂).

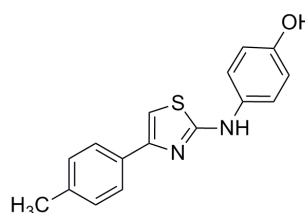
ESI-MS (m/z) 313,0 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 65,36%, H 5,16%, N 8,97%, S 10,26%
 Gefunden: C 65,14%, H 5,26%, N 8,98%, S 9,99%

4-(4-*p*-Tolylthiazol-2-ylamino)phenol (54) [Smith *et al.*, 2003]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E): aus 2,00 g (14,91 mmol) *p*-Methylacetophenon und 2,38 g (14,91 mmol) Brom in 60 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 1,00 g (4,69 mmol) des Öls und 0,87 g (5,16 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,54 g (31%)
 Aussehen: Graugrün, Feststoff
 Summenformel: C₁₆H₁₄N₂OS
 Molmasse: 282,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 171 °C
 Codierung: SB173 / ST1252



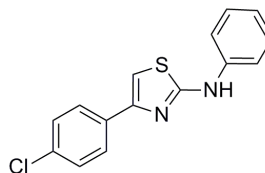
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,88 (s, 1H, -NH-), 9,12 (s, 1H, -OH), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H, CH ₃ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H, CH ₃ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,13 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,33 (t, 3H, CH ₃ -).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 164,38 (Thiazol-2- <i>C</i>), 152,31 (Thiazol-4- <i>C</i>), 150,33 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 136,73 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 133,43 (CH ₃ -Ph-1- <i>C</i>), 132,12 (CH ₃ -Ph-4- <i>C</i>), 129,26 (CH ₃ -Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 125,75 (CH ₃ -Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 119,39 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 115,66 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 100,95 (Thiazol-5- <i>C</i>), 20,85 (CH ₃ -).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	281,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 68,06%, H 5,00%, N 9,92%, S 11,36%
	Gefunden:	C 67,92%, H 4,95%, N 10,01%, S 11,40%

4-(4-Chlorphenyl)-N-phenylthiazol-2-amin (**55**) [Smith *et al.*, 2003]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 0,70 g (3,00 mmol) **V10** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,46 g (3,00 mmol) N-Phenylthioharnstoff wurden in 20 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,52 g (61%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ S
Molmasse:	286,8 g/mol
Schmelzpunkt:	150 °C
Codierung:	SB121 / ST1243

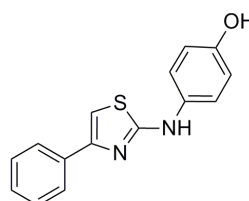


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 10,25 (s, 1H, -NH-), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, NH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,34 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8, 2H, NH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H, NH-Ph-4- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 163,38 (Thiazol-2- <i>C</i>), 148,87 (Thiazol-4- <i>C</i>), 141,28 (NH-Ph-1- <i>C</i>), 133,47 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 132,13 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 129,01 (NH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,63 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 127,35 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 121,30 (NH-Ph-4- <i>C</i>), 116,87 (NH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 103,87 (Thiazol-5- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	286,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 62,82%, H 3,87%, N 9,77%, S 11,18%
	Gefunden:	C 62,80%, H 3,81%, N 9,91%, S 10,90%

4-(4-Phenylthiazol-2-ylamino)phenol (56) [Smith *et al.*, 2003]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E): aus 2,00 g (16,64 mmol) Acetophenon und 2,66 g (16,64 mmol) Brom in 50 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 1,00 g (5,02 mmol) des Öls und 0,93 g (5,53 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 40 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,49 g (28%)
 Aussehen: Grau-braun, Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₂N₂OS
 Molmasse: 268,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 201 °C
 Codierung: SB157 / ST1355

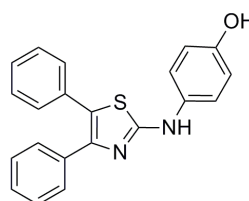


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,91 (s, 1H, -NH-), 9,12 (s, 1H, -OH), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,1, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,43 (t, <i>J</i> = 7,4, 2H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,2, 1H, Ph-4- <i>H</i>), 7,23 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 164,37 (Thiazol-2- <i>C</i>), 152,37 (Thiazol-4- <i>C</i>), 150,11 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 134,69 (Ph-1- <i>C</i>), 133,31 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 128,58 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 127,42 (Ph-4- <i>C</i>), 125,68 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 119,35 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 115,49 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 101,82 (Thiazol-5- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	269,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 67,14%, H 4,51%, N 10,44%, S 11,95%
	Gefunden:	C 66,98%, H 4,65%, N 10,38%, S 11,92%

4-(4,5-Diphenylthiazol-2-ylamino)phenol (57):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 0,70 g (2,54 mmol) **V12** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,47 g (2,80 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 20 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,34 g (39%)
 Aussehen: Lila-grau, Feststoff
 Summenformel: C₂₁H₁₆N₂OS
 Molmasse: 344,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 202 °C
 Codierung: SB167 / ST1246



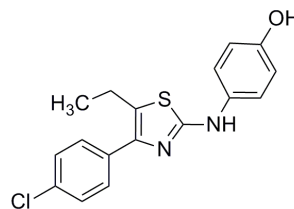
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	300 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,96 (s, 1H, -NH-), 9,15 (s, 1H, -OH), 7,43 (m, 4H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,29 (m, 8H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i> , Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 162,27 (Thiazol-2- <i>C</i>), 152,60 (Thiazol-4- <i>C</i>), 144,94 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 135,27 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 133,02 (Ph-1- <i>C</i>), 132,25 (Ph-1- <i>C</i>), 129,09 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,76 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,47 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 128,17 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 127,49 (Ph-4- <i>C</i>), 127,34 (Ph-1- <i>C</i>), 119,51 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 119,34 (Thiazol-5- <i>C</i>), 115,46 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	345,2 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 73,23%, H 4,68%, N 8,13%, S 9,31%
	Gefunden:	C 72,99%, H 4,84%, N 8,11%, S 9,14%

4-(4-(4-Chlorphenyl)-5-ethylthiazol-2-ylamino)phenol (**58**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 1,00 g (5,48 mmol) 4'-Chlorbutyrophenon und 0,88 g (5,48 mmol) Brom in 50 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 0,99 g (3,78 mmol) des Öls und 0,70 g (4,16 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,62 g (39%)
Aussehen:	Beige-braun, Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ OS
Molmasse:	330,8 g/mol
Schmelzpunkt:	171 °C
Codierung:	SB138 / ST1222



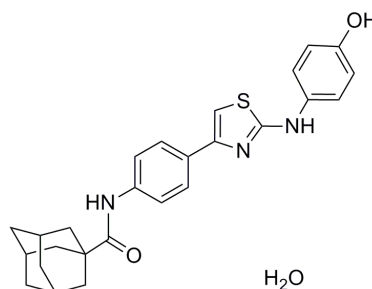
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,78 (s, 1H, -NH-), 9,14 (s, 1H, -OH), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,86 (q, <i>J</i> = 7,3, 2H, CH ₃ -CH ₂), 1,27 (t, 3H, CH ₃ -CH ₂).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 160,86 (Thiazol-2- <i>C</i>), 152,31 (Thiazol-4- <i>C</i>), 143,33 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 134,34 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 133,24 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 131,49 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 129,74 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 128,42 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 123,82 (Thiazol-5- <i>C</i>), 119,22 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 115,49 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 19,94 (CH ₃ -CH ₂), 16,44 (CH ₃ -CH ₂).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	331,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 61,72%, H 4,57%, N 8,47%, S 9,69%
	Gefunden:	C 61,61%, H 4,61%, N 8,76%, S 9,49%

5 Experimenteller Teil

N-(4-(2-((4-Hydroxyphenyl)amino)thiazol-4-yl)phenyl)adamantan-1-yl-amid Monohydrat (**59**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 1,00 g (3,36 mmol) **V13** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,54 g (3,36 mmol) Brom in 40 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 0,70 g (1,86 mmol) des Öls und 0,38 g (2,23 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 20 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,33 g (32%)
 Aussehen: Braun, Feststoff
 Summenformel: C₂₆H₂₇N₃O₂S x H₂O
 Molmasse: 445,6 (463,6) g/mol
 Schmelzpunkt: 142 °C
 Codierung: SB269 / ST1366



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 9,86 (s, 1H, -NH-), 9,12 (s, 1H, -OH), 7,73 (d, *J* = 8,8, 2H, Amid-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,64 (d, *J* = 8,8, 2H, Amid-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,40 (d, *J* = 8,9, 2H, OH-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,03 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 6,70 (d, *J* = 8,9, 2H, OH-Ph-2-*H*, -6-*H*), 1,96 (m, 3H, Ada-3-*H*), 1,87 (d, 6H, Ada-2-*H*), 1,65 (t, 6H, Ada-4-*H*).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 175,94 (C=O), 164,52 (Thiazol-2-C), 152,59 (Thiazol-4-C), 149,66 (OH-Ph-1-C), 138,85 (Amid-Ph-1-C), 133,29 (OH-Ph-4-C), 129,55 (Amid-Ph-4-C), 125,81 (Amid-Ph-3-C, -5-C), 120,16 (OH-Ph-3-C, -5-C), 119,65 (Amid-Ph-2-C, -6-C), 115,61 (OH-Ph-2-C, -6-C), 100,55 (Thiazol-5-C), 38,75 (Ada-2-C), 38,31 (Ada-1-C), 36,04 (Ada-4-C), 27,71 (Ada-3-C).

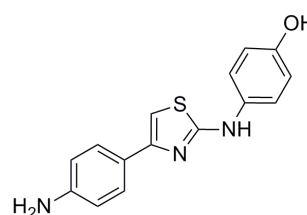
ESI-MS (m/z) 446,5 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 67,36%, H 6,31%, N 9,06%, S 6,92% (Monohydrat)
 Gefunden: C 67,59%, H 6,29%, N 9,01%, S 6,99%

4-(4-(4-Aminophenyl)thiazol-2-ylamino)phenol (**60**) [Smith *et al.*, 2003]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.8 (Methode H1): aus 1,00 g (3,19 mmol) **V14** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 19,52 g (70,2 mmol) Eisen(II)sulfat-Heptahydrat in 50 ml Ethanol und 50 ml wässriger Ammoniaklösung (12,5% (m/m)).

Ausbeute: 0,62 g (69%)
 Aussehen: Hellbraun, Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₃N₃OS
 Molmasse: 283,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 232 °C
 Codierung: SB14 / ST1084



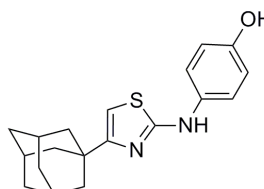
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,83 (s, 1H, -NH-), 9,13 (s, 1H, -OH), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, NH ₂ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6,84 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,64 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H, NH ₂ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 5,31 (s, 2H, -NH ₂).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 163,93 (Thiazol-2- <i>C</i>), 152,21 (Thiazol-4- <i>C</i>), 151,19 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 148,30 (NH ₂ -Ph-1- <i>C</i>), 133,52 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 126,73 (NH ₂ -Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 123,16 (NH ₂ -Ph-4- <i>C</i>), 119,26 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 115,52 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 113,82 (NH ₂ -Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 97,00 (Thiazol-5- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	284,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 63,58%, H 4,62%, N 14,83%, S 11,32%
	Gefunden:	C 63,34%, H 4,74%, N 14,57%, S <i>nicht bestimmt</i>

4-(4-Adamantylthiazol-2-ylamino)phenol (**61**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 2,00 g (11,22 mmol) 1-Acetyladamantan und 1,79 g (11,22 mmol) Brom in 40 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 1,00 g (3,89 mmol) des Öls und 0,65 g (3,89 mmol) **V9** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,61 g (32%)
Aussehen:	Beige, Feststoff
Summenformel:	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS
Molmasse:	326,5 g/mol
Schmelzpunkt:	222 °C
Codierung:	SB233 / ST1253



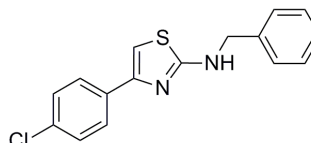
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,68 (s, 1H, -NH-), 9,06 (s, 1H, -OH), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, OH-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 6,22 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 2,02 (m, 3H, Ada-3- <i>H</i>), 1,89 (d, 6H, Ada-2- <i>H</i>), 1,72 (t, 6H, Ada-4- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 163,92 (Thiazol-4- <i>C</i>), 161,89 (Thiazol-2- <i>C</i>), 152,03 (OH-Ph-1- <i>C</i>), 133,75 (OH-Ph-4- <i>C</i>), 119,24 (OH-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 115,47 (OH-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 97,77 (Thiazol-5- <i>C</i>), 41,49 (Ada-2- <i>C</i>), 36,56 (Ada-4- <i>C</i>), 36,00 (Ada-1- <i>C</i>), 27,85 (Ada-3- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	327,1 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 69,90%, H 6,79%, N 8,58%, S 9,82%
	Gefunden:	C 69,68%, H 6,80%, N 8,46%, S 9,62%

5.1.3.2.3 Synthese des *N*-Benzylthiazol-2-amins (**62**)

N-Benzyl-4-(4-chlorphenyl)thiazol-2-amin (**62**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 1,00 g (4,28 mmol) **V10** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,71 g (4,28 mmol) *N*-Benzylthioharnstoff wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,85 g (66%)
 Aussehen: Beige, Feststoff
 Summenformel: C₁₆H₁₃ClN₂S
 Molmasse: 300,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 115 °C
 Codierung: SB183 / ST1410



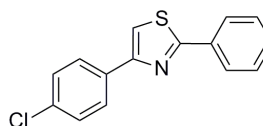
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,23 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H, CH ₂ -Ph-4- <i>H</i>), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,46-7,23 (m, 6H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , CH ₂ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , CH ₂ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,14 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 4,52 (d, <i>J</i> = 5,9, 2H, -NH-CH ₂ -).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 168,40 (Thiazol-2- <i>C</i>), 148,71 (Thiazol-4- <i>C</i>), 139,15 (CH ₂ -Ph-1- <i>C</i>), 133,71 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 131,64 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 128,43 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 128,27 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 127,51 (CH ₂ -Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 127,27 (CH ₂ -Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 126,96 (CH ₂ -Ph-4- <i>C</i>), 102,02 (Thiazol-5- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	301,1 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 63,89%, H 4,36%, N 9,31%, S 10,66%
	Gefunden:	C 64,08%, H 4,38%, N 9,36%, S 10,61%

5.1.3.2.4 Synthesen der 2-Phenylthiazole (**63-68**)

4-(4-Chlorphenyl)-2-phenylthiazol (**63**) [Narender *et al.*, 2005]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 0,60 g (2,57 mmol) **V10** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,35 g (2,57 mmol) Thiobenzamid wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,44 g (63%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₀ClNS
 Molmasse: 271,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 133 °C
 Codierung: SB122 / ST1256



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 7,95 (d, <i>J</i> = 7,7, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,41 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,31-7,18 (m, 5H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>).
--------------------	---	---

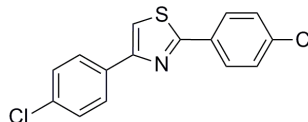
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	63 MHz	δ 168,27 (Thiazol-2-C), 155,22 (Thiazol-4-C), 134,00 (Ph-1-C), DMSO- <i>d</i> ⁶ 133,60 (Cl-Ph-1-C), 133,01 (Cl-Ph-4-C), 130,24 (Ph-4-C), 129,01 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,90 (Ph-2-C, -6-C), 127,75 (Ph-3-C, -5-C), 126,68 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 113,15 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	271,8 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 66,29%, H 3,71%, N 5,15%, S 11,80%
	Gefunden:	C 66,52%, H 3,83%, N 5,06%, S 12,01%

2,4-Bis-(4-chlorphenyl)-thiazol (**64**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G): 0,70 g (3,00 mmol) **V10** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,52 g (3,00 mmol) Chlorthiobenzamid wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,32 g (35%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ NS
Molmasse:	306,2 g/mol
Schmelzpunkt:	145 °C
Codierung:	SB176 / ST1255



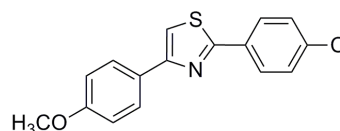
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,34 (s, 1H, Thiazol-5-H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-re-3-H, -5-H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-li-3-H, -5-H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-re- -2-H, -6-H, 7,60 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-li-2-H, -6-H).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 165,85 (Thiazol-2-C), 153,99 (Thiazol-4-C), 134,99 (Cl-Ph-re-4-C), 132,81 (Cl-Ph-re-1-C, Cl-Ph-li-1-C), 131,66 (Cl-Ph-li-4-C), 129,30 (Cl-Ph-re-2-C, -6-C), 128,83 (Cl-Ph-li-2-C, -6-C), 127,91 (Ph-re-3-C, -5-C, Cl-Ph-li-3-C, -5-C), 115,77 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	305,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 58,84%, H 2,96%, N 4,57%, S 10,47%
	Gefunden:	C 58,86%, H 2,83%, N 4,50%, S 10,67%

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)thiazol (**65**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 5,00 g (33,30 mmol) *p*-Methoxyacetophenon und 5,32 g (33,30 mmol) Brom in 70 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 2,00 g (8,73 mmol) des Öls und 1,50 g (8,73 mmol) *p*-Chlorthiobenzamid wurden in 50 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 1,27 g (33%)
 Aussehen: Hellgelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₆H₁₂ClNOS
 Molmasse: 301,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 151 °C
 Codierung: SB241 / ST1254



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 8,03 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 8,01 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,97 (d, *J* = 8,8, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,57 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,02 (d, *J* = 8,9, 2H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,80 (s, 3H, CH₃O).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 165,46 (Thiazol-2-*C*), 159,36 (CH₃O-Ph-1-*C*), 155,38 (Thiazol-4-*C*), 134,75 (Cl-Ph-4-*C*), 131,94 (Cl-Ph-1-*C*), 129,36 (Cl-Ph-2-*C*, -6-*C*), 127,82 (Cl-Ph-3-*C*, -5-*C*), 127,54 (CH₃O-Ph-3-*C*, -5-*C*), 126,65 (CH₃O-Ph-4-*C*), 114,37 (CH₃O-Ph-2-*C*, -6-*C*), 113,19 (Thiazol-5-*C*), 55,31 (CH₃O).

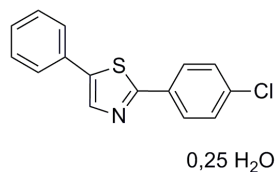
ESI-MS (m/z) 301,9 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 63,68%, H 4,01%, N 4,64%, S 10,62%
 Gefunden: C 63,47%, H 3,76%, N 4,45%, S 10,61%

2-(4-Chlorphenyl)-5-phenylthiazol Viertelhydrat (**66**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 3,00 g (24,97 mmol) Phenylacetaldehyd und 3,99 g (24,97 mmol) Brom in 60 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 0,50 g (2,51 mmol) des Öls und 0,43 g (2,51 mmol) *p*-Chlorthiobenzamid wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute: 0,15 g (18%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₀ClNS x 0,25 H₂O
 Molmasse: 271,8 (276,3) g/mol
 Schmelzpunkt: 142 °C
 Codierung: SB376 / ST1467



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 8,36 (s, 1H, Thiazol-4-*H*), 8,00 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,75 (d, *J* = 7,1, 2H, Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,61 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,50 (t, *J* = 7,3, 1H, Ph-4-*H*), 7,41 (t, *J* = 7,1, 2H, Ph-3-*H*, -5-*H*).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 164,59 (Thiazol-2-*C*), 140,11 (Thiazol-4-*C*), 139,38 (Cl-Ph-4-*C*), 134,97 (Ph-1-*C*), 131,89 (Cl-Ph-1-*C*), 130,56 (Ph-4-*C*), 129,41 (Cl-Ph-2-*C*, -6-*C*, Ph-3-*C*, -5-*C*), 128,68 (Thiazol-5-*C*), 127,72 (Cl-Ph

5 Experimenteller Teil

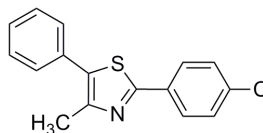
-3-C, -5-C), 126,51 (Ph-2-C, -6-C).

nESI-MS	(m/z)	272,4 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 65,21%, H 3,83%, N 5,07%, S 11,61% (als Viertelhydrat)
	Gefunden:	C 65,49%, H 3,75%, N 5,22%, S 11,58%

2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-5-phenylthiazol (**67**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 3,00 g (22,36 mmol) Phenylaceton und 3,57 g (22,36 mmol) Brom in 60 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 0,70 g (3,29 mmol) des Öls und 0,56 g (3,29 mmol) *p*-Chlorthiobenzamid wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Gb.

Ausbeute:	0,35 g (28%)
Aussehen:	Hellgelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₂ ClNS
Molmasse:	285,8 g/mol
Schmelzpunkt:	117 °C
Codierung:	SB374 / ST1466



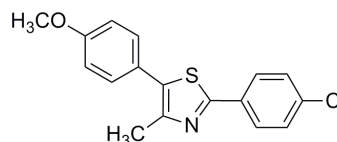
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 7,96 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,60-7,41 (m, 7H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i> , Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,52 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 162,39 (Thiazol-2-C), 148,77 (Thiazol-5-C), 134,70 (Thiazol-4-C), 132,27 (Ph-1-C), 131,78 (Cl-Ph-4-C), 131,19 (Cl-Ph-1-C), 129,31 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 129,04 (Ph-3-C, -5-C), 128,81 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 128,23 (Ph-4-C), 127,55 (Ph-2-C, -6-C), 16,16 (CH ₃).
nESI-MS	(m/z)	285,8 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 67,24%, H 4,23%, N 4,90%, S 11,22%
	Gefunden:	C 66,89%, H 4,15%, N 4,96%, S 11,25%

2-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4-methylthiazol (**68**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.5 (Methode E) aus 2,30 g (14,01 mmol) *p*-Methoxyphenylaceton und 2,24 g (14,01 mmol) Brom in 50 ml Chloroform. Der Ansatz wurde bis zur Entfärbung gerührt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das hierbei entstandene Öl wurde direkt gemäß Kapitel 5.1.2.7 (Methode G) weiterverarbeitet: 0,50 g (2,06 mmol) des Öls und 0,35 g (2,06 mmol) *p*-Chlorthiobenzamid wurden in 30 ml Ethanol unter Refluxbedingungen drei Stunden erhitzt. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode Ga.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,29 g (32%)
 Aussehen: Hellgelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₁₄ClNOS
 Molmasse: 315,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 146 °C
 Codierung: SB368 / ST1464



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 7,94 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,56 (d, *J* = 8,6, 2H, CH₃O-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,48 (d, *J* = 8,7, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,08 (d, *J* = 8,8, 2H, CH₃O-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,82 (s, 3H, CH₃O), 2,48 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR 63 MHz CDCl₃ δ 163,00 (Thiazol-2-*C*), 159,50 (Thiazol-5-*C*), 148,44 (CH₃O-Ph-1-*C*), 135,58 (Thiazol-4-*C*), 132,55 (Cl-Ph-4-*C*), 132,26 (CH₃O-Ph-4-*C*), 130,45 (Cl-Ph-2-*C*, -6-*C*), 129,12 (Cl-Ph-3-*C*, -5-*C*), 127,43 (CH₃O-Ph-3-*C*, -5-*C*), 124,23 (Cl-Ph-1-*C*), 114,64 (CH₃O-Ph-2-*C*, -6-*C*), 55,71 (CH₃O), 16,33 (CH₃).

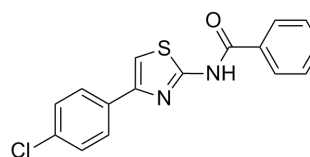
ESI-MS (m/z) 316,0 [M+H⁺] (100%)
 HR-MS Berechnet: 316,05574
 Gefunden: 316,05566 (0,253 ppm)

5.1.3.2.5 Synthesen der *N*-(Thiazol-2-yl)benzamide (69-73)

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)benzamid (**69**) [Paul *et al.*, 2003]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,30 g (1,42 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,20 g (1,42 mmol) Benzoylchlorid in 25 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,11 g (1,42 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,23 g (51%)
 Aussehen: Hellbraun, Feststoff
 Summenformel: C₁₆H₁₁ClN₂O₂
 Molmasse: 314,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 210 °C
 Codierung: SB180 / ST1251



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,84 (s, 1H, NH-C=O), 8,15 (d, *J* = 8,0, 2H, Ph-2-*H*, 6-*H*), 7,99 (d, *J* = 8,6, 1H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,77 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,67 (t, 1H, Ph-4-*H*), 7,57 (t, 2H, Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,52 (d, *J* = 8,7, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 165,30 (C=O), 158,76 (Thiazol-2-*C*), 147,97 (Thiazol-4-*C*), 133,30 (Cl-Ph-1-*C*), 132,66 (Ph-1-*C*), 132,34 (Ph-4-*C*), 131,96 (Cl-Ph-4-*C*), 128,85 (Cl-Ph-2-*C*, -6-*C*), 128,60 (Cl-Ph-3-*C*, -5-*C*), 128,22 (Ph-3-*C*, -5-*C*), 127,52 (Ph-2-*C*, -6-*C*), 109,35 (Thiazol-5-*C*).

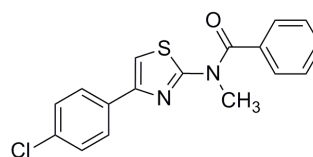
5 Experimenteller Teil

ESI-MS	(m/z)	313,0 [M-H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 61,05%, H 3,52%, N 8,90%, S 10,19%
	Gefunden:	C 61,05%, H 3,60%, N 8,96%, S 10,26%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)-*N*-methylbenzamid (**70**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,40 g (1,78 mmol) **V16** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,25 g (1,78 mmol) Benzoylchlorid in 25 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,14 g (1,78 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute:	0,48 g (82%)
Aussehen:	Hellgelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ OS
Molmasse:	328,8 g/mol
Schmelzpunkt:	209 °C
Codierung:	SB182 / ST1223

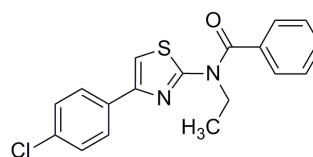


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,02 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , 5- <i>H</i>), 7,86 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,4, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,59 (m, 3H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,66 (s, 3H, N-CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 169,91 (C=O), 159,73 (Thiazol-2-C), 147,04 (Thiazol-4-C), 134,39 (Ph-1-C), 133,10 (Cl-Ph-1-C), 132,30 (Ph-4-C), 130,75 (Cl-Ph-4-C), 128,73 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,52 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 127,50 (Ph-3-C, -5-C), 127,40 (Ph-2-C, -6-C), 110,73 (Thiazol-5-C), 38,08 (N-CH ₃).
ESI-MS	(m/z)	328,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 62,10%, H 3,98%, N 8,52%, S 9,75%
	Gefunden:	C 62,01%, H 3,91%, N 8,53%, S 9,92%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)-*N*-ethylbenzamid (**71**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,30 g (1,26 mmol) **V17** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,18 g (1,26 mmol) Benzoylchlorid in 25 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,10 g (1,26 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute:	0,35 g (81%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ OS
Molmasse:	342,8 g/mol
Schmelzpunkt:	157 °C
Codierung:	SB328 / ST1414



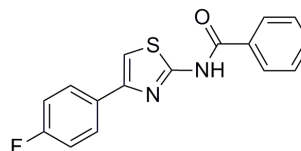
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 7,99 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , 5- <i>H</i>), 7,86 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,65-7,55 (m, 5H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i> Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 4,15 (q, <i>J</i> ₁ = 7,0, <i>J</i> ₂ = 13,8, 2H, N-CH ₂ -CH ₃), 1,28 (t, 3H, N-CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 170,23 (C=O), 158,65 (Thiazol-2-C), 147,36 (Thiazol-4-C), 134,89 (Ph-1-C), 133,14 (Cl-Ph-1-C), 132,34 (Ph-4-C), 130,35 (Cl-Ph-4-C), 128,77 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,68 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 127,41 (Ph-3-C, -5-C), 126,48 (Ph-2-C, -6-C), 110,88 (Thiazol-5-C), 44,87 (N-CH ₂ -CH ₂), 13,61 (N-CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	343,2 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 63,06%, H 4,41%, N 8,17%, S 9,35%
	Gefunden:	C 62,86%, H 4,39%, N 7,85%, S 9,28%

N-(4-(4-Fluorphenyl)thiazol-2-yl)benzamid (**72**) [Paul et al., 2003]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,40 g (2,06 mmol) **V19** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,29 g (2,06 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,16 g (2,06 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute:	0,29 g (47%)
Aussehen:	Hellbraun, Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₁ FN ₂ OS
Molmasse:	298,3 g/mol
Schmelzpunkt:	181 °C
Codierung:	SB333 / ST1416



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,82 (s, 1H, NH-C=O), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,1, 2H, F-Ph-3- <i>H</i> , 5- <i>H</i>), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,74 (m, 2H, Ph-4- <i>H</i> , Thiazol-5- <i>H</i>), 7,60 (t, 2H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,34 (d, 2H, F-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 165,32 (C=O), 159,84 (Thiazol-2-C), 158,67 (F-Ph-1-C), 148,13 (Thiazol-4-C), 132,62 (Ph-1-C), 131,97 (Ph-4-C), 131,01 (F-Ph-4-C), 128,60 (F-Ph-3-C, -5-C), 128,16 (Ph-3-C, -5-C), 127,72 (Ph-2-C, -6-C), 115,65 (F-Ph-2-C, -6-C), 108,34 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	299,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 64,41%, H 3,72%, N 9,39%, S 10,75%
	Gefunden:	C 64,43%, H 3,75%, N 9,25%, S 10,56%

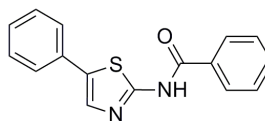
N-(5-Phenylthiazol-2-yl)benzamid (**73**) [Nair & Kim, 1974]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,40 g (2,27 mmol) **V25** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,32 g (2,27 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan

5 Experimenteller Teil

unter Zugabe von 0,18 g (2,27 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute: 0,27 g (42%)
Aussehen: Gelb, Feststoff
Summenformel: C₁₆H₁₂N₂OS
Molmasse: 280,3 g/mol
Schmelzpunkt: 219 °C
Codierung: SB332 / ST1415



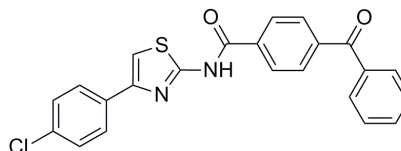
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,82 (s, 1H, NH-C=O), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,1, 2H, C=O-Ph-2- <i>H</i> , 6- <i>H</i>), 8,03 (s, 1H, Thiazol-4- <i>H</i>), 7,71 (m, 3H, C=O-Ph-4- <i>H</i> , Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,62 (t, <i>J</i> = 7,5, 2H, C=O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,50 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,38 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H, Ph-4- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 165,11 (C=O), 157,74 (Thiazol-2- <i>C</i>), 133,85 (Thiazol-4- <i>C</i>), 132,58 (C=O-Ph-1- <i>C</i>), 132,02 (Ph-1- <i>C</i>), 131,56 (Ph-4- <i>C</i>), 131,30 (C=O-Ph-4- <i>C</i>), 129,17 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,51 (C=O-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,15 (C=O-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 127,49 (Thiazol-5- <i>C</i>), 125,71 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	280,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 68,55%, H 4,31%, N 9,99%, S 11,44%
	Gefunden:	C 68,51%, H 4,27%, N 9,73%, S 11,45%

5.1.3.2.6 Synthese des 4-Benzoyl-*N*-(thiazol-2-yl)benzamids (**74**)

4-Benzoyl-*N*-(4-(4-chlorphenyl)thiazol-2-yl)benzamid (**74**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J2) aus 0,75 g (3,32 mmol) Benzophenon-4-carbonsäure, 0,54 g (3,32 mmol) CDI und 0,70 g (3,32 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) in 50 ml absolutem THF.

Ausbeute: 0,23 g (17%)
Aussehen: Gelb, Feststoff
Summenformel: C₂₃H₁₅ClN₂O₂S
Molmasse: 418,9 g/mol
Schmelzpunkt: 236 °C
Codierung: SB192 / ST1224



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 13,10 (s, 1H, NH-C=O), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H, NH-C=O-Ph-3- <i>H</i> , 5- <i>H</i>), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H, NH-C=O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,83 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,82 (d, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,77 (t, 1H, Ph-4- <i>H</i>), 7,64 (t, <i>J</i> = 7,5, 2H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
--------------------	--------------------------------------	--

5 Experimenteller Teil

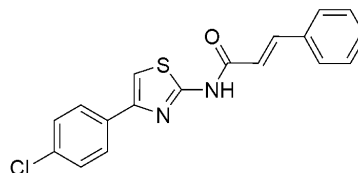
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 195,26 (C=O), 164,50 (NH-C=O), 158,41 (Thiazol-2-C), 147,97 (Thiazol-4-C), 140,42 (NH-C=O-Ph-1-C), 136,65 (Ph-1-C), 135,20 (NH-C=O-Ph-4-C), 133,17 (Cl-Ph-1-C, Ph-4-C), 132,31 (Cl-Ph-4-C), 129,71 (Ph-2-C, -6-C), 129,50 (NH-C=O-Ph-2-C, -6-C), 128,75 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,69 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 128,39 (Ph-3-C, -5-C), 127,48 (NH-C=O-Ph-3-C, -5-C), 109,38 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	417,4 [M-H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 65,95%, H 3,61%, N 6,69%, S 7,65%
	Gefunden:	C 66,12%, H 3,61%, N 6,67%, S 7,77%

5.1.3.2.7 Synthesen der *N*-(Thiazol-2-yl)zimtsäureamide (75-82)

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)zimtsäureamid (**75**) [Smith *et al.*, 2007]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,80 g (3,80 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,63 g (3,80 mmol) Zimtsäurechlorid in 50 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,30 g (3,80 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute:	0,59 g (46%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S
Molmasse:	340,8 g/mol
Schmelzpunkt:	204 °C
Codierung:	SB33 / ST1247



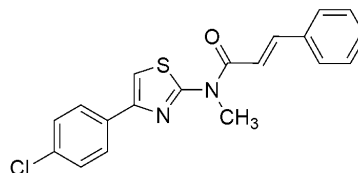
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,58 (s, 1H, NH-C=O), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-3-H, -5-H), 7,78 (d, 2H, Ph-2-H, -6-H), 7,65 (d, 2H, Cl-Ph-2-H, -6-H), 7,50 (m, 5H, Thiazol-5-H, Ph-3-H, -5-H, -4-H, C=O-CH=CH), 6,98 (d, <i>J</i> = 15,9, 1H, C=O-CH=CH).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 163,48 (C=O), 158,18 (Thiazol-2-C), 147,85 (Thiazol-4-C), 142,49 (C=O-CH=CH), 134,26 (Ph-1-C), 133,18 (Cl-Ph-1-C), 132,29 (Cl-Ph-4-C), 130,32 (Ph-4-C), 129,10 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,76 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 128,01 (Ph-3-C, -5-C), 127,40 (Ph-2-C, -6-C), 119,52 (C=O-CH=CH), 109,26 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	339,1 [M-H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 63,43%, H 3,84%, N 8,22%, S 9,41%
	Gefunden:	C 63,36%, H 3,80%, N 8,16%, S 9,64%

5 Experimenteller Teil

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)-*N*-methylzimtsäureamid (**76**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,50 g (2,23 mmol) **V16** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,37 g (2,23 mmol) Zimtsäurechlorid in 50 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,18 g (2,23 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute:	0,50 g (63%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ OS
Molmasse:	354,8 g/mol
Schmelzpunkt:	212 °C
Codierung:	SB202 / ST1248

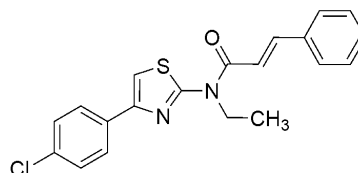


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,01 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,84 (d, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,80 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,79 (d, 1H, C=O-CH=CH), 7,50 (m, 6H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i> , C=O-CH=CH), 4,00 (s, 3H, N-CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 165,66 (C=O), 159,86 (Thiazol-2-C), 146,80 (Thiazol-4-C), 144,77 (C=O-CH=CH), 134,56 (Ph-1-C), 133,18 (Cl-Ph-1-C), 132,23 (Cl-Ph-4-C), 130,46 (Ph-4-C), 128,88 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,68 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 128,61 (Ph-3-C, -5-C), 127,41 (Ph-2-C, -6-C), 117,50 (C=O-CH=CH), 110,83 (Thiazol-5-C), 35,11 (N-CH ₃).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	355,3 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 64,31%, H 4,26%, N 7,89%, S 9,04%
	Gefunden:	C 64,13%, H 4,28%, N 7,79%, S 9,15%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)-*N*-ethylzimtsäureamid (**77**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,50 g (2,09 mmol) **V17** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,35 g (2,09 mmol) Zimtsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,17 g (2,09 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute:	0,42 g (54%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ OS
Molmasse:	368,9 g/mol
Schmelzpunkt:	154 °C
Codierung:	SB337 / ST1419



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,03 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,90 (m, 3H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , C=O-CH=CH), 7,83 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,55 (m, 5H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 7,45 (d, 1H, C=O-CH=CH), 4,64 (q, <i>J</i> = 7,0, 2H, N-CH ₂ -CH ₃), 1,44 (t, 3H, N-CH ₂ -CH ₃).
--------------------	---	--

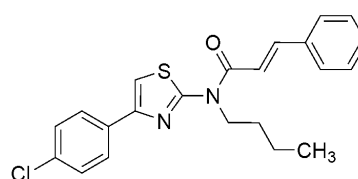
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 165,02 (C=O), 158,94 (Thiazol-2-C), 147,07 (Thiazol-4-C), 145,33 (C=O-CH=CH), 134,63 (Ph-1-C), 133,27 (Cl-Ph-1-C), 132,26 (Cl-Ph-4-C), 130,48 (Ph-4-C), 128,85 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,68 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 128,65 (Ph-3-C, -5-C), 127,41 (Ph-2-C, -6-C), 117,25 (C=O-CH=CH), 110,88 (Thiazol-5-C), 42,37 (N-CH ₂ -CH ₃), 14,48 (N-CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS	(m/z)	369,3 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 65,12%, H 4,65%, N 7,59%, S 8,69%
	Gefunden:	C 65,34%, H 4,58%, N 7,40%, S 8,30%

N-Butyl-*N*-(4-(4-chlorphenyl)thiazol-2-yl)zimtsäureamid (**78**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,55 g (2,06 mmol) **V18** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,34 g (2,06 mmol) Zimtsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,16 g (2,06 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute:	0,49 g (60%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ OS
Molmasse:	396,9 g/mol
Schmelzpunkt:	151 °C
Codierung:	SB219 / ST1403

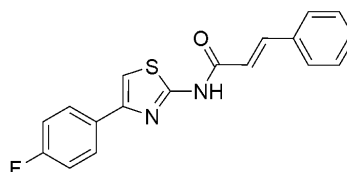


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,03 (d, <i>J</i> = 9,2, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,90 (m, 3H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , C=O-CH=CH), 7,84 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,55 (m, 5H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 7,47 (d, 1H, C=O-CH=CH), 4,61 (t, 2H, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,82 (m, 2H, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,49 (m, 2H, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,01 (t, <i>J</i> = 7,4, 3H, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 165,31 (C=O), 159,23 (Thiazol-2-C), 147,07 (Thiazol-4-C), 145,04 (C=O-CH=CH), 134,51 (Ph-1-C), 133,24 (Cl-Ph-1-C), 132,25 (Cl-Ph-4-C), 130,46 (Ph-4-C), 128,91 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,74 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 128,63 (Ph-3-C, -5-C), 127,33 (Ph-2-C, -6-C), 116,96 (C=O-CH=CH), 111,17 (Thiazol-5-C), 46,61 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 30,98 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 19,40 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 13,90 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS	(m/z)	397,5 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 66,57%, H 5,33%, N 7,06%, S 8,08%
	Gefunden:	C 66,42%, H 5,34%, N 6,87%, S 8,22%

N-(4-(4-Fluorphenyl)thiazol-2-yl)zimtsäureamid (**79**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,40 g (2,06 mmol) **V19** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,34 g (2,06 mmol) Zimtsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,16 g (2,06 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute: 0,53 g (79%)
 Aussehen: Hellbraun, Feststoff
 Summenformel: C₁₈H₁₃FN₂OS
 Molmasse: 324,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 211 °C
 Codierung: SB358 / ST1463



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,58 (s, 1H, NH-C=O), 8,02 (d, *J* = 7,5, 2H, F-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,82 (d, *J* = 15,5, 1H, C=O-CH=CH), 7,71 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,70 (d, 2H, Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,53 (m, 3H, F-Ph-2-*H*, -6-*H*, Ph-4-*H*), 7,33 (t, *J* = 8,8, 2H, Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,00 (d, *J* = 16,0, 1H, C=O-CH=CH).

¹³C-NMR 63 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 163,47 (C=O), 158,14 (Thiazol-2-C), 148,15 (F-Ph-1-C), 142,48 (Thiazol-4-C), 134,35 (C=O-CH=CH), 130,32 (Ph-1-C), 129,07 (F-Ph-3-C, -5-C), 127,97 (Ph-2-C, -6-C), 127,72 (Ph-3-C, -5-C), 127,60 (F-Ph-2-C, -6-C, 4-C), 119,50 (Ph-4-C), 115,72 (C=O-CH=CH), 108,32 (Thiazol-5-C).

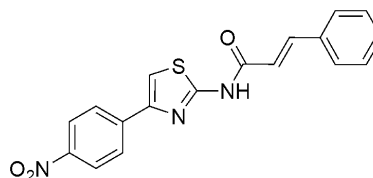
ESI-MS (m/z) 324,8 [M+H⁺] (67%); 130,7 [unbek.] (100%)

CHN Berechnet: C 66,65%, H 4,04%, N 8,64%, S 9,89%
 Gefunden: C 66,26%, H 4,18%, N 8,32%, S 9,81%

N-(4-(4-Nitrophenyl)thiazol-2-yl)zimtsäureamid (**80**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 1,22 g (5,51 mmol) **V20** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,92 g (5,51 mmol) Zimtsäurechlorid in 50 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 1,72 g (21,80 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,21 g (11%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₈H₁₃N₃O₃S
 Molmasse: 351,4 g/mol
 Schmelzpunkt: 284 °C
 Codierung: SB41 / ST1249



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,63 (s, 1H, NH-C=O), 8,30 (d, *J* = 8,9, 2H, NO₂-Ph-2-*H*, -6-*H*), 8,15 (d, *J* = 8,9, 2H, NO₂-Ph-3-*H*, -5-*H*), 8,04 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,75 (d, *J* = 15,8, 1H, C=O-CH=CH), 7,64 (d, 2H, Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,46 (t, 3H, Ph-3-*H*, -5-*H*, -4-*H*), 6,94 (d, *J* = 15,8, 1H, C=O-CH=CH).

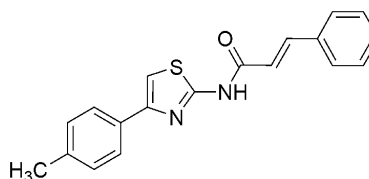
5 Experimenteller Teil

¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 163,60 (C=O), 158,51 (Thiazol-2-C), 146,95 (Thiazol-4-C, NO ₂ -Ph-1-C), 142,64 (C=O-CH=CH), 140,29 (NO ₂ -Ph-4-C), 134,21 (Ph-1-C), 130,49 (Ph-4-C), 129,12 (Ph-2-C, -6-C), 127,94 (Ph-3-C, -5-C), 126,57 (NO ₂ -Ph-3-C, -5-C), 124,22 (NO ₂ -Ph-2-C, -6-C), 119,32 (C=O-CH=CH), 112,86 (Thiazol-5-C).
ESI-MS	(m/z)	352,1 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 61,53%, H 3,73%, N 11,96%, S 9,13%
	Gefunden:	C 61,43%, H 3,81%, N 11,57%, S 9,00%

N-(4-*p*-tolylthiazol-2-yl)zimtsäureamid (**81**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,50 g (2,63 mmol) **V21** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,44 g (2,63 mmol) Zimtsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,21 g (2,63 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute:	0,50 g (59%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ OS
Molmasse:	320,4 g/mol
Schmelzpunkt:	185 °C
Codierung:	SB215 / ST1250

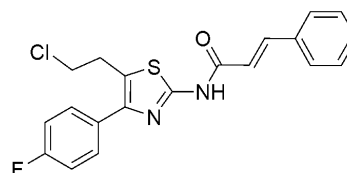


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,57 (s, 1H, NH-C=O), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,2, 2H, CH ₃ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,79 (d, <i>J</i> = 15,9, 1H, C=O-CH=CH), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,63 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,52 (t, 3H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,1, 2H, CH ₃ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,00 (d, <i>J</i> = 15,8, 1H, C=O-CH=CH), 2,38 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 163,39 (C=O), 157,89 (Thiazol-2-C), 149,20 (Thiazol-4-C), 142,33 (C=O-CH=CH), 137,12 (Ph-1-C), 134,30 (CH ₃ -Ph-1-C), 131,66 (CH ₃ -Ph-4-C), 130,30 (Ph-4-C), 129,31 (CH ₃ -Ph-2-C, -6-C), 129,03 (Ph-3-C, -5-C), 127,95 (Ph-2-C, -6-C), 125,60 (CH ₃ -Ph-3-C, -5-C), 119,53 (C=O-CH=CH), 107,64 (Thiazol-5-C), 20,89 (CH ₃).
ESI-MS	(m/z)	319,1 [M-H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 71,22%, H 5,03%, N 8,74%, S 10,01%
	Gefunden:	C 71,13%, H 4,97%, N 8,68%, S 10,26%

N-(5-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorphenyl)thiazol-2-yl)zimtsäureamid (**82**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,30 g (1,17 mmol) **V22** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,20 g (1,17 mmol) Zimtsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,86 g (10,90 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,23 g (51%)
 Aussehen: Hellgelb, Feststoff
 Summenformel: C₂₀H₁₆ClFN₂OS
 Molmasse: 386,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 174 °C
 Codierung: SB170 / ST1245



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,48 (s, 1H, NH-C=O), 7,72 (d, *J* = 15,9, 1H, C=O-CH=CH), 7,63 (m, 4H, Ph-2-*H*, -6-*H*, F-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,44 (m, 3H, F-Ph-2-*H*, -6-*H*, Ph-4-*H*), 7,28 (t, *J* = 8,7, 2H, Ph-3-*H*, -5-*H*), 6,90 (d, *J* = 15,7, 1H, C=O-CH=CH), 3,88 (t, *J* = 6,7, 2H, Cl-CH₂-CH₂), 3,30 (t, *J* = 6,8, 2H, Cl-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 163,30 (C=O), 155,42 (Thiazol-2-C), 145,40 (F-Ph-1-C), 142,38 (Thiazol-4-C), 134,27 (C=O-CH=CH), 131,18 (F-Ph-4-C), 130,44 (F-Ph-3-C, -5-C), 130,33 (Ph-3-C, -5-C), 129,06 (Ph-2-C, -6-C), 128,01 (F-Ph-2-C, -6-C), 122,97 (Ph-1-C), 119,55 (Ph-4-C), 115,55 (C=O-CH=CH), 115,21 (Thiazol-5-C), 44,97 (Cl-CH₂-CH₂), 29,59 (Cl-CH₂-CH₂).

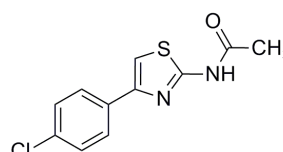
ESI-MS (m/z) 387,3 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 62,09%, H 4,17%, N 7,24%, S 8,29%
 Gefunden: C 61,87%, H 4,26%, N 7,15%, S 8,10%

5.1.3.2.8 Synthesen der *N*-(Thiazol-2-yl)alkylamide (**83-96**)*N*-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)acetamid (**83**) [Paul et al., 2002]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,50 g (2,37 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,56 g (7,12 mmol) Acetylchlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,38 g (4,75 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,32 g (53%)
 Aussehen: Hellgelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₁H₉ClN₂OS
 Molmasse: 252,7 g/mol
 Schmelzpunkt: 218 °C
 Codierung: SB38 / ST1101



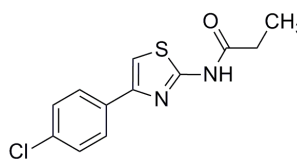
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,24 (s, 1H, NH-C=O), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,69 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,19 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 168,67 (C=O), 158,14 (Thiazol-2- <i>C</i>), 147,44 (Thiazol-4- <i>C</i>), 133,17 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 132,15 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 128,75 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 127,39 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 108,54 (Thiazol-5- <i>C</i>), 22,25 (CH ₃).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	250,6 [M-H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 52,28%, H 3,59%, N 11,08%, S 12,69%
	Gefunden:	C 52,23%, H 3,68%, N 10,82%, S 12,48%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)propionamid (**84**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,50 g (2,37 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,22 g (2,37 mmol) Propionsäurechlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,19 g (2,37 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute:	0,43 g (68%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ OS
Molmasse:	266,8 g/mol
Schmelzpunkt:	209 °C
Codierung:	SB310 / ST1412



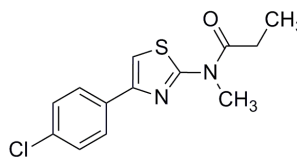
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,30 (s, 1H, NH-C=O), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,72 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,50 (q, <i>J</i> = 7,5, 2H, CH ₂ -CH ₃), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,5, 3H, CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 172,38 (C=O), 158,30 (Thiazol-2- <i>C</i>), 147,55 (Thiazol-4- <i>C</i>), 133,27 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 132,16 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 128,82 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 127,34 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 108,62 (Thiazol-5- <i>C</i>), 28,36 (CH ₂ -CH ₃), 9,08 (CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	266,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 54,03%, H 4,16%, N 10,50%, S 12,02%
	Gefunden:	C 53,75%, H 3,88%, N 10,44%, S 12,24%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)-*N*-methylpropionamid (**85**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,30 g (1,34 mmol) **V16** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,12 g (1,34 mmol) Propionsäurechlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,11 g (1,34 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,31 g (83%)
 Aussehen: Beige, Feststoff
 Summenformel: $C_{13}H_{13}ClN_2OS$
 Molmasse: 280,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 144 °C
 Codierung: SB307 / ST1368

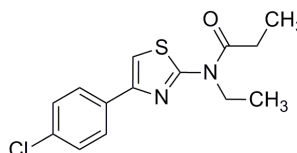


1H -NMR 250 MHz, DMSO- d^6 δ 8,02 (d, $J = 8,7$, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,77 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,54 (d, $J = 8,6$, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 3,79 (s, 3H, N- CH_3), 2,81 (q, $J = 7,2$, 2H, CH_2 - CH_3), 1,16 (t, $J = 7,3$, 3H, CH_2 - CH_3).
 ^{13}C -NMR 63 MHz, DMSO- d^6 δ 173,63 (C=O), 159,78 (Thiazol-2-*C*), 146,59 (Thiazol-4-*C*), 133,41 (Cl-Ph-1-*C*), 132,29 (Cl-Ph-4-*C*), 128,72 (Cl-Ph-2-*C*, -6-*C*), 127,60 (Cl-Ph-3-*C*, -5-*C*), 110,17 (Thiazol-5-*C*), 34,41 (N- CH_3), 27,49 (CH_2 - CH_3), 8,72 (CH_2 - CH_3).
 ESI-MS (m/z) 280,9 [$M+H^+$] (100%)
 CHN Berechnet: C 55,61%, H 4,67%, N 9,98%, S 11,42%
 Gefunden: C 55,91%, H 4,84%, N 10,02%, S 11,20%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)-*N*-ethylpropionamid (**86**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,30 g (1,26 mmol) **V17** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,12 g (1,26 mmol) Propionsäurechlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,10 g (1,26 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,23 g (62%)
 Aussehen: Hellgelb, Feststoff
 Summenformel: $C_{14}H_{15}ClN_2OS$
 Molmasse: 294,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 145 °C
 Codierung: SB327 / ST1413

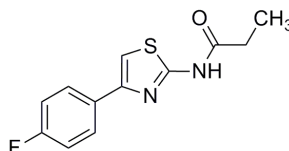


1H -NMR 250 MHz, DMSO- d^6 δ 8,01 (d, $J = 8,4$, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,77 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,55 (d, $J = 8,6$, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 4,32 (q, $J = 6,7$, 2H, N- CH_2 - CH_3), 2,82 (q, $J = 7,2$, 2H, CH_2 - CH_3), 1,40 (t, $J = 7,0$, 3H, N- CH_3 - CH_3), 1,19 (t, $J = 7,2$, 3H, CH_2 - CH_3).
 ^{13}C -NMR 63 MHz, DMSO- d^6 δ 173,04 (C=O), 158,62 (Thiazol-2-*C*), 146,77 (Thiazol-4-*C*), 133,28 (Cl-Ph-1-*C*), 132,16 (Cl-Ph-4-*C*), 128,67 (Cl-Ph-2-*C*, -6-*C*), 127,35 (Cl-Ph-3-*C*, -5-*C*), 110,05 (Thiazol-5-*C*), 42,18 (N- CH_2 - CH_3), 26,63 (CH_2 - CH_3), 13,35 (N- CH_2 - CH_3), 8,75 (CH_2 - CH_3).
 ESI-MS (m/z) 294,9 [$M+H^+$] (100%)
 CHN Berechnet: C 57,04%, H 5,13%, N 9,50%, S 10,88%
 Gefunden: C 56,77%, H 5,05%, N 9,34%, S 11,13%

N-(4-(4-Fluorphenyl)thiazol-2-yl)propionamid (**87**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,30 g (1,55 mmol) **V19** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,14 g (1,55 mmol) Propionsäurechlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,12 g (1,55 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,33 g (85%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₂H₁₁FN₂OS
 Molmasse: 250,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 183 °C
 Codierung: SB334 / ST1417

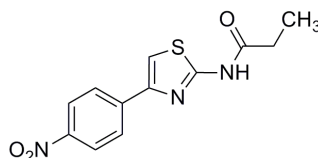


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,26 (s, 1H, NH-C=O), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, F-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,64 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, F-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,50 (q, <i>J</i> = 7,5, 2H, CH ₂ -CH ₃), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,5, 3H, CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 172,39 (C=O), 159,85 (Thiazol-2-C), 158,28 (F-Ph-1-C), 147,90 (Thiazol-4-C), 130,95 (F-Ph-4-C), 127,73 (F-Ph-3-C, -5-C), 115,51 (F-Ph-2-C, -6-C), 107,62 (Thiazol-5-C), 28,15 (CH ₂ -CH ₃), 9,01 (CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	250,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 57,58%, H 4,43%, N 11,19%, S 12,81%
	Gefunden:	C 57,73%, H 4,42%, N 11,22%, S 12,80%

N-(4-(4-Nitrophenyl)thiazol-2-yl)propionamid (**88**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,80 g (3,62 mmol) **V20** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,34 g (3,62 mmol) Propionsäurechlorid in 50 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,29 g (3,62 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,84 g (84%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₂H₁₁N₃O₃S
 Molmasse: 277,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 223 °C
 Codierung: SB317 / ST1408



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,38 (s, 1H, NH-C=O), 8,36 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H, NO ₂ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8,18 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H, NO ₂ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 8,02 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 2,55 (q, <i>J</i> = 7,5, 2H, CH ₂ -CH ₃), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,5, 3H, CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 172,59 (C=O), 158,68 (Thiazol-2-C), 146,73 (Thiazol-4-C, NO ₂ -Ph-1-C), 140,46 (NO ₂ -Ph-4-C), 126,35 (NO ₂ -Ph-3-C, -5-C), 124,39

5 Experimenteller Teil

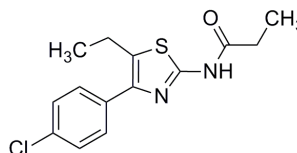
(NO₂-Ph-2-C, -6-C), 112,44 (Thiazol-5-C), 28,41 (CH₂-CH₃), 9,21 (CH₂-CH₃).

ESI-MS	(m/z)	277,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 51,98%, H 4,00%, N 15,15%, S 11,56%
	Gefunden:	C 51,65%, H 3,77%, N 15,29%, S 11,73%

N-(4-(4-Chlorphenyl)-5-ethylthiazol-2-yl)propionamid (**89**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,30 g (1,26 mmol) **V23** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,12 g (1,26 mmol) Propionsäurechlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,10 g (1,26 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute:	0,23 g (62%)
Aussehen:	Beige, Feststoff
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ OS
Molmasse:	294,8 g/mol
Schmelzpunkt:	174 °C
Codierung:	SB340 / ST1543



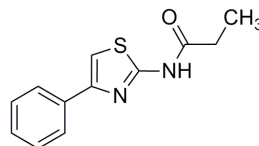
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,12 (s, 1H, NH-C=O), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,93 (q, <i>J</i> = 7,5, 2H, Thiazol-CH ₂ -CH ₃), 2,49 (q, <i>J</i> = 7,5, 2H, C=O-CH ₂ -CH ₃), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,3, 3H, Thiazol-CH ₂ -CH ₃), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,4, 3H, C=O-CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 172,26 (C=O), 154,65 (Thiazol-2-C), 142,40 (Thiazol-4-C), 134,15 (Cl-Ph-1-C), 131,92 (Cl-Ph-4-C), 129,70 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 129,12 (Thiazol-5-C), 128,40 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 28,17 (C=O-CH ₂ -CH ₃), 19,70 (Thiazol-CH ₂ -CH ₃), 16,19 (Thiazol-CH ₂ -CH ₃), 9,22 (C=O-CH ₂ -CH ₃).
nESI-MS	(m/z)	295,1 [M+H ⁺] (100%)
HR-MS	Berechnet:	295,06664
	Gefunden:	295,06709 (-1,525 ppm)

N-(4-Phenylthiazol-2-yl)propionamid (**90**) [Tetu *et al.*, 1966]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,50 g (2,84 mmol) **V24** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,26 g (2,84 mmol) Propionsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,22 g (2,84 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,41 g (62%)
 Aussehen: Hellbraun, Feststoff
 Summenformel: C₁₂H₁₂N₂OS
 Molmasse: 232,3 g/mol
 Schmelzpunkt: 159 °C
 Codierung: SB335 / ST1418

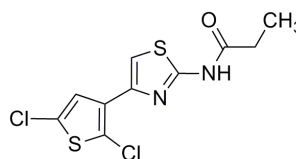


¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,26 (s, 1H, NH-C=O), 7,95 (d, *J* = 8,0, 2H, Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,65 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,48 (t, *J* = 7,9, 2H, Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,38 (t, *J* = 7,9, 1H, Ph-4-*H*), 2,51 (q, *J* = 7,6, 2H, CH₂-CH₃), 1,17 (t, *J* = 7,5, 3H, CH₂-CH₃).
¹³C-NMR 63 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 172,26 (C=O), 158,07 (Thiazol-2-C), 148,81 (Thiazol-4-C), 134,33 (Ph-1-C), 129,12 (Ph-3-C, -5-C), 127,67 (Ph-4-C), 125,65 (Ph-2-C, -6-C), 107,70 (Thiazol-5-C), 28,37 (CH₂-CH₃), 9,26 (CH₂-CH₃).
 ESI-MS (m/z) 232,7 [M+H⁺] (100%)
 CHN Berechnet: C 62,04%, H 5,21%, N 12,06%, S 13,80%
 Gefunden: C 61,64%, H 5,17%, N 11,83%, S 13,99%

N-(4-(2,5-Dichlorthiophen-3-yl)thiazol-2-yl)propionamid (**91**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,30 g (1,19 mmol) **V26** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,11 g (1,19 mmol) Propionsäurechlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,09 g (1,19 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,25 g (68%)
 Aussehen: Beige, Feststoff
 Summenformel: C₁₀H₈Cl₂N₂OS₂
 Molmasse: 307,2 g/mol
 Schmelzpunkt: 183 °C
 Codierung: SB314 / ST1409

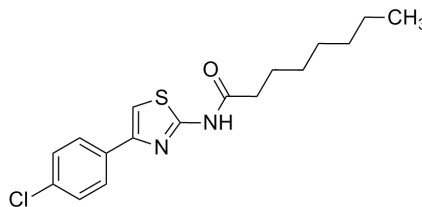


¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,27 (s, 1H, NH-C=O), 7,70 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,46 (s, 1H, Thiophen-5-*H*), 2,47 (q, *J* = 7,5, 2H, CH₂-CH₃), 1,17 (t, *J* = 7,5, 3H, CH₂-CH₃).
¹³C-NMR 63 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 172,43 (C=O), 157,72 (Thiazol-2-C), 141,28 (Thiophen-1-C), 132,63 (Thiazol-4-C), 127,43 (Thiophen-4-C), 125,05 (Thiophen-2-C), 120,73 (Thiophen-5-C), 111,64 (Thiazol-5-C), 28,13 (CH₂-CH₃), 9,09 (CH₂-CH₃).
 ESI-MS (m/z) 307,0 [M-H⁺] (100%)
 CHN Berechnet: C 39,09%, H 2,62%, N 9,12%, S 20,87%
 Gefunden: C 38,96%, H 2,47%, N 9,11%, S 20,62%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)octanamid (**92**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,50 g (2,37 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,39 g (2,37 mmol) Octansäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,19 g (2,37 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b.

Ausbeute: 0,37 g (46%)
 Aussehen: Beige, Feststoff
 Summenformel: C₁₇H₂₁ClN₂OS
 Molmasse: 336,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 199 °C
 Codierung: SB186 / ST1356



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,25 (s, 1H, NH-C=O), 7,93 (d, *J* = 8,8, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,68 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,51 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 2,47 (t, *J* = 7,3, 2H, CH₂-CH₂-[CH₂]₄-CH₃), 1,62 (m, *J* = 6,7, 2H, CH₂-CH₂-[CH₂]₄-CH₃), 1,29 (m, 8H, CH₂-CH₂-[CH₂]₄-CH₃), 0,88 (t, *J* = 6,6, 3H, CH₂-CH₂-[CH₂]₄-CH₃).

¹³C-NMR 63 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 171,70 (C=O), 158,14 (Thiazol-2-C), 147,54 (Thiazol-4-C), 133,33 (Cl-Ph-1-C), 132,27 (Cl-Ph-4-C), 128,88 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 127,40 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 108,74 (Thiazol-5-C), 34,98 (CH₂-CH₂-[CH₂]₄-CH₃), 31,16 (CH₂-CH₂-[CH₂]₄-CH₃), 28,46+28,31+24,80+22,05 (CH₂-CH₂-[CH₂]₄-CH₃), 13,99 (CH₂-CH₂-[CH₂]₄-CH₃).

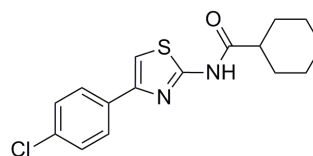
ESI-MS (m/z) 337,3 [M+H⁺] (100%)

CHN Berechnet: C 60,61%, H 6,28%, N 8,32%, S 9,52%
 Gefunden: C 60,43%, H 6,33%, N 8,17%, S 9,64%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)cyclohexancarboxamid (**93**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,70 g (3,32 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,49 g (3,32 mmol) Cyclohexancarbonsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,26 g (3,32 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute: 0,61 g (57%)
 Aussehen: Gelblich, Feststoff
 Summenformel: C₁₆H₁₇ClN₂OS
 Molmasse: 320,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 194 °C
 Codierung: SB282 / S1411



¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 12,25 (s, 1H, NH-C=O), 7,97 (d, *J* = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,72 (s, 1H, Thiazol-5-*H*), 7,55 (d, *J* = 8,5, 2H, Cl-Ph-2-*H*, -6-*H*), 2,61 (m,

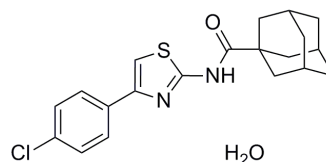
5 Experimenteller Teil

		1H, Cyclohex-1-H), 1,71 (q, 4H, Cyclohex-2-H ₂ , -6-H ₂), 1,48-1,30 (m, 6H, Cyclohex-3-H ₂ , -5-H ₂ , -4-H ₂).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO-d ⁶	δ 174,57 (C=O), 158,36 (Thiazol-2-C), 147,65 (Thiazol-4-C), 133,17 (Cl-Ph-1-C), 132,11 (Cl-Ph-4-C), 128,70 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 127,33 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 108,55 (Thiazol-5-C), 43,14 (Cyclohex-1-C), 28,95 (Cyclohex-2-C, -6-C), 25,19 (Cyclohex-3-C, -5-C, -4-C).
ESI-MS	(m/z)	321,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 59,90%, H 5,34%, N 8,73%, S 9,99%
	Gefunden:	C 59,58%, H 5,22%, N 8,57%, S 9,85%

N-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)adamantan-1-carbonsäureamid Monohydrat (**94**):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,53 g (2,52 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,50 g (2,52 mmol) Adamantan-1-carbonsäurechlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,20 g (2,52 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1b, wobei sich aber nach dem Einengen kein Feststoff bildete, sondern ein Schaum. Dieser wurde in Isopropanol kristallisiert, der Niederschlag schließlich mit Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute:	0,31 g (33%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ OS x H ₂ O
Molmasse:	372,9 (390,9) g/mol
Schmelzpunkt:	126 °C
Codierung:	SB236 / ST1320

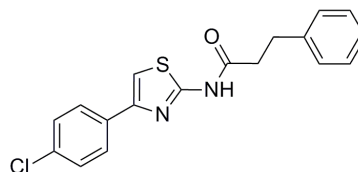


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO-d ⁶	δ 11,83 (s, 1H, NH-C=O), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-3-H, -5-H), 7,64 (s, 1H, Thiazol-5-H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Cl-Ph-2-H, -6-H), 2,00 (m, 3H, Ada-3-H), 1,94 (d, 6H, Ada-2-H), 1,69 (t, 6H, Ada-4-H).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO-d ⁶	δ 176,15 (C=O), 158,98 (Thiazol-2-C), 147,75 (Thiazol-4-C), 133,55 (Cl-Ph-1-C), 132,27 (Cl-Ph-4-C), 128,88 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 127,61 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 108,74 (Thiazol-5-C), 39,64 (Ada-2-C), 37,73 (Ada-1-C), 36,04 (Ada-4-C), 27,56 (Ada-3-C).
ESI-MS	(m/z)	373,3 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 61,45%, H 5,93%, N 7,17%, S 8,20% (als Monohydrat)
	Gefunden:	C 61,51%, H 6,06%, N 7,08%, S 8,02%

***N*-(4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl)-3-phenylpropanamid (95):**

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,50 g (2,37 mmol) **V15** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,40 g (2,37 mmol) Hydrozimsäurechlorid in 50 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,19 g (2,37 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute:	0,58 g (71%)
Aussehen:	Beige, Feststoff
Summenformel:	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ OS
Molmasse:	342,8 g/mol
Schmelzpunkt:	150 °C
Codierung:	SB341 / ST1401

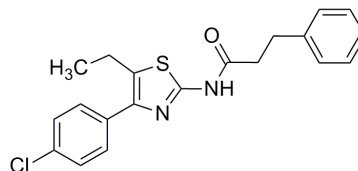


¹ H-NMR	300 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,29 (s, 1H, NH-C=O), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,66 (s, 1H, Thiazol-5- <i>H</i>), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,24 (m, 5H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 2,93 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H, C=O-CH ₂ -CH ₂), 2,77 (t, <i>J</i> = 7,6, 2H, C=O-CH ₂ -CH ₂).
¹³ C-NMR	75 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 170,90 (C=O), 158,22 (Thiazol-2-C), 147,69 (Thiazol-4-C), 140,66 (Ph-1-C), 133,25 (Cl-Ph-1-C), 132,27 (Cl-Ph-4-C), 128,75 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 128,37 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 128,21 (Ph-3-C, -5-C), 127,33 (Ph-2-C, -6-C), 126,23 (Ph-4-C), 108,86 (Thiazol-5-C), 36,68 (C=O-CH ₂ -CH ₂), 30,43 (C=O-CH ₂ -CH ₂).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	343,2 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 63,06%, H 4,41%, N 8,17%, S 9,35%
	Gefunden:	C 63,20%, H 4,51%, N 8,04%, S 9,30%

***N*-(4-(4-Chlorphenyl)-5-ethylthiazol-2-yl)-3-phenylpropanamid (96):**

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,25 g (1,05 mmol) **V23** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 0,18 g (1,05 mmol) Hydrozimsäurechlorid in 30 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,08 g (1,05 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute:	0,18 g (46%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ OS
Molmasse:	370,9 g/mol
Schmelzpunkt:	138 °C
Codierung:	SB425/ ST1537



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,13 (s, 1H, NH-C=O), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,14 (m, 5H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -3- <i>H</i> ,
--------------------	---	--

5 Experimenteller Teil

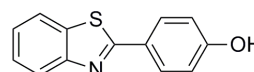
		-5H, -4-H), 2,89 (m, 4H, C=O-CH ₂ -CH ₂ , C=O-CH ₂ -CH ₂), 2,73 (q, J = 7,4, 2H, CH ₂ -CH ₃), 1,24 (t, J = 7,5, 3H, CH ₂ -CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 170,43 (C=O), 154,29 (Thiazol-2-C), 142,21 (Thiazol-4-C), 140,73 (Ph-1-C), 133,86 (Cl-Ph-1-C), 131,88 (Cl-Ph-4-C), 129,70 (Cl-Ph-2-C, -6-C), 129,26 (Ph-4-C), 128,38 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 128,29 (Ph-3-C, -5-C), 128,18 (Ph-2-C, -6-C), 125,99 (Thiazol-5-C), 36,46 (C=O-CH ₂ -CH ₂), 30,38 (C=O-CH ₂ -CH ₂), 19,74 (CH ₂ -CH ₃), 16,16 (CH ₂ -CH ₃).
ESI-MS	(m/z)	371,5 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 64,60%, H 4,90%, N 7,44%, S 8,36%
	Gefunden:	C 64,77%, H 5,16%, N 7,55%, S 8,65%

5.1.3.2.9 Synthese des 2-Phenylbenz[*d*]thiazols (97)

4-(Benz[*d*]thiazol-2-yl)phenol (97) [Bogert & Corbitt, 1926]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.9 (Methode I) aus 0,50 g (3,99 mmol) *o*-Aminothiophenol und 0,49 g (3,99 mmol) *p*-Hydroxybenzaldehyd in 40 ml Toluol.

Ausbeute:	0,53 g (58%)
Aussehen:	Hellgelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₃ H ₉ NOS
Molmasse:	227,3 g/mol
Schmelzpunkt:	226 °C
Codierung:	SB175 / ST1244

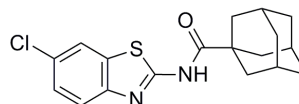


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 10,23 (s, 1H, Ph-OH), 8,09 (d, J = 7,9, 1H, Benzthiazol-6-H), 7,96 (d, J = 8,1, 1H, Benzthiazol-3-H), 7,92 (d, J = 8,7, 2H, OH-Ph-3-H, -5-H), 7,49 (t, J = 7,8, 1H, Benzthiazol-4-H), 7,38 (t, J = 7,6, 1H, Benzthiazol-5-H), 6,93 (d, J = 8,7, 2H, OH-Ph-2-H, -6-H).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 167,45 (Benzthiazol-1-C), 160,57 (OH-Ph-1-C), 153,76 (Benzthiazol-6a-C), 134,10 (OH-Ph-4-C), 129,06 (OH-Ph-3-C, -5-C), 126,44 (Benzthiazol-2a-C, -5-C), 124,87 (Benzthiazol-4-C), 122,24 (Benzthiazol-3-C), 122,04 (Benzthiazol-6-C), 116,09 (OH-Ph-2-C, -6-C).
ESI-MS	(m/z)	227,7 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 68,70%, H 3,99%, N 6,16%, S 14,11%
	Gefunden:	C 68,58%, H 4,04%, N 5,99%, S 14,24%

5.1.3.2.10 Synthesen der *N*-(Benz[*d*]thiazol-2-yl)benzamide (98-100)*N*-(6-Chlorbenz[*d*]thiazol-2-yl)adamantan-1-carbonsäureamid (98):

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,70 g (3,79 mmol) 2-Amino-6-chlorbenzthiazol und 0,75 g (3,79 mmol) Adamantan-1-carbonsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,30 g (3,79 mmol) absolutem Pyridin unter Argonschutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute: 0,27 g (21%)
 Aussehen: Beige, Feststoff
 Summenformel: C₁₈H₁₉ClN₂OS
 Molmasse: 346,9 g/mol
 Schmelzpunkt: 195 °C
 Codierung: SB299 / ST1367

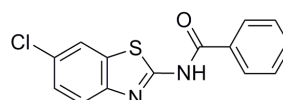


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,11 (s, 1H, NH-C=O), 8,12 (s, 1H, Benzthiazol-3- <i>H</i>), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H, Benzthiazol-6- <i>H</i>), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H, Benzthiazol-5- <i>H</i>), 2,03 (m, 3H, Ada-3- <i>H</i>), 1,98 (d, 6H, Ada-2- <i>H</i>), 1,71 (t, 6H, Ada-4- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 177,05 (C=O), 171,42 (Benzthiazol-1-C), 159,64 (Benzthiazol-6a-C), 147,50 (Benzthiazol-2a-C), 133,25 (Benzthiazol-4-C), 127,45 (Benzthiazol-5-C), 126,39 (Benzthiazol-3-C), 121,38 (Benzthiazol-6-C), 37,41 (Ada-2-C), 35,76 (Ada-1-C), 27,43 (Ada-4-C), 22,47 (Ada-3-C).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	347,2 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 62,33%, H 5,52%, N 8,08%, S 9,24%
	Gefunden:	C 62,43%, H 5,73%, N 7,85%, S 8,92%

N-(6-Chlorbenz[*d*]thiazol-2-yl)benzamid (99) [Bhargava & Sharma, 1962]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,70 g (3,79 mmol) 2-Amino-6-chlorbenzthiazol und 0,36 g (2,53 mmol) Benzoylchlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,20 g (2,53 mmol) absolutem Pyridin unter. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute: 0,31 g (43%)
 Aussehen: Hellgelb, Feststoff
 Summenformel: C₁₄H₉ClN₂OS
 Molmasse: 288,8 g/mol
 Schmelzpunkt: 233 °C
 Codierung: SB190 / ST1406



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 13,07 (s, 1H, NH-C=O), 8,22 (d, 2H, Ph-2- <i>H</i> , 6- <i>H</i>), 8,19 (s, 1H, Benzthiazol-3- <i>H</i>), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H, Benzthiazol-6- <i>H</i>), 7,74 (t,
--------------------	---	--

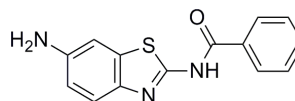
5 Experimenteller Teil

		$J = 7,3$, 1H, Ph-4-H), 7,64 (t, $J = 7,6$, 2H, Ph-3-H, -5-H), 7,55 (d, $J = 8,7$, 1H, Benzthiazol-5-H).
$^{13}\text{C-NMR}$	75 MHz DMSO- d^6	δ 165,97 (C=O), 159,58 (Benzthiazol-1-C), 147,40 (Benzthiazol-6a-C), 133,10 (Ph-1-C, Ph-4-C), 131,64 (Benzthiazol-2a-C), 128,64 (Ph-3-C, -5-C), 128,33 (Ph-2-C, -6-C), 127,71 (Benzthiazol-4-C), 126,49 (Benzthiazol-5-C), 121,67 (Benzthiazol-3-C), 121,47 (Benzthiazol-6-C).
ESI-MS	(m/z)	288,9 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 58,23%, H 3,14%, N 9,70%, S 11,10%
	Gefunden:	C 58,00%, H 3,22%, N 9,52%, S 10,88%

N-(6-Aminobenz[d]thiazol-2-yl)benzamid (**100**) [Graf et al., 2008]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.8 (Methode H2) aus 3,00 g (10,02 mmol) **V27** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 11,31 g (50,10 mmol) Zinn(II)chlorid Dihydrat in 100 ml Ethylacetat.

Ausbeute:	1,29 g (48%)
Aussehen:	Grau, Feststoff
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ OS
Molmasse:	269,3 g/mol
Schmelzpunkt:	238 °C
Codierung:	SB195 / ST1546

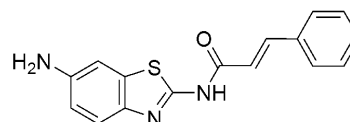


$^1\text{H-NMR}$	250 MHz, DMSO- d^6	δ 12,45 (s, 1H, NH-C=O), 8,14 (d, $J = 7,4$, 2H, Ph-2-H, -6-H), 7,66 (t, $J = 7,2$, 1H, Ph-4-H), 7,57 (t, $J = 7,7$, 2H, Ph-3-H, -5-H), 7,47 (d, $J = 8,6$, 1H, Benzthiazol-6-H), 7,07 (s, 1H, Benzthiazol-3-H), 6,76 (d, $J = 8,6$, 1H, Benzthiazol-5-H), 5,24 (s, 2H, NH ₂).
$^{13}\text{C-NMR}$	63 MHz DMSO- d_6	δ 146,02 (Benzthiazol-6a-C, -4-C), 132,57 (Benzthiazol-2a-C, Ph-4-C), 128,62 (Ph-3-C, -5-C), 128,15 (Ph-2-C, -6-C), 120,72 (Benzthiazol-6-C), 114,58 (Benzthiazol-5-C), 103,97 (Benzthiazol-3-C). Die Peaks für Benzthiazol-1-C, Ph-1-C und C=O sind nicht sichtbar.
nESI-MS	(m/z)	270,1 [M+H ⁺] (100%)
HR-MS	Berechnet:	270,06956
	Gefunden:	270,07003 (-1,740 ppm)

5.1.3.2.11 Synthese des *N*-(Benz[*d*]thiazol-2-yl)zimtsäureamids (**101**)*N*-(6-Aminobenz[*d*]thiazol-2-yl)zimtsäureamid (**101**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.8 (Methode H3) aus 0,57 g (1,75 mmol) **V28** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.1) und 1,75 g (14,72 mmol) Zinnpulver in 80 ml Essigsäure.

Ausbeute:	0,28 g (54%)
Aussehen:	Gelb, Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ OS
Molmasse:	295,4 g/mol
Schmelzpunkt:	256 °C (subl.)
Codierung:	SB217 / ST1545

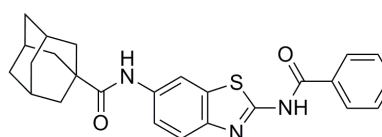


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,27 (s, 1H, NH-C=O), 7,72 (d, <i>J</i> = 15,9, 1H, C=O-CH=CH), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,3, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,47-7,40 (m, 4H, Benzthiazol-6- <i>H</i> , Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 7,02 (s, 1H, Benzthiazol-3- <i>H</i>), 6,92 (d, <i>J</i> = 15,7, 1H, C=O-CH=CH), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H, Benzthiazol-5- <i>H</i>), 5,22 (s, 2H, NH ₂).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ₆	δ 163,34 (Benzthiazol-1- <i>C</i>), 153,01 (C=O), 145,91 (Benzthiazol-4- <i>C</i>), 142,19 (Benzthiazol-6a- <i>C</i>), 139,88 (C=O-CH=CH), 134,34 (Ph-1- <i>C</i>), 133,27 (Benzthiazol-2a- <i>C</i>), 130,21 (Ph-4- <i>C</i>), 129,05 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 127,90 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 120,79 (C=O-CH=CH), 119,80 (Benzthiazol-6- <i>C</i>), 114,51 (Benzthiazol-5- <i>C</i>), 104,02 (Benzthiazol-3- <i>C</i>).
nESI-MS	(<i>m/z</i>)	296,1 [M+H ⁺] (100%)
HR-MS	Berechnet:	296,08521
	Gefunden:	296,08542 (-0,709 ppm)

5.1.3.2.12 Synthese des *N*-(5-Amid)benz[*d*]thiazol-2-yl)benzamid (**102**)*N*-(6-(Adamantan-1-yl-amid)benz[*d*]thiazol-2-yl)benzamid (**102**) [Graf et al., 2008]:

Die Synthese erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.10 (Methode J1) aus 0,57 g (2,12 mmol) **100** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.10) und 0,42 g (2,12 mmol) Adamantan-1-carbonsäurechlorid in 40 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Zugabe von 0,17 g (2,12 mmol) absolutem Pyridin unter Argon-schutzgasatmosphäre. Die Aufreinigung erfolgte gemäß Methode J1a.

Ausbeute:	0,51 g (56%)
Aussehen:	Beige, Feststoff
Summenformel:	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₂ S
Molmasse:	431,6 g/mol
Schmelzpunkt:	267 °C
Codierung:	SB208 / ST1405



5 Experimenteller Teil

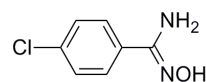
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 12,89 (s, 1H, NH-C=O-Ph), 9,36 (s, 1H, NH-C=O-Ada), 8,43 (s, 1H, Benzthiazol-3- <i>H</i>), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H, Benzthiazol-6- <i>H</i>), 7,71 (m, 2H, Benzthiazol-5- <i>H</i> , Ph-4- <i>H</i>), 7,63 (t, 2H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 2,10 (m, 3H, Ada-3- <i>H</i>), 2,01 (d, 6H, Ada-2- <i>H</i>), 1,78 (t, 6H, Ada-4- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	75 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 175,99 (C=O-Ada), 165,61 (Benzthiazol-1- <i>C</i>), 157,51 (C=O-Ph), 144,49 (Benzthiazol-6a- <i>C</i>), 135,47 (Benzthiazol-4- <i>C</i>), 132,83 (Ph-1- <i>C</i>), 131,83 (Benzthiazol-2a- <i>C</i> , Ph-4- <i>C</i>), 128,64 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,19 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 120,18 (Benzthiazol-5- <i>C</i>), 119,72 (Benzthiazol-6- <i>C</i>), 112,62 (Benzthiazol-3- <i>C</i>), 40,95 (Ada-2- <i>C</i>), 38,34 (Ada-1- <i>C</i>), 35,99 (Ada-4- <i>C</i>), 27,68 (Ada-3- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	432,5 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 69,58%, H 5,84%, N 9,74%, S 7,43%
	Gefunden:	C 69,34%, H 5,74%, N 9,58%, S 7,26%

5.1.3.2.13 Synthesen der *N'*-Hydroxybenzimidamide (V29-V31)

4-Chlor-*N'*-hydroxybenzimidamid (V29) [Truce & Naik, 1966]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.11 (Methode K) aus 1,38 g (10,00 mmol) *p*-Chlorbenzonnitril, 0,90 g (13,00 mmol) Hydroxylamin-HCl und 1,38 g (13,00 mmol) Natriumcarbonat in 30 ml Ethanol.

Ausbeute:	0,87 g (51%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₇ H ₇ ClN ₂ O
Molmasse:	170,6 g/mol
Codierung:	SB126



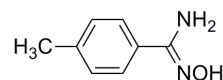
¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 9,76 (s, 1H, NOH), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 5,89 (s, <i>J</i> = 8,9, 2H, NH ₂).
--------------------	---	--

N'-Hydroxy-4-methylbenzimidamid (V30) [Schubart, 1886]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.11 (Methode K) aus 1,71 g (10,00 mmol) *p*-Tolunitril, 0,90 g (13,00 mmol) Hydroxylamin-HCl und 1,38 g (13,00 mmol) Natriumcarbonat in 30 ml Ethanol.

5 Experimenteller Teil

Ausbeute: 0,94 g (63%)
 Aussehen: Weiß, Feststoff
 Summenformel: C₈H₁₀N₂O
 Molmasse: 150,2 g/mol
 Schmelzpunkt: 149 °C
 Codierung: SB117

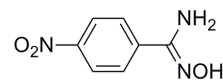


¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 9,57 (s, 1H, NOH), 7,58 (d, *J* = 8,1, 2H, CH₃-Ph-3-*H*, -5-*H*), 7,19 (d, *J* = 8,0, 2H, CH₃-Ph-2-*H*, -6-*H*), 5,76 (s, *J* = 8,9, 2H, NH₂), 2,32 (s, 3H, CH₃).
¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 150,83 (C=N), 138,38 (CH₃-Ph-1-C), 130,57 (CH₃-Ph-4-C), 128,83 (CH₃-Ph-2-C, -6-C), 125,36 (CH₃-Ph-3-C, -5-C), 20,84 (CH₃).
 ESI-MS (m/z) 151,2 [M+H⁺] (100%)

N'-Hydroxy-4-nitrobenzimidamid (**V31**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.11 (Methode K) aus 2,00 g (13,50 mmol) *p*-Nitrobenzonnitril, 1,22 g (17,55 mmol) Hydroxylamin-HCl und 1,86 g (17,55 mmol) Natriumcarbonat in 40 ml Ethanol.

Ausbeute: 1,12 g (46%)
 Aussehen: Gelb, Feststoff
 Summenformel: C₇H₇N₃O₃
 Molmasse: 181,2 g/mol
 Schmelzpunkt: 188 °C
 Codierung: SB150



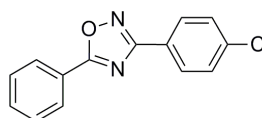
¹H-NMR 250 MHz, DMSO-*d*⁶ δ 10,13 (s, 1H, NOH), 8,22 (d, *J* = 8,1, 2H, NO₂-Ph-2-*H*, -6-*H*), 7,93 (d, *J* = 8,0, 2H, NO₂-Ph-3-*H*, -5-*H*), 6,06 (s, *J* = 8,9, 2H, NH₂).
¹³C-NMR 63 MHz DMSO-*d*⁶ δ 149,51 (C=N), 147,52 (NO₂-Ph-1-C), 139,63 (NO₂-Ph-4-C), 126,46 (NO₂-Ph-3-C, -5-C), 123,46 (NO₂-Ph-2-C, -6-C).

5.1.3.2.14 Synthesen der Oxadiazole (103-107)

3-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol (**103**) [Ainsworth, 1966]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.12 (Methode L) aus 0,20 g (1,17 mmol) **V29** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.13) und 0,20 g (1,42 mmol) Benzoylchlorid in 40 ml Pyridin.

Ausbeute: 0,21 g (58%)
 Aussehen: Weiß, Feststoff
 Summenformel: C₁₄H₉ClN₂O
 Molmasse: 256,7 g/mol
 Schmelzpunkt: 114 °C
 Codierung: SB128 / ST1257

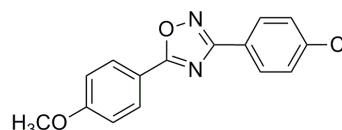


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,19 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8,10 (d, 2H, Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,76 (t, <i>J</i> = 8,6, 1H, Ph-4- <i>H</i>), 7,68 (m, 4H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 175,88 (Oxadiazol-5- <i>C</i>), 167,62 (Oxadiazol-3- <i>C</i>), 136,60 (Cl-Ph -1- <i>C</i>), 133,70 (Ph-4- <i>C</i>), 129,55 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i> , Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 128,87 (Cl-Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 127,92 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 125,21 (Cl-Ph-4- <i>C</i>), 123,43 (Ph-1- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	257,0 [M+H ⁺] (100%)
CHN	Berechnet:	C 65,51%, H 3,53%, N 10,91%
	Gefunden:	C 65,28%, H 3,24%, N 10,67%

3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol (**104**) [Ainsworth, 1966]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.12 (Methode L) aus 0,25 g (1,45 mmol) **V29** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.13) und 0,30 g (1,76 mmol) *p*-Methoxybenzoylchlorid in 50 ml Pyridin.

Ausbeute: 0,31 g (62%)
 Aussehen: Weiß, Feststoff
 Summenformel: C₁₅H₁₁ClN₂O₂
 Molmasse: 286,7 g/mol
 Schmelzpunkt: 162 °C
 Codierung: SB129 / ST1259



¹ H-NMR	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,14 (d, <i>J</i> = 8,2, 2H, CH ₃ O-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8,10 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H, Cl-Ph -3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,68 d, <i>J</i> = 7,7, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,1, 2H, CH ₃ O-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 3,90 (s, 3H, CH ₃ O).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 175,53 (Oxadiazol-5- <i>C</i>), 167,40 (Oxadiazol-3- <i>C</i>), 163,34 (CH ₃ O-Ph -1- <i>C</i>), 136,36 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 129,98 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 129,40 (CH ₃ O-Ph

5 Experimenteller Teil

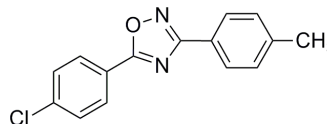
-3-C, -5-C), 128,86 (Cl-Ph-3-C, -5-C), 125,33 (Cl-Ph-4-C), 115,56 (CH₃O-Ph-4-C), 115,18 (CH₃O-Ph-2-C, -6-C), 55,70 (CH₃O).

ESI-MS	(m/z)	286,8 [M+H ⁺] (20%), 134,7 [unbek.] (100%)
CHN	Berechnet:	C 62,84%, H 3,87%, N 9,77%
	Gefunden:	C 62,56%, H 3,71%, N 9,70%

5-(4-Chlorphenyl)-3-*p*-tolyl-1,2,4-oxadiazol (**105**) [Grambal & Lasovsky, 1985]:

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.12 (Methode L) aus 0,50 g (3,30 mmol) **V30** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.13) und 0,70 g (4,00 mmol) *p*-Chlorbenzoylchlorid in 50 ml Pyridin.

Ausbeute:	0,41 g (46%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O
Molmasse:	270,7 g/mol
Schmelzpunkt:	149 °C
Codierung:	SB118 / ST1227

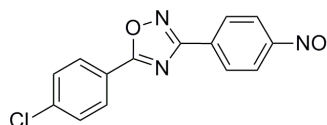


¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,29 (d, 2H, CH ₃ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8,08 (d, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,86 (d, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 7,52 (d, 2H, CH ₃ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,51 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 174,54 (Oxadiazol-5-C), 168,44 (Oxadiazol-3-C), 141,86 (Cl-Ph-1-C), 138,37 (CH ₃ -Ph-1-C), 129,82 (Cl-Ph-2-C, -6-C, -3-C, -5-C, CH ₃ -Ph-2-C, -6-C), 127,04 (CH ₃ -Ph-3-C, -5-C), 123,22 (CH ₃ -Ph-4-C), 122,28 (Cl-Ph-4-C), 21,18 (CH ₃).
ESI-MS	(m/z)	271,1 [M+H ⁺] (47%), 138,7 [unbek.] (100%)
CHN	Berechnet:	C 66,55%, H 4,10%, N 10,35%
	Gefunden:	C 66,59%, H 4,09%, N 10,38%

5-(4-Chlorphenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol (**106**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.12 (Methode L) aus 1,00 g (5,52 mmol) **V31** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.13) und 1,17 g (6,69 mmol) *p*-Chlorbenzoylchlorid in 60 ml Pyridin.

Ausbeute:	1,17 g (58%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₁₄ H ₈ ClN ₃ O ₃
Molmasse:	301,7 g/mol
Schmelzpunkt:	183 °C
Codierung:	SB152 / ST1258



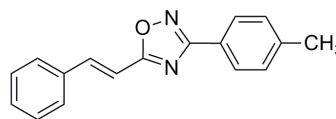
5 Experimenteller Teil

¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 8,46 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, NO ₂ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H, NO ₂ -Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 8,23 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H, Cl-Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i>), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H, Cl-Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 175,24 (Oxadiazol-5- <i>C</i>), 167,08 (Oxadiazol-3- <i>C</i>), 149,42 (NO ₂ -Ph-1- <i>C</i>), 138,48 (Cl-Ph-1- <i>C</i>), 131,78 (NO ₂ -Ph-4- <i>C</i>), 129,79 (Cl-Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i> , -3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,51 (NO ₂ -Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 124,46 (NO ₂ -Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 121,91 (Cl-Ph-4- <i>C</i>).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	299,1 [M-H ⁺] (20%), 154,6 [unbek.] (100%)
CHN	Berechnet:	C 55,74%, H 2,67%, N 13,93%
	Gefunden:	C 55,54%, H 2,73%, N 13,74%

(E)-5-Styryl-3-*p*-tolyl-1,2,4-oxadiazol (**107**):

Die Synthese und Aufreinigung erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2.12 (Methode L) aus 0,30 g (2,00 mmol) **V30** (vgl. Kapitel 5.1.3.2.13) und 0,40 g (2,42 mmol) Zimtsäurechlorid in 30 ml Pyridin.

Ausbeute:	0,18 g (28%)
Aussehen:	Weiß, Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O
Molmasse:	262,3 g/mol
Schmelzpunkt:	114 °C
Codierung:	SB136 / ST1228



¹ H-NMR	250 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 7,98 (m, 3H, Ph-3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , -4- <i>H</i>), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H, Ph-CH=CH), 7,85 (d, 1H, Ph-CH=CH), 7,49-7,41 (m, 6H, CH ₃ -Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i> , -3- <i>H</i> , -5- <i>H</i> , Ph-2- <i>H</i> , -6- <i>H</i>), 2,42 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C-NMR	63 MHz DMSO- <i>d</i> ⁶	δ 175,23 (Oxadiazol-5- <i>C</i>), 167,97 (Oxadiazol-3- <i>C</i>), 142,80 (Ph-1- <i>C</i>), 141,59 (Ph-CH=CH), 134,34 (CH ₃ -Ph-1- <i>C</i>), 130,71 (Ph-4- <i>C</i>), 129,85 (CH ₃ -Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 129,03 (Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 128,43 (Ph-2- <i>C</i> , -6- <i>C</i>), 127,01 (CH ₃ -Ph-3- <i>C</i> , -5- <i>C</i>), 123,56 (CH ₃ -Ph-4- <i>C</i>), 110,33 (Ph-CH=CH), 21,16 (CH ₃).
ESI-MS	(<i>m/z</i>)	263,0 [M+H ⁺] (58%), 130,7 [unbek.] (100%)
CHN	Berechnet:	C 77,84%, H 5,38%, N 10,68%
	Gefunden:	C 77,88%, H 5,53%, N 10,60%

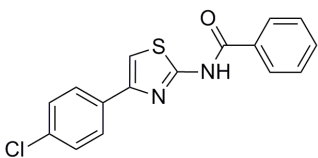
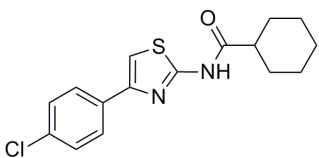
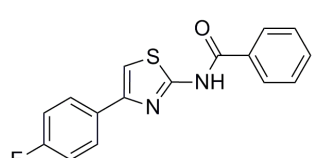
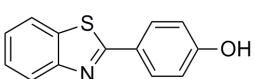
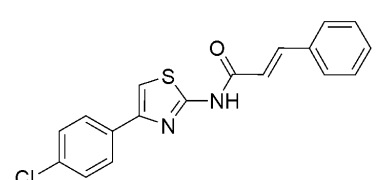
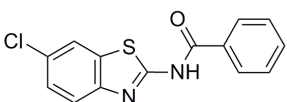
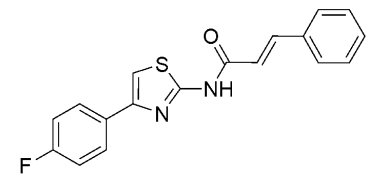
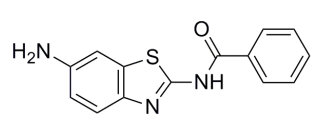
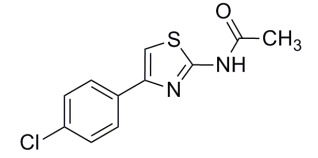
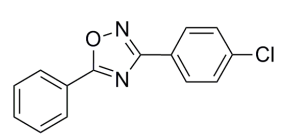
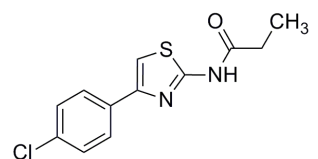
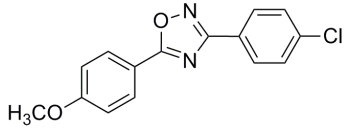
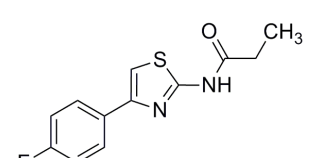
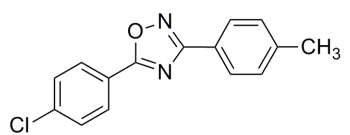
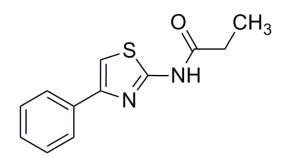
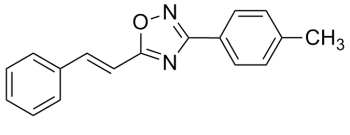
5.1.4 Kommerzielle Verfügbarkeit der Endverbindungen

Einige der von mir synthetisierten Endverbindungen sind mittlerweile (Juni 2012) kommerziell verfügbar. In Tabelle 5.1 sind diese Strukturen mit ihrer CAS-Nummer (*Chemical Abstracts Service Registry Number*), sofern vorhanden, aufgelistet.

Tabelle 5.1: Kommerziell verfügbare Verbindungen

#	Struktur	#	Struktur
44		54	
45		55	
46		56	
47		62	
51		64	
52		65	
			CAS-Nr.: 21344-81-0

Tabelle 5.1: Kommerziell verfügbare Verbindungen (Fortsetzung)

#	Struktur	#	Struktur
69		93	
72		97	 CAS-Nr.: 6265-55-0
75		99	
79		100	
83	 CAS-Nr.: 7496-60-8	103	
84		104	
87		105	
90		107	

5.2 Pharmakologisch-Experimenteller Teil

5.2.1 Bestimmung der Inhibition der 5-Lipoxygenase

Die Inhibition der 5-Lipoxygenase wurde in zwei verschiedenen Testsystemen bestimmt: zum einen in einem zellulären PMNL-Assay (intakte polymorphonukleäre Leukozyten) und zum anderen in einem zellfreien S100-Assay (Überstand nach Zentrifugation bei 100.000 x g) [Rödl, 2009; Werz *et al.*, 2002c].

Die Pufferlösungen und Reagenzien wurden bei folgenden Firmen bezogen: PAA (Pasching, Österreich), Merck (Darmstadt, Deutschland), Serva Electrophoresis (Heidelberg, Deutschland) und Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland). Die Ultraschall-Sonotrode stammt von der Firma Bandelin Electronic (Berlin, Deutschland) und als Ultrazentrifuge wurde das Gerät *Optima LE-80K, rotor type 70.1 Ti #96E4508* der Firma Beckman Coulter (Krefeld, Deutschland) verwendet. Als RP18-Säulen kamen *clean-up CEC 1811Z* der Firma Sepax-UCT (Chang Wu Zhong, China) zum Einsatz. Die stationäre Phase der HPLC bestand aus *Novapak C18-Radial Pack*-Säulen der Firma Waters (Milford, USA). Die Berechnung der IC₅₀-Werte erfolgte mit Hilfe der Software *SigmaPlot* (Version 1.1) der Firma Systat Software (Erkrath, Deutschland).

5.2.1.1 Aktivitätsassays

5.2.1.1.1 Vorbereitung der Testsysteme

Die Isolation der Leukozyten erfolgte aus venösem Blut, welches aus dem Labor der Eigenblutspende der Städtischen Kliniken Frankfurt-Höchst erhalten wurde. Das Blut wurde zunächst mit kaltem PBS-Puffer (phosphate buffered saline) verdünnt, wodurch ein konstanter pH-Wert von 7,4 gewährleistet werden konnte. Um die Erythrozyten mittels Sedimentation abtrennen zu können, wurden jeweils 40 ml verdünntes Blut mit 10 ml 5%-iger Dextran-PBS-Lösung vermischt, so dass sich nach ca. 30 Minuten die Erythrozyten am Boden absetzten. Im nächsten Schritt wurde der Überstand (PMNL, Leukozyten, Thrombozyten) auf 10 ml Lymphozytenseparationsmedium (LSM 1077) pipettiert und für zehn Minuten bei 800 x g (ohne Bremse, Raumtemperatur) zentrifugiert. Die PMNL wurden somit von den übrigen Blutbestandteilen abgetrennt, indem sie ein am Boden liegendes

5 Experimenteller Teil

Pellet formen. Die Monozyten und Thrombozyten reichern sich oberhalb des Separationsmediums an, so dass diese vorsichtig abgesaugt werden konnten (Abb. 5.1).



Abb. 5.1: Isolation der PMNL

Die PMNL-Pellets wurden zunächst in 1 ml kaltem PBS resuspendiert, anschließend auf 50 ml mit PBS aufgefüllt und abermals zentrifugiert: zehn Minuten bei 200 x g (mit Bremse). Da sich in den gewaschenen Pellets immer noch einige wenige Erythrozyten befinden, wurden nun zwei hypertonische Lysen durchgeführt: nach Zugabe von 10 ml kaltem MilliQ-Wasser wurde eine Minute gevortext, wodurch die Erythrozyten bedingt durch ihre dünnere Zellwand aufplatzen. Zum Stoppen der Lyse wurde 40 ml kaltes PBS hinzugefügt. Nachdem die Lösung für zehn Minuten bei 200 x g (mit Bremse) zentrifugiert wurde, erfolgte eine Wiederholung der Lyse mit MilliQ-Wasser. Schließlich wurden die isolierten PMNL in PBS-Glucose (1 g/l) resuspendiert und auf Eis aufbewahrt. Zur abschließenden Bestimmung der Zellzahl mittels einer Bürker-Zählkammer wurden 5 µl der Zellen mit einer 0,4%-igen Trypanblaulösung verdünnt (1:400). Da die Membran einer toten Zelle durchlässig ist für Trypanblau, färben sich diese blau, während lebende Zellen hell erscheinen.

Die synthetisierten Substanzen (s. Kapitel 5.1.3.1) wurden in 100% DMSO (Dimethylsulfoxid, Sigma-Aldrich, Steinheim) gelöst und in fünf Konzentrationen im Bereich von 0,01 µM und 100 µM verdünnt. Für einen Vortest wurden die Substanzen mit 30µM getestet. Zur Bestimmung des IC₅₀-Wertes wurden drei bis fünf unabhängige Testungen mit den fünf Konzentrationen gemacht. Bei jeder Inkubationsreihe wurden als Positivkontrolle drei Proben mit reinem DMSO und zwei mit dem bekannten 5-LO-Inhibitor BWA4C [Tateson *et al.*, 1988] in der Konzentration 0,08 µM (entspricht dem IC₅₀-Wert von BWA4C) mitinkubiert.

5.2.1.1.2 Der PMNL-Assay

Für jeden Inkubationsansatz wurden 5×10^6 Zellen in 1 ml PBS/Glucose (1 g/l) resuspendiert und 1 mM CaCl_2 hinzugegeben. Nachdem der Inhibitor in entsprechender Konzentration hinzugegeben wurde, wurde die Lösung 15 Minuten lang im Wasserbad bei 37 °C vorinkubiert. Währenddessen kann der Inhibitor in die Zelle eindringen und an die 5-LO binden. Im nächsten Schritt erfolgte die Aktivierung der 5-LO durch Zugabe von 20 μM Arachidonsäure und 2,5 μM Calcium Ionophor A23187. Das Ionophor ermöglicht dem Calcium das Eindringen in die Zelle, wodurch die Umsetzung der Arachidonsäure durch die 5-LO startet. Nach zehn Minuten bei 37 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 ml Methanol auf Eis abgestoppt.

5.2.1.1.3 Der S100-Assay

Um die Inhibition der 5-LO in einem zellfreien Assay bestimmen zu können, wurden $7,5 \times 10^6$ PMNL-Zellen in 1 ml PBS mit 1 mM EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) resuspendiert. Nach der Homogenisierung mittels Ultraschall-Sonotrode (3x 10 Sekunden), wurde das Zellhomogenat auf Eis gehalten und anschließend in einer Ultrazentrifuge für 70 Minuten bei 4 °C und 100.000 x g zentrifugiert. Der Überstand wurde mit 1 ml PBS (pH 7,4) und 1 mM EDTA und 1mM ATP aufgefüllt.

Im nächsten Schritt wurden die Inhibitoren in ihrer jeweiligen Konzentration hinzugegeben und 15 Minuten auf Eis vorinkubiert. Anschließend wurden 2 mM CaCl_2 und 20 μM Arachidonsäure hinzugegeben und die Proben zehn Minuten bei 37 °C inkubiert. Durch Zugabe von 1 ml Methanol auf Eis wurde die Reaktion gestoppt.

Beim S100-Assay wird im Gegensatz zum PMNL-Assay die doppelte Menge an CaCl_2 verwendet, da einige Ca^{2+} -Ionen von dem ebenfalls zugegebenen EDTA abgefangen werden und somit die Endkonzentration an Ca^{2+} -Ionen auch 1 mM beträgt.

5.2.1.2 Festphasenextraktion

Die während der beiden Inkubationen entstandenen 5-LO-Produkte wurden extrahiert, um sie später analysieren zu können. Zunächst wurde jeder Probe 200 ng Prostaglandin B₁ (PGB₁) hinzugefügt, desweiteren noch 30 µl 1N HCl und 510 µl PBS. PGB₁ dient hierbei als interner Standard, um die genaue Menge der 5-LO-Produkte bestimmen zu können. Das Verhältnis der Probe zum zugesetzten Standard bleibt bis zur Messung gleich, somit werden Ungenauigkeiten im Auftragen oder eventuelles Verdunsten im Autosampler vermieden und es können quantitative Ergebnisse erzielt werden.

Im nächsten Schritt erfolgt eine Auftrennung mittels RP18-Säulen, die zuvor mit Methanol und MilliQ-Wasser versetzt wurden. Durch das vorherige Ansäuern binden die 5-LO-Produkte an die Säule. Sie werden mit MilliQ-Wasser und 25%-igem Methanol gewaschen, anschließend mit 300 µl reinem Methanol eluiert und mit 125 µl MilliQ-Wasser verdünnt [Brungs *et al.*, 1995].

5.2.1.3 HPLC

Mit Hilfe der High Performance Liquid Chromatography (HPLC) können die 5-LO-Produkte aufgetrennt und per UV-Licht detektiert werden. Die stationäre Phase bestand aus einer C18-Säule (modifiziertes Kieselgel mit C18-Ketten an der Oberfläche) mit einer Partikelgröße von 4 µm. Die mobile Phase (Fließmittel) war zusammengesetzt aus 72% Methanol und 28% MilliQ-Wasser mit einem 0,007%-igen Zusatz von Trifluoressigsäure (TFA). Die Flussrate betrug 1,2 ml/min.

Zur Bestimmung der Menge vorhandener 5-LO-Produkte wurden 100 µl der Eluate injiziert und von der mobilen Phase aufgenommen. Im nächsten Schritt wurde das Gemisch mit einem Druck von 100 bis 200 bar durch die Säule gepresst, um eine möglichst kurze Durchflusszeit erzielen zu können. Während des Durchflusses geraten die einzelnen Produkte mit der Oberfläche der Säule in Wechselwirkungen. Je schwächer ein Produkt an der Säulenoberfläche bindet, desto schneller durchläuft es die Säule und desto eher wird es detektiert. Mit stärker bindenden Produkten verhält es sich genau gegenteilig, sie werden

5 Experimenteller Teil

also später detektiert. Basierend auf diesen verschiedenen starken Wechselwirkungen können komplexe Gemische getrennt und analysiert werden.

Die anschließende UV-Detektion wurde bei zwei verschiedenen Wellenlängen durchgeführt: PGB₁, LTB₄ sowie dessen Isomere *trans*-LTB₄ und *epi-trans*-LTB₄ wurden bei 280 nm detektiert, 5-/12-/15-HETE bei 235 nm (Abb. 5.2). 5-HETE und 5-HpETE eluierten als ein gemeinsamer Peak. Cysteinyl-Leukotriene (LTC₄, D₄, E₄) und Oxidationsprodukte von LTB₄ wurden nicht detektiert.

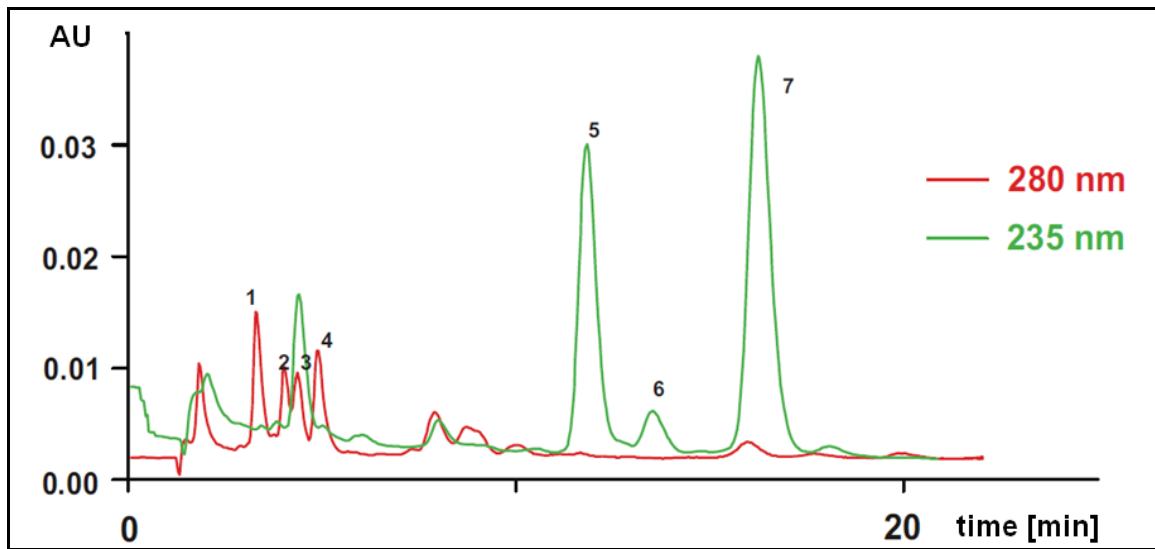


Abb. 5.2: Beispielchromatogramm von 5-LO-Produkten extrahiert aus PMNL. Aufgetragen ist die Retentionszeit (time) gegen die Absorption (AU). Die UV-detektierten Produkte sind:

280 nm:	1: PGB ₁ -Standard	Prostaglandin B ₁
	2: <i>trans</i> -LTB ₄	5(S),12(R)-Dihydroxy-6,8,10- <i>trans</i> -14- <i>cis</i> Eikosatetraensäure
	3: <i>epi-trans</i> -LTB ₄	5(S),12(S)-Dihydroxy-6,8,10- <i>trans</i> -14- <i>cis</i> Eikosatetraensäure
	4: LTB ₄	5(S)-12(R)-Dihydroxy-6,14- <i>cis</i> -8,10- <i>trans</i> Eikosatetraensäure
235 nm:	5: 15-HETE	15(S)-Hydroxy-5,8,11- <i>cis</i> -13- <i>trans</i> Eikosatetraensäure
	6: 12-HETE	12(S)-Hydroxy-5,8,14- <i>cis</i> -10- <i>trans</i> Eikosatetraensäure
	7: 5-H(p)ETE	5(S)-Hydro(pero)xy-6- <i>trans</i> -8,11,14- <i>cis</i> Eikosatetraensäure

Die Menge der 5-LO-Produkte wird nun über die entstandenen Peaks im Chromatogramm mit Hilfe des Standards (PGB₁) berechnet. Dieser Standard-Peak stellt die Menge des eingesetzten PGB₁ (200 ng) dar. Die Darstellung der 5-LO-Produktbildung erfolgt in ng pro

10^6 Zellen. Die 5-LO-Aktivität wird schließlich als Produkt aus *trans*-LTB₄, *epi-trans*-LTB₄, LTB₄ und 5-H(p)ETE ermittelt (Formel 5.1).

$m_x = \frac{m_s \cdot M_{rx} \cdot F_x \cdot E_s}{M_{rs} \cdot F_s \cdot E_x}$	<p>M Menge des Analyten [mol]</p> <p>s Standard</p> <p>x Analyt</p> <p>M_r Molekulargewicht</p> <p>E Molarer Absorptionskoeffizient</p> <p>F Fläche</p>
---	---

Formel 5.1: Berechnung der 5-LO-Aktivität.

Um die prozentuale Hemmung im Vergleich zur Kontrolle angeben zu können, wurden die errechneten Aktivitätswerte mit denen der DMSO-Proben, die auf 100% gesetzt wurden, ins Verhältnis gebracht. Der IC₅₀-Wert wird mittels der getesteten Konzentrationen mit dem Programm SigmaPlot bestimmt.

5.2.2 Bestimmung der Zytotoxizität

Die Bestimmung der Zytotoxizität erfolgte in zwei verschiedenen Testsystemen: dem WST-1- (*water soluble tetrazolium*) und dem LDH-Assay (Laktatdehydrogenase). In beiden Testsystemen kamen U937-Zellen zum Einsatz. Dabei handelte es sich um humane Leukämie-Monozyten, die mit RPMI-1660-Medium versorgt wurden, welches 10% FKS (fetales Kälberserum), 100 µg/ml Streptomycin und 100 U/ml Penicillin enthielt. Die Zellen wurden bei 37°C in 5%-iger CO₂-Atmosphäre kultiviert.

Die Pufferlösungen und Reagenzien wurden wie in Kapitel 5.2.1 bereits erwähnt bei folgenden Firmen bezogen: PAA (Pasching, Österreich), Merck (Darmstadt, Deutschland), Serva Electrophoresis (Heidelberg, Deutschland) und Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland). Der WST-1-Assay wurde von der Firma Roche Diagnostic (Mannheim, Deutschland) erworben und als LDH-Assay wurde das *Cytotoxicity-detection-1-Kit* ebenfalls von Roche Diagnostic (Mannheim, Deutschland) verwendet. Zum Auslesen der Mikroplatten kam das Gerät *infinite M200* der Tecan Group (Crailsheim, Deutschland) zum Einsatz.

5.2.2.1 Der WST-1-Assay

Mit Hilfe des WST-1-Assays kann die Gesamtaktivität einer Zellpopulation nach der Inkubation mit den Testsubstanzen kolorimetrisch bestimmt werden.

Zunächst wurden die U937-Zellen in einer Dichte von 10^4 Zellen pro *well* auf einer 96-*well*-Platte ausgesät. Anschließend wurden 10% FKS und die ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen für jeweils 48 Stunden hinzugegeben. Gemäß der Vorschrift des Herstellers wurde zuletzt die Überlebensrate der Zellen mit einem Mikroplatten-Lesegerät analysiert. Die Experimente wurden dreimal durchgeführt und die Mittelwerte mit Standardabweichung berechnet.

5.2.2.2 Der LDH-Assay

Der LDH-Assay (Laktatdehydrogenase-Assay) dient zur Bestimmung der Zelltodrate nach der Inkubation mit den Testsubstanzen.

Die U937-Zellen wurden mit einer Dichte von $1,5 \times 10^4$ Zellen pro *well* auf einer 96-*well*-Platte ausgesät und jeweils 48 Stunden mit ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen oder DMSO als Positivkontrolle versetzt. Anschließend wurden die Platten zentrifugiert (250 x g, 4 Min.) und ein Teil des Überstandes wurde auf eine saubere Mikroplatte überführt. Gemäß der Vorschrift des Herstellers wurde nun die Zelltodrate mit einem Mikroplatten-Lesegerät bestimmt. Als Kontrollsubstanz wurde ein Detergenz eingesetzt, welches die maximale LDH-Freisetzung bestimmte und somit auf 100% gesetzt wurde. Außerdem wurde der Non-Redox-Inhibitor REV5901 (vgl. Kap. 1.1.4.6.2.2) als zytotoxische Kontrolle verwendet und als Referenzsubstanz auf 100% gesetzt [Fischer *et al.*, 2010]. Die Experimente wurden ebenfalls dreimal durchgeführt und die Mittelwerte mit Standardabweichung berechnet.

6 Literaturverzeichnis

A

Ainsworth, C.; **1966**. Thermal fragmentation of 3,5-diaryl-1,2,4-oxadiazoles. *J. Heterocycl. Chem.* (4): 470-471.

Al-Mawsawi, L.Q., Fikkert, V., Dayam, R., Witvrouw, M., Burke, T.R. Jr., Borchers, C.H., Neamati, N.; **2006**. Discovery of a small-molecule HIV-1 integrase inhibitor-binding site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (26): 10080-10085.

Allende, M.L., Sasaki, T., Kawai, H., Olivera, A., Mi, Y., van Echten-Deckert, G., Hajdu, R., Rosenbach, M., Keohane, C.A., Mandala, S., Spiegel, S., Proia, R.L.; **2004**. Mice deficient in sphingosine kinase 1 are rendered lymphopenic by FTY720. *J. Biol. Chem.* (50): 52487-52492.

Avis, I., Hong, S.H., Martinez, A., Moody, T., Choi, Y.H., Trepel, J., Das, R., Jett, M., Mulshine, J.L.; **2001**. Five-lipoxygenase inhibitors can mediate apoptosis in human breast cancer cell lines through complex eicosanoid interactions. *FASEB J.* (11): 2007-2009.

B

Baker, B.R., Erickson, E.H.; **1969**. Irreversible enzyme inhibitors. CLII. Proteolytic enzymes. 10. Inhibition of guinea pig complement by substituted benzamidines. *J. Med. Chem.* (3): 408-414.

Baeck, M.; **2008**. Inflammatory signaling through leukotriene receptors in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* (3): 244-251.

Barzen, S., Rödl, C.B., Lill, A., Steinhilber, D., Stark, H., Hofmann, B.; **2012**. Synthesis and biological evaluation of a class of 5-benzylidene-2-phenyl-thiazolinones as potent 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* (11): 3575-3583.

Beljanski, V., Knaak, C., Zhuang, Y., Smith, C.D.; **2011**. Combined anticancer effects of sphingosine kinase inhibitors and sorafenib. *Invest. New Drugs.* (6): 1132-1142.

Bhargava, P.N., Sharma, S.C.; **1962**. Studies on Sulfabenzothiazoles. *Bull. Chem. Soc. Japan* (6): 942-945.

Billich, A., Ettmayer, P.; **2004**. Fluorescence-based assay of sphingosine kinases. *Anal. Biochem.* (1): 114-119.

Bogert, M.T., Kohnstamm, L.; **1903**. *p*-Aminobenzonitrile. *J. Am. Chem. Soc.* (5): 478-483.

Bogert, M.T., Corbitt, H.B.; **1926**. Researches on thiazoles. IX. Further studies on derivatives of 2-Benzothiazole. *J. Am. Chem. Soc.* (3): 783-788.

Bolli, M.H., Abele, S., Binkert, C., Bravo, R., Buchmann, S., Bur, D., Gatfield, J., Hess, P., Kohl, C., Mangold, C., Mathys, B., Menyhart, K., Müller, C., Nayler, O., Scherz, M., Schmidt, G., Sippel, V., Steiner, B., Strasser, D., Treiber, A., Weller, T.; **2010**. 2-Imino-thiazolidin-4-one derivatives as potent, orally active S1P1 receptor agonists. *J. Med. Chem.* (10): 4198-4211.

Bonhoure, E., Pchejetski, D., Aouali, N., Morjani, H., Levade, T., Kohama, T., Cuvillier, O.; **2006**. Overcoming MDR-associated chemoresistance in HL-60 acute myeloid leukemia cells by targeting sphingosine kinase-1. *Leukemia* (1): 95-102.

Borgeat, P., Hamberg, M., Samuelsson, B.; **1976**. Transformation of arachidonic acid and homo- γ -linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* (24): 7816-7820.

Borgeat, P., Samuelsson, B.; **1979**. Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* (16): 7865-7869.

Brinkmann, V.; **2007**. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol. Ther.* (1): 84-105.

Brock, T.G.; **2008**. Capturing proteins that bind polyunsaturated fatty acids: demonstration using arachidonic acid and eicosanoids. *Lipids* (2): 161-169.

Brown, F., Mann, F.G.; **1948**. The mechanism of indole formation from phenacylarylamines. Part II. The stability and reactions of phenacyl-*N*-alkylarylamines. *J. Chem. Soc.*: 847-858.

Brungs, M., Radmark, O., Samuelsson, B., Steinhilber, D.; **1995**. Sequential induction of 5-lipoxygenase gene expression and activity in Mono Mac 6 cells by transforming growth factor beta and 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1): 107-111.

Buehrer, B.M., Bell, R.M.; **1992**. Inhibition of sphingosine kinase in vitro and in platelets. Implications for signal transduction pathways. *J. Biol. Chem.* (5): 3154-3159.

Buhl, R., Berdel, D., Criée, C.P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Rabe, K., Rolke, M., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Ukena, D., Vogelmeier, C., Welte, T., Wettengel, R., Worth, H.; **2006**. Guidelines for diagnosis and treatment of asthma patients. *Pneumologie* (3): 139-77.

C

Caballero, S., Swaney, J., Moreno, K., Afzal, A., Kielczewski, J., Stoller, G., Cavalli, A., Garland, W., Hansen, G., Sabbadini, R., Grant, M.B.; **2009**. Anti-sphingosine-1-phosphate monoclonal

antibodies inhibit angiogenesis and sub-retinal fibrosis in a murine model of laser-induced choroidal neovascularization. *Exp. Eye Res.* (3): 367-377.

Carter, G.W., Young, P.R., Albert, D.H., Bouska, J., Dyer, R., Bell, R.L., Summers, J.B., Brooks, D.W.; **1991**. 5-lipoxygenase inhibitory activity of zileuton. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (3): 929-937.

Chen, X.S., Funk, C.D.; **2001**. The N-terminal "beta-barrel" domain of 5-lipoxygenase is essential for nuclear membrane translocation. *J. Biol. Chem.* (1): 811-818.

Clemens, J.J., Davis, M.D., Lynch, K.R., Macdonald, T.L.; **2003**. Synthesis of para-alkyl aryl amide analogues of sphingosine-1-phosphate: discovery of potent S1P receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (20): 3401-3404.

Clinicaltrials.gov; **2011**. ABC294640 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors (ABC-101). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01488513?term=sphingosine&rank=1>.

Clinicaltrials.gov; **2012a**. Safety and Efficacy of KRP203 in Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=KRP203&rank=1>.

Clinicaltrials.gov; **2012b**. Efficacy & Safety in Moderately Active Refractory Ulcerative Colitis Patients. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01375179?term=KRP203&rank=2>.

Crawley, G.C., Dowell, R.I., Edwards, P.N., Foster, S.J., McMillan, R.M., Walker, E.R., Waterson, D., Bird, T.G., Bruneau, P., Giroaeau, J.M.; **1992**. Methoxytetrahydropyrans. A new series of selective and orally potent 5-lipoxygenase inhibitors. *J. Med. Chem.* (14): 2600-2609.

D

Davis, M.D., Clemens, J.J., Macdonald, T.L., Lynch, K.R.; **2005**. Sphingosine 1-phosphate analogs as receptor antagonists. *J. Biol. Chem.* (11): 9833-9841.

Diamant, Z., Timmers, M.C., van der Veen, H., Friedman, B.S., De Smet, M., Depre, M., Hilliard, D., Bel, E.H., Sterk, P.J.; **1995**. The effect of MK-0591, a novel 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, on leukotriene biosynthesis and allergen-induced airway responses in asthmatic subjects in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* (1 Pt. 1): 42-51.

Diez, E., Louis-Flamberg, P., Hall, R.H., Mayer, R.J.; **1992**. Substrate specificities and properties of human phospholipases A₂ in a mixed vesicle model. *J. Biol. Chem.* (26): 18342-18348.

Ding, X.Z., Iversen, P., Cluck, M.W., Knezetic, J.A., Adrian, T.E.; **1999**. Lipoxygenase inhibitors abolish proliferation of human pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1): 218-223.

Dixon, R.A.F., Diehl, R.E., Opas, E., Rands, E., Vickers, P.J., Evans, J.F., Gillard, J.W., Miller, D.K.; **1990**. Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis. *Nature* (6255): 282–284.

Dodson, R.M., King, L.C.; **1945**. The reaction of ketones with halogens and thiourea. *J. Am. Chem. Soc.* (12): 2242-2243.

Döll, F., Pfeilschifter, J., Huwiler, A.; **2005**. The epidermal growth factor stimulates sphingosine kinase-1 expression and activity in the human mammary carcinoma cell line MCF7. *Biochim. Biophys. Acta* (1-3): 72-81.

Domröse, A.-M., Grützmacher, H.-F.; **1987**. Destabilized carbenium ions. Secondary and tertiary α -acetylbenzyl cations and α -benzoylbenzyl cations. *Org. Mass Spectrom.* (7): 437-443.

Douglass, I.B., Dains, F.B.; **1934**. The preparation and hydrolysis of mono- and disubstituted benzoylthioureas. *J. Am. Chem. Soc.* (6): 1408-1409.

E

Eckenstein, J., Brogle, E., Sorkin, E., Erlenmeyer, H.; **1950**. Über die Eigenschaften einiger Phenylazol-Derivate. *Helv. Chim. Acta* (5): 1353-1365.

Endo, K., Igarashi, Y., Nisar, M., Zhou, Q.H., Hakomori, S.; **1991**. Cell membrane signaling as target in cancer therapy: inhibitory effect of N,N-dimethyl and N,N,N-trimethyl sphingosine derivatives on in vitro and in vivo growth of human tumor cells in nude mice. *Cancer Res.* (6): 1613-1618.

Esser, J., Rakonjac, M., Hofmann, B., Fischer, L., Provost, P., Schneider, G., Steinhilber, D., Samuelsson, B., Radmark, O.; **2010**. Coactosin-like protein functions as a stabilizing chaperone for 5-lipoxygenase: role of tryptophan 102. *Biochem. J.* (1): 265-274.

Evans, J.F., Leveille, C., Mancini, J.A., Prasit, P., Therien, M., Zamboni, R., Gauthier, J.Y., Fortin, R., Charleson, P., Macintyre, D.E., Luell, S., Bach, T.J., Meurer, R., Guay, J., Vickers, P.J., Rouzer, C.A., Gillard, J.W., Miller, D.K.; **1991**. 5-Lipoxygenase-activating protein is the target of a quinoline class of leukotriene synthesis inhibitors. *Mol. Pharmacol.* (1): 22-27.

Evans, J.F., Ferguson, A.D., Mosley, R.T., Hutchinson, J.H.; **2008**. What's all the FLAP about?: 5-lipoxygenase-activating protein inhibitors for inflammatory diseases. *Trends Pharmacol. Sci.* (2): 72-78.

F

Feldberg, W., Kellaway, C.H.; **1938**. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J. Physiol.* (2): (187-226).

Ferguson, A.D., McKeever, B.M., Xu, S., Wisniewski, D., Miller, D.K., Yamin, T.T., Spencer, R.H., Chu, L., Ujjainwalla, F., Cunningham, B.R., Evans, J.F., Becker, J.W.; **2007**. Crystal structure of inhibitor-bound human 5-lipoxygenase-activating protein. *Science* (5837): 510-512.

Feuerstein G.; **1984**. Leukotrienes and the cardiovascular system. *Prostaglandins* (5): 781-802.

Fischer, L., Szellas, D., Radmark, O., Steinhilber, D., Werz, O.; **2003**. Phosphorylation- and stimulus-dependent inhibition of cellular 5-lipoxygenase activity by nonredox-type inhibitors. *FASEB J.* (8): 949-951.

Fischer, A.S., Metzner, J., Steinbrink, S.D., Ulrich, S., Angioni, C., Geisslinger, G., Steinhilber, D., Maier, T.J.; **2010**. 5-Lipoxygenase inhibitors induce potent anti-proliferative and cytotoxic effects in human tumour cells independently of suppression of 5-lipoxygenase activity. *Br. J. Pharmacol.* (4): 936-949.

Flamand, N., Luo, M., Peters-Golden, M., Brock, T.G.; **2009**. Phosphorylation of serine 271 on 5-lipoxygenase and its role in nuclear export. *J. Biol. Chem.* (1): 306-313.

Fleet, G.W.J., Porter, R.R., Knowles, J.R.; **1969**. Affinity Labelling of Antibodies with Aryl Nitrene as Reactive Group. *Nature* (224): 511-512.

French, K.J., Schrecengost, R.S., Lee, B.D., Zhuang, Y., Smith, S.N., Eberly, J.L., Yun, J.K., Smith, C.D.; **2003**. Discovery and evaluation of inhibitors of human sphingosine kinase. *Cancer Res.* (18): 5962-5969.

French, K.J., Upson, J.J., Keller, S.N., Zhuang, Y., Yun, J.K., Smith, C.D.; **2006**. Antitumor activity of sphingosine kinase inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2): 596-603.

French, K.J., Zhuang, Y., Maines, L.W., Gao, P., Wang, W., Beljanski, V., Upson, J.J., Green, C.L., Keller, S.N., Smith, C.D.; **2010**. Pharmacology and antitumor activity of ABC294640, a selective inhibitor of sphingosine kinase-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1): 129-139.

Friedman, B.S., Bel, E.H., Buntinx, A., Tanaka, W., Han, Y.H., Shingo, S., Spector, R., Sterk, P.; **1993**. Oral leukotriene inhibitor (MK-886) blocks allergen-induced airway responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* (4): 839-844.

Fujishiro, J., Kudou, S., Iwai, S., Takahashi, M., Hakamata, Y., Kinoshita, M., Iwanami, S., Izawa, S., Yasue, T., Hashizume, K., Murakami, T., Kobayashi, E.; **2006**. Use of sphingosine-1-

phosphate 1 receptor agonist, KRP-203, in combination with a subtherapeutic dose of cyclosporine A for rat renal transplantation. *Transplantation* (6): 804-812.

Fujita, T., Inoue, K., Yamamoto, S., Ikumoto, T., Sasaki, S., Toyama, R., Chiba, K., Hoshino, Y., Okumoto, T.; **1994**. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite. *J. Antibiot.* (2): 208-215.

Funk, C.D.; Hoshiko, S.; Matsumoto, T.; Radmark, O.; Samuelsson, B.; **1989**. Characterization of the human 5-lipoxygenase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (8): 2587-2591.

Funk, C.D.; **2001**. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* (5548): 1871-1875.

Funk, C.D.; **2005**. Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* (8): 664-672.

G

Gallwitz, W.E., Mundy, G.R., Lee, C.H., Qiao, M., Roodman G.D., Raftery, M., Gaskell, S.J., Bonewald, L.F.; **1993**. 5-Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid stimulate isolated osteoclasts to resorb calcified matrices. *J. Biol. Chem.* (14): 10087-10094.

Gijon, M.A., Spencer, D.M., Leslie, C.C.; **2000**. Recent advances in the regulation of cytosolic phospholipase A₂. *Advan. Enzyme Regul.* (1): 255-268.

Gilbert, N.C., Bartlett, S.G., Waight, M.T., Neau, D.B., Boeglin, W.E., Brash, A.R., Newcomer, M.E.; **2011**. The structure of human 5-lipoxygenase. *Science* (6014): 217-219.

Goossens L., Pommery, N., Henichart, J.P.; **2007**. COX-2/5-LOX dual acting anti-inflammatory drugs in cancer chemotherapy. *Curr. Top. Med. Chem.* (3): 283-296.

Graf, C., Klumpp, M., Habig, M., Rovina, P., Billich, A., Baumruker, T., Oberhauser, B., Bornancin, F.; **2008**. Targeting ceramide metabolism with a potent and specific ceramide kinase inhibitor. *Mol. Pharmacol.* (4): 925-932.

Grambal, F., Lasovsky, J.; **1985**. Cyclization of O-benzoylbenzamidoxime derivatives in water-alcohol media. *Collect. Czech. Chem. Commun.* (12): 2722-2729.

H

Hait, N.C., Bellamy, A., Milstien, S., Kordula, T., Spiegel, S.; **2007**. Sphingosine kinase type 2 activation by ERK-mediated phosphorylation. *J. Biol. Chem.* (16): 12058-12065.

Hait, N.C., Allegood, J., Maceyka, M., Strub, G.M., Harikumar, K.B., Singh, S.K., Luo, C., Marmorstein, R., Kordula, T., Milstien, S., Spiegel, S.; **2009**. Regulation of histone acetylation in the nucleus by sphingosine-1-phosphate. *Science* (5945): 1254-1257.

Hamberg, M., Samuelsson, B.; **1974**. Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (9): 3400-3404.

Hammarberg, T., Radmark, O.; **1999**. 5-Lipoxygenase binds calcium. *Biochemistry* (14): 4441-4447.

Hammarberg, T., Provost, P., Persson, B., Radmark, O.; **2000**. The N-terminal domain of 5-lipoxygenase binds calcium and mediates calcium stimulation of enzyme activity. *J. Biol. Chem.* (49): 38787-38793.

Hargrave, K.D., Hess, F.K., Oliver, J.T.; **1983**. N-(4-Substituted-thiazolyl)oxamic acid derivatives, new series of potent, orally active antiallergy agents. *J. Med. Chem.* (8): 1158-1163.

Hartmann, T., Kuchenbecker, J., Grimm, M.O.; **2007**. Alzheimer's disease: the lipid connection. *J. Neurochem.* (S1): 159-170.

Hatano, K., Matsui, M.; **1973**. Syntheses of 2,4-Dicyanophenoxyacetic acid and its analogues. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* (12): 2917-2919.

Hatzelmann, A., Fruchtmann, R., Mohrs, K.H., Raddatz, S., Matzke, M., Pleiss, U., Keldenich, J., Müller-Peddinghaus, R.; **1994**. Mode of action of the leukotriene synthesis (FLAP) inhibitor BAY X1005: implications for biological regulation of 5-lipoxygenase. *Agents Actions* (1-2): 64-68.

Herz, T., Krauss, R., Kubbutat, M., Lang, M., Schaechtele, C., Tasler, S., Totzke, F.; **2006**. Benzazole analogues and uses thereof. *Patent*, US2006/0142570.

Hirata, Y., Nakata, H., Yamada, K., Okuhara, K., Naito, T.; **1961**. The structure of Aureothin, a nitro compound obtained from streptomyces thioluteus. *Tetrahedron* (3-4): 252-274.

Hla, T.; **2004**. Physiological and pathological actions of sphingosine 1-phosphate. *Semin. Cell Dev. Biol.* (5): 513-520.

Hla, T., Brinkmann, V.; **2011**. Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. *Neurology* (8 Suppl. 3): S3-S8.

Hofmann, B., Franke, L., Proschak, E., Tanrikulu, Y., Schneider, P., Steinhilber, D., Schneider, G.; **2008**. Scaffold-hopping cascade yields potent inhibitors of 5-Lipoxygenase. *ChemMedChem* (10): 1535-1538.

Hofmann, B.; **2009**. Identifizierung und Charakterisierung neuartiger 5-Lipoxygenase-Inhibitoren - *in silico* und *in vitro*. *Dissertation*, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Hofmann, B., Barzen, S., Rödl, C.B., Kiehl, A., Borig, J., Zivkovic, A., Stark, H., Schneider G., Steinhilber, D.; **2011**. A class of 5-benzylidene-2-phenylthiazolinones with high potency as direct 5-lipoxygenase inhibitors. *J. Med. Chem.* (6): 1943-1947.

Hofmann, B., Rödl, C.B., Kahnt, A.S., Maier, T.J., Michel, A.A., Hoffmann, M., Rau, O., Awwad, K., Pellowska, M., Wurglics, M., Wacker, M., Zivković, A., Fleming, I., Schubert-Zsilavec, M., Stark, H., Schneider, G., Steinhilber, D; **2012**. Molecular pharmacological profile of a novel thiazolinone-based direct and selective 5-lipoxygenase inhibitor. *Br. J. Pharmacol.* (7): 2304-2313.

Horrillo, R., Gonzalez-Periz, A., Martinez-Clemente, M., Lopez-Parra, M., Ferre, N., Titos, E., Moran-Salvador, E., Deulofeu, R., Arroyo, V., Claria, J.; **2010**. 5-lipoxygenase activating protein signals adipose tissue inflammation and lipid dysfunction in experimental obesity. *J. Immunol.* (7): 3978-3987.

Hughes, J.L., Liu, R.C., Enkoji, T., Smith, C.M., Bastian, J.W., Luna, P.D.; **1975**. Cardiovascular activity of aromatic guanidine compounds. *J. Med. Chem.* (11): 1077-1088.

Hurd, C.D., Wehrmeister, H.L.; **1949**. The 2-Aminothiazoles. *J. Am. Chem. Soc.* (12): 4007-4010.

Huwiler, A., Döll, F., Ren, S., Klawitter, S., Greening, A., Römer, I., Bubnova, S., Reinsberg, L., Pfeilschifter, J.; **2006**. Histamine increases sphingosine kinase-1 expression and activity in the human arterial endothelial cell line EA.hy 926 by a PKC-alpha-dependent mechanism. *Biochim. Biophys. Acta* (3): 367-376.

Huwiler, A., Pfeilschifter, J.; **2006**. Altering the sphingosine-1-phosphate/ceramide balance: a promising approach for tumor therapy. *Curr. Pharm. Des.* (35): 4625-4635.

Huwiler, A., Pfeilschifter, J.; **2008**. New players on the center stage: sphingosine 1-phosphate and its receptors as drug targets. *Biochem. Pharmacol.* (10): 1893-1900.

I

Igarashi, N., Okada, T., Hayashi, S., Fujita, T., Jahangeer, S., Nakamura, S.; **2003**. Sphingosine kinase 2 is a nuclear protein and inhibits DNA synthesis. *J. Biol. Chem.* (47): 46832-46839.

Igarashi, J., Michel, T.; **2008**. S1P and eNOS regulation. *Biochim. Biophys. Acta* (9): 489-495.

Israel, E., Cohn, J., Dubé, L., Drazen, J.M.; **1996**. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. A randomized controlled trial. Zileuton Clinical Trial Group. *JAMA* (12): 931-936.

J

Jampilek, J., Dolezal, M., Opletalova, V., Hartl, J.; **2006**. 5-Lipoxygenase, leukotrienes biosynthesis and potential antileukotrienic agents. *Curr. Med. Chem.* (2): 117-129.

Jo, E., Sanna, M.G., Gonzalez-Cabrera, P.J., Thangada, S., Tigyi, G., Osborne, D.A., Hla, T., Parrill, A.L., Rosen, H.; **2005**. S_1P_1 -selective in vivo-active agonists from high-throughput screening: off-the-shelf chemical probes of receptor interactions, signaling, and fate. *Chem. Biol.* (6): 703-715.

Jones, T.R., Labelle, M., Belley, M., Champion, E., Charette, L., Evans, J., Ford-Hutchinson, A.W., Gauthier, J.Y., Lord, A., Masson, P., McAuliffe, M., McFarlane, C.S., Metters, K.M., Pickett, C., Piechuta, H., Rochette, C., Rodger, I.W., Sawyer, N., Yoyn, R.N., Zamboni, R., Abraham, W.M.; **1995**. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D_4 receptor antagonist. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* (2): 191-201.

K

Kamal, A., Nasser A. Khan, M., Srinivasa Reddy, K., Srikanth, Y.V.V., Sridhar, B.; **2008**. Synthesis, structural characterization and biological evaluation of novel [1,2,4]triazolo[1,5-b][1,2,4]benzothiadiazine-benzothiazole conjugates as potential anticancer agents. *Chem. Biol. Drug Des.* (1): 76-86.

Kapitonov, D., Allegood, J.C., Mitchell, C., Hait, N.C., Almenara, J.A., Adams, J.K., Zipkin, R.E., Dent, P., Kordula, T., Milstien, S., Spiegel, S.; **2009**. Targeting sphingosine kinase 1 inhibits Akt signaling, induces apoptosis, and suppresses growth of human glioblastoma cells and xenografts. *Cancer Res.* (17): 6915-6923.

Katritzky, A.R., Shestopalov, A.A., Suzuki, K.; **2005**. A convenient synthesis of chiral 1,2,4-oxadiazoles from N-protected (α -aminoacyl)benzotriazoles. *Arkivoc* (8): 36-55.

Kedderis, L.B., Bozigian, H.P., Kleeman, J.M., Hall, R.L., Palmer, T.E., Harrison, S.D. Jr., Susick, R.L. Jr.; **1995**. Toxicity of the protein kinase C inhibitor safingol administered alone and in combination with chemotherapeutic agents. *Fundam. Appl. Toxicol.* (2): 201-217.

Kennedy, B.P., Diehl, R.E., Boie, Y., Adam, M., Dixon, R.A.F.; **1991**. Gene characterization and promoter analysis of the human 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP). *J. Biol. Chem.* (13): 8511-8516.

Kennedy, A.J., Mathews, T.P., Kharel, Y., Field, S.D., Moyer, M.L., East, J.E., Houck, J.D., Lynch, K.R., Macdonald, T.L.; **2011**. Development of amidine-based sphingosine kinase 1 nanomolar inhibitors and reduction of sphingosine 1-phosphate in human leukemia cells. *J. Med. Chem.* (10): 3524-3548.

Khan, M.H., Haque, R., Safi, A.; **1998**. (unbekannter Titel). *Ind. J. Chem. Sec. B* (10): 1069-1074.

Kharel, Y., Lee, S., Snyder, A.H., Sheasley-O'Neill, S.L., Morris, M.A., Setiady, Y., Zhu, R., Zigler, M.A., Burcin, T.L., Ley, K., Tung, K.S., Engelhard, V.H., Macdonald, T.L., Pearson-White, S., Lynch, K.R.; **2005**. Sphingosine kinase 2 is required for modulation of lymphocyte traffic by FTY720. *J. Biol. Chem.* (44): 36865-36872.

Kiefer, H., Lindstrom, J., Lennox, E.S., Singer, S.J.; **1970**. Photo-affinity labeling of specific acetylcholine-binding sites on membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (4): 1688-1694.

Killestein, J., Rudick, R.A., Polman, C.H.; **2011**. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* (11): 1026-1034.

Kim, J.W., Inagaki, Y., Mitsutake, S., Maezawa, N., Katsumura, S., Ryu, Y.W., Park, C.S., Taniguchi, M., Igarashi, Y.; **2005a**. Suppression of mast cell degranulation by a novel ceramide kinase inhibitor, the F-12509A olefin isomer K1. *Biochim. Biophys. Acta* (1-3): 82-90.

Kim, J.W., Kim, Y.W., Inagaki, Y., Hwang, Y.A., Mitsutake, S., Ryu, Y.W., Lee, W.K., Ha, H.J., Park, C.S., Igarashi, Y.; **2005b**. Synthesis and evaluation of sphingoid analogs as inhibitors of sphingosine kinases. *Bioorg. Med. Chem.* (10): 3475-3485.

Kohama, T., Olivera, A., Edsall, L., Nagiec, M.M., Dickson, R., Spiegel, S.; **1998**. Molecular cloning and functional characterization of murine sphingosine kinase. *J. Biol. Chem.* (37): 23722-23728.

Kono, K., Tanaka, M., Ogita, T., Hosoya, T., Kohama, T.; **2000a**. F-12509A, a new sphingosine kinase inhibitor, produced by a discomycete. *J. Antibiot.* (5): 459-466.

Kono, K., Tanaka, M., Mizuno, T., Kodama, K., Ogita, T., Kohama, T.; **2000b**. B-535a, b and c, new sphingosine kinase inhibitors, produced by a marine bacterium; taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and structure determination. *J. Antibiot.* (8): 753-758.

Kono, K., Tanaka, M., Ono, Y., Hosoya, T., Ogita, T., Kohama, T.; **2001**. S-15183a and b, new sphingosine kinase inhibitors, produced by a fungus. *J. Antibiot.* (5): 415-420.

Kono, M., Belyantseva, I.A., Skoura, A., Frolenkov, G.I., Starost, M.F., Dreier, J.L., Lidington, D., Bolz, S.S., Friedman, T.B., Hla, T., Proia, R.L.; **2007**. Deafness and stria vascularis defects in S₁P₂ receptor-null mice. *J. Biol. Chem.* (14): 10690-10696.

Krell, R.D., Aharony, D., Buckner, C.K., Keith, R.A., Kusner, E.J., Snyder, D.W., Bernstein, P.R., Matassa, V.G., Yee, Y.K., Brown, F.J., Hesp, B., Giles, R.E.; **1990**. The preclinical pharmacology of ICI 204,219: a peptide leukotriene antagonist. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (4 Pt. 1): 978-987.

L

Lai, W.Q., Goh, H.H., Bao, Z., Wong, W.S., Melendez, A.J., Leung, B.P.; **2008**. The role of sphingosine kinase in a murine model of allergic asthma. *J. Immunol.* (6): 4323-4329.

Lee, M.J., Van Brocklyn, J.R., Thangada, S., Liu, C.H., Hand, A.R., Menzeleev, R., Spiegel, S., Hla, T.; **1998**. Sphingosine-1-phosphate as a ligand for the G protein-coupled receptor EDG-1. *Science* (5356): 1552-1555.

Leroux, M.E., Auzenne, E., Evans, R., Hail, N. Jr., Spohn, W., Ghosh, S.C., Farquhar, D., McDonnell, T., Klostergaard, J.; **2007**. Sphingolipids and the sphingosine kinase inhibitor, SKI II, induce BCL-2-independent apoptosis in human prostatic adenocarcinoma cells. *Prostate* (15): 1699-1717.

Lim, K.G., Tonelli, F., Li, Z., Lu, X., Bittman, R., Pyne, S., Pyne, N.J.; **2011a**. FTY720 analogues as sphingosine kinase 1 inhibitors: enzyme inhibition kinetics, allosterism, proteasomal degradation, and actin rearrangement in MCF-7 breast cancer cells. *J. Biol. Chem.* (21): 18633-18640.

Lim, K.G., Sun, C., Bittman, R., Pyne, N.J., Pyne, S.; **2011b**. (*R*)-FTY720 methyl ether is a specific sphingosine kinase 2 inhibitor: Effect on sphingosine kinase 2 expression in HEK 293 cells and actin rearrangement and survival of MCF-7 breast cancer cells. *Cell. Signal.* (10): 1590-1595.

Liu, H., Sugiura, M., Nava, V.E., Edsall, L.C., Kono, K., Poulton, S., Milstien, S., Kohama, T., Spiegel, S.; **2000a**. Molecular cloning and functional characterization of a novel mammalian sphingosine kinase type 2 isoform. *J. Biol. Chem.* (26): 19513-19520.

Liu, H.L., Lieberzeit, Z., Anthonsen, T.; **2000b**. Synthesis and fungicidal activity of 2-Imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-Arylidene derivatives. *Molecules* (9): 1055-1061.

Luo, M., Jones, S.M., Phare, S.M., Coffey, M.J., Peters-Golden, M., Brock, T.G.; **2004**. Protein kinase A inhibits leukotriene synthesis by phosphorylation of 5-lipoxygenase on serine 523. *J. Biol. Chem.* (40): 41512-41520.

Luo, P., Wang, M.H.; **2011**. Eicosanoids, β -cell function, and diabetes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* (1-4): 1-10.

M

Macdonald, D., Mierke, D.F., Li, H., Pellegrini, M., Sachais, B., Krause, J.E., Leeman, S.E., Boyd, N.D.; **2001**. Photoaffinity labeling of mutant neurokinin-1 receptors reveals additional structural features of the substance P/NK-1 receptor complex. *Biochemistry* (8): 2530-2539.

Maceyka, M., Payne, S.G., Milstien, S., Spiegel, S.; **2002**. Sphingosine kinase, sphingosine-1-phosphate, and apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta* (2-3): 193-201.

Maceyka, M., Sankala, H., Hait, N.C., Le Stunff, H., Liu, H., Toman, R., Collier, C., Zhang, M., Satin, L.S., Merrill, A.H. Jr., Milstien, S., Spiegel, S.; **2005**. SphK1 and SphK2, sphingosine kinase isoenzymes with opposing functions in sphingolipid metabolism. *J. Biol. Chem.* (44): 37118-37129.

Maier, T.J., Tausch, L., Hoernig, M., Coste, O., Schmidt, R., Angioni, C., Metzner, J., Groesch, S., Pergola, C., Steinhilber, D., Werz, O., Geisslinger, G.; **2008**. Celecoxib inhibits 5-lipoxygenase. *Biochem. Pharmacol.* (7): 862-872.

Maines, L.W., French, K.J., Wolpert, E.B., Antonetti, D.A., Smith, C.D.; **2006**. Pharmacologic manipulation of sphingosine kinase in retinal endothelial cells: implications for angiogenic ocular diseases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (11): 5022-5031.

Maines, L.W., Fitzpatrick, L.R., French, K.J., Zhuang, Y., Xia, Z., Keller, S.N., Upson, J.J., Smith, C.D.; **2008**. Suppression of ulcerative colitis in mice by orally available inhibitors of sphingosine kinase. *Dig. Dis. Sci.* (4): 997-1012.

Mandal, A.K., Jones, P.B., Bair, A.M., Christmas, P., Miller, D., Yamin, T.T., Wisniewski, D., Menke, J., Evans, J.F., Hyman, B.T., Bacskai, B., Chen, M., Lee, D.M., Nikolic, B., Soberman, R.J.; **2008**. The nuclear membrane organization of leukotriene synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (51): 20434-9.

Manggau, M., Kim, D.S., Ruwisch, L., Vogler, R., Korting, H.C., Schäfer-Korting, M., Kleuser, B.; **2001**. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ protects human keratinocytes from apoptosis by the formation of sphingosine-1-phosphate. *J. Invest. Dermatol.* (5): 1241-1249.

Martinez-Clemente, M., Claria, J., Titos, E.; **2011**. The 5-lipoxygenase/leukotriene pathway in obesity, insulin resistance, and fatty liver disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* (4): 347-353.

Mathews, T.P., Kennedy, A.J., Kharel, Y., Kennedy, P.C., Nicoara, O., Sunkara, M., Morris, A.J., Wamhoff, B.R., Lynch, K.R., Macdonald, T.L.; **2010**. Discovery, biological evaluation, and structure-activity relationship of amidine based sphingosine kinase inhibitors. *J. Med. Chem.* (7): 2766-2778.

Matloubian, M., Lo, C.G., Cinamon, G., Lesneski, M.J., Xu, Y., Brinkmann, V., Allende, M.L., Proia, R.L., Cyster, J.G.; **2004**. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S₁P receptor 1. *Nature* (6972): 355-360.

Matsumoto, T., Funk, C.D., Radmark, O., Höög, J.O., Jörnvall, H., Samuelsson, B.; **1988**. Molecular cloning and amino acid sequence of human 5-lipoxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1): 26-30.

McKew, J.C., Foley, M.A., Thakker, P., Behnke, M.L., Lovering, F.E., Sum, F.W., Tam, S., Wu, K., Shen, M.W., Zhang, W., Gonzalez, M., Liu, S., Mahadevan, A., Sard, H., Khor, S.P., Clark, J.D.; **2006**. Inhibition of cytosolic phospholipase A₂ α : hit to lead optimization. *J. Med. Chem.* (1): 135-158.

McMillan, R.M., Girondeau, J.M., Foster, S.J.; **1990**. Selective chiral inhibitors of 5-lipoxygenase with anti-inflammatory activity. *Br. J. Pharmacol.* (3): 501-503.

Metwally, K.A., Yaseen, S.H., Lashine, E.M., El-Fayomi, H.M., El-Sadek, M.E.; **2007**. Non-carboxylic analogues of arylpropionic acids: Synthesis, anti-inflammatory activity and ulcerogenic potential. *Eur. J. Med. Chem.* (2): 152-160.

Meyer zu Heringdorf, D., Lass, H., Alemany, R., Laser, K.T., Neumann, E., Zhang, C., Schmidt, M., Rauen, U., Jakobs, K.H., van Koppen, C.J.; **1998**. Sphingosine kinase-mediated Ca²⁺ signalling by G-protein-coupled receptors. *EMBO J.* (10): 2830-2837.

Meyer zu Heringdorf, D., Lass, H., Kuchar, I., Alemany, R., Guo, Y., Schmidt, M., Jakobs, K.H.; **1999**. Role of sphingosine kinase in Ca²⁺ signalling by epidermal growth factor receptor. *FEBS Lett.* (3): 217-222.

Meyer zu Heringdorf, D., Lass, H., Kuchar, I., Lipinski, M., Alemany, R., Rumenapp, U., Jakobs, K.H.; **2001**. Stimulation of intracellular sphingosine-1-phosphate production by G-protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptors. *Eur. J. Pharmacol.* (2-3): 145-154.

Meyer zu Heringdorf, D.; **2004**. Lysophospholipid receptor-dependent and -independent calcium signaling. *J. Cell. Biochem.* (5): 937-948.

Miller, D.K., Gillard, J.W., Vickers, P.J., Sadowski, S., Leveille, C., Mancini, J.A., Charleson, P., Dixon, R.A.F., Ford-Hutchinson, A.W., Fortin, R., Gauthier, J.Y., Rodkey, J., Rosen, R., Rouzer, C., Sigal, I.S., Strader, C.D., Evans, J.F.; **1990**. Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production. *Nature* (6255): 278-281.

Mitra, P., Oskeritzian, C.A., Payne, S.G., Beaven, M.A., Milstien, S., Spiegel, S.; **2006**. Role of ABCC1 in export of sphingosine-1-phosphate from mast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (44): 16394-16399.

Mizugishi, K., Yamashita, T., Olivera, A., Miller, G.F., Spiegel, S., Proia, R.L.; **2005**. Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. *Mol. Cell Biol.* (24): 11113-11121.

Motoshima, K., Noguchi-Yachide, T., Sugita, K., Hashimoto, Y., Ishikawa, M.; **2009**. Separation of α -glucosidase-inhibitory and liver X receptor-antagonistic activities of phenethylphenyl phthalimide analogs and generation of LXR α -selective antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* (14): 5001-5014.

N

Nalefski, E.A., Falke, J.J.; **1996**. The C2 domain calcium-binding motif: structural and functional diversity. *Protein Sci.* (12): 2375-2390.

Nair, V., Kim, K.H.; **1974**. Regioselective [4+2] and [2+2] cycloadditions of 1-azirines to heterocumulenes. Formation and rearrangements of the cycloadducts. *J. Org. Chem.* (25): 3763-3767.

Narayana, B., Vijaya Raj, K.K., Ashalatha, B.V., Suchetha Kumari, N., Sarojini, B.K.; **2004**. Synthesis of some new 5-(2-substituted-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxy benzamides and their 2-alkoxy derivatives as possible antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.* (10): 867-872.

Narender, M., Somi Reddy, M., Sridhar, R., Nageswar, Y.V.D., Rama Rao, K.; **2005**. Aqueous phase synthesis of thiazoles and aminothiazoles in the presence of beta-cyclodextrin. *Tetrahedron Lett.* (35): 5953-5955.

Nava, V.E., Lacana, E., Poulton, S., Liu, H., Sugiura, M., Kono, K., Milstien, S., Kohama, T., Spiegel, S.; **2000**. Functional characterization of human sphingosine kinase-1. *FEBS Lett.* (1): 81-84.

Nemoto, S., Nakamura, M., Osawa, Y., Kono, S., Itoh, Y., Okano, Y., Murate, T., Hara, A., Ueda, H., Nozawa, Y., Banno, Y.; **2009**. Sphingosine kinase isoforms regulate oxaliplatin sensitivity of human colon cancer cells through ceramide accumulation and Akt activation. *J. Biol. Chem.* (16): 10422-10432.

Nussbaumer, P.; **2008**. Medicinal chemistry aspects of drug targets in sphingolipid metabolism. *ChemMedChem* (4): 543-551.

O

Obata, T., Nambu, F., Kitagawa, T., Terashima, H., Toda, M., Okegawa, T., Kawasaki, A.; **1987**. ONO-1078: an antagonist of leukotrienes. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res.* (17a): 540-543.

Olivera, A., Spiegel, S.; **1993**. Sphingosine-1-phosphate as second messenger in cell proliferation induced by PDGF and FCS mitogens. *Nature* (6446): 557-560.

Olivera, A., Spiegel, S.; **1998**. Sphingosine kinase. Assay and product analysis. *Methods Mol. Biol.*, 233-242.

Osada, M., Yatomi, Y., Ohmori, T., Ikeda, H., Ozaki, Y.; **2002**. Enhancement of sphingosine 1-phosphate-induced migration of vascular endothelial cells and smooth muscle cells by an EDG-5 antagonist. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (3): 483-487.

P

Pande, A.H., Moe, D., Nemec, K.N., Qin, S., Tan, S., Tatulian, S.A.; **2004**. Modulation of human 5-lipoxygenase activity by membrane lipids. *Biochemistry* (46): 14653-14666.

Partridge, M.W.; **1949**. Antituberculous compounds. Part III. *p*-Alkoxy-*N*-arylbenzamidines. *J. Chem. Soc.* (0): 3043-3046.

Paugh, S.W., Paugh, B.S., Rahmani, M., Kapitonov, D., Almenara, J.A., Kordula, T., Milstien, S., Adams, J.K., Zipkin, R.E., Grant, S., Spiegel, S.; **2008**. A selective sphingosine kinase 1 inhibitor integrates multiple molecular therapeutic targets in human leukemia. *Blood* (4): 1382-1391.

Paul, R., Anderson, G.W.; **1960**. *N,N'*-Carbonyldiimidazole, a new peptide forming reagent. *J. Am. Chem. Soc.* (17): 4596-4600.

Paul, S., Nanda, P., Gupta, R., Loupy, A.; **2002**. Ac₂O-Py/basic alumina as a versatile reagent for acetylations in solvent-free conditions under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* (23): 4261-4265.

Paul, S., Nanda, P., Gupta, R.; **2003**. PhCOCl-Py/basic alumina as a versatile reagent for benzoylation in solvent-free conditions. *Molecules* (4): 374-380.

Pebay, A., Toutant, M., Premont, J., Calvo, C.F., Venance, L., Cordier, J., Glowinski, J., Tence, M.; **2001**. Sphingosine-1-phosphate induces proliferation of astrocytes: regulation by intracellular signalling cascades. *Eur. J. Neurosci.* (12): 2067-2076.

Peltason, L., Bajorath, J.; **2007**. SAR index: quantifying the nature of structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* (23): 5571-5578.

Penning, T.D., Talley, J.J., Bertenshaw, S.R., Carter, J.S., Collins, P.W., Docter, S., Graneto, M.J., Lee, L.F., Malecha, J.W., Miyashiro, J.M., Rogers, R.S., Rogier, D.J., Yu, S.S., Anderson, G.D., Burton, E.G., Cogburn, J.N., Gregory, S.A., Koboldt, C.M., Perkins, W.E., Seibert, K., Veenhuizen, A.W., Zhang, Y.Y., Isakson, P.C.; **1997**. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzene sulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J. Med. Chem.* (9):1347-1365.

Pergola, C., Dodt, G., Rossi, A., Neunhoeffler, E., Lawrenz, B., Northoff, H., Samuelsson, B., Radmark, O., Sautebin, L., Werz, O.; **2008**. ERK-mediated regulation of leukotriene biosynthesis by androgens: a molecular basis for gender differences in inflammation and asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (50): 19881-19886.

Pergola, C., Werz, O.; **2010**. 5-Lipoxygenase inhibitors: a review of recent developments and patents. *Expert Opin. Ther. Pat.* (3): 355-375.

Peters-Golden, M., Henderson, W.R.; **2007**. Leukotrienes. *N. Engl. J. Med.* (18): 1841-1854.

Photoprobe.com; **2011**. Photoinsertion of benzophenone into proteins.
<http://photoprobe.com/lab/images/benzophenone.gif>.

Pitman, M.R., Pitson, S.M.; **2010**. Inhibitors of the sphingosine kinase pathway as potential therapeutics. *Curr. Cancer Drug Targets* (4): 354-367.

Pitson, S.M., Moretti, P.A., Zebol, J.R., Lynn, H.E., Xia, P., Vadas, M.A., Wattenberg, B.W.; **2003**. Activation of sphingosine kinase 1 by ERK1/2-mediated phosphorylation. *EMBO J.* (20): 5491-5500.

Pitson, S.M.; **2011**. Regulation of sphingosine kinase and sphingolipid signaling. *Trends Biochem. Sci.* (2): 97-107.

Price, D., Musgrave, S.D., Shepstone, L., Hillyer, E.V., Sims, E.J., Gilbert, R.F., Juniper, E.F., Ayres, J.G., Kemp, L., Blyth, A., Wilson, E.C., Wolfe, S., Freeman, D., Mugford, H.M., Murdoch, J., Harvey, I.; **2011**. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N. Engl. J. Med.* (18): 1695-707.

Provost, P., Doucet, J., Hammarberg, T., Gerisch, G., Samuelsson, B., Radmark, O.; **2001**. 5-Lipoxygenase interacts with coactosin-like protein. *J. Biol. Chem.* (19): 16520-16527.

Puneet, P., Yap, C.T., Wong, L., Lam, Y., Koh, D.R., Moochhala, S., Pfeilschifter, J., Huwiler, A., Melendez, A.J.; **2010**. SphK1 regulates proinflammatory responses associated with endotoxin and polymicrobial sepsis. *Science* (5983): 1290-1294.

R

Rachelefsky, G.; **1997**. Childhood asthma and allergic rhinitis: the role of leukotrienes. *J. Pediatr.* (3): 348-355.

Radi, M., Botta, L., Casaluce, G., Bernardini, M., Botta, M.; **2010**. Practical one-pot two-step protocol for the microwave-assisted synthesis of highly functionalized rhodanine derivatives. *J. Comb. Chem.* (1): 200-205.

Radmark, O.; **2002**. Arachidonate 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* (1): 211-234.

Radmark, O.; **2003**. 5-Lipoxygenase-derived leukotrienes: mediators also of atherosclerotic inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (7): 1140-1142.

Radmark, O., Samuelsson, B.; **2005**. Regulation of 5-lipoxygenase enzyme activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1): 102-110.

Radmark, O., Werz, O., Steinhilber, D., Samuelsson, B.; **2007**. 5-Lipoxygenase: regulation of expression and enzyme activity. *Trends Biochem. Sci.* (7): 332-341.

Radmark, O., Samuelsson, B.; **2009**. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. *J. Lipid Res.* (Supplement): S40-S45.

Radmark, O., Samuelsson, B.; **2010a**. Regulation of the activity of 5-lipoxygenase, a key enzyme in leukotriene biosynthesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1): 105-110.

Radmark, O., Samuelsson, B.; **2010b**. Microsomal prostaglandin E synthase-1 and 5-lipoxygenase: potential drug targets in cancer. *J. Intern. Med.* (1): 5-14.

Raje, M.R., Knott, K., Kharel, Y., Bissel, P., Lynch, K.R., Santos, W.L.; **2012**. Design, synthesis and biological activity of sphingosine kinase 2 selective inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* (1): 183-194.

Rasmussen, C.R., Villani, F.J., Weaner, L.E., Reynolds, B.E., Hood, A.R., Hecker, L.R., Nortey, S.O., Hanslin, A., Costanzo, M.J., Powell, E.T., Molinari, A.J.; **1988**. Improved procedures for the preparation of cycloalkyl-, arylalkyl-, and arylthioureas. *Synthesis* (6): 456-459.

Reddy, K.V., Hammarberg, T., Radmark, O.; **2000**. Mg²⁺ activates 5-lipoxygenase in vitro: dependency on concentrations of phosphatidylcholine and arachidonic acid. *Biochemistry* (7): 1840-1848.

Ren, S., Xin, C., Pfeilschifter, J., Huwiler, A.; **2010**. A novel mode of action of the putative sphingosine kinase inhibitor 2-(p-hydroxyanilino)-4-(p-chlorophenyl) thiazole (SKI II): induction of lysosomal sphingosine kinase 1 degradation. *Cell Physiol. Biochem.* (1): 97-104.

Riccioni, G., Zanasi, A., Vitulano, N., Mancini, B., D'Orazio, N.; **2009**. Leukotrienes in atherosclerosis: new target insights and future therapy perspectives. *Mediators Inflamm.*: 1-6.

Rödl, C.B.; **2009**. Liganden der C2-ähnlichen Domäne der 5-Lipoxygenase: *in vitro* und *in silico*. *Diplomarbeit*, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Rosenfeldt, H.M., Amrani, Y., Watterson, K.R., Murthy, K.S., Panettieri, R.A. Jr., Spiegel, S.; **2003**. Sphingosine-1-phosphate stimulates contraction of human airway smooth muscle cells. *FASEB J.* (13): 1789-1799.

Rossi, A., Pergola, C., Koeberle, A., Hoffmann, M., Dehm, F., Bramanti, P., Cuzzocrea, S., Werz, O., Sautebin, L.; **2010**. The 5-lipoxygenase inhibitor, zileuton, suppresses prostaglandin biosynthesis by inhibition of arachidonic acid release in macrophages. *Br. J. Pharmacol.* (3): 555-570.

Rouach, N., Pebay, A., Meme, W., Cordier, J., Ezan, P., Etienne, E., Giaume, C., Tence, M.; **2006**. S₁P inhibits gap junctions in astrocytes: involvement of G and Rho GTPase/ROCK. *Eur. J. Neurosci.* (6): 1453-1464.

Rouzer, C.A., Samuelsson, B.; **1986**. The importance of hydroperoxide activation for the detection and assay of mammalian 5-lipoxygenase. *FEBS Lett.* (2): 293-296.

Ruoho, A.E., Kiefer, H., Roeder, P.E., Singer, S.J.; **1973**. The mechanism of photoaffinity labeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (9): 2567-2571.

S

Sabbadini, R.A.; **2011**. Sphingosine-1-phosphate antibodies as potential agents in the treatment of cancer and age-related macular degeneration. *Br. J. Pharmacol.* (6): 1225-1238.

Sadakane, Y., Hatanaka, Y.; **2006**. Photochemical fishing approaches for identifying target proteins and elucidating the structure of a ligand-binding region using carbene-generating photoreactive probes. *Anal. Sci.* (2): 209-218.

Salvadori, M., Budde, K., Charpentier, B., Klempnauer, J., Nashan, B., Pallardo, L.M., Eris, J., Schena, F.P., Eisenberger, U., Rostaing, L., Hmissi, A., Aradhye, S.; **2006**. FTY720 versus MMF

with cyclosporine in de novo renal transplantation: a 1-year, randomized controlled trial in Europe and Australasia. *Am. J. Transplant.* (12): 2912-2921.

Samuelsson, B.; **1983**. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* (4597): 568-575.

Samuelsson, B., Dahlen, S.-E., Lindgren, J.A., Rouzer, C.A., Serhan, C.N.; **1987**. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* (4819): 1171-1176.

Schneider, G., Neidhart, W., Giller, T., Schmid, G.; **1999**. "Scaffold-Hopping" by topological pharmacophore search: a contribution to virtual screening. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (19): 2894-2896.

Schubart; **1886**. (unbekannter Titel). *Chem. Ber.*: 1490 ff.

Schwartz, G.K., Ward, D., Saltz, L., Casper, E.S., Spiess, T., Mullen, E., Woodworth, J., Venuti, R., Zervos, P., Storniolo, A.M., Kelsen, D.P.; **1997**. A pilot clinical/pharmacological study of the protein kinase C-specific inhibitor safinol alone and in combination with doxorubicin. *Clin. Cancer Res.* (4): 537-543.

Schwartzman, M.L., Iserovich, P., Gotlinger, K., Bellner, L., Dunn, M.W., Sartore, M., Grazia Pertile, M., Leonardi, A., Sathe, S., Beaton, A., Trieu, L., Sack, R.; **2010**. Profile of lipid and protein autacoids in diabetic vitreous correlates with the progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* (7): 1780-1788.

Sears, D.D., Miles, P.D., Chapman, J., Ofrecio, J.M., Almazan, F., Thapar, D., Miller, Y.I.; **2009**. 12/15-lipoxygenase is required for the early onset of high fat diet-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *PLoS One* (9): e7250.

Shakely, T.L., Krutak, J.J.; **2006**. Thermoplastic articles for packaging UV sensitive materials, processes for the articles, production and use and novel UV absorbers. *Patent*, US2006/0084732.

Shen, T.Y.; **1975**. The discovery and characterization of sulindac and its metabolites. *Scand. J. Rheumatol.* (Suppl. 8): S02-01.

Shimizu, H., Takahashi, M., Kaneko, T., Murakami, T., Hakamata, Y., Kudou, S., Kishi, T., Fukuchi, K., Iwanami, S., Kuriyama, K., Yasue, T., Enosawa, S., Matsumoto, K., Takeyoshi, I., Morishita, Y., Kobayashi, E.; **2005**. KRP-203, a novel synthetic immunosuppressant, prolongs graft survival and attenuates chronic rejection in rat skin and heart allografts. *Circulation* (2): 222-229.

Siebert, C.D.; **2004**. Das Bioisosterie-Konzept: Arzneistoffentwicklung. *Chem. Unserer Zeit* (5): 320-324.

Singh, A., Thornton, E.R., Westheimer, F.H.; **1962**. The photolysis of diazoacetylchymotrypsin. *J. Biol. Chem.*: 3006-3008.

Singh, J.S., Khan, M.H., Tiwari, N.; **1994**. (unbekannter Titel). *Ind. J. Chem. Sec. B* (4): 350-354.

Sinz, A.; **2007**. Isotopenmarkierte Photoaffinitätsreagentien und Massenspektrometrie zur Identifizierung von Protein-Ligand-Wechselwirkungen. *Angew. Chem.* (5): 670-673.

Skorey, K.I.; Gresser, M.J.; **1998**. Calcium is not required for 5-lipoxygenase activity at high phosphatidyl choline vesicle concentrations. *Biochemistry* (22): 8027-8034.

Skoura, A., Michaud, J., Im, D.S., Thangada, S., Xiong, Y., Smith, J.D., Hla, T.; **2011**. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 function in myeloid cells regulates vascular inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (1): 81-85.

Smith, C.D., French, K.J., Yun, J.K.; **2003**. Sphingosin kinase inhibitors. *Patent*, WO03/105840.

Smith, C.D., French, K.J., Xia, Z.; **2007**. The sphingosine kinase inhibitors and methods of their use. *Patent*, WO2007/019251.

Sorg, B.L., Klan, N., Seuter, S., Dishart, D., Radmark, O., Habenicht, A., Carlberg, C., Werz, O., Steinhilber, D.; **2006**. Analysis of the 5-lipoxygenase promoter and characterization of a vitamin D receptor binding site. *Biochim. Biophys. Acta* (7): 686-697.

Spanbroek, R., Grabner, R., Lotzer, K., Hildner, M., Urbach, A., Ruhling, K., Moos, M.P., Kaiser, B., Cohnert, T.U., Wahlers, T., Zieske, A., Plenz, G., Robenek, H., Salbach, P., Kuhn, H., Radmark, O., Samuelsson, B., Habenicht, A.J.; **2003**. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (3): 1238-1243.

Spiegel, S., Milstien, S.; **2003**. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (5): 397-407.

Spurg, A., Waldvogel, S.R.; **2008**. High-yielding cleavage of (aryloxy)acetates. *Eur. J. Org. Chem.* (2): 337-342.

Srivastava, R.M., Lima, A.A., Viana, O.S., da Costa Silva, M.J., Catanho, M.T.J.A., de Moraes, J.O.F.; **2003**. Antiinflammatory property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-1,2,4-oxadiazoles and antimicrobial property of 3-Aryl-5-(n-propyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles: Their syntheses and spectroscopic studies. *Bioorg. Med. Chem.* (8): 1821-1827.

Steinbrink, S.D., Pergola, C., Bühring, U., George, S., Metzner, J., Fischer, A.S., Häfner, A.K., Wisniewska, J.M., Geisslinger, G., Werz, O., Steinhilber, D., Maier, T.J.; **2010**. Sulindac sulfide suppresses 5-lipoxygenase at clinically relevant concentrations. *Cell. Mol. Life Sci.* (5): 797-806.

Steinhilber, D., Franke, L., Hofmann, B.; **2009**. Novel inhibitors of 5-lipoxygenase and uses thereof. *Patent*, WO2009/027077.

Steinhilber, D., Fischer, A.S., Metzner, J., Steinbrink, S.D., Roos, J., Rothardt, M., Maier, T.J.; **2010**. 5-Lipoxygenase: underappreciated role of a pro-inflammatory enzyme in tumorigenesis. *Front. Pharmacol.* (1): 1-7.

Street, L.J., Baker, R., Castro, J.L., Chambers, M.S., Guiblin, A.R., Hobbs, S.C., Matassa, V.G., Reeve, A.J., Beer, M.S., Middlemiss, D.N., Noble, A.J., Stanton, J.A., Scholey, K., Hargreaves, R.J.; **1993**. Synthesis and serotonergic activity of 5-(Oxadiazolyl)tryptamines: potent agonists for 5-HT_{1D}-receptors. *J. Med. Chem.* (11): 1529-1538.

Sugiura, M., Kono, K., Liu, H., Shimizugawa, T., Minekura, H., Spiegel, S., Kohama, T.; **2002**. Ceramide kinase, a novel lipid kinase. Molecular cloning and functional characterization. *J. Biol. Chem.* (26): 23294-23300.

Suh, J., Yum, E.K., Cheon, H.G., Cho, Y.S.; **2012**. Synthesis and biological evaluation of *N*-Aryl-4-aryl-1,3-thiazole-2-amine derivatives as direct 5-lipoxygenase inhibitors. *Chem. Biol. Drug. Des.* (1): 89-98.

Sukocheva, O.A., Wang, L., Albanese, N., Pitson, S.M., Vadas, M.A., Xia, P.; **2003**. Sphingosine kinase transmits estrogen signaling in human breast cancer cells. *Mol. Endocrinol.* (10): 2002-2012.

T

Takabe, K., Paugh, S.W., Milstien, S., Spiegel, S.; **2008**. "Inside-out" signaling of sphingosine-1-phosphate: therapeutic targets. *Pharmacol. Rev.* (2): 181-195.

Takahashi, M., Shimizu, H., Murakami, T., Enosawa, S., Suzuki, C., Takeno, Y., Hakamata, Y., Kudou, S., Izawa, S., Yasue, T., Kobayashi, E.; **2005**. A novel immunomodulator KRP-203 combined with cyclosporine prolonged graft survival and abrogated transplant vasculopathy in rat heart allografts. *Transplant. Proc.* (1): 143-145.

Tateson, J.E., Randall, R.W., Reynolds, C.H., Jackson, W.P., Bhattacharjee, P., Salmon, J.A., Garland, L.G.; **1988**. Selective inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase by novel acetohydroxamic acids: biochemical assessment in vitro and ex vivo. *Br. J. Pharmacol.* (2): 528-539.

Taylor, M.F., Bhattacharyya, A.K., Rajagopalan, K., Hiipakka, R., Liao, S., Collins, D.C.; **1996**. Photoaffinity labeling of rat steroid 5 alpha-reductase (isozyme-1) by a benzophenone derivative of a 4-methyl-4-azasteroid. *Steroids* (5): 323-331.

Tetu, O. *et al.*; **1966**. (unbekannter Titel). *Bull. Soc. Chim. Fr.*: 342-345.

Theorell, H., Holman, R.T., Akesson, A.; **1947**. Crystalline lipoxydase. *Acta Chem. Scand.* (6): 571-576.

Thibert, R.J., Patel, C.; **1970**. Synthesis and polarographic studies of beta-substituted phenylcystine derivatives. *Can. J. Chem.* (13): 2000-2005.

Thoma, W., Rinke, H.; **1959**. Synthesen mit Pyrokohlensäureestern. *Liebigs Ann. Chem.* (1): 30-36.

Tonelli, F., Lim, K.G., Loveridge, C., Long, J., Pitson, S.M., Tigyi, G., Bittman, R., Pyne, S., Pyne, N.J.; **2010**. FTY720 and (S)-FTY720 vinylphosphonate inhibit sphingosine kinase 1 and promote its proteasomal degradation in human pulmonary artery smooth muscle, breast cancer and androgen-independent prostate cancer cells. *Cell. Signal.* (10): 1536-1542.

Truce, W.E., Naik, A.R.; **1966**. Sulfonate esters of alpha-Chloroaloximes, Alloximes, and Alloximes via "sulfene" addition. *Can. J. Chem.* (3): 297-305.

Tully, W.R., Gardner, C.R., Gillespie, R.J., Westwood, R.; **1991**. 2-(Oxadiazolyl)- and 2-(Thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors. *J. Med. Chem.* (7): 2060-2067.

U

Uhl, J., Klan, N., Rose, M., Entian, K.D., Werz, O., Steinhilber, D.; **2002**. The 5-lipoxygenase promoter is regulated by DNA methylation. *J. Biol. Chem.* (6): 4374-4379.

Unangst, P.C., Connor, D.T., Cetenko, W.A., Sorenson, R.J., Kostlan, C.R., Sircar, J.C., Wright, C.D., Schrier, D.J., Dyer, R.D.; **1994**. Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-methylene]oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinflammatory activity. *J. Med. Chem.* (2): 322-328.

V

Versiani dos Anjos, J., Sinou, D., Jose de Melo, S., Srivastava, R.M.; **2007**. Synthesis of ethyl-4-O-[4-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl]-alpha-D-mannopyranosides. *Lett. Org. Chem.* (6): 393-397.

Visentin, B., Vekich, J.A., Sibbald, B.J., Cavalli, A.L., Moreno, K.M., Matteo, R.G., Garland, W.A., Lu, Y., Yu, S., Hall, H.S., Kundra, V., Mills, G.B., Sabbadini, R.A.; **2006**. Validation of an

anti-sphingosine-1-phosphate antibody as a potential therapeutic in reducing growth, invasion, and angiogenesis in multiple tumor lineages. *Cancer Cell*. (3): 225-238.

W

Wang, D., DuBois, R.N.; **2010**. Eicosanoids and cancer. *Nat. Rev. Cancer* (3): 181-193.

Wattenberg, B.W., Pitson, S.M., Raben, D.M.; **2006**. The sphingosine and diacylglycerol kinase superfamily of signaling kinases: localization as a key to signaling function. *J. Lipid Res.* (6): 1128-11239.

Wawer, M., Peltason, L., Weskamp, N., Teckentrup, A., Bajorath, J.; **2008**. Structure-activity relationship anatomy by network-like similarity graphs and local structure-activity relationship indices. *J. Med. Chem.* (19): 6075-6084.

Werz, O., Klemm, J., Radmark, O., Samuelsson, B.; **2001**. p38 MAP kinase mediates stress-induced leukotriene synthesis in a human B-lymphocyte cellline. *J. Leukoc. Biol.* (5): 830-838.

Werz, O., Buerkert, E., Samuelsson, B., Radmark, O., Steinhilber, D.; **2002a**. Activation of 5-lipoxygenase by cell stress is calcium independent in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood* (3): 1044-1052.

Werz, O., Szellas D., Steinhilber, D. Radmark, O.; **2002b**. Arachidonic acid promotes phosphorylation of 5-lipoxygenase at Ser-271 by MAPK-activated protein kinase 2 (MK2). *J. Biol. Chem.* (17): 14793-14800.

Werz, O., Bürkert, E., Fischer, L., Szellas, D., Dishart, D., Samuelsson, B., Radmark, O., Steinhilber, D.; **2002c**. Extracellular signal-regulated kinases phosphorylate 5-lipoxygenase and stimulate 5-lipoxygenase product formation in leukocytes. *FASEB J.* (11): 1441-1443.

Werz, O.; **2004**. 5-Lipoxygenase: regulation and pharmacology. *Med. Chem. Rev.* (1): 201-223.

Werz, O., Steinhilber, D.; **2005**. Development of 5-lipoxygenase inhibitors - lessons from cellular enzyme regulation. *Biochem. Pharmacol.* (3): 327-333.

Werz, O., Steinhilber, D.; **2006**. Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. *Pharmacol. Ther.* (3): 701-718.

Wilhelm, S., Chien, D.S.; **2002**. BAY 43-9006: preclinical data. *Curr. Pharm. Des.* (25): 2255-2257.

Willson, M., Perie, J.J., Malecaze, F., Opperdoes, F., Callens, M.; **1992**. Biological properties of amidinium sulfinic and sulfonic acid derivatives: inhibition of glycolytic enzymes of *Trypanosoma brucei* and protective effect on cell growth. *Eur. J. Med. Chem.* (8): 799-808.

Woods, J.W., Evans, J.F., Ethier, D., Scott, S., Vickers, P.J., Hearn, L., Heibin, J.A., Charleson, S., Singer, I.I.; **1993**. 5-Lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein are localized in the nuclear envelope of activated human leukocytes. *J. Exp. Med.* (6): 1935-1946.

X

Xia, P., Gamble, J.R., Rye, K.A., Wang, L., Hii, C.S., Cockerill, P., Khew-Goodall, Y., Bert, A.G., Barter, P.J., Vadas, M.A.; **1998**. Tumor necrosis factor- α induces adhesion molecule expression through the sphingosine kinase pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (24): 14196-14201.

Xiang, Y., Asmussen, G., Booker, M., Hirth, B., Kane, J.L. Jr., Liao, J., Noson, K.D., Yee, C.; **2009**. Discovery of novel sphingosine kinase 1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (21): 6119-6121.

Xiang, Y., Hirth, B., Kane, J.L. Jr., Liao, J., Noson, K.D., Yee, C., Asmussen, G., Fitzgerald, M., Klaus, C., Booker, M.; **2010**. Discovery of novel sphingosine kinase-1 inhibitors. Part 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (15): 4550-4554.

Xing, C., Wang, L., Tang, X., Sham, Y.Y.; **2007**. Development of selective inhibitors for anti-apoptotic Bcl-2 proteins from BHI-1. *Bioorg. Med. Chem.* (5): 2167-2176.

Y

Yatomi Y, Ruan F, Megidish T, Toyokuni T, Hakomori S, Igarashi Y.; **1996**. N,N-dimethylsphingosine inhibition of sphingosine kinase and sphingosine 1-phosphate activity in human platelets. *Biochemistry* (2): 626-633.

Yatomi, Y., Ozaki, Y., Ohmori, T., Igarashi, Y.; **2001**. Sphingosine 1-phosphate: synthesis and release. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* (1-4): 107-122.

Yoshimoto, T., Yokoyama, C., Ochi, K., Yamamoto, S., Maki, Y., Ashida, Y., Terao, S., Shiraishi, M.; **1982**. 2,3,5-Trimethyl-6-(12-hydroxy-5,10-dodecadiynyl)-1,4-benzoquinone (AA861), a selective inhibitor of the 5-lipoxygenase reaction and the biosynthesis of slow-reacting substance of anaphylaxis." *Biochim. Biophys. Acta* (2): 470-473.

Z

Zayed, E.M., Elbannany, A.A.A., Ghozlan, S.A.S.; **1985**. Studies on thiazolin-4-one: synthesis of some pyrano[2,3-b]thiazole derivatives. *Pharmazie* (3): 194-197.

Zhang, H., Desai, N.N., Olivera, A., Seki, T., Brooker, G., Spiegel, S.; **1991**. Sphingosine-1-phosphate, a novel lipid, involved in cellular proliferation. *J. Cell Biol.* (1): 155-167.

Zhang, H., Kasibhatla, S., Kuemmerle, J., Kemnitzer, W., Ollis-Mason, K., Qiu, L., Crogan-Grundy, C., Tseng, B., Drewe, J., Cai, S.X.; **2005**. Discovery and structure-activity relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers and potential anticancer agents. *J. Med. Chem.* (16): 5215-5223.

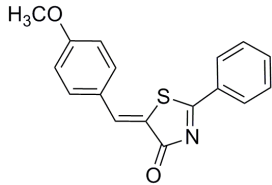
Zhou, H., Wu, S., Zhai, S., Liu, A., Sun, Y., Li, R., Zhang, Y., Ekins, S., Swaan, P.W., Fang, B., Zhang, B., Yan, B.; **2008**. Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure-activity relationships, and pharmacophore of thiazolidinonen derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells. *J. Med. Chem.* (5): 1242-1251.

6 Literaturverzeichnis

7 Anhang

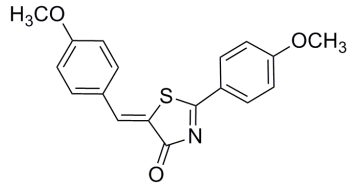
7.1 Übersicht der Endverbindungen

1
SB45 / ST1099



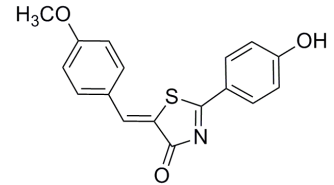
$C_{17}H_{13}NO_2S$ - 295,4 g/mol

2
SB100 / ST1130



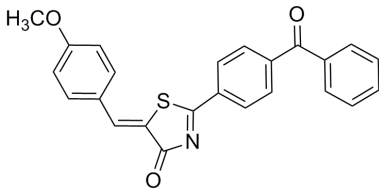
$C_{18}H_{15}NO_3S$ - 325,3 g/mol

3
SB81 / ST1103



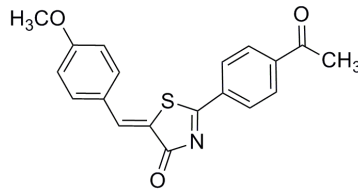
$C_{17}H_{13}NO_3S$ - 311,3 g/mol

4
SB89 / ST1217



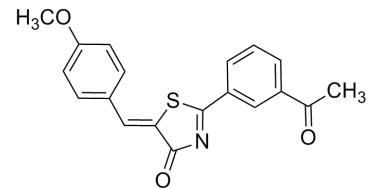
$C_{24}H_{17}NO_3S$ - 399,5 g/mol

5
SB99 / ST1132



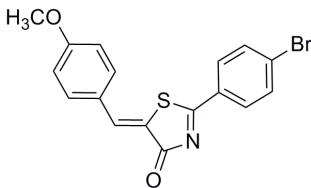
$C_{19}H_{15}NO_3S$ - 337,4 g/mol

6
SB103 / ST1133



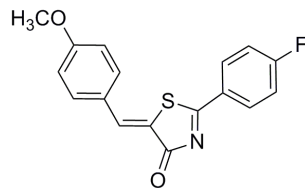
$C_{19}H_{15}NO_3S$ - 337,4 g/mol

7
SB274 / ST1239



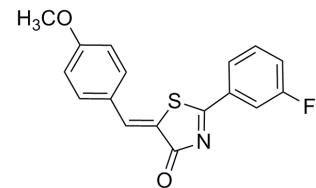
$C_{17}H_{12}BrNO_2S$ - 374,3 g/mol

8
SB275 / ST1238



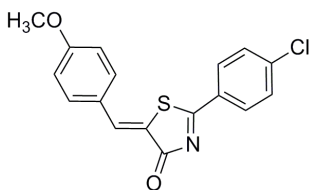
$C_{17}H_{12}FNO_2S$ - 313,4 g/mol

9
SB98 / ST1134



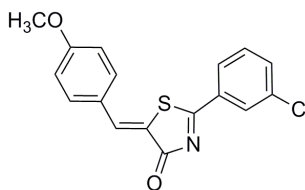
$C_{17}H_{12}FNO_2S$ - 313,4 g/mol

10
SB42 / ST1098



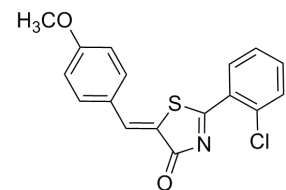
$C_{17}H_{12}ClNO_2S$ - 329,8 g/mol

11
SB271 / ST1241



$C_{17}H_{12}ClNO_2S$ - 329,8 g/mol

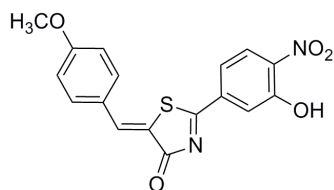
12
SB276 / ST1544



$C_{17}H_{12}ClNO_2S$ - 329,8 g/mol

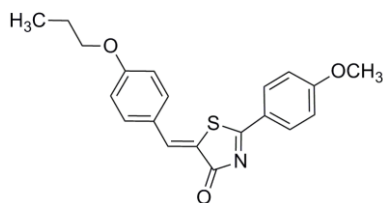
7 Anhang

13
SB108 / ST1365



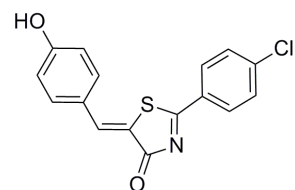
$C_{17}H_{12}N_2O_5S$
356,4 g/mol

14
SB420 / ST1540



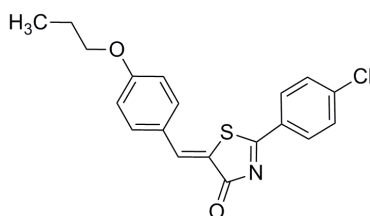
$C_{20}H_{19}NO_3S$
353,4 g/mol

15
SB165 / ST1216



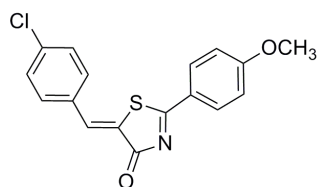
$C_{16}H_{10}ClNO_2S$
315,8 g/mol

16
SB289 / ST1231



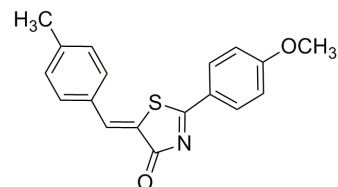
$C_{19}H_{16}ClNO_2S$
357,9 g/mol

17
SB286 / ST1234



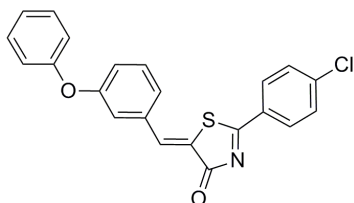
$C_{17}H_{12}ClN_2OS$
329,8 g/mol

18
SB285 / ST1235



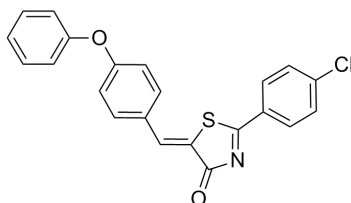
$C_{18}H_{15}NO_2S$
309,4 g/mol

19
SB288 / ST1232



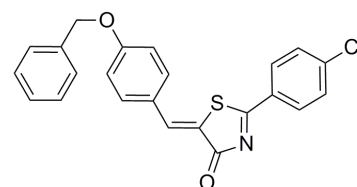
$C_{22}H_{14}ClNO_2S$
391,9 g/mol

20
SB287 / ST1233



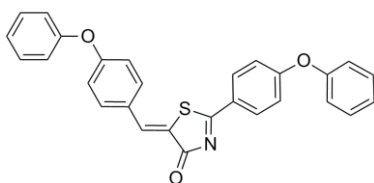
$C_{22}H_{14}ClNO_2S$
391,9 g/mol

21
SB283 / ST1236



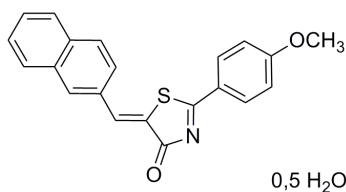
$C_{23}H_{16}ClNO_2S$
405,9 g/mol

22
SB423 / ST1538



$C_{28}H_{19}NO_3S$
449,5 g/mol

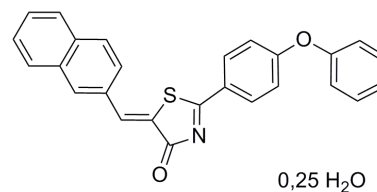
23
SB382 / ST1473



0,5 H₂O

$C_{21}H_{15}NO_2S \times 0,5 H_2O$
354,4 g/mol

24
SB422 / ST1539

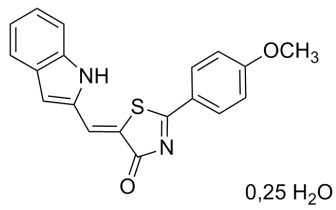


0,25 H₂O

$C_{26}H_{17}NO_2S \times 0,25 H_2O$
412,0 g/mol

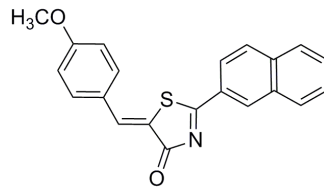
7 Anhang

25
SB383 / ST1541



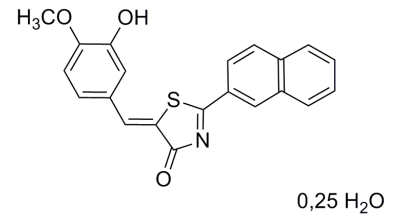
C₁₉H₁₄N₂O₂S x 0,25 H₂O
338,9 g/mol

26
SB278 / ST1237



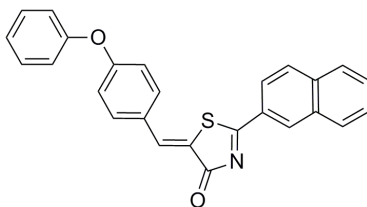
C₂₁H₁₅NO₂S
345,4 g/mol

27
SB433 / ST1529



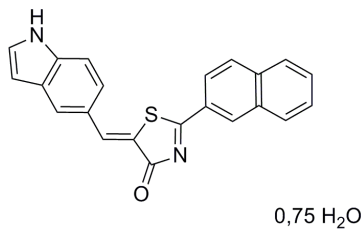
C₂₁H₁₅NO₃S x 0,25 H₂O
365,9 g/mol

28
SB297 / ST1357



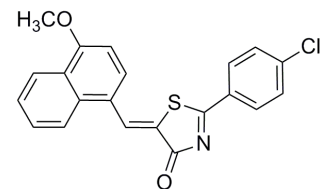
C₂₆H₁₇NO₂S
407,5 g/mol

29
SB434 / ST1530



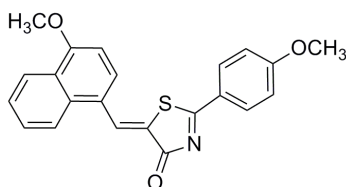
C₂₂H₁₄N₂OS x 0,75 H₂O
367,9 g/mol

30
SB427 / ST1536



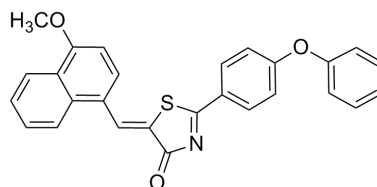
C₂₁H₁₄ClNO₂S
379,9 g/mol

31
SB428 / ST1535



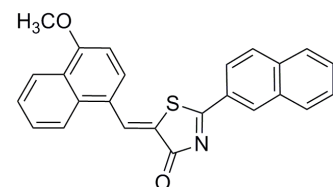
C₂₂H₁₇NO₃S
375,4 g/mol

32
SB431 / ST1532



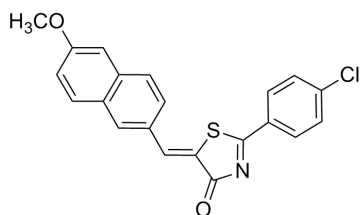
C₂₇H₁₉NO₃S
437,5 g/mol

33
SB432 / ST1531



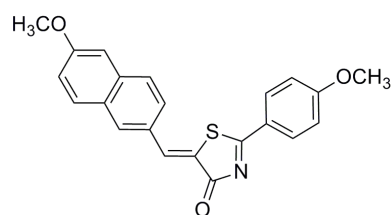
C₂₅H₁₇NO₂S
395,5 g/mol

34
SB429 / ST1534



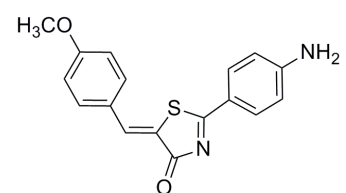
C₂₁H₁₄ClNO₂S
379,9 g/mol

35
SB430 / ST1533



C₂₂H₁₇NO₃S
375,4 g/mol

36
SB60 / ST1131

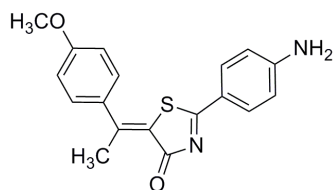


C₁₇H₁₄N₂O₂S
310,3 g/mol

7 Anhang

37

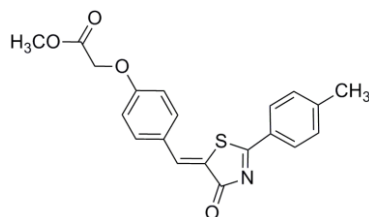
SB93 / ST1461



$C_{18}H_{16}N_2O_2S$
324,4 g/mol

38

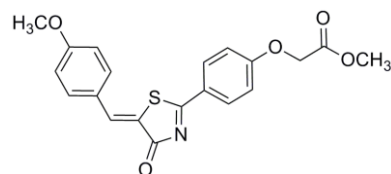
SB76 / ST1105



$C_{20}H_{17}NO_4S$
367,4 g/mol

39

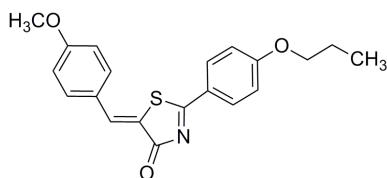
SB77 / ST1104



$C_{20}H_{17}NO_5S$
383,4 g/mol

40

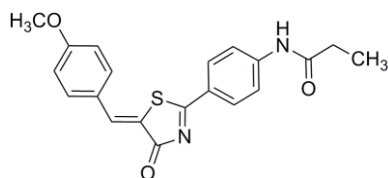
SB356 / ST1462



$C_{20}H_{19}NO_3S$
353,4 g/mol

41

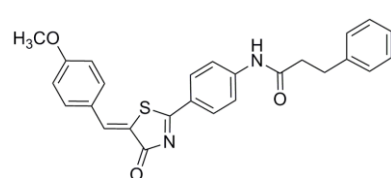
SB351 / 1402



$C_{20}H_{18}N_2O_3S$
366,4 g/mol

42

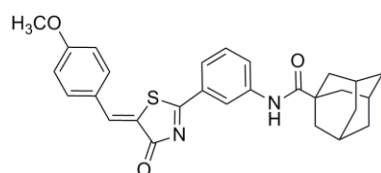
SB354 / ST1542



$C_{26}H_{22}N_2O_3S$
442,5 g/mol

43

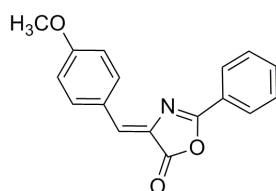
SB273 / ST1226



$C_{28}H_{28}N_2O_3S$
472,6 g/mol

44

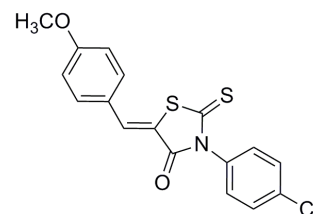
SB57 / ST1100



$C_{17}H_{13}NO_2S$
279,3 g/mol

45

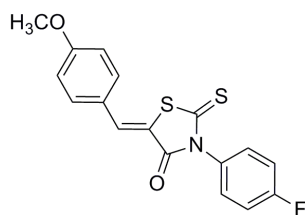
SB379 / ST1470



$C_{17}H_{12}ClNO_2S_2$
361,9 g/mol

46

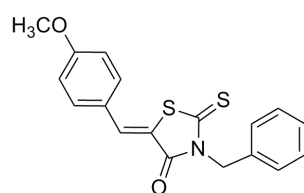
SB397 / ST1472



$C_{17}H_{12}FNO_2S_2$
345,4 g/mol

47

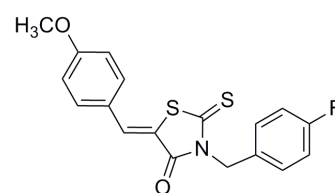
SB372 / ST1465



$C_{18}H_{15}NO_2S_2$
341,5 g/mol

48

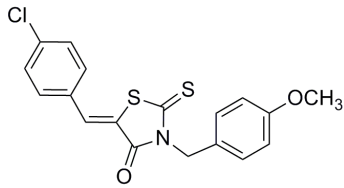
SB377 / ST1468



$C_{18}H_{14}FNO_2S_2$
359,4 g/mol

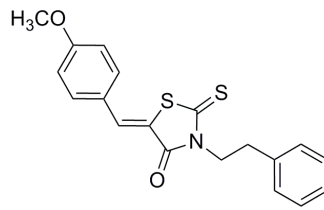
7 Anhang

49
SB378 / ST1469



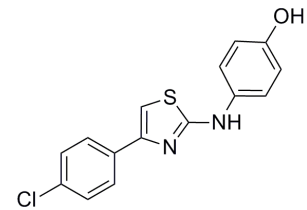
$C_{18}H_{14}ClNO_2S_2$
375,9 g/mol

50
SB385 / ST1471



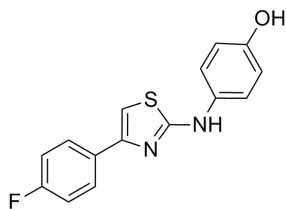
$C_{19}H_{17}NO_2S_2$
355,5 g/mol

51
SB3 / ST1083



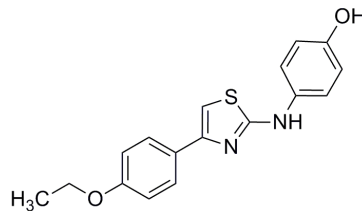
$C_{15}H_{11}ClN_2OS$
302,8 g/mol

52
SB325 / ST1407



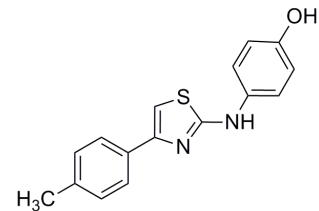
$C_{15}H_{11}FN_2OS$
286,3 g/mol

53
SB223 / ST1242



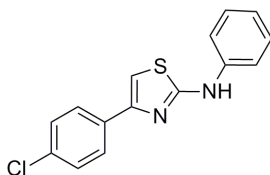
$C_{17}H_{16}N_2O_2S$
312,4 g/mol

54
SB173 / ST1252



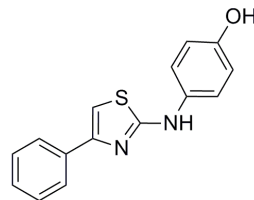
$C_{16}H_{14}N_2OS$
282,4 g/mol

55
SB121 / ST1243



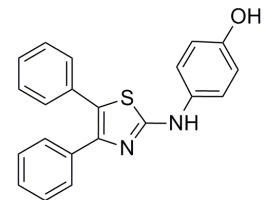
$C_{15}H_{11}ClN_2S$
286,8 g/mol

56
SB157 / ST1355



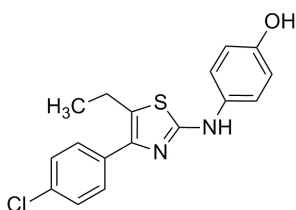
$C_{15}H_{12}N_2OS$
268,3 g/mol

57
SB167 / ST1246



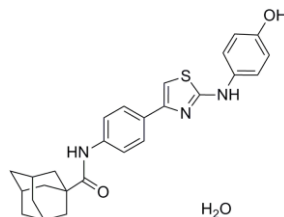
$C_{21}H_{16}N_2OS$
344,4 g/mol

58
SB138 / ST1222



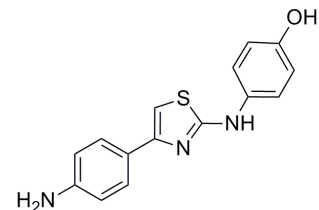
$C_{17}H_{15}ClN_2OS$
330,8 g/mol

59
SB269 / ST1366



$C_{26}H_{27}N_3O_2S \times H_2O$
463,6 g/mol

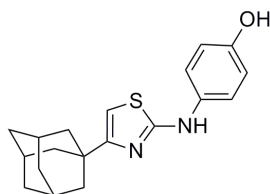
60
SB14 / ST1084



$C_{15}H_{13}N_3OS$
283,4 g/mol

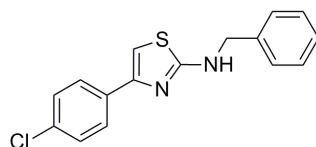
7 Anhang

61
SB233 / 1253



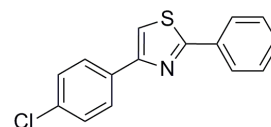
$C_{19}H_{22}N_2OS$
326,5 g/mol

62
SB183 / ST1410



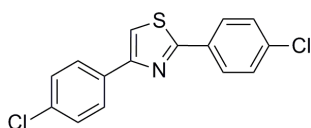
$C_{16}H_{13}ClN_2S$
300,8 g/mol

63
SB122 / ST1256



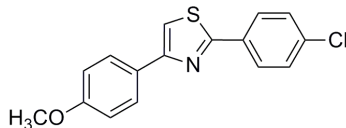
$C_{15}H_{10}ClNS$
271,8 g/mol

64
SB176 / ST1255



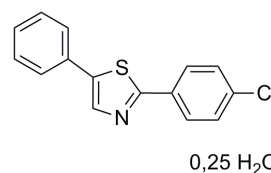
$C_{15}H_9Cl_2NS$
306,2 g/mol

65
SB241 / ST1254



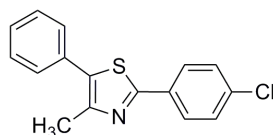
$C_{16}H_{12}ClNOS$
301,8 g/mol

66
SB376 / ST1467



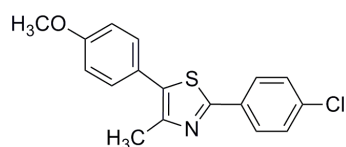
$C_{15}H_{10}ClNS \times 0,25 H_2O$
276,3 g/mol

67
SB374 / ST1466



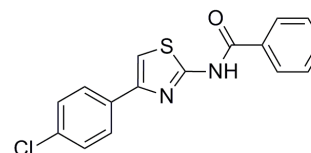
$C_{16}H_{12}ClNS$
285,8 g/mol

68
SB368 / ST1464



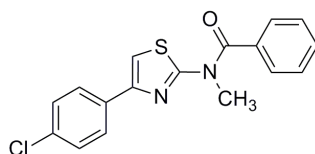
$C_{17}H_{14}ClNOS$
315,8 g/mol

69
SB180 / ST1251



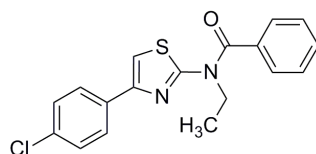
$C_{16}H_{11}ClN_2OS$
314,8 g/mol

70
SB182 / ST1223



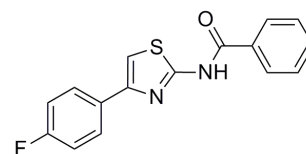
$C_{17}H_{13}ClN_2OS$
328,8 g/mol

71
SB328 / ST1414



$C_{18}H_{15}ClN_2OS$
342,8 g/mol

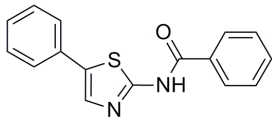
72
SB333 / ST1416



$C_{16}H_{11}FN_2OS$
298,3 g/mol

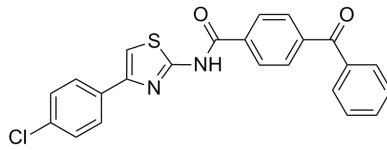
7 Anhang

73
SB332 / ST1415



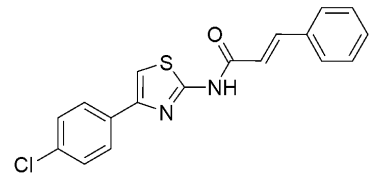
$C_{16}H_{12}N_2OS$
280,3 g/mol

74
SB192 / 1224



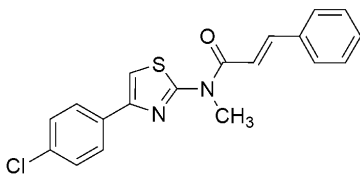
$C_{23}H_{15}ClN_2O_2S$
418,9 g/mol

75
SB33 / ST1247



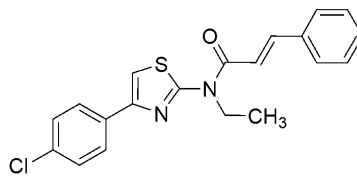
$C_{18}H_{13}ClN_2OS$
340,8 g/mol

76
SB202 / ST1248



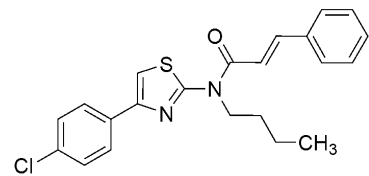
$C_{19}H_{15}ClN_2OS$
354,8 g/mol

77
SB337 / ST1419



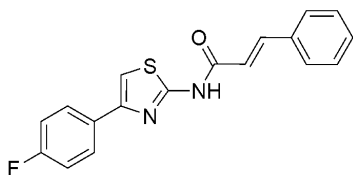
$C_{20}H_{17}ClN_2OS$
368,9 g/mol

78
SB219 / ST1403



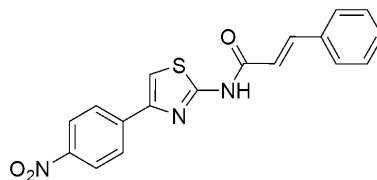
$C_{22}H_{21}ClN_2OS$
396,9 g/mol

79
SB358 / ST1463



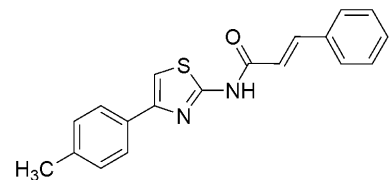
$C_{18}H_{13}FN_2OS$
324,4 g/mol

80
SB41 / ST1249



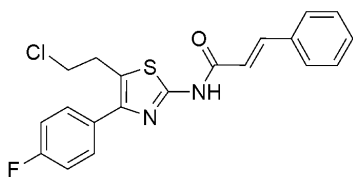
$C_{18}H_{13}N_3O_3S$
351,4 g/mol

81
SB215 / ST1250



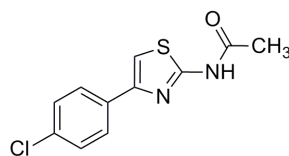
$C_{19}H_{16}N_2OS$
320,4 g/mol

82
SB170 / ST1245



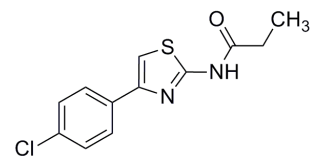
$C_{20}H_{16}ClFN_2OS$
386,9 g/mol

83
SB38 / ST1101



$C_{11}H_9ClN_2OS$
252,7 g/mol

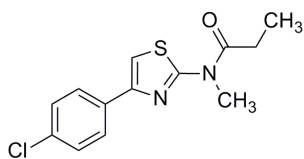
84
SB310 / ST1412



$C_{12}H_{11}ClN_2OS$
266,8 g/mol

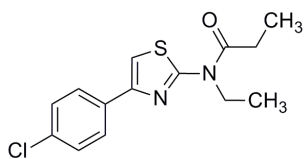
7 Anhang

85
SB307 / ST1368



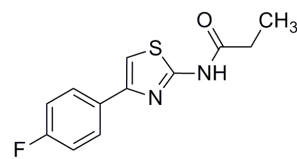
$C_{13}H_{13}ClN_2OS$
280,8 g/mol

86
SB327 / ST1413



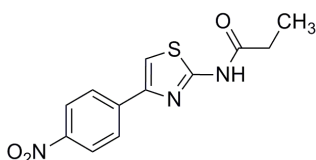
$C_{14}H_{15}ClN_2OS$
294,8 g/mol

87
SB334 / ST1417



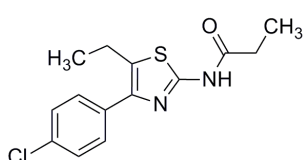
$C_{12}H_{11}FN_2OS$
250,3 g/mol

88
SB317 / ST1408



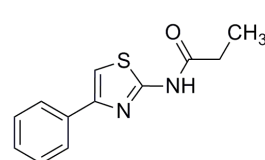
$C_{12}H_{11}N_3O_3S$
277,3 g/mol

89
SB340 / ST1543



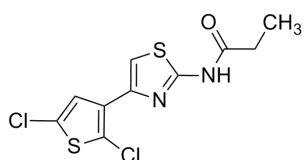
$C_{14}H_{15}ClN_2OS$
294,8 g/mol

90
SB335 / ST1418



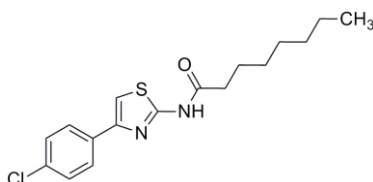
$C_{12}H_{12}N_2OS$
232,3 g/mol

91
SB314 / ST1409



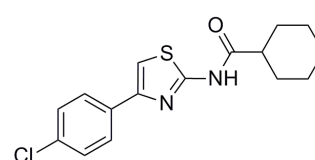
$C_{10}H_8Cl_2N_2OS_2$
307,2 g/mol

92
SB186 / ST1356



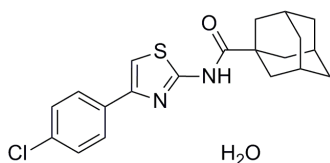
$C_{17}H_{21}ClN_2OS$
336,9 g/mol

93
SB282 / ST1411



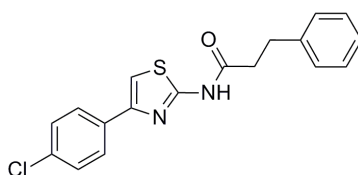
$C_{16}H_{17}ClN_2OS$
320,8 g/mol

94
SB236 / ST1320



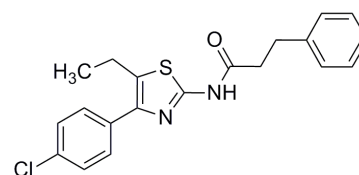
$C_{20}H_{21}ClN_2OS \cdot H_2O$
390,9 g/mol

95
SB341 / ST1401



$C_{18}H_{15}ClN_2OS$
342,8 g/mol

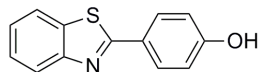
96
SB425 / ST1537



$C_{20}H_{19}ClN_2OS$
370,9 g/mol

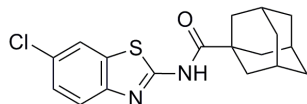
7 Anhang

97
SB175 / ST1244



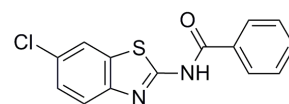
$C_{13}H_9NOS$
227,3 g/mol

98
SB299 / ST1367



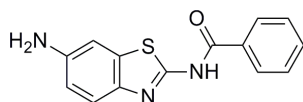
$C_{18}H_{19}ClN_2OS$
346,9 g/mol

99
SB190 / ST1406



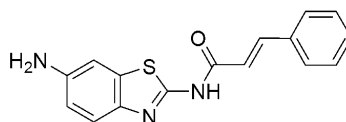
$C_{14}H_9ClN_2OS$
288,8 g/mol

100
SB195 / ST1546



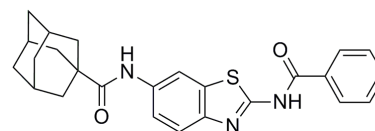
$C_{14}H_{11}N_3OS$
269,3 g/mol

101
SB217 / ST1545



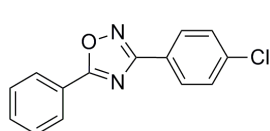
$C_{16}H_{13}N_3OS$
295,4 g/mol

102
SB208 / ST1405



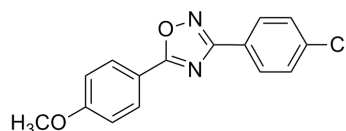
$C_{25}H_{25}N_3O_2S$
431,6 g/mol

103
SB128 / ST1257



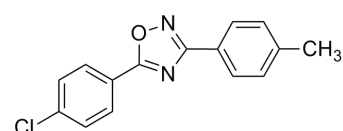
$C_{14}H_9ClN_2O$
256,7 g/mol

104
SB129 / ST1259



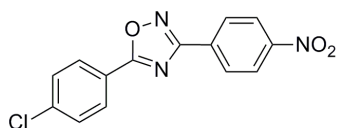
$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$
286,7 g/mol

105
SB118 / ST1227



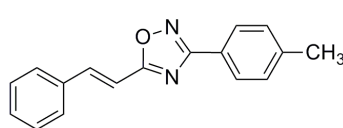
$C_{15}H_{11}ClN_2O$
270,7 g/mol

106
SB152 / ST1258



$C_{14}H_8ClN_3O_3$
301,7 g/mol

107
SB136 / ST1228



$C_{17}H_{14}N_2O$
262,3 g/mol

7.2 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole

5-LO	5-Lipoxygenase
AA	Arachidonsäure
Abb.	Abbildung
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
bzgl.	bezüglich
C1P	Ceramid-1-phosphat
CDI	Carbonyldiimidazol
CHN	Elementaranalyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff (und Schwefel)
COX	Cyclooxygenase(n)
cPLA ₂	zytosolische Phospholipase A ₂
DC	Dünnschichtchromatographie
DMAP	4-Dimethylaminophenol
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FLAP	5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
HOAc	Eisessig
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
LM	Lösungsmittel
LT	Leukotrien(e)
M	mol/L
MeO	Methoxy
MeCN	Acetonitril
min.	Minuten
MW	Molekulargewicht
n.b.	nicht bestimmt
PAL	Photoaffinity Labeling
PMNL	intakte polymorphonukleäre Leukozyten
RT	Raumtemperatur
S100	Überstand nach Zentrifugation bei 100.000 x g
S1P	Sphingosin-1-phosphat
Smp.	Schmelzpunkt
SphK	Sphingosinkinase
Tab.	Tabelle

TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
unbek.	unbekannt
vgl.	vergleiche
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzungen, die für die NMR-Spektren verwendet wurden, werden im Kapitel 5.1.1 unter „Kernresonanz-Spektroskopie (NMR)“ erklärt.

7.3 Publikationen

7.3.1 Originalarbeiten

Hofmann, B., Barzen, S., Rödl, C.B., Kiehl, A., Borig, J., Zivkovic, A., Stark, H., Schneider G., Steinhilber, D.; **2011**. A class of 5-benzylidene-2-phenylthiazolinones with high potency as direct 5-lipoxygenase inhibitors. *J. Med. Chem.* (6): 1943-1947.

Barzen, S., Rödl, C.B., Lill, A., Steinhilber, D., Stark, H., Hofmann, B.; **2012**. Synthesis and biological evaluation of a class of 5-benzylidene-2-phenyl-thiazolinones as potent 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* (11): 3575-3583.

7.3.2 Poster

Barzen, S., Rödl., C.B., Hofmann, B., Zivkovic, A., Schneider, G., Steinhilber, D., Stark H.; **2010**. Thiazolone derivatives as inhibitors of 5-lipoxygenase. *21st International Symposium on Medicinal Chemistry*; Brüssel; 05.-09.09.2010.

Barzen, S., Rödl., C.B., Hofmann, B., Zivkovic, A., Schneider, G., Steinhilber, D., Stark H.; **2010**. 5-Lipoxygenase inhibitors with thiazol-4-one scaffold. *DPhG-Jahrestagung*; Braunschweig, 04.-06.10.2010.

7.3.3 Vorträge

Inhibitors of the Sphingosine Kinase

Summer school des FIRST-Graduiertenkollegs; Löwenstein, 22.08.2009.

Inhibitors of the 5-Lipoxygenase

Doktorandenseminar des Instituts für Pharmazeutische Chemie; Frankfurt, 16.07.2010.

Inhibitors of the 5-Lipoxygenase

Summer school des FIRST-Graduiertenkollegs; Löwenstein, 23.08.2010.

7.4 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sebastian Barzen
Geburtsdatum	08. Mai 1982 in Mainz
Adresse	Marbachweg 343, 60320 Frankfurt am Main

Promotion

10/2007 bis 07/2012	Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. Holger Stark Institut für Pharmazeutische Chemie Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
10/2007 bis 07/2012	Nebentätigkeit in öffentlichen Apotheken
02/2008 bis 06/2011	Mitglied der Graduiertenschule FIRST

Ausbildung

08/2007	Approbation als Apotheker
01/2007 bis 06/2007	Apotheke zum Löwen, Offenbach am Main Zweite Hälfte des Praktischen Jahres
07/2006 bis 12/2006	Apotheke des Nordwest-Krankenhauses, Frankfurt am Main Erste Hälfte des Praktischen Jahres
04/2002 bis 06/2006	Studium der Pharmazie Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Schule und Zivildienst

07/2001 bis 04/2002	Zivildienst im Ida-Becker-Haus, Traben-Trarbach
08/1992 bis 06/2001	Diltheyschule Wiesbaden, Altsprachliches Gymnasium
09/1988 bis 06/1992	Grundschule Heidenrod-Laufenselden