

Synthese und Charakterisierung von dualen 5-Lipoxygenase und mikrosomalen Prostaglandin E₂ Synthase-1 Inhibitoren

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Goethe-Universität in Frankfurt am Main

von
Sun-Yee Cheung
aus Mannheim

Frankfurt am Main (2018)

(D 30)

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Goethe-Universität als
Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Clemens Glaubitz

Gutachter: Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz
Prof. Dr. Dieter Steinhilber

Datum der Disputation: 16. April 2019

Inhalt

1.	Einleitung.....	1
1.1.	5-Lipoxygenase.....	5
1.1.1.	Struktur und Funktion.....	5
1.1.2.	Mechanismus der 5-Lipoxygenase.....	7
1.1.3.	Physiologie und Pathophysiologie.....	11
1.1.4.	Medizinische Chemie von bekannten 5-LO Inhibitoren.....	12
1.2.	Mikrosomale Prostaglandin E ₂ Synthase-1.....	17
1.2.1.	Struktur und Funktion.....	17
1.2.2.	Mechanismus der mPGES-1.....	21
1.2.3.	Regulation der mPGES-1 Expression und Aktivität.....	23
1.2.4.	Bekannte mPGES-1 Inhibitoren.....	24
1.3.	Duale 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren.....	31
1.3.1.	Entwicklung von Multitarget Liganden.....	31
1.3.2.	Pharmakologische Rationale der dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren.....	32
1.3.3.	Bekannte duale 5-LO und mPGES-1 Inhibitoren.....	35
2.	Zielsetzung.....	40
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	44
3.1.	Synthese der <i>N</i> -Phenylbenzensulfonamidderivate.....	44
3.1.1.	Synthese des bioisosteren <i>N</i> -Acylsulfonamids (Verb. 141).....	46
3.1.2.	Synthese des Alkin-substituierten Derivates (Verb. 166).....	47
3.1.3.	Synthese von Carbonsäureamid-Derivat (Substanz 163).....	48
3.2.	<i>In vitro</i> pharmakologische Charakterisierung der Substanzen an der 5-LO und mPGES-149	
3.2.1.	Bestimmung der 5-LO Produktbildung im zellbasierten System.....	49
3.2.2.	Expression und Aufreinigung der human rekombinanten 5-LO von <i>E. coli</i> und Bestimmung der 5-LO Aktivität am isolierten Enzym.....	50
3.2.3.	Induktion der mPGES-1 in A549 Zellen, Isolation von Mikrosomen und Bestimmung der PGE ₂ Synthase Aktivität in Mikrosomen der A549 Zellen.....	50
3.3.	Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	52
3.3.1.	SAR der <i>N</i> -Phenylbenzensulfonamide.....	52
3.3.2.	Pharmakokinetische Untersuchung der <i>N</i> -Phenylbenzensulfonamide.....	65
3.4.	Weitere <i>in vitro</i> pharmakologische Untersuchung der Substanz 170.....	68
3.4.1.	Arachidonsäure Freisetzung in PMNL.....	69
3.4.2.	Zytotoxizität an Monozyten anhand eines MTT-Assays.....	70

3.4.3	Kompetitiver Assay	71
3.4.4	Proximity Ligation Assay	72
3.4.5	Bildung von weiteren Leukotrienen	74
3.4.6	Einfluss der Verbindung 170 auf das Lipidmediatorprofil in aktivierten Makrophagen	74
3.5.	Molekulares Docking an mPGES-1 und 5-LO	76
3.6.	<i>In vivo</i> pharmakologische Charakterisierung	79
3.6.1	Zymosan-induziertes-Peritonitis Modell	79
3.6.2	Air Pouch Model	81
3.7.	Synthese der 2-Mercaptobenzothiazolderivate	83
3.7.1	Syntheseroute der 2-Mercaptobenzothiazol-Derivate	84
3.8.	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	85
3.8.1	SAR der 2-Mercaptobenzothiazol	85
4.	Zusammenfassung	100
4.1.	Zusammenfassung der <i>N</i> -Phenylbenzensulfonamide	100
4.2.	Zusammenfassung der Mercaptobenzothiazole	104
5.	Experimenteller Teil	106
5.1.	Materialien und Geräte	106
5.1.1	Chemikalien und Lösungsmittel	106
5.2.	Synthesen von <i>N</i> -Phenylbenzensulfonamid-Derivaten	108
5.3.	Synthese von Mercaptobenzothiazol-Derivaten	111
6.	Abkürzungsverzeichnis	256
7.	Literaturverzeichnis	258
8.	Publikationsliste	276
9.	Lebenslauf	278
10.	Danksagung	280
11.	Eidesstattliche Versicherung	281

1. Einleitung

Eine Entzündung ist die Reaktion eines Organismus auf eine schädigende Noxe. Diese Noxen können etwa physikalische oder chemische Ursachen oder durch Mikroorganismen bedingt sein. Allerdings kann die Entzündung auch durch körpereigene (autogene) Reize verursacht werden. [1] Die Kardinalsymptome einer Entzündung lassen sich dabei in Rubor (Rötung), Calor (Überwärmung), Dolor (Schmerz), Tumor (Schwellung) und Functio Laesa (eingeschränkte Funktion) unterteilen [2]. Als Folge initiiert der Körper eine Entzündungsreaktion, indem verschiedene Entzündungsmediatoren freigesetzt werden. Eine Klasse der Entzündungsmediatoren sind die sogenannten Lipidmediatoren [3], zu denen unter anderem die Prostaglandine (PG) und Leukotriene (LT) zählen. Prostaglandine haben proinflammatorische Eigenschaften und sind somit für den Ablauf der entzündlichen Prozesse mitverantwortlich. [4] Wenn allerdings die Entzündungsreaktion zu heftig wird (wie z. B. bei einer Sepsis) oder für einen längeren Zeitraum ohne Erfolg verläuft, kann es zu chronisch entzündlichen Erkrankungen und in der Folge zu Organschädigungen kommen. Gemäß der ICD 10 (Einteilung der WHO) gibt es über 3000 verschiedene Erkrankungen mit dem Suffix „-itis“, welches sich aus dem Griechischen ableitet und für eine entzündliche Krankheit steht. [5] Daneben gibt es noch eine Reihe weiterer entzündlicher Erkrankungen, die anders benannt werden. Um die Chronifizierung zu verhindern, werden antientzündliche Wirkstoffe eingesetzt. [2] Antientzündliche Wirkstoffe lassen sich im Wesentlichen in Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs; engl.: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), Glucocorticoide und Immunsuppressiva unterscheiden [6]. Die Glucocorticoide werden aufgrund ihrer pleiotropen Effekte gerne als Notfalltherapeutika eingesetzt, um einer Entzündungsreaktion schnell entgegenzuwirken. Die NSARs dagegen gehören zu den am meistverordneten Arzneimittel zur Behandlung einer Entzündung, da sie einen antiphlogistischen, antipyretischen und analgetischen Effekt haben. [7] Der Wirkmechanismus der NSARs beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenase (COX), auch Prostaglandin H₂-Synthase (PGHS) genannt, so dass die Prostaglandinbildung blockiert wird [8]; [9]. Von der COX sind zwei verschiedene Isoformen bekannt: Cyclooxygenase 1 (COX-1) und Cyclooxygenase 2 (COX-2). Während die COX-1 in den meisten Körperzellen konstitutiv exprimiert wird und physiologische Funktionen wie

Magenschleimhautprotektion, Nierendurchblutung Thrombozytenaggregation und Elektrolythaushalt regelt, wird die COX-2 bei Fieber und Schmerzen schnell induziert und verstärkt gebildet. [10]; [11] Klassische NSARs hemmen beide Isoformen der COX unselektiv, was bei Einnahme über einen längeren Zeitraum schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen nach sich ziehen kann. Circa ein Drittel aller Patienten, die NSARs dauerhaft einnehmen, erleiden ein Magengeschwür oder einen Duodenalulkus. [12] Diese Nebenwirkungen resultieren aus der gehemmten Bildung der Prostaglandine durch die COX-1, die überwiegend in der Magenschleimhaut exprimiert wird. Die Erkenntnis der unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Funktion der beiden COX-Enzyme war der Ursprung für die Entwicklung von selektiven COX-2 Inhibitoren - die Arzneistoffklasse der Coxibe [13]. Man versprach sich von den Coxiben, dass sie bei gleichbleibender antientzündlicher Wirkung eine verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit besitzen. In groß angelegten Studien, wie z.B. in der APPROVe-Studie [14]; [15], hat sich jedoch gezeigt, dass selektive COX-2 Inhibitoren schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben, weshalb die besonders potenten COX-2 Inhibitoren wie Rofecoxib (Vioxx®) 2004 [16]; [17], Lumiracoxib (Prexige®) 2007 [18] und Valdecoxib (Bextra®) 2005 [19]; [20]; [21] europaweit vom Markt genommen wurden. Seitdem sind nur noch Celecoxib (Celebrex) und Etoricoxib (Arcoxia) auf dem Markt verfügbar. Neuere Metanalysen haben jedoch gezeigt, dass die erhöhten kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht nur alleine auf die Coxibe beschränkt sind, sondern auch bei einigen NSARs [22] auftreten. Daher ist gerade bei chronisch entzündlichen Erkrankungen der Einsatz von NSARs aufgrund der beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen stark limitiert. Nichtsdestotrotz sind beide Arzneistoffklassen aufgrund ihres unerwünschten Arzneimittelwirkungsprofils gerade für die Langzeittherapie, also insbesondere zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen, ungeeignet [5]. Daher besteht ein dringendes medizinisches Bedürfnis für die Entwicklung neuartiger antientzündlicher Wirkstoffe. Ein möglicher Ansatzpunkt besteht darin, selektiver in den Prostaglandin-Pathway durch Inhibition der mikrosomalen Prostaglandin E₂ Synthase-1 (mPGES-1) einzugreifen. Die mPGES-1 ist ein membranständiges Enzym, welches sich der Cyclooxygenase-1 bzw. -2 (COX-1/-2) nachgeschaltet befindet und die Reaktion von Prostaglandin H₂ (PGH₂) zu Prostaglandin E₂ (PGE₂) katalysiert [23]; [24] (s. **Abb. 1**).

PGE₂ ist ebenso ein proinflammatorischer Lipidmediator, welcher vor allem für Fieber, Schmerzen und Entzündungen verantwortlich ist. Neben den Prostaglandinen gehören ebenso die Leukotriene (LT) zu den proinflammatorischen Lipidmediatoren [4]. Leukotriene sind unter anderem an der Chemotaxis von Neutrophilen oder der Bronchokonstriktion beteiligt und mitverantwortlich für die vaskuläre Permeabilität. Genau wie die Prostaglandine sind sie Metabolite der Arachidonsäure. Der initiale Schritt der Umsetzung der Arachidonsäure zu den Leukotrienen wird durch die 5-Lipoxygenase (5-LO) katalysiert (s. **Abb. 1**) [25]. Dies erfolgt in zwei Teilschritten hin zu dem Leukotrien A₄ (LTA₄), das dann weiter zu verschiedenen Leukotrienen (LT) metabolisiert werden kann. Bisher ist allerdings erst ein einziger direkter 5-LO Inhibitor von der FDA (Food & Drug Administration, dt.: Behörde für Lebens- und Arzneimittel) zur Behandlung des Asthma bronchiale zugelassen. Allerdings spielt er dort für die Therapie eher eine untergeordnete Rolle (s. auch Kapitel 1.1.4). Beide Enzyme sind somit an der Synthese von proinflammatorischen Lipidmediatoren beteiligt. Folglich sind entsprechende Inhibitoren ein möglicher Ansatzpunkt für neue anti-entzündliche Wirkstoffe. Ein neuartiger Ansatz kann dabei nicht nur die Identifizierung von neuen Zielstrukturen sein, sondern auch die Kombination verschiedener bekannter Zielstrukturen. Seit dem letzten Jahrzehnt lässt sich zunehmend dieser Trend erkennen. Gerade bei komplexen Erkrankungen, wie z.B. bei Diabetes, malignen Erkrankungen, Depressionen oder auch entzündlichen Erkrankungen, ist häufig die Kombination aus mehreren Targets erfolgreicher als die selektive Inhibierung bzw. die Aktivierung eines einzelnen Targets. [26] Dieser Trend ist auch in der Weiterentwicklung der NSARs zu beobachten. Als erste Stufe der Weiterentwicklung der klassischen NSARs (den unselektiven COX-1/COX-2 Inhibitoren), folgte die Entwicklung der COX-2 selektiven Coxibe. [27] Da die Coxibe nicht den gewünschten Erfolg in der Therapie von entzündlichen Erkrankungen mit sich brachten, folgte darauf als nächste Weiterentwicklung ein dualer Ansatz der gleichzeitigen Inhibierung der COX-2 und 5-LO. [28] In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass durch eine duale Inhibition von PGs und LTs eine gesteigerte Effektivität gegenüber der Hemmung eines einzelnen Pathways erreicht werden konnte [29]–[31]. Zusätzlich hat man durch die gleichzeitige Hemmung von PGs und LTs reduzierte gastrointestinale Nebenwirkungen erkannt, welche zu den Hauptnebenwirkungen der

NSARs zählen. [32]–[34] Einer der bekanntesten Vertreter dieser dualen PG/LT Inhibitoren ist das Licofelon, bei dem man erst später festgestellt hat, dass der Effekt der Inhibierung nicht auf einer dualen COX/LOX Inhibition beruht, sondern vielmehr auf einer mPGES-1 und vermutlich auch auf einer FLAP Inhibierung. [35] Als Weiterentwicklung davon hat man die Substanzklasse der dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren abgeleitet, die im Anschluss zur Vorstellung der einzelnen Targets genauer besprochen werden soll.

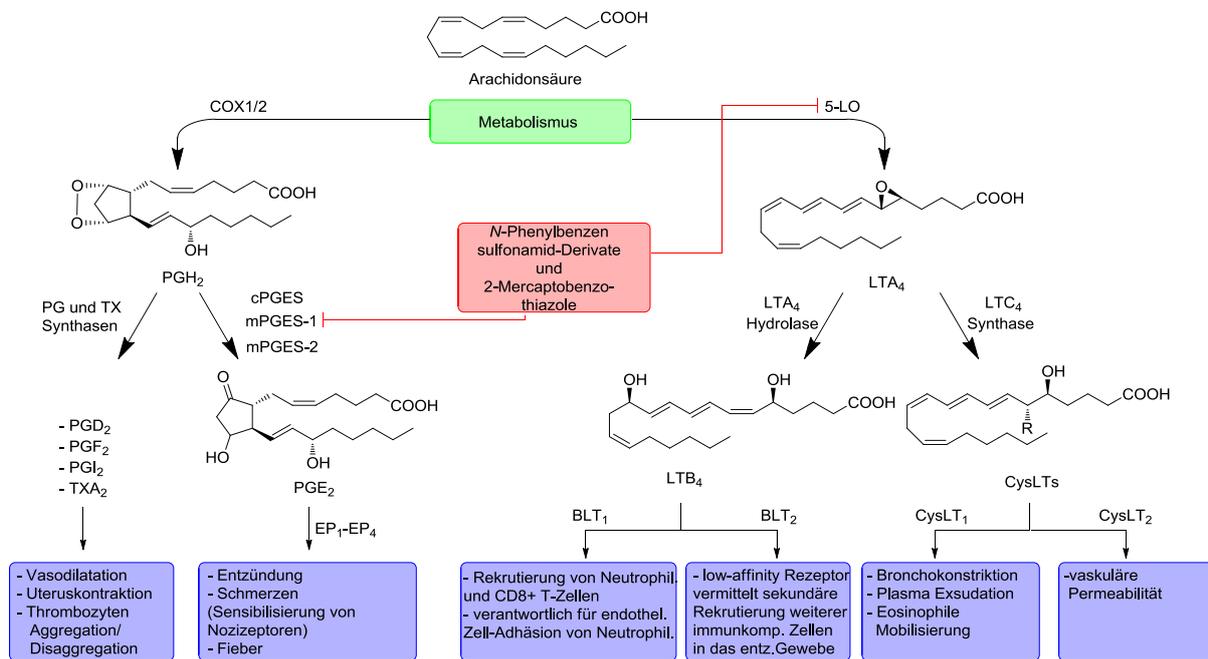


Abb. 1: Ein Überblick des Arachidonsäuremetabolismus: Links die Prostaglandinbiosynthese, welche durch COX 1/2 eingeleitet wird, rechts die Leukotrienbiosynthese, welche durch 5-LO eingeleitet wird. In Rot sind die zwei Leitstrukturen für die duale Inhibition der beiden Enzyme 5-LO und mPGES-1 dargestellt. Die physiologischen und pathophysiologischen Wirkungen der Prostaglandine und Leukotriene sind in Blau angezeigt. [36]

1.1. 5-Lipoxygenase

Lipoxygenasen gehören zur Klasse der nicht-hämhaltigen Eisen Dioxygenasen, welche die Hydroperoxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen katalysieren. [37] Die 5-Lipoxygenase wurde erstmals 1976 in der Literatur erwähnt und als neuartiges Enzym in den Neutrophilen von Kaninchen entdeckt. [38]

1.1.1. Struktur und Funktion

Die menschliche 5-LO Kristallstruktur wurde in den Arbeiten von Marcia Newcomer im Jahre 2011 mit einer Auflösung von 2,4 Å veröffentlicht. [39] Die 5-LO von Säugetieren besitzt 673 Aminosäuren und besteht aus einem Monomer mit einer Masse von 78 kDa. [40] Das Enzym wird aus zwei Domänen zusammengesetzt: einer kleineren N-terminalen Domäne (AS 1–114), die regulatorische Eigenschaften beinhaltet und einer größeren C-terminalen Domäne (AS 121–673), in der sich Eisen im katalytischen Zentrum befindet (s. **Abb. 2**). [41]

Die N-terminale Domäne besitzt überwiegend eine β -Faltblattstruktur und wird wegen ihrer Ähnlichkeit mit einer Calcium-bindenden C2 Domäne auch „C2-like domain“ genannt. [42] Sie beinhaltet Bindungsstellen, an denen zwei Ca^{2+} -Ionen und die Zellmembran binden können. [43] Diese C2-like Domäne ist größtenteils negativ geladen. Es wird vermutet, dass die Bindung zu Ca^{2+} -Ionen diese Ladung neutralisieren kann. [44] Die C-terminale Domäne besitzt vorwiegend eine helikale Struktur und beinhaltet zudem ein Eisen(II)atom, welches essentiell für die Enzymaktivität ist. Das Eisenatom ist an sechs Liganden gebunden, darunter drei Histidine His367, His372 und His550, Asparagin Asn554 und der Carboxylgruppe des Isoleucins Ile673. [45] Der sechste Ligand, so vermutet man, ist ein Wassermolekül. In der C-terminalen Domäne sind neben dem katalytischen Zentrum auch drei unterschiedliche Phosphorylierungsstellen des Enzyms enthalten. In der 5-LO wird Ser271 von MAPKAPK-2/3 (MK-2/3) phosphoryliert, welche sich der p38 MAPK nachgeschaltet befindet und Ser663 durch die extrazelluläre-signalregulierte Kinase (ERK) phosphoryliert. [46]; [47] Die Phosphorylierungen an Ser271 und Ser663 wird durch die Anwesenheit von ungesättigten Fettsäuren einschließlich Arachidonsäure gefördert. Diese Phosphorylierungsprozesse scheinen die 5-LO-

Enzymaktivität aber nicht zu beeinflussen. [48] Durch eine Erhöhung des cAMP Levels wird die Proteinkinase A (PKA) aktiviert, welche die 5-LO an dem Ser523 phosphorylieren kann. Jedoch führt eine Phosphorylierung an der Position zu einer verminderten Aktivität. [49]–[51]

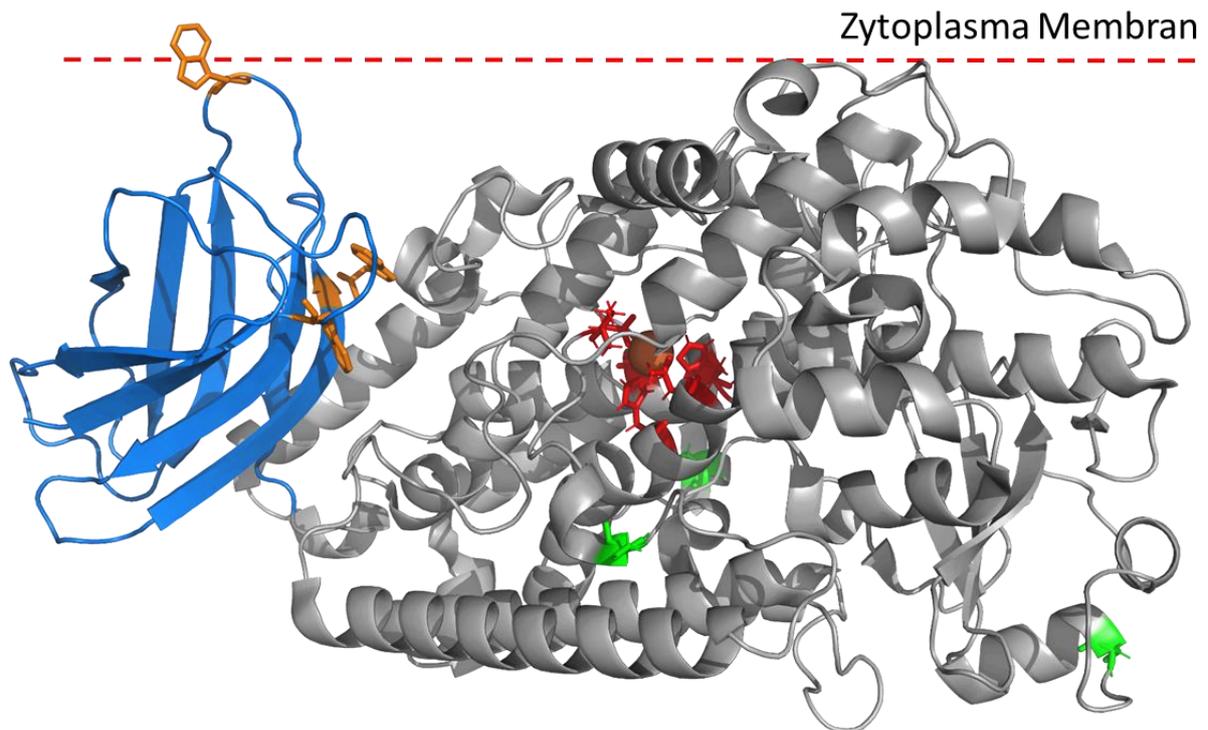


Abb. 2: Kristallstruktur der 5-LO (PDB-ID: 3O8Y). Der kleinere N-terminale Teil der 5-LO ist an der Membran gebunden (blau). Die größere C-terminale Domäne der 5-LO ist in Grau dargestellt. Das aktive Zentrum mit Eisen als Zentralatom befindet sich in der C-terminalen Domäne (rot); in Grün sind die Phosphorylierungsstellen (Ser271, Ser523 und Ser663) und in Orange die Tryptophanreste (Trp13, Trp75 und Trp102) abgebildet.

1.1.2. Mechanismus der 5-Lipoxygenase

Die 5-Lipoxygenase (5-LO) ist ein Enzym, welches innerhalb der Arachidonsäurekaskade lokalisiert ist. Die 5-LO spielt eine zentrale Rolle bei der Leukotrienbiosynthese. [52]; [53] Sie katalysiert die ersten beiden Schritte der Leukotrienbildung, eine Gruppe von proinflammatorischen Lipidmediatoren, die aus der Arachidonsäure abgeleitet sind (s. **Abb. 3**). Die Arachidonsäure wird zunächst aus der Phospholipidmembran durch die cytosolische Phospholipase A₂ (cPLA₂) freigesetzt. Mit Hilfe des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP) wird Arachidonsäure der 5-LO zu Verfügung gestellt. [54]; [55] Im ersten Schritt katalysiert die 5-LO aus der Arachidonsäure das 5(*S*)-Hydroperoxy-6-*trans*-8,11,14-*cis*-eicosatetraensäure (5-HPETE). 5-HPETE kann anschließend auf zwei Wegen metabolisiert werden. Zum einen kann es zu 5-Hydroxyeicosatetraensäure (5-HETE) reduziert werden; 5-HETE wiederum im nächsten Schritt durch die 5-Hydroxyeicosanoid dehydrogenase (5-HEDH) zu 5-Oxo-eicosatetraensäure (5-Oxo-ETE) oxidiert werden. [56] Zum anderen kann aus 5-HPETE das instabile allylische Epoxid Leukotrien A₄ (LTA₄) gebildet werden. Durch enzymatische Hydrolyse kann LTA₄ durch das Enzym LTA₄ Hydrolase zur Dihydroxysäure Leukotrien B₄ (LTB₄) überführt werden. Unter Zuhilfenahme der LTC₄-Synthase oder deren Isoenzyme, die mikrosomale Glutathion-S-Transferase Typ 2 (MGST2) und Typ 3 (MGST3), kann LTA₄ in LTC₄ umgewandelt werden. [57] Letzteres kann mit Glutathion konjugieren, unter Abspaltung eines Glutamylrestes entsteht Leukotrien D₄ (LTD₄). Durch die Eliminierung einer weiteren Aminosäure des Glycylrestes entsteht aus der LTD₄ das Leukotrien E₄ (LTE₄).

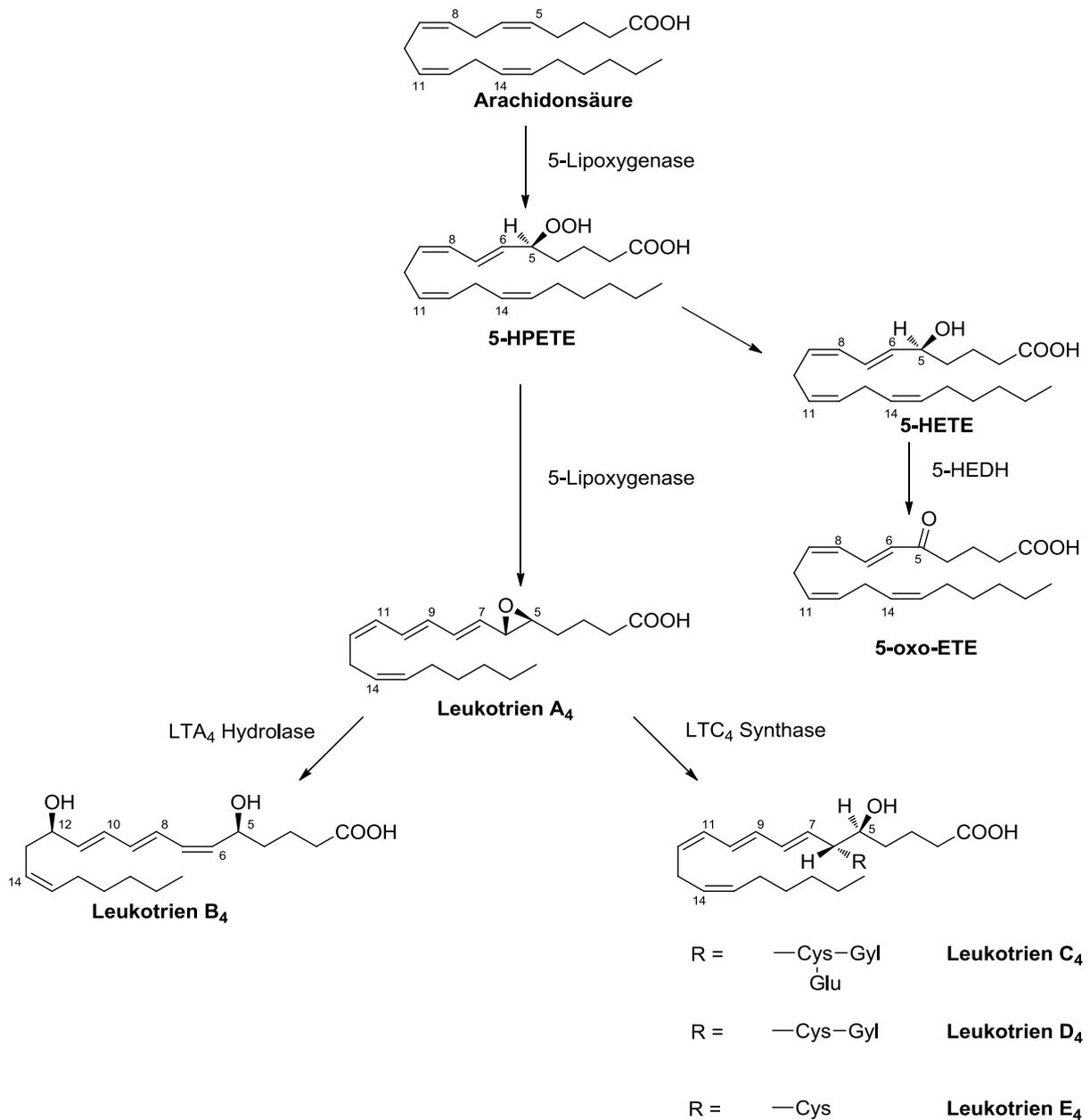


Abb. 3: Übersicht über die Leukotrienbiosynthese. [58][59] Die 5-LO katalysiert die Reaktion von Arachidonsäure zunächst zu 5(S)-Hydroperoxy-6-trans-8,11,14-cis-eicosatetraensäure (5-HPETE). In einem zweiten Schritt wird 5-HPETE entweder zum allylischen Epoxid Leukotrien A₄ (LTA₄) oder zu 5-HETE umgesetzt. 5-HETE wird über 5-HEDH zu 5-oxo-EETE metabolisiert. Über die Enzyme LTA₄ Hydrolase bzw. die LTC₄ Synthase entstehen LTB₄ bzw. LTC₄, LTD₄ und LTE₄.

Im Folgenden wird der Mechanismus des '5-LO-Katalysezyklus' von der Umsetzung der Arachidonsäure zur LTA₄ beschrieben. In paramagnetischen Elektronenresonanz-Spektroskopie Studien hat man gezeigt, dass das Eisenatom in der 5-LO im zellfreien System als Fe²⁺ vorliegt. [60]; [61] Reagiert es mit 5-HPETE oder anderen Lipidhydroperoxiden (LOOH) wird das Fe²⁺ zu Fe³⁺ oxidiert, [62] Im Ruhezustand hält sich die 5-LO entweder im Cytosol oder in einem löslichen Bereich im Zellkern auf. Wird die 5-LO aktiviert, wandert sie zur Kernmembran und kann mit der Leukotrienbiosynthese beginnen.

Der hypothetische Zyklus beginnt mit der 5-LO im Cytosol, die im aktiven Zentrum ein Eisenatom in Fe²⁺-Zustand birgt und als sechsten Liganden ein Wassermolekül besitzt (s. **Abb. 4**). Durch Lipidhydroperoxide wird Fe²⁺ zum Fe³⁺-Ion oxidiert und besitzt nun ein Hydroxidion als sechsten Liganden. [63] Kommen sich 5-LO und Arachidonsäure nah genug (0.6-0.8 Å), kann das proS Proton an der Position C7 der Arachidonsäure ein Elektron in das d-Orbital des Fe³⁺ übertragen. [64] Fe³⁺ wird in dem Fall zu Fe²⁺ reduziert und das Hydroxidion kann mit dem proS Proton zu einem Molekül Wasser reagieren. Das entstandene Pentadienylradikal kann mit dem Sauerstoff an der Position C5 reagieren, so dass ein 5-Hydroperoxyradikal-Intermediat an der aktiven Seite gebildet wird. Das resultierende Fe²⁺-Ion kann nun ein Elektron an das 5-Hydroperoxyradikal-Intermediat donieren, um daraus das 5-Hydroxyperoxyanion zu generieren und selbst wieder zu Fe³⁺ zu oxidieren. Das entstandene Anion kann im nächsten Schritt ein Proton des Wassermoleküls deprotonieren und als 5-HPETE aus dem Zyklus freigesetzt werden. Der Katalysezyklus beginnt hier von neuem als Fe³⁺-Ion und dem Hydroxidion als sechsten Liganden.

In einem weiteren Katalysezyklus wird die Bildung von LTA₄ ausgehend von 5-HPETE ebenso durch 5-LO metabolisiert. Der initiierende Schritt, sprich sowohl die Abstraktion eines Elektrons als auch die Protonabgabe, findet am Kohlenstoff C10 der 5-HPETE statt, so dass ein Hexatrienylradikal gebildet wird. Das Ergebnis ist eine erhöhte Elektronendichte am C6 der 5-HPETE, welche das erste Sauerstoffatom des 5-Hydroxyperoxids beeinflusst. Die Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung bricht bei der Übertragung eines Elektrons von Fe²⁺ und aus dem Trienepoxid kann OH⁻ freigesetzt werden. Das Hydroxidion kann das Proton vom Wassermolekül als sechsten Liganden des Fe³⁺-Ions deprotonieren und somit den

Reaktionszyklus komplettieren, in dem die 5-LO wieder in ihrer Ausgangsposition mit einem Fe^{3+} und dem gebundenen OH^- vorliegt.

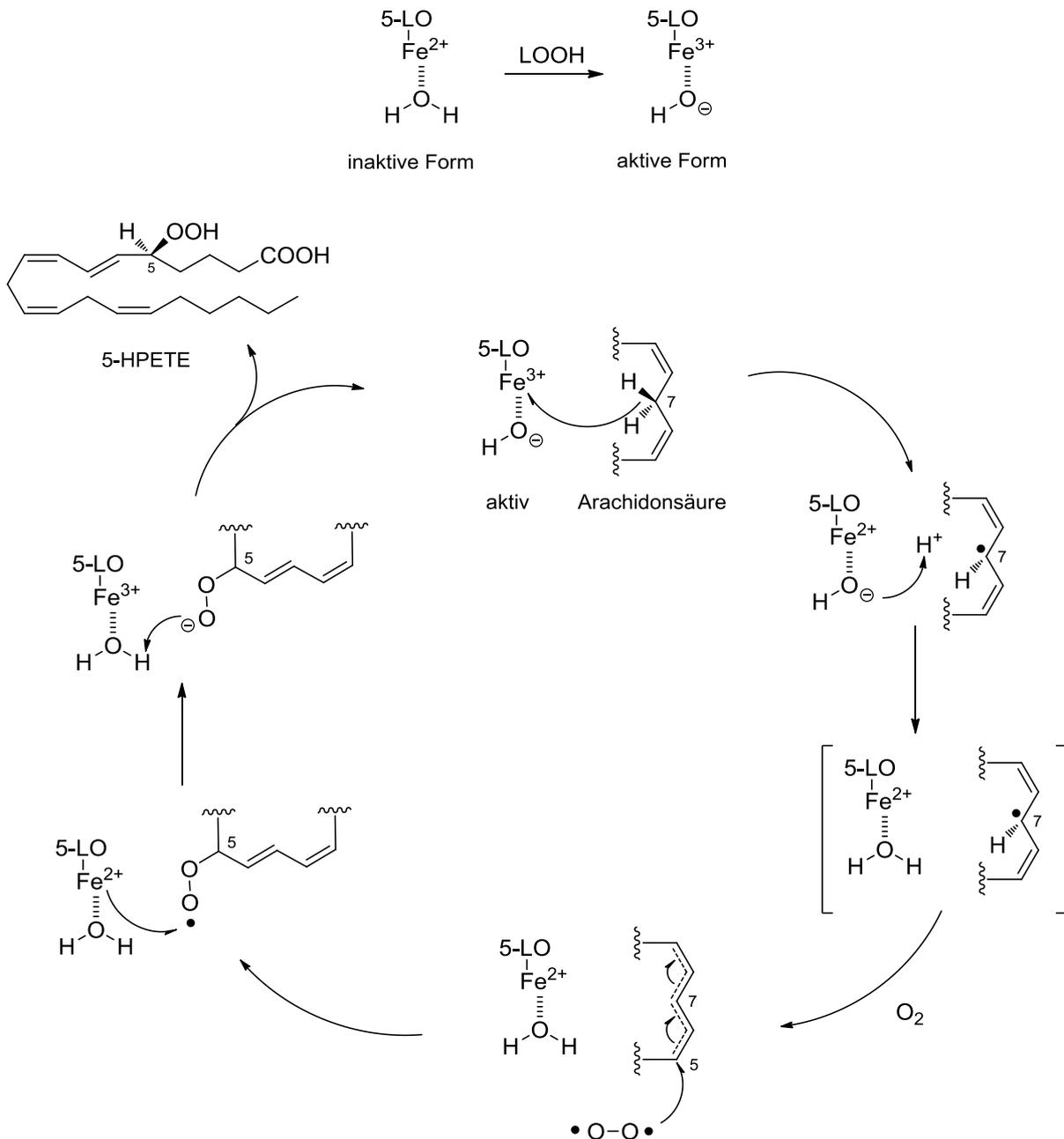


Abb. 4: Katalysezyklus der 5-LO aus den Arbeiten von Murphy et al. [65] Bevor der Zyklus beginnen kann, muss zunächst die 5-LO in die aktive Form gebracht werden. Durch Lipidhydroperoxide (LOOH) wird die inaktive Form der 5-LO als Fe^{2+} in die aktive Form als Fe^{3+} oxidiert. Danach kann die 5-LO durch einen radikalischen Mechanismus die Arachidonsäure zur 5-HPETE umsetzen.

1.1.3. Physiologie und Pathophysiologie

Die 5-Lipoxygenase wird hauptsächlich in verschiedenen Leukozyten, wie zum Beispiel in polymorphkernigen Granulozyten (neutrophile und eosinophile), Monozyten/Makrophagen, Mastzellen, dendritische Zellen und B-Lymphozyten exprimiert. [66]; [67] Ebenso wird die 5-LO auch in der Haut (Langerhanszellen) oder auch in atherosklerotischen Plaques (Schaumzellen) verstärkt gebildet. Wohingegen in (Blut-)Plättchen, Endothelzellen, T-Zellen und Erythrozyten keine 5-LO exprimiert wird. [68] Die Leukotriene selbst haben unterschiedliche Funktionen als proinflammatorische Lipidmediatoren. Das LTB₄ kann an zwei verschiedenen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren binden, namentlich an den BLT1 oder den BLT2 Rezeptor. [69]; [70] LTB₄ ist bekannt als eins der potentesten chemischen Lockstoffe (engl. Chemoattractant), die in unserem Körper identifiziert wurden. [53] Wenn LTB₄ an den BLT1 oder BLT2 Rezeptor bindet, bewirkt das u.a. eine Rekrutierung von weiteren proinflammatorischen Zellen, wie z.B. von Neutrophilen oder CD8⁺ T-Zellen, hin zu dem entzündeten Gewebe. [71] Die cysteinhaltigen Leukotriene LTC₄, LTD₄ und LTE₄ können ebenso an zwei verschiedenen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren binden, nämlich an den CysLT1 oder den CysLT2 Rezeptor. [72]–[75] Sie bewirken u.a. eine Mobilisation von Eosinophilen, sowie eine Bronchokonstriktion oder eine Plasma Exsudation [71]. Eine vermehrte Expression der 5-LO und somit eine gesteigerte Biosynthese von Leukotrienen wurde in verschiedenen Entzündungs- und allergischen bedingten Krankheiten, so wie z.B. bei der Rheumatoiden Arthritis, bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis, allergische Rhinitis, Atherosklerose, bei verschiedenen Krebserkrankungen oder aber auch beim Asthma bronchiale identifiziert. [52]; [76]; [77].

1.1.4. Medizinische Chemie von bekannten 5-LO Inhibitoren

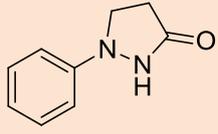
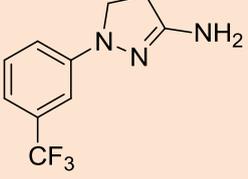
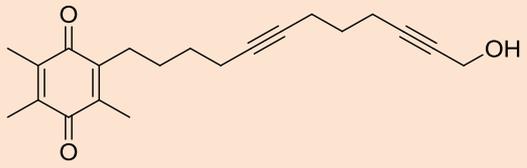
Trotz der daraus resultierenden vielseitigen Möglichkeiten für die Indikation eines 5-LO Inhibitors oder von Leukotrienrezeptor-Antagonisten, ist bisher erst ein einziger direkter 5-LO Inhibitor (Zileuton) von der FDA zur Indikation des Asthma bronchiale zugelassen [78] [79]. Als selektive CysLT1 Rezeptor-Antagonisten sind bisher mehrere Arzneistoffe zugelassen, namentlich die Arzneistoffklasse der Lukaste (Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast), allerdings auch nur bei der Indikation des Asthma bronchiale. Wenn auch die physiologischen Effekte der Leukotriene und auch die pathophysiologischen Konsequenzen einer vermehrten Leukotrienbildung relativ gut untersucht wurden, sind bisher erst relativ wenige Substanzen in der klinischen Entwicklung zur Inhibierung der Leukotrienbildung. Zurzeit lassen sich die bisher bekannten 5-LO-Inhibitoren in drei verschiedene Klassen unterteilen: Redox-aktive-Inhibitoren, nicht-redoxaktive-Inhibitoren und Eisen-Ligand-Inhibitoren. [80]

Redox-aktive-Inhibitoren

Redox-aktive-Inhibitoren können im Allgemeinen an verschiedenen Stellen des Katalysezyklus der 5-LO einwirken. Das Enzym 5-LO ist relativ redox-empfindlich, vor allem gegenüber Inhibitoren mit niedrigem Redoxpotential. Die redox-aktiven-Inhibitoren können das aktive Fe^{3+} -Ion im aktiven Zentrum der 5-LO zum inaktiven Fe^{2+} reduzieren. Alternativ können die Inhibitoren eines der radikalischen Intermediate so reduzieren, dass ein inaktives Fe^{2+} -Ion zurückbleibt. [81] Die beiden Pyrazolderivate Phenidon (Verb. 1) und BW755C (Verb. 2) sowie das Benzochinonderivat AA-861 (Verb. 3) sind bekannte redox-aktive 5-LO-Inhibitoren (s. **Tab. 1**). [81][82] Die Struktur-Wirkungs-Beziehung für diese Inhibitorenklasse ist verhältnismäßig schwer zu beschreiben. Dennoch hat man erkannt, dass abgesehen vom Redoxpotential auch die Lipophilie von Wichtigkeit ist. [82] Desweiteren haben Redox-Inhibitoren eine geringere Selektivität gegenüber der 5-LO-Inhibition im Vergleich zu der COX-Inhibition [81]. Obwohl die Substanzklasse der redox-aktiven 5-LO-Inhibitoren *in vitro* eine hohe Potenz aufweist, ist sie *in vivo* nur schwach aktiv oder sogar inaktiv. Zudem konnte bei redox-aktiven-Inhibitoren eine Interferenz mit anderen biologischen Redoxprozessen nachgewiesen werden. Die Bildung des Methämoglobins ist eines der Probleme, die auftreten, wenn redox-aktive-Inhibitoren

appliziert werden [83]. Aus diesem Grund wurde diese Klasse als 5-LO-Inhibitoren nicht weiterverfolgt.

Tab. 1: Übersicht der bisher bekannten Redox-aktiven 5-LO Inhibitoren. [84]; [81]

Redox-aktiven 5-LO Inhibitoren		
		
Phenidon (Verb. 1)	BW775C (Verb. 2)	AA-861 (Verb. 3)
$IC_{50} = 2.1 \mu\text{M}$	$IC_{50} = 1.3 \mu\text{M}$	5-LO (zellulär): $IC_{50} = 0.8 \mu\text{M}$

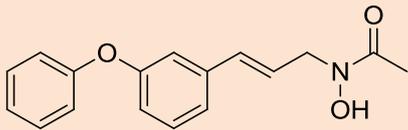
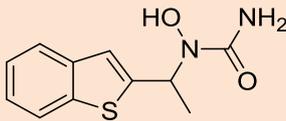
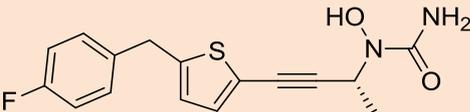
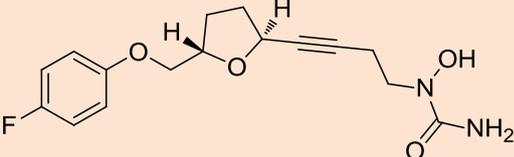
Eisen-Ligand-Inhibitoren

Die Eisen-Ligand-Inhibitoren verfügen über schwach reduzierende Eigenschaften und greifen in den Katalysezyklus der 5-LO ein, in dem sie das zentrale Eisenatom chelatisieren. Diese Substanzklasse der 5-LO-Inhibitoren besitzt als gemeinsames Strukturmerkmal häufig entweder eine Hydroxamsäure oder ein *N*-Hydroxyharnstoff-Motiv (s. **Tab. 2**). [85] BW4AC (Verb. 4), ein Hydroxamsäurederivat, ist ein sehr potenter und selektiver 5-LO-Inhibitor in intakten Granulozyten mit einem IC_{50} -Wert von 40 nM, und ebenso konnte seine Aktivität auch *ex vivo* im Vollblut nachgewiesen werden [86]. Jedoch konnte kein Effekt in der Pulmonalfunktion nachgewiesen werden nach Gabe von PAF an Männern [222]. Da Hydroxamsäuren vermutlich metabolisch nicht sonderlich stabil sind und oder auch schlecht absorbiert werden, dient BW4AC heutzutage nur noch als Positivkontrolle. [86] Das hydrolytisch stabile *N*-Hydroxyharnstoff-Derivat A64077, auch als Zileuton (Verb. 5) bekannt, ist zwar weniger potent ($IC_{50} = 0.5\text{--}1 \mu\text{M}$), aber der einzige direkte 5-LO-Inhibitor, der bisher auf dem Markt zu finden ist. [79] In Patienten mit moderatem Asthma bronchiale, die Zileuton (Verb. 5) erhielten, konnten eine verbesserte Atemwegsfunktion festgestellt werden, und eine Reduktion der asthmatischen Symptome sowie Entzündungen im Atmungssystem. [87] Trotz alledem ist Zileuton (Verb. 5) nicht Mittel der Wahl in der Therapie des Asthma bronchiale. Das liegt an den Nebenwirkungen, die auftreten können, wie Übelkeit oder auch Hepatotoxizität. Die Lebertoxizität könnte womöglich an der Alkylierung und an der irreversiblen Inhibition der Glutathion-S-Transferase

liegen, die durch einen Metaboliten des Zileutons (Verb. 5) verursacht wird [88]. Zileuton (Verb. 5) zeigt außerdem ein ungünstiges pharmakokinetisches Wirkprofil mit einer kurzen Halbwertszeit. [89]; [90]. Desweiteren wird eine Tagesdosis von bis zu 2400 mg pro Tag verabreicht, um einen pharmakologischen Effekt zu erreichen.

Zu den weiteren repräsentativen Eisen-Ligand-Inhibitoren zählt das Atreleuton (Verb. 6) (früher: ABT-761, heute: VIA-2291), welches die Biosynthese von LTB₄ und cys-LTE₄ hemmt und um das 5-fache potenter ist als das Zileuton (Verb. 5). [91] Atreleuton (Verb. 6) ist ein vielversprechender 5-LO-Inhibitor, der sogar in Tiermodellen potenter ist als Zileuton (Verb. 5) und auch eine längere orale Halbwertszeit von bis zu 15 Stunden erreichen kann [92]. Aktuell befindet sich Atreleuton (Verb. 6) in der klinischen Phase für Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen. [93] Ein weiteres *N*-Hydroxyharnstoff-Derivat ist LDP-977 (Verb. 7) (CMI-977) [94] mit einem IC₅₀-Wert von 117 nM. LDP-977 (Verb. 7) hemmt die 5-LO im humanen Vollblut und inhibiert zudem auch die anti-IgE-induzierte Kontraktionen der Atemwegsgewebe. [95]; [78]; [96]

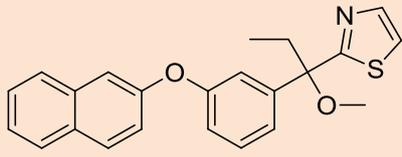
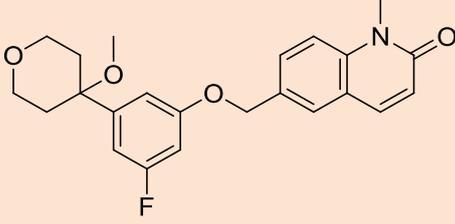
Tab. 2: Übersicht der bisher bekannten Eisen-Liganden als 5-LO Inhibitoren. [79]; [86]; [96]; [91]

Eisen-Liganden als 5-LO Inhibitoren	
 <p>BWA4C (Verb. 4)</p>	 <p>Zileuton (Verb. 5)</p>
<p>IC₅₀ (zellfrei) = 0.1–0.3 μM IC₅₀ (zellulär) = 0.04 μM IC₅₀ (HWB) = 0.1 μM</p>	<p>IC₅₀ (zellfrei) = 0.5 μM IC₅₀ (zellulär) = 0.5–1 μM IC₅₀ (HWB) = 0.9 μM</p>
 <p>Atreleuton (Verb. 6)</p>	 <p>LDP-977 (Verb. 7)</p>
<p>IC₅₀ (zellulär) = 0.023 μM IC₅₀ (HWB) = 0.16 μM</p>	<p>IC₅₀ (HWB): 117 nM</p>

Nicht-redox-aktive-Inhibitoren

Die Klasse der nicht-redox-aktiven-Inhibitoren greift weder in Oxidationsreaktionen der Lipoxygenasen ein, noch verfügt sie über eisenbindende Eigenschaften. Die Inhibition der Enzymaktivität erfolgt entweder an der aktiven Bindungsstelle oder an einer allosterischen Bindungsseite, welche die Aktivität des Enzyms regelt. Das Methoxyalkyl-thiazolderivat (ICI211965 (Verb. **8**)) inhibiert selektiv die 5-LO-Aktivität, also die Biosynthese von LTC₄ und LTB₄ sowohl im Tier als auch im humanen Vollblut (s. **Tab. 3**). [97] [98] Die Substanz ZD-2138 (Verb. **9**) ist ein Methoxytetrahydropyran-derivat und führte zu einer Verbesserung der oralen Wirksamkeit im Vergleich zu ICI211965 (Verb. **8**) zur Behandlung von Arthritis und Asthma [99]. Trotz der starken *in vivo* und *ex vivo* Aktivität zeigt ZD-2138 keine Inhibition der LT-Synthese bei chronischen Entzündungsmodellen, weshalb man die Erforschung dieser Verbindung nicht weitergeführt hat [100]; [101].

Tab. 3: Übersicht der bisher bekannten Nicht-redox-aktive 5-LO Inhibitoren. [97]–[99]

Nicht-redox-aktive 5-LO Inhibitoren	
	
<p>ICI211965 (Verb. 8)</p> <p>IC₅₀ (HWB) = 0.45 μM</p>	<p>ZD-2138 (Verb. 9)</p> <p>IC₅₀ (zellulär) = 3 nM IC₅₀ (HWB) = 0.02 μM</p>

Tab. 4: Derzeitige 5-Lipoxygenase Inhibitoren unter klinischen Entwicklung. [90]

Substanzname	Unternehmensname	Indikation	Entwicklungsstatus (ClinicalTrials.gov identifizier)
Atreleuton (VIA-2291)	VIA Pharmaceuticals/Tallikut Pharmaceuticals	Kardiovaskuläre Erkrankungen	Phase II abgeschlossen (NCT00358826, NCT00352417, NCT00552188)
Setileuton (MK-0633)	Merck	Asthma, COPD, Atherosklerose	Phase II abgeschlossen (NCT00404313, NCT00418613, NCT00421278)
PF-4191834	Pfizer	Kniearthrose	Phase II aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses beendet (NCT01147458)
PF-4191834	Pfizer	Asthma	Phase II abgeschlossen (NCT00723021)
Flavocoxid	Primus Pharmaceuticals	Kniearthrose	Phase II abgeschlossen (NCT00435292)
Zileuton + Imatinib	University of Massachusetts	Chronische myeloische Leukämie	Phase I (NCT01130688)
Zileuton	Critical Therapeutics	Akne vulgaris	Phase II (NCT00098358)
BWA4C		Positivkontrolle für <i>in vitro</i> Assays	

1.2. Mikrosomale Prostaglandin E₂ Synthase-1

Die mikrosomale Prostaglandin E₂ Synthase-1 (mPGES-1) ist ein Enzym, welches ebenfalls innerhalb der Arachidonsäurekaskade eine Rolle spielt. Die mPGES-1 ist ein membranständiges Protein und gehört zur MAPEG-Familie (membrane associated proteins involved in eicosanoid and glutathione metabolism) [102], zu der auch die LTC₄ Synthase, FLAP und die mikrosomalen Glutathion-S-Transferasen 1-3 (MGST1–3) gehören. [103]; [104] Glutathion wird als essentieller Kofaktor für die Aktivität der mPGES-1 benötigt.

1.2.1. Struktur und Funktion

Die mPGES-1 befindet sich im Arachidonsäuremetabolismus den Cyclooxygenasen nachgeschaltet. Die Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX-1 und COX-2) katalysieren die Biotransformation der Arachidonsäure zu PGH₂. PGH₂ ist ein Vorläufermolekül diverser strukturell verwandter PGs, die durch verschiedene Prostaglandinsynthasen ausgehend vom PGH₂ katalysiert werden (s. **Abb. 5**). [105] Dazu gehören Prostaglandin D₂ (PGD₂), Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), Prostaglandin I₂ (PGI₂ oder auch als Prostacyclin bekannt) und Thromboxan A₂ (TXA₂). Die Cyclooxygenasen inhibieren die Synthese aller Prostanoiden, während mPGES-1 aus dem entstandenen PGH₂ nur das Prostaglandin E₂ (PGE₂) metabolisiert, welches für Schmerzen, Fieber und Entzündung verantwortlich ist. Daher wird die selektive Inhibition aus dem mPGES-1-abgeleiteten PGE₂ als überlegene pharmakologische Strategie gegenüber der COX-1/2-Inhibition durch NSARs und Coxibe angesehen. Man verspricht sich durch die selektive Inhibition der mPGES-1 die üblichen Nebenwirkungen der NSARs oder Coxibe, wie zum Beispiel Magen-, Nieren- und kardiovaskuläre Toxizität, zu vermeiden. [106] Neben der mPGES-1 gibt es auch noch zwei weitere Isoformen, die mikrosomale Prostaglandin E₂ Synthase-2 (mPGES-2) und die cytosolische Prostaglandin E₂ Synthase (cPGES). [107]; [108] mPGES-2 und cPGES sind zwei Enzyme, die konstitutiv exprimiert werden - im Gegensatz zur mPGES-1, welches unter Entzündungsreaktionen in Analogie zur COX-2 verstärkt exprimiert wird. [109]; [110] Während cPGES das PGH₂, das von COX-1 produziert wird, nutzt, verwendet mPGES-1 das PGH₂, das von der COX-2

abgeleitet wird. mPGES-2 kann das PGH_2 von beiden Cyclooxygenasen beziehen, um es in PGE_2 umzuwandeln. [111]

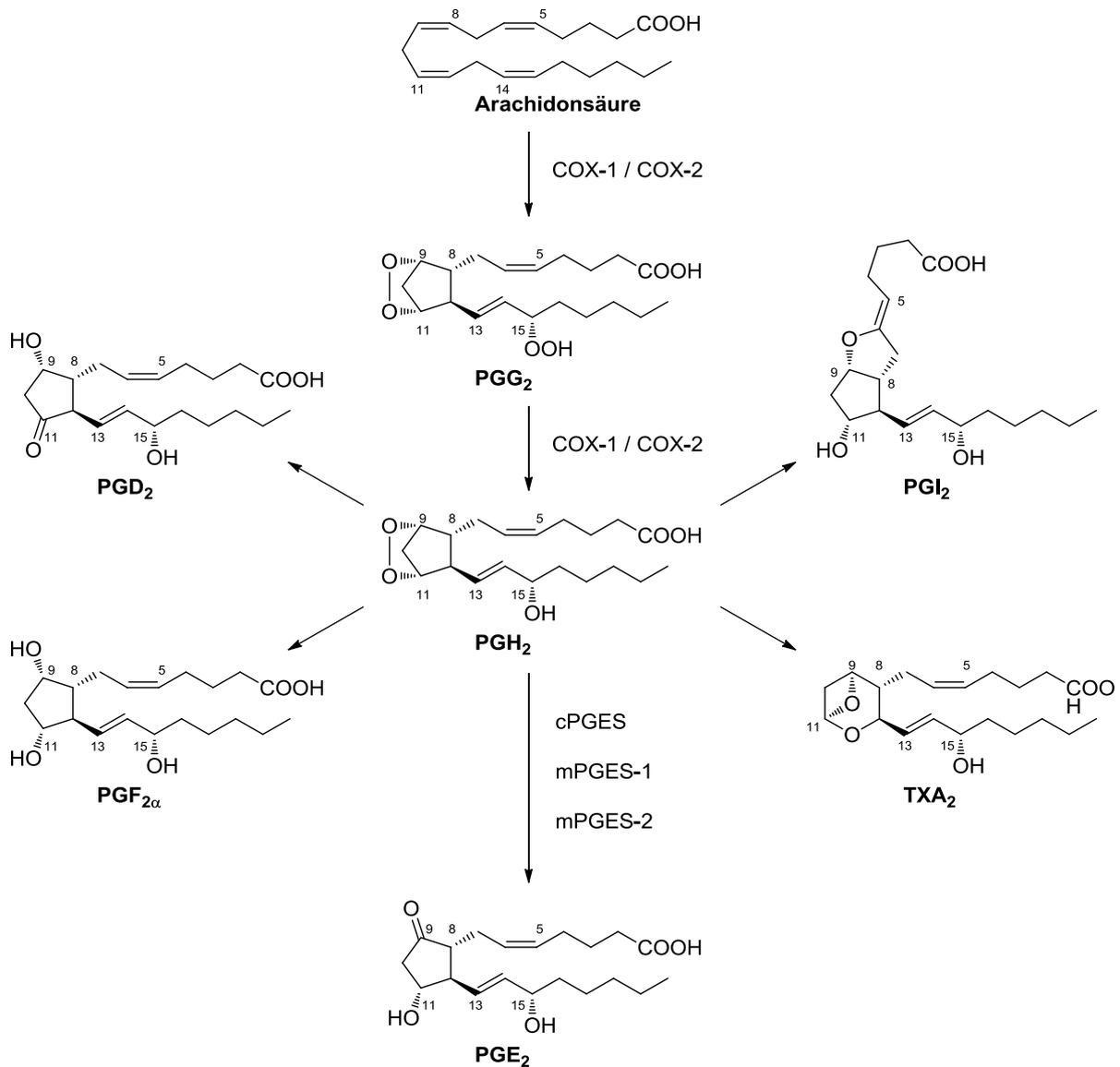


Abb. 5: Eine Übersicht der Prostaglandinbiosynthese. Ausgehend von Arachidonsäure entsteht in zwei Schritten durch die Katalyse der COX-1 bzw. -2 PGH_2 . Durch verschiedene Prostaglandin-synthasen können verschiedene Prostaglandine dargestellt werden. PGE_2 wird durch die cytosolische Form cPGES und die beiden mikrosomale Form mPGES-1 und mPGES-2 aus PGH_2 metabolisiert. [112]; [109]

Die mPGES-1 hat ein Gewicht von circa 16 kDA und besteht aus einem Homotrimer. Jedes Monomer beinhaltet vier transmembrane Helices (TM1–4) und besitzt eine Kettenlänge von 152 Aminosäuren. Die Kristallstruktur der menschlichen mPGES-1 wurde erstmals in einem Komplex mit Glutathion und in einer Auflösung von 3.5 Å im Jahre 2008 veröffentlicht (PDB-ID: 3DWW) [113]. Inzwischen gibt es eine Reihe weiterer Kristallstrukturen mit verschiedenen Inhibitoren in einer besseren Auflösung. [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120] Die Kristallstruktur der mPGES-1 ähnelt der Struktur der LTC₄-Synthase und von FLAP, welche ebenfalls zur Familie der MAPEG gehören [121]; [122]. Der innere Kern des Trimers beinhaltet einen kegelförmigen Hohlraum, welche zu dem Zytoplasma hin geöffnet ist (s. **Abb. 6A**) [123]. Die drei aktiven Zentren des Trimers sind an der Membran-umfassenden Region an der Verbindungsstelle zwischen den Monomeren lokalisiert. Der essentielle Kofaktor Glutathion ist zwischen zwei Trimeren in einer U-förmigen Konformation über Wasserstoffbrückenbindungen und π -Interaktionen an der mPGES-1 gebunden (s. **Abb. 6B**). Die Aminosäuren Thr131, Leu135, Ala138 und möglicherweise Arg52 und His53 agieren als Wächter, um den Zutritt des Substrats am aktiven Zentrum zu limitieren. [124] Der Hohlraum des aktiven Zentrums ist von dem Hohlraum des inneren Kerns des Trimers durch die Seitenkette Arg73 getrennt. Eine Konformationsänderung führt zu einer großen zusammenhängenden Bindetasche, deren Funktion allerdings unbekannt bleibt. In den Arbeiten von Sjögren *et al.* werden drei mögliche Funktionen beschrieben: es könnte 1) sich um den Eingang für das Glutathion zum aktiven Zentrum an der Membrandoppelschicht handeln; 2) eine Funktion für den Lösungsmittelaustausch oder 3) ein Mechanismus für die Kooperation sein, welche die 1:3-Seiten Reaktivität für mPGES-1 zeigt. [116] LTC₄ Synthase wechselt z.B. von der geschlossenen zur geöffneten Konformation für Substrate, die an das aktive Zentrum angreifen wollen. Solch ein Mechanismus wurde ebenfalls für mPGES-1 mit einer niedrig aufgelösten Kristallstruktur postuliert, aber noch nicht mit einer hochaufgelösten Kristallstruktur bewiesen.

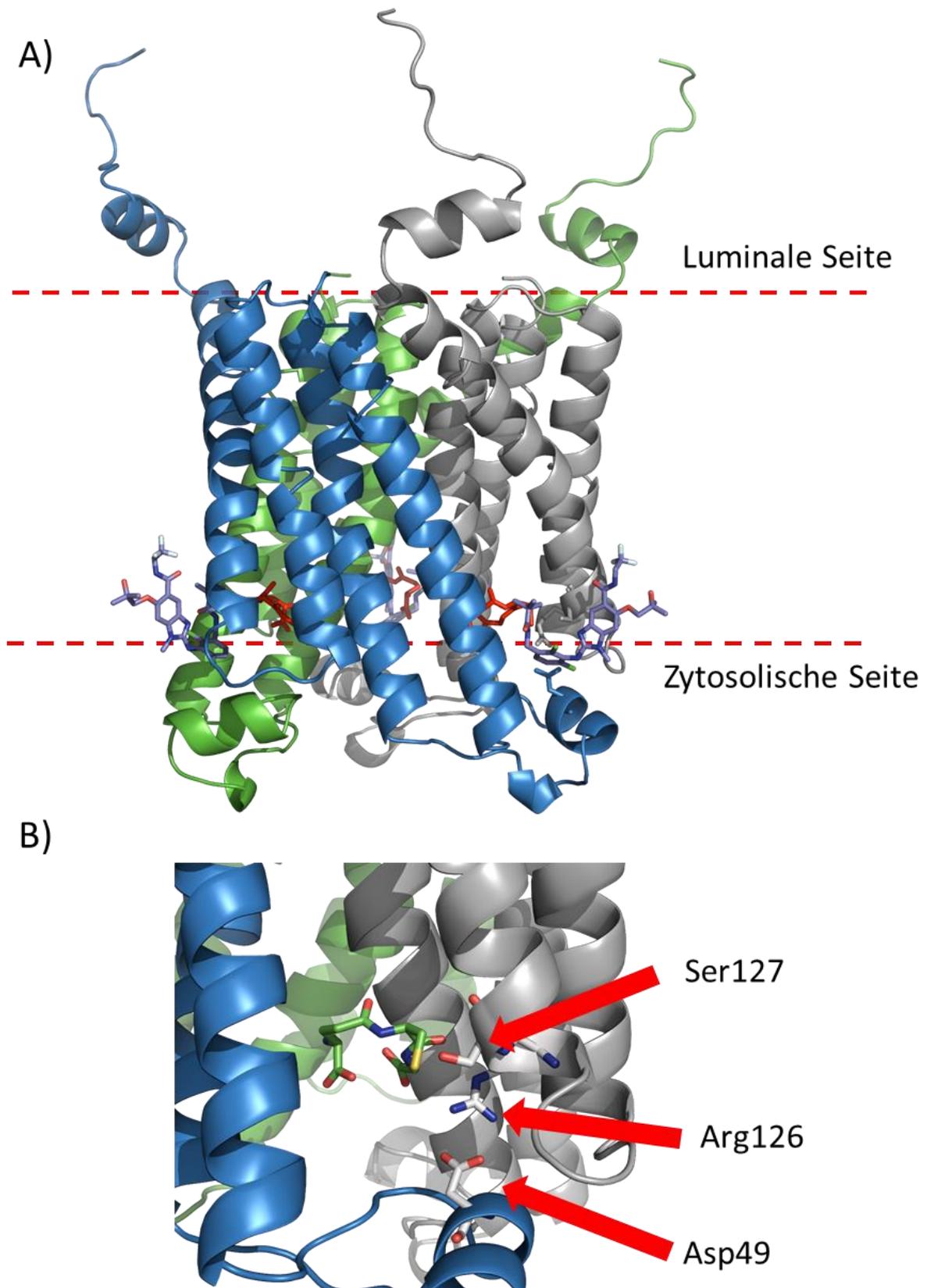


Abb. 6: Kristallstruktur der mPGES-1 (PDB-ID: 4BPM); A) Lokalisation der mPGES-1 innerhalb der Membran; in roten Sticks: Glutathion, in blau-grauen Sticks: Ligand in 4BPM; B) Aktives Zentrum der mPGES-1 mit Glutathion (grünen Sticks) in der Bindetasche.

1.2.2. Mechanismus der mPGES-1

Es werden zwei mögliche Mechanismen für den Katalysezyklus der mPGES-1, also für die Umwandlung von PGH_2 zu PGE_2 postuliert. [125] Entweder initiiert das Thiolat des Glutathions die Peroxidspaltung des PGH_2 durch Deprotonierung des Protons an C9 oder es findet ein nukleophiler Angriff direkt an der Peroxidgruppe statt. Bei der Deprotonierung am Kohlenstoff C9 führt dies zur Öffnung des Peroxids, sodass an C9 eine Carbonylgruppe entsteht und am Kohlenstoff C11 ein Alkoholat, welches wieder protoniert werden kann (s. **Abb. 7**).

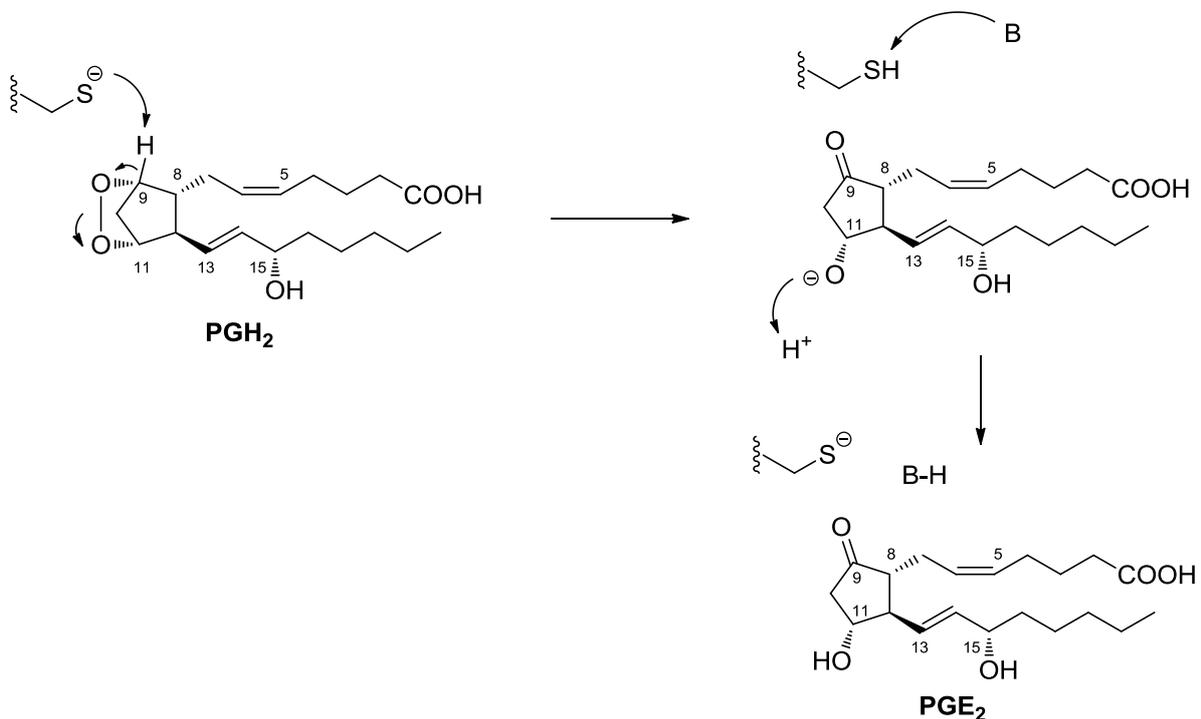


Abb. 7: Möglicher Katalysezyklus von PGH_2 zu PGE_2 durch mPGES-1 aus den Arbeiten von Li *et al.* Das Thiolatanion des Glutathions dient hier als Base und deprotoniert an C9 des PGH_2 . [125] Dadurch kommt es zu einer Peroxidspaltung, so dass an C9 eine Carbonylgruppe und an C11 eine Hydroxygruppe nach einer Protonierung entsteht.

In der zweiten Variante findet ein nukleophiler Angriff des Thiolats an der Peroxidgruppe statt, was ebenfalls zum Bindungsbruch des Peroxids führt. Anschließend folgt auch hier die Deprotonierung am C9 durch die Aminosäure Asp49, so dass das Thiolat wieder zur Verfügung stehen kann (s. **Abb. 8**).

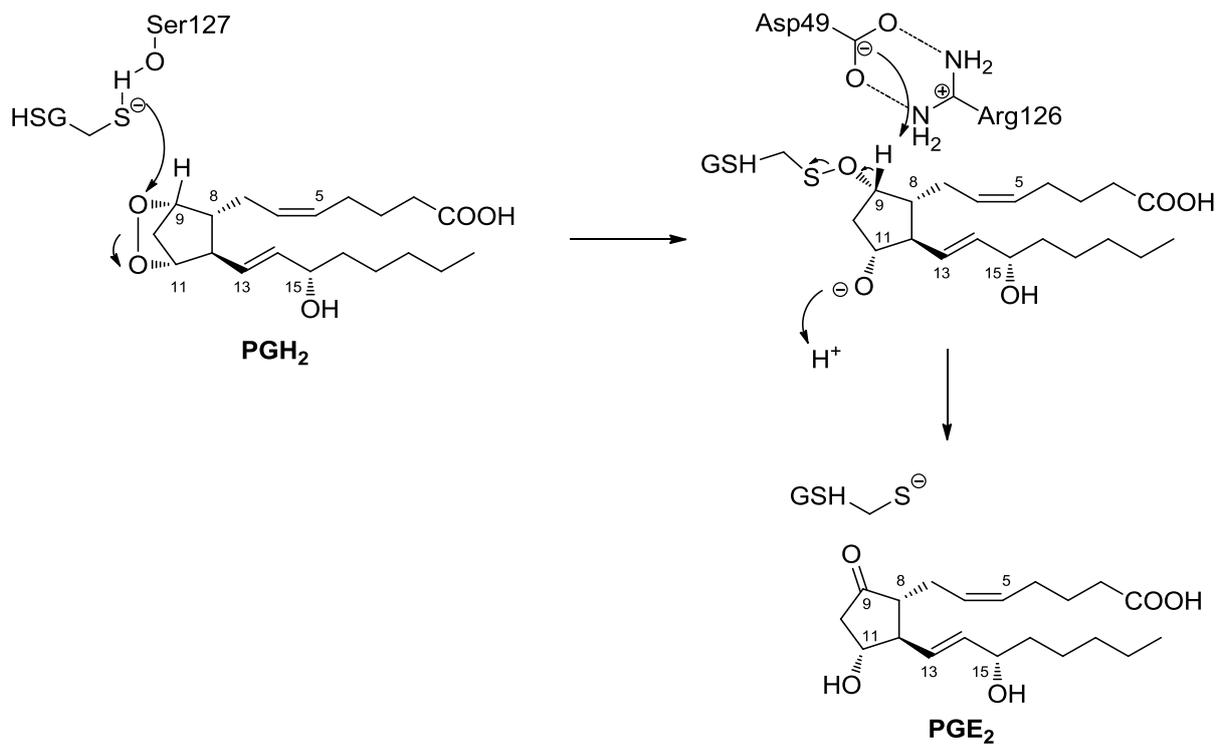


Abb. 8: Möglicher Katalysezyklus der mPGES-1 aus Arbeiten von Sjörgen *et al.* Das Thiolatanion dient hier als Nukleophil und greift die Peroxidgruppe des PGH₂ an. [116] Durch den Angriff wird die Peroxidgruppe geöffnet. In einem weiteren Schritt wird das Proton am Kohlenstoff C9 durch Asp49 deprotoniert, so dass am Ende PGE₂ entsteht.

In beiden Fällen wird ein Protonenakzeptor benötigt, der das Proton am Thiol deprotonieren kann. Eine hochaufgelöste Kristallstruktur der mPGES-1 und eine zielgerichtete Mutagenese weisen darauf hin, dass das Carboxylatanion von Asp49 das Proton des Thiols deprotonieren kann, da Asp49 durch die benachbarte Aminosäure Arg126 eine erhöhte Basizität besitzt. Durch Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert Ser127 das Thiolatanion des Glutathions und erlaubt dadurch eine Deprotonierung im neutralen pH. Weitere Mutationsstudien bestätigen diese Mechanismen.

1.2.3. Regulation der mPGES-1 Expression und Aktivität

Jakobsson *et al.* haben im Jahre 1999 zum ersten Mal die humane mPGES-1 identifizieren können. [126] Die mPGES-1 Expression ist in den meisten Gewebstypen sehr niedrig, obwohl eine reichliche und konstitutive Expression in einer beschränkten Anzahl von Organen detektiert wurde, wie in der Lunge, Niere und den Reproduktionsorganen. Die mPGES-1 Expression kann vor allem durch proinflammatorische Mediatoren wie Lipopolysacchariden (LPS), Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) in verschiedenen Zelltypen induziert werden. [127]; [126]; [128] Die Induktion von COX-2 und mPGES-1 von proinflammatorischen Faktoren und ihre Zusammenarbeit bei der Umwandlung von Arachidonsäure in PGE₂ *in vitro* deuten darauf hin, dass beide Enzyme für die PGE₂-Biosynthese wichtig sind. Dementsprechend ist es ausreichend eins von beiden Enzymen (COX-2 oder mPGES-1) zu inhibieren, um die PGE₂-Produktion in entzündeten Geweben zu hemmen. In genetischen Knock-out Modellen an Mäusen wurde gezeigt, dass das Enzym in verschiedenen Krankheitsbildern wie bei Entzündung, Schmerzen, Angiogenese, Fieber, Knochenmetabolismus oder der Tumorentstehung eine bedeutende Rolle spielt. [109] Deswegen stellt die Inhibition dieses Enzyms ein attraktives Target für die Behandlung von verschiedenen Erkrankungen dar, zum Beispiel bei der Osteoarthritis [129], der Rheumatoiden Arthritis [130], akuten und chronischen Schmerzen [131] sowie verschiedenen Krebsarten. [132]–[135]

1.2.4. Bekannte mPGES-1 Inhibitoren

Im Folgenden werden einige Substanzklassen von mPGES-1 Inhibitoren gezeigt, die im Laufe der Zeit identifiziert und entwickelt worden sind. Die in der Literatur beschriebenen Klassen können in drei unterschiedlichen Kategorien unterteilt werden: die endogenen Lipid- und Fettsäuren und PGH₂-Analoga; Naturstoffe und synthetische Derivate. [136]

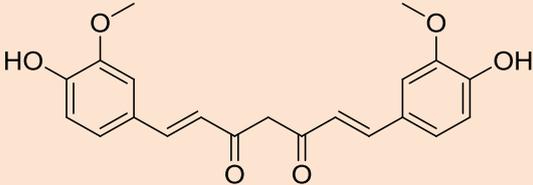
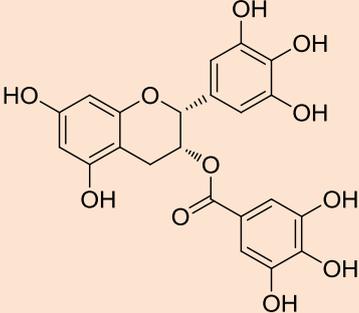
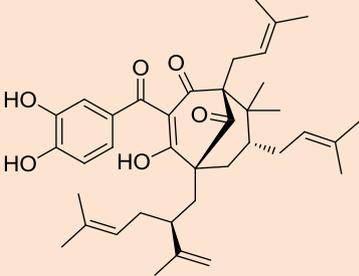
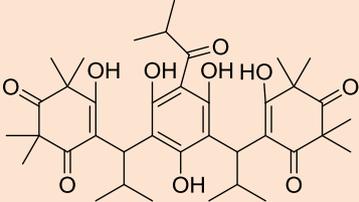
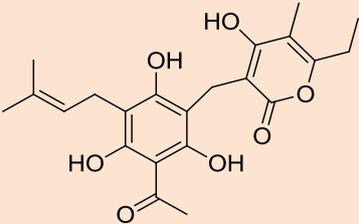
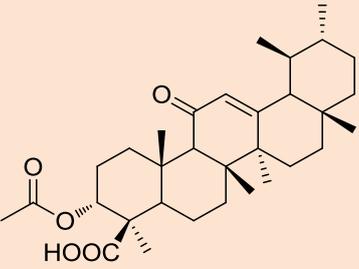
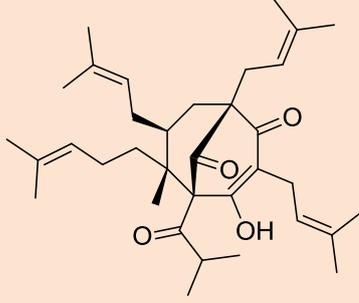
Endogene Lipid- und Fettsäuren und PGH₂ Analoga

Von den endogenen Lipid- und Fettsäuren ist bekannt, dass LTC₄ in der Lage ist die mPGES-1 schwach zu inhibieren (IC₅₀ ca. 5 µM). [128] Da LTC₄ ebenfalls ein Glutathion (GSH) Motiv in seiner Struktur beinhaltet, kann es mit dem GSH in der mPGES-1 konkurrieren und es somit verdrängen. [137] Weitaus potenter ist das 15-deoxy-Δ^{12,14}-PGJ₂ mit einem IC₅₀-Wert von ca. 0.3 µM an der mPGES-1. [138]

Naturstoffe

Inzwischen ist von mehreren Naturstoffen bekannt, dass sie in der Lage sind die humane mPGES-1 zu inhibieren. Zu diesen Substanzen gehören unter anderem das Curcumin (Verb. **10**) von der Gelbwurzel mit einem IC₅₀ = 0.3 µM [139], aus grünem Tee gewonnenes epi-Gallocatechin-Gallat (Verb. **11**) mit einem IC₅₀-Wert von 1.8 µM [140], Garcinol (Verb. **12**) aus der Fruchtrinde der Guttiferae Spezies (IC₅₀ = 0.3 µM) [141], Myrtucommulone (Verb. **13**) aus der Myrthe (IC₅₀ = 1.0 µM) [142], Arzanol (Verb. **14**) von *Helichrysum italicum* mit einem IC₅₀-Wert von 0.4 µM [143][144], Boswelliasäure (Verb. **15**) von Weihrauch (IC₅₀ = 3.0 µM) [145] und Acylphloroglucinol Hyperforin (Verb. **16**) aus Johanniskraut mit einem IC₅₀-Wert von 1.0 µM (s. **Tab. 5**) [146].

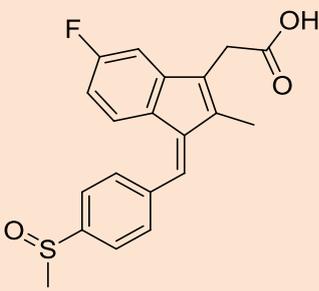
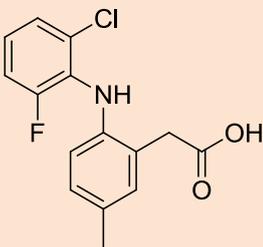
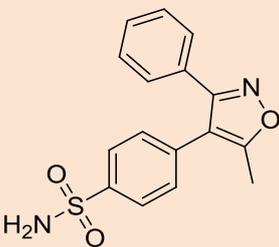
Tab. 5: Übersicht von Naturstoffen, bei denen eine Inhibition der mPGES-1 bestimmt wurde. [139]–[146]

Naturstoffe (mPGES-1 zellfrei)		
		
Curcumin (Verb. 10)	EGCG (Verb. 11)	
$IC_{50} = 0.3 \mu M$	$IC_{50} = 1.8 \mu M$	
		
Garcinol (Verb. 12)	Myrtucommulon (Verb. 13)	Arzanol (Verb. 14)
$IC_{50} = 0.3 \mu M$	$IC_{50} = 1.0 \mu M$	$IC_{50} = 0.4 \mu M$
		
Boswelliasäure (Verb. 15)	Hyperforin (Verb. 16)	
$IC_{50} = 3.0 \mu M$	$IC_{50} = 1.0 \mu M$	

Synthetische Derivate als mPGES-1 Inhibitoren

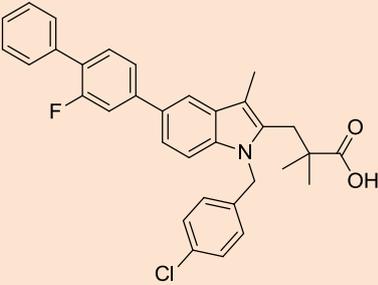
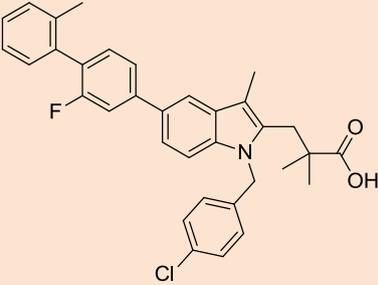
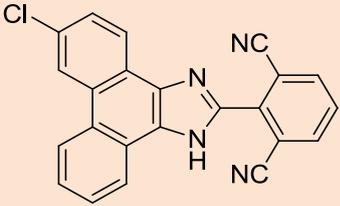
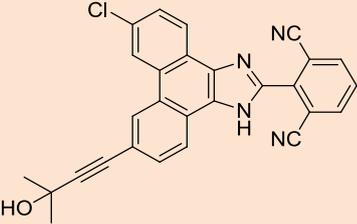
Relativ früh hat man herausgefunden, dass sowohl NSARs als auch Coxibe in der Lage sind die mPGES-1 zu hemmen. So kann z.B. Sulindac (Verb. **17**) die mPGES-1 leicht hemmen (IC_{50} -Wert = 80 μ M) (s. **Tab. 6**). [128] In der Klasse der selektiven COX-2 Inhibitoren gibt es gleich mehrere Vertreter, die ebenfalls die mPGES-1 inhibieren - etwa NS-398 (Verb. **18**), das ein selektiver COX-2 Inhibitor ist und gleichzeitig die mPGES-1 mit einem IC_{50} -Wert von 20 μ M hemmt. [128] Coxibe wie Celecoxib (Verb. **19**) (IC_{50} -Wert = 22 μ M), Lumiracoxib (Verb. **20**) (IC_{50} -Wert = 33 μ M) und Valdecoxib (Verb. **21**) (IC_{50} -Wert = 75 μ M) sind ebenfalls im Stande, die mPGES-1 moderat zu hemmen. Weitere Coxibe wie Etoricoxib und Rofecoxib inhibieren die mPGES-1 bis zu einer Konzentration von 200 μ M nicht. [147]

Tab. 6: Übersicht der NSARs und Coxibe als mPGES-1 Inhibitoren. [128]; [147]

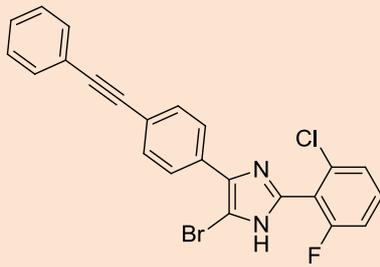
NSARs und Coxibe (mPGES-1 zellfrei)		
 <p>Sulindac (Verb. 17)</p> <p>$IC_{50} = 80 \mu\text{M}$</p>	 <p>NS-398 (Verb. 18)</p> <p>$IC_{50} = 20 \mu\text{M}$</p>	
 <p>Celecoxib (Verb. 19)</p> <p>$IC_{50} = 22 \mu\text{M}$</p>	 <p>Lumiracoxib (Verb. 20)</p> <p>$IC_{50} = 33 \mu\text{M}$</p>	 <p>Valdecoxib (Verb. 21)</p> <p>$IC_{50} = 75 \mu\text{M}$</p>

Neben den Coxiben gibt es eine Reihe unterschiedlicher Substanzklassen, die ebenso die mPGES-1 inhibieren, wie Indolcarbonsäuren (MK-886 (Verb. **22**) und die daraus resultierenden Derivate (Verb. **23** & **24**) [148], Phenanthrenimidazole von der Firma Merck Frosst, mit der Leitstruktur MF63 (Verb. **25**) [149] und den daraus folgenden Optimierungen **26** & **27** [150] [151], Biarylimidazole (Verb. **28**) [152], dreifachsubstituierte Harnstoffderivate (Verb. **29** & **30**) [153], Carbazolbenzamide (AF3442, Verb. **31**) [154], Oxicame von der Firma Pfizer mit der Leitstruktur PF-9184 (Verb. **32**) (s. **Tab. 7**). [155]; [156]

Tab. 7: Übersicht weiterer synthetischer Derivate als mPGES-1 Inhibitoren. [148]–[156]

Indolcarbonsäure-Derivate		
		
MK-886 (Verb. 22)	Verb. 23	Verb. 24
IC ₅₀ (zellfrei) = 1.6 μM	IC ₅₀ (zellfrei) = 7 nM	IC ₅₀ (zellfrei) = 3 nM IC ₅₀ (zellulär) = 0.27 (mit 2 % FBS), 5.8 (mit 50 % FBS)
Phenanthrenimidazole		
		
MF-63 (Verb. 25)	Verb. 26	MK-7285 (Verb. 27)
IC ₅₀ (zellfrei) = 1 nM IC ₅₀ (zellulär) = 0.42 μM IC ₅₀ (HWB) = 1.3 μM	IC ₅₀ (zellfrei) = 1 nM IC ₅₀ (zellulär) = 13 nM IC ₅₀ (HWB) = 0.2 μM	IC ₅₀ (zellfrei) = 0.9 nM IC ₅₀ (zellulär) = 10 nM IC ₅₀ (HWB) = 0.14 μM

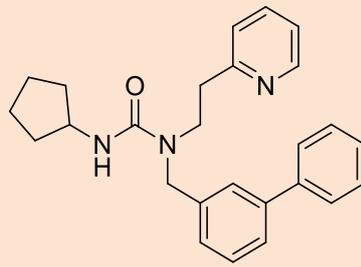
Biarylimidazole



Verb. 28

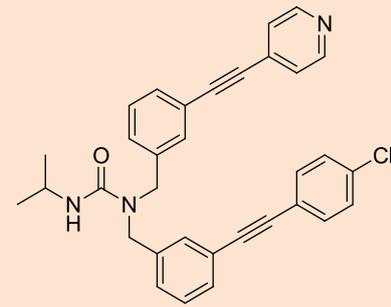
IC_{50} (zellfrei) = 1 nM
 IC_{50} (zellulär) = 0.013 (2% FBS),
 0.160 (50% FBS)
 IC_{50} (HWB) = 1.6 μ M

dreifachsubstituierte Harnstoffderivate



Verb. 29

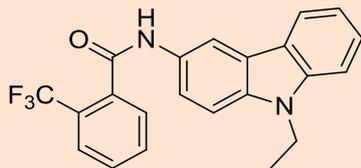
IC_{50} = 10 μ M (88% Inhibition)



Verb. 30

IC_{50} (zellfrei) = 2 nM
 IC_{50} (zellulär) = 0.34 μ M
 IC_{50} (HWB) = 2.1 μ M

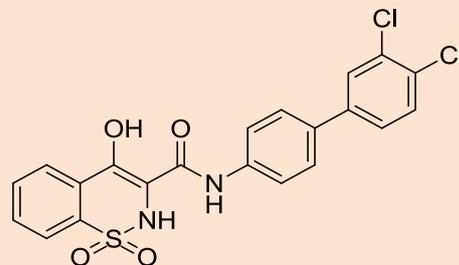
Carbazolbenzamide



AF3442 (Verb. 31)

IC_{50} (zellfrei) = 0.06 μ M
 IC_{50} (HWB) = 29 μ M

Oxicame

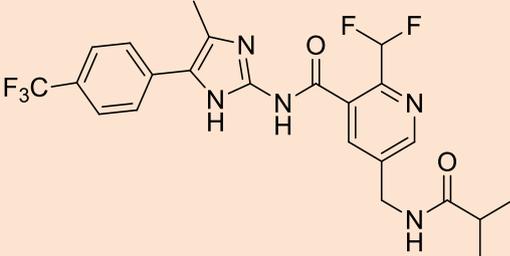
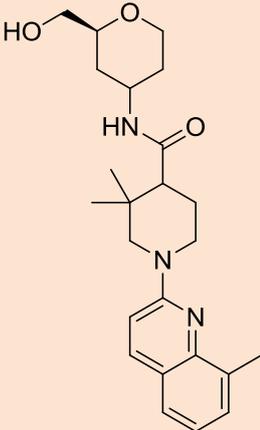
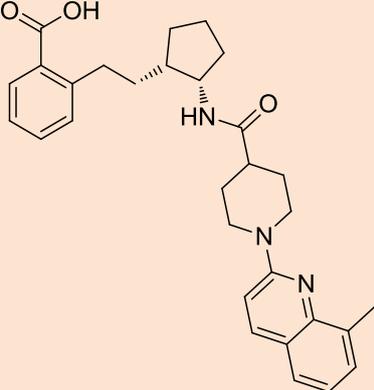


PF-9184 (Verb. 32)

IC_{50} (zellfrei) = 0.016 μ M
 IC_{50} (HWB) = 5 μ M

2-Acylaminoimidazole der Firma Eli Lilly mit Verbindung **33** [117] als potenteste Vertreter; *N*-Arylpiperidin-Derivate, ebenso von der Firma Eli Lilly mit Verbindung **34** [120] als potenteste Vertreter und Cyclopentylethylbenzoesäure-Derivate erneut von der Firma Eli Lilly mit Verbindung **35** [119] als potenteste Vertreter (s. **Tab. 8**).

Tab. 8: Übersicht weiterer synthetischer Derivate der Firma Eli Lilly als mPGES-1 Inhibitoren. [117]; [119]; [120]

2-Acylaminoimidazole	<i>N</i> -Arylpiperidin	Cyclopentylethylbenzoesäure
		
Verb. 33	Verb. 34	Verb. 35
IC ₅₀ (zellfrei) = 0.9 nM IC ₅₀ (HWB) = 12 nM	IC ₅₀ (zellfrei) = 2 nM IC ₅₀ (HWB) = 7 nM	IC ₅₀ (zellfrei) = 1 nM IC ₅₀ (HWB) = 6 nM

Obwohl viele pharmazeutische Unternehmen an der Entwicklung von mPGES-1 Inhibitoren interessiert waren, haben es seit Identifizierung der mPGES-1, also seit ca. 20 Jahren, lediglich zwei Inhibitoren bis zur klinischen Studie geschafft. Dafür gibt es einige Gründe, welche die Entwicklung von mPGES-1 Inhibitoren erschwert haben. Obwohl sehr schnell viele hochpotente Verbindungen im nanomolaren Bereich identifiziert wurden, verloren sie häufig drastisch an Potenz, sobald man die Substanzen im Vollblut getestet hat. Vermutlich ist der Wirkungsverlust im Vollblut darauf zurückzuführen, dass das aktive Zentrum der mPGES-1, in der die katalytische Reaktion von PGH₂ zu PGE₂ stattfindet (s. Abschnitt 1.2.1), in der Membran liegt und somit viele Substanzen eine hohe Lipophilie aufweisen. Daher werden viele mPGES-1 Inhibitoren häufig in Kombination mit unterschiedlichen Konzentrationen von FBS (engl.: fetal bovine serum) getestet. Desweiteren hat man festgestellt, dass es Speziesunterschiede zwischen der humanen und murinen mPGES-1 gibt. Dies hat zur Folge, dass viele Substanzen *in vitro* pharmakologisch

an der humanen mPGES-1 hochpotent waren, aber ihre Aktivität verloren, sobald man sie *in vivo* in einer Maus oder Ratte applizierte [156]; [157]. Auch die Tatsache, dass es erst sehr spät möglich war eine Kristallstruktur der mPGES-1 aufzunehmen, hat die Identifizierung von neuen mPGES-1 Inhibitoren erschwert. So gab es zunächst (im Jahr 2008) eine 2D elektronenmikroskopische Aufnahme der mPGES-1, welche die mPGES-1 in der inaktiven Form vorgab. [113] In den letzten Jahren (seit 2013) sind jedoch viele hochaufgelöste Kristallstrukturen hinzugekommen, die das Design von neuen mPGES-1 Inhibitoren wesentlich beeinflusst haben. Zurzeit befinden sich zwei mPGES-1 Inhibitoren in der klinischen Entwicklung Phase 2 für die Indikation von akuten bzw. arthritischen Schmerzen (s. **Tab. 9**). Die Strukturen sind bisher allerdings nicht veröffentlicht.

Tab. 9: Zwei mPGES-1 Inhibitoren für die Indikation von akuten bzw. arthritischen Schmerzen befinden sich in der klinischen Phase 2 Studie.

Substanz	Klinische Anwendung	Firma	Klinische Phasen	Quellen
LY3023703	Akute Schmerzen	Eli Lilly	Phase 2	NCT01872910
	Gesunde Probanden		Phase 1	NCT01849055
	Gesunde Probanden		Phase 1	NCT01849055
	Gesunde Probanden		Phase 1	NCT01632579
GRC 27864	Gesunde Probanden	Glenmark Pharmaceuticals S.A.	Phase 1	NCT02361034
	Gesunde Probanden		Phase 1	NCT02179645
	Arthritische Schmerzen		Phase 2	http://www.glenmarkpharma.com/novel-molecular-entities/research-pipeline

1.3. Duale 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren

Jahrzehntelang war es das Hauptziel vieler Arzneimittelforscher, selektive Arzneimittel zu entwickeln. Nach dem Motto ‚one-target, one-disease, one-drug‘ wurde mit einer Tablette und einem Wirkstoff nur ein Target adressiert. Im letzten Jahrzehnt wurde eine deutliche Veränderung von der ‚magic bullet‘-Theorie zu einem Multitarget Paradigma erkannt. [158][159] Nicht zuletzt weil viele Krankheiten noch mangelhaft behandelt werden, erhofft man sich von einem Multitarget Ansatz eine erhöhte Arzneimittelwirksamkeit bei gleichbleibender oder sogar gesteigerter Arzneimittelsicherheit. [160]

1.3.1. Entwicklung von Multitarget Liganden

Gerade bei komplexen Erkrankungen kommt es häufig vor, dass man mehrere Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen geben muss, um den gezielten therapeutischen Effekt zu erreichen. Inzwischen hat sich die Kombinationstherapie bei verschiedenen Erkrankungen fest etabliert und ist auch nicht mehr wegzudenken, wie bei der antiinfektiven Therapie, insbesondere bei der Eradikation des *Helicobacter Pylori*, oder bei der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) zur Behandlung der HIV-Infektion. [161] Ebenso wird aber auch gerade im Spätstadium bei anderen Indikationen, wie beim Bluthochdruck [162], beim Diabetes mellitus Typ 2 [163] oder beim Asthma bronchiale [164], eine Kombination aus mehreren Arzneimitteln gegeben, um einen gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen. So zeigte sich, dass man gerade durch die Kombination aus mehreren Arzneistoffen häufig eine bessere therapeutische Wirksamkeit erreicht als durch die Gabe eines einzelnen Arzneistoffs, das gezielt nur ein Target adressiert. Ein anderes Beispiel sind natürliche bzw. aus der Pflanzenheilkunde (Phytopharmakognosie) abgeleitete Produkte. [165] So wird häufig beobachtet, dass der Extrakt der Pflanzen effektiver ist als die Verwendung der einzelnen isolierten aktiven Bestandteile [166], wie beim Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Obwohl man erwartet, dass der antidepressive Effekt von den Inhaltsstoffen, dem Hypericin und Hyperforin ausgeht, findet dennoch der Extrakt die klinische Verwendung [167], was das Zusammenspiel von noch zusätzlichen Komponenten indiziert. Wenn man berücksichtigt, dass der Pathomechanismus einer Entzündung ebenso ein komplexes Netzwerk mit mehreren Mediatoren und Effektoren ist, dann stellt sich die Frage, ob es dabei nur ein Target

für das Auflösen einer Entzündung gibt oder ob nicht auch die Kombination mehrerer Targets in der Wirksamkeit erfolgreicher ist. Betrachtet man die Leitlinien von verschiedenen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie bei der rheumatoiden Arthritis, der multiplen Sklerose, chronisch obstruktiven Pulmonalerkrankungen, inflammatorischen Darmerkrankungen oder Psoriasis, dann erkennt man, dass die polypharmakologische Strategie bereits schon existiert. Besonders in Mittel- bis Spätstadium dieser Krankheiten oder in akuten Exazerbationen ist es auffällig, dass häufig Glucocorticoide zum Einsatz kommen, welche für ihre pleiotrope Funktion bekannt sind - ein Hinweis für die Überlegenheit der Polypharmakologie gegenüber der Behandlung mit nur einem Target. Aktuell sind viele verschiedene neuartige Ansätze in der klinischen Entwicklung für neue antientzündliche Wirkstoffe [5]. Da die Effekte der Prostaglandine pharmakologisch gut charakterisiert sind, liefert die Arachidonsäurekaskade dennoch attraktive Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer antientzündlicher Wirkstoffe. So lässt sich auch in der Arachidonsäurekaskade ein solcher Paradigmawechsel feststellen. In der späten Ära der Entwicklung der selektiven COX-2 Inhibitoren kamen auch andere Denkansätze für die Erforschung sicherer NSARs auf. Bekannt ist, dass die meisten NSARs ein sogenanntes Analgetika-induziertes Asthma auslösen können. Dies lässt sich pharmakologisch so erklären, dass durch die Hemmung der Cyclooxygenasen die Arachidonsäure vermutlich vermehrt über den Leukotrien-Pathway zu den bronchokonstriktorisch wirkenden Leukotriene abgebaut wird. Daher kam relativ früh innerhalb der Arachidonsäurekaskade ein Multitarget-Ansatz durch eine duale Inhibition der COX/LOX auf, sprich die gleichzeitige Inhibierung der Prostaglandin- und Leukotrienbildung. [168]

1.3.2. Pharmakologische Rationale der dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren

Einen interessanten Befund lieferten Nickerson-Nutter *et al.* [169] für die Entwicklung dualer COX/LOX Inhibitoren. Sie untersuchten den Effekt eines Leukotrien-Synthese Inhibitors (Bay x 1005 oder Bay y 1015) allein und in Kombination mit einem NSAR (Naproxen). In einem Kollagen-induzierten Arthritis-Modell fanden sie heraus, dass die Kombination aus einem LOX Inhibitor mit einem NSAR in der Wirksamkeit effektiver war als die alleinige Gabe einer der beiden Arzneistoffe. Ähnliche Befunde lieferten auch Anderson *et al.*, die ebenso die Effektivität verschiedener NSARs,

selektiver COX-2 Inhibitoren und LT-Synthese Inhibitoren allein und in Kombination in einem Kollagen-induzierten Arthritis Modell in Mäusen untersucht hatten [170]. Sie stellten dabei fest, dass die Kombination aus einem selektiven COX-2 Inhibitor mit einem LT-Synthese-Inhibitor in seiner Effektivität der Kombination aus einem NSAR mit einem 5-LO Inhibitor sogar noch überlegen war [170]. Dies indiziert erneut die Beteiligung des PGE₂, welches aus dem COX-2 Pathway stammt, an den Pathomechanismus der Arthritis. Neben dieser gesteigerten Effektivität konnte ebenso auch eine reduzierte gastrointestinale Toxizität für einen dualen COX/5-LO Inhibitor identifiziert werden, welches eines der Hauptprobleme der NSARs darstellt [171]; [28] Diese Erkenntnisse förderten die Entwicklung verschiedener dualer COX-/5-LO-Inhibitoren. Licofelon, ein Arylpyrrolizin-Derivat, bei dem man ursprünglich davon ausgegangen ist, dass es ein dualer COX/5-LO Inhibitor ist, befindet sich in klinischer Entwicklung Phase III bei der Indikation der Osteoarthritis. [172] Später stellte sich jedoch heraus, dass Licofelon kein reiner 5-LO/COX Inhibitor ist, sondern auch noch andere Enzyme innerhalb der Arachidonsäurekaskade adressiert, wie z.B. das 5-Lipoxygenase aktivierende Protein (FLAP) oder die mPGES-1 [173]. Diese Tatsache unterstützte die Entwicklung weiterer dualer Ansätze innerhalb der Arachidonsäurekaskade, wobei die Entwicklung von dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren einer der ersten waren. Nichtsdestotrotz sind inzwischen auch weitere duale Ansätze innerhalb der Arachidonsäurekaskade in Erforschung, wie z.B. duale COX-2/LTA₄ Hydrolase Inhibitoren [174], duale 5-LO/sEH Inhibitoren [175]; [176] oder duale FLAP/sEH Inhibitoren [177]; [178]. Die Frage, welcher dieser dualen Ansätze innerhalb der Arachidonsäurekaskade am vielversprechendsten ist, steht noch aus und ist sicherlich indikationsabhängig. Eine der Hauptherausforderungen bei der Entwicklung von dualen bzw. Multitarget-Ansätzen in komplexen Netzwerken, wie z.B. innerhalb der Arachidonsäurekaskade, ist die Vorhersage von möglichen Ausweicheffekten („shunting effects“), um eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung vorherzusagen. Obwohl die mPGES-1 sich als ein neues anti-entzündliches Target etabliert hat, sind auch hier Ausweichmechanismen hin zu anderen Prostaglandinen beobachtet worden. Mazaleuskaya *et al.* sind dieser Frage nachgegangen, indem sie verschiedene Kombinationen von PG- und LT-Synthese Inhibitoren allein und in Kombination getestet haben [179]. Sie haben dabei u.a. die Kombination aus einem

mPGES-1 Inhibitor (MF-63) mit verschiedenen LT-Synthese Inhibitoren evaluiert und dabei festgestellt, dass die Kombination aus einem dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitor das interessanteste Lipidprofil aufweist. Bei der alleinigen Gabe von MF-63 ließ sich eine deutliche Reduktion von PGE₂ erkennen, allerdings wurden dabei vermehrt PGF_{2a} und TXB₂ gebildet. Bei der Kombination von MF-63 mit ABT-761 wurden hingegen sowohl eine Reduktion von PGE₂ als auch LTB₄ und LTE₄ festgestellt, gleichzeitig aber keine vermehrte Bildung von PGF_{2a} und TBX₂ detektiert. Das ist darauf zurückzuführen, dass verschiedene Kombinationen in komplexen Netzwerken oft nicht vorhersehbare synergistische Effekte haben können, vgl. u.a. die Befunde von He *et al.* [180].

Lipidprofil der mPGES-1i und 5-LOi, alleine und in Kombination

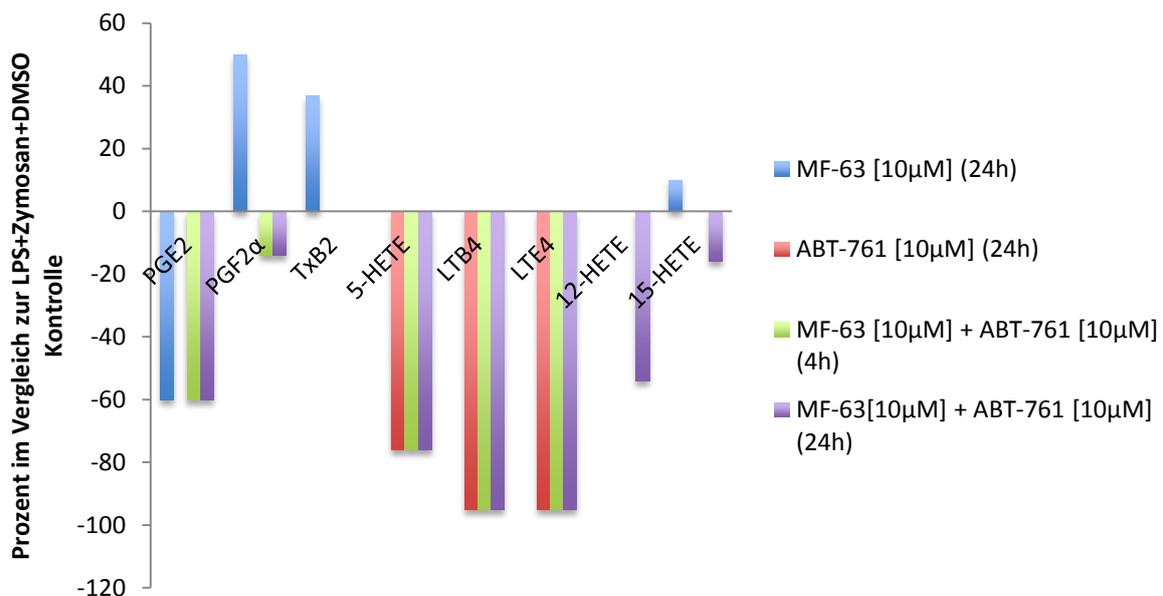


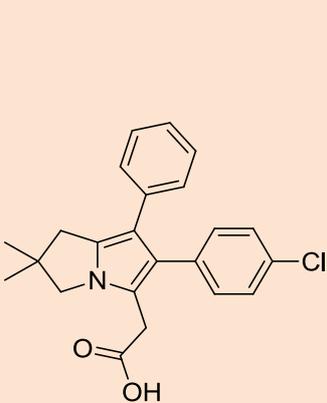
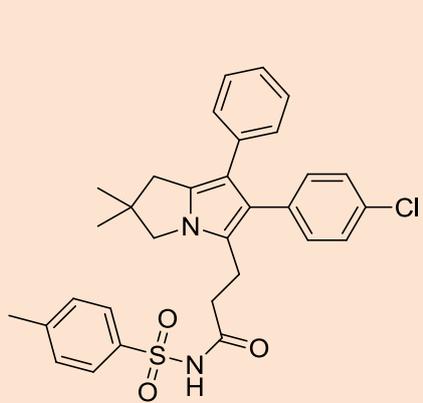
Abb. 9: Lipidprofil der mPGES-1 Inhibitoren und 5-LO Inhibitoren, alleine und in Kombination. Die Abbildung wurde aus den Arbeiten von Mazaleuskaya *et al.* adaptiert. [179] Alle Substanzen wurden bei einer Konzentration von 10 μM im menschlichen Blut entweder mit LPS oder Zymosan oder mit beidem LPS + Zymosan getestet. MF-63 (mPGES-1 Inhibitor) wurde allein getestet (blau); ABT-761 (5-LO Inhibitor) wurde allein getestet (rot); Kombination aus MF-63 und ABT-761 wurde für 4 h getestet (grün) oder für 24 h getestet (lila). Die Daten werden prozentual zur LPS+Zymosan+DMSO Kontrolle angegeben und zeigen eine Erhöhung oder Reduzierung der einzelnen Lipidmediatoren an.

1.3.3. Bekannte duale 5-LO und mPGES-1 Inhibitoren

Arylpyrrolizine

Licofelon (Verb. **36**) stellt die Leitstruktur der Arylpyrrolizine dar. Die Substanz Licofelon ist der bisher am weitesten fortgeschrittene duale PG/LT-Synthese Inhibitor. Aufgrund seiner anti-inflammatorischen Eigenschaften befindet er sich in der Phase III zur Behandlung von Osteoarthritis. Ursprünglich wurde Licofelon (Verb. **36**) als dualer COX-1 und 5-LO Inhibitor charakterisiert. In den Arbeiten von Koeberle *et al.* wurde festgestellt, dass Licofelon (Verb. **36**) die mPGES-1 blockiert, sodass die Umwandlung von PGH_2 zu PGE_2 nicht erfolgen kann. In einem zellfreien Assay wurde ein IC_{50} -Wert von $6 \mu\text{M}$ gemessen. [173] Liedtke *et al.* untersuchten die Struktur-Wirkungs-Beziehung der Arylpyrrolizin-Derivate, in dem sie Licofelon (Verb. **36**) als Leitstruktur verwendeten. Ihr Ziel war es, die Inhibition an der 5-LO und mPGES-1 zu optimieren und die Aktivität an der COX zu reduzieren bzw. vollständig aufzuheben [181]. Der Austausch der freien Carbonsäure gegen einen Arylsulfonimid (Verb. **37**) erhöht zwar die Potenz an der mPGES-1 ($\text{IC}_{50} = 4.8 \mu\text{M}$), senkt aber die Aktivität an der 5-LO und COX. Die Kettenverlängerung der aziden Funktion des Essigsäurederivates zu Propionsäure (Verb. **38**) führt zu einer 3.2-fachen Verbesserung im Gegensatz zu Licofelon (Verb. **36**) an der mPGES-1. Desweiteren zeigt die Struktur keine COX-2 Aktivität. Es wurde keine Aktivität an der 5-LO in intakten Zellen bestimmt.

Tab. 10: Arylpyrrolizine als duale 5-LO/ mPGES-1 Inhibitoren. [173] [181]

Arylpyrrolizine		
		
Licofelon (Verb. 36)	Verb. 37	Verb. 38
IC_{50} (mPGES-1 zellfrei) = $6.0 \mu\text{M}$ IC_{50} (5-LO zellulär) = $0.18 \mu\text{M}$	IC_{50} (mPGES-1 zellfrei) = $4.8 \mu\text{M}$ IC_{50} (5-LO zellulär) = $0.25 \mu\text{M}$	$\text{IC}_{50} = 2.1 \mu\text{M}$

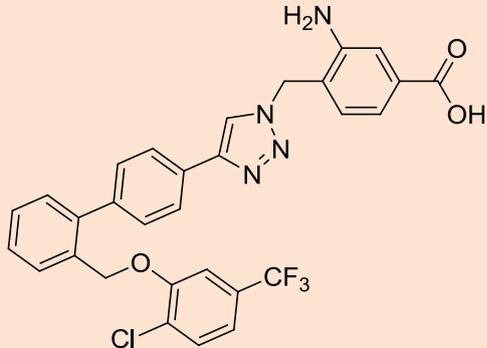
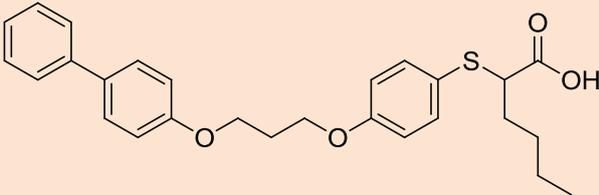
Triazolbasierte-Derivate

Die Klasse der triazolbasierten Derivate basiert auf einem *in-silico*-Screening, um neue mPGES-1 Inhibitoren zu identifizieren. Die Verbindungen, die aus dem *in-silico*-Screening resultierten, wurden über eine Kupferkatalysierte 3+2 Huisgen's Reaktion synthetisiert. In der biologischen Evaluierung wurden drei verschiedene Substanzen identifiziert, die in der Lage sind die mPGES-1, 5-LO und FLAP jeweils selektiv zu inhibieren [182]. In den Arbeiten von Chini *et al.* wurden eine zweite Serie von triazolbasierten Derivaten zu dualen 5-LO/mPGES-1-Inhibitoren designt und synthetisiert. Der potenteste duale 5-LO/mPGES-1-Inhibitor ist Verbindung **39** mit einem IC₅₀-Wert von 0.68 µM in einem zellfreien mPGES-1 Assay, IC₅₀ = 0.9 µM im zellfreien 5-LO System und an der 5-LO in PMNL einen IC₅₀ = 2.1 µM. [183]

2-Mercaptohexansäuren

Die Substanzklasse der 2-Mercaptohexansäuren wurde ursprünglich als sehr potente und selektive PPAR α Agonisten mit nanomolaren EC₅₀-Werten publiziert. Für die PPAR-Aktivität war der Schwefel und die *n*-Butylkette an der aciden Kopfgruppe der 2-Mercaptohexansäure von Wichtigkeit. [184] Später zeigte sich, dass die 2-Mercaptohexansäuren ebenso eine Inhibition der 5-LO und mPGES-1 aufwiesen. Einer der potentesten Inhibitoren ist Verbindung **40**, welche die 5-LO und die mPGES-1 im zellfreien Assays mit einem IC₅₀-Wert von 3.5 µM bzw 2.2 µM inhibiert. In PMNL zeigte die Verbindung **40** eine höhere Potenz der Inhibierung der LT-Bildung mit einer Inhibition von 0.9 µM auf. Desweiteren zeigte Verbindung **40** keine Inhibition bei der 12- oder 15-LOs, COX-1 und -2 oder cPLA₂. [185]

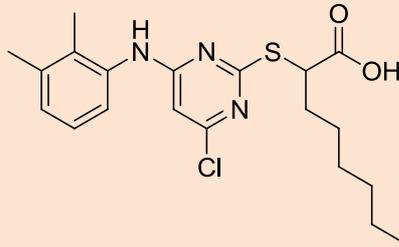
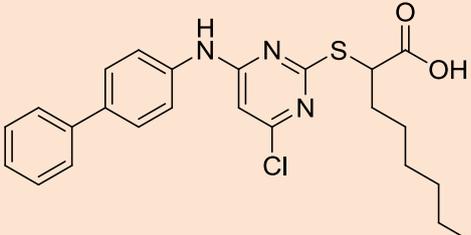
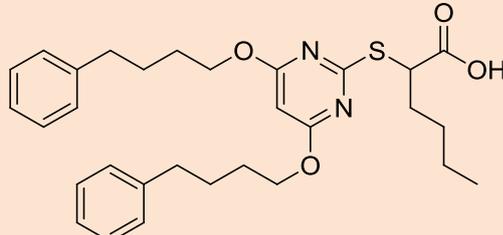
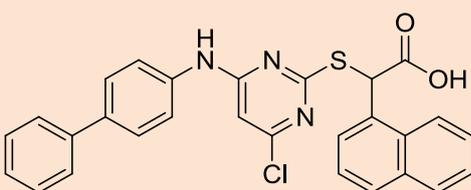
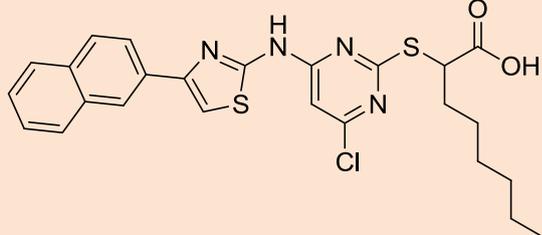
Tab. 11: Triazolbasierte-Derivate und 2-Mercaptohexansäure als duale 5-LO/ mPGES-1 Inhibitoren. [183]; [185]

Triazolbasierte-Derivate	2-Mercaptohexansäure
	
Verb. 39	Verb. 40
mPGES-1: IC ₅₀ (zellfrei): 0.68 μM 5-LO: IC ₅₀ (zellfrei): 0.9 μM 5-LO: IC ₅₀ (zellulär): 2.1 μM	mPGES-1: IC ₅₀ (zellfrei): 2.2 μM 5-LO: IC ₅₀ (zellfrei): 3.5 μM 5-LO: IC ₅₀ (zellulär): 0.9 μM

Pirinixinsäure-Derivate

Die Pirinixinsäure selbst wurde ursprünglich von der Firma Wyeth zur Senkung der Hypercholesterinämie entwickelt. [186] Der Wirkmechanismus der Pirinixinsäure beruht auf einer agonistischen Aktivität an dem Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor α (PPAR α). [187] Die Einführung von Alkylsubstituenten in α -Position zur Carbonsäure führte zu einer dualen PPAR α und PPAR γ agonistischen Aktivität [188]; [189]. Gleichzeitig wurde auch erstmals insbesondere durch die Einführung von *n*-Hexylresten, stellvertretend in Verbindung **42** (YS121) zu finden, eine duale Inhibition der 5-LO und mPGES-1 detektiert (s. **Tab. 12**) [190]; [191]. Weitere Optimierungen wurden vorallem durch Substitution der Xylidin-Einheit gegen einen Biphenylrest in Verbindung **43** (HZ52) erreicht, aber auch durch Dialkylether in Verbindung **44** (MD72). [192] [193] Der Austausch des *n*-Hexylrestes in α -Position gegen einen 1-Naphthylrest in Verbindung **45** (TT39) wurden ebenfalls in allen drei Assaysystemen toleriert mit ähnlichen IC₅₀-Werten im Vergleich zur Verbindung **43**. [194] Das potenteste Pirinixinsäure-Derivat entstammt aus der Reihe der 2-Aminothiazole mit der Verbindung **46** (TH034). Für Verbindung **46** konnte ebenso eine *in vivo* Aktivität in einem Zymosan-induzierten Peritonitis Modell festgestellt werden. [195]

Tab. 12: Pirinixinsäure-Derivate als duale 5-LO/ mPGES-1 Inhibitoren. [186]; [190]; [192]–[195]

Pirinixinsäure-Derivate	
 <p>Pirinixinsäure (Verb. 41)</p>	 <p>YS121 (Verb. 42)</p>
<p>mPGES-1: IC₅₀ (zellfrei): i.a. @ 10 μM 5-LO: IC₅₀ (zellfrei): i.a. @ 10 μM 5-LO: IC₅₀ (zellulär): i.a. @ 10 μM</p>	<p>mPGES-1: IC₅₀ (zellfrei): 3.9 μM mPGES-1: IC₅₀ (zellulär): 12 μM 5-LO: IC₅₀ (zellfrei): 6.5 μM</p>
 <p>HZ52 (Verb. 43)</p>	 <p>MD72 (Verb. 44)</p>
<p>mPGES-1: IC₅₀ (zellfrei): 1.6 μM 5-LO: IC₅₀ (zellfrei): 1.5 μM 5-LO: IC₅₀ (zellulär): 0.7 μM</p>	<p>mPGES-1: IC₅₀ (zellfrei): 0.9 μM 5-LO: IC₅₀ (zellfrei): 2.2 μM 5-LO: IC₅₀ (zellulär): 0.7 μM</p>
 <p>TT39 (Verb. 45)</p>	 <p>TH034 (Verb. 46)</p>
<p>mPGES-1: IC₅₀ (zellfrei): 0.94 μM 5-LO: IC₅₀ (zellfrei): 2.3 μM 5-LO: IC₅₀ (zellulär): 0.1 μM</p>	<p>mPGES-1: IC₅₀ (zellfrei): 0.4 μM 5-LO: IC₅₀ (zellfrei): 0.3 μM 5-LO: IC₅₀ (zellulär): 0.2 μM</p>

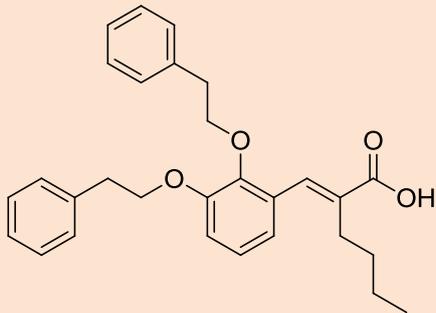
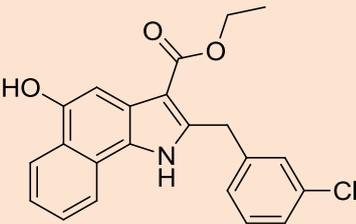
Zimtsäure-Derivate

Die Inhibitoren der Zimtsäure-Klasse beruhen auf der Struktur der Phenalkoxy-Pirinixinsäure-Struktur. Der Thioether und auch der Pyrimidinring wurden gegen ein einfaches Benzyl- oder einen Benzylidenring ausgetauscht. Der potenteste Vertreter aus dieser Klasse ist die Verbindung **47**, welche einen IC_{50} -Wert von $0.8 \mu\text{M}$ an der 5-LO im zellbasierten System aufweist und einen IC_{50} -Wert = $1.1 \mu\text{M}$ an der mPGES-1. Allerdings wird sie an der 5-LO im zellfreien System nicht toleriert. [193]

Benzo[g]indol-3-carboxylat

Die Klasse der Benzo[g]indol-3-carboxylat basiert auf den 2-Amino-5-hydroxyindol Derivaten. Diese Serie inhibiert sowohl die 5-LO im zellfreien als auch in intakten Zellen. [196] Als potentester Vertreter dieser Substanzklasse zeichnete sich Verbindung **48** aus, welche an der mPGES-1 im zellfreien System einen IC_{50} -Wert von $0.6 \mu\text{M}$ aufweist und die 5-LO mit einem IC_{50} -Wert von $0.09 \mu\text{M}$ inhibiert (s. **Tab. 13**). [197][198]

Tab. 13: Zimtsäure-Derivate und Benzo[g]indol-3-carboxylat als duale 5-LO/ mPGES-1 Inhibitoren. [193]; [197]; [198]

Zimtsäure-Derivate	Benzo[g]indol-3-carboxylat
 <p style="text-align: center;">Verb. 47</p>	 <p style="text-align: center;">Verb. 48</p>
mPGES-1: IC_{50} (zellfrei): $1.1 \mu\text{M}$ 5-LO: IC_{50} (zellfrei): i.a. @ $10 \mu\text{M}$ 5-LO: IC_{50} (zellulär): $0.8 \mu\text{M}$	mPGES-1: IC_{50} (zellfrei): $0.6 \mu\text{M}$ mPGES-1: IC_{50} (zellulär): $2.0 \mu\text{M}$ 5-LO: IC_{50} (zellfrei): $0.09 \mu\text{M}$ 5-LO: IC_{50} (zellulär): $0.23 \mu\text{M}$

2. Zielsetzung

Wie im Kapitel 1.3 beschrieben, bedingt eine duale Hemmung der Prostaglandin- und Leukotrienbildung einen stark antientzündlichen Effekt, weshalb die duale Inhibition eine interessante Alternative zu den bisher bekannten NSARs darstellt. Von den unterschiedlichen Möglichkeiten der dualen LT/PG-Hemmung weist eine duale 5-LO/mPGES-1-Hemmung unter anderem das mit am vielversprechendsten Lipidprofil auf. Infolgedessen sind bereits viele verschiedene Strukturklassen als duale 5-LO/mPGES-1-Inhibitoren bekannt. Eins der potentesten Inhibitoren ist das Pirinixinsäurederivat **46**, das im Arbeitskreis von Prof. Schubert-Zsilavec entwickelt wurde. Nachteilig an den Pirinixinsäurederivaten ist, dass selbst die aminothiazolhaltigen Pirinixinsäurederivate, welche am potentesten dual die 5-LO/mPGES-1 inhibiert haben, immer noch PPAR α/γ agoonistische Aktivität aufweisen. Aus diesem Grund umfasst diese Arbeit die Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von zwei neuartigen Substanzklassen, um das therapeutische Potential von selektiven dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren besser einschätzen zu können. Das Ziel war es, diese Substanzklassen zu dualen 5-LO-/mPGES-1-Inhibitoren zu optimieren und *in vitro* pharmakologisch zu charakterisieren. Daher behandelt die vorliegende Dissertation die Synthese und die Charakterisierung von dualen 5-Lipoxygenase (5-LO) und mikrosomalen Prostaglandin E₂ Synthase-1 (mPGES-1) Inhibitoren.

Als Leitstruktur I (Verb. **50**) für diese Arbeit diente eine Substanz, welche in einem virtuellen Screening auf azide mPGES-1 Inhibitoren identifiziert wurde (s. **Abb. 10**). [199] Bei dieser Struktur wurde aufgrund der lediglich moderaten, aber dennoch ausgeglichenen IC₅₀-Werten an beiden Enzymen großes Optimierungspotential gesehen. Außerdem erlaubte die Substanz mit einem Molekulargewicht von 403 g/mol noch die Ausnutzung des chemischen Raumes in allen Positionen, ohne zu stark in Konflikt mit der „Lipinski Rule of five“ [200] zu kommen. Interessant war ebenso die hohe strukturelle Ähnlichkeit zu den Sulfonamidderivaten (FR4-Dev9 (Verb. **49**)), die bereits ebenso im Arbeitskreis von Prof. Schubert-Zsilavec als selektive dual Spezies Inhibitoren der humanen und murinen mPGES-1 identifiziert wurden und kaum eine Inhibierung der LT-Bildung aufweisen. [201] Daher soll unter Beibehaltung des *N*-Phenylbenzensulfonamids an drei verschiedenen Positionen

(R¹, R², R³) die Struktur-Wirkungs-Beziehung dieser Substanzklasse untersucht werden, um diese als duale 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren zu optimieren.

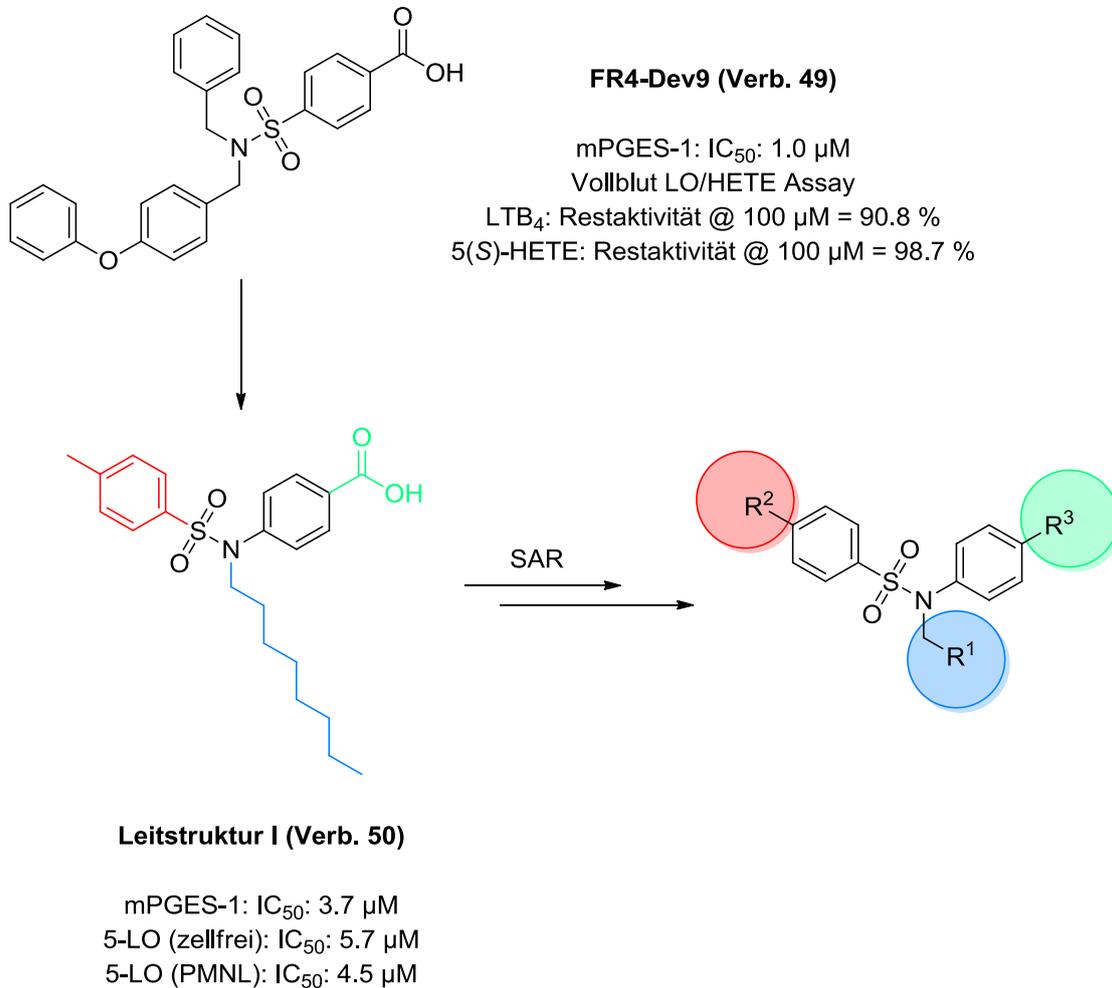


Abb. 10: Leitstruktur I (Verb. 50) entstammt einem virtuellen Screening und zeigt strukturelle Ähnlichkeiten mit FR4-Dev9 (Verb. 49) auf. Die IC₅₀-Werten in allen drei Assaysystemen sind moderat. Durch eine SAR-Untersuchung sollte die Leitstruktur optimiert werden. Dazu wurde die Struktur an drei verschiedenen Positionen (R¹, R², R³) modifiziert und anschließend evaluiert.

Leitstruktur II (Verb. **51**) entstammt wie Leitstruktur I (Verb. **50**) demselben virtuellen Screening Ansatz zur Identifizierung azider mPGES-1 Inhibitoren (s. **Abb. 11**). [199] Die Leitstruktur II (Verb. **51**) ist auch in der Lage dual die mPGES-1 und die 5-LO im zellfreien System zu inhibieren. Allerdings zeigt die Struktur keine Inhibition an der 5-LO in PMNL bei einer Konzentration von bis zu 10 μ M. Strukturell ähnelt die Leitstruktur II (Verb. **51**) stark der Pirinixinsäure-Struktur (Verb. **41**). An den Pirinixinsäuren (Verb. **41**) wurden bereits im Arbeitskreis von Prof. Schubert-Zsilavecz ausführliche SAR-Studien durchgeführt und diese Substanzen als duale 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren identifiziert. [190]; [195] Der Fokus dieser SAR lag schwerpunktmäßig an der α -Position der Carbonsäurefunktion, aber auch im lipophilen Rückraum durch Austausch der Xylidin-Einheit (TH034 (Verb. **46**)). [195] Bisher wurde die Untersuchung am zentralen Pyrimidinring vernachlässigt. Ein 4-chlorsubstituierter Pyrimidinring stellt ein gutes Elektrophil dar und deshalb ein chemisch reaktives Zentrum, welches in Arzneistoffen als wenig vorteilhaft angesehen wird. [202] Deshalb wurde hier der entsprechende 4-chlorsubstituierte Pyrimidinring gegen das 2-Mercaptobenzothiazol aus Leitstruktur II (Verb. **51**) ausgetauscht. Die SAR sollte vor allem unter Beibehaltung des 2-Mercaptobenzothiazols in drei verschiedenen Positionen (R^1 , R^2 , R^3) erfolgen: Zum einen an der α -Position der Carbonsäurefunktion (R^1), dann im Austausch des Carbonsäureamides gegen entsprechenden Bioisostere (R^2) und ebenso im lipophilen Rückraum (R^3).

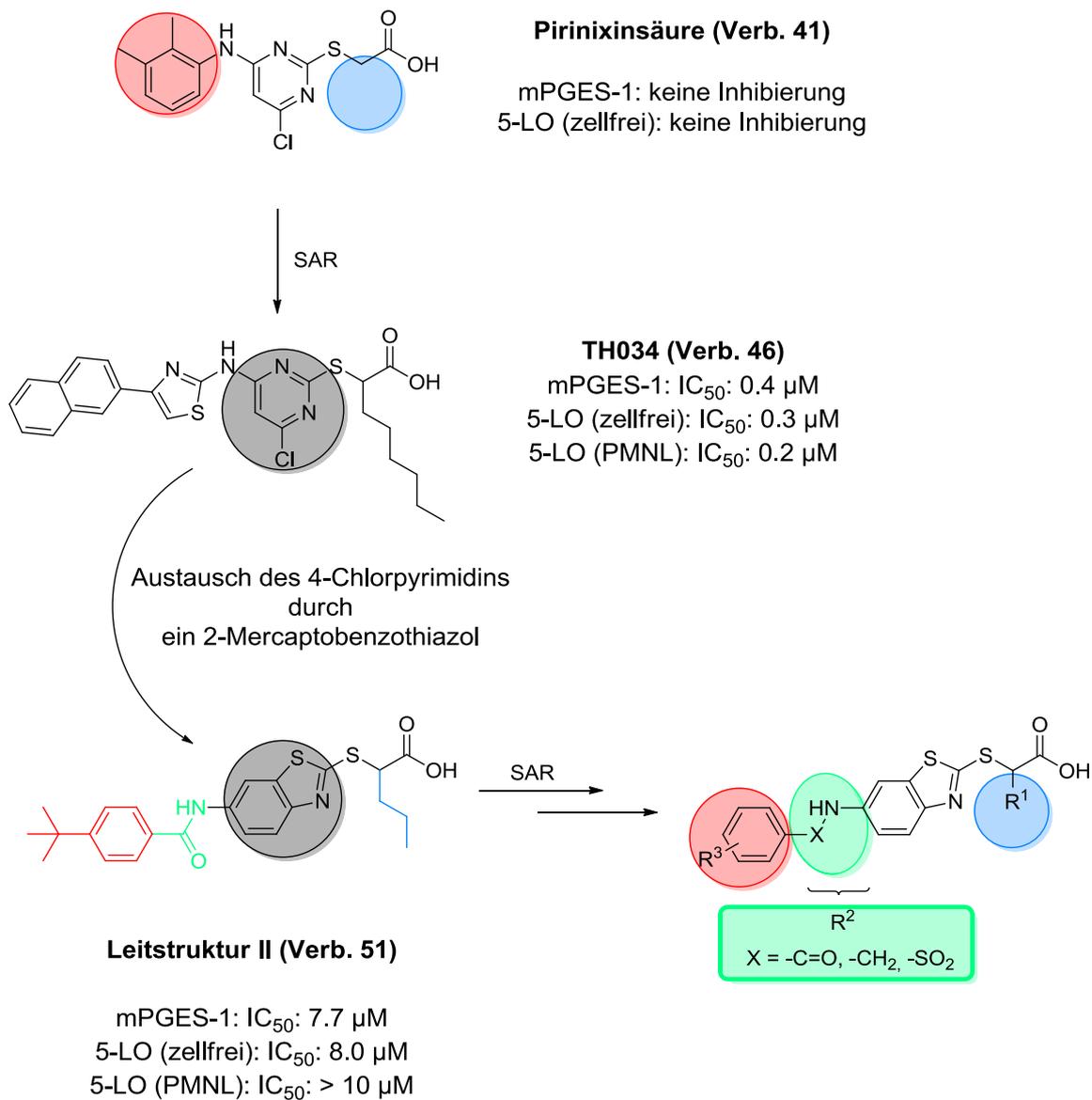


Abb. 11: Leitstruktur II (Verb. 51) wurde aus der Pirinixinsäure (Verb. 41) abgeleitet. Pirinixinsäure zeigte keine Inhibierung bis zu einer Konzentration von 10 μM - weder an der 5-LO noch an der mPGES-1. Durch eine SAR-Untersuchung entstand die Substanz TH034 (Verb. 46), welche ein potenter dualer Inhibitor der 5-LO und der mPGES-1 darstellt. Für die Leitstruktur II (Verb. 51) wurde der reaktive chlorierte Pyrimidinring gegen ein 2-Mercaptobenzothiazol ausgetauscht. Um die Leitstruktur II (Verb. 51) zu optimieren, wurde eine SAR-Untersuchung durchgeführt, die an drei Positionen variiert wurde. R¹ = α-Position der Carbonsäurefunktion (blau); R² = Carbonsäureamid-Austausch (grün); R³ = lipophiler Rückraum (rot).

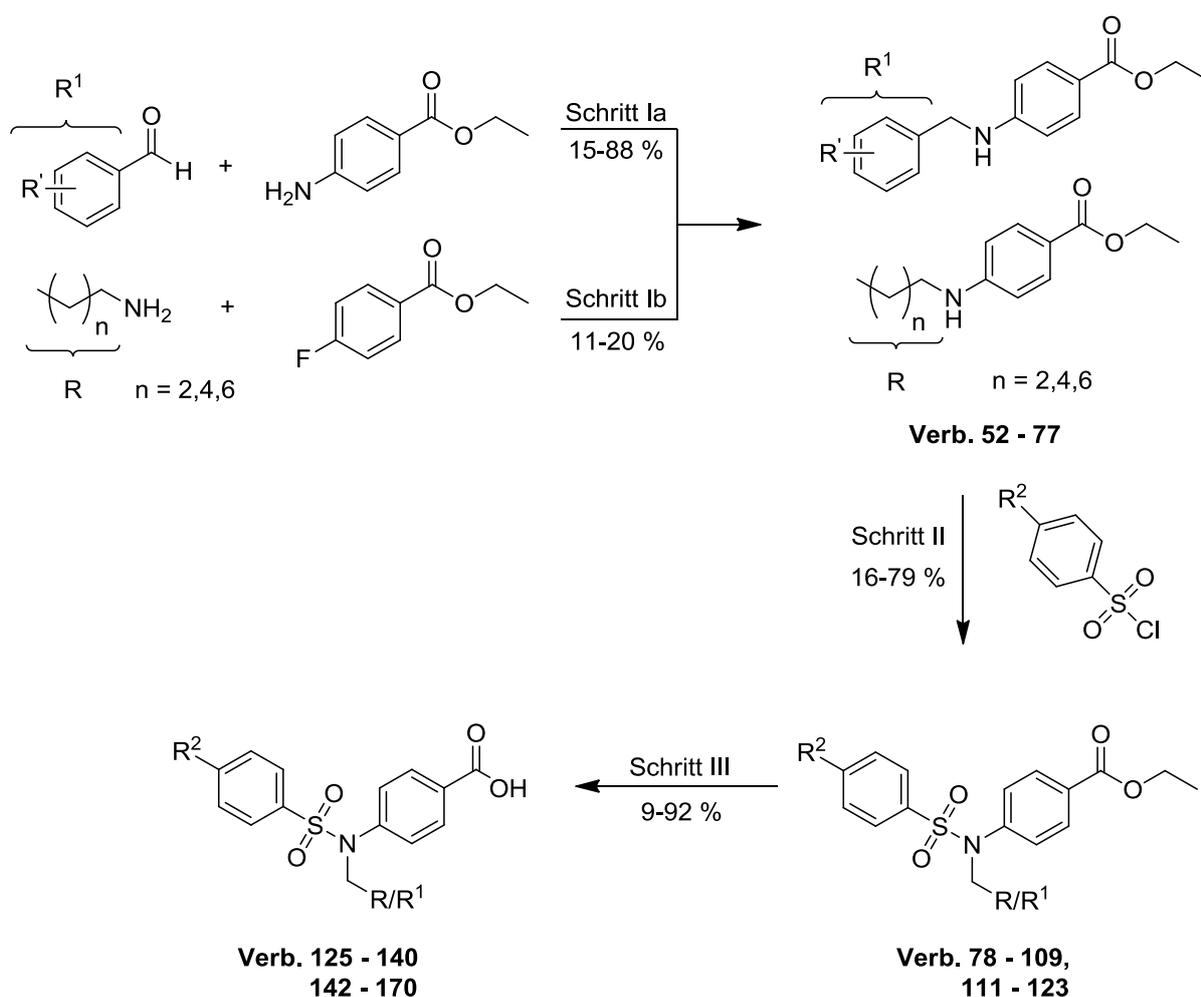
3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Synthese der *N*-Phenylbenzensulfonamidderivate

Die Synthese der *N*-Phenylbenzensulfonamidderivate basierte hauptsächlich auf einer dreistufigen Synthese (s. **Schema 1**). Der erste Schritt war die Bildung eines sekundärenamins. Dabei unterschied man zwischen einem sekundären Arylamin und einem sekundären *n*-Alkylamin. Die Synthese eines sekundären Arylamins erfolgte über eine reduktive Aminierung mit dem kommerziell erhältlichen 4-Aminobenzoessäureethylester und verschiedenen Arylcarbaldehyden. Das zunächst gebildete Imin konnte durch ein mildes Reduktionsmittel, wie Natriumtriacetoxyborhydrid, zu einem sekundären Amin reduziert werden. [203] Die Darstellung eines sekundären *n*-Alkylamins dahingegen verfolgte eine andere Syntheseroute. Da die reduktive Aminierung eine säurekatalysierte Reaktion ist, würde ein *n*-Alkylaldehyd eine säurekatalysierte Aldolreaktion eingehen bevor es mit einem Amin reagieren kann. Aus diesem Grund wurde eine nukleophile aromatische Substitution (S_NAr) bevorzugt. Der 4-Fluorbenzoessäureethylester ist käuflich erwerblich und konnte mit unterschiedlichen primären *n*-Alkylaminen zu entsprechenden sekundären *n*-Alkylaminen reagieren. Obwohl durch das stark elektronenziehende Fluor das benachbarte Kohlenstoffatom im 4-Fluorbenzoessäureethylester partiell positiver wird und sich in *para*-Position zu der Abgangsgruppe eine elektronenziehende Estergruppe befand, welches die S_NAr begünstigt, konnten dennoch nur Ausbeuten von 11–20 % erreicht werden. Im nächsten Schritt wurden die synthetisierten sekundären Amine mit verschiedenen Sulfonylchloriden zur Bildung der entsprechenden Sulfonamide gekoppelt. Da auch hierbei die sekundären Arylamine in *para*-Position eine elektronenziehende Gruppe besaßen, welche die Nukleophilie desamins herabsetzt, wurden zunächst verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, um eine möglichst gute Ausbeute zu erzielen (s. **Tab. 14**). Dabei wurden drei Faktoren berücksichtigt: das Lösungsmittel, der Katalysator und die Temperatur, die in verschiedenen Kombinationen variiert wurden. Die Reaktion bei Raumtemperatur (RT) führte zu keinem erkennbaren Umsatz (DC-Kontrolle; s. **Tab. 14**, Spalte 1). Erst die Erhöhung der Reaktionstemperatur zeigte einen erkennbaren Umsatz (s. **Tab. 14**, Reaktion 2–6). Die beste Ausbeute wurde im Lösungsmittel DCM und mit Pyridin und 4-DMAP als

Katalysator bei 18 h unter Rückfluss erzielt. Unter diesen Bedingungen konnte eine Ausbeute von 58 % erzielt werden (s. **Tab. 14**, Spalte 4).

Im letzten Schritt wurde der Carbonsäureester zur entsprechenden Carbonsäure hydrolysiert. Dies erfolgte über eine Esterhydrolyse mit Lithiumhydroxid Monohydrat als Base in einer THF/Wasser-Mischung, welche bei 60 °C für 18 h lang erhitzt wurde. Das Produkt konnte in den meisten Fällen mit sehr guten Ausbeuten isoliert werden (s. Exp. Teil, Kapitel 5).



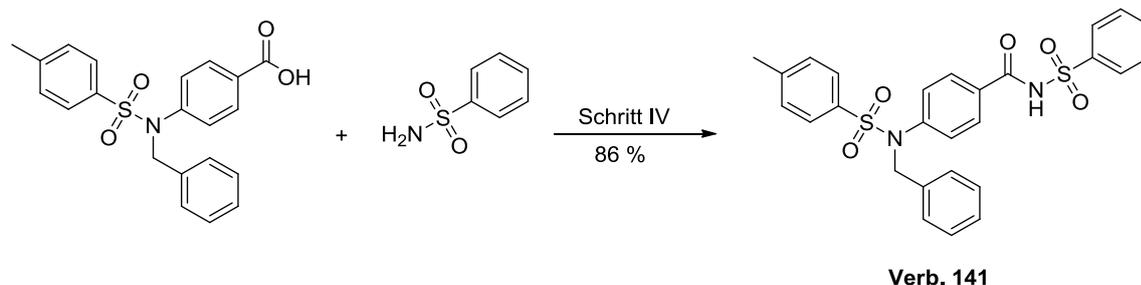
Schema 1: Synthese von *N*-Phenylbenzenesulfonamid-Derivaten; Reagenzien und Bedingungen: (Ia) 4-Aminobenzoäsurethylester (1.0 äquiv), Carboxaldehyd (1.1 äquiv), Eisessig (2.0 äquiv), DCE, RT, 2 h; NaBH(OAc)₃ (1.4 äquiv), RT, 18 h; (Ib) *n*-Alkylamin (1.0 äquiv), Ethyl-4-fluorbenzoat (1.0 äquiv), Cs₂CO₃ (1.5 äquiv), DMF, 110 °C, 20 h; (II) Sulfonylchlorid (1.0 äquiv), abs. Pyridin (1.0 äquiv), 4-DMAP (kat. Menge), DCM, 40 °C, 18 h; (III) LiOH·H₂O (5.0 äquiv), THF/Wasser, 60 °C, 18 h.

Tab. 14: Verschiedene Reaktionsbedingungen für eine Sulfonamid-Kupplungsreaktion. Die höchste Ausbeute mit 58 % konnte mit „Reaktion 4“ erzielt werden. Dazu wurde abs. DCM als Lösungsmittel und abs. Pyridin und eine kat. Menge 4-DMAP verwendet und unter Rückfluss für 18 h zum Sieden erhitzt.

Reaktion	Lösungsmittel	Katalysator	Temperatur, Zeit	Ausbeute [%]
1	THF	NEt ₃ (3eq)/ 4-DMAP	RT, 18 h	0
2	Pyridin	---	60, 18 h	16
3	Aceton	Pyridin/ 4-DMAP	Reflux, 18 h	40
4	DCM	Pyridin/ 4-DMAP	Reflux, 18 h	58
5	THF	Pyridin, NEt ₃ (3eq)	Reflux, 18 h	13
6	THF	Pyridin/ 4-DMAP	Reflux, 18 h	31

3.1.1 Synthese des bioisosteren *N*-Acylsulfonamids (Verb. 141)

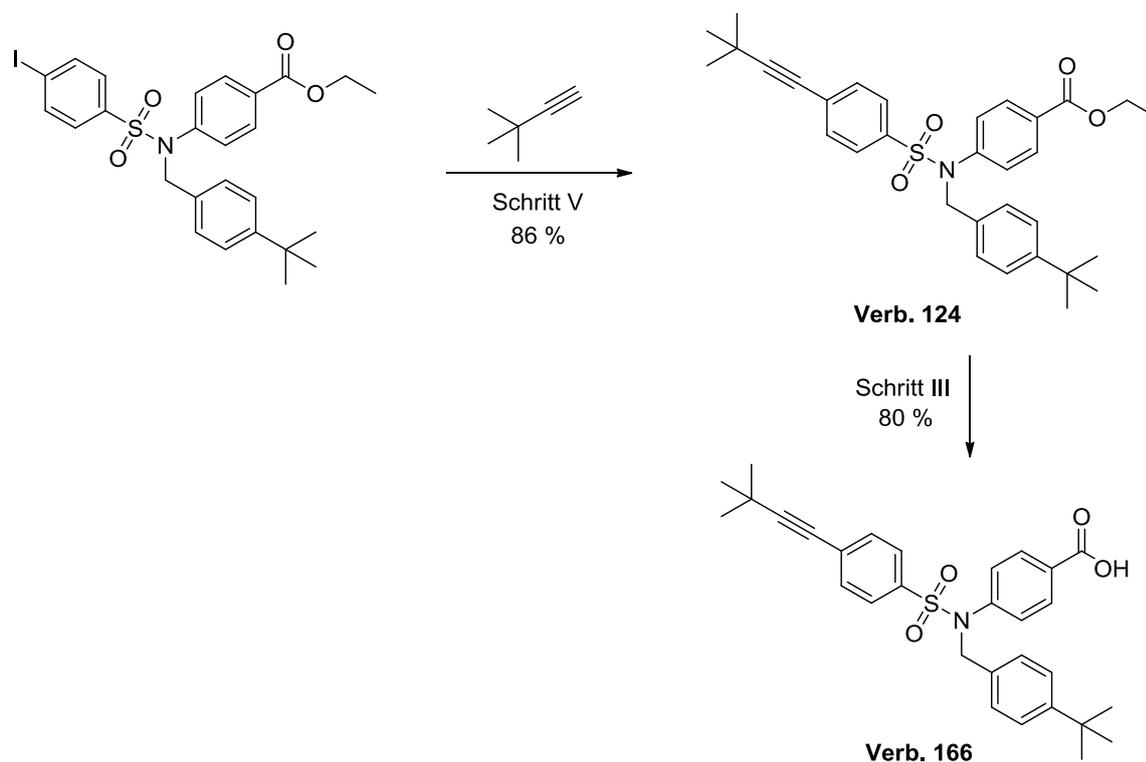
In den Arbeiten von Elkady *et al.* wurde gezeigt, dass bekannte nichtsteroidale Antirheumatika so modifiziert wurden, dass sie als duale Inhibitoren der mPGES-1 und 5-LO geeignet waren. Dabei wurde die Säurefunktion durch ein bioisosteres *N*-Acylsulfonamid ersetzt. [204] Die Reaktion dafür konnte analog zu einer Amid-Kupplung ausgehend von einer Carbonsäure mit Umsetzung eines entsprechenden Sulfonamids erfolgen. Dazu wurde die eingesetzte Carbonsäure zunächst mit dem Kupplungsreagenz 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) zum entsprechenden *O*-Acylisoharnstoff voraktiviert. Anschließend konnte es mit einer katalytischen Menge 4-DMAP zum daraus resultierenden *N*-Acylpyridiniumion umgesetzt werden. Dieses reagierte anschließend bei Raumtemperatur mit dem entsprechenden Sulfonamid in guten Ausbeuten zum *N*-Acylsulfonamid.



Schema 2: (IV) Benzensulfonamid (1.2 äq), EDC (1.2 äq), 4-DMAP (kat. Menge), DCM, 0 °C, 2 h.

3.1.2 Synthese des Alkin-substituierten Derivates (Verb. 166)

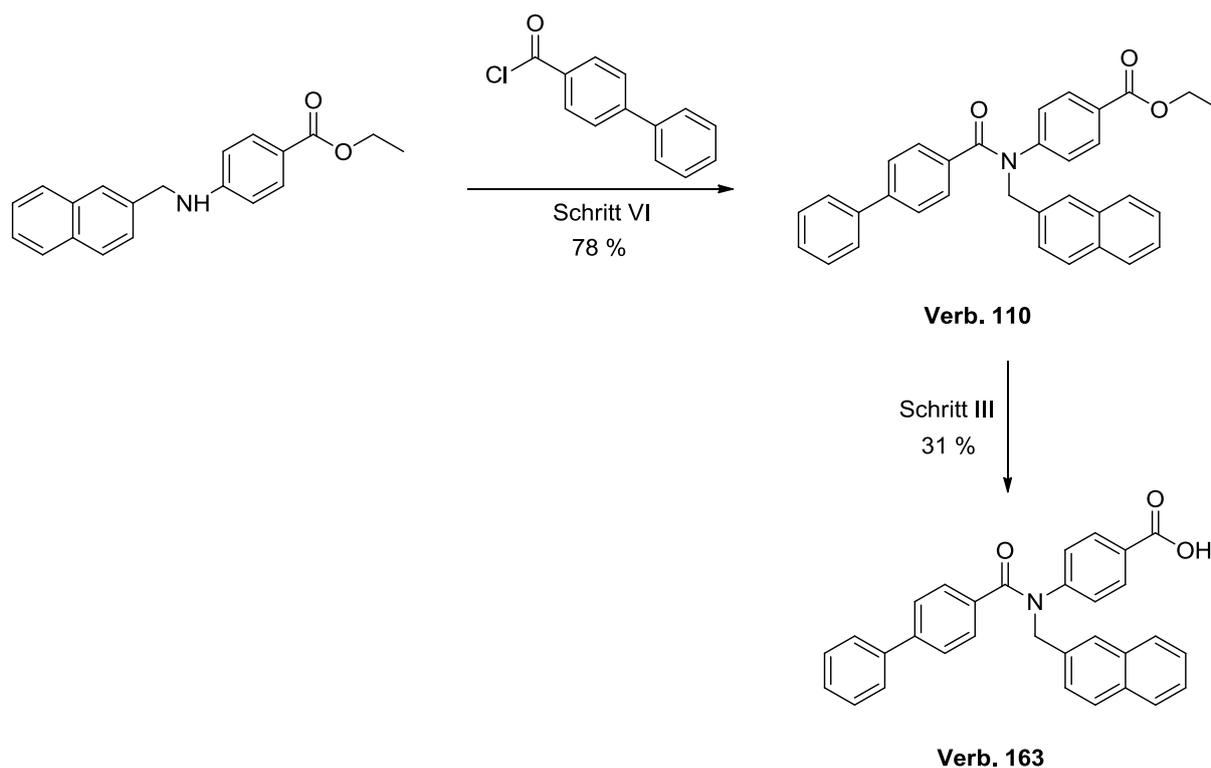
Die Synthese eines Alkin-substituierten Sulfonamid-Derivates (Verb. **124**) erfolgte über eine Sonogashira-Kupplung. Bei der Sonogashira Kupplung handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung. [205] Dabei wurde ein Aryliodid mit einem endständigen Acetylen gekoppelt unter Zuhilfenahme an katalytischen Mengen Kupfer(I)iodid und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid.



Schema 3: (V) *tert*-Butylacetylen (2.0 äquiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.02 äquiv), Kupfer(I)iodid (0.05 äquiv), NEt₃, RT, 2 h. (III) LiOH·H₂O (5.0 equiv), THF/Wasser, 60 °C, 18 h.

3.1.3 Synthese von Carbonsäureamid-Derivat (Substanz 163)

Die Synthese eines Carbonsäureamids erfolgte über eine Carbonsäureamidkupplung. Dazu wurde ein sekundäres Amin mit einem Carbonsäurechlorid unter Verwendung von abs. Pyridin und 4-DMAP als Katalysator gekuppelt. Die Synthese verlief unter einer Additions-Eliminierungsreaktion ab.



Schema 4: (VI) Biphenyl-4-carbonylchlorid (1.0 äquiv), abs. Pyridin (1.0 äquiv), 4-DMAP (kat. Menge), DCM, 40 °C, 18 h. (III) LiOH·H₂O (5.0 equiv), THF/Wasser, 60 °C, 18 h.

3.2. *In vitro* pharmakologische Charakterisierung der Substanzen an der 5-LO und mPGES-1

Die *in vitro* pharmakologische Charakterisierung der Substanzen wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Oliver Werz am Institut für Pharmazeutische/Medizinische Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena durchgeführt. Die Testung der Substanzen erfolgte teilweise von mir selbst während eines Forschungsaufenthaltes an der Universität Jena und schwerpunktmäßig von Apotheker Markus Werner. Für die SAR wurden drei verschiedene Assays-Systeme verwendet. Die Aktivität an der 5-LO Hemmung wurde in zwei unterschiedlichen experimentellen Setups untersucht. Zum einen im zellulären System in Form von polymorphkernigen Leukozyten (PMNL) und zum anderen im zellfreien System am partiell isolierten Enzym. Der mPGES-1 Assay erfolgte an der mikrosomalen Fraktion von A-549 Zellen. Die Ergebnisse wurden als IC₅₀-Werte bis 10 µM bestimmt. Bei IC₅₀-Werten > 10 µM wurde nur noch eine Restaktivität in [%] ermittelt. Die Werte wurden als Mittelwert ± SEM in 3–4 unabhängigen Experimenten (n = 3–4) dargestellt.

3.2.1. Bestimmung der 5-LO Produktbildung im zellbasierten System

Um die Produktbildung der 5-LO im zellulären System zu bestimmen, wurden 5×10^6 humane PMNL aus frisch isolierten Leukozyten aufkonzentriert. [206] Die Zellen wurden in einem PBS Puffer, der zudem 1 mg/mL Glukose und 1 mM CaCl₂ beinhaltet, resuspendiert. Zunächst wurden die Zellen mit den Substanzen bei 37 °C für 10 min vorinkubiert. Anschließend wurde die 5-LO Produktbildung gestartet, indem 2.5 µM Ca²⁺-Ionophor A23187 und 20 µM Arachidonsäure hinzugefügt wurden. Die Reaktion wurde nach 10 min bei 37 °C mit 1 mL Methanol und 30 µL einer 1 N HCl-Lösung gestoppt. Zusätzlich wurden 200 ng PGB₁ und 500 µL PBS hinzugegeben. Die gebildeten 5-LO Metaboliten wurden extrahiert und per HPLC analysiert. [207]; [208] Die 5-LO Produktbildung wurde in ng der 5-LO Produkte pro mL Zellsuspension, das heißt 5 Mio. Zellen ausgedrückt, die unter anderem LTB₄ und all dessen *trans*-Isomere miteinschließen, sowie 5(S), 12(S)-DiHETE und 5(S)-Hydro(pero)xy-6-*trans*-8,11,14-*cis*-eicosatetraensäure (5-H(p)ETE). Final werden die 5-LO Produkte in Prozent zur Kontrolle (DMSO) ± Standardfehler dargestellt. Cysteinhaltige Leukotriene LTC₄, LTD₄ und LTE₄ werden nicht detektiert ebenso werden die Oxidationsprodukte von LTB₄ nicht bestimmt. 15(S)-H(p)ETE

wurde als Produkt der 15-LO analysiert und 12(S)-H(p)ETE als Produkt der 12-LO. Alle Substanzen wurden in 3–4 unabhängigen Experimenten durchgeführt und als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben.

3.2.2. Expression und Aufreinigung der human rekombinanten 5-LO von *E. coli* und Bestimmung der 5-LO Aktivität am isolierten Enzym

E. coli B121 wurde mit pT3-5LO Plasmid transformiert, das rekombinante 5-LO Protein wurde bei 37 °C exprimiert und die 5-LO wurde nach Fisher *et al.* aufgereinigt. [209] In jedem Ansatz wird die aufgereinigte 5-LO mit PBS/EDTA so verdünnt, dass eine definierte Produktmenge/mL Inkubationslösung (etwa 1000 ng/mL) bei den nachfolgend beschriebenen Bedingungen durch die Kontrolle (DMSO) umgesetzt werden. Je 1 mL der Enzymlösung wird nun mit den Testsubstanzen vorinkubiert. Nach 10 min bei 4 °C wurden 2 mM CaCl₂ plus 20 μ M Arachidonsäure hinzugefügt, um die 5-LO Produktbildung zu starten. Die Reaktion wurde nach 10 min bei 37 °C durch Zugabe von 1 mL eiskaltem Methanol gestoppt. Die gebildeten Metaboliten (alle *trans*-Isomere der LTB₄ und 5-H(p)ETE) wurden per HPLC analysiert wie es bei den intakten Zellen beschrieben wurde. [207] Alle Substanzen wurden in 3–4 unabhängigen Experimenten analysiert und die Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben.

3.2.3. Induktion der mPGES-1 in A549 Zellen, Isolation von Mikrosomen und Bestimmung der PGE₂ Synthase Aktivität in Mikrosomen der A549 Zellen

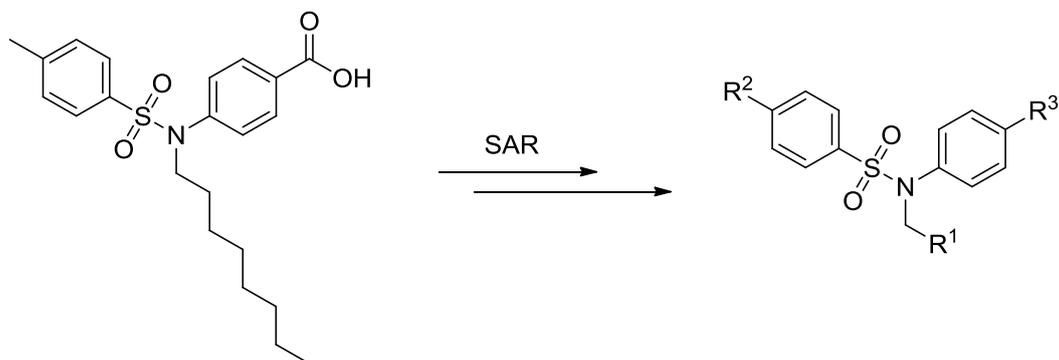
Die Vorbereitung der humanen A549 Zellen wurden wie in den Arbeiten von Koeberle *et al.* beschrieben. [190] Die Zellen ($2 \cdot 10^6$ Zellen) wurden mit DMEM (hohe Glucose-Konzentration (4.5 g/L) Medium, welches FCS (2% v/v) enthält, für 16 h bei 37 °C und mit 5% CO₂ vorinkubiert. Anschließend wurde das Kulturmedium gegen ein frisches Medium ersetzt und Interleukin-1 β (1 ng/mL) hinzugefügt. Die Zellen wurden für weitere 72 Stunden inkubiert und danach durch Behandlung mit Trypsin/EDTA losgelöst, mit PBS gewaschen und in flüssigem Stickstoff eingefroren. Anschließend wurden eisgekühlter Homogenisationspuffer (0.1 M Kaliumphosphat-Puffer (pH 7.4), 1 mM PMSF, 60 μ g/mL Sojabohnen Trypsin Inhibitor, 1 μ g/mL Leupeptin, 2.5 mM Glutathion und 250 mM Saccharose) hinzugefügt. Nach

15 Minuten wurden die Zellen resuspendiert und durch Behandlung mit Ultraschall (3 * 20 s) aufgeschlossen. Die mikrosomale Fraktion wurde durch Zentrifugation (10000g für 10 Minuten und 174000g für eine Stunde bei 4 °C) von den restlichen Zellbestandteilen gelöst. Anschließend wurde die mikrosomale Membran in einem Kaliumphosphatpuffer (0.1 M, pH 7.4) verdünnt, die zudem noch 2.5 mM Glutathion (100 µL Totalvolumen) enthält, außerdem wurden die Testsubstanz bzw. Vehikel (DMSO) hinzugefügt. Nach 15 min wurde die PGE₂ Bildung mit der Zugabe von 20 µM PGH₂ gestartet. Die Reaktion wurde nach 1 min bei 4 °C mit 100 µL Stop-Lösung (40 mM FeCl₂, 80 mM Zitronensäure und 10 mM der 11β-PGE₂) beendet. PGE₂ wurde über die Festphasenextraktion und an der reversed phase (RP)-C18 unter Verwendung von Acetonitril (200 µL) als Eluent isoliert und per RP-HPLC (30 % wässrige Acetonitril + 0.007 % TFA (v/v), Nova-Pak® C18 Säule, 5 x 100mm, 4 µm Partikelgröße, Flussrate 1 ml/min) mit abschließender UV Detektion bei 195 nm analysiert. 11β-PGE₂ wurde als interner Standard verwendet. Die Quantifizierung der PGE₂ Bildung wurde durch Integration der Fläche unter dem Signal bestimmt. Alle Substanzen wurden in 3–4 unabhängigen Experimenten durchgeführt und als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.3. Struktur-Wirkungs-Beziehungen

3.3.1 SAR der *N*-Phenylbenzensulfonamide

Die Leitstruktur dieser Substanzklasse entstammt aus den Arbeiten von Waltenberger *et al.* (s. **Abb. 12**)



Leitstruktur I (Verb. 50)

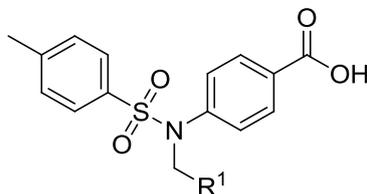
mPGES-1: IC₅₀: 3.7 μM
 5-LO (zellfrei): IC₅₀: 5.7 μM
 5-LO (PMNL): IC₅₀: 4.5 μM

Abb. 12: Leitstruktur I (Verb. 50) mit den IC₅₀-Werten an beiden Enzymen, die durch eine Struktur-Wirkungs-Beziehung unter Beibehaltung des *N*-Phenylbenzensulfonamids an drei verschiedenen Positionen modifiziert wurde.

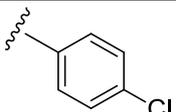
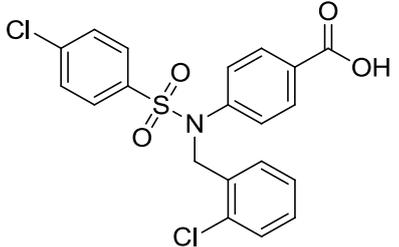
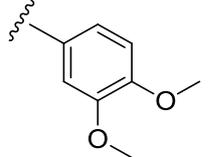
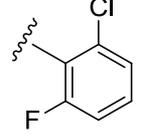
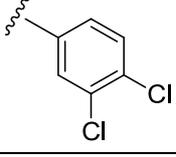
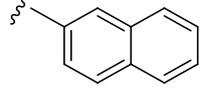
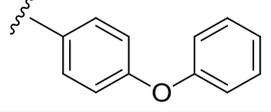
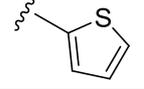
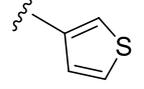
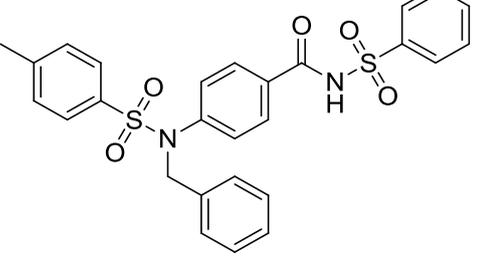
Ausgehend von der Leitstruktur I (Verb. 50) sollten die Struktur-Wirkungs-Beziehungen unter Beibehaltung des *N*-Phenylbenzensulfonamids an drei verschiedenen Positionen untersucht werden. Zunächst wurde der Einfluss der langen lipophilen *n*-Octylkette auf die Aktivität der Substanzen durch Substitution mit kürzeren *n*-Alkylketten wie einer *n*-Hexylkette **125** oder einer *n*-Butylkette **126** bestimmt. Die Kettenverkürzung führte zu einem starken Verlust der Inhibition an beiden Enzymen. An der 5-LO in PMNL wurde für **125** eine Restaktivität von 65 % bei 10 μM gemessen. An der zellfreien 5-LO und der mPGES-1 wurde für **125** und **126** ein IC₅₀-Wert größer als 10 μM getestet. Da die ersten Versuche mit der Verkürzung der *n*-Octylkette zu keiner Verbesserung führten, wurden als nächstes zyklische sowohl aliphatische als auch aromatische Systeme verwendet. Sowohl die Einführung eines Cyclohexylrestes **127** als auch eines Benzenringes **128** führten zu IC₅₀-Werten größer 10 μM in allen drei Assaysystemen. Auch *para*-methylierte- (**129**)

und chlorierte-Benzenringe in allen drei Positionen (*ortho*- (**130**), *meta*- (**131**) und *para*- (**132**)) ergaben IC₅₀-Werte größer 10 µM. Ebenso wurde in Verbindung **130** statt dem Tosylrest ein 4-Chlorbenzensulfonrest (**133**) verwendet. Allerdings ohne erkennbaren Einfluss in allen drei Testsystemen. Zweifach substituierte Benzenderivate wie 3,4-Dimethoxy (**134**) oder 2-Chlor-6-fluor (**135**) wurden ebenso in allen Assaysystemen nicht toleriert. Erstmals mit einem 3,4-dichlorsubstituierten Benzenderivat (**136**) waren wir in der Lage die LT-Bildung in PMNL mit einem IC₅₀-Wert von 2,4 µM und die mPGES-1 mit einem IC₅₀-Wert von 6.3 µM erneut zu inhibieren. Das Ergebnis zeigte, dass größere sperrigere Reste an der Position notwendig sind. Daher wurde als nächstes ein Naphthylrest in **137** eingeführt. Im direkten Vergleich zu **136** konnte man erkennen, dass **137** weniger potent die LT-Bildung in PMNL inhibierte und auch keine Aktivität an der zellfreien 5-LO und mPGES-1 zeigte. Durch die Einführung eines Phenoxyrestes in **138** konnte jedoch die Aktivität von **136** in PMNL und an der mPGES-1 wiederhergestellt werden. Dennoch fehlte immer noch die Aktivität an der zellfreien 5-LO im Vergleich zur Leitstruktur **50**. Auch kleinere heteroaromatische Systeme wie 2-Thiophen (**139**) oder 3-Thiophen (**140**) zeigten wiederum keine Aktivität in allen drei Assaysystemen. In den Arbeiten von Elkady *et al.* wurde festgestellt, dass es beim Austausch einer Carboxylgruppe eines geläufigen NSARs mit einem Bioisoster wie dem *N*-Acylsulfonamid zu einer dualen Inhibition der 5-LO und mPGES-1 kam. [204] Aus diesem Grund wurde die Carbonsäure des *N*-Phenylbenzensulfonamids durch ein *N*-Acylsulfonamidrest (**141**) ersetzt. Das Ergebnis zeigte einen großen Effekt an der mPGES-1, jedoch keinen Effekt an der isolierten 5-LO und in PMNL im Vergleich zu **128**, weshalb dieser Ansatz nicht weiterverfolgt wurde.

Tab. 15: *In-vitro* pharmakologische Charakterisierung der *N*-Phenylbenzonsulfonamide an der 5-LO und mPGES-1 mit Variation an R¹. Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 µM der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibierung > 50% bei 10 µM wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.



Substanz	IC ₅₀ [µM] 5-LO		IC ₅₀ [µM] mPGES-1	
	PMNL	zellfrei		
Variation an Position R¹				
50		4.5 ^[199]	5.7 ^[199]	3.7 ^[199]
125	<i>n</i> -Hexyl	> 10 65.2 % ± 10.4	> 10 86.1 % ± 8.3	> 10 79.9 % ± 2.6
126	<i>n</i> -Butyl	> 10 111.8 % ± 10.3	> 10 99.1 % ± 0.1	> 10 79.9 % ± 2.6
127		> 10 76.9 % ± 1.3	> 10 91.4 % ± 12.1	> 10 91.6 % ± 4.3
128		> 10 75.7 % ± 25.9	> 10 81.1 % ± 11.9	> 10 91.3 % ± 5.1
129		> 10 96.7 % ± 4.6	> 10 93.4 % ± 6.6	> 10 82.8 % ± 1.6
130		> 10 95.2 % ± 3.5	>10 115.1 % ± 12.9	> 10 71.7 % ± 8.0
131		> 10 84.7 % ± 5.1	> 10 106.0 % ± 12.6	> 10 74.1 % ± 8.1

132		> 10 83.2 % ± 6.5	> 10 100.5 % ± 7.8	> 10 71.2 % ± 5.1
133		> 10 85.4 ± 1.9	>10 108.2 ± 12.6	> 10 57.0 % ± 7.2
134		> 10 110.3 % ± 12.4	> 10 93.2 % ± 8.5	> 10 95.7 % ± 7.1
135		> 10 75.4 % ± 5.9	>10 86.7 % ± 6.0	> 10 85.7 % ± 1.1
136		2.4 ± 0.4	> 10 97.6 % ± 5.9	6.3 ± 0.6
137		4.8 ± 1.0	> 10 96.7 % ± 11.0	> 10 52.8 % ± 1.7
138		3.5 ± 0.5	> 10 61.4 % ± 7.8	5.3 ± 0.9
139		> 10 103.8 % ± 5.5	> 10 92.7 % ± 2.2	> 10 92.5 % ± 9.4
140		> 10 98.2 % ± 7.2	> 10 106.1 % ± 11.6	> 10 90.7 % ± 5.9
141		> 10 80.0 % ± 6.0	> 10 88.94 % ± 14.1	2.7 ± 0.3

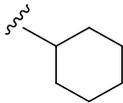
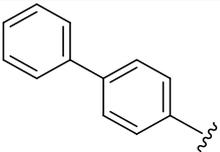
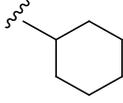
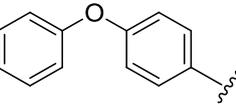
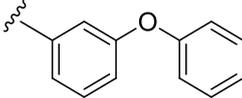
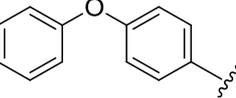
Die bisherigen Ergebnisse zeigten, dass außer der *n*-Octylkette wie in der Leitstruktur **50** lediglich große sperrige aromatische Reste (**136**, **137**, **138**) an der Stelle R¹ toleriert wurden mit Ausnahme an der isolierten 5-LO. Mit dieser Erkenntnis wurde unter Berücksichtigung der Lipophilie der Substanzen dennoch zunächst mit kleineren aromatischen und aliphatischen Systemen fortgefahren, um an der Position R² zu modifizieren, damit durch die Variationen an R² die Aktivität wiederhergestellt werden konnte. Zunächst wurde die Methylgruppe in **139** durch kleine Halogenatomen wie Fluor (**142**) und Chlor (**143**) und sogar eine polare Carboxylgruppe (**144**) ausgetauscht. Leider erzielten diese Modifikationen keine Aktivität bei 10 µM in allen drei Assaysystemen. Auch die Kettenverlängerung der Carboxylgruppe an R³ zu einer 2-Phenyllessigsäure (**145**) war ohne Erfolg im Vergleich zu **139**.

Die Erhöhung der Lipophilie, durch den Austausch des Tolyrests mit einem 2-Naphthylrest (**146**) führte zu einem IC₅₀-Wert größer 10 µM. Jedoch konnte der Austausch der Methylgruppe mit einer zusätzlichen Phenylgruppe (**147**) die Aktivität im Vergleich zur Leitstruktur **50** wiederhergestellt werden, außer an der zellfreien 5-LO. Ähnliche Resultate wurden mit einem Cyclohexylrest erreicht. Auch hier wurde zunächst statt der Methylgruppe des Tosylrestes das Halogen Fluor (**148**) eingesetzt, welches allerdings zu keinem erkenntlichen Effekt führte. Jedoch führte die Vergrößerung des lipophilen Rückraums durch eine weitere Phenylgruppe (**149**) zu einer äquipotenten Substanz im Vergleich zur Leitstruktur **50**, obwohl immer noch keine Inhibition an der isolierten 5-LO zu finden war. Die bisherigen Ergebnisse der SAR zeigten, dass die Einführung einer Phenoxygruppe (**138**) die Aktivität wiederhergestellt werden konnte, außer an der isolierten 5-LO. Aus diesem Grund wurde ebenfalls ein Phenoxyrest (**150**) in Position R² eingeführt. Das Ergebnis war vergleichbar mit der Substanz **138**. Folglich wurden **138** und **150** kombiniert und an beiden Positionen ein Phenoxyrest (**151**) verwendet. Zum ersten Mal konnte in allen drei Assaysystemen ein IC₅₀-Wert kleiner 10 µM gemessen werden. An der mPGES 1 war **151** um einen Faktor 5 und an der 5-LO im zellbasierten System um einen Faktor 3 potenter als **150**. Es war außerdem gelungen, die 5-LO im zellfreien System zu inhibieren mit einem IC₅₀-Wert von 6.0 µM, welches ähnlich potent war wie die Leitstruktur **50**.

Tab. 16: In-vitro pharmakologische Charakterisierung der *N*-Phenylbenzonsulfonamide an der 5-LO und mPGES-1 mit Variation an R¹, R² und R³. Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 μM der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibierung > 50% bei 10 μM wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.



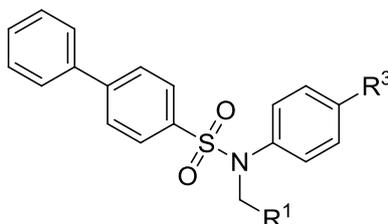
Substanz	IC ₅₀ [μM] 5-LO		IC ₅₀ [μM] mPGES- 1
	PMNL	zellfrei	
Variation an Position R¹, R² und R³			
	R¹	R²	R³
142			-COOH
			> 10 94.6 % ± 6.6
			> 10 86.7 % ± 13.9
			> 10 96.5 % ± 5.3
143			-COOH
			> 10 97.2 % ± 4.6
			> 10 86.1 % ± 17.5
			> 10 96.7 % ± 9.7
144			-COOH
			> 10 111.5 % ± 3.2
			> 10 93.0 % ± 11.8
			> 10 94.6 % ± 7.7
145			-CH ₂ COOH
			> 10 101.6 % ± 0.5
			> 10 97.0 % ± 6.0
			> 10 96.4 % ± 7.3
146			-COOH
			> 10 69.7 % ± 4.3
			> 10 71.9 % ± 12.9
			> 10 76.7 % ± 2.8
147			-COOH
			4.4 ± 1.0
			> 10 66.4 % ± 6.4
			4.7 ± 1.7
148			-COOH
			> 10 98.7 % ± 4.5
			> 10 109.3 % ± 5.8
			> 10 88.9 % ± 2.9

149			-COOH	3.2 ± 0.58	> 10 57.5 % ± 7.4	3.4 ± 0.8
150			-COOH	2.6 ± 0.6	> 10 72.0 % ± 3.6	5.4 ± 0.3
151			-COOH	0.8 ± 0.2	6.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1

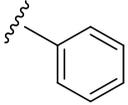
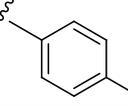
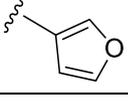
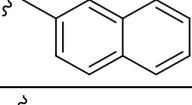
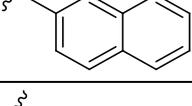
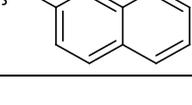
Durch die SAR in Position R² konnte gezeigt werden, dass durch Vergrößerung des lipophilen Rückraums durch ein Biphenylsystem sowohl in **147** als auch in **149** eine Inhibition an der mPGES-1 und in PMNL vorgefunden werden konnte. Daher wurde erneut, nun unter Beibehaltung des Biphenylrestes an Position R², der Fokus nochmals an Position R¹ gelegt. Um nah an der Leitstruktur **50** zu bleiben, wurde erneut die *n*-Octylkette in **152** eingefügt und in der Tat war die Struktur um das 9-fache potenter als **50** in der Inhibition der LT-Bildung in PMNL mit einem IC₅₀-Wert von 0.5 µM - allerdings mit etwa gleichbleibender Potenz an der isolierten 5-LO und der mPGES-1 wie Leitstruktur **50**. Wurde die *n*-Octylkette auf *n*-Hexyl **153** gekürzt, war die Substanz weniger potent als **152** in PMNL mit einem IC₅₀-Wert von 1.5 µM und größer 10 µM an der isolierten 5-LO. Interessanterweise steigte die Potenz bei der Kettenverkürzung von *n*-Octyl zu *n*-Hexylkette um das 2.5-fache an der mPGES-1. Wurde die Alkylkette wiederum um zwei -CH₂-Gruppen, also zu einer *n*-Butylkette **154**, verkürzt, zeigte dies eine 2.5-fach geringere Potenz in PMNL und besaß einen IC₅₀-Wert größer 10 µM an der isolierten 5-LO und mPGES-1. Wurde die Alkylkette durch kleine aromatische Systeme ersetzt, wie ein Benzylrest in **155**, wurde ein vergleichbares Ergebnis zur Leitstruktur **50** bezüglich PMNL und mPGES-1 gezeigt. Allerdings war **155** weniger potent an der isolierten 5-LO mit einem IC₅₀-Wert größer 10 µM. Eine Methylgruppe in *para*-Position an dem Benzylrest **156** zeigte eine Potenzsteigerung von einem Faktor drei in PMNL, jedoch wurde ein geringerer Effekt in der zellfreien 5-LO und mPGES-1 im Vergleich zu **155** identifiziert. Ein 3-Furanylrest (**157**) war wiederum weniger potent als **155** und **156** und ebenso auch weniger potent als die korrespondierende Thiophen-Derivat (**147**)

in PMNL mit einem IC_{50} -Wert von $8.4 \mu\text{M}$ und größer $10 \mu\text{M}$ an der isolierten 5-LO und mPGES-1. Um die Ergebnisse, die vorher aus der SAR gezogen wurden, anzuwenden, wurden erneut sperrige aromatische Systeme wie ein 2-Naphthylrest (**158**) eingeführt. Dies zeigte eine Potenzsteigerung um einen Faktor 3 in PMNL im Vergleich zu **155**. Zudem war es möglich, die Aktivität an der 5-LO mit einem IC_{50} -Wert von $6.4 \mu\text{M}$ wiederherzustellen. Die größte Auswirkung wurde an der mPGES-1 mit einem IC_{50} -Wert von $0.3 \mu\text{M}$ gemessen, welche 13-fach potenter war als **155** und mindestens um einen Faktor 33 potenter als das korrespondierende Tosylderivat **137**. Mit dieser Erkenntnis wurde unter Beibehaltung des Biphenylrestes in Position R^2 und des 2-Naphthylrestes in Position R^1 eine Kettenverlängerung der Benzoesäure in Position R^3 vorgenommen. Die Benzoesäure wurde um je eine Methylengruppe, also zu einer Phenyllessigsäure (**159**), und einer Propionsäure (**112**), erweitert. Beide Derivate waren äquivalent zur Struktur **158** an der isolierten 5-LO und zeigten eine etwas geringere Potenz in PMNL mit einem IC_{50} -Wert von $3.4 \mu\text{M}$ bzw. $1.8 \mu\text{M}$ und IC_{50} -Wert von $1.1 \mu\text{M}$ bzw. $0.7 \mu\text{M}$ an der mPGES-1.

Tab. 17: *In-vitro* pharmakologische Charakterisierung der *N*-Phenylbenzensulfonamide an der 5-LO und mPGES-1 mit Variation an R^1 und R^3 . Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von $10 \mu\text{M}$ der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibierung $> 50\%$ bei $10 \mu\text{M}$ wurden die IC_{50} -Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SEM bei $n=3-4$ unabhängigen Experimenten dargestellt.

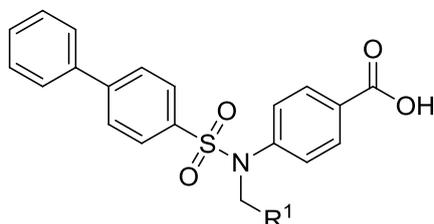


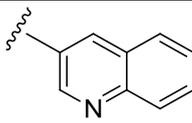
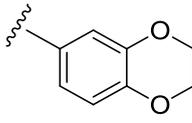
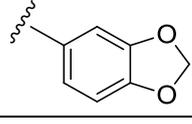
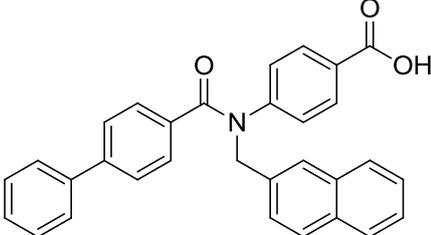
Substanz	IC_{50} [μM] 5-LO		IC_{50} [μM] mPGES-1		
	PMNL	zellfrei			
Variation an Position R^1 und R^3					
	R^1	R^3			
152	<i>n</i> -Octyl	-COOH	0.5 ± 0.2	5.2 ± 0.1	5.0 ± 0.3
153	<i>n</i> -Hexyl	-COOH	1.5 ± 0.3	> 10 $105.0 \% \pm 10.9$	1.9 ± 1.1
154	<i>n</i> -Butyl	-COOH	4.0 ± 0.4	> 10 $114.7 \% \pm 8.6$	> 10 $52.6 \% \pm 3.5$

155		-COOH	3.3 ± 0.2	> 10 $96.2 \% \pm 7.2$	4.0 ± 0.6
156		-COOH	1.0 ± 0.2	> 10 $65.6 \% \pm 4.9$	5.2 ± 1.0
157		-COOH	8.4 ± 0.9	> 10 $109.7 \% \pm 7.5$	> 10 $56.8 \% \pm 1.9$
158		-COOH	1.1 ± 0.1	6.4 ± 0.5	0.3 ± 0.04
159		-CH ₂ COOH	3.4 ± 1.4	8.7 ± 3.3	1.1 ± 0.1
112		-(CH ₂) ₂ COOH	1.8 ± 0.7	5.5 ± 0.5	0.7 ± 0.1

Aus diesem Grund blieben wir bei dem kleineren Benzoessäurerest und versuchten durch Einführung von Heteroatomen die Löslichkeit der Substanz zu optimieren. Die Einführung eines Stickstoffatoms im 2-Naphthylrest, bei der ein 3-Chinolinderivat (**160**) entsteht, bewirkte keine erhöhte Inhibition wie **158**, weder in PMNL noch an der isolierten 5-LO und war außerdem um einen Faktor 15 schlechter an der mPGES-1 mit einem IC₅₀-Wert von 4.7 μM. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Einführung von zwei Sauerstoffatomen, dem 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin Derivat (**161**) und 2H-1,3-benzodioxol Derivat (**162**). Zwar waren beide Derivate ein wenig potenter an der mPGES-1 als **160**, erreichten aber nicht die Potenz von **158** an der isolierten 5-LO, in PMNL und an der mPGES-1. Um die Bedeutsamkeit des Sulfonamides (am Beispiel von **158**) zu bewerten, wurde diese funktionelle Gruppe gegen ein einfaches Carbonsäureamid **163** ausgetauscht. Während das Ergebnis an der 5-LO in PMNL äquivalent war, führte der Austausch des Carbonsäureamides zu einen um einen Faktor 10 geringeren Potenz in mPGES-1 und einen IC₅₀-Wert von größer 10 μM an der isolierten 5-LO. Deshalb wurde die Sulfonamidgruppe für die weitere SAR beibehalten.

Tab. 18: *In-vitro* pharmakologische Charakterisierung der *N*-Phenylbenzonsulfonamide an der 5-LO und mPGES-1 mit Variation an R¹. Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 µM der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibition > 50% bei 10 µM wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.

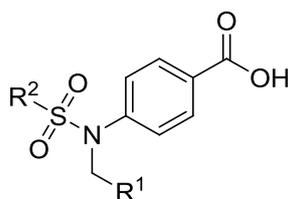


Substanz	IC ₅₀ [µM] 5-LO		IC ₅₀ [µM] mPGES-1
	PMNL	zellfrei	
Variation an Position R¹			
	R¹		
160		2.1 ± 0.5	> 10 75.0 % ± 13.0
161		1.1 ± 0.3	> 10 116.9 % ± 5.1
162		3.2 ± 1.2	> 10 88.4 % ± 4.3
163		1.7 ± 0.6	> 10 78.0 % ± 11.2

Als nächstes wurde das große sperrige aromatische System (2-Naphthylrest), welches in **158** vorzufinden ist, gegen ein großes sperriges aliphatisches System, dem 4-*tert*-Butylrest in **164**, ausgetauscht. Die Substanz **164** zeigte in der Tat ein 3-fach potenteres Ergebnis als **158** bezüglich der LT Inhibition in PMNL mit einem IC₅₀-Wert von 0.3 µM und ein etwa gleichbleibendes Ergebnis an der isolierten 5-LO mit einem IC₅₀-Wert von 5.6 µM. Allerdings führte dieser Austausch zu einer um Faktor 4 geringeren Potenz an der mPGES-1. Da der *tert*-Butylrest in Position R¹ eine verbesserte Inhibition der LT-Bildung in PMNL und an der isolierten 5-LO

gezeigt hatte, wurde auch in R² der Biphenylrest gegen ein *tert*-Butylphenylrest in *para*-Position ausgetauscht (Verb. **165**). Jedoch führte dieser Austausch zu keiner Verbesserung in den drei Assaysystemen im Vergleich zu **164**. Um zu überprüfen, ob ein *tert*-Butylrest eventuell zu klein ist im Vergleich zu einem Benzenring wie es in **164** der Fall ist, wurde deshalb der *tert*-Butylrest um einen rigiden Alkinrest **166** verlängert. Im Vergleich zu **165** war es möglich, die Inhibition an der isolierten 5-LO wiederherzustellen, aber sowohl in PMNL als auch an der mPGES-1 war die Potenz ein wenig geringer als bei der Substanz **164**.

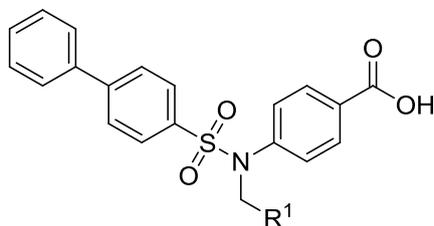
Tab. 19: *In-vitro* pharmakologische Charakterisierung der *N*-Phenylbenzensulfonamide an der 5-LO und mPGES-1 mit Variation an R¹ und R². Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 µM der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibition > 50% bei 10 µM wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.



Substanz	IC ₅₀ [µM] 5-LO		IC ₅₀ [µM] mPGES-1		
	PMNL	zellfrei			
Variation an Position R¹ und R²					
	R¹	R²			
164			0.3 ± 0.1	5.6 ± 1.5	1.2 ± 0.5
165			0.7 ± 0.4	> 10 50.2 % ± 5.3	3.2 ± 0.3
166			0.9 ± 0.4	2.3 ± 0.6	2.7 ± 0.5

Im letzten Set der SAR wurde erneut versucht, Sauerstoffatome in den Resten von Position R¹ einzuführen. Als erstes wurde eine kleinere 3-Methoxygruppe (**167**) an dem Benzylrest eingeführt. Verbindung **167** scheint ein wenig potenter in PMNL zu sein als die zu vergleichende Substanz Benzylderivat (**155**). Außerdem ist **167** äquivalent in PMNL im Vergleich zu Naphthylrest (**158**), jedoch zeigte **167** eine drastische Potenzsenkung in der Inhibition von mPGES-1 um einen Faktor 20 im Vergleich zu **158**. Die kleine Methylgruppe des Methoxyrestes (**167**) wurde um einen weiteren Benzenring erweitert, sodass eine 3-Phenoxygruppe (**168**) entsteht. Diese Vergrößerung steigerte die Inhibition der Leukotrienbildung in PMNL mit einem IC₅₀-Wert von 0.3 µM, allerdings zeigte **168** einen geringeren Effekt an der zellfreien 5-LO und mPGES-1 als **158**. Die nächste Modifikation war ein Austausch der Phenoxygruppe gegen eine Benzyloxygruppe, so dass ein 4-Benzyloxyderivat (**169**) resultierte. Das Ergebnis war in beiden 5-LO Assays ähnlich potent wie **168**, allerdings an der mPGES-1 ein wenig schlechter toleriert. Interessanterweise führte die Verschiebung der Benzyloxygruppe von Position 4 zu Position 3 in Verbindung **170** zu deutlichen Unterschieden an der isolierten 5-LO und an der mPGES-1. Die Substanz **170** war ähnlich potent wie **169** in PMNL mit einem IC₅₀-Wert von 0.4 µM, aber 9-fach potenter an der mPGES-1 mit einem IC₅₀-Wert von 0.7 µM. Ebenfalls war **170** das potenteste Derivat an der isolierten 5-LO mit einem IC₅₀-Wert von 2.3 µM. Somit ist **170** die ausgeglichene Substanz, die aus der SAR hervorgekommen ist, und wurde für weitere *in-vivo* Charakterisierungen verwendet.

Tab. 20: *In-vitro* pharmakologische Charakterisierung der *N*-Phenylbenzonsulfonamide an der 5-LO und mPGES-1 mit Variation an R¹ und R². Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 µM der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibierung > 50% bei 10 µM wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.



Substanz	IC ₅₀ [µM] 5-LO		IC ₅₀ [µM] mPGES-1	
	zellbasiert	zellfrei		
Variation an Position R¹				
	R¹			
167		1.3 ± 0.4	> 10 78.6 % ± 4.5	6.2 ± 0.2
168		0.3 ± 0.1	7.2 ± 0.5	3.8 ± 0.5
169		0.5 ± 0.1	6.6 ± 0.5	6.5 ± 0.7
170		0.4 ± 0.1	2.3 ± 0.4	0.7 ± 0.04

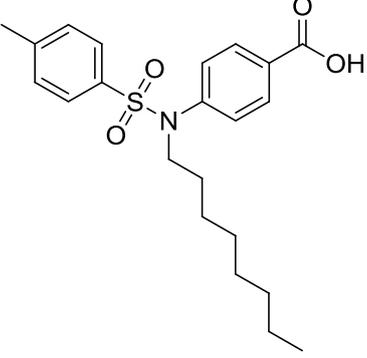
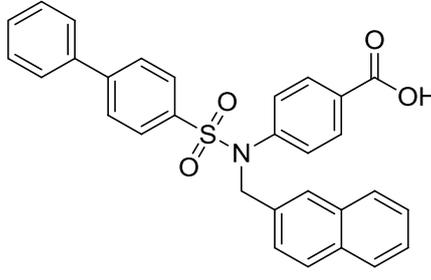
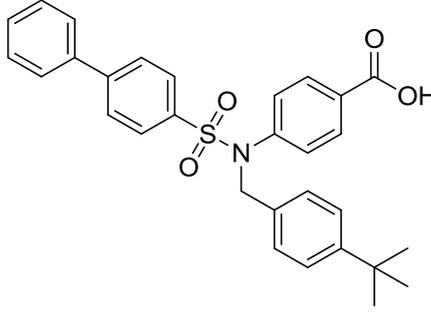
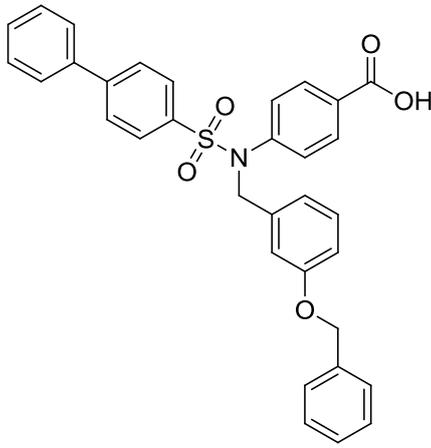
3.3.2 Pharmakokinetische Untersuchung der *N*-Phenylbenzensulfonamide

Aus der Struktur-Wirkungs-Beziehung konnten folgende Erkenntnisse gezogen werden: es wurde für die Serie der *N*-Phenylbenzensulfonamide insgesamt 47 Substanzen synthetisiert und *in vitro* pharmakologisch charakterisiert. An Position R¹ und R² wurden vor allem große, sperrige aromatische Systeme bevorzugt. Die Position R³ tolerierte die kurze Benzoessäurekette am besten.

Aus den 47 Substanzen wurden die drei potentesten Substanzen ausgewählt, um weitere *in vitro* bzw. *in vivo* pharmakologische Daten zu gewinnen. Die potenteste Substanz an der mPGES-1 war **158** mit einem IC₅₀-Wert von 0.3 µM.

Dies entsprach einer Potenzsteigerung um den Faktor 12 im direkten Vergleich zur Leitstruktur I (Verb. **50**). Substanz **164** wurde am besten an der 5-LO in PMNL toleriert und wies einen IC₅₀ = 0.3 µM auf. Dieses Ergebnis zeigte eine um einen Faktor 12 bessere Potenz im Vergleich zu **50**. Als dritter Kandidat war Substanz **170** zu erwähnen, die in allen drei Assaysystemen eine bessere Inhibition darstellte im Vergleich zur Leitstruktur I (Verb. **50**).

Tab. 21: Zusammenfassung der drei besten Substanzen aus der SAR.

Substanz	Löslichkeit	Metabolische Stabilität	IC ₅₀ [μM] 5-LO		IC ₅₀ [μM] mPGES-1
			PMNL	zell-frei	
50 	n.b.	n.b.	4.5	5.7	3.7
158 	Löslichkeit unter dem LOD von 25 ng/mL	Nach 60 min: 95 %	1.1 ± 0.1	6.4 ± 0.5	0.3 ± 0.04
164 	Löslichkeit unter dem LOD von 25 ng/mL	Nach 60 min: 95 %	0.3 ± 0.1	5.6 ± 1.5	1.2 ± 0.5
170 	171.38 ng/mL	Nach 60 min: 65 %	0.4 ± 0.1	2.3 ± 0.4	0.7 ± 0.04

Von diesem kleinen Set an drei Substanzen wurden für die weitere pharmakokinetische Charakterisierung zunächst die Löslichkeit und die metabolische Stabilität bestimmt.

Die Löslichkeit der Substanzen wurde mit einem Whatman UNIPREP-Filter bestimmt. Dazu wurden 5 und 10 mg Substanz darin eingewogen und jeweils 2-3 mL dest. Wasser zugegeben. Die Mischung wurde verschlossen und 24 h bei 37 °C bis zur Sättigung geschüttelt. Die Konzentration wurde mittels HPLC und externer Kalibriergerade bestimmt. Die Untersuchung zur metabolischen Stabilität der Substanzen erfolgte aus einem Lebermikrosomenmix von Sprague-Dawley Ratten. Die Substanzen wurden in 100 % DMSO gelöst und bei 37 °C im Wasserbad vorinkubiert. Nach 5 min wurde der Lebermikrosomenmix hinzugefügt und wiederum im 37 °C warmen Wasserbad bei leichtem Schütteln gestartet. Nach 0, 30 und 60 min wurde die Reaktion gestoppt und per HPLC analysiert und mit externer Kalibrierung quantifiziert. 7-Ethoxycoumarin diente als Referenzprobe.

Die Substanzen **158** und **164** zeigten relativ ähnliche Ergebnisse. Während die beiden Substanzen metabolisch ziemlich stabil waren, da nach einer Stunde ein Wiederfindungswert von 95 % bzw. 96 % gemessen wurde, waren die Substanzen im Gegensatz dazu kaum in Wasser löslich. Die Löslichkeit konnte nicht bestimmt werden, da sie einen Wert unter dem Limit of Detection (LOD) von 25 ng/mL aufwies. Anders Substanz **170**: Diese war metabolisch etwas instabiler, zeigte eine Wiederfindung von 65 % nach einer Stunde auf und war auch etwas löslicher. Es wurden 171.38 ng/mL gelöst. Aus diesem Grund wurde die Substanz **170** für weitere *in vitro* pharmakologische Untersuchungen ausgewählt, um den genauen Wirkmechanismus besser zu verstehen.

3.4. Weitere *in vitro* pharmakologische Untersuchung der Substanz 170

Die *in vitro* pharmakologische Untersuchung der Substanz **170** wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Oliver Werz am Institut für Pharmazeutische/Medizinische Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena durchgeführt. Die Testung erfolgte schwerpunktmäßig von Markus Werner unter Anleitung von Dr. Simona Pace.

Da die Substanz **170** einen ca. 6-fachen Unterschied bezüglich der IC_{50} -Werte in PMNL und an der isolierten 5-LO ($0.4 \mu\text{M}$ vs. $2.3 \mu\text{M}$) aufwies, sollte festgestellt werden, ob die Substanz **170** Einfluss auf weitere Enzyme innerhalb der Arachidonsäurekaskade hat, wie zum Beispiel $cPLA_2$ oder FLAP. Dazu wurde der 5-LO Assay in PMNL einmal mit Zugabe von exogener Arachidonsäure und einmal ohne Zugabe von exogener Arachidonsäure durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, dass es keinen wesentlichen Unterschied in den IC_{50} -Werten gab. In beiden Experimenten wurden IC_{50} -Werte von ca. $0.6 \mu\text{M}$ bestimmt (s. **Abb. 13**). Das Ergebnis sprach dafür, dass die Substanz wahrscheinlich keine Inhibition auf die $cPLA_2$ hat.

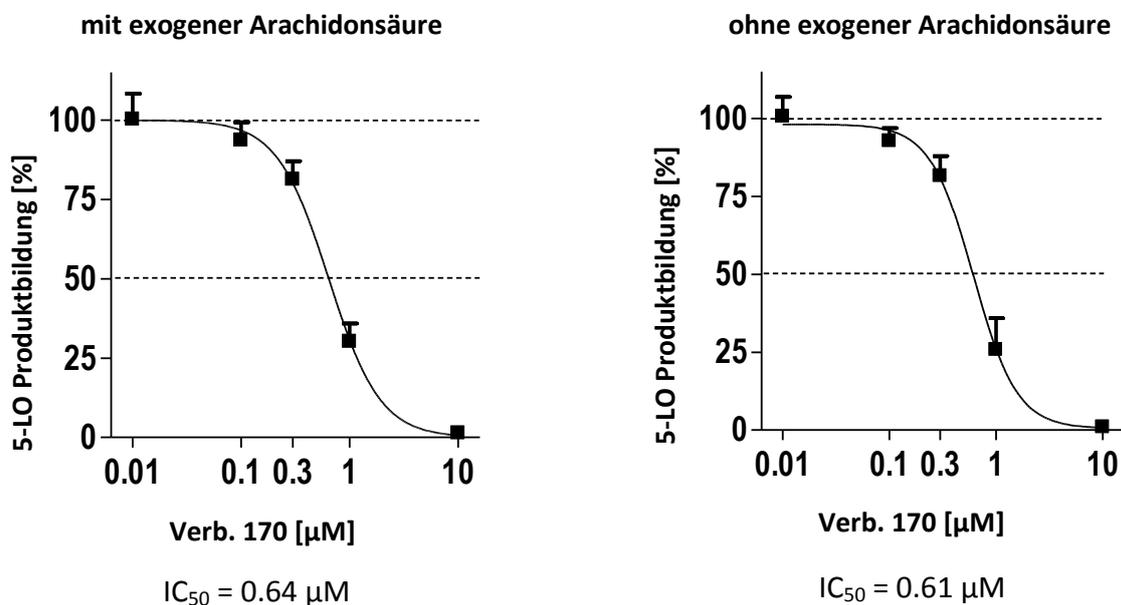


Abb. 13: Ergebnis des 5-LO PMNL Assays zum einen mit exogener AA (links) und ohne exogener AA (rechts). Dazu wurde die Konzentration der Verbindung 170 in $[\mu\text{M}]$ gegen die 5-LO Produktbildung in [%] dargestellt. Das Ergebnis in beiden Experimenten zeigte einen nahezu gleichen IC_{50} -Wert von etwa $0.6 \mu\text{M}$. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SEM bei $n=3-4$ unabhängigen Experimenten dargestellt.

3.4.1 Arachidonsäure Freisetzung in PMNL

Der „Arachidonsäure release Assay“ ist ein Assay zum Nachweis der cPLA₂-Inhibition. Für den Assay wurden PMNL mit Tritium- gelabelter Arachidonsäure definierter Radioaktivität (0.5 µCi ³H-AA/mL) für 2 h bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert. In zwei Waschschrritten wurde die nicht in die Zellmembran eingebaute Tritium gelabelte Arachidonsäure entfernt. Die Zellen wurden auf eine Zelldichte von 20 Mio/mL mit PG-FAF-BSA und 1 mM CaCl₂ eingestellt. Mit 0.5 mL dieser Zellsuspension wurde ein abgewandelter 5-LO Assay durchgeführt. Nach 15-minütiger Vorinkubation mit der Substanz wurde mit 2.5 µM A23187 für 5 min die Freisetzung der Tritium-gelabelten Arachidonsäure aus der Zellmembran und deren Umsetzung stimuliert. Am Ende des Assays wurde die Reaktion auf Eis gestoppt, zentrifugiert und ein Aliquot des Überstandes entnommen. Nun wurden nicht wie üblich die Metaboliten gemessen, sondern die Radioaktivität der Tritium-gelabelten Arachidonsäure und deren Metabolite. Das Ergebnis zeigte, dass der IC₅₀-Wert größer 10 µM ist. Demnach ist die Substanz **170** kein guter cPLA₂-Inhibitor im Vergleich zur Positivkontrolle, ein Pyrrolidin-Derivat (RSC-3388), welches ein literaturbekannter cPLA₂-Inhibitor ist (s. **Abb. 14**). [210]

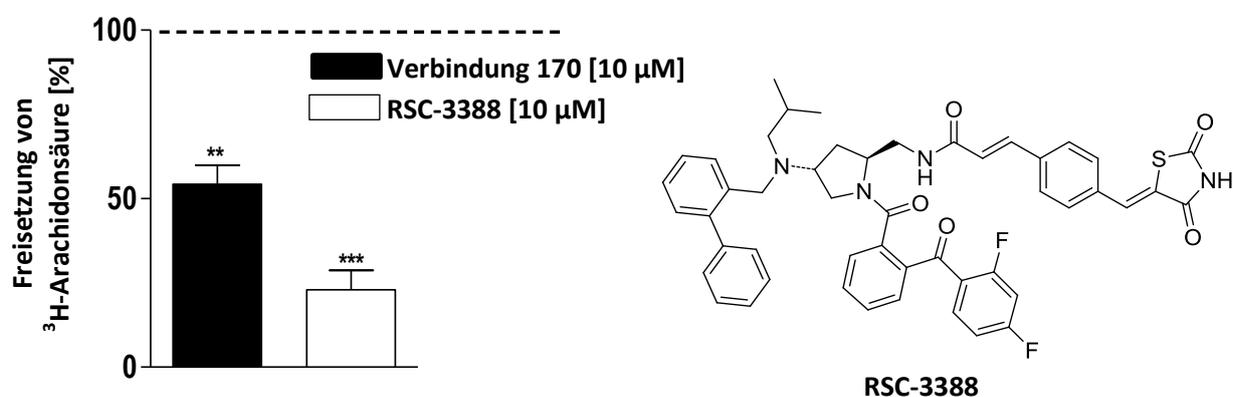


Abb. 14: Die Freisetzung von ³H-gelabelten Arachidonsäure wurde mit Verbindung 170 bei einer Konzentration von 10 µM durchgeführt. Als Positivkontrolle diente das Pyrrolidin-Derivat RSC-3388 (rechts) mit einer Konzentration von 10 µM. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt. **P < 0,01; ***P < 0,001 im Vergleich zur 100% Kontrolle (0.1 % DMSO).

3.4.2 Zytotoxizität an Monozyten anhand eines MTT-Assays

Um den Einfluss der Verbindung **170** auf die Zellviabilität zu bestimmen, wurde die Überprüfung in einem MTT-Assay durchgeführt. Der MTT-Assay dient zum Nachweis der enzymatischen Aktivität einer lebenden Zelle. [211]; [212] Bei dem MTT handelt es sich um ein gelbes Tetrazoliumsalz, nämlich dem 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid. In aktiven Mitochondrien wird der Tetrazoliumring des MTT's durch verschiedene Dehydrogenasen zu einem tiefblauen Formazan, dem (*E,Z*)-5-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-1,3-diphenylformazan gespalten, welches photometrisch erfasst werden kann (s. **Abb. 15**). Eine Abnahme der Bildung des blauen Formazans kann daher korreliert werden mit der Anzahl an lebenden (metabolisch) aktiven Zellen. Bei Verbindung **170** konnte bis zu 10 μM kein Einfluss auf die Zellviabilität festgestellt werden (s. **Abb. 16**).

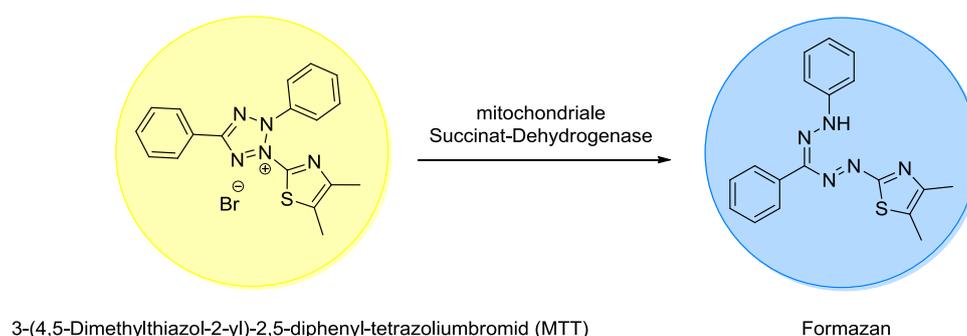


Abb. 15: Reaktion des gelben MTTs zu blauen Formazan durch mitochondriale Succinat-Dehydrogenase.

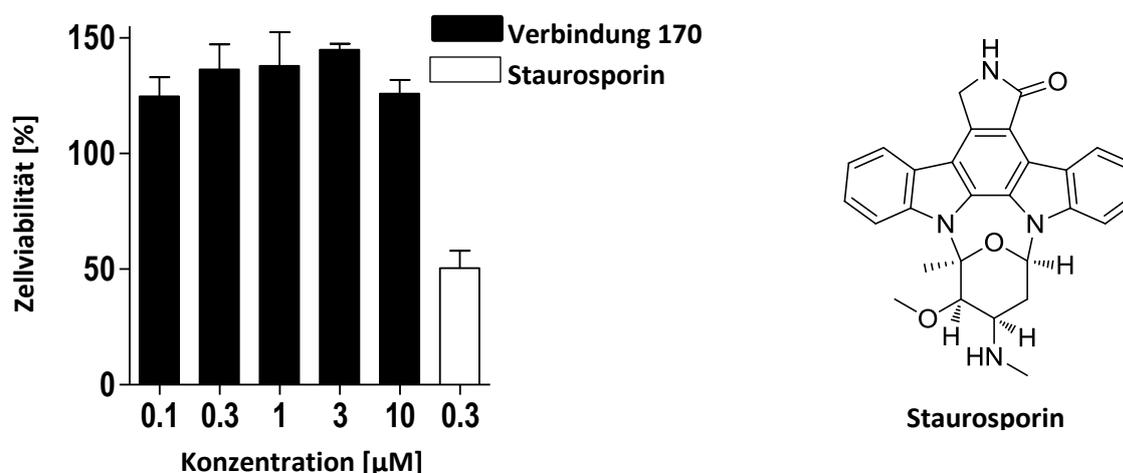


Abb. 16: Die Zytotoxizität an Monozyten (HL-60) wurde mit Verbindung 170 in verschiedenen Konzentrationen (0.1–10 μM) getestet. In allen Konzentrationen zeigte sich keine Toxizität der Verbindung auf. Als Positivkontrolle wurde Staurosporin verwendet. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SEM bei $n=3-4$ unabhängigen Experimenten dargestellt.

3.4.3 Kompetitiver Assay

Als nächstes wurde ebenso ein kompetitiver Assay durchgeführt, um festzustellen, ob Substanz **170** ein orthosterischer oder allosterischer Inhibitor ist. Das Experiment wurde anhand eines 5-LO Assays am isolierten Enzym mit verschiedenen Konzentrationen von 2.5–80 μM an Arachidonsäure durchgeführt (s. **Abb. 17**). Das Ergebnis zeigte, dass die Erhöhung der Arachidonsäurekonzentration keinen großen Einfluss auf die 5-LO Produktbildung darstellt. Der IC_{50} -Wert ist bei allen Konzentrationen nahezu gleich geblieben. Dies spricht dafür, dass Substanz **170** nicht mit Arachidonsäure in Konkurrenz steht. Dies deutet auf einen allosterischen Inhibitionsmechanismus hin.

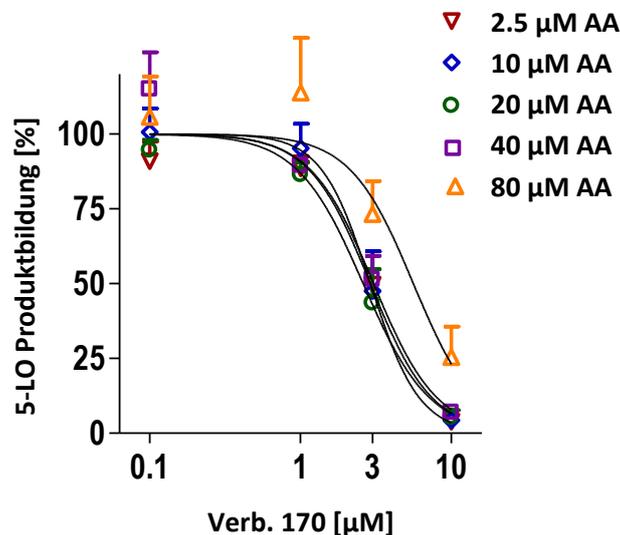


Abb. 17: Effekt der Substanz 170 auf die Aktivität der humanen rekombinanten 5-LO bei variierenden AA Substrat Konzentrationen (2.5–80 μM). Die aufgereinigte 5-LO wurde mit Substanz 170 oder mit der Kontrolle (DMSO, 0.1%) für 15 min bei 4 °C inkubiert und mit den angegebenen Konzentrationen AA für 10 min bei 37 °C stimuliert. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SEM in $n = 3$ unabhängigen Experimenten dargestellt.

3.4.4 Proximity Ligation Assay

Nachdem die Inhibition von cPLA₂ ausgeschlossen werden konnte, besteht ebenso die Möglichkeit einer Interaktion mit FLAP, welches die unterschiedliche Inhibition in PMNL und am isolierten Enzym erklären könnte. Um dies zu evaluieren, wurde ein Proximity Ligation Assay (PLA) durchgeführt. Der PLA dient im Allgemeinen zum Nachweis von Protein-Protein-Interaktionen. Im Folgenden wird das Prinzip des Assays am Beispiel der 5-LO und FLAP kurz erläutert (s. **Abb. 18A**). Zunächst werden zwei spezifische Antikörper gegen die jeweiligen Enzyme verwendet. Anschließend werden zwei weitere Antikörper eingesetzt, die gegen Epitope der ersten Antikörper gerichtet sind. Zudem enthalten die Antikörper aus dem zweiten Set ein kurzes Stück eines Oligonukleotids. Kommt es nun zu einer Annäherung (< 40 nm) der beiden Proteine 5-LO und FLAP, können die Oligonukleotide miteinander ligieren und anschließend mittels PCR vervielfältigt werden. Das Signal kann durch den Fluoreszenzfarbstoff 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) visualisiert werden und unter dem Mikroskop detektiert werden. Im unstimulierten Fall kommt es nicht zur Annäherung der 5-LO und FLAP, so dass kein Farbsignal detektiert werden kann. Im Gegensatz dazu erfolgt nach Stimulation durch das Calciumionophor A23187 der HEK-Zellen eine Annäherung der 5-LO an FLAP, welches in einer Zunahme des PLA-Signals detektiert werden kann (Magenta-Punkte, s. **Abb. 18B**). [54]

Der Proximity Ligation Assay wurde mit der Substanz **170** durchgeführt, um herauszufinden, ob die Substanz einen Einfluss auf die Interaktion von 5-LO und FLAP hat. Das Ergebnis wurde durch Fluoreszenzmikroskopie dargestellt (s. **Abb. 19**). Hierbei werden drei Zustände untersucht. Als erstes der unstimulierte Zustand: hier ist es nicht zur Annäherung der 5-LO und FLAP gekommen, so dass auch keine Signale unter dem Fluoreszenzmikroskop zu detektieren waren. Als zweites der stimulierte Zustand: hier ist es zur Annäherung der 5-LO und FLAP gekommen, so dass man deutliche Signale unter dem Fluoreszenzmikroskop erkennen kann (Magenta-Signale). Im dritten Fall wird der stimulierte Zustand mit der Substanz **170** dargestellt. Hier ist deutlich zu erkennen, dass die Signale abgeschwächt sind im direkten Vergleich zu dem stimulierten Fall ohne die Substanz.

Daraus lässt sich schließen, dass Substanz **170** wahrscheinlich die Interaktion der 5-LO und FLAP beeinflusst.

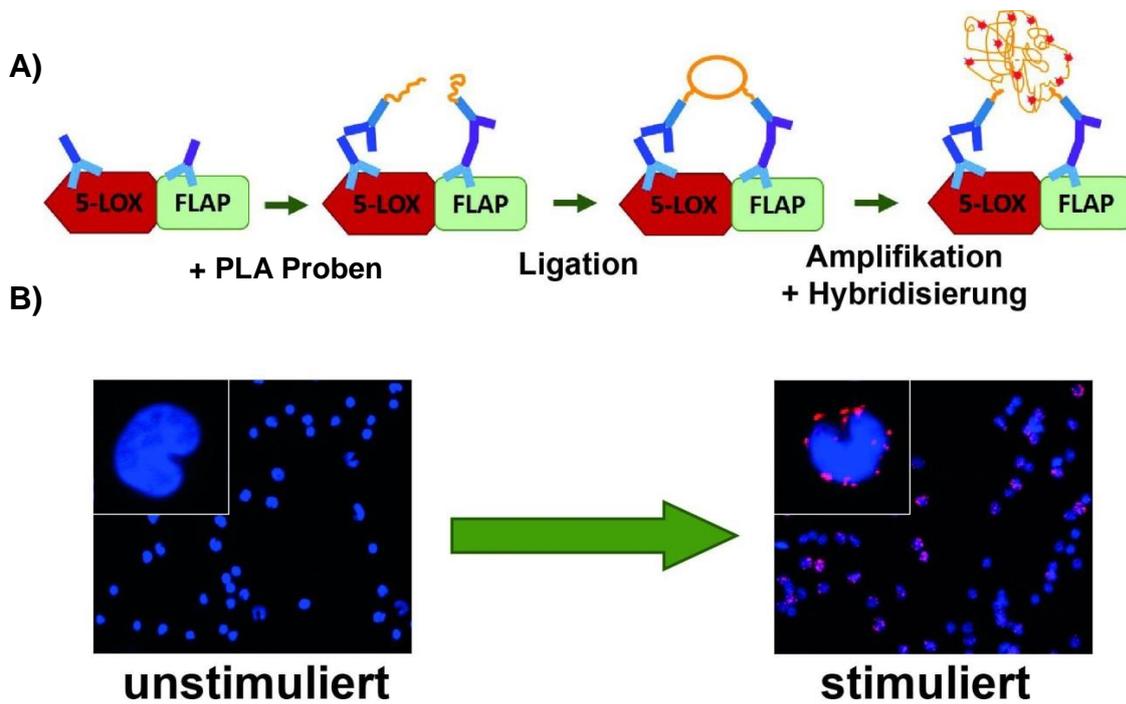


Abb. 18: Funktionsweise des Proximity Ligation Assays: A) 1. Zugabe von spezifischen Antikörpern gegen 5-LO und FLAP. 2. Zugabe von Antikörpern, die zusätzlich ein kurzes Oligonukleotid enthalten und gegen das Epitop des ersten Antikörpers gerichtet sind. Bei räumlicher Annäherung der 5-LO und FLAP erfolgt eine Ligation der Oligonukleotide. Anschließend kann durch PCR eine Amplifizierung und Hybridisierung stattfinden. Durch den Farbstoff DAPI kann das Signal visualisiert werden. B) der unstimulierte Fall, wenn 5-LO und FLAP sich nicht angenähert haben (links). Durch Aktivierung mit 2.5 μM A23187 der 5-LO kommt es zur Annäherung der 5-LO und FLAP, welches man durch Zunahme eines Fluoreszenzsignals detektieren kann (rechts). [213]



Abb. 19: Einfluss der Verbindung 170 auf 5-LO/FLAP-Interaktion. *In situ* PLA wurde mit Proximity Probes gegen 5-LO und FLAP in HEK-Zellen durchgeführt. Der Fluoreszenzfarbstoff DAPI (blau) wurde verwendet, um den Nukleus und die PLA-Signale (Magenta-Punkte) anzufärben und die Interaktion zwischen 5-LO und FLAP zu visualisieren. Die Ergebnisse wurden repräsentativ für 100 individuelle Zellen in drei unabhängigen Experimenten untersucht. [214]

3.4.5 Bildung von weiteren Leukotrienen

Im oben beschriebenen 5-LO Assay in PMNL wurde gleichzeitig die Konzentration an 12-HETE und 15-HETE bestimmt, um festzustellen, ob die Verbindung **170** auch in der Lage ist die 12- bzw. die 15-LO zu inhibieren. Das Ergebnis zeigte, dass keine Inhibition der 12- bzw. der 15-LO festgestellt werden konnte, sondern im Gegenteil eine vermehrte Bildung an 12-HETE und 15-HETE (s. **Abb. 20**). Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Arbeiten von Fitzgerald und He *et al.*, steht die vermehrte Bildung von 12-HETE und 15-HETE im Einklang mit den Effekten eines dualen 5-LO und mPGES-1 Inhibitors. [179]; [180]

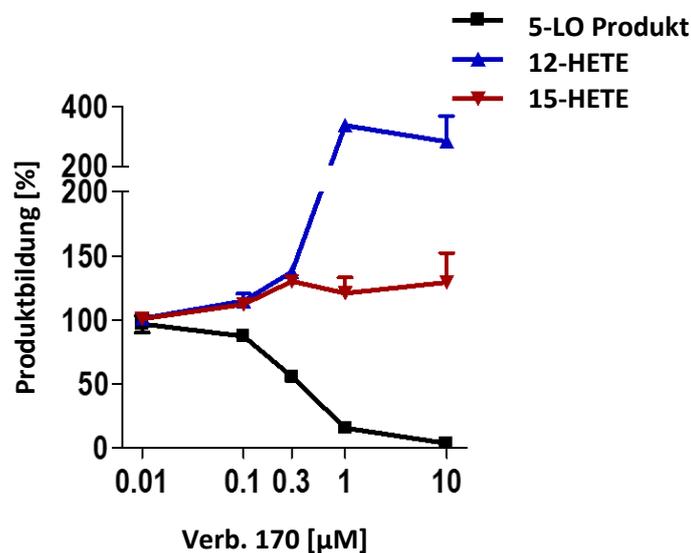


Abb. 20: Der Effekt der Verbindung 170 auf die Bildung der 5-LO Produkte, 12-HETE und 15-HETE in humanen Neutrophilen, die stimuliert wurden mit A23187 (2.5 μM) plus Arachidonsäure (20 μM) für 10 min bei 37 °C. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.

3.4.6 Einfluss der Verbindung 170 auf das Lipidmediatorprofil in aktivierten Makrophagen

Um ein erweitertes Lipidmediatorprofil der Verbindung **170** zu erhalten, wurden menschliche Monozyten zu proinflammatorischen M1 Makrophagen und anti-inflammatorische M2 Makrophagen polarisiert. Humane Monozyten wurden mit GM-CSF oder M-CSF (je 20 ng/mL) für 6 Tage differenziert. Die Zellen wurden entweder mit 100 ng/mL LPS + 20 ng/mL IFN- γ (GM-CSF) zu M1 Makrophagen oder mit

20 ng/mL IL-4 (M-CSF) zu M2 Makrophagen für 48 Stunden polarisiert. M1 und M2 Makrophagen wurden mit Verbindung **170** für 15 min bei 37 °C vorinkubiert und anschließend mit E.coli (O6:K2:H1; ratio 1:50) für 90 min behandelt. Die Lipidmediatoren wurden via LC-MS/MS analysiert. [215] In den M1 Makrophagen konnte wie erwartet eine Inhibition der proinflammatorischen Lipidmediatoren der 5-LO, aber auch von PGE₂ detektiert werden (s. **Abb. 21**). In M2 Makrophagen ließ sich interessanterweise feststellen, dass Verbindung **170** nicht nur proinflammatorische Lipidmediatoren hemmt, sondern gleichzeitig zu einer vermehrten Bildung von SPMs (engl.: specialized pro-resolving mediators), insbesondere RvD2, RvD5 und MaR1 führte, welche antiinflammatorische Eigenschaften haben. Dieser Befund könnte für zusätzliche antiinflammatorische Eigenschaften der Verbindung **170** hinweisen, welche vorteilhaft bei der Auflösung einer Entzündung sind.

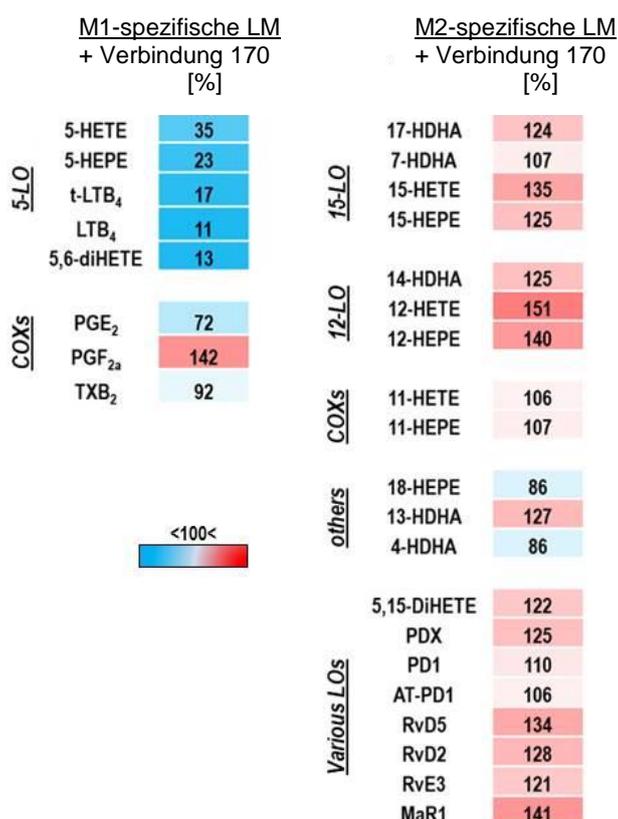


Abb. 21: Einfluss der Verbindung 170 auf das Lipidmediatorprofil in M1 und M2 Makrophagen. Die Daten werden als Heat-map dargestellt und zeigen die Veränderung in [%] der Lipidmediatoren in M1 und M2 Makrophagen im Vergleich zur 100 % Kontrolle (0.1 % DMSO). [214]

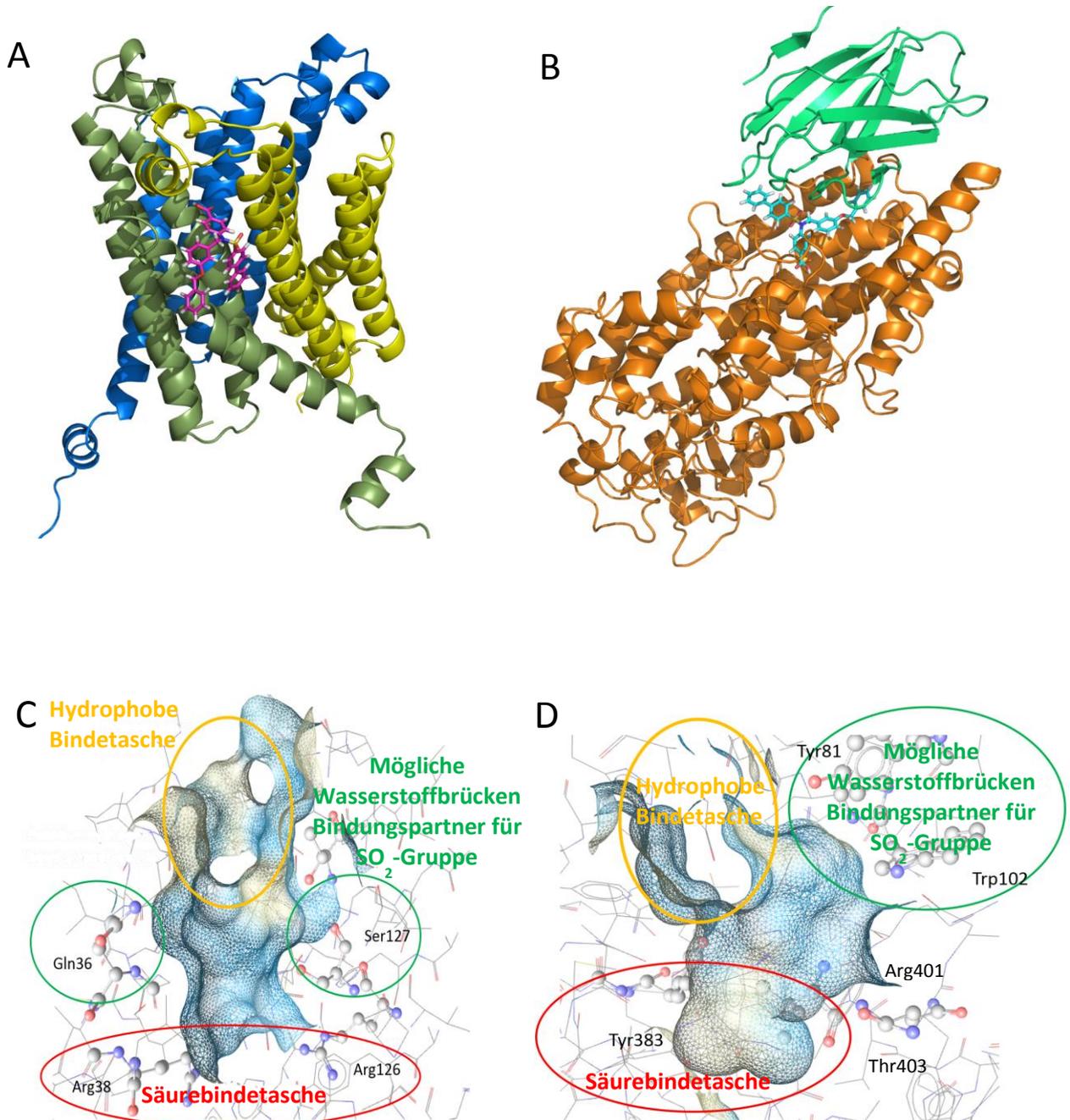
3.5. Molekulares Docking an mPGES-1 und 5-LO

Um den Bindemodus von Verbindung **170** an der mPGES-1 und 5-LO näher zu betrachten, wurde ein entsprechendes Docking vorgenommen. Dies erfolgte durch Dr. Veronika Temml aus den Arbeitskreisen von Prof. Dr. Daniela Schuster und Prof. Dr. Hermann Stuppner von der Universität Innsbruck. Dazu wurden sowohl Verbindung **170** als auch weitere Derivate an der mPGES-1 und der 5-LO gedockt, um die SAR der Benzensulfonamide zu verstehen.

An der mPGES-1 hat sich für die Benzensulfonamide folgender Bindemodus ergeben: Die azide Carbonsäurefunktion bindet in einer aziden Bindetasche und kann entweder mit Arg38 oder Arg126 interagieren. Für die Sulfonamidgruppe sind drei verschiedene Wasserstoffbrückenbindungen an Gln36, Thr131 und Ser127 denkbar; abhängig von den Resten R^2 und R^3 . Bei den Resten R^2 und R^3 ist die Größe der lipophilen Gruppen von Relevanz, da sie eine hydrophobe Bindetasche besetzen können. Sofern die lipophilen Gruppen groß genug sind und gleichzeitig auch die Sulfonamidgruppe zu den entsprechenden Wasserstoffbrücken-Interaktionspartnern positionieren können (s. **Abb. 22C**). Verbindungen mit größeren Resten zeigen dabei häufig einen idealen Bindemodus und nicht viele diverse Bindemodi. Für Verbindung **170** hat sich gezeigt, dass die Sulfonamidgruppe als Wasserstoffbrückenakzeptor für Gln36 dient und zusätzlich eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen Thr131 und der Etherfunktion im 3-Benzyloxyphenylrest detektiert werden konnte (s. **Abb. 22A und 22E**).

An der 5-LO konnte *in vitro* pharmakologisch gezeigt werden, dass die Benzensulfonamide (in Verbindung **170**) einen womöglichen allosterischen Inhibitionsmodus aufweisen. Als Bindungsstelle hat sich hier der Bereich zwischen der katalytischen Domäne und der Membran bindenden Domäne der 5-LO ergeben. Ein ähnlicher Bindemodus wurde auch schon für andere 5-LO Inhibitoren beobachtet. [216] Diese Bindungsstelle weist dabei ähnliche Bereiche wie in der mPGES-1 auf, was auch ein Hinweis auf die vielen unterschiedlichen Substanzklassen für duale 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren ist. Die azide Bindetasche wird dabei durch Tyr383, Thr403 und Arg401 geformt, an welche sich ebenso eine hydrophobe Bindetasche anschließt. Als mögliche Interaktionspartner für die Sulfonamidgruppe wurden Tyr81 und Trp102 detektiert (s. **Abb. 22D**).

Für Verbindung **170** hat sich ergeben, dass die Säurefunktion mit Tyr383 und die Sulfonamidgruppe mit Tyr81 interagieren kann (s. **Abb. 22B, 22F**).



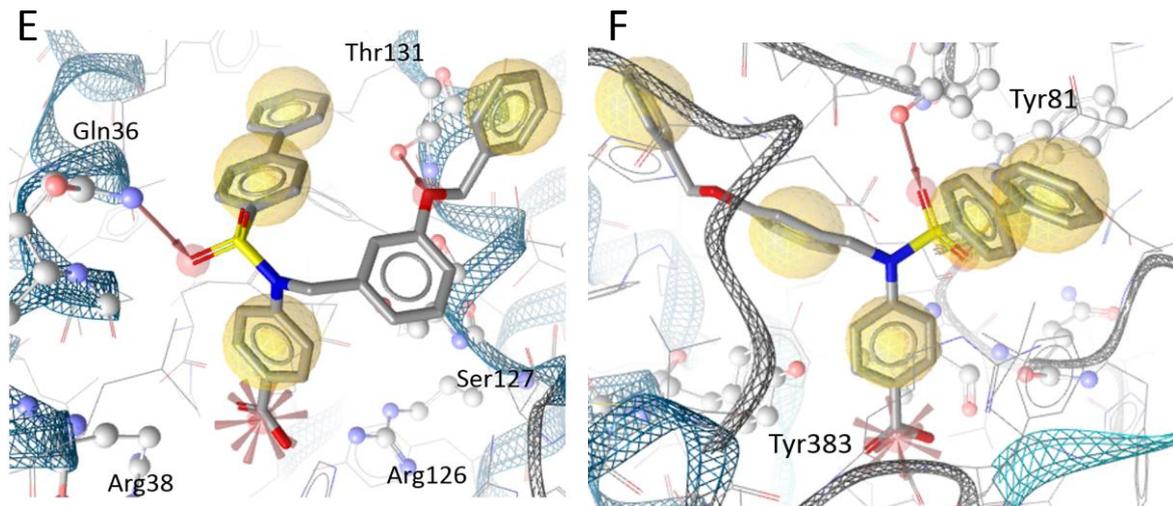


Abb. 22: Dockingstudie über Bindungsstellen und mögliche Bindungsmodi für Verb. 170 an der mPGES-1 und 5-LO. Die Abb. A, C und E stellen die Bindungsstelle der mPGES-1 dar, während die Abb. B, D und F der 5-LO zugehörig sind. Abbildung 21A zeigt die Dockingstudie von Verbindung 170 an der mPGES-1. Die detaillierte Bindungsstelle wird in Abb. 21C dargestellt. Die Bindungsstelle besteht aus einem großen hydrophoben Hohlraum, einer Säurebindungsstelle, die durch Arg38 und Arg126 gebildet wird, und drei potentiellen Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungspartnern: Gln36, Thr131 und Ser127. Verbindung 170 bindet an die Säurebindungsstelle (roter Stern) und bildet Wasserstoffbrücken (rote Pfeile) mit Gln36 über die Sulfonamidgruppe und mit Thr131 über die Etherinheit (s. Abb. 21E).

Abbildung 21B zeigt eine Andockpose von Verbindung 170 an der 5-LO, wobei die Bindungsstelle (s. Abb. 21D) so strukturiert ist, dass sie teilweise der Bindungsstelle von mPGES-1 entspricht. Die Säurebindungsstelle wird durch Tyr383, Thr403 und Arg401 gebildet. Eine weitere Bindungsstelle ist der große, hydrophobe Hohlraum. Für die Wasserstoffbindungspartner der Sulfonamidgruppe sind die Aminosäuren Tyr81 und Trp102 zuständig. Die Vorhersage zeigt, dass Verbindung 170 (s. Abb. 21F) eine ionische Wechselwirkung mit Tyr383 und eine Wasserstoffbindung mit Tyr81 bildet, während der hydrophobe Hohlraum mit dem Ringsystem gefüllt ist. Als Kristallstruktur für die Dockingstudie an der mPGES-1 wurde PDB-ID: 4bpm verwendet und für die 5-LO PDB-ID: 3o8y. Die Dockingstudie wurde mit der CCDC's Gold software von Dr. Veronika Temml durchgeführt. [214]

3.6. *In vivo* pharmakologische Charakterisierung

Die Substanz **170** wurde ausführlich *in vitro* pharmakologisch charakterisiert, sodass wir nun ihren Wirkmechanismus verstehen und einschätzen können. Daher wurde entschieden, die Substanz auch *in vivo* pharmakologisch zu charakterisieren. Dies erfolgte an der Universität Neapel Federico II unter Aufsicht von Antonietta Rossi. Dazu wurden zwei unterschiedliche Tiermodelle der akuten Entzündung in Betracht gezogen. [217]; [218]; [177] Alle Tierpflege- und Versuchsverfahren wurden von der örtlichen Tierschutzbehörde (Service für Biotechnologie und Tierschutz des Istituto Superiore di Sanità) genehmigt und durchgeführt, um die Anzahl der Tiere und deren Leiden zu minimieren. Tierstudien wurden gemäß den ARRIVE-Richtlinien umgesetzt. [219]; [220]

3.6.1 Zymosan-induziertes-Peritonitis Modell

Zunächst wurde die Substanz **170** in einem Zymosan-induziertes-Peritonitis Modell untersucht. Der Versuch wurde an Mäusen durchgeführt. Es wurden jeweils sechs Versuchstiere pro Testgruppe verwendet. Als Negativkontrolle diente DMSO und als Positivkontrolle Zileuton. Die Durchführung erfolgte zunächst über die Gabe der Substanz, die intraperitoneal injiziert wird. Dies geschieht eine halbe Stunde vor Auslösung der Entzündungsreaktion durch Zymosan, welches ebenfalls intraperitoneal injiziert wurde (s. **Abb. 23**).

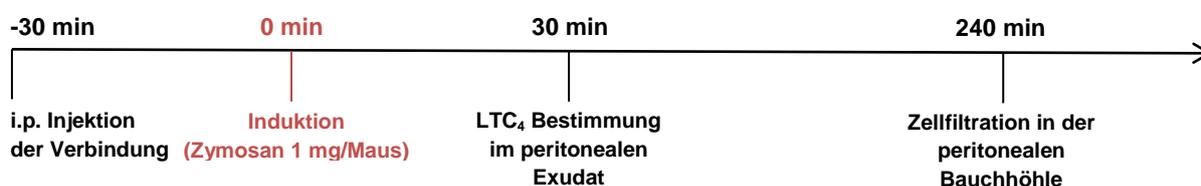


Abb. 23: Die zeitliche Darstellung für die Durchführung des Zymosan-induzierten-Peritonitis Modells von Verbindung 170.

Nach 30 min wurde der LTC₄ Level im peritonealen Exsudat bestimmt. Das Ergebnis zeigte eine in etwa vergleichbare Wirkung der Substanz **170** im Vergleich zum Zileuton bei einer Menge von 10 mg/kg (s. **Abb. 24** links). Ebenso wurde die Zellinfiltration von immunkompetenten Zellen nach 4 Stunden in der Bauchhöhle bestimmt. Auch hier konnte festgestellt werden, dass die Verbindung **170** die Zellinfiltration im Vergleich zur DMSO Kontrolle reduzieren konnte (s. **Abb. 24** rechts).

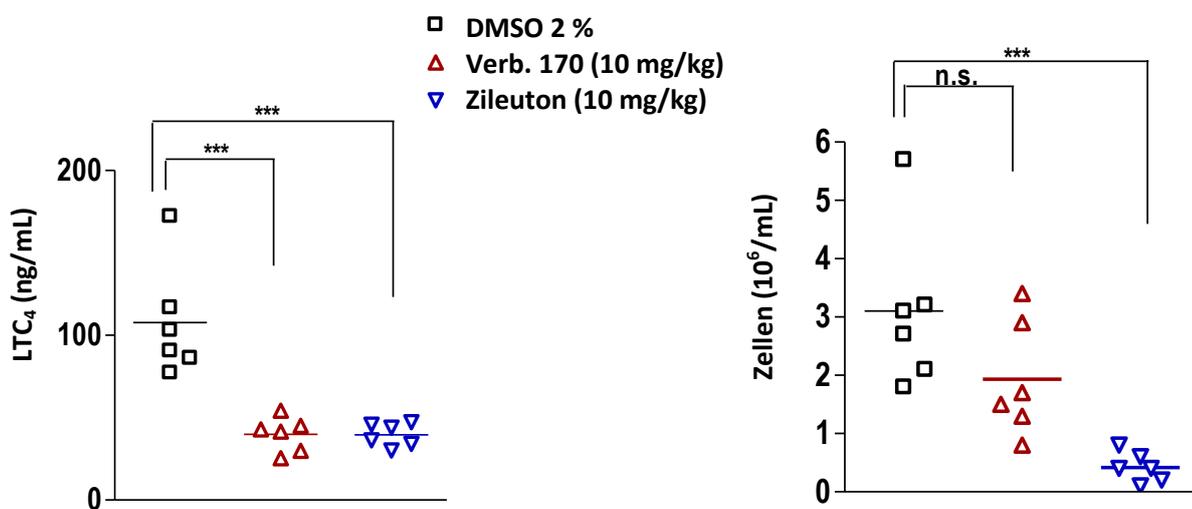


Abb. 24: Der LTC₄-Level in [ng/mL] wird anhand der Verbindung 170 im Vergleich zur DMSO-Kontrolle und Zileuton gezeigt. Bei einer Konzentration von 10 mg/kg zeigt Verbindung 170 ein vergleichbares Ergebnis zu Zileuton (links). Nach 4 h konnte man erkennen, dass Verbindung 170 in der Lage ist die Zellinfiltration zu reduzieren (rechts). Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n= 6 Tiere pro Gruppe dargestellt. Die statistische Analyse wurde mit einer zweiseitigen Varianzanalyse durchgeführt gefolgt von einer post hoc Bonferroni-Korrektur oder mit einem Student's t-Test. *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001 im Vergleich zur DMSO-Kontrolle (2 % DMSO in Kochsalzlösung). [214]

3.6.2 Air Pouch Model

Das zweite Tiermodell ist das Air-Pouch-Model. Für diesen Versuch wurden ebenfalls Mäuse verwendet. Auch hier wurden jeweils sechs Versuchstiere pro Testgruppe für die Testung genutzt. Als Negativkontrolle diente wiederum DMSO und als Positivkontrolle Zileuton. Der Versuch begann damit, dass an Tag 0 und Tag 3 jeweils 2.5 mL sterile Luft in den Rücken der Maus injiziert wurde (s. **Abb. 25**). An Tag 6 wurde 30 min vor der Entzündungsreaktion die Substanz **170** intraperitoneal injiziert. Die Entzündungsreaktion wurde durch die Injektion von Zymosan in die Luftkammer ausgelöst. Nach 4 h wurden sowohl die Zellinfiltration als auch die Leukotrienbildung anhand des LTB_4 -Levels gemessen.

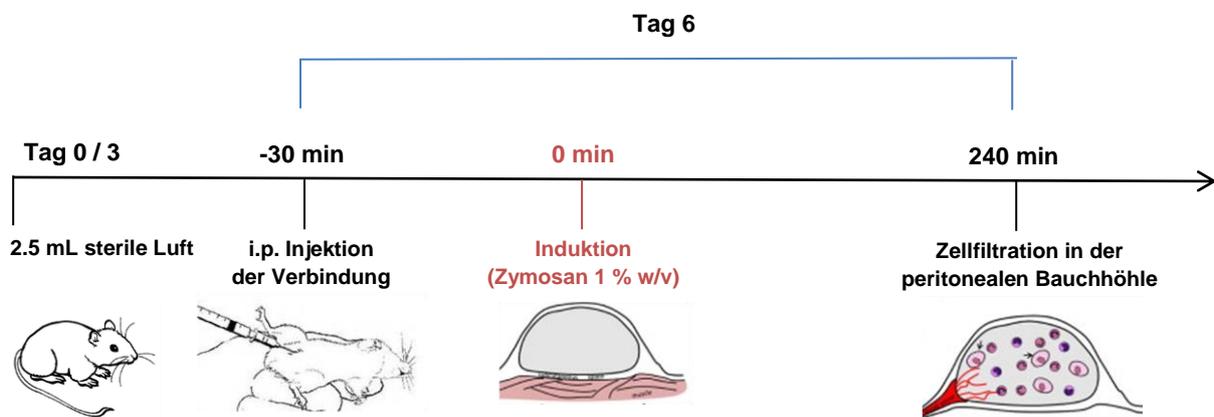


Abb. 25: Zeitliche und bildliche Darstellung für die Durchführung des Air-Pouch-Modells von Verbindung 170. An Tag 0 und 3 werden jeweils 2.5 mL sterile Luft in den Rücken der Maus injiziert, sodass eine Luftkammer entsteht. An Tag 6 findet der Versuch statt, in dem 30 min vorher die Verbindung 170 intraperitoneal injiziert wird. Nach 4 h wird die Zellinfiltration in der peritonealen Bauchhöhle gemessen.

Das Ergebnis zeigte zum einen, dass die Substanz **170** ebenso in der Lage ist den LTB₄ Level zu senken. Zum anderen konnte in dem Modell eine reduzierte Infiltration von immunkompetenten Zellen beobachtet werden (s. **Abb. 26**). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Substanz nicht nur lokal wirksam ist, sondern auch eine systemische Wirkung gezeigt hat.

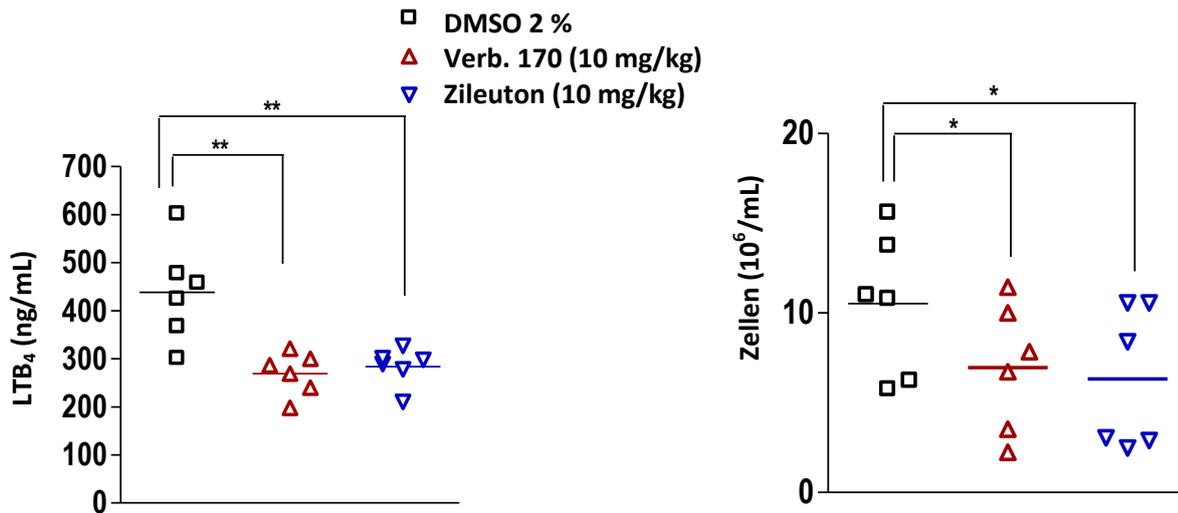
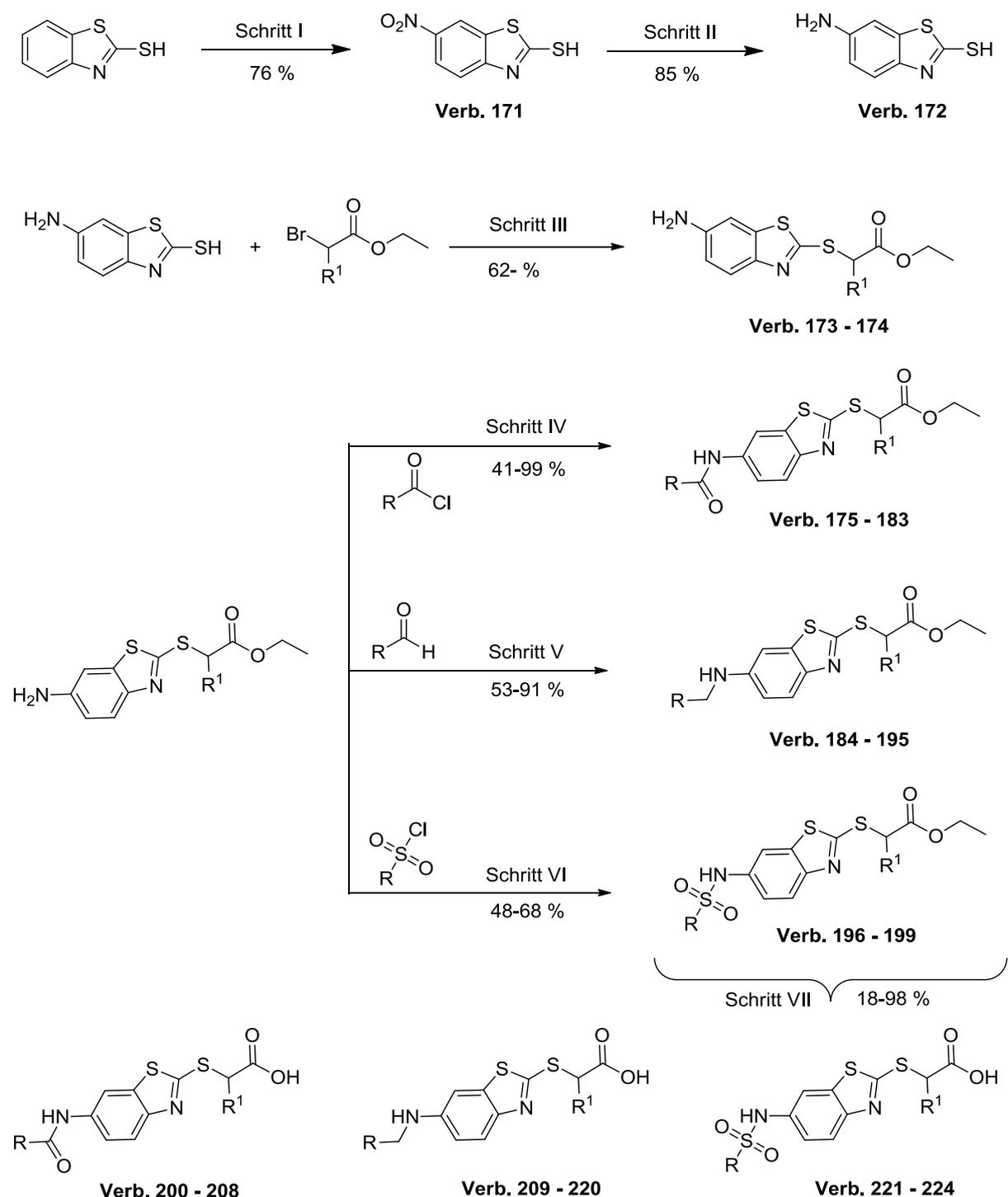


Abb. 26: Der LTB₄-Level in [ng/mL] wird anhand der Verbindung 170 im Vergleich zur DMSO-Kontrolle und Zileuton dargestellt. Bei einer Konzentration von 10 mg/kg zeigt Verbindung 170 ein vergleichbares Ergebnis mit Zileuton (links). Nach 4 h konnte man erkennen, dass Verbindung 170 in der Lage ist die Zellinfiltration zu reduzieren (rechts). Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SEM bei $n=6$ Tiere pro Gruppe dargestellt. Die statistische Analyse wurde mit einer zweiseitigen Varianzanalyse durchgeführt gefolgt von einer post hoc Bonferroni-Korrektur oder mit einem Student's t-Test. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ im Vergleich zur DMSO-Kontrolle (2 % DMSO in Kochsalzlösung). [214]

3.7. Synthese der 2-Mercaptobenzothiazolderivate

Die Darstellung der Benzothiazolderivate erfolgte über eine fünfstufige Syntheseroute (s. **Schema 5**). Zunächst wurde 2-Mercapto-6-nitrobenzothiazol aus dem käuflich erwerblichen 2-Mercaptobenzothiazol synthetisiert. Dazu wurden konz. Schwefelsäure und konz. Salpetersäure im Verhältnis 4:1 zuerst zur Reaktion gebracht, um das Nitroniumion *in situ* herzustellen. Über eine elektrophile Substitution am Aromaten ließ sich 2-Mercaptobenzothiazol an Position 6 nitrieren. [221] Im zweiten Schritt sollte die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert werden. Dies erfolgte mit Hilfe von Zinn(II)chlorid und verdünnter Salzsäure. Das erhaltene 2-Mercapto-6-aminobenzothiazol wurde im nächsten Schritt mit Ethyl-2-bromooctanoat versetzt, so dass über eine nukleophile Substitution ein Thioetherderivat entstand. Durch die freie Aminogruppe des Thioetherderivates konnten nun über unterschiedliche Reaktionen verschiedene funktionelle Gruppen dargestellt werden. Ein Carbonsäureamid ließ sich über eine Amidkupplung darstellen. Hierzu wurde das Thioetherderivat mit einem entsprechenden Carbonsäurechlorid und Pyridin zur Reaktion gebracht und erhielt das entsprechende Carbonsäureamid in der Regel in sehr guten Ausbeuten von 41-99 %. Ebenfalls konnte ein sekundäres Amin aus der freien Aminogruppe hergestellt werden. Das sekundäre Amin ließ sich über eine reduktive Aminierung synthetisieren mit entsprechenden Arylaldehyden und Eisessig. Zunächst entstand ein Imin, welches durch das milde Reduktionsmittel Natriumtriacetoxyborhydrid zum sekundären Amin reduziert wurde. Diese Reaktion verlief mit guten Ausbeuten von 53–91 %. Ebenso wurden Sulfonamide ausgehend vom primären Amin synthetisiert. Diese ließen sich mit Sulfonsäurechloriden, Pyridin und einer katalytischen Menge 4-DMAP darstellen. Diese Reaktion verlief ebenfalls mit guten Ausbeuten von 48-68 %. Bei diesen entstandenen Carbonsäureamide, sekundäre Amine und Sulfonamide wurde im letzten Schritt die Esterfunktion mit Lithiumhydroxid in einem THF/Wasser-Gemisch zur entsprechenden Carbonsäuren hydrolysiert.

3.7.1 Syntheseroute der 2-Mercaptobenzothiazol-Derivate

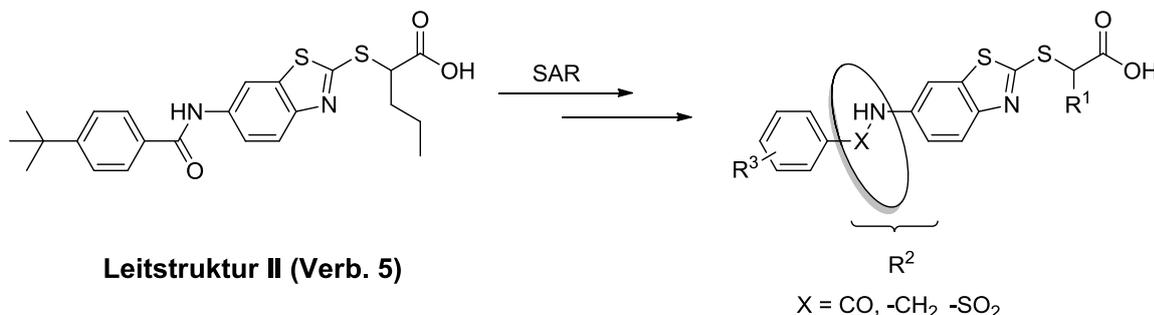


Schema 5: Synthese von 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten; Reagenzien und Bedingungen: (I) $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, 40 min, 50 °C; (II) SnCl_2 , HCl , 2 h, 50 °C; (III) NEt_3 , DMF , 2 h, 80 °C; (IV) Thioether (äq) Carbonsäurechlorid, NEt_3 , THF , 20 h, RT; (V) Thioetherderivat (1.0 äq), Carboxaldehyd (1.1 äq), Eisessig (2.0 äq), DCE , RT, 2 h; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.4 äq), RT, 18 h; (VI) Sulfonylchlorid (1.0 äq), Pyridin (1.0 äq), DCM , RT, 18 h; (VII) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.0 äquiv), THF/Wasser , 60 °C, 18 h.

3.8. Struktur-Wirkungs-Beziehungen

3.8.1 SAR der 2-Mercaptobenzothiazol

Die Leitstruktur dieser Substanzklasse entstammt aus den Arbeiten von Waltenberger *et al.* (s. **Abb. 27**). [199]



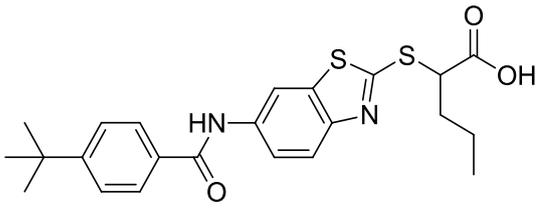
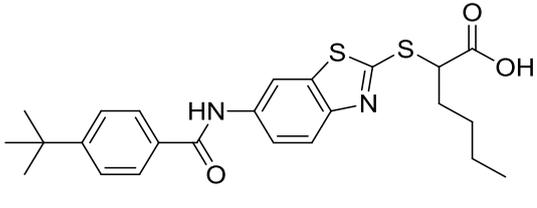
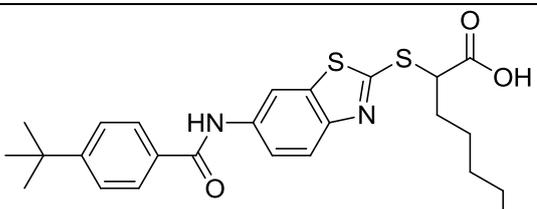
mPGES-1: IC₅₀: 7.7 μM
 5-LO (zellfrei): IC₅₀: 8.0 μM
 5-LO (PMNL): IC₅₀: > 10 μM

Abb. 27: Leitstruktur II (Verb. 51) mit den IC₅₀-Werten an mPGES-1 und 5-LO. Durch die Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehung wurde unter Beibehaltung des 2-Mercaptobenzothiazols an drei unterschiedlichen Positionen des Moleküls modifiziert. An R¹ wurde eine *n*-Alkylkettenverlängerung vorgenommen; das Amid in R² wurde durch C=O, -CH₂ oder -SO₂ ersetzt und in R³ wurde der lipophile Rest mit verschiedenen aromatischen Resten variiert.

Beim zweiten Thema wurden ausgehend von der Leitstruktur II (Verb. **51**) die Struktur-Wirkungs-Beziehungen unter Beibehaltung des 2-Mercaptobenzothiazols an drei verschiedenen Positionen untersucht. Die erste Modifikation fand an Position R¹ statt. Dazu wurde zunächst der *n*-Propylrest gegen einen *n*-Butylrest (**200**) und später gegen einen *n*-Hexylrest (**201**) ausgetauscht. Diese Kettenverlängerungen wurden vorgenommen, da in vorherigen Arbeiten aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Schubert-Zsilavec gezeigt wurde, dass eine Kettenverlängerung an der α-Position der Pirinixinsäuren maßgeblich an einer potenteren Inhibition an beiden Enzymen beteiligt war. Der Austausch des *n*-Propylrestes aus der Leitstruktur II zu einem *n*-Butylrest in Verbindung **200** führte zu einem gleichbleibenden Effekt an der 5-LO in PMNL mit einem IC₅₀-Wert größer 10 μM. Allerdings zeigte diese Kettenverlängerung auch einen geringeren Effekt an der 5-LO am isolierten Enzym mit einem IC₅₀-Wert größer 10 μM. Nur an der mPGES-1 konnte eine Verbesserung um einen Faktor 3 mit einem IC₅₀-Wert von 2.8 μM ermittelt werden. Die Alkylkettenverlängerung zu

einer *n*-Hexylkette (**201**) zeigte dagegen eine Verbesserung in allen drei Assaysystemen im Vergleich zur Leitstruktur **51**. Im zellbasierten 5-LO Assay zeigte Verbindung **201** einen IC₅₀-Wert von 3.6 µM. Ebenfalls konnte eine Verbesserung an der aufgereinigten 5-LO und an der mPGES-1 mit einem IC₅₀-Wert von 3.8 µM bzw. 1.2 µM erreicht werden. Daher wurde mit dieser Erkenntnis die darauffolgende SAR auf Basis der *n*-Hexylkette in α-Position zur Carbonsäure weitergearbeitet.

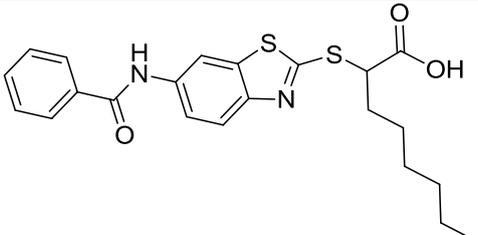
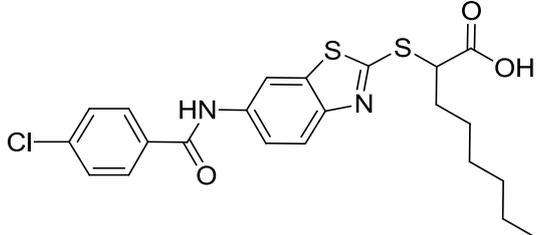
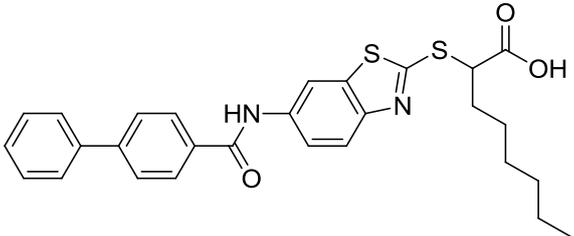
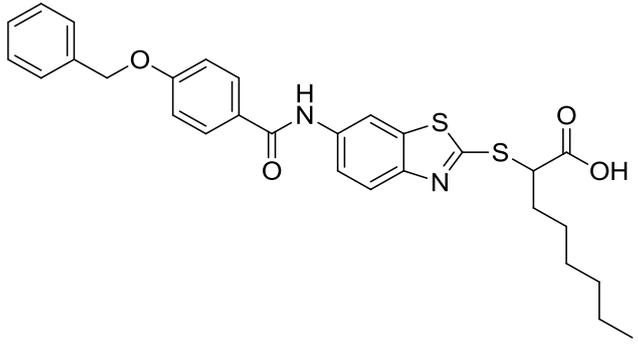
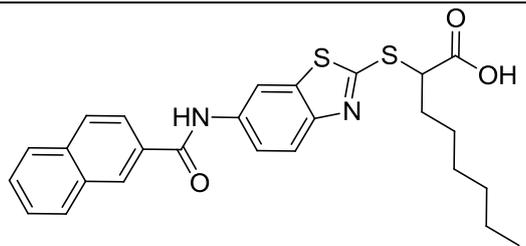
Tab. 22: An Position R¹ der Leitstruktur II (Verb. 51) wurde eine Alkylkettenverlängerung vorgenommen. Verbindung 201 mit einer *n*-Hexylkette zeigte hierbei eine Verbesserung gegenüber der Leitstruktur II. Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 µM der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibition > 50% bei 10 µM wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.

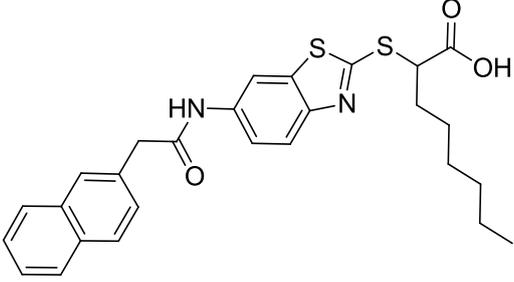
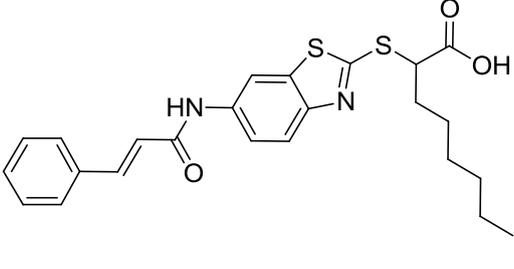
Substanz	IC ₅₀ [µM] 5-LO		IC ₅₀ [µM] mPGES-1	
	zellbasiert	zellfrei		
Variation an Position R¹				
51		> 10	8.0	7.7
200		> 10 57.5 % ± 12.8	> 10 78.6 % ± 8.6	2.8 ± 0.09
201		3.6 ± 1.3	3.8 ± 1.3	1.2 ± 0.08

Als nächstes wurde die SAR an Position R³ untersucht. Zunächst wurde der lipophile Rückraum verkleinert, in dem der *tert*-Butylrest entfernt wurde, sodass ein Benzamid (**202**) übrigblieb. Diese Verkürzung führte allerdings zu einer Verschlechterung mit einem IC₅₀-Wert > 10 µM, zum einen an der 5-LO am aufgereinigten Enzym und zum

anderen auch an der mPGES-1. Der IC_{50} -Wert an der 5-LO in PMNL blieb im Vergleich zu Substanz **201** äquipotent. Da die Verkürzung insgesamt zu einer Verschlechterung führte, wurde der lipophile Rückraum wiederum vergrößert. Dazu wurde ein *para*-chlorierter Aromat (**203**) eingeführt, wodurch die Inhibition an der mPGES-1 wiederhergestellt werden konnte. Der IC_{50} -Wert betrug 1.3 μ M. Die Substanz war nicht in der Lage die Inhibition der 5-LO am isolierten Enzym wiederherzustellen. Durch eine weitere Vergrößerung des lipophilen Rückraums sollte die duale Inhibition wiederhergestellt werden. Dazu wurden verschiedene große Reste verwendet, wie ein Biphenylrest (**204**) oder ein Benzyloxyrest (**205**). Sowohl **204** als auch **205** konnten eine Inhibition in allen drei Assaysystemen aufweisen. An der 5-LO in PMNL zeigten die Substanzen einen IC_{50} -Wert von 0.6 μ M bzw. 0.8 μ M auf und an der mPGES-1 einen IC_{50} -Wert von 0.6 μ M bzw. 1.3 μ M. Auch zeigten beide Substanzen einen höheren IC_{50} -Wert (6.1 μ M bzw. 5.0 μ M) an der zellfreien 5-LO als in PMNL bzw. mPGES-1 auf. Um die Inhibition an der isolierten 5-LO zu optimieren, wurden weitere große Reste in Position R³ eingesetzt. Ein 2-Naphthylrest (**206**) wurde ebenfalls eingeführt, der zwar eine duale Inhibition zeigte, aber einen IC_{50} -Wert > 10 μ M an der zellfreien 5-LO darstellte. Um die Flexibilität der Substanz zu steigern, wurde eine Methylengruppe zwischen dem Amid und dem Naphthylrest (**207**) eingeführt. Dadurch konnte die Aktivität an der 5-LO am isolierten Enzym wiederhergestellt werden. Der IC_{50} -Wert von 7.3 μ M lag im Vergleich zu **201** um einen Faktor 2 höher, weshalb im nächsten Schritt der Naphthylring aufgebrochen wurde. Leider führte **208** zu einer geringeren Potenz an der aufgereinigten 5-LO mit einem IC_{50} -Wert von größer 10 μ M.

Tab. 23: Der lipophile Rest R³ wurde durch verschiedene Reste modifiziert. Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 µM der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibierung > 50% bei 10 µM wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.

Substanz	IC ₅₀ [µM] 5-LO		IC ₅₀ [µM] mPGES-1	
	PMNL	zellfrei		
Variation an Position R³				
202		3.3 ± 0.3	> 10 84.7 % ± 11.8	9.6 ± 0.7
203		0.7 ± 0.1	> 10 11.8 % ± 3.5	1.3 ± 0.4
204		0.6 ± 0.2	6.1 ± 1.2	0.6 ± 0.03
205		0.8 ± 0.06	5.0 ± 1.7	1.3 ± 0.22
206		1.3 ± 0.3	> 10 59.8 % ± 11.1	2.6 ± 0.3

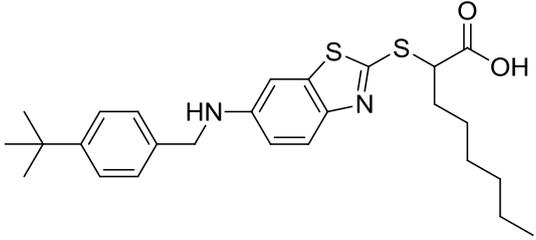
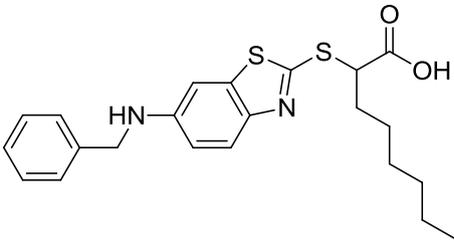
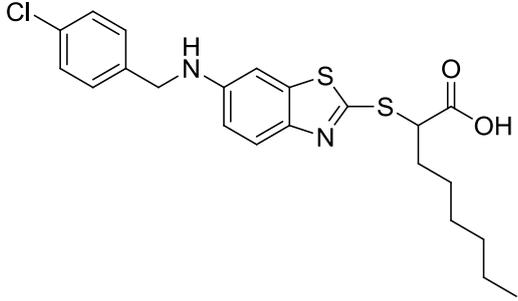
207		1.6 ± 0.3	7.3 ± 0.3	1.4 ± 0.2
208		1.9 ± 0.3	> 10 80.6 % ± 8.4	3.7 ± 0.6

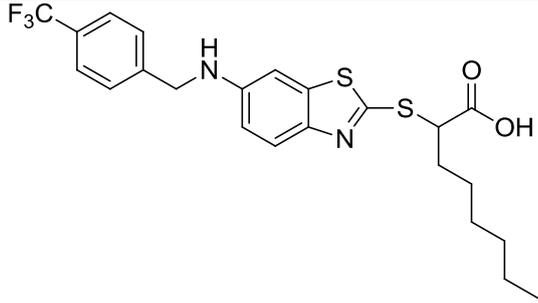
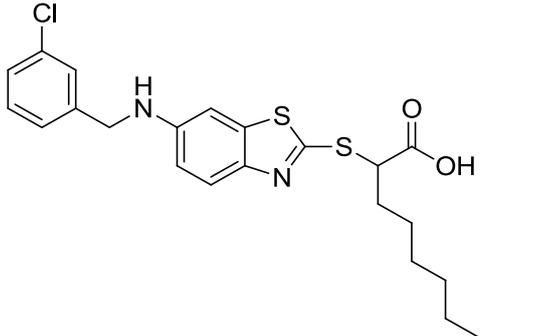
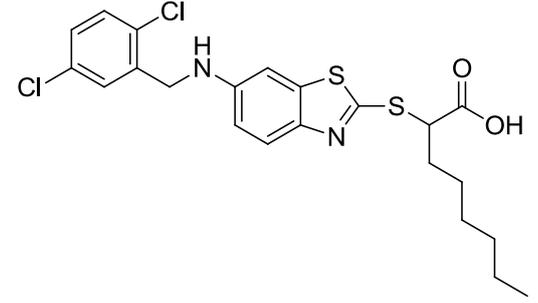
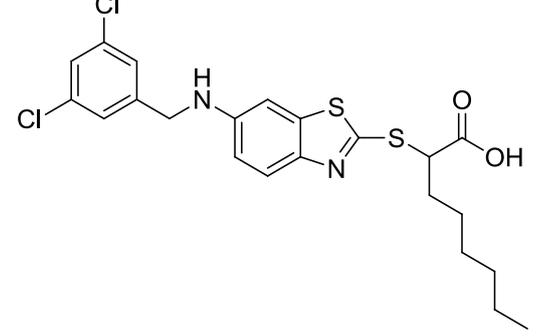
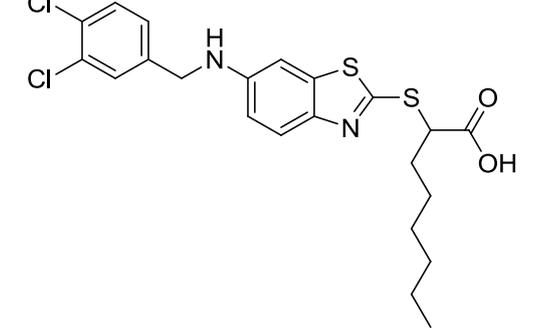
Als nächstes wurde das Amid an der Position R² gegen ein sekundäres Amin ausgetauscht. Das sekundäre Amin (**209**) ist im Gegensatz zu seinem Amidanalogon frei drehbar. Um nah an der Substanz **201** zu bleiben, wurden die *n*-Hexylkette und der *tert*-Butylrest beibehalten und es wurden erneut an Position R² die Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersucht. Im direkten Vergleich zur Substanz **201** bleibt die Aktivität an der mPGES-1 äquipotent mit einem IC₅₀-Wert von 1.3 μM. An der 5-LO zeigte sich eine Besserung sowohl im zellbasierten als auch im zellfreien System (IC₅₀-Wert = 1.3 μM bzw 1.0 μM). Im nächsten Schritt wurde bei Substanz **210**, ebenso wie bei den Amidanalogon, der *tert*-Butylrest entfernt, um den Einfluss der *tert*-Butylgruppe zu untersuchen. Das Ergebnis zeigte analog zu den Amidanalogon, dass auch bei den sekundären Aminen eine Verkürzung im lipophilen Rückraum in allen drei Assaysystemen zu einem geringeren Effekt führte (IC₅₀-Wert bei etwa 2 μM) im Vergleich zu **209**. Daher wurden ebenso auch bei den sekundären Aminen verschiedene chlorierte Aromaten synthetisiert, um eine potentere Inhibition wieder zu erlangen. Das *para*-Chlorbenzenderivat (**211**) zeigte eine geringfügige Optimierung an der 5-LO auf mit einem IC₅₀-Wert von 1.9 μM in PMNL und 1.6 μM an der zellfreien 5-LO im Gegensatz zu **210**. An der mPGES-1 war **211** äquipotent im Vergleich zu **210** mit einem IC₅₀-Wert = 2.6 μM. Der Austausch des *para*-Chloratoms in **211** gegen ein Trifluormethylrest in **212** führte zu einer äquipotenten Inhibition an der 5-LO und zu einer geringfügigen Verbesserung an der mPGES-1. Das Chloratom wurde als nächstes von der *para*-Stellung (**211**) zur *meta*-Stellung (**213**) versetzt.

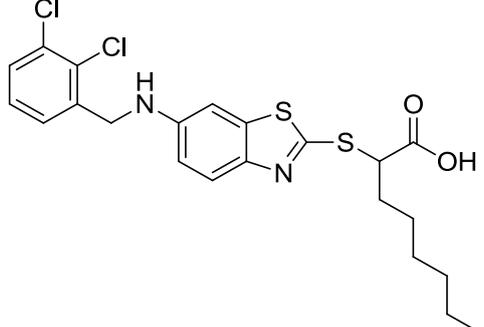
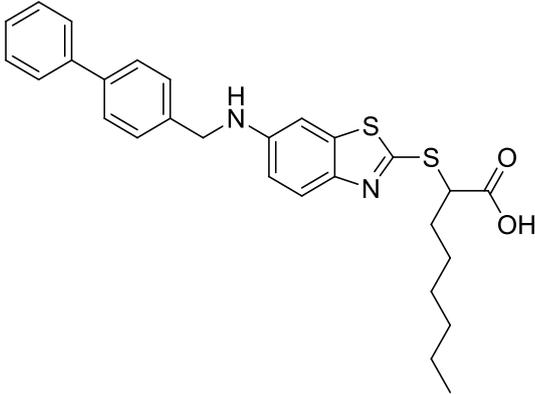
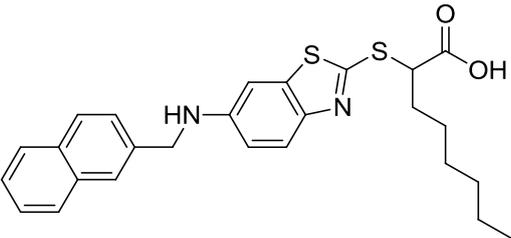
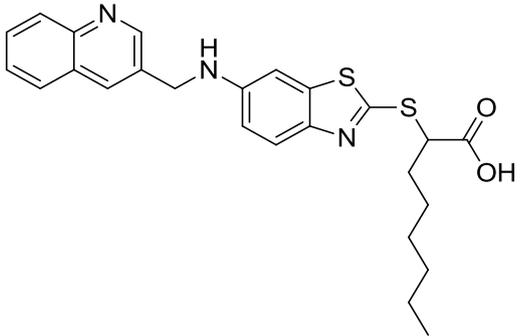
Das Ergebnis zeigte einen verbesserten Effekt in allen drei Assaysystemen (PMNL: IC₅₀-Wert = 1.5 µM; 5-LO isoliert: IC₅₀-Wert = 1.2 µM; mPGES-1: IC₅₀-Wert = 1.3 µM). Weiterhin wurden vier verschiedene disubstituierte Chloraromaten untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass beide Enzyme dichlorsubstituierte Aromaten in unterschiedlichen Positionen (2,5-Dichlor (**214**), 3,5-Dichlor (**215**), 3,4-Dichlor (**216**), 2,3-Dichlor (**217**)) tolerieren. Von den vier Substanzen wurde **214** am ausgeglichensten toleriert mit IC₅₀-Werten von 0.8 µM in PMNL und 0.6 µM am isolierten 5-LO Enzym. An der mPGES-1 wies Substanz **214** einen IC₅₀-Wert von 1.5 µM auf. Die beiden Substanzen **215** und **216** verhielten sich ziemlich ähnlich in der Inhibition der 5-LO und mPGES-1. Die IC₅₀-Werte waren vergleichbar in allen drei Assaysystemen (IC₅₀ (PMNL): 1.4 µM; IC₅₀ (5-LO zellfrei): 0.6 µM bzw. 0.7 µM; IC₅₀ (mPGES-1): 2.1 µM bzw. 1.7 µM). Die Substitution der Chloratome an der Position 2,3 in **217** wurde von den vier Substanzen am wenigsten toleriert mit IC₅₀-Werten in PMNL mit 2.2 µM und im zellfreien mit 1.2 µM. An der mPGES-1 war sie dagegen vergleichbar mit Substanz **201** mit einem IC₅₀-Wert von 1.2 µM. Als nächstes wurde der lipophile Rückraum wie zuvor bei den Amiden erweitert. Ebenso wurden ein Biphenylrest (**218**) und ein 2-Naphthylrest (**219**) verwendet. Im direkten Vergleich zu **204** hat sich **218** an der mPGES-1 um einen Faktor 2 verschlechtert. In **204** lag der IC₅₀-Wert bei 0.6 µM, in **218** bei 1.2 µM. An der 5-LO in PMNL ist die Inhibition um einen Faktor 2 schlechter mit einem IC₅₀-Wert von 1.4 µM. Am isolierten 5-LO Enzym ist die Substanz **218** um einen Faktor 16 besser als die analoge Amid-Struktur **204**. Die Struktur **218** hat einen IC₅₀-Wert von 0.4 µM, während die Struktur **204** einen IC₅₀-Wert von 6.1 µM aufweist. Anders war es bei dem Naphthylrest (**219**): Die Ergebnisse beim sekundären Amin sind in allen drei Assaysystemen besser als in der analogen Amidstruktur **206**. An der 5-LO zeigte Substanz **219** einen IC₅₀-Wert von 0.4 µM, während der IC₅₀-Wert bei **206** bei 1.3 µM lag. Auch im zellfreien System konnte an der 5-LO eine deutliche Verbesserung erreicht werden. In **206** war der IC₅₀-Wert > 10 µM und in **219** konnte die Aktivität wiederhergestellt werden mit einem IC₅₀-Wert von 0.5 µM. Das Ergebnis an der mPGES-1 konnte auch von einem IC₅₀-Wert von 2.6 µM in **206** auf einen IC₅₀-Wert von 0.9 µM in **219** verbessert werden. Bisher ist **219** der ausgeglichenste duale Inhibitor mit IC₅₀-Werten im submikromolaren Bereich in allen drei Assays. Zuletzt sollte die Hydrophilie der Substanz erhöht werden. Durch einen Einbau eines

Stickstoffatoms im Naphthylrest, wodurch ein Chinolinrest (**220**) entsteht, sollte eine bessere Löslichkeit erzielt werden. Allerdings zeigte dies eine geringere Potenz in beiden Enzymen im Vergleich zum Naphthylrest (**219**). An der 5-LO zeigte **220** in PMNL einen IC_{50} -Wert von 2.4 μ M und im zellfreien System mit 5.7 μ M einen deutlich schlechteren IC_{50} -Wert als in PMNL. An der mPGES-1 wurde ein IC_{50} -Wert von 2.6 μ M gemessen.

Tab. 24: Der Amidbaustein in Position R^2 wurde durch ein sekundäres Amin ersetzt und der lipophile Rückraum in Position R^3 untersucht. Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 μ M der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibierung > 50% bei 10 μ M wurden die IC_{50} -Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SEM bei $n=3-4$ unabhängigen Experimenten dargestellt.

Substanz	IC_{50} [μ M] 5-LO		IC_{50} [μ M] mPGES-1	
	PMNL	zellfrei		
Variation an Position R^3				
209		1.3 \pm 0.5	1.0 \pm 0.3	1.3 \pm 0.03
210		1.5 \pm 0.5	2.4 \pm 1.0	2.5 \pm 0.2
211		1.9 \pm 0.3	1.6 \pm 0.04	2.6 \pm 0.5

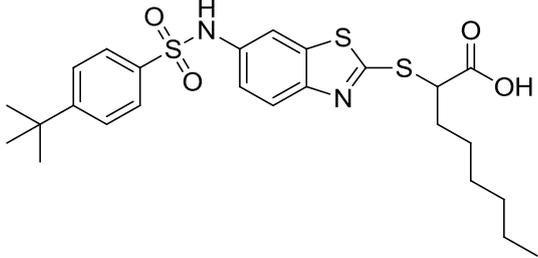
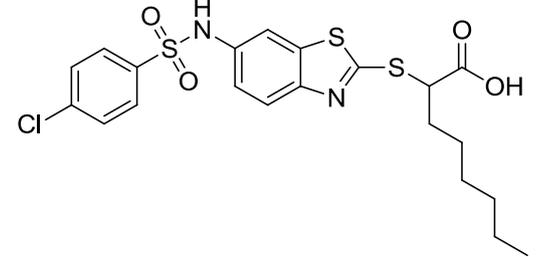
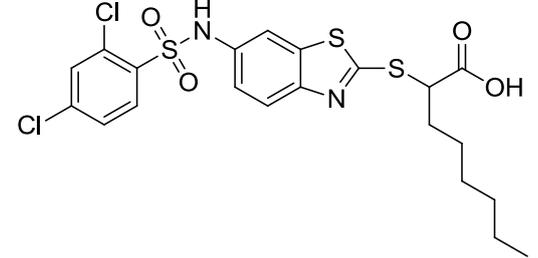
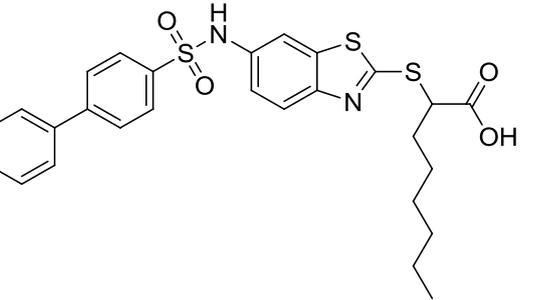
212		1.9 ± 0.4	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.1
213		1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.1
214		0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.1	1.5 ± 0.2
215		1.4 ± 0.1	0.6 ± 0.02	2.1 ± 0.3
216		1.4 ± 0.1	0.7 ± 0.06	1.7 ± 0.3

217		2.2 ± 0.6	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3
218		1.4 ± 0.5	0.4 ± 0.1	1.2 ± 0.3
219		0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.06	0.9 ± 0.3
220		2.4 ± 0.6	5.7 ± 1.8	2.6 ± 0.2

Als letztes wurde die Position R³ durch ein Sulfonamid ersetzt. Auch in diesem Fall war man zunächst nah an der Struktur **201** geblieben. Das Ergebnis zeigte, dass bei Substanz **221** eine Verbesserung an der 5-LO sowohl in PMNL als auch im zellfreien System mit einem IC₅₀-Wert von 0.8 μM bzw. 2.9 μM erreicht wurde. An der mPGES-1 ist die Inhibition gleich geblieben mit einem IC₅₀-Wert von 1.3 μM. Als

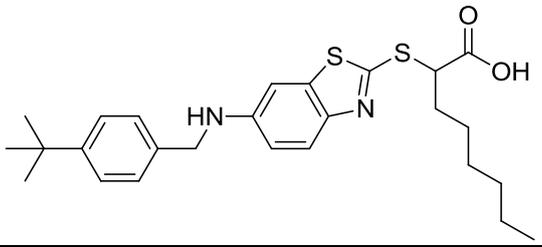
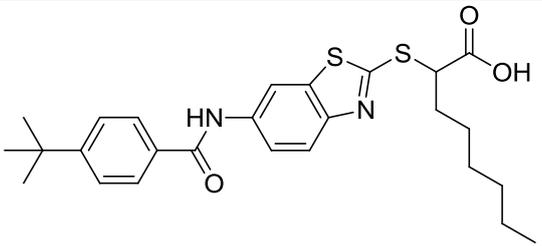
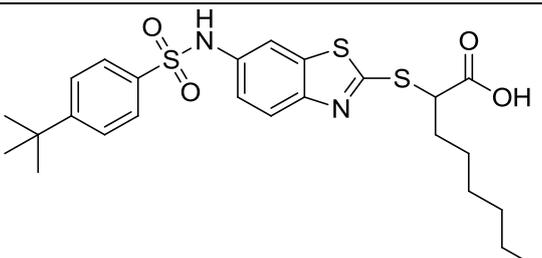
nächstes wurden chlorierte aromatische Systeme verwendet und zwar zunächst mit dem 4-chlorsubstituierten Aromaten (**222**). Im Vergleich zur analogen Amidstruktur (**203**) hat sich **222** in PMNL um etwa das 7-fache verschlechtert mit einem IC₅₀-Wert von 4.7 µM im Gegensatz zu 0.7 µM in **203**. Im zellfreien System konnte in **222** die Aktivität wieder hergestellt werden mit einem IC₅₀-Wert von 7.6 µM. An der mPGES-1 war die Inhibition äquipotent geblieben mit einem IC₅₀-Wert von 1.9 µM. Der Vergleich zum sekundären Amin (**211**) zeigte an der 5-LO einen geringeren Effekt sowohl in PMNL als auch am isolierten Enzym. An der 5-LO in PMNL zeigte **211** einen IC₅₀-Wert von 1.9 µM, anders als **222** mit einem IC₅₀-Wert von 4.7 µM. Im zellfreien System wies **211** einen IC₅₀-Wert von 1.6 µM auf im Vergleich zu **222** mit einem IC₅₀-Wert von 7.6 µM. Dafür war eine geringe Potenzsteigerung an der mPGES-1 zu sehen. Substanz **211** hatte einen IC₅₀-Wert von 2.6 µM, während **222** einen IC₅₀-Wert von 1.9 µM besaß. Ein zweifach chlorsubstituierter Aromat in Position 2 und 4 (**223**) zeigte im Vergleich zu einem monosubstituierten eine Verbesserung in allen drei Assaysystemen. In PMNL hatte **223** einen IC₅₀-Wert von 2.0 µM im Vergleich zu **222** mit einem IC₅₀-Wert von 4.7 µM. Auch an der isolierten 5-LO zeigte **223** eine verbesserte Inhibition auf mit einem IC₅₀-Wert von 4.9 µM statt 7.6 µM in **222**. Die Aktivität an der mPGES-1 bleibt relativ äquipotent mit einem IC₅₀-Wert von 1.4 µM in **223** statt 1.9 µM in **222**. Als letztes wurde in der Sulfonamidreihe ein Biphenylderivat (**224**) synthetisiert, welches ebenso als Amidstruktur (**204**) bzw. als sekundäres Amin (**218**) vorhanden ist. Der direkte Vergleich zu Amidstruktur (**204**) und sekundären Amin (**218**) zeigte einen geringeren Effekt an der 5-LO in PMNL mit einem IC₅₀-Wert von 1.3 µM statt 0.6 µM in **204** und äquipotent zu **218**. Am isolierten 5-LO Enzym dagegen wies **224** eine Potenzsteigerung mit einem IC₅₀-Wert von 4.2 µM gegenüber **204** mit einem IC₅₀-Wert von 6.1 µM auf und einen geringeren Effekt gegenüber **218** mit einem IC₅₀-Wert von 0.4 µM. An der mPGES-1 war die Sulfonamidstruktur im Vergleich zu den beiden anderen Analoga die schlechteste Variante. Das Sulfonamid (**224**) zeigte ein Ergebnis mit einem IC₅₀-Wert von 1.7 µM im Vergleich zu **204** mit einem IC₅₀-Wert von 0.6 µM und zu **218** mit einem IC₅₀-Wert von 1.2 µM.

Tab. 25: Der Amidbaustein in Position R² wurde durch ein Sulfonamid ersetzt und der lipophile Rückraum in Position R³ wurde untersucht. Die Restaktivität der Enzyme wird bei einer Konzentration von 10 µM der Testsubstanz in [%] angegeben. Bei einer Inhibierung > 50% bei 10 µM wurden die IC₅₀-Werte bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.

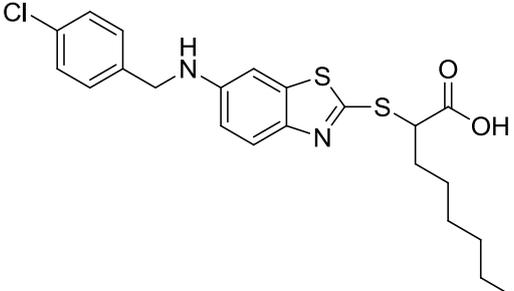
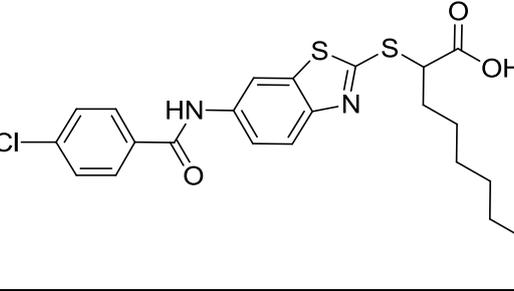
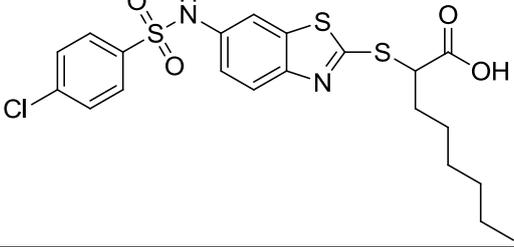
Substanz	IC ₅₀ [µM] 5-LO		IC ₅₀ [µM] mPGES-1	
	PMNL	zellfrei		
Variation an Position R³				
221		0.8 ± 0.1	2.9 ± 0.3	1.3 ± 0.2
222		4.7 ± 1.3	7.6 ± 0.9	1.9 ± 0.2
223		2.0 ± 0.6	4.9 ± 0.5	1.4 ± 0.2
224		1.3 ± 0.2	4.2 ± 1.2	1.7 ± 0.04

Für die Diskussion der Struktur-Wirkungs-Beziehungen in Position R² wurden jeweils drei Substanzen herangezogen, bei denen die Reste in Position R¹ und R³ identisch waren, sich aber in Position R² unterscheiden. Somit können die Substanzen besser miteinander verglichen und das Ergebnis besser diskutiert werden. Das Ergebnis an der isolierten 5-LO zeigte die eindeutigsten Auffälligkeiten. So konnte gezeigt werden, dass das sekundäre Amin in Position R² gegenüber der Sulfonamid- und der Carbonsäureamidstruktur überlegen war. Das galt für alle unterschiedlichen Reste im lipophilen Rückraum in Position R³: Sowohl für den *tert*-Butylrest (**209** > **221** > **201**) (s. **Tab. 26**) als auch für den *p*-Chlorphenylrest (**211** > **222** > **203**) (s. **Tab. 27**) und ebenso für den Biphenylrest (**218** > **224** > **204**) (s. **Tab. 28**). Auch auffällig war, dass das Sulfonsäureamid immer noch etwas besser toleriert wurde als das jeweilige Carbonsäureamid. An der mPGES-1 hingegen gibt es kaum Unterschiede zwischen dem sekundären Amid, dem Carbonsäureamid und dem Sulfonsäureamid. Insbesondere die drei Strukturen mit dem *tert*-Butylrest in Position R³ (Verbindung **209**, **201** und **221**) sind alle äquipotent an der mPGES-1. Wenn man den *tert*-Butylrest in Position R³ gegen ein *p*-Chlorphenyl (**203** > **222** > **211**) und ein Biphenylrest (**204** > **218** > **224**) austauscht, sieht man jedoch eine leichte Tendenz, dass das Carbonsäureamid geringfügig besser akzeptiert wird. Insgesamt sind aber wenige deutliche Unterschiede erkennbar. Dies könnte darin liegen, dass in der Bindetasche der mPGES-1 große Reste gut toleriert werden können.

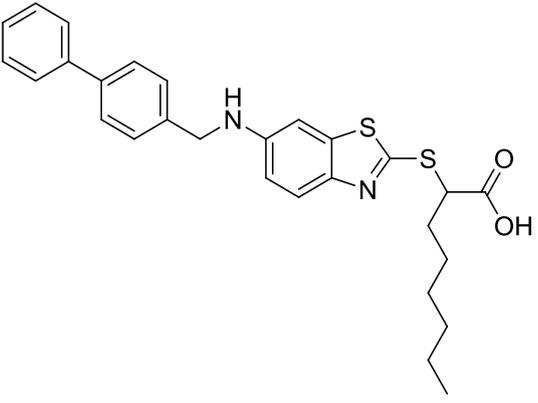
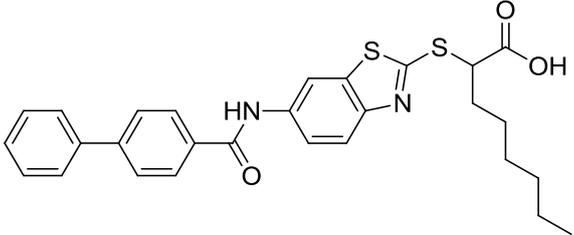
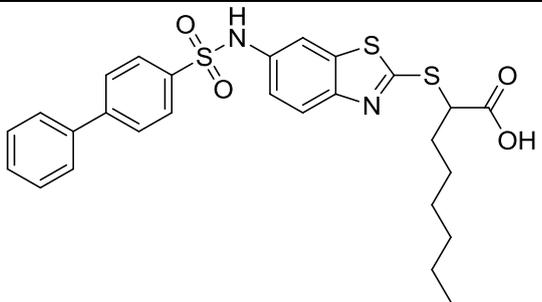
Tab. 26: Direkter Vergleich aller drei Assaysysteme der 2-Mercaptobenzothiazole mit einem *tert*-Butylrest in Position R³. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.

Substanz	IC ₅₀ [μM] 5-LO		IC ₅₀ [μM] mPGES-1	
	PMNL	zellfrei		
Variation an Position R³				
209		1.3 ± 0.5	1.0 ± 0.3	1.27 ± 0.03
201		3.6 ± 1.3	3.8 ± 1.3	1.2 ± 0.08
221		0.8 ± 0.1	2.9 ± 0.3	1.3 ± 0.2

Tab. 27: Direkter Vergleich aller drei Assaysysteme der 2-Mercaptobenzothiazole mit einem *p*-Chlorbenzen in Position R³. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.

Substanz	IC ₅₀ [μM] 5-LO		IC ₅₀ [μM] mPGES-1	
	PMNL	zellfrei		
Variation an Position R³				
211		1.9 ± 0.3	1.6 ± 0.04	2.6 ± 0.5
203		0.7 ± 0.1	> 10 11.8 % ± 3.5	1.3 ± 0.4
222		4.7 ± 1.3	7.6 ± 0.9	1.9 ± 0.2

Tab. 28: Direkter Vergleich aller drei Assaysysteme der 2-Mercaptobenzothiazole mit einem Biphenylrest in Position R³. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM bei n=3–4 unabhängigen Experimenten dargestellt.

Substanz	IC ₅₀ [μM] 5-LO		IC ₅₀ [μM] mPGES-1	
	PMNL	zellfrei		
Variation an Position R³				
218		1.4 ± 0.5	0.4 ± 0.1	1.2 ± 0.3
204		0.6 ± 0.2	6.1 ± 1.2	0.6 ± 0.03
224		1.3 ± 0.2	4.2 ± 1.2	1.7 ± 0.04

4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Struktur-Wirkungs-Beziehungen von zwei verschiedenen Leitstrukturen (Verb. **50** und Verb. **51**) an der 5-Lipoxygenase (5-LO) und der mikrosomalen Prostaglandin E₂ Synthase-1 (mPGES-1) untersucht. Das Ziel war es, diese Leitstrukturen zu dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren zu optimieren und diese Strukturen auch *in vitro* und *in vivo* pharmakologisch zu evaluieren. Mit diesem Ansatz der dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibition versprach man sich neuartige antientzündliche Wirkstoffe zu entwickeln, die sowohl in ihrer Wirksamkeit als auch in ihrem Nebenwirkungsprofil den klassischen NSARs überlegen sein sollen. Es sind bereits verschiedene Strukturklassen bekannt. Mit zu den potentesten dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren gehört die Klasse der Pirinixinsäuren, die allerdings immer noch PPAR_{α/γ} agonistische Wirkungen aufweisen. Daher wurden in dieser Arbeit zwei neue Leitstrukturen mit unterschiedlichem Grundgerüst aufgegriffen, an denen anschließend eine systematische SAR durchgeführt wurde.

4.1. Zusammenfassung der *N*-Phenylbenzensulfonamide

Die erste Leitstruktur (Verb. **50**) aus den Arbeiten von Waltenberger *et al.* [199] besaß im Grundgerüst eine Sulfonamidstruktur, die Ähnlichkeit zu den Sulfonamidderivaten (FR4-Dev9 (Verb. **49**)) haben, die aus den vorherigen Arbeiten aus dem Arbeitskreis bekannt waren. [201] Allerdings zeigten die Strukturen von FR4-Dev9 (Verb. **49**) keine Inhibierung der 5-LO, sondern hemmten die mPGES-1 selektiv. In dieser Arbeit war es gelungen, durch eine SAR-Untersuchung dieser Substanzklasse, die Leitstruktur I (Verb. **50**) an der 5-LO und der mPGES-1 in ihrer Potenz zu optimieren. Dabei wurde zunächst die lange lipophile C8-Alkylkette an Position R¹ gegen kürzere Alkylketten, wie *n*-Hexyl- oder *n*-Butylkette ausgetauscht. Die Verkürzung wies allerdings eine geringere Potenz in allen drei Assaysystemen bis zu einer Konzentration von 10 µM auf. Ebenso wurden kleine aliphatische/aromatische zyklische Reste von beiden Enzymen nicht toleriert. Erst große sperrige Reste, wie Naphthyl-, Phenoxy- oder Benzyloxyreste konnten die Aktivität wiederherstellen (s. **Abb. 28**). Die Leitstruktur (IC₅₀: 5-LO (zellfrei) = 5.7 µM, IC₅₀: 5-LO (PMNL) = 3.7 µM, IC₅₀: mPGES-1 = 4.5 µM) konnte durch Variation in

allen drei Positionen modifiziert werden, so dass die neue Struktur **170** (IC_{50} : 5-LO (zellfrei) = 2.3 μ M, IC_{50} : 5-LO (PMNL) = 0.4 μ M, IC_{50} : mPGES-1 = 0.7 μ M) entstanden ist. Die Verbindung **170** war von allen synthetisierten Substanzen die ausgeglichenste in allen drei Assaysystemen, weshalb diese Substanz für die weitere *in vitro* pharmakologische Charakterisierung auserwählt wurde. [214]

- Fluor, Chlor:

Verschlechterung an beiden Enzymen

- Carbonsäure:

Verschlechterung an beiden Enzymen

- Naphthylrest:

Verschlechterung an beiden Enzymen

- Biphenyl-oder Phenoxyrest:

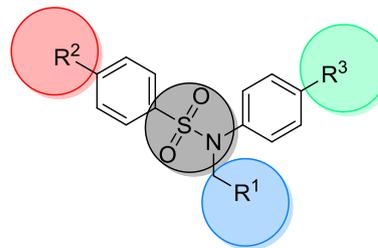
mit kleinen Resten an R_1 konnte Aktivität in PMNL und an mPGES-1 wiederhergestellt werden,
mit großen Resten an R_1 konnte eine Verbesserung in allen drei Assaysystemen identifiziert werden

- Kettenverlängerung der Säurefunktion:

äquipotent an der isolierten 5-LO, geringfügig schlechter an der mPGES-1 und in PMNL

- Bioisostere Ersatz der Säurefunktion:

Verbesserung an der mPGES-1,
Verschlechterung an der 5-LO bis 10 μ M



Austausch des Sulfonamides gegen ein Carbonsäureamid:

in PMNL äquipotent,
Verschlechterung an der isolierten 5-LO bei einer Konzentration bis zu 10 μ M und um einen Faktor 10 schlechter an der mPGES-1

- Kettenverkürzung:

Verschlechterung an beiden Enzymen bis 10 μ M

- kleine aliphatische/aromatische Reste:

Verschlechterung an beiden Enzymen bis 10 μ M

- große sperrige Reste:

werden an beiden Enzymen toleriert

Abb. 28: Zusammenfassung der SAR-Untersuchung der *N*-Phenylbenzenesulfonamide. Die Leitstruktur I (Verb. 50) wurde unter Beibehaltung des *N*-Phenylbenzenesulfonamides an drei Positionen modifiziert. Die lange lipophile C8-Alkylkette an Position R^1 wurde verkürzt bzw. durch kleine oder große Reste ausgetauscht (blau). An Position R^2 wurde der lipophile Raum durch verschiedene Reste ausgenutzt (rot). Die Säurefunktion an R^3 wurde durch Kettenverlängerung der Säure bzw. durch ein Bioisoster ersetzt (grün). Der Sulfonamidbaustein wurde durch ein Carbonsäureamid substituiert (grau).

Um die unterschiedliche Aktivität der Substanz **170** an der isolierten 5-LO und in PMNL besser zu verstehen, wurde zunächst der Einfluss auf weitere Enzyme innerhalb der Arachidonsäurekaskade untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Verbindung **170** keine Hemmung der cPLA₂ aufwies, dafür aber eine vermehrte Bildung von 12-HETE und 15-HETE in PMNL. Außerdem zeigte die Verbindung **170** trotz steigender Arachidonsäurekonzentration bis 80 µM eine gleichbleibende Inhibierung der LT-Bildung in PMNL. Dies deutet auf keinen substratkompetitiven Mechanismus hin, sondern eher auf eine allosterische Inhibition der 5-LO. In einer Docking-Studie konnte bestätigt werden, dass die Verbindung **170** an die katalytische C-terminale und die regulatorische N-terminale Domäne bindet. Um eine mögliche Interaktion mit FLAP nachzuweisen, wurde die Verbindung **170** in einem Proximity Ligation Assay (PLA) untersucht. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Verbindung **170** die Interaktion zwischen FLAP und der 5-LO inhibiert. Neben der Inhibition der mPGES-1 konnte auch eine geringfügige schwächere Inhibition der LTC₄-Synthase festgestellt werden, ein Enzym, das ebenfalls der MAPEG-Familie zugehörig ist. Um diesen multiplen Effekt der Verbindung **170** in einem erweiterten Lipidprofil zu untersuchen, wurde der Einfluss der Verbindung sowohl in pro-inflammatorischen M1-like Makrophagen als auch in pro-resolving M2-like Makrophagen getestet. Dabei konnte wie erwartet sowohl eine Inhibition der pro-inflammatorischen Lipidmediatoren, die der 5-LO entstammen, beobachtet werden als auch eine Reduktion der PGE₂ Bildung ohne Einfluss auf die weiteren Prostaglandine. Interessanterweise zeigte die Verbindung **170** auch eine gesteigerte Bildung von spezialisierten Lipidmediatoren (SPMs; pro-resolving mediators), insbesondere RvD2, RvD5 und MaR1 in M2-like Makrophagen. Dies deutete auf zusätzliche antiinflammatorische Effekte hin. Um diese vorteilhaften antiinflammatorischen Effekte der Verbindung **170** auch *in vivo* pharmakologisch zu evaluieren, wurde zunächst die Löslichkeit und die metabolische Stabilität der Substanz bestimmt. Das Ergebnis zeigte, dass die Verbindung **170** sich als metabolisch relativ stabil mit einer Wiederfindung von noch 65 % nach einer Stunde befand, allerdings mit einer geringen Wasserlöslichkeit von 171.38 ng/mL in destilliertem Wasser. Daher wurde die Verbindung **170** in zwei verschiedenen Tierversuchen intraperitoneal injiziert. In einem Zymosan-induzierten Peritonitis Modell konnte gezeigt werden, dass die Verbindung **170** selbst bei der niedrigsten

Dosis von 0.1 mg/kg in der Lage war die Bildung von LTC₄ im Vergleich zum 5-LO Inhibitor Zileuton signifikant zu senken. Ebenso konnte auch gezeigt werden, dass die Zellrekrutierung in den Peritonealraum reduziert werden konnte, was als Konsequenz der Hemmung der LTC₄-Bildung geschah. Neben diesem Zymosan-induzierten Peritonitis Modell wurde die Verbindung **170** auch in einem „Air Pouch“-Modell untersucht und es hat sich gezeigt, dass sich ebenso die LTB₄-Bildung signifikant bei einer Konzentration von 10 mg/kg hemmen ließ. Darüber hinaus wurde auch eine Reduktion der Leukozyten Rekrutierung in den „Pouches“ festgestellt, welche mit der Effektivität von Zileuton bei 10 mg/kg vergleichbar war. Zusammenfassend war es also gelungen durch systematische SAR an dem Benzensulfonamid-Grundgerüst die Substanz an beiden Enzymen zu optimieren. Für die dual ausgeglichene Verbindung **170** konnten zudem interessante anti-inflammatorische Effekte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* pharmakologisch festgestellt werden. Neuartig und bisher einzigartig für einen dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitor war, dass in Verbindung **170** erstmals nicht nur eine Reduktion der proinflammatorischen Lipidmediatoren gezeigt wurde, sondern gleichzeitig eine gesteigerte Bildung von antiinflammatorischen Lipidmediatoren. Die Frage, ob dies nun ein substanzspezifischer oder substanzklassenspezifischer Effekt ist, bleibt noch offen. Daher wurde hiermit ein vielversprechender Kandidat zur Evaluierung für weitere verschiedene entzündliche Erkrankungen entwickelt. [214]

4.2. Zusammenfassung der Mercaptobenzothiazole

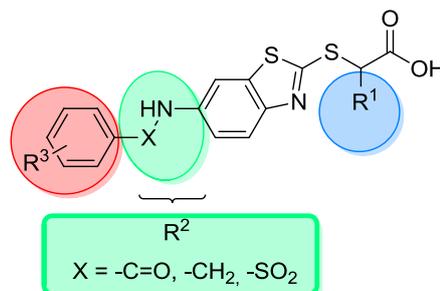
Die zweite Leitstruktur stammte ebenfalls aus den Arbeiten von Waltenberger *et al.* und besaß im Grundgerüst eine Mercaptobenzothiazol-Grundstruktur. [199] Auffällig an der Benzothiazol-Grundstruktur war auch die α -substituierte Thioglycolsäure, weshalb hier eine gewisse Ähnlichkeit zu den Pirinixinsäurederivaten zu erkennen war. Für die Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurde daher in Analogie zu der SAR an den Pirinixinsäuren zunächst eine Kettenverlängerung an Position R¹ vorgenommen. Es zeigte sich, dass die Verlängerung von einem *n*-Propylrest zu einem *n*-Hexylrest eine deutliche Verbesserung in allen drei Assaysystemen darstellte. An der 5-LO in PMNL konnte sogar die Inhibition wiederhergestellt werden. An Position R³, welche den lipophilen Rückraum betraf, wurden wie bei den Pirinixinsäuren auch vor allem große sperrige Reste wie ein Biphenyl-oder Naphthylrest toleriert. Nicht zuletzt wurde auch die Position R² untersucht. Hier wurde in der Leitstruktur der Carbonsäureamidbaustein durch ein sekundäres Amin oder wahlweise auch ein Sulfonamid ersetzt. Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen in dieser Position waren etwas kontroverser. Am deutlichsten war das Ergebnis an der isolierten 5-LO. So konnte gezeigt werden, dass das sekundäre Amin jeweils die beste Inhibition zeigte. An der mPGES-1 war das Ergebnis weniger eindeutig. Es ließ sich jedoch der marginale Trend erkennen, dass das Carbonsäureamid an dieser Position vermutlich etwas besser toleriert wurde als das sekundäre Amin oder das Sulfonamid. Am schwierigsten war es für die LT-Inhibition in PMNL einen klaren Trend zu erkennen. So zeigte sich abhängig vom lipophilen Rest in Position R³ mal das Sulfonamid-Derivat als vorteilhaft gegenüber dem sekundären Amin und dem Carbonsäureamid; bei anderen Resten in R³ wurden dagegen das sekundäre Amin bzw. das Carbonsäureamid deutlich besser toleriert. Insgesamt konnte die Leitstruktur II an der mPGES-1 um einen Faktor von ca. 9, an der isolierten 5-LO um einen Faktor von ca. 16 und in PMNL um einen Faktor größer 30 verbessert werden. Für die am dual ausgeglichenste Verbindung **219** sollten ebenso die Löslichkeit und metabolische Stabilität bestimmt werden, jedoch erwies sie sich als unlöslich in destilliertem Wasser bis zu einem LOD von 20 ng/mL und auch als unlöslich in dem Puffer-System des Metabolismus Assays, so dass die metabolische Stabilität der Verbindung nicht bestimmt werden konnte. Dennoch ließ sich auch hier durch eine gezielte SAR, die Leitstruktur **51** bis hin zum

submikromolaren Bereich in Verbindung **219** optimieren. Gleichzeitig war es gelungen in Verbindung **219**, neben dem Pirinixinsäurederivat **46**, eines der am potentesten dual ausgeglichensten dualen 5-LO/mPGES-1 Inhibitoren zu identifizieren.

5-LO (zellfrei): sek. Amin < Sulfonamid < Carbonsäureamid

5-LO (PMNL): kein eindeutiger Trend für die SAR erkennbar, sondern stark abhängig vom lipophilen Rest R^3

mPGES-1: keine deutlichen Unterschiede erkennbar, jedoch ein leichter Trend zu erkennen, dass Carbonsäureamid an der mPGES-1 besser toleriert wurde als Sulfonamid und sek. Amin



- kleine Reste:

Verschlechterung an beiden Enzymen

- große sperrige Reste:

Verbesserung an beiden Enzymen

- Kettenverlängerung:

***n*-Butylrest:**

Verschlechterung an der isolierten 5-LO;
Verbesserung an der mPGES-1

***n*-Hexylrest:**

Verbesserung an beiden Enzymen

Abb. 29: Zusammenfassung der SAR-Untersuchung der 2-Mercaptobenzothiazole. Die Leitstruktur II (Verb. 51) wurde unter Beibehaltung des 2-Mercaptobenzothiazols an drei Positionen modifiziert. An R^1 wurde eine Kettenverlängerung des *n*-Propylrestes vorgenommen (blau). Der lipophile Raum an R^3 wurde mit kleinen und großen Resten modifiziert (rot). An R^2 wurde der Carbonsäureamidbaustein gegen ein sekundäres Amin oder Sulfonamid ausgetauscht (grün).

5. Experimenteller Teil

5.1. Materialien und Geräte

5.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Sigma Aldrich, Alfa Aesar, TCI Europe, Acros Organics und Apollo Scientific bezogen und ohne weitere Aufreinigung in den Synthesen eingesetzt. Für die Synthesen wurden, wenn nicht anders angegeben, Lösungsmittel der Reinheit p.a. verwendet. Die Lösungsmittel wurden von Aldrich und Acros bezogen, Für die Säulenchromatographie wurden technische Lösungsmittel verwendet.

Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolien der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) verwendet. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm bzw. 366 nm.

Säulenchromatographie

Die präparative Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel 60 der Firma Merck mit der Korngröße 0.040 – 0.063 mm.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden auf den Spektrometern DPX 250 mit einem BBO-Probenkopf, AV 300 (BBO-Probenkopf), AV 400 mit einem BBI-Probenkopf und AV 500 mit einem BBO-Prodigy-Probenkopf aufgenommen. Die Messungen fanden bei Raumtemperatur statt. Für die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren wurden deuterierte Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid (DMSO-d₆: ¹H-NMR: 2.50 ppm; ¹³C-NMR: 39.52 ppm) als interner Standard verwendet. Mit der Software „MestReNova“ wurden die Spektren ausgewertet. Die Verschiebungen δ sind in [ppm] und die Kopplungskonstanten J in Hertz [Hz] angegeben. Die Kopplungskonstanten sind, wenn nicht anders spezifiziert, auf die vizinale ³J_{HH}-Kopplung bezogen. Die Multipletts werden wie folgt bezeichnet: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett.

Massenspektrometrie (MS)

Die Massenspektren wurden am Institut für organische Chemie der Goethe-Universität Frankfurt am Main aufgenommen. Die Massenspektren wurden sowohl von einem Fisons Instruments VG Platform II Spektrometer als auch einem ThermoFisher Surveyor MSQ (LC-ESI System) gemessen. Mit der PerSeptive Biosystems Mariner Biospectrometry Workstation bzw. Applied Biosystems (Nano-Spray ESI-MS System) konnten die Massenspektren erhalten werden. Direkte Massenspektren von DC-Spots auf entwickelten DC's wurden mit einer TLC-MS interface 2 von Camag durchgeführt (TLC-MS System). Gemessen wurde im Positiv- und/oder Negativ-Ionen Modus.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboren des Instituts der organischen Chemie und chemischen Biologie der Goethe-Universität an einem varioMICROcube von Elementar durchgeführt. Die Abweichung beträgt ± 0.04 .

Präzisionsmasse

Die Massenspektren über MALDI wurde an einer PerSeptive Biosystems bzw. Applied Biosystems Voyager-DE STR durchgeführt. Die MALDI-Präzisionsmassen für die Reinheit der Substanzen wurden mit dem ThermoScientific LTQ Orbitrap XL gemessen.

HPLC – Reinheitsbestimmung

Die Reinheitsbestimmung fand an der HPLC in der eigenen Arbeitsgruppe von Prof. Schubert-Zsilavec statt. Die Reinheitsbestimmung wurden bei zwei Wellenlängen 254 nm und 280 nm an den Geräten der Marke Waters (Waters 600 Controller, Waters 2487 Dual Absorbance Detektor und Waters 717 plus Autosampler) gemessen. Die dabei verwendete Methode wurde mit einem Gradienten von Methanol und Wasser mit 0,1 % Ameisensäure durchgeführt.

Start: 40 % A / 60 % B bis 5 min, dann bis min 30 auf 100 % A, bis min 40 100 % A

- MultoHigh100 RP18-5 μ , 240 * 4 mm, Vorsäule
- Flussrate: 1mL/min

5.2. Synthesen von *N*-Phenylbenzensulfonamid-Derivaten

Stufe I: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der sekundären Amine durch eine Reduktive Aminierung

In einem 100 mL Dreihalskolben wurden ein primäres Amin (E1, 1.0 eq), ein Arylaldehyd (E2, 1.1 eq) und Eisessig (E3, 2.0 eq) in 20 mL 1,2-Dichlorethan gelöst. Die Reaktionsmischung wurde unter Argonatmosphäre für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Iminbildung wurde Natriumtriacetoxymborhydrid (E4, 1.4 eq) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 20 mL einer 1 N NaOH-Lösung für 30 min gequenchet. Das Produkt wurde dreimal mit 50 mL Diethylether extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde aus *n*-Hex/EtOAc umkristallisiert oder säulenchromatographisch (*n*-Hex/EtOAc) aufgereinigt.

Stufe II: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bildung eines Sulfonamides durch eine Sulfonamid Synthese

In einem 100 mL Dreihalskolben wurden das sekundäre Amin (E1, 1.0 eq) und abs. Pyridin (E2, 1.0 eq) in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst. Zum Reaktionsgemisch wurden das Benzensulfonylchlorid (E3, 1.0 eq) und eine katalytische Menge 4-DMAP hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz unter Argonatmosphäre für 18 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in dest. Wasser suspendiert. Das Rohprodukt wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel erneut entfernt. Das Rohprodukt wurde aus *n*-Hex/EtOAc umkristallisiert oder säulenchromatographisch (*n*-Hex/EtOAc) aufgereinigt.

Stufe III: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bildung einer Carbonsäure aus einem Ester durch eine Esterhydrolyse

In einem 100 mL Einhalskolben wurde Sulfonamidester in 20 mL THF gelöst. Anschließend wurde LiOH · H₂O in 2 mL dest. Wasser gelöst und danach tropfenweise zu der Lösung gegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei 60 °C für 18 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser gelöst und anschließend mit einer 2N HCl-Lösung angesäuert. Der Feststoff wurde entweder abfiltriert und mit kaltem dest. Wasser gewaschen oder es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wurde aus *n*-Hex/EtOAc umkristallisiert.

Stufe IV: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese eines sekundären Amins durch eine nukleophile aromatische Substitution

In einem 100 mL Dreihalskolben wurden *n*-Alkylamin (E1, 1.0 eq) und Ethyl-4-fluorbenzoat (E2, 1.0 eq) in 20 mL abs. *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Cäsiumcarbonat (E3, 1.5 eq) wurden zur Reaktionsmischung dazugegeben. Der Ansatz wurde 20 h bei 110 °C unter Argonatmosphäre erhitzt. Die Reaktion wurde mit 30 mL dest. Wasser gequenchet. Das Rohprodukt wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde aus *n*-Hex/EtOAc umkristallisiert oder säulenchromatographisch (*n*-Hex/EtOAc) aufgereinigt.

Stufe V: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese einer Alkin-Partialstruktur über eine Sonogashira Kreuzkupplung

In einem 100 mL Dreihalskolben wurden *tert*-Butylacetylen (E1, 2.0 eq), Arylhalogenid (E2, 1.0 eq) und Kupfer(I)iodid (E3, 0.02 eq) in 25 mL Trimethylamin gelöst. Anschließend wurde der Reaktionskolben mit Argon geflutet und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (E4, 0.02 eq) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende wurde der Ansatz mit DCM und gesättigter Ammoniumchlorid verdünnt. Das Rohprodukt wurde mit DCM extrahiert und mit dest. Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Hex/EtOAc) aufgereinigt.

Stufe VI: Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Bioisoster *N*-Acylsulfonamid über eine *N*-Acylsulfonamid Kupplung

In einem 100 mL Dreihalskolben wurden das Carbonsäurederivat (E1, 1.0 eq) und das Kupplungsreagenz EDC · HCl (E3, 1.2 eq) eine Stunde in DCM voraktiviert. Das Benzensulfonamid (E2, 1.2 eq) und eine katalytische Menge 4-DMAP wurden hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 2 h bei 0 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde mit einer 1 M Salzsäurelösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde *n*-Hex/EtOAc umkristallisiert oder säulenchromatographisch (*n*-Hex/EtOAc) aufgereinigt.

Stufe VII: Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Carbonsäureamid-Derivat

In einem 100 mL Dreihalskolben wurden das sekundäre Amin (E1, 1.0 eq) und abs. Pyridin (E2, 1.0 eq) in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst. Zum Reaktionsgemisch wurden das Carbonsäurechlorid (E3, 1.0 eq) und eine katalytische Menge 4-DMAP hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz unter Argonatmosphäre für 18 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in dest. Wasser suspendiert. Das Rohprodukt wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel erneut entfernt. Das Rohprodukt wurde aus *n*-Hex/EtOAc umkristallisiert oder säulenchromatographisch (*n*-Hex/EtOAc) aufgereinigt.

5.3. Synthese von Mercaptobenzothiazol-Derivaten

Stufe I: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Nitrierung der Mercaptobenzothiazole

In einem 250 mL Rundkolben wurden bei 0 °C 20 mL konz. Schwefelsäure vorgelegt. 5 mL konz. Salpetersäure wurden tropfenweise und langsam hinzugegeben. Bei Raumtemperatur wurde über 20 min 4,55 g 2-Mercapto-1,3-benzothiazol (27.21 mmol) portionsweise hinzugefügt. Der Ansatz wurde anschließend auf 50 °C erwärmt und für 40 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und langsam in kleinen Schlucken auf 150 mL Eiswasser gegeben, während dieses rührte. Dabei musste darauf geachtet werden, dass das Eiswasser beim Zugeben nicht über 10 °C warm wurde. Nach dem Schmelzen des Eises wurde der Niederschlag abfiltriert und mit 50 mL eiskaltem Wasser gewaschen. Abschließend wurde das Produkt an der Lyophile getrocknet.

Stufe II: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduzierung der Nitrogruppe

In einem 100 mL Rundkolben wurden zu einer Suspension aus SnCl_2 (E1, 4.2 eq) und einer 3:1 Mischung aus rauchender Salzsäure und Wasser (pro 1 g SnCl_2 5 mL konz. HCl) langsam und portionsweise 6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-thiol (E2, 1.0 eq) gegeben. Die Reaktion wurde 2 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt und der Feststoff abgesaugt und mit Eiswasser nachgewaschen. Abschließend wurde das Produkt an der Lyophile getrocknet.

Stufe III: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Thioether-Derivate

In einem 250 mL Dreihalskolben wurde 6-Aminobenzo[d]thiazol-2-thiol (E1, 1.0 eq) unter Argon-Atmosphäre in 60 mL abs. DMF suspendiert. Zu der gelben Suspension wurde NEt_3 (E2, 1.5 eq) zugegeben. Nach 10 min unter kontinuierlichem Rühren wurde Ethyl-2-bromhexanoat bzw. Ethyl-2-bromoctanoat (E3, 1.2 eq) über 10 min hinzugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei RT gerührt und nach vollständigem Umsatz der Edukte, Reaktionskontrolle via DC, wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O (300 ml) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit dest. Wasser (5 x 30 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde

über Na₂SO₄ getrocknet, das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch (30:1 → 10:1 → 4:1 → 1:1 nH/EtOAc) aufgereinigt.

Stufe IV: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Amidkupplung

In einem 100 mL-Dreihalskolben wurde ein primäres Amin (E1, 1.0 eq) unter Argonatmosphäre in 5 mL abs. DCM gelöst und mit abs. Pyridin (E2, 1.05 eq) versetzt. Zu dem Reaktionsansatz wurde ein Carbonsäurechlorid (E3, 1.05 eq), gelöst in 2 mL abs. DCM, bei RT zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde *via* DC verfolgt und nach vollständigem Umsatz der Edukte die Reaktion durch Zugabe von 5 mL 10 % HCl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 30 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 15 mL dest. Wasser und 15 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc) aufgereinigt.

Stufe V: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der sekundären Amine durch eine Reduktive Aminierung

In einem 100 mL-Dreihalskolben wurden ein primäres Amin (E1, 1.0 eq), ein Arylaldehyd (E2, 1.1 eq) und Eisessig (E3, 2.0 eq) in 20 mL 1,2-Dichlorethan gelöst. Die Reaktionsmischung wurde unter Argonatmosphäre für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Iminbildung wurde Natriumtriacetoxymborhydrid (E4, 1.4 eq) hinzugegeben und für weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 20 mL einer 1 N NaOH-Lösung für 30 min gequenchet. Das Produkt wurde dreimal mit 50 mL Diethylether extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde aus *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert oder säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc) aufgereinigt.

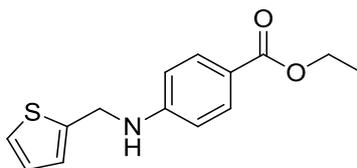
Stufe VI: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bildung eines Sulfonamides durch eine Sulfonamid-Synthese

In einem 100 mL-Dreihalskolben wurde ein primäres Amin (E1, 1.0 äq) und NEt_3 (E3, 3.0 äq) in 10 mL THF gelöst. Das entsprechende Sulfonylchlorid (E2, 1.0 äq), welches in 5 mL THF gelöst ist, wurde hinzugegeben und die entstandene Reaktionslösung 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt und mit 3 mL einer 10 %-HCl-Lösung wässrig aufgearbeitet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 30 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ca. 15 mL dest. Wasser und 15 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc) aufgereinigt.

Stufe VII: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bildung einer Carbonsäure aus einem Ester durch eine Esterhydrolyse

In einem 100 mL-Einhalskolben wurde der Ester in 20 mL THF gelöst. Anschließend wurde $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 2 mL dest. Wasser gelöst und danach tropfenweise zu der Lösung getropft. Der Reaktionsansatz wurde bei 60 °C für 18 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser gelöst und anschließend mit einer 2N HCl-Lösung angesäuert. Der Feststoff wurde entweder abfiltriert und mit kaltem dest. Wasser gewaschen oder es wurde dreimal mit 30 mL EtOAc extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Das Produkt wurde aus *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert.

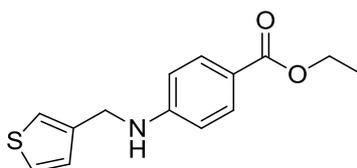
Charakterisierung von Ethyl 4-[[thiophen-2-yl)methyl]amino]benzoat (52)



Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (5.0 g; 30.27 mmol), E2: Thiophen-2-carbaldehyd (3.73 g; 33.30 mmol), E3: Eisessig (3.64 g; 60.54 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (8.98 g; 42.38 mmol); Produkt: gelb glitzernder Feststoff; Ausbeute: 64 % (5.03 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Thiophen- H_5), 7.10 (t, J = 6.0 Hz, 1H, -NH), 7.05 (s, 1H, Thiophen- H_4), 6.97 (d, 4J = 3.4 Hz, 1H, Thiophen- H_3), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H, -NCH $_2$), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH $_2$), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH $_3$). **$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.78 (-COOEt), 152.20 (Ph-C $_4$), 143.09 (Thiophen-C $_2$), 130.80 (Ph-C $_2+C_6$), 126.78 (Thiophen-C $_3$), 125.15 (Thiophen-C $_5$), 124.72 (Thiophen-C $_4$), 116.73 (Ph-C $_1$), 111.41 (Ph-C $_3+C_5$), 59.54 (COOEt-CH $_2$), 41.18 (-NCH $_2$), 14.32 (COOEt-CH $_3$). **MS (ESI $^-$):** m/z = 260.1 [M-H] $^-$.

Charakterisierung von Ethyl 4-[[thiophen-3-yl)methyl]amino]benzoat (53)

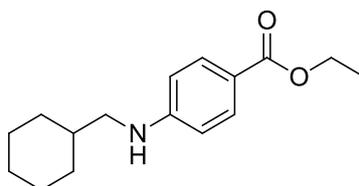


Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (5.0 g; 30.27 mmol), E2: Thiophen-3-carbaldehyd (3.73 g; 33.30 mmol), E3: Eisessig (3.64 g; 60.54 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (8.98 g; 42.38 mmol); Produkt: braun glitzernder Feststoff; Ausbeute: 67 % (5.33 g).

$^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.49 (dd, J = 4.9 Hz, 4J = 3.0 Hz, 1H, Thiophen- H_5), 7.35 (d, 4J = 1.7 Hz, 1H, Thiophen- H_4), 7.08 (dd, J = 4.9 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H, Thiophen- H_2), 6.98 (t, J = 5.8 Hz, 1H, -NH), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 2H, -NCH $_2$), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH $_2$), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH $_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.44 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 165.82 (-COOEt), 152.55 (Ph-C4), 140.25 (Thiophen-C3), 130.83 (Ph-C2+C6), 127.42 (Thiophen-C4), 126.35 (Thiophen-C5), 121.77 (Thiophen-C2), 116.33 (Ph-C1), 111.23 (Ph-C3+C5), 59.50 (COOEt-CH₂), 41.57 (-NCH₂), 14.34 (COOEt-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 260.0 [M-H]⁻.

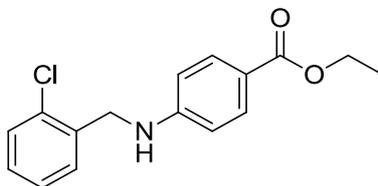
Charakterisierung von Ethyl 4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzoat (54)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (5.0 g; 30.27 mmol), E2: Cyclohexancarboxaldehyde (3.73 g; 33.30 mmol), E3: Eisessig (3.64 g; 60.54 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (8.98 g; 42.38 mmol); Produkt: orangener Feststoff; Ausbeute: 50 % (3.95 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph-H₂+H₆), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ph-H₃+H₅), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H, -NH), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 2.90 (t, J = 6.2 Hz, 2H, -NCH₂), 1.78–1.48 (m, 6H, Cyclohexyl-H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃), 1.21–0.86 (m, 5H, Cyclohexyl-H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.95 (-COOEt), 153.14 (Ph-C4), 130.98 (Ph-C2+C6), 115.55 (Ph-C1), 110.73 (Ph-C3+C5), 59.49 (COOEt-CH₂), 48.87 (-NCH₂), 36.84 (Cyclohexyl-C1), 30.69 (Cyclohexyl-C2+C6), 26.14 (Cyclohexyl-C4), 25.54 (Cyclohexyl-C3+C5), 14.42 (COOEt-CH₃). **MS (ESI⁺):** m/z = 262.6 [M+H]⁺.

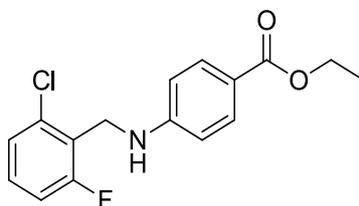
Charakterisierung von Ethyl 4-[(2-chlorphenyl)methyl]amino}benzoat (55)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (5.0 g; 30.27 mmol), E2: 2-Chlorbenzaldehyd (4.68 g; 33.30 mmol), E3: Eisessig (3.64 g; 60.54 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (8.98 g; 42.38 mmol); Produkt: hellgelber Feststoff; Ausbeute: 82 % (7.22 g).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.53–7.41 (m, 1H, PhCl-*H*₃), 7.40–7.25 (m, 3H, PhCl-*H*₄+*H*₅+*H*₆), 7.11 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, -*NH*), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, -*NCH*₂), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-*CH*₂), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-*CH*₃). **¹³C-NMR (75 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.79 (-COOEt), 152.34 (Ph-*C*₄), 136.11 (PhCl-*C*₁), 132.36 (PhCl-*C*₂), 130.96 (Ph-*C*₂+*C*₆), 129.33 (PhCl-*C*₄), 128.81 (PhCl-*C*₆), 128.71 (PhCl-*C*₃), 127.22 (PhCl-*C*₅), 116.73 (Ph-*C*₁), 111.17 (Ph-*C*₃+*C*₅), 59.56 (COOEt-*CH*₂), 43.74 (-*NCH*₂), 14.34 (COOEt-*CH*₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 290.5 [M+H]⁺.

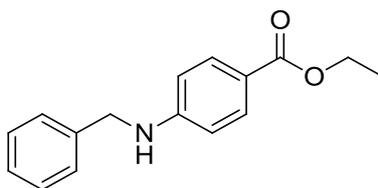
Charakterisierung von Ethyl-4-[(2-chlor-6-fluorphenyl)methyl]amino}benzoat (56)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (5.0 g; 30.27 mmol), E2: 2-Chlor-6-fluorbenzaldehyd (5.28 g; 33.30 mmol), E3: Eisessig (3.64 g; 60.54 mmol), E4: Natriumtriacetoxylborhydrid (8.98 g; 42.38 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 78 % (7.30 g).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.47–7.35 (m, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.31–7.23 (m, 1H, Ph'-*H*₄), 6.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, -*NH*), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.38 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, -*NCH*₂), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-*CH*₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-*CH*₃). **¹³C-NMR (63 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.79 (-COOEt), 163.27 (PhClF-*C*₆), 159.32 (PhClF-*C*₂), 152.23 (Ph-*C*₄), 134.88 (PhClF-*C*₄), 130.84 (Ph-*C*₂+*C*₆), 125.58 (PhClF-*C*₃), 123.63 (PhClF-*C*₁), 116.63 (Ph-*C*₁), 114.43 (PhClF-*C*₅), 110.95 (Ph-*C*₃+*C*₅), 59.53 (COOEt-*CH*₂), 38.03 (-*NCH*₂), 14.31 (COOEt-*CH*₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 308.4 [M+H]⁺.

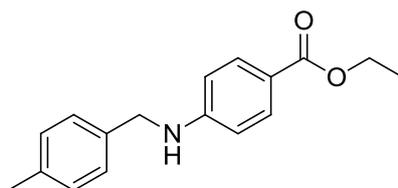
Charakterisierung von Ethyl 4-(benzylamino)benzoat (57)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (5.0 g; 30.27 mmol), E2: Benzaldehyd (3.53 g; 33.30 mmol), E3: Eisessig (3.64 g; 60.54 mmol), E4: Natriumtriacetoxymborhydrid (8.98 g; 42.38 mmol); Produkt: weiß glitzernder Feststoff; Ausbeute: 41 % (3.18 g).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.39–7.28 (m, 4H, Ph'-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, Ph'-*H*₄), 7.11 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, -NH), 6.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, -NCH₂), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.84 (-COOEt), 152.65 (Ph-C₄), 139.35 (Ph'-C₁), 130.89 (Ph-C₂+C₆), 128.40 (Ph'-C₄), 127.19 (Ph'-C₃+C₅), 126.85 (Ph'-C₂+C₆), 116.32 (Ph-C₁), 111.26 (Ph-C₃+C₅), 59.54 (COOEt-CH₂), 45.84 (-NCH₂), 14.37 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 256.6 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 4-[[4-methylphenyl)methyl]amino}benzoat (58)

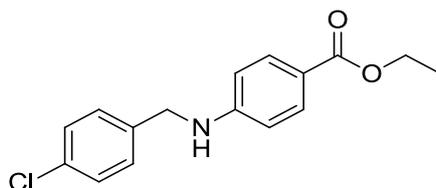


Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (2.50 g; 15.13 mmol), E2: *p*-Tolualdehyd (2.0 g; 16.65 mmol), E3: Eisessig (1.82 g; 30.27 mmol), E4: Natriumtriacetoxymborhydrid (4.49 g; 21.19 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 61 % (2.48 g).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.06 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, -NH), 6.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, -NCH₂), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 2.26 (s, 3H, -CH₃), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 165.85 (-COOEt), 152.66 (Ph-C4), 136.22 (Ph'-C1), 135.88 (Ph'-C4), 130.86 (Ph-C2+C6), 128.95 (Ph'-C3+C5), 127.16 (Ph'-C2+C6), 116.24 (Ph-C1), 111.26 (Ph-C3+C5), 59.53 (COOEt-CH₂), 45.61 (-NCH₂), 20.67 (-CH₃), 14.37 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** m/z = 270.1 [M+H]⁺.

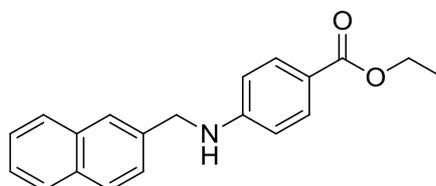
Charakterisierung von Ethyl 4-[[4-chlorphenyl]methyl]amino}benzoat (59)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (2.50 g; 15.13 mmol), E2: 4-Chlorbenzaldehyd (2.34 g; 16.65 mmol), E3: Eisessig (1.82 g; 30.27 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (4.49 g; 21.19 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 38 % (1.68 g).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph-H₂+H₆), 7.38–7.34 (m, 4H, Ph'-H₂+H₃+H₅+H₆), 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H, -NH), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph-H₃+H₅), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H, -NCH₂), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.81 (-COOEt), 152.44 (Ph-C4), 138.50 (Ph'-C4), 131.33 (Ph'-C2+C6), 130.91 (Ph-C2+C6), 128.99 (Ph'-C1), 128.34 (Ph'-C3+C5), 116.53 (Ph-C1), 111.32 (Ph-C3+C5), 59.57 (COOEt-CH₂), 45.08 (-NCH₂), 14.37 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** m/z = 289.9 [M+H]⁺.

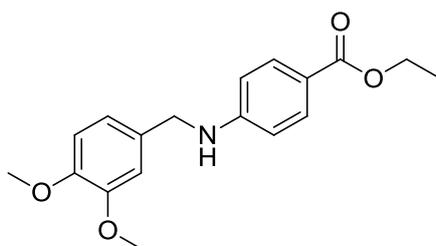
Charakterisierung von Ethyl 4-[[1-naphthalen-2-yl]methyl]amino}benzoat (60)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (2.0 g; 12.11 mmol), E2: 2-Naphthaldehyd (2.08 g; 13.32 mmol), E3: Eisessig (1.45 g; 24.22 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (3.59 g; 16.95 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 66 % (2.43 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.90–7.83 (m, 4H, Naphthyl-*H*), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.55–7.42 (m, 3H, Naphthyl-*H*), 7.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H, -*NH*), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H, -*NCH*₂), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-*CH*₂), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.82 (-COOEt), 152.66 (Ph-*C*₄), 137.01 (Naphthyl-*C*₂), 132.93 (Naphthyl-*C*_{4a}), 132.20 (Naphthyl-*C*_{8a}), 130.90 (Ph-*C*₂+*C*₆), 128.03 (Naphthyl-*C*₈), 127.56 (Naphthyl-*C*₃), 127.52 (Naphthyl-*C*₅), 126.20 (Naphthyl-*C*₁), 125.77 (Naphthyl-*C*₄), 125.66 (Naphthyl-*C*₇), 125.29 (Naphthyl-*C*₆), 116.40 (Ph-*C*₁), 111.33 (Ph-*C*₃+*C*₅), 59.53 (COOEt-*CH*₂), 46.05 (-*NCH*₂), 14.36 (COOEt-*CH*₃). **MS (ESI+):** m/z = 306.0 [*M*+*H*]⁺.

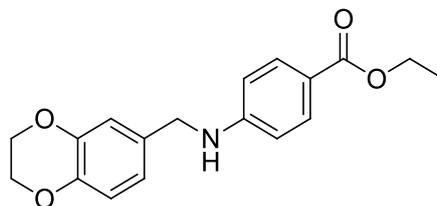
Charakterisierung von Ethyl-4-[[3,4-dimethoxyphenyl)methyl]amino}benzoat (61)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (2.0 g; 12.11 mmol), E2: 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (2.21 g; 13.32 mmol), E3: Eisessig (1.45 g; 24.22 mmol), E4: Natriumtriacetoxymborhydrid (3.59 g; 16.95 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 18 % (700 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 6.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H, -*NH*), 6.96 (d, 4J = 1.6 Hz, 1H, Ph'-*H*₆), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ph'-*H*₅), 6.85 (dd, J = 8.5 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1H, Ph'-*H*₂), 6.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.25 (d, J = 5.9 Hz, 2H, -*NCH*₂), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-*CH*₂), 3.73 (s, 3H, 3-Ph'-*OCH*₃), 3.71 (s, 3H, 4-Ph'-*OCH*₃), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.85 (-COOEt), 152.68 (Ph'-*C*₄), 148.76 (Ph'-*C*₃), 147.78 (Ph-*C*₄), 131.56 (Ph'-*C*₁), 130.84 (Ph-*C*₁), 130.81 (Ph-*C*₂+*C*₆), 119.27 (Ph-*C*₃+*C*₅), 116.24 (Ph'-*C*₆), 111.76 (Ph'-*C*₂), 111.27 (Ph'-*C*₅), 59.52 (COOEt-*CH*₂), 55.48 (-*OCH*₃), 45.73 (-*NCH*₂), 30.70 (-*OCH*₃), 14.36 (COOEt-*CH*₃). **MS (ESI+):** m/z = 338.2 [*M*+*Na*]⁺.

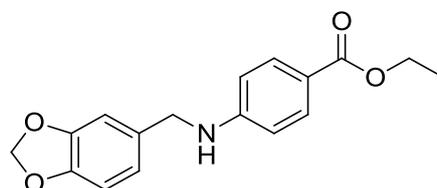
Charakterisierung von Ethyl-4-[[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl]amino]benzoate (62)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (731 mg; 4.43 mmol), E2: 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (800 mg; 4.87 mmol), E3: Eisessig (532 mg; 8.86 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (1.32 g; 6.20 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 67 % (935 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, -*NH*), 6.81–6.79 (m, 3H, Benzodioxan-*H*), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.28–4.11 (m, 8H, -*NCH*₂, COOEt-*CH*₂, Benzodioxan-*CH*₂), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-*CH*₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.84 (-COOEt), 152.59 (Ph-*C*₄), 143.22 (Benzodioxan-Ph-*C*₄), 142.26 (Benzodioxan-Ph-*C*₃), 132.31 (Benzodioxan-Ph-*C*₁), 130.86 (Ph-*C*₂+*C*₆), 120.01 (Benzodioxan-Ph-*C*₆), 116.90 (Benzodioxan-Ph-*C*₅), 116.24 (Ph-*C*₁), 115.80 (Benzodioxan-Ph-*C*₂), 111.27 (Ph-*C*₃+*C*₅), 64.06 (Benzodioxan-*CH*₂), 63.98 (Benzodioxan-*CH*₂), 59.53 (COOEt-*CH*₂), 45.20 (-*NCH*₂), 14.37 (COOEt-*CH*₃). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 312.1 [M-H]⁻.

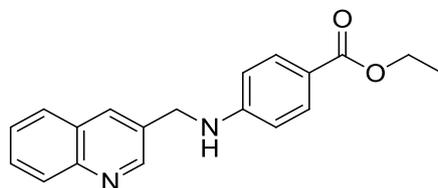
Charakterisierung von Ethyl-4-[[[(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino]benzoat (63)



Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (1.0 g; 6.05 mmol), E2: Piperonal (1.0 g; 6.66 mmol), E3: Eisessig (727 mg; 12.11 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (1.80 g; 8.48 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 79 % (1.44 g).

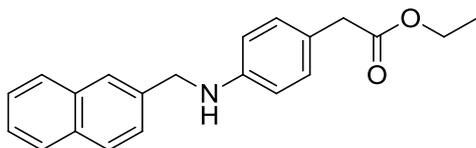
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H, -NH), 6.84 (m, 3H, Benzodioxol- H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 5.97 (s, 2H, Benzodioxol- CH_2), 4.25–4.15 (m, 4H, - NCH_2 , COOEt- CH_2), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.84 (-COOEt), 152.53 (Ph- C_4), 147.35 (Benzodioxol- C_6), 146.09 (Benzodioxol- C_5), 133.19 (Benzodioxol- C_2), 130.86 (Ph- C_2+C_6), 120.32 (Benzodioxol- C_3), 116.33 (Ph- C_1), 111.31 (Ph- C_3+C_5), 108.11 (Benzodioxol- C_4), 107.70 (Benzodioxol- C_1), 100.83 (Benzodioxol- CH_2), 59.54 (COOEt- CH_2), 45.59 (- NCH_2), 14.37 (COOEt- CH_3). **MS (ESI $^-$)**: m/z = 298.1 [M- H] $^-$.

Charakterisierung von Ethyl 4-[[[chinolin-3-yl)methyl]amino]benzoat (64)



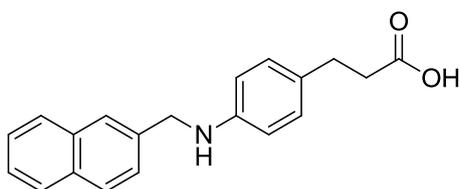
Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (241 mg; 1.46 mmol), E2: Chinolin-3-carbaldehyd (252 mg; 1.60 mmol), E3: Eisessig (175 mg; 2.92 mmol), E4: Natriumtriäcetoxyborhydrid (432 mg; 2.04 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 81 % (360 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Chinolin- H_2), 8.24 (s, 1H, Chinolin- H_4), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Chinolin- H_8), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Chinolin- H_5), 7.76–7.70 (m, 1H, Chinolin- H_7), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H, -NH), 7.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H, Chinolin- H_6), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H, - NCH_2), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt- CH_2), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.81 (-COOEt), 152.37 (Ph- C_4), 150.91 (Chinolin- C_2), 146.87 (Chinolin- C_8a), 133.52 (Chinolin- C_3), 132.32 (Chinolin- C_5), 130.97 (Ph- C_2+C_6), 129.17 (Chinolin- C_7), 128.71 (Chinolin- C_4a), 127.86 (Chinolin- C_8), 127.49 (Chinolin- C_6), 126.83 (Chinolin- C_1), 116.75 (Ph- C_1), 111.47 (Ph- C_3+C_5), 59.61 (COOEt- CH_2), 43.79 (- NCH_2), 14.36 (COOEt- CH_3). **MS (ESI $^+$)**: m/z = 307.2 [M+ H] $^+$.

Charakterisierung von Ethyl-2-(4-(((naphthalen-2-yl)methyl)amino)phenyl)acetat (65)

Synthese Stufe I: E1: Ethyl 2-(4-aminophenyl)acetat (466 mg; 2.60 mmol), E2: 2-Naphthaldehyd (446 mg; 2.86 mmol), E3: Eisessig (312 mg; 5.20 mmol), E4: Natriumtriacetoxylborhydrid (771 mg; 3.64 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 65 % (521 mg).

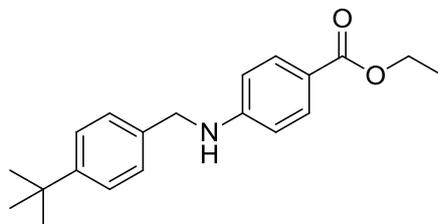
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.87–7.84 (m, 4H, Naphthyl-*H*), 7.51 (dd, $J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, Naphthyl-*H*), 7.49–7.44 (m, 2H, Naphthyl-*H*), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 6.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 6.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, -NH), 4.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, -NCH₂), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH₂), 3.40 (s, 2H, -CH₂), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 171.75 (-COOEt), 147.53 (Ph-C₄), 138.04 (Naphthyl-C₂), 132.98 (Naphthyl-C_{4a}), 132.16 (Naphthyl-C_{8a}), 129.70 (Ph-C₂+C₆), 127.87 (Naphthyl-C₈), 127.55 (Naphthyl-C₃), 127.49 (Naphthyl-C₅), 126.11 (Naphthyl-C₁), 125.87 (Naphthyl-C₄), 125.50 (Naphthyl-C₇), 125.18 (Naphthyl-C₆), 121.33 (Ph-C₁), 112.30 (Ph-C₃+C₅), 60.00 (COOEt-CH₂), 46.76 (-NCH₂), 14.11 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 320.2$ [M+H]⁺.

Charakterisierung von 3-(4-(((Naphthalen-2-yl)methyl)amino)phenyl)propionsäure (66)

Synthese Stufe I: E1: 3-(4-Aminophenyl)propionsäure (730 mg; 4.42 mmol), E2: 2-Naphthylaldehyd (759 mg; 4.86 mmol), E3: Eisessig (531 mg; 8.84 mmol), E4: Natriumtriacetoxylborhydrid (1.31 g; 6.19 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 35 % (470 mg).

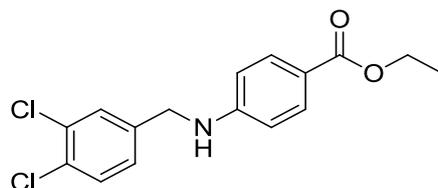
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.02 (s, 1H, -COOH), 7.90–7.83 (m, 4H, Naphthyl-*H*), 7.51 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H, Naphthyl-*H*), 7.49–7.44 (m, 2H, Naphthyl-*H*), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 6.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 6.19 (s, 1H, -NH), 4.39 (s, 2H, -NCH₂), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H, -CH₂), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H, -CH₂COOH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 173.99 (-COOH), 146.93 (Ph-C₄), 138.20 (Naphthyl-C₂), 132.99 (Naphthyl-C_{4a}), 132.15 (Naphthyl-C_{8a}), 128.63 (Ph-C₂+C₆), 127.93 (Naphthyl-C₈), 127.85 (Naphthyl-C₃), 127.54 (Naphthyl-C₅), 127.49 (Naphthyl-C₁), 126.09 (Naphthyl-C₄), 125.90 (Naphthyl-C₇), 125.48 (Naphthyl-C₆), 125.18 (Ph-C₁), 112.39 (Ph-C₃+C₅), 46.90 (-NCH₂), 35.85, 29.63. **MS (ESI⁻):** m/z = 304.1 [M-H]⁻.

Charakterisierung von Ethyl-4-[[4-*tert*-butylphenyl)methyl]amino}benzoat (67)



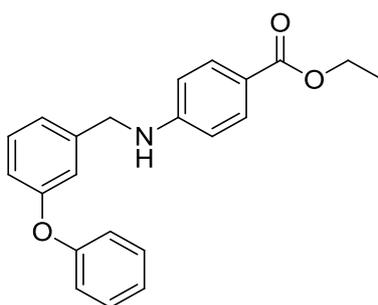
Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (1.0 g; 6.05 mmol), E2: 4-*tert*-Butylbenzaldehyd (1.08 g; 6.66 mmol), E3: Eisessig (727 mg; 12.11 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (1.80 g; 8.48 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 88 % (1.66 g).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.37–7.31 (m, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.06 (t, J = 5.9 Hz, 1H, -NH), 6.67–6.56 (m, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H, -NCH₂), 1.26–1.24 (m, 12H, *tert*-Butyl-CH₃, COOEt-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.85 (-COOEt), 152.69 (Ph-C₄), 149.24 (Ph'-C₄), 136.23 (Ph'-C₁), 130.89 (Ph-C₂+C₆), 127.06 (Ph'-C₂+C₆), 125.14 (Ph'-C₃+C₅), 116.21 (Ph-C₁), 111.22 (Ph-C₃+C₅), 59.52 (COOEt-CH₂), 45.56 (-NCH₂), 34.18 (*tert*-Butyl-C), 31.18 (*tert*-Butyl-CH₃), 14.38 (COOEt-CH₃). **MS (ESI⁺):** m/z = 312.3 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 4-[[[(3,4-dichlorphenyl)methyl]amino]benzoat (68)

Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (2.0 g; 12.11 mmol), E2: 3,4-Dichlorbenzaldehyd (2.33 g; 13.32 mmol), E3: Eisessig (1.44 g; 24.22 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (3.59 g; 16.95 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 46 % (1.79 g).

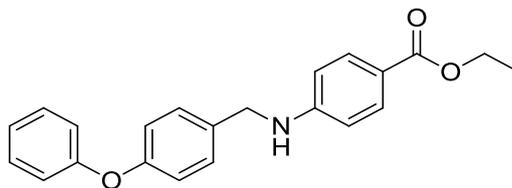
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.60–7.58 (m, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ph'- H_5), 7.14 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, -NH), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, - NCH_2), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 165.78 (-COOEt), 152.20 (Ph- C_4), 140.97 (Ph Cl_2 - C_1), 131.00 (Ph Cl_2 - C_4), 130.94 (Ph- C_2+C_6), 130.58 (Ph Cl_2 - C_3), 129.27 (Ph Cl_2 - C_5), 129.06 (Ph Cl_2 - C_6), 127.47 (Ph Cl_2 - C_2), 116.80 (Ph- C_1), 111.40 (Ph- C_3+C_5), 59.60 (COOEt-CH_2), 44.60 (- NCH_2), 14.36 (COOEt-CH_3). **MS (ESI-):** $m/z = 323.85$ [M-H] $^-$.

Charakterisierung von Ethyl-4-[[[(3-phenoxyphenyl)methyl]amino]benzoat (69)

Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (2.0 g; 12.11 mmol), E2: 3-Phenoxybenzaldehyd (2.62 g; 13.32 mmol), E3: Eisessig (1.44 g; 24.22 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (3.59 g; 16.95 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 58 % (2.44 g).

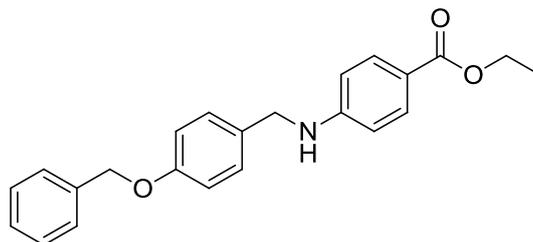
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.39–7.31 (m, 3H, Phenoxy- H), 7.15–7.10 (m, 3H, Phenoxy- H , - NH), 6.98–6.95 (m, 3H, Phenoxy- H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.34 (d, J = 6.1 Hz, 2H, - NCH_2), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.83 (- COOEt), 156.71 (Phenoxy- C), 156.54 (Phenoxy- C), 152.51 (Ph- C_4), 141.88 (Phenoxy- C), 130.88 (Ph- C_2+C_6), 130.03 (Phenoxy- C), 130.02 (Phenoxy- C), 123.41 (Phenoxy- C), 122.23 (Phenoxy- C), 118.52 (Phenoxy- C), 117.27 (Phenoxy- C), 116.93 (Phenoxy- C), 116.46 (Ph- C_1), 111.34 (Ph- C_3+C_5), 59.56 (COOEt-CH_2), 45.48 (- NCH_2), 14.38 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 347.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4-[[[4-phenoxyphenyl)methyl]amino]benzoat (70)



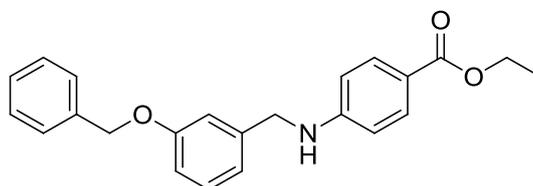
Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (606 mg; 3.67 mmol), E2: 4-Phenoxybenzaldehyd (800 mg; 4.04 mmol), E3: Eisessig (440 mg; 7.34 mmol), E4: Natriumtriacetoxylborhydrid (1.09 g; 5.14 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 76 % (967 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.41–7.34 (m, 4H, PhO- $H_2+H_3+H_5+H_6$), 7.15–7.04 (m, 2H, -OPh- H_4 , - NH), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 4H, OPh- $H_2+H_3+H_5+H_6$), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.32 (d, J = 5.9 Hz, 2H, - NCH_2), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.84 (- COOEt), 156.83 (PhO- C_4), 155.46 (-OPh- C_1), 152.60 (Ph- C_4), 134.44 (PhO- C_1), 130.91 (Ph- C_2+C_6), 130.04 (-OPh- C_3+C_5), 128.93 (PhO- C_2+C_6), 123.34 (-OPh- C_4), 118.72 (-OPh- C_2+C_6), 118.42 (PhO- C_3+C_5), 116.34 (Ph- C_1), 111.26 (Ph- C_3+C_5), 59.55 (COOEt-CH_2), 45.27 (- NCH_2), 14.38 (COOEt-CH_3). **MS (ESI-):** m/z = 346.5 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

Charakterisierung von Ethyl-4-([4-(benzyloxy)phenyl]methyl)amino)benzoat (71)

Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (3.0 g; 18.16 mmol), E2: 4-Benzyloxybenzaldehyd (4.24 g; 19.99 mmol), E3: Eisessig (2.18 g; 36.32 mmol), E4: Natriumtriacetoxymborhydrid (5.39 g; 25.43 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 20 % (1.24 g).

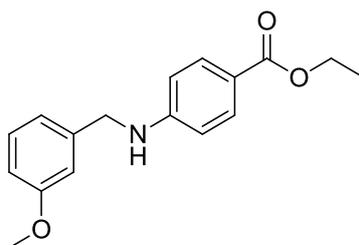
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.31–7.44 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{Ph-H}$), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PhO- H_2+H_6), 7.01 (s, 1H, $-\text{NH}$), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $-\text{PhO-H}_3+H_5$), 6.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 5.07 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.26–4.15 (m, 4H, $-\text{NCH}_2$, COOEt-CH_2), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.85 ($-\text{COOEt}$), 157.33 (PhO- C_4), 152.64 (Ph- C_4), 137.17 (PhO- C_1), 131.33 ($-\text{OPh-C}_1$), 130.86 (Ph- C_2+C_6), 128.51 ($-\text{OPh-C}_4$), 128.43 (PhO- C_2+C_6), 127.79 ($-\text{OPh-C}_3+\text{C}_5$), 127.64 ($-\text{OPh-C}_2+\text{C}_6$), 116.21 (Ph- C_1), 114.70 (PhO- C_3+C_5), 111.25 (Ph- C_3+C_5), 69.16 (Benzyloxy- CH_2), 59.52 (COOEt-CH_2), 45.30 ($-\text{NCH}_2$), 14.38 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4-([3-(benzyloxy)phenyl]methyl)amino)benzoat (72)

Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (3.0 g; 18.16 mmol), E2: 3-Benzyloxybenzaldehyd (4.24 g; 19.99 mmol), E3: Eisessig (2.18 g; 36.32 mmol), E4: Natriumtriacetoxymborhydrid (5.39 g; 25.43 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 11 % (733 mg).

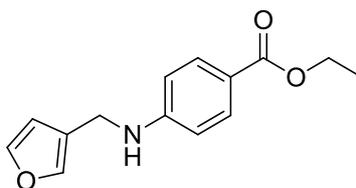
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.44–7.31 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{Ph-H}$), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Ph'- H_5), 7.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H, $-\text{NH}$), 6.99 (s, 1H, Ph'- H_2), 6.93–6.87 (m, 2H, Ph'- H_4+H_6), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 5.06 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.85 ($-\text{COOEt}$), 158.51 (PhO- C_3), 152.63 (Ph- C_4), 141.14 ($-\text{OCH}_2\text{Ph-C}_1$), 137.06 (PhO- C_1), 130.89 (Ph- C_2+C_6), 129.51 (PhO- C_5), 128.43 ($-\text{OCH}_2\text{Ph-C}_4$), 127.82 ($-\text{OCH}_2\text{Ph-C}_3+\text{C}_5$), 127.73 ($-\text{OCH}_2\text{Ph-C}_2+\text{C}_6$), 119.56 (PhO- C_6), 116.36 (Ph- C_1), 113.78 (PhO- C_4), 112.92 (PhO- C_2), 111.29 (Ph- C_3+C_5), 69.11 (Benzyloxy- CH_2), 59.55 (COOEt-CH_2), 45.75 ($-\text{NCH}_2$), 14.38 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 363.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mit NH_3 .

Charakterisierung von Ethyl-4-[[{(3-methoxyphenyl)methyl]amino}benzoat (73)



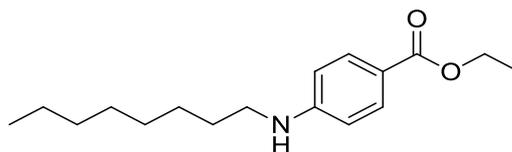
Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (2.0 g; 12.11 mmol), E2: 3-Methoxybenzaldehyd (1.81 g; 13.32 mmol), E3: Eisessig (1.44 g; 24.22 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (3.59 g; 16.95 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 58 % (1.98 g).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Ph'- H_5), 7.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H, $-\text{NH}$), 6.92–6.89 (m, 2H, Ph'- H_4+H_6), 6.82–6.79 (m, 1H, Ph'- H_2), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.31 (d, J = 6.1 Hz, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 3.72 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.85 ($-\text{COOEt}$), 159.40 (Ph'- C_3), 152.65 (Ph- C_4), 141.06 (Ph'- C_1), 130.89 (Ph- C_2+C_6), 129.48 (Ph'- C_5), 119.32 (Ph'- C_6), 116.35 (Ph- C_1), 112.88 (Ph'- C_4), 112.10 (Ph'- C_2), 111.29 (Ph- C_3+C_5), 59.55 (COOEt-CH_2), 54.97 ($-\text{OCH}_3$), 45.78 ($-\text{NCH}_2$), 14.38 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 286.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4-(((furan-3-yl)methyl)amino)benzoat (74)

Synthese Stufe I: E1: 4-Aminobenzoesäureethylester (2.0 g; 12.11 mmol), E2: 3-Furancarboxaldehyd (1.25 g; 13.32 mmol), E3: Eisessig (1.44 g; 24.22 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (3.59 g; 16.95 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 15 % (435 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.61–7.59 (m, 2H, Furan- H_4+H_5), 6.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H, -NH), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.47 (s, 1H, Furan- H_2), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt- CH_2), 4.15 (d, J = 6.1 Hz, 2H, - NCH_2), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.87 (-COOEt), 152.57 (Ph- C_4), 143.42 (Furan- C_5), 140.15 (Furan- C_1), 130.85 (Ph- C_2+C_6), 122.91 (Furan- C_3), 116.37 (Ph- C_1), 111.25 (Ph- C_3+C_5), 110.60 (Furan- C_4), 59.55 (COOEt- CH_2), 37.27 (- NCH_2), 14.37 (COOEt- CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 246.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

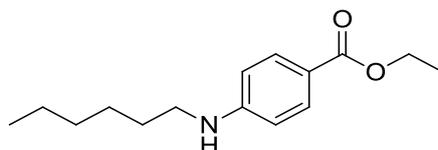
Charakterisierung von Ethyl-4-(octylamino)benzoat (75)

Synthese Stufe IV: E1: *n*-Octylamin (2.31 g; 17.84 mmol), E2: Ethyl-4-fluorbenzoat (3.0 g; 17.84 mmol), E3: Cäsiumcarbonat (8.72 g; 26.76 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 12 % (614 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.47 (t, J = 5.3 Hz, 1H, -NH), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt- CH_2), 3.04 (d, J = 6.9 Hz, 2H, - NCH_2), 1.53 (q, J = 7.3 Hz, 2H, *n*-Octyl- CH_2), 1.34–1.25 (m, 13H, *n*-Octyl- CH_2 , COOEt- CH_3), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H, *n*-Octyl- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 165.92 (-COOEt), 152.93 (Ph-C4), 130.96 (Ph-C2+C6), 115.67 (Ph-C1), 110.73 (Ph-C3+C5), 59.48 (COOEt-CH₂), 42.29 (-NCH₂), 31.27 (*n*-Octyl-CH₂CH₂CH₃), 28.84 (-CH₂CH₂NR₂), 28.72 (*n*-Octyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 28.48 (*n*-Octyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 26.63 (-CH₂(CH₂)₂NR₂), 22.12 (*n*-Octyl-CH₂CH₃), 14.40 (COOEt-CH₃), 13.98 (*n*-Octyl-CH₃). **MS (ESI+):** m/z = 278.1 [M+H]⁺.

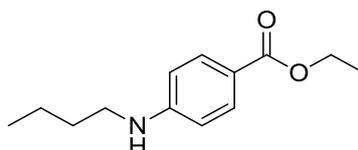
Charakterisierung von Ethyl-4-(hexylamino)benzoat (76)



Synthese Stufe IV: E1: *n*-Hexylamin (948 mg; 9.37 mmol), E2: Ethyl-4-fluorbenzoat (1.58 g; 9.37 mmol), E3: Cäsiumcarbonat (4.58 g; 14.08 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 20 % (459 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph-H₂+H₆), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph-H₃+H₅), 6.44 (t, J = 5.2 Hz, 1H, -NH), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 3.05 (d, J = 12.6, 6.7 Hz, 2H, -NCH₂), 1.54–1.51 (m, 2H, *n*-Hexyl-CH₂), 1.29–1.24 (m, 9H, *n*-Hexyl-CH₂, COOEt-CH₃), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H, *n*-Hexyl-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.95 (-COOEt), 152.95 (Ph-C4), 130.98 (Ph-C2+C6), 115.69 (Ph-C1), 110.75 (Ph-C3+C5), 59.51 (COOEt-CH₂), 42.31 (-NCH₂), 31.12 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 28.46 (-CH₂CH₂NR₂), 26.32 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.15 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 14.42 (COOEt-CH₃), 13.97 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI+):** m/z = 250.1 [M+H]⁺.

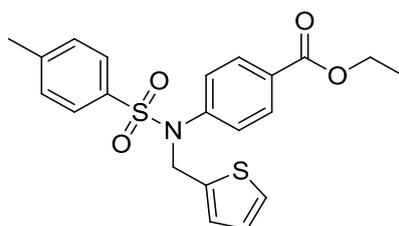
Charakterisierung von Ethyl-4-(butylamino)benzoat (77)



Synthese Stufe IV: E1: *n*-Butylamin (1.0 g; 13.67 mmol), E2: Ethyl-4-fluorbenzoat (2.30 g; 13.67 mmol), E3: Cäsiumcarbonat (6.68 g; 20.51 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 11 % (320 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 6.46 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, -*NH*), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-*CH*₂), 3.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, -*NCH*₂), 1.53 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2H, *n*-Butyl-*CH*₂), 1.37 (sext, *J* = 7.1 Hz, 2H, *n*-Butyl-*CH*₂), 1.26 (t, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 3H, COOEt-*CH*₃), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, *n*-Butyl-*CH*₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 221.9 [M+H]⁺.

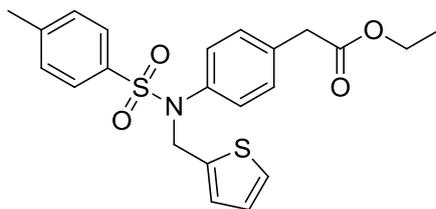
Charakterisierung von Ethyl-4-{*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-methylbenzonsulfonamido}benzoat (78)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(thiophen-2-yl)methyl]amino}benzoat (100 mg; 0.38 mmol), E2: Pyridin (30 mg; 0.38 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (73 mg; 0.38 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 58 % (93 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.43–7.37 (m, 3H, Ph'-*H*₃+*H*₅, Thiophen-*H*₅), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 6.85–6.80 (m, 2H, Thiophen-*H*₃+*H*₄), 5.04 (s, 2H, -*NCH*₂), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-*CH*₂), 2.41 (s, 3H, -*CH*₃), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-*CH*₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.03 (-COOEt), 144.05 (Ph'-*C*₄), 142.58 (Ph'-*C*₁), 138.54 (Ph-*C*₄), 134.38 (Thiophen-*C*₂), 129.98 (Ph'-*C*₃+*C*₅), 129.65 (Ph'-*C*₂+*C*₆), 128.72 (Thiophen-*C*₃), 128.19 (Ph-*C*₃+*C*₅), 127.65 (Ph-*C*₂+*C*₆), 127.41 (Thiophen-*C*₄), 126.67 (Ph-*C*₁), 126.64 (Thiophen-*C*₅), 60.90 (COOEt-*CH*₂), 48.23 (-*NCH*₂), 21.10 (-*CH*₃), 14.15 (COOEt-*CH*₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 439.1 [M+Na+H]⁺.

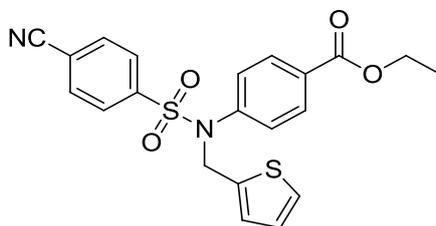
Charakterisierung von Ethyl-2-(4-*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-methylbenzen sulfonamido}phenyl)acetat (79)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 2-(4-[[*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]amino}phenyl)acetat (100 mg; 0.36 mmol), E2: Pyridin (29 mg; 0.36 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (69 mg; 0.36 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 71 % (110 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.42–7.37 (m, 3H, Ph'- H_3+H_5 , Thiophen- H_5), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.85–6.82 (m, 2H, Thiophen- H_3+H_4), 4.96 (s, 2H, - NCH_2), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 3.61 (s, 2H, - $\text{PhCH}_2\text{COOEt}$), 2.41 (s, 3H, - CH_3), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 170.78 (- COOEt), 143.60 (Ph'- C_4), 139.14 (Ph- C_4), 136.94 (Ph'- C_1), 135.01 (Thiophen- C_2), 134.01 (Ph- C_3+C_5), 129.74 (Ph'- C_3+C_5), 129.62 (Ph- C_1), 128.30 (Ph'- C_2+C_6), 127.30 (Thiophen- C_3), 127.10 (Ph- C_2+C_6), 126.52 (Thiophen- C_4), 126.31 (Thiophen- C_5), 60.23 (COOEt-CH_2), 48.88 (- NCH_2), 40.46 (- $\text{PhCH}_2\text{COOEt}$), 20.99 (- CH_3), 13.98 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 453.1 $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$.

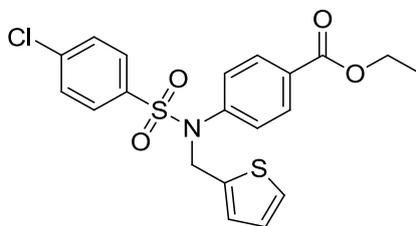
Charakterisierung von Ethyl 4-*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-cyanobenzen sulfonamido}benzoat (80)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]amino}benzoat (200 mg; 0.77 mmol), E2: Pyridin (61 mg; 0.77 mmol), E3: 4-Cyanbenzensulfonylchlorid (154 mg; 0.77 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 51 % (167 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph'-H2+H6), 7.88–7.83 (m, 4H, Ph-H2+H6, Ph'-H3+H5), 7.40 (dd, J = 4.4 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1H, Thiophen-H5), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph-H3+H5), 6.86–6.82 (m, 2H, Thiophen-H3+H4), 5.09 (s, 2H, -NCH₂), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 164.90 (-COOEt), 141.90 (Ph'-C4), 141.25 (Ph'-C1), 137.99 (Ph-C4), 133.65 (Thiophen-C2), 129.81 (Ph'-C3+C5), 129.23 (Ph'-C2+C6), 128.55 (Thiophen-C3), 128.09 (Ph-C3+C5), 127.81 (Ph-C2+C6), 126.84 (Thiophen-C4), 126.68 (Ph-C1), 117.57 (Thiophen-C5), 60.92 (COOEt-CH₂), 48.68 (-NCH₂), 14.09 (COOEt-CH₃).

Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-chlorbenzonsulfonamido}benzoat (81)

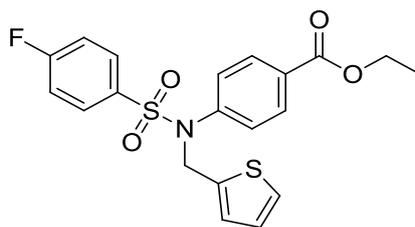


Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(thiophen-2-yl)methylamino]benzoat (200 mg; 0.77 mmol), E2: Pyridin (61 mg; 0.77 mmol), E3: 4-Chlorbenzonsulfonylchlorid (162 mg; 0.77 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 33 % (110 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph-H2+H6), 7.71–7.69 (m, 2H, Ph'-H2+H6), 7.65–7.63 (m, 2H, Ph'-H3+H5), 7.39 (dd, J = 5.0 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, Thiophen-H5), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph-H3+H5), 6.85–6.82 (m, 2H, Thiophen-H3+H4), 5.06 (s, 2H, -NCH₂), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.02 (-COOEt), 142.26 (Ph'-C4), 138.58 (Ph'-C1), 138.25 (Ph-C4), 136.01 (Thiophen-C2), 129.79 (Ph'-C2+C6), 129.74 (Ph'-C3+C5), 129.34 (Thiophen-C3), 129.05 (Ph-C3+C5), 128.49 (Ph-C2+C6), 127.80 (Ph-C1), 126.82 (Thiophen-C4), 126.71 (Thiophen-C5), 60.97 (COOEt-CH₂), 48.44 (-NCH₂), 14.17 (COOEt-CH₃).

MS (ESI+): m/z = 436.9 [M+H]⁺.

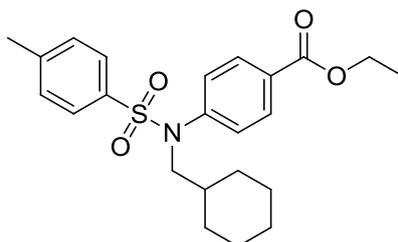
Charakterisierung von Ethyl-4-*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-fluorbenzonsulfonamido}benzoat (82)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(thiophen-2-yl)methyl]amino}benzoat (200 mg; 0.77 mmol), E2: Pyridin (61 mg; 0.77 mmol), E3: 4-Fluorbenzonsulfonylchlorid (149 mg; 0.77 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 41 % (130 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.73–7.70 (m, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H, Thiophen- H_3+H_4), 7.39 (dd, J = 5.0 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, Thiophen- H_5), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.85–6.82 (dd, J = 9.4 Hz, 4J = 4.5 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 5.06 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.02 ($-\text{COOEt}$), 142.38 (Ph'- C_4), 138.45 (Ph- C_4), 130.60 (Thiophen- C_2), 130.52 (Ph'- C_1), 129.76 (Ph'- C_2+C_6), 128.99 (Ph- C_1), 128.45 (Thiophen- C_3), 127.74 (Ph- C_2+C_6), 126.78 (Thiophen- C_4), 126.70 (Ph- C_3+C_5), 116.90 (Thiophen- C_5), 116.72 (Ph'- C_3+C_5), 60.96 (COOEt-CH_2), 48.42 ($-\text{NCH}_2$), 14.16 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 442.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4-*N*-(cyclohexylmethyl)-4-methylbenzonsulfonamido]benzoat (83)

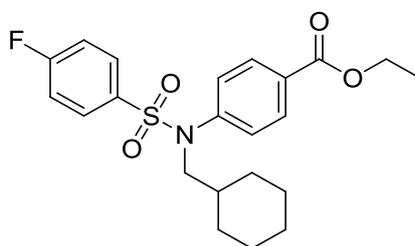


Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzoat (200 mg; 0.77 mmol), E2: Pyridin (61 mg; 0.77 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (146 mg; 0.77 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 41 % (130 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.42–7.34 (m, 4H, Ph'- H_2+H_6 , Ph'- H_3+H_5), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 3.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H, $-\text{NCH}_2$), 2.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),

1.66–1.51 (m, 5H, Cyclohexyl-*H*), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt- CH_3), 1.23–0.78 (m, 6H, Cyclohexyl-*H*). ^{13}C -NMR (75 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ [ppm] = 165.05 (-COOEt), 143.60 (Ph'-C4), 143.48 (Ph'-C1), 134.48 (Ph-C4), 129.83 (Ph'-C3+C5), 129.75 (Ph'-C2+C6), 128.59 (Ph-C1), 127.92 (Ph-C3+C5), 127.19 (Ph-C2+C6), 60.84 (COOEt- CH_2), 55.06 (-N CH_2), 35.51 (Cyclohexyl-C1), 29.85 (Cyclohexyl-C2+C6), 25.89 (Cyclohexyl-C4), 25.03 (Cyclohexyl-C3+C5), 20.99 (- CH_3), 14.13 (COOEt- CH_3). MS (ESI+): $m/z = 417.2$ [M+H] $^+$.

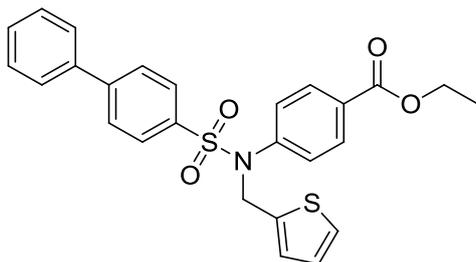
Charakterisierung von Ethyl-4-[*N*-(cyclohexylmethyl)-4-fluorbenzensulfonamido]benzoat (84)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzoat (400 mg; 1.53 mmol), E2: Pyridin (121 mg; 1.53 mmol), E3: 4-Fluorbenzensulfonylchlorid (298 mg; 1.53 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 17 % (109 mg).

1H -NMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ [ppm] = 7.94–7.91 (m, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.60–7.56 (m, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.44–7.39 (m, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.28–7.26 (m, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt- CH_2), 3.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, -N CH_2), 1.66–1.51 (m, 5H, Cyclohexyl-*H*), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt- CH_3), 1.21–0.83 (m, 6H, Cyclohexyl-*H*). ^{13}C -NMR (126 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ [ppm] = 165.05 (-COOEt), 163.61 (Ph'-C4), 143.23 (Ph-C4), 133.59 (Ph'-C1), 130.34 (Ph'-C2+C6), 129.96 (Ph-C1), 128.86 (Ph-C2+C6), 128.16 (Ph-C3+C5), 116.68 (Ph'-C3+C5), 60.92 (COOEt- CH_2), 55.24 (-N CH_2), 35.51 (Cyclohexyl-C1), 29.85 (Cyclohexyl-C2+C6), 25.91 (Cyclohexyl-C4), 25.05 (Cyclohexyl-C3+C5), 14.16 (COOEt- CH_3). MS (ESI+): $m/z = 421.2$ [M+H] $^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N-[(\text{thiophen-2-yl)methyl}][1,1'\text{-biphenyl-4-sulfonamido}]\}$ benzoat (85)

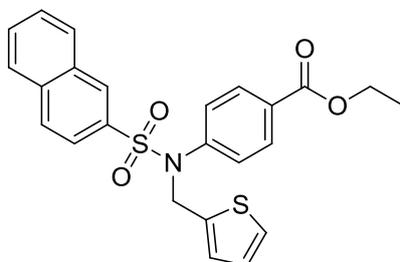


Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[$(\text{thiophen-2-yl)methyl}$]amino]benzoat (350 mg; 1.34 mmol), E2: Pyridin (106 mg; 1.34 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (338 mg; 1.34 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 55 % (353 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.87 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.2 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.77 (dd, J = 8.1 Hz, 4J = 1.3 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.56–7.43 (m, 3H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$), 7.39 (dd, J = 5.0 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, Thiophen- H_5), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.88–6.81 (m, 2H, Thiophen- H_3+H_4), 5.11 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 164.96 ($-\text{COOEt}$), 144.76 (Biph- C_4), 142.48 (Biph- C_1), 138.42 (Ph- C_4), 138.09 (Biph'- C_1), 136.09 (Thiophen- C_2), 129.65 (Biph- C_3+C_5), 129.15 (Biph- C_2+C_6), 128.82 (Thiophen- C_3), 128.72 (Biph'- C_3+C_5), 128.24 (Biph'- C_4), 127.99 (Ph- C_3+C_5), 127.60 (Biph'- C_2+C_6), 127.50 (Ph- C_2+C_6), 127.07 (Thiophen- C_4), 126.59 (Ph- C_1), 125.92 (Thiophen- C_5), 60.83 (COOEt-CH_2), 48.37 ($-\text{NCH}_2$), 14.07 (COOEt-CH_3).

MS (MALDI+): m/z = 500.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

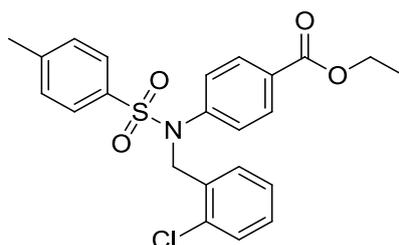
Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N-[(\text{thiophen-2-yl)methyl}]$ naphthalen-2-sulfonamido}benzoat (86)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[$(\text{thiophen-2-yl)methyl}$]amino]benzoat (350 mg; 1.34 mmol), E2: Pyridin (106 mg; 1.34 mmol), E3: Naphthyl-4-sulfonylchlorid (304 mg; 1.34 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 45 % (272 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 8.43 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, Naphthyl-H1), 8.19–8.06 (m, 3H, Naphthyl-H2+H3+H4), 7.85–7.81 (m, 2H, Ph-H2+H6), 7.78–7.65 (m, 2H, Naphthyl-H5+H7), 7.59 (dd, J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, Naphthyl-H6), 7.38 (dd, J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, Thiophen-H5), 7.30–7.27 (m, 2H, Ph-H3+H5), 6.86–6.80 (m, 2H, Thiophen-H3+H4), 5.13 (s, 2H, -NCH₂), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 164.95 (-COOEt), 142.49 (Naphthyl-C2), 138.45 (Ph-C4), 134.59 (Thiophen-C2), 134.52 (Naphthyl-C9), 131.74 (Naphthyl-C10), 129.63 (Ph-C1), 129.49 (Naphthyl-C4), 129.44 (Naphthyl-C1), 129.21 (Naphthyl-C8), 128.80 (Naphthyl-C5), 128.69 (Naphthyl-C3), 128.27 (Thiophen-C3), 127.85 (Naphthyl-C6), 127.72 (Naphthyl-C7), 127.60 (Ph-C2+C6), 126.60 (Thiophen-C4), 126.58 (Ph-C3+C5), 122.44 (Thiophen-C5), 60.82 (COOEt-CH₂), 48.48 (-NCH₂), 14.05 (COOEt-CH₃). **MS (MALDI+):** m/z = 474.0 [M+Na]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(2-chlorphenyl)methyl]-4-methylbenzen sulfonamido}benzoat (87)

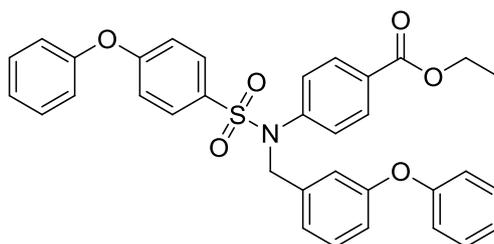


Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(2-chlorophenyl)methyl]amino}benzoat (300 mg; 1.04 mmol), E2: Pyridin (82 mg; 1.04 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (197 mg; 1.04 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 60 % (823 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph-H2+H6), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph'-H2+H6), 7.44–7.34 (m, 4H, Ph'-H3+H5, PhCl-H3+H6), 7.26–7.20 (m, 4H, Ph-H3+H5, PhCl-H3+H6), 4.93 (s, 2H, -NCH₂), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (63 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 164.90 (-COOEt), 143.99 (Ph'-C4), 142.88 (Ph'-C1), 134.28 (Ph-C4), 133.06 (PhCl-C1), 132.71 (PhCl-C2), 130.90 (Ph-C2+C6), 129.89 (Ph'-C3+C5), 129.66 (Ph'-C2+C6), 129.48 (PhCl-C3), 129.42 (PhCl-C4), 128.70 (PhCl-C6), 127.98 (PhCl-C5), 127.38 (Ph-C1), 127.13 (Ph-C3+C5), 60.82 (COOEt-CH₂), 50.87 (-NCH₂), 21.02 (-CH₃), 14.05 (COOEt-CH₃).

MS (ESI+): m/z = 445.2 [M+H]⁺.

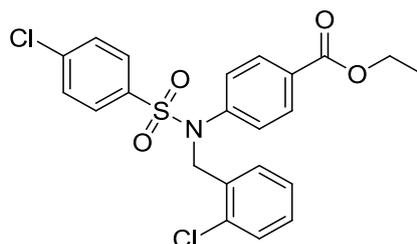
Charakterisierung von 4-*N*-[(3-phenoxyphenyl)methyl]-4-phenoxybenzen-sulfonamido}benzoat (88)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl-4-[(3-phenoxyphenyl)methyl]amino}benzoat (500 mg; 1.44 mmol), E2: Pyridin (114 mg; 1.44 mmol), E3: 4-Phenoxybenzenesulfonylchlorid (287 mg; 1.44 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 40 % (333 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.84 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PhSO₂-Ph-*H*₂+*H*₆), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, Benzyl-*H*₂+*H*₆), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, PhSO₂-OPh'-*H*₃+*H*₅), 7.36–7.23 (m, 4H, PhSO₂-*H*₃+*H*₅, Benzyl-OPh-*H*₃+*H*₅), 7.17–7.09 (m, 5H, Benzyl-OPh-*H*₄, Benzyl-*H*₄, Benzyl-*H*₆, PhSO₂-OPh'-*H*₂+*H*₆), 7.04 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, PhSO₂-OPh'-*H*₄), 6.84–6.81 (m, 4H, Ph-*H*₃+*H*₅, Benzyl-OPh-*H*₂+*H*₆), 4.82 (s, 2H, -NCH₂), 4.29 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, COOEt-CH₂), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.01 (-COOH), 161.24 (PhSO₂-C₄), 156.48 (Benzyl-C₃), 156.42 (PhSO₂-OPh-C₁), 154.59 (Benzyl-OPh-C₁), 142.82 (Ph-C₄), 138.00 (Benzyl-C₁), 131.08 (PhSO₂-C₁), 130.48 (PhSO₂-C₂+C₆), 130.17 (Benzyl-C₅), 129.98 (PhSO₂-OPh-C₃+C₅), 129.96 (Benzyl-OPh-C₃+C₅), 129.72 (Ph-C₁), 128.60 (Ph-C₂+C₆), 128.12 (Ph-C₃+C₅), 125.16 (Benzyl-C₆), 123.47 (PhSO₂-OPh-C₄), 123.27 (Benzyl-OPh-C₄), 120.23 (PhSO₂-OPh-C₂+C₆), 118.43 (Benzyl-OPh-C₂+C₆), 118.31 (Benzyl-C₂), 117.91 (Benzyl-C₄), 117.66 (PhSO₂-C₃+C₅), 60.89 (COOEt-CH₂), 52.44 (-NCH₂), 14.14 (COOEt-CH₃). **MS (ESI⁺):** *m/z* = 603.3 [M+Na]⁺.

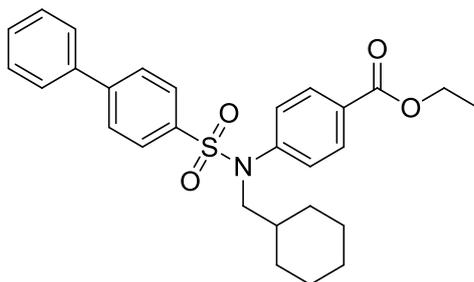
Charakterisierung von Ethyl-4-*N*-[(2-chlorphenyl)methyl]-4-chlorbenzonsulfonamido}benzoat (89)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[N-[(2-chlorophenyl)methyl]amino]benzoat (400 mg; 1.38 mmol), E2: Pyridin (109 mg; 1.38 mmol), E3: 4-Chlorbenzonsulfonylchlorid (291 mg; 1.38 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 27 % (171 mg).

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.42–7.39 (m, 1H, 2-PhCl-*H*₃), 7.37–7.35 (m, 1H, 2-PhCl-*H*₆), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 7.24–7.22 (m, 2H, 2-PhCl-*H*₃), 4.95 (s, 2H, -NCH₂), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (75 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 164.89 (-COOEt), 142.48 (4-PhCl-C₄), 138.51 (Ph-C₄), 135.86 (4-PhCl-C₁), 132.85 (2-PhCl-C₁), 132.81 (2-PhCl-C₁), 131.17 (4-PhCl-C₂+C₆), 129.76 (2-PhCl-C₃+C₆), 129.65 (Ph-C₁), 129.49 (4-PhCl-C₃+C₅), 129.31 (2-PhCl-C₄), 129.02 (2-PhCl-C₅), 128.35 (Ph-C₂+C₆), 127.16 (Ph-C₃+C₅), 60.89 (COOEt-CH₂), 51.12 (-NCH₂), 14.07 (COOEt-CH₃). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 463.9 [M-H]⁻.

Charakterisierung von Ethyl-4-*N*-(cyclohexylmethyl)[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (90)

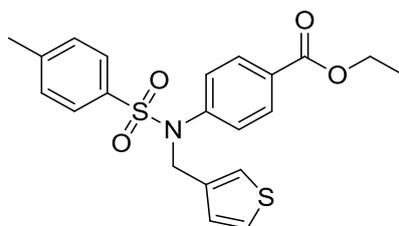


Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzoat (400 mg; 1.53 mmol), E2: Pyridin (121 mg; 1.53 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (387 mg; 1.53 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 17 % (125 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.58 (d,

$J = 8.5$ Hz, 2H, Biph'-H2+H6), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Biph'-H3+H5), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Biph'-H4), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-H3+H5), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH₂), 3.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, -NCH₂), 1.68–1.52 (m, 5H, Cyclohexyl-H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH₃), 1.18–0.88 (m, 6H, Cyclohexyl-H). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.13 (-COOEt), 144.55 (Biph-C4), 143.42 (Biph-C1), 138.19 (Ph-C4), 136.07 (Biph'-C1), 130.04 (Biph-C3+C5), 129.99 (Biph-C2+C6), 129.25 (Biph'-C3+C5), 128.77 (Biph'-C4), 128.14 (Ph-C3+C5), 127.94 (Biph'-C2+C6), 127.47 (Ph-C2+C6), 127.14 (Ph-C1), 60.97 (COOEt-CH₂), 55.21 (-NCH₂), 35.58 (Cyclohexyl-C1), 29.91 (Cyclohexyl-C2+C6), 25.97 (Cyclohexyl-C4), 25.12 (Cyclohexyl-C3+C5), 14.15 (COOEt-CH₃). **MS (MALDI+):** $m/z = 500.3$ [M+Na]⁺.

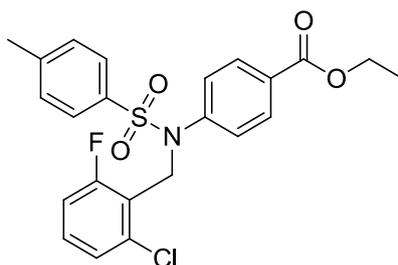
Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(thiophen-3-yl)methyl]4-methylbenzen-sulfonamido}benzoat (91)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[[(thiophen-3-yl)methyl]amino]benzoat (500 mg; 1.91 mmol), E2: Pyridin (151 mg; 1.91 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (365 mg; 1.91 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 25 % (200 mg).

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-H2+H6), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph'-H2+H6), 7.47–7.35 (m, 3H, Ph'-H3+H5, Thiophen-H5), 7.24 (dd, $J = 6.5$ Hz, ⁴ $J = 2.1$ Hz, 3H, Ph-H3+H5, Thiophen-H2), 6.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, Thiophen-H4), 4.82 (s, 2H, -NCH₂), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (75 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 164.99 (-COOEt), 143.90 (Ph'-C4), 142.92 (Thiophen-C3), 136.47 (Ph'-C1), 134.43 (Ph-C4), 129.89 (Ph'-C3+C5), 129.56 (Ph'-C2+C6), 128.47 (Ph-C3+C5), 127.89 (Thiophen-C4), 127.36 (Ph-C2+C6), 127.34 (Thiophen-C5), 126.62 (Ph-C1), 123.97 (Thiophen-C2), 60.82 (COOEt-CH₂), 48.31 (-NCH₂), 21.03 (-CH₃), 14.10 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 416.9$ [M+H]⁺.

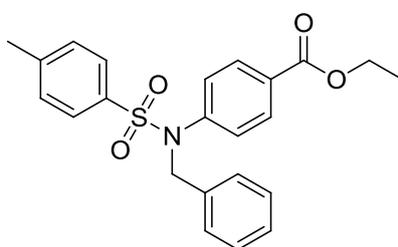
Charakterisierung von Ethyl-4-{*N*-[(2-chlor-6-fluorphenyl)methyl]4-methylbenzensulfonamido}benzoat (92)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(2-chlor-6-fluorphenyl)methyl]amino}benzoat (800 mg; 2.60 mmol), E2: Pyridin (206 mg; 2.60 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (496 mg; 2.60 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 38 % (460 mg).

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.33–7.27 (m, 1H, PhClF-*H*₄), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, PhClF-*H*₃), 7.09 (dd, *J* = 11.9 Hz, ⁴*J* = 9.1 Hz, 3H, Ph-*H*₃+*H*₅, PhClF-*H*₅), 4.90 (s, 2H, -NCH₂), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 2.42 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.84 (-COOEt), 162.32 (PhClF-C₆), 160.35 (Ph'-C₄), 152.28 (Ph-C₄), 135.00 (PhClF-C₂), 130.91 (Ph'-C₁), 130.50 (Ph'-C₃+C₅), 130.42 (Ph-C₁), 125.67 (PhClF-C₄), 123.87 (Ph'-C₂+C₆), 127.73 (PhClF-C₃), 116.61 (Ph-C₂+C₆), 114.77 (Ph-C₃+C₅), 114.59 (PhClF-C₁), 110.98 (PhClF-C₅), 59.61 (COOEt-CH₂), 38.10 (-NCH₂), 38.07 (-CH₃), 14.37 (COOEt-CH₃). **MS (MALDI+):** *m/z* = 462.4 [M+H]⁺.

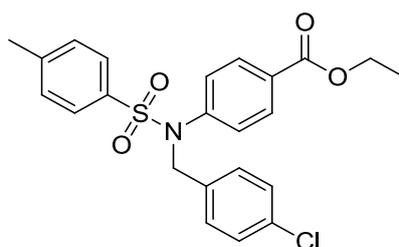
Charakterisierung von Ethyl 4-(*N*-benzyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoat (93)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-(benzylamino)benzoat (1.0 g; 3.92 mmol), E2: Pyridin (310 mg; 3.92 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (747 mg; 3.92 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 68 % (1.09 g).

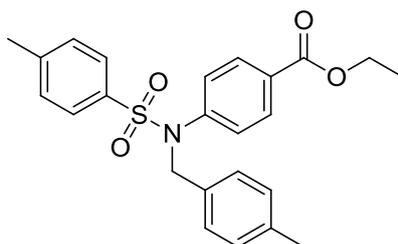
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.31–7.13 (m, 7H, Ph- H_3+H_5 , $-\text{CH}_2\text{Ph-}H_2+H_3+H_4+H_5+H_6$), 4.83 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 2.41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 164.95 ($-\text{COOEt}$), 143.91 (Ph SO_2 -C4), 142.90 (Ph-C4), 135.80 (Ph SO_2 -C1), 134.52 (Ph'-C1), 129.92 (Ph SO_2 -C3+C5), 129.60 (Ph-C1), 128.43 (Ph'-C3+C5), 128.36 (Ph'-C2+C6), 128.03 (Ph'-C4), 127.85 (Ph SO_2 -C2+C6), 127.47 (Ph-C2+C6), 127.33 (Ph-C3+C5), 60.80 (COOEt-CH_2), 52.66 ($-\text{NCH}_2$), 21.03 ($-\text{CH}_3$), 14.08 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 411.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N$ -[(4-chlorphenyl)methyl]4-methylbenzonsulfonamido}benzoat (94)



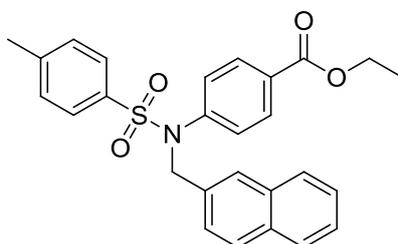
Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[4-(4-chlorphenyl)methyl]amino]benzoat (800 mg; 2.76 mmol), E2: Pyridin (218 mg; 2.76 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (526 mg; 2.76 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 68 % (480 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H, PhCl- H_3+H_5), 7.26 (dd, J = 8.6 Hz, 4.0 Hz, 4H, PhCl- H_2+H_6 , Ph- H_3+H_5), 4.83 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 2.41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 164.94 ($-\text{COOEt}$), 144.02 (Ph'-C4), 142.74 (Ph-C4), 134.95 (Ph'-C1), 134.36 (PhCl-C1), 132.13 (Ph CH_3 -C4), 130.89 (Ph'-C3+C5), 129.97 (Ph-C1), 129.69 (PhCl-C3+C5), 128.98 (Ph'-C2+C6), 128.42 (PhCl-C2+C6), 127.89 (Ph-C2+C6), 127.37 (Ph-C3+C5), 60.85 (COOEt-CH_2), 51.96 ($-\text{NCH}_2$), 21.06 ($-\text{CH}_3$), 14.11 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 467.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N-[(4\text{-methylphenyl})\text{methyl}]\}$ 4-methylbenzen sulfonamido}benzoat (95)

Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[4-(4-methylphenyl)methyl]amino]benzoat (1.0 g; 3.71 mmol), E2: Pyridin (294 mg; 3.71 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (708 mg; 3.71 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 70 % (1.10 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Tosyl- H_2+H_6), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Tosyl- H_3+H_5), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Toluol- H_3+H_5), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Toluol- H_2+H_6), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.77 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 2.41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.19 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 164.96 ($-\text{COOEt}$), 143.86 ($\text{PhSO}_2\text{-C}_4$), 142.86 (Ph- C_4), 136.65 ($\text{PhSO}_2\text{-C}_1$), 134.53 (Ph $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 132.64 (Ph $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 129.90 ($\text{PhSO}_2\text{-C}_3+\text{C}_5$), 129.55 (Ph- C_1), 128.93 (Ph $\text{CH}_3\text{-C}_3+\text{C}_5$), 128.38 ($\text{PhSO}_2\text{-C}_2+\text{C}_6$), 128.06 (Ph $\text{CH}_3\text{-C}_2+\text{C}_6$), 127.87 (Ph- C_2+C_6), 127.31 (Ph- C_3+C_5), 60.79 (COOEt-CH_2), 52.40 ($-\text{NCH}_2$), 21.02 ($-\text{CH}_3$), 20.57 ($-\text{CH}_3$), 14.08 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 447.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N-[(\text{naphthalen-2-yl})\text{methyl}]\}$ 4-methylbenzen sulfonamido}benzoat (96)

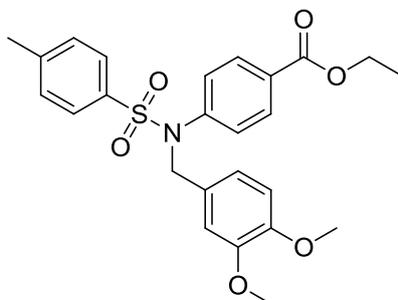
Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[2-(naphthalen-2-yl)methyl]amino]benzoat (1.0 g; 3.28 mmol), E2: Pyridin (259 mg; 3.28 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (624 mg; 3.28 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 72 % (1.09 g).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.87–7.74 (m, 5H, Ph- H_2+H_6 , Ph'- H_2+H_6 , Naphthyl- H_8), 7.72 (s, 1H, Naphthyl- H_5), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.49–

7.39 (m, 5H, Naphthyl-*H1+H3+H4+H6+H7*), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 5.00 (s, 2H, -NCH₂), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH₂), 2.42 (s, 3H, -CH₃), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH₃). ¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 164.91 (-COOEt), 144.00 (Ph'-C₄), 142.89 (Ph'-C₁), 134.46 (Ph-C₄), 133.37 (Naphthyl-C₂), 132.60 (Naphthyl-C₉), 132.26 (Naphthyl-C₁₀), 129.98 (Ph'-C_{3+C5}), 129.62 (Ph'-C_{2+C6}), 128.49 (Ph-C₁), 128.12 (Naphthyl-C₁), 127.98 (Naphthyl-C₈), 127.59 (Ph-C_{2+C6}), 127.51 (Ph-C_{3+C5}), 127.42 (Naphthyl-C₄), 127.02 (Naphthyl-C₅), 126.32 (Naphthyl-C₃), 126.11 (Naphthyl-C₇), 125.91 (Naphthyl-C₆), 60.80 (COOEt-CH₂), 52.90 (-NCH₂), 21.08 (-CH₃), 14.08 (COOEt-CH₃).

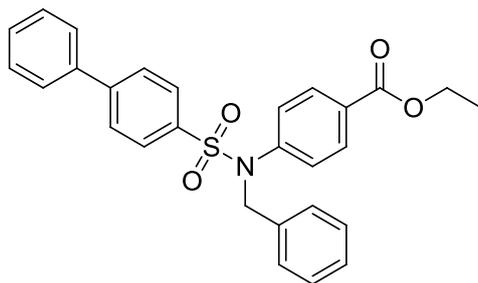
MS (ESI+): $m/z = 459.8$ [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-4-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]amino}benzoat (97)



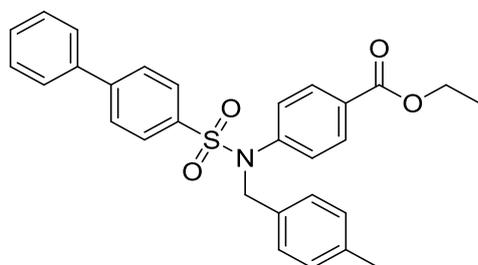
Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]amino} benzoat (700 g; 2.22 mmol), E2: Pyridin (176 mg; 2.22 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (423 mg; 2.22 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 49 % (506 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-*H2+H6*), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph'-*H2+H6*), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ph'-*H3+H5*), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 6.86–6.65 (m, 3H, CH₂Ph-*H2+H5+H6*), 4.74 (s, 2H, -NCH₂), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH₂), 3.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H, -OCH₃), 2.41 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH₃). ¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 165.02 (-COOEt), 148.51 (Benzyl-C₄), 148.08 (Benzyl-C₃), 143.90 (Ph'-C₄), 142.89 (Ph-C₄), 134.52 (Ph'-C₁), 129.94 (Benzyl-C₁), 129.54 (Ph'-C_{3+C5}), 128.42 (Ph'-C_{2+C6}), 128.08 (Ph-C₁), 127.70 (Ph-C_{2+C6}), 127.39 (Ph-C_{3+C5}), 120.56 (Benzyl-C₆), 111.65 (Benzyl-C₂), 111.37 (Benzyl-C₅), 60.83 (COOEt-CH₂), 55.31 (-OCH₃), 52.44 (-NCH₂), 21.07 (-CH₃), 21.04 (-OCH₃), 14.11 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 492.2$ [M+Na]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-4-{N-benzyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (98)

Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-(benzylamino)benzoat (500 mg; 1.96 mmol), E2: Pyridin (155 mg; 1.96 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (495 mg; 1.96 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 45 % (416 mg).

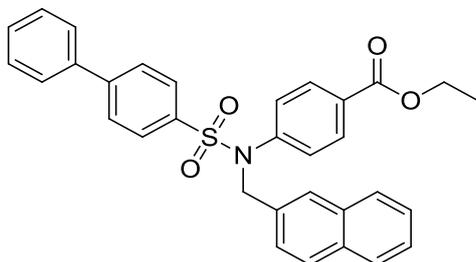
¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.80–7.75 (m, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Biph'-*H*₃+*H*₅), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Biph'-*H*₄), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 7.28–7.23 (m, 4H, Benzyl-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.20–7.16 (m, 1H, Benzyl-*H*₄), 4.90 (s, 2H, -NCH₂), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.85 (-COOEt), 152.64 (Biph-C₄), 139.34 (Biph-C₁), 130.89 (Ph-C₄), 129.71 (Ph'-C₄), 129.23 (Biph'-C₁), 128.40 (Ph'-C₁), 128.11 (Biph-C₃+C₅), 128.04 (Biph-C₂+C₆), 127.19 (Ph-C₁), 127.14 (Ph'-C₃+C₅), 126.85 (Biph'-C₃+C₅), 126.75 (Ph'-C₂+C₆), 126.17 (Biph'-C₄), 126.04 (Biph'-C₂+C₆), 116.34 (Ph-C₂+C₆), 111.28 (Ph-C₃+C₅), 59.54 (COOEt-CH₂), 45.85 (-NCH₂), 14.37 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 473.2 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(4-methylphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoate (99)

Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(4-methylphenyl)methyl]amino}benzoat (500 mg; 1.86 mmol), E2: Pyridin (155 mg; 1.86 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (495 mg; 1.86 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 52 % (473 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.80–7.74 (m, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Biph'- H_3+H_5), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Biph'- H_4), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Benzyl- H_2+H_6), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Benzyl- H_3+H_5), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.84 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 2.19 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.15 ($-\text{COOEt}$), 144.85 (Biph- C_4), 142.91 (Biph- C_1), 138.25 (Ph- C_4), 136.89 (Ph'- C_4), 136.23 (Biph'- C_1), 132.70 (Ph'- C_1), 129.80 (Biph- C_3+C_5), 129.35 (Biph- C_2+C_6), 129.12 (Ph- C_1), 128.25 (Ph'- C_3+C_5), 128.14 (Biph'- C_3+C_5), 127.67 (Ph'- C_2+C_6), 127.23 (Biph'- C_4), 126.86 (Biph'- C_2+C_6), 126.29 (Ph- C_2+C_6), 126.18 (Ph- C_3+C_5), 61.01 (COOEt-CH_2), 52.69 ($-\text{NCH}_2$), 20.73 ($-\text{CH}_3$), 14.22 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 508.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N-[(\text{naphthalen-2-yl})\text{methyl}][1,1'-\text{biphenyl}]-4\text{-sulfonamido}\}$ benzoate (100)

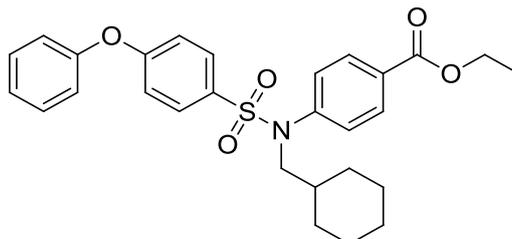


Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4- $\{[(\text{naphthalen-2-yl})\text{methyl}]\text{amino}\}$ benzoat (500 mg; 1.64 mmol), E2: Pyridin (130 mg; 1.64 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (414 mg; 1.64 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 35 % (300 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.87–7.70 (m, 10H, Biph- $H_2+H_3+H_5+H_6$, Biph'- H_3+H_5 , Naphthyl- $H_3+H_4+H_5+H_8$), 7.59–7.50 (m, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.50–7.41 (m, 4H, Naphthyl- $H_1+H_6+H_7$, Biph'- H_4), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 5.06 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.09 ($-\text{COOEt}$), 144.94 (Biph- C_4), 142.93 (Biph- C_1), 138.26 (Ph- C_4), 136.18 (Biph'- C_1), 133.41 (Naphthyl- C_2), 132.73 (Naphthyl- C_9), 132.40 (Naphthyl- C_{10}), 129.84 (Biph- C_3+C_5), 129.37 (Biph- C_2+C_6), 128.93 (Ph- C_1), 128.75 (Biph'- C_3+C_5), 128.29 (Naphthyl- C_1), 128.24 (Naphthyl- C_8), 128.22

(Biph'-C4), 127.72 (Biph'-C2+C6), 127.65 (Ph-C2+C6), 127.26 (Ph-C3+C5), 127.19 (Naphthyl-C4), 126.87 (Naphthyl-C5), 126.49 (Naphthyl-C3), 126.29 (Naphthyl-C7), 126.03 (Naphthyl-C6), 61.00 (COOEt-CH₂), 53.19 (-NCH₂), 14.18 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 522.7$ [M+H]⁺.

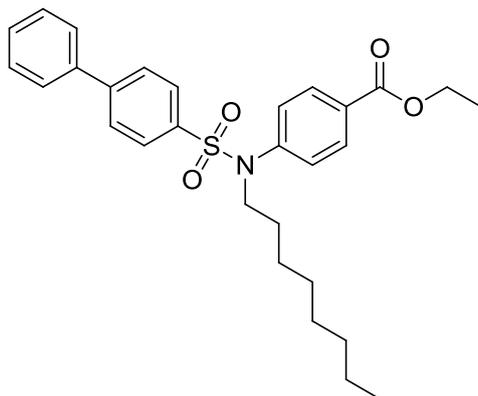
Charakterisierung von Ethyl-4-[N-(cyclohexylmethyl)-4-phenoxybenzensulfonamido]benzoat (101)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(cyclohexylmethyl)amino]benzoat (500 mg; 1.64 mmol), E2: Pyridin (130 mg; 1.64 mmol), E3: 4-Phenoxysulfonylchlorid (414 mg; 1.64 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 35 % (300 mg).

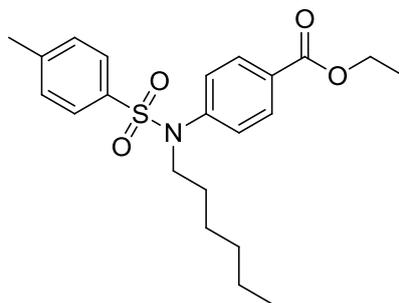
¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.53–7.44 (m, 4H), 7.30–7.23 (m, 3H), 7.16–7.06 (m, 4H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH₂), 3.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, -NCH₂), 1.68–1.52 (m, 5H, Cyclohexyl-H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH₃), 1.17–0.85 (m, 6H, Cyclohexyl-H). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.08 (-COOEt), 161.00 (PhSO₂-C4), 154.67 (-OPh'-C1), 143.49 (Ph-C4), 131.15 (PhSO₂-C1), 130.45 (PhSO₂-C2+C6), 129.90 (-OPh'-C3+C5), 129.79 (Ph-C1), 128.69 (Ph-C2+C6), 128.12 (Ph-C3+C5), 125.07 (-OPh'-C4), 120.16 (-OPh'-C2+C6), 117.59 (PhSO₂-C3+C5), 60.89 (COOEt-CH₂), 55.14 (-NCH₂), 35.52 (Cyclohexyl-C1), 29.87 (Cyclohexyl-C2+C6), 25.92 (Cyclohexyl-C4), 25.06 (Cyclohexyl-C3+C5), 14.16 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 493.9$ [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 4-{*N*-octyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (102)



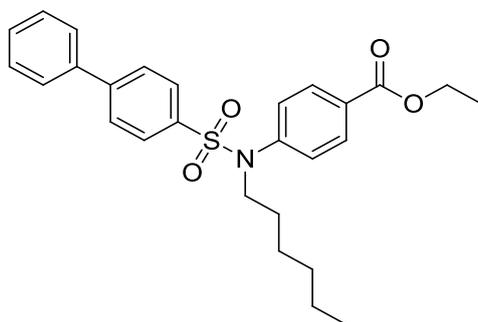
Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-(octylamino)benzoat (200 mg; 0.72 mmol), E2: Pyridin (57 mg; 0.72 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (182 mg; 0.72 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 60 % (214 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.94 (m, *J* = 8.8 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.76–7.74 (m, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.53–7.50 (m, 2H, Biph'-*H*₃+*H*₅), 7.49–7.40 (m, 1H, Biph'-*H*₄), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-*CH*₂), 3.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, -*NCH*₂), 1.32–1.15 (m, 15H, COOEt-*CH*₃, *n*-Octyl-*CH*₂), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *n*-Octyl-*CH*₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.10 (-COOEt), 144.56 (Biph-*C*₄), 142.98 (Biph-*C*₁), 138.17 (Ph-*C*₄), 136.08 (Biph'-*C*₁), 129.95 (Biph-*C*₃+*C*₅), 129.21 (Biph-*C*₂+*C*₆), 128.78 (Ph-*C*₁), 128.74 (Biph'-*C*₃+*C*₅), 128.15 (Biph'-*C*₄), 127.94 (Biph'-*C*₂+*C*₆), 127.44 (Ph-*C*₂+*C*₆), 127.10 (Ph-*C*₃+*C*₅), 60.93 (COOEt-*CH*₂), 49.19 (-*NCH*₂), 31.11 (*n*-Octyl-*C*), 28.50 (*n*-Octyl-*C*), 28.27 (*n*-Octyl-*C*), 27.41 (*n*-Octyl-*C*), 25.59 (*n*-Octyl-*C*), 22.05 (*n*-Octyl-*C*), 14.17 (COOEt-*CH*₃), 13.93 (*n*-Octyl-*C*). **MS (ESI⁺):** *m/z* = 494.2 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-4-(*N*-hexyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoat (103)

Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-(hexylamino)benzoat (225 mg; 0.90 mmol), E2: Pyridin (71 mg; 0.90 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (172 mg; 0.90 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 64 % (233 mg).

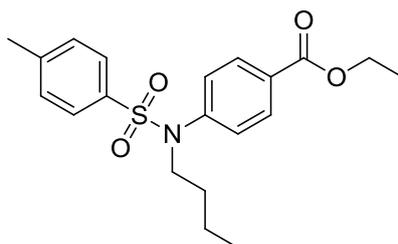
¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.40 (m, 4H, Ph'-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 3.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, -NCH₂), 2.38 (s, 3H, -CH₃), 1.35–1.09 (m, 11H, COOEt-CH₃, *n*-Hexyl-CH₂), 0.80 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, *n*-Hexyl-CH₃).
¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 165.18 (-COOEt), 143.79 (Ph'-C₄), 143.12 (Ph-C₄), 134.51 (Ph'-C₁), 129.94 (Ph'-C₃+C₅), 129.89 (Ph'-C₂+C₆), 128.72 (Ph-C₁), 128.06 (Ph-C₂+C₆), 127.32 (Ph-C₃+C₅), 60.99 (COOEt-CH₂), 49.15 (-NCH₂), 30.61 (*n*-Hexyl-C), 27.43 (*n*-Hexyl-C), 25.35 (*n*-Hexyl-C), 21.98 (*n*-Hexyl-C), 21.10 (-CH₃), 14.22 (COOEt-CH₃), 13.87 (*n*-Hexyl-C). **MS (ESI+):** *m/z* = 404.0 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-4-{*N*-hexyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (104)

Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-(hexylamino)benzoat (225 mg; 0.90 mmol), E2: Pyridin (71 mg; 0.90 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (228 mg; 0.90 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 33 % (120 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.92 (dd, J = 8.6 Hz, 4H, Biph- H_2+H_6 , Ph- H_2+H_6), 7.75 (d, J = 6.8 Hz, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.57–7.38 (m, 3H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt- CH_2), 3.63 (s, 2H, - NCH_2), 1.35–1.09 (m, 11H, COOEt- CH_3 , n -Hexyl- CH_2), 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H, n -Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.27 (-COOEt), 144.70 (Biph- C_4), 143.09 (Biph- C_1), 140.41 (Ph- C_4), 138.2 (Biph'- C_1), 130.08 (Biph- C_3+C_5), 129.35 (Biph- C_2+C_6), 129.12 (Ph- C_1), 128.27 (Biph'- C_3+C_5), 127.22 (Biph'- C_4), 126.88 (Biph'- C_2+C_6), 126.30 (Ph- C_2+C_6), 126.20 (Ph- C_3+C_5), 61.09 (COOEt- CH_2), 49.37 (- NCH_2), 30.66 (n -Hexyl- C), 27.50 (n -Hexyl- C), 25.40 (n -Hexyl- C), 22.04 (n -Hexyl- C), 14.27 (COOEt- CH_3), 13.94 (n -Hexyl- C). **MS (ESI+):** m/z = 466.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

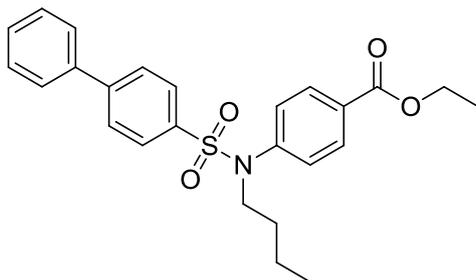
Charakterisierung von Ethyl-4-(N -butyl-4-methylbenzenesulfonamido)benzoat (105)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-(butylamino)benzoat (160 mg; 0.72 mmol), E2: Pyridin (57 mg; 0.72 mmol), E3: p -Toluolsulfonsäurechlorid (138 mg; 0.72 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 79 % (214 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.45–7.36 (m, 4H, Ph'- $H_2+H_3+H_5+H_6$), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt- CH_2), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H, - NCH_2), 2.38 (s, 3H, - CH_3), 1.34–1.23 (m, 7H, n -Butyl- CH_2 , COOEt- CH_3), 0.79 (t, J = 7.0 Hz, 3H, n -Butyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.16 (-COOEt), 143.77 (Ph'- C_4), 143.11 (Ph- C_4), 134.46 (Ph'- C_1), 129.93 (Ph'- C_3+C_5), 129.88 (Ph'- C_2+C_6), 128.72 (Ph- C_1), 128.06 (Ph- C_2+C_6), 127.30 (Ph- C_3+C_5), 60.97 (COOEt- CH_2), 48.82 (- NCH_2), 29.58 (n -Butyl- C), 21.09 (- CH_3), 18.94 (n -Butyl- C), 14.21 (COOEt- CH_3), 13.38 (n -Butyl- C). **MS (ESI+):** m/z = 376.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

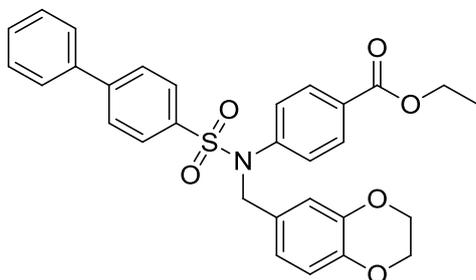
Charakterisierung von Ethyl-4-{*N*-butyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (106)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-(butylamino)benzoat (160 mg; 0.72 mmol), E2: Pyridin (57 mg; 0.72 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (183 mg; 0.72 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 66 % (208 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.75 (dd, *J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.55–7.41 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-*CH*₂), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -*NCH*₂), 1.39–1.23 (m, 7H, COOEt-*CH*₃, *n*-Butyl-*CH*₂), 0.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *n*-Butyl-*CH*₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.07 (-COOEt), 144.54 (Biph-*C*₄), 142.96 (Biph-*C*₁), 138.15 (Ph-*C*₄), 136.01 (Biph'-*C*₁), 129.93 (Biph-*C*₃+*C*₅), 129.19 (Biph-*C*₂+*C*₆), 128.78 (Ph-*C*₁), 128.72 (Biph'-*C*₃+*C*₅), 128.12 (Biph'-*C*₄), 127.92 (Biph'-*C*₂+*C*₆), 127.43 (Ph-*C*₂+*C*₆), 127.09 (Ph-*C*₃+*C*₅), 60.90 (COOEt-*CH*₂), 48.91 (-*NCH*₂), 29.57 (*n*-Butyl-*C*), 18.90 (*n*-Butyl-*C*), 14.15 (COOEt-*CH*₃), 13.34 (*n*-Butyl-*C*). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 436.6 [M-H]⁻.

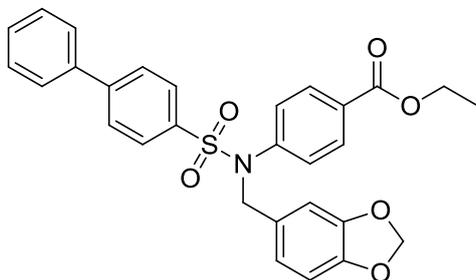
Charakterisierung von Ethyl-4-{*N*-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (107)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methylamino]benzoat (900 mg; 2.87 mmol), E2: Pyridin (227 mg; 2.87 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (725 mg; 2.87 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 35 % (532 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.77 (dd, J = 8.1 Hz, 4J = 1.4 Hz, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.58–7.41 (m, 3H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.72 (d, J = 3.7 Hz, 3H, Benzodioxan- $H_1+H_3+H_4$), 4.77 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 4.15 (s, 4H, Benzodioxan- CH_2), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.02 ($-\text{COOEt}$), 144.72 (Biph- C_4), 143.08 (Benzodioxan- C_4), 142.82 (Biph- C_1), 142.75 (Benzodioxan- C_3), 138.15 (Ph- C_4), 136.16 (Biph'- C_1), 129.71 (Biph- C_3+C_5), 129.22 (Biph- C_2+C_6), 128.77 (Ph- C_1), 128.60 (Biph'- C_3+C_5), 128.53 (Benzodioxan- C_1), 128.00 (Biph'- C_4), 127.98 (Biph'- C_2+C_6), 127.55 (Ph- C_2+C_6), 127.13 (Ph- C_3+C_5), 120.99 (Benzodioxan- C_6), 117.00 (Benzodioxan- C_2), 116.84 (Benzodioxan- C_5), 63.95 (Benzodioxan- CH_2), 63.91 (Benzodioxan- CH_2), 60.87 (COOEt-CH_2), 52.13 ($-\text{NCH}_2$), 14.13 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 552.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4-{ N -[(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoate (108)

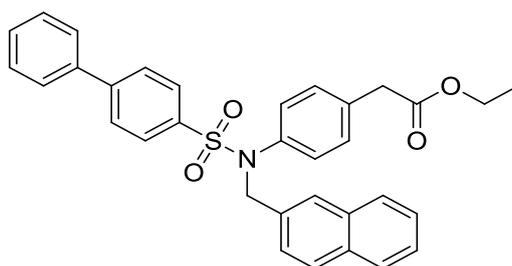


Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino}benzoat (700 mg; 2.34 mmol), E2: Pyridin (185 mg; 2.34 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (591 mg; 2.34 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 66 % (795 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.77 (dd, J = 8.1 Hz, 4J = 1.3 Hz, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.57–7.43 (m, 3H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.80–6.68 (m, 3H, Benzodioxol- $H_1+H_3+H_4$), 5.94 (s, 2H, Benzodioxol- CH_2), 4.79 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.01 ($-\text{COOEt}$), 147.28 (Biph- C_4), 146.63 (Benzodioxol- C_5), 144.73 (Benzodioxol- C_6),

142.69 (Biph-C1), 138.14 (Ph-C4), 136.12 (Biph'-C1), 129.68 (Benzodioxol-C2), 129.33 (Biph-C2+C6), 129.22 (Biph-C3+C5), 128.77 (Ph-C1), 128.61 (Biph'-C3+C5), 128.15 (Biph'-C4), 128.03 (Biph'-C2+C6), 127.55 (Ph-C2+C6), 127.12 (Ph-C3+C5), 121.82 (Benzodioxol-C3), 108.39 (Benzodioxol-C1), 108.09 (Benzodioxol-C4), 101.01 (Benzodioxol-CH₂), 60.87 (COOEt-CH₂), 52.51 (-NCH₂), 14.12 (COOEt-CH₃).

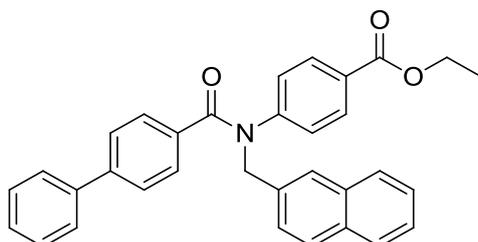
Charakterisierung von Ethyl-2-(4-{*N*-[(naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}phenyl)acetat (109)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 2-(4-[[[(naphthalen-2-yl)methyl]amino} phenyl)acetat (400 mg; 1.64 mmol), E2: Pyridin (129 mg; 1.64 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (414 mg; 1.64 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 66 % (580 mg).

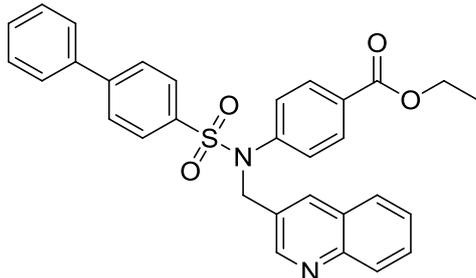
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph-H₂+H₆), 7.87–7.82 (m, 2H, Biph-H₃+H₅), 7.82–7.74 (m, 5H, Biph'-H₃+H₅, Naphthyl-H₃+H₄+H₅), 7.72 (s, 1H, Naphthyl-H₈), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Biph'-H₂+H₆), 7.51–7.41 (m, 4H, Biph'-H₄, Naphthyl-H₁+H₆+H₇), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-H₃+H₅), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph-H₂+H₆), 4.99 (s, 2H, -NCH₂), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 3.56 (s, 2H, -CH₂-COOEt), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 170.84 (-COOEt), 144.56 (Biph-C₄), 138.24 (Biph-C₁), 137.25 (Ph-C₄), 136.69 (Biph'-C₁), 133.99 (Naphthyl-C₂), 133.81 (Naphthyl-C₉), 132.67 (Naphthyl-C₁₀), 132.32 (Biph-C₃+C₅), 129.92 (Biph-C₂+C₆), 129.25 (Ph-C₁), 128.76 (Biph'-C₃+C₅), 128.33 (Naphthyl-C₁), 128.12 (Naphthyl-C₈), 128.09 (Biph'-C₄), 127.63 (Biph'-C₂+C₆), 127.56 (Ph-C₂+C₆), 127.50 (Ph-C₃+C₅), 127.15 (Naphthyl-C₄), 126.88 (Naphthyl-C₅), 126.30 (Naphthyl-C₃), 126.07 (Naphthyl-C₇), 125.99 (Naphthyl-C₆), 60.29 (COOEt-CH₂), 53.72 (-NCH₂), 39.59 (-CH₂-COOEt), 14.00 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 536.1 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N-[(naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-amido\}$ benzoat (110)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 4- $\{[(naphthalen-2-yl)methyl]amino\}$ benzoat (400 mg; 1.31 mmol), E2: Biphenyl-4-carbonylchlorid (284 mg; 1.31 mmol), E3: Pyridin (104 mg; 1.31 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 78 % (420 mg).

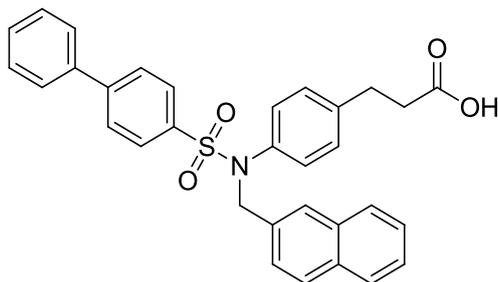
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, Ph- H_3+H_5 , Naphthyl- H_8), 7.81–7.69 (m, 3H, Naphthyl- H_5 , Biph- H_2+H_6), 7.68–7.55 (m, 4H, Biph- H_3+H_5 , Naphthyl- H_1+H_4), 7.54–7.34 (m, 8H, Biph'- $H_2+H_3+H_4+H_5+H_6$, Naphthyl- $H_3+H_6+H_7$), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 5.37 (s, 2H, - NCH_2), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 169.59 (- NC=O), 164.97 (- COOEt), 147.22 (Ph- C_4), 141.48 (Biph'- C_1), 138.79 (Biph- C_4), 134.83 (Biph- C_1), 134.57 (Naphthyl- C_2), 132.83 (Naphthyl- C_9), 132.24 (Naphthyl- C_{10}), 129.97 (Ph- C_2+C_6), 129.44 (Naphthyl- C_1), 129.05 (Naphthyl- C_8 , Biph'- C_3+C_5), 128.20 (Naphthyl- C_3), 128.09 (Naphthyl- C_4 , Biph'- C_4), 127.71 (Naphthyl- C_5), 127.56 (Biph- C_3+C_5), 127.45 (Biph- C_2+C_6), 126.75 (Biph'- C_2+C_6), 126.43 (Naphthyl- C_7), 126.30 (Naphthyl- C_6), 126.15 (Ph- C_1), 125.99 (Ph- C_3+C_5), 60.81 (COOEt-CH_2), 52.64 (- NCH_2), 14.08 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** $m/z = 486.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(chinolin-3-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (111)

Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[[(chinolin-3-yl)methyl]amino]benzoat (350 mg; 1.14 mmol), E2: Pyridin (90 mg; 1.14 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (289 mg; 1.14 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 71 % (424 mg).

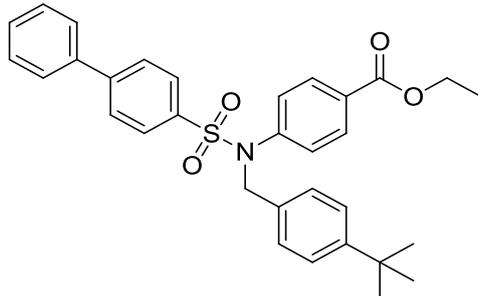
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Chinolin- H_2), 8.22 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, Chinolin- H_8), 8.03–7.87 (m, 4H, Biph- H_2+H_6 , Ph- H_2+H_6), 7.87–7.67 (m, 7H, Biph- H_3+H_5 , Biph'- H_2+H_6 , Chinolin- $H_4+H_5+H_7$), 7.61–7.43 (m, 4H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$, Chinolin- H_6), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 5.14 (s, 2H, - NCH_2), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 164.94 (- COOEt), 150.65 (Biph- C_4), 146.72 (Chinolin- C_3), 144.97 (Chinolin- C_9), 142.63 (Chinolin- C_1), 138.16 (Biph- C_1), 135.78 (Ph- C_4), 135.38 (Biph'- C_1), 129.88 (Biph- C_3+C_5), 129.83 (Biph- C_2+C_6), 129.29 (Ph- C_1), 129.02 (Chinolin- C_8), 128.90 (Chinolin- C_2), 128.87 (Biph'- C_3+C_5), 128.53 (Chinolin- C_4), 128.30 (Chinolin- C_5), 128.22 (Chinolin- C_7), 128.05 (Chinolin- C_6), 127.67 (Biph'- C_4), 127.21 (Biph'- C_2+C_6), 127.20 (Ph- C_2+C_6), 127.09 (Ph- C_3+C_5), 60.93 (COOEt-CH_2), 50.79 (- NCH_2), 14.11 (COOEt-CH_3). **MS (ESI+):** $m/z = 523.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Charakterisierung von 3-(4-{N-[(naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}phenyl)propionsäure (112)



Synthese Stufe II: E1: 3-(4-{{[(Naphthalen-2-yl)methyl]amino}phenyl)propionsäure (440 mg; 1.44 mmol), E2: Pyridin (114 mg; 1.44 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (364 mg; 1.44 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 16 % (118 mg).

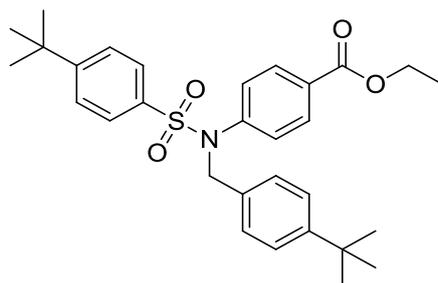
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.08 (s, 1H, -COOH), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Biph-H2+H6), 7.86–7.73 (m, 8H, Biph-H3+H5, Biph'-H3+H5, Naphthyl-H3+H4+H5+H8), 7.58–7.44 (m, 6H, Biph'-H2+H4+H6, Naphthyl-H1+H6+H7), 7.13–7.03 (m, 4H, Ph-H2+H3+H5+H6), 4.98 (s, 2H, -NCH₂), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 173.65 (-COOH), 144.49 (Biph-C4), 140.47 (Biph-C1), 138.25 (Ph-C4), 136.76 (Biph'-C1), 136.54 (Naphthyl-C2), 133.94 (Naphthyl-C9), 132.67 (Naphthyl-C10), 132.29 (Biph-C3+C5), 129.22 (Biph-C2+C6), 128.68 (Ph-C1), 128.31 (Biph'-C3+C5), 128.08 (Naphthyl-C1), 127.62 (Naphthyl-C8), 127.54 (Biph'-C4), 127.44 (Biph'-C2+C6), 127.13 (Ph-C2+C6), 126.78 (Ph-C3+C5), 126.75 (Naphthyl-C4), 126.29 (Naphthyl-C5), 126.03 (Naphthyl-C3), 125.97 (Naphthyl-C7), 125.95 (Naphthyl-C6), 53.76 (-NCH₂), 34.62 (-CH₂), 30.71 (-CH₂-COOEt). **MS (ESI-):** $m/z = 520.2$ [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₃₂H₂₇NO₄S [521.63])** C, H, N, S (%): berechnet: C 73.68, H 5.22, N 2.69, S 6.15; gefunden: C 73.72, H 5.24, N 2.63, S 6.17; Abweichung: C -0.04, H -0.02, N +0.06, S -0.02.

Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (113)

Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl]amino}benzoat (1.18 g; 3.80 mmol), E2: Pyridin (300 mg; 3.80 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (960 mg; 3.80 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 41 % (819 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.81–7.74 (m, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.59–7.42 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *tert*-Butyl-Ph-*H*₃+*H*₅), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *tert*-Butyl-Ph-*H*₂+*H*₆), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.87 (s, 2H, -NCH₂), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃), 1.20 (s, 9H). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.05 (-COOEt), 149.92 (Ph'-C₄), 144.77 (Biph-C₄), 143.03 (Biph-C₁), 138.17 (Ph-C₄), 136.14 (Biph'-C₁), 132.84 (Ph'-C₁), 129.79 (Biph-C₃+C₅), 129.26 (Biph-C₂+C₆), 128.05 (Ph-C₁), 127.91 (Biph'-C₃+C₅), 127.72 (Biph'-C₄), 127.59 (Ph'-C₂+C₆), 127.16 (Biph'-C₂+C₆), 126.78 (Ph-C₂+C₆), 126.19 (Ph-C₃+C₅), 125.25 (Ph'-C₃+C₅), 60.91 (COOEt-CH₂), 52.40 (-NCH₂), 34.22 (*tert*-Butyl-C), 31.09 (*tert*-Butyl-CH₃), 14.15 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 528.3 [M+H]⁺.

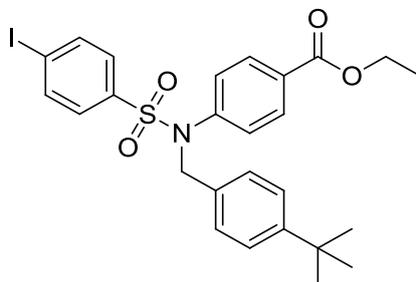
Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl]-4-*tert*-butylbenzensulfonamido}benzoat (114)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[4-*tert*-butylphenyl)methyl]amino}benzoat (500 mg; 1.61 mmol), E2: Pyridin (127 mg; 1.61 mmol), E3: 4-*tert*-Butylbenzensulfonylchlorid (374 mg; 1.61 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 59 % (476 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.88–7.80 (m, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.66–7.60 (m, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.60–7.53 (m, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.37–7.29 (m, 2H, Benzyl-*H*₂+*H*₆), 7.29–7.23 (m, 2H, Benzyl-*H*₃+*H*₅), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.82 (s, 2H, -NCH₂), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.31 (s, 9H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH₃), 1.19 (s, 9H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 165.00 (-COOEt), 156.46 (Ph'-C₄), 149.81 (-NCH₂-Ph-C₄), 143.11 (Ph-C₄), 134.82 (Ph'-C₁), 132.89 (-NCH₂-Ph-C₁), 129.70 (Ph-C₁), 128.32 (Ph'-C₂+C₆), 127.65 (Ph'-C₃+C₅), 127.62 (-NCH₂-Ph-C₂+C₆), 127.21 (Ph-C₂+C₆), 126.32 (Ph-C₃+C₅), 125.16 (-NCH₂-Ph-C₃+C₅), 60.84 (COOEt-CH₂), 52.17 (-NCH₂), 34.99 (*tert*-Butyl-C), 34.17 (*tert*-Butyl-C), 31.05 (*tert*-Butyl-CH₃), 30.78 (*tert*-Butyl-CH₃), 14.13 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 508.2$ [M+H]⁺.

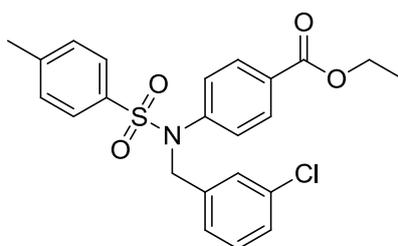
Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl]-4-iodbenzen sulfonamido}benzoat (115)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[4-*tert*-butylphenyl)methyl]amino}benzoat (500 mg; 1.61 mmol), E2: Pyridin (127 mg; 1.61 mmol), E3: 4-Iodbenzensulfonylchlorid (486 mg; 1.61 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 34 % (316 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Biph'- H_3+H_5), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.80 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH_2), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH_3), 1.19 (s, 9H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 164.96 ($-\text{COOEt}$), 149.90 (Ph'- C_4), 142.74 (PhI- C_4), 138.38 (Ph- C_4), 136.82 (Ph'- C_1), 132.62 (PhI- C_3+C_5), 129.77 (Ph- C_3+C_5), 128.89 (PhI- C_2+C_6), 128.67 (Ph'- C_2+C_6), 128.01 (Ph- C_2+C_6), 127.70 (Ph- C_1), 125.25 (Ph'- C_3+C_5), 102.11 (PhI- C_4), 60.88 (COOEt-CH_2), 34.19 (*tert*-Butyl- C), 31.05 (*tert*-Butyl- CH_3), 14.12 (COOEt-CH_3). **MS (ESI-):** $m/z = 576.8$ $[\text{M-H}]^-$.

Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N-[(3\text{-chlorphenyl})\text{methyl}]-4\text{-methylbenzen sulfonamido}\}$ benzoat (116)

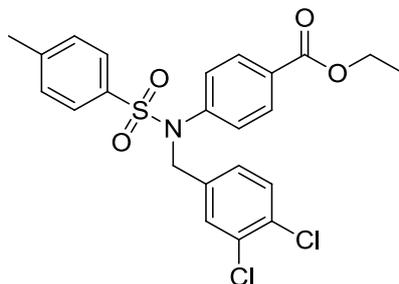


Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[$(3\text{-chlorphenyl})\text{methyl}$]amino]benzoat (900 mg; 3.11 mmol), E2: Pyridin (237 mg; 3.11 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (591 mg; 3.11 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 46 % (639 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.30–7.22 (m, 6H, Ph- H_3+H_5 , PhCl- $H_2+H_4+H_5+H_6$), 4.85 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH_2), 2.41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 164.95 ($-\text{COOEt}$), 144.08 (Ph'- C_4), 142.78 (Ph- C_4), 138.59 (PhCl- C_1), 134.33 (Ph'- C_1), 133.00 (PhCl- C_3), 130.34 (Ph'- C_3+C_5), 129.99 (Ph- C_1), 129.75 (PhCl- C_2), 129.59 (PhCl- C_5), 127.88 (Ph'- C_2+C_6), 127.78 (PhCl- C_4), 127.53 (PhCl- C_6), 127.38 (Ph- C_2+C_6), 126.67 (Ph- C_3+C_5), 60.87 (COOEt-CH_2), 51.99 ($-\text{NCH}_2$), 21.07 ($-\text{CH}_3$), 14.11 (COOEt-CH_3).

MS (ESI+): $m/z = 467.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

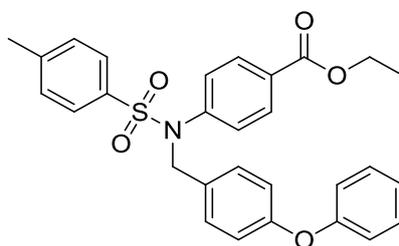
Charakterisierung von Ethyl-4- $\{N-[(3,4\text{-dichlorphenyl})\text{methyl}]-4\text{-methylbenzen sulfonamido}\}$ benzoat (117)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4- $\{[(3,4\text{-dichlorphenyl})\text{methyl}]\text{amino}\}$ benzoat (1.0 g; 3.08 mmol), E2: Pyridin (244 mg; 3.08 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (587 mg; 3.08 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 71 % (1.02 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 3H, Ph'- H_2+H_6 , PhCl $_2$ - H_5), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H, PhCl $_2$ - H_2), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.29–7.26 (m, 3H, Ph- H_3+H_5 , PhCl $_2$ - H_6), 4.85 (s, 2H, -NCH $_2$), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH $_2$), 2.41 (s, 3H, -CH $_3$), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH $_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 164.94 (-COOEt), 144.16 (Ph'-C4), 142.67 (Ph-C4), 137.33 (Ph'-C1), 134.20 (3,4-PhCl-C1), 130.99 (3,4-PhCl-C2), 130.70 (3,4-PhCl-C3), 130.16 (3,4-PhCl-C4), 130.01 (Ph'-C3+C5), 129.97 (Ph-C1), 129.80 (3,4-PhCl-C5), 128.69 (3,4-PhCl-C6), 128.34 (Ph'-C2+C6), 127.81 (Ph-C2+C6), 127.40 (Ph-C3+C5), 60.89 (COOEt-CH $_2$), 51.47 (-NCH $_2$), 21.07 (-CH $_3$), 14.12 (COOEt-CH $_3$). **MS (ESI+):** m/z = 478.9 [M+H] $^+$.

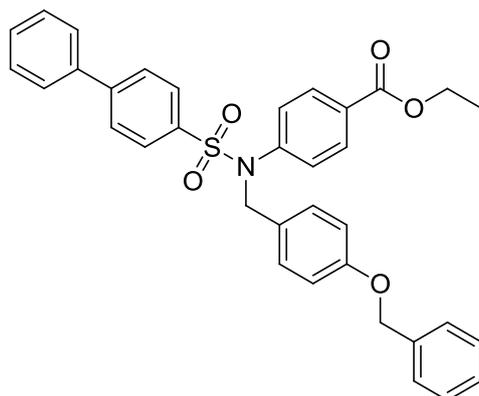
Charakterisierung von Ethyl 4- $\{N-[(4\text{-phenoxyphenyl})\text{methyl}]-4\text{-methylbenzen sulfonamido}\}$ benzoat (118)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4- $\{[(4\text{-phenoxyphenyl})\text{methyl}]\text{amino}\}$ benzoat (900 mg; 2.59 mmol), E2: Pyridin (205 mg; 2.59 mmol), E3: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (494 mg; 2.59 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 56 % (731 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 2H, PhO- H_2+H_6), 7.25 (t, J = 9.1 Hz, 4H, PhO- H_3+H_5 , -OPh- H_3+H_5), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H, -OPh- H_4), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H, -OPh- H_2+H_6), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.81 (s, 2H, - NCH_2), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt- CH_2), 2.41 (s, 3H, - CH_3), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.00 (-COOEt), 156.31 (-OPh'-C1), 156.07 (PhO-C4), 143.94 (Ph'-C4), 142.91 (Ph-C4), 134.51 (Ph'-C1), 130.71 (PhO-C1), 130.05 (-OPh'-C3+C5), 129.95 (Ph'-C3+C5), 129.85 (Ph-C1), 129.66 (PhO-C2+C6), 128.51 (Ph'-C2+C6), 128.02 (Ph-C2+C6), 127.36 (Ph-C3+C5), 123.61 (-OPh'-C4), 118.75 (PhO-C3+C5), 118.31 (-OPh'-C2+C6), 60.86 (COOEt- CH_2), 52.16 (- NCH_2), 21.07 (- CH_3), 14.13 (COOEt- CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 503.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-4-(N -{[4-(benzyloxy)phenyl]methyl}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido)benzoat (119)



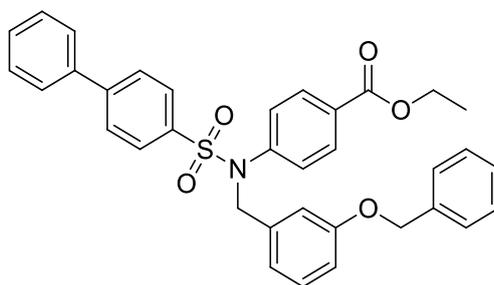
Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-({[4-(benzyloxy)phenyl]methyl}amino)benzoat (1.0 g; 2.77 mmol), E2: Pyridin (219 mg; 2.77 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (699 mg; 2.77 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 45 % (712 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Biph'- H_3+H_5), 7.48–7.44 (m, 1H, Biph'- H_4), 7.40–7.32 (m, 5H, -OPh'- $H_2+H_3+H_4+H_5+H_6$), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PhO- H_2+H_6), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PhO- H_3+H_5), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.99 (s, 2H, Benzyloxy- CH_2), 4.82 (s, 2H, - NCH_2), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOEt- CH_2), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOEt- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 165.01 (-COOEt), 157.75 (-PhO-C4), 144.71 (Biph-C4), 140.14

(Biph-C1), 138.16 (Ph-C4), 136.94 (Biph'-C1), 136.18 (-OPh'-C1), 129.67 (Biph'-C2+C6), 129.58 (Biph'-C3+C5), 129.22 (Biph-C2+C6), 128.96 (Biph-C3+C5), 128.43 (Ph-C1), 128.41 (PhO-C2+C6), 127.76 (Biph'-C3+C5), 127.56 (-PhO-C1), 127.13 (-OPh'-C3+C5), 126.75 (-OPh'-C2+C4+C6), 126.17 (Biph'-C2+C6), 126.04 (Ph-C2+C6), 114.87 (Ph-C3+C5), 114.62 (PhO-C3+C5), 69.14 (Benzyloxy-CH₂), 60.87 (COOEt-CH₂), 52.27 (-NCH₂), 14.13 (COOEt-CH₃).

MS (ESI+): $m/z = 600.1$ [M+Na]⁺.

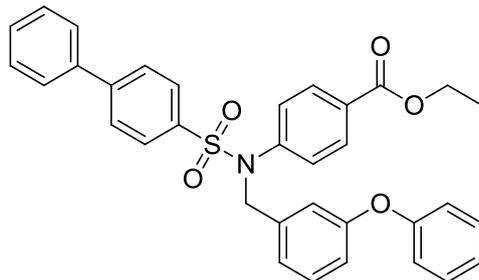
Charakterisierung von Ethyl 4-(*N*-{[3-(benzyloxy)phenyl]methyl}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido)benzoat (120)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-({[3-(benzyloxy)phenyl]methyl}amino)benzoat (700 mg; 1.94 mmol), E2: Pyridin (153 mg; 1.94 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (489 mg; 1.94 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 71 % (796 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.78–7.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.56–7.45 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.38–7.33 (m, 5H, -OPh'-*H*₂+*H*₃+*H*₄+*H*₅+*H*₆), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, PhO-*H*₄+*H*₆), 7.16 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, PhO-*H*₅), 6.89–6.81 (m, 3H, Ph-*H*₃+*H*₅, PhO-*H*₂), 5.01 (s, 2H, Benzyloxy-CH₂), 4.87 (s, 2H, -NCH₂), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.00 (-COOEt), 158.30 (PhO-C3), 144.77 (Biph-C4), 142.83 (Biph-C1), 138.13 (Ph-C4), 137.38 (Biph'-C1), 136.93 (-PhO-C1), 136.14 (-OPh'-C1), 129.70 (Biph-C2+C6), 129.55 (Biph-C3+C5), 129.23 (PhO-C5), 128.78 (Ph-C1), 128.54 (Biph'-C3+C5), 128.42 (Biph'-C4), 128.05 (-OPh'-C3+C5), 127.94 (-OPh'-C2+C6), 127.81 (-OPh'-C4), 127.64 (Biph'-C2+C6), 127.57 (Ph-C2+C6), 127.13 (Ph-C3+C5), 120.48 (PhO-C6), 114.48 (PhO-C2), 113.91 (PhO-C4), 69.05 (Benzyloxy-CH₂), 60.86 (COOEt-CH₂), 52.65 (-NCH₂), 14.13 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 601.2$ [M+Na]⁺.

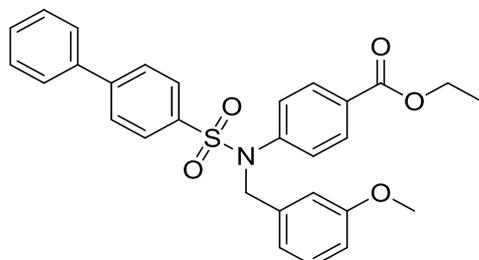
Charakterisierung von Ethyl-4-*N*-[(3-phenoxyphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (121)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[3-phenoxyphenyl)methyl]amino}benzoat (1.0 g; 2.88 mmol), E2: Pyridin (228 mg; 2.88 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (727 mg; 2.88 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 54 % (880 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.76 (dd, *J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.55–7.45 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.37–7.25 (m, 5H, -OPh'-*H*₂+*H*₃+*H*₄+*H*₅+*H*₆), 7.15–7.04 (m, 2H, PhO-*H*₄+*H*₆), 6.85–6.80 (m, 4H, PhO-*H*₂+*H*₅, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.88 (s, 2H, -NCH₂), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.02 (-COOEt), 156.43 (-OPh-C1), 144.78 (Biph-C4), 142.74 (Biph-C1), 138.14 (Ph-C4), 138.00 (Biph'-C1), 136.08 (PhO-C1), 130.20 (PhO-C5), 129.99 (Biph-C2+C6), 129.76 (Biph-C3+C5), 129.23 (-OPh-C3+C5), 128.79 (Ph-C1), 128.66 (Biph'-C3+C5), 128.12 (Biph'-C4), 128.04 (Biph'-C2+C6), 127.57 (Ph-C2+C6), 127.14 (Ph-C3+C5), 123.48 (PhO-C6), 123.30 (-OPh-C4), 118.45 (-OPh-C2+C6), 118.34 (PhO-C2), 117.94 (PhO-C4), 60.91 (COOEt-CH₂), 52.50 (-NCH₂), 30.72, 14.15 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 565.3 [M+H]⁺.

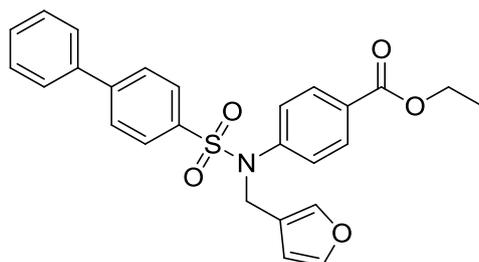
Charakterisierung von Ethyl 4-*N*-[(3-methoxyphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (122)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[[3-methoxyphenyl)methyl]amino}benzoat (500 mg; 1.94 mmol), E2: Pyridin (153 mg; 1.94 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (489 mg; 1.94 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 61 % (597 mg).

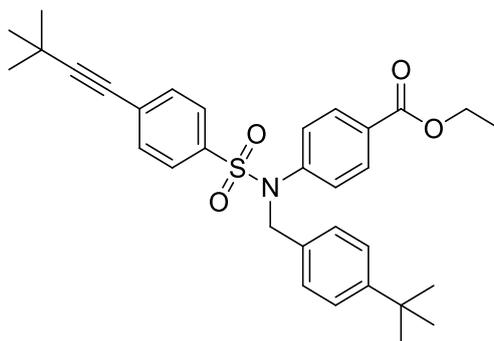
¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Biph-*H*2+*H*6), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.79–7.74 (m, 4H, Biph-*H*3+*H*5, Biph'-*H*2+*H*6), 7.57–7.43 (m, 3H, Biph'-*H*3+*H*4+*H*5), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph'-*H*4+*H*6), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ph'-*H*5), 6.85–6.80 (m, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 6.74 (dd, *J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, Ph'-*H*2), 4.87 (s, 2H, -NCH₂), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 164.99 (-COOEt), 159.19 (Ph'-C3), 144.77 (Biph-C4), 142.85 (Biph-C1), 138.14 (Ph-C4), 137.33 (Biph'-C1), 136.09 (Ph'-C1), 129.70 (Biph-C2+C6), 129.52 (Biph-C3+C5), 129.22 (Ph'-C5), 128.78 (Ph-C1), 128.05 (Biph'-C3+C4+C5), 127.95 (Biph'-C2+C6), 127.57 (Ph-C2+C6), 127.13 (Ph-C3+C5), 120.19 (Ph'-C6), 113.69 (Ph'-C2), 112.84 (Ph'-C4), 60.86 (COOEt-CH₂), 54.93 (-OCH₃), 52.63 (-NCH₂), 14.12 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 503.3 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 4-{*N*-[(furan-3-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (123)



Synthese Stufe II: E1: Ethyl 4-[(furan-3-yl)methylamino]benzoat (435 mg; 1.77 mmol), E2: Pyridin (140 mg; 1.77 mmol), E3: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (448 mg; 1.77 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 50 % (410 mg).

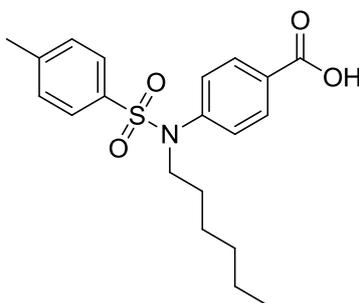
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Biph-*H*2+*H*6), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Biph-*H*3+*H*5), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Biph'-*H*2+*H*6), 7.54–7.51 (m, 3H, Biph'-*H*3+*H*4+*H*5), 7.47–7.45 (m, 2H, Furan-*H*4+*H*5), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 6.32 (s, 1H, Furan-*H*2), 4.73 (s, 2H, -NCH₂), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 165.03 (-COOEt), 144.74 (Biph-C4), 143.74 (Biph-C1), 142.67 (Furan-C2), 141.57 (Furan-C5), 138.13 (Ph-C4), 135.93 (Biph'-C1), 129.65 (Biph-C3+C5), 129.22 (Biph-C2+C6), 128.77 (Ph-C1), 128.69 (Biph'-C3+C5), 128.20 (Biph'-C4), 128.07 (Biph'-C2+C6), 127.52 (Ph-C2+C6), 127.13 (Ph-C3+C5), 119.84 (Furan-C3), 110.40 (Furan-C4), 60.88 (COOEt-CH₂), 44.48 (-NCH₂), 14.13 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 463.2 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-4-{N-[(4-tert-butylphenyl)methyl]4-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)benzensulfonamido}benzoat (124)

Synthese Stufe V: E1: *tert*-Butylacetylen (86 mg; 1.05 mmol), E2: Ethyl-4-{N-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl]4-iodbenzensulfonamido}benzoat (300 mg; 0.52 mmol), E3: Kupfer(I)iodid (4.99 mg; 0.03 mmol), E4: Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (7.36 mg, 0.01 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 86 % (240 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.87–7.79 (m, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.55 (s, 4H, Ph'-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.31–7.22 (m, 4H Benzyl-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.79 (s, 2H, -NCH₂), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOEt-CH₂), 1.31 (s, 9H, C≡C-*tert*-Butyl-CH₃), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOEt-CH₃), 1.19 (s, 9H, *tert*-Butyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 164.97 (-COOEt), 149.90 (Ph'-C₄), 142.81 (-NCH₂-Ph-C₄), 135.96 (Ph-C₄), 132.67 (Ph'-C₁), 132.09 (-NCH₂-Ph-C₁), 129.75 (Ph-C₁), 128.66 (Ph'-C₂+C₆), 128.18 (Ph'-C₃+C₅), 128.02 (-NCH₂-Ph-C₂+C₆), 127.70 (Ph-C₂+C₆), 127.55 (Ph-C₃+C₅), 125.22 (-NCH₂-Ph-C₃+C₅), 102.72 (C≡C-C(CH₃)₃), 77.92 (C≡C-C(CH₃)₃), 60.88 (COOEt-CH₂), 52.48 (-NCH₂), 34.19 (*tert*-Butyl-C), 31.05 (*tert*-Butyl-C-C≡C), 30.48 (*tert*-Butyl-CH₃), 27.76 (*tert*-Butyl-CH₃-C≡C), 14.12 (COOEt-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 532.2 [M+H]⁺.

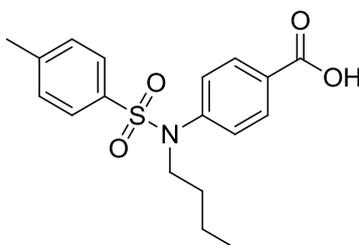
Charakterisierung von 4-(*N*-Hexyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoesäure (125)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-(*N*-hexyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoat (233 mg; 0.58 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (121 mg; 2.89 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 36 % (79 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.05 (s, 1H, -COOH), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.45–7.36 (m, 4H, Ph'-*H*2+*H*3+*H*5+*H*6), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 3.56 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, *n*-Hexyl- CH_2NR), 2.39 (s, 3H, - CH_3), 1.31–1.14 (m, 8H, *n*-Hexyl- CH_2), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, *n*-Hexyl- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 166.76 (-COOH), 143.73 (Ph'-*C*4), 142.80 (Ph'-*C*1), 134.58 (Ph-*C*4), 130.10 (Ph'-*C*3+*C*5), 129.87 (Ph'-*C*2+*C*6), 129.65 (Ph-*C*1), 127.96 (Ph-*C*2+*C*6), 127.31 (Ph-*C*3+*C*5), 49.19 (- NCH_2), 30.60 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.45 (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$), 25.35 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.98 (*n*-Hexyl- CH_2CH_3), 21.09 (Ph'- CH_3), 13.87 (*n*-Hexyl- CH_3). **MS (ESI-):** $m/z = 373.95$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. **Elementaranalyse ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ [375.48])** C, H, N, S (%): berechnet: C 63.97, H 6.71, N 3.73, S 8.54; gefunden: C 63.98, H 6.68, N 3.51, S 8.42; Abweichung: C -0.01, H -0.03, N +0.22, S +0.12.

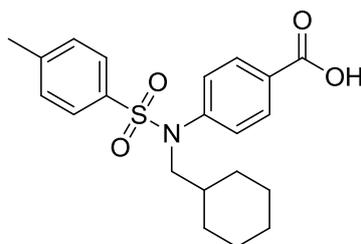
Charakterisierung von 4-(*N*-Butyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoesäure (126)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-(*N*-butyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoat (214 mg; 0.57 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (120 mg; 2.85 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 32 % (64 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.04 (s, 1H, -COOH), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 3.57–3.54 (m, 2H, *n*-Butyl- CH_2NR), 2.39 (s, 3H, - CH_3), 1.30–1.17 (m, 4H, *n*-Butyl- CH_2), 0.80 (t, J = 6.9 Hz, 3H, *n*-Butyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.68 (-COOH), 143.65 (Ph'-C4), 142.73 (Ph-C4), 134.50 (Ph'-C1), 130.03 (Ph'-C3+C5), 129.80 (Ph-C1), 129.63 (Ph'-C2+C6), 127.89 (Ph-C2+C6), 127.25 (Ph-C3+C5), 48.82 (-NCH₂), 29.56 (-CH₂CH₂CH₃), 21.03 (Ph-CH₃), 18.90 (-CH₂CH₃), 13.34 (*n*-Butyl-CH₃). **MS (ESI+):** m/z = 348.2 [M+H]⁺. **Elementaranalyse (C₁₈H₂₁NO₄S [347.43])** C, H, N, S (%): berechnet: C 62.23, H 6.09, N 4.03, S 9.23; gefunden: C 62.16, H 6.05, N 3.87, S 9.42; Abweichung: C +0.07, H +0.04, N +0.16, S -0.19.

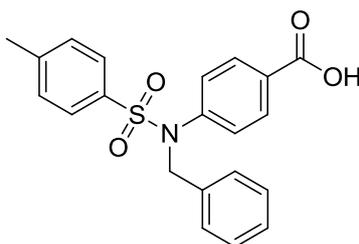
Charakterisierung von 4-[*N*-(Cyclohexylmethyl)-4-methylbenzensulfonamido]benzoesäure (127)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-[*N*-(cyclohexylmethyl)-4-methylbenzensulfonamido]benzoat (130 mg; 0.31 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (66 mg; 1.56 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 69 % (83 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.05 (s, 1H, -COOH), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 3.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H, -NCH₂), 2.38 (s, 3H, - CH_3), 1.67–1.52 (m, 5H, Cyclohexyl- H), 1.18–0.83 (m, 6H, Cyclohexyl- H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.74 (-COOH), 143.66 (Ph'-C4), 143.17 (Ph'-C1), 134.53 (Ph-C4), 130.08 (Ph'-C3+C5), 129.83 (Ph'-C2+C6), 129.60 (Ph-C1), 127.89 (Ph-C3+C5), 127.26 (Ph-C2+C6), 55.14 (-NCH₂), 35.52 (Cyclohexyl-C1), 29.91 (Cyclohexyl-C2+C6), 25.97 (Cyclohexyl-C4), 25.10 (Cyclohexyl-C3+C5), 21.07 (-CH₃). **MS (ESI-):** m/z = 386.6 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₁H₂₅NO₄S [387.49])** C, H, N, S (%): berechnet: C 65.09, H 6.50, N 3.61, S 8.27; gefunden: C 64.79, H 6.47, N 3.43, S 8.62; Abweichung: C +0.30, H +0.03, N +0.18, S -0.35.

Charakterisierung von 4-(*N*-Benzyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoesäure (128)

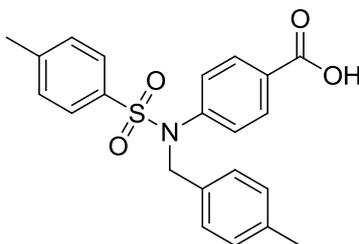


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-(*N*-benzyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoat (1.0 g; 2.44 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (512 mg; 12.21 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 88 % (820 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.06 (s, 1H, -COOH), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.25–7.14 (m, 7H, Ph-*H*₃+*H*₅, -CH₂Ph-*H*₂+*H*₃+*H*₄+*H*₅+*H*₆), 4.83 (s, 2H, -NCH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.58 (-COOH), 143.91 (PhSO₂-C₄), 142.60 (Ph-C₄), 135.91 (PhSO₂-C₁), 134.58 (Ph'-C₁), 129.94 (PhSO₂-C₃+C₅), 129.80 (Ph-C₁), 129.44 (Ph'-C₃+C₅), 128.39 (Ph'-C₂+C₆), 128.03 (Ph'-C₄), 127.77 (PhSO₂-C₂+C₆), 127.49 (Ph-C₂+C₆), 127.36 (Ph-C₃+C₅), 52.72 (-NCH₂), 21.07 (-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 379.8 [M-H]⁻.

Elementaranalyse (C₂₁H₁₉NO₄S [381.44]) C, H, N, S (%): berechnet: C 66.12, H 5.02, N 3.67, S 8.41; gefunden: C 66.18, H 4.77, N 3.42, S 8.05; Abweichung: C -0.06, H +0.25, N +0.25, S +0.36.

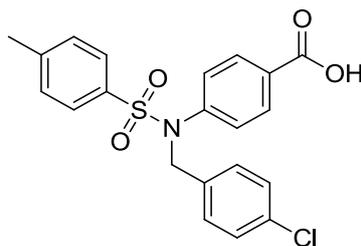
Charakterisierung von 4-{*N*-[(4-Methylphenyl)methyl]-4-methylbenzensulfonamido}benzoesäure (129)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(4-methylphenyl)methyl]-4-methylbenzensulfonamido}benzoat (1.0 g; 2.36 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (495 mg; 11.81 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 56 % (523 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.00 (s, 1H, -COOH), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Tosyl- H_2+H_6), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Tosyl- H_3+H_5), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Toluol- H_3+H_5), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Toluol- H_2+H_6), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.77 (s, 2H, -NCH₂), 2.41 (s, 3H, Tosyl-CH₃), 2.19 (s, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.61 (-COOH), 143.86 (PhSO₂-C₄), 142.56 (Ph-C₄), 136.67 (PhSO₂-C₁), 134.60 (PhCH₃-C₄), 132.75 (PhCH₃-C₁), 129.93 (PhSO₂-C_{3+C5}), 129.77 (Ph-C₁), 129.42 (PhCH₃-C_{3+C5}), 128.97 (PhSO₂-C_{2+C6}), 128.07 (PhCH₃-C_{2+C6}), 127.80 (Ph-C_{2+C6}), 127.35 (Ph-C_{3+C5}), 52.47 (-NCH₂), 21.07 (Tosyl-CH₃), 20.62 (-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 394.1 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 40.378, purity \geq 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₂H₂₁NO₄SNa: 418.10835 [M+Na]⁺, gefunden: 418.10791 [M+Na]⁺; (Δm = 0.00044, Abweichung: 1.1 ppm).

Charakterisierung von 4-{*N*-[(4-Chlorphenyl)methyl]-4-methylbenzonsulfonamido}benzoesäure (130)

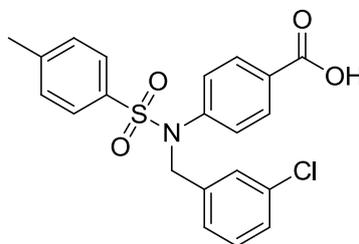


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(4-chlorophenyl)methyl]-4-methylbenzonsulfonamido}benzoat (400 mg; 0.90 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (189 mg; 4.51 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 49 % (184 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PhCl- H_3+H_5), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H, PhCl- H_2+H_6), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.82 (s, 2H, -NCH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.61 (-COOH), 143.99 (Ph'-C₄), 142.46 (Ph-C₄), 135.05 (Ph'-C₁), 134.46 (PhCl-C₁), 132.12 (PhCH₃-C₄), 129.96 (Ph'-C_{3+C5}), 129.93 (Ph-C₁), 129.87 (PhCl-C_{3+C5}), 129.55 (Ph'-C_{2+C6}), 128.43 (PhCl-C_{2+C6}), 127.79 (Ph-C_{2+C6}), 127.37 (Ph-C_{3+C5}), 52.04 (-NCH₂), 21.07 (Tosyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 415.9 [M-H]⁻.

Elementaranalyse (C₂₁H₁₈ClNO₄S [415.89]) C, H, N, S (%): berechnet: C 60.65, H 4.36, N 3.37, S 7.71; gefunden: C 60.49, H 4.12, N 3.10, S 7.98; Abweichung: C +0.16, H +0.24, N +0.27, S -0.27.

Charakterisierung von 4-{N-[(3-Chlorphenyl)methyl]4-methylbenzonsulfonamido}benzoesäure (131)

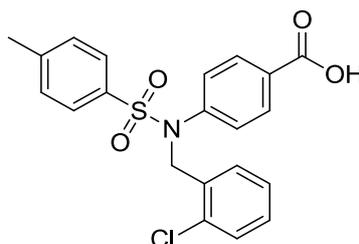


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(3-chlorphenyl)methyl]-4-methylbenzonsulfonamido}benzoat (600 mg; 1.35 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (283 mg; 6.76 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 87 % (490 mg).

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.02 (s, 1H, -COOH), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-H₂+H₆), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph'-H₂+H₆), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph'-H₃+H₅), 7.32–7.23 (m, 6H, Ph-H₃+H₅, PhCl-H₂+H₄+H₅+H₆), 4.86 (s, 2H, -NCH₂), 2.42 (s, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.55 (-COOH), 144.05 (Ph'-C₄), 142.49 (Ph-C₄), 138.69 (PhCl-C₁), 134.43 (Ph'-C₁), 133.00 (PhCl-C₃), 130.35 (Ph'-C₃+C₅), 129.98 (Ph-C₁), 129.93 (PhCl-C₂), 129.58 (PhCl-C₅), 127.75 (Ph'-C₂+C₆), 127.68 (PhCl-C₄), 127.52 (PhCl-C₆), 127.38 (Ph-C₂+C₆), 126.64 (Ph-C₃+C₅), 52.08 (-NCH₂), 21.07 (-CH₃).

MS (ESI⁻): *m/z* = 414.7 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₁H₁₈ClNO₄S [415.89])** C, H, N, S (%): berechnet: C 60.65, H 4.36, N 3.37, S 7.71; gefunden: C 60.72, H 4.31, N 3.19, S 7.74; Abweichung: C -0.07, H +0.05, N +0.18, S -0.03.

Charakterisierung von 4-{N-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4-methylbenzonsulfonamido}benzoesäure (132)

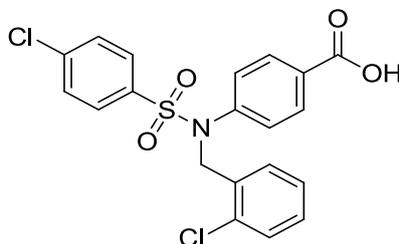


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4-methylbenzensulfonamido}benzoat (800 mg; 1.80 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (378 mg; 9.01 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 51 % (382 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.43–7.42 (m, 3H, Ph'- H_3+H_5 , PhCl- H_3), 7.36–7.35 (m, 1H, PhCl- H_6), 7.24–7.22 (m, 2H, PhCl- H_4+H_5), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.91 (s, 2H, - NCH_2), 2.41 (s, 3H, - CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.82 (-COOH), 143.98 (Ph'-C4), 141.93 (Ph'-C1), 134.36 (Ph-C4), 133.23 (PhCl-C1), 132.72 (PhCl-C2), 130.91 (Ph-C2+C6), 129.93 (Ph'-C3+C5), 129.79 (Ph'-C2+C6), 129.50 (PhCl-C3), 129.46 (PhCl-C4+C6), 127.75 (PhCl-C5), 127.45 (Ph-C1), 127.19 (Ph-C3+C5), 51.02 (- NCH_2), 21.09 (- CH_3).

MS (ESI-): m/z = 413.8 [M-H]⁻. **Elementaranalyse ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$ [415.89])** C, H, N, S (%): berechnet: C 60.65, H 4.36, N 3.37, S 7.71; gefunden: C 60.54, H 4.49, N 2.97, S 7.59; Abweichung: C +0.11, H -0.13, N +0.40, S +0.12.

Charakterisierung von 4-{N-[(2-Chlorphenyl)methyl]-4-chlorbenzensulfonamido}benzoesäure (133)



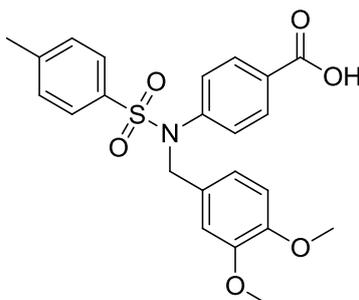
Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(2-chlorophenyl)methyl]-4-chlorbenzensulfonamido}benzoat (125 mg; 0.27 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (56 mg; 1.35 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 74 % (86 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.08 (s, 1H, -COOH), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.42–7.40 (m, 1H, 2-PhCl- H_3), 7.38–7.33 (m, 1H, 2-PhCl- H_6), 7.27–7.20 (m, 4H, 2-PhCl- H_4+H_5 , Ph- H_3+H_5), 4.94 (s, 2H, - NCH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.52 (-COOH), 142.20 (4-PhCl-C4), 138.52 (Ph-C4), 135.92 (4-PhCl-C1), 132.91 (2-PhCl-C1), 132.85 (2-PhCl-C2), 131.14 (4-PhCl-C2), 130.01 (4-PhCl-C6), 129.98 (2-PhCl-C3+C6), 129.68 (Ph-C1), 129.65 (4-PhCl-C3+C5),

129.52 (2-PhCl-C4), 129.35 (2-PhCl-C5), 128.25 (Ph-C2+C6), 127.20 (Ph-C3+C5), 51.19 (-NCH₂). **MS (ESI⁻):** $m/z = 435.9$ [M-H]⁻.

Elementaranalyse (C₂₀H₁₅Cl₂NO₄S [436.31]) C, H, N, S (%): berechnet: C 55.06, H 3.47, N 3.21, S 7.35; gefunden: C 54.80, H 3.54, N 3.07, S 7.28; Abweichung: C +0.26, H -0.07, N +0.14, S +0.07.

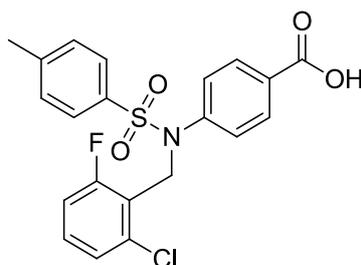
Charakterisierung von 4-{N-[(3,4-Dimethoxyphenyl)methyl]-4-methylbenzen sulfonamido}benzoesäure (134)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]amino}benzoat (500 mg; 1.07 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (223 mg; 5.32 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 33 % (154 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.00 (s, 1H, -COOH), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-H₂+H₆), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph'-H₂+H₆), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ph'-H₃+H₅), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-H₃+H₅), 6.78–6.73 (m, 3H, -CH₂Ph-H₂+H₅+H₆), 4.73 (s, 2H, -NCH₂), 3.65 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.64 (s, 3H, 4-OCH₃), 2.41 (s, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.62 (-COOH), 148.51 (Benzyl-C4), 148.09 (Benzyl-C3), 143.87 (Ph'-C4), 142.59 (Ph-C4), 134.63 (Ph'-C1), 129.93 (Benzyl-C1), 129.73 (Ph'-C3+C5), 129.40 (Ph'-C2+C6), 127.98 (Ph-C1), 127.80 (Ph-C2+C6), 127.40 (Ph-C3+C5), 120.53 (Benzyl-C6), 111.65 (Benzyl-C2), 111.39 (Benzyl-C5), 55.32 (-OCH₃)₂, 52.52 (-NCH₂), 21.07 (Tosyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** $m/z = 441.0$ [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₃H₂₃NO₆S [441.50])** C, H, N, S (%): berechnet: C 62.57, H 5.25, N 3.17, S 7.26; gefunden: C 62.82, H 5.11, N 2.91, S 7.10; Abweichung: C -0.25, H +0.14, N +0.26, S +0.16.

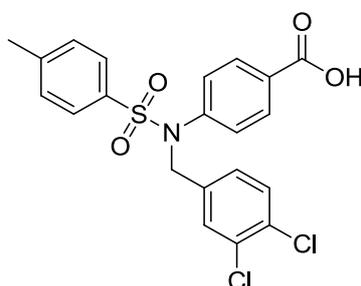
Charakterisierung von 4-{N-[(2-Chlor-6-fluorphenyl)methyl]-4-methylbenzen sulfonamido}benzoesäure (135)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(2-chloro-6-fluorophenyl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamido}benzoat (60 mg; 0.13 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (27 mg; 0.65 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 61 % (34 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.07 (s, 1H, -COOH), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.35–7.21 (m, 2H PhClF-*H*₃+*H*₄), 7.13–7.08 (m, 1H, PhClF-*H*₅), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.90 (s, 2H, -NCH₂), 2.42 (s, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.56 (-COOH), 160.23 (PhClF-C₆), 142.63 (Ph'-C₄), 134.96 (Ph-C₄), 133.93 (PhClF-C₂), 131.06 (Ph'-C₁), 130.18 (Ph'-C₃+C₅), 129.89 (Ph-C₁), 129.75 (PhClF-C₄), 128.51 (Ph'-C₂+C₆), 127.55 (PhClF-C₃), 125.70 (Ph-C₂+C₆), 121.29 (Ph-C₃+C₅), 121.16 (PhClF-C₁), 114.48 (PhClF-C₅), 45.56 (-NCH₂), 21.11 (-CH₃). **MS (ESI-):** *m/z* = 433.9 [M+H]⁺. **Elementaranalyse (C₂₁H₁₇ClFNO₄S [433.88])** C, H, N, S (%): berechnet: C 58.13, H 3.95, N 3.23, S 7.39; gefunden: C 58.25, H 3.98, N 3.02, S 7.37; Abweichung: C -0.12, H -0.03, N +0.21, S +0.02.

Charakterisierung von 4-{N-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]4-methylbenzenesulfonamido}benzoesäure (136)

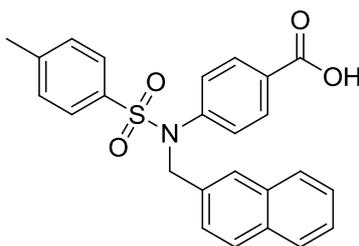


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]4-methylbenzenesulfonamide}benzoat (950 mg; 1.99 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (417 mg; 9.93 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 47 % (415 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.01 (s, 1H, -COOH), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.53 (dd, *J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 3H, 3,4-Cl₂Ph-*H*₅, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.48 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1H, 3,4-Cl₂Ph-*H*₂), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, 3,4-Cl₂Ph-*H*₆), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅) 4.84 (s, 2H, -NCH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.59 (-COOH), 144.18 (Ph'-C₄), 142.44 (Ph-C₄), 137.46 (Ph'-C₁), 134.33 (3,4-PhCl-C₁), 131.04 (3,4-PhCl-C₂), 130.74 (3,4-PhCl-C₃), 130.19 (3,4-PhCl-C₄), 130.04 (Ph'-C₃+C₅), 130.03 (Ph-C₁), 129.97 (3,4-PhCl-C₅), 129.71 (3,4-PhCl-C₆), 128.34 (Ph'-C₂+C₆), 127.75 (Ph-C₂+C₆), 127.44 (Ph-C₃+C₅), 51.62 (-NCH₂), 21.11 (-CH₃).

MS (ESI⁻): *m/z* = 448.8 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₁H₁₇Cl₂NO₄S [450.33])** C, H, N, S (%): berechnet: C 56.01, H 3.80, N 3.11, S 7.12; gefunden: C 55.75, H 4.03, N 2.84, S 6.90; Abweichung: C +0.26, H -0.23, N +0.27, S +0.22.

Charakterisierung von 4-{*N*-[(Naphthalen-2-yl)methyl]-4-methylbenzensulfonamido}benzoesäure (137)

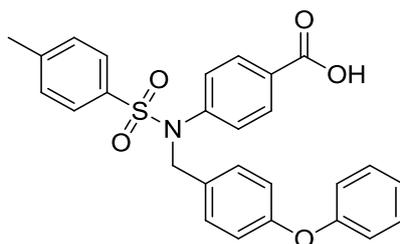


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(naphthalen-2-yl)methyl]-4-methylbenzensulfonamido}benzoat (600 mg; 1.31 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (274 mg; 6.53 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 68 % (382 mg).

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 12.99 (s, 1H, -COOH), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, Ph'-*H*₂+*H*₆, Naphthyl-*H*₈), 7.72 (s, 1H, Naphthyl-*H*₅), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 5H, Naphthyl-*H*₁+*H*₃+*H*₄+*H*₆+*H*₇), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.99 (s, 2H, -NCH₂), 2.43 (s, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.51 (-COOH), 143.96 (Ph'-C₄), 142.61 (Ph'-C₁), 134.57 (Ph-C₄), 133.47 (Naphthyl-C₂), 132.62 (Naphthyl-C₉), 132.27 (Naphthyl-C₁₀), 129.98 (Ph'-C₃+C₅), 129.81 (Ph'-C₂+C₆), 129.48 (Ph-C₁), 128.12 (Naphthyl-C₁), 127.87 (Naphthyl-C₈), 127.59 (Ph-C₂+C₆), 127.52 (Ph-C₃+C₅), 127.42 (Naphthyl-C₄), 126.96 (Naphthyl-C₅),

126.33 (Naphthyl-C3), 126.11 (Naphthyl-C7), 125.88 (Naphthyl-C6), 52.99 (-NCH₂), 21.10 (-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 433.2$ [M+H]⁺. **Elementaranalyse (C₂₅H₂₁NO₄S [431.50])** C, H, N, S (%): berechnet: C 69.59, H 4.91, N 3.25, S 7.43; gefunden: C 69.55, H 4.87, N 3.04, S 7.31; Abweichung: C +0.04, H +0.04, N +0.21, S +0.12.

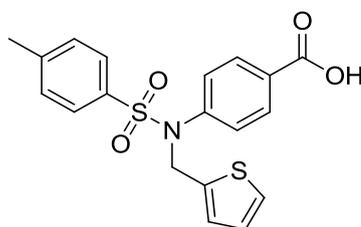
Charakterisierung von 4-{*N*-[(4-Phenoxyphenyl)methyl]4-methylbenzensulfonamido}benzoesäure (138)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(4-phenoxyphenyl)methyl]-4-methylbenzensulfonamido}benzoat (500 mg; 0.97 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (209 mg; 4.98 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 92 % (422 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 12.96 (s, 1H, -COOH), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.42 (d, *J* = 8.0-Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.37–7.33 (m, 2H, PhO-*H*₂+*H*₆), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H, -PhO-*H*₃+*H*₅, -OPh'-*H*₃+*H*₅), 7.13–7.10 (m, 1H, -OPh'-*H*₄), 6.92 (dd, *J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 2H, -OPh'-*H*₂+*H*₆), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.80 (s, 2H, -NCH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.66 (-COOH), 156.37 (-OPh'-C1), 156.11 (PhO-C4), 143.97 (Ph'-C4), 142.66 (Ph-C4), 134.64 (Ph'-C1), 130.84 (PhO-C1), 130.11 (-OPh'-C3+C5), 129.99 (Ph'-C3+C5), 129.89 (Ph-C1), 129.86 (PhO-C2+C6), 129.53 (Ph'-C2+C6), 127.97 (Ph-C2+C6), 127.40 (Ph-C3+C5), 123.66 (-OPh'-C4), 118.80 (PhO-C3+C5), 118.36 (-OPh'-C2+C6), 52.30 (-NCH₂), 21.11 (-CH₃). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 473.0 [M-H].

Charakterisierung von 4-{*N*-[(Thiophen-2-yl)methyl]4-methylbenzensulfonamido}benzoesäure (139)

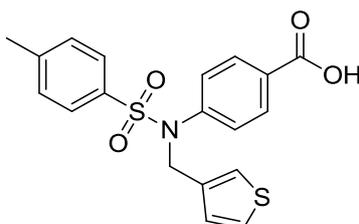


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]4-methylbenzensulfonamido}benzoat (89 mg; 0.21 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (45 mg; 1.07 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 75 % (62 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.43–7.37 (m, 3H, Ph'- H_3+H_5 , Thiophen- H_5), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.85–6.82 (m, 2H, Thiophen- H_3+H_4), 5.04 (s, 2H, -NCH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.63 (-COOH), 144.01 (Ph'-C₄), 142.28 (Ph'-C₁), 138.67 (Ph-C₄), 134.48 (Thiophen-C₂), 129.97 (Ph'-C_{3+C5}), 129.83 (Ph'-C_{2+C6}), 129.69 (Thiophen-C₃), 128.08 (Ph-C_{3+C5}), 127.57 (Ph-C_{2+C6}), 127.40 (Thiophen-C₄), 126.65 (Ph-C₁), 126.63 (Thiophen-C₅), 48.31 (-NCH₂), 21.10 (-CH₃).

MS (ESI⁻): m/z = 386.6 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₁₉H₁₇NO₄S₂ [387.47])** C, H, N, S (%): berechnet: C 58.90, H 4.42, N 3.61, S 16.55; gefunden: C 59.06, H 4.39, N 3.51, S 16.94. Abweichung: C -0.16, H -0.03, N +0.10, S -0.39.

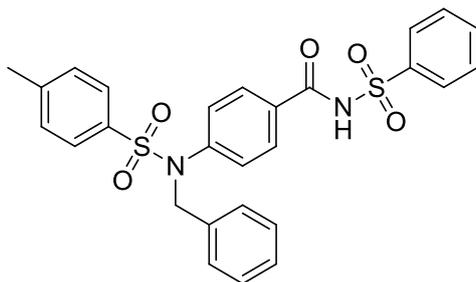
Charakterisierung von 4-{*N*-[(Thiophen-3-yl)methyl]-4-methylbenzensulfonamido}benzoesäure (140)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(thiophen-3-yl)methyl]-4-methylbenzensulfonamido}benzoat (180 mg; 0.43 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (91 mg; 2.17 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 69 % (116 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.86–7.75 (m, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.46–7.36 (m, 3H, Ph'- H_3+H_5 , Thiophen- H_5), 7.28–7.17 (m, 3H, Ph- H_3+H_5 , Thiophen- H_2), 6.95 (dd, J = 5.0 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H, Thiophen- H_4), 4.81 (s, 2H, -NCH₂), 2.41 (s, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.64 (-COOH), 143.88 (Ph'-C₄), 142.61 (Thiophen-C₃), 136.61 (Ph'-C₁), 134.52 (Ph-C₄), 129.91 (Ph'-C_{3+C5}), 129.76 (Ph'-C_{2+C6}), 129.53 (Ph-C_{3+C5}), 127.81 (Thiophen-C₄), 127.39 (Ph-C_{2+C6}), 127.37 (Thiophen-C₅), 126.64 (Ph-C₁), 123.94 (Thiophen-C₂), 48.42 (-NCH₂), 21.06 (-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 385.9 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₁₉H₁₇NO₄S₂ [387.47])** C, H, N, S (%): berechnet: C 58.90, H 4.42, N 3.61, S 16.55; gefunden: C 58.86, H 4.40, N 3.29, S 16.80; Abweichung: C +0.04, H +0.02, N +0.32, S -0.25.

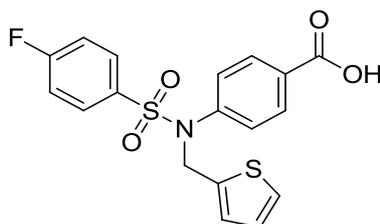
Charakterisierung von *N*-(Benzensulfonyl)-4-(*N*-benzyl-4-methylbenzensulfonamido)benzamid (141)



Synthese Stufe VI: E1: 4-(*N*-benzyl-4-methylbenzensulfonamido)benzoesäure (100 mg; 0.26 mmol), E2: Benzensulfonamid (49 mg; 0.32 mmol), E3: EDC·HCl (60 mg; 0.32 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 86 % (240 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.49 (s, 1H, -NH), 8.01 – 7.93 (m, 2H, -NHSO₂Ph-*H*₂+*H*₆), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H, -NHSO₂Ph-*H*₃+*H*₅), 7.69 (d, 1H, -NHSO₂Ph-*H*₄), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.29 – 7.20 (m, 6H, Ph-*H*₃+*H*₅, -CH₂Ph-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.16 (dq, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H, -CH₂Ph-*H*₄), 4.82 (s, 2H, -NCH₂), 2.40 (s, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 164.73 (-C=ONH), 144.02 (PhSO₂-C₄), 142.94 (Ph-C₄), 139.49 (-NHSO₂Ph-C₁), 135.84 (PhSO₂-C₁), 134.52 (Ph'-C₁), 133.71 (PhSO₂-C₃+C₅), 130.01 (Ph-C₁), 129.16 (Ph'-C₃+C₅), 129.09 (-NHSO₂Ph-C₃+C₄+C₅), 128.46 (Ph'-C₂+C₆), 128.04 (Ph'-C₄), 127.69 (-NHSO₂Ph-C₂+C₆), 127.63 (PhSO₂-C₂+C₆), 127.56 (Ph-C₂+C₆), 127.38 (Ph-C₃+C₅), 52.55 (-NCH₂), 21.11 (-CH₃). **MS (ESI+):** m/z = 522.0 [M+H]⁺. **Elementaranalyse (C₂₇H₂₄N₂O₅S₂ [520.62])** C, H, N, S (%): C 62.29, H 4.65, N 5.38, S 12.32; gefunden: C 62.18, H 4.74, N 5.11, S 12.25; Abweichung: C +0.11, H +0.09, N +0.27, S -0.07.

Charakterisierung von 4-{*N*-[(Thiophen-2-yl)methyl]-4-fluorbenzensulfonamido}benzoesäure (142)



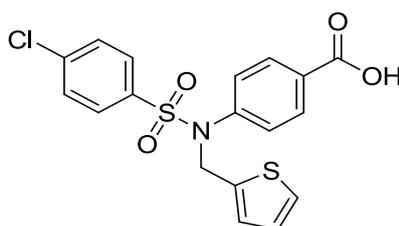
Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-fluorbenzensulfonamido}benzoat (120 mg; 0.29 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (60 mg; 1.43 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 40 % (45 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.78–7.66 (m, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.53–7.35 (m, 3H, Thiophen-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 6.85–6.81 (m, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 5.06 (s, 2H, -NCH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 166.63 (-COOH), 163.80 (Ph'-C₄), 142.05 (Ph-C₄), 138.47 (Thiophen-C₂), 130.58 (Ph'-C₁), 130.50 (Ph'-C₂+C₆), 129.93 (Ph-C₁), 128.32 (Thiophen-C₃), 127.65 (Ph-C₂+C₆), 126.73 (Thiophen-C₄), 126.70 (Ph-C₃+C₅), 116.87 (Thiophen-C₅), 116.69 (Ph'-C₃+C₅), 48.49 (-NCH₂).

MS (ESI⁻): *m/z* = 390.5 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₁₈H₁₄FNO₄S₂ [391.44])** C, H, N, S (%): berechnet: C 55.23, H 3.60, N 3.58, S 16.38; gefunden: C 55.17, H 3.69, N 3.20, S 16.60; Abweichung: C +0.06, H -0.09, N +0.38, S -0.22.

Charakterisierung von 4-{*N*-[(Thiophen-2-yl)methyl]-4-chlorbenzensulfonamido}benzoesäure (143)



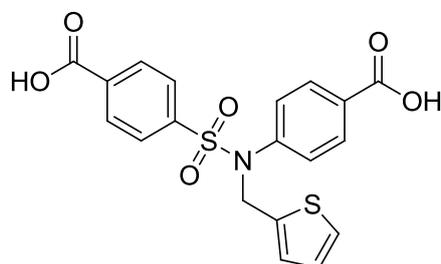
Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-chlorbenzensulfonamido}benzoat (100 mg; 0.23 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (48 mg; 1.15 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 91 % (85 mg).

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.04 (s, 1H, -COOH), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.40 (dd, *J* = 4.8 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Thiophen-*H*₅), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz,

2H, Ph-*H3+H5*), 6.86–6.82 (m, 2H, Thiophen-*H3+H4*), 5.06 (s, 2H, -NCH₂). ¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 166.60 (-COOH), 141.95 (Ph'-C₄), 138.53 (Ph'-C₁), 138.37 (Ph-C₄), 136.11 (Thiophen-C₂), 130.00 (Ph'-C_{2+C6}), 129.95 (Ph'-C_{3+C5}), 129.71 (Ph-C_{3+C5}), 129.33 (Thiophen-C₃), 128.35 (Ph-C_{2+C6}), 127.71 (Ph-C₁), 126.78 (Thiophen-C₄), 126.70 (Thiophen-C₅), 48.51(-NCH₂).

MS (ESI⁻): *m/z* = 406.5 [M-H]. **Elementaranalyse (C₁₈H₁₄ClNO₄S₂ [407.89])** C, H, N, S (%): berechnet: C 53.00, H 3.46, N 3.43, S 15.72; gefunden: C 52.94, H 3.82, N 3.12, S 15.71; Abweichung: C +0.06, H -0.36, N +0.31, S +0.01.

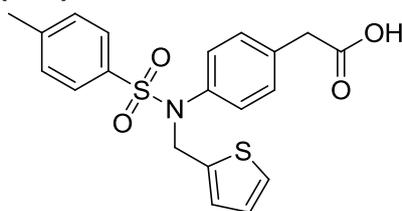
Charakterisierung von 4-{*N*-[(Thiophen-2-yl)methyl]-4-carboxybenzensulfonamido}benzoesäure (144)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-cyanobenzensulfonamido}benzoat (144 mg; 0.39 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (71 mg; 1.69 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 63 % (85 mg).

¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.26 (s, 2H, -COOH), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph'-*H2+H6*), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H2+H6*), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph'-*H3+H5*), 7.40 (dd, *J* = 4.8 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Thiophen-*H5*), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 6.86–6.82 (m, 2H, Thiophen-*H3+H4*), 5.08 (s, 2H, -NCH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 166.52 (PhSO₂-COOH), 166.11 (-NR₂-Ph-COOH), 141.84 (Ph-C₄), 140.91 (Ph'-C₄), 138.30 (Ph'-C₁), 135.01 (Thiophen-C₂), 130.29 (Ph'-C_{3+C5}), 130.02 (Ph-C₁), 129.91 (Ph'-C_{2+C6}), 128.33 (Thiophen-C₃), 127.66 (Ph-C_{2+C6}), 127.64 (Ph-C_{3+C5}), 126.73 (Thiophen-C₄), 126.65 (Thiophen-C₅), 48.63 (-NCH₂). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 416.6 [M-H]. **Elementaranalyse (C₁₉H₁₅NO₆S₂ [417.46])** C, H, N, S (%): berechnet: C 54.67, H 3.62, N 3.36, S 15.36; gefunden: C 54.47, H 3.64, N 3.09, S 15.61; Abweichung: C +0.20, H -0.02, N +0.27, S -0.25.

Charakterisierung von 2-(4-{N-[(Thiophen-2-yl)methyl]-4-methylbenzonsulfonamido}phenyl)essigsäure (145)



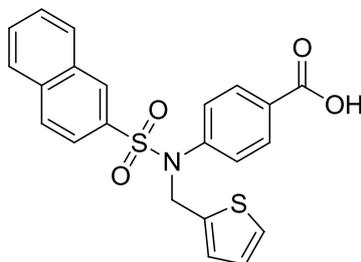
Synthese Stufe III: E1: Ethyl 2-(4-{N-[(thiophen-2-yl)methyl]-4-methylbenzonsulfonamido}phenyl)acetat (90 mg; 0.21 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (44 mg; 1.05 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 77 % (65 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.34 (s, 1H, -COOH), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph'-H2+H6), 7.43–7.37 (m, 3H, Ph'-H3+H5, Thiophen-H5), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph-H2+H6), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph-H3+H5), 6.87–6.82 (m, 2H, Thiophen-H3+H4), 4.96 (s, 2H, -NCH₂), 3.52 (s, 2H, -CH₂COOH), 2.41 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 172.30 (-COOH), 143.61 (Ph'-C4), 139.23 (Ph-C4), 136.79 (Ph'-C1), 135.05 (Thiophen-C2), 134.62 (Ph-C3+C5), 129.82 (Ph'-C3+C5), 129.79 (Ph-C1), 128.25 (Ph'-C2+C6), 127.33 (Thiophen-C3), 127.10 (Ph-C2+C6), 126.57 (Thiophen-C4), 126.35 (Thiophen-C5), 48.96 (-NCH₂), 40.00 (-CH₂COOH), 21.02 (-CH₃). **MS (ESI⁻):** $m/z = 400.5$ [M-H]⁻.

Elementaranalyse (C₂₀H₁₉NO₄S₂ [401.50]) C, H, N, S (%): berechnet: C 59.38, H 4.77, N 3.49, S 15.97; gefunden: C 59.02, H 4.80, N 3.28, S 16.27; Abweichung: C +0.36, H -0.03, N +0.21, S -0.30.

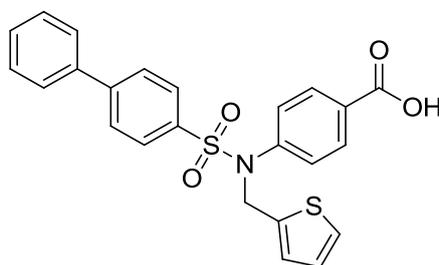
Charakterisierung von 4-{N-[(Thiophen-2-yl)methyl]naphthalen-2-sulfonamido}benzoesäure (146)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(thiophen-2-yl)methyl]naphthalen-2-sulfonamido}benzoat (250 mg; 0.55 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (116 mg; 2.77 mmol); Produkt: weißer Kristalle; Ausbeute: 66 % (155 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 8.42 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Naphthyl-*H*1), 8.19–8.06 (m, 3H, Naphthyl-*H*2+*H*3+*H*4), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.75–7.65 (m, 2H, Naphthyl-*H*5+*H*7), 7.60 (dd, *J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H, Naphthyl-*H*6), 7.39 (dd, *J* = 4.9, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Thiophen-*H*5), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 6.86–6.81 (m, 2H, Thiophen-*H*3+*H*4), 5.13 (s, 2H, -NCH₂). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.65 (-COOH), 142.24 (Naphthyl-C2), 138.65 (Ph-C4), 134.61 (Thiophen-C2), 134.60 (Naphthyl-C9), 131.82 (Naphthyl-C10), 129.91 (Ph-C1), 129.83 (Naphthyl-C4), 129.59 (Naphthyl-C1), 129.55 (Naphthyl-C8), 129.32 (Naphthyl-C5), 128.80 (Naphthyl-C3), 128.29 (Thiophen-C3), 127.96 (Naphthyl-C6), 127.84 (Naphthyl-C7), 127.66 (Ph-C2+*C*6), 126.72 (Thiophen-C4), 126.70 (Ph-C3+*C*5), 122.56 (Thiophen-C5), 48.59 (-NCH₂). **MS (ESI-):** *m/z* = 422.6 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₂H₁₇NO₄S₂ [423.50])** C, H, N, S (%): berechnet: C 62.39, H 4.05, N 3.31, S 15.14; gefunden: C 62.49, H 4.12, N 3.07, S 14.93; Abweichung: C -0.10, H -0.07, N +0.24, S +0.21.

Charakterisierung von 4-{*N*-[(thiophen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (147)



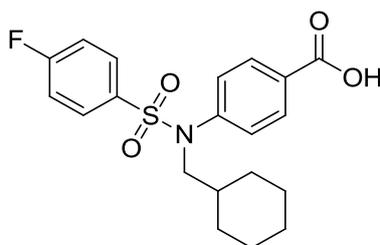
Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(thiophen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (300 mg; 0.63 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (132 mg; 3.14 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 43 % (120 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.06 (s, 1H, -COOH), 7.93–7.92 (m, 2H, Biph-*H*2+*H*6), 7.86–7.83 (m, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.78–7.76 (m, 2H, Biph'-*H*2+*H*6), 7.72–7.70 (m, 2H, Biph-*H*3+*H*5), 7.54–7.51 (m, 2H, Biph'-*H*3+*H*5), 7.47–7.44 (m, 1H, Biph'-*H*4), 7.40–7.39 (m, 1H, Thiophen-*H*5), 7.29–7.27 (m, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 6.88–6.87 (m, 1H, Thiophen-*H*3), 6.84–6.83 (m, 1H, Thiophen-*H*4), 5.10 (s, 2H, -NCH₂). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.66 (-COOH), 144.81 (Biph-C4), 142.22 (Biph-C1), 138.62 (Ph-C4), 138.17 (Biph'-C1), 136.11 (Thiophen-C2), 129.92 (Biph-C3+*C*5), 129.85 (Biph-C2+*C*6), 129.27 (Thiophen-C3), 128.83 (Biph'-C3+*C*5), 128.23 (Biph'-C4), 128.10 (Ph-C3+*C*5), 127.67 (Biph'-C2+*C*6), 127.60 (Ph-C2+*C*6),

127.18 (Thiophen-C4), 126.71 (Ph-C1), 126.70 (Thiophen-C5), 48.46 (-NCH₂).

MS (ESI⁻): $m/z = 448.8$ [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₄H₁₉NO₄S₂ [449.54])** C, H, N, S (%): berechnet: C 64.12, H 4.26, N 3.12, S 14.27; gefunden: C 64.02, H 4.29, N 2.95, S 14.23; Abweichung: C +0.10, H -0.03, N +0.17, S +0.04.

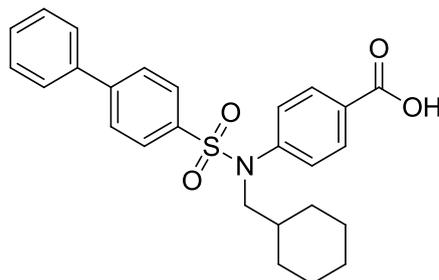
Charakterisierung von 4-[N-(Cyclohexylmethyl)-4-fluorbenzensulfonamido]benzoesäure (148)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-[N-(cyclohexylmethyl)-4-methylbenzensulfonamido]benzoat (100 mg; 0.24 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (50 mg; 1.19 mmol); Produkt: weiße Kristalle; Ausbeute: 48 % (45 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-H₂+H₆), 7.62–7.55 (m, 2H, Ph'-H₂+H₆), 7.46–7.37 (m, 2H, Ph'-H₃+H₅), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-H₃+H₅), 3.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, -NCH₂), 1.68–1.46 (m, 5H, Cyclohexyl-H), 1.24–0.79 (m, 6H, Cyclohexyl-H). **¹³C-NMR (63 MHz (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.59 (-COOH), 142.88 (Ph'-C₄), 133.73 (Ph-C₄), 130.31 (Ph'-C₁), 130.06 (Ph'-C₂+C₆), 129.84 (Ph-C₁), 127.97 (Ph-C₂+C₆), 116.68 (Ph-C₃+C₅), 116.31 (Ph'-C₃+C₅), 55.30 (-NCH₂), 35.49 (Cyclohexyl-C₁), 29.81 (Cyclohexyl-C₂+C₆), 25.87 (Cyclohexyl-C₄), 25.00 (Cyclohexyl-C₃+C₅). **MS (ESI⁻):** $m/z = 390.6$ [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₀H₂₂FNO₄S [391.46])** C, H, N, S (%): berechnet: C 61.36, H 5.66, N 3.58, S 8.19; gefunden: C 61.29, H 5.83, N 3.29, S 8.25; Abweichung: C +0.07, H -0.17, N +0.29, S -0.06.

Charakterisierung von 4-[*N*-(cyclohexylmethyl)[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido]benzoesäure (149)

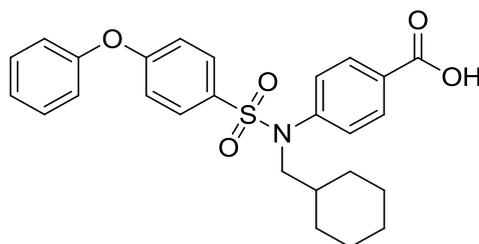


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-[*N*-(cyclohexylmethyl)[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido]benzoat (125 mg; 0.26 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (55 mg; 1.31 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 80 % (150 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.91–7.87 (m, 4H, Biph-*H*2+*H*6, Ph-*H*2+*H*6), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Biph-*H*3+*H*5), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Biph'-*H*2+*H*6), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Biph'-*H*3+*H*5), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Biph'-*H*4), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 3.45 (s, 2H, - NCH_2), 1.69–1.53 (m, 5H, Cyclohexyl-*H*), 1.19–0.81 (m, 6H, Cyclohexyl-*H*). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 144.48 (Biph-*C*4), 138.22 (Biph-*C*1), 136.21 (Ph-*C*4), 130.06 (Biph'-*C*1), 129.25 (Biph-*C*3+*C*5), 128.76 (Biph-*C*2+*C*6), 127.95 (Biph'-*C*3+*C*5), 127.91 (Biph'-*C*4), 127.86 (Ph-*C*3+*C*5), 127.43 (Biph'-*C*2+*C*6), 127.18 (Ph-*C*2+*C*6), 127.14 (Ph-*C*1), 55.36 (- NCH_2), 35.56 (Cyclohexyl-*C*1), 29.93 (Cyclohexyl-*C*2+*C*6), 25.99 (Cyclohexyl-*C*4), 25.13 (Cyclohexyl-*C*3+*C*5). **MS (ESI-):** m/z = 447.9 [M-H].

HPLC: t_R = 46.476, purity \geq 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$: 450.17336 [M+H] $^+$, gefunden: 450.17290 [M+H] $^+$; (Δm = 0.00046, Abweichung: 1.0 ppm).

Charakterisierung von 4-[N-(Cyclohexylmethyl)-4-phenoxybenzensulfonamido]benzoesäure (150)

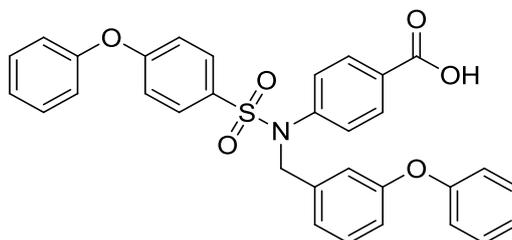


Synthese **Stufe** **III:** E1: Ethyl 4-[N-(cyclohexylmethyl)4-phenoxybenzensulfonamido]benzoat (170 mg; 0.34 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (72 mg; 1.72 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 64 % (103 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.08 (s, 1H, -COOH), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph-H₂+H₆), 7.55–7.44 (m, 4H, -SO₂-Ph-H₂+H₃+H₅+H₆), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H, Ph-O-Ph-H₃+H₄+H₅), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph-O-Ph-H₂+H₆), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ph-H₃+H₅), 3.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, -NCH₂), 1.68–1.53 (m, 5H, Cyclohexyl-H), 1.18–0.85 (m, 6H, Cyclohexyl-H). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.69 (-COOH), 160.98 (PhSO₂-C₄), 154.70 (-OPh'-C₁), 143.17 (Ph-C₄), 131.25 (PhSO₂-C₁), 130.46 (PhSO₂-C₂+C₆), 130.08 (-OPh'-C₃+C₅), 129.80 (Ph-C₁), 129.67 (Ph-C₂+C₆), 128.01 (Ph-C₃+C₅), 125.06 (-OPh'-C₄), 120.15 (-OPh'-C₂+C₆), 117.60 (PhSO₂-C₃+C₅), 55.22 (-NCH₂), 35.51 (Cyclohexyl-C₁), 29.88 (Cyclohexyl-C₂+C₆), 25.94 (Cyclohexyl-C₄), 25.07 (Cyclohexyl-C₃+C₅).

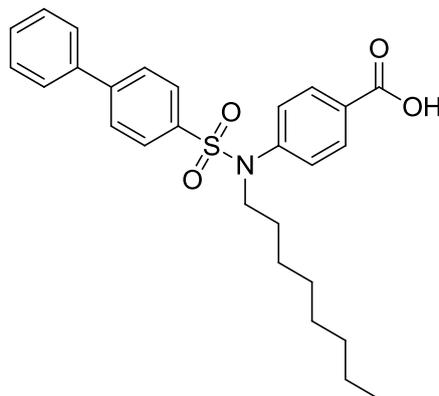
MS (ESI⁻): *m/z* = 465.1 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₆H₂₇NO₅S [465.56])** C, H, N, S (%): berechnet: C 67.08, H 5.85, N 3.01, S 6.89; gefunden: C 66.85, H 5.82, N 2.64, S 7.09; Abweichung: C +0.23, H +0.03, N +0.37, S -0.20.

Charakterisierung von 4-*N*-[(3-phenoxyphenyl)methyl]-4-phenoxybenzonsulfonamido}benzoesäure (151)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-*N*-[(3-phenoxyphenyl)methyl]-4-phenoxybenzonsulfonamido}benzoat (237 mg; 0.41 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (86 mg; 2.04 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 87 % (197 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.06 (s, 1H, -COOH), 7.91–7.75 (m, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.68–7.58 (m, 2H, PhSO₂-Ph-*H*2+*H*6), 7.54–7.42 (m, 2H, Benzyl-*H*2+*H*6), 7.40–7.31 (m, 2H, PhSO₂-OPh'-*H*3+*H*5), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, Benzyl-OPh-*H*3+*H*5), 7.21–7.19 (m, 2H, PhSO₂-*H*3+*H*5), 7.17–7.15 (m, 2H, PhSO₂-OPh'-*H*2+*H*6), 7.14–7.13 (m, 1H, Benzyl-*H*6), 7.12–7.08 (m, 2H, Benzyl-OPh-*H*4, Benzyl-*H*4), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, PhSO₂-OPh'-*H*4), 6.85–6.81 (m, 4H, Ph-*H*3+*H*5, Benzyl-OPh-*H*2+*H*6), 4.82 (s, 2H, -NCH₂). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.64 (-COOH), 161.24 (PhSO₂-C4), 156.53 (Benzyl-C3), 156.43 (PhSO₂-OPh-C1), 154.63 (Benzyl-OPh-C1), 142.53 (Ph-C4), 138.10 (Benzyl-C1), 131.19 (PhSO₂-C1), 130.51 (PhSO₂-C2+C6), 130.19 (Benzyl-C5), 130.01 (PhSO₂-OPh-C3+C5), 129.97 (Benzyl-OPh-C3+C5), 129.92 (Ph-C1), 129.61 (Ph-C2+C6), 128.04 (Ph-C3+C5), 125.17 (Benzyl-C6), 123.52 (PhSO₂-OPh-C4), 123.24 (Benzyl-OPh-C4), 120.24 (PhSO₂-OPh-C2+C6), 118.49 (Benzyl-OPh-C2+C6), 118.25 (Benzyl-C2), 117.89 (Benzyl-C4), 117.68 (PhSO₂-C3+C5), 52.54 (-NCH₂). **MS (ESI⁻):** $m/z = 550.1$ [M-H]. **Elementaranalyse (C₃₂H₂₅NO₆S [551.61])** C, H, N, S (%): berechnet: C 69.68, H 4.57, N 2.54, S 5.81; gefunden: C 69.65, H 4.61, N 2.43, S 5.85; Abweichung: C +0.03, H -0.04, N +0.11, S -0.04.

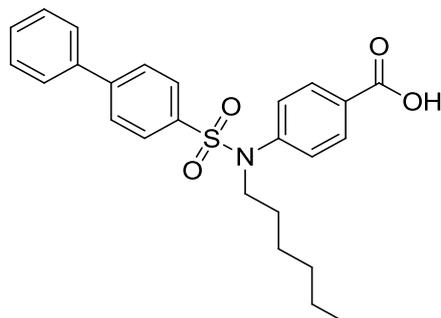
Charakterisierung von 4-{*N*-Octyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (152)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-octyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (214 mg; 0.43 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (91 mg; 2.17 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 86 % (173 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.87–7.94 (m, 4H, Ph-*H*₂+*H*₆, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.75 (dd, *J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.55–7.41 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 3.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, *n*-Octyl-CH₂NR), 1.38–1.11 (m, 12H, *n*-Octyl-CH₂), 0.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, *n*-Octyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.70 (-COOH), 144.54 (Biph-C₄), 142.65 (Biph-C₁), 138.19 (Ph-C₄), 136.17 (Biph'-C₁), 130.12 (Biph-C₃+C₅), 129.78 (Biph-C₂+C₆), 129.21 (Ph-C₁), 128.74 (Biph'-C₃+C₅), 128.04 (Biph'-C₄), 127.95 (Biph'-C₂+C₆), 127.44 (Ph-C₂+C₆), 127.11 (Ph-C₃+C₅), 49.25 (-NR₂CH₂), 31.12 (-NR₂-(CH₂)₅-CH₂), 28.52 (-NR₂-(CH₂)₄-CH₂), 28.28 (-NR₂-(CH₂)₃-CH₂), 27.44 (-NR₂-(CH₂CH₂), 25.60 (-NR₂-(CH₂)₂-CH₂), 22.06 (-CH₂CH₃), 13.94 (-CH₃). **MS (ESI-):** *m/z* = 464.2 [M-H]⁻.

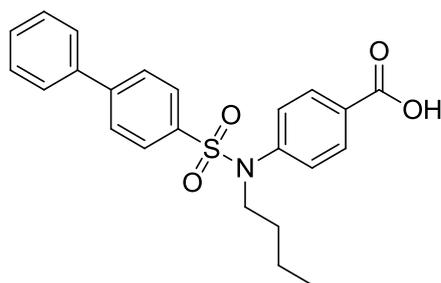
Elementaranalyse (C₂₇H₃₁NO₄S [465.60]) C, H, N, S (%): berechnet: C 69.65, H 6.71, N 3.01, S 6.89; gefunden: C 69.60, H 6.70, N 2.80, S 6.85; Abweichung: C +0.05, H +0.01, N +0.21, S +0.04.

Charakterisierung von 4-{*N*-Hexyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (153)



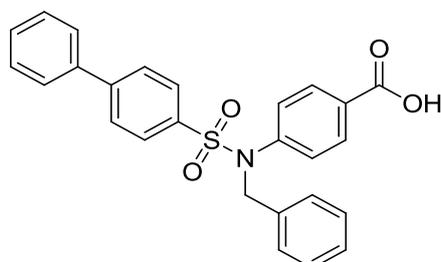
Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-hexyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (115 mg; 0.25 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (52 mg; 1.24 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 70 % (76 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.08 (s, 1H, -COOH), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.53–7.50 (m, 2H, Biph'-*H*₃+*H*₅), 7.48–7.42 (m, 1H, Biph'-*H*₄), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 3.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, *n*-Hexyl-CH₂NR), 1.37–1.10 (m, 8H, *n*-Hexyl-CH₂), 0.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *n*-Hexyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.67 (-COOH), 144.52 (Ph'-C₄), 142.64 (Ph'-C₁), 138.17 (Ph-C₄), 136.14 (Biph'-C₁), 130.10 (Biph-C₃+C₅), 129.74 (Biph-C₂+C₆), 129.19 (Ph-C₁), 128.71 (Biph'-C₃+C₅), 128.01 (Biph'-C₄), 127.92 (Biph'-C₂+C₆), 127.42 (Ph-C₂+C₆), 127.09 (Ph-C₃+C₅), 49.27 (-NCH₂), 30.56 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 27.43 (-CH₂CH₂NR₂-), 25.30 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.93 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.82 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 436.0 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₅H₂₇NO₄S [437.55])** C, H, N, S (%): berechnet: C 68.62, H 6.22, N 3.20, S 7.33; gefunden: C 68.75, H 6.10, N 3.08, S 7.34; Abweichung: C -0.13, H +0.12, N +0.12, S -0.01.

Charakterisierung von 4-{*N*-Butyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (154)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-butyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (208 mg; 0.48 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (100 mg; 2.38 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 35 % (68 mg).

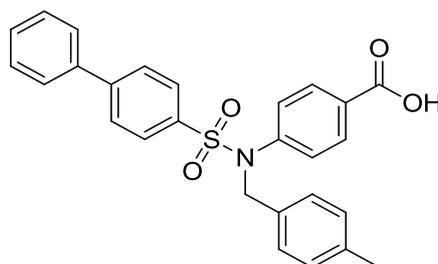
¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.06 (s, 1H, -COOH), 7.91 (t, *J* = 8.8 Hz, 4H, Ph-*H*₂+*H*₆, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.75 (dd, *J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.57–7.40 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 3.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *n*-Butyl-CH₂NR), 1.33–1.24 (m, 4H, *n*-Butyl-CH₂), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *n*-Butyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.67 (-COOH), 144.52 (Biph-C₄), 142.66 (Biph-C₁), 138.17 (Ph-C₄), 136.12 (Biph'-C₁), 130.11 (Biph-C₂+C₆), 129.74 (Biph-C₃+C₅), 129.19 (Ph-C₁), 128.71 (Biph'-C₃+C₅), 128.02 (Biph'-C₄), 127.91 (Biph'-C₂+C₆), 127.42 (Ph-C₂+C₆), 127.10 (Ph-C₃+C₅), 48.99 (-NCH₂), 29.61 (-CH₂CH₂CH₃), 18.91 (-CH₂CH₃), 13.35 (*n*-Butyl-CH₃). **MS (ESI-):** *m/z* = 408.2 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₃H₂₃NO₄S [409.50])** C, H, N, S (%): berechnet: C 67.46, H 5.66, N 3.42, S 7.83; gefunden: C 67.31, H 5.66, N 3.22, S 8.03; Abweichung: C +0.15, H ±0.00, N +0.20, S -0.20.

Charakterisierung von 4-{*N*-Benzyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (155)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-benzyl[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (400 mg; 0.85 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (178 mg; 4.24 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 44 % (166 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.00 (s, 1H, -COOH), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.88–7.67 (m, 6H, Ph- H_2+H_6 , Biph- H_3+H_5 , Biph'- H_2+H_6), 7.60–7.40 (m, 3H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$), 7.35–7.12 (m, 7H, Benzyl- $H_2+H_3+H_4+H_5+H_6$, Ph- H_3+H_5), 4.90 (s, 2H, -NCH₂). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.56 (-COOH), 144.72 (Biph-C4), 142.55 (Biph-C1), 138.16 (Ph-C4), 136.22 (Ph'-C4), 135.86 (Biph'-C1), 129.87 (Ph'-C1), 129.53 (Biph-C3+C5), 129.21 (Biph-C2+C6), 128.75 (Ph-C1), 128.41 (Ph'-C3+C5), 128.06 (Biph'-C3+C5), 128.03 (Ph'-C2+C6), 127.92 (Biph'-C4), 127.98 (Biph'-C2+C6), 127.55 (Ph-C2+C6), 127.13 (Ph-C3+C5), 52.86 (-NCH₂). **MS (ESI-):** m/z = 442.9 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₆H₂₁NO₄S [443.51])** C, H, N, S (%): berechnet: C 70.41, H 4.77, N 3.16, S 7.23; gefunden: C 70.76, H 5.00, N 3.02, S 7.15; Abweichung: C -0.35, H -0.23, N +0.14, S +0.08.

Charakterisierung von 4-{*N*-[(4-Methylphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (156)

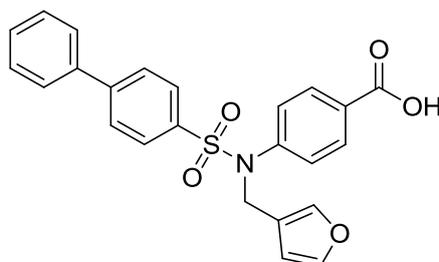


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(4-methylphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (400 mg; 0.82 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (173 mg; 4.12 mmol); Produkt: weißer Kristalle; Ausbeute: 28 % (107 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.93–7.92 (m, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.81–7.79 (m, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.78–7.76 (m, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.72–7.70 (m, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.54–7.51 (m, 2H, Biph'- H_3+H_5), 7.49–7.40 (m, 1H, Biph'- H_4), 7.31–7.21 (m, 2H, Benzyl H_2+H_6), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Benzyl- H_3+H_5), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.83 (s, 2H, -NCH₂), 2.19 (s, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.63 (-COOH), 144.72 (Biph-C4), 142.53 (Biph-C1), 138.19 (Ph-C4), 136.75 (Ph'-C4), 136.24 (Biph'-C1), 132.73 (Ph'-C1), 130.12 (Biph-C3+C5), 129.54 (Biph-C2+C6), 129.25 (Ph-C1), 129.03 (Ph'-C3+C5), 128.79 (Biph'-C3+C5), 128.13 (Ph'-C2+C6), 128.05 (Biph'-C4), 127.97 (Biph'-C2+C6), 127.57 (Ph-C2+C6), 127.16 (Ph-C3+C5), 52.63 (-NCH₂), 20.66 (-CH₃). **MS (ESI-):** m/z = 455.97 [M-H]⁻.

Elementaranalyse (C₂₇H₂₃NO₄S [457.54]) C, H, N, S (%): berechnet: C 70.88, H 5.07, N 3.06, S 7.01; gefunden: C 70.51, H 4.82, N 2.85, S 7.12; Abweichung: C +0.37, H +0.25, N +0.21, S -0.11.

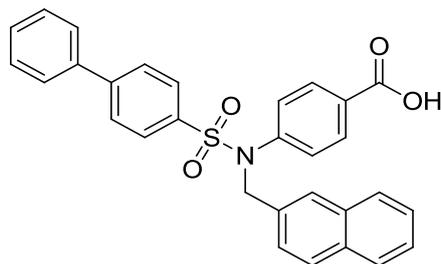
Charakterisierung von 4-{N-[(Furan-3-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (157)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(furan-3-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (350 mg; 0.76 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (159 mg; 3.79 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 64 % (209 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.05 (s, 1H, -COOH), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.78–7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.54–7.51 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.47–7.45 (m, 2H, Furan-*H*₄+*H*₅), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 6.32 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, Furan-*H*₂), 4.72 (s, 2H, -NCH₂). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.63 (-COOH), 144.70 (Biph-C₄), 143.73 (Biph-C₁), 142.36 (Furan-C₂), 141.52 (Furan-C₅), 138.15 (Ph-C₄), 136.03 (Biph'-C₁), 129.82 (Biph-C₃+C₅), 129.68 (Biph'-C₂+C₆), 129.21 (Ph-C₁), 128.76 (Biph'-C₃+C₅), 128.08 (Biph'-C₄), 128.06 (Biph'-C₂+C₆), 127.51 (Ph-C₂+C₆), 127.13 (Ph-C₃+C₅), 119.93 (Furan-C₃), 110.41 (Furan-C₄), 44.56 (-NCH₂). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 431.9 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₄H₁₉NO₅S [433.48])** C, H, N, S (%): berechnet: C 66.50, H 4.42, N 3.23, S 7.40; gefunden: C 66.46, H 4.32, N 2.99, S 7.62; Abweichung: C +0.04, H +0.10, N +0.24, S -0.22.

Charakterisierung von 4-{N-[(Naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (158)

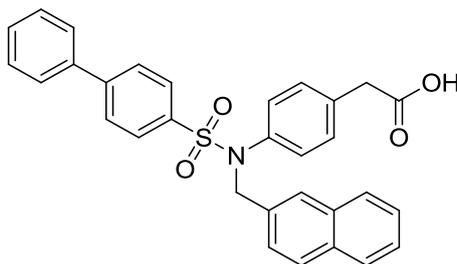


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (300 mg; 0.58 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (121 mg; 2.88 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 69 % (197 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.98 (s, 1H, -COOH), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.81–7.78 (m, 10H, Biph- $H_2+H_3+H_5+H_6$, Biph'- H_3+H_5 , Naphthyl- $H_3+H_4+H_5+H_8$), 7.60–7.41 (m, 6H, Biph'- H_4 , Biph'- H_2+H_6 , Naphthyl- $H_1+H_6+H_7$), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 5.06 (s, 2H, -NCH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 166.51 (-COOH), 144.77 (Biph-C4), 142.53 (Biph-C1), 138.17 (Ph-C4), 136.19 (Biph'-C1), 133.42 (Naphthyl-C2), 132.63 (Naphthyl-C9), 132.29 (Naphthyl-C10), 129.88 (Biph-C3+C5), 129.62 (Biph-C2+C6), 129.23 (Ph-C1), 128.78 (Biph'-C3+C5), 128.16 (Naphthyl-C1), 128.09 (Naphthyl-C8), 128.02 (Biph'-C4), 127.58 (Biph'-C2+C6), 127.53 (Ph-C2+C6), 127.15 (Ph-C3+C5), 127.02 (Naphthyl-C4), 126.99 (Naphthyl-C5), 126.34 (Naphthyl-C3), 126.13 (Naphthyl-C7), 125.90 (Naphthyl-C6), 53.12 (-NCH₂). **MS (ESI⁻):** $m/z = 492.2$ [M-H].

Elementaranalyse ($\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ [493.57]) C, H, N, S (%): berechnet: C 73.00, H 4.70, N 2.84, S 6.50; gefunden: C 72.63, H 5.06, N 2.44, S 6.84; Abweichung: C +0.37, H -0.36, N +0.40, S -0.34.

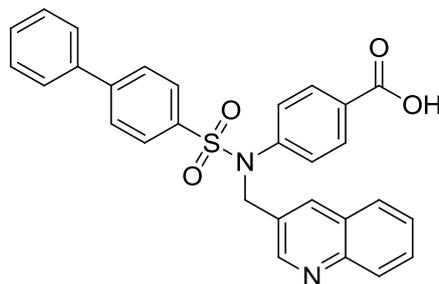
Charakterisierung von 2-(4-{N-[(Naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}phenyl)essigsäure (159)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 2-(4-{N-[(naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}phenyl)acetat (580 mg; 1.08 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (227 mg; 5.41 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 51 % (278 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 12.30 (s, 1H, -COOH), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.86–7.73 (m, 8H, Biph-*H*₃+*H*₅, Biph'-*H*₃+*H*₅, Naphthyl-*H*₃+*H*₄+*H*₅+*H*₈), 7.58–7.44 (m, 6H, Biph'-*H*₄, Biph'-*H*₂+*H*₆, Naphthyl-*H*₁+*H*₆+*H*₇), 7.19–7.04 (m, 4H, Ph-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 4.99 (s, 2H, -NCH₂), 3.47 (s, 2H, -CH₂COOH). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 172.30 (-COOH), 144.53 (Biph-*C*₄), 138.24 (Biph-*C*₁), 137.12 (Ph-*C*₄), 136.78 (Biph'-*C*₁), 134.55 (Naphthyl-*C*₂), 133.86 (Naphthyl-*C*₉), 132.66 (Naphthyl-*C*₂), 132.30 (Biph-*C*₃+*C*₅), 129.95 (Biph-*C*₂+*C*₆), 129.22 (Ph-*C*₁), 128.72 (Biph'-*C*₃+*C*₅), 128.23 (Naphthyl-*C*₁), 128.09 (Naphthyl-*C*₈), 127.62 (Biph'-*C*₄), 127.54 (Biph'-*C*₂+*C*₆), 127.49 (Ph-*C*₂+*C*₆), 127.14 (Ph-*C*₃+*C*₅), 126.83 (Naphthyl-*C*₄), 126.80 (Naphthyl-*C*₅), 126.28 (Naphthyl-*C*₃), 126.04 (Naphthyl-*C*₇), 125.94 (Naphthyl-*C*₆), 53.78 (-NCH₂), 39.93 (-CH₂COOH). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 506.1 [M-H]⁻.

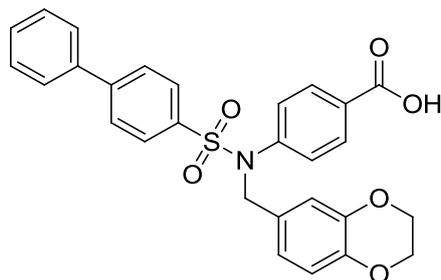
Elementaranalyse (C₃₁H₂₅NO₄S [507.60]) C, H, N, S (%): berechnet: C 73.35, H 4.96, N 2.76, S 6.32; gefunden: C 73.36, H 5.26, N 2.67, S 6.29; Abweichung: C -0.01, H -0.30, N +0.09, S +0.03.

Charakterisierung von 4-{N-[(Chinolin-3-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (160)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(chinolin-3-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (580 mg; 1.08 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (227 mg; 5.41 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 51 % (278 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.02 (s, 1H, -COOH), 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Chinolin-*H2*), 8.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Chinolin-*H8*), 8.02–7.86 (m, 4H, Biph-*H2+H6*, Ph-*H2+H6*), 7.86–7.64 (m, 7H, Biph-*H3+H5*, Biph'-*H2+H6*, Chinolin-*H4+H5+H7*), 7.64–7.40 (m, 4H, Biph'-*H3+H4+H5*, Chinolin-*H6*), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 5.13 (s, 2H, -NCH₂). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.64 (-COOH), 150.72 (Biph-C4), 146.81 (Chinolin-C3), 145.04 (Chinolin-C9), 142.43 (Chinolin-C1), 138.24 (Biph-C1), 135.94 (Ph-C4), 135.42 (Biph'-C1), 130.15, 132.30 (Biph-C3+C5), 129.93 (Biph-C2+C6), 129.38 (Ph-C1), 129.18 (Chinolin-C8), 129.10 (Chinolin-C2), 128.96 (Biph'-C3+C5), 128.60 (Chinolin-C4), 128.30 (Chinolin-C5), 128.28 (Chinolin-C7), 128.12 (Chinolin-C6), 127.74 (Biph'-C4), 127.30 (Biph'-C2+C6), 127.28 (Ph-C2+C6), 127.20 (Ph-C3+C5), 50.98 (-NCH₂). **MS (ESI⁻):** $m/z = 493.2$ [M-H]⁻. **HPLC:** $t_R = 45.943$, purity $\geq 95\%$ (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₉H₂₃N₂O₄S: 495.13730 [M+H]⁺, gefunden: 495.13681 [M+H]⁺; ($\Delta m = 0.00049$, Abweichung: 1.0 ppm).

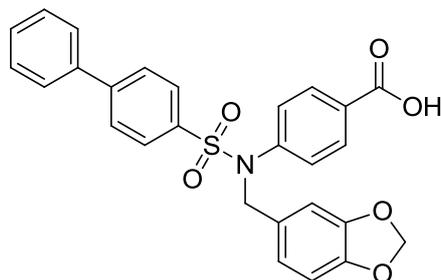
Charakterisierung von 4-{N-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (161)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (500 mg; 0.95 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (199 mg; 4.75 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 41 % (197 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.01 (s, 1H, -COOH), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.80–7.74 (m, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.60–7.40 (m, 3H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.72 (m, 3H, Benzodioxin- $H_1+H_3+H_4$), 4.77 (s, 2H, -NCH $_2$), 4.15 (s, 4H, -(OCH $_2$) $_2$).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 166.61 (-COOH), 144.69 (Biph-C4), 143.09 (Benzodioxin-C4), 142.74 (Biph-C1), 142.53 (Benzodioxin-C3), 138.16 (Ph-C4), 136.26 (Biph'-C1), 129.88 (Biph-C3+C5), 129.49 (Biph-C2+C6), 129.21 (Ph-C1), 128.75 (Biph'-C3+C5), 128.68 (Benzodioxin-C1), 127.99 (Biph'-C4), 127.88 (Biph'-C2+C6), 127.53 (Ph-C2+C6), 127.12 (Ph-C3+C5), 120.94 (Benzodioxin-C6), 116.99 (Benzodioxin-C2), 116.79 (Benzodioxin-C5), 63.95 (Benzodioxin-CH $_2$), 63.91 (Benzodioxin-CH $_2$), 52.21 (-NCH $_2$). **MS (ESI $^-$):** m/z = 500.1 [M-H] $^-$.

Elementaranalyse (C $_{28}$ H $_{23}$ NO $_6$ S [501.55]) C, H, N, S (%): berechnet: C 67.05, H 4.62, N 2.79, S 6.39; gefunden: C 66.90, H 4.82, N 2.61, S 6.23; Abweichung: C +0.15, H -0.20, N +0.18, S +0.16.

Charakterisierung von 4-*N*-[(2*H*-1,3-Benzodioxol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (162)

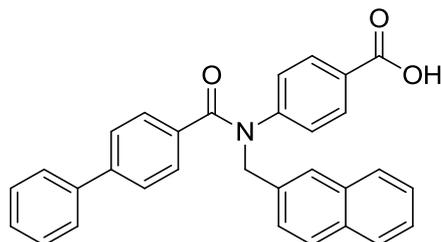


Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-*N*-[(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (200 mg; 0.39 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (80 mg; 1.94 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 81 % (154 mg).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.88–7.66 (m, 6H, Ph-*H*₂+*H*₆, Biph-*H*₃+*H*₅, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.59–7.40 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 6.85–6.65 (m, 3H, Benzodioxol-*H*₁+*H*₃+*H*₄), 5.94 (s, 2H, -OCH₂), 4.78 (s, 2H, -NCH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 166.61 (-COOH), 147.28 (Biph-*C*₄), 146.63 (Benzodioxol-*C*₅), 144.71 (Benzodioxol-*C*₆), 142.40 (Biph-*C*₁), 138.16 (Ph-*C*₄), 136.22 (Biph'-*C*₁), 129.95 (Benzodioxol-*C*₂), 129.87 (Biph-*C*₂+*C*₆), 129.61 (Biph-*C*₃+*C*₅), 129.43 (Ph-*C*₁), 129.23 (Biph'-*C*₃+*C*₅), 128.77 (Biph'-*C*₄), 128.03 (Biph'-*C*₂+*C*₆), 127.55 (Ph-*C*₂+*C*₆), 127.13 (Ph-*C*₃+*C*₅), 121.77 (Benzodioxol-*C*₃), 108.37 (Benzodioxol-*C*₁), 108.09 (Benzodioxol-*C*₄), 101.01 (Benzodioxol-CH₂), 52.59 (-NCH₂).

MS (ESI-): *m/z* = 486.1 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₇H₂₁NO₆S [487.52])** C, H, N, S (%): berechnet: C 66.52, H 4.34, N 2.87, S 6.58; gefunden: C 66.19, H 4.35, N 2.47, S 6.70; Abweichung: C +0.33, H -0.01, N +0.40, S -0.12.

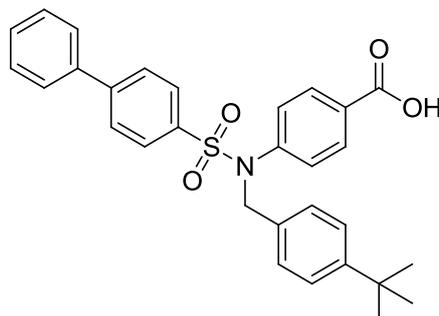
Charakterisierung von 4-{N-[(Naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-amido}benzoesäure (163)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(naphthalen-2-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-amido}benzoat (400 mg; 0.82 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (173 mg; 4.12 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 31 % (118 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.92 (s, 1H, -COOH), 7.94–7.82 (m, 3H, Ph-*H*3+*H*5, Naphthyl-*H*8), 7.80 (s, 1H, Naphthyl-*H*5), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Biph-*H*2+*H*6), 7.68–7.56 (m, 4H, Biph-*H*3+*H*5, Naphthyl-*H*1+*H*4), 7.53–7.32 (m, 8H, Biph'-*H*2+*H*3+*H*4+*H*5+*H*6, Naphthyl-*H*3+*H*6+*H*7), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 5.36 (s, 2H, -NCH₂). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 169.53 (-NC=O), 166.52 (-COOH), 146.92 (Ph-*C*4), 141.43 (Biph'-*C*1), 138.81 (Biph-*C*4), 134.88 (Biph-*C*1), 134.59 (Naphthyl-*C*2), 132.81 (Naphthyl-*C*9), 132.20 (Naphthyl-*C*10), 130.12 (Ph-*C*2+*C*6), 129.39 (Naphthyl-*C*1), 129.00 (Naphthyl-*C*8), 128.39 (Biph'-*C*3+*C*5), 128.17 (Naphthyl-*C*3), 128.04 (Naphthyl-*C*4), 127.68 (Biph'-*C*4), 127.53 (Naphthyl-*C*5), 127.38 (Biph-*C*3+*C*5), 126.74 (Biph-*C*2+*C*6), 126.34 (Biph'-*C*2+*C*6), 126.31 (Naphthyl-*C*7), 126.26 (Naphthyl-*C*6), 126.11 (Ph-*C*1), 125.93 (Ph-*C*3+*C*5), 52.68 (-NCH₂). **MS (ESI-):** $m/z = 456.2$ [M-H]⁻.

Elementaranalyse (C₃₁H₂₃NO₃ [457.52]) C, H, N (%): berechnet: C 81.83, H 5.07, N 3.06; gefunden: C 81.72, H 5.21, N 2.80; Abweichung: C +0.11, H -0.14, N +0.26.

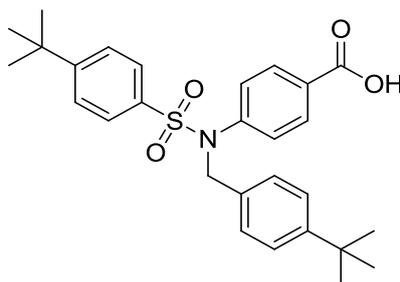
Charakterisierung von 4-{N-[(4-*tert*-Butylphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (164)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (240 mg; 0.46 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (95 mg; 2.27 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 55 % (124 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.80–7.74 (m, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Biph'- H_3+H_5), 7.46 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Biph'- H_4), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ph'- H_3+H_5), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph'- H_2+H_6), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 4.86 (s, 2H, -NCH₂), 1.20 (s, 9H, *tert*-Butyl-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.60 (-COOH), 149.86 (Ph'-C4), 144.70 (Biph-C4), 142.68 (Biph-C1), 138.16 (Ph-C4), 136.21 (Biph'-C1), 132.89 (Ph'-C1), 129.92 (Biph-C3+C5), 129.52 (Biph-C2+C6), 129.22 (Ph-C1), 128.76 (Biph'-C3+C5), 128.00 (Biph'-C4), 127.77 (Ph'-C2+C6), 127.65 (Biph'-C2+C6), 127.54 (Ph-C2+C6), 127.13 (Ph-C3+C5), 125.20 (Ph'-C3+C5), 52.45 (-NCH₂), 34.19 (*tert*-Butyl-C), 31.06 (*tert*-Butyl-CH₃).

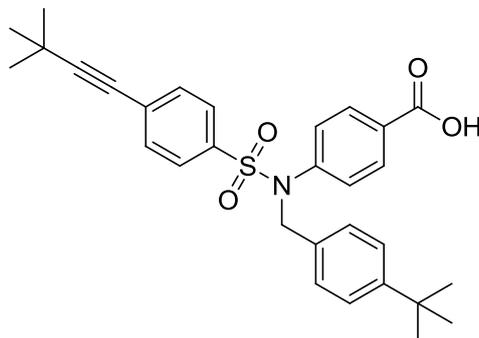
MS (ESI⁻): m/z = 498.3 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₃₀H₂₉NO₄S [499.62])** C, H, N, S (%): berechnet: C 72.12, H 5.85, N 2.80, S 6.42; gefunden: C 72.15, H 5.76, N 2.68, S 6.72; Abweichung: C -0.03, H +0.09, N +0.12, S -0.30.

Charakterisierung von 4-{N-[(4-*tert*-Butylphenyl)methyl]-4-*tert*-butylbenzen sulfonamido}benzoesäure (165)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl]-4-*tert*-butylbenzen sulfonamido}benzoat (400 mg; 0.83 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (175 mg; 4.17 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 90 % (340 mg).

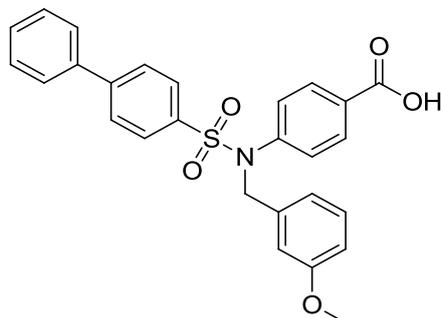
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.02 (s, 1H, -COOH), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph'-*H*₂+*H*₆), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph'-*H*₃+*H*₅), 7.28 (dd, *J* = 13.6, 8.4 Hz, 4H, Benzyl-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.82 (s, 2H, -NCH₂), 1.31 (s, 9H, PhSO₂-*tert*-Butyl-CH₃), 1.19 (s, 9H, *tert*-Butyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.61 (-COOH), 156.45 (Ph'-C₄), 149.81 (-NCH₂-Ph-C₄), 142.83 (Ph-C₄), 134.89 (Ph'-C₁), 132.98 (-NCH₂-Ph-C₁), 129.88 (Ph-C₁), 129.29 (Ph'-C₂+C₆), 127.60 (Ph'-C₃+C₅), 127.57 (-NCH₂-Ph-C₂+C₆), 127.22 (Ph-C₂+C₆), 126.32 (Ph-C₃+C₅), 125.18 (-NCH₂-Ph-C₃+C₅), 52.26 (-NCH₂), 35.00 (*tert*-Butyl-C), 34.19 (*tert*-Butyl-C-PhSO₂), 31.07 (*tert*-Butyl-CH₃-PhSO₂), 30.79 (*tert*-Butyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 478.2 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₈H₃₃NO₄S [479.63])** C, H, N, S (%): berechnet: C 70.12, H 6.93, N 2.92, S 6.69; gefunden: C 70.21, H 6.81, N 2.54, S 6.65; Abweichung: C -0.09, H +0.12, N +0.38, S +0.04.

Charakterisierung von 4-{*N*-[(4-*tert*-Butylphenyl)methyl]-4-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)benzensulfonamido}benzoesäure (166)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl]-4-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)benzensulfonamido}benzoat (241 mg; 0.45 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (95 mg; 2.27 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 80 % (182 mg).

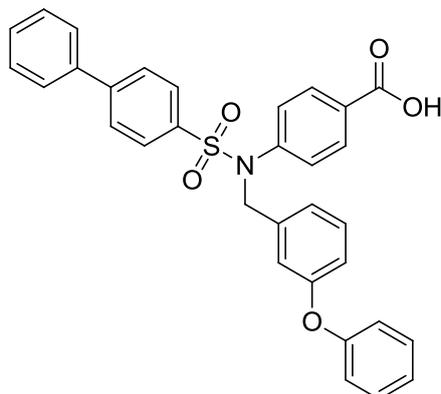
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.04 (s, 1H, -COOH), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.55 (s, 4H, Ph'-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 4H, Benzyl-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.79 (s, 2H, -NCH₂), 1.31 (s, 9H, C≡C-*tert*-Butyl-CH₃), 1.19 (s, 9H, *tert*-Butyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.57 (-COOH), 149.88 (Ph'-C₄), 142.51 (-NCH₂-Ph-C₄), 136.05 (Ph-C₄), 132.75 (Ph'-C₁), 132.07 (-NCH₂-Ph-C₁), 129.91 (Ph-C₁), 129.64 (Ph'-C₂+C₆), 128.14 (Ph'-C₃+C₅), 127.91 (-NCH₂-Ph-C₂+C₆), 127.66 (Ph-C₂+C₆), 127.54 (Ph-C₃+C₅), 125.21 (-NCH₂-Ph-C₃+C₅), 102.69 (C≡C-C(CH₃)₃), 77.92 (C≡C-C(CH₃)₃), 52.54 (-NCH₂), 34.19 (*tert*-Butyl-C), 31.05 (*tert*-Butyl-C-C≡C), 30.48 (*tert*-Butyl-CH₃), 27.76 (*tert*-Butyl-CH₃-C≡C). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 502.2 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₃₀H₃₃NO₄S [503.65])** C, H, N, S (%): berechnet: C 71.54, H 6.60, N 2.78, S 6.37; gefunden: C 71.60, H 6.32, N 2.39, S 6.41; Abweichung: C -0.06, H +0.28, N +0.39, S -0.04.

Charakterisierung von 4-{N-[(3-Methoxyphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (167)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{N-[(3-methoxyphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (500 mg; 1.00 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (209 mg; 4.98 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 25 % (117 mg).

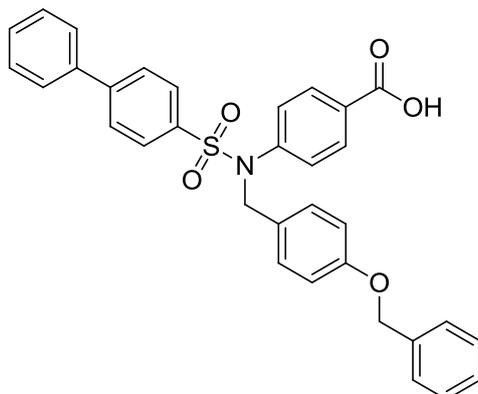
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.02 (s, 1H, -COOH), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.79–7.74 (m, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.56–7.46 (m, 3H, Ph'- H_2+H_6 , Biph'- H_4), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Biph'- H_3+H_5), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ph'- H_5), 6.86–6.81 (m, 2H, Ph- H_3+H_5), 6.75 (dd, J = 8.0 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, Ph'- H_4), 4.87 (s, 2H, -NCH $_2$), 3.66 (s, 3H, -OCH $_3$). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 166.58 (-COOH), 159.19 (Ph'-C3), 144.74 (Biph-C4), 142.55 (Biph-C1), 138.15 (Ph-C4), 137.42 (Biph'-C1), 136.17 (Ph'-C1), 129.88 (Biph-C2+C6), 129.52 (Biph-C3+C5), 129.22 (Ph'-C5), 128.77 (Ph-C1), 128.04 (Biph'-C3+C4+C5), 127.84 (Biph'-C2+C6), 127.56 (Ph-C2+C6), 127.13 (Ph-C3+C5), 120.16 (Ph'-C6), 113.66 (Ph'-C2), 112.83 (Ph'-C4), 54.93 (-CH $_3$), 52.70 (-NCH $_2$). **MS (ESI-):** m/z = 472.2 [M-H] $^-$. **Elementaranalyse (C $_{27}$ H $_{23}$ NO $_5$ S [473.54])** C, H, N, S (%): C 68.48, H 4.90, N 2.96, S 6.77; gefunden: C 68.36, H 4.86, N 2.70, S 6.92; Abweichung: C +0.12, H +0.04, N +0.26, S -0.15.

Charakterisierung von 4-{*N*-[(3-Phenoxyphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoesäure (168)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-{*N*-[(3-phenoxyphenyl)methyl][1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido}benzoat (800 mg; 1.42 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (298 mg; 7.10 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 78 % (589 mg).

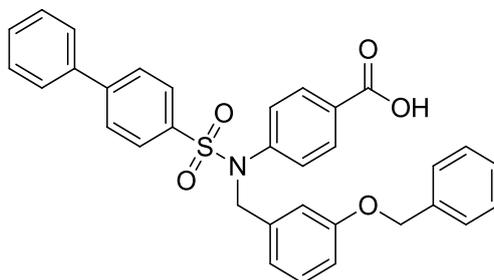
¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.06 (s, 1H, -COOH), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph-*H*₂+*H*₆), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.76 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1.4 Hz, 2H, Biph-*H*₃+*H*₅), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.55–7.45 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.38–7.31 (m, 2H, -OPh'-*H*₃+*H*₅), 7.28–7.22 (m, 3H, PhO-*H*₂+*H*₅+*H*₆), 7.15–7.05 (m, 2H, PhO-*H*₄, -OPh'-*H*₄), 6.85–6.81 (m, 4H, Ph-*H*₃+*H*₅), 4.88 (s, 2H, -NCH₂). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 166.61 (-COOH), 156.52 (PhO-C₃), 156.40 (-OPh-C₁), 144.74 (Biph-C₄), 142.42 (Biph-C₁), 138.14 (Ph-C₄), 138.08 (Biph'-C₁), 136.16 (PhO-C₁), 130.18 (PhO-C₅), 129.98 (Biph-C₂+C₆), 129.92 (Biph-C₃+C₅), 129.63 (-OPh-C₃+C₅), 129.21 (Ph-C₁), 128.76 (Biph'-C₃+C₅), 128.02 (Biph'-C₄), 127.99 (Biph'-C₂+C₆), 127.54 (Ph-C₂+C₆), 127.13 (Ph-C₃+C₅), 123.49 (PhO-C₆), 123.23 (-OPh-C₄), 118.47 (-OPh-C₂+C₆), 118.26 (PhO-C₂), 117.88 (PhO-C₄), 52.56 (-NCH₂). **MS (ESI⁺):** *m/z* = 536.1 [M+H]⁺. **Elementaranalyse (C₃₂H₂₅NO₅S [535.61])** C, H, N, S (%): berechnet: C 71.76, H 4.70, N 2.62, S 5.99; gefunden: C 71.51, H 4.60, N 2.22, S 6.19; Abweichung: C +0.25, H +0.10, N +0.40, S -0.20.

Charakterisierung von 4-(N-{[4-(Benzyloxy)phenyl]methyl}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido)benzoesäure (169)

Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-(N-{[4-(benzyloxy)phenyl]methyl}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido)benzoat (650 mg; 1.13 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (236 mg; 5.63 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 9 % (65 mg).

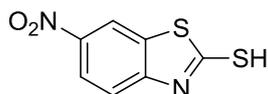
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Biph- H_2+H_6), 7.78 (dd, $J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 2H, Ph- H_2+H_6), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Biph- H_3+H_5), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Biph'- H_2+H_6), 7.56–7.43 (m, 3H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$), 7.41–7.25 (m, 5H, -OPh'- $H_2+H_3+H_4+H_5+H_6$), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, -PhO- H_2+H_6), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, -PhO- H_3+H_5), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 5.00 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}'$), 4.74 (s, 2H, $-\text{NCH}_2$). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 167.80 ($-\text{COOH}$), 157.71 ($-\text{PhO-C}_4$), 144.42 (Biph- C_4), 140.68 (Biph- C_1), 138.32 (Ph- C_4), 137.04 (Biph'- C_1), 136.73 ($-\text{OPh}'\text{-C}_1$), 132.34 (Biph'- C_2+C_6), 129.57 (Biph'- C_3+C_5), 129.34 (Biph- C_2+C_6), 129.25 (Biph- C_3+C_5), 128.71 (Ph- C_1), 128.44 (PhO- C_2+C_6), 128.26 (Biph'- C_3+C_5), 128.08 ($-\text{PhO-C}_1$), 127.86 ($-\text{OPh}'\text{-C}_3+\text{C}_5$), 127.40 ($-\text{OPh}'\text{-C}_2+\text{C}_4+\text{C}_6$), 127.17 (Biph'- C_2+C_6), 127.01 (Ph- C_2+C_6), 114.62 (Ph- C_3+C_5), 114.55 (PhO- C_3+C_5), 69.17 ($-\text{OCH}_2$), 52.97 ($-\text{NCH}_2$). **MS (ESI-):** $m/z = 549.3$ $[\text{M-H}]^-$. **Elementaranalyse ($\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$ [549.64])** C, H, N, S (%): berechnet: C 72.11, H 4.95, N 2.55, S 5.83; gefunden: C 71.82, H 4.64, N 2.31, S 5.82; Abweichung: C +0.29, H +0.31, N +0.24, S +0.01.

Charakterisierung von 4-(*N*-{[3-(Benzyloxy)phenyl]methyl}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido)benzoesäure (170)



Synthese Stufe III: E1: Ethyl 4-(*N*-{[3-(benzyloxy)phenyl]methyl}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido)benzoat (750 mg; 1.37 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (286 mg; 6.82 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 26 % (193 mg).

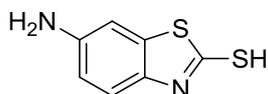
¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Biph-*H*2+*H*6), 7.80–7.77 (m, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.72–7.67 (m, 4H, Biph'-*H*2+*H*6, Biph-*H*3+*H*5), 7.57–7.46 (m, 3H, Biph'-*H*3+*H*4+*H*5), 7.42–7.35 (m, 5H, OPh'-*H*2+*H*3+*H*4+*H*5+*H*6), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, -PhO-*H*5), 6.98–6.91 (m, 3H, -PhO-*H*2+*H*4+*H*6), 6.91–6.81 (m, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 5.02 (s, 2H, -OCH₂Ph), 4.81 (s, 2H, -NCH₂). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 167.96 (-COOH), 158.32 (PhO-C3), 144.50 (Biph-C4), 140.46 (Biph-C1), 138.59 (Ph-C4), 138.29 (Biph'-C1), 138.00 (-PhO-C1), 137.00 (-OPh'-C1), 136.67 (Biph-C2+C6), 129.46 (Biph-C3+C5), 129.40 (PhO-C5), 129.25 (Ph-C1), 128.73 (Biph'-C3+C5), 128.49 (Biph'-C4), 128.11 (-OPh'-C3+C5), 127.86 (-OPh'-C2+C6), 127.73 (-OPh'-C4), 127.42 (Biph'-C2+C6), 127.17 (Ph-C2+C6), 126.92 (Ph-C3+C5), 120.49 (PhO-C6), 114.48 (PhO-C2), 113.74 (PhO-C4), 69.12 (-OCH₂), 53.38 (-NCH₂). **MS (ESI-):** *m/z* = 549.4 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₃₃H₂₇NO₅S [549.64])** C, H, N, S (%): berechnet: C 72.11, H 4.95, N 2.55, S 5.83; gefunden: C 72.34, H 4.97, N 2.29, S 6.09; Abweichung: C -0.23, H -0.02, N +0.26, S -0.26.

Charakterisierung von 6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-thiol (171)

Synthese Stufe I: E1: konz. H_2SO_4 (30 mL), E2: konz. HNO_3 (5 mL), E3: 2-Mercapto-1,3-benzothiazol (4,55 g, 27.21 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 76 % (4,39 g).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 9.12 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 8.35 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 174.51 (Benzothiazol-*C2*), 157.46 (Benzothiazol-*C9*), 144.34 (Benzothiazol-*C6*), 136.25 (Benzothiazol-*C8*), 122.66 (Benzothiazol-*C5*), 122.34 (Benzothiazol-*C4*), 119.46 (Benzothiazol-*C7*).

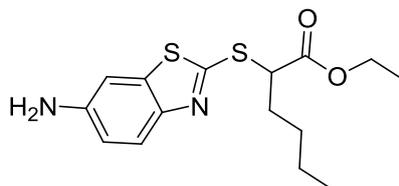
MS (ESI⁻): $m/z = 211.1$ [M-H]⁻.

Charakterisierung von 6-Amino-1,3-benzothiazol-2-thiol (172)

Synthese Stufe II: E1: SnCl_2 (16.46 g, 86.81 mmol), E2: 6-Nitro-1,3-benzothiazol-2-thiol; Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 85 % (3.77 g).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.60 (s, 1H, Benzothiazol-*H7*), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.28 (dd, $J = 8.6$, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 189.83 (Benzothiazol-*C2*), 146.14 (Benzothiazol-*C9*), 139.48 (Benzothiazol-*C6*), 130.58 (Benzothiazol-*C8*), 121.12 (Benzothiazol-*C4*), 114.93 (Benzothiazol-*C5*), 113.14 (Benzothiazol-*C7*). **MS (ESI⁻):** $m/z = 181.2$ [M-H]⁻.

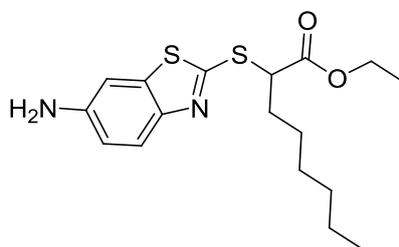
Charakterisierung von Ethyl 2-[[6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]hexanoat (173)



Synthese Stufe III: E1: 6-Amino-1,3-benzothiazol-2-thiol (5.00 g, 27.4 mmol), E2: NEt₃ (5.7 mL, 41.2 mmol), E3: Ethyl-2-bromhexanoat (7.34 g (6.0 ml), 32.9 mmol); Produkt: braunschwarzes Öl; Ausbeute: 60 % (5.34 g).

¹H-NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*4), 7.00 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*7), 6.73 (dd, *J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*5), 5.43 (s, 2H, -NH₂), 4.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -CHCOOH), 4.17–4.07 (m, 2H, -COOEt-CH₂), 1.99–1.80 (m, 2H, *n*-Butyl-CH₂), 1.41–1.28 (m, 4H, *n*-Butyl-CH₂), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -COOEt-CH₃), 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, *n*-Butyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 170.67 (-COOEt), 154.83 (Benzothiazol-C2), 147.12 (Benzothiazol-C9), 144.17 (Benzothiazol-C6), 137.26 (Benzothiazol-C8), 122.06 (Benzothiazol-C4), 114.69 (Benzothiazol-C5), 103.60 (Benzothiazol-C7), 61.15 (-CHCOOEt), 49.93 (COOEt-CH₂), 31.06 (*n*-Butyl-CH₂CH₂CH₃), 28.56 (*n*-Butyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 21.63 (*n*-Butyl-CH₂CH₃), 13.94 (COOEt-CH₃), 13.70 (*n*-Butyl-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 325.2 [M+H]⁺.

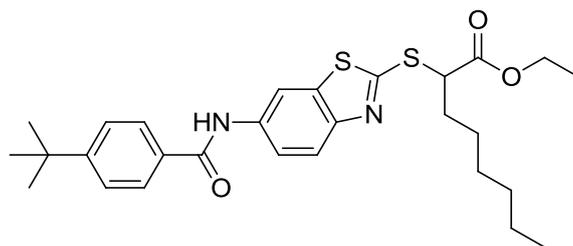
Charakterisierung von Ethyl 2-[[6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat(174)



Synthese Stufe III: E1: 6-Amino-1,3-benzothiazol-2-thiol (5.51 g, 30.2 mmol), E2: NEt₃ (6.3 mL, 45.3 mmol), E3: Ethyl-2-bromoctanoat (9.11 g (7.8 ml), 36.3 mmol); Produkt: braunschwarzes Öl; Ausbeute: 62 % (6.61 g).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*4), 7.00 (d, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*7), 6.73 (dd, J = 8.7 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*5), 5.42 (s, 2H, -*NH*₂), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H, -*CHCOOH*), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -*COOEt-CH*₂), 1.97–1.76 (m, 2H, *n*-Hexyl-*CH*₂), 1.46–1.24 (m, 8H, *n*-Hexyl-*CH*₂), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 174.27 (-*COOEt*), 170.68 (Benzothiazol-*C*2), 155.24 (Benzothiazol-*C*9), 144.44 (Benzothiazol-*C*6), 137.23 (Benzothiazol-*C*8), 122.07 (Benzothiazol-*C*4), 114.95 (Benzothiazol-*C*5), 104.08 (Benzothiazol-*C*7), 61.18 (-*CHCOOEt*), 49.95 (*COOEt-CH*₂), 31.34 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.93 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.06 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.30 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.95 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.95 (*COOEt-CH*₃), 13.91 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI-)**: m/z = 351.1 [*M-H*]⁻.

Charakterisierung von Ethyl 2-[[6-(4-*tert*-butylbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (175)

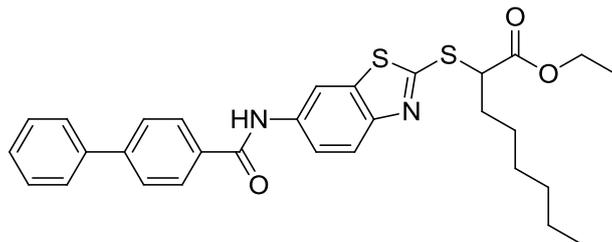


Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (150 mg; 0.43 mmol), E2: Pyridin (36 μL ; 0.45 mmol), E3: 4-*tert*-Butylbenzoylchlorid (84 mg (77 μL), 0.43 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 95 % (207 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.41 (s, 1H, -*NHCO*), 8.54 (d, 4J = 2.0 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*7), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*4), 7.74 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.1 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*5), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 4.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H, -*CHCOOH*), 4.20–4.11 (m, 2H, -*COOEt-CH*₂), 2.00–1.86 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.45–1.36 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.32 (s, 9H, *tert*-Butyl-*CH*₃), 1.31–1.22 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.57 (-*COOEt*), 165.71 (Benzothiazol-*C*2), 162.35 (-*NHC=O*), 154.63 (Ph-*C*4), 148.74 (Benzothiazol-*C*9), 136.48 (Benzothiazol-*C*6), 135.56 (Benzothiazol-*C*8), 132.09 (Ph-*C*1), 127.61 (Ph-*C*2+*C*6), 125.27 (Ph-*C*3+*C*5),

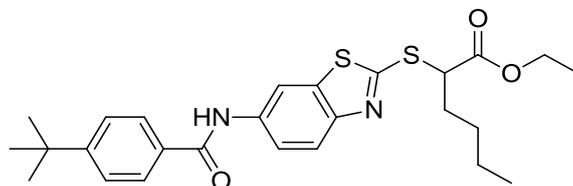
121.30 (Benzothiazol-C5), 119.92 (Benzothiazol-C4), 112.56 (Benzothiazol-C7), 61.35 (-CHCOOEt), 49.77 (COOEt-CH₂), 34.75 (*tert*-Butyl-C), 31.35 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.97 (*tert*-Butyl-CH₃), 30.94 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.07 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.33 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.96 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.99 (COOEt-CH₃), 13.93 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 513.2$ [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-[(6-[[1,1'-biphenyl]-4-amido]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (176)



Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (120 mg; 0.34 mmol), E2: Pyridin (28 mg (29 μ L); 0.36 mmol), E3: Biphenyl-4-carbonylchlorid (74 mg, 0.34 mmol); Produkt: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 99 % (180 mg).

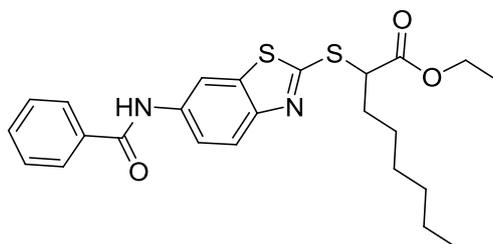
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 10.54 (s, 1H, -NHCO), 8.59 (d, ⁴ $J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Biph-H2+H6), 7.87–7.84 (m, 3H, Benzothiazol-H4, Biph'-H3+H5), 7.80 (d, ⁴ $J = 1.9$ Hz, 1H, Benzothiazol-H5), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Biph'-H2+H6), 7.53–7.50 (m, 2H, Biph'-H3+H5), 7.45–7.41 (m, 1H, Biph'-H4), 4.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, -CHCOOH), 4.21–4.11 (m, 2H, -COOEt-CH₂), 2.02–1.87 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.49–1.37 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.34–1.23 (m, 6H, *n*-Hexyl-H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -COOEt-CH₃), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, *n*-Hexyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 170.54 (-COOEt), 165.32 (Benzothiazol-C2), 162.43 (-NHC=O), 148.80 (Benzothiazol-C9), 143.26 (Biph'-C1), 139.08 (Biph-C4), 136.38 (Benzothiazol-C6), 135.55 (Benzothiazol-C8), 133.49 (Biph-C1), 129.10 (Biph'-C4), 128.44 (Biph'-C3+C5), 128.21 (Biph-C2+C6), 126.95 (Biph-C3+C5), 126.66 (Biph'-C2+C6), 121.29 (Benzothiazol-C5), 119.97 (Benzothiazol-C4), 112.66 (Benzothiazol-C7), 61.32 (-CHCOOEt), 49.75 (COOEt-CH₂), 31.34 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.92 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.06 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.31 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.95 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.97 (COOEt-CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 533.2$ [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-2-[[6-(4-*tert*-butylbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]hexanoat (177)

Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[[6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]hexanoat (150 mg; 0.46 mmol), E2: Pyridin (38 mg (39 μ L); 0.48 mmol), E3: 4-*tert*-Butylbenzoylchlorid (91 mg (84 μ L), 0.46 mmol); Produkt: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 96 % (215 mg).

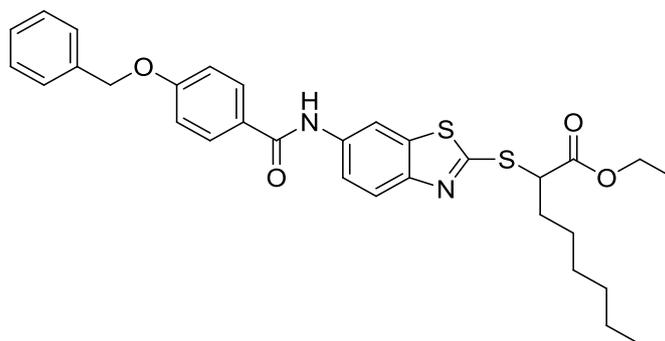
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.41 (s, 1H, -NHCO), 8.55 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ph-*H2+H6*), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.75 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 4.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, -CHCOOH), 4.19–4.12 (m, 2H, -COOEt- CH_2), 1.99–1.90 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.45–1.39 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.37–1.29 (m, 11H, *n*-Hexyl-*H*, *tert*-Butyl- CH_3), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -COOEt- CH_3), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, *n*-Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.53 (-COOEt), 165.67 (Benzothiazol-C2), 162.30 (-NHC=O), 154.59 (Ph-C4), 148.72 (Benzothiazol-C9), 136.46 (Benzothiazol-C6), 135.53 (Benzothiazol-C8), 132.08 (Ph-C1), 127.57 (Ph-C2+C6), 125.23 (Ph-C3+C5), 121.28 (Benzothiazol-C5), 119.89 (Benzothiazol-C4), 112.51 (Benzothiazol-C7), 61.31 (-CHCOOEt), 49.74 (COOEt- CH_2), 34.72 (*tert*-Butyl-C), 31.05 (*n*-Butyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.94 (*tert*-Butyl- CH_3), 28.55 (*n*-Butyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.62 (*n*-Butyl- CH_2CH_3), 13.96 (COOEt- CH_3), 13.93 (*n*-Butyl- CH_3). **MS (ESI $^-$):** $m/z = 483.2$ [M- H].

Charakterisierung von Ethyl-2-[(6-benzamido-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (178)



Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (400 mg; 1.13 mmol), E2: Pyridin (0.1 mL; 1.19 mmol), E3: Benzoylchlorid (160 mg, 1.70 mmol); Produkt: farbloser Feststoff; Ausbeute: 86 % (443 mg).

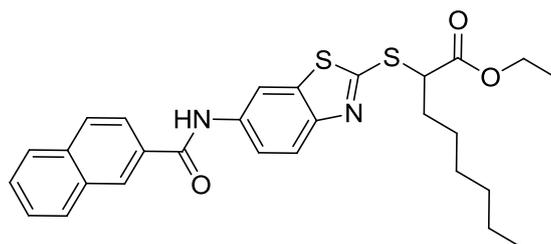
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.48 (s, 1H, -NHC=O), 8.56 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 8.10–7.91 (m, 2H, Ph-*H2+H6*), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.76 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.64–7.58 (m, 3H, Ph-*H3+H4+H5*), 4.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, -CHCOOH), 4.16 (q, 2H, -COOEt-*CH*₂), 1.99–1.88 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.43–1.25 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -COOEt-*CH*₃), 0.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.53 (-COOEt), 165.72 (Benzothiazol-*C2*), 162.42 (-NHC=O), 148.80 (Benzothiazol-*C9*), 136.36 (Benzothiazol-*C6*), 135.53 (Benzothiazol-*C8*), 134.78 (Ph-*C4*), 131.73 (Ph-*C1*), 128.46 (Ph-*C2+C6*), 127.71 (Ph-*C3+C5*), 121.28 (Benzothiazol-*C5*), 119.96 (Benzothiazol-*C4*), 112.64 (Benzothiazol-*C7*), 61.32 (-CHCOOEt), 49.74 (COOEt-*CH*₂), 31.33 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.92 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.05 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.30 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.94 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.97 (COOEt-*CH*₃), 13.90 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI⁻):** $m/z = 455.3$ [M-*H*]⁻.

Charakterisierung von Ethyl-2-({6-[4-(benzyloxy)benzamido]-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl)octanoat (179)

Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (414 mg; 1.17 mmol), E2: Pyridin (0.1 mL; 1.23 mmol), E3: 4-Benzyloxybenzoylchlorid (435 mg, 1.76 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 62 % (412 mg).

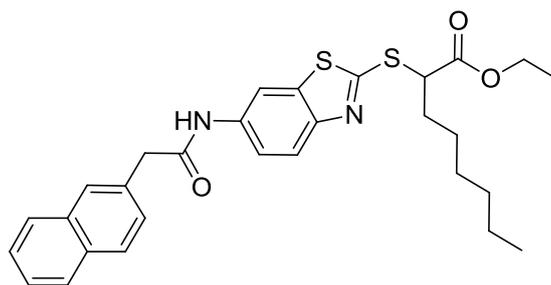
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.31 (s, 1H, $-\text{NHC}=\text{O}$), 8.53 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Biph-*H2+H6*), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.74 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.49–7.31 (m, 5H, Biph'-*H2+H3+H4+H5+H6*) 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Biph-*H3+H5*), 5.21 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{CHCOOH}$), 4.15 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-\text{COOEt-CH}_2$), 2.06–1.82 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.49–1.25 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{COOEt-CH}_3$), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, *n*-Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.54 ($-\text{COOEt}$), 165.03 (Benzothiazol-*C2*), 162.19 ($-\text{NHC}=\text{O}$), 161.07 (PhO-*C4*), 148.65 (Benzothiazol-*C9*), 136.65 (Benzothiazol-*C8*), 136.56 ($-\text{OCH}_2\text{Ph-}\text{C1}$), 135.53 (Benzothiazol-*C6*), 129.67 (PhO-*C1*), 128.51 (PhO-*C2+C6*), 128.00 ($-\text{OCH}_2\text{Ph-}\text{C3+C5}$), 127.81 ($-\text{OCH}_2\text{Ph-}\text{C4}$), 126.95 ($-\text{OCH}_2\text{Ph-}\text{C2+C6}$), 121.24 (Benzothiazol-*C5*), 119.96 (Benzothiazol-*C4*), 114.52 (PhO-*C3+C5*), 112.51 (Benzothiazol-*C7*), 69.42 (Benzyloxy- CH_2), 61.32 ($-\text{CHCOOEt}$), 49.75 (COOEt-CH_2), 31.33 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.92 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 28.05 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.31 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.94 (*n*-Hexyl- CH_2CH_3), 13.97 (COOEt-CH_3), 13.90 (*n*-Hexyl- CH_3). **MS (ESI $^-$):** $m/z = 561.2$ [M-H] $^-$.

Charakterisierung von Ethyl-2-[[6-(naphthalen-2-amido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (180)



Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (400 mg; 1.13 mmol), E2: Pyridin (0.1 mL; 1.24 mmol), E3: 2-Naphthoylechlorid (216 mg, 1.13 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 83 % (476 mg).

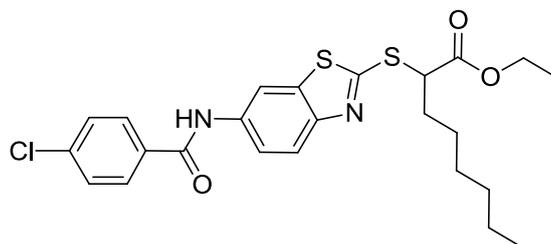
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.68 (s, 1H, $-\text{NHC}=\text{O}$), 8.62–8.60 (m, 2H, Naphthyl-*H*, Benzothiazol-*H7*), 8.12–8.01 (m, 4H, Naphthyl-*H*), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.81 (dd, $J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.68–7.62 (m, 2H, Naphthyl-*H*), 4.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, $-\text{CHCOOH}$), 4.19–4.13 (m, 2H, $-\text{COOEt}-\text{CH}_2$), 2.05–1.87 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.48–1.36 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.35–1.21 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{COOEt}-\text{CH}_3$), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, *n*-Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.56 ($-\text{COOEt}$), 165.79 (Benzothiazol-*C2*), 162.46 ($-\text{NHC}=\text{O}$), 148.84 (Benzothiazol-*C9*), 136.44 (Benzothiazol-*C8*), 135.59 (Naphthyl-*C10*), 134.35 (Benzothiazol-*C6*), 132.11 (Naphthyl-*C9*), 132.09 (Naphthyl-*C2*), 129.00 (Naphthyl-*C1*), 128.12 (Naphthyl-*C8*), 128.10 (Naphthyl-*C4*), 127.95 (Naphthyl-*C5*), 127.73 (Naphthyl-*C7*), 126.95 (Naphthyl-*C6*), 124.46 (Naphthyl-*C3*), 121.34 (Benzothiazol-*C5*), 119.99 (Benzothiazol-*C4*), 112.67 (Benzothiazol-*C7*), 61.34 ($-\text{CHCOOEt}$), 49.77 ($\text{COOEt}-\text{CH}_2$), 31.34 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.93 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 28.07 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.32 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.96 (*n*-Hexyl- CH_2CH_3), 13.99 ($\text{COOEt}-\text{CH}_3$), 13.91 (*n*-Hexyl- CH_3). **MS (ESI $^-$):** $m/z = 505.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Charakterisierung von Ethyl 2-({6-[2-(naphthalen-2-yl)acetamido]-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl)octanoat (181)

Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (400 mg; 1.13 mmol), E2: Pyridin (0.1 mL; 1.24 mmol), E3: 2-(Naphthalen-2-yl)-acetylchlorid (244 mg, 1.19 mmol); Produkt: leicht gelber Feststoff; Ausbeute: 90 % (533 mg).

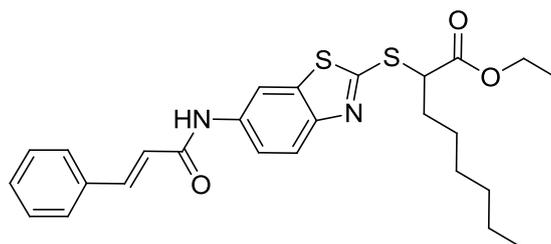
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.50 (s, 1H, -NHC=O), 8.42 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 7.89–7.83 (m, 4H, Naphthyl-*H*), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.53–7.46 (m, 3H, Naphthyl-*H*), 4.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, -CHCOOH), 4.17–4.10 (m, 2H, -COOEt-*CH2*), 3.86 (s, 2H, -CH₂CONH), 1.99–1.84 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.44–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.32–1.17 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, -COOEt-*CH3*), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH3*). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.51 (-COOEt), 169.26 (-NHC=O), 162.12 (Benzothiazol-*C2*), 148.51 (Benzothiazol-*C9*), 136.38 (Naphthyl-*C2*), 135.71 (Benzothiazol-*C8*), 133.53 (Benzothiazol-*C6*), 133.01 (Naphthyl-*C9*), 131.87 (Naphthyl-*C10*), 127.75 (Naphthyl-*C8*), 127.66 (Naphthyl-*C4*), 127.51 (Naphthyl-*C1*), 127.47 (Naphthyl-*C5*), 127.45 (Naphthyl-*C7*), 126.16 (Naphthyl-*C6*), 125.65 (Naphthyl-*C3*), 121.43 (Benzothiazol-*C5*), 118.77 (Benzothiazol-*C4*), 111.42 (Benzothiazol-*C7*), 61.29 (-CHCOOEt), 49.72 (COOEt-*CH2*), 43.42 (-NHCO-*CH2*), 31.31 (*n*-Hexyl-*CH2CH2CH3*), 30.90 (*n*-Hexyl-*CH2(CH2)4CH3*), 28.03 (*n*-Hexyl-*CH2(CH2)2CH3*), 26.29 (*n*-Hexyl-*CH2(CH2)3CH3*), 21.93 (*n*-Hexyl-*CH2CH3*), 13.94 (COOEt-*CH3*), 13.88 (*n*-Hexyl-*CH3*). **MS (ESI-):** m/z = 519.1 [M-H]⁻.

Charakterisierung von Ethyl 2-[[6-(4-chlorbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (182)



Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (300 mg; 0.85 mmol), E2: Pyridin (0.07 mL; 0.87 mmol), E3: 4-Chlorbenzoylchlorid (156 mg, 0.89 mmol); Produkt: leicht gelber Feststoff; Ausbeute: 90 % (533 mg).
Produkt: farbloser Feststoff; Ausbeute: 41 % (169 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.55 (s, 1H, $-\text{NHC}=\text{O}$), 8.54 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 8.02–7.99 (m, 2H, Ph-*H2+H6*), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.74 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.64–7.62 (m, 2H, Ph-*H3+H5*), 4.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, $-\text{CHCOOH}$), 4.19–4.12 (m, 2H, $-\text{COOEt-CH}_2$), 1.99–1.80 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.44–1.39 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.34–1.22 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{COOEt-CH}_3$), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, *n*-Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.53 ($-\text{COOEt}$), 164.59 (Benzothiazol-*C2*), 162.60 ($-\text{NHC}=\text{O}$), 148.90 (Benzothiazol-*C9*), 136.56 (Benzothiazol-*C8*), 136.12 (Ph-*C4*), 135.54 (Ph-*C1*), 133.44 (Benzothiazol-*C6*), 129.69 (Ph-*C3+C5*), 128.55 (Ph-*C2+C6*), 121.30 (Benzothiazol-*C5*), 120.01 (Benzothiazol-*C4*), 112.78 (Benzothiazol-*C7*), 61.32 ($-\text{CHCOOEt}$), 49.74 (COOEt-CH_2), 31.32 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.92 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 28.05 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.30 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.94 (*n*-Hexyl- CH_2CH_3), 13.97 (COOEt-CH_3), 13.90 (*n*-Hexyl- CH_3). **MS (ESI $^-$):** $m/z = 489.0$ $[\text{M-H}]^-$.

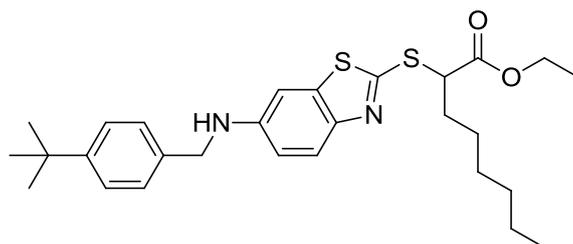
Charakterisierung von Ethyl 2-({6-[(2E)-3-phenylprop-2-enamido]-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl)octanoat (183)

Synthese Stufe IV: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (300 mg; 0.85 mmol), E2: Pyridin (0.07 mL; 0.87 mmol), E3: Zimtsäurechlorid (148 mg, 0.89 mmol); Produkt: farbloser, nadelförmiger Feststoff; Ausbeute: 87 % (358 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 10.47 (s, 1H, -NHC=O), 8.53 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-H4), 7.65–7.60 (m, 4H, -C=CH, Ph-H2+H6, Benzothiazol-H5), 7.48–7.42 (m, 3H, Ph-H3+H4+H5), 6.86 (d, J = 15.7 Hz, 1H, -C=CH), 4.54 (t, J = 7.2 Hz, 1H, -CHCOOH), 4.18–4.13 (m, 2H, -COOEt-CH₂), 1.98–1.80 (m, 2H, n-Hexyl-H), 1.44–1.30 (m, 2H, n-Hexyl-H), 1.29–1.26 (m, 6H, n-Hexyl-H), 1.16 (t, J = 8.4 Hz, 3H, -COOEt-CH₃), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H, n-Hexyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 170.53 (-COOEt), 163.67 (Benzothiazol-C2), 162.21 (-NHC=O), 148.60 (Benzothiazol-C9), 140.47 (-C=CHCO), 136.48 (Benzothiazol-C8), 135.82 (Ph-C1), 134.66 (Benzothiazol-C6), 129.91 (Ph-C4), 129.07 (Ph-C3+C5), 127.80 (Ph-C2+C6), 122.04 (-C=CHCO), 121.54 (Benzothiazol-C5), 118.81 (Benzothiazol-C4), 111.44 (Benzothiazol-C7), 61.32 (-CHCOOEt), 49.75 (COOEt-CH₂), 31.32 (n-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.92 (n-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.05 (n-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.30 (n-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.94 (n-Hexyl-CH₂CH₃), 13.97 (COOEt-CH₃), 13.90 (n-Hexyl-CH₃).

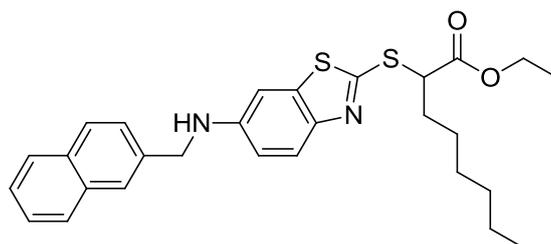
MS (ESI-): m/z = 481.1 [M-H].

Charakterisierung von Ethyl 2-[(6-[[[4-*tert*-butylphenyl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (184)



Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (500 mg, 1.42 mmol), E2: 4-*tert*-Butylbenzaldehyd (230 mg; 1.42 mmol), E3: Eisessig (170 mg, 2.84 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (421 mg, 1.99 mmol); Produkt: leicht gelber Feststoff; Ausbeute: 74 % (525 mg).

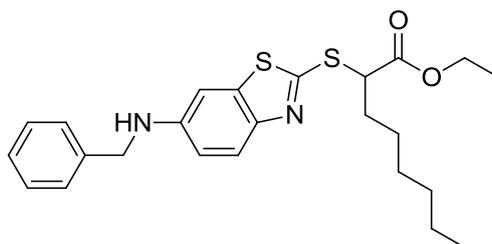
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*4), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 7.02 (d, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*7), 6.83 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*5), 6.59 (s, 1H, -*NH*), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H, -*CHCOOH*), 4.25 (d, J = 4.7 Hz, 2H, -*NHCH*₂), 4.14–4.08 (m, 2H, -*COOEt-CH*₂), 1.94–1.79 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.44–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.32–1.19 (m, 15H, Hexyl-*H*, *tert*-Butyl-*CH*₃), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.65 (-*COOEt*), 154.91 (Benzothiazol-*C*2), 149.15 (Ph-*C*4), 147.01 (Benzothiazol-*C*9), 144.13 (Benzothiazol-*C*6), 137.53 (Benzothiazol-*C*8), 136.58 (Ph-*C*1), 127.17 (Ph-*C*2+*C*6), 125.09 (Ph-*C*3+*C*5), 121.98 (Benzothiazol-*C*4), 114.08 (Benzothiazol-*C*5), 101.13 (Benzothiazol-*C*7), 61.15 (-*CHCOOEt*), 49.97 (*COOEt-CH*₂), 46.23 (-*NHCH*₂), 34.17 (*tert*-Butyl-*C*), 31.32 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 31.19 (*tert*-Butyl-*CH*₃), 30.91 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.04 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.28 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.93 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.94 (*COOEt-CH*₃), 13.89 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI+):** m/z = 499.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-[(6-[(naphthalen-2-yl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyloctanoat (185)

Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyloctanoat (500 mg, 1.42 mmol), E2: 2-Naphthylbenzaldehyd (222 mg; 1.42 mmol), E3: Eisessig (170 mg, 2.84 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (421 mg, 1.99 mmol); Produkt: leicht gelber Feststoff; Ausbeute: 91 % (635 mg).

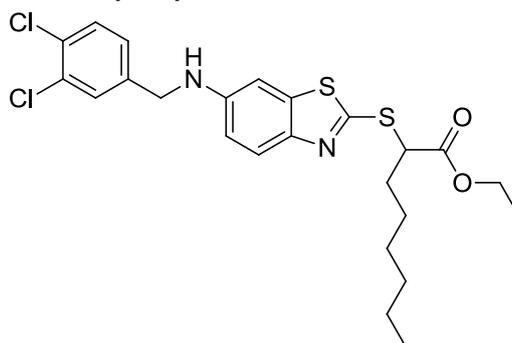
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.89–7.84 (m, 4H, Naphthyl-*H*), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.50–7.45 (m, 2H, Naphthyl-*H*), 7.06 (s, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.77 (t, *J* = 6.0 Hz, -NH), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, -NHCH₂), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -CHCOOH), 4.13–4.07 (m, 2H, -COOEt-CH₂), 1.94–1.78 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.43–1.17 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -COOEt-CH₃), 0.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, *n*-Hexyl-CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 170.64 (-COOEt), 155.10 (Benzothiazol-C₂), 146.94 (Benzothiazol-C₉), 144.23 (Benzothiazol-C₆), 137.51 (Benzothiazol-C₈), 137.39 (Naphthyl-C₂), 132.97 (Naphthyl-C₉), 132.21 (Naphthyl-C₁₀), 127.96 (Naphthyl-C₄), 127.56 (Naphthyl-C₈), 127.51 (Naphthyl-C₅), 126.16 (Naphthyl-C₃), 125.91 (Naphthyl-C₁), 125.60 (Naphthyl-C₇), 125.35 (Naphthyl-C₆), 122.02 (Benzothiazol-C₄), 114.21 (Benzothiazol-C₅), 101.34 (Benzothiazol-C₇), 61.15 (-CHCOOEt), 49.96 (COOEt-CH₂), 46.74 (-NHCH₂), 31.32 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.91 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.04 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.27 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.93 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.93 (COOEt-CH₃), 13.89 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 493.2 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-[[6-(benzylamino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (186)



Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[[6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (250 mg, 0.71 mmol), E2: Benzaldehyd (75 mg; 0.71 mmol), E3: Eisessig (85 mg, 1.42 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (210 mg, 0.99 mmol); Produkt: leicht gelb-orangener Feststoff; Ausbeute: 76 % (240 mg).

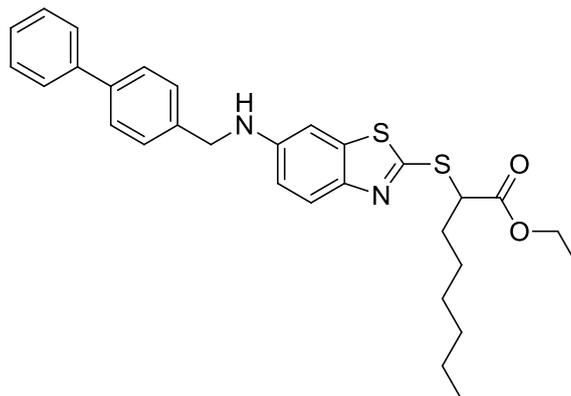
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 2H, Ph-*H2+H6*), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Ph-*H4*), 7.00 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 6.83 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 6.64 (t, J = 6.0 Hz, -*NH*), 4.34–4.30 (m, 3H, -*CHCOOH*, -*NHCH*₂), 4.14–4.07 (m, 2H, -*COOEt-CH*₂), 1.91–1.81 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.39–1.23 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.70 (-*COOEt*), 155.07 (Benzothiazol-*C2*), 146.97 (Benzothiazol-*C9*), 144.22 (Benzothiazol-*C6*), 139.74 (Benzothiazol-*C8*), 137.55 (Ph-*C1*), 128.40 (Ph-*C3+C5*), 127.33 (Ph-*C2+C6*), 126.82 (Ph-*C4*), 122.03 (Benzothiazol-*C4*), 114.23 (Benzothiazol-*C5*), 101.27 (Benzothiazol-*C7*), 61.21 (-*CHCOOEt*), 50.01 (*COOEt-CH*₂), 46.55 (-*NHCH*₂), 31.36 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.95 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.08 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.32 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.97 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.97 (*COOEt-CH*₃), 13.93 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI+):** m/z = 443.2 [*M+H*]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-[(6-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (187)

Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (200 mg, 0.57 mmol), E2: 3,4-Dichlorbenzaldehyd (99 mg; 0.57 mmol), E3: Eisessig (68 mg, 1.13 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (168 mg, 0.79 mmol); Produkt: gelb-orangenes Öl; Ausbeute: 53 % (155 mg).

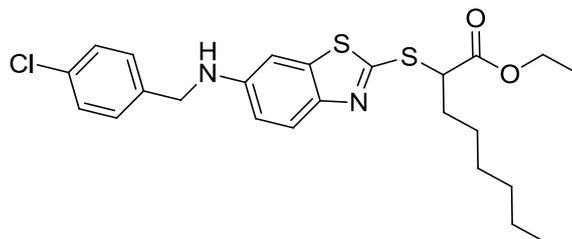
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.61 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Ph-*H2*), 7.58 (dd, $J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.9$ Hz, 2H, Benzothiazol-*H4*, Ph-*H5*), 7.35 (dd, $J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Ph-*H6*), 7.01 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 6.81 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 6.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, -NH), 4.36–4.32 (m, 3H, -CHCOOH, -NHCH₂), 4.16–4.06 (m, 2H, -COOEt-CH₂), 1.99–1.79 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.47–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.32–1.17 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -COOEt-CH₃), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, *n*-Hexyl-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.62 (-COOEt), 155.51 (Benzothiazol-C2), 146.38 (Benzothiazol-C9), 144.41 (Benzothiazol-C6), 141.37 (Benzothiazol-C8), 137.48 (Ph-C1), 130.95 (Ph-C2), 130.52 (Ph-C3), 129.15 (Ph-C4), 129.12 (Ph-C5), 127.55 (Ph-C6), 122.07 (Benzothiazol-C4), 114.18 (Benzothiazol-C5), 101.54 (Benzothiazol-C7), 61.16 (-CHCOOEt), 49.94 (COOEt-CH₂), 45.26 (-NHCH₂), 31.32 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.91 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.03 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.27 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.93 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.93 (COOEt-CH₃), 13.88 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 511.0$ [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-({6-([1,1'-biphenyl]-4-yl)methylamino}-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl)octanoat (188)



Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (180 mg, 0.51 mmol), E2: Biphenyl-4-carbaldehyd (93 mg; 0.51 mmol), E3: Eisessig (61 mg, 1.02 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (152 mg, 0.72 mmol); Produkt: leicht gelb-oranges Öl; Ausbeute: 77 % (203 mg).

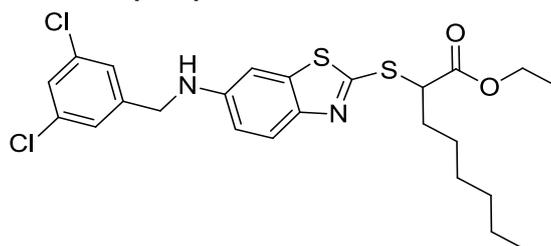
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.64–7.61 (m, 4H, Biph-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.47–7.43 (m, 4H, Biph'-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.36–7.32 (m, 1H, Biph'-*H*₄), 7.04 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.85 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.71 (t, J = 6.1 Hz, 1H, -*NH*), 4.37–4.32 (m, 3H, -*NHCH*₂, -*CHCOOH*), 4.15–4.06 (m, 2H, -*COOEt-CH*₂), 1.99–1.78 (m, 2H, Hexyl-*H*), 1.43–1.32 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.30–1.17 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.64 (-*COOEt*), 155.05 (Benzothiazol-*C*₂), 146.90 (Benzothiazol-*C*₉), 144.21 (Benzothiazol-*C*₆), 139.99 (Benzothiazol-*C*₈), 139.02 (Biph'-*C*₁), 138.72 (Biph-*C*₄), 137.53 (Biph-*C*₁), 128.91 (Biph'-*C*₃+*C*₅), 127.89 (Biph-*C*₂+*C*₆), 127.30 (Biph'-*C*₄), 126.68 (Biph-*C*₃+*C*₅), 126.57 (Biph'-*C*₂+*C*₆), 122.02 (Benzothiazol-*C*₄), 114.20 (Benzothiazol-*C*₅), 101.28 (Benzothiazol-*C*₇), 61.15 (-*CHCOOEt*), 49.96 (*COOEt-CH*₂), 46.16 (-*NHCH*₂), 31.32 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.91 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.04 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.28 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.93 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.94 (*COOEt-CH*₃), 13.89 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI+):** m/z = 519.2 [*M*+*H*]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-[(6-[[[(4-chlorphenyl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (189)

Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (243 mg; 0.69 mmol), E2: 4-Chlorbenzaldehyd (107 mg; 0.76 mmol), E3: Eisessig (83 mg, 1.38 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (205 mg, 0.97 mmol); Produkt: leicht gelb-oranges Öl; Ausbeute: 57 % (186 mg).

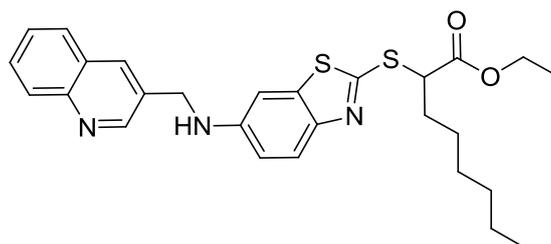
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.57 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.42–7.31 (m, 4H, Ph-*H2+H3+H5+H6*), 6.99 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 6.81 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 6.67 (t, $J = 6.1$ Hz, -NH), 4.36–4.30 (m, 3H, -CHCOOH, -NHCH₂), 4.12 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, -COOEt-CH₂), 1.97–1.75 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.47–1.20 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 1.13 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, -COOEt-CH₃), 0.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, *n*-Hexyl-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.62 (-COOEt), 155.22 (Benzothiazol-C2), 146.66 (Benzothiazol-C9), 144.27 (Benzothiazol-C6), 138.86 (Benzothiazol-C8), 137.48 (Ph-C1), 131.22 (Ph-C4), 129.08 (Ph-C2+C6), 128.28 (Ph-C3+C5), 122.01 (Benzothiazol-C4), 114.07 (Benzothiazol-C5), 101.35 (Benzothiazol-C7), 61.15 (-CHCOOEt), 49.95 (COOEt-CH₂), 45.73 (-NHCH₂), 31.32 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.91 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.04 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.27 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.92 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.93 (COOEt-CH₃), 13.88 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI+):** m/z = 477.2 [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-[(6-[(3,5-dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (190)



Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (300 mg; 0.85 mmol), E2: 3,5-Dichlorbenzaldehyd (164 mg; 0.94 mmol), E3: Eisessig (102 mg, 1.70 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (253 mg, 1.91 mmol); Produkt: leicht gelb-orangenes Öl; Ausbeute: 53 % (230 mg).

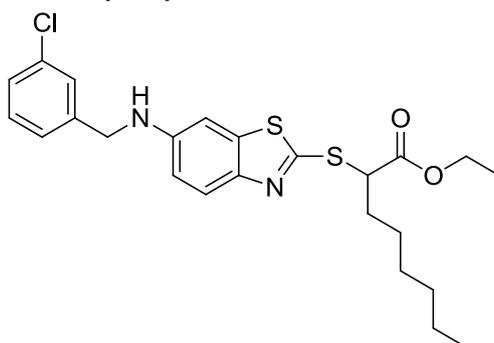
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.46–7.41 (m, 3H, Ph-*H2+H4+H6*), 7.03 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 6.82 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 6.73 (t, $J = 6.3$ Hz, -*NH*), 4.38–4.32 (m, 3H, -*NHCH*₂, -*CHCOOH*), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, -*COOEt-CH*₂), 1.97–1.75 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.47–1.20 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.84 (dd, $J = 9.1$ Hz, $^4J = 4.4$ Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 170.63 (-*COOEt*), 155.67 (Benzothiazol-*C2*), 146.25 (Benzothiazol-*C9*), 144.74 (Ph-*C1*), 144.48 (Benzothiazol-*C6*), 137.49 (Benzothiazol-*C8*), 134.01 (Ph-*C3+C5*), 126.39 (Ph-*C4*), 125.91 (Ph-*C2+C6*), 122.10 (Benzothiazol-*C4*), 114.15 (Benzothiazol-*C5*), 101.61 (Benzothiazol-*C7*), 61.54 (-*CHCOOEt*), 49.94 (*COOEt-CH*₂), 45.38 (-*NHCH*₂), 31.32 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.91 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.03 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.27 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.92 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.92 (*COOEt-CH*₃), 13.88 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI+):** $m/z = 511.1$ [*M+H*]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-[(6-[(chinolin-3-yl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (191)

Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (500 mg; 1.42 mmol), E2: Chinolin-3-carboxaldehyd (245 mg; 1.56 mmol), E3: Eisessig (170 mg, 2.84 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (421 mg, 1.99 mmol); Produkt: orangener Feststoff; Ausbeute: 89 % (623 mg).

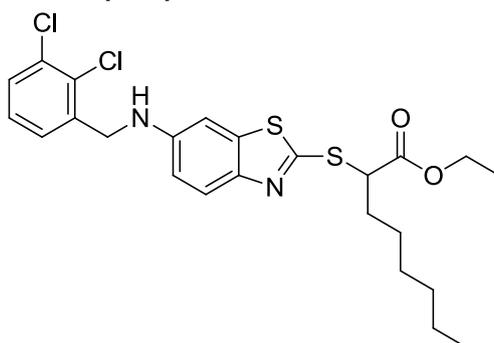
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 8.94 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Chinolin-*H*), 8.27 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Chinolin-*H*), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Chinolin-*H*), 7.93 (dd, $J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.75–7.68 (m, 1H, Chinolin-*H*), 7.61–7.55 (m, 2H, Chinolin-*H*), 7.11 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 6.88 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, -Benzothiazol-*H5*), 6.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, -NH), 4.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, -NCH₂), 4.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, -CHCOOH), 4.10 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, -COOEt-CH₂), 1.93–1.80 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.39–1.17 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, -COOEt-CH₃), 0.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, *n*-Hexyl-CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.63 (-COOEt), 155.47 (Benzothiazol-C2), 151.02 (Benzothiazol-C9), 146.86 (Chinolin-C2), 146.57 (Chinolin-C9), 144.41 (Benzothiazol-C6), 137.51 (Benzothiazol-C8), 133.51 (Chinolin-C4), 132.65 (Chinolin-C10), 129.06 (Chinolin-C3), 128.70 (Chinolin-C8), 127.82 (Chinolin-C7), 127.52 (Chinolin-C5), 126.75 (Chinolin-C6), 122.05 (Benzothiazol-C4), 114.31 (Benzothiazol-C5), 101.56 (Benzothiazol-C7), 61.15 (-CHCOOEt), 49.94 (COOEt-CH₂), 44.46 (-NHCH₂), 31.32 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.90 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.03 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.27 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.92 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.92 (COOEt-CH₃), 13.88 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI+):** $m/z = 494.2.1$ [M+H]⁺.

Charakterisierung von Ethyl 2-[(6-[(3-chlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (192)



Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (400 mg; 1.13 mmol), E2: 3-Chlorbenzaldehyd (176 mg; 1.25 mmol), E3: Eisessig (136 mg, 2.27 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (337 mg, 1.59 mmol); Produkt: farbloser, nadelförmiger Feststoff; Ausbeute: 80 % (431 mg).

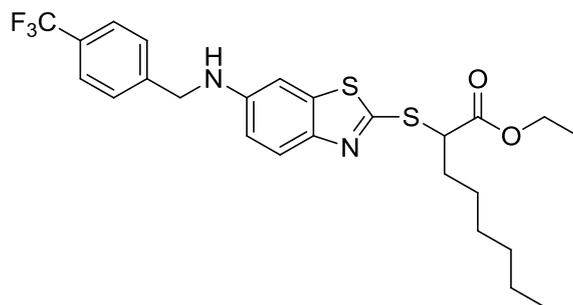
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.41 (s, 1H, Ph-*H*₂), 7.37–7.32 (m, 2H, Ph-*H*₄+*H*₅), 7.29–7.27 (m, 1H, Ph-*H*₆), 7.01 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.82 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.71 (t, J = 6.2 Hz, 1H, -*NH*), 4.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H, -*NCH*₂, -*CHCOOH*), 4.14–4.08 (m, 2H, -*COOEt-CH*₂), 1.96–1.76 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.46–1.32 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.31–1.17 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.64 (-*COOEt*), 155.35 (Benzothiazol-*C*₂), 146.59 (Benzothiazol-*C*₉), 144.33 (Benzothiazol-*C*₆), 142.63 (Ph-*C*₁), 137.50 (Benzothiazol-*C*₈), 133.08 (Ph-*C*₃), 130.23 (Ph-*C*₅), 126.96 (Ph-*C*₂), 126.72 (Ph-*C*₄), 125.92 (Ph-*C*₆), 122.05 (Benzothiazol-*C*₄), 114.16 (Benzothiazol-*C*₅), 101.42 (Benzothiazol-*C*₇), 61.16 (-*CHCOOEt*), 49.95 (*COOEt-CH*₂), 45.82 (-*NHCH*₂), 31.33 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.91 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.04 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.28 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.93 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.93 (*COOEt-CH*₃), 13.89 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI+):** m/z = 477.1 [*M*+*H*]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-2-[(6-[(2,3-dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (193)

Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (400 mg; 1.13 mmol), E2: 2,3-Dichlorbenzaldehyd (219 mg; 1.25 mmol), E3: Eisessig (136 mg, 2.27 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (337 mg, 1.59 mmol); Produkt: farbloser, nadelförmiger Feststoff; Ausbeute: 55 % (312 mg).

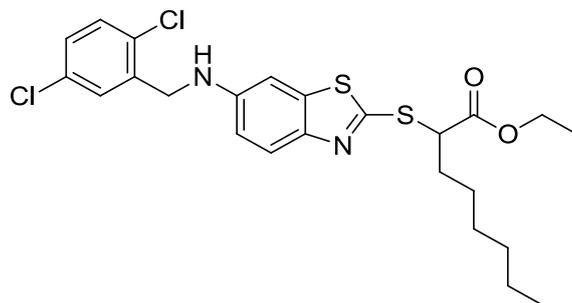
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.54 (dd, *J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H, Ph-*H*₄), 7.35–7.29 (m, 2H, Ph-*H*₅+*H*₆), 6.99 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.83 (dd, *J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, -*NH*), 4.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, -*NCH*₂), 4.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -*CHCOOH*), 4.14–4.08 (m, 2H, -*COOEt-CH*₂), 1.92–1.80 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.42–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.30–1.20 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 170.63 (-*COOEt*), 155.63 (Benzothiazol-*C*₂), 146.33 (Benzothiazol-*C*₉), 144.49 (Benzothiazol-*C*₆), 139.40 (Ph-*C*₁), 137.58 (Benzothiazol-*C*₈), 131.76 (Ph-*C*₂), 130.28 (Ph-*C*₃), 128.95 (Ph-*C*₄), 128.09 (Ph-*C*₆), 127.14 (Ph-*C*₅), 122.12 (Benzothiazol-*C*₄), 114.02 (Benzothiazol-*C*₅), 101.36 (Benzothiazol-*C*₇), 61.17 (-*CHCOOEt*), 49.94 (*COOEt-CH*₂), 45.14 (-*NHCH*₂), 31.33 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.92 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.05 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.28 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.94 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.94 (*COOEt-CH*₃), 13.89 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI+):** *m/z* = 512.3 [*M*+*H*]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-2-[[6-({[4-(trifluormethyl)phenyl]methyl}amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfonyl]octanoat (194)



Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfonyl]octanoat (411 mg; 1.17 mmol), E2: 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (233 mg; 1.28 mmol), E3: Eisessig (140 mg, 2.33 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (346 mg, 1.63 mmol); Produkt: gelbes Öl; Ausbeute: 70 % (417 mg).

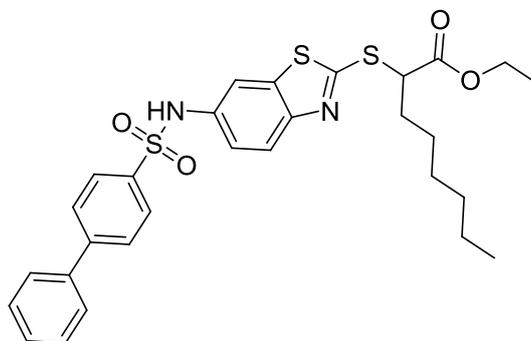
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 7.57 (dd, J = 8.5 Hz, 4J = 2.6 Hz, 3H, Ph- H_2+H_6 , Benzothiazol- H_4), 7.00 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol- H_7), 6.82 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol- H_5), 6.76 (t, J = 6.7 Hz, 1H, -NH), 4.42 (s, 2H, - NCH_2), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H, - CHCOOH), 4.14–4.08 (m, 2H, - COOEt-CH_2), 4.05–4.00 (m, 1H), 1.94–1.78 (m, 2H, n -Hexyl- H), 1.41–1.35 (m, 2H, n -Hexyl- H), 1.30–1.22 (m, 6H, Hexyl- H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, - COOEt-CH_3), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H, n -Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.63 (- COOEt), 155.38 (Benzothiazol-C2), 146.58 (Benzothiazol-C9), 144.97 (Ph-C1), 144.36 (Benzothiazol-C6), 137.51 (Benzothiazol-C8), 130.11 (Ph-C4), 127.83 (Ph-C2+C6), 127.31 (Ph-C3+C5), 125.15 (- CF_3), 122.07 (Benzothiazol-C4), 114.15 (Benzothiazol-C5), 101.42 (Benzothiazol-C7), 61.12 (- CHCOOEt), 49.92 (COOEt-CH_2), 45.98 (- NHCH_2), 31.32 (n -Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.87 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 27.97 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.27 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.93 (n -Hexyl- CH_2CH_3), 13.93 (COOEt-CH_3), 13.89 (n -Hexyl- CH_3). **MS (ESI+):** m/z = 511.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-2-[(6-[(2,5-dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (195)

Synthese Stufe V: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (414 mg; 1.17 mmol), E2: 2,5-Dichlorbenzaldehyd (226 mg; 1.29 mmol), E3: Eisessig (141 mg, 2.35 mmol), E4: Natriumtriacetoxyborhydrid (398 mg, 1.88 mmol); Produkt: farbloser, nadelförmiger Feststoff; Ausbeute: 67 % (343 mg).

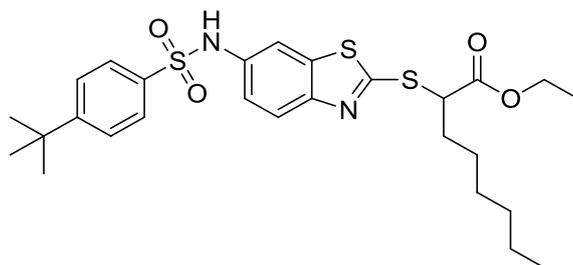
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ph-*H3*), 7.40–7.35 (m, 2H, Ph-*H4+H6*), 7.01 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 6.83 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 6.70 (t, J = 6.1 Hz, 1H, -*NH*), 4.38–4.34 (m, 3H, -*NCH*₂, -*CHCOOH*), 4.15–4.08 (m, 2H, -*COOEt-CH*₂), 1.95–1.79 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.46–1.32 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.32–1.18 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -*COOEt-CH*₃), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H, *n*-Hexyl-*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.64 (-*COOEt*), 155.87 (Benzothiazol-*C2*), 146.21 (Benzothiazol-*C9*), 144.59 (Benzothiazol-*C6*), 139.06 (Benzothiazol-*C8*), 137.57 (Ph-*C1*), 131.91 (Ph-*C2*), 131.12 (Ph-*C5*), 131.06 (Ph-*C3*), 128.42 (Ph-*C6*), 128.21 (Ph-*C4*), 122.17 (Benzothiazol-*C4*), 114.00 (Benzothiazol-*C5*), 101.46 (Benzothiazol-*C7*), 61.18 (-*CHCOOEt*), 49.95 (*COOEt-CH*₂), 44.24 (-*NHCH*₂), 31.35 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.92 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.05 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.29 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.94 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.93 (*COOEt-CH*₃), 13.89 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI+):** m/z = 511.0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Charakterisierung von Ethyl-2-[(6-[[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (196)



Synthese Stufe VI: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (190 mg; 0.54 mmol), E2: Biphenyl-4-sulfonylchlorid (136 mg; 0.54 mmol), E3: Triethylamin (0.22 mL; 1,62 mmol); Produkt: hellgelbes Öl; Ausbeute: 48 % (148 mg).

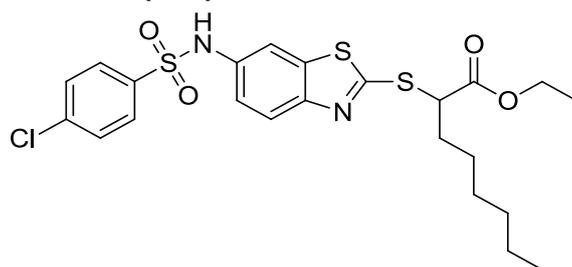
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.55 (s, 1H, $-\text{NHSO}_2$), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, Biph- $H_2+H_3+H_5+H_6$), 7.79 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol- H_7), 7.70 (m, 3H, Benzothiazol- H_4 , Biph'- H_2+H_6), 7.56–7.36 (m, 3H, Biph'- $H_3+H_4+H_5$), 7.21 (dd, $J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol- H_5), 4.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{CHCOOH}$), 4.17–4.07 (m, 2H, $-\text{COOEt-CH}_2$), 1.99–1.81 (m, 2H, n -Hexyl- H), 1.48–1.20 (m, 8H, n -Hexyl- H), 1.13 (dd, $J = 9.9$ Hz, $^4J = 4.3$ Hz, 3H, $-\text{COOEt-CH}_3$), 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, n -Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.44 ($-\text{COOEt}$), 163.24 (Benzothiazol- C_2), 149.31 (Benzothiazol- C_9), 144.39 (Biph- C_4), 138.22 (Biph- C_1), 138.04 (Benzothiazol- C_8), 135.99 (Biph'- C_1), 134.73 (Benzothiazol- C_6), 129.11 (Biph'- C_3+C_5), 128.61 (Biph- C_2+C_6), 127.45 (Biph'- C_4), 127.37 (Biph- C_3+C_5), 127.07 (Biph'- C_2+C_6), 121.84 (Benzothiazol- C_4), 119.87 (Benzothiazol- C_5), 113.01 (Benzothiazol- C_7), 61.30 ($-\text{CHCOOEt}$), 49.69 (COOEt-CH_2), 31.27 (n -Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.88 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 28.00 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.25 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.91 (n -Hexyl- CH_2CH_3), 13.92 (COOEt-CH_3), 13.87 (n -Hexyl- CH_3). **MS (ESI+):** $m/z = 569.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Charakterisierung von Ethyl-2-[[6-(4-*tert*-butylbenzensulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (197)

Synthese Stufe VI: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (400 mg; 1.13 mmol), E2: 4-(*tert*-Butyl)benzen-1-sulfonylchlorid (264 mg; 1.13 mmol), E3: Triethylamin (0.47 mL; 3,40-mmol); Produkt: farbloser, nadelförmiger Feststoff; Ausbeute: 66 % (409 mg).

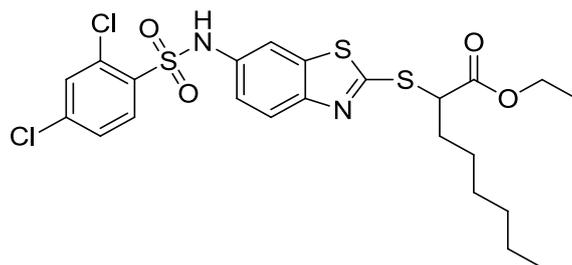
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.48 (s, 1H, - NHSO_2), 7.76 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol- H_7), 7.72–7.69 (m, 3H, Benzothiazol- H_7 , Ph- H_2+H_6), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 7.19 (dd, $J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol- H_5), 4.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, - CHCOOH), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, - COOEt-CH_2), 1.99–1.81 (m, 2H, *n*-Hexyl- H), 1.49–1.24 (m, 17H, *n*-Hexyl- H , *tert*-Butyl- CH_3), 1.16 (s, 3H, - COOEt-CH_3), 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, *n*-Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.45 (- COOEt), 163.03 (Benzothiazol- C_2), 155.99 (Benzothiazol- C_9), 149.12 (Ph- C_4), 136.60 (Ph- C_1), 135.98 (Benzothiazol- C_8), 134.94 (Benzothiazol- C_6), 126.57 (Ph- C_2+C_6), 126.17 (Ph- C_3+C_5), 121.81 (Benzothiazol- C_4), 119.50 (Benzothiazol- C_5), 112.47 (Benzothiazol- C_7), 61.30 (- CHCOOEt), 49.68 (COOEt-CH_2), 34.86 (*tert*-Butyl- C), 31.27 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.88 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 30.69 (*tert*-Butyl- CH_3), 28.00 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.25 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.91 (*n*-Hexyl- CH_2CH_3), 13.92 (COOEt-CH_3), 13.87 (*n*-Hexyl- CH_3). **MS (ESI-):** $m/z = 547.2$ [M-H].

Charakterisierung von Ethyl 2-[[6-(4-chlorbenzensulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfonyl]octanoat (198)



Synthese Stufe VI: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfonyl]octanoat (399 mg; 1.13 mmol), E2: 4-Chlorbenzen-1-sulfonylchlorid (239 mg; 1.13 mmol), E3: Triethylamin (0.47 mL; 1,62 mmol); Produkt: gelber, öliges Feststoff; Ausbeute: 68 % (406 mg).

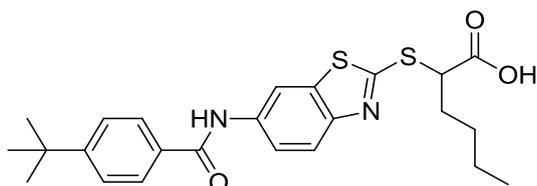
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.54 (s, 1H, $-\text{NHSO}_2$), 7.80–7.67 (m, 4H, Benzothiazol- H_4+H_7 , Ph- H_2+H_6), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ph- H_3+H_5), 7.15 (dd, $J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol- H_5), 4.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{CHCOOH}$), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{COOEt-CH}_2$), 1.95–1.79 (m, 2H, n -Hexyl- H), 1.45–1.20 (m, 8H, n -Hexyl- H), 1.14 (dd, $J = 8.6$ Hz, 5.6 Hz, 3H, $-\text{COOEt-CH}_3$), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, n -Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.44 ($-\text{COOEt}$), 163.53 (Benzothiazol- C_2), 149.51 (Benzothiazol- C_9), 138.02 (Benzothiazol- C_6), 137.92 (Benzothiazol- C_8), 135.96 (Ph- C_1), 134.30 (Ph- C_4), 129.48 (Ph- C_2+C_6), 128.63 (Ph- C_3+C_5), 121.83 (Benzothiazol- C_4), 120.26 (Benzothiazol- C_5), 113.60 (Benzothiazol- C_7), 61.31 ($-\text{CHCOOEt}$), 49.69 (COOEt-CH_2), 31.26 (n -Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.89 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 28.00 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.26 (n -Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.91 (n -Hexyl- CH_2CH_3), 13.92 (COOEt-CH_3), 13.87 (n -Hexyl- CH_3). **MS (ESI $^-$):** $m/z = 525.1$ [M-H] $^-$.

Charakterisierung von Ethyl 2-[[6-(2,4-dichlorbenzensulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (199)

Synthese Stufe VI: E1: Ethyl 2-[(6-amino-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (406 mg; 1.15 mmol), E2: 2,4-Dichlorbenzen-1-sulfonylchlorid (283 mg; 1.15 mmol), E3: Triethylamin (0,48 mL; 3,45 mmol); Produkt: gelbes Öl; Ausbeute: 62 % (398 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 10.91 (s, 1H, $-\text{NHSO}_2$), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.84 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 7.74–7.70 (m, 2H, Ph-*H3+H5*), 7.58 (dd, $J = 8.6$ Hz, 2.1 Hz, 1H, Ph-*H6*), 7.20 (dd, $J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 4.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{CHCOOH}$), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{COOEt-CH}_2$), 1.98–1.82 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.39–1.14 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{COOEt-CH}_3$), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, *n*-Hexyl- CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 170.42 ($-\text{COOEt}$), 163.43 (Benzothiazol-*C2*), 149.34 (Benzothiazol-*C9*), 138.75 (Ph-*C1*), 136.01 (Ph-*C4*), 135.31 (Benzothiazol-*C8*), 133.73 (Benzothiazol-*C6*), 133.01 (Ph-*C6*), 131.96 (Ph-*C2*), 131.41 (Ph-*C3*), 127.99 (Ph-*C5*), 121.89 (Benzothiazol-*C5*), 119.53 (Benzothiazol-*C4*), 112.70 (Benzothiazol-*C7*), 61.30 ($-\text{CHCOOEt}$), 49.70 (COOEt-CH_2), 31.25 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.88 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 27.99 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.24 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.90 (*n*-Hexyl- CH_2CH_3), 13.91 (COOEt-CH_3), 13.86 (*n*-Hexyl- CH_3). **MS (ESI $^-$):** $m/z = 558.9$ [M- H].

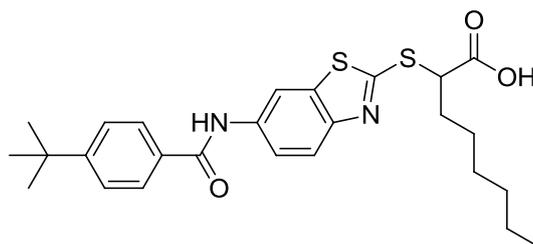
Charakterisierung von 2-[[6-(4-*tert*-Butylbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]hexansäure (200)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[[6-(4-*tert*-butylbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]hexanoat (215 mg; 0.44 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (93 mg; 2.22 mmol); Produkt: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 91 % (183 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.16 (s, 1H, -COOH), 10.41 (s, 1H, -NHC=O), 8.54 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ph-*H2+H6*), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.75 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 4.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, -CHCOOH), 2.00–1.90 (m, 2H, *n*-Butyl-*H*), 1.42–1.39 (m, 2H, *n*-Butyl-*H*), 1.35–1.30 (m, 11H, *n*-Butyl-*H*, *tert*-Butyl- CH_3), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, - CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 171.86 (-COOH), 165.67 (Benzothiazol-*C2*), 163.00 (-NHC=O), 154.59 (Ph-*C4*), 148.78 (Benzothiazol-*C9*), 136.38 (Benzothiazol-*C6*), 135.41 (Benzothiazol-*C8*), 132.11 (Ph-*C1*), 127.59 (Ph-*C2+C6*), 125.24 (Ph-*C3+C5*), 121.22 (Benzothiazol-*C4*), 119.83 (Benzothiazol-*C5*), 112.51 (Benzothiazol-*C7*), 50.36 (-CHCOOH), 50.17 (-NHCH₂), 34.73 (*tert*-Butyl-*C*), 31.34 (*tert*-Butyl- CH_3), 30.95 (*n*-Butyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 28.59 (*n*-Butyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.68 (*n*-Butyl- CH_2CH_3), 13.74 (*n*-Butyl- CH_3).

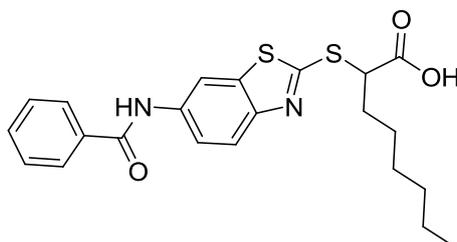
MS (ESI⁻): $m/z = 455.2$ [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₄H₂₈N₂O₃S₂ [456.62])** C, H, N, S (%): berechnet: C 63.13, H 6.18, N 6.13, S 14.04; gefunden: C 63.22, H 6.08, N 5.96, S 13.98; Abweichung: C -0.09, H +0.10, N +0.17, S +0.06.

Charakterisierung von 2-[[6-(4-*tert*-butylbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octansäure (201)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[[6-(4-*tert*-butylbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (207 mg; 0.41 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (85 mg; 2.02 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 56 % (110 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.16 (s, 1H, -COOH), 10.41 (s, 1H, -NHCO), 8.54 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph-*H2+H6*), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.75 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 4.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, -CHCOOH), 2.01–1.87 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.47–1.39 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.33 (s, 11H, *n*-Hexyl-*H*, *tert*-Butyl- CH_3), 1.29–1.20 (m, 4H, *n*-Hexyl-*H*), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, - CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 171.86 (-COOH), 165.66 (Benzothiazol-*C2*), 162.99 (-NHC=O), 154.59 (Ph-*C4*), 148.77 (Benzothiazol-*C9*), 136.38 (Benzothiazol-*C8*), 135.41 (Benzothiazol-*C6*), 132.10 (Ph-*C1*), 127.58 (Ph-*C2+C6*), 125.24 (Ph-*C3+C5*), 121.20 (Benzothiazol-*C4*), 119.82 (Benzothiazol-*C5*), 112.50 (Benzothiazol-*C7*), 50.17 (-CHCOOH), 34.73 (*tert*-Butyl-*C*), 31.60 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.35 (*tert*-Butyl- CH_3), 30.95 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 28.10 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 26.32 (*n*-Hexyl- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.96 (*n*-Hexyl- CH_2CH_3), 13.91 (*n*-Hexyl- CH_3). **MS (ESI+):** $m/z = 485.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Elementaranalyse ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ [484.67])** C, H, N, S (%): berechnet: C 64.43, H 6.65, N 5.78, S 13.23; gefunden: C 64.51, H 6.27, N 5.51, S 13.20; Abweichung: C -0.08, H +0.38, N +0.27, S +0.03.

Charakterisierung von 2-[(6-Benzamido-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (202)

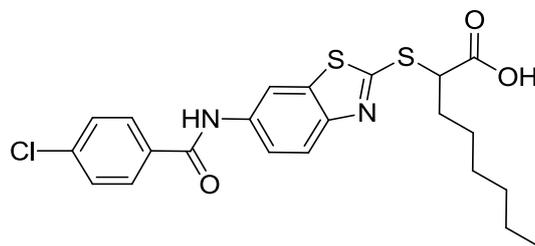


Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-benzamido-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (400 mg; 0.88 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (184 mg; 4.38 mmol); Produkt: leicht gelber Feststoff; Ausbeute: 53 % (200 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.15 (s, 1H, -COOH), 10.49 (s, 1H, -NHC=O), 8.55 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 8.10–7.91 (m, 2H, Ph-H2+H6), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-H4), 7.76 (dd, J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, Benzothiazol-H5), 7.64–7.58 (m, 1H, Ph-H4), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Ph-H3+H5), 4.51 (t, J = 6.8 Hz, 1H, -CHCOOH), 2.07–1.84 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.47–1.38 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.38–1.20 (m, 6H, *n*-Hexyl-H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 171.85 (-COOH), 165.70 (Benzothiazol-C2), 163.07 (-NHC=O), 148.85 (Benzothiazol-C9), 136.27 (Benzothiazol-C8), 135.41 (Ph-C1) (Benzothiazol-C6), 134.79 (Benzothiazol-C6), 131.71 (Ph-C4), 128.45 (Ph-C3+C5) 127.71 (Ph-C2+C6), 121.21 (Benzothiazol-C5), 119.89 (Benzothiazol-C4), 112.61 (Benzothiazol-C7), 50.17 (-CHCOOH), 31.60 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.96 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.11 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.33 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.96 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 427.0 [M-H]⁻. **HPLC:** *t_R* = 28.593, purity ≥ 95% (UV: 254/280 nm).

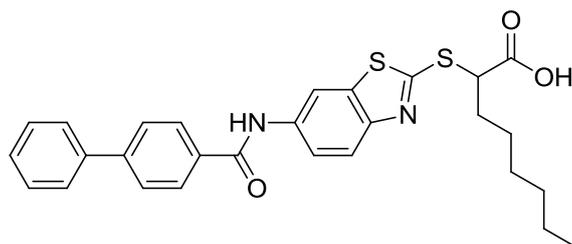
HRMS: *m/z* berechnet für C₂₂H₂₅N₂O₃S₂: 429.13011 [M+H]⁺, gefunden: 429.12982 [M+H]⁺; (Δ*m* = 0.00029, Abweichung: 0.7 ppm).

Charakterisierung von 2-[[6-(4-Chlorbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octansäure (203)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[[6-(4-chlorbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (155 mg; 0.32 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (66 mg; 1.58 mmol); Produkt: weißer Feststoff; Ausbeute: 61 % (89 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.17 (s, 1H, -COOH), 10.55 (s, 1H, -NHC=O), 8.53 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ph-H2+H6), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-H4), 7.74 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-H5), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ph-H3+H5), 4.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, -CHCOOH), 1.99–1.90 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.42 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.34–1.22 (m, 6H, *n*-Hexyl-H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 171.86 (-COOH), 164.60 (Benzothiazol-C2), 163.28 (-NHC=O), 148.96 (Benzothiazol-C9), 136.56 (Benzothiazol-C8), 136.04 (Ph-C4), 135.42 (Ph-C1), 133.46 (Benzothiazol-C6), 129.70 (Ph-C3+C5), 128.56 (Ph-C2+C6), 121.25 (Benzothiazol-C5), 119.96 (Benzothiazol-C4), 112.78 (Benzothiazol-C7), 50.18 (-CHCOOH), 31.60 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.96 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.10 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.33 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.97 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.92 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI-):** $m/z = 460.98$ [M-H]⁻. **HPLC:** $t_R = 36.096$, purity $\geq 95\%$ (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₂H₂₃ClN₂O₃S₂: 463.09114 [M+H]⁺, gefunden: 463.09142 [M+H]⁺; ($\Delta m = 0.00028$, Abweichung: 0.6 ppm).

Charakterisierung von 2-[(6-[[1,1'-Biphenyl]-4-amido]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (204)

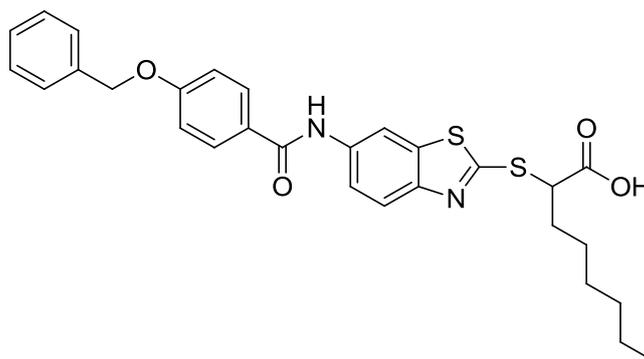


Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[[1,1'-biphenyl]-4-amido]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (180 mg; 0.34 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (71 mg; 1.69 mmol); Produkt: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 72 % (123 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.16 (s, 1H, -COOH), 10.54 (s, 1H, -NHCO), 8.58 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Biph-H2+H6), 7.86 (dd, $J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 3H, Benzothiazol-H4, Biph'-H3+H5), 7.80 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-H5), 7.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Biph'-H2+H6), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Biph'-H3+H5), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Biph'-H4), 4.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, -CHCOOH), 2.02–1.88 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.46–1.40 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.35–1.29 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.27–1.24 (m, 4H, *n*-Hexyl-H), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 171.85 (-COOH), 165.31 (Benzothiazol-C2), 163.10 (-NHC=O), 148.86 (Benzothiazol-C9), 143.25 (Biph'-C1), 139.08 (Biph-C4), 136.29 (Benzothiazol-C8), 135.43 (Biph-C1), 133.51 (Benzothiazol-C6), 129.10 (Biph-C3+C5), 128.43 (Biph-C2+C6), 128.21 (Biph-C3+C5), 126.95 (Biph'-C4), 126.65 (Biph'-C2+C6), 121.23 (Benzothiazol-C4), 119.91 (Benzothiazol-C5), 112.63 (Benzothiazol-C7), 50.19 (-CHCOOH), 31.61 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.96 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.11 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.33 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.96 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.91 (*n*-Hexyl-CH₃).

MS (ESI-): $m/z = 503.2$ [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₈H₂₈N₂O₃S₂ [504.66])** C, H, N, S (%): berechnet: C 66.64, H 5.59, N 5.55, S 12.71; gefunden: C 66.30, H 5.73, N 5.33, S 12.54; Abweichung: C +0.34, H -0.14, N +0.22, S +0.17.

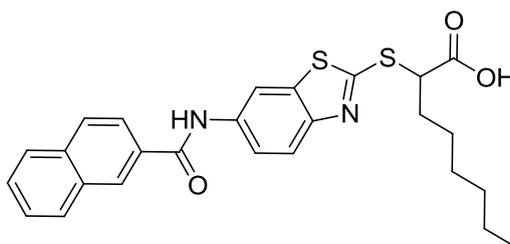
Charakterisierung von 2-({6-[4-(Benzyloxy)benzamido]-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl)octansäure (205)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-({6-[4-(benzyloxy)benzamido]-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl)octanoat (400 mg; 0.71 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (149 mg; 3.55 mmol); Produkt: leicht gelber Feststoff; Ausbeute: 32 % (120 mg).

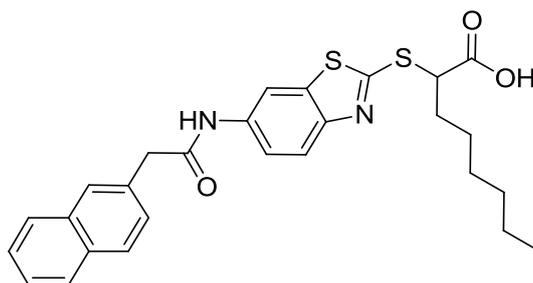
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.18 (s, 1H, -COOH), 10.32 (s, 1H, -NHC=O), 8.53 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Biph-H2+H6), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-H4), 7.74 (dd, J = 8.9 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, Benzothiazol-H5), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Biph'-H2+H6), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Biph'-H3+H5), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Biph'-H4), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Biph-H3+H5), 5.21 (s, 2H, -OCH₂), 4.50 (t, J = 7.0 Hz, 1H, -CHCOOH), 2.04–1.82 (m, 2H, n-Hexyl-H), 1.50–1.37 (m, 2H, n-Hexyl-H), 1.37–1.17 (m, 6H, n-Hexyl-H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 171.84 (-COOH), 165.01 (Benzothiazol-C2), 162.95 (-NHC=O), 161.05 (Ph-C4), 148.71 (Benzothiazol-C9), 136.65 (Benzothiazol-C8), 136.46 (-OCH₂Ph'-C1), 135.38 (Benzothiazol-C6), 129.66 (Ph-C1), 128.50 (Ph-C2+C6), 127.99 (-OCH₂Ph-C3+C5), 127.80 (-OCH₂Ph'-C2+C6), 126.97 (-OCH₂Ph'-C4), 121.15 (Benzothiazol-C5), 119.84 (Benzothiazol-C4), 114.51 (Benzothiazol-C7), 112.47 (Ph-C3+C5), 69.41 (-OCH₂), 50.31 (-CHCOOH), 31.65 (n-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.96 (n-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.11 (n-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.32 (n-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.96 (n-Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (n-Hexyl-CH₃). **MS (ESI-):** m/z = 533.0 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 30.607, purity ≥ 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₉H₃₁N₂O₄S₂: 535.17198 [M+H]⁺, gefunden: 535.17155 [M+H]⁺; (Δm = 0.00043, Abweichung: 0.8 ppm).

Charakterisierung von 2-{{6-(Naphthalen-2-amido)-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl}octansäure (206)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[[6-(naphthalen-2-amido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (400 mg; 0.79 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (166 mg; 3.95 mmol); Produkt: hellgelber Feststoff; Ausbeute: 57 % (217 mg).

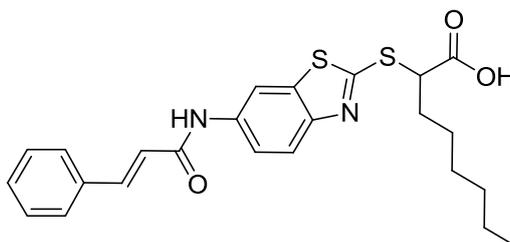
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.19 (s, 1H, -COOH), 10.67 (s, 1H, -NHC=O), 8.60 (m, 2H, Naphthyl-*H*, Benzothiazol-*H7*), 8.11–8.02 (m, 4H, Naphthyl-*H*), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.81 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 7.68–7.62 (m, 2H, Naphthyl-*H*), 4.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, -CHCOOH), 2.03–1.88 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.44 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.35–1.22 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.85 (-COOH), 165.76 (Benzothiazol-C2), 163.25 (-NHC=O), 148.90 (Benzothiazol-C9), 136.33 (Benzothiazol-C8), 135.44 (Naphthyl-C10), 134.34 (Benzothiazol-C6), 132.11 (Naphthyl-C9), 132.09 (Naphthyl-C2), 129.00 (Naphthyl-C1), 128.11 (Naphthyl-C8), 128.09 (Naphthyl-C4), 127.93 (Naphthyl-C5), 127.72 (Naphthyl-C7), 126.94 (Naphthyl-C6), 124.46 (Naphthyl-C3), 121.25 (Benzothiazol-C5), 119.90 (Benzothiazol-C4), 112.64 (Benzothiazol-C7), 50.38 (-CHCOOH), 31.68 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.97 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.13 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.33 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.97 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.92 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI-):** $m/z = 477.1$ [M-H]⁻. **HPLC:** $t_R = 30.007$, purity $\geq 95\%$ (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₆H₂₇N₂O₃S₂: 479.14576 [M+H]⁺, gefunden: 479.14520 [M+H]⁺; ($\Delta m = 0.00056$, Abweichung: 1.2 ppm).

Charakterisierung von 2-({6-[2-(Naphthalen-2-yl)acetamido]-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl)octansäure (207)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-({6-[2-(naphthalen-2-yl)acetamido]-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl)octanoat (516 mg; 0.99 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (208 mg; 4.95 mmol); Produkt: hellgelber kristalliner Feststoff; Ausbeute: 64 % (314 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.13 (s, 1H, -COOH), 10.49 (s, 1H, -NHC=O), 8.40 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 7.89–7.87 (m, 3H, Naphthyl-H), 7.85 (s, 1H, Naphthyl-H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-H4), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-H5), 7.53–7.47 (m, 3H, Naphthyl-H), 4.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, -CHCOOH), 3.86 (s, 2H, -CH₂CONH), 2.00–1.85 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.41 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.31–1.21 (m, 6H, *n*-Hexyl-H), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 171.85 (-COOH), 169.27 (-NHC=O), 162.81 (Benzothiazol-C2), 148.57 (Benzothiazol-C9), 136.30 (Naphthyl-C2), 135.59 (Benzothiazol-C8), 133.55 (Benzothiazol-C6), 133.01 (Naphthyl-C9), 131.88 (Naphthyl-C10), 127.77 (Naphthyl-C8), 127.68 (Naphthyl-C4), 127.53 (Naphthyl-C1), 127.48 (Naphthyl-C5), 127.46 (Naphthyl-C7), 126.18 (Naphthyl-C6), 125.67 (Naphthyl-C3), 121.38 (Benzothiazol-C5), 118.72 (Benzothiazol-C4), 111.42 (Benzothiazol-C7), 50.15 (-CHCOOH), 43.43 (-NHCO-CH₂), 31.58 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.95 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.09 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.31 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.95 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI-):** $m/z = 491.1$ [M-H]⁻. **HPLC:** $t_R = 36.724$, purity $\geq 95\%$ (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₇H₂₉N₂O₃S₂: 493.16141 [M+H]⁺, gefunden: 493.16076 [M+H]⁺. ($\Delta m = 0.00065$, Abweichung: 1.3 ppm).

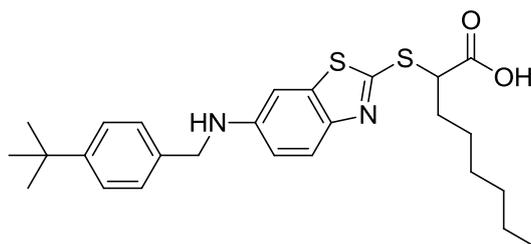
Charakterisierung von 2-[[6-(4-Chlorbenzamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octansäure (208)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-({6-[(2E)-3-phenylprop-2-enamido]-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl)octanoat (342 mg; 0.71 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (149 mg; 3.55 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 84 % (286 mg).

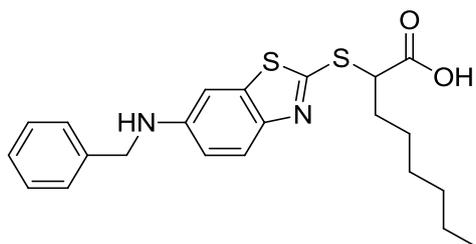
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.15 (s, 1H, -COOH), 10.47 (s, 1H, -NHC=O), 8.52 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Benzothiazol-H4), 7.64–7.60 (m, 4H, -C=CH, Ph-H2+H6, Benzothiazol-H5), 7.48–7.42 (m, 3H, Ph-H3+H4+H5), 6.87 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, -C=CH), 4.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, -CHCOOH), 2.01–1.87 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.42 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.33–1.22 (m, 6H, *n*-Hexyl-H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.85 (-COOH), 163.67 (Benzothiazol-C2), 162.92 (-NHC=O), 148.66 (Benzothiazol-C9), 140.47 (-C=CHCO), 136.39 (Benzothiazol-C8), 135.69 (Ph-C1), 134.67 (Benzothiazol-C6), 129.92 (Ph-C4), 129.08 (Ph-C3+C5) 127.81 (Ph-C2+C6), 122.06 (-C=CHCO), 121.48 (Benzothiazol-C5), 118.75 (Benzothiazol-C4), 111.42 (Benzothiazol-C7), 50.23 (-CHCOOH), 31.61 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.96 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.11 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.33 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.97 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.92 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 453.0 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 36.061, purity \geq 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₄H₂₆N₃O₃S₂: 455.14576 [M+H]⁺, gefunden: 455.14523 [M+H]⁺; (Δm = 0.00053, Abweichung: 1.2 ppm).

Charakterisierung von 2-[(6-[[[4-*tert*-Butylphenyl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (209)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[[[4-*tert*-butylphenyl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (525 mg; 1.05 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (221 mg; 5.26 mmol); Produkt: leicht gelblicher Feststoff; Ausbeute: 36 % (178 mg).

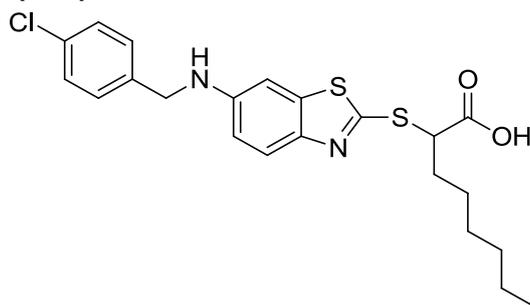
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.02 (s, 1H, -COOH), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 7.02 (d, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.82 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.57 (s, 1H, -NH), 4.29 (t, J = 7.1 Hz, 1H, -CHCOOH), 4.25 (s, 2H, -NHCH₂), 1.95–1.79 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.39–1.36 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.31–1.23 (m, 15H, *n*-Hexyl-*H*, *tert*-Butyl-CH₃), 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.98 (-COOH), 155.77 (Benzothiazol-C₂), 149.14 (Ph-C₄), 146.92 (Benzothiazol-C₉), 144.13 (Benzothiazol-C₆), 137.33 (Benzothiazol-C₈), 136.61 (Ph-C₁), 127.16 (Ph-C₂+C₆), 125.09 (Ph-C₃+C₅), 121.87 (Benzothiazol-C₄), 114.08 (Benzothiazol-C₅), 101.18 (Benzothiazol-C₇), 50.36 (-CHCOOH), (-NHCH₂), 46.25 (-NHCH₂), 34.17 (*tert*-Butyl-C), 31.62 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 31.19 (*tert*-Butyl-CH₃), 30.95 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.09 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.30 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.95 (Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 469.3 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₆H₃₄N₂O₂S₂ [470.69])** C, H, N, S (%): berechnet: C 66.34, H 7.28, N 5.95, S 13.62; gefunden: C 66.13, H 7.26, N 5.79, S 13.81; Abweichung: C +0.21, H +0.02, N +0.16, S -0.19.

Charakterisierung von 2-[[6-(Benzylamino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octansäure (210)


Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[[6-(benzylamino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (240 mg; 0.54 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (114 mg; 2.71 mmol); Produkt: gelblicher Feststoff; Ausbeute: 96 % (215 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*4), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Ph-*H*2+*H*6), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Ph-*H*4), 7.00 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*7), 6.82 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*5), 6.63 (s, 1H, -NH), 4.31–4.28 (m, 3H, -CHCOOH, -NHCH₂), 1.92–1.82 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.42–1.36 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.28–1.23 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.98 (-COOH), 155.87 (Benzothiazol-*C*2), 146.84 (Benzothiazol-*C*9), 144.17 (Benzothiazol-*C*6), 139.72 (Benzothiazol-*C*8), 137.30 (Ph-*C*1), 128.35 (Ph-*C*3+*C*5), 127.30 (Ph-*C*2+*C*6), 126.76 (Ph-*C*4), 121.88 (Benzothiazol-*C*4), 114.08 (Benzothiazol-*C*5), 101.28 (Benzothiazol-*C*7), 50.38 (-CHCOOH), 46.54 (-NHCH₂), 31.63 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.95 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.10 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.30 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.95 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃).

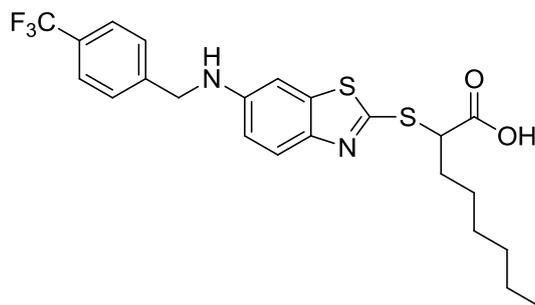
MS (ESI⁻): m/z = 413.2 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₂H₂₆N₂O₂S₂ [414.58])** C, H, N, S (%): berechnet: C 63.74, H 6.32, N 6.76, S 15.47; gefunden: C 63.89, H 6.35, N 6.66, S 15.22; Abweichung: C -0.15, H -0.03, N +0.10, S +0.25.

Charakterisierung von 2-[(6-[[[4-Chlorphenyl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (211)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[[[4-chlorphenyl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (182 mg; 0.38 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (80 mg; 1.91 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 80 % (136 mg).

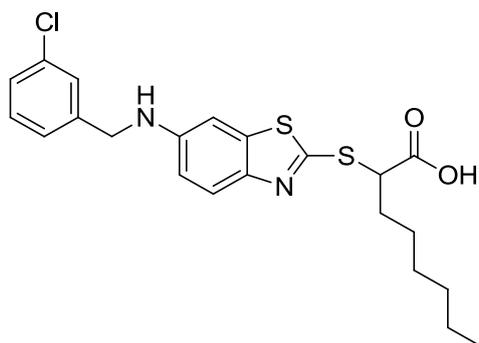
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.01 (s, 1H, -COOH), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.42–7.31 (m, 4H, Ph-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 6.99 (d, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.80 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.67 (s, 1H, -NH), 4.37–4.22 (m, 3H, -CHCOOH, -NHCH₂), 1.92–1.81 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.48–1.33 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.33–1.08 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.96 (-COOH), 156.06 (Benzothiazol-*C*₂), 146.57 (Benzothiazol-*C*₉), 144.27 (Benzothiazol-*C*₆), 138.88 (Benzothiazol-*C*₈), 137.29 (Ph-*C*₁), 131.21 (Ph-*C*₄), 129.08 (Ph-*C*₂+*C*₆), 128.28 (Ph-*C*₃+*C*₅), 121.91 (Benzothiazol-*C*₄), 114.07 (Benzothiazol-*C*₅), 101.40 (Benzothiazol-*C*₇), 50.35 (-CHCOOH), 45.75 (-NHCH₂), 31.61 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.94 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.09 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.29 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.94 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.89 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI-):** m/z = 447.1 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 48.300, purity \geq 95% (UV: 230/254/290 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₂H₂₆ClN₂O₂S₂: 449.11187 [M+H]⁺, gefunden: 449.11175 [M+H]⁺; (Δm = 0.00012, Abweichung: 0.3 ppm).

Charakterisierung von 2-{{6-({4-(Trifluormethyl)phenyl}methyl)amino)-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl}octansäure (212)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-{{6-({4-(trifluormethyl)phenyl}methyl)amino)-1,3-benzothiazol-2-yl}sulfanyl}octanoat (356 mg; 0.70 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (146 mg; 3.49 mmol); Produkt: gelbe Kristalle; Ausbeute: 65 % (218 mg).

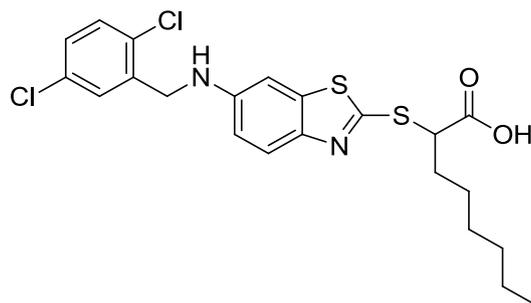
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.02 (s, 1H, -COOH), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ph-*H*₃+*H*₅), 7.59–7.56 (m, 3H, Ph-*H*₂+*H*₆, Benzothiazol-*H*₄), 7.00 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.81 (dd, *J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.76 (s, 1H, -NH), 4.42 (s, 2H, -NCH₂), 4.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.94–1.79 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.45–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.34–1.14 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 171.98 (-COOH), 156.21 (Benzothiazol-C2), 146.49 (Benzothiazol-C9), 145.00 (Ph-C1), 144.36 (Benzothiazol-C6), 137.32 (Benzothiazol-C8), 127.86 (Ph-C4), 127.31 (Ph-C2+C6), 125.47 (Ph-C3+C5), 125.24 (-CF₃), 121.98 (Benzothiazol-C4), 114.04 (Benzothiazol-C5), 101.46 (Benzothiazol-C7), 50.35 (-CHCOOH), 46.00 (-NHCH₂), 31.62 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.95 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.09 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.30 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.95 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.89 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 481.0 [M-H]⁻. **HPLC:** *t_R* = 29.673, purity ≥ 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** *m/z* berechnet für C₂₃H₂₆F₃N₂O₂S₂: 483.13823 [M+H]⁺, gefunden: 483.13736 [M+H]⁺; (Δ*m* = 0.00087, Abweichung: 1.8 ppm).

Charakterisierung von 2-[(6-[(3-Chlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (213)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[(3-chlorophenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (414 mg; 0.87 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (182 mg; 4.34 mmol); Produkt: gelber kristalliner Feststoff; Ausbeute: 80 % (312 mg).

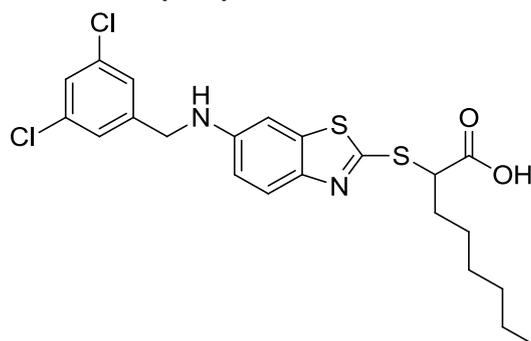
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.05 (s, 1H, -COOH), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.42 (s, 1H, Ph-*H2*), 7.39–7.31 (m, 2H, Ph-*H4+H5*), 7.30–7.27 (m, 1H, Ph-*H6*), 7.01 (d, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 6.81 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 6.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H, -NH), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H, -NCH₂), 4.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.97–1.78 (m, 2H, Hexyl-*H*), 1.38 (m, 2H, Hexyl-*H*), 1.33–1.16 (m, 6H, Hexyl-*H*), 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.96 (-COOH), 156.27 (Benzothiazol-C2), 146.48 (Benzothiazol-C9), 144.34 (Benzothiazol-C6), 142.67 (Ph-C1), 137.23 (Benzothiazol-C8), 133.03 (Ph-C3), 130.24 (Ph-C5), 126.96 (Ph-C2), 126.71 (Ph-C4), 125.93 (Ph-C6), 121.94 (Benzothiazol-C4), 114.34 (Benzothiazol-C5), 101.48 (Benzothiazol-C7), 50.43 (-CHCOOH) 45.84 (-NHCH₂), 31.66 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.95 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.10 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.29 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.90 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 447.0 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 30.300, purity \geq 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₂H₂₆ClN₂O₂S₂: 449.11187 [M+H]⁺, gefunden: 449.11105 [M+H]⁺; (Δm = 0.00082, Abweichung: 1.8 ppm).

Charakterisierung von 2-[(6-[(2,5-Dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl] sulfanyl]octansäure (214)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[(2,5-dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (322 mg; 0.63 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (132 mg; 3.15 mmol); Produkt: gelber kristalliner Feststoff; Ausbeute: 72 % (219 mg).

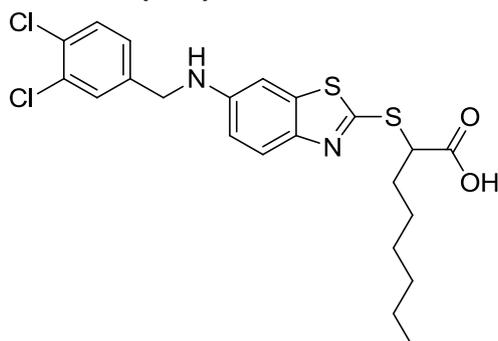
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.04 (s, 1H, -COOH), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*4), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ph-*H*3), 7.40–7.35 (m, 2H, Ph-*H*4+*H*6), 7.01 (d, 4J = 2.1 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*7), 6.82 (dd, J = 8.8 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*5), 6.68 (s, 1H, -NH), 4.37 (d, J = 4.6 Hz, 2H, -NCH₂), 4.32 (t, J = 7.0 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.94–1.82 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.41–1.37 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.31–1.17 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.97 (-COOH), 156.71 (Benzothiazol-C2), 146.11 (Benzothiazol-C9), 144.59 (Benzothiazol-C6), 139.09 (Benzothiazol-C8), 137.37 (Ph-C1), 131.90 (Ph-C2), 131.12 (Ph-C5), 131.05 (Ph-C3), 128.41 (Ph-C6), 128.22 (Ph-C4), 122.06 (Benzothiazol-C4), 113.89 (Benzothiazol-C5), 101.51 (Benzothiazol-C7), 50.32 (-CHCOOH), 44.26 (-NHCH₂), 31.64 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.95 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.09 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.30 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.96 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 480.96 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 30.980, purity \geq 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₂H₂₅Cl₂N₂O₂S₂: 483.07290 [M+H]⁺, gefunden: 483.07220 [M+H]⁺; (Δm = 0.00070, Abweichung: 1.4 ppm).

Charakterisierung von 2-[(6-[(3,5-Dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (215)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[(3,5-dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (225 mg; 0.44 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (92 mg; 2.20 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 35 % (75 mg).

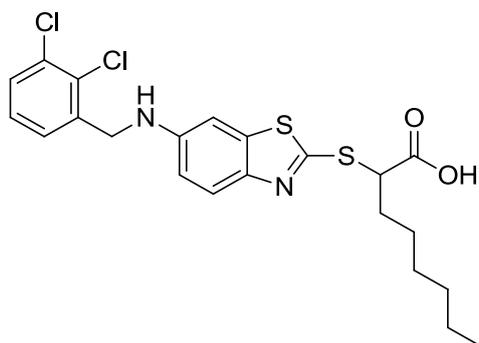
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.47–7.44 (m, 1H, Ph-*H*₄), 7.41 (d, 4J = 1.8 Hz, 2H, Ph-*H*₂+*H*₆), 7.03 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H), Benzothiazol-*H*₇, 6.81 (dd, J = 8.9 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.73 (s, 1H, -NH), 4.35 (d, J = 4.1 Hz, 2H, -NHCH₂), 4.31 (t, J = 7.1 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.96–1.79 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.45–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.32–1.16 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.96 (-COOH), 156.51 (Benzothiazol-C2), 146.15 (Benzothiazol-C9), 144.76 (Ph-C1), 144.48 (Benzothiazol-C6), 137.28 (Benzothiazol-C8), 134.00 (Ph-C3+C5), 126.38 (Ph-C4), 125.90 (Ph-C2+C6), 121.99 (Benzothiazol-C4), 114.03 (Benzothiazol-C5), 101.66 (Benzothiazol-C7), 50.32 (-CHCOOH), 45.40 (-NHCH₂), 31.63 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.94 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.08 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.28 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.94 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.88 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 483.1 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 49.193, purity \geq 95% (UV: 254/290 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₂H₂₅Cl₂N₂O₂S₂: 483.07290 [M+H]⁺, gefunden: 483.07293 [M+H]⁺; (Δm = 0.00003, Abweichung: 0.1 ppm).

Charakterisierung von 2-[(6-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octansäure (216)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (181 mg; 0.35 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (74 mg; 1.77 mmol); Produkt: gelblicher Feststoff; Ausbeute: 98 % (167 mg).

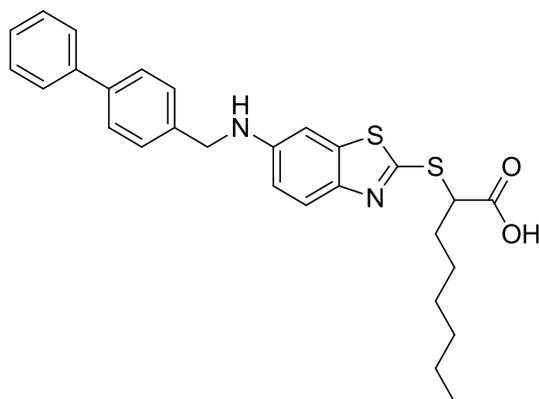
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.61 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Ph-*H*₂), 7.59–7.56 (m, 2H, Benzothiazol-*H*₄, Ph-*H*₅), 7.35 (dd, $J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, Ph-*H*₆), 7.01 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.80 (dd, $J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.72 (s, 1H, -NH), 4.33–4.29 (m, 3H, -CHCOOH, -NHCH₂), 1.95–1.79 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.39–1.36 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.31–1.23 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.97 (-COOH), 156.36 (Benzothiazol-C₂), 146.28 (Benzothiazol-C₉), 144.42 (Benzothiazol-C₆), 141.40 (Benzothiazol-C₈), 137.29 (Ph-C₁), 130.95 (Ph-C₂), 130.52 (Ph-C₃), 129.15 (Ph-C₄), 129.13 (Ph-C₅), 127.56 (Ph-C₆), 121.97 (Benzothiazol-C₄), 114.08 (Benzothiazol-C₅), 101.60 (Benzothiazol-C₇), 50.33 (-CHCOOH), 45.28 (-NHCH₂), 31.62 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.95 *n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃, 28.08 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.29 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.95 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.89 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁺):** $m/z = 483.1$ [M+H]⁺. **HPLC:** $t_R = 48.913$, purity $\geq 95\%$ (UV: 230/254/290 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₂H₂₅Cl₂N₂O₂S₂: 483.07290 [M+H]⁺, gefunden: 483.07133 [M+H]⁺; ($\Delta m = 0.00157$, Abweichung: 3.2 ppm).

Charakterisierung von 2-[(6-[(2,3-Dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (217)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[(2,3-dichlorphenyl)methyl]amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoate (291 mg; 0.57 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (119 mg; 2.84 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 74 % (204 mg).

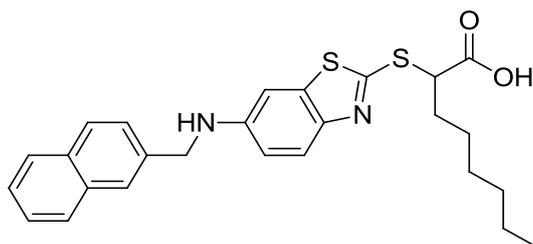
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.04 (s, 1H, -COOH), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.54 (dd, *J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, Ph-*H*₄), 7.35–7.30 (m, 2H, Ph-*H*₅+*H*₆), 6.99 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 6.82 (dd, *J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 6.72 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, -NH), 4.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, -NCH₂), 4.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.98–1.77 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.39–1.35 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.33–1.15 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 171.97 (-COOH), 156.49 (Benzothiazol-C₂), 146.24 (Benzothiazol-C₉), 144.50 (Benzothiazol-C₆), 139.42 (Ph-C₁), 137.40 (Benzothiazol-C₈), 131.76 (Ph-C₂), 130.27 (Ph-C₃), 128.94 (Ph-C₄), 128.10 (Ph-C₆), 127.15 (Ph-C₅), 122.02 (Benzothiazol-C₄), 113.91 (Benzothiazol-C₅), 101.42 (Benzothiazol-C₇), 50.37 (-CHCOOH), 45.15 (-NHCH₂), 31.63 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.96 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.10 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.31 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.96 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** *m/z* = 480.96 [M-H]⁻. **HPLC:** *t_R* = 31.087, purity ≥ 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** *m/z* berechnet für C₂₂H₂₅Cl₂N₂O₂S₂: 483.07290 [M+H]⁺, gefunden: 483.07205 [M+H]⁺; (Δ*m* = 0.00085, Abweichung: 1.8 ppm).

Charakterisierung von 2-((6-(((1,1'-Biphenyl)-4-yl)methyl)amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl)octansäure (218)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-((6-(((1,1'-biphenyl)-4-yl)methyl)amino)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl)octanoat (188 mg; 0.36 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (76 mg; 1.81 mmol); Produkt: gelblich-brauner Feststoff; Ausbeute: 90% (159 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 4H, Biph- $H_2+H_3+H_5+H_6$), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol- H_4), 7.47–7.44 (m, 4H, Biph'- $H_2+H_3+H_5+H_6$), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Biph'- H_4), 7.04 (s, 1H, Benzothiazol- H_7), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Benzothiazol- H_5), 6.69 (s, 1H, -NH), 4.36 (s, 2H, -NHCH $_2$), 4.29 (t, J = 6.8 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.94–1.79 (m, 2H, n -Hexyl- H), 1.44–1.34 (m, 2H, n -Hexyl- H), 1.29–1.23 (m, 6H, n -Hexyl- H), 0.83 (t, J = 6.4 Hz, 3H, -CH $_3$). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.98 (-COOH), 155.91 (Benzothiazol-C2), 146.81 (Benzothiazol-C9), 144.21 (Benzothiazol-C6), 140.00 (Benzothiazol-C8), 139.05 (Biph'-C1), 138.72 (Biph-C4), 137.34 (Biph-C1), 128.92 (Biph'-C3+C5), 127.89 (Biph-C2+C6), 127.31 (Biph'-C4), 126.69 (Biph-C3+C5), 126.58 (Biph'-C2+C6), 121.92 (Benzothiazol-C4), 114.11 (Benzothiazol-C5), 101.34 (Benzothiazol-C7), 50.37 (-CHCOOH), 46.17 (-NHCH $_2$), 31.62 (n -Hexyl-CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 30.95 (n -Hexyl-CH $_2$ (CH $_2$) $_4$ CH $_3$), 28.09 (n -Hexyl-CH $_2$ (CH $_2$) $_2$ CH $_3$), 26.30 (n -Hexyl-CH $_2$ (CH $_2$) $_3$ CH $_3$), 21.95 (n -Hexyl-CH $_2$ CH $_3$), 13.90 (n -Hexyl-CH $_3$). **MS (ESI-):** m/z = 489.2 [M-H] $^-$. **Elementaranalyse (C $_{28}$ H $_{30}$ N $_2$ O $_2$ S $_2$ [490.68])** C, H, N, S (%): berechnet: C 68.54, H 6.16, N 5.71, S 13.07. Gefunden: C 68.42, H 5.94, N 5.38, S 12.87; Abweichung: C +0.12, H +0.22, N +0.33, S +0.20.

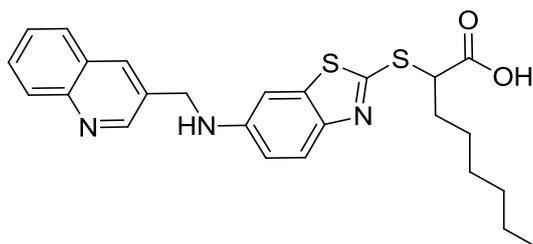
Charakterisierung von 2-[(6-[[[(Naphthalen-2-yl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (219)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[[[(naphthalen-2-yl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (635 mg; 1.29 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (270 mg; 6.44 mmol); Produkt: gelblicher Feststoff; Ausbeute: 48 % (289 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.01 (s, 1H, -COOH), 7.89–7.84 (m, 4H, Naphthyl-H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, Benzothiazol-H4), 7.53 (dd, *J* = 8.5 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, Naphthyl-H), 7.50–7.44 (m, 2H, Naphthyl-H), 7.05 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-H7), 6.86 (dd, *J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, Benzothiazol-H5), 6.75 (s, 1H, -NH), 4.48 (s, 2H, -NHCH₂), 4.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.91–1.81 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.41–1.35 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.28–1.22 (m, 6H, *n*-Hexyl-H), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 171.98 (-COOH), 155.95 (Benzothiazol-C2), 146.85 (Benzothiazol-C9), 144.24 (Benzothiazol-C6), 137.43 (Benzothiazol-C8), 137.32 (Naphthyl-C2), 132.98 (Naphthyl-C9), 132.21 (Naphthyl-C10), 127.97 (Naphthyl-C4), 127.56 (Naphthyl-C8), 127.53 (Naphthyl-C5), 126.17 (Naphthyl-C3), 125.92 (Naphthyl-C1), 125.60 (Naphthyl-C7), 125.36 (Naphthyl-C6), 121.93 (Benzothiazol-C4), 114.12 (Benzothiazol-C5), 101.41 (Benzothiazol-C7), 50.37 (-CHCOOH), 46.77 (-NHCH₂), 31.63 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.95 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.09 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.30 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.95 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.90 (*n*-Hexyl-CH₃).

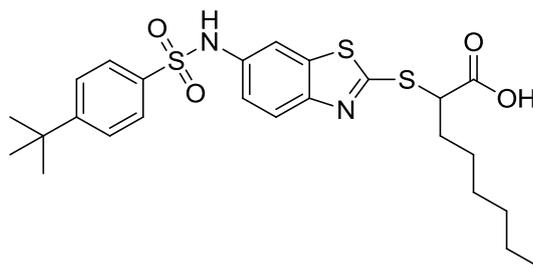
MS (ESI⁻): *m/z* = 463.1 [M-H]⁻. **Elementaranalyse (C₂₆H₂₈N₂O₂S₂ [464.64])** C, H, N, S (%): berechnet: C 67.21, H 6.07, N 6.03, S 13.80; gefunden: C 67.14, H 5.80, N 5.70, S 13.99; Abweichung: C +0.07, H +0.27, N +0.33, S -0.19.

Charakterisierung von 2-[(6-[[[(Chinolin-3-yl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (220)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-[[[(chinolin-3-yl)methyl]amino]-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (600 mg; 1.22 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (254 mg; 6.08 mmol); Produkt: orange-roter Feststoff; Ausbeute: 18 % (103 mg).

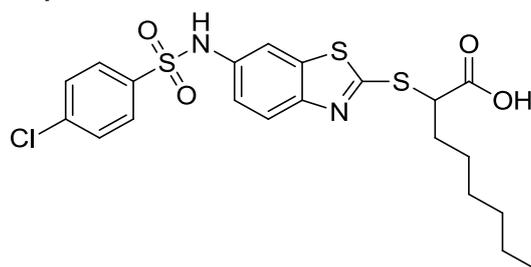
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.98 (s, 1H, -COOH), 8.95 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Chinolin-*H*), 8.28 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, Chinolin-*H*), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Chinolin-*H*), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H4*), 7.75–7.69 (m, 1H, Chinolin-*H*), 7.60–7.58 (m, $J = 4.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, Chinolin-*H*), 7.11 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 6.88 (dd, $J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, -Benzothiazol-*H5*), 6.78 (s, 1H, -NH), 4.54 (s, 2H, -NCH₂), 4.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, -CHCOOH), 1.95–1.76 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.44–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.30–1.17 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.96 (-COOH), 156.32 (Benzothiazol-C2), 150.94 (Benzothiazol-C9), 146.71 (Chinolin-C2), 146.46 (Chinolin-C9), 144.43 (Benzothiazol-C6), 137.32 (Benzothiazol-C8), 133.66 (Chinolin-C4), 132.70 (Chinolin-C10), 129.13 (Chinolin-C3), 128.58 (Chinolin-C8), 127.84 (Chinolin-C7), 127.53 (Chinolin-C5), 126.79 (Chinolin-C6), 121.95 (Benzothiazol-C4), 114.21 (Benzothiazol-C5), 101.62 (Benzothiazol-C7), 50.32 (-CHCOOH), 44.48 (-NCH₂), 31.62 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.94 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.08 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.29 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.94 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.88 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI-):** $m/z = 464.0$ [M-H]⁻. **HPLC:** $t_R = 46.282$, purity $\geq 95\%$ (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₅H₂₈N₃O₂S₂: 466.16174 [M+H]⁺, gefunden: 466.16097 [M+H]⁺; ($\Delta m = 0.00077$, Abweichung: 1.7 ppm).

Charakterisierung von 2-[[6-(4-*tert*-Butylbenzensulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octansäure (221)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[[6-(4-*tert*-butylbenzensulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (394 mg; 0.78 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (151 mg; 3.60 mmol); Produkt: gelbbraunes Öl; Ausbeute: 97 % (365 mg).

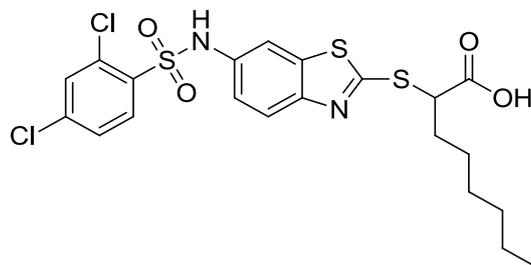
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 13.11 (s, 1H, -COOH), 10.48 (s, 1H, -NHSO₂), 7.76 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H7*), 7.72–7.69 (m, 3H, Benzothiazol-*H7*, Ph-*H2+H6*), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph-*H3+H5*), 7.18 (dd, $J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Benzothiazol-*H5*), 4.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, -CHCOOH), 1.99–1.83 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.43–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.32–1.18 (m, 15H, *n*-Hexyl-*H*, *tert*-Butyl-*CH*₃), 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, -*CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.77 (-COOH), 163.71 (Benzothiazol-*C2*), 155.99 (Benzothiazol-*C9*), 149.19 (Ph-*C4*), 136.61 (Ph-*C1*), 135.86 (Benzothiazol-*C8*), 134.85 (Benzothiazol-*C6*), 126.58 (Ph-*C2+C6*), 126.19 (Ph-*C3+C5*), 121.75 (Benzothiazol-*C4*), 119.47 (Benzothiazol-*C5*), 112.48 (Benzothiazol-*C7*), 50.11 (-CHCOOH), 34.88 (*tert*-Butyl-*C*), 31.54 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₂*CH*₃), 30.93 (*tert*-Butyl-*CH*₃), 30.71 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₄*CH*₃), 28.06 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₂*CH*₃), 26.28 (*n*-Hexyl-*CH*₂(*CH*₂)₃*CH*₃), 21.94 (*n*-Hexyl-*CH*₂*CH*₃), 13.89 (*n*-Hexyl-*CH*₃). **MS (ESI⁻):** $m/z = 519.1$ [M-H]⁻. **HPLC:** $t_R = 29.940$, purity $\geq 95\%$ (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₅H₃₂N₂O₄S₃: 521.15970 [M+H]⁺, gefunden: 521.15912 [M+H]⁺; ($\Delta m = 0.00058$, Abweichung: 1.1 ppm).

Charakterisierung von 2-[[6-(4-Chlorbenzensulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octansäure (222)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[[6-(4-chlorbenzensulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfanyl]octanoat (387 mg; 0.73 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (154 mg; 3.67 mmol); Produkt: gelber Feststoff; Ausbeute: 91 % (335 mg).

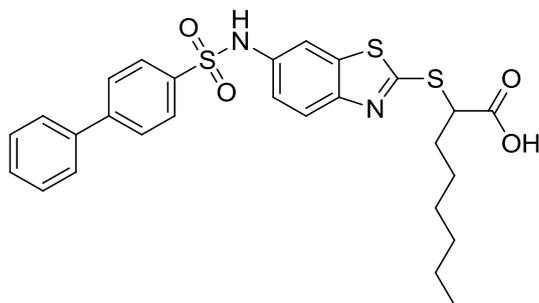
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.83 (s, 1H, -COOH), 10.53 (s, 1H, -NHSO₂), 7.80–7.67 (m, 4H, Benzothiazol-H₄+H₇, Ph-H₂+H₆), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ph-H₃+H₅), 7.14 (dd, J = 8.8 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-H₅), 4.47 (t, J = 6.9 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.95–1.80 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.43–1.35 (m, 2H, *n*-Hexyl-H), 1.31–1.14 (m, 6H, *n*-Hexyl-H), 0.82 (t, J = 6.6 Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm]** = 171.78 (-COOH), 164.22 (Benzothiazol-C2), 149.60 (Benzothiazol-C9), 138.04 (Benzothiazol-C6), 137.93 (Benzothiazol-C8), 135.84 (Ph-C1), 134.21 (Ph-C4), 129.51 (Ph-C2+C6), 128.65 (Ph-C3+C5), 121.78 (Benzothiazol-C4), 120.27 (Benzothiazol-C5), 113.65 (Benzothiazol-C7), 50.11 (-CHCOOH), 31.53 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.94 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.07 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.30 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.95 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.89 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI⁻):** m/z = 497.0 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 29.393, purity \geq 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₁H₂₄ClN₂O₄S₃: 499.05812 [M+H]⁺, gefunden: 499.05705 [M+H]⁺; (Δm = 0.00107, Abweichung: 2.1 ppm).

Charakterisierung von 2-[[6-(2,4-Dichlorbenzensulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfonyl]octansäure (223)

Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[[6-(2,4-dichlorbenzenesulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl]sulfonyl]octanoat (374 mg; 0.67 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (139 mg; 3.31 mmol); Produkt: gelbbraunes Öl; Ausbeute: 61 % (324 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] = 12.93 (s, 1H, -COOH), 10.90 (s, 1H, -NHSO₂), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*4), 7.84 (d, 4J = 2.0 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*7), 7.74–7.70 (m, 2H, Ph-*H*3+*H*5), 7.57 (dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz, 1H, Ph-*H*6), 7.19 (dd, J = 8.7 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*5), 4.46 (t, J = 6.9 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.98–1.82 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.39–1.14 (m, 8H, *n*-Hexyl-*H*), 0.81 (t, J = 6.7 Hz, 3H, -CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ [ppm] =** 171.76 (-COOH), 164.11 (Benzothiazol-*C*2), 149.42 (Benzothiazol-*C*9), 138.75 (Ph-*C*1), 135.89 (Ph-*C*4), 135.33 (Benzothiazol-*C*8), 133.64 (Benzothiazol-*C*6), 133.02 (Ph-*C*6), 131.98 (Ph-*C*2), 131.43 (Ph-*C*3), 128.01 (Ph-*C*5), 121.83 (Benzothiazol-*C*5), 119.51 (Benzothiazol-*C*4), 112.70 (Benzothiazol-*C*7), 50.14 (-CHCOOH), 31.53 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.93 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.05 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.27 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.93 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.88 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI-):** m/z = 530.97 [M-H]⁻. **HPLC:** t_R = 30.033, purity \geq 95% (UV: 254/280 nm). **HRMS:** m/z berechnet für C₂₁H₂₃Cl₂N₂O₄S₃: 533.01915 [M+H]⁺, gefunden: 533.01844 [M+H]⁺; (Δm = 0.00071, Abweichung: 1.3 ppm).

Charakterisierung von 2-[(6-([1,1'-Biphenyl]-4-sulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octansäure (224)



Synthese Stufe VII: E1: Ethyl 2-[(6-([1,1'-biphenyl]-4-sulfonamido)-1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]octanoat (143 mg; 0.25 mmol), E2: Lithiumhydroxid Monohydrat (105 mg; 2.51 mmol); Produkt: gelbbraunes Öl; Ausbeute: 92 % (125 mg).

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm] = 13.03 (s, 1H, -COOH), 10.55 (s, 1H, -NHSO₂), 7.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H, Biph-*H*₂+*H*₃+*H*₅+*H*₆), 7.80 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₇), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₄), 7.69–7.63 (m, 2H, Biph'-*H*₂+*H*₆), 7.47–7.40 (m, 3H, Biph'-*H*₃+*H*₄+*H*₅), 7.21 (dd, *J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, Benzothiazol-*H*₅), 4.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -CHCOOH), 1.97–1.81 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.45–1.34 (m, 2H, *n*-Hexyl-*H*), 1.31–1.15 (m, 6H, *n*-Hexyl-*H*), 0.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). **¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO) δ [ppm]** = 171.76 (-COOH), 163.89 (Benzothiazol-C₂), 149.37 (Benzothiazol-C₉), 144.38 (Biph-C₄), 138.22 (Biph-C₁), 138.06 (Benzothiazol-C₈), 135.86 (Biph'-C₁), 134.63 (Benzothiazol-C₆), 129.10 (Biph'-C₃+C₅), 128.60 (Biph-C₂+C₆), 127.45 (Biph'-C₄), 127.37 (Biph-C₃+C₅), 127.07 (Biph'-C₂+C₆), 121.77 (Benzothiazol-C₄), 119.84 (Benzothiazol-C₅), 113.01 (Benzothiazol-C₇), 50.10 (-CHCOOH), 31.52 (*n*-Hexyl-CH₂CH₂CH₃), 30.92 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₄CH₃), 28.05 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₂CH₃), 26.27 (*n*-Hexyl-CH₂(CH₂)₃CH₃), 21.92 (*n*-Hexyl-CH₂CH₃), 13.87 (*n*-Hexyl-CH₃). **MS (ESI-):** *m/z* = 539.0 [M-H]⁻. **HPLC:** *t_R* = 48.700, purity ≥ 95% (UV: 230/254/290 nm). **HRMS:** *m/z* berechnet für C₂₇H₂₉N₂O₄S₃: 541.12480 [M+H]⁺, gefunden: 541.12489 [M+H]⁺; (Δ*m* = 0.00009, Abweichung: 0.2 ppm).

6. Abkürzungsverzeichnis

4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin	HOAc	Essigsäure
5-LO	5-Lipoxygenase	HPLC	high performance liquid chromatography (dt.: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
5-HEDH	5-Hydroxyeicosanoid-dehydrogenase		
5-HETE	5-Hydroxyeicosatetraensäure	ICD	International Classification of Diseases (dt.: Internationale Klassifikation der Krankheiten)
5-HPETE	5(S)-Hydroperoxy-6-trans-8,11,14-cis-eicosatetraensäure		
5-Oxo-ETE	5-Oxo-Eicosatetraensäure	IL 1 β	Interleukin-1 β
AA	Arachidonic Acid (dt.: Arachidonsäure)	LOD	Limit of detection (dt.: Nachweisgrenze)
AS	Aminosäure(n)	LOOH	Lipidhydroperoxid
COX	Cyclooxygenase	LOX	Lipoxygenase
cPGES	Cytosolische Prostaglandin E ₂ Synthase	LPS	Lipopolysaccharide
cPLA ₂	cytosolische Phospholipase A ₂	LTs	Leukotriene
CysLT	Cysteinyl leukotriene receptor	LTA ₄	Leukotrien A ₄
DCE	1,2-Dichlorethan	LTA ₄ H	Leukotrien A ₄ Hydrolase
DCM	Dichlormethan	LTB ₄	Leukotrien B ₄
DMF	Dimethylformamid	LTC ₄	Leukotrien C ₄
DMSO	Dimethylsulfoxid	LTC ₄ S	Leukotrien C ₄ Synthase
ERK	Extrazelluläre-signalregulierte Kinase	MAPK	Mitogenaktivierte Proteinkinase
EtOAc	Essigsäureethylester	MeOH	Methanol
EtOH	Ethanol	MGST	Mikrosomale Glutathion S-Transferase
FBS	Fetal bovine serum	mPGES-1	Mikrosomale Prostaglandin E ₂ Synthase-1
FDA	Food and Drug Administration (dt.: Behörde für Lebens- und Arzneimittel)	mPGES-2	Mikrosomale Prostaglandin E ₂ Synthase-2
FLAP	5-Lipoxygenase-activating Protein	MS	Massenspektrometrie
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor	NCT	National Clinical Trial (Number) auf www.clinicaltrials.gov

NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika	SEM	Standard Error of the mean
NMR	nuclear magnetic resonance (dt.: Kernspinresonanz)	TEA	Triethylamin
PGs	Prostaglandine	TGF β	Transforming growth factor β
PKA	Proteinkinase A	THF	Tetrahydrofuran
PMNL	Polymorphnuclear cells (dt.: polymorphkernige neutrophile Leukozyten)	TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
RT	Raumtemperatur	WHO	World Health Organization (dt.: Weltgesundheitsorganisation)
SAR	Structure-activity relationship (dt.: Struktur-Wirkungs- Beziehungen)		

7. Literaturverzeichnis

- [1] Ammon, Hermann P. T.; Hunnius, Curt (op. 2010): Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch. 10. neu bearb. und erw. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter.
- [2] Aktories, Klaus (Hg.) (2009): Repetitorium allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mit 135 Tabellen. 2., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer.
- [3] Wymann, Matthias P.; Schreiber, Roger (2008): Lipid signalling in disease. In: *Nature reviews. Molecular cell biology* 9 (2), S. 162–176.
- [4] Funk, C. D. (2001): Prostaglandins and leukotrienes. Advances in eicosanoid biology. In: *Science (New York, N.Y.)* 294 (5548), S. 1871–1875.
- [5] Hanke, Thomas; Merk, Daniel; Steinhilber, Dieter; Geisslinger, Gerd; Schubert-Zsilavecz, Manfred (2016): Small molecules with anti-inflammatory properties in clinical development. In: *Pharmacology & therapeutics* 157, S. 163–187.
- [6] Mutschler, Ernst (2008): Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie : mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 9., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- [7] Arzneiverordnungs-Report 2015. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare (2015). Berlin: Springer.
- [8] Chandrasekharan, N. V.; Simmons, Daniel L. (2004): The cyclooxygenases. In: *Genome biology* 5 (9), S. 241.
- [9] Kulmacz, R. J. (1998): Cellular regulation of prostaglandin H synthase catalysis. In: *FEBS letters* 430 (3), S. 154–157.
- [10] Steinhilber, Dieter; Schubert-Zsilavecz, Manfred; Roth, Hermann J. (2010): Medizinische Chemie. 2., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl.
- [11] Griswold, D. E.; Adams, J. L. (1996): Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2). Rationale for selective inhibition and progress to date. In: *Medicinal research reviews* 16 (2), S. 181–206.
- [12] Abdel-Tawab, Mona; Zettl, Heiko; Schubert-Zsilavecz, Manfred (2009): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A critical review on current concepts applied to reduce gastrointestinal toxicity. In: *Current medicinal chemistry* 16 (16), S. 2042–2063.
- [13] Simmons, Daniel L.; Botting, Regina M.; Hla, Timothy (2004): Cyclooxygenase isozymes. The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. In: *Pharmacological reviews* 56 (3), S. 387–437.
- [14] Baron, John A.; Sandler, Robert S.; Bresalier, Robert S.; Lanas, Angel; Morton, Dion G.; Riddell, Robert et al. (2008): Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. In: *Lancet (London, England)* 372 (9651), S. 1756–1764.
- [15] Lagakos, Stephen W. (2006): Time-to-event analyses for long-term treatments--the APPROVe trial. In: *The New England journal of medicine* 355 (2), S. 113–117.

- [16] European Medicines Agency: Press release. EMEA statement following withdrawal of Vioxx (rofecoxib). Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015262.pdf, zuletzt geprüft am 17.10.2018.
- [17] Singh, Debashis (2004): Merck withdraws arthritis drug worldwide. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 329 (7470), S. 816.
- [18] European Medicines Agency: QUESTIONS AND ANSWERS ON THE RECOMMENDATION TO WITHDRAW THE MARKETING AUTHORISATIONS FOR LUMIRACOXIB-CONTAINING MEDICINES. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/lumiracoxib_107/WC500094235.pdf, zuletzt geprüft am 17.10.2018.
- [19] European Medicines Agency: EMEA PUBLIC STATEMENT ON THE SUSPENSION OF THE MARKETING AUTHORISATION FOR BEXTRA (valdecoxib) IN THE EUROPEAN UNION. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018391.pdf, zuletzt geprüft am 17.10.2018.
- [20] Cotter, Jill; Wooltorton, Eric (2005): New restrictions on celecoxib (Celebrex) use and the withdrawal of valdecoxib (Bextra). In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 172 (10), S. 1299.
- [21] Nussmeier, Nancy A.; Whelton, Andrew A.; Brown, Mark T.; Langford, Richard M.; Hoefft, Andreas; Parlow, Joel L. et al. (2005): Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. In: *The New England journal of medicine* 352 (11), S. 1081–1091.
- [22] Bhala, N.; Emberson, J.; Merhi, A.; Abramson, S.; Arber, N.; Baron, J. A. et al. (2013): Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. In: *Lancet (London, England)* 382 (9894), S. 769–779.
- [23] Koeberle, Andreas; Laufer, Stefan A.; Werz, Oliver (2016): Design and Development of Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 Inhibitors: Challenges and Future Directions. In: *Journal of medicinal chemistry* 59 (13), S. 5970–5986.
- [24] Smith, W. (1997): Molecular biology of prostanoid biosynthetic enzymes and receptors. In: *Advances in experimental medicine and biology* 400B, S. 989–1011.
- [25] Rådmark, Olof; Werz, Oliver; Steinhilber, Dieter; Samuelsson, Bengt (2015): 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease. In: *Biochimica et biophysica acta* 1851 (4), S. 331–339.
- [26] Keith, Curtis T.; Borisy, Alexis A.; Stockwell, Brent R. (2005): Multicomponent therapeutics for networked systems. In: *Nature reviews. Drug discovery* 4 (1), S. 71–78.
- [27] FitzGerald, G. A.; Patrono, C. (2001): The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. In: *The New England journal of medicine* 345 (6), S. 433–442.
- [28] Celotti, F.; Laufer, S. (2001): Anti-inflammatory drugs. New multitarget compounds to face an old problem. The dual inhibition concept. In: *Pharmacological research* 43 (5), S. 429–436.

- [29] Rådmark, O.; Samuelsson, B. (2010): Microsomal prostaglandin E synthase-1 and 5-lipoxygenase: potential drug targets in cancer. In: *Journal of internal medicine* 268 (1), S. 5–14.
- [30] Meirer, Karin; Steinhilber, Dieter; Proschak, Ewgenij (2014): Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways. In: *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 114 (1), S. 83–91.
- [31] Yang, Kun; Ma, Wenzhe; Liang, Huanhuan; Ouyang, Qi; Tang, Chao; Lai, Luhua (2007): Dynamic simulations on the arachidonic acid metabolic network. In: *PLoS computational biology* 3 (3), e55.
- [32] Argentieri, D. C.; Ritchie, D. M.; Ferro, M. P.; Kirchner, T.; Wachter, M. P.; Anderson, D. W. et al. (1994): Tepoxalin: a dual cyclooxygenase/5-lipoxygenase inhibitor of arachidonic acid metabolism with potent anti-inflammatory activity and a favorable gastrointestinal profile. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 271 (3), S. 1399–1408.
- [33] Schiemann, U.; Kellner, H. (2002): Gastrointestinale Nebenwirkungen der Therapie rheumatischer Erkrankungen. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 40 (11), S. 937–943.
- [34] Wolfe, M. M.; Lichtenstein, D. R.; Singh, G. (1999): Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: *The New England journal of medicine* 340 (24), S. 1888–1899.
- [35] Fischer, L.; Hornig, M.; Pergola, C.; Meindl, N.; Franke, L.; Tanrikulu, Y. et al. (2007): The molecular mechanism of the inhibition by licofelone of the biosynthesis of 5-lipoxygenase products. In: *British journal of pharmacology* 152 (4), S. 471–480.
- [36] Thomas Hanke (2014): Synthese und Charakterisierung von Inhibitoren der mikrosomalen Prostaglandin E2 Synthase-1 und der 5-Lipoxygenase. Dissertation, S. 1.
- [37] Chan, H. W. (1973): Soya-bean lipoxygenase: an iron-containing dioxygenase. In: *Biochimica et biophysica acta* 327 (1), S. 32–35.
- [38] Borgeat, P.; Hamberg, M.; Samuelsson, B. (1976): Transformation of arachidonic acid and homo-gamma-linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Monohydroxy acids from novel lipoxygenases. In: *The Journal of biological chemistry* 251 (24), S. 7816–7820.
- [39] Gilbert, Nathaniel C.; Bartlett, Sue G.; Waight, Maria T.; Neau, David B.; Boeglin, William E.; Brash, Alan R.; Newcomer, Marcia E. (2011): The structure of human 5-lipoxygenase. In: *Science (New York, N.Y.)* 331 (6014), S. 217–219.
- [40] Matsumoto, T.; Funk, C. D.; Rådmark, O.; Höög, J. O.; Jörnvall, H.; Samuelsson, B. (1988): Molecular cloning and amino acid sequence of human 5-lipoxygenase. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85 (1), S. 26–30.
- [41] Percival, M. D. (1991): Human 5-lipoxygenase contains an essential iron. In: *The Journal of biological chemistry* 266 (16), S. 10058–10061.
- [42] Hammarberg, T.; Provost, P.; Persson, B.; Rådmark, O. (2000): The N-terminal domain of 5-lipoxygenase binds calcium and mediates calcium stimulation of enzyme activity. In: *The Journal of biological chemistry* 275 (49), S. 38787–38793.
- [43] Nalefski, E. A.; Falke, J. J. (1996): The C2 domain calcium-binding motif. Structural and functional diversity. In: *Protein science : a publication of the Protein Society* 5 (12), S. 2375–2390.

- [44] Shirley, M. A.; Murphy, R. C. (1990): Metabolism of leukotriene B4 in isolated rat hepatocytes. Involvement of 2,4-dienoyl-coenzyme A reductase in leukotriene B4 metabolism. In: *The Journal of biological chemistry* 265 (27), S. 16288–16295.
- [45] Zhang, Y. Y.; Lind, B.; Rådmark, O.; Samuelsson, B. (1993): Iron content of human 5-lipoxygenase, effects of mutations regarding conserved histidine residues. In: *The Journal of biological chemistry* 268 (4), S. 2535–2541.
- [46] Werz, O.; Klemm, J.; Samuelsson, B.; Rådmark, O. (2000): 5-lipoxygenase is phosphorylated by p38 kinase-dependent MAPKAP kinases. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (10), S. 5261–5266.
- [47] Werz, Oliver; Bürkert, Eva; Fischer, Lutz; Szellas, Dagmar; Dishart, David; Samuelsson, Bengt et al. (2002): Extracellular signal-regulated kinases phosphorylate 5-lipoxygenase and stimulate 5-lipoxygenase product formation in leukocytes. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 16 (11), S. 1441–1443.
- [48] Werz, Oliver; Szellas, Dagmar; Steinhilber, Dieter; Rådmark, Olof (2002): Arachidonic acid promotes phosphorylation of 5-lipoxygenase at Ser-271 by MAPK-activated protein kinase 2 (MK2). In: *The Journal of biological chemistry* 277 (17), S. 14793–14800.
- [49] Flamand, Nicolas; Surette, Marc E.; Picard, Serge; Bourgoin, Sylvain; Borgeat, Pierre (2002): Cyclic AMP-mediated inhibition of 5-lipoxygenase translocation and leukotriene biosynthesis in human neutrophils. In: *Molecular pharmacology* 62 (2), S. 250–256.
- [50] Luo, Ming; Jones, Sandra M.; Phare, Susan M.; Coffey, Michael J.; Peters-Golden, Marc; Brock, Thomas G. (2004): Protein kinase A inhibits leukotriene synthesis by phosphorylation of 5-lipoxygenase on serine 523. In: *The Journal of biological chemistry* 279 (40), S. 41512–41520.
- [51] Luo, Ming; Jones, Sandra M.; Flamand, Nicolas; Aronoff, David M.; Peters-Golden, Marc; Brock, Thomas G. (2005): Phosphorylation by protein kinase a inhibits nuclear import of 5-lipoxygenase. In: *The Journal of biological chemistry* 280 (49), S. 40609–40616.
- [52] Samuelsson, B.; Dahlén, S. E.; Lindgren, J. A.; Rouzer, C. A.; Serhan, C. N. (1987): Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. In: *Science (New York, N.Y.)* 237 (4819), S. 1171–1176.
- [53] Haeggström, Jesper Z.; Funk, Colin D. (2011): Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. In: *Chemical reviews* 111 (10), S. 5866–5898.
- [54] Gerstmeier, Jana; Weinigel, Christina; Rummeler, Silke; Rådmark, Olof; Werz, Oliver; Garscha, Ulrike (2016): Time-resolved in situ assembly of the leukotriene-synthetic 5-lipoxygenase/5-lipoxygenase-activating protein complex in blood leukocytes. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 30 (1), S. 276–285.
- [55] Evans, Jilly F.; Ferguson, Andrew D.; Mosley, Ralph T.; Hutchinson, John H. (2008): What's all the FLAP about?: 5-lipoxygenase-activating protein inhibitors for inflammatory diseases. In: *Trends in pharmacological sciences* 29 (2), S. 72–78.
- [56] Powell, William S.; Rokach, Joshua (2005): Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-EET. In: *Progress in lipid research* 44 (2-3), S. 154–183.

- [57] Jakobsson, P. J.; Mancini, J. A.; Ford-Hutchinson, A. W. (1996): Identification and characterization of a novel human microsomal glutathione S-transferase with leukotriene C4 synthase activity and significant sequence identity to 5-lipoxygenase-activating protein and leukotriene C4 synthase. In: *The Journal of biological chemistry* 271 (36), S. 22203–22210.
- [58] Rådmark, Olof; Samuelsson, Bengt (2010): Regulation of the activity of 5-lipoxygenase, a key enzyme in leukotriene biosynthesis. In: *Biochemical and biophysical research communications* 396 (1), S. 105–110.
- [59] Rådmark, Olof; Werz, Oliver; Steinhilber, Dieter; Samuelsson, Bengt (2007): 5-Lipoxygenase: regulation of expression and enzyme activity. In: *Trends in biochemical sciences* 32 (7), S. 332–341.
- [60] Hammarberg, T.; Kuprin, S.; Rådmark, O.; Holmgren, A. (2001): EPR investigation of the active site of recombinant human 5-lipoxygenase: inhibition by selenide. In: *Biochemistry* 40 (21), S. 6371–6378.
- [61] Chasteen, N. D.; Grady, J. K.; Skorey, K. I.; Neden, K. J.; Riendeau, D.; Percival, M. D. (1993): Characterization of the non-heme iron center of human 5-lipoxygenase by electron paramagnetic resonance, fluorescence, and ultraviolet-visible spectroscopy: redox cycling between ferrous and ferric states. In: *Biochemistry* 32 (37), S. 9763–9771.
- [62] Smith, W. L.; Lands, W. E. (1972): Oxygenation of unsaturated fatty acids by soybean lipoxygenase. In: *The Journal of biological chemistry* 247 (4), S. 1038–1047.
- [63] Riendeau, D.; Denis, D.; Choo, L. Y.; Nathaniel, D. J. (1989): Stimulation of 5-lipoxygenase activity under conditions which promote lipid peroxidation. In: *The Biochemical journal* 263 (2), S. 565–572.
- [64] Vahedi-Faridi, Ardeshir; Brault, Pierre-Alexandre; Shah, Priya; Kim, Yong-Wah; Dunham, William R.; Funk, Max O. (2004): Interaction between non-heme iron of lipoxygenases and cumene hydroperoxide: basis for enzyme activation, inactivation, and inhibition. In: *Journal of the American Chemical Society* 126 (7), S. 2006–2015.
- [65] Murphy, Robert C.; Gijón, Miguel A. (2007): Biosynthesis and metabolism of leukotrienes. In: *The Biochemical journal* 405 (3), S. 379–395.
- [66] Haeggström, J. Z.; Wetterholm, A. (2002): Enzymes and receptors in the leukotriene cascade. In: *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 59 (5), S. 742–753.
- [67] Rådmark, Olof; Samuelsson, Bengt (2007): 5-lipoxygenase: regulation and possible involvement in atherosclerosis. In: *Prostaglandins & other lipid mediators* 83 (3), S. 162–174.
- [68] Steinhilber, D. (1999): 5-Lipoxygenase: a target for antiinflammatory drugs revisited. In: *Current medicinal chemistry* 6 (1), S. 71–85.
- [69] Yokomizo, T.; Izumi, T.; Chang, K.; Takuwa, Y.; Shimizu, T. (1997): A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. In: *Nature* 387 (6633), S. 620–624.
- [70] Yokomizo, T.; Kato, K.; Terawaki, K.; Izumi, T.; Shimizu, T. (2000): A second leukotriene B(4) receptor, BLT2. A new therapeutic target in inflammation and immunological disorders. In: *The Journal of experimental medicine* 192 (3), S. 421–432.
- [71] Funk, Colin D. (2005): Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease. In: *Nature reviews. Drug discovery* 4 (8), S. 664–672.

- [72] Lynch, K. R.; O'Neill, G. P.; Liu, Q.; Im, D. S.; Sawyer, N.; Metters, K. M. et al. (1999): Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. In: *Nature* 399 (6738), S. 789–793.
- [73] Sarau, H. M.; Ames, R. S.; Chambers, J.; Ellis, C.; Elshourbagy, N.; Foley, J. J. et al. (1999): Identification, molecular cloning, expression, and characterization of a cysteinyl leukotriene receptor. In: *Molecular pharmacology* 56 (3), S. 657–663.
- [74] Heise, C. E.; O'Dowd, B. F.; Figueroa, D. J.; Sawyer, N.; Nguyen, T.; Im, D. S. et al. (2000): Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. In: *The Journal of biological chemistry* 275 (39), S. 30531–30536.
- [75] Takasaki, J.; Kamohara, M.; Matsumoto, M.; Saito, T.; Sugimoto, T.; Ohishi, T. et al. (2000): The molecular characterization and tissue distribution of the human cysteinyl leukotriene CysLT(2) receptor. In: *Biochemical and biophysical research communications* 274 (2), S. 316–322.
- [76] Peters-Golden, Marc; Henderson, William R. (2007): Leukotrienes. In: *The New England journal of medicine* 357 (18), S. 1841–1854.
- [77] Werz, Oliver; Steinhilber, Dieter (2006): Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. In: *Pharmacology & therapeutics* 112 (3), S. 701–718.
- [78] Werz, Oliver; Steinhilber, Dieter (2005): Development of 5-lipoxygenase inhibitors--lessons from cellular enzyme regulation. In: *Biochemical pharmacology* 70 (3), S. 327–333.
- [79] Carter, G. W.; Young, P. R.; Albert, D. H.; Bouska, J.; Dyer, R.; Bell, R. L. et al. (1991): 5-lipoxygenase inhibitory activity of zileuton. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 256 (3), S. 929–937.
- [80] Wisastra, Rosalina; Dekker, Frank J. (2014): Inflammation, Cancer and Oxidative Lipoxygenase Activity are Intimately Linked. In: *Cancers* 6 (3), S. 1500–1521.
- [81] McMillan, R. M.; Walker, E. R. (1992): Designing therapeutically effective 5-lipoxygenase inhibitors. In: *Trends in pharmacological sciences* 13 (8), S. 323–330.
- [82] Batt, D. G.; Maynard, G. D.; Petraitis, J. J.; Shaw, J. E.; Galbraith, W.; Harris, R. R. (1990): 2-substituted-1-naphthols as potent 5-lipoxygenase inhibitors with topical antiinflammatory activity. In: *Journal of medicinal chemistry* 33 (1), S. 360–370.
- [83] Ford-Hutchinson, A. W.; Gresser, M.; Young, R. N. (1994): 5-Lipoxygenase. In: *Annual review of biochemistry* 63, S. 383–417.
- [84] Blackwell, G. J.; Flower, R. J. (1978): 1-phenyl-3-pyrazolidone: an inhibitor of cyclo-oxygenase and lipoxygenase pathways in lung and platelets. In: *Prostaglandins* 16 (3), S. 417–425.
- [85] Connolly, P. J.; Wetter, S. K.; Beers, K. N.; Hamel, S. C.; Chen, R. H.; Wachter, M. P. et al. (1999): N-hydroxyurea and hydroxamic acid inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 9 (7), S. 979–984.
- [86] 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. In: *British journal of pharmacology* 94 (2), S. 528–539.

- [87] Nelson, Harold; Kemp, James; Berger, William; Corren, Jonathon; Casale, Thomas; Dube, Louise et al. (2007): Efficacy of zileuton controlled-release tablets administered twice daily in the treatment of moderate persistent asthma. A 3-month randomized controlled study. In: *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 99 (2), S. 178–184.
- [88] Joshi, E. M.; Heasley, B. H.; Macdonald, T. L. (2009): 2-ABT-S-oxide detoxification by glutathione S-transferases A1-1, M1-1 and P1-1. Implications for toxicity associated with zileuton. In: *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 39 (3), S. 197–204.
- [89] Braeckman, R. A.; Granneman, G. R.; Locke, C. S.; Machinist, J. M.; Cavannaugh, J. H.; Awani, W. M. (1995): The pharmacokinetics of zileuton in healthy young and elderly volunteers. In: *Clinical pharmacokinetics* 29 Suppl 2, S. 42–48.
- [90] Steinhilber, Dieter; Hofmann, Bettina (2014): Recent advances in the search for novel 5-lipoxygenase inhibitors. In: *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 114 (1), S. 70–77.
- [91] Brooks, C. D.; Stewart, A. O.; Basha, A.; Bhatia, P.; Ratajczyk, J. D.; Martin, J. G. et al. (1995): (R)-(+)-N-3-5-(4-fluorophenyl)methyl-2-thienyl-1-methyl- 2-propynyl-N-hydroxyurea (ABT-761), a second-generation 5-lipoxygenase inhibitor. In: *Journal of medicinal chemistry* 38 (24), S. 4768–4775.
- [92] Lehnigk, B.; Rabe, K. F.; Dent, G.; Herst, R. S.; Carpentier, P. J.; Magnussen, H. (1998): Effects of a 5-lipoxygenase inhibitor, ABT-761, on exercise-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 in asthmatic patients. In: *The European respiratory journal* 11 (3), S. 617–623.
- [93] Bäck, Magnus (2009): Inhibitors of the 5-lipoxygenase pathway in atherosclerosis. In: *Current pharmaceutical design* 15 (27), S. 3116–3132.
- [94] Gurjar, Mukund K.; Murugaiah, A.M.S; Radhakrishna, P.; Ramana, C.V; Chorghade, Mukund S. (2003): A novel and simple asymmetric synthesis of CMI-977 (LDP-977): a potent anti-asthmatic drug lead. In: *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (10), S. 1363–1370.
- [95] Pergola, Carlo; Werz, Oliver (2010): 5-Lipoxygenase inhibitors. A review of recent developments and patents. In: *Expert opinion on therapeutic patents* 20 (3), S. 355–375.
- [96] Lewis, Timothy A.; Bayless, Lynn; Eckman, Joseph B.; Ellis, James L.; Grewal, Gurmit; Libertine, Lyn et al. (2004): 5-lipoxygenase inhibitors with histamine H(1) receptor antagonist activity. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 14 (9), S. 2265–2268.
- [97] Bird; Bruneau, P.; Crawley, G. C.; Edwards, M. P.; Foster, S. J.; Girodeau, J. M. et al. (1991): (Methoxyalkyl)thiazoles. A new series of potent, selective, and orally active 5-lipoxygenase inhibitors displaying high enantioselectivity. In: *Journal of medicinal chemistry* 34 (7), S. 2176–2186.
- [98] McMillan, R. M.; Bird, T. G.; Crawley, G. C.; Edwards, M. P.; Girodeau, J. M.; Kingston, J. F.; Foster, S. J. (1991): Methoxyalkyl thiazoles: a novel series of potent, orally active and enantioselective inhibitors of 5-lipoxygenase. In: *Agents and actions* 34 (1-2), S. 110–112.
- [99] Crawley, G. C.; Dowell, R. I.; Edwards, P. N.; Foster, S. J.; McMillan, R. M.; Walker, E. R. et al. (1992): Methoxytetrahydropyrans. A new series of selective and orally potent 5-lipoxygenase inhibitors. In: *Journal of medicinal chemistry* 35 (14), S. 2600–2609.

- [100] Kusner, E. J.; Buckner, C. K.; Dea, D. M.; DeHaas, C. J.; Marks, R. L.; Krell, R. D. (1994): The 5-lipoxygenase inhibitors ZD2138 and ZM230487 are potent and selective inhibitors of several antigen-induced guinea-pig pulmonary responses. In: *European journal of pharmacology* 257 (3), S. 285–292.
- [101] Turner, C. R.; Smith, W. B.; Andresen, C. J.; Eggler, J. F.; Watson, J. W. (1996): The effect of 5-lipoxygenase inhibition on *Ascaris* antigen (Ag)-induced responses in atopic monkeys. In: *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]* 45 (1), S. 42–49.
- [102] Jakobsson, P. J.; Morgenstern, R.; Mancini, J.; Ford-Hutchinson, A.; Persson, B. (1999): Common structural features of MAPEG -- a widespread superfamily of membrane associated proteins with highly divergent functions in eicosanoid and glutathione metabolism. In: *Protein science : a publication of the Protein Society* 8 (3), S. 689–692.
- [103] Sjöström, M.; Jakobsson, P. J.; Heimbürger, M.; Palmblad, J.; Haeggström, J. Z. (2001): Human umbilical vein endothelial cells generate leukotriene C₄ via microsomal glutathione S-transferase type 2 and express the CysLT(1) receptor. In: *European journal of biochemistry* 268 (9), S. 2578–2586.
- [104] Bresell, Anders; Weinander, Rolf; Lundqvist, Gerd; Raza, Haider; Shimoji, Miyuki; Sun, Tie-Hua et al. (2005): Bioinformatic and enzymatic characterization of the MAPEG superfamily. In: *The FEBS journal* 272 (7), S. 1688–1703.
- [105] Cha, Yong I.; Solnica-Krezel, Lilianna; DuBois, Raymond N. (2006): Fishing for prostanoids. Deciphering the developmental functions of cyclooxygenase-derived prostaglandins. In: *Developmental biology* 289 (2), S. 263–272.
- [106] Nikolaou, Aikaterini; Kokotou, Maroula G.; Limnios, Dimitris; Psarra, Anastasia; Kokotos, George (2017): Autotaxin inhibitors: a patent review (2012-2016). In: *Expert opinion on therapeutic patents* 27 (7), S. 815–829.
- [107] Watanabe, K.; Kurihara, K.; Tokunaga, Y.; Hayaishi, O. (1997): Two types of microsomal prostaglandin E synthase: glutathione-dependent and -independent prostaglandin E synthases. In: *Biochemical and biophysical research communications* 235 (1), S. 148–152.
- [108] Tanioka, T.; Nakatani, Y.; Semmyo, N.; Murakami, M.; Kudo, I. (2000): Molecular identification of cytosolic prostaglandin E₂ synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E₂ biosynthesis. In: *The Journal of biological chemistry* 275 (42), S. 32775–32782.
- [109] Samuelsson, Bengt; Morgenstern, Ralf; Jakobsson, Per-Johan (2007): Membrane prostaglandin E synthase-1. A novel therapeutic target. In: *Pharmacological reviews* 59 (3), S. 207–224.
- [110] Koeberle, Andreas; Werz, Oliver (2015): Perspective of microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 as drug target in inflammation-related disorders. In: *Biochemical pharmacology* 98 (1), S. 1–15.
- [111] Murakami, Makoto; Nakashima, Karin; Kamei, Daisuke; Masuda, Seiko; Ishikawa, Yukio; Ishii, Toshiharu et al. (2003): Cellular prostaglandin E₂ production by membrane-bound prostaglandin E synthase-2 via both cyclooxygenases-1 and -2. In: *The Journal of biological chemistry* 278 (39), S. 37937–37947.

- [112] Samuelsson, B.; Goldyne, M.; Granström, E.; Hamberg, M.; Hammarström, S.; Malmsten, C. (1978): Prostaglandins and thromboxanes. In: *Annual review of biochemistry* 47, S. 997–1029.
- [113] Jegerschöld, Caroline; Pawelzik, Sven-Christian; Purhonen, Pasi; Bhakat, Priyaranjan; Gheorghe, Karina Roxana; Gyobu, Nobuhiko et al. (2008): Structural basis for induced formation of the inflammatory mediator prostaglandin E2. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (32), S. 11110–11115.
- [114] Luz, John Gately; Antonysamy, Stephen; Kuklish, Steven L.; Condon, Bradley; Lee, Matthew R.; Allison, Dagart et al. (2015): Crystal Structures of mPGES-1 Inhibitor Complexes Form a Basis for the Rational Design of Potent Analgesic and Anti-Inflammatory Therapeutics. In: *Journal of medicinal chemistry* 58 (11), S. 4727–4737.
- [115] Weinert, Tobias; Olieric, Vincent; Waltersperger, Sandro; Panepucci, Ezequiel; Chen, Lirong; Zhang, Hua et al. (2015): Fast native-SAD phasing for routine macromolecular structure determination. In: *Nature methods* 12 (2), S. 131–133.
- [116] Sjögren, Tove; Nord, Johan; Ek, Margareta; Johansson, Patrik; Liu, Gang; Geschwindner, Stefan (2013): Crystal structure of microsomal prostaglandin E2 synthase provides insight into diversity in the MAPEG superfamily. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (10), S. 3806–3811.
- [117] Schiffler, Matthew A.; Antonysamy, Stephen; Bhattachar, Shobha N.; Campanale, Kristina M.; Chandrasekhar, Srinivasan; Condon, Bradley et al. (2016): Discovery and Characterization of 2-Acylaminoimidazole Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Inhibitors. In: *Journal of medicinal chemistry* 59 (1), S. 194–205.
- [118] Li, Dianfan; Howe, Nicole; Dukkipati, Abhiram; Shah, Syed T. A.; Bax, Benjamin D.; Edge, Colin et al. (2014): Crystallizing Membrane Proteins in the Lipidic Mesophase. Experience with Human Prostaglandin E2 Synthase 1 and an Evolving Strategy. In: *Crystal growth & design* 14 (4), S. 2034–2047.
- [119] Partridge, Katherine M.; Antonysamy, Stephen; Bhattachar, Shobha N.; Chandrasekhar, Srinivasan; Fisher, Matthew J.; Fretland, Adrian et al. (2017): Discovery and characterization of (cyclopentyl)ethylbenzoic acid inhibitors of microsomal prostaglandin E synthase-1. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 27 (6), S. 1478–1483.
- [120] Kuklish, Steven L.; Antonysamy, Stephen; Bhattachar, Shobha N.; Chandrasekhar, Srinivasan; Fisher, Matthew J.; Fretland, Adrian J. et al. (2016): Characterization of 3,3-dimethyl substituted N-aryl piperidines as potent microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitors. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 26 (19), S. 4824–4828.
- [121] Zhu, Dan-Yan; Du, Yue; Huang, Xin; Guo, Mei-Yuan; Ma, Kui-Fen; Yu, Yong-Ping; Lou, Yi-Jia (2008): MAPEG expression in mouse embryonic stem cell-derived hepatic tissue system. In: *Stem cells and development* 17 (4), S. 775–783.
- [122] Jakobsson, P. J.; Morgenstern, R.; Mancini, J.; Ford-Hutchinson, A.; Persson, B. (2000): Membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism (MAPEG). A widespread protein superfamily. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 161 (2 Pt 2), S20–4.
- [123] Thorén, Staffan; Weinander, Rolf; Saha, Sipra; Jegerschöld, Caroline; Pettersson, Pär L.; Samuelsson, Bengt et al. (2003): Human microsomal prostaglandin E synthase-1: purification,

- functional characterization, and projection structure determination. In: *The Journal of biological chemistry* 278 (25), S. 22199–22209.
- [124] Pawelzik, Sven-Christian; Uda, Narasimha Rao; Spahiu, Linda; Jegerschöld, Caroline; Stenberg, Patric; Hebert, Hans et al. (2010): Identification of key residues determining species differences in inhibitor binding of microsomal prostaglandin E synthase-1. In: *The Journal of biological chemistry* 285 (38), S. 29254–29261.
- [125] Li, Yi; Angelastro, Michael; Shimshock, Stephen; Reiling, Stephan; Vaz, Roy J. (2010): On the mechanism of microsomal prostaglandin E synthase type-2--a theoretical study of endoperoxide reaction with MeS(-). In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 20 (1), S. 338–340.
- [126] Jakobsson, P. J.; Thorén, S.; Morgenstern, R.; Samuelsson, B. (1999): Identification of human prostaglandin E synthase. A microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (13), S. 7220–7225.
- [127] Matsumoto, H.; Naraba, H.; Murakami, M.; Kudo, I.; Yamaki, K.; Ueno, A.; Oh-ishi, S. (1997): Concordant induction of prostaglandin E2 synthase with cyclooxygenase-2 leads to preferred production of prostaglandin E2 over thromboxane and prostaglandin D2 in lipopolysaccharide-stimulated rat peritoneal macrophages. In: *Biochemical and biophysical research communications* 230 (1), S. 110–114.
- [128] Thorén, S.; Jakobsson, P. J. (2000): Coordinate up- and down-regulation of glutathione-dependent prostaglandin E synthase and cyclooxygenase-2 in A549 cells. Inhibition by NS-398 and leukotriene C4. In: *European journal of biochemistry* 267 (21), S. 6428–6434.
- [129] Masuko-Hongo, Kayo; Berenbaum, Francis; Humbert, Lydie; Salvat, Colette; Goldring, Mary B.; Thirion, Sylvie (2004): Up-regulation of microsomal prostaglandin E synthase 1 in osteoarthritic human cartilage: critical roles of the ERK-1/2 and p38 signaling pathways. In: *Arthritis and rheumatism* 50 (9), S. 2829–2838.
- [130] Westman, M.; Korotkova, M.; af Klint, E.; Stark, A.; Audoly, L. P.; Klareskog, L. et al. (2004): Expression of microsomal prostaglandin E synthase 1 in rheumatoid arthritis synovium. In: *Arthritis and rheumatism* 50 (6), S. 1774–1780.
- [131] Friesen, Richard W.; Mancini, Joseph A. (2008): Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1): a novel anti-inflammatory therapeutic target. In: *Journal of medicinal chemistry* 51 (14), S. 4059–4067.
- [132] Yoshimatsu, K.; Altorki, N. K.; Golijanin, D.; Zhang, F.; Jakobsson, P. J.; Dannenberg, A. J.; Subbaramaiah, K. (2001): Inducible prostaglandin E synthase is overexpressed in non-small cell lung cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 7 (9), S. 2669–2674.
- [133] Yoshimatsu, K.; Golijanin, D.; Paty, P. B.; Soslow, R. A.; Jakobsson, P. J.; DeLellis, R. A. et al. (2001): Inducible microsomal prostaglandin E synthase is overexpressed in colorectal adenomas and cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 7 (12), S. 3971–3976.

- [134] Kamei, Daisuke; Murakami, Makoto; Nakatani, Yoshihito; Ishikawa, Yukio; Ishii, Toshiharu; Kudo, Ichiro (2003): Potential role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in tumorigenesis. In: *The Journal of biological chemistry* 278 (21), S. 19396–19405.
- [135] Cohen, Erik G.; Almahmeed, Taghreed; Du, Baoheng; Golijanin, Dragan; Boyle, Jay O.; Soslow, Robert A. et al. (2003): Microsomal prostaglandin E synthase-1 is overexpressed in head and neck squamous cell carcinoma. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 9 (9), S. 3425–3430.
- [136] Chang, Hui-Hua; Meuillet, Emmanuelle J. (2011): Identification and development of mPGES-1 inhibitors. Where we are at? In: *Future medicinal chemistry* 3 (15), S. 1909–1934.
- [137] Bannenberg, G.; Dahlén, S. E.; Luijckx, M.; Lundqvist, G.; Morgenstern, R. (1999): Leukotriene C4 is a tight-binding inhibitor of microsomal glutathione transferase-1. Effects of leukotriene pathway modifiers. In: *The Journal of biological chemistry* 274 (4), S. 1994–1999.
- [138] Quraishi, Omar; Mancini, Joseph A.; Riendeau, Denis (2002): Inhibition of inducible prostaglandin E(2) synthase by 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) and polyunsaturated fatty acids. In: *Biochemical pharmacology* 63 (6), S. 1183–1189.
- [139] Koeberle, Andreas; Northoff, Hinnak; Werz, Oliver (2009): Curcumin blocks prostaglandin E2 biosynthesis through direct inhibition of the microsomal prostaglandin E2 synthase-1. In: *Molecular cancer therapeutics* 8 (8), S. 2348–2355.
- [140] Koeberle, Andreas; Bauer, Julia; Verhoff, Moritz; Hoffmann, Marika; Northoff, Hinnak; Werz, Oliver (2009): Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits microsomal prostaglandin E(2) synthase-1. In: *Biochemical and biophysical research communications* 388 (2), S. 350–354.
- [141] Koeberle, Andreas; Northoff, Hinnak; Werz, Oliver (2009): Identification of 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as functional targets of the anti-inflammatory and anti-carcinogenic garcinol. In: *Biochemical pharmacology* 77 (9), S. 1513–1521.
- [142] Koeberle, A.; Pollastro, F.; Northoff, H.; Werz, O. (2009): Myrtucommulone, a natural acylphloroglucinol, inhibits microsomal prostaglandin E(2) synthase-1. In: *British journal of pharmacology* 156 (6), S. 952–961.
- [143] Kothavade, Pankaj S.; Nagmoti, Dnyaneshwar M.; Bulani, Vipin D.; Juvekar, Archana R. (2013): Arzanol, a potent mPGES-1 inhibitor. Novel anti-inflammatory agent. In: *TheScientificWorldJournal* 2013, S. 986429.
- [144] Bauer, Julia; Koeberle, Andreas; Dehm, Friederike; Pollastro, Federica; Appendino, Giovanni; Northoff, Hinnak et al. (2011): Arzanol, a prenylated heterodimeric phlorogluciny pyrone, inhibits eicosanoid biosynthesis and exhibits anti-inflammatory efficacy in vivo. In: *Biochemical pharmacology* 81 (2), S. 259–268.
- [145] Siemoneit, U.; Koeberle, A.; Rossi, A.; Dehm, F.; Verhoff, M.; Reckel, S. et al. (2011): Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense. In: *British journal of pharmacology* 162 (1), S. 147–162.
- [146] Koeberle, Andreas; Rossi, Antonietta; Bauer, Julia; Dehm, Friederike; Verotta, Luisella; Northoff, Hinnak et al. (2011): Hyperforin, an Anti-Inflammatory Constituent from St. John's Wort, Inhibits Microsomal Prostaglandin E(2) Synthase-1 and Suppresses Prostaglandin E(2) Formation in vivo. In: *Frontiers in pharmacology* 2, S. 7.

- [147] Wobst, Ivonne; Schiffmann, Susanne; Birod, Kerstin; Maier, Thorsten J.; Schmidt, Ronald; Angioni, Carlo et al. (2008): Dimethylcelecoxib inhibits prostaglandin E2 production. In: *Biochemical pharmacology* 76 (1), S. 62–69.
- [148] Riendeau, Denis; Aspiotis, Renee; Ethier, Diane; Gareau, Yves; Grimm, Erich L.; Guay, Jocelyne et al. (2005): Inhibitors of the inducible microsomal prostaglandin E2 synthase (mPGES-1) derived from MK-886. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 15 (14), S. 3352–3355.
- [149] Côté, Bernard; Boulet, Louise; Brideau, Christine; Claveau, David; Ethier, Diane; Frenette, Richard et al. (2007): Substituted phenanthrene imidazoles as potent, selective, and orally active mPGES-1 inhibitors. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 17 (24), S. 6816–6820.
- [150] Giroux, André; Boulet, Louise; Brideau, Christine; Chau, Anh; Claveau, David; Côté, Bernard et al. (2009): Discovery of disubstituted phenanthrene imidazoles as potent, selective and orally active mPGES-1 inhibitors. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 19 (20), S. 5837–5841.
- [151] Gosselin, Francis; Lau, Stephen; Nadeau, Christian; Trinh, Thao; O'Shea, Paul D.; Davies, Ian W. (2009): A practical synthesis of m-prostaglandin E synthase-1 inhibitor MK-7285. In: *The Journal of organic chemistry* 74 (20), S. 7790–7797.
- [152] Wu, Tom Y. H.; Juteau, Hélène; Ducharme, Yves; Friesen, Richard W.; Guiral, Sébastien; Dufresne, Lynn et al. (2010): Biarylimidazoles as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 20 (23), S. 6978–6982.
- [153] Chiasson, Jean-François; Boulet, Louise; Brideau, Christine; Chau, Anh; Claveau, David; Côté, Bernard et al. (2011): Trisubstituted ureas as potent and selective mPGES-1 inhibitors. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 21 (5), S. 1488–1492.
- [154] Bruno, Annalisa; Di Francesco, Luigia; Coletta, Isabella; Mangano, Giorgina; Alisi, Maria Alessandra; Polenzani, Lorenzo et al. (2010): Effects of AF3442 N-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide, a novel inhibitor of human microsomal prostaglandin E synthase-1, on prostanoid biosynthesis in human monocytes in vitro. In: *Biochemical pharmacology* 79 (7), S. 974–981.
- [155] Wang, Jane; Limburg, David; Carter, Jeff; Mbalaviele, Gabriel; Gierse, James; Vazquez, Michael (2010): Selective inducible microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 (mPGES-1) inhibitors derived from an oxacam template. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 20 (5), S. 1604–1609.
- [156] Mbalaviele, Gabriel; Pauley, Adele M.; Shaffer, Alexander F.; Zweifel, Ben S.; Mathialagan, Sumathy; Mnich, Stephen J. et al. (2010): Distinction of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition from cyclooxygenase-2 inhibition in cells using a novel, selective mPGES-1 inhibitor. In: *Biochemical pharmacology* 79 (10), S. 1445–1454.
- [157] Xu, Daigen; Rowland, Steven E.; Clark, Patsy; Giroux, André; Côté, Bernard; Guiral, Sébastien et al. (2008): MF63 2-(6-chloro-1H-phenanthro[9,10-dimidazol-2-yl]-isophthalonitrile, a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 326 (3), S. 754–763.
- [158] Morphy, Richard; Kay, Corinne; Rankovic, Zoran (2004): From magic bullets to designed multiple ligands. In: *Drug discovery today* 9 (15), S. 641–651.
- [159] Hopkins, Andrew L. (2008): Network pharmacology. The next paradigm in drug discovery. In: *Nature chemical biology* 4 (11), S. 682–690.

- [160] Morphy, Richard; Rankovic, Zoran (2005): Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. In: *Journal of medicinal chemistry* 48 (21), S. 6523–6543.
- [161] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001l_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion__2014-05.pdf, zuletzt geprüft am 28.10.2018.
- [162] Mancia, Giuseppe; Fagard, Robert; Narkiewicz, Krzysztof; Redon, Josep; Zanchetti, Alberto; Böhm, Michael et al. (2013): 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European heart journal* 34 (28), S. 2159–2219.
- [163] Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gk_S3_Typ-2-Diabetes_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf, zuletzt geprüft am 28.10.2018.
- [164] S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf, zuletzt geprüft am 28.10.2018.
- [165] Koeberle, Andreas; Werz, Oliver (2018): Natural products as inhibitors of prostaglandin E2 and pro-inflammatory 5-lipoxygenase-derived lipid mediator biosynthesis. In: *Biotechnology advances*.
- [166] Lötsch, Jörn; Geisslinger, Gerd (2011): Low-dose drug combinations along molecular pathways could maximize therapeutic effectiveness while minimizing collateral adverse effects. In: *Drug discovery today* 16 (23-24), S. 1001–1006.
- [167] Lecrubier, Y.; Clerc, G.; Didi, R.; Kieser, M. (2002): Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression. A double-blind, placebo-controlled trial. In: *The American journal of psychiatry* 159 (8), S. 1361–1366.
- [168] Barbey, Sabine; Goossens, Laurence; Taverne, Thierry; Cornet, Joséphine; Choismel, Valérie; Rouaud, Céline et al. (2002): Synthesis and activity of a new methoxytetrahydropyran derivative as dual cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitor. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 12 (5), S. 779–782.
- [169] Nickerson-Nutter, C. L.; Medvedeff, E. D. (1996): The effect of leukotriene synthesis inhibitors in models of acute and chronic inflammation. In: *Arthritis and rheumatism* 39 (3), S. 515–521.
- [170] Anderson, G. D.; Keys, K. L.; Ciechi, P. A. de; Masferrer, J. L. (2009): Combination therapies that inhibit cyclooxygenase-2 and leukotriene synthesis prevent disease in murine collagen induced arthritis. In: *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]* 58 (2), S. 109–117.
- [171] Kirchner, T.; Aparicio, B.; Argentieri, D. C.; Lau, C. Y.; Ritchie, D. M. (1997): Effects of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase/5-lipoxygenase, on events associated with NSAID-induced gastrointestinal inflammation. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 56 (6), S. 417–423.

- [172] Alvaro-Gracia, J. M. (2004): Licofelone--clinical update on a novel LOX/COX inhibitor for the treatment of osteoarthritis. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 43 Suppl 1, i21-5.
- [173] Koeberle, Andreas; Siemoneit, Ulf; Bühring, Ulrike; Northoff, Hinnak; Laufer, Stefan; Albrecht, Wolfgang; Werz, Oliver (2008): Licofelone suppresses prostaglandin E2 formation by interference with the inducible microsomal prostaglandin E2 synthase-1. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 326 (3), S. 975–982.
- [174] Chen, Zheng; Wu, Yiran; Liu, Ying; Yang, Suijia; Chen, Yunjie; Lai, Luhua (2011): Discovery of dual target inhibitors against cyclooxygenases and leukotriene A4 hydrolyase. In: *Journal of medicinal chemistry* 54 (10), S. 3650–3660.
- [175] Meirer, Karin; Rödl, Carmen B.; Wisniewska, Joanna M.; George, Sven; Häfner, Ann-Kathrin; Buscató, Estel-la et al. (2013): Synthesis and structure-activity relationship studies of novel dual inhibitors of soluble epoxide hydrolase and 5-lipoxygenase. In: *Journal of medicinal chemistry* 56 (4), S. 1777–1781.
- [176] Meirer, Karin; Glatzel, Daniel; Kretschmer, Simon; Wittmann, Sandra K.; Hartmann, Markus; Blöcher, René et al. (2016): Design, Synthesis and Cellular Characterization of a Dual Inhibitor of 5-Lipoxygenase and Soluble Epoxide Hydrolase. In: *Molecules (Basel, Switzerland)* 22 (1).
- [177] Garscha, Ulrike; Romp, Erik; Pace, Simona; Rossi, Antonietta; Temml, Veronika; Schuster, Daniela et al. (2017): Pharmacological profile and efficiency in vivo of diflapolin, the first dual inhibitor of 5-lipoxygenase-activating protein and soluble epoxide hydrolase. In: *Scientific reports* 7 (1), S. 9398.
- [178] Temml, Veronika; Garscha, Ulrike; Romp, Erik; Schubert, Gregor; Gerstmeier, Jana; Kutil, Zsofia et al. (2017): Discovery of the first dual inhibitor of the 5-lipoxygenase-activating protein and soluble epoxide hydrolase using pharmacophore-based virtual screening. In: *Scientific reports* 7, S. 42751.
- [179] Mazaleuskaya, Liudmila L.; Lawson, John A.; Li, Xuanwen; Grant, Gregory; Mesaros, Clementina; Grosser, Tilo et al. (2016): A broad-spectrum lipidomics screen of antiinflammatory drug combinations in human blood. In: *JCI insight* 1 (12).
- [180] He, Chong; Wu, Yiran; Lai, Yongquan; Cai, Zongwei; Liu, Ying; Lai, Luhua (2012): Dynamic eicosanoid responses upon different inhibitor and combination treatments on the arachidonic acid metabolic network. In: *Molecular bioSystems* 8 (5), S. 1585–1594.
- [181] Liedtke, Andy J.; Keck, Peter R. W. E. F.; Lehmann, Frank; Koeberle, Andreas; Werz, Oliver; Laufer, Stefan A. (2009): Arylpyrrolizines as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) or as dual inhibitors of mPGES-1 and 5-lipoxygenase (5-LOX). In: *Journal of medicinal chemistry* 52 (15), S. 4968–4972.
- [182] Simone, Rosa de; Chini, Maria Giovanna; Bruno, Ines; Riccio, Raffaele; Mueller, Daniela; Werz, Oliver; Bifulco, Giuseppe (2011): Structure-based discovery of inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1, 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein. Promising hits for the development of new anti-inflammatory agents. In: *Journal of medicinal chemistry* 54 (6), S. 1565–1575.
- [183] Chini, Maria Giovanna; Simone, Rosa de; Bruno, Ines; Riccio, Raffaele; Dehm, Friederike; Weinigel, Christina et al. (2012): Design and synthesis of a second series of triazole-based compounds

as potent dual mPGES-1 and 5-lipoxygenase inhibitors. In: *European journal of medicinal chemistry* 54, S. 311–323.

[184] Zettl, Heiko; Steri, Ramona; Lämmerhofer, Michael; Schubert-Zsilavec, Manfred (2009): Discovery of a novel class of 2-mercaptohexanoic acid derivatives as highly active PPAR α agonists. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 19 (15), S. 4421–4426.

[185] Greiner, Christine; Zettl, Heiko; Koeberle, Andreas; Pergola, Carlo; Northoff, Hinnak; Schubert-Zsilavec, Manfred; Werz, Oliver (2011): Identification of 2-mercaptohexanoic acids as dual inhibitors of 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E $_2$ synthase-1. In: *Bioorganic & medicinal chemistry* 19 (11), S. 3394–3401.

[186] Santilli, A. A.; Scotese, A. C.; Tomarelli, R. M. (1974): A potent antihypercholesterolemic agent: (4-chloro-6-(2,3-xylidino)-2-pyrimidinylthio) acetic acid (Wy-14643). In: *Experientia* 30 (10), S. 1110–1111.

[187] Issemann, I.; Green, S. (1990): Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. In: *Nature* 347 (6294), S. 645–650.

[188] Popescu, Laura; Rau, Oliver; Böttcher, Jark; Syha, Yvonne; Schubert-Zsilavec, Manfred (2007): Quinoline-based derivatives of pirinixic acid as dual PPAR α / γ agonists. In: *Archiv der Pharmazie* 340 (7), S. 367–371.

[189] Rau, Oliver; Syha, Yvonne; Zettl, Heiko; Kock, Michael; Bock, Andreas; Schubert-Zsilavec, Manfred (2008): Alpha-alkyl substituted pirinixic acid derivatives as potent dual agonists of the peroxisome proliferator activated receptor α and γ . In: *Archiv der Pharmazie* 341 (3), S. 191–195.

[190] Koeberle, Andreas; Zettl, Heiko; Greiner, Christine; Wurglics, Mario; Schubert-Zsilavec, Manfred; Werz, Oliver (2008): Pirinixic acid derivatives as novel dual inhibitors of microsomal prostaglandin E $_2$ synthase-1 and 5-lipoxygenase. In: *Journal of medicinal chemistry* 51 (24), S. 8068–8076.

[191] Koeberle, Andreas; Rossi, Antonietta; Zettl, Heiko; Pergola, Carlo; Dehm, Friederike; Bauer, Julia et al. (2010): The molecular pharmacology and in vivo activity of 2-(4-chloro-6-(2,3-dimethylphenylamino)pyrimidin-2-ylthio)octanoic acid (YS121), a dual inhibitor of microsomal prostaglandin E $_2$ synthase-1 and 5-lipoxygenase. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 332 (3), S. 840–848.

[192] Greiner, C.; Hörnig, C.; Rossi, A.; Pergola, C.; Zettl, H.; Schubert-Zsilavec, M. et al. (2011): 2-(4-(Biphenyl-4-ylamino)-6-chloropyrimidin-2-ylthio)octanoic acid (HZ52)--a novel type of 5-lipoxygenase inhibitor with favourable molecular pharmacology and efficacy in vivo. In: *British journal of pharmacology* 164 (2b), S. 781–793.

[193] Hieke, Martina; Greiner, Christine; Dittrich, Michaela; Reisen, Felix; Schneider, Gisbert; Schubert-Zsilavec, Manfred; Werz, Oliver (2011): Discovery and biological evaluation of a novel class of dual microsomal prostaglandin E $_2$ synthase-1/5-lipoxygenase inhibitors based on 2-(4,6-diphenethoxy)pyrimidin-2-ylthiohexanoic acid. In: *Journal of medicinal chemistry* 54 (13), S. 4490–4507.

- [194] Hieke, Martina; Greiner, Christine; Thieme, Theresa M.; Schubert-Zsilavec, Manfred; Werz, Oliver; Zettl, Heiko (2011): A novel class of dual mPGES-1/5-LO inhibitors based on the α -naphthyl pirinixic acid scaffold. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 21 (5), S. 1329–1333.
- [195] Hanke, Thomas; Dehm, Friederike; Liening, Stefanie; Popella, Sven-Desiderius; Maczewsky, Jonas; Pillong, Max et al. (2013): Aminothiazole-featured pirinixic acid derivatives as dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitors with improved potency and efficiency in vivo. In: *Journal of medicinal chemistry* 56 (22), S. 9031–9044.
- [196] Karg, Eva-Maria; Luderer, Susann; Pergola, Carlo; Bühring, Ulrike; Rossi, Antonietta; Northoff, Hinnak et al. (2009): Structural optimization and biological evaluation of 2-substituted 5-hydroxyindole-3-carboxylates as potent inhibitors of human 5-lipoxygenase. In: *Journal of medicinal chemistry* 52 (11), S. 3474–3483.
- [197] Koeberle, Andreas; Haberl, Eva-Maria; Rossi, Antonietta; Pergola, Carlo; Dehm, Friederike; Northoff, Hinnak et al. (2009): Discovery of benzogindol-3-carboxylates as potent inhibitors of microsomal prostaglandin E₂ synthase-1. In: *Bioorganic & medicinal chemistry* 17 (23), S. 7924–7932.
- [198] Landwehr, Jens; George, Sven; Karg, Eva-Maria; Poeckel, Daniel; Steinhilber, Dieter; Troschuetz, Reinhard; Werz, Oliver (2006): Design and synthesis of novel 2-amino-5-hydroxyindole derivatives that inhibit human 5-lipoxygenase. In: *Journal of medicinal chemistry* 49 (14), S. 4327–4332.
- [199] Waltenberger, Birgit; Wiechmann, Katja; Bauer, Julia; Markt, Patrick; Noha, Stefan M.; Wolber, Gerhard et al. (2011): Pharmacophore modeling and virtual screening for novel acidic inhibitors of microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1). In: *Journal of medicinal chemistry* 54 (9), S. 3163–3174.
- [200] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. (2001): Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. In: *Advanced drug delivery reviews* 46 (1-3), S. 3–26.
- [201] Hanke, Thomas; Rörsch, Florian; Thieme, Theresa M.; Ferreiros, Nerea; Schneider, Gisbert; Geisslinger, Gerd et al. (2013): Synthesis and pharmacological characterization of benzenesulfonamides as dual species inhibitors of human and murine mPGES-1. In: *Bioorganic & medicinal chemistry* 21 (24), S. 7874–7883.
- [202] Baell, Jonathan; Walters, Michael A. (2014): Chemistry: Chemical con artists foil drug discovery. In: *Nature* 513 (7519), S. 481–483.
- [203] Abdel-Magid, Ahmed F.; Carson, Kenneth G.; Harris, Bruce D.; Maryanoff, Cynthia A.; Shah, Rekha D. (1996): Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures(1). In: *The Journal of organic chemistry* 61 (11), S. 3849–3862.
- [204] Elkady, Mahmoud; Nieß, Raimund; Schaible, Anja M.; Bauer, Julia; Luderer, Susann; Ambrosi, Giulia et al. (2012): Modified acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs as dual inhibitors of mPGES-1 and 5-LOX. In: *Journal of medicinal chemistry* 55 (20), S. 8958–8962.

- [205] Sonogashira, Kenkichi; Tohda, Yasuo; Hagihara, Nobue (1975): A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. In: *Tetrahedron Letters* 16 (50), S. 4467–4470.
- [206] Pergola, Carlo; Dodt, Gabriele; Rossi, Antonietta; Neunhoffer, Eva; Lawrenz, Barbara; Northoff, Hinnak et al. (2008): ERK-mediated regulation of leukotriene biosynthesis by androgens: a molecular basis for gender differences in inflammation and asthma. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (50), S. 19881–19886.
- [207] Steinhilber, D.; Herrmann, T.; Roth, H. J. (1989): Separation of lipoxins and leukotrienes from human granulocytes by high-performance liquid chromatography with a Radial-Pak cartridge after extraction with an octadecyl reversed-phase column. In: *Journal of chromatography* 493 (2), S. 361–366.
- [208] Werz, Oliver; Bürkert, Eva; Samuelsson, Bengt; Rådmark, Olof; Steinhilber, Dieter (2002): Activation of 5-lipoxygenase by cell stress is calcium independent in human polymorphonuclear leukocytes. In: *Blood* 99 (3), S. 1044–1052.
- [209] Fischer, Lutz; Szellas, Dagmar; Rådmark, Olof; Steinhilber, Dieter; Werz, Oliver (2003): Phosphorylation- and stimulus-dependent inhibition of cellular 5-lipoxygenase activity by nonredox-type inhibitors. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 17 (8), S. 949–951.
- [210] Yamamoto, Mina; Haruna, Takayo; Imura, Kinichi; Hikita, Ichiro; Furue, Yoko; Higashino, Kenichi et al. (2008): Inhibitory effect of a potent and selective cytosolic phospholipase A2alpha inhibitor RSC-3388 on skin inflammation in mice. In: *Pharmacology* 81 (4), S. 301–311.
- [211] Mosmann, T. (1983): Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. In: *Journal of immunological methods* 65 (1-2), S. 55–63.
- [212] Hansen, M. B.; Nielsen, S. E.; Berg, K. (1989): Re-examination and further development of a precise and rapid dye method for measuring cell growth/cell kill. In: *Journal of immunological methods* 119 (2), S. 203–210.
- [213] Proximity Ligation Assay. Online verfügbar unter http://www.bpf.uni-jena.de/biophamedia/Bilder/BilderForschungFakultaet/BilderForschung2015/Proximity_Ligation_AssayOriginal-width-2089-height-1384.jpg.
- [214] Cheung, Sun-Yee; Werner, Markus; Esposito, Lucia; Troisi, Fabiana; Cantone, Vincenza; Liening, Stefanie et al. (2018): Discovery of a benzenesulfonamide-based dual inhibitor of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 and 5-lipoxygenase that favorably modulates lipid mediator biosynthesis in inflammation. In: *European journal of medicinal chemistry* 156, S. 815–830.
- [215] Werz, Oliver; Gerstmeier, Jana; Libreros, Stephania; La Rosa, Xavier de; Werner, Markus; Norris, Paul C. et al. (2018): Human macrophages differentially produce specific resolvin or leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity. In: *Nature communications* 9 (1), S. 59.
- [216] Peduto, Antonella; Scuotto, Maria; Krauth, Verena; Roviezzo, Fiorentina; Rossi, Antonietta; Temml, Veronika et al. (2017): Optimization of benzoquinone and hydroquinone derivatives as potent inhibitors of human 5-lipoxygenase. In: *European journal of medicinal chemistry* 127, S. 715–726.

- [217] Maione, Francesco; Cantone, Vincenza; Pace, Simona; Chini, Maria Giovanna; Bisio, Angela; Romussi, Giovanni et al. (2017): Anti-inflammatory and analgesic activity of carnosol and carnosic acid in vivo and in vitro and in silico analysis of their target interactions. In: *British journal of pharmacology* 174 (11), S. 1497–1508.
- [218] Schaible, Anja M.; Filosa, Rosanna; Krauth, Verena; Temml, Veronika; Pace, Simona; Garscha, Ulrike et al. (2016): The 5-lipoxygenase inhibitor RF-22c potently suppresses leukotriene biosynthesis in cellulo and blocks bronchoconstriction and inflammation in vivo. In: *Biochemical pharmacology* 112, S. 60–71.
- [219] McGrath, J. C.; Drummond, G. B.; McLachlan, E. M.; Kilkenny, C.; Wainwright, C. L. (2010): Guidelines for reporting experiments involving animals: the ARRIVE guidelines. In: *British journal of pharmacology* 160 (7), S. 1573–1576.
- [220] Kilkenny, Carol; Browne, William; Cuthill, Innes C.; Emerson, Michael; Altman, Douglas G. (2011): Animal research: reporting in vivo experiments--the ARRIVE guidelines. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 31 (4), S. 991–993.
- [221] Teppema, Jan; Sebrell, L. B. (1927): RESEARCHES ON THIAZOLES. II. THE NITRATION AND REDUCTION OF 2-MERCAPTOBENZOTHIAZOLE AND ITS SUBSTITUTED DERIVATIVES. In: *J. Am. Chem. Soc.* 49 (7), S. 1779–1785.
- [222] Spencer, D. A.; Sampson, A. P.; Evans, J. M.; Garland L. G.; Piper P. J.; Costello J. F. (1991): The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor, BW A4C, on the acute response to inhaled PAF in man. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 629, S. 430–431.

8. Publikationsliste

(1) “Discovery of a benzenesulfonamide-based dual inhibitor of microsomal prostaglandin E_2 synthase-1 and 5-lipoxygenase that favorably modulates lipid mediator biosynthesis in inflammation.”

Cheung SY, Werner M, Esposito L, Troisi F, Cantone V, Liening S, König S, Gerstmeier J, Koeberle A, Bilancia R, Rizza R, Rossi A, Roviezzo F, Temml V, Schuster D, Stuppner H, Schubert-Zsilavecz M, Werz O, Hanke T, Pace S.

Eur J Med Chem. 2018 Aug 5;156:815-830. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.031

PMID: 30053720

(2) “Nonacidic Farnesoid X Receptor Modulators.”

Flesch D*, **Cheung SY***, Schmidt J*, Gabler M, Heitel P, Kramer J, Kaiser A, Hartmann M, Lindner M, Lüddens-Dämgen K, Heering J, Lamers C, Lüddens H, Wurglics M, Proschak E, Schubert-Zsilavecz M, Merk D.

J Med Chem. 2017 Aug 24;60(16):7199–7205. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00903

PMID: 28749691

* geteilte Erstautorenschaft

(3) “Arzneistoffe zur Anwendung am Auge – Ein Überblick“

Cheung SY, Hanke T, Schubert-Zsilavecz M, Riemann EM.

Pharmakon, Vol. 3, No. 5, Sept 2015, pp. 338-347(10) – Augenerkrankungen und ihre Therapie

(4) “Kristallstrukturanalyse von G-Proteingekoppelten Rezeptoren”

Cheung SY, Hanke T, Schubert-Zsilavecz M.

Pharmakon, Vol. 3, No. 1, Januar 2015, pp. 5-7(3).

(5) “Neue Antibiotika: Innovationen gegen Resistenzen”

Cheung SY, Hanke T, Heitel P, Merk D, Schubert-Zsilavecz M.

Pharmazeutische Zeitung 3/2015

Konferenzbeiträge und Posterpräsentationen

Vorträge

(1) DPhG Doktorandentagung 2017 (Frankfurt am Main, 29.03.2017–31.03.2017).

“Development and in vitro characterization of N-phenylbenzenesulfonamides as dual 5-LO and mPGES-1 inhibitors”

Posterpräsentationen

(1) DPhG-Jahrestagung 2016 (München, 04.10.2016–07.10.2016).

“Development of benzothiazoles as dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitors”

(2) 6th European Workshop on Lipid Mediators 2016 (Frankfurt am Main, 27.09.2016–30.09.2016).

“Development of benzothiazoles as dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitors”

(3) EFMC-ISMC 2016, 24th International Symposium on Medicinal Chemistry (Manchester, 28.08.2016–01.09.2016).

“Development of benzothiazoles as dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitors”

(4) Frontiers in Medicinal Chemistry (Bonn, 13.03.2016–16.03.2016).

“Synthesis and structure-activity relationship of benzothiazoles as novel dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitors”

(5) DPhG-Jahrestagung 2015 (Düsseldorf, 23.09.2015–25.09.2015).

“Design, synthesis and structure-activity relationship of N-phenylbenzenesulfonamides as dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitors”

(6) DPhG-Jahrestagung 2014 (Frankfurt am Main, 24.09.2014–26.09.2014).

“Synthesis and pharmacological characterization of N-phenylbenzenesulfonamides as dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitors”

(7) 7th Summer School Medicinal Chemistry 2014 (Regensburg, 17.09.2014–19.09.2014).

“Synthesis and pharmacological characterization of N-phenylbenzenesulfonamides as dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 inhibitors”

9. Lebenslauf

Meine Akademischen Lehrer:

Prof. Dr. Bernhard Brutschy

Prof. Dr. Irene Burghardt

Prof. Dr. Andreas Dreuw

Prof. Dr. Gunter P. Eckert

Prof. Dr. Ernst Egert

Seniorprof. Dr. Joachim Engels

Prof. Dr. Michael Göbel

Prof. Dr. Alexander Heckel

Prof. Dr. Max C. Holthausen

Prof. Dr. Bernd O. Kolbesen

Prof. Dr. Georg Manolikakes

Prof. Dr. Thomas Prisner

Prof. Dr. Martin U. Schmidt

Prof. Dr. Harald Schwalbe

Prof. Dr. Andreas Terfort

Prof. Dr. Josef Wachtveitl

Prof. Dr. Matthias Wagner

Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavec

10. Danksagung

11. Eidesstattliche Versicherung

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich mich bisher keiner Doktorprüfung im Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Bereich unterzogen habe.

Frankfurt am Main, den

Unterschrift

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation über

.....
.....
.....

Selbständig angefertigt und mich anderer Hilfsmittel als der in ihr angegebenen nicht bedient habe, insbesondere, dass alle Entlehnungen aus anderen Schriften mit Angabe der betreffenden Schrift gekennzeichnet sind.

Ich versichere, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Frankfurt am Main, den

Unterschrift