

Diss. ETH Nr. 17268

**Inhibition einer Protein-Protein-Wechselwirkung:
Strukturbasiertes Design, Synthese und Evaluation
von wirkstoffähnlichen Inhibitoren der Dimerisierung der
Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK)**

A B H A N D L U N G

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

Lukas Brändli

Dipl. Chem. ETH
geboren am 28. Juli 1978
von Wädenswil (ZH)

angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. François Diederich, Referent
Prof. Dr. Donald Hilvert, Korreferent
Prof. Dr. Leonardo Scapozza, Korreferent

Zürich 2007

Alles was lediglich wahrscheinlich ist, ist wahrscheinlich falsch.

René Descartes

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. *François Diederich* dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit bekam, an diesem spannenden und nicht ganz alltäglichen Projekt zu arbeiten.

Prof. Dr. *Donald Hilvert* und Prof. Dr. *Leonardo Scapozza* danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Speziell danken möchte ich *Anja Stoffel*, welche nebst ihrer eigenen Arbeit etliche Stunden und Überstunden in dieses Projekt investiert hat und geduldig die Fragen des Chemikers beantwortete. Sie hat sich sogar Zeit genommen, mir die Mikrowelle zur Zubereitung reichhaltiger Speisen zu erklären – eine anspruchsvolle Angelegenheit. Eigentlich weiss gemäss *Anja* jeder Vierjährige wie eine Mikrowelle zu bedienen ist. Chemiker sind aber auf Gefahrensymbole angewiesen und fasziniert von Knöpfen, an denen man drehen kann. Auf jeden Fall fand ich den Duft der explodierten Steinpilzsuppe eine willkommene Abwechslung im Laboralltag. Aus Sicherheitsgründen wurde der Speiseplan anschliessend auf die weniger reichhaltigen Sandwiches umgestellt, wodurch aus einem grauen Haar bis zum Ende des Aufenthaltes in Genf 3.5 ± 0.5 graue Haare wurden.

Bedanken möchte ich mich auch bei *Anna Nadali*, welche sich freiwillig bereit erklärt hat, *Anja* bei den aufwendigen *in vitro*-Messungen zu unterstützen.

Dr. *Remo Perozzo* und Prof. Dr. *Leonardo Scapozza* möchte ich für die Unterstützung und die wertvollen Ratschläge während der Zusammenarbeit danken.

Den übrigen Mitgliedern der *Scapozza*-Gruppe danke ich für die Gastfreundschaft während meines Aufenthaltes in Genf.

Dr. *Alexis Nazabal*, Dr. *Sonal Mathur* und Dr. *David Touboule* aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. *Renato Zenobi* danke ich für die Messung von Protein-Massenspektren.

Marie-Lyn Hecht, *Simone Bürgler*, sowie *Barbara Albertoni*, *Ingrid Imhof* und *Philipp Gersbach* danke ich für den Einsatz und die Unterhaltung im OCP2.

Einen wichtigen Beitrag zur Qualität dieses Textes leisteten die konstruktiv-kritischen Lektoren und Lektorinnen *Henry Dube* und *Marie-Lyn Hecht* (Einleitung), *Anna Hirsch* (Strukturbasiertes Design und Synthese), *Anja Stoffel* (Biologische Resultate) und *Philipp Kohler* (Experimenteller Teil) und *Agnieszka Kraszewska* (Druckversion).

Dr. *Walter Amrein*, *Rolf Häfliger*, *Oswald Greter*, *Oliver Scheidegger* und *Louis Bertschi* danke ich für die Messung der Massenspektren.

Brigitte Brandenburg vom NMR-Service danke ich für die Messung der NOE-Spektren.

Dr. *Marine Guillot*, *Thomas Gottschalk*, *Corinne Baumgartner* und *Milan Kivala* möchte ich für die Messung der ^{13}C -NMR Spektren (500 MHz) danken.

Den Computeradministratoren Dr. *Martin Morgenthaler*, *Christoph Fäh* (der Fäh), Korporal (!) *Tobias Welti* und *Andri Schütz* danke ich für die Lösung jeglicher Computerprobleme.

Für die Korrektur meiner englischen Texte möchte ich Dr. *Christine Crane* und *Anna Hirsch* danken.

Die Mitbewohner im G320 haben in den Jahren im Zürcher Hochgebirge für eine gute Atmosphäre im Labor gesorgt. Während die Syntheseexperten Dr. *Romain Siegrist* und Dr. *Ralph Paulini* stets eine Quelle guter Ideen waren, trugen die Postdocs Dr. *Nicolas Foy* und Dr. *Hai Xu* Wesentliches zur kulturellen Komponente bei.

Vom weltoffenen *Romain* habe ich gelernt, dass es auch im Kanton Waadt guten Wein geben soll. *Romain* schätzte offenbar die Einflüsse aus fremden Regionen. Seinem kanadischen Gast Prof. Dr. *Fraser Hof* offerierte er im Wallis Bündnerfleisch, welches dieser sofort richtig erkannte und natürlich sehr schätzte.

Die Plätze von *Ralph* und *Romain* fanden in *Thomas Gottschalk* und *Manuel Ellermann* würdige Nachfolger. *Manuel* hat durch seine akustischen Beiträge neue Akzente im G320 gesetzt: Die nordkoreanische Nationalhymne sowie der Song „I'm the Bestest“ harmonierten optimal mit dem Laboralltag.

Laura Salonen möchte ich für die unkomplizierte Übernahme meines Laborplatzes danken.

Dr. *Martin Morgenthaler* und *Tobias Welti* waren die einzigen, die es verstanden, durch einen raffinierten Kniff die *Rush Hour* in der Mensa zu umgehen. Die Taktik war nicht neu. Sie wurde von *Jürg dem Gärtner* übernommen, der in den verschiedensten Bereichen eine Vorbildfunktion trägt, z.B. als praktizierender Patriot.

Der zweite Walliser, Dr. *Bernhard Stump*, wurde bei seiner letztjährigen Reise durch Graubünden von der (ausserhalb der Kaffeepausen) äusserst wachsamen Kantonspolizei nicht als solcher erkannt und ist deshalb ohne Visum heil nach Zürich zurückgekehrt, wo er mit mir den Schreibraum G327 teilte. Seinen Schreibtisch hat er in Richtung Pharmazeutinnen ausgerichtet. Verdächtiges sollte der Nr. 117 oder dem nächsten Polizeiposten gemeldet werden.

Ebenfalls reif für die Memoiren sind die Repräsentantinnen der Nusstorten-Liga: Fräulein *Anna Gehrig* alias Frau *Anna Vogt* und die neuerdings auf Absätzen durch die Gänge schwebende *Agnieszka Kraszewska*. Euren Drang zur Nusstorte kann ich gut verstehen, *Aga* wird mit dieser Einstellung aber nie dünner werden als der Fluchtpunkt.

Für die Unterstützung in administrativen Fragen möchte ich *Irma Näf* danken.

Dr. *Carlo Thilgen* danke ich für die Vergabe und Organisation der Praktika.

Schliesslich möchte ich mich bei allen Mitgliedern der *Diederich*-Gruppe für das angenehme Arbeitsklima bedanken.

Meinen Mitbewohnerinnen an der Schindlerstrasse 24, *Annina Urech* und *Helene Brändli*, danke ich für die angenehme Atmosphäre in der „selbstreinigenden“ Wohnung.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während der gesamten Ausbildung.

Friedrich Dürrenmatt danke ich für unterhaltsame Zugfahrten nach Genf und für seine treffenden Beschreibungen der Spezies *Homo sapiens*, welcher im Laufe der Evolution nicht nur die Weisheit in den Kopf gestiegen ist.

Publikationen

- 2006 R. Paulini, C. Trindler, C. Lerner, L. Brändli, W. B. Schweizer, R. J. Roetne, G. Zürcher, E. Borroni, F. Diederich, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 340-357. Bisubstrate Inhibitors of Catechol-*O*-Methyltransferase (COMT): The Crucial Role of the Ribose Structural Unit for Inhibitor Binding Affinity.

Poster-Präsentation

- 2006 1st European Chemistry Congress, Budapest: “Disrupting a Protein-Protein Interaction: Design and Synthesis of Drug-Like Inhibitors of the Dimerization of Varicella Zoster Virus Thymidine Kinase”.

Vorträge

- 2006 1st European Chemistry Congress, Budapest: “Disrupting a Protein-Protein Interaction: Design and Synthesis of Drug-Like Inhibitors of the Dimerization of Varicella Zoster Virus Thymidine Kinase”.
- 2007 Novartis AG, Basel: “Disrupting a Protein-Protein Interaction: *De Novo* Design and Synthesis of Drug-Like Inhibitors of the Dimerization of Varicella Zoster Virus Thymidine Kinase (VZV TK)”.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	i
Abstract.....	v
1. Einleitung.....	1
1.1 Molekulare Netzwerke in biologischen Systemen	1
1.2 Protein-Protein-Wechselwirkungen	3
1.2.1 Proteine als Gerüst-Bausteine.....	4
1.2.2 Hochentwickelte Enzym-Komplexe.....	5
1.2.3 Proteine in Signalkaskaden.....	8
1.3 Modifikation von Protein-Protein-Wechselwirkungen.....	14
1.3.1 Bindungsepitope (<i>Hot Spots</i>).....	14
1.3.2 Bevorzugte Position von <i>Hot Spots</i> in Sekundärstrukturelementen	16
1.3.3 Bekannte Inhibitoren von Protein-Protein-Wechselwirkungen	18
1.3.4 Kriterien zur Auswahl von Protein-Protein-Wechselwirkungen als Target	22
1.4 Die Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK)	24
1.4.1 Das Varicella Zoster Virus	24
1.4.2 Struktur der Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK).....	26
1.4.3 Der <i>Hot Spot</i> der VZV TK	29
1.4.4 Kompetitive Inhibition der VZV TK-Dimerisierung.....	30
1.5 Ziele.....	32
1.5.1 Kriterien für die Auswahl der VZV TK	32
1.5.2 Vorgehen	32
2. Strukturbasiertes Design und Synthese	34
2.1 Problemstellung	34
2.2 Analyse der Bindungstasche und Entwurf des Grundgerüsts	34
2.3 Potentielle Dimerisierungsinhibitoren mit 1,2,4-Triazol-Gerüst	37
2.3.1 Strukturbasiertes Design.....	37
2.3.2 Synthese der 1,2,4-Triazole	39
2.3.3 Einführung des Pyrazols als Vektor für die B-Tasche.....	47
2.4 Dimerisierungsinhibitoren mit Imidazol-Gerüst.....	52
2.4.1 Strukturbasiertes Design.....	52
2.4.2 Versuche zur Synthese von Imidazol 73	53
2.4.3 Synthese eines photostabilen Grundgerüsts.....	55
2.4.4 Verlängerung des Linkers zum Amin: Synthese des trisubstituierten Imidazols 90	57

Inhaltsverzeichnis

2.4.5	Variation des tertiären Amins.....	60
2.4.6	Variation des Substitutionsmusters am Imidazol.....	64
2.4.7	Variation des Substituenten in der A-Tasche	68
3.	Biologische Resultate	75
3.1	Überblick	75
3.2	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	77
3.2.1	HPLC-Assay.....	77
3.2.2	Aktivitätsmessungen.....	79
3.3	Thermische Denaturierungskurven	81
3.4	Molekulargewichtsbestimmungen.....	84
3.4.1	Gelfiltrations-Chromatographie.....	84
3.4.2	Native PAGE und <i>Ferguson Plot</i> -Analyse.....	85
3.5	Diskussion.....	86
3.5.1	Überlegungen zum Bindungsmodus.....	87
3.6	Abschliessende Bemerkungen.....	94
3.6.1	Zusammenfassung	94
3.6.2	Ausblick.....	97
4.	Experimenteller Teil	100
4.1	Allgemeine Bemerkungen	100
4.2	Analytik	101
4.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	102
4.3.1	AAV1 für die Umsetzung zu den Zimtsäurehydraziden.....	102
4.3.2	AAV2 für die Synthese der Hydrazoneamide	102
4.3.3	AAV3 für die Synthese der Zimtsäureethylester	103
4.3.4	AAV4 für die Hydrolyse der Zimtsäureethylester.....	103
4.3.5	AAV5 für die <i>Pinner</i> -Reaktion zu den Imidester-Hydrochloriden	103
4.3.6	AAV6 für die Cyclisierung zu den 1,2,4-Triazolen und 1,3,4-Oxadiazolen	103
4.3.7	AAV7 für die Bromierung von Alkoholen.....	104
4.3.8	AAV8 für die Abspaltung der <i>N,N</i> -Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe.....	104
4.3.9	AAV9 für die TBDMS-Entschützung	104
4.3.10	AAV10 für die <i>Wittig</i> -Olefinierung ausgehend vom Phosphonium- bromid 87	104
4.3.11	AAV11 für die Umsetzung zu tertiären Aminen durch Mesylierung und nucleophile Substitution.....	105
4.3.12	AAV12 für die <i>N</i> -Alkylierung an Imidazolen.....	105
4.3.13	AAV13 für die TBDMS-Schützung	106
4.4	Experimentelle Daten	106

Inhaltsverzeichnis

4.5	HPLC-Assay	237
4.6	Gelfiltrations-Chromatographie.....	238
4.7	Native PAGE	239
4.8	Thermische Denaturierungskurven: CD-Spektroskopie.....	240
5.	Anhang	241
5.1	NOE-Spektren zur Zuordnung der Regioisomere	241
5.2	Abkürzungen.....	254
6.	Literatur.....	256

Lebenslauf

Zusammenfassung

Protein-Komplexe sind von grundlegender Bedeutung in der Biologie. Die kontrollierte Inhibition einer Protein-Protein-Wechselwirkung setzt die spezifische Interaktion eines niedermolekularen Liganden mit oft flachen, flexiblen und Lösungsmittel-exponierten Regionen voraus. Während das Design von Verbindungen, welche die aktive Tasche eines Proteins erkennen, Routine geworden ist, stellt die Entwicklung kleiner, wirkstoffähnlicher Verbindungen zur spezifischen Inhibition von Protein-Protein-Wechselwirkungen eine grössere Herausforderung dar. Die pharmazeutische Industrie ist sehr stark an diesem Forschungsgebiet interessiert, da zahlreiche Protein-Protein-Wechselwirkungen an Signalkaskaden beteiligt sind, welche bei einer Störung zur Entstehung von Krebs oder anderen Krankheiten führen können. Pionierarbeiten basierend auf *Screening*-Methoden führten zu Liganden, welche selektiv an den flachen und flexiblen *Hot Spot* von Interleukin 2 (IL-2) binden und dessen Wechselwirkung mit dem Interleukin-2 Rezeptor (IL2-R α) inhibieren. Ein Meilenstein war die Entwicklung von wirkstoffähnlichen Verbindungen, welche die Interaktion zwischen dem antiapoptotischen Protein MDM2 und dem Tumorsuppressorprotein p53 *in vivo* im nanomolaren Bereich inhibieren.

Einen erfolgreichen strukturbasierten Ansatz verfolgten *Hamilton* und Mitarbeiter beim Design von Terphenyl- und Terpyridylderivaten als α -Helix-Mimetika, welche die Wechselwirkung zwischen dem antiapoptotischen Protein Bcl-x_L mit der BH3-Domäne des proapoptotischen Proteins Bak inhibieren.

Entscheidend bei der Auswahl eines Protein-Komplexes für das strukturbasierte Design von Inhibitoren einer Protein-Protein-Wechselwirkung sind die Grösse und die Polarität der Kontaktfläche, die daran beteiligten Sekundärstrukturelemente und die Grösse und Geometrie des *Hot Spots*. Es muss eine Bindungstasche für die niedermolekularen Liganden vorliegen, welche in Lösung konformationell stabil ist.

Das Ziel dieses Projekts war das strukturbasierte Design, die Synthese und die Evaluation wirkstoffähnlicher Inhibitoren der Dimerisierung der Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK). Die VZV TK (EC 2.7.1.21, PDB-Code 1OSN) ist verantwortlich für die Aktivierung antiviraler Wirkstoffe in infizierten Zellen. Das Enzym zählt zur Klasse der Nukleotid-Monophosphat-Kinasen (NMP-Kinasen) und besitzt deren klassisches Faltungsmuster. Die VZV TK ist als C₂-symmetrisches

Homodimer biologisch aktiv. Die Kontaktfläche zwischen den Protein-Untereinheiten ist relativ klein und besitzt einen klassischen und ausgeprägten *Hot Spot*. Mutationsstudien zeigten, dass die drei Aminosäuren Leu276, Trp277, und Trp279 für die Dimerisierung essentiell sind (Abb. 1). Die drei Aminosäure-Seitenketten mit der relativen Abfolge i , $i+1$, $i+3$ befinden sich am Endpunkt einer α -Helix, welche abgewinkelt zur Ebene der Kontaktfläche orientiert ist. Die Region mit der die drei Aminosäurereste interagieren bildet eine Kavität, welche als Bindungstasche für das strukturbasierte Design der Dimerisierungsinhibitoren diene.

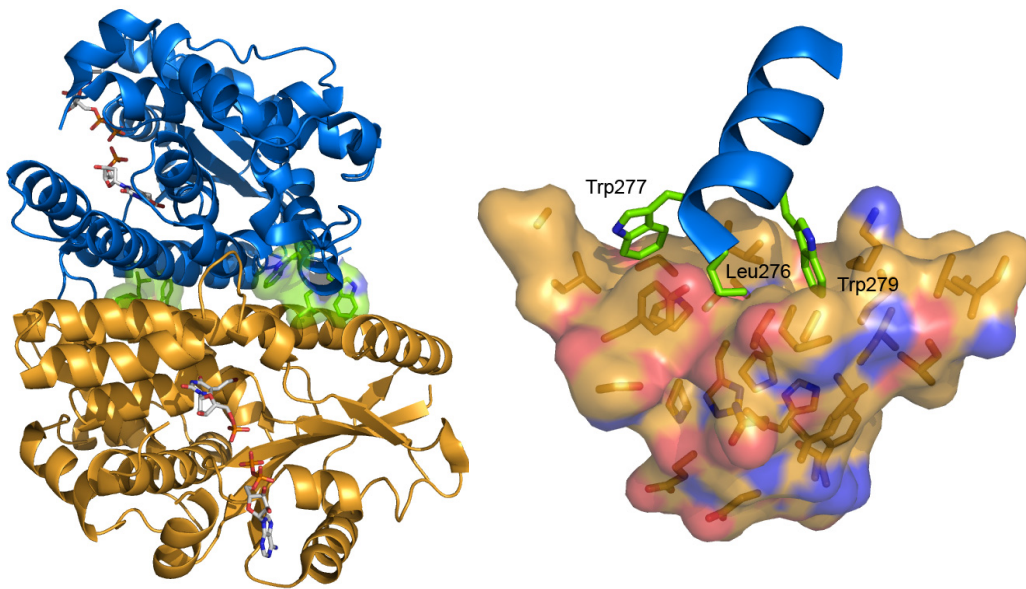


Abb. 1 VZV TK-Homodimer (links) und der Hot Spot (rechts).

Werden die drei *Hot Spot*-Aminosäuren zusammen mit Tyr52 und Glu59 durch Alanin ersetzt, resultiert ein monomerer, katalytisch inaktiver Mutant (VZV TK5x). Dies weist darauf hin, dass die Dimerisierung für die katalytische Aktivität des VZV TK-Wildtyps essentiell sein könnte, dass also eine Inhibition der Dimerisierung zu einem Funktionsverlust führen würde.

Ab initio entworfene niedermolekulare Dimerisierungsinhibitoren besitzen unter gewissen Bedingungen ein Aktivitätsprofil (Abb. 4), welches unter der Annahme einer spezifischen Interaktion mit der Bindungstasche (Abb. 2) an der Kontaktfläche der VZV TK rationalisiert werden kann. Überraschend wurde in Gegenwart von Verbindungen mit Imidazolkern eine Aktivierung anstelle einer Inhibition der VZV TK gefunden (Abb. 4).

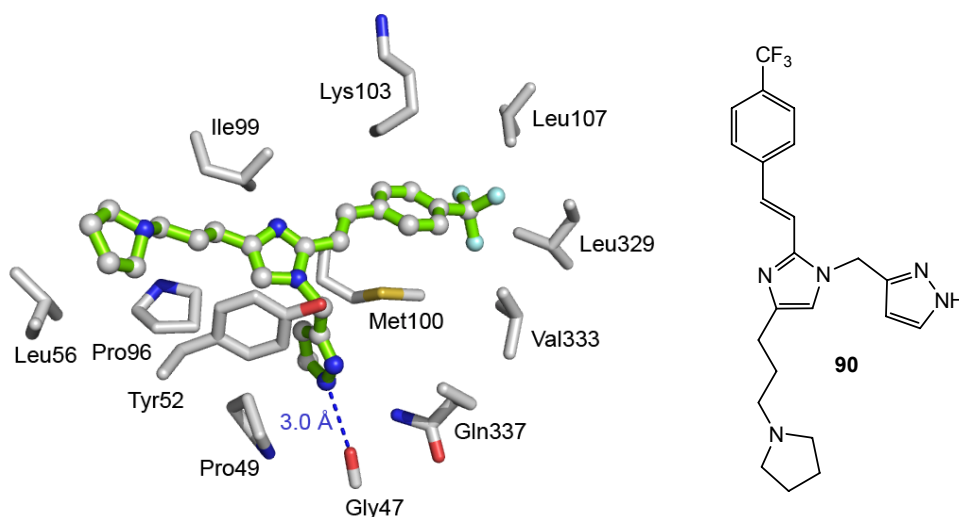


Abb. 2 Vermuteter Bindungsmodus des Dimerisierungsinhibitors **90** in der Bindungstasche am Hot Spot der VZV TK.

Eine *Ferguson Plot*-Analyse zeigt eine Verschiebung des Dimer-Monomer-Gleichgewichtes hin zum Monomer – ein Hinweis auf die Inhibition der Dimerisierung in Gegenwart des Dimerisierungsinhibitors **90**. Mittels CD-Spektroskopie gemessene thermische Denaturierungskurven in Gegenwart von Imidazol **90** (10 μ M) zeigen einen ähnlichen Effekt auf die Schmelztemperatur der VZV TK (5 μ M) wie in Gegenwart einer 50-fach höheren Konzentration des natürlichen Substrats dT (500 μ M) (Abb. 3). Die beobachtete Stabilisierung der VZV TK weist auf die Bildung von VZV TK-Ligand-Komplexen in Gegenwart von Verbindung **90** hin.

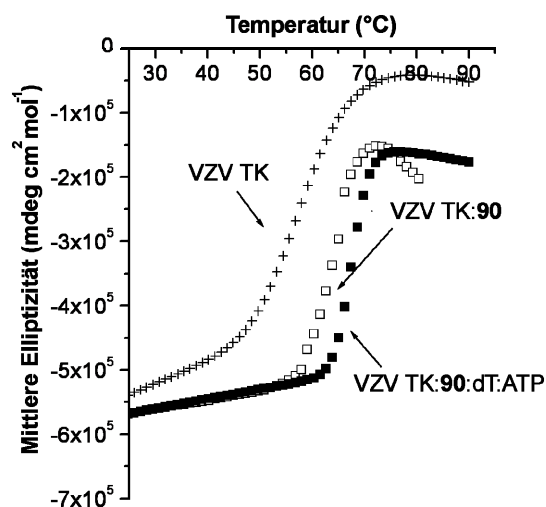


Abb. 3 Thermische Denaturierungskurven der VZV TK in Gegenwart von Dimerisierungsinhibitor **90**.

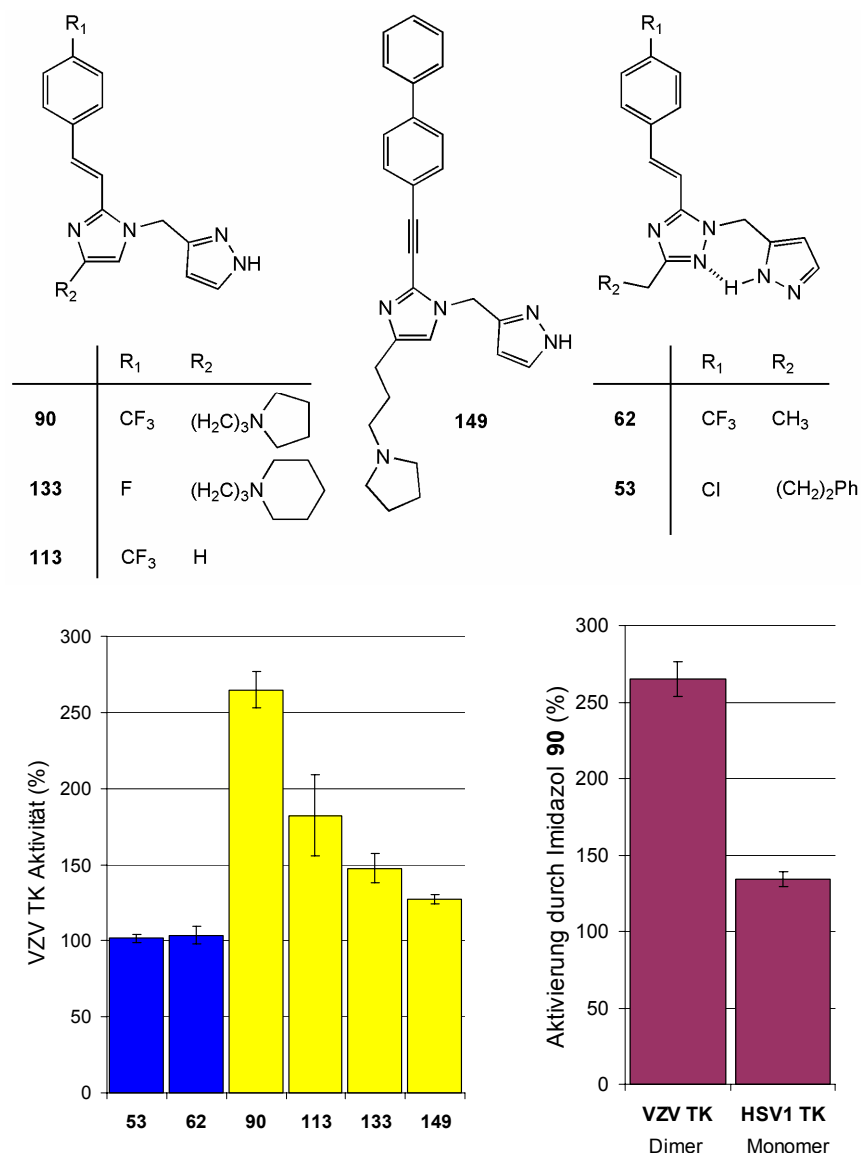


Abb. 4 Repräsentative Auswahl an evaluierten Verbindungen. Blau: inaktive 1,2,4-Triazole; Gelb: Imidazole. Unter den Bedingungen im HPLC-Assay zeigen Imidazole wie Verbindung **90** eine Aktivierung der VZV TK. Die Aktivität der homologen monomeren Herpes Simplex Virus Typ1 Thymidin Kinase (HSV1 TK) ändert sich in Gegenwart von Verbindung **90** nur geringfügig.

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um ein riskantes Projekt. In der Anfangsphase war die Chemie der limitierende Faktor, während sich in der Endphase zeigte, dass es schwierig sein kann, die Effekte von Liganden, welche nicht mit der aktiven Tasche eines Proteins interagieren, zu messen. Die erhaltenen Daten weisen auf eine Inhibition der Dimerisierung der VZV TK hin, welche durch weitere Messungen (z.B. mittels analytischer Ultrazentrifugation oder durch *Light Scattering*) nachgewiesen werden könnte.

Abstract

Protein-protein interactions are of fundamental importance in biology. The controlled disruption of a protein complex requires the specific binding of a small molecule ligand to often relatively flat regions at a protein-protein interface, which constitutes a significant challenge in modern medicinal chemistry. Current drug discovery programs are strongly interested in this hot topic due to a large number of important protein-protein interactions involved in signaling pathways related to cancer and other diseases.

Pioneering studies involving screening methods led to the identification of small molecules that bind selectively to the flat and adaptive hot spot of interleukin 2 (IL-2), inhibiting its association with the receptor IL2-R α . The discovery of small molecules inhibiting the association of the anti-apoptotic protein MDM2 with p53 in the nanomolar range represents a true milestone.

There is an increasing number of small-molecule modulators of protein-protein interactions, but compared with common enzyme inhibitors, this class of compounds is still small. Successful approaches involving structure-based ligand design include terphenyl- and terpyridylderivatives developed by *Hamilton* and coworkers. They act as α -helix mimetics, binding to the anti-apoptotic protein Bcl-x_L, preventing its association with the BH3 domain of the pro-apoptotic protein Bak.

The challenges of the structure-based approach include the careful selection of a protein complex, with consideration of the size and secondary structural elements of the protein interface and the size and geometry of the hot spot, which must have a well-defined binding pocket that is conformationally stable in solution.

The goal of this project was the structure-based design and synthesis of drug-like inhibitors of the dimerization of varicella zoster virus thymidine kinase (VZV TK). VZV TK (EC 2.7.1.21, PDB-code 1OSN) is responsible for the activation of nucleoside antiviral drugs in infected cells. The enzyme belongs to the family of the nucleotide monophosphate (NMP) kinases and is characterized by the classical mononucleotide binding fold. It is biologically active as a C₂-symmetric homodimer. The interface of the enzyme is relatively small and contains a classical and distinct hot spot. Mutation studies showed that amino acids Leu276, Trp277, and Trp279 are essential for dimerization (Fig. 1). The hot spot amino acids with the relative

positions i , $i+1$, $i+3$ are located at the terminal point of an α -helix. The region where the three residues interact with the other protein subunit creates a cavity, which served as the target binding pocket for the structure-based design of the ligands.

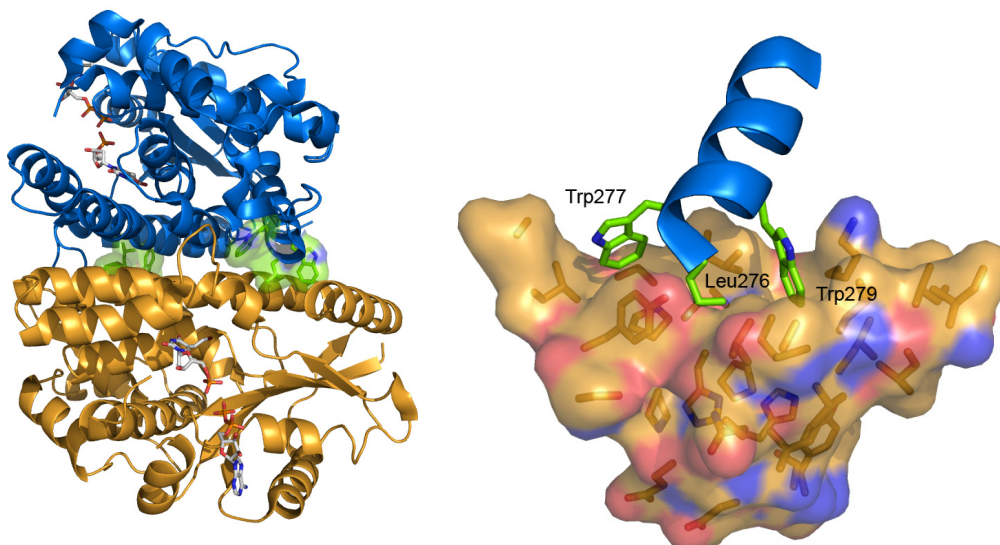


Fig. 1 *VZV TK homodimer (left) and its hot spot (right).*

Replacing the three hot spot amino acids as well as Tyr52 and Glu59 by alanine leads to the formation of a catalytically inactive monomeric mutant (VZV TK5x), indicating that dimerization might be essential for the catalytic activity of wildtype VZV TK, and that inhibition of dimerization could lead to a loss of function. Small-molecule inhibitors that were developed *ab initio* show an activity profile that can be rationalized assuming specific binding to the hot spot cavity at the VZV TK interface (Fig. 2). Surprisingly, activation – rather than inhibition – of VZV TK was observed in the presence of compounds with an imidazole core under certain conditions (Fig. 3).

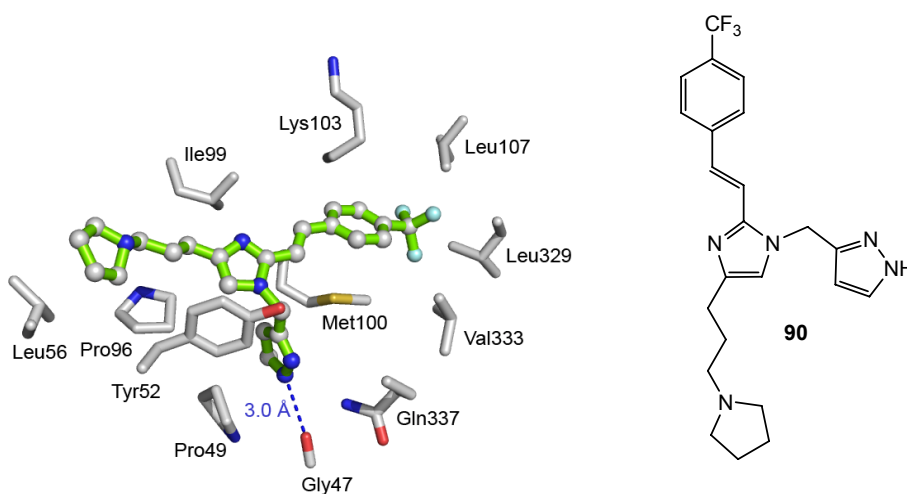
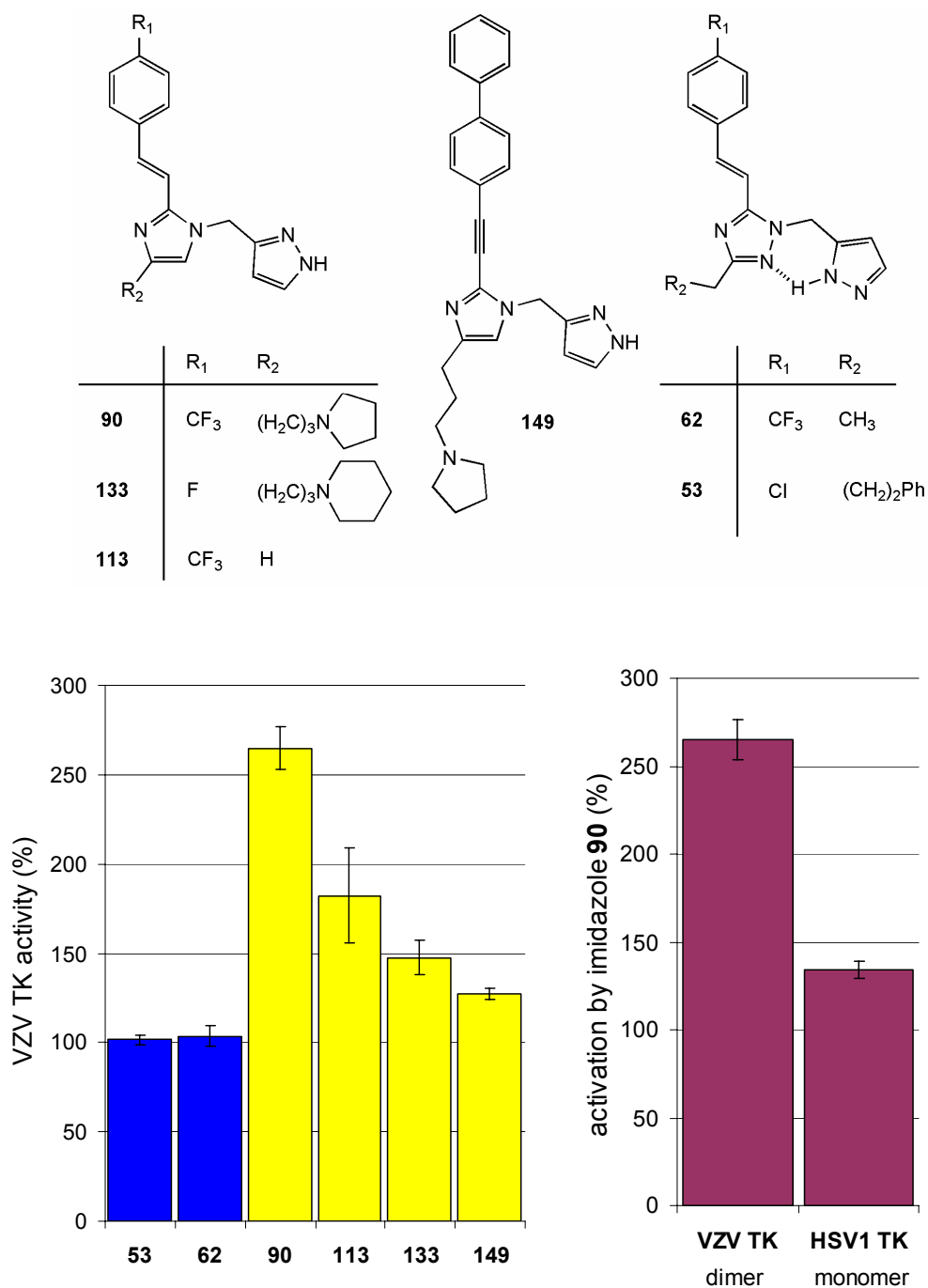


Fig. 2 *Model of dimerization inhibitor 90 at the hot spot cavity of VZV TK, with the postulated binding mode of the evaluated compounds.*

**Fig. 3**

Representative subset of the evaluated compounds. Blue: inactive 1,2,4-triazoles; Yellow: imidazoles. Under the HPLC-assay conditions used, imidazoles such as **90** show an activation of VZV TK. The activity of the homologous monomeric herpes simplex virus type 1 thymidine kinase (HSV1 TK) is not significantly affected by imidazole **90**.

A *Ferguson* plot analysis of a series of native polyacrylamid gels of VZV TK in the presence of dimerization inhibitor **90** shows a shift in the molecular weight towards the monomer, which indicates the inhibition of the dimerization.

Thermal denaturation curves in the presence of dimerization inhibitor **90** (10 μM) indicate a shift of the melting temperature of the VZV TK (5 μM) that is in the same range as in the presence of the natural substrate dT at a 50-fold higher concentration (500 μM) (Fig. 4). The observed stabilization of VZV TK indicates the formation of stable VZV TK-ligand complexes in the presence of compound **90**.

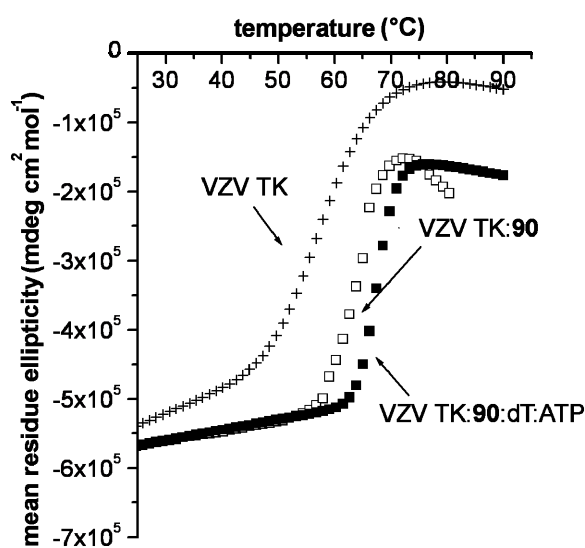


Fig. 4 Thermal denaturation curves of VZV TK in the presence of dimerization inhibitor **90**.

This project was rather risky. Initially, chemistry was the limiting factor, and later it became obvious that quantification of the effects of ligands that do not bind to the active site of a protein is challenging.

Although no direct evidence for the inhibition of the dimerization of VZV TK was obtained, the results provide some hints that this might be the case. Further measurements, for example directly monitoring the oligomeric state of the protein in solution via light scattering or analytical ultracentrifugation, might prove the current hypothesis.

1. Einleitung

1.1 Molekulare Netzwerke in biologischen Systemen

Die Sequenzierung des Genoms des Menschen [1, 2] und diverser weiterer Organismen [3-5] ist eine wichtige Grundlage für das Verständnis biologischer Prozesse. Die Kenntnis des genetischen Codes alleine lässt aber viele Fragen bezüglich der Funktion der Gene offen. Bereits in einem niederen Organismus wie *Escherichia coli* wurden zahlreiche Gene identifiziert, deren Funktion man nicht kennt [4]. Es kommt hinzu, dass in vielen Fällen unklar ist, nach welchen Regeln ein bestimmter Genabschnitt exprimiert wird, schliesslich haben posttranskriptionelle und posttranslationelle Modifikationen massgeblichen Einfluss auf die Funktion der exprimierten Proteine.

Aus diesen Gründen hat sich die Erforschung des Proteoms als Funktionsträger in biologischen Systemen zu einem wichtigen Forschungszweig (*Proteomics*) entwickelt [6]. Molekularbiologische Methoden erlauben die Überexpression und Isolation eines grossen Teils der Proteine aus dem Genom eines Organismus. Mittels *high throughput* Methoden wie der Massenspektrometrie, dem *Yeast Two-Hybrid* (Y2H)-Screening [7, 8] und Immunopräzipitation sind systematische Proteom-weite Analysen [7, 9-13] und insbesondere die Erfassung von Protein-Protein-Wechselwirkungen möglich.

Experimentell nachgewiesene Wechselwirkungen zwischen Biomolekülen sind in Datenbanken wie der *Biomolecular Object Network Databank* (BOND)¹ erfasst, wobei die meisten Wechselwirkungen aus Screening-Studien stammen, deren Bedeutung im zellulären Kontext unvollständig oder gar nicht verstanden ist. Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen, welche der physiologischen Umgebung in der Zelle entsprechen, können zu einem anderen Bild führen. Unter Screening-Bedingungen nicht auftretende oder fälschlicherweise identifizierte Wechselwirkungen sind ohne unabhängige Experimente nicht auszuschliessen.

Das komplexe Netzwerk zwischen den Proteinen und anderen Biomolekülen bildet das Interactom eines Organismus. Interactome verfügen über Hauptknotenpunkte

¹ <http://bond.unleashedinformatics.com>

(Hubs) bestehend aus Proteinen, die zahlreiche Interaktionen eingehen können und untergeordnete Protein-Netzwerke regulieren. Die Vielfalt der möglichen Interaktionen und deren subtile Abhängigkeit von äusseren Faktoren ermöglichen die fein abgestimmte Anpassung von Signalkaskaden und Stoffwechselwegen an eine veränderte Umgebung.

Datenbanken wie BOND erlauben eine gezielte Suche nach bestimmten Protein-Protein-Wechselwirkungen, und spezialisierte Software wie *Cytoscape*² ermöglicht die graphische Darstellung von Protein-Netzwerken von beliebigem Umfang.

Ein Beispiel für die starke molekulare Vernetzung liefert ein kleiner Ausschnitt aus dem menschlichen Interactom: Die Suche nach dem am programmierten Zelltod (Apoptose) beteiligten Tumorsuppressorprotein p53 in der Datenbank BOND liefert einen Cluster (Abb. 1.1), an dessen Peripherie zahlreiche weitere Protein-Protein-Wechselwirkungen stattfinden (Abb. 1.2).

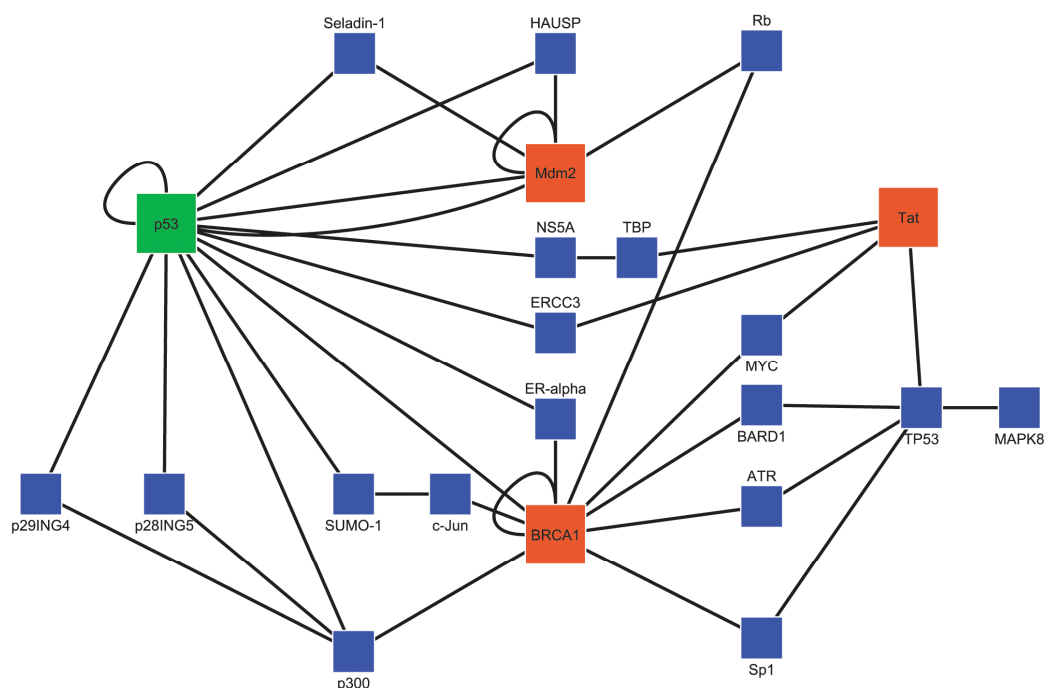


Abb. 1.1 Protein-Protein-Wechselwirkungen des Tumorsuppressor-Proteins p53 (grün) mit den am stärksten vernetzten direkten Nachbarn (rot). Erstellt mit der Software Cytoscape.

² www.cytoscape.com

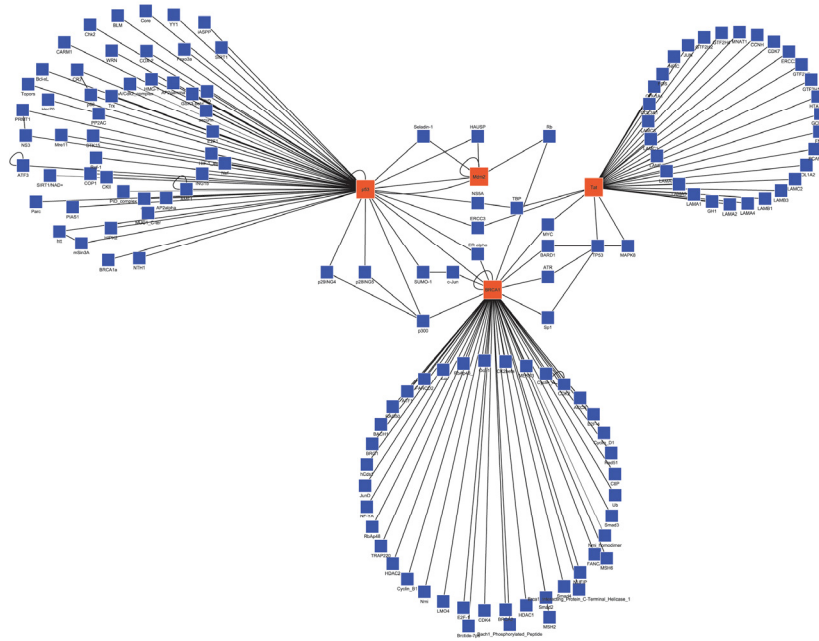


Abb. 1.2 *Einzelne Proteine im p53-Cluster sind sehr stark vernetzt und können mit zahlreichen weiteren Proteinen an der Peripherie interagieren. Dabei handelt es sich um vermutete Wechselwirkungen, sofern die einzelnen Interaktionen nicht in unabhängigen Experimenten untersucht wurden. Erstellt mit der Software Cytoscape.*

1.2 Protein-Protein-Wechselwirkungen

Protein-Protein-Wechselwirkungen sind von fundamentaler Bedeutung in der Biologie und leisten einen grossen Beitrag zu den vielfältigen Funktionen des Proteoms.

Man unterscheidet permanente Protein-Protein-Wechselwirkungen und solche, die von äusseren Faktoren abhängen und deshalb nur unter bestimmten Bedingungen auftreten. Während Protein-Komplexe, die aus identischen Untereinheiten bestehen (Homokomplexe), oft eine optimierte Kontaktfläche besitzen, und über weite Konzentrationsbereiche stabil sind, hängt die Bildung von Heterokomplexen stärker von äusseren Faktoren ab. Die Mehrzahl der Protein-Protein-Wechselwirkungen sind nicht permanent und zählen zur letzteren Kategorie.

Zu den wichtigsten Aufgaben von Protein-Protein-Wechselwirkungen zählen die Regulation zellulärer Prozesse, die Modulation der Aktivität von Proteinen, der

Aufbau von Enzym-Komplexen zur Katalyse mehrstufiger Umwandlungen, die Zell-Zell-Erkennung durch membrangebundene Proteine, Antikörper-Antigen-Wechselwirkungen im Immunsystem und der Aufbau von molekularen Gerüsten wie Virushüllen aus Protein-Bausteinen. Die Vielfalt und Komplexität, die durch Protein-Protein-Wechselwirkungen erreicht wird, soll anhand der folgenden Beispiele illustriert werden.

1.2.1 Proteine als Gerüst-Bausteine

Virushüllen sind Protein-Strukturen bestehend aus tausenden von Protein-Untereinheiten, welche durch Selbstorganisation (*self-assembly*) entstehen (Abb. 1.3). Die Strukturen sind meist kugelartig und haben eine ikosaedrische Symmetrie [14, 15]. *In vivo* sind meist weitere zelluläre Proteine (Chaperone) an der Kapsidbildung beteiligt und es findet eine Assoziation mit der vom Kapsid umgebenen Nukleinsäure statt. Es gibt aber auch Fälle, bei denen diese Strukturen in Lösungen gereinigter Hüllenproteine spontan entstehen [16].

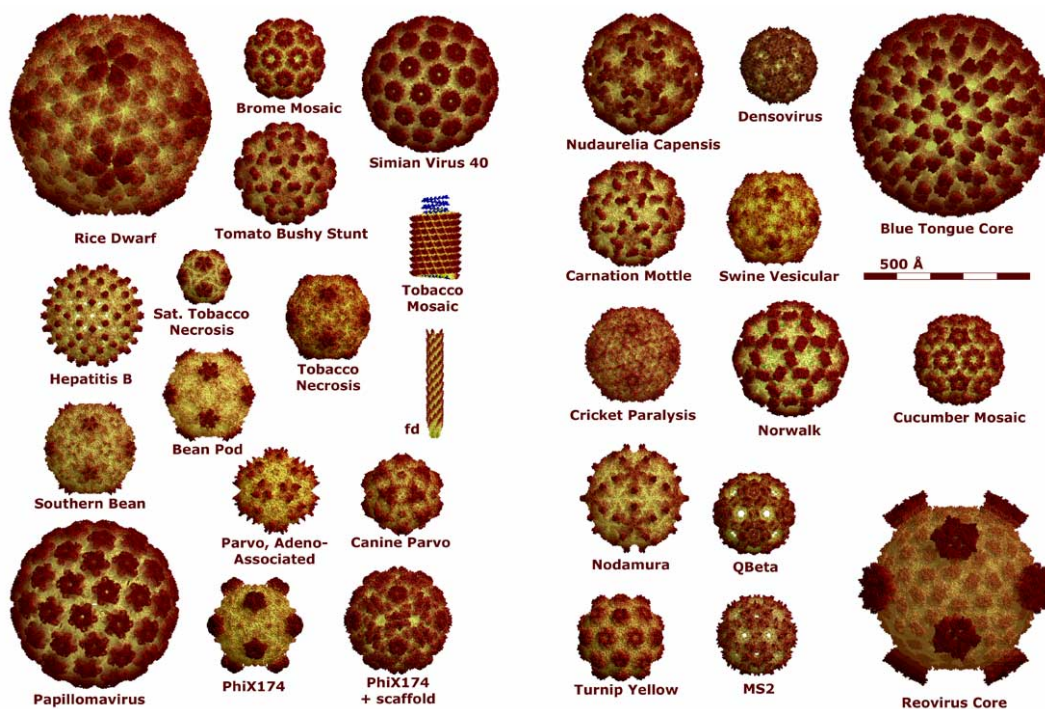


Abb. 1.3 Virale Hüllenproteine bilden durch Selbstorganisation vielfältige Strukturen aus tausenden von Protein-Untereinheiten. Quelle: <http://virology.wisc.edu/virusworld/>

Auch in Zellen existieren Protein-Komplexe mit reiner Gerüstfunktion. Das Protein Clathrin ist an der Einstülpung von Zellmembranen und an der Bildung von Vesikeln beteiligt und spielt eine wichtige Rolle beim intrazellulären Transport. Es besteht aus drei ausgedehnten Protein-Ketten, die von einem zentralen Knotenpunkt ausgehen (Abb. 1.4). Der genaue Aufbau der Clathrin-Untereinheiten wurde durch eine Kombination von Kristallstrukturdaten und Cryo-Elektronenmikroskopie untersucht [17]. Clathrin bildet Strukturen, welche die Grösse von Virushüllen um ein Vielfaches übertreffen.

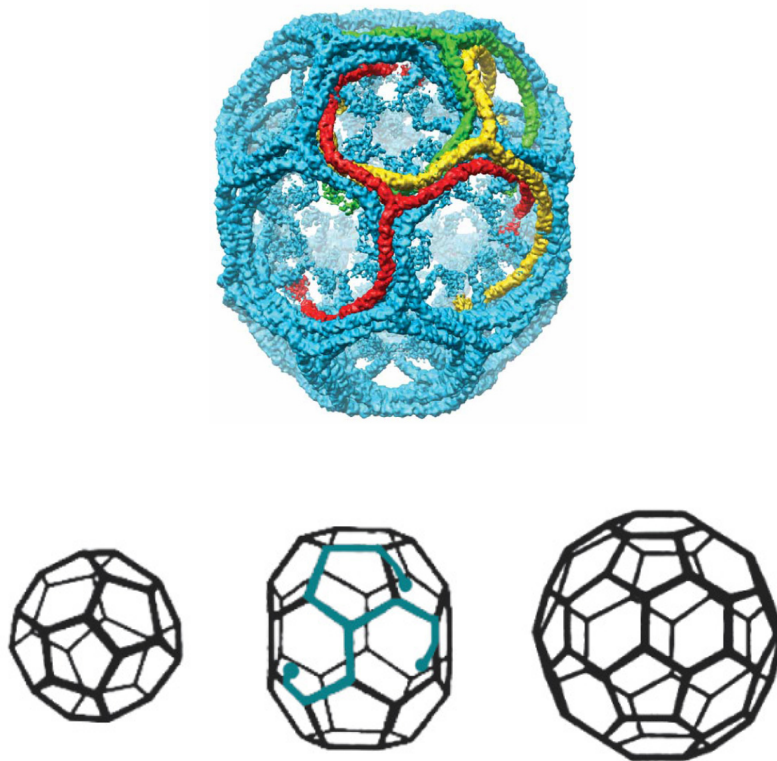


Abb. 1.4 *Clathrin bildet in vitro spontan Käfige unterschiedlicher Grösse. Die Länge des „Beines“ einer Untereinheit beträgt etwa 475 Å. Entnommen aus [17].*

1.2.2 Hochentwickelte Enzym-Komplexe

Durch die Katalyse chemischer Reaktionen nehmen die Enzyme die zentrale Rolle im Stoffwechsel ein. Während einfachere Reaktionen durch kleine, monomere Enzyme oder durch Homokomplexe katalysiert werden, gibt es hochentwickelte Heterokomplexe, bei denen die verschiedenen Protein-Untereinheiten mehrere aktive Stellen

besitzen und so in der Lage sind, anspruchsvollere Reaktionen, die über mehrere reaktive Zwischenstufen verlaufen, zu katalysieren.

Die ATP-Synthase und das Photosystem II (PSII) zählen zu den wichtigsten Enzymen des Energiestoffwechsels und haben einen komplexen, gut untersuchten Aufbau.

Im Photosystem II [18] wird Lichtenergie durch das Chlorophyll von Antennenproteinen absorbiert und an katalytisch aktive Untereinheiten weitergeleitet. Diese sind in der Lage, Wasser zu Sauerstoff zu oxidieren (Abb. 1.5). Der PSII-Komplex schirmt dabei die reaktiven radikalischen Zwischenstufen von der Umgebung ab und ermöglicht so die Katalyse einer Kaskade von endergonischen Reaktionen, die durch mehrere Kofaktoren mit nahe beieinander liegenden Redoxpotentialen abgestuft ist.

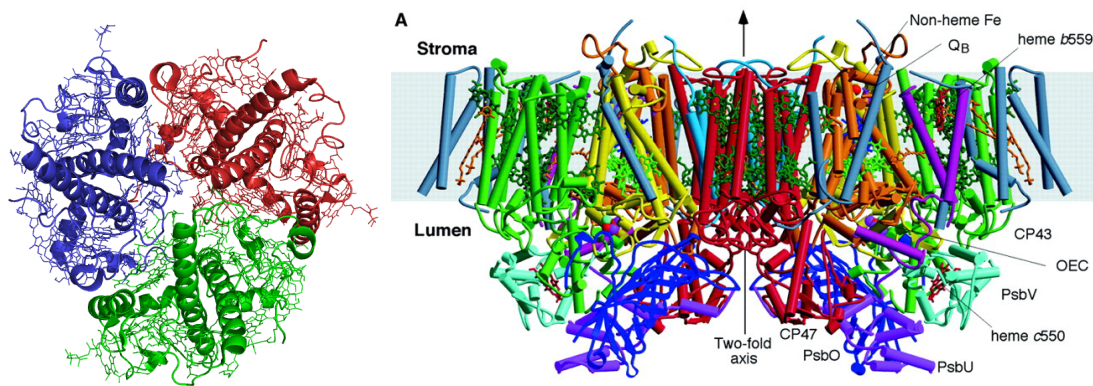


Abb. 1.5 Mit Chlorophyll gesättigtes homotrimeres Antennenprotein (links) und das katalytisch aktive Zentrum im PSII-Komplex des Cyanobakteriums *T. elongatus* (rechts). Das katalytisch aktive Zentrum (PDB-Code 1S5L) besteht aus 2 x 8 C_2 -symmetrisch angeordneten membrangebundenen Protein-Untereinheiten und hat ein Molekulargewicht von 650 kDa. Entnommen aus [18].

Ein ähnlich hochentwickeltes und chemomechanisch interessantes System ist die in diversen Varianten auftretende ATP-Synthase [19], ein membrangebundener molekularer Motor, der durch einen Protonen- oder Ionen-Gradienten an der Membran angetrieben wird (Abb. 1.6).

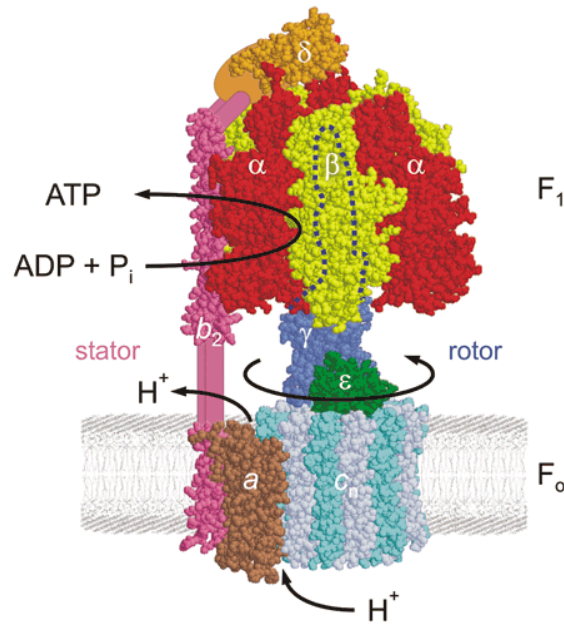


Abb. 1.6 Schematische Darstellung der ATP-Synthase. Entnommen aus [19].

Der membrangebundene Teil (F_0) (Kristallstruktur einer Untereinheit der Na^+ -abhängigen ATP-Synthase von *Ilyobacter tartaricus*: [20], PDB-Code 1YCE) besteht aus mindestens 10 Protein-Untereinheiten. ATP-Synthasen besitzen drei aktive Taschen zwischen den α - und β -Untereinheiten des katalytisch aktiven Hexamers (F_1). Der Ionentransport durch die Membran verursacht eine Rotation der γ -Untereinheit. Durch die Interaktion mit dem Stator (b_2) wird die Konformation der α - und β -Untereinheiten cyclisch verändert. Es werden nacheinander drei konformationelle Zustände durchlaufen. Im ersten Schritt werden ADP und Phosphat (P_i) gebunden, im zweiten Schritt wird das Triphosphat gebildet, und im dritten Schritt wird ATP freigesetzt.

Die Markierung des Stators und des Rotors (γ) mit einem Akzeptor- bzw. Donor-Fluorophor ermöglicht die Detektion der Rotation mittels Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET). Die Rotationsfrequenz der γ -Untereinheit beträgt etwa 100 Hz [19].

Während die ATP-Synthase in Chloroplasten und Mitochondrien nur für die ATP-Synthese verantwortlich ist, kann das bakterielle Enzym auch die ATP-Hydrolyse katalysieren. Dies setzt einen entgegengesetzten Ionen-Gradienten voraus und die Rotation der F_1 -Untereinheit verläuft dann in umgekehrter Richtung.

Membranen in Chloroplasten enthalten sowohl das Photosystem II, als auch die ATP-Synthase. Bei der Oxidation von Wasser durch PSII entsteht der Protonen-Gradient, welcher durch die ATP-Synthase zur Synthese von ATP genutzt wird.

1.2.3 Proteine in Signalkaskaden

Die Selbstregulation (*Homöostase*) biologischer Systeme beruht zu einem grossen Teil auf Protein-gekoppelten Signalwegen [21], welche durch Protein-Protein-Wechselwirkungen und durch chemische Modifikation von Proteinen kontrolliert werden. Beispiele sind der MAP-Kinase-Signalweg [22, 23], der PI3-Kinase-Signalweg [24], der JAK-STAT-Signalweg [25], der TGF β -Signalweg [26, 27], der Notch-Signalweg [28, 29], der Wnt-Signalweg [30, 31] oder der NF- κ B-Signalweg [32]. Störungen dieser Systeme sind oft die Ursache von Stoffwechselkrankheiten oder Krebs [33].

Die wichtigste Klasse von Signalproteinen sind die Proteinkinasen, welche einen Anteil von fast 2% des menschlichen Proteoms ausmachen [34]. Sie sind zusammen mit den Proteinphosphatasen [35] hauptverantwortlich für die Signaltransduktion in eukaryotischen Zellen und zählen damit zu den wichtigsten potentiellen Wirkstoff-Targets überhaupt [36]. Bislang sind mehr als 700 zelluläre Proteinkinasen und -phosphatasen bekannt. Dabei werden Proteinserinthreoninkinasen und -phosphatasen, Proteintyrosinkinasen und -phosphatasen und Doppelspezifitätkinasen und -phosphatasen unterschieden. Innerhalb dieser Proteinklasse herrscht eine starke Vernetzung durch Protein-Protein-Wechselwirkungen [37]. Proteinkinasen haben eine bemerkenswerte konformationelle Plastizität [38]. Konformationsänderungen beim Übergang vom inaktiven in den aktiven Zustand sind üblich. Oft sind dabei Aktivatorproteine involviert, deren Protein-Protein-Wechselwirkungen in einer Reihe von Kristallstrukturen dokumentiert sind [39, 40].

Eine zentrale Rolle bei der Regulation des eukaryotischen Zellzyklus und damit auch bei der Entstehung von Krebs [41] spielen die Cyclin-abhängigen Kinasen CDKs (CDK = *cyclin-dependent kinase*) (Abb. 1.7).

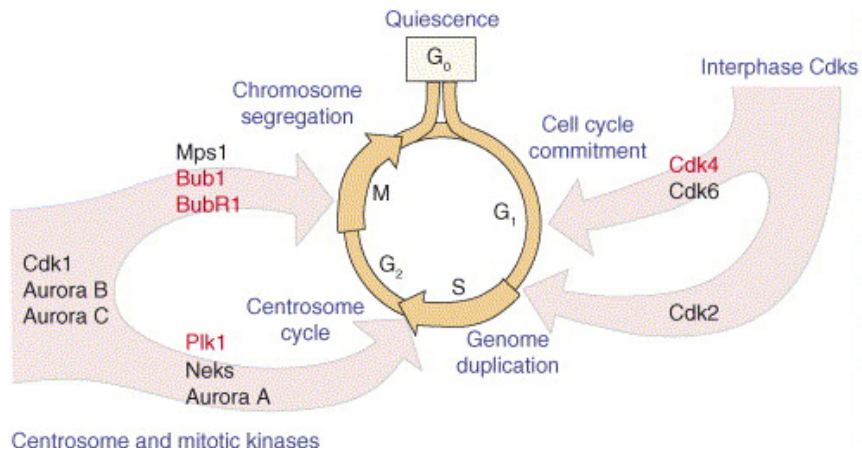


Abb. 1.7 An der Kontrolle des Zellzyklus beteiligte Cyclin-abhängige Kinasen. Entnommen aus [41].

Cyclin/CDK-Komplexe fungieren als Serinthreoninkinasen. Substrate sind eine Reihe am Zellzyklus beteiligter Signalproteine [42], deren Aktivität durch Phosphorylierung moduliert wird.

CDKs sind in Abwesenheit von Cyclinen inaktiv. Ihre Aktivierung findet in zwei Schritten statt: Der erste Schritt ist die Bildung eines Cyclin/CDK-Komplexes, wobei das Cyclin als Aktivatorprotein fungiert. Dabei ändert sich die Konformation der sogenannten T-Schleife (Abb. 1.10), welche in der inaktiven Konformation der CDK die aktive Tasche abschirmt. Die volle Aktivität des Cyclin/CDK-Komplexes wird in einem zweiten Schritt durch Phosphorylierung eines Thr-Restes erreicht, welcher auf der T-Schleife der CDK liegt. Für die Phosphorylierung der CDK ist die Cyclin-aktivierende Kinase (CAK) zuständig.

CDKs bestehen aus zwei für Proteinkinasen typischen Domänen. Die kleinere N-terminale Domäne ist aus einem 5-strängigen β -Faltblatt und einer für die Aktivierung wichtigen α -Helix aufgebaut, während die grössere C-terminale Domäne hauptsächlich α -helicalen Charakter hat. Die ATP-Bindungstasche besteht aus einer tiefen Furche, die zwischen den beiden Domänen liegt. ATP bindet an eine stark konservierte Glycin-reiche Schleife, welche die β -Faltblätter β 1 und β 2 verbindet. Solche Phosphatbindungsmotive der Sequenz GXGXXG sind bei Proteinkinasen weit verbreitet (Abb. 1.8) [36].

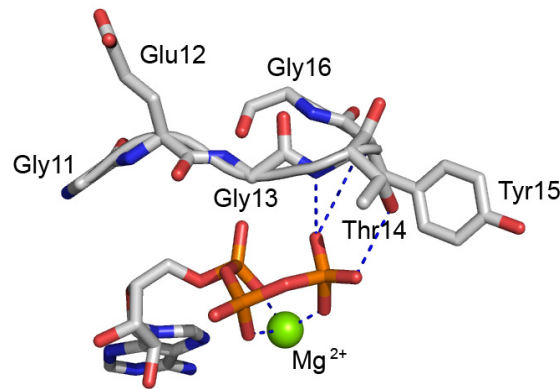


Abb. 1.8 *Interaktion von ATP mit dem Phosphatbindungsmotiv von CDK2. PDB-Code 1HCK.*

Das erste durch Kristallstrukturdaten dokumentierte Beispiel einer Interaktion eines Aktivatorproteins mit einer Proteinkinase ist die Wechselwirkung zwischen Cyclin A und CDK2 [43].

Der Vergleich der Kristallstrukturen zweier unterschiedlicher Proteinkinasen zeigt die Unterschiede zwischen der aktiven und der inaktiven Konformation (Abb. 1.9). Bei der in Abwesenheit von Cyclin A katalytisch inaktiven CDK2 (PDB-Code 1HCK) [44] wird die aktive Tasche durch die T-Schleife abgeschirmt, während bei der katalytisch aktiven c-Untereinheit der cAMP-abhängigen Proteinkinase A (PDB-Code 1ATP) die aktive Tasche für das Substrat zugänglich ist [45]. Die c-Untereinheit der Proteinkinase A ist unabhängig von Aktivatorproteinen katalytisch aktiv.

Wird CDK2 durch Cyclin A aktiviert, geht die T-Schleife in eine ähnliche Konformation über wie in der katalytisch aktiven Proteinkinase A (vgl. Abb. 1.9 rechts und Abb. 1.10 rechts).

Der Vergleich der Kristallstrukturen des freien CDK2 mit dem Cyclin A/CDK2-Komplex (PDB-Code 1FIN) [43] zeigt, dass die T-Schleife bei der Aktivierung durch Cyclin A ([46]: PDB-Code 1VIN) ihre Konformation stark ändert und im Cyclin A/CDK2-Komplex einen wesentlichen Anteil an der Kontaktfläche zwischen den Protein-Untereinheiten hat (Abb. 1.10). Teile der T-Schleife bewegen sich dabei über eine Distanz von 21 Å.

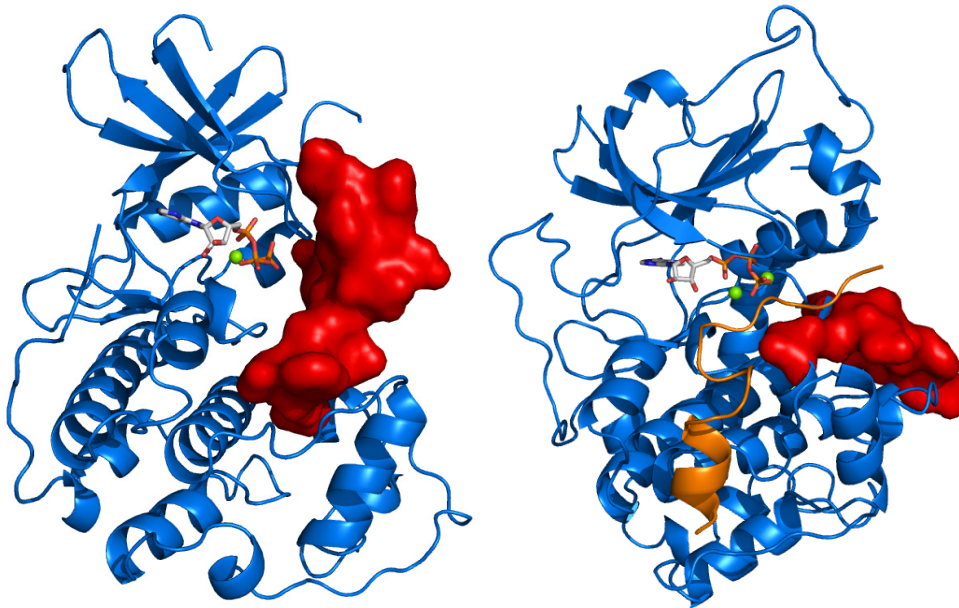


Abb. 1.9 Links: Katalytisch inaktive CDK2 mit gebundenem ATP und Mg^{2+} . Auffällig ist die Konformation der T-Schleife (rot), welche in der katalytisch inaktiven Konformation der CDK2 das γ -Phosphat von ATP abschirmt. Rechts: Katalytisch aktive c-Untereinheit der Proteinkinase A mit gebundenem peptidischem Inhibitor (braun), ATP und Mg^{2+} (grün). PDB-Codes 1HCK und 1ATP.

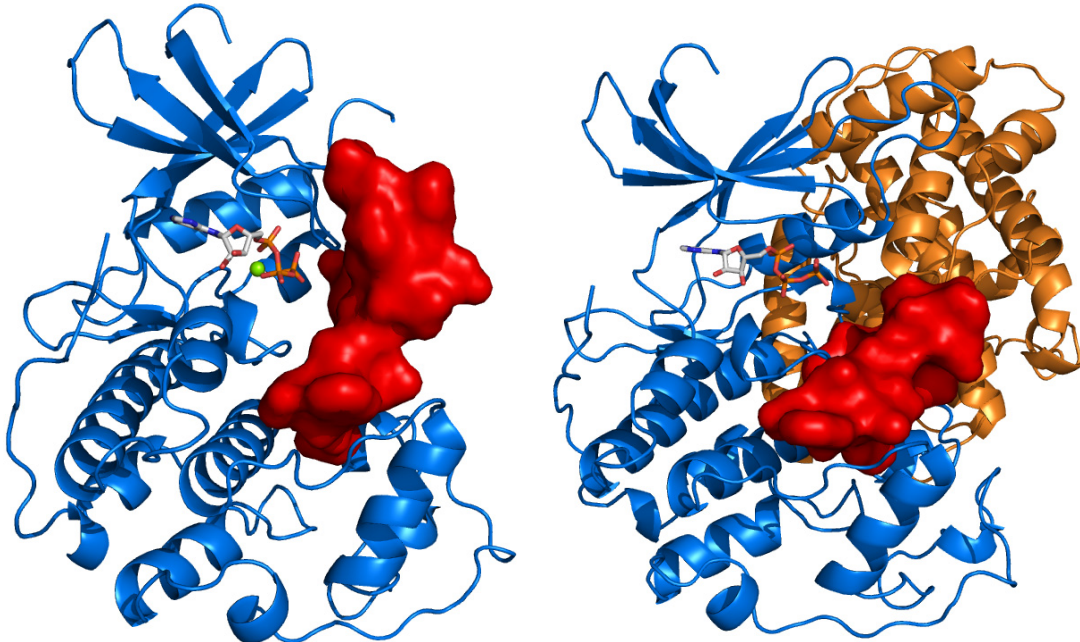


Abb. 1.10 Links: Katalytisch inaktives CDK2. Rechts: Bei der Bindung von Cyclin A (braun) ändert sich die Konformation der T-Schleife (rot), wodurch CDK2 aktiviert wird. Die Konformation der T-Schleife im Cyclin A/CDK2-Komplex ist vergleichbar mit derjenigen von PKA (Abb. 1.9). PDB-Codes 1HCK und 1FIN.

Auch der zweite Schritt der Aktivierung ist durch Kristallstrukturen dokumentiert. Durch Phosphorylierung des auf der T-Schleife der CDK2 liegenden Thr160 durch die Cyclin-aktivierende Kinase (CAK) wird die vollständige Aktivität des Cyclin A/CDK2-Komplexes erreicht [43]. Phosphothreonin pThr160 interagiert mit den positiv geladenen Seitenketten von Arg50, Arg126 und Arg150. Dadurch wird das benachbarte, an der Katalyse beteiligte Glu162 aktiviert, welches im unphosphorylierten Zustand durch die drei Arginin-Reste fixiert ist (Abb. 1.11).

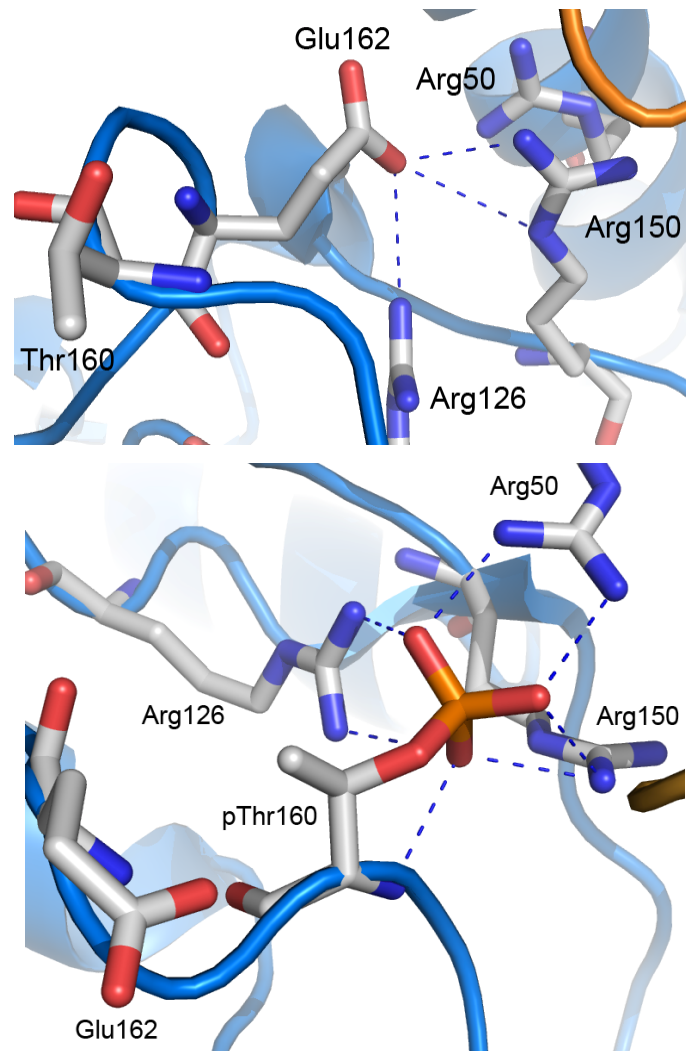


Abb. 1.11 Konformationsänderung der T-Schleife als Folge der Phosphorylierung von Thr160 durch CAK. Oben: Das mit den drei Arginin-Resten interagierende Glu162 ist katalytisch inaktiv. Unten: Wenn pThr160 die Arg-Tasche besetzt, ändert sich die Konformation der T-Schleife und das freie Glu162 wird katalytisch aktiv. Durch die Phosphorylierung ändert sich auch die Lage der α -Helix mit Arg50, was einen direkten Einfluss auf die Konformation der aktiven Tasche hat. PDB-Code 2IW6 [47].

Die Substratspezifität vieler Proteinkinasen und -phosphatasen wird durch die Erkennung von Motiven ausserhalb der aktiven Tasche sichergestellt [37, 39].

Die Cyclin A-Untereinheit im Cyclin A/CDK2-Komplex besitzt eine hydrophobe Region an der Oberfläche, welche die spezifische Erkennung von Substraten mit einem RXL- oder KXL-Motiv erlaubt [42]. Diese Motive ist essentiell für die effiziente Phosphorylierung von Signalproteinen wie p53, pRb, E2F, p27 oder p107. Die Kristallstruktur der Interaktion eines Peptidfragments von p107 mit dem Cyclin A/CDK2-Komplex (PDB-Code 1H28) zeigt die Details der Bindungsstelle am Cyclin A (Abb. 1.12).

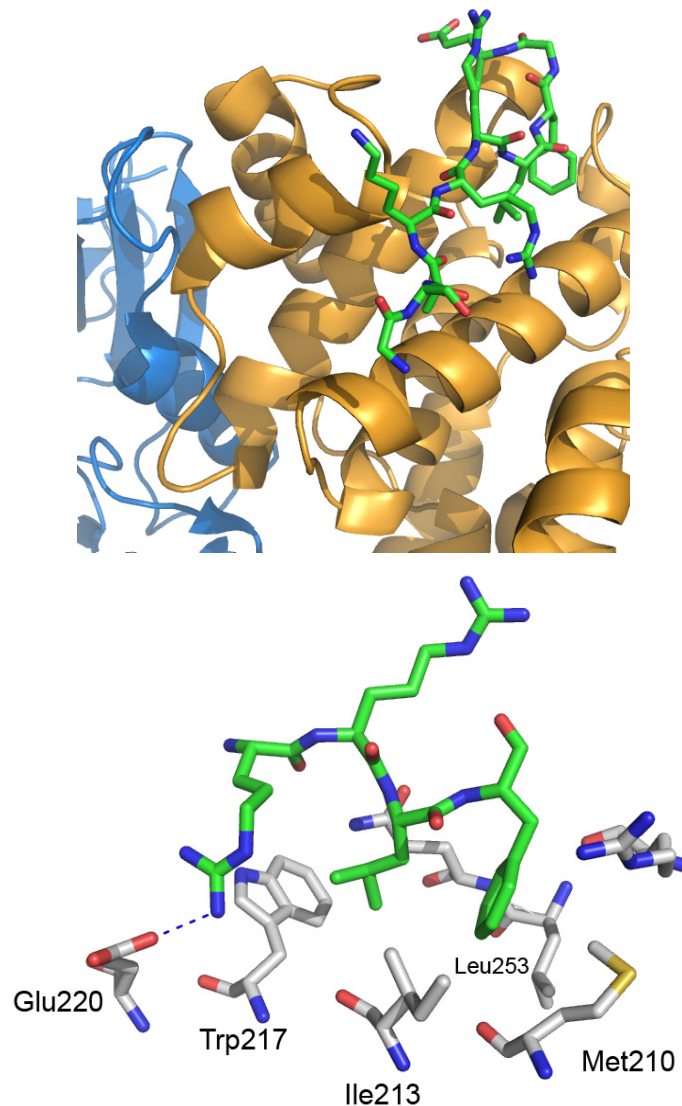


Abb. 1.12 Ausschnitt der Wechselwirkung des p107-Peptidfragments (grün) mit der Bindungsstelle von Cyclin A. Einen wesentlichen Anteil an der Bindungsaffinität des p107-Peptidfragments hat das Phenylalanin, welches hydrophobe Wechselwirkungen mit Ile213, Met210 und Leu253 eingeht. PDB-Code 1H28.

1.3 Modifikation von Protein-Protein-Wechselwirkungen

Protein-Protein-Wechselwirkungen bergen ein grosses Potential zur Entwicklung neuer therapeutischer Wirkstoffe. Während das Design von Verbindungen, welche die aktive Tasche eines Proteins erkennen, Routine geworden ist, stellt die Entwicklung kleiner, wirkstoffähnlicher Verbindungen zur spezifischen Inhibition von Protein-Protein-Wechselwirkungen eine grössere Herausforderung dar.

Die Ursache dafür ist in den folgenden Eigenschaften von Protein-Protein-Wechselwirkungen zu finden [48]:

- (i) Klar definierte Kavitäten, vergleichbar mit dem vom Lösungsmittel abgeschirmten Hohlraum einer aktiven Tasche, sind an den Kontaktflächen von Protein-Untereinheiten nur selten zu finden.
- (ii) Die Kontaktflächen in Protein-Komplexen sind oft gross, wodurch der Effekt eines niedermolekularen Liganden stark kompensiert wird.
- (iii) Die Topografie der Kontaktflächen zwischen Protein-Untereinheiten ist oft sehr flach, wodurch das Design spezifischer Liganden erschwert wird.
- (iv) Die Konformation der freien Protein-Untereinheiten kann sehr stark von der Konformation im Protein-Komplex abweichen. Detaillierte Strukturinformationen, welche die konformationelle Plastizität betreffen, sind oft nicht verfügbar.
- (v) Der experimentelle Nachweis der Inhibition einer Protein-Protein-Wechselwirkung ist oft nicht direkt durch die Messung der Enzymaktivität möglich. Gängige Methoden dafür sind: Oberflächenplasmonresonanz [49], ^{15}N , ^1H -HSQC-NMR-Spektroskopie mit markierten Proteinen [50] oder analytische Ultrazentrifugation (AUC) [51].

1.3.1 Bindungsepitope (*Hot Spots*)

Lange war nicht klar, ob es überhaupt möglich sein würde, eine Protein-Protein-Wechselwirkung mit kleinen wirkstoffähnlichen Liganden zu inhibieren. Man ging davon aus, dass die Stabilität von Protein-Komplexen allein von der Grösse der hydrophoben Kontaktfläche abhängt und vernachlässigte dabei einzelne Aminosäurereste, denen man bloss einen Einfluss auf die Selektivität, nicht aber auf

die Affinität zuschrieb [52]. Erst 1993 ist im Rahmen von Mutationsstudien am Komplex des menschlichen Wachstumshormons hGH mit dem *human Growth Hormone binding protein* (hGHbp) aufgefallen, dass zwei räumlich nahe beieinander liegende Tryptophan-Reste für die Stabilität dieses Protein-Komplexes essentiell sind (Abb. 1.13) [53]. Genauere Untersuchungen zeigten, dass dieses funktionelle Epitop für mehr als 75% der freien Bindungsenthalpie bei der Komplexierung verantwortlich ist [54].

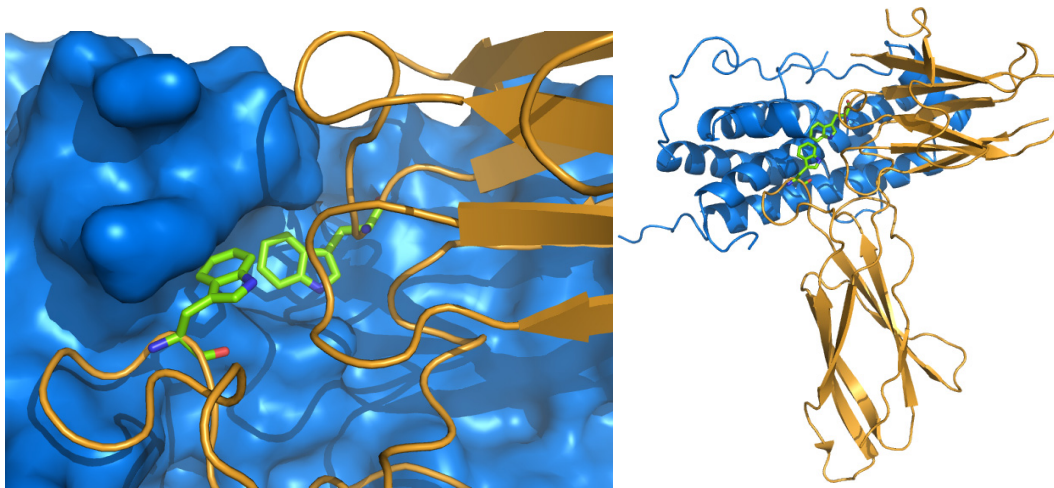


Abb. 1.13 Hot Spot im hGH/hGHbp-Komplex. PDB-Code 3HHR.

In der Folge wurden dutzende weitere Protein-Komplexe mittels *Alanin-Scanning* (systematische Mutation von Aminosäuren an der Kontaktfläche zu Alanin) untersucht [55]. Dabei wurde ersichtlich, dass derartige Bindungsepitope (*Hot Spots*) bestehend aus wenigen räumlich nahe beieinander liegenden Aminosäuren in Protein-Komplexen häufig sind [56]. Aminosäurereste in *Hot Spots* leisten einen Beitrag von mindestens 2 kcal/mol zur freien Bindungsenthalpie. Besonders stark exponierte Seitenketten, welche mit einer sterisch und elektrostatisch komplementären und vom Lösungsmittel ausgeschlossenen Tasche wechselwirken, können aber auch mehr als 4.5 kcal/mol zur freien Bindungsenthalpie beitragen [48].

Statistische Analysen zeigen eine Häufung der Aminosäuren Trp, Tyr und Arg an den Kontaktflächen in Protein-Komplexen und eine zusätzliche Anreicherung in *Hot Spot*-Epitopen (Abb. 1.14) [57].

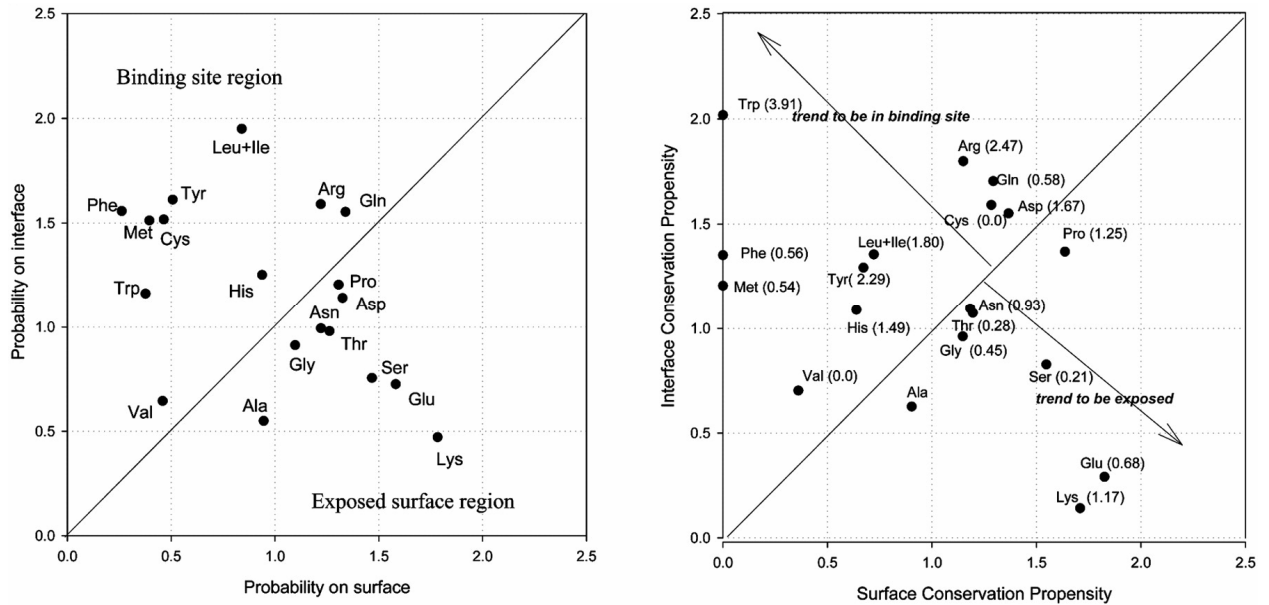


Abb. 1.14 Statistische Analyse der Verteilung der Aminosäuren an der Oberfläche von Protein-Untereinheiten in Protein-Komplexen. Entnommen aus [57].

Aminosäuren wie Val, Leu, Met, Ser oder Thr sind in *Hot Spots* weniger stark vertreten. Der Entropieverlust bei der Wechselwirkung mit aromatischen Aminosäureresten (Trp, Tyr, Phe) ist geringer, da diese weniger frei drehbare Bindungen aufweisen [58].

1.3.2 Bevorzugte Position von *Hot Spots* in Sekundärstrukturelementen

Die an einer Protein-Protein-Wechselwirkung beteiligten Sekundärstrukturelemente haben einen entscheidenden Einfluss auf die Topografie der Kontaktfläche. Protein-Kontaktflächen mit α -helicalem Charakter oder einer Mischung aus α -Helices und β -Faltblatt-Strukturen oder -Schleifen haben eine stärker profilierte Oberfläche als die planaren Kontaktflächen mit reinem β -Faltblatt-Charakter.

Da Proteine oft eine kompakt gefaltete knäuelartige Tertiärstruktur haben, bei der ein grosser Teil der Sekundärstrukturelemente im Inneren vergraben liegt, treten *Hot Spots* bevorzugt an Positionen in Sekundärstrukturelementen auf, welche tendenziell stärker exponiert sind. Dies sind vor allem Aminosäureseitenketten in Schleifen (Abb. 1.15) oder an der Seite bzw. am Endpunkt von α -Helices (Abb. 1.16). β -Faltblattstrukturen sind kaum in der Lage, Seitenketten zu exponieren und interagieren über sehr flache Kontaktflächen (Abb. 1.17).

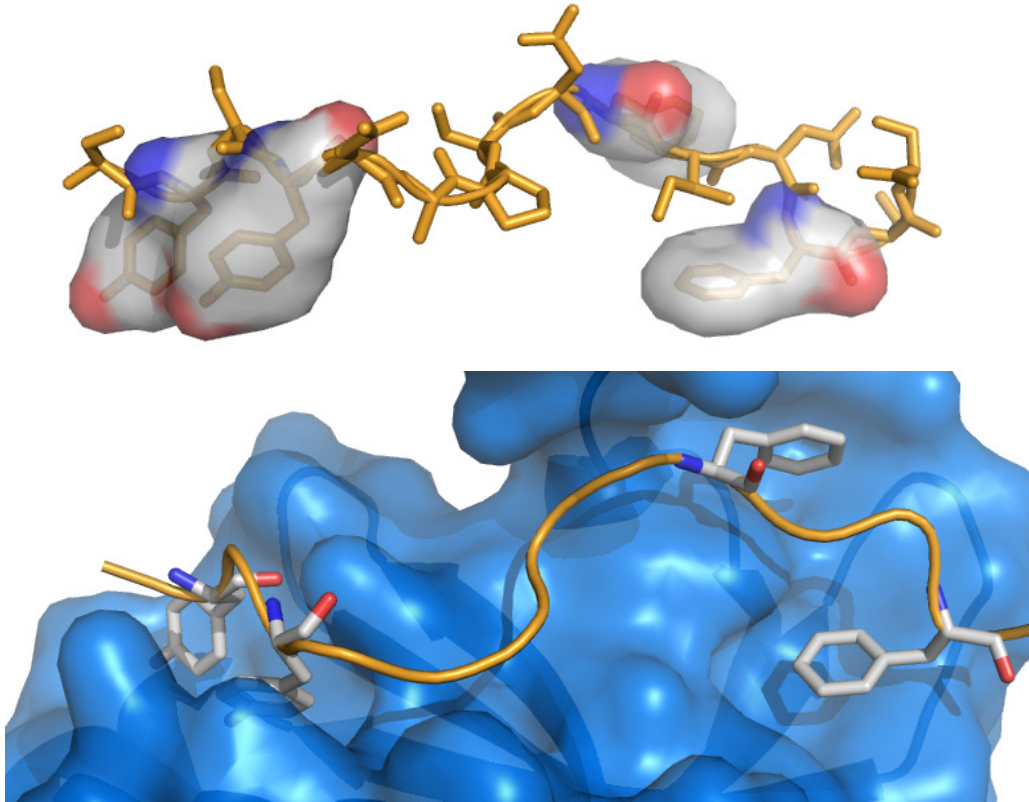


Abb. 1.15 Stark vergrabene Tyr-Seitenketten in der Wechselwirkung der N-terminalen Schleife (braun) von TPX2 mit Aurora A (blau) [59]. PDB-Code 1O15.

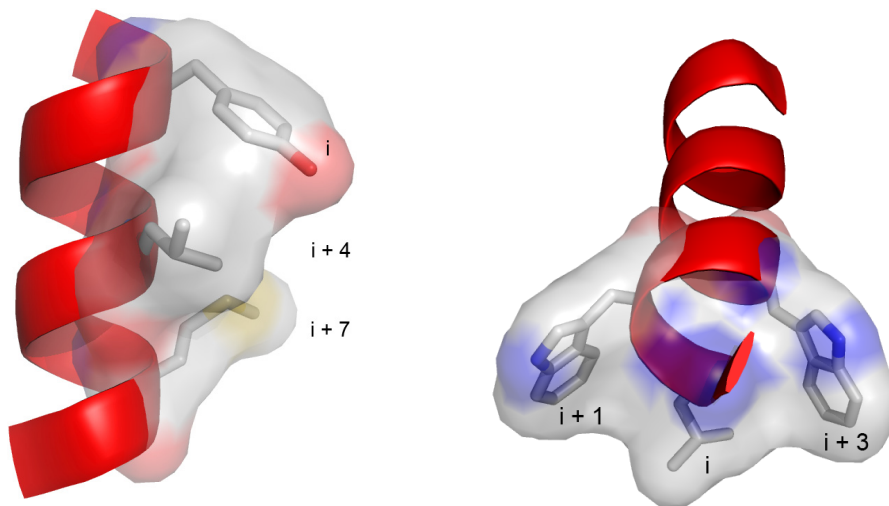


Abb. 1.16 Beispiele von Aminosäureresten in α -helicalen Hot Spot-Epitopen.

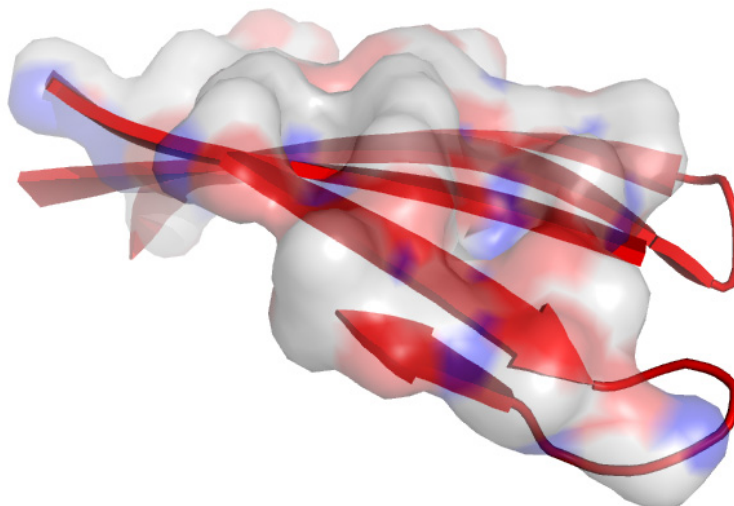


Abb. 1.17 Die Oberfläche von β -Faltblatt-Strukturen ist üblicherweise sehr flach und deshalb kaum geeignet für spezifische Interaktionen mit niedermolekularen Liganden.

1.3.3 Bekannte Inhibitoren von Protein-Protein-Wechselwirkungen

Die Entwicklung neuartiger therapeutischer Wirkstoffe basierend auf der Inhibition von Protein-Protein-Wechselwirkungen birgt grosses Potential. In den letzten Jahren wurden auf diesem Gebiet einige Erfolge verzeichnet, über die in Übersichtsartikeln berichtet wurde [48, 60, 61].

Die meisten wirkstoffähnlichen Verbindungen, die als selektive und potente Inhibitoren von Protein-Protein-Wechselwirkungen gelten, wurden durch *Screening* entdeckt. Protein-Protein-Wechselwirkungen gelten nach wie vor als schwierige Targets, und nur in wenigen Fällen wurden wirklich potente Inhibitoren mit optimalen pharmakokinetischen Eigenschaften gefunden.

In einer richtungsweisenden Arbeit [62, 63] haben *Hamilton* und Mitarbeiter in einem rationalen strukturbasierten Ansatz Terphenyl- und Terpyridylderivate als α -Helix-Mimetika zur Inhibition der Wechselwirkung der BH3-Domäne des bei der Tumorbildung involvierten Proteins Bcl-x_L mit dem Bak-Peptid synthetisiert. Die Terphenyl- und Terpyridylderivate imitieren eine $i, i+3, i+7$ bzw. eine $i, i+4, i+7$ Abfolge der Aminosäuren einer α -Helix, welche an eine hydrophobe Rinne an der Oberfläche von Bcl-x_L bindet (Abb. 1.18). Die Terphenyl- und Terpyridylgerüste sind zwar *in vitro* potente Inhibitoren dieser Protein-Protein-Wechselwirkung, haben aber den Nachteil einer geringen Bioverfügbarkeit.

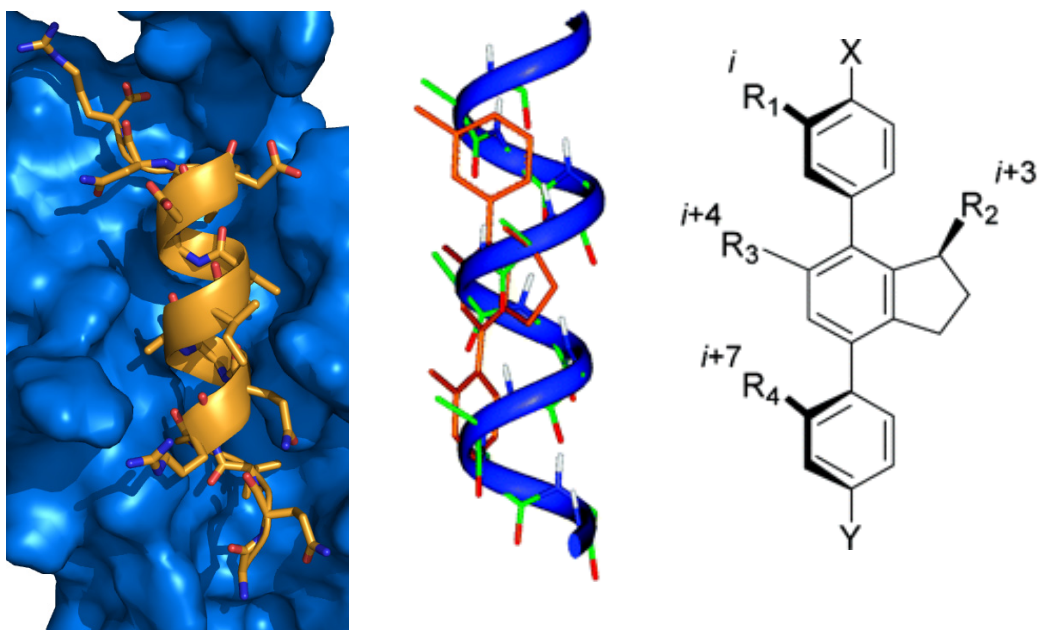


Abb. 1.18 Neueste, mittels strukturbasiertem Design entwickelte Inhibitoren der Bak/Bcl- x_L Wechselwirkung. Entnommen aus [64].

Eine weitere Pionierleistung war die Entwicklung von *in vivo* aktiven Verbindungen zur Inhibition der p53/MDM2-Wechselwirkung [61, 65]. Das antiapoptotische und in Krebszellen überexprimierte Protein MDM2 besitzt eine Bindungsstelle ähnlich wie Bcl- x_L , welche eine Wechselwirkung mit dem α -helicalen *Hot Spot* der Transaktivierungsdomäne des Tumorsuppressorproteins p53 eingeht. Bei Roche in Nutley wurden niedermolekulare Inhibitoren der p53/MDM2-Wechselwirkung entwickelt, welche optimale pharmakokinetische Eigenschaften [66, 67] besitzen und *in vivo* im nanomolaren Bereich aktiv sind (Abb. 1.19).

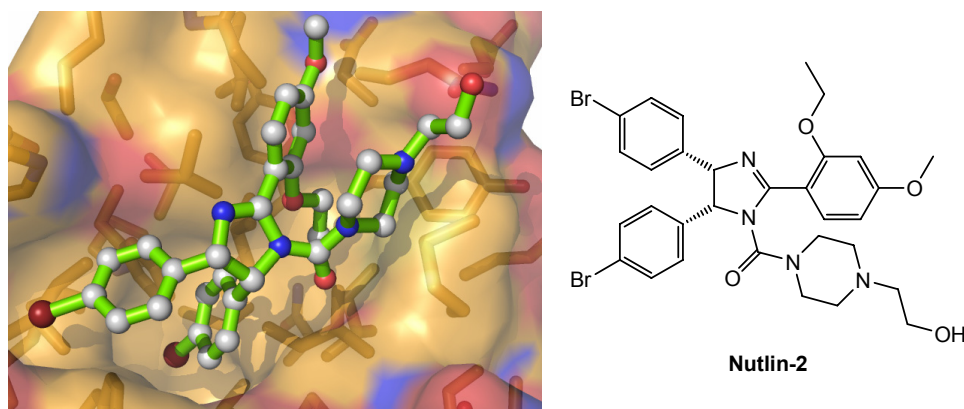


Abb. 1.19 Die p53/MDM2-Wechselwirkung (links) wird durch Imidazoline wie Nutlin-2 im nanomolaren Bereich inhibiert. PDB-Code 1RV1.

Die Nutlin-Gerüste unterscheiden sich stark von *Hamiltons* Terphenyl- oder Terpyridylverbindungen. Eine Superposition der Struktur des p53-Peptidfragments mit Nutlin-2 zeigt aber, dass es sich dabei ebenfalls um α -Helix-Mimetika handelt (Abb. 1.20).

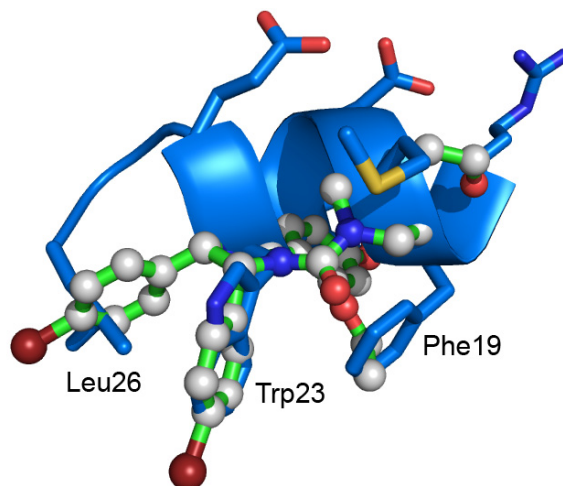


Abb. 1.20 Überlagerung von Nutlin-2 mit der α -Helix aus dem Hot Spot von p53. PDB-Codes 1RV1 und 1T4F.

Inzwischen wurden weitere Gerüste entdeckt, die ein derartiges Bindungsepitop nachahmen und als Inhibitoren der p53/MDM2-Wechselwirkung fungieren. Dies sind einerseits entsprechend substituierte Benzodiazepine [68], und andererseits synthetische Peptide, welche ein β -Hairpin-Motiv imitieren [69]. Das Konzept der α -Helix-Mimetika ist von grossem Interesse, da ähnliche *Hot Spots* häufig auftreten. Ein weiteres, kürzlich beschriebenes Beispiel stammt aus dem Komplex der Protein-kinase A mit dem *A-Kinase Anchoring Protein* (AKAP) [70] (Abb. 1.21).

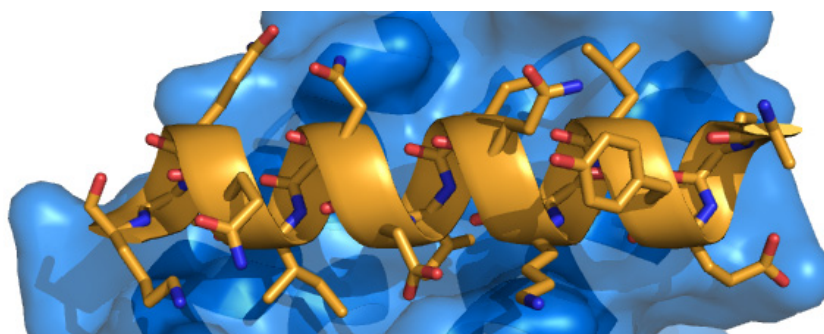


Abb. 1.21 PKA/AKAP-Wechselwirkung. Eine α -Helix von AKAP (braun) bindet an die RII D/D-Domäne von PKA. PDB-Code 2IZX.

Prinzipiell ist es möglich, mit kleinen Liganden auch an sehr flache Regionen einer Proteinoberfläche zu binden, wie das folgende Beispiel zeigt: In einem fragmentbasierten Ansatz [71] wurden wirkstoffähnliche Liganden identifiziert, welche die Wechselwirkung von Interleukin-2 (IL-2) mit dem Interleukin-2 Rezeptor (IL-2-R α) inhibieren (Abb. 1.22) [50, 72, 73]. Für eine Überraschung sorgte dabei die Flexibilität der Aminosäurereste an der Proteinoberfläche. Geplant war die Erkennung einer Oberflächenregion auf IL-2-R α durch die Liganden, welche den *Hot Spot* von IL-2 imitieren sollten. Man fand aber eine Konformationsänderung von IL-2, und der Dimerisierungsinhibitor RO26-4550 band an IL-2 statt an IL-2R α (IC₅₀ = 3–6 μ M). Entscheidend dabei ist die Erkenntnis, dass selbst ohne eine ausgeprägte Bindungstasche bemerkenswerte Affinitäten erreicht werden können.

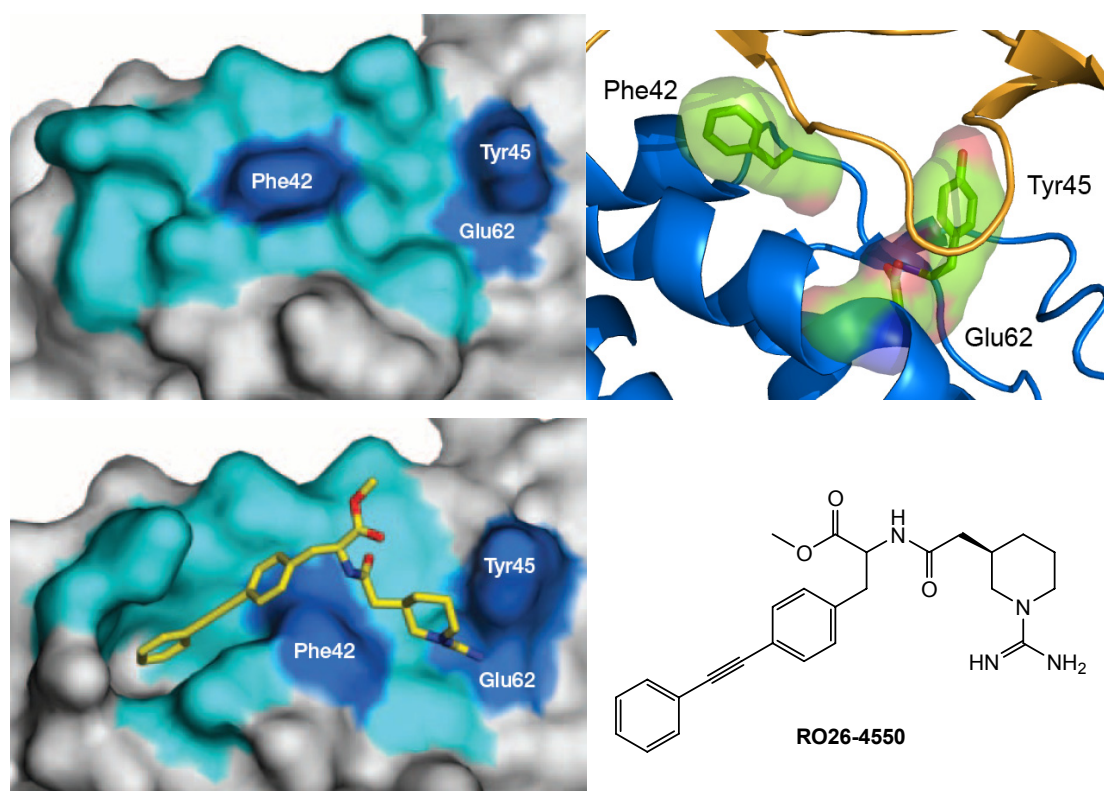


Abb. 1.22 Links: Interaktion des Dimerisierungsinhibitors RO26-4550 am Hot Spot von IL-2. Markant ist die Konformationsänderung von Phe42 verglichen mit dem freien IL-2 (oben). Dunkelblau dargestellt sind Reste, welche gemäss Alanin-Scanning essentiell sind für die IL-2/IL-2R α -Wechselwirkung. Entnommen aus [60]. Rechts: Hot Spot in der Kristallstruktur des IL-2/IL-2R α -Komplexes [74]. PDB-Code 1Z92.

Eher zufällig wurden Substanzen entdeckt, die in der Lage sind, die Konformation einer Protein-Untereinheit zu verändern, wodurch eine Protein-Protein-

Wechselwirkung auf nicht kompetitive Weise gehemmt wird. Beispiele von Protein-Protein-Wechselwirkungen, welche durch allosterische Effekte inhibiert werden, sind die in die Immunantwort bei Entzündungsreaktionen involvierte ICAM/LFA1-Wechselwirkung [75-79] oder die Interaktion zwischen dem *Nerve-Growth-Factor* (NGF) und dem wachstumshemmenden Rezeptor p75^{NTR} [80].

Die Dimerisierung der für die Gewebeschädigung bei Entzündungen verantwortlichen homodimeren Stickstoffmonoxid Synthase iNOS wird auf besondere Weise inhibiert. Während der Proteinsynthese binden Inhibitoren wie BBS-2 (Abb. 1.23) mit ihrem Imidazolsubstituenten an das im Häm komplexierte Eisen. Dies führt zu einer veränderten Tertiärstruktur der Protein-Untereinheiten, und die Dimerisierung wird gehemmt [81]. Auf intakte Dimere hat BBS-2 keinen Einfluss.

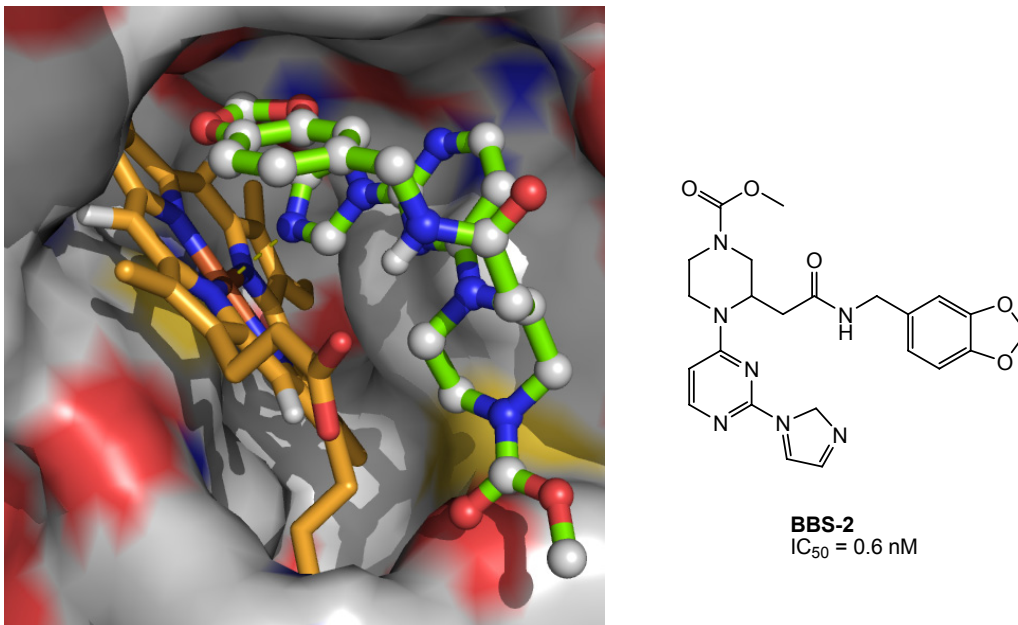


Abb. 1.23 *BBS-2 (grün) hemmt die Dimerisierung von iNOS durch Wechselwirkung mit dem Häm (braun) in der aktiven Tasche während der Proteinsynthese. PDB-Code 1DD7.*

1.3.4 Kriterien zur Auswahl von Protein-Protein-Wechselwirkungen als Target

Die bisherigen Erfolge (und Misserfolge) bei der Inhibition von Protein-Protein-Wechselwirkungen führten zur Formulierung folgender Kriterien, welche bei der

Auswahl einer Protein-Protein-Wechselwirkung für das strukturbasierte Design wirkstoffähnlicher Inhibitoren nützlich sein können [61]:

- (i) Es muss experimentell belegt sein, dass die Protein-Protein-Wechselwirkung unter physiologischen Bedingungen in Lösung existiert. Das Vorliegen einer Kristallstruktur allein reicht nicht aus [82].
- (ii) Die konformationelle Stabilität der Protein-Untereinheiten in Lösung sollte durch experimentelle Daten belegt sein. Falls bekannt ist, dass bei der Dissoziation des Protein-Komplexes grössere Konformationsänderungen stattfinden, sollte eine Struktur der freien Untereinheiten verfügbar sein, um abschätzen zu können, wie sich dabei Bindungstaschen an der Kontaktfläche verhalten.
- (iii) Der Protein-Komplex sollte höchstens einen *Hot Spot* und mindestens eine ausgeprägte Bindungstasche an der Kontaktfläche besitzen, welche die Bildung eines stabilen Protein-Inhibitor-Komplexes erlaubt [83].
- (iv) Die Polarität der Kontaktfläche sollte nicht zu hoch sein, und die Bindungstasche sollte einen möglichst hydrophoben Charakter aufweisen.
- (v) Die Kontaktfläche sollte nebst dem *Hot Spot* keine grösseren hydrophoben Regionen aufweisen, da mit zunehmender Grösse eines Liganden die Bioverfügbarkeit abnimmt [66]. Hydrophobe Kontakte abseits vom *Hot Spot* könnten die Wirkung von niedermolekularen Liganden kompensieren.
- (vi) Hohlräume an der Kontaktfläche, welche wegen unvollständiger Komplementarität der Protein-Untereinheiten Wasser enthalten, können als Bindungsstelle für Liganden dienen, wobei ein Entropiegewinn durch die bei der Bindung freigesetzten Wassermoleküle resultiert (Abb. 1.24). Solche Bindungstaschen können im Rahmen eines *Alanin-Scannings* leicht übersehen werden, da ausschliesslich die Mutation von Seitenketten mit hoher sterischer und elektrostatischer Komplementarität einen signifikanten Einfluss auf die freie Bindungsenthalpie hat.

Anhand dieser Auswahlkriterien wurde die Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK) für das strukturbasierte *de novo* Design von wirkstoffähnlichen Dimerisierungsinhibitoren für diese Arbeit ausgewählt.

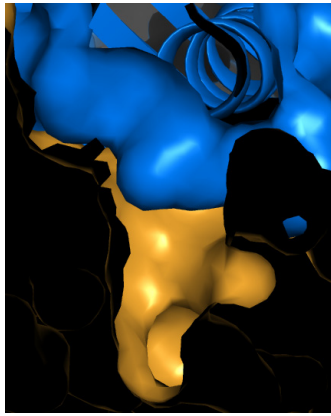


Abb. 1.24 *Regionen an der Kontaktfläche, zu denen das Protein keinen Zugang hat, können als Bindungstasche für Seitenketten von Liganden genutzt werden.*

1.4 Die Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK)

1.4.1 Das Varicella Zoster Virus

Das Varicella Zoster Virus (VZV) gehört zur Familie der α -Herpesviren (Abb. 1.25). Von den ungefähr einhundert Vertretern der *Herpesviridae* sind acht weit verbreitet in der menschlichen Population [84]. VZV ist das kleinste menschliche Herpesvirus und eine Ansteckung ist im Gegensatz zu anderen Herpesviren auch über die Atemwege möglich. VZV gilt als genetisch stabil [85]. Das Virus ist weltweit verbreitet, vor allem in den gemässigten Klimazonen, seltener in den Tropen. Ansteckungen sind im Frühling am häufigsten und betreffen praktisch die gesamte menschliche Population im Alter zwischen 5 und 10 Jahren [86]. Impfstoffe gegen die Primärinfektion sind verfügbar.

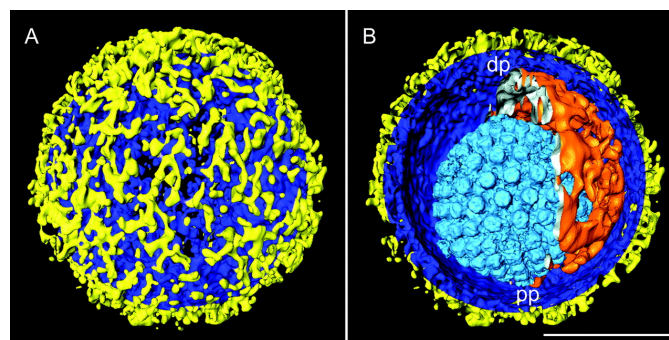


Abb. 1.25 *Aufnahme des Herpes Simplex Virus Typ 1 (HSV1) mittels Cryo-Elektronentomographie. Entnommen aus [87].*

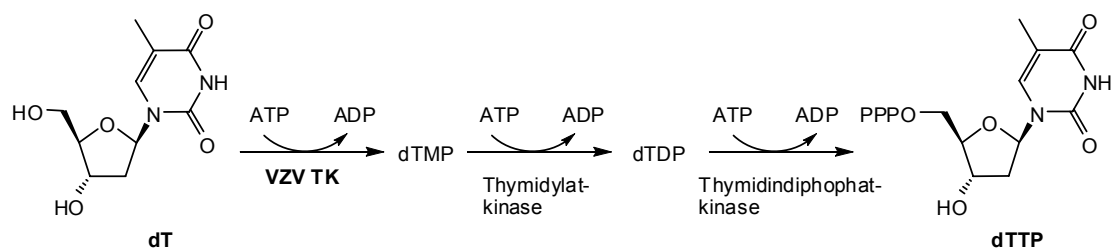
Die primäre Infektion mit dem Varicella Zoster Virus verursacht die Windpocken (Varicella) und in vielen Fällen tritt nach jahrzehntelanger Latenz die Gürtelrose (Herpes Zoster) auf.

Die Windpocken sind begleitet von Hautausschlägen und hohem Fieber und verschwinden im Normalfall nach Tagen.

Herpes Zoster tritt nur bei Personen auf, welche eine Primärinfektion hatten, wird durch Faktoren wie Stress oder ein geschwächtes Immunsystem begünstigt und ist begleitet von oft lang andauernden, schmerzhaften Symptomen. Bei rund 20% der Betroffenen klingen die Schmerzen erst mehr als ein Jahr nach dem Verschwinden der Hautausschläge ab. In schwerwiegenden Fällen ist die Schädigung des zentralen Nervensystems oder Erblindung die Folge.

Eine wichtige Rolle bei der Reaktivierung des VZV in Nervenzellen spielt die Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK) (EC 2.7.1.21). Rekombinante VZV TK ist in grossen Mengen und in hochreiner Form durch Expression in *Escherichia coli* und anschliessende Reinigung zugänglich [88].

Die Funktion der VZV TK besteht in der Phosphorylierung des 5'-Sauerstoffes von 2'-Deoxythymidin (dT) in Gegenwart von ATP und Mg^{2+} , dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Aktivierung des Nucleosids (Schema 1.1). 2'-Deoxythymidintriphosphat (dTTP) dient als Baustein bei der DNA-Synthese.



Schema 1.1 Aktivierung von 2'-Deoxythymidin (dT). VZV TK ist nur an der Umsetzung zu 2'-Deoxythymidinmonophosphat (dTMP) beteiligt. Für die weitere Umsetzung zum Triphosphat sind Thymidylatkinasen zuständig.

Herpes Virus Thymidin Kinasen sind relativ unspezifisch und akzeptieren im Gegensatz zur menschlichen zellulären TK eine breite Palette von Substraten [89-91]. Dies hat zur Entwicklung des Wirkstoffes *Acyclovir* und weiterer Analoga geführt (Abb. 1.26) [92-95], welche in infizierten Zellen phosphoryliert und als Triphosphat bei der DNA-Synthese umgesetzt werden. Der Einbau des Acyclovirbausteins in die

DNA bewirkt den DNA-Kettenabbruch und den Tod der infizierten Zelle, während gesunde Zellen, welche nur die humane TK enthalten, intakt bleiben.

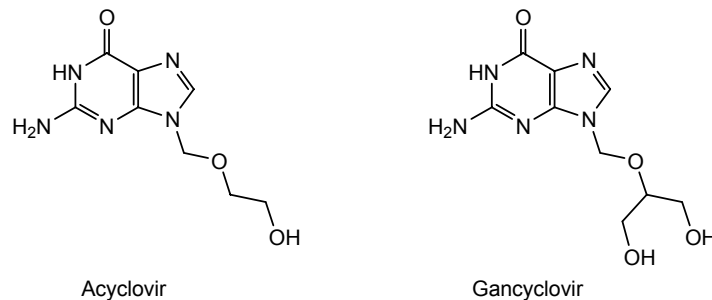


Abb. 1.26 *Acyclovir und Gancyclovir werden zur Behandlung von Herpes Virus Infektionen eingesetzt.*

Die meisten Wirkstoffe, die zur Zeit zur Behandlung von VZV-Infektionen eingesetzt werden, haben diesen Wirkmechanismus [96].

1.4.2 Struktur der Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK)

Die VZV TK ist ein C_2 -symmetrisches Homodimer mit einem Molekulargewicht von 80.7 kDa [88]. In der Kristallstruktur (PDB-Code 1OSN) [97] sind die C_2 -symmetrischen Homodimere über zwei Disulfidbrücken zu einem Tetramer verknüpft – ein durch die Kristallisationsbedingungen hervorgerufenen Artefakt. Die Quartärstrukturanalyse in Lösung hat gezeigt, dass die VZV TK als Homodimer katalytisch aktiv ist [88].

Die Monomere der VZV TK besitzen die typischen Strukturmerkmale der Nucleosid Monophosphat-Kinasen (NMP-Kinasen). Die Beweglichkeit der einzelnen Domänen (Abb. 1.27) der NMP-Kinasen ist gut untersucht [98]. Der Kern (CORE) besteht aus einem fünfsträngigen parallelen β -Faltblatt, umgeben von zwölf α -Helices. Bei der Bindung von Substrat (dT) und Kofaktoren (ATP und Mg^{2+} -Ionen) an die aktive Tasche des Enzyms ändert sich vor allem die Konformation der durch eine flexible Schleife gebildeten LID-Domäne. Die Konformation der aus drei α -Helices bestehenden NMP_{bind} -Domäne ändert sich nur geringfügig, und die Konformation der CORE-Domäne bleibt unverändert [98, 99].

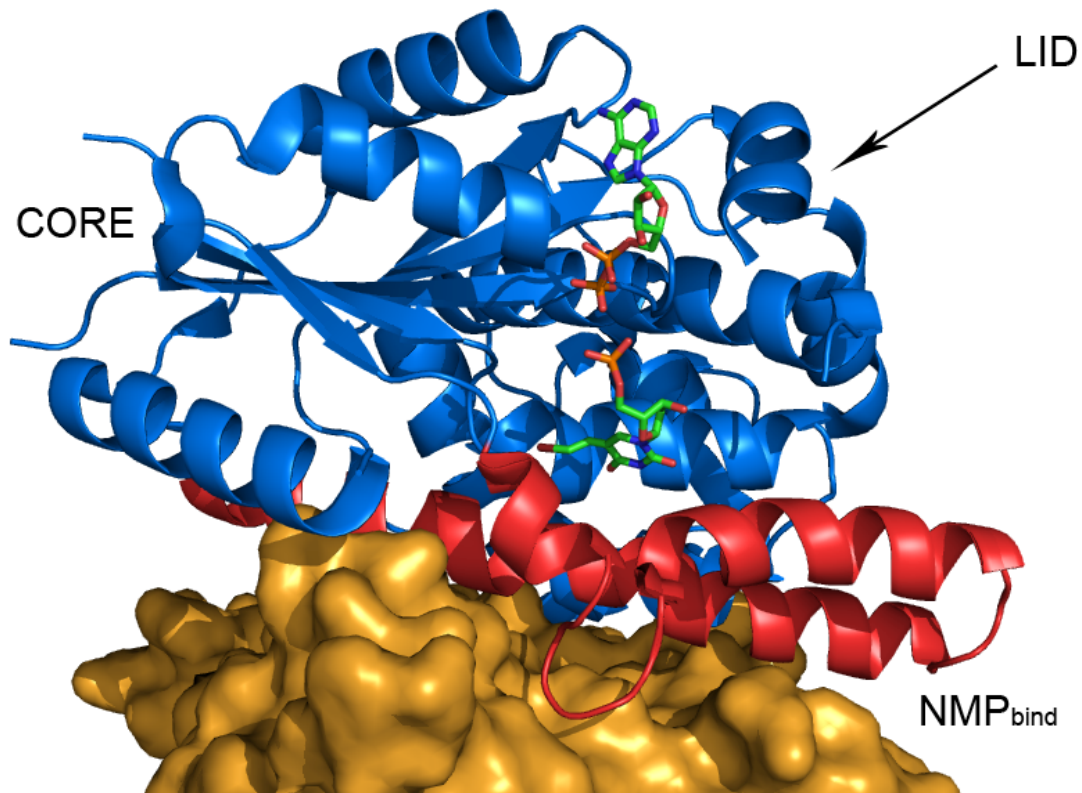


Abb. 1.27 *Struktur des VZV TK-Homodimers mit gebundenem ADP und dem Inhibitor (E)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridin-5'-monophosphat (Brivudin [95]), welcher die dT-Bindungsstelle besetzt. Die CORE-Domäne ist blau und die zum Teil bewegliche NMP_{bind}-Domäne rot gefärbt. Die Lage der sehr flexiblen, in der Kristallstruktur nicht vollständig aufgelösten LID-Domäne, ist durch den Pfeil angedeutet. Braun dargestellt ist die zweite Protein-Untereinheit.*

Für das strukturbasierte Design von Inhibitoren der Dimerisierung der VZV TK ist die konformationelle Stabilität der Kontaktfläche bei der Dissoziation des Protein-Komplexes in Lösung von grundlegender Bedeutung.

Deutliche Hinweise dafür, dass die freien Untereinheiten der VZV TK in Lösung eine ähnliche Tertiärstruktur aufweisen könnten wie im Homodimer liefert der Vergleich mit der homologen, in Lösung als Monomer vorliegenden Herpes Simplex Virus Typ 1 Thymidin Kinase (HSV1 TK) [82]. Die Tertiärstruktur des Monomers der VZV TK lässt sich sehr gut mit derjenigen der HSV1 TK (PDB-Code 1E2K) überlagern [97]. Die mittlere Abweichung der Atome im Peptid-Rückgrat beträgt dabei nur 1.3 Å (Abb. 1.28), obwohl die Aminosäuresequenz der beiden Proteine nur zu 30% übereinstimmt (Abb. 1.29). *Molecular Dynamics*-Berechnungen zeigen, dass auch die konformationelle Dynamik des Monomers der VZV TK mit derjenigen der

1.4.3 Der *Hot Spot* der VZV TK

Die *Hot Spots* im VZV TK-Homodimer stechen bei Betrachtung der Kontaktfläche sofort ins Auge. Während der zentrale Bereich zwischen den Protein-Untereinheiten eine relativ polare für das Lösungsmittel zugängliche Region bildet, befinden sich die wichtigsten hydrophoben Kontakte am Rand der Kontaktfläche.

Die VZV TK hat einen klassischen *Hot Spot* bestehend aus den drei Aminosäuren Leu276, Trp277 und Trp279, welche das Ende einer α -Helix bilden, deren Achse abgewinkelt zur Ebene der Kontaktfläche orientiert ist. Die Region auf der anderen Protein-Untereinheit, mit der die drei Aminosäurereste mit der relativen Position i , $i+1$, $i+3$ wechselwirken, dient als Bindungsstelle für die Inhibitoren der Dimerisierung (Abb. 1.30).

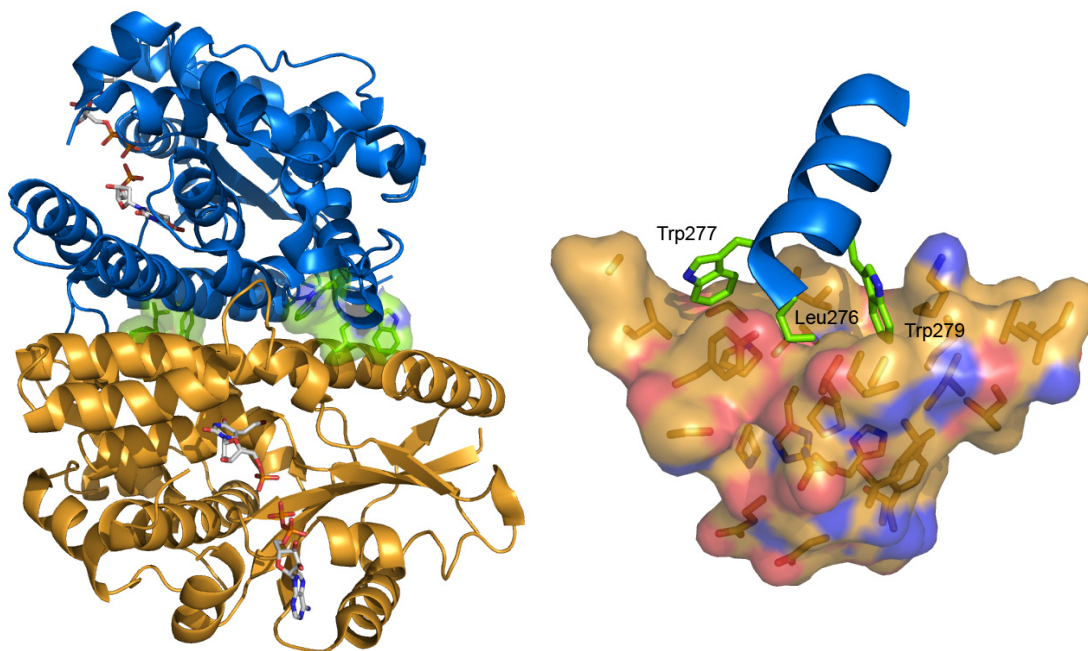


Abb. 1.30 Die drei Aminosäuren Leu276, Trp277 und Trp279 (grün) der VZV TK bilden den Hot Spot an der Kontaktfläche des VZV TK-Homodimers.

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit wurden durch die Arbeitsgruppe von Prof. L. Scapozza an der Universität Genf Aminosäuren in der Umgebung des *Hot Spots* der VZV TK zu Alanin mutiert. Die Mutation der drei Aminosäuren Leu276, Trp277 und Trp279 hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Aktivität des Proteins. Die Grössenbestimmung mittels Gelfiltrations-Chromatographie zeigte, dass

hauptsächlich Dimer vorlag, und die katalytische Aktivität war kaum beeinträchtigt. Ein fünffach-Mutant, bei dem nebst Leu276, Trp277 und Trp279 auch Tyr52 und Glu59 durch Alanin ersetzt wurden (Abb. 1.31), ist hingegen katalytisch inaktiv. Die Molekulargewichtsbestimmung mittels Gelfiltrations-Chromatographie ergab einen dem Monomer entsprechenden Wert von 41 kDa. Dass es sich bei der inaktiven Spezies um den fünffach-Mutanten handelt, wurde durch MS-Sequenzierung und einen *Western-Blot* bestätigt.

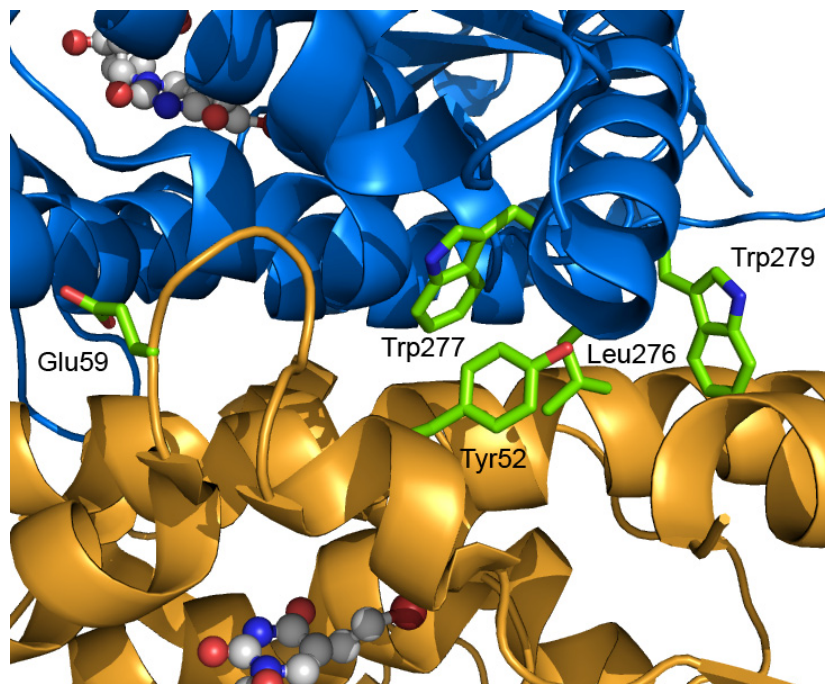


Abb. 1.31 *Mutation der Aminosäuren Tyr52, Glu59, Leu276, Trp277 und Trp279 führt zu einem katalytisch inaktiven Monomer.*

Diese Untersuchungen zeigen, dass Aminosäurereste an der Kontaktfläche der zwei Proteinuntereinheiten für die Funktion der VZV TK essentiell sind, was zur Vermutung führte, dass eine Inhibition der Dimerisierung der VZV TK zu einem Funktionsverlust des Enzyms führen sollte.

1.4.4 Kompetitive Inhibition der VZV TK-Dimerisierung

Die bezüglich der Protein-Untereinheiten kompetitive Inhibition der Dimerisierung der VZV TK setzt die Dissoziation in einem Dimer-Monomer Gleichgewicht voraus. Aufgrund der vorhandenen Daten kann man davon ausgehen, dass die VZV TK-

Untereinheiten in Gegenwart von Substrat (dT) und Kofaktoren (ATP und Mg^{2+} -Ionen) in Lösung konformationell stabil sind. Die Bindungstasche am *Hot Spot* ist durch α -Helices der relativ starren CORE- und NMP_{bind} -Domänen umgeben und bietet Raum für einen wirkstoffähnlichen Liganden. Dies sollte die Bildung stabiler Monomer-Ligand Komplexe ermöglichen und damit die Inhibition der Protein-Protein-Wechselwirkung nach dem in Abb. 1.32 vorgeschlagenen kompetitiven Mechanismus erlauben.

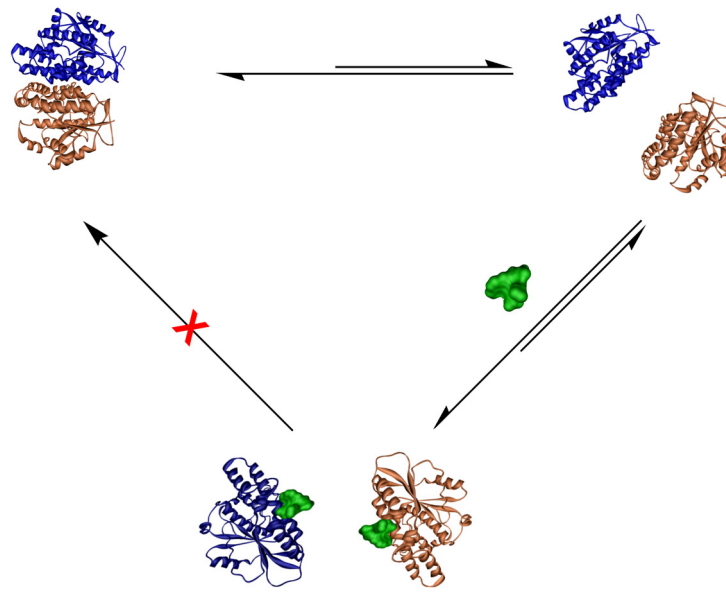


Abb. 1.32 Schematische Darstellung des Mechanismus der kompetitiven Inhibition der Dimerisierung der VZV TK. Der Inhibitor (grün) bindet an die Bindungstaschen an der Kontaktfläche der dissoziierten Untereinheiten und hemmt so deren Assoziation zum Dimer.

1.5 Ziele

Trotz der zahlreichen potentiellen Targets sind wirkstoffähnliche und potente Inhibitoren von Protein-Protein-Wechselwirkungen selten – insbesondere solche, die durch einen strukturbasierten Ansatz entwickelt wurden. Dieses Projekt sollte zeigen, dass das strukturbasierte Design bei sorgfältiger Auswahl eines Targets genauso Erfolg haben kann wie bei der Entwicklung klassischer Enzyminhibitoren, welche an die aktive Tasche eines Proteins binden.

1.5.1 Kriterien für die Auswahl der VZV TK

Da bekannt war, dass die Entwicklung von Inhibitoren einer Protein-Protein-Wechselwirkung mittels strukturbasiertem Design eine riskante Angelegenheit darstellen würde, und es sich bei dieser Arbeit um ein völlig neues Projekt handelte, war die biologische Funktion bei der Auswahl des Targets von sekundärer Bedeutung. Es wurde nach einem Protein-Komplex mit einem ausgeprägten *Hot Spot* und einer geeigneten Bindungstasche für einen niedermolekularen Liganden an der Kontaktfläche gesucht. Zudem sollte das Protein in grossen Mengen und in reiner Form isolierbar sein, um umfangreiche Untersuchungen einschliesslich der Entwicklung neuer Assays zu ermöglichen. Die VZV TK erfüllte diese Kriterien. Das Projekt wurde in zwei Aufgabenbereiche aufgeteilt: (i) das strukturbasierte Design und die Synthese der potentiellen Dimerisierungsinhibitoren und (ii) die Messung der biologischen Aktivität der Verbindungen im Rahmen einer Kooperation. Während das strukturbasierte Design und die Synthese Aufgabe des Autors dieser Arbeit waren, lag die Verantwortung für die Messungen der *in vitro* Daten bei der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. L. Scapozza an der Universität Genf. Eine Kooperation zur Messung der biologischen Aktivität der Verbindungen war eine entscheidende Voraussetzung und demzufolge ein wichtiges Kriterium bei der Auswahl der VZV TK als Target.

1.5.2 Vorgehen

Im Gegensatz zu *Hamiltons* Ansatz bestand nicht die Absicht, neue α -Helix-Mimetika zu entwerfen. Die *ab initio* zu entwerfenden wirkstoffähnlichen Liganden sollten eine

optimale sterische und elektronische Komplementarität zur vorliegenden Bindungstasche an der Kontaktfläche der VZV TK aufweisen und strukturell einfach aufgebaut sein. Es sollte analog vorgegangen werden wie beim Entwurf von klassischen Enzyminhibitoren.

Da davon ausgegangen wurde, dass die Inhibition der Dimerisierung der VZV TK zu einem Funktionsverlust des Enzyms führen würde, wurden für die *in vitro* Evaluation primär die bereits in der Literatur [88] beschriebenen, zum Teil aktivitätsbasierten Methoden in Betracht gezogen: Ein schneller Überblick über den Einfluss der potentiellen Dimerisierungsinhibitoren auf die katalytische Aktivität der VZV TK sollte anhand des in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen HPLC-Assays erhalten werden. Ein auf der Umsetzung von ^3H -markiertem Thymidin beruhender Radioassay [88] sollte zur Messung kinetischer Parameter (K_m , k_{cat} , K_i) dienen, während mittels *Ferguson Plot*-Analysen oder mittels Gelfiltrations-Chromatographie das Molekulargewicht der VZV TK in Gegenwart der Dimerisierungsinhibitoren bestimmt werden und damit die Inhibition der Dimerisierung nachgewiesen werden sollte.

Das Ziel der Arbeit bestand darin, anhand von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen eine Hypothese über den Bindungsmodus der potentiellen Dimerisierungsinhibitoren zu formulieren, welche im Anschluss an diese Arbeit durch aufwendigere Methoden bewiesen werden sollte.

2. Strukturbasiertes Design und Synthese

2.1 Problemstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten durch strukturbasiertes Design und Synthese wirkstoffähnliche Inhibitoren der Dimerisierung der homodimeren Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK) entwickelt werden, wobei die Inhibitoren ein optimales pharmakokinetisches Profil aufweisen sollten.

Das primäre Ziel war die Synthese einer Auswahl an potentiellen Dimerisierungsinhibitoren, welche anhand von Struktur-Aktivitätsbeziehungen Hinweise über die Wechselwirkung mit der Bindungstasche an der Kontaktfläche des VZV TK-Monomers liefern sollten. Durch aufwendigere *in vitro* Untersuchungen sollte anschliessend gezeigt werden, dass die Dimerisierung der VZV TK durch die wirkstoffähnlichen Liganden inhibiert wird. Die biologischen Resultate werden in Kapitel 3 beschrieben und ausführlich diskutiert.

2.2 Analyse der Bindungstasche und Entwurf des Grundgerüsts

Als Grundlage für das strukturbasierte Design der Dimerisierungsinhibitoren diene die Kristallstruktur der VZV TK mit gebundenem (*E*)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridin-5'-monophosphat (*Brivudin*) und ADP (PDB-Code 1OSN) [97]. Die Analyse der Bindungsstelle und das Design der Inhibitoren geschah mit Hilfe der Software *MOLOC* [101].

Die Bindungsstelle am *Hot Spot* der VZV TK lässt sich in drei Taschen (A, B, C) unterteilen (Abb. 2.1). Von besonderem Interesse für den Entwurf eines Liganden ist einerseits die hydrophobe A-Tasche, welche durch Met100 Lys103, Leu107, Leu329, Leu332 und Val333 begrenzt wird, und andererseits die B-Tasche zwischen Met100 und Pro49, welche einen H-Brücken-Akzeptor in Form der C=O-Gruppe von Gly 47 enthält. Die relativ flache und lösungsmittlexponierte hydrophobe C-Tasche im Bereich von Pro96 ist umgeben von Tyr52, Leu56, Ser95 und Ile99, welche zusätzliche hydrophobe Kontakte zu einem Liganden erlauben.

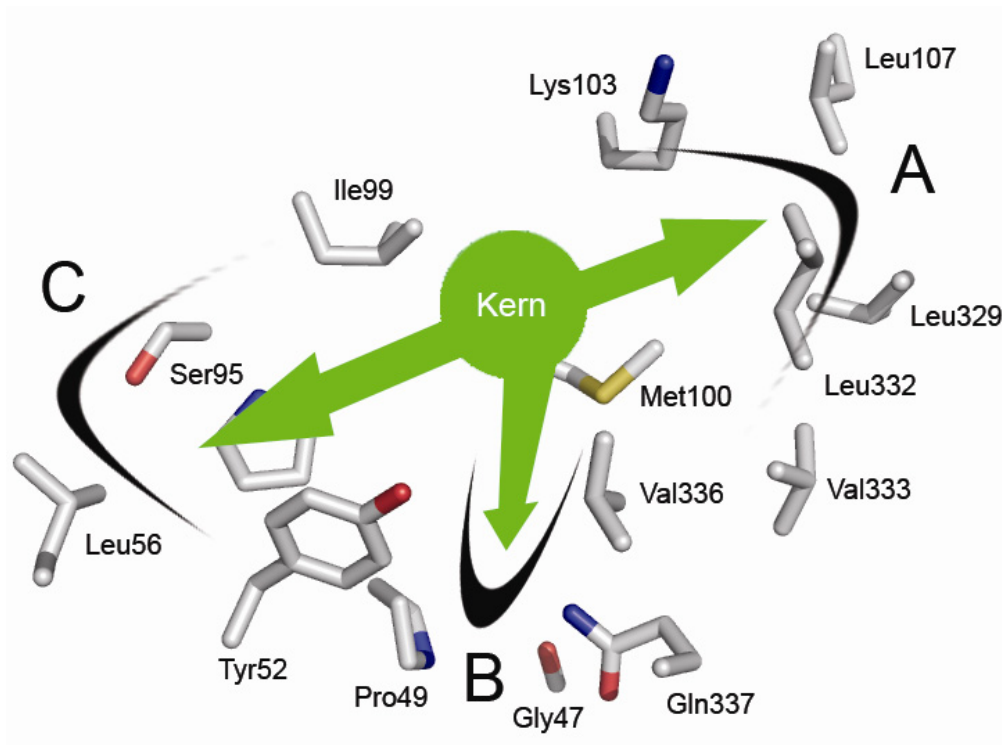


Abb 2.1 Die Bindungsstelle am Hot Spot der VZV TK lässt sich in drei Taschen (A, B, C) unterteilen, welche willkürlich benannt wurden. Die entworfenen Inhibitoren besitzen drei Substituenten die von einer zentralen Plattform (Kern) ausgehend mit den drei Bereichen der Bindungsstelle interagieren.

Das Grundgerüst der Inhibitoren sollte möglichst einfach aufgebaut sein. Aufgrund ihrer achiralen Struktur, der geeigneten Grösse und der passenden Ausrichtung der Substituenten kamen trisubstituierte heteroaromatische Fünfringe als zentrale Plattform in Frage: Thiazole, 1,2,4-Triazole oder Imidazole (Abb 2.2).

Verglichen mit den Thiazolen sind 1,2,4-Triazole oder Imidazole synthetisch einfacher zugänglich, weshalb die Thiazole in einer frühen Phase verworfen wurden. Aufgrund des relativ kurzen Syntheseweges rückten vorerst die 1,2,4-Triazole ins Zentrum des Interesses, welche schliesslich durch die Imidazole ersetzt wurden, die im Modell verglichen mit den 1,2,4-Triazolen deutliche Vorteile aufweisen und *in vitro* aktiv sind.

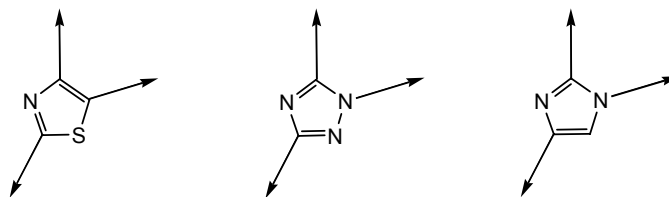


Abb. 2.2 Mögliche zentrale Plattformen, welche beim Entwurf der Dimerisierungsinhibitoren in Betracht gezogen wurden.

Das strukturbasierte Design führte zu einer Reihe trisubstituierter 1,2,4-Triazole und Imidazole, welche als potentielle Dimerisierungsinhibitoren in Frage kamen (Abb. 2.3).

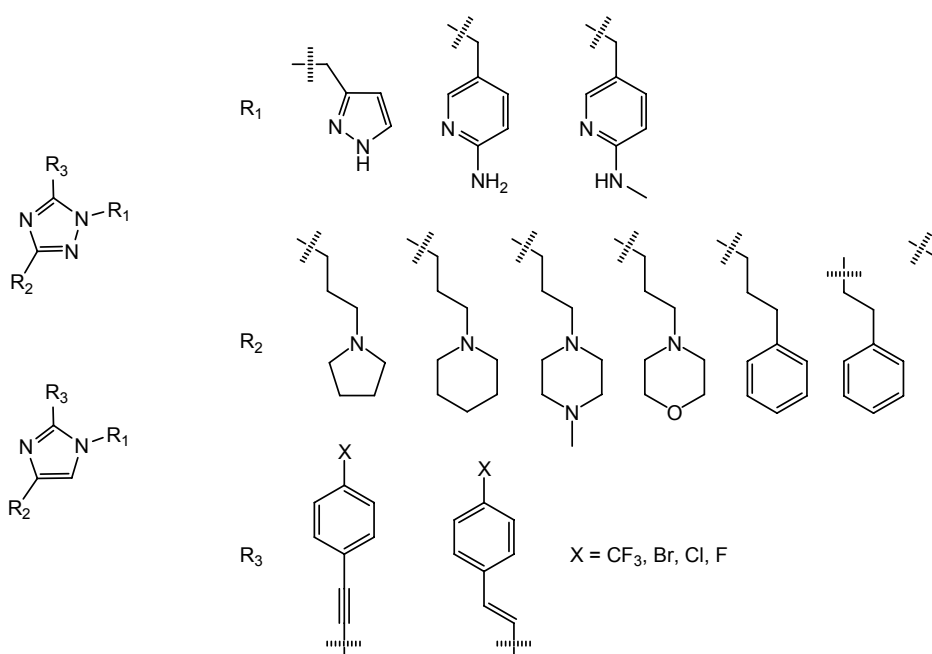


Abb. 2.3 Eine Auswahl aus dieser Serie potentieller Inhibitoren der VZV TK-Dimerisierung wurde im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert.

Beim Entwurf der Liganden wurden die frei drehbaren Aminosäurereste, welche in direktem Kontakt zum Inhibitor standen flexibel gewählt, während die übrigen Atomkoordinaten des Proteins fixiert wurden.

2.3 Potentielle Dimerisierungsinhibitoren mit 1,2,4-Triazol-Gerüst

2.3.1 Strukturbasiertes Design

Die erste Klasse der entworfenen Verbindungen enthält einen 1,2,4-Triazol-Kern mit einem Aminopyridinsubstituenten in der B-Tasche und einem *para*-disubstituierten Aromaten in der A-Tasche, welcher durch eine Doppelbindung mit der zentralen Plattform verknüpft ist (Abb. 2.4).

In den Modellrechnungen erwies sich das zentrale Triazol mit dem Aminopyridinsubstituenten in der B-Tasche als essentiell für die Bindungseigenschaften der Liganden. Das Aminopyridin ist bezüglich der Ebene des Triazols senkrecht orientiert, wobei die Aminogruppe eine H-Brücke zum Sauerstoffatom vom Gly47 (3.0 Å) bildet (Abb. 2.5).

In der A-Tasche ist genügend Raum für einen aromatischen Ring vorhanden, dessen π -System eine attraktive Wechselwirkung mit dem Schwefel von Met100 eingehen kann. Ein *para*-Substituent am Aromaten findet Platz in einer hydrophoben Tasche, welche durch Ile104, Leu107, Leu329 und Val333 gebildet wird.

Potentielle Dimerisierungsinhibitoren wie **1** besitzen sämtliche für die Bindung notwendigen Eigenschaften und wurden deshalb für die erste Synthese ausgewählt, obwohl der Ethylsubstituent in der C-Tasche etwas klein und die Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar von N(2) am Triazol mit dem Aromaten von Tyr52 ungünstig schienen.

Entscheidend war in der Anfangsphase, möglichst schnell zu Zielverbindungen zu gelangen, deren Eigenschaften *in vitro* untersucht werden sollten. Es war geplant, durch Vergleich der *in vitro* Aktivitäten von Verbindungen wie **1** mit Analoga ohne Aminogruppe erste Hinweise für eine mögliche Interaktion des Aminopyridins mit der B-Tasche der VZV TK zu gewinnen.

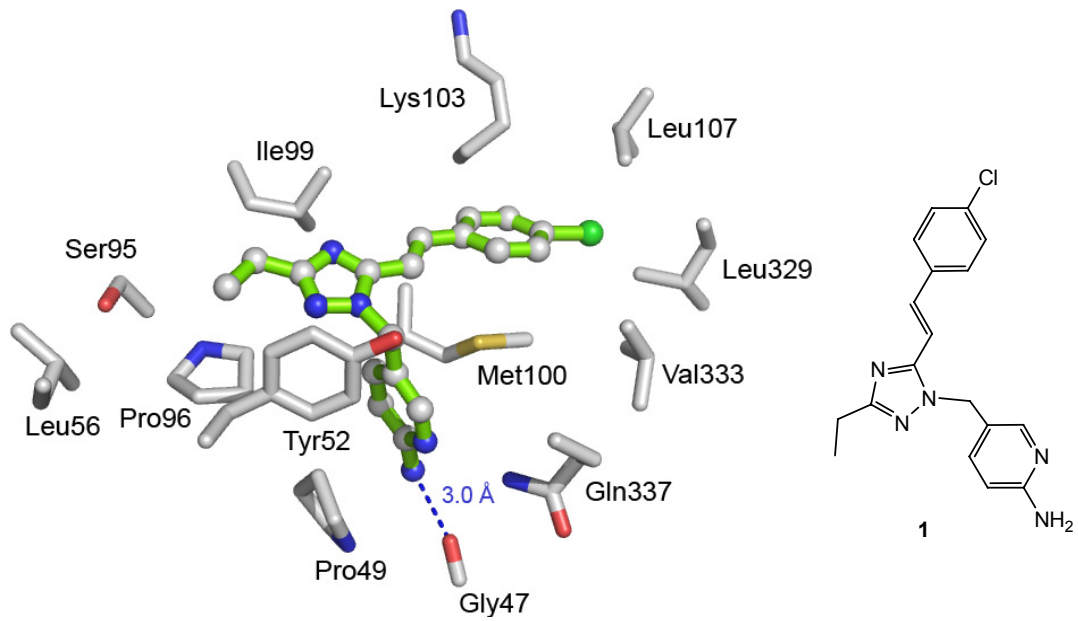


Abb. 2.4 Wechselwirkung des potentiellen Dimerisierungsinhibitors **1** mit der Bindungsstelle an der Kontaktfläche der VZV TK.

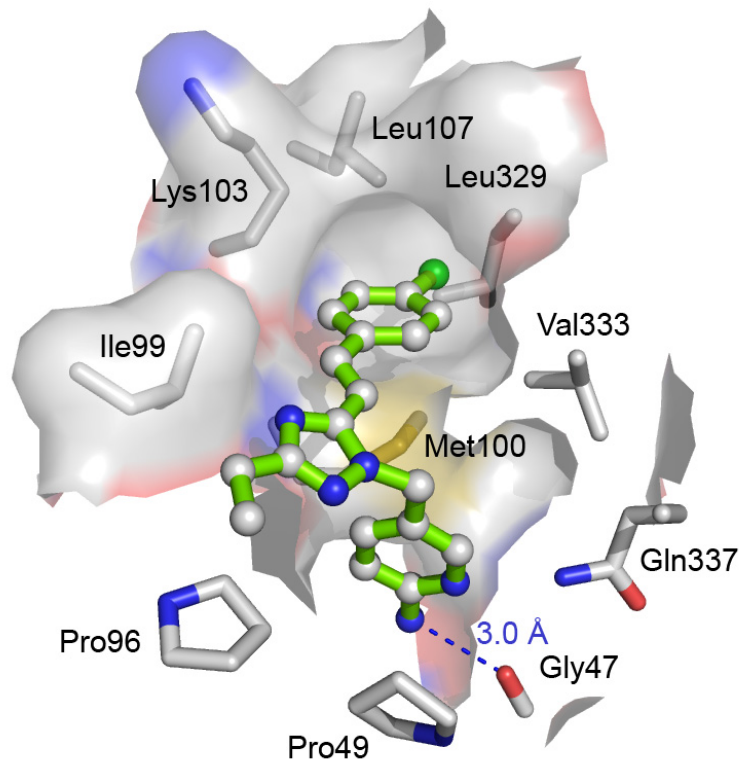
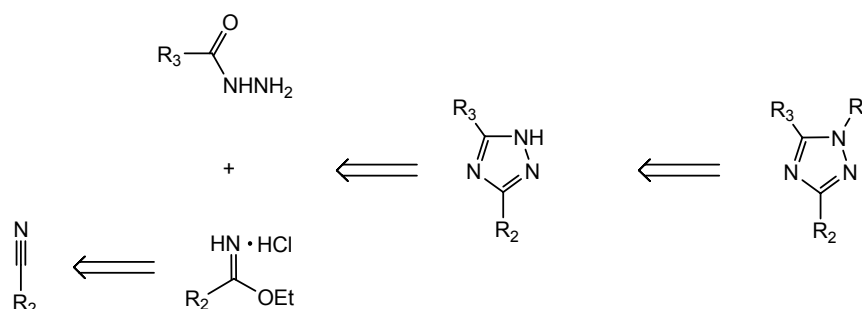


Abb. 2.5 Interaktionen des 4-Chlorarylrestes von **1** in der A-Tasche der Bindungsstelle der VZV TK. Der Aminopyridinsubstituent liegt in der B-Tasche zwischen Met100 und Pro49 und bildet eine H-Brücke zu Gly47.

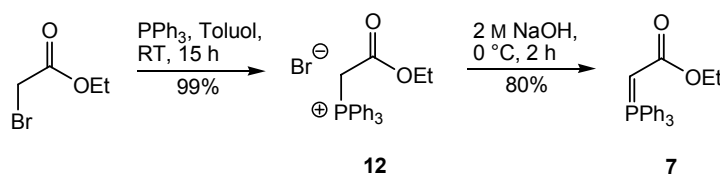
2.3.2 Synthese der 1,2,4-Triazole

3,5-Disubstituierte 1,2,4-Triazole sollten, ausgehend von einem Nitril und einem Säurehydrazid, zugänglich sein [102]. Der dritte Substituent an N(1) oder N(2) sollte anschliessend durch nucleophile Substitution eingeführt werden, wobei zwei regioisomere Produkte entstehen (Schema 2.1).

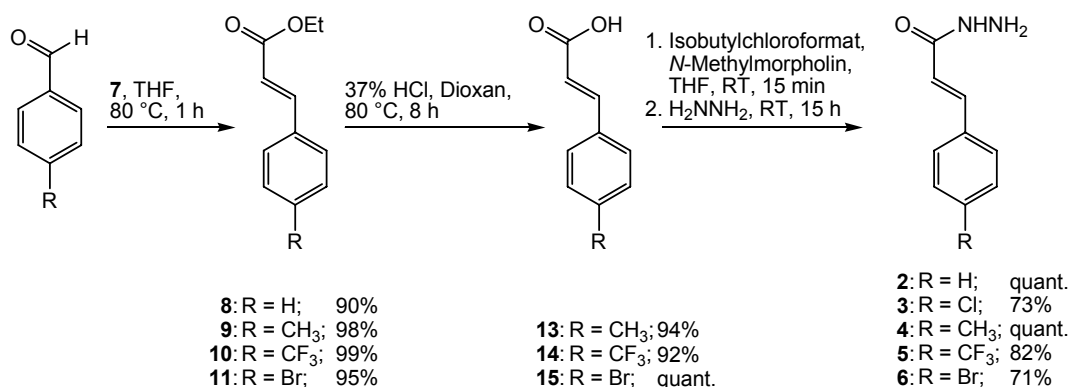


Schema 2.1 Strategie zur Synthese 1,3,5-trisubstituierter 1,2,4-Triazole.

Die Säurehydrazide **2-6** (Schema 2.3) wurden ausgehend von den entsprechenden Aldehyden synthetisiert, welche mit dem Ylid **7** in einer *Wittig*-Olefinierung zu den entsprechenden (*E*)-Zimtsäureethylestern **8-11** umgesetzt wurden. Das *Wittig*-Reagens **7** war ausgehend vom Phosphoniumbromid **12** in grossen Mengen zugänglich (Schema 2.2) [103, 104]. Die Zimtsäuren **13-15** entstanden durch Hydrolyse der Ethylester in einem 1:1-Gemisch von konzentrierter wässriger Salzsäure und Toluol (Schema 2.3).

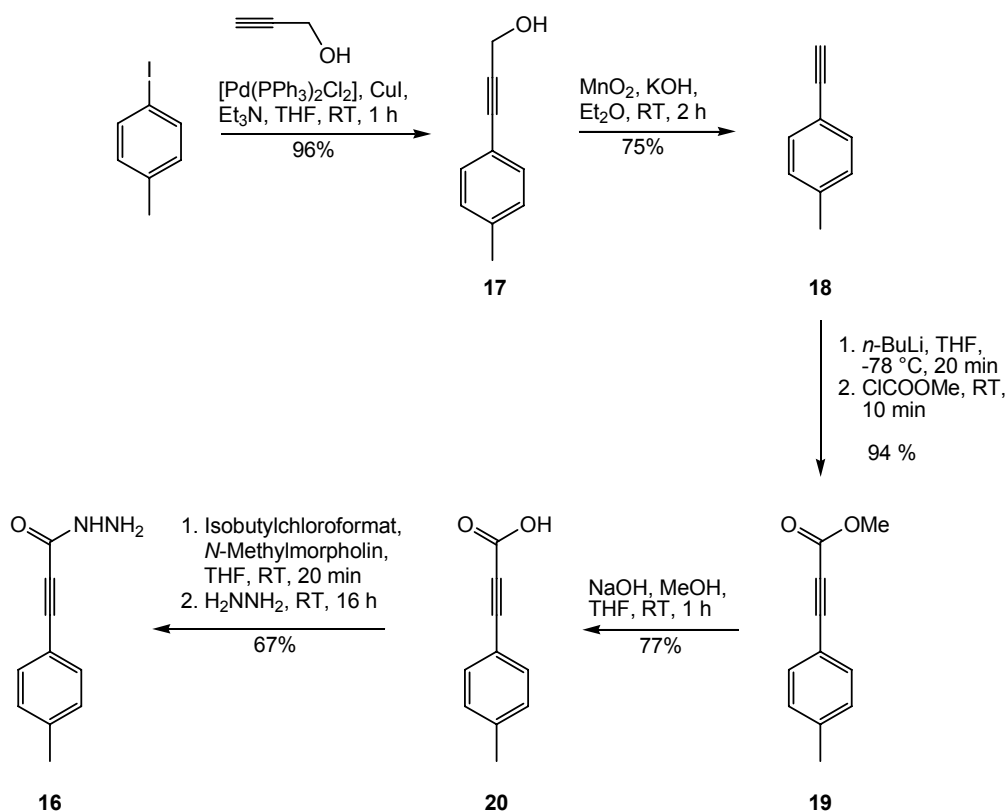


Schema 2.2 Synthese des Ylids **7**.



Schema 2.3 Synthese der Zimtsäurehydrazide ausgehend von den entsprechenden Aldehyden. Zimtsäure und 4-Chlorzimtsäure sind kommerziell erhältlich.

Die Synthese des Säurehydrazids **16** gelang in fünf Stufen, ausgehend von 1-Iod-4-methylbenzol (Schema 2.4).

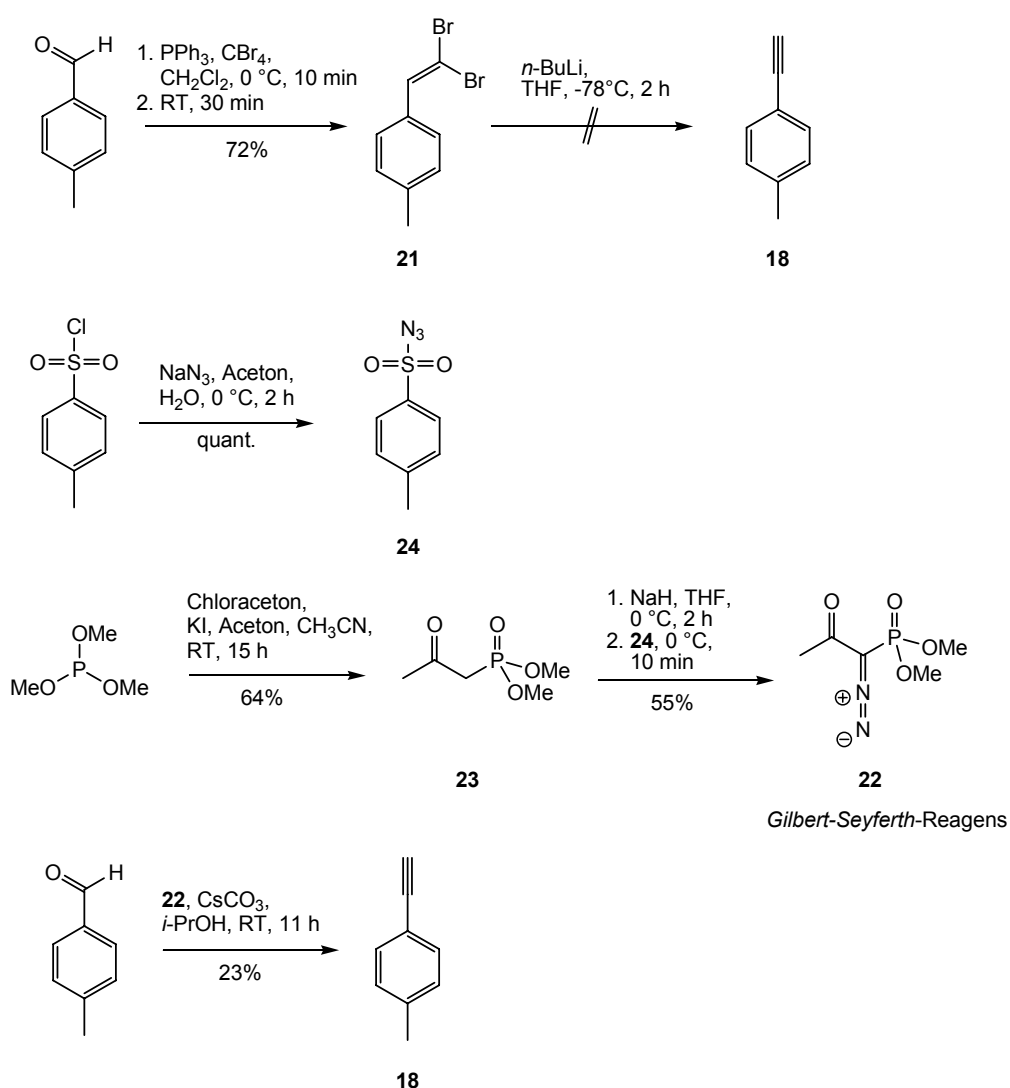


Schema 2.4 Synthese des Säurehydrazids **16**, ausgehend von 1-Iod-4-methylbenzol.

Die *Sonogashira*-Kupplung zum Alkohol **17** verlief in sehr guter Ausbeute [105]. Das Acetylen **18** war durch *in situ* Oxidation zum Aldehyd und Decarbonylierung mit pulverisiertem KOH zugänglich [105]. Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und

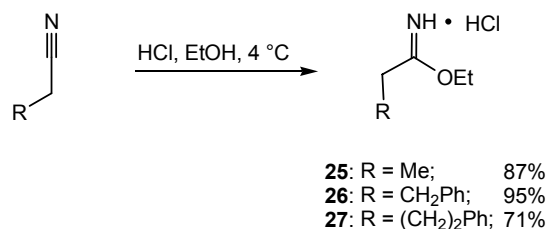
anschliessende Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester lieferte den Ester **19**, welcher verseift (**20**) und anschliessend zum Säurehydrazid **16** umgesetzt wurde.

Der Versuch, das Acetylen **18** mittels einer *Corey-Fuchs*-Dibromolefinierung (**21**) und anschliessender Eliminierung herzustellen, führte zu Gemischen. Die Umsetzung von *p*-Tolualdehyd zum Acetylen **18** nach der *Gilbert-Seyferth*-Methode [106, 107] gelang nur in schlechter Ausbeute (Schema 2.5). Das *Gilbert-Seyferth*-Reagens (**22**) wurde ausgehend von Phosphonat **23** durch Deprotonierung und Umsetzung mit Tosylhydrazid **24** erhalten. Verbindung **23** ist ausgehend von Trimethylphosphit in einer *Arbuzov*-Reaktion zugänglich [106].



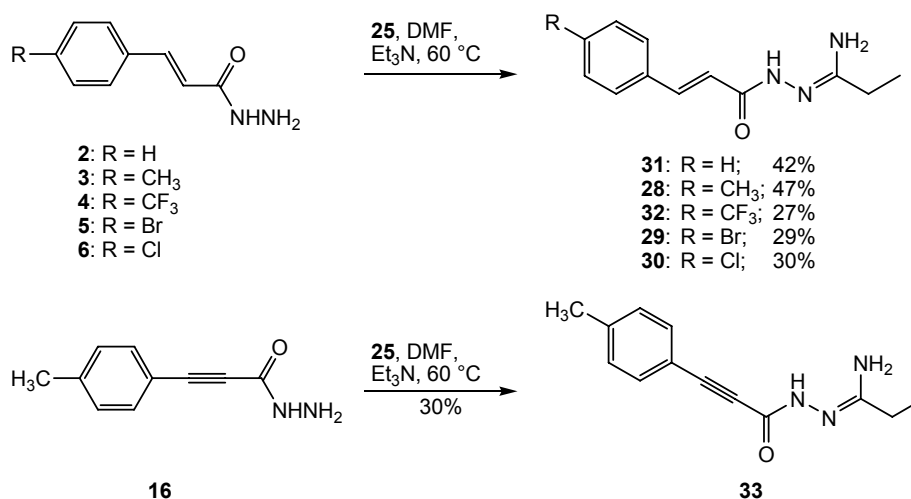
Schema 2.5 Versuche zur Synthese des Acetylen **18**.

Die nächste Stufe beim Aufbau der Triazole war die Addition der Säurehydrazide an die entsprechenden Imidester **25** [108], **26** [109] oder **27** [110], welche ausgehend von den entsprechenden Nitrilen in einer *Pinner*-Reaktion zugänglich waren (Schema 2.6).



Schema 2.6 *Synthese der Imidester 25, 26 und 27 in einer Pinner-Reaktion.*

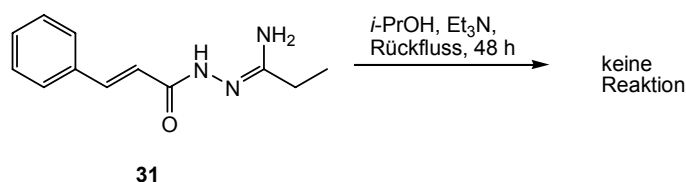
Zuerst wurde Imidester **25** weiter umgesetzt. Anders als in [102] beschrieben, reagierten die Zimtsäurehydrazide in Gegenwart von **25** nicht direkt zu den Triazolen, sondern es wurde jeweils ein stabiles offenkettiges Hydrazonamid isoliert (Schema 2.7). Die Reaktion verlief nicht sehr sauber. Die Hydrazonamide **28-30** wurden durch Ausfällen und anschließende Umkristallisation in reiner Form erhalten, während **31-33** chromatographisch gereinigt werden mussten.



Schema 2.7 *Synthese der ethylsubstituierten Hydrazonamide durch Addition der Säurehydrazide an den Imidester 25.*

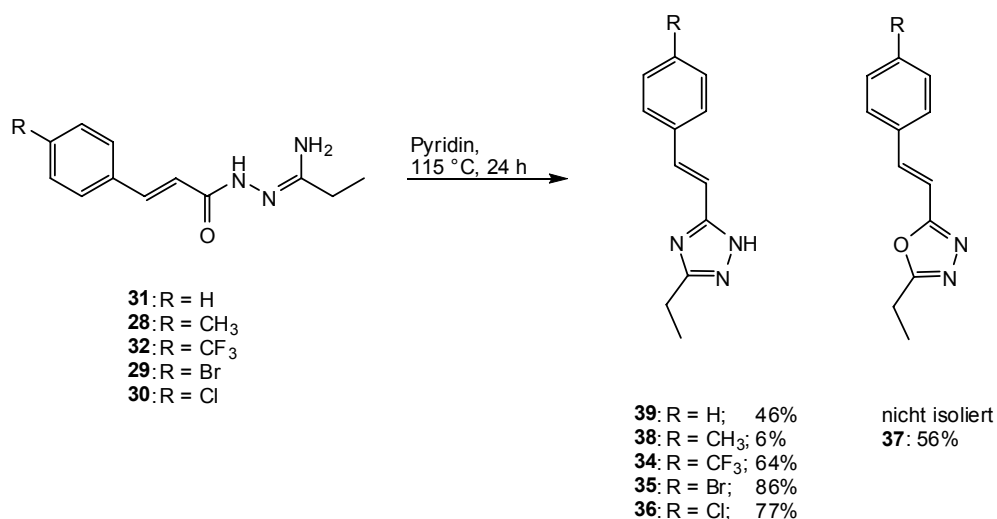
Die Cyclisierung zu den 1,2,4-Triazolen erforderte wesentlich harschere Bedingungen als in der Literatur [102] beschrieben. Hydrazonamid **31** war während 48 h unter Rückfluss in einem Gemisch von *i*-PrOH und Triethylamin stabil (Schema 2.8). Dies

mag daran liegen, dass die Löslichkeit der Hydrazoneamide in gängigen organischen Lösungsmitteln generell schlecht ist. Als auch die Zugabe von DMF nicht zum Erfolg führte, wurde das Lösungsmittel durch Pyridin ersetzt, wobei sich der Feststoff unter Rückfluss langsam löste.



Schema 2.8 Versuchte Cyclisierung von **31** unter den in [102] beschriebenen Bedingungen.

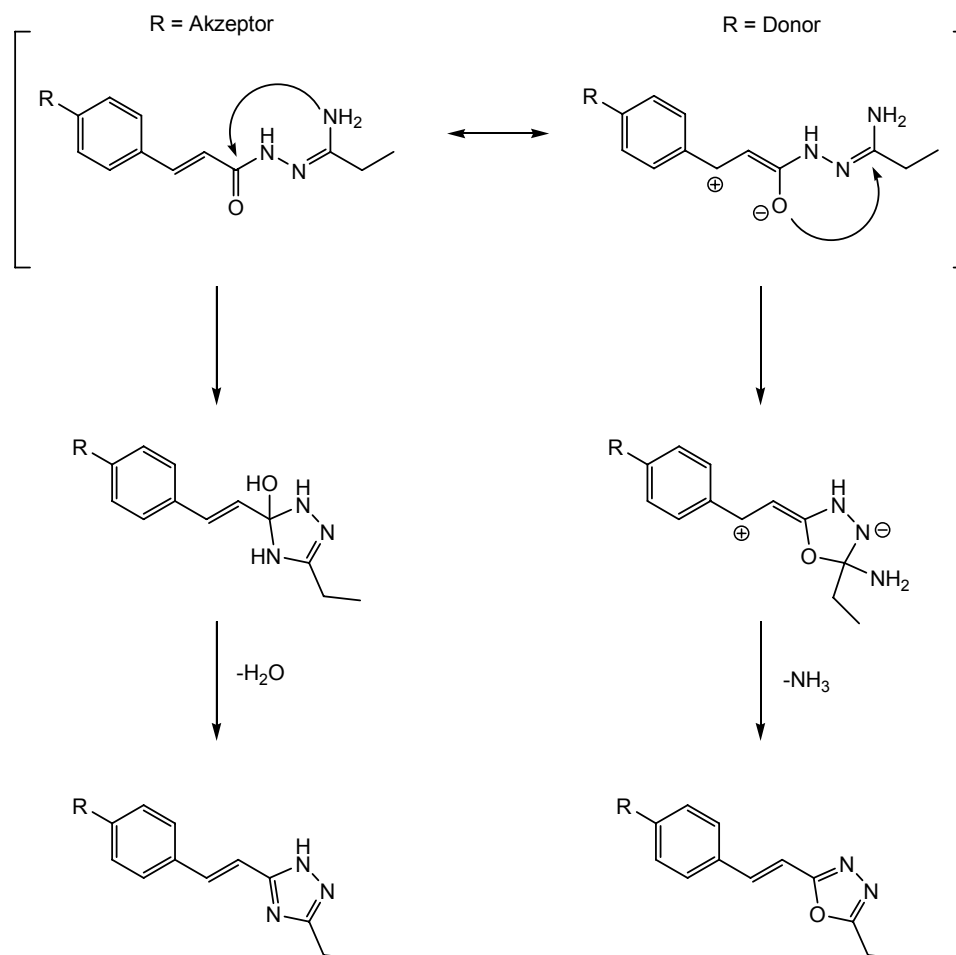
Die Hydrazoneamide **29**, **30** und **32** reagierten unter Rückfluss in Pyridin sehr sauber zu den entsprechenden 1,2,4-Triazolen **34-36**, während ausgehend von **31** und **28** Nebenprodukte entstanden. Bei der Umsetzung von **28** wurde hauptsächlich das unerwünschte Oxadiazol **37** isoliert und das Triazol **38** entstand nur in Spuren. Triazol **39** wurde in mässiger Ausbeute isoliert (Schema 2.9). Der Versuch, Hydrazoneamid **33** zum Triazol umzusetzen, führte zur Zersetzung des Startmaterials.



Schema 2.9 Hydrazoneamide mit elektronenziehendem Substituent R reagierten selektiv zu den 1,2,4-Triazolen.

Der induktive Effekt des Substituenten R hat einen massgeblichen Einfluss auf die Cyclisierung (Schema 2.10). Ist R elektronenziehend, so ist die Carbonylgruppe

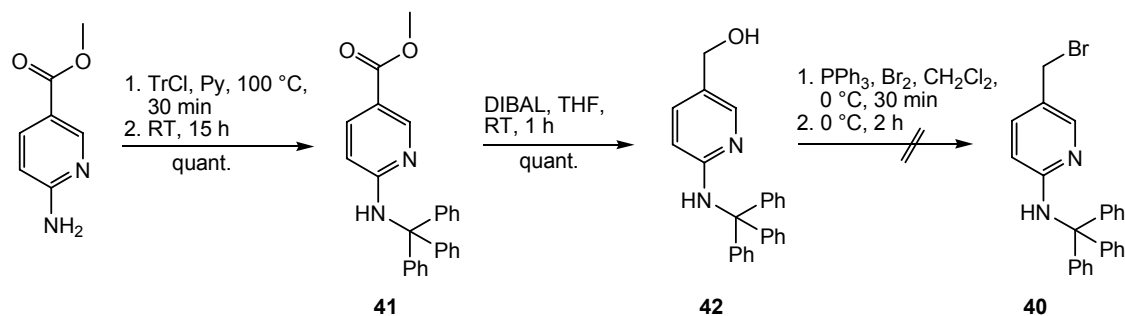
stärker für einen Angriff der Aminogruppe aktiviert und es entsteht praktisch ausschliesslich das gewünschte 1,2,4-Triazol. Hat R jedoch Donor-Charakter, so ist die Enolatform bevorzugt und es resultiert hauptsächlich das unerwünschte Oxadiazol, oder die Ausbeute an Triazol ist geringer.



Schema 2.10 *Abhängig vom Charakter des Substituenten R am Aromaten liefert die Cyclisierung bevorzugt 1,2,4-Triazole oder Oxadiazole.*

Ausgehend von den erhaltenen Triazolen war geplant, als Substituent für die B-Tasche ein Aminopyridin mittels einer *Mitsunobu*-Reaktion [111] oder durch nucleophile Substitution mit dem Bromid **40** einzuführen (Schema 2.11). Zur Synthese des Aminopyridin-Bausteins wurde 6-Aminonicotinsäure-methylester mit Triphenylchlormethan zum Trityl-geschützten Ester **41** umgesetzt. Dieser wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) zum Alkohol **42** reduziert. (Schema 2.11). Die Umsetzung von **42** zum Bromid **40** in einer *Mukaiyama*-Redoxkondensation [112]

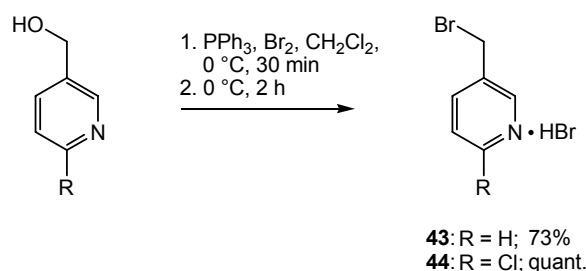
gelang jedoch nicht, obwohl diese Reaktion sonst problemlos verlief (vgl. Schema 2.12).



Schema 2.11 Synthese des Aminopyridin-Bausteins **42**.

Die versuchte Umsetzung des Alkohols **42** mit Triazol **34** unter *Mitsunobu*-Bedingungen verlief ebenfalls nicht erfolgreich. Da auch die Aktivierung von **42** zum Mesylat, Tosylat oder Triflat nicht sauber verlief, wurde später versucht, die Aminogruppe indirekt durch einen Chlor-Amin-Austausch ausgehend von einem Chlorpyridinsubstituenten einzuführen.

Die einfacheren Bromide **43** [113] und **44** [114] wurden ausgehend von den entsprechenden Hydroxymethylpyridinen synthetisiert (Schema 2.12). Bromid **43** wurde anschliessend durch nucleophile Substitution mit den Triazolen verknüpft (Schema 2.13).

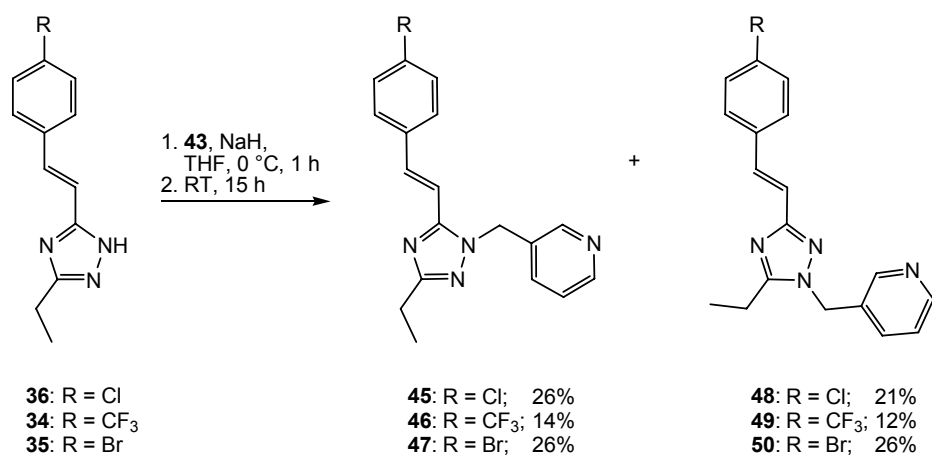


Schema 2.12 Synthese der Pyridin-Bausteine **43** und **44**.

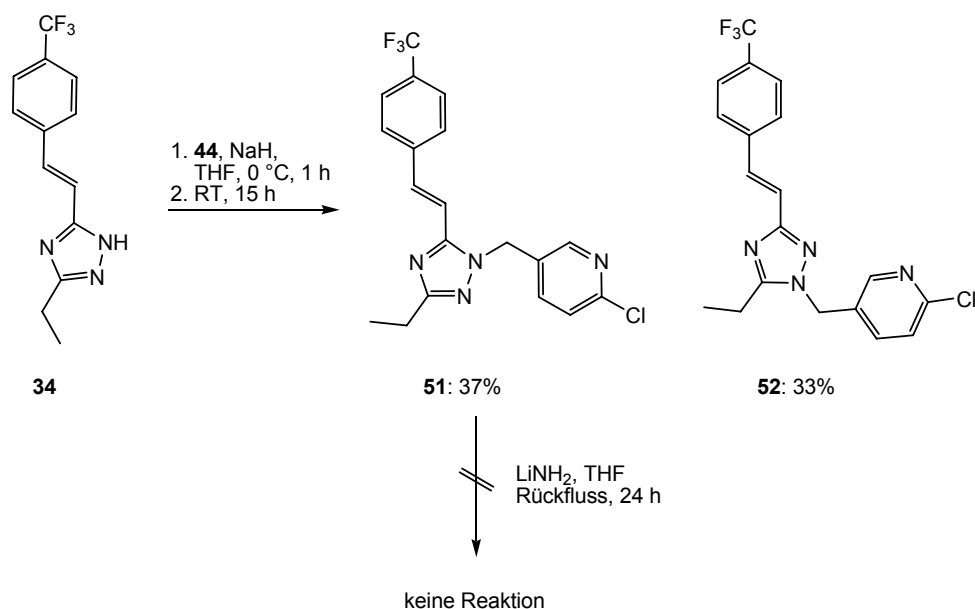
Zur Einführung des Pyridinsubstituenten wurde das entsprechende Triazol mit Natriumhydrid in THF deprotoniert und anschliessend bei 0 °C mit dem deprotonierten Bromid **43** versetzt. Die Umsetzung führte zu einem 1:1-Gemisch zweier Regioisomere, welche chromatographisch getrennt wurden. Die

trisubstituierten Triazole **45-47** mit dem Pyridinsubstituenten *ortho* zum Arylsubstituenten wurden vor den leicht polaren Regioisomeren **48**, **49** bzw. **50** eluiert (Schema 2.13)³.

Triazol **34** wurde mit Bromid **44** zu den regioisomern Chlorpyridinen **51** und **52** umgesetzt. Der versuchte Chlor-Amin-Austausch, ausgehend von **51**, blieb aber erfolglos (Schema 2.14).



Schema 2.13 Einführung des Pyridinsubstituenten an den Triazolen **34**, **35** und **36**.



Schema 2.14 Einführung der Chlorpyridine an **34**.

³ Die Regioisomere **45** und **48** wurden anhand von ¹H-NOE-Spektren zugeordnet, die weiteren Analoga durch Vergleich. Die ¹H-NOE-Spektren befinden sich im Anhang.

2.3.3 Einführung des Pyrazols als Vektor für die B-Tasche

Da die Einführung des Aminopyridins nicht gelang, wurde als Alternative ein Pyrazolsubstituent in Betracht gezogen, welcher ebenfalls in der Lage ist, eine H-Brücke zu Gly47 (3.0 Å) zu bilden. Gleichzeitig wurde die Einführung eines Phenethyl- oder 3-Phenylpropylsubstituenten (**53**) als Ersatz für die eher kleine Ethylgruppe in der C-Tasche geplant (Abb 2.6).

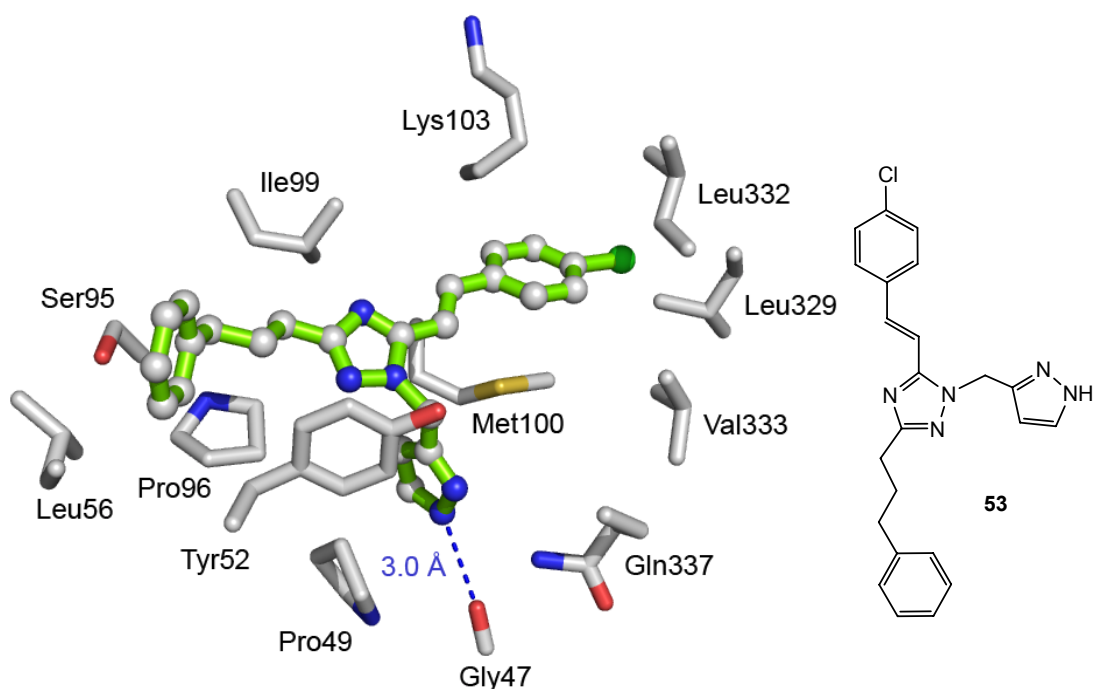
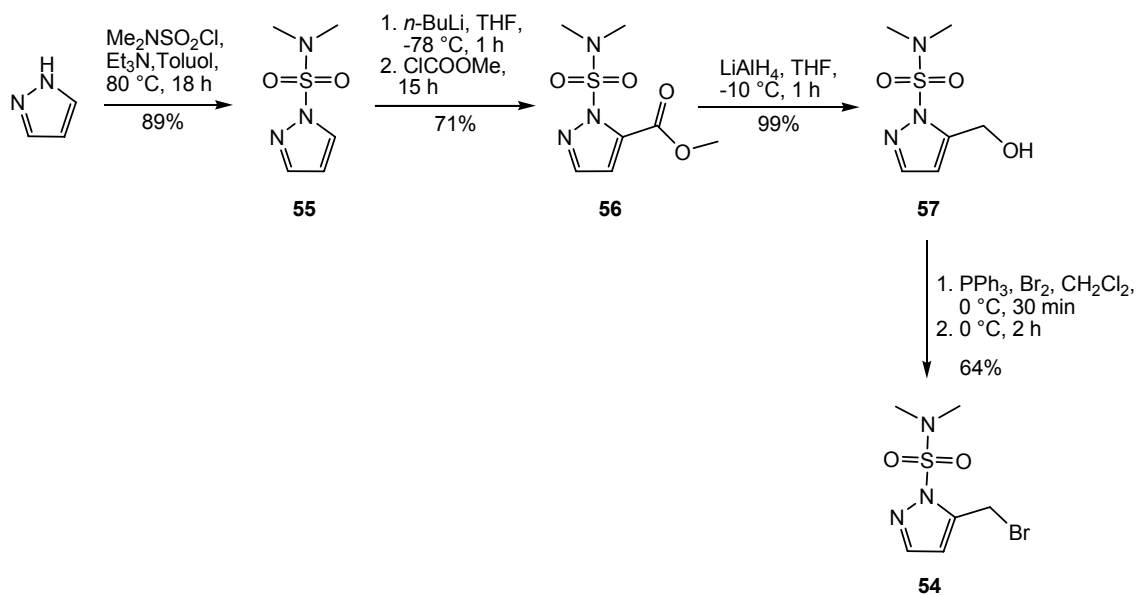


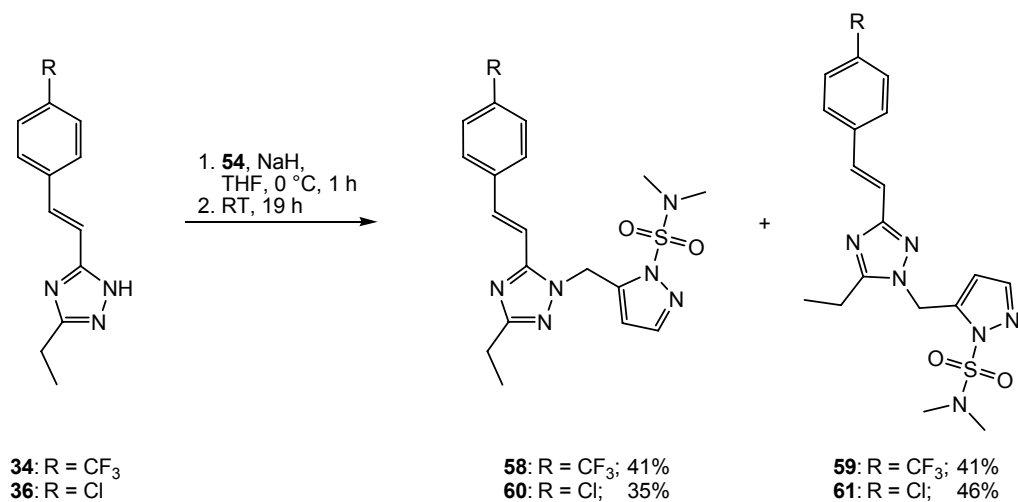
Abb. 2.6 Potentieller Dimerisierungsinhibitor **53** mit einem 3-Phenylpropylsubstituenten in der C-Tasche.

Die Synthese des Pyrazol-Bausteins **54** gelang, ausgehend von Pyrazol, in vier Stufen. Das *N,N*-Dimethylsulfamoyl-geschützte Pyrazol **55** wurde zum Ester **56** umgesetzt, welcher zwar in analysenreiner Form gewonnen werden konnte, bei Raumtemperatur aber innert Tagen isomerisierte. Ester **56** wurde deshalb direkt zum Alkohol **57** reduziert und anschliessend zum Bromid **54** umgesetzt (Schema 2.15).



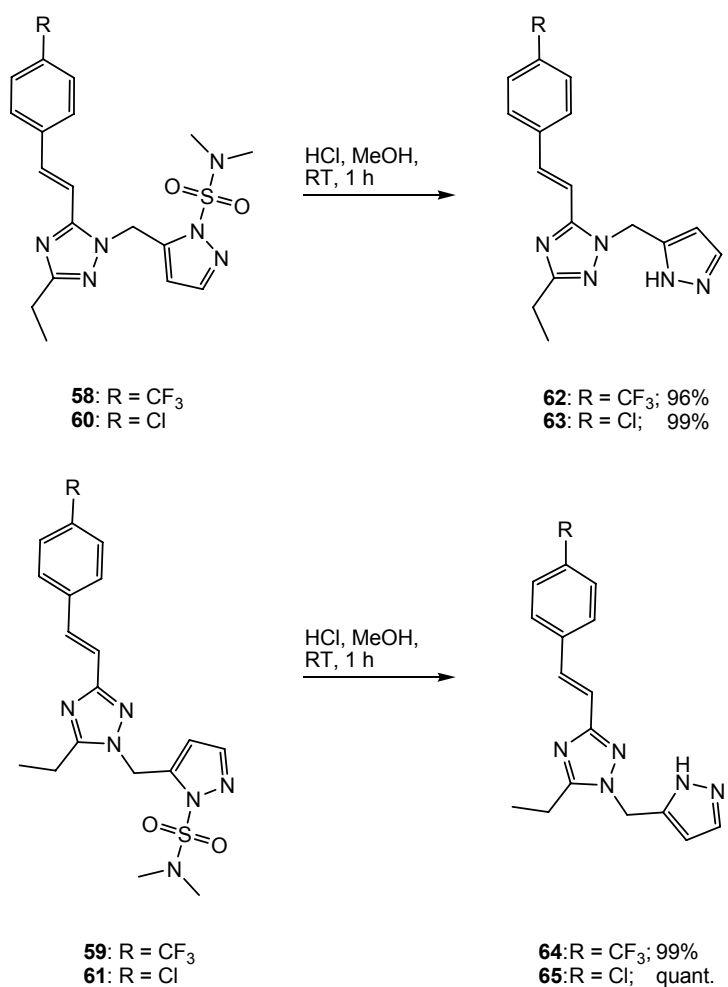
Schema 2.15 Synthese des Bromids **54**.

Die Einführung des Pyrazols an den Triazolen **34** und **36** gelang problemlos. Die erhaltenen Regioisomere **58** und **59** bzw. **60** und **61** waren chromatographisch trennbar (Schema 2.16). Die Konstitution von **60** und **61** wurde anhand von ^1H -NOE-Spektren zugeordnet (Anhang).



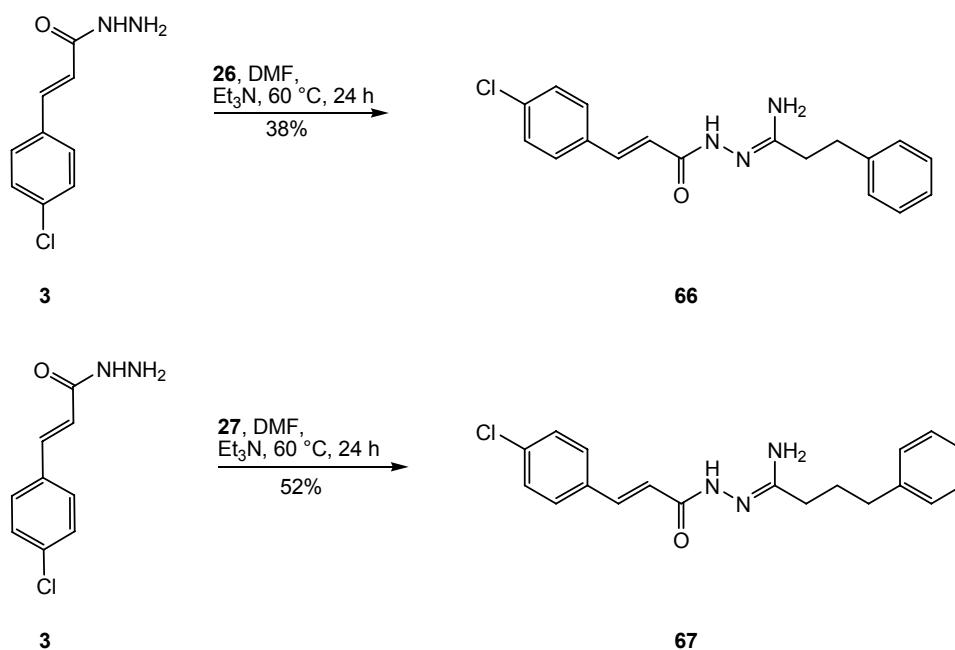
Schema 2.16 Einführung des Pyrazolsubstituenten an den Triazolen **34** und **36**.

Entschützung in HCl-saurem Methanol ergab die trisubstituierten Triazole **62-65** (Schema 2.17), welche *in vitro* evaluiert wurden (Kapitel 3).



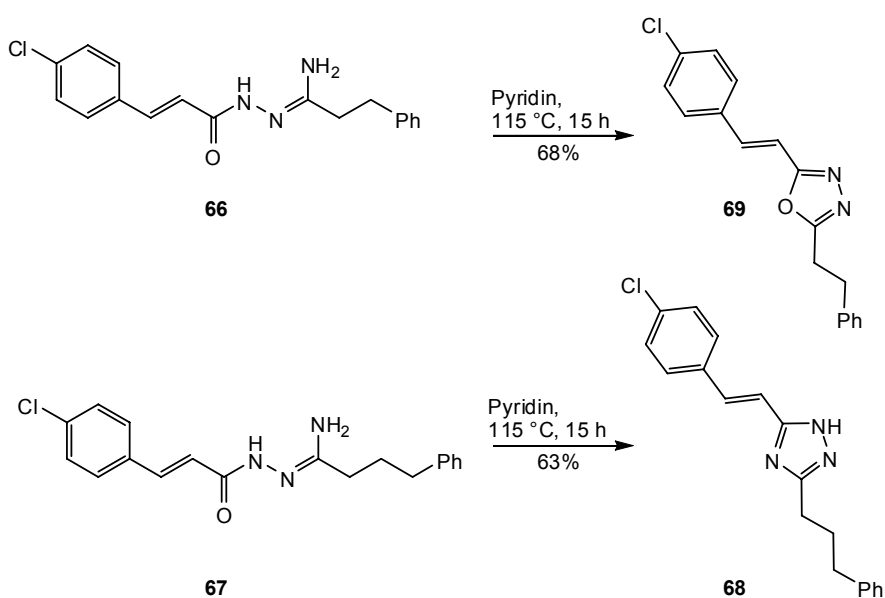
Schema 2.17 Entschützung zu den 1,2,4-Triazolen **62**, **63**, **64** und **65**.

Die Synthese von Triazolen mit einem Phenethyl- oder 3-Phenylpropylsubstituenten an C(3) begann mit der Umsetzung von Säurehydrazid **3** in Gegenwart der Imidester **26** [109] und **27** [110] zu den entsprechenden Hydrazonamiden **66** und **67** (Schema 2.18), welche anschliessend cyclisiert wurden (Schema 2.19).



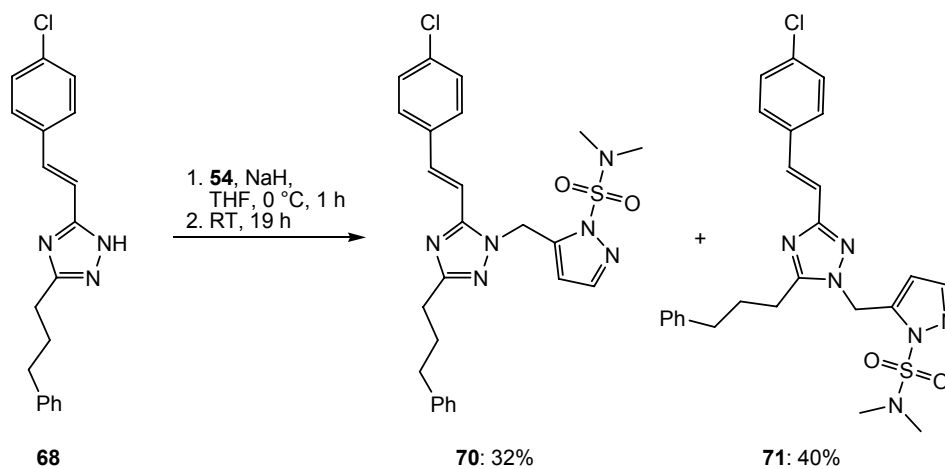
Schema 2.18 Synthese der Hydrazonamide **66** und **67**.

Bei der Cyclisierung von **67** entstand das gewünschte Triazol **68**, während ausgehend von **66** ausschliesslich Oxadiazol **69** isoliert wurde. Offenbar hat der Phenethylsubstituent einen ungünstigen sterischen Einfluss auf die Cyclisierung (Schema 2.19).



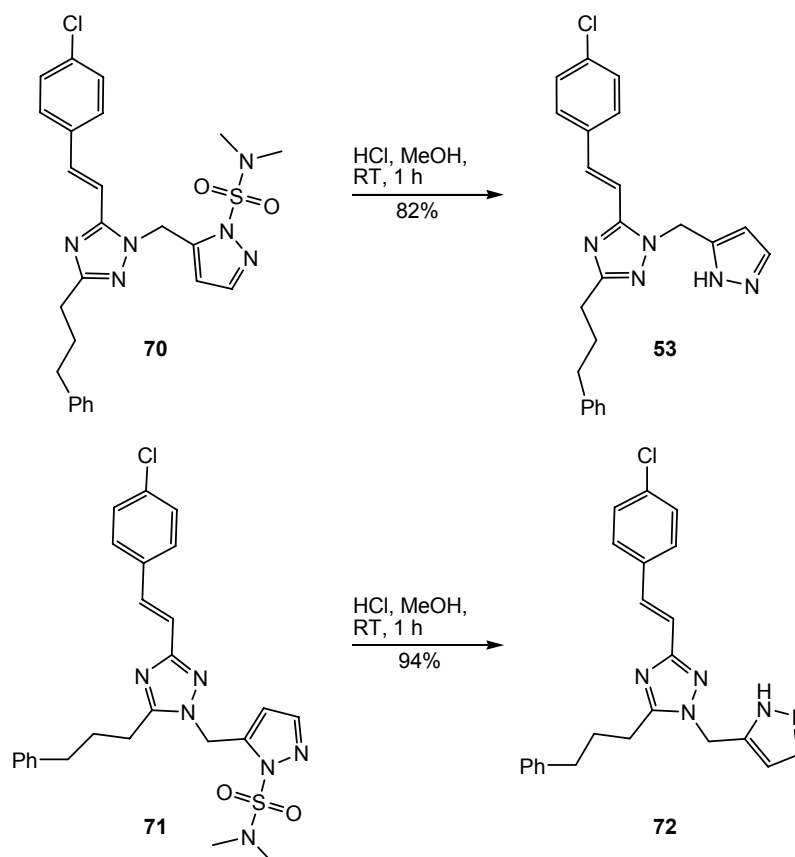
Schema 2.19 Unterschiedliche Selektivität bei der Cyclisierung zu **68** und **69**.

Pyrazol **68** wurde mit Bromid **54** zu den trisubstituierten Derivaten **70** und **71** umgesetzt (Schema 2.20)⁴.



Schema 2.20 Einführung des Pyrazolsubstituenten an Triazol **68**.

Entschützung in HCl-saurem MeOH führte zu den Triazolen **53** und **72**, welche *in vitro* evaluiert wurden (Schema 2.21).



Schema 2.21 Entschützung zu den Triazolen **53** und **72**.

⁴ ¹H-NOE Spektren im Anhang.

Aufgrund der teilweise harschen Reaktionsbedingungen und des unberechenbaren Verhaltens bei der Cyclisierung zum Triazol wurde darauf verzichtet, die Substituenten für die C-Tasche stärker zu variieren. Da sämtliche Triazole *in vitro* inaktiv waren (ausführliche Diskussion in Kapitel 3), wurde an diesem Punkt zu den chemisch toleranteren Imidazolen gewechselt.

2.4 Dimerisierungsinhibitoren mit Imidazol-Gerüst

2.4.1 Strukturbasiertes Design

Die Einführung eines Imidazols anstelle des 1,2,4-Triazols schien aus zwei Gründen vorteilhaft: Es fiel auf, dass der Pyrazolsubstituent möglicherweise eine intramolekulare H-Brücke zu N(2) am Triazol bildet, was zu einer ungünstigen planaren Konformation der Liganden in Lösung führen würde (Abb. 2.13), welche beim Imidazol nicht möglich ist. Ein weiterer Vorteil der Imidazole ist die attraktive C-H \cdots π Wechselwirkung zum Aromaten von Tyr52, welche die ungünstige Interaktion mit N(2) am Triazol ersetzt (Abb. 2.7).

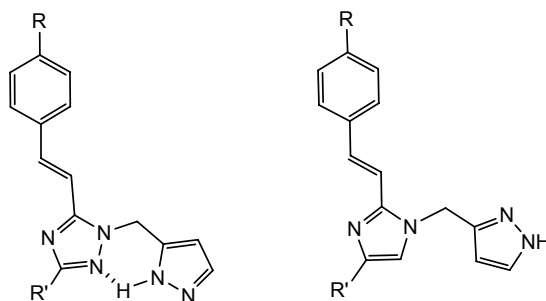


Abb. 2.7 Eine intramolekulare H-Brücke könnte zu einer ungünstigen planaren Konformation der Verbindungen mit einem zentralen Triazol führen (links).

Um die Löslichkeit in Wasser gegenüber den relativ schlecht löslichen Triazolen zu verbessern, wurde an C(4) des Imidazols **73** ein Substituent mit einem Pyrrol eingeführt, welches in der C-Tasche hydrophobe Kontakte zu Tyr52, Leu56 und Pro96 bildet (Abb. 2.8).

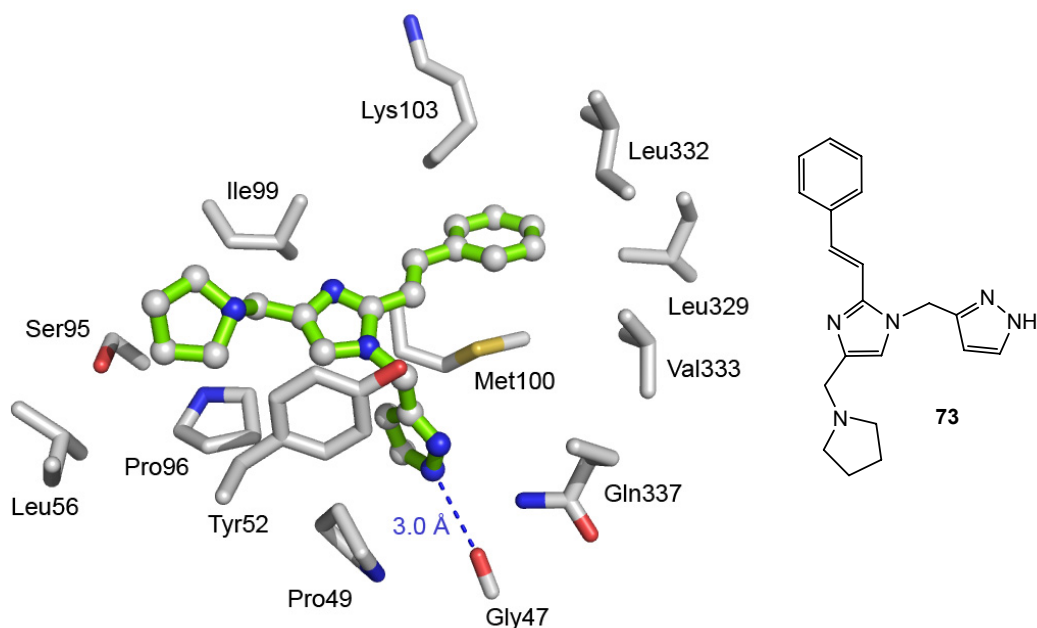
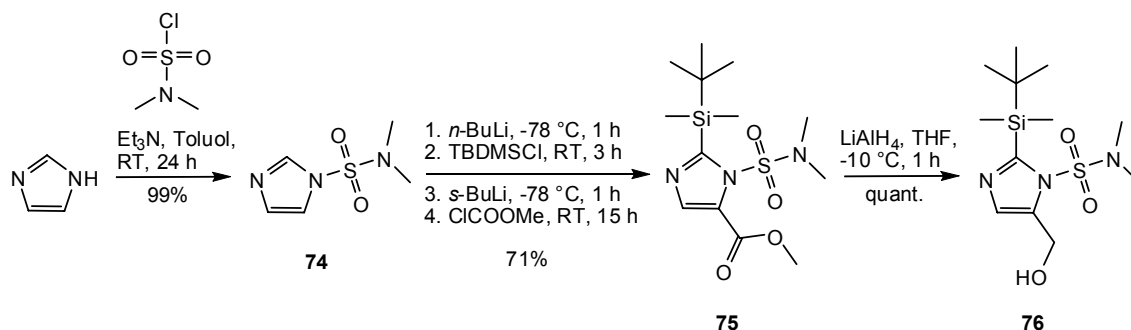


Abb 2.8 Wechselwirkung des Imidazols **73** in der Bindungstasche der VZV TK.

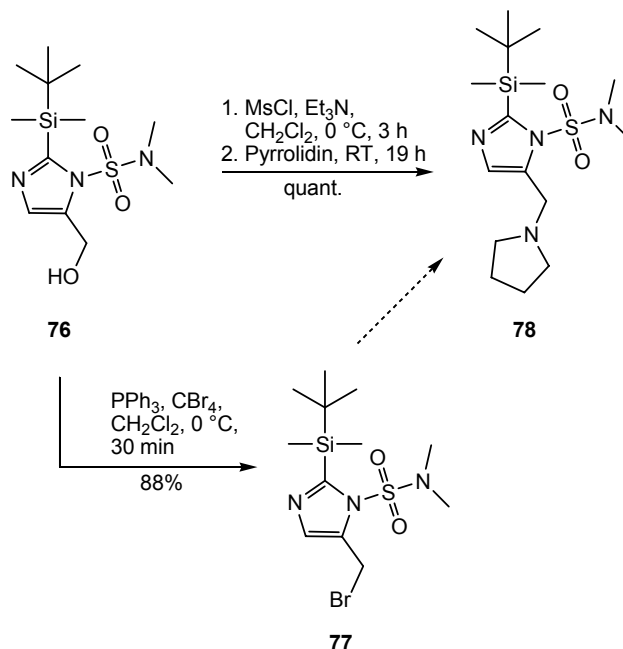
2.4.2 Versuche zur Synthese von Imidazol **73**

Zur Synthese der Imidazole wurde vom *N,N*-Dimethylsulfamoyl-geschütztem Imidazol **74** [115, 116] ausgegangen. Die *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe hat einen *ortho*-dirigierenden Effekt bei der Metallierung des Imidazols und erlaubt die sequentielle und regioselektive Funktionalisierung an C(2) und C(5) [117]. Silylierung von **74** an C(2) und anschließende Metallierung an C(5) erlaubte die Umsetzung zum Methylester **75**, welcher zum Alkohol **76** reduziert wurde (Schema 2.22).



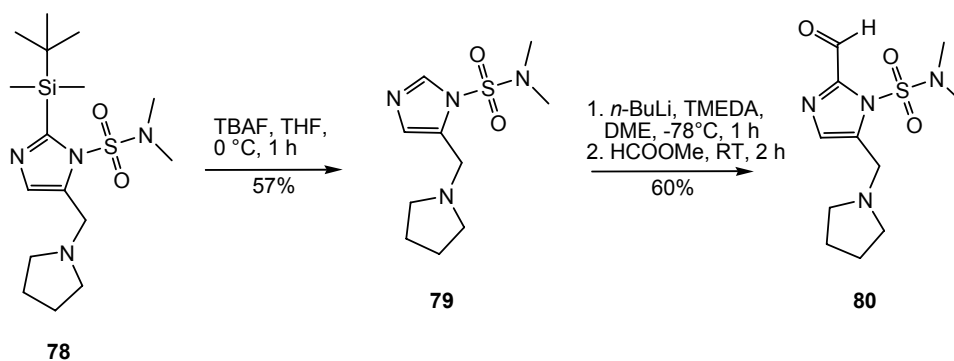
Schema 2.22 Synthese des Alkohols **76** ausgehend vom *N*-geschützten Imidazol **74**.

Alkohol **76** wurde zum Bromid **77** umgesetzt, welches zur Einführung des Pyrrolidins verwendet werden sollte. Mesylierung von **76** und direkte Umsetzung zu **78** erwies sich aber als die schnellere Variante (Schema 2.23).



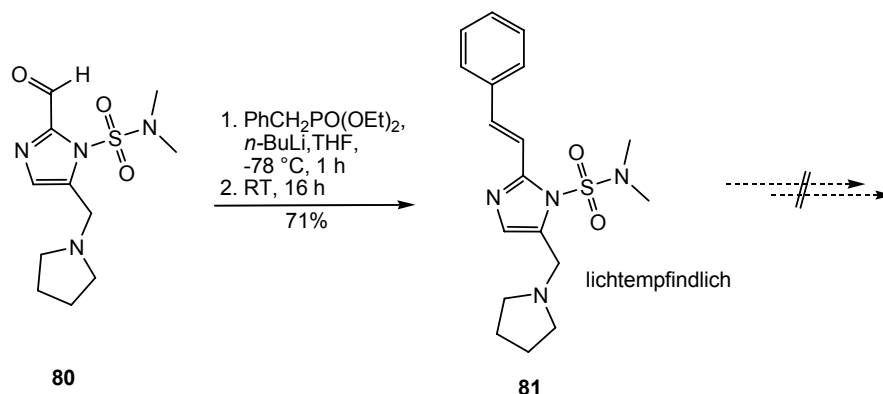
Schema 2.23 Umsetzung zu **78**.

Die TBDMS-Gruppe an C(2) von **78** wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abgespalten, und das erhaltene Imidazol **79** wurde zum Aldehyd **80** umgesetzt. Die Durchführung der Formylierung in 1,2-Dimethoxyethan (DME) in Gegenwart von Tetramethylethyldiamin (TMEDA) führte zur selektiven Lithiierung von **79** an C(2), während in THF und in Abwesenheit von Chelatoren auch C(4) lithiiert wurde (Schema 2.24).



Schema 2.24 Umsetzung zum Aldehyd **80**.

Die Umsetzung zum Olefin **81** gelang problemlos. Das photolabile **81** zersetzte sich allerdings bei Tageslicht innert Stunden, was eine Fortsetzung der Synthese in Frage stellte (Schema 2.25).



Schema 2.25 Umsetzung zum lichtempfindlichen **81**.

2.4.3 Synthese eines photostabilen Grundgerüsts

Die 1,2,4-Triazole **62-65** waren photochemisch stabil. Deshalb wurde nun versucht, zu einem entsprechenden Gerüst mit einem elektronenziehenden Substituenten am Aromaten wie **82** zu gelangen (Abb. 2.9).

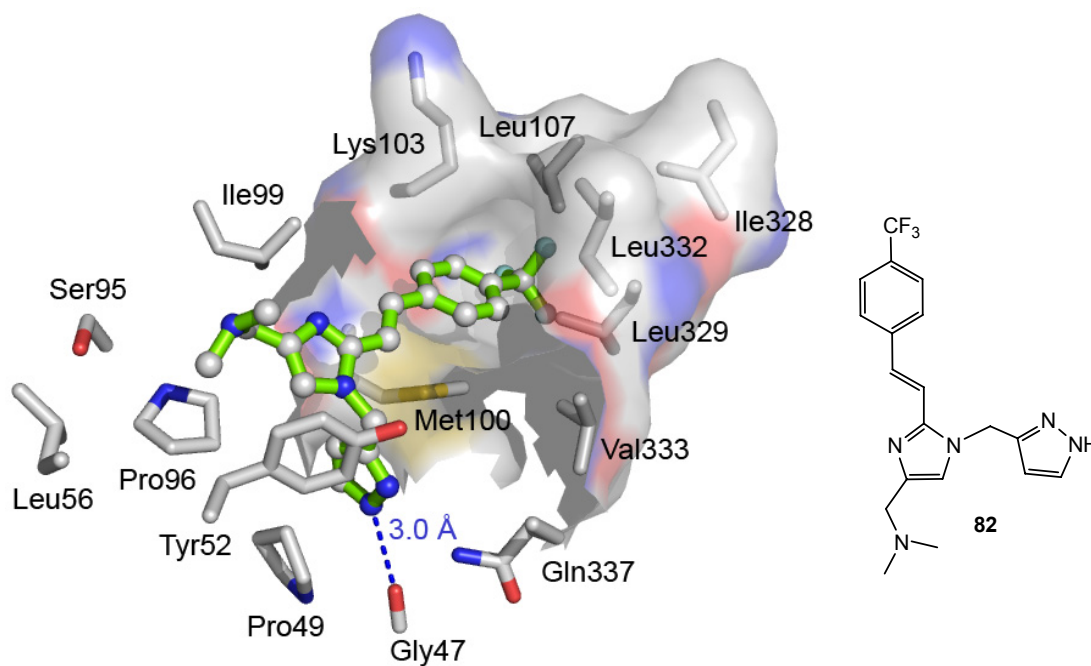
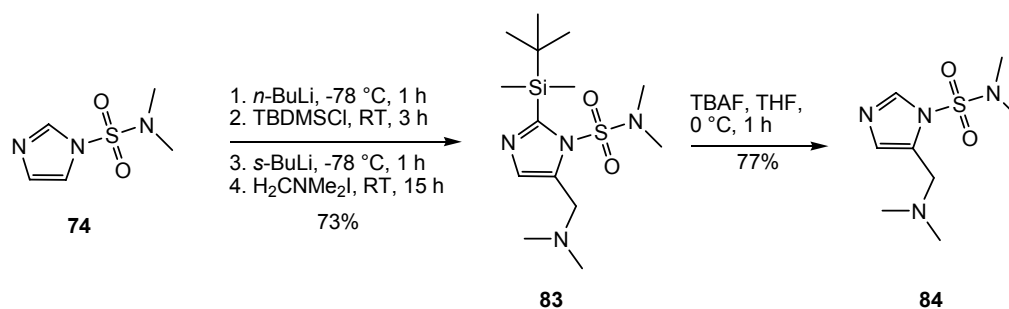


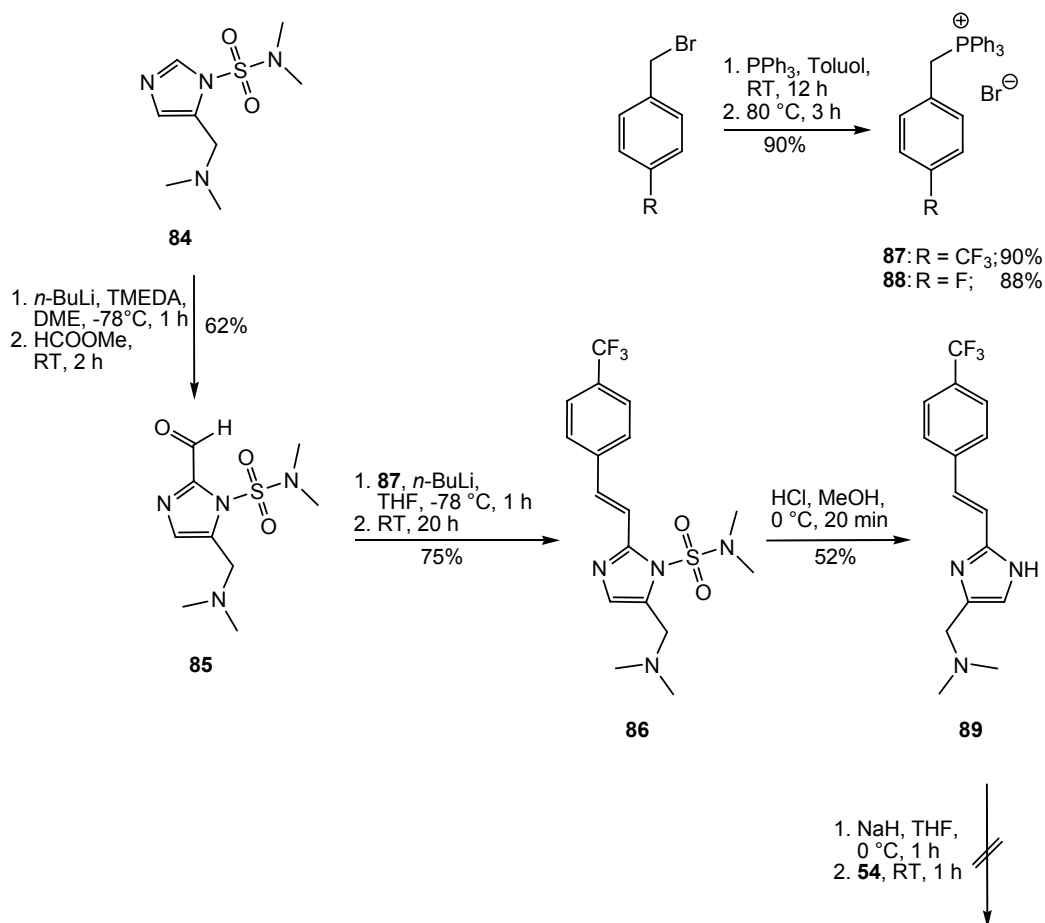
Abb. 2.9 Die CF₃-Gruppe von **82** interagiert im Modell mit der hydrophoben A-Tasche.

Das Dimethylamin in der C-Tasche wurde durch direkte Umsetzung von **74** zu **83** und anschließende Entschützung zu **84** eingeführt (Schema 2.26).



Schema 2.26 Direkte Einführung des Dimethylamins durch Umsetzung mit Eschenmoser-Salz.

Das geschützte Imidazolderivat **84** wurde formyliert und der erhaltene Aldehyd **85** wurde in einer *Wittig*-Reaktion zum Olefin **86** umgesetzt (Schema 2.27). Dazu wurde Phosphoniumbromid **87** [118] *in situ* zum Ylid deprotoniert. Die Phosphoniumbromide **87** und **88** wurden ausgehend von den käuflichen Benzylbromiden hergestellt.



Schema 2.27 Überraschend gelang die weitere Umsetzung von **89** nicht.

Im Gegensatz zu **81** war **86** photochemisch stabil. Entschützung von **86** führte zum Imidazol **89**, welches sich bei der versuchten Einführung des Pyrazols mit Bromid **54** zersetzte (Schema 2.27).

Der Grund für das Misslingen der Alkylierung an **89** ist nicht klar. Es wurde vermutet, dass die Methylengruppe als Linker zum Amin-Stickstoff zu kurz ist, und dadurch bei der Deprotonierung des Imidazols Nebenreaktionen auftreten könnten. Eine Möglichkeit wäre die Fragmentierung unter Abspaltung von Dimethylamin.

2.4.4 Verlängerung des Linkers zum Amin: Synthese des trisubstituierten Imidazols **90**

Da nichts gegen einen grösseren Substituenten für die C-Tasche sprach, wurde beschlossen, einen Propyl-Linker zum Amin einzuführen (Abb. 2.10).

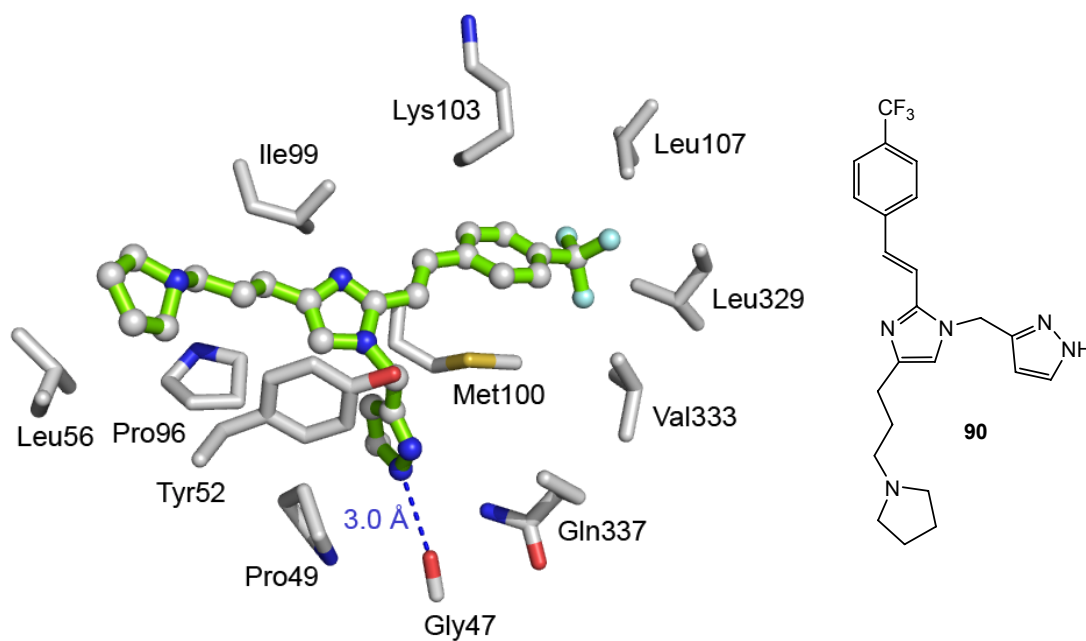
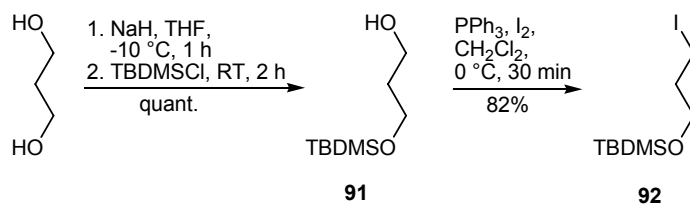


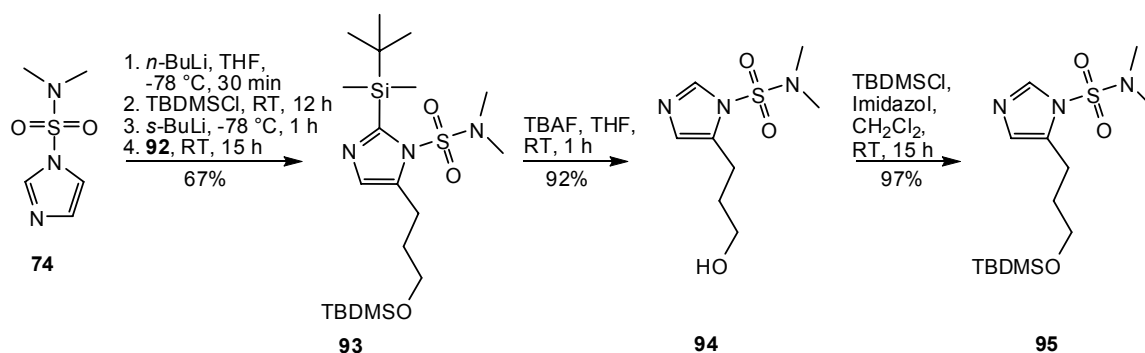
Abb. 2.10 Wechselwirkung des Imidazols **90** mit der Bindungsstelle an der Kontaktfläche der VZV TK.

Der Propyl-Baustein für die Synthese von **90** wurde ausgehend von 1,3-Dihydroxypropan in zwei Stufen durch Umsetzung zum Silylether **91** [119] und anschließende Iodierung zu **92** [120] erhalten (Schema 2.28).



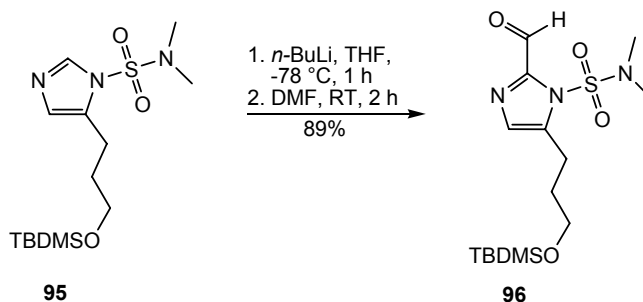
Schema 2.28 *Synthese des Linkerbausteins 92.*

Ausgehend vom geschützten Imidazol **74** wurde der Propyllinker durch Silylierung an C(2) und anschließende Alkylierung zu **93** eingeführt (Schema 2.29). Doppelte Entschützung und Silylierung des Alkohols **94** führte zum Silylether **95**.



Schema 2.29 *Einführung des Propyllinkers an C(5).*

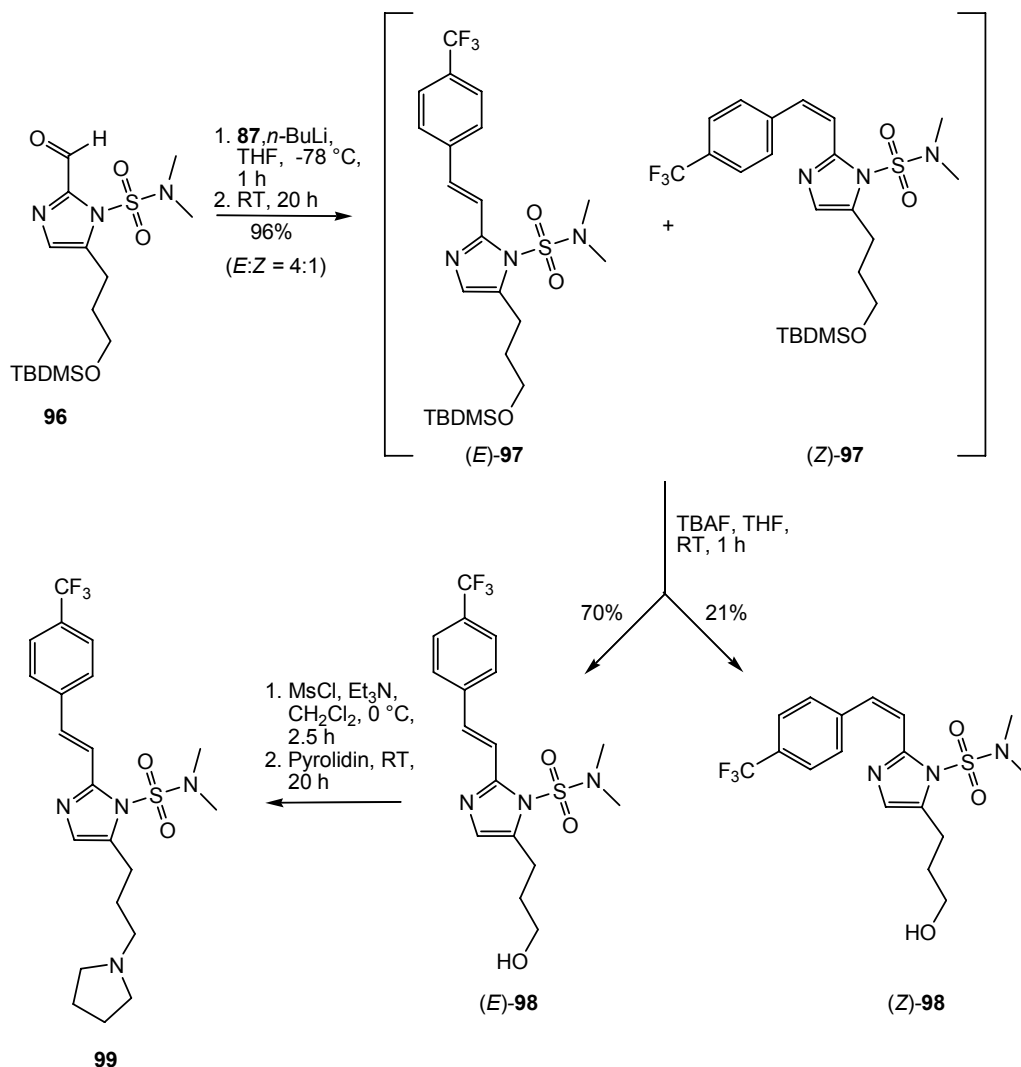
Formylierung von **95** führte zu Aldehyd **96**, einer wichtigen Zwischenstufe, welche die Diversifizierung des Substituenten an C(2) zulässt (Schema 2.30).



Schema 2.30 *Umsetzung zum Aldehyd 96.*

Wittig-Olefinierung mit Aldehyd **96** und Phosphoniumsalz **87** führte zu einem chromatographisch nicht trennbaren Diastereoisomerengemisch (*E*:*Z* = 4:1) der

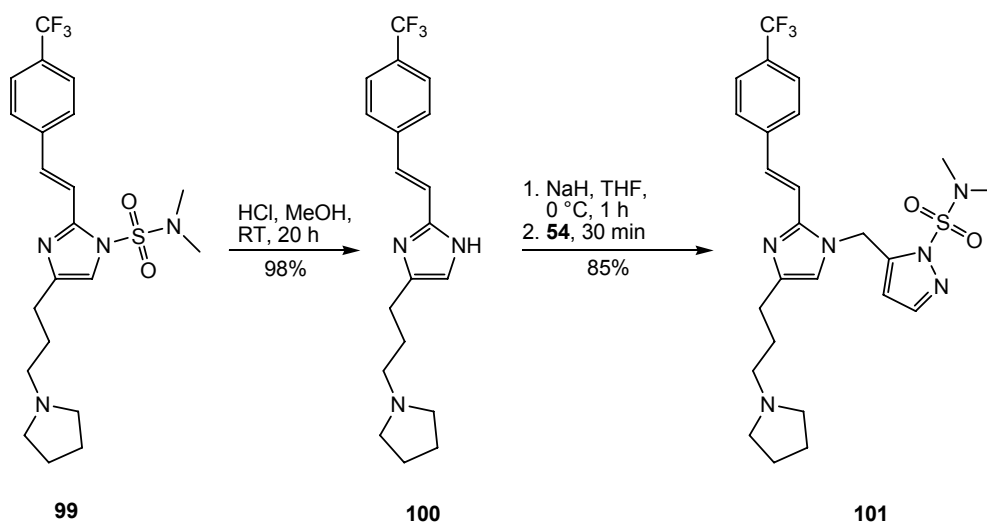
Olefine (*E*)-**97** und (*Z*)-**97**. Entschützung führte zu den Alkoholen (*E*)-**98** und (*Z*)-**98**, welche chromatographisch getrennt wurden. Mesylierung von (*E*)-**98** und nucleophile Substitution mit Pyrrolidin ergab Imidazol **99** (Schema 2.31).



Schema 2.31 Synthese von **99**.

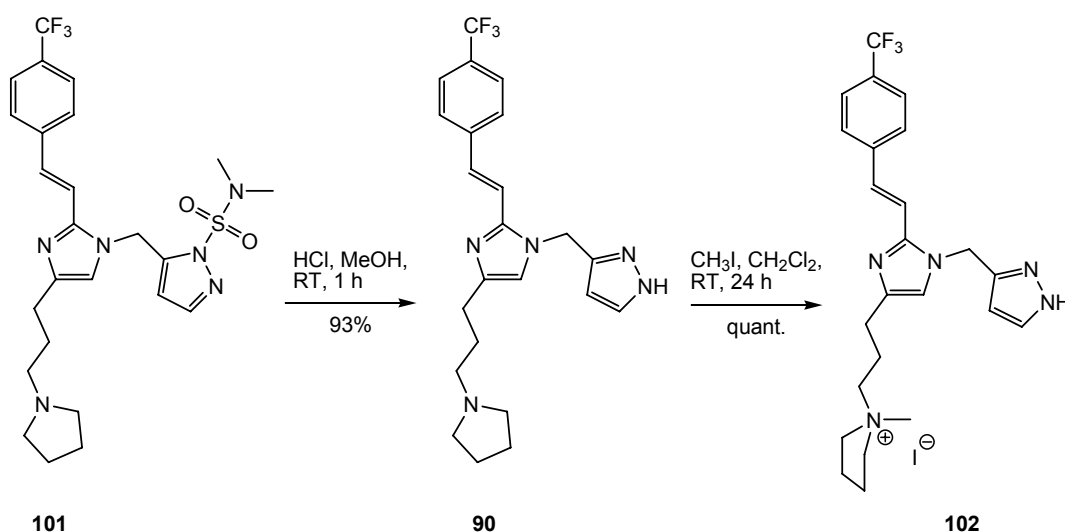
99 wurde anschliessend zu **100** entschützt und regioselektiv zum trisubstituierten Imidazol **101**⁵ umgesetzt (Schema 2.32).

⁵ ¹H-NOE-Spektrum im Anhang.



Schema 2.32 Die Alkylierung von **100** verlief regioselektiv.

Entschützung von **101** lieferte Dimerisierungsinhibitor **90**, welcher mit Methyljodid zum Ammoniumsalz **102** umgesetzt wurde (Schema 2.33). Imidazol **90** und **102** waren die ersten Verbindungen, welche im Rahmen dieser Arbeit *in vitro* Aktivität zeigten.

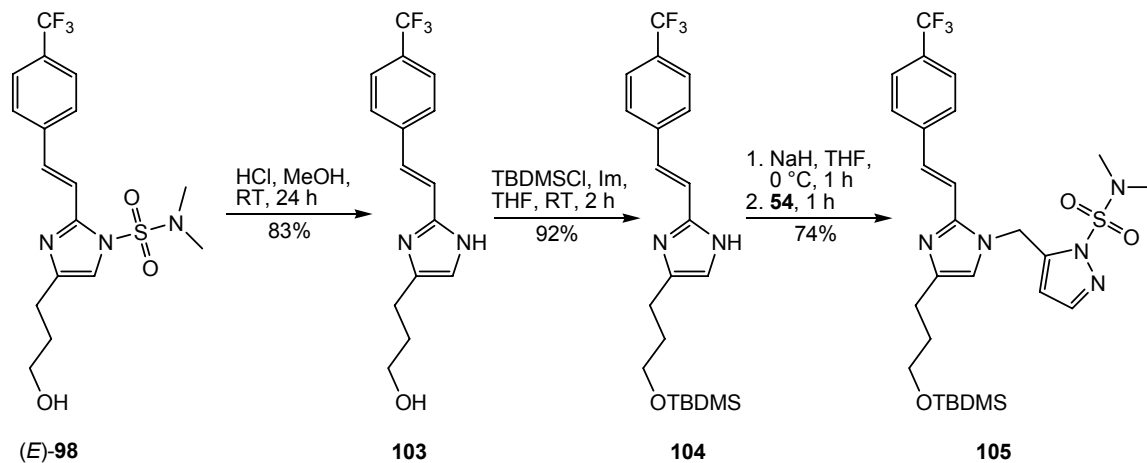


Schema 2.33 Umsetzung zu den Dimerisierungsinhibitoren **90** und **102**.

2.4.5 Variation des tertiärenamins

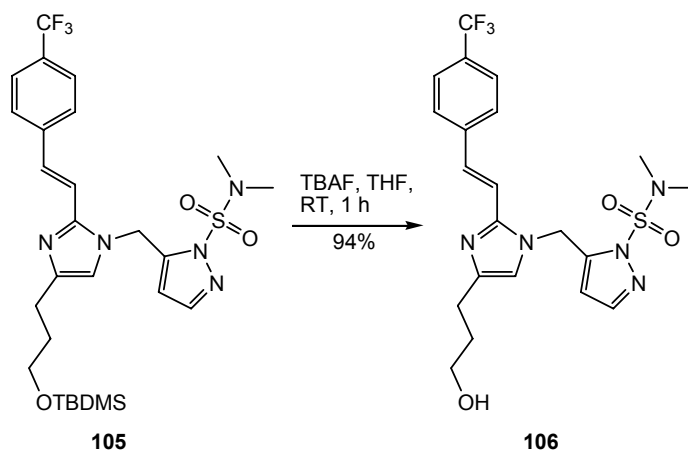
Basierend auf dem nun etablierten Syntheseweg zu **90** wurden, ausgehend von der Zwischenstufe **98**, weitere Dimerisierungsinhibitoren mit unterschiedlichen tertiären Aminen synthetisiert. Es sollte ein Piperidin, ein Morpholin und ein

N-Methylpiperazin eingeführt werden. Dazu wurde (*E*)-**98** entschützt (**103**) und zum Silylether **104** umgesetzt, welcher mit Bromid **54** zum trisubstituierten Imidazol **105**⁶ reagierte (Schema 2.34).



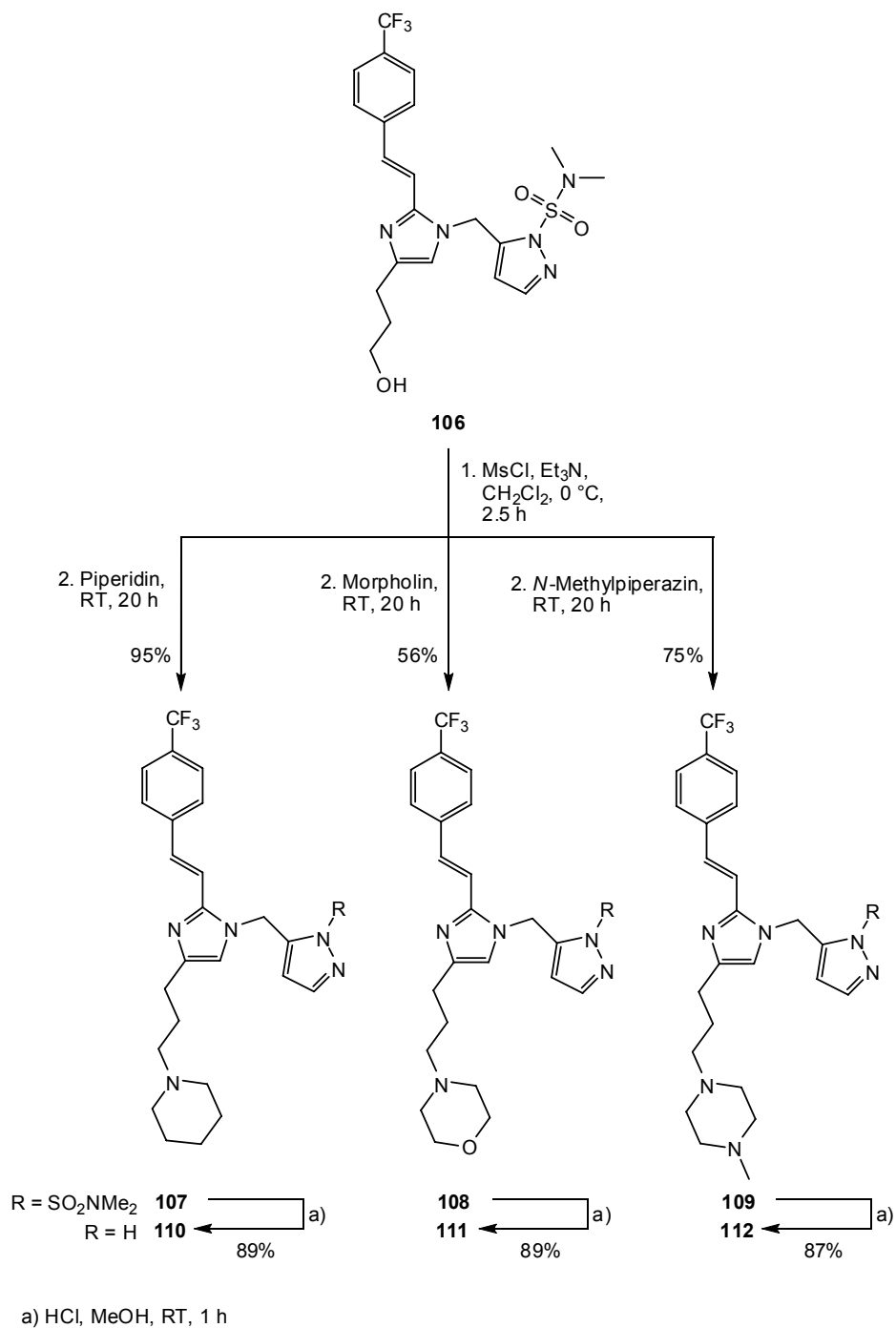
Schema 2.34 Umsetzung zum trisubstituierten Imidazol **105**.

Entschützung von **105** lieferte Alkohol **106** (Schema 2.35), welcher durch Mesylierung und nucleophile Substitution zu den Aminen **107-109** umgesetzt wurde. Diese wurden zu den Zielverbindungen **110-112** entschützt (Schema 2.36).



Schema 2.35 Entschützung zu **106**.

⁶ ¹H-NOE Spektrum im Anhang.



Schema 2.36 Umsetzung zu den Dimerisierungsinhibitoren **110**, **111** und **112**.

Zur Beantwortung der Frage, wie gross der Beitrag des Substituenten in der C-Tasche zur *in vitro* Aktivität sein würde, wurde Imidazol **113** synthetisiert, bei dem der Substituent für die C-Tasche weggelassen wurde (Abb. 2.11).

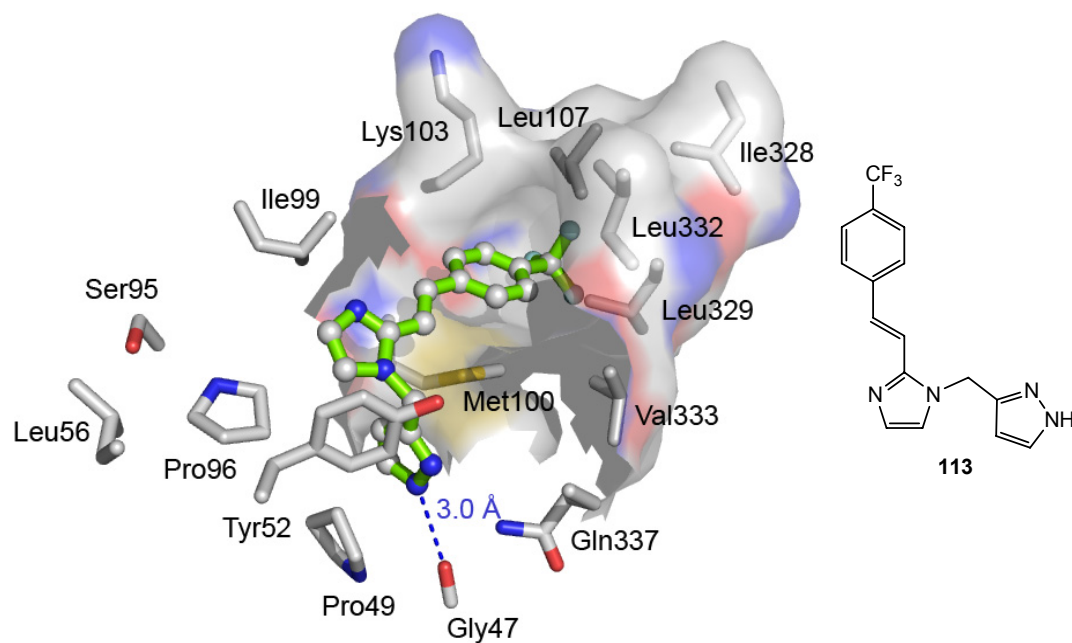
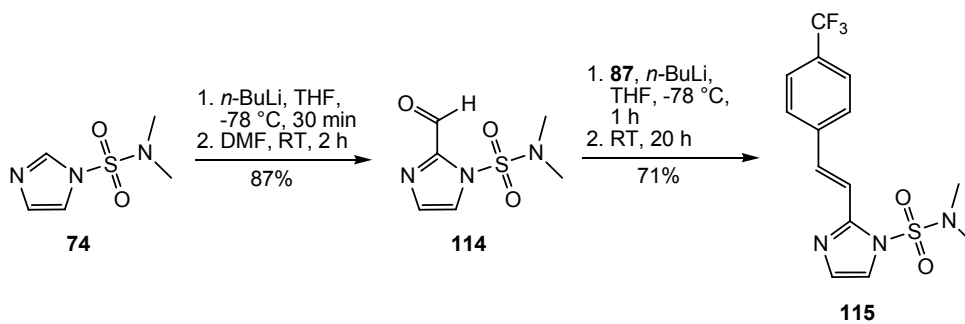


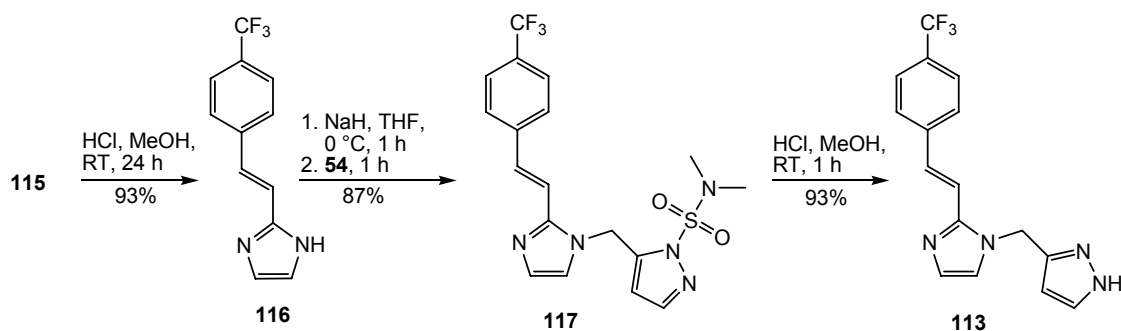
Abb. 2.11 Wechselwirkung des Imidazols **113** mit der Bindungsstelle an der Kontaktfläche der VZV TK.

Das Grundgerüst von **113** wurde durch Umsetzung des geschützten Imidazols **74** zum Aldehyd **114** und anschließende *Wittig*-Olefinierung zu **115** aufgebaut (Schema 2.37).



Schema 2.37 Umsetzung zum Olefin **115**.

Imidazol **115** wurde zu **116** entschützt, mit Bromid **54** alkyliert (**117**) und zum Zielmolekül **113** umgesetzt (Schema 2.38).



Schema 2.38 Umsetzung zum Imidazol 113.

2.4.6 Variation des Substitutionsmusters am Imidazol

Gemäss den Kraftfeldrechnungen mit *MOLOC* sollten auch Imidazole mit dem Pyrazol *ortho* zum Substituenten für die C-Tasche ohne starke repulsive Wechselwirkungen mit der Bindungsstelle an der Kontaktfläche der VZV TK interagieren können (Abb. 2.12).

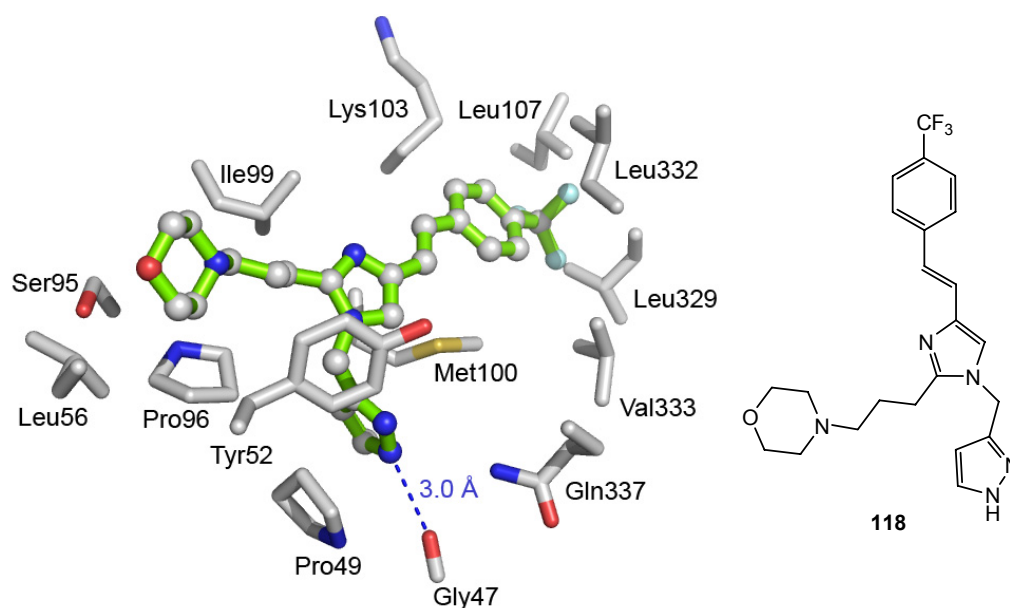
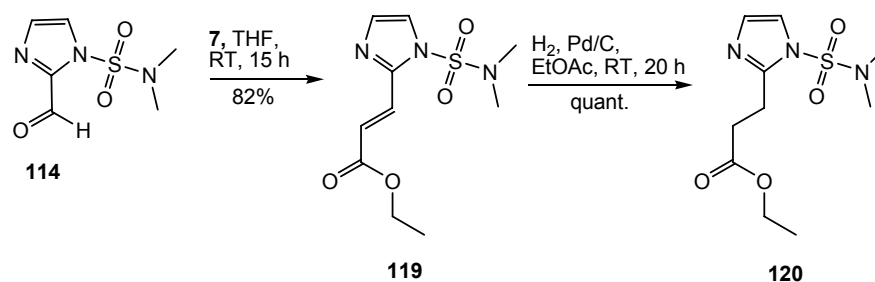


Abb. 2.12 Wechselwirkung des Imidazols 118 mit der Bindungsstelle an der Kontaktfläche der VZV TK.

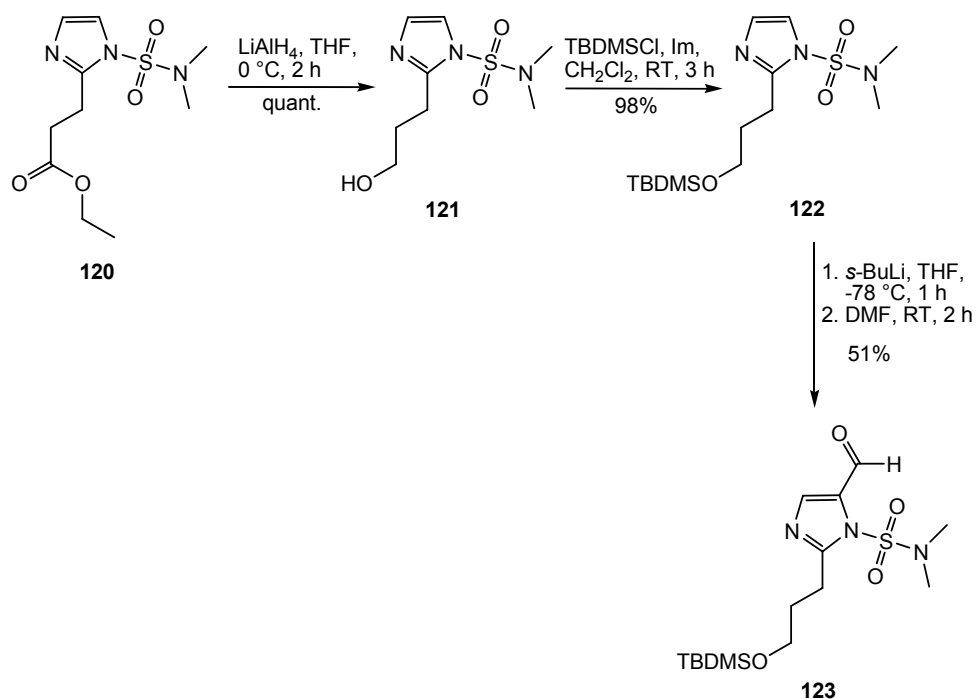
Die Synthese von Dimerisierungsinhibitoren wie 118 begann mit dem Aufbau des Propyllinkers an C(2), ausgehend von Aldehyd 114, welcher in einer *Wittig*-Reaktion

mit Ylid **7** zum Ethylester **119** umgesetzt und anschliessend zu **120** hydriert wurde (Schema 2.39).



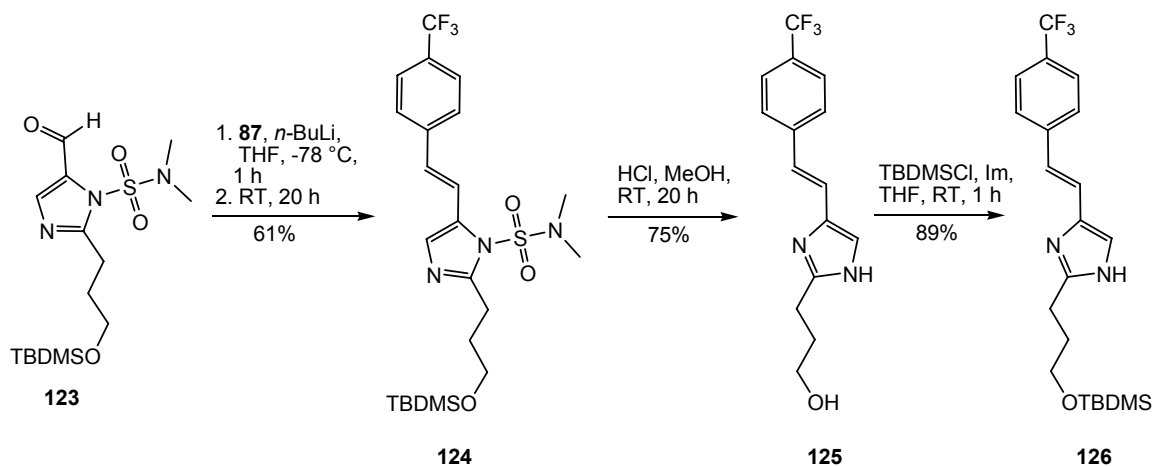
Schema 2.39 Umsetzung zum Ethylester **120**.

Ethylester **120** wurde zum Alkohol **121** reduziert, geschützt (**122**) und anschliessend zum Aldehyd **123** umgesetzt (Schema 2.40).



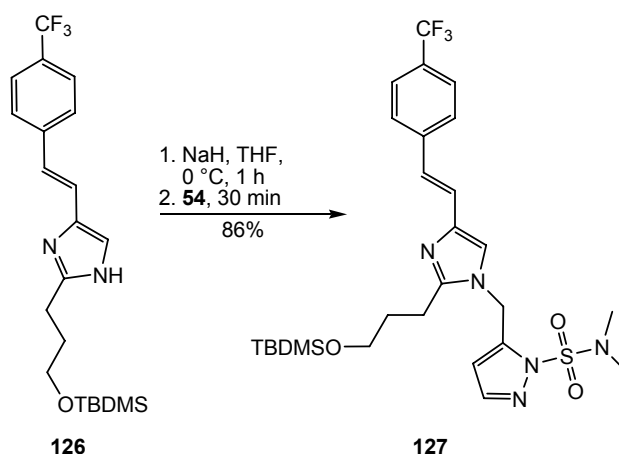
Schema 2.40 Umsetzung zum Aldehyd **123**.

Bei der *Wittig*-Olefinierung ausgehend von Aldehyd **123** wurde das reine (*E*)-Isomer **124** isoliert. Dieses wurde entschützt (**125**) und zum Silylether **126** umgesetzt (Schema 2.41).



Schema 2.41 Wittig-Olefinierung und Umsetzung zum Silylether **126**.

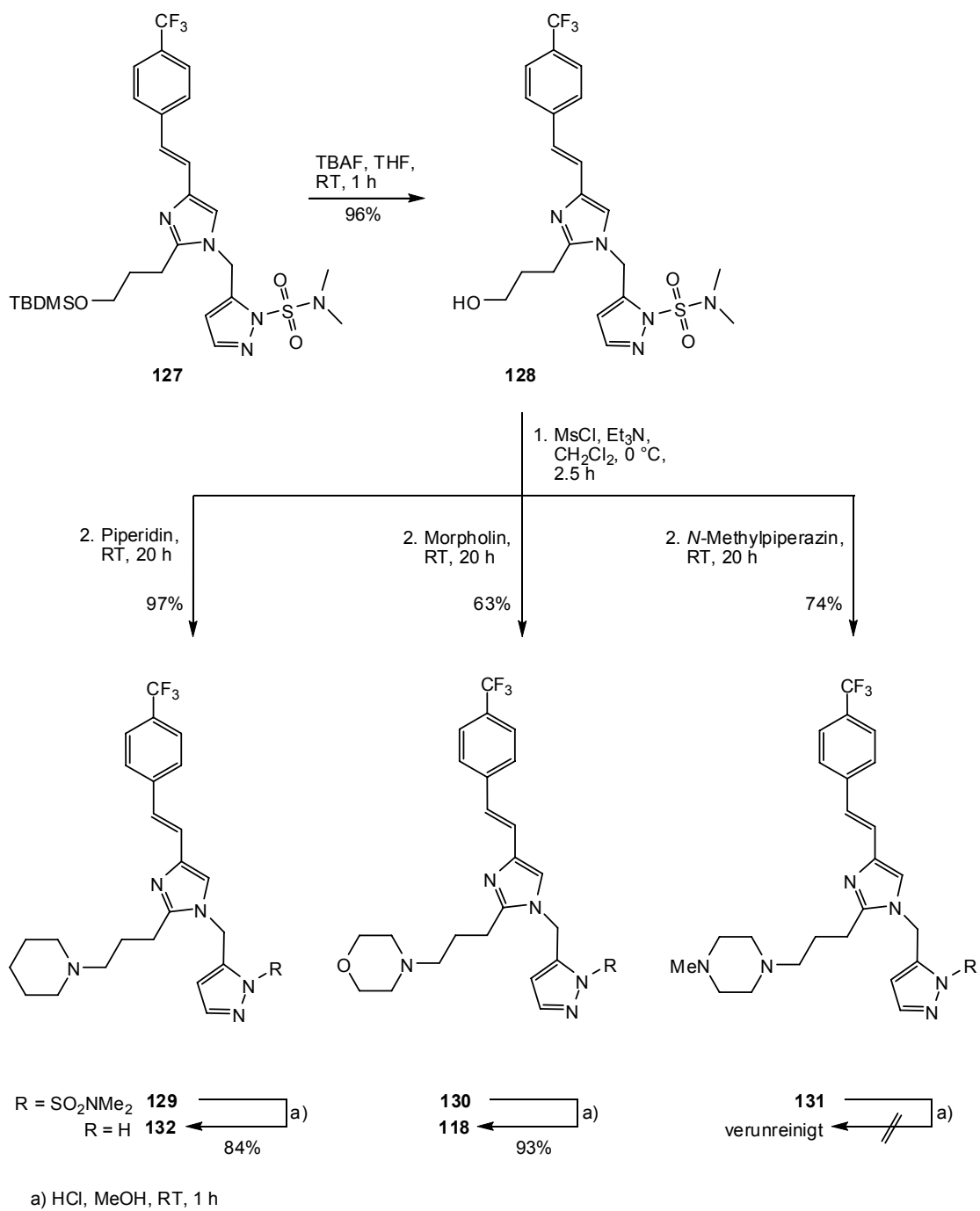
Silylether **126** wurde mit Bromid **54** alkyliert, wobei ausschliesslich das gewünschte Regioisomer **127**⁷ entstand (Schema 2.42).



Schema 2.42 Die Einführung des Pyrazols ausgehend von **126** verlief regioselektiv.

Entschützung von **127** lieferte Alkohol **128**. Dieser wurde durch Mesylierung und nucleophile Substitution zu den Aminen **129-131** umgesetzt, welche zu den Zielverbindungen **118** und **132** entschützt wurden (Schema 2.43). Die Entschützung von **131** lieferte auch nach dreimaliger chromatographischer Reinigung kein reines Produkt.

⁷ ¹H-NOE Spektrum im Anhang.



Schema 2.43 Umsetzung zu den Dimerisierungsinhibitoren **118** und **132**.

2.4.7 Variation des Substituenten in der A-Tasche

Während man bei der Variation des Substituenten in der C-Tasche keine grösseren Auswirkungen auf die *in vitro*-Aktivität erwartete, wurde versucht, durch Variation des Substituenten in der A-Tasche zu Liganden mit unterschiedlichen *in vitro*-Aktivitäten zu gelangen, welche den vorgeschlagenen Bindungsmodus der Dimerisierungsinhibitoren unterstützen würden.

In einem ersten Schritt wurde die CF₃-Gruppe durch ein sterisch weniger anspruchsvolles Fluoratom in **133** ersetzt (Abb. 2.13).

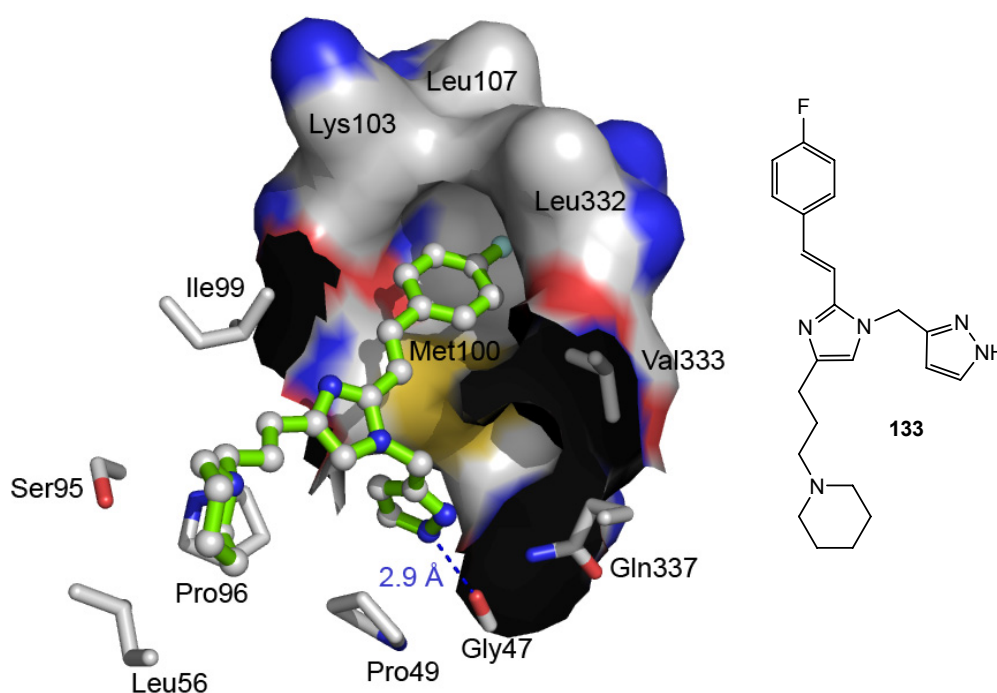
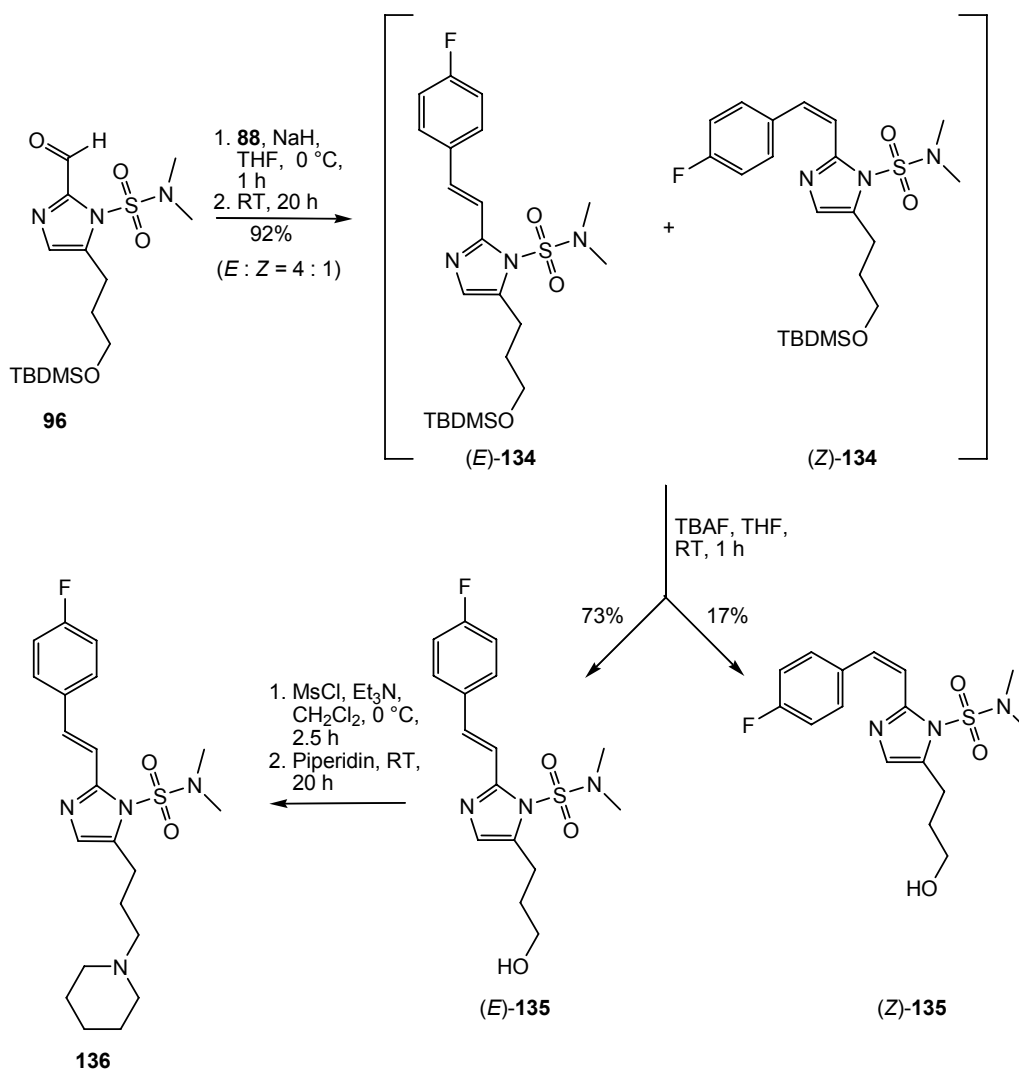
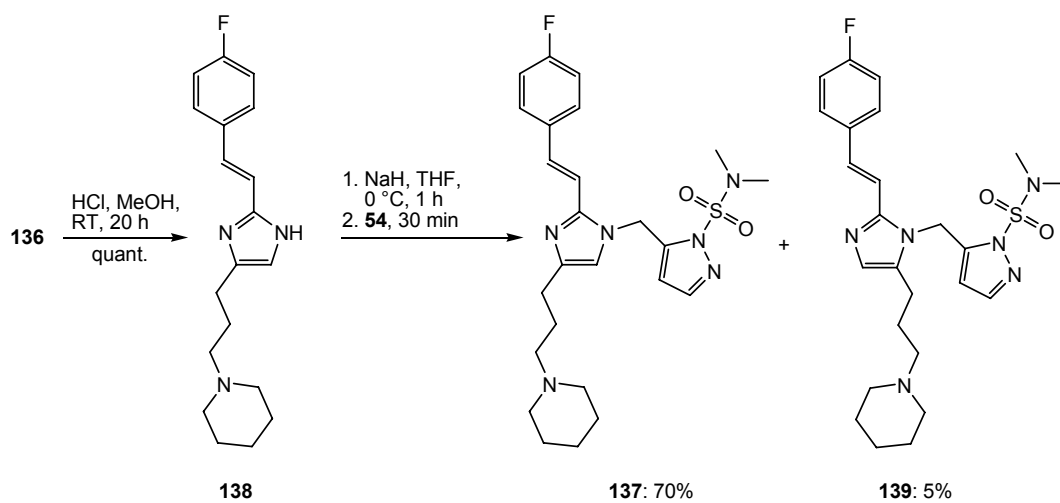


Abb. 2.13 Wechselwirkung des Fluorbenzols von **133** mit der A-Tasche an der VZV TK-Kontaktfläche.

Die Zielverbindung **133** wurde ausgehend von Aldehyd **96** synthetisiert. Wittig-Olefinierung von **96** mit Phosphoniumbromid **88** führte zu einem chromatographisch nicht trennbaren Diastereoisomerengemisch (*E*:*Z* = 4:1) der Olefine (*E*)-**134** und (*Z*)-**134**. Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe führte zu den Alkoholen (*E*)-**135** und (*Z*)-**135**, welche chromatographisch getrennt wurden. Mesylierung von (*E*)-**135** und nucleophile Substitution mit Piperidin führte zu Imidazol **136** (Schema 2.44).

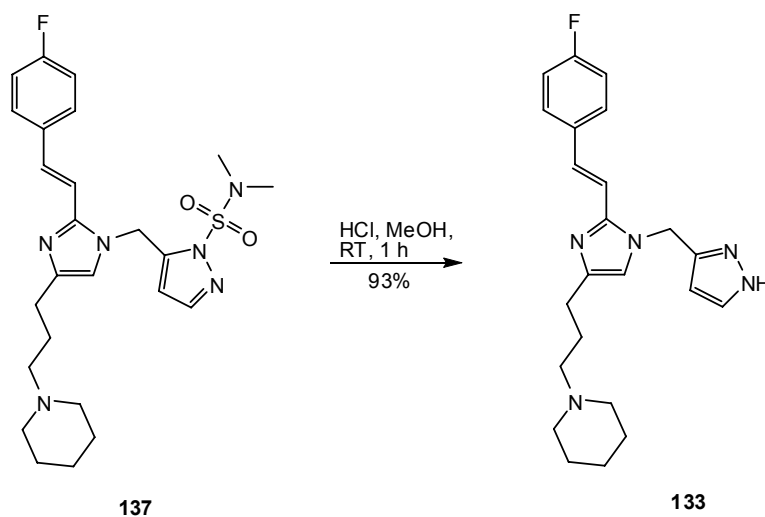


Schema 2.44 Synthese des Imidazols **136**.



Schema 2.45 Umsetzung zum trisubstituierten Imidazol **137**.

Die Verbindung **136** wurde anschliessend zu **138** entschützt und zu den trisubstituierten Imidazolen **137** und **139** (^1H -NOE Spektren im Anhang) umgesetzt (Schema 2.45). Entschützung von **137** führte zum Dimerisierungsinhibitor **133** (Schema 2.46).



Schema 2.46 Entschützung zum Zielmolekül **133**.

Eine weitere Option war die Verknüpfung des zentralen Imidazols mit dem Aromaten in der A-Tasche durch einen Acetylen-Linker (Abb. 2.14).

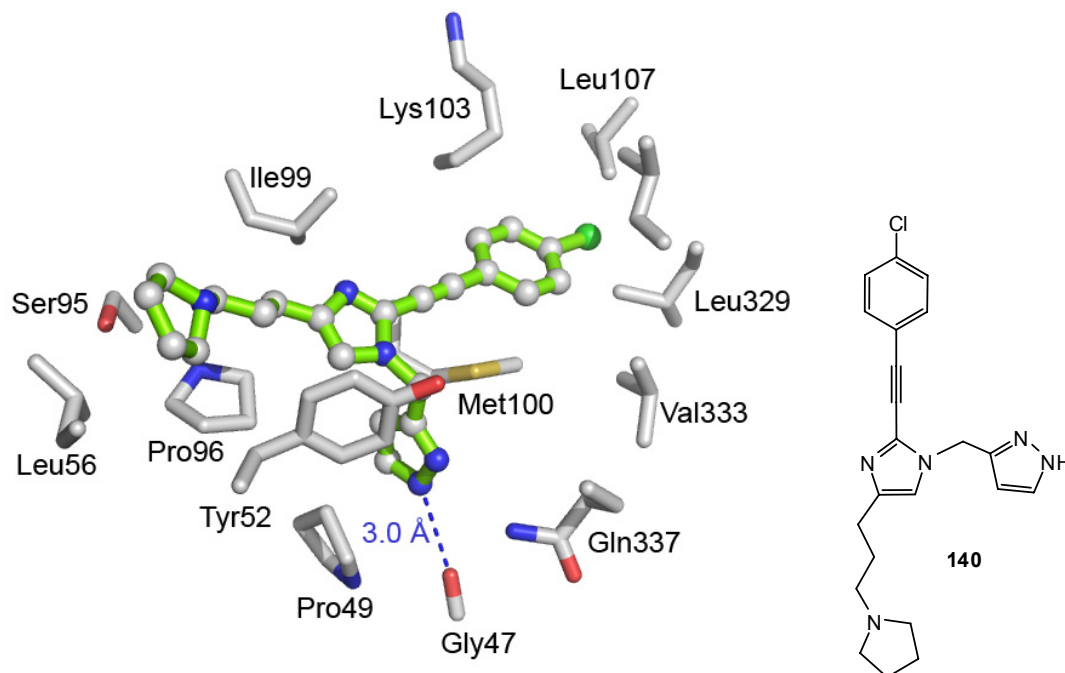
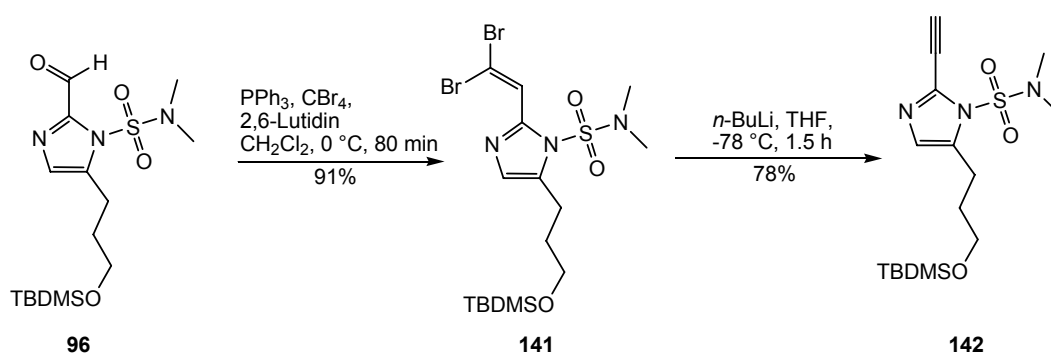


Abb. 2.14 Der schlankere Acetylen-Linker von **140** füllt die Bindungstasche weniger gut aus als ein Olefin.

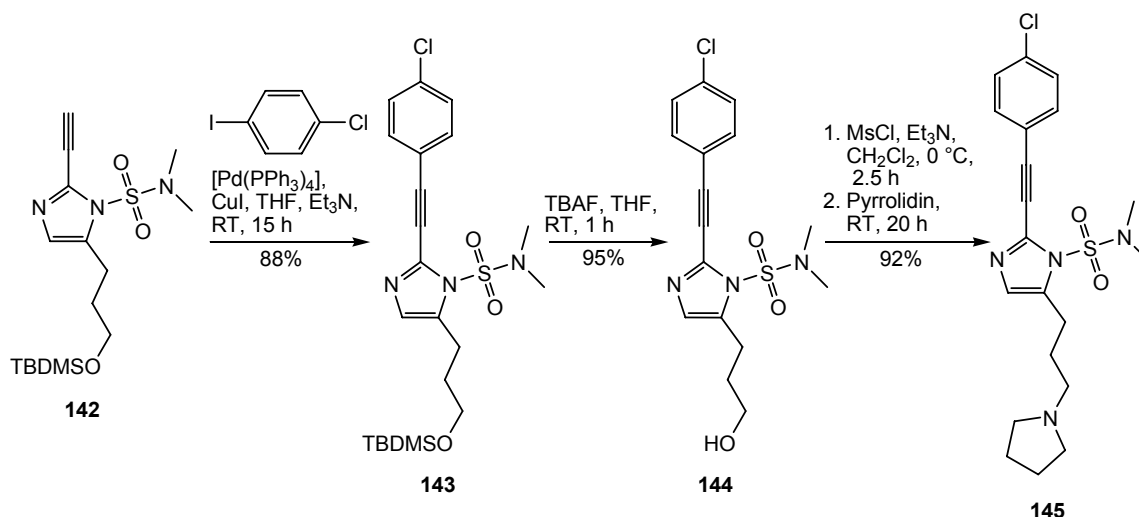
Durch die Einführung des Acetylens in **140** wird der Substituent in der A-Tasche etwas länger, und das Acetylen ist sterisch weniger gut an die Bindungstasche angepasst. Es füllt den seitlich zur Verfügung stehenden Raum zwischen Ile99 und Val333 nicht vollständig aus.

Der Acetylen-Linker wurde ausgehend von Aldehyd **96** durch eine *Corey-Fuchs*-Dibromolefinierung zu **141** und anschließende Eliminierung (**142**) aufgebaut (Schema 2.47).



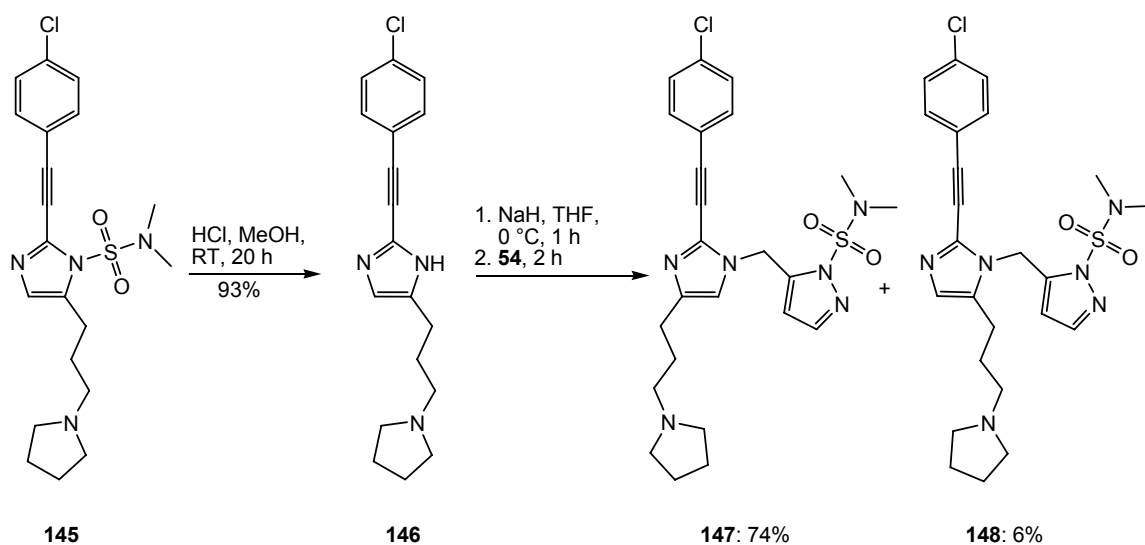
Schema 2.47 Einführung des Acetylens ausgehend von Aldehyd **96**.

Acetylen **142** wurde durch *Sonogashira*-Kupplung zum Silylether **143** umgesetzt. Dieser wurde zum Alkohol **144** entschützt, welcher mesyliert und mit Pyrrolidin in einer nucleophilen Substitution zum tertiären Amin **145** umgesetzt wurde (Schema 2.48).



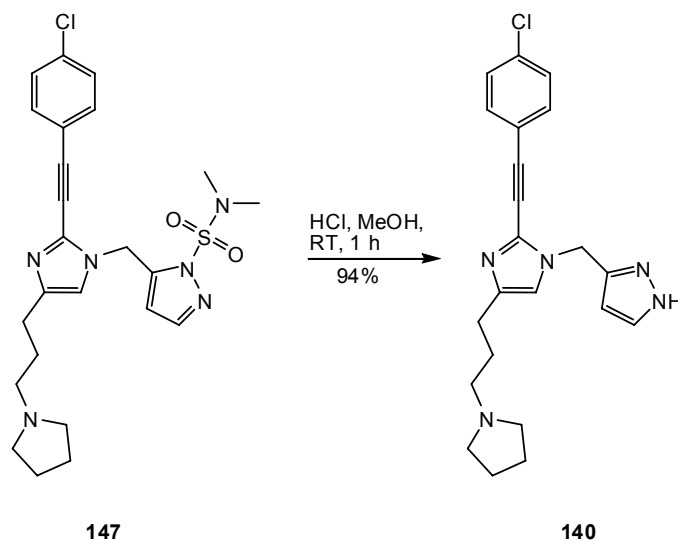
Schema 2.48 Umsetzung zum tertiären Amin **145**.

Imidazol **145** wurde entschützt (**146**) und zu den trisubstituierten Derivaten **147**⁸ und **148**⁸ umgesetzt (Schema 2.49).



Schema 2.49 Umsetzung zu den Regioisomeren **147** und **148**.

Entschützung von **147** führte zur Zielverbindung **140** (Schema 2.50).



Schema 2.50 Entschützung zum Zielmolekül **140**.

Abschliessend bestand die Absicht, an C(2) des Imidazols einen für die A-Tasche sterisch zu anspruchsvollen Substituenten einzuführen, welcher die Wechselwirkung

⁸ ¹H-NOE Spektren im Anhang.

des Liganden mit der Bindungstasche verunmöglichen sollte. Verbindungen wie **149** sollten aufgrund des vermuteten Bindungsmodus *in vitro* inaktiv sein (Abb. 2.15).

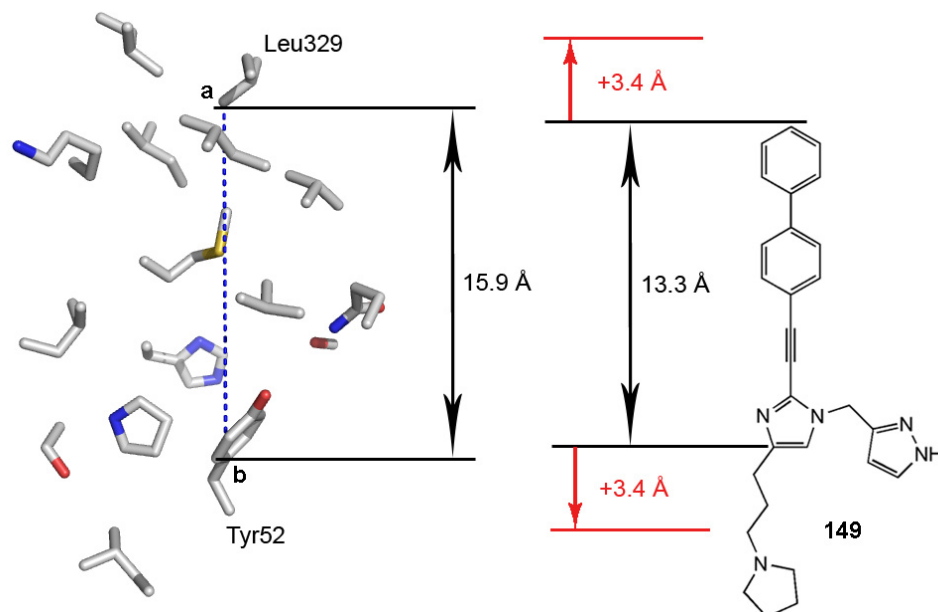
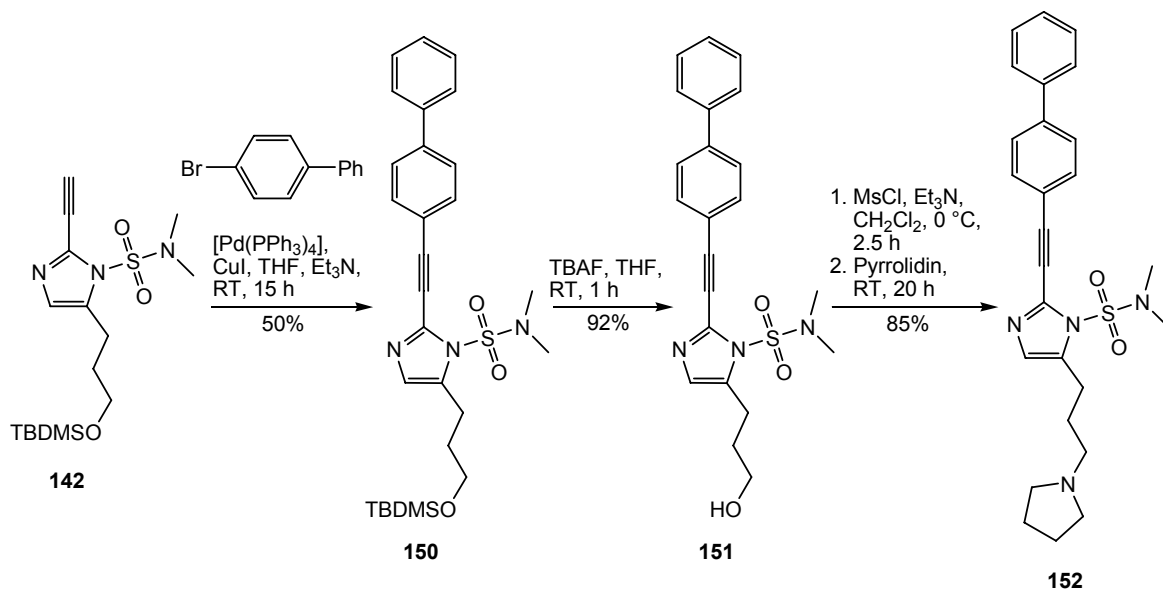


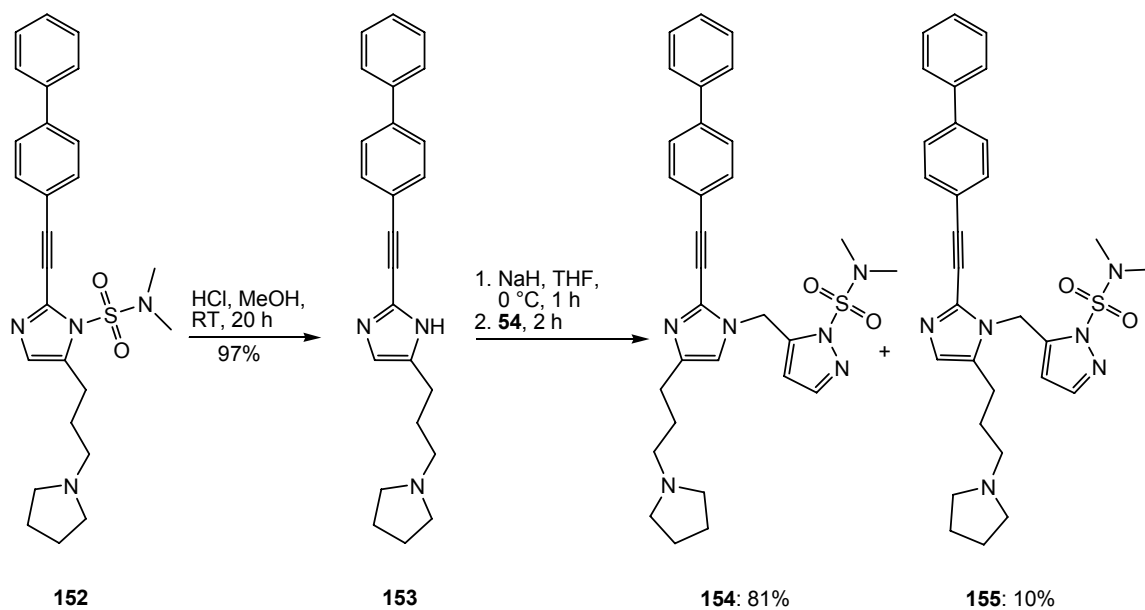
Abb. 2.15 Der Abstand zwischen C_a (Leu329) und C_b (Tyr52) in der Bindungstasche beträgt rund 16 Å. Dies reicht nicht aus, um Biphenylacetylen **149** aufzunehmen, wenn der mindestens benötigte van-der-Waals-Abstand von 3,4 Å beim Kontakt zwischen zwei Kohlenstoffatomen auf beiden Seiten mit berücksichtigt wird.

Die Zielverbindung **149** wurde ausgehend von Acetylen **142** synthetisiert. *Sonogashira*-Kupplung mit Brombiphenyl zum Silylether **150** und Entschützung führte zu Alkohol **151**, welcher mesyliert und mit Pyrrolidin in einer nucleophilen Substitution zum tertiären Amin **152** umgesetzt wurde (Schema 2.51).



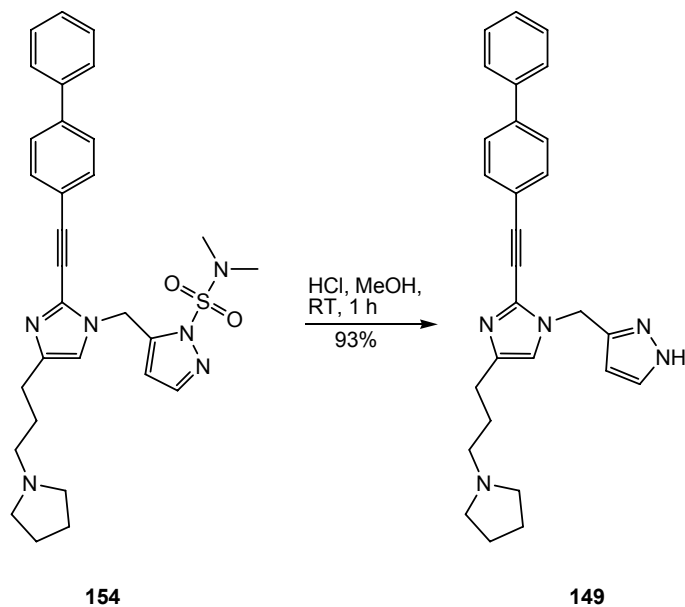
Schema 2.51 Umsetzung zum tertiären Amin **152**.

Imidazol **152** wurde entschützt (**153**) und zu den trisubstituierten Derivaten **154** und **155** ($^1\text{H-NOE}$ Spektren im Anhang) umgesetzt (Schema 2.52).



Schema 2.52 Umsetzung zu den Regioisomeren **154** und **155**.

Entschützung von **154** führte zur Zielverbindung **149** (Schema 2.53).



Schema 2.53 Entschützung zum Zielmolekül **149**.

3. Biologische Resultate

3.1 Überblick

Die im Folgenden beschriebenen *in vitro* Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. L. Scapozza an der Universität Genf teilweise (HPLC-Assay, native PAGE) unter aktiver Mitwirkung des Autors dieser Arbeit durchgeführt. Der Einfluss der synthetisierten Verbindungen (Abb. 3.2 und Abb. 3.3) auf die katalytische Aktivität der VZV TK wurde durch einen Aktivitäts-basierten HPLC-Assay evaluiert. Überraschend führten Verbindungen mit Imidazolkern zu einer Aktivierung der VZV TK, obwohl anfangs von einem Funktionsverlust ausgegangen wurde. Die unter den im Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Bedingungen erhaltenen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen stehen im Einklang mit dem postulierten Bindungsmodell (Abb. 3.1). Der Beweis des vermuteten Bindungsmodus muss aber durch weiterführende Untersuchungen erbracht werden. Das durch *Ferguson Plot*-Analyse [88, 121, 122] einer Serie von Polyacrylamid-Gelen ermittelte Molekulargewicht der VZV TK liegt in Gegenwart von Imidazol **90** mit 57 ± 6 kDa signifikant tiefer als beim VZV TK-Homodimer (77 kDa [88]) – ein Hinweis auf die Inhibition der Dimerisierung der VZV TK. In Gegenwart der Verbindung **90** wurden umfangreichere Untersuchungen durchgeführt. Durch Messung von thermischen Denaturierungskurven mittels CD-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass die VZV TK durch den Dimerisierungsinhibitor **90** ähnlich stark stabilisiert wird wie durch das natürliche Substrat dT. Verbindungen wie **90** sind demzufolge in der Lage, mit der VZV TK stabile Protein-Ligand-Komplexe zu bilden.

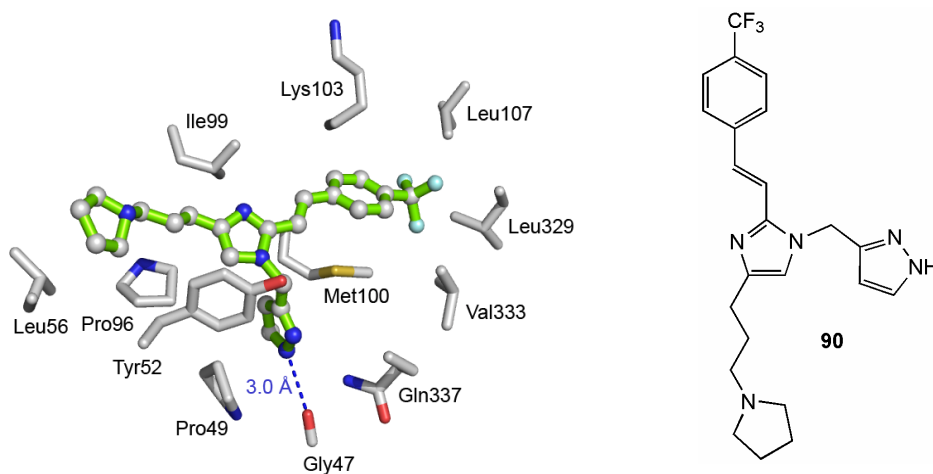


Abb. 3.1 Dimerisierungsinhibitor **90** in der vermuteten Bindungstasche der VZV TK.

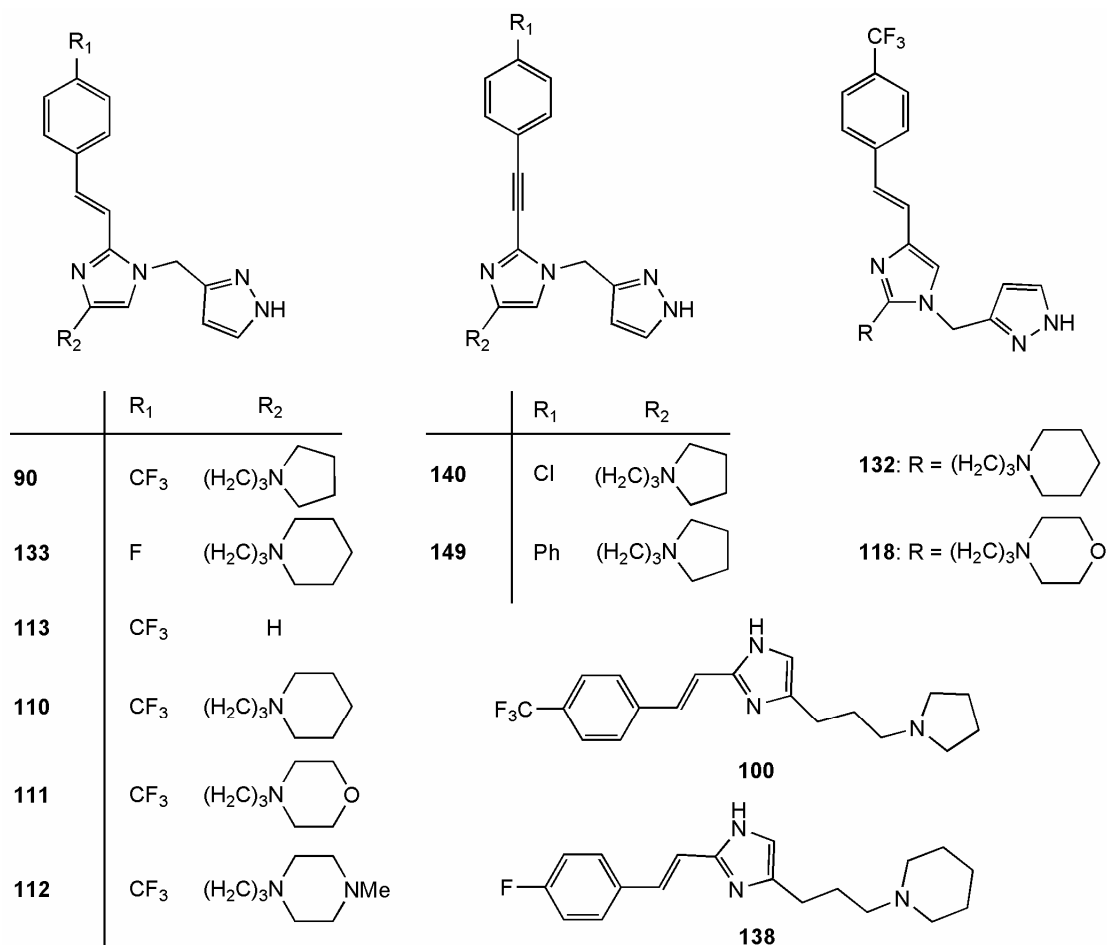


Abb. 3.2 *Untersuchte Verbindungen mit Imidazol-Kern.*

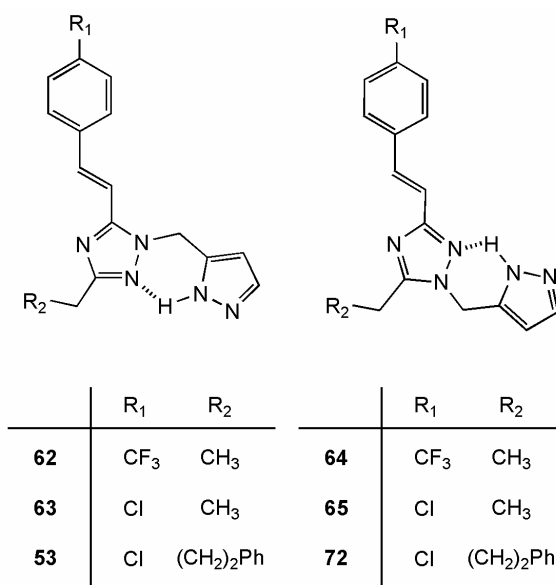
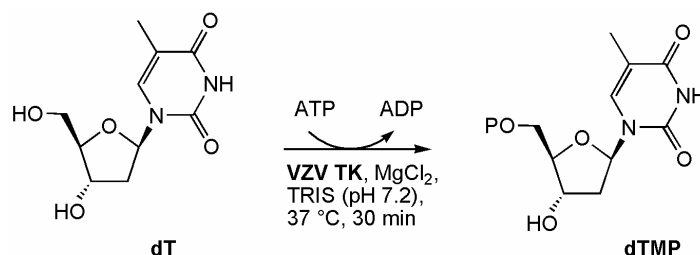


Abb. 3.3 *Untersuchte Verbindungen mit Triazol-Kern.*

3.2 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

3.2.1 HPLC-Assay

Die VZV TK katalysiert die Umwandlung von 2'-Deoxythymidin (dT) zu 2'-Deoxythymidinmonophosphat (dTMP) in Gegenwart von Adenosintriphosphat (ATP) und Mg^{2+} -Ionen unter Bildung von Adenosindiphosphat (ADP) (Schema 3.1).



Schema 3.1 Inkubationsbedingungen zur Messung der katalytischen Aktivität der VZV TK.

Als Mass für die katalytische Aktivität der VZV TK diene der Umsatz von ATP zu ADP bei der Phosphorylierung von dT. Die Reaktion zur Bestimmung der Proteinaktivität wurde bei 37 °C in Gegenwart oder in Abwesenheit der potentiellen Dimerisierungsinhibitoren (1 mM) im Endvolumen von 75 μl durchgeführt, welches folgende Komponenten enthielt: VZV TK (8 μg , 1.3 μM), dT (2.5 mM), ATP (5.0 mM), $MgCl_2$ (5.0 mM) und Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS) Puffer (50 mM, pH 7.2). Nach einer Inkubationszeit von 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Ethylendiamintetraacetat (EDTA) (625 μl , 50 mM) gestoppt. Die erhaltenen Reaktionsmischungen wurden mittels *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) mit einer *LiChroCART 250-4 RP-18E* Säule getrennt (Laufmittel: 0.2 M wässr. NaH_2PO_4 , 25 mM wässr. Bu_4NHSO_4 , 3% MeOH). Der ATP-Umsatz wurde anhand der integrierten Signale (Abb. 3.4) von ATP und ADP berechnet.

Die katalytische Aktivität A der VZV TK (in %) in Gegenwart der evaluierten Verbindungen, verglichen mit der natürlichen katalytischen Aktivität des Enzyms (100%), wurde gemäss Gleichung 3.1 ermittelt, wobei die ATP-Umsätze u_D und u_0 anhand von Gleichung 3.2 berechnet wurden.

$$A = 100 \cdot \frac{u_D}{u_0}$$

u_D ATP-Umsatz in Gegenwart des potentiellen Dimerisierungsinhibitors
 u_0 ATP-Umsatz in Abwesenheit des potentiellen Dimerisierungsinhibitors

Gleichung 3.1 Berechnung der katalytischen Aktivität der VZV TK in % der natürlichen Aktivität.

$$u = \frac{[ADP]}{[ADP] + [ATP]}$$

$[ATP]$ Integral des ATP-Signals
 $[ADP]$ Integral des ADP-Signals

Gleichung 3.2 Berechnung des ATP-Umsatzes u anhand der integrierten HPLC-Signale von ADP und ATP.

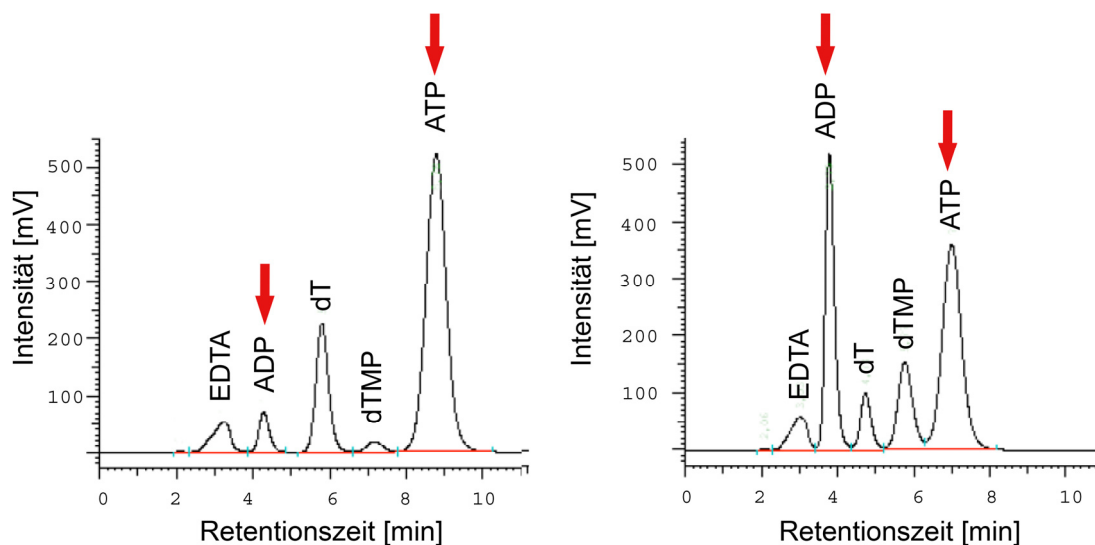


Abb. 3.4 Chromatogramme der VZV TK-katalysierten Referenzreaktion in Abwesenheit des synthetischen Liganden (links) und Aktivierung bei der Reaktion in Gegenwart von 1 mM des Dimerisierungsinhibitors **90** (rechts). Inkubationsbedingungen wie in Schema 3.1 und im Text beschrieben. Die Retentionszeiten reagieren sehr empfindlich auf geringfügige Schwankungen der MeOH-Konzentration im Laufmittel, weshalb sich die Chromatogramme unterscheiden, wenn zwischen den Messungen das Laufmittel ersetzt wurde.

3.2.2 Aktivitätsmessungen

Durch den beschriebenen Aktivitäts-basierten HPLC-Assay wurde der Einfluss der potentiellen Dimerisierungsinhibitoren auf die katalytische Aktivität der VZV TK evaluiert (Abb. 3.5, Tabelle 3.1). Überraschend wurde eine Aktivierung der VZV TK in Gegenwart der Verbindungen mit Imidazolkern beobachtet.

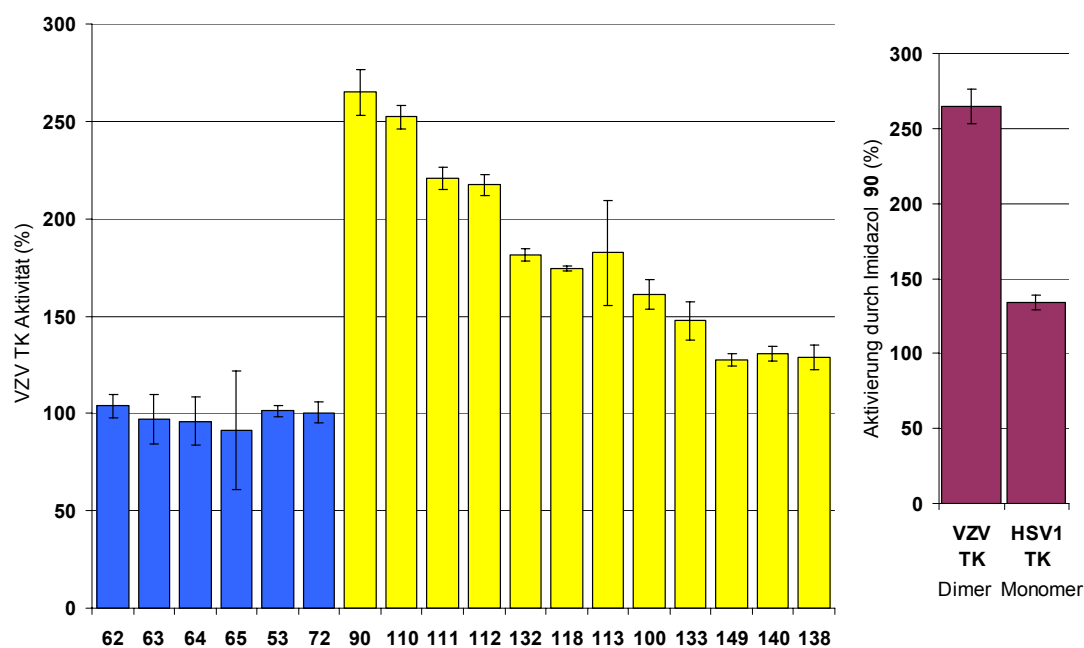


Abb. 3.5 Links: Aktivität der VZV TK in Gegenwart der evaluierten Verbindungen. Die inaktiven Triazole sind blau, die Imidazole gelb dargestellt. Die Konzentration der Verbindungen im Assay betrug 1 mM (0.25 mM bei den schlechter löslichen Triazolen 53 und 72). Rechts: Die VZV TK wird in Gegenwart von Imidazol 90 stärker aktiviert als die HSV1 TK.

Es ist nicht gelungen, die beobachtete und unter den beschriebenen Bedingungen reproduzierbare Aktivierung der VZV TK unter veränderten Inkubationsbedingungen (15 min Inkubationszeit, 50 mM HEPES-Puffer, pH 7.2; ansonsten identische Bedingungen) zu bestätigen. Möglicherweise liegt dies daran, dass HEPES ($pK_a = 7.5$) bei pH 7.2 ein besserer Puffer ist als TRIS ($pK_a = 8.3$). Der Einfluss des pH-Wertes, der Ionenstärke und des Puffers auf das Verhalten der VZV TK in Gegenwart der Verbindungen ist Gegenstand weiterführender Untersuchungen.

Mit der Software *ACD/LogD* wurden die pK_a -Werte sowie die $\log D$ -Werte (bei pH 7.4) der evaluierten Verbindungen abgeschätzt (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1 *Mittels dem HPLC-Assay gemessene Aktivitäten A, sowie anhand der Software ACD/LogD abgeschätzte pK_a -Werte und $\log D$ -Werte der evaluierten Verbindungen. Die pK_a -Werte beziehen sich auf die Dissoziation der einfach protonierten Spezies.*

	A (%)	pK_a	$\log D$ (pH 7.4)
53	101 ± 3	2.6 ± 0.5	5.4
62	104 ± 6	2.5 ± 0.5	3.7
63	97 ± 13	2.6 ± 0.6	3.3
64	96 ± 12	2.5 ± 0.5	3.7
65	91 ± 30	2.6 ± 0.5	3.3
72	100 ± 5	2.6 ± 0.5	5.4
90	265 ± 12	10.3 ± 0.2	2.0
100	161 ± 8	10.3 ± 0.2	1.4
110	252 ± 6	9.6 ± 0.2	3.1
111	221 ± 6	7.6 ± 0.2	3.2
112	217 ± 5	8.2 ± 0.4	2.5
113	182 ± 27	5.8 ± 0.3	3.6
118	174 ± 1	7.6 ± 0.1	2.9
132	181 ± 3	9.7 ± 0.2	2.7
133	147 ± 10	9.6 ± 0.2	2.1
138	129 ± 6	9.6 ± 0.2	1.5
140	131 ± 4	10.3 ± 0.2	2.2
149	128 ± 3	10.3 ± 0.2	3.4

Die homologe monomere HSV1 TK ($A = 134 \pm 5\%$) wird in Gegenwart von Imidazol **90** (1 mM) deutlich weniger stark aktiviert als die homodimere VZV TK ($A = 265 \pm 12\%$) (Abb. 3.5).

3.3 Thermische Denaturierungskurven

Es ist bekannt, dass Protein-Ligand-Komplexe thermisch stabiler sein können als die freien Proteine. Wie am Beispiel der thermischen Denaturierungskurven der HSV1 TK in Gegenwart unterschiedlicher Liganden ersichtlich wird, korreliert die Bindungsaffinität eines Liganden mit der Schmelztemperatur des Protein-Ligand-Komplexes (Abb. 3.6) [123].

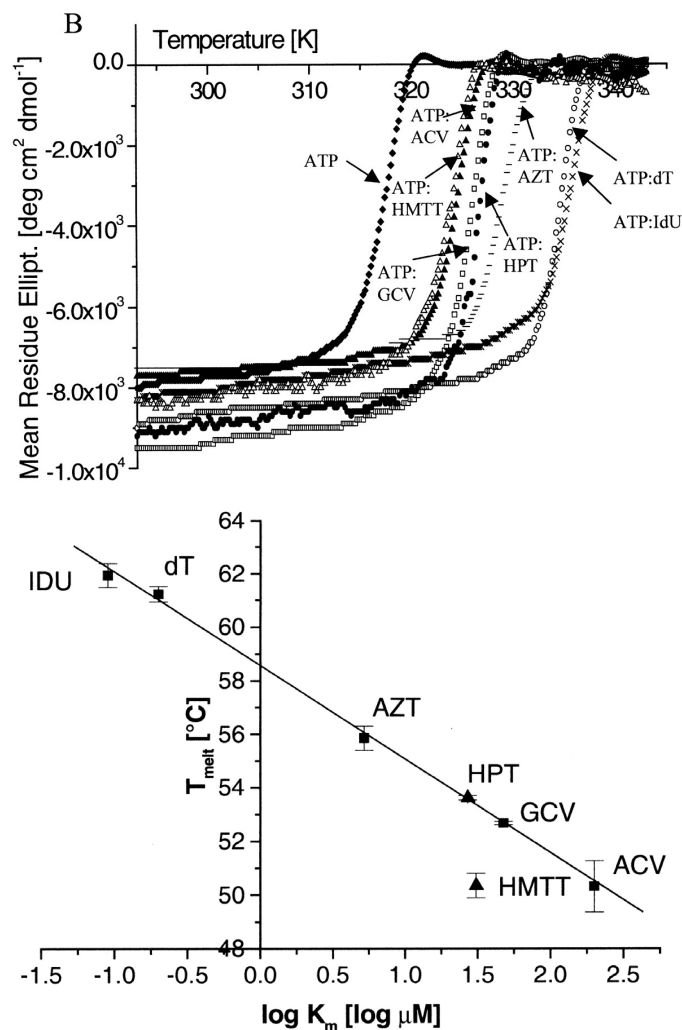


Abb. 3.6 Thermische Denaturierungskurven von HSV1 TK-Ligand-Komplexen (oben) und Korrelation der Schmelztemperatur mit der Bindungsaffinität unterschiedlicher Liganden (unten). ACV: Aciclovir; AZT: 1-[(2R,4S,5S)-4-Azido-5-hydroxymethyl-oxolan-2-yl]-5-methyl-pyrimidin-2,4-dion; GCV: Ganciclovir; HMTT: (R,R)-6-(6-Hydroxymethyl-5-methyl-2,4-dioxohexahydropyrimidin-5-ylmethyl)-5-methyl-1H-pyrimidin-2,4-dion; HPT: 6-(3-Hydroxypropyl)thymidin; IDU: Idoxuridin. Entnommen aus [123].

Durch Messungen von thermischen Denaturierungskurven konnte gezeigt werden, dass Imidazol **90** stabile Protein-Ligand-Komplexe mit der VZV TK bildet. Es wurden Schmelzkurven der VZV TK in Gegenwart verschiedener Kombinationen von Liganden gemessen (Tabelle 3.2). Dazu wurden folgende Konzentrationen gewählt:

VZV TK	0.4 mg/ml, 5 μ M (10 μ M Bindungstaschen)
Imidazol 90	10 μ M
dT	500 μ M
ATP	500 μ M

in einem HEPES-Puffer (20 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7.4) mit 0.5% DMSO und 2.5 mM EDTA. Die thermischen Denaturierungskurven wurden bei einer Wellenlänge von 220 nm mit einer Heizrate von 40 °C/h im Temperaturbereich von 20-90 °C gemessen.

Tabelle 3.2 Schmelztemperaturen (T_m) bei der thermischen Denaturierung der VZV TK in Gegenwart der Liganden dT, ATP und Imidazol **90**.

Bedingungen	T_m (°C)
VZV TK	59.7 \pm 1.7
VZV TK + dT	62.7 \pm 0.3
VZV TK + ATP	58.8 \pm 0.7
VZV TK + ATP + dT	66.5 \pm 0.0
VZV TK + 90	64.1 \pm 1.0
VZV TK + 90 + dT	64.6 \pm 0.9
VZV TK + 90 + ATP + dT	67.4 \pm 0.5
VZV TK + 90 (100 μ M) + dT	66.0 \pm 0.4

Ähnlich wie bei der HSV1 TK [123] hat ATP praktisch keinen Einfluss auf den Schmelzpunkt der VZV TK, während dT allein oder in Kombination mit ATP zu einer deutlichen Stabilisierung führt (Abb. 3.7).

Imidazol **90** (10 μ M) wurde in einer um einen Faktor 50 tieferen Konzentration eingesetzt als die natürlichen Liganden ATP und dT. Dennoch ist die beobachtete Stabilisierung mit dem Effekt von dT vergleichbar (Abb. 3.8). Die Effekte der drei

Liganden sind additiv: Der höchste Schmelzpunkt wurde in Gegenwart von allen drei Liganden beobachtet.

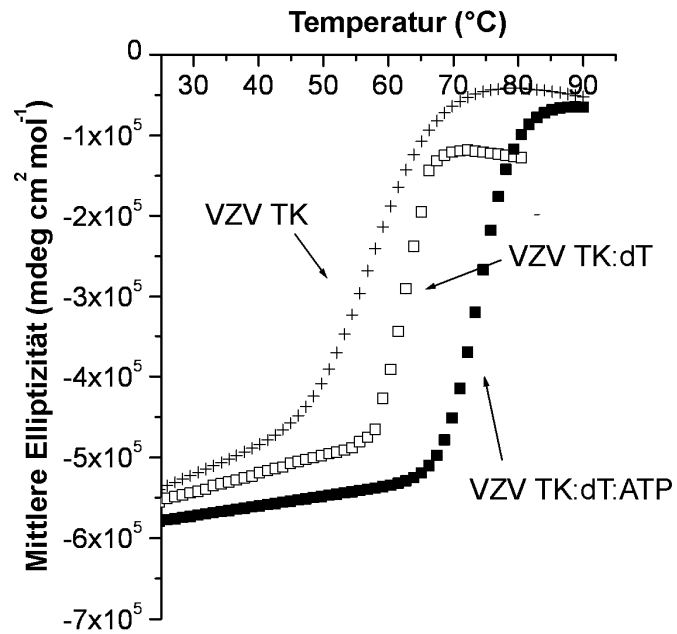


Abb 3.7 *Thermische Denaturierungskurven der VZV TK in Gegenwart unterschiedlicher Kombinationen von dT und ATP.*

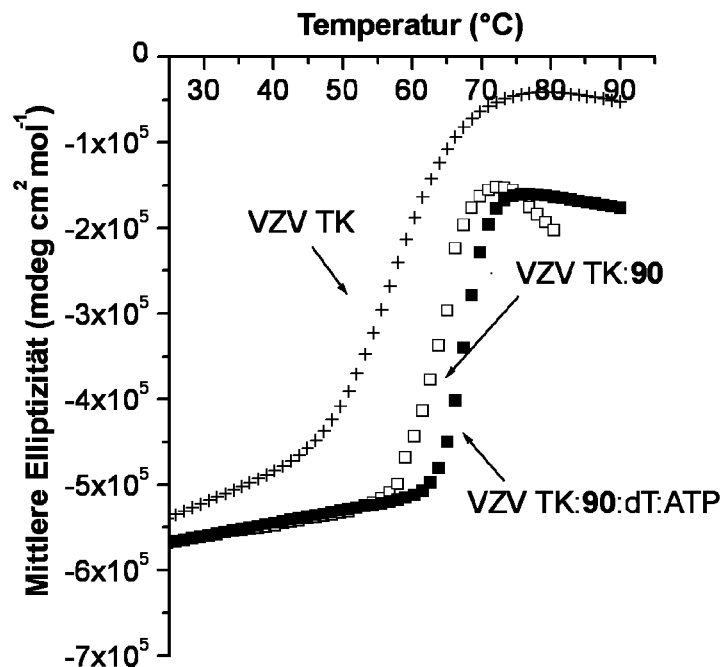


Abb. 3.8 *Thermische Denaturierungskurven der VZV TK in Gegenwart unterschiedlicher Kombinationen von dT, ATP und Imidazol 90.*

3.4 Molekulargewichtsbestimmungen

3.4.1 Gelfiltrations-Chromatographie

Das Molekulargewicht des in der Einleitung erwähnten fünffach-Mutanten (VZV TK5x) wurde durch Gelfiltrations-Chromatographie mittels einer *Amersham Biosciences FPLC* und einer *Superdex 200 10/300 GL FPLC* Säule bestimmt.

Auf der anhand von Eichproteinen erstellten Regressionsgeraden (Abb. 3.9) sind der Wildtyp (VZV TKwt: 13.84 min) und VZV TK5x (15.08 min) markiert. Die Retentionszeiten entsprechen einem Molekulargewicht von 74.5 kDa (VZV TKwt, theoretisch 80.7 kDa) und 41.6 kDa (VZV TK5x, Monomer).

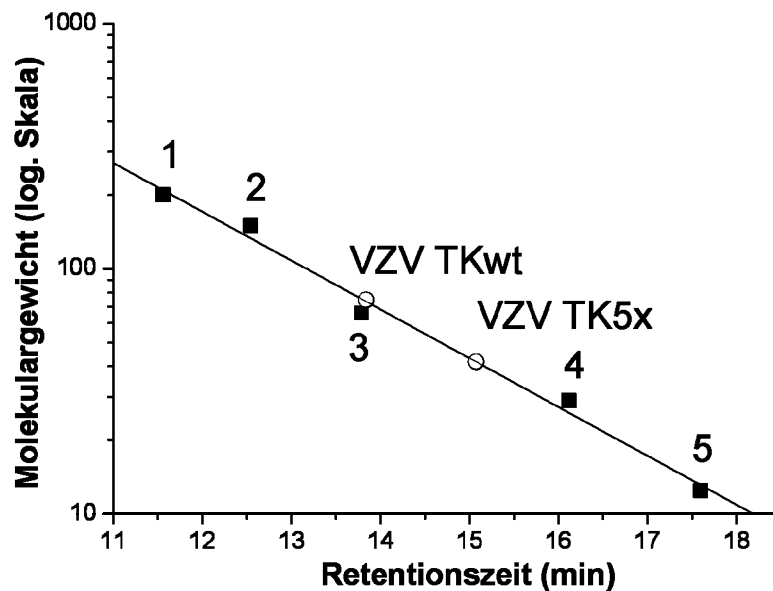


Abb. 3.9 Molekulargewichtsbestimmungen (○) von VZV TKwt (74.5 kDa) und VZV TK5x (41.6 kDa). Dazu wurden die folgenden Eichproteine (■) mit entsprechendem Molekulargewicht und entsprechender Retentionszeit verwendet: (1) β-Amylase (200 kDa, 11.56 min); (2) Alkohol-Dehydrogenase (150 kDa, 12.55 min); (3) Rinderserumalbumin (BSA) (66 kDa, 13.79 min); (4) Carbonic-Anhydrase (26 kDa, 16.12 min); (5) Cytochrom c (12.4 kDa, 17.60 min).

Die Mutation der fünf Aminosäuren Tyr52, Glu59, Leu276, Trp277 und Trp279 zu Alanin führt zur Bildung von katalytisch inaktiven Monomeren. Im HPLC-Assay wurde nach 30 min Inkubationszeit kein dTMP beobachtet (Nachweisgrenze 20 nM).

3.4.2 Native PAGE und *Ferguson Plot*-Analyse

Das Molekulargewicht der VZV TK in Gegenwart von **90** wurde durch native Polyacrylamid-Gelelektrophorese und anschliessende *Ferguson Plot*-Analyse nach einer bekannten Methode [88, 121, 122] bestimmt.

Die Gelelektrophorese erlaubt die Auftrennung von geladenen Teilchen in einem als Trägermaterial (stationäre Phase) dienenden Gel durch Anlegen eines elektrischen Feldes. Bei der nativen Polyacrylamid-Gelelektrophorese (native PAGE) ist die Retention R_f abhängig von der Ladungsdichte an der Oberfläche des Proteins und von der Grösse der wandernden Spezies. Durch die Wahl der Acrylamidkonzentration kann die Dichte (Porengrösse, Viskosität) des Gels und damit die Mobilität der Proteine im Gel gesteuert werden.

Zur Bestimmung des Molekulargewichtes der VZV TK in Gegenwart des Imidazols **90** wurde eine Serie von vier Polyacrylamid-Gelen mit einem Acrylamidanteil von 8%, 9%, 10% und 11% durchgeführt und anhand eines *Ferguson Plots* analysiert.

Ein *Ferguson Plot* ist die Auftragung von $(100 \cdot \log(100 \cdot R_f))$ gegen die Acrylamidkonzentration im Gel. Die Steigung der Regressionsgeraden im *Ferguson Plot* korreliert mit dem Molekulargewicht des wandernden Proteins.

Die Regressionsgerade der Auftragung der Steigungen aus den *Ferguson Plots* gegen das Molekulargewicht der Eichproteine (Abb. 3.10) diente zur Berechnung des unbekanntes Molekulargewichtes der VZV TK in Gegenwart von Imidazol **90** (VZV TK:**90**).

Diese Methode lieferte in Gegenwart von Dimerisierungsinhibitor **90** ein Molekulargewicht von 57 ± 6 kDa, während ein Kontrollexperiment in Abwesenheit des Liganden einen Wert von 77 ± 0.5 kDa (Lit. [88]: 77.1 kDa) ergab (Abb. 3.10). Die erhaltenen Werte wurden dreifach reproduziert.

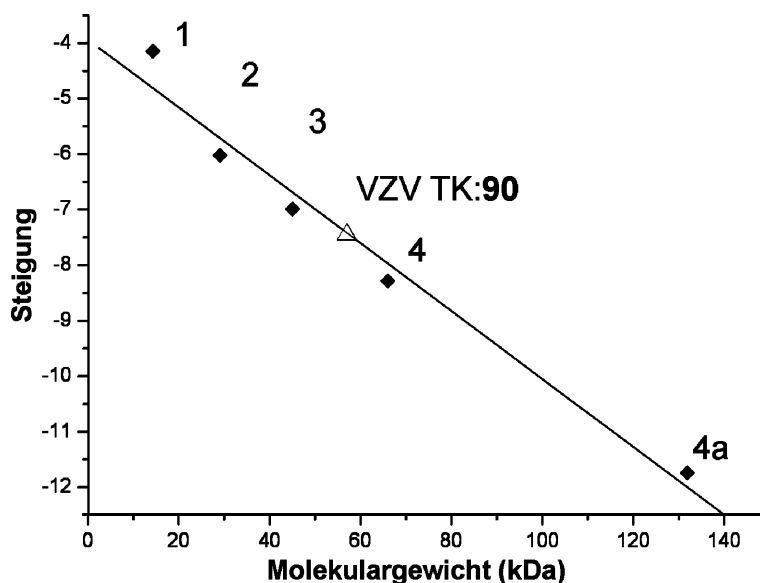


Abb. 3.10 Regressionsgerade zur Bestimmung des Molekulargewichts der VZV TK (Δ) in Gegenwart von Imidazol **90**. Als Eichproteine (\blacklozenge) dienten (1) α -Lactoglobulin (14.2 kDa); (2) Carbonic-Anhydrase (29 kDa); (3) Albumin aus Hühnerei (45 kDa); (4) Rinderserumalbumin Monomer (66 kDa); (4a) Rinderserumalbumin Dimer (132 kDa). Die Steigungen stammen aus den Ferguson Plots der Eichproteine, welche anhand von Gelen mit einer Acrylamidkonzentration von 8%, 9%, 10% oder 11% durchgeführt wurden.

3.5 Diskussion

Durch umfangreiche *in vitro* Untersuchungen anhand des Imidazols **90** wurden die wichtigsten Fragen im Zusammenhang mit der Inhibition der Dimerisierung der VZV TK geklärt. Vieles bleibt beim jetzigen Stand des Projektes aber offen.

Imidazol **90** ist die bislang einzige Verbindung, von der man sagen kann, dass sie mit der VZV TK stabile Protein-Ligand-Komplexe bildet und dass sie als Dimerisierungsinhibitor fungiert. Sämtliche anderen aktiven Verbindungen wurden ausschliesslich mit dem beschriebenen HPLC-Assay evaluiert, wobei nicht bewiesen ist, dass sie Liganden der VZV TK sind, da keine entsprechenden Bindungsstudien vorliegen.

Da es bislang nicht gelungen ist, die im beschriebenen HPLC-Assay beobachtete (und reproduzierte) Aktivierung ($A > 100\%$) der VZV TK mittels einer unabhängigen Methode (Radioassay zur Messung der Enzymkinetik) oder unter veränderten

Bedingungen (HEPES-Puffer, 15 min Inkubationszeit) zu bestätigen, darf vorsichtshalber an dieser Stelle nicht behauptet werden, Imidazole wie **90** führten generell zu einer Aktivierung der VZV TK.

Die molekulare Ursache für die im TRIS-Puffer beobachtete Aktivierung muss genauer untersucht werden. Es steht fest, dass sie nicht die Folge einer Interaktion von Verbindungen wie **90** mit der aktiven Tasche sein kann, da in diesem Fall anstelle der Aktivierung eine Inhibition der VZV TK beobachtet würde. Wie die folgenden Überlegungen zeigen, korreliert die beobachtete Aktivierung mit dem vermuteten Bindungsmodus, wenn von einer spezifischen Interaktion der aktiven Verbindungen mit der Bindungstasche an der Kontaktfläche der VZV TK ausgegangen wird.

3.5.1 Überlegungen zum Bindungsmodus

Die Additivität der Schmelzpunkte bei der thermischen Denaturierung in Gegenwart von dT, ATP und Imidazol **90** zeigt, dass nebst der aktiven Tasche eine weitere Bindungsstelle für Liganden wie Verbindung **90** vorliegen muss.

Das in Gegenwart von Imidazol **90** gemessene Molekulargewicht von 57 kDa (VZV TK-Homodimer: 77 kDa) weist auf eine Inhibition der Dimerisierung hin. Es ist naheliegend anzunehmen, dass Verbindung **90** mit der vorgeschlagenen Bindungstasche interagieren könnte. Die deutlich stärkere Aktivierung der VZV TK verglichen mit der HSV1 TK ist ein weiteres Indiz dafür, denn die HSV1 TK besitzt keine vergleichbare Bindungstasche für Liganden wie Imidazol **90**.

Weitere Hinweise für den vermuteten Bindungsmodus liefern die HPLC-Daten der evaluierten Verbindungen (Abb. 3.5, Tabelle 3.1). Die beobachteten Unterschiede in der Aktivität der Verbindungen im HPLC-Assay können anhand des vorgeschlagenen Bindungsmodells rationalisiert werden, wenn von einer (vermuteten) Interaktion der Verbindungen mit der Bindungstasche an der Kontaktfläche der VZV TK ausgegangen wird.

Gewisse Überlegungen in diesem Zusammenhang wurden bereits in den Ausführungen zum strukturbasierten Design erörtert und werden hier mit Verweis auf Kapitel 2 nicht mehr ausführlich erklärt. So kann zum Beispiel der markante Aktivitätsunterschied beim Vergleich des Triazols **53** ($A = 101 \pm 3\%$) mit dem strukturell ähnlichen Imidazol **90** ($A = 265 \pm 12\%$) (Abb. 3.11) anhand der Überlegungen aus Kapitel 2.4.1 erklärt werden: Die ungünstige Konformation der

Triazole in Lösung, sowie die repulsive Wechselwirkung von N(2) mit dem Aromaten von Tyr52 dürfte ausschlaggebend sein für deren niedrige Aktivität.

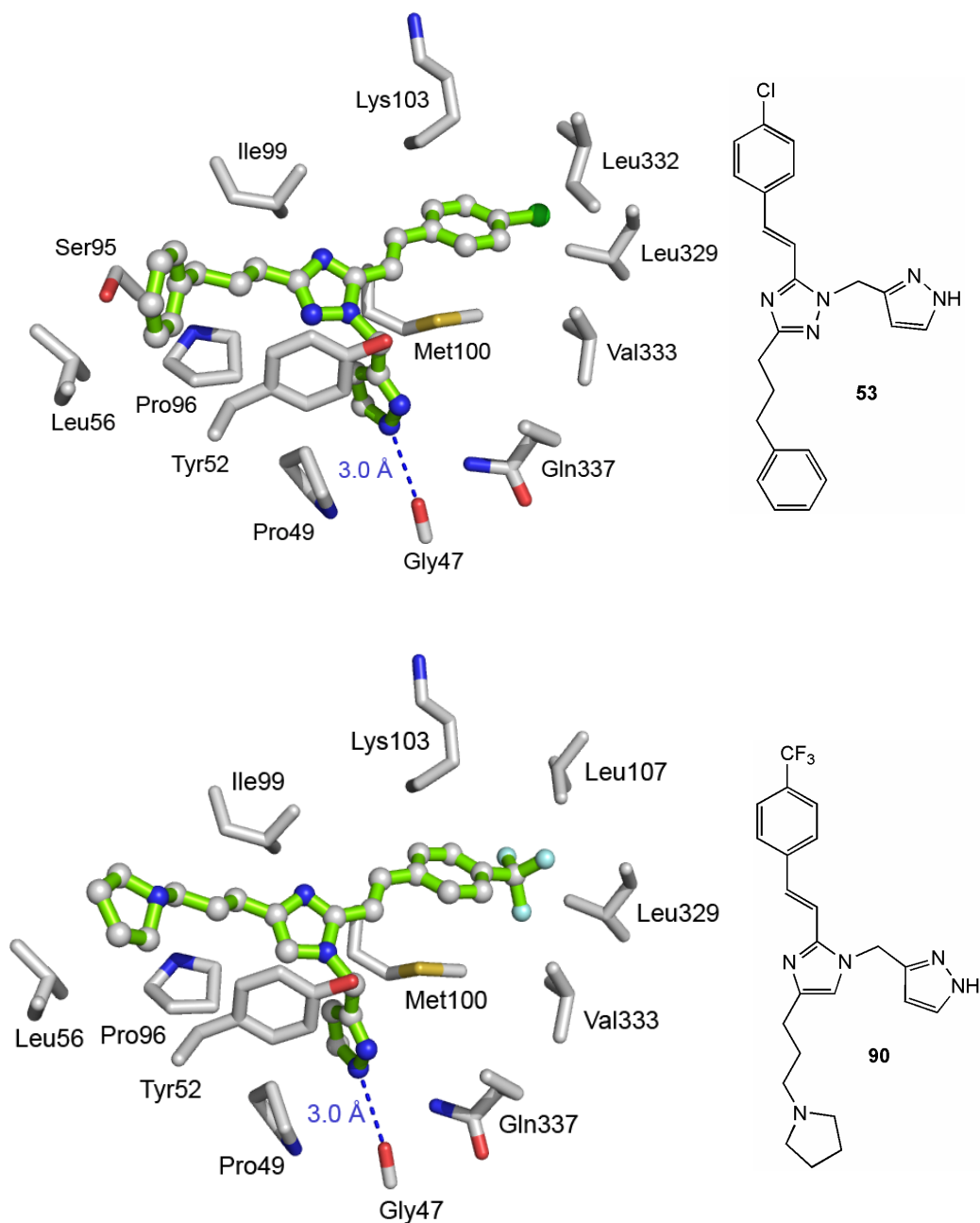


Abb. 3.11 Modell des Triazols **53** (oben) und des Imidazols **90** (unten) in der vermuteten Bindungstasche an der Kontaktfläche der VZV TK. Auffällig ist die repulsive Wechselwirkung von N(2) des Triazols **53** mit dem Aromaten von Tyr 52.

Es fällt auf, dass keines der evaluierten Triazole eine ähnliche Basizität aufweist wie die Imidazole, welche im beschriebenen HPLC-Assay die höchste Aktivität zeigen.

Dies könnte zur Schlussfolgerung führen, die in Gegenwart von Verbindungen wie **90** beobachtete Aktivierung der VZV TK sei ein durch die Basizität des tertiären Amins und durch die Assay-Bedingungen hervorgerufenes Artefakt. Es ist durchaus möglich, dass die unter den beschriebenen Bedingungen beobachtete Aktivierung nicht physiologisch relevant ist. Interessante Hinweise im Zusammenhang mit dem vermuteten Bindungsmodus liefert sie aber dennoch, wenn man sie als reines Signal betrachtet.

In den hier diskutierten HPLC-Daten (Abb. 3.5, Tabelle 3.1) ist keine Korrelation der Aktivität mit der Basizität der evaluierten Verbindungen sichtbar, wie die folgenden Vergleiche zeigen: Der Aktivitätsunterschied zwischen dem Triazol **62** ($A = 104 \pm 6\%$) und dem Imidazol **113** ($A = 182 \pm 27\%$) ist ausgeprägt, obwohl das Imidazol **113** kein tertiäres Amin aufweist und somit den pH-Wert in der gepufferten Lösung höchstens geringfügig beeinflussen kann. Verbindung **113** hat sogar eine höhere Aktivität als das Piperidin-substituierte Imidazol **133** ($147 \pm 10\%$) (Abb. 3.12).

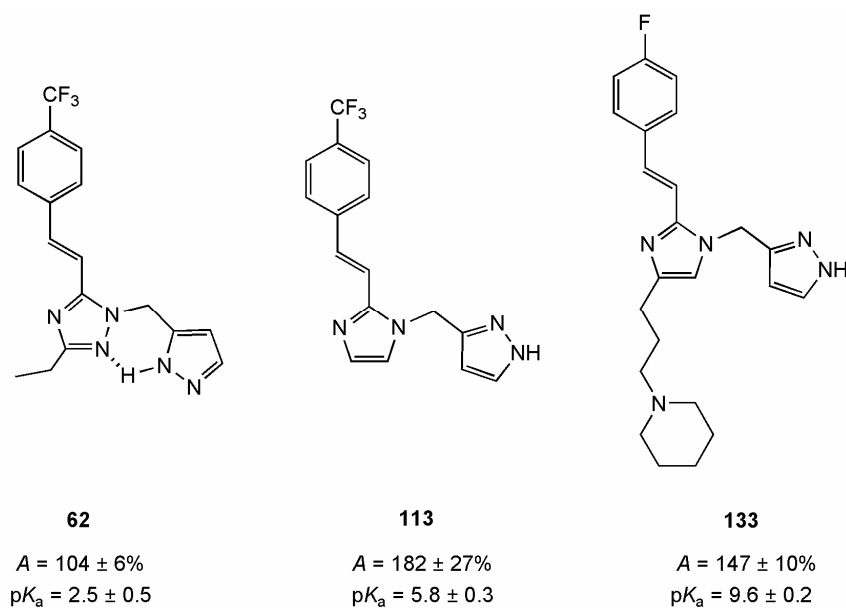


Abb. 3.12 Imidazole sind aktiver als Triazole, unabhängig von der Basizität.

Ausserdem gibt es einen weiteren Vergleich, welcher die Korrelation der *in vitro* Aktivität der Imidazole mit der Basizität widerlegt. Das Pyrrolidin-substituierte Biphenylacetylen **149** ($128 \pm 3\%$), welches in Übereinstimmung mit dem vermuteten Bindungsmodell aus sterischen Gründen praktisch inaktiv ist (vgl. Kapitel 2.4.7, Abb. 2.15), hat eine deutlich geringere Aktivität als die etwa gleich basischen Analoga **90** ($A = 265 \pm 12\%$) und **110** ($A = 252 \pm 6\%$) (Abb. 3.13).

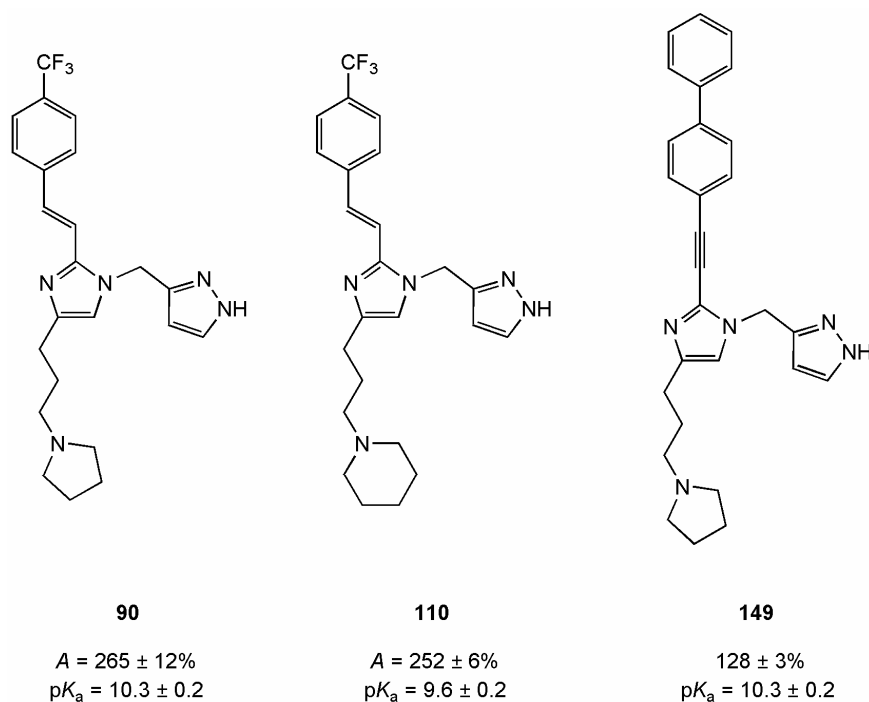


Abb. 3.13 *Biphenylacetylen 149 ist aus sterischen Gründen praktisch inaktiv. Die geringfügige Aktivierung in Gegenwart von Biphenylacetylen 149 könnte auf einen pH-Effekt zurückzuführen sein. Eine spezifische Interaktion von 149 mit der postulierten Bindungstasche ist aus sterischen Gründen ausgeschlossen.*

Dass die Basizität der Verbindungen einen Beitrag an die beobachtete Aktivierung der VZV TK leisten kann, ist nicht auszuschliessen. Aufgrund der vorliegenden Daten steht aber fest, dass dies nicht der einzige Grund für die beobachtete Aktivierung sein kann.

Deutliche Aktivitätsunterschiede innerhalb der Klasse der Imidazole treten bei geringfügiger Modifikation des Substituenten in der A-Tasche auf. Der Austausch der Trifluormethylgruppe in **110** ($A = 252 \pm 6\%$) durch ein Fluoratom in **133** ($147 \pm 10\%$) hat einen deutlichen Aktivitätsverlust zur Folge. Vermutlich besitzt die CF_3 -Gruppe eine optimale Komplementarität zu den Aminosäureseitenketten von Ile104, Leu107, Leu329 und Val333, während ein Fluoratom zu klein ist für vergleichbare hydrophobe Kontakte (Abb. 3.14).

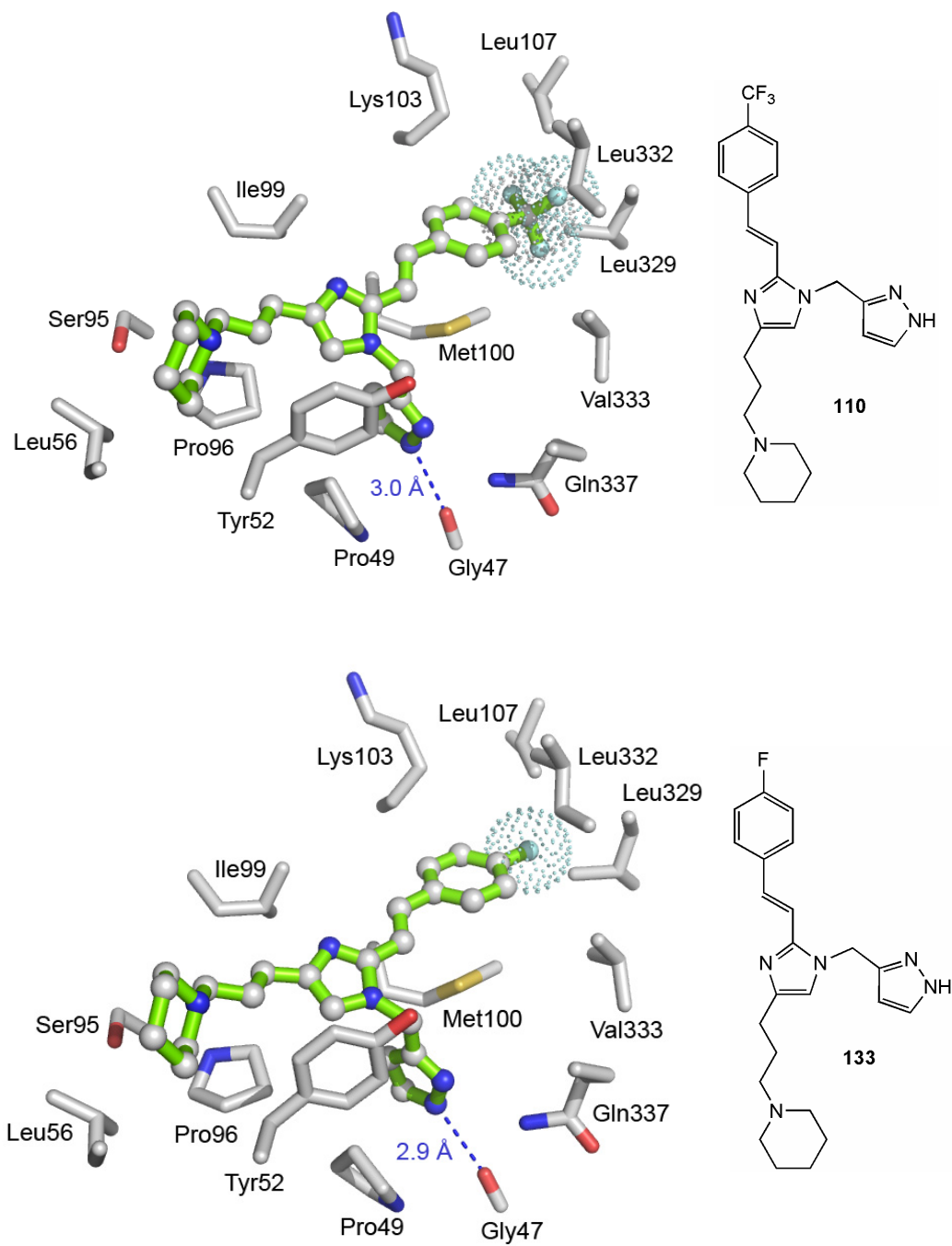


Abb. 3.14 Das Fluoratom von **133** nutzt den zur Verfügung stehenden Raum nicht optimal aus, was möglicherweise den beobachteten Aktivitätsverlust erklärt.

Eine vergleichbare Aktivität wie **133** hat das Acetylen **140** ($131 \pm 4\%$). Bei der Betrachtung der Überlagerung mit dem Olefin **90** fällt auf, dass das Acetylen keine optimale Komplementarität zur A-Tasche aufweist (Abb. 3.15). Die hydrophobe Oberfläche des schlankeren Acetylen-Linkers ist kleiner als beim Olefin **90** und das

Chloratom in **140** ist wie das Fluoratom in **133** im Modell nicht in der Lage, die hydrophobe Tasche gleich gut auszufüllen wie eine Trifluormethylgruppe.

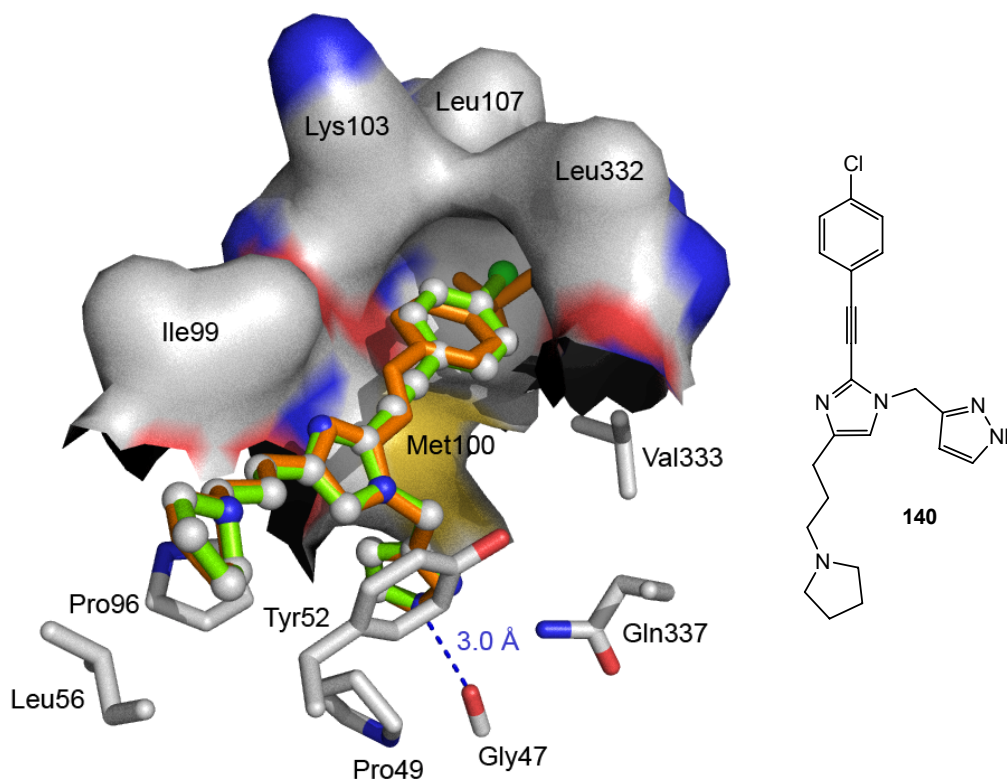


Abb. 3.15 Die Doppelbindung im Gerüst von Olefin **90** (orange) sorgt für zusätzliche hydrophobe Kontakte im Bereich von Ile99 und Met100 verglichen mit dem Acetylen **140** (grün).

Anhand der HPLC-Daten ist zudem ersichtlich, dass Fragmente ohne den Pyrazolvektor wie die Imidazole **100** ($A = 161 \pm 8\%$) oder **138** ($A = 129 \pm 6\%$) eine niedrigere Aktivität aufweisen, als die entsprechenden trisubstituierten Derivate. Dies weist auf die vermutete günstige Wechselwirkung des Pyrazols mit der B-Tasche hin.

Die Aktivitätsunterschiede bei der Variation des tertiären Amins in der C-Tasche sind wie erwartet gering. Wie beim strukturbasierten Design vermutet wurde, sind aber auch die Verbindungen **132** ($A = 181 \pm 3\%$) oder **118** ($A = 174 \pm 1\%$) mit dem Pyrazol *ortho* zum Aminvektor *in vitro* aktiv, aufgrund des längeren starren Gerüsts allerdings etwas weniger als die Regioisomere **110** ($A = 252 \pm 6\%$) oder **111** ($A = 221 \pm 6\%$) (Abb. 3.16).

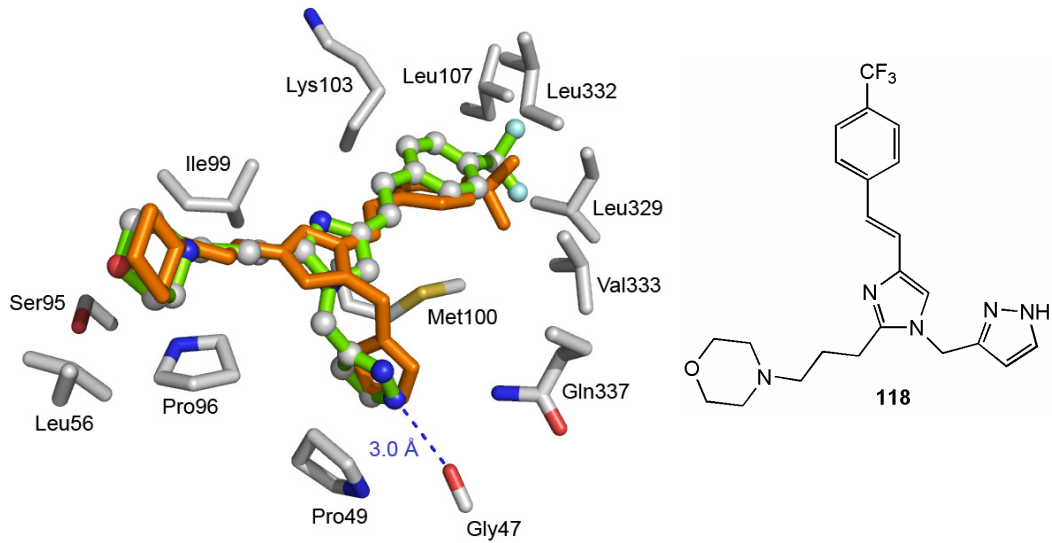


Abb. 3.16 Überlagerung des Imidazols **118** (grün) mit dem Gerüst von Verbindung **111** (orange) in der Bindungstasche an der Kontaktfläche der VZV TK. Die Regioisomere verfügen über eine unterschiedliche Konformation des Pyrazols.

3.6 Abschliessende Bemerkungen

3.6.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden durch strukturbasiertes Design und Synthese wirkstoffähnliche Inhibitoren der Dimerisierung der homodimeren Varicella Zoster Virus Thymidin Kinase (VZV TK) entwickelt. Die aktiven evaluierten Verbindungen weisen ein günstiges pharmakokinetisches Profil auf.

Aufgrund der Korrelation der im beschriebenen HPLC-Assay gemessenen Aktivitäten mit dem postulierten Bindungsmodell verdichteten sich die Hinweise auf eine spezifische Interaktion der evaluierten Verbindungen mit der VZV TK (Abb. 3.17). Untersuchungen in Gegenwart der homologen monomeren HSV1 TK bestätigten, dass eine Selektivität von Imidazol **90** zugunsten der dimeren VZV TK vorliegt (Abb. 3.18).

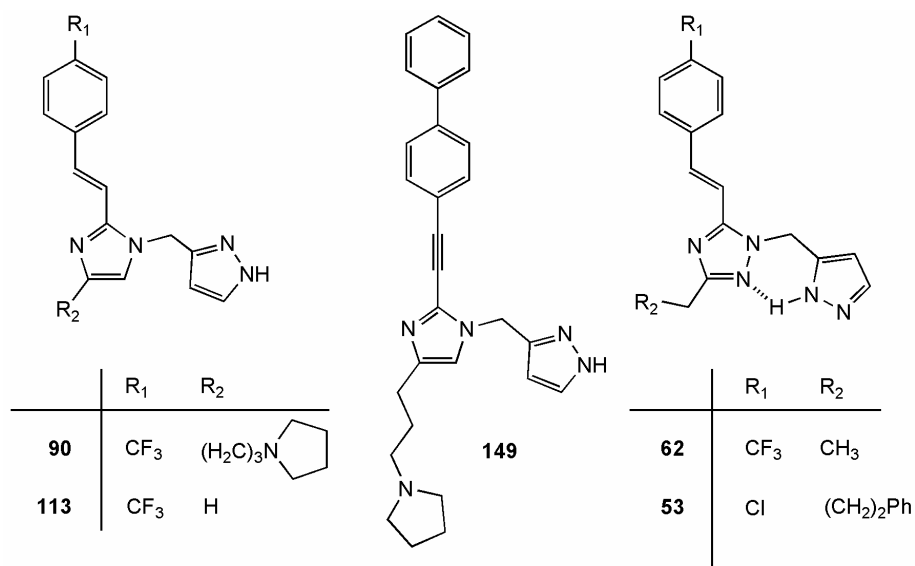


Abb. 3.17 Repräsentative Auswahl an evaluierten Verbindungen, welche aufgrund ihres Aktivitäts-Profiles (Abb. 3.18) auf eine spezifische Erkennung der vermuteten Bindungstasche an der Kontaktfläche der VZV TK hinweisen.

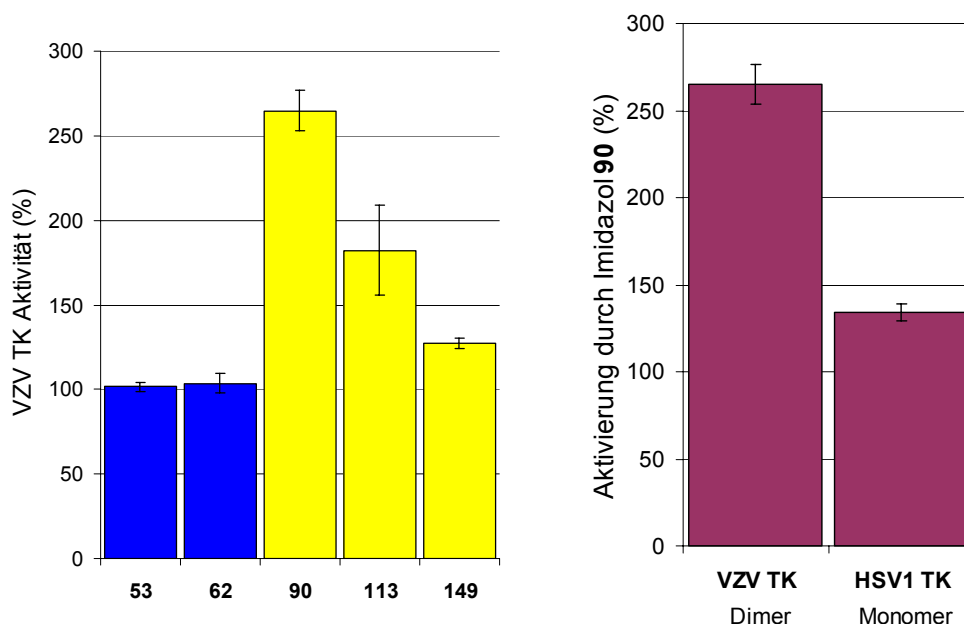


Abb. 3.18 In Gegenwart der Verbindungen mit Imidazolkern wurde überraschend eine Aktivierung der VZV TK beobachtet. Struktur-Aktivitätsbeziehungen aus dem HPLC-Assay korrelieren mit dem postulierten Bindungsmodell des Dimerisierungsinhibitors **90**. Die Konzentration der Verbindungen betrug 1 mM (0.25 mM für Verbindung **53**).

Molekulargewichtsbestimmungen der VZV TK in Gegenwart von Verbindung **90** (57 kDa) lieferten einen deutlichen Hinweis für die Inhibition der Dimerisierung.

Der Beweis, dass Imidazol **90** ein Ligand der VZV TK ist, gelang schliesslich durch Messungen von thermischen Denaturierungskurven in Gegenwart unterschiedlicher Kombinationen der natürlichen Liganden dT und ATP mit dem Dimerisierungsinhibitor **90**. Imidazol **90** (10 μ M) ist in der Lage, die VZV TK (5 μ M) ähnlich stark zu stabilisieren wie ein 50-facher Überschuss dT (500 μ M).

Überraschend wurde dann aber festgestellt, dass die im HPLC-Assay beobachtete Aktivierung unter veränderten Inkubationsbedingungen (50 mM HEPES-Puffer, 15 min Inkubationszeit) nicht auftritt und bei Versuchen zur Messung kinetischer Parameter (K_m , k_{cat}) in Gegenwart von **90** wurde keine signifikante Aktivierung der VZV TK beobachtet. Offenbar ist die im TRIS-Puffer gemessene Aktivierung nicht von genereller Bedeutung. Es wurde unter den anderen Bedingungen aber auch keine Inhibition beobachtet.

Die erhaltenen Daten weisen auf eine Inhibition der Dimersierung der VZV TK durch Verbindungen wie Imidazol **90** hin: das wichtigste Ziel dieser Arbeit wurde somit erreicht.

Ob das basierend auf den HPLC-Daten verschiedener Verbindungen diskutierte Bindungsmodell (Abb. 3.19) zutreffend ist, bedarf weiterführender Untersuchungen. Durch Bindungsstudien, welche eine Quantifizierung der beobachteten Effekte beinhalten, wäre eine wesentlich besser abgestützte Diskussion möglich.

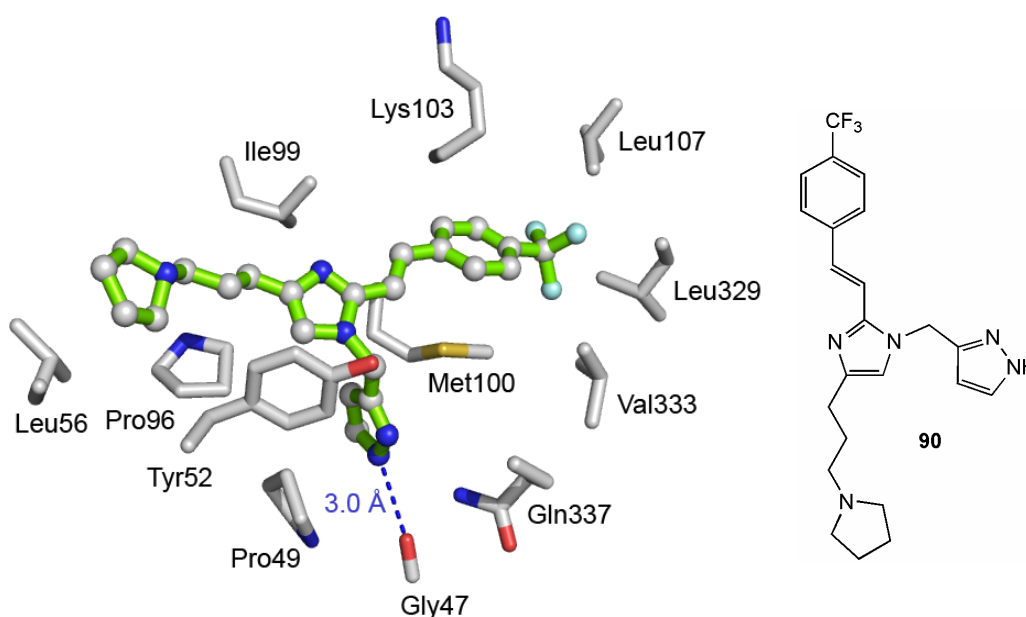


Abb. 3.19 Vorgeschlagerener Bindungsmodus des Dimerisierungsinhibitors **90**.

Es war von Anfang an klar, dass es sich bei diesem Projekt um eine riskante Angelegenheit handeln würde. Während zu Beginn die Chemie der limitierende Faktor war, so dass es mehr als 2 Jahre gedauert hat, bis die Synthese der ersten *in vitro* aktiven Verbindung **90** gelang, wurde bei den biologischen Untersuchungen in der Endphase dieser Arbeit ersichtlich, dass es schwierig sein kann, die Effekte von Verbindungen zu messen, welche nicht mit der aktiven Tasche eines Proteins interagieren.

Die anfängliche Annahme, die Inhibition einer Protein-Protein Wechselwirkung müsse zu einem Funktionsverlust führen, wurde widerlegt.

3.6.2 Ausblick

Die erhaltenen Resultate und die damit verbundenen Fragen setzen weiterführende Untersuchungen voraus, um zu endgültigen Schlussfolgerungen zu gelangen. Primär sind der direkte Beweis der Inhibition der Dimerisierung (mittels *Light Scattering* oder analytischer Ultrazentrifugation) sowie eine Quantifizierung der beobachteten Effekte von Interesse. Da die Entwicklung neuer Assays mit enormem Zeitaufwand verbunden ist, und momentan eine Reihe unterschiedlicher Verbindungen in ausreichender Menge für umfangreiche Studien vorliegen, besteht die Gelegenheit, gleichzeitig weitere Verbindungen zu synthetisieren, welche Aufschluss über den vorgeschlagenen Bindungsmodus geben und zu einer effizienteren Inhibition der Dimerisierung beitragen könnten.

Der erste Schritt ist die Synthese von Imidazolen mit neutralen Seitenketten für die C-Tasche, welche auf dem beschriebenen Syntheseweg zugänglich sein sollten. Anstelle der tertiären Amine könnten beispielsweise cyclische Ether, Pyridine, durch *Click-Chemie* [124-128] zugängliche 1,2,3-Triazole, aber auch andere Heterocyclen eingesetzt werden (Abb. 3.20).

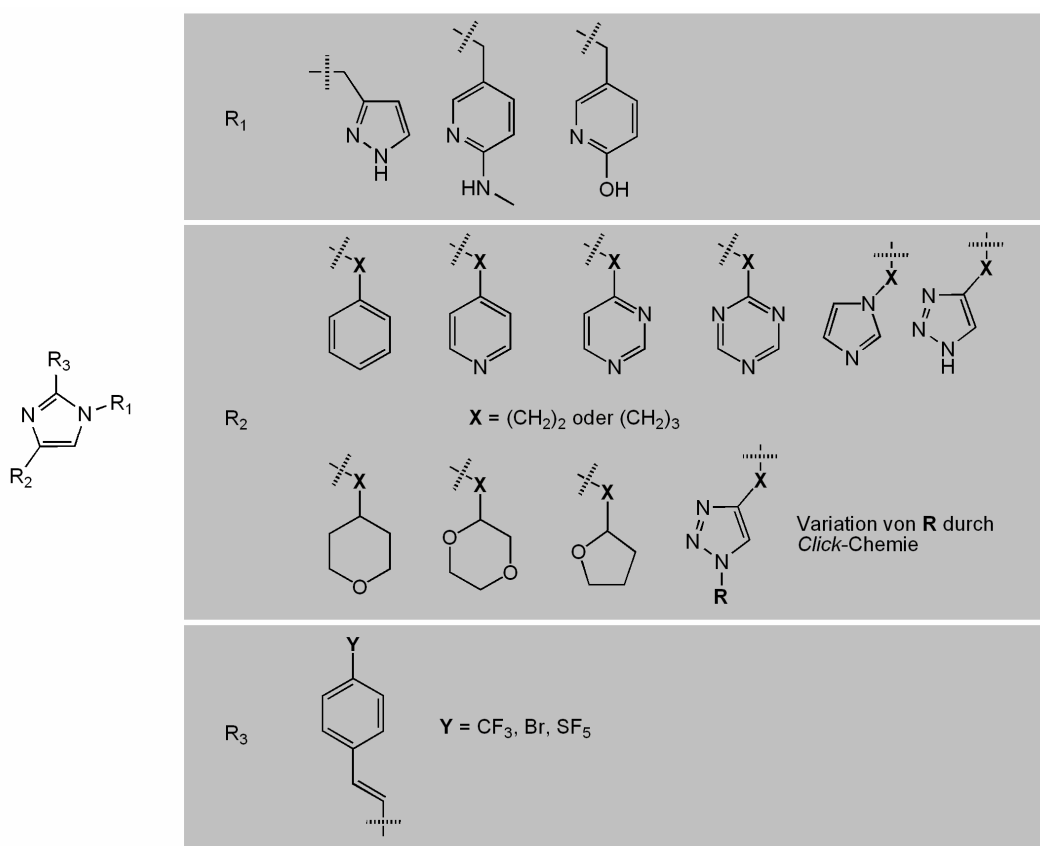


Abb. 3.20 Vorschläge für weitere Variationen der Leitstruktur 90.

In der B-Tasche könnte anstelle des Pyrazols ein Hydroxypyridin oder ein Methylaminopyridin eingesetzt werden, während für die A-Tasche Substituenten mit einer grossen hydrophoben Oberfläche geeignet scheinen.

Ein mögliches Beispiel einer weiteren Verbindung basierend auf der Leitstruktur **90** ist das Imidazol (\pm)-**156**. Unterschiede sind: Die sterisch anspruchsvolle hydrophobe SF₅-Gruppe in der A-Tasche, das Hydroxypyridin in der B-Tasche, welches eine kürzere H-Brücke zu Gly47 (2.8 Å) aufweist als die Pyrazole und das neutrale Furan in der C-Tasche als Ersatz für die tertiären Amine (Abb. 3.21).

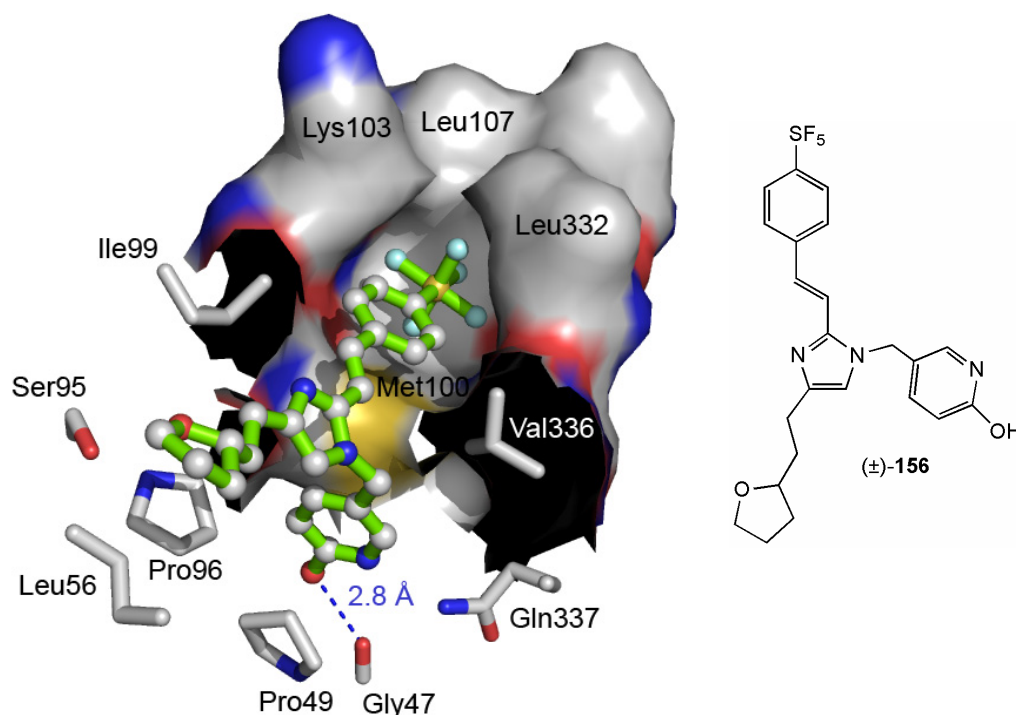


Abb. 3.21 Modell der Verbindung (\pm)-**156** an der Bindungstasche der VZV TK. Die SF₅-Gruppe in der A-Tasche führt im Modell nicht zu repulsiven Kontakten. Die H-Brücke des Hydroxypyridins zu Gly47 in der B-Tasche ist kürzer als bei den Pyrazolen, und das neutrale Furan besitzt eine gute Komplementarität zur C-Tasche: Der Furan-Sauerstoff ist in der polaren Umgebung der Hydroxygruppe von Ser95.

Es steht fest, dass Imidazol **90** ein Ligand der VZV TK ist, man weiss jedoch wenig über die Effizienz der Inhibition der Dimerisierung. Möglicherweise könnte ein Substituent in der C-Tasche mit einer Seitenkette, welche aus der C-Tasche herausragt, die Dimerisierung effizienter stören.

Die direkte Umgebung der C-Tasche ist sehr flach und erlaubt kaum spezifische Interaktionen. Ein Substituent, welcher in den Bereich von Ala98 vordringt, wäre von der Grösse her vernünftig.

Will man die *Lipinski*-Regeln [66, 67] gänzlich ausser Acht lassen, besteht die Möglichkeit, das Gerüst bis in eine hydrophobe Tasche in der zentralen Rinne an der Kontaktfläche der VZV TK auszudehnen. Sofern beim Design Schnittstellen eingebaut werden, welche eine Expansion durch einfache chemische Verknüpfungen erlauben, könnte ein Gerüst wie **157** schrittweise von der C-Tasche her aufgebaut, aber auch konvergent aus zwei grösseren Bausteinen synthetisiert werden (Abb. 3.22). Der erste Ansatz wäre geeignet, die nähere Umgebung der C-Tasche abzutasten, während eine konvergente Variante zur Optimierung eines Linkers in die zentrale Rinne dienen könnte.

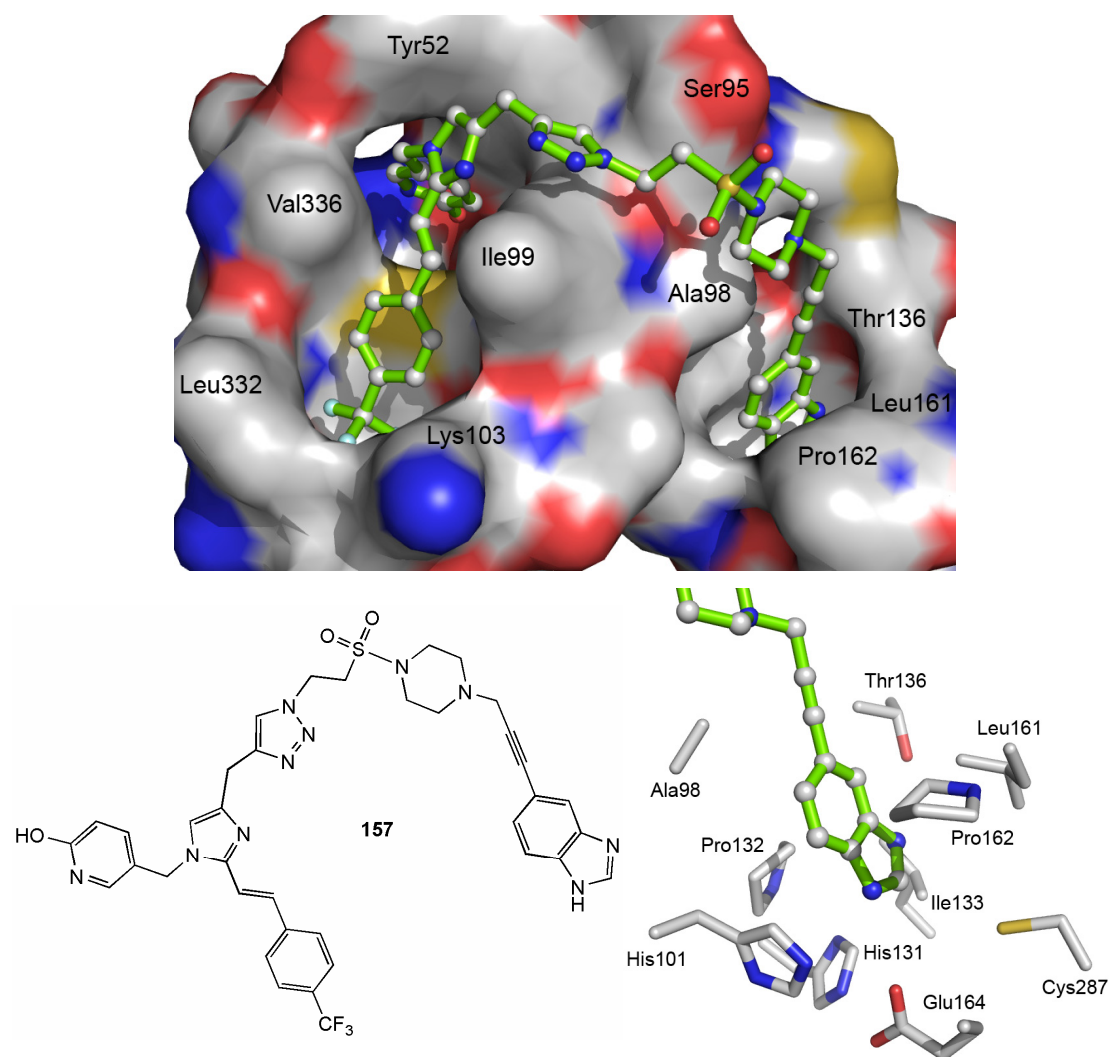


Abb. 3.22 Das Benzimidazol von Verbindung **157** liegt im Sandwich zwischen Pro132 und Pro162.

4. Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Bemerkungen

Kommerziell erhältliche **Chemikalien** (*Aldrich, Acros, Fluka* oder *Sigma*) wurden in der höchstmöglichen Reinheitsstufe ohne weitere Reinigung verwendet.

Lösungsmittel für Extraktionen und Säulenchromatographie waren von technischer Qualität und wurden vor Gebrauch destilliert. Reaktionen wurden in Lösungsmitteln der Qualität puriss. p. a. der Firma *Fluka* oder *J. T. Baker* oder in Lösungsmitteln vergleichbarer Qualität durchgeführt. THF wurde über Na/Benzophenon und CH_2Cl_2 über CaH_2 destilliert. Wässrige Lösungen wurden mit entionisiertem Wasser hergestellt.

Dünnschicht-Chromatographie (DC) wurde mittels Kieselgelplatten *60 F₂₅₄* (auf Glas) der Firma *Merck* oder *Alugram SIL G/UV₂₅₄* (auf Aluminium) der Firma *Machery-Nagel* durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht (bei 254 nm oder 366 nm) und durch Anfärben mit einer Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO_4 (3 g), Kaliumcarbonat (20 g), 5%-ige wässr. NaOH-Lösung (5 ml), und H_2O (300 ml)).

Säulenchromatographie wurde mit *Kieselgel 60* der Firma *Fluka* (Korngröße 40-63 μm) bei RT mit einem Überdruck von 0.2-0.4 bar durchgeführt.

Einengen von Lösungen wurde an einem Rotationsverdampfer (RV) bei Temperaturen von 40-80 °C und einem Druck von 900-5 mbar durchgeführt.

Trocknen von Produkten erfolgte bei RT und 10^{-2} Torr bis zur Gewichtskonstanz.

Die **Nomenklatur** folgt im wesentlichen den Vorschlägen des Computerprogramms *ACD-Name* von *ACD/Labs*. Die Nummerierung der Atome in den Abbildungen wurde zum Teil willkürlich festgelegt, um einen eindeutigen Zuordnungsvorschlag der ^1H -NMR-Signale zu ermöglichen.

4.2 Analytik

Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit einer *Büchi-510*-Schmelzpunktapparatur gemessen und sind nicht korrigiert.

Infrarotspektren (IR) der reinen Substanzen wurden mit einem *Perkin Elmer Spectrum BX* Spektrometer aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Signale werden mit *s* (stark), *m* (mittel), *w* (schwach) oder *br.* (breit) bezeichnet.

^1H -NMR-Spektren wurden mit einem *Varian-Mercury 300* (300 MHz) gemessen. Alle Spektren wurden bei RT aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) relativ zum Signal von Tetramethylsilan ($\delta = 0$) angegeben. Die Kopplungskonstanten (*J*) sind in Hz und die Spinmultiplizität als *s* (Singulett), *d* (Dublett), *t* (Triplett), *q* (Quartett), *p* (Quintett), *m* (Multipllett) und *br.* (breit) angegeben.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem *Varian-Mercury 300* (75 MHz) oder einem *Bruker AMX 500* (125 MHz) gemessen. Alle Spektren wurden bei RT aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) relativ zum Signal von Tetramethylsilan ($\delta = 0$) angegeben. Alle ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -breitbandentkoppelt.

^{19}F -NMR-Spektren wurden mit einem *Varian-Mercury 300* (300 MHz) gemessen. Alle Spektren wurden bei RT aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) relativ zum Signal von Trichlorfluormethan ($\delta = 0$) angegeben. Die Kopplungskonstanten (*J*) sind in Hz und die Spinmultiplizität als *s* (Singulett) und *t* (Triplett) angegeben.

Massenspektren (MS und HR-MS) wurden vom MS-Service des Laboratoriums für Organische Chemie der ETH Zürich auf einem *IonSpec Ultima* (MALDI) mit 2,5-Dihydroxybenzoesäure oder 2,4,6-Trihydroxyacetophenon/Diammoniumcitrat 2:1 als Matrix, auf einem *Perkin-Elmer Sciex API III* (ESI) oder auf einem *micromass AutoSpec-Ultima* (EI) Spektrometer gemessen.

Elementaranalysen (EA) wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Laboratoriums für Organische Chemie der ETH Zürich durchgeführt. Bestimmt wurden jeweils die prozentualen Anteile von C, H und N.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

4.3.1 AAV1 für die Umsetzung zu den Zimtsäurehydraziden

Zu einer Lösung der Zimtsäure (1.0 Äquiv.) in THF (3.3 ml/mmol) und *N*-Methylmorpholin (1.05 Äquiv.) wurde bei 0 °C während 10 min Isobutylchloroformat (1.05 Äquiv.) zugetropft und die entstandene Suspension während 20 min auf RT aufwärmen gelassen. Das Gemisch wurde via Kanüle (Ø 1 mm) zu einer Lösung von Hydrazin (1 M in THF, 5.0 Äquiv.) zugetropft und während 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV (im Abzug) auf die Hälfte des Volumens eingeeengt. Zu Portionen der erhaltenen Lösung in THF wurde EtOAc (10 ml/mmol) gegeben und mit H₂O (2.5 ml/mmol) gewaschen. Die komb. wässr. Phasen wurden mit EtOAc (2.0 ml/mmol) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (2.5 ml/mmol) gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel am RV (im Abzug) eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wurde aus EtOAc (1.0 ml/mmol) oder *i*-PrOH (0.5 ml/mmol) umkristallisiert.

4.3.2 AAV2 für die Synthese der Hydrazonamide

Der Imidester (1.0 Äquiv.) wurde im Ultraschallbad während 20 min in Et₃N (2 ml/mmol) zur Suspension gebracht. DMF (2.2 ml/mmol) oder Isopropanol (2.2 ml/mmol) und das Zimtsäurehydrazid (0.9 Äquiv.) wurden zugegeben. Es wurde während 24 h bei 60 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat am RV eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ 1:9:90).

4.3.3 AAV3 für die Synthese der Zimtsäureethylester

Eine Lösung des Aldehyds (1.0 Äquiv.) in THF (4 ml/mmol) und des Ylids 7 (1.5 Äquiv.) wurde während 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt, und der Rückstand in Et₂O (1.2 ml/mmol) aufgenommen, wobei das Triphenylphosphinoxid ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Et₂O (1.2 ml/mmol) gewaschen. Das Filtrat wurde am RV eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc/Hexan (1:4) aufgenommen, über Kieselgel filtriert und am RV eingengt.

4.3.4 AAV4 für die Hydrolyse der Zimtsäureethylester

Der Zimtsäureethylester (1.0 Äquiv.) wurde während 8 h in einem Gemisch von Dioxan (1 ml/mmol) und konz. wässr. HCl (1 ml/mmol) bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV bei 50 °C eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (3 x 1.2 ml/mmol) azeotropisch getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde am HV getrocknet.

4.3.5 AAV5 für die *Pinner*-Reaktion zu den Imidester-Hydrochloriden

Eine Lösung des Nitrils (1.0 Äquiv.) in EtOH (4 ml/mmol) wurde bei 0 °C während 4.5 h im HCl-Strom gerührt. Zur Herstellung des HCl-Gases wurde unter Rühren konz. H₂SO₄ (750 ml) zu NaCl (500 g) zugetropft und das entstandene HCl-Gas in die Lösung geleitet. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen während 14 Tagen bei 4 °C aufbewahrt, wobei das Produkt teilweise ausfiel. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der erhaltene hygroskopische weisse Feststoff am HV getrocknet und anschliessend direkt weiterverwendet.

4.3.6 AAV6 für die Cyclisierung zu den 1,2,4-Triazolen und 1,3,4-Oxadiazolen

Eine Suspension des Hydrazonomids (1.0 Äquiv.) in Pyridin (4 ml/mmol) wurde während 24 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich der Feststoff löste. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt oder in Et₂O aufgenommen, abfiltriert und am HV getrocknet.

4.3.7 AAV7 für die Bromierung von Alkoholen

Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (1.6 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (3 ml/mmol) wurde bei 0 °C langsam Brom (1.55 Äquiv.) zugetropft und dann während 30 min gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Zu der entstandenen Suspension wurde eine Lösung des Alkohols (1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (5 ml/mmol) langsam zugetropft und anschliessend solange gerührt, bis der Alkohol vollständig umgesetzt war.

4.3.8 AAV8 für die Abspaltung der *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe

Herstellung der verwendeten methanolischen HCl-Lösung: Durch Zutropfen von konz. H_2SO_4 (500 ml) zu NaCl (500 g) wurde HCl-Gas erzeugt, welches während 2 h in MeOH (800 ml) eingeleitet wurde. Titration der erhaltenen methanolischen HCl-Lösung ergab eine HCl-Konzentration von 1.4 M.

Methode A: Eine Lösung des Sulfamoylimidazols (0.77 mmol) wurde in einer HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 30.0 Äquiv.) in einem mit Septum dicht verschlossenen Kolben während 24 h bei RT gerührt.

Methode B: Eine Lösung des Sulfamoylpyrazols (0.77 mmol) wurde in einer HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 30.0 Äquiv.) in einem mit Septum dicht verschlossenen Kolben während 1 h bei RT gerührt.

Aufarbeitung und Reinigung: Das Lösungsmittel wurde am RV eingeeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9:90).

4.3.9 AAV9 für die TBDMS-Entschützung

Zu einer Lösung des Silylethers oder Silylimidazols (1.0 Äquiv.) in THF (5 ml/mmol) wurde bei 0 °C Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) (1 M in THF, 1.1 Äquiv.) zugetropft und während 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingeeengt, und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc).

4.3.10 AAV10 für die Wittig-Olefinierung ausgehend vom Phosphoniumbromid **87**

Zu einer Suspension des Phosphoniumsalzes **87** (1.2 Äquiv.) in THF (8 ml/mmol) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.15 Äquiv.) zugetropft und

während 1.5 h gerührt. Dann wurde der Aldehyd **96** (1.0 Äquiv.) gelöst in THF (4 ml/mmol) zugegeben und die Lösung wurde während 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann während 20 h auf RT aufwärmen gelassen.

Aufarbeitung: Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (5 ml) zugegeben und 1 h gerührt und anschliessend langsam auf RT aufwärmen gelassen. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt.

4.3.11 AAV11 für die Umsetzung zu tertiären Aminen durch Mesylierung und nucleophile Substitution

Zu einer Lösung des Alkohols (1.0 Äquiv.) und Triethylamin (1.05 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (4.8 ml/mmol) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ Methansulfonsäurechlorid (1.1 Äquiv.) zugegeben und solange gerührt, bis die DC-Kontrolle die vollständige Umsetzung zum Mesylat ergab. Dann wurde das sekundäre Amin (10.0 Äquiv.) zugegeben und während 20 h auf RT aufwärmen gelassen.

Aufarbeitung und Reinigung (Methode A): Das Lösungsmittel wurde am RV eingeengt und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9:90).

Aufarbeitung und Reinigung (Methode B): Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung (40 ml/mmol) gestoppt und mit CH_2Cl_2 (90 ml/mmol) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. wässr. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ 1:9:90).

4.3.12 AAV12 für die N-Alkylierung an Imidazolen

Zu einer Lösung des Imidazols (1.0 Äquiv.) in THF (10 ml/mmol) wurde Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1.5 Äquiv.) gegeben und während 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde Bromid **54** (1.2 Äquiv.) zugegeben und während 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von festem NH_4Cl (2.0 Äquiv.), Methanol

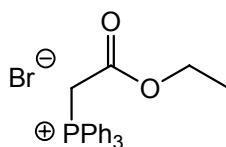
(1.1 ml/mmol) und Kieselgel (1.0 g/mmol) gestoppt, und das Lösungsmittel wurde am RV eingengt.

4.3.13 AAV13 für die TBDMS-Schätzung

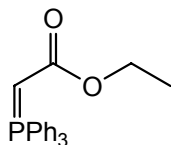
Zu einer Lösung des Alkohols (1.0 Äquiv.) und Imidazol (1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ oder THF (5 ml/mmol) wurde bei 0 °C eine Lösung von *t*-Butyl-dimethylsilylchlorid (TBDMSCl) (1.3 Äquiv.) in CH₂Cl₂ oder THF (5 ml/mmol) zugegeben und während 20 min gerührt. Dann wurde das Eisbad entfernt und während 2 h bei RT gerührt.

4.4 Experimentelle Daten

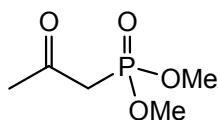
(2-Ethoxy-2-oxoethyl)(triphenyl)phosphoniumbromid (12) [104]



Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (118.6 g, 0.45 mol, 1.0 Äquiv.) in Toluol (550 ml) wurde bei RT Bromessigsäureethylester (50 ml, 0.45 mol, 1.0 Äquiv.) zugetropft und während 18 h bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert. Der erhaltene Feststoff wurde mit Toluol (1500 ml) gewaschen und während 20 h am HV getrocknet. Ausbeute: 192.33 g (99%). Weisser Feststoff. Smp. 151 °C (Lit. [103]: 153-155 °C). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.06 (*t*, *J* = 7.2, 3 H, CH₃); 4.03 (*q*, *J* = 7.2, 2 H, OCH₂); 5.50 (*d*, *J*(H,P) = 13.8, 2 H, PCH₂); 7.30-7.90 (*m*, 15 H, Ph).

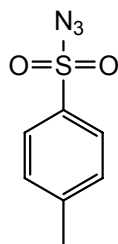
Ethyl(triphenylphosphoranyliden)acetat (7) [103]

Zu einer Lösung von **12** (100 g, 0.23 mol, 1.0 Äquiv.) in H₂O (700 ml) wurde bei 0 °C 2 M NaOH (116 ml, 0.23 mol, 1.0 Äquiv.) zugetropft und dann während 2 h gerührt, wobei der anfänglich feine Niederschlag sich setzte. Das Produkt wurde abfiltriert, mit H₂O (300 ml) gewaschen und während 2 Tagen über P₂O₅ am HV getrocknet. Ausbeute 65 g (80%). Weisser Feststoff. Smp. 124 °C (Lit. [103]: 126-127 °C). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.45-1.40 (*br. s*, 3H, CH₃); 2.88 (*br. s*, 1 H, CH); 3.97 (*br. s*, 2 H, CH₂); 7.40-7.70 (*m*, 15 H, Ph).

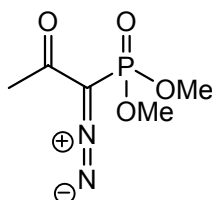
Dimethyl(2-oxopropyl)phosphonat (23) [3]

Eine Suspension von Trimethylphosphit (20 ml, 170 mmol, 1.0 Äquiv.), Kaliumiodid (30 g, 181 mmol, 1.07 Äquiv.) und Chloraceton (14.5 ml, 181 mmol, 1.07 Äquiv.) in Aceton (50 ml) und CH₃CN (50 ml) wurde während 15 h bei RT und anschliessend während 4 h unter Rückfluss gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat durch Destillation (90 °C, 0.5 mbar) gereinigt.

Ausbeute: 18 g (64%). Farbloses Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.32 (*s*, 3 H, CH₃); 3.94 (*d*, *J*(H,P) = 22.7, 2 H, CH₂); 3.78 (*d*, ²*J*(H,P) = 11.5, 6 H, OCH₃).

4-Methylbenzolsulfonylazid (24) [106]

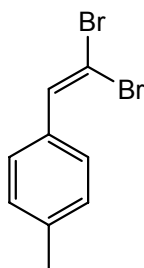
Zu einer Lösung von NaN₃ (3.00 g, 46 mmol, 1.0 Äquiv.) in Aceton (130 ml) und H₂O (130 ml) wurde bei 0 °C *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (8.80 g, 46 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und während 2 h gerührt. Die Lösung wurde am RV eingengt. Die resultierende wässr. Lösung wurde mit Et₂O (2 x 100 ml) extrahiert. Die org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am RV eingengt. Ausbeute: 9.10 g (quant.). Farbloses Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.49 (*s*, 3 H, CH₃); 7.41 (*d*, *J* = 8.6, 2 H, arom.); 7.85 (*d*, *J* = 8.6, 2 H, arom.).

Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (22) [106]

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1.59 g, 40 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (95 ml) wurde bei 0 °C während 20 min **23** (6.00 g, 36 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (95 ml) zugetropft. Es wurde während 1 h gerührt. Dann wurde **24** (7.84 g, 40 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und während 10 min gerührt. Zur Lösung wurde Silicagel (50 g) zugegeben und filtriert. Das Filtrat wurde am RV eingengt und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 1:1 → EtOAc).

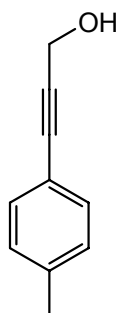
Ausbeute: 3.79 g (55%). Gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.27 (s, 3 H, CH_3); 3.85 (d, $^2J(\text{H,P}) = 11.5$, 6 H, OCH_3).

1-(2,2-Dibromvinyl)-4-methylbenzol (21) [129, 130]



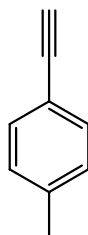
Zu einer Lösung von 4-Methylbenzaldehyd (1.0 ml, 8.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (75 ml) wurde bei 0 °C Tetrabrommethan (4.22 g, 12.7 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben. Unter Rühren wurde während 10 min Triphenylphosphin (6.67 g, 25.4 mmol, 3.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (65 ml) zugetropft. Anschliessend wurde während 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt. Dann wurde Pentan (20 ml) zugegeben, abfiltriert, und der Feststoff wurde gewaschen (2 x 20 ml). Das Filtrat wurde am RV eingengt und chromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan).

Ausbeute: 1.68 g (72%). Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.34 (s, 3 H, CH_3); 7.18 (d, $J = 7.7$, 2 H, arom.); 7.44 (d, $J = 7.7$, 2 H, arom.); 7.45 (s, 1 H, HCCBr_2).

3-(4-Methylphenyl)prop-2-in-1-ol (17) [105]

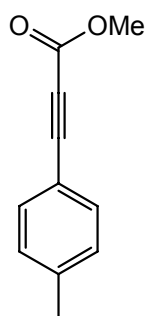
Zu einer Lösung von 1-Iod-4-methylbenzol (21.45 g, 98 mmol, 1.0 Äquiv.) in entgastem Et₃N (31 ml) und THF (66 ml) wurde bei 0 °C unter Argon zuerst [Pd(PPh₃)₃Cl₂] (690 mg, 1 mmol, 0.01 Äquiv.), dann CuI (280 mg, 1.5 mmol, 0.015 Äquiv.) zugegeben. Während 30 min wurde Propargylalkohol (6.46 ml, 108 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft. Dann wurde während 1 h bei RT gerührt, und anschliessend wurde das Lösungsmittel am RV eingeeengt. Der Rückstand wurde in H₂O (200 ml) aufgenommen und mit Et₂O (3 x 200 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde mit 2 M HCl (50 ml) gewaschen (pH < 1), über MgSO₄ getrocknet und am RV eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 4:1).

Ausbeute: 13.78 g (96%). Gelbes Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.35 (s, 3 H, CH₃); 4.49 (s, 2 H, CH₂); 7.12 (d, *J* = 7.9, 2 H, arom.); 7.39 (d, *J* = 7.9, 2 H, arom.).

1-Ethynyl-4-methylbenzol (18) [105]

Zu einer Lösung von **17** (12.30 g, 84 mmol, 1.0 Äquiv.) in Et₂O (540 ml) wurde bei 0 °C KOH (pulverisiert, 23.61 g, 421 mmol, 5.0 Äquiv.) und MnO₂ (aktiviert, 73.06 g, 841 mmol, 10.0 Äquiv.) zugegeben. Die Suspension wurde während 2 h gerührt, und anschliessend über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit Et₂O (300 ml) gewaschen und am RV eingengt.

Ausbeute: 7.35 g (75%). Gelbes Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.36 (s, 3 H, CH₃); 3.03 (s, 1 H, Acetylen); 7.13 (d, *J* = 8.6, 2 H, arom.); 7.39 (d, *J* = 8.6, 2 H, arom.).

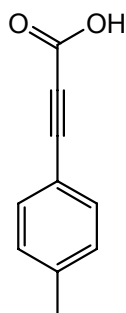
Methyl-3-(4-methylphenyl)prop-2-inat (19) [131]

Zu einer Lösung von **18** (8.45 g, 73 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (360 ml) wurde bei –78 °C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 50 ml, 80 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben. Es wurde während 20 min gerührt. Dann wurde Chlorameisensäuremethylester (11.2 ml, 146 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und während 10 min gerührt. Anschliessend wurde

während 10 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (40 ml) gestoppt, und das Lösungsmittel am RV eingengt. Der Rückstand wurde in H_2O (100 ml) aufgenommen und mit Et_2O (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am RV eingengt.

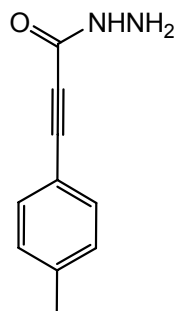
Ausbeute: 11.96 g (94%). Gelber Feststoff. Smp. 66 °C (Lit. [131]: 68-70 °C). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.38 (s, 3 H, CH_3); 3.83 (s, 3 H, OCH_3); 7.18 (d, $J = 8.2$, 2 H, arom.); 7.48 (d, $J = 8.2$, 2 H, arom.).

3-(4-Methylphenyl)prop-2-ensäure (20) [132]



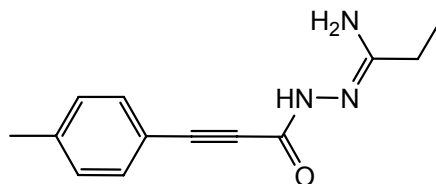
Eine Lösung von **19** (500 mg, 2.9 mmol, 1.0 Äquiv.) und NaOH (229 mg, 5.8 mmol, 2.0 Äquiv.) in MeOH (5.7 ml) und THF (5.7 ml) wurde während 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt. H_2O (50 ml) wurde zugegeben und, die wässr. Phase wurde mit Et_2O (2 x 50 ml) gewaschen. Dann wurde die wässr. Phase im Eisbad mit konz. HCl angesäuert ($\text{pH} < 1$) und mit Et_2O (2 x 50 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am RV eingengt.

Ausbeute: 354 mg (77%). Gelber Feststoff. Smp. 143 °C (Lit. [132]: 142-144 °C). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.40 (s, 3 H, CH_3); 7.20 (d, $J = 8.3$, 2 H, arom.); 7.51 (d, $J = 8.3$, 2 H, arom.)

3-(4-Methylphenyl)prop-2-inhydrazid (16)

Synthese gemäss AAV1 mit Carbonsäure **20** (8.19 g, 51 mmol, 1.0 Äquiv.), *N*-Methylmorpholin (5.9 ml, 53 mmol, 1.05 Äquiv.), Isobutylchloroformat (7.1 ml, 53 mmol, 1.05 Äquiv.) in THF (170 ml) und Hydrazin (1 M in THF, 255 ml, 256 mmol, 5.0 Äquiv.). Der resultierende gelbe Feststoff wurde aus EtOAc (70 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 5.94 g (67%). Weisser Feststoff. Smp. 228 °C. IR (Reinsubstanz): 3308 w ; 2915 m ; 2811 m ; 2205 s ; 1664 s ; 1599 s ; 1505 s ; 1303 s ; 1018 s ; 923 m ; 813 s ; 716 s ; 707 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.36 (s , 3 H, CH_3); 4.02 ($br. s$, 2 H, NH_2); 7.15 (d , $J = 8.5$, 2 H, arom.); 7.41 (d , $J = 8.5$, 2 H, arom.). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 21.6; 70.5; 87.6; 116.6; 129.2; 132.4; 140.8; 154.8. HR-MS (EI): Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}]^+$): 174.0788; Gef. 174.0788.

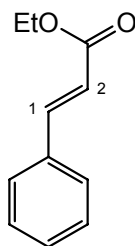
***N'*-[3-(4-Methylphenyl)prop-2-ynyl]propanhydrazonamid (33)**

Synthese gemäss AAV2 mit Imidester **25** (500 mg, 3.6 mmol, 1.0 Äquiv.) Et_3N (7.3 ml), DMF (8.1 ml) und Säurehydrazid **16** (570 mg, 3.3 mmol, 0.9 Äquiv.).

Ausbeute: 255 mg (30%). Weisser Feststoff. Smp. 149 °C. IR (Reinsubstanz): 3442 w ; 3186 w ; 2979 w ; 2360 w ; 2207 m ; 1660 m ; 1630 m ; 1580 s ; 1537 s ; 1505 s ; 1402 m ; 1372 m ; 1312 m ; 1299 m ; 815 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.25 (t , $J = 7.7$, 3 H,

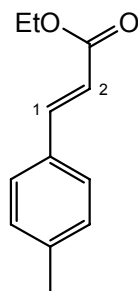
CH₃); 2.35-2.44 (*m*, 5 H, CH₂ und ArCH₃); 7.20 (*d*, *J* = 8.1, 2 H, arom.); 7.41 (*d*, *J* = 8.1, 2 H, arom.). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): 12.0; 21.3; 25.6; 84.2; 85.0; 119.2; 130.0; 132.7; 140.7; 154.2; 161.4. HR-MS (EI): Ber. für C₁₃H₁₅N₃O⁺ ([M]⁺): 229.1210; Gef. 229.1207.

(*E*)-Zimtsäureethylester (8) [133]



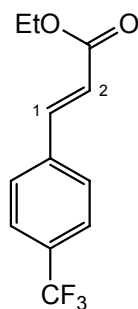
Synthese gemäss AAV3 mit Benzaldehyd (1 ml, 9.8 mmol, 1.0 Äquiv.) und **7** (6.86 g, 19.6 mmol, 2.0 Äquiv.) in THF (40 ml).

Ausbeute: 1.56 g (90%). Farbloses Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.34 (*t*, *J* = 7.2, 3 H, CH₃); 4.27 (*q*, *J* = 7.2, 2 H, CH₂); 6.44 (*d*, *J* = 16.2, 1 H, H-C(2)); 7.34-7.42 (*m*, 3 H, arom.); 7.50-7.56 (*m*, 2 H, arom.); 7.69 (*d*, *J* = 16.2, 1 H, H-C(1)).

4-Methyl-(*E*)-zimtsäureethylester (9) [133]

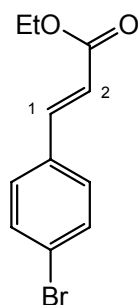
Synthese gemäss AAV3 mit *p*-Tolualdehyd (10 ml, 84.5 mmol, 1.0 Äquiv.) und **7** (44.2 g, 127 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (340 ml).

Ausbeute: 15.79 g (98%). Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.34 (*t*, $J = 7.2$, 3 H, CH_3); 2.37 (*s*, 3 H, ArCH_3); 4.26 (*q*, $J = 7.2$, 2 H, CH_2); 6.38 (*d*, $J = 16.0$, 1 H, H-C(2)); 7.19 (*d*, $J = 8.1$, 2 H, arom.); 7.42 (*d*, $J = 8.1$, 2 H, arom.); 7.66 (*d*, $J = 16.0$, 1 H, H-C(1)).

(*E*)-Ethyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)acrylat (10) [133, 134]

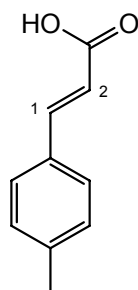
Synthese gemäss AAV3 mit *p*-Trifluormethylbenzaldehyd (20 g, 115 mmol, 1.0 Äquiv.) und Ylid **7** (60 g, 172 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (460 ml).

Ausbeute: 27.89 g (99%). Farbloser Feststoff. Smp. 38 °C (Lit. [135]: 31-33 °C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.35 (*t*, $J = 7.2$, 3 H, CH_3); 4.29 (*q*, $J = 7.2$, 2 H, CH_2); 6.51 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, H-C(2)); 7.55-7.65 (*m*, 4 H, arom.); 7.72 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, H-C(1)).

4-Brom-(*E*)-zimtsäureethylester (11) [134]

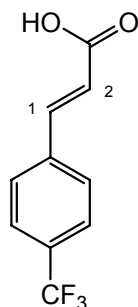
Synthese gemäss AAV3 mit *p*-Brombenzaldehyd (25 g, 135 mmol, 1.0 Äquiv.) und **7** (70.6 g, 202 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (540 ml).

Ausbeute: 32.7 g (95%). Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.34 (*t*, $J = 7.2$, 3 H, CH_3); 4.26 (*q*, $J = 7.2$, 2 H, CH_2); 6.42 (*d*, $J = 16.0$, 1 H, H-C(2)); 7.38 (*d*, $J = 8.3$, 2 H, arom.); 7.51 (*d*, $J = 8.3$, 2 H, arom.); 7.66 (*d*, $J = 16.0$, 1 H, H-C(1)).

4-Methyl-(*E*)-zimtsäure (13) [136]

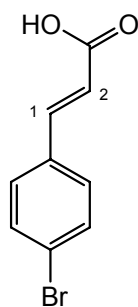
Synthese gemäss AAV4 mit Ethylester **9** (15.79 g, 83 mmol, 1.0 Äquiv.) in konz. HCl (83 ml) und 1,4-Dioxan (83 ml).

Ausbeute: 12.71 g (94%). Weisses Feststoff. Smp. 195 °C (Lit. [137]: 195-198 °C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.39 (*s*, 3 H, CH_3); 6.41 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, H-C(2)); 7.21 (*d*, $J = 8.1$, 2 H, arom.); 7.46 (*d*, $J = 8.1$, 2 H, arom.); 7.77 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, H-C(1)).

(E)-3-(4-(Trifluormethyl)phenyl)acrylsäure (14) [138]

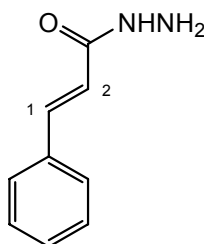
Synthese gemäss AAV4 mit Ethylester **10** (27.89 g, 115 mmol, 1.0 Äquiv.) in konz. HCl (115 ml) und Dioxan (115 ml). Das braune Rohprodukt wurde mit kaltem Isopropanol (30 ml) gewaschen und am HV getrocknet.

Ausbeute: 22.62 g (92%). Farbloser Feststoff. Smp. 230 °C (Lit. [138]: 229-230 °C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 6.68 (*d*, $J = 16.2$, 1 H, H-C(2)); 7.66 (*d*, $J = 16.2$, 1 H, H-C(1)); 7.76 (*d*, $J = 8.3$, 2 H, arom.); 7.91 (*d*, $J = 8.3$, 2 H, arom.); 12.62 (*br. s*, 1 H, COOH).

4-Brom-(E)-zimtsäure (15) [139]

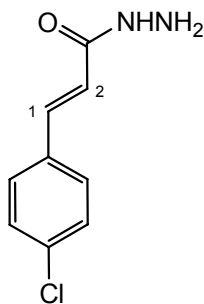
Synthese gemäss AAV4 mit Ethylester **11** (32.71 g, 135 mmol, 1.0 Äquiv.) in konz. HCl (130 ml) und 1,4-Dioxan (130 ml).

Ausbeute: 29.1 g (quant.). Weisses Feststoff. Smp. 256 °C (Lit. [140]: 253 °C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 6.57 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, H-C(2)); 7.53-7.69 (*m*, 5 H, arom. und H-C(1)); 12.48 (*br. s*, 1 H, COOH).

(E)-Zimtsäurehydrazid (2) [141]

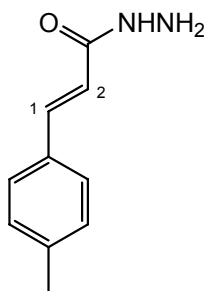
Synthese gemäss AAV1 mit Zimtsäure (30 g, 200 mmol, 1.0 Äquiv.), *N*-Methylmorpholin (24 ml, 212 mmol, 1.05 Äquiv) und Isobutylchloroformat (28 ml, 212 mmol, 1.05 Äquiv.), in THF (675 ml) und Hydrazin (1 M in THF, 1000 ml, 5.0 Äquiv.).

Ausbeute: 33.5 g (quant.). Weisser Feststoff. Smp. 104 °C (Lit. [142]: 126 °C). ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 4.50 (*br. s*, 2 H, NH₂); 6.55 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(2)); 7.30-7.64 (*m*, 6 H, arom. und H-C(1)); 9.40 (*br. s*, 1 H, NH).

(2E)-3-(4-Chlorphenyl)acrylhydrazid (3) [102]

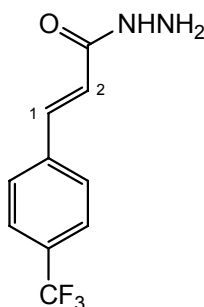
Synthese gemäss AAV1 mit *p*-Chlorzimtsäure (25 g, 136 mmol, 1.0 Äquiv.), *N*-Methylmorpholin (15.8 ml, 144 mmol, 1.05 Äquiv.), Isobutylchloroformat (19 ml, 144 mmol, 1.05 Äquiv.) in THF (455 ml) und Hydrazin (1 M in THF, 685 ml, 685 mmol, 5.0 Äquiv.). Das Rohprodukt wurde aus *i*-PrOH (100 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 19.95 g (73%). Weisser Feststoff. Smp. 158 °C (Lit. [144]: 154-155 °C). ¹H-NMR (200 MHz, (CD₃)₂SO): 4.47 (*br. s*, 2 H, NH₂); 6.54 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, H-C(2)); 7.39-7.6 (*m*, 5 H, arom. und H-C(1)); 9.36 (*br. s*, 1 H, NH).

4-Methyl-(*E*)-zimtsäurehydrazid (4) [143]

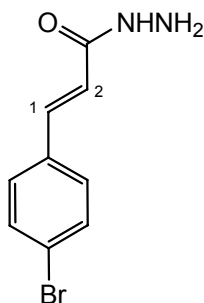
Synthese gemäss AAV1 mit *p*-Methylzimtsäure (**13**) (12.23 g, 75.4 mmol, 1.0 Äquiv.), *N*-Methylmorpholin (8.7 ml, 79.2 mmol, 1.05 Äquiv) und Isobutylchloroformat (10.5 ml, 79.2 mmol, 1.05 Äquiv.), in THF (250 ml) und Hydrazin (1 M in THF, 750 ml, 5.0 Äquiv.).

Ausbeute: 13.23 g (quant.). Weisser Feststoff. Smp. 128 °C (Lit.: Smp. nicht vorhanden). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 2.34 (s, 3 H, CH₃); 6.49 (d, *J* = 15.9, 1 H, H-C(2)); 7.19 (d, *J* = 8.3, 2 H, arom.); 7.43 (d, *J* = 8.3, 2 H, arom.); 7.51 (d, *J* = 15.9, 1 H, H-C(1)).

(E)-3-(4-(Trifluormethyl)phenyl)acrylhydrazid (5) [102]

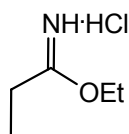
Synthese gemäss AAV1 mit *p*-Trifluormethylzimtsäure (**14**) (22.62 g, 0.105 mol, 1.0 Äquiv.), *N*-Methylmorpholin (12 ml, 0.110 mol, 1.05 Äquiv.) und Isobutylchloroformat (15.6 ml, 0.110 mol, 1.05 Äquiv.) in THF (348 ml) und Hydrazin (1 M in THF, 523 ml, 0.523 mol, 5.0 Äquiv.). Das gelbe Rohprodukt wurde aus EtOAc (150 ml) umkristallisiert und am HV getrocknet.

Ausbeute: 19.65 g (82%). Farblose Kristalle. Smp. 165 °C. IR (Reinsubstanz): 3318 w ; 3219 w ; 1649 m ; 1609 s ; 1577 m ; 1531 m ; 1416 m ; 1350 m ; 1315 s ; 1238 m ; 1162 s ; 1125 s ; 1107 s ; 1060 s ; 1016 s ; 985 s ; 960 m ; 827 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 6.66 (d , $J = 15.9$, 1 H, H-C(2)); 7.59 (d , $J = 15.9$, 1 H, H-C(1)); 7.66 (d , $J = 8.6$, 2 H, arom.); 7.72 (d , $J = 8.6$, 2 H, arom.). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD): -62.52 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD): 122.1; 125.0 (q , $J(\text{C},\text{F}) = 270.7$); 126.4 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.8$); 127.8; 131.7 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.4$); 139.2; 139.6; 166.6. HR-MS (EI): Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$ ($[M]^+$): 230.0662; Gef. 230.0663.

(2E)-3-(4-Bromphenyl)acrylohydrazide (6) [102]

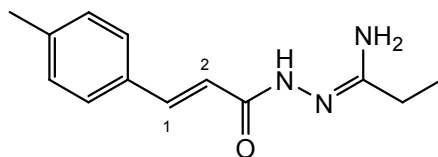
Synthese gemäss AAV1 mit *p*-Bromzimsäure (**15**) (24.3 g, 107 mmol, 1.0 Äquiv.), *N*-Methylmorpholin (12.4 ml, 112 mmol, 1.05 Äquiv.) und Isobutylchloroformat (14.9 ml, 112 mmol, 1.05 Äquiv.) in THF (360 ml) und Hydrazin (1 M in THF, 535 ml, 535 mmol, 5.0 Äquiv.). Das Rohprodukt wurde aus *i*-PrOH (100 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 18.3 g (71%). Weisser Feststoff. Smp. 165 °C (Lit. [145]: 162 °C). ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 4.49 (*br. s*, 2 H, NH₂); 6.56 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(2)); 7.41 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(1)); 7.50 (*d*, *J* = 8.7, 2 H, arom.); 7.61 (*d*, *J* = 8.7, 2 H, arom.); 9.38 (*s*, 1 H, NH).

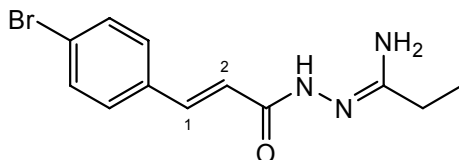
Ethylpropanimidoat-Hydrochlorid (25) [108]

Synthese gemäss AAV5 mit Propionitril (10 ml, 142 mmol, 1.0 Äquiv.) in EtOH (545 ml).

Ausbeute: 17 g (87%). Farbloser Feststoff. Smp. 85 °C (Lit. [108]: Smp. nicht vorhanden). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.27 (*t*, *J* = 7.3, 3 H, CH₃); 1.48 (*t*, *J* = 7.3, 3 H, CH₃); 2.70 (*q*, *J* = 7.3, 2 H, CH₂); 4.45 (*q*, *J* = 7.3, 2 H, CH₂).

***N'*-((*E*)-3-*p*-Tolylacryloyl)propionhydrazonamid (28)**

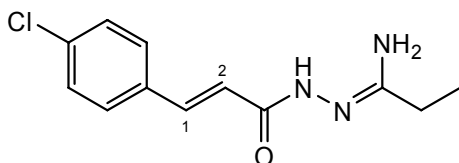
Synthese gemäss AAV2 mit Imidester **25** (10.0 g, 72.7 mmol, 1.0 Äquiv.) und Säurehydrazid **4** (11.52 g, 65.4 mmol, 0.9 Äquiv.) in Et₃N (145 ml) und DMF (162 ml). Der entstandene weisse Feststoff wurde abfiltriert. Zum Filtrat wurde Kieselgel (10 g) zugegeben und am RV eingengt. Es wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ 1:9:90). Das amorphe Produkt wurde in MeOH (10 ml) aufgenommen und im Ultraschallbad mit Et₂O (200 ml) ausgefällt. Ausbeute: 7.97 g (47%). Weisses Feststoff. Smp. 188 °C. IR (Reinsubstanz): 3403_w; 3188_w; 3022_w; 2974_w; 2879_w; 1630_m; 1574_s; 1548_s; 1511_m; 1456_m; 1464_m; 1404_s; 1338_m; 1282_w; 1260_w; 1220_m; 1208_m; 1179_w; 1116_w; 1028_m; 984_m; 864_w; 810_s; 719_m; 646_m. ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 1.09 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.11 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 2.32 (*s*, 3 H, CH₃); 6.10 (*br. s*, 2 H, NH₂); 6.57 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(2)); 7.22-7.51 (*m*, 5 H, arom. und H-C(1)); 9.47 (*br. s*, 1 H, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, (CD₃)₂SO): 11.9; 21.0; 27.0; 117.3; 127.1; 129.3; 132.4; 138.6; 139.9; 149.9; 155.4. HR-MS (EI): Ber. für C₁₃H₁₇N₃O⁺ (*[M]*⁺): 231.1367; Gef. 231.1366. EA für (C₁₃H₁₇N₃O): Ber. C 67.51, H 7.41, N 18.17, O 6.92; Gef. C 76.55, H 7.52, N 17.88.

***N'*-[(*2E*)-3-(4-Bromphenyl)prop-2-enoyl]propanhydrazonamid (29)**

Synthese gemäss AAV2 mit Imidester **25** (6.00 g, 43.6 mmol, 1.0 Äquiv.) und Säurehydrazid **6** (9.46 g, 39.2 mmol, 0.9 Äquiv.) in Et₃N (87 ml) und DMF (97 ml). Das erhaltene gelbe Öl wurde in *i*-PrOH (5 ml) aufgenommen, mit Et₂O (50 ml) gefällt, abfiltriert und am HV getrocknet.

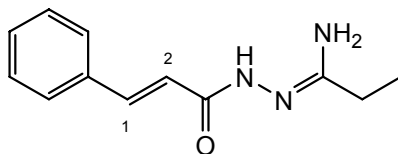
Ausbeute: 3.70 g (29%). Hellgelber Feststoff. Smp. 184 °C. IR (Reinsubstanz): 3450 w ; 3165 w ; 2972 w ; 1652 m ; 1634 m ; 1608 m ; 1556 s ; 1485 m ; 1401 m ; 1339 m ; 1214 m ; 1002 m ; 975 m ; 815 s ; 746 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.14 (t , $J = 7.7$, 3 H, CH_3); 2.24 (q , $J = 7.7$, 2 H, CH_2); 6.56 (d , $J = 15.9$, 1 H, H-C(2)); 7.34-7.48 (m , 5 H, arom. und CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD): 11.9; 26.6; 122.6; 123.7; 129.8; 132.6; 135.5; 138.4; 162.7; 165.1. HR-MS (EI): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OBr}$ ($[\text{M}]^+$): 295.0315; Gef. 295.0317. EA für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OBr}$ (296.17): Ber. C 48.67, H 4.76, N 14.19, O 5.40, Br 26.98; Gef. C 48.88, H 4.90, N 14.20.

N'-[(2*E*)-3-(4-chlorphenyl)prop-2-enoyl]propanhydrazonamid (30)



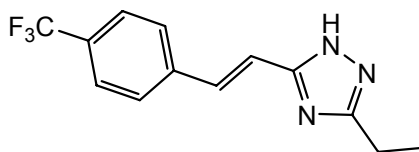
Synthese gemäss AAV2 mit Imidester **25** (10.0 g, 72.7 mmol, 1.0 Äquiv.) und Säurehydrazid **3** (12.9 g, 65.4 mmol, 0.9 Äquiv.) in Et_3N (145 ml) und DMF (160 ml). Das erhaltene gelbe Öl wurde in *i*-PrOH (10 ml) aufgenommen, mit Et_2O (100 ml) ausgefällt, abfiltriert und am HV getrocknet.

Ausbeute: 5.50 g (30%). Hellgelber Feststoff. Smp. 196 °C. IR (Reinsubstanz): 3454 m ; 3174 w ; 2973 m ; 1654 s ; 1634 s ; 1584 s ; 1562 s ; 1556 s ; 1488 s ; 1403 s ; 1340 s ; 1212 s ; 1085 s ; 818 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.23 (t , $J = 7.7$, 3 H, CH_3); 2.33 (q , $J = 7.7$, 2 H, CH_2); 6.64 (d , $J = 16.2$, 1 H, H-C(2)); 7.36 (d , $J = 8.5$, 2 H, arom.); 7.48 (d , $J = 16.2$, 1 H, H-C(1)); 7.53 (d , $J = 8.5$, 2 H, arom.). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11.8; 26.9; 119.4; 128.8; 128.9; 129.2; 138.6; 150.4; 156.1; 164.7. EA für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OCl}$ (251.71): Ber. C 57.26, H 5.61, N 16.69, O 6.36, Cl 14.08; Gef. C 57.21, H 5.49, N 16.60.

***N'*-[(2*E*)-3-Phenylprop-2-enoyl]propanhydrazonamid (31)**

Synthese gemäss AAV2 mit Imidester **25** (5.0 g, 36.3 mmol, 1.1 Äquiv.) und Säurehydrazid **2** (5.3 g, 32.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in Et₃N (65 ml) und Isopropanol (70 ml). Der entstandene gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und aus MeOH (40 ml) umkristallisiert. Die Mutterlauge wurde am RV eingengt und chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ 1:9:90).

Ausbeute: 3.07 g (42%). Gelber Feststoff. Smp. 170 °C. IR (Reinsubstanz): 3373_w; 3202_w; 3050_w; 1626_m; 1538_s; 1405_m; 1026_m. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.24 (*t*, *J* = 7.7, 3 H, CH₃); 2.33 (*q*, *J* = 7.7, 2 H, CH₂); 6.64 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(2)); 7.30-7.41 (*m*, 3 H, arom.) 7.50-7.60 (*m*, 3 H, arom. und H-C(1)). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): 12.1; 26.9; 121.2; 128.2; 129.4; 130.0; 136.2; 140.1; 162.9; 165.2. EA für C₁₂H₁₅N₃O (217.27): Ber. C 66.34, H 6.96, N 19.34, O 7.36; Gef. C 66.35, H 6.94, N 19.17.

***(E)*-3-Ethyl-5-(4-(trifluormethyl)styryl)-1H-1,2,4-triazol (34)**

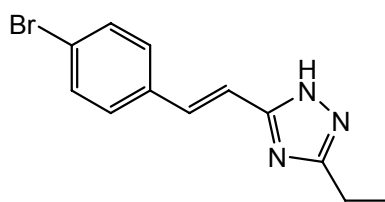
Synthese gemäss AAV2 mit Säurehydrazid **5** (15.05 g, 65.4 mmol, 0.9 Äquiv.) und Imidester **25** (10.0 g, 72.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in Et₃N (145 ml) und DMF (162 ml). Der entstandene weisse Feststoff wurde abfiltriert. Zum Filtrat wurde Kieselgel (10 g) zugegeben. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt, und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ 1:9:90). Das rohe Hydrazonamid wurde in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst, mit Hexan (100 ml) ausgefällt, abfiltriert und mit Et₂O (50 ml) gewaschen.

32: Ausbeute: 5.68 g (27%). Gelber Feststoff. Smp. 68 °C. IR (Reinsubstanz): 3204 m ; 2980 w ; 1652 m ; 1579 m ; 1464 m ; 1414 m ; 1319 s ; 1286 m ; 1216 w ; 1163 m ; 1107 s ; 1065 s ; 1015 m ; 976 m ; 954 m ; 873 w ; 828 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.25 (t , $J = 7.6$, 3 H, CH_3); 2.36 (q , $J = 7.6$, 2 H, CH_2); 6.76 (d , $J = 15.8$, 1 H, H-CCO); 7.55 (d , $J = 15.8$, 1 H, CH); 7.67 (d , $J = 8.7$, 2 H, arom.); 7.73 (d , $J = 8.7$, 2 H, arom.). HR-MS (EI): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OF}_3^+$ ($[M]^+$): 285.1084; Gef. 285.1086.

Hydrazonamid **32** (5.68 g, 19.9 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäss AAV6 in Pyridin (110 ml) direkt weiter umgesetzt. Die erhaltene gelbe Lösung wurde am RV eingengt, und das Produkt mit Et_2O ausgefällt, abfiltriert und am HV getrocknet.

34: Ausbeute: 3.41 g (64%) ausgehend von **32**. Weisser Feststoff. Smp. 190 °C. IR (Reinsubstanz): 2718 w ; 1617 w ; 1500 w ; 1430 w ; 1415 w ; 1397 w ; 1324 m ; 1264 w ; 1157 m ; 1105 m ; 1067 m ; 1054 w ; 1016 w ; 970 w ; 957 w ; 870 w ; 840 w ; 826 m ; 755 w . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.35 (t , $J = 7.8$, 3 H, CH_3); 2.82 (q , $J = 7.8$, 2 H, CH_2); 7.17 (d , $J = 16.8$, 1 H, CH); 7.55 (d , $J = 16.8$, 1 H, CH); 7.66 (d , $J = 8.2$, 2 H, arom.); 7.75 (d , $J = 8.2$, 2 H, arom.). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA)⁹: 11.9; 20.0; 116.5; 123.2; 126.4 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.5$); 128.3 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.3$); 135.9; 140.0; 156.6; 159.9. HR-MS (EI): Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3^+$ ($[M-\text{H}]^+$): 266.0900; Gef. 266.0901.

5-[(*E*)-2-(4-Bromphenyl)vinyl]-3-ethyl-1*H*-1,2,4-triazol (**35**)



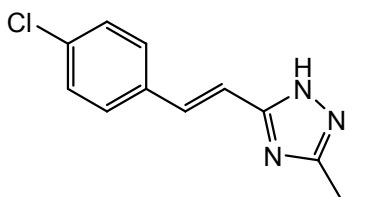
Synthese gemäss AAV6 mit Hydrazonamid **29** (3.70 g, 12.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in Pyridin (50 ml). Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mit Et_2O (50 ml) gewaschen, abfiltriert und am HV getrocknet.

Ausbeute: 2.98 g (86%). Weisser Feststoff. Smp. 197 °C. IR (Reinsubstanz): 3108 w ; 2976 w ; 2841 w ; 2666 w ; 1548 m ; 1532 m ; 1427 m ; 1392 m ; 1262 m ; 1071 s ; 966 s ; 805 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.34 (t , $J = 7.6$, 3 H, CH_3); 2.82 (q , $J = 7.6$, 2 H,

⁹ CF_3 nicht sichtbar.

CH₂); 7.03 (*d*, *J* = 16.5, 1 H, CH); 7.42-7.54 (*m*, 5 H, arom. und CH). ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): 12.1; 19.3; 119.6; 121.1; 128.7¹⁰; 131.6; 135.5; 158.2; 160.2. EA für C₁₂H₁₂BrN₃ (278.15): Ber. C 51.82, H 4.35, N 15.11, Br 28.73; Gef. C 51.72, H 4.22, N 15.01.

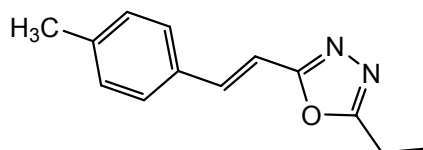
5-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-3-ethyl-1*H*-1,2,4-triazol (36)



Synthese gemäss AAV6 mit Hydrazonamid **30** (5.0 g, 19.8 mmol, 1.0 Äquiv.) in Pyridin (80 ml). Das Lösungsmittel wurde am RV eingeengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mit Et₂O (50 ml) gewaschen, abfiltriert und am HV getrocknet.

Ausbeute: 3.59 g (77%). Weisser Feststoff. Smp. 202 °C. IR (Reinsubstanz): 3110*w*; 2983*w*; 2668*w*; 1644*w*; 1551*m*; 1492*m*; 1427*m*; 1395*m*; 1261*m*; 1086*m*; 1054*s*; 1012*s*; 966*s*; 824*s*; 807*s*. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.34 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.80 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 7.02 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, CH); 7.37 (*d*, *J* = 8.6, 2 H, arom.); 7.46 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, CH); 7.54 (*d*, *J* = 8.6, 2 H, arom.). ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): 12.1; 19.7; 118.6; 128.4; 128.6; 130.8; 132.5; 135.1; 158.4; 160.0. HR-MS (EI): Ber. für C₁₂H₁₁N₃Cl⁺ ([*M*-H]⁺): 232.0642; Gef. 232.0639. EA für C₁₂H₁₂ClN₃ (233.70): C 61.67, H 5.18, N 17.98, Cl 15.17; Gef. C 61.52, H 5.40, N 17.82.

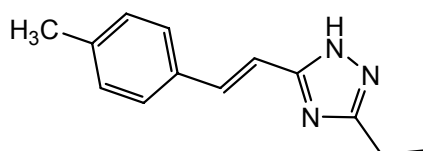
¹⁰ 2 Signale im aromatischen Bereich überlappen.

(E)-2-Ethyl-5-(4-methylstyryl)-1,3,4-oxadiazol (37)

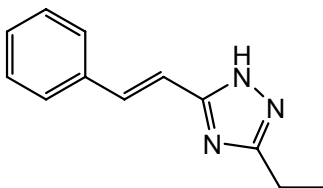
Synthese gemäss AAV6 mit Hydrazonomid **28** (3.26 g, 14.1 mmol, 1.0 Äquiv.) in Pyridin (70 ml). Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ 1:9:90).

Ausbeute: 1.67 g (56%). Weisser Feststoff. Smp. 173 °C. IR (Reinsubstanz): 3146 m ; 3033 m ; 2975 m ; 2855 m ; 1651 m ; 1562 m ; 1495 m ; 1438 m ; 1259 m ; 1053 m ; 977 s ; 801 s ; 750 m . ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.42 (t , $J = 7.7$, 3 H, CH₃); 2.38 (s , 1 H, CH₃); 2.91 (q , $J = 7.7$, 2 H, CH₂); 6.96 (d , $J = 15.3$, 1 H, CH); 7.20 (d , $J = 7.0$, 2 H, arom.); 7.43 (d , $J = 7.0$, 1 H, arom.) 7.47 (d , $J = 15.3$, 1 H, CH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 11.0; 19.3; 21.6; 109.1; 127.3; 129.6; 132.0; 138.4; 140.1; 164.4; 167.0. HR-MS (EI): Ber. für C₁₃H₁₃N₂O⁺ ($[M-H]^+$): 213.1028; Gef. 213.1025. EA für C₁₃H₁₄N₂O (213.28): Ber. C 72.87 H 6.59 N 13.07 O 7.47; Gef. C 72.71 H 6.77 N 13.15.

Als Nebenprodukt entstand: **(E)-3-Ethyl-5-(4-methylstyryl)-1H-1,2,4-triazol (38)**



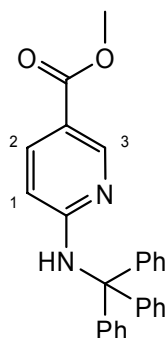
Ausbeute: 180 mg (6%). Weisser Feststoff. Smp. 174 °C. IR (Reinsubstanz): 3142 w ; 3030 w ; 2975 w ; 2853 w ; 2762 w ; 1650 w ; 1556 w ; 1499 m ; 1438 w ; 1259 m ; 1054 m ; 974 m ; 966 m ; 799 m . ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.33 (t , $J = 7.8$, 3 H, CH₃); 2.34 (s , 3 H, CH₃); 2.79 (q , $J = 7.8$, 2 H, CH₂); 6.49 (d , $J = 16.5$, 1 H, CH); 7.19 (d , $J = 7.8$, 2 H, arom.); 7.40-7.52 (m , 3 H, arom. und CH). ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): 12.7; 20.0; 21.5; 118.5; 127.3; 130.0; 132.5; 134.2; 138.2; 158.7; 161.3. HR-MS (EI): Ber. für C₁₃H₁₅N₃⁺ ($[M]^+$): 213.1261; Gef. 213.1261.

3-Ethyl-5-[(*E*)-2-phenylvinyl]-1*H*-1,2,4-triazol (39)

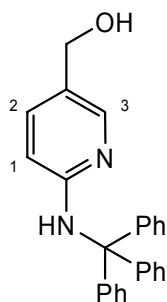
Eine Lösung des Hydrazonamids **31** (271 mg, 1.24 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in *i*-PrOH (2.5 ml) und Et₃N (2.5 ml) gelöst und während 48 h unter Rückfluss erhitzt. Keine Reaktion. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der Rückstand in Pyridin (5 ml) aufgenommen. Die Lösung wurde während 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt, und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ 1:9:90).

Ausbeute: 114 mg (46%). Weisser Feststoff. Smp. 167 °C. IR (Reinsubstanz): 3136_w; 2978_w; 2361_w; 1646_w; 2977_w; 1563_w; 1497_w; 1481_w; 1457_w; 1432_w; 1343_w; 1218_w; 11075_w; 961_m; 761_m. ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 1.22 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.68 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 7.07 (*d*, *J* = 16.5, 1 H, CH); 7.25-7.44 (*m*, 4 H, arom. und ArCH); 7.85-7.64 (*m*, 2 H, arom.). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): 12.7; 20.9; 116.2; 127.8; 129.7¹¹; 135.7; 137.1; 159.5; 162.0. HR-MS (EI): Ber. für C₁₂H₁₂N₃⁺ ([M-H]⁺): 198.1031; Gef. 198.1025.

¹¹ Zwei Signale im aromatischen Bereich überlappen zufällig.

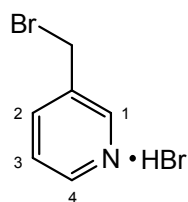
Methyl-6-(tritylamino)nicotinat (41)

Eine Lösung von 6-Aminonicotinsäuremethylester (100 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äquiv.) und Triphenylchlormethan (550 mg, 2.1 mmol, 3.0 Äquiv.) in Pyridin (1 ml) wurde während 30 min bei 100 °C und dann während 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt. Der Rückstand wurde in H₂O (40 ml) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:9). Ausbeute: 259 mg (quant.). Farbloser Feststoff. Smp. 75 °C. IR (Reinsubstanz): 3054_w; 1713_s; 1597_s; 1490_s; 1270_s; 698_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.81 (*s*, 3 H, CH₃); 5.80 (*d*, *J* = 8.9, H-C(1)); 6.60 (*br. s*, 1 H, NH); 7.20-7.34 (*m*, 15 H, Tr); 7.63 (*dd*, *J* = 8.9, 2.3, 1 H, H-C(2)); 8.69 (*d*, *J* = 2.3, 1 H, H-C(3)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 51.7; 71.0; 108.1; 115.7; 127.1; 128.1; 128.8; 137.4; 144.0; 150.1; 160.2; 166.1. HR-MS (EI): Ber. für C₂₆H₂₂N₂O₂⁺ ([*M*]⁺): 394.1681; Gef. 394.1678.

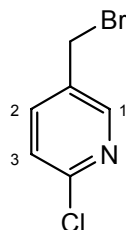
[6-(Tritylamino)pyridin-3-yl]methanol (42)

Zu einer Lösung von **41** (5.0 g, 12.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (60 ml) wurde bei 0 °C Diisopropylaluminiumhydrid (1 M in CH₂Cl₂, 39.3 ml, 3.0 Äquiv.) zugetropft und während 1 h bei 0 °C gerührt. Das Eisbad wurde entfernt, und nach 2 h wurde die Reaktion mit ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (10 ml) gestoppt. Der Rückstand wurde in H₂O (200 ml) aufgenommen. Natriumkaliumtartrat (30 g) und EtOAc (400 ml) wurden zugegeben und während 1 h bei RT gerührt. Die wässr. Phase wurde mit EtOAc (2 x 200 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der erhaltene Feststoff wurde mit CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen, abfiltriert und am HV getrocknet.

Ausbeute: 3.41 g (73%). Weisser Feststoff. Smp. 191 °C. IR (Reinsubstanz): 3351 w ; 1609 m ; 1527 m ; 1470 m ; 1326 m ; 1033 m . ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.46 (*s*, 2 H, CH₂); 5.83 (*d*, *J* = 8.6, 1 H, H-C(1)); 6.27 (*br. s*, 1 H, NH); 7.09 (*dd*, *J* = 8.6, 2.3, 1 H, H-C(2)); 7.18-7.36 (*m*, 15 H, Tr); 8.02 (*d*, *J* = 2.3, 1 H, H-C(3)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 62.7; 70.7; 109.2; 125.5; 127.0; 128.0; 128.9; 136.2; 144.6; 147.1; 157.4. HR-MS (EI): Ber. für C₂₅H₂₂N₂O⁺ (*[M]*⁺): 366.1732; Gef. 366.1725.

3-Brommethylpyridinhydrobromid (43) [113]

Synthese gemäss AAV7 mit 3-Hydroxymethylpyridin (5.0 ml, 51 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (250 ml), sowie Triphenylphosphin (21.4 g, 81.5 mmol, 1.6 Äquiv.) und Brom (3.94 ml, 76.4 mmol, 1.55 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (250 ml). Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert, mit CH_2Cl_2 (50 ml) gewaschen und am HV getrocknet. Ausbeute: 9.43 g (73%). Weisser Feststoff. Smp. 151 °C (Lit. [113]: Smp. nicht angegeben). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 4.91 (*s*, 2 H, CH_2Br); 8.13 (*dd*, $J = 7.9$, 5.9, 1 H, H-C(2)); 8.76 (*m*, 1 H, H-C(3)); 8.85 (*d*, $J = 5.9$, 1 H, H-C(4)); 9.04 (*s*, 1 H, H-C(1)).

2-Chlor-5-bromomethylpyridin (44) [114]

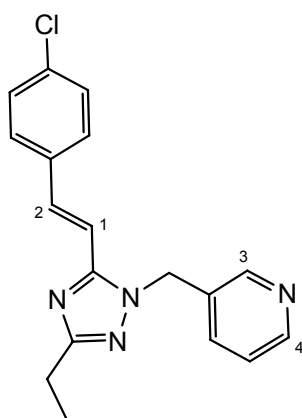
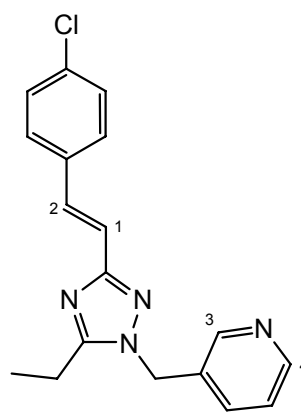
Synthese gemäss AAV7 mit 2-Chlor-5-hydroxymethylpyridin (5.0 g, 34.1 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (170 ml), sowie Triphenylphosphin (14.32 g, 54.6 mmol, 1.6 Äquiv.) und Brom (2.72 ml, 52.9 mmol, 1.55 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (170 ml).

Die Reaktionsmischung wurde mit 1 M wässr. K_2CO_3 -Lösung (100 ml) gewaschen, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel filtriert und mit Hexan/EtOAc (4:1, 500 ml) eluiert.

Ausbeute: 7.08 g (quant.). Weisser Feststoff. Smp. 97 °C (Lit. [114]: Smp. nicht angegeben). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.44 (*s*, 2 H, CH_2Br); 7.33 (*d*, $J = 8.3$, 1 H, H-C(3)); 7.70 (*dd*, $J = 8.3$, 2.6, 1 H, H-C(2)); 8.40 (*d*, $J = 2.6$, 1 H, H-C(1)).

**3-({3-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-5-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl}methyl)pyridin
(45)**

und

**3-({5-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-3-ethyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)pyridin
(48)¹²****45****48**

Zu einer Suspension des Bromids **43** (1.3 g, 5.1 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (10 ml) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 260 mg, 6.4 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Gleichzeitig wurde zu einer Lösung des Triazols **36** (1.0 g, 4.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (10 ml) Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 260 mg, 6.4 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde die Suspension von **43** zu der gelben Lösung von **36** zugetropft und während 15 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit MeOH (5 ml) gestoppt. Nach Zugabe von Kieselgel (5 g) wurde am RV eingengt und chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → EtOAc). In einem zweiten Trenngang wurden die Mischfraktionen getrennt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → EtOAc), wobei das weniger polare **45** als erstes Regioisomer eluiert wurde.

45: Ausbeute: 358 mg (26%). Farbloser Feststoff. Smp. 118 °C. IR (Reinsubstanz): 2978_w; 2936_w; 1639_w; 1592_w; 1579_w; 1499_m; 1479_m; 1425_m; 1355_w; 1283_w; 1184_w; 1088_m; 969_m; 810_s; 729_m; 710_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.35 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.77 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 5.40 (*s*, 2 H, CH₂); 6.79 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(1)); 7.26-7.54 (*m*, 6 H, arom.); 7.67 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(2)); 8.57-8.60 (*m*, 2

¹² Zuordnung der Regioisomere mittels NOE; Einstrahlung auf H₂CN.

H, H-C(3) und H-C(4)). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 12.6; 21.7; 49.2; 110.7; 123.8; 128.3; 129.0; 131.2; 133.7; 134.7; 135.1; 136.4; 148.3; 149.7; 152.5; 165.6. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_4^+$ ($[M+H]^+$): 325.1215; Gef. 325.1211. EA für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4$ (324.81): Ber. C 66.56, H 5.28, N 17.25, Cl 10.91; Gef. C 66.62, H 5.32, N 17.11.

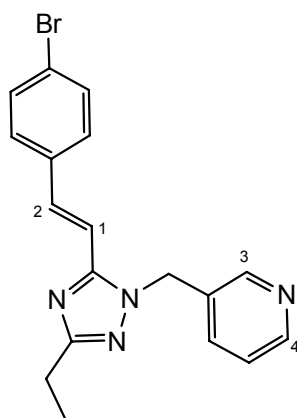
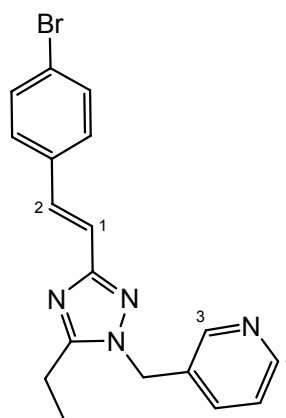
48: Ausbeute: 290 mg (21%). Farbloser Feststoff. Smp. 107 °C.

IR (Reinsubstanz): 2981 w ; 2937 w ; 1577 w ; 1493 m ; 1424 m ; 1360 m ; 1296 w ; 1086 m ; 1010 m ; 969 m ; 817 s ; 709 m . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.33 (t , 3 H, $J = 7.6$, CH_3); 2.76 (q , 2 H, $J = 7.6$, CH_2); 5.31 (s , 2 H, CH_2); 7.01 (d , $J = 16.3$, 1 H H-C(1)); 7.26-7.35 (m , 3 H, arom.); 7.43-7.56 (m , 4 H, arom. und H-C(2)); 8.56 (d , $J = 1.7$, 1 H, H-C(3)); 8.59 (dd , $J = 4.8, 1.7$, 1 H, H-C(4)). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 11.9; 19.5; 49.3; 118.1; 123.7; 128.0 13 ; 128.8; 131.0; 132.2; 133.8; 134.8; 148.4; 149.7; 157.5; 160.4. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{Cl}^+$ ($[M+H]^+$): 325.1215; Gef. 325.1210. EA für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{Cl}$ (324.81): Ber. C 66.56, H 5.28, N 17.25, Cl 10.91; Gef. C 66.65, H 5.33, N 17.12.

13 Zwei Signale im aromatischen Bereich überlappen zufällig.

**3-({3-[(*E*)-2-(4-Bromphenyl)vinyl]-5-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl}methyl)pyridin
(47)**

und

**3-({5-[(*E*)-2-(4-Bromphenyl)vinyl]-3-ethyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)pyridin
(50)¹⁴****47****50**

Zu einer Suspension des Bromids **43** (1.1 g, 4.3 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (10 ml) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 215 mg, 5.4 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Gleichzeitig wurde zu einer Lösung des Triazols **35** (1.0 g, 3.6 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (10 ml) Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 215 mg, 5.4 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde die Suspension von **43** zu der gelben Lösung von **35** zugetropft und während 15 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit MeOH (5 ml) gestoppt. Nach Zugabe von Kieselgel (5 g) wurde am RV eingengt und chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → EtOAc). In einem zweiten Trenngang wurden die Mischfraktionen getrennt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → EtOAc), wobei das weniger polare **47** als erstes Regioisomer eluiert wurde.

47: Ausbeute: 347 mg (26%). Weisser Feststoff. Smp. 106 °C. IR (Reinsubstanz): 3024*w*; 2977*w*; 2938*w*; 1913*w*; 1633*w*; 1577*w*; 1497*m*; 1483*m*; 1425*m*; 1398*m*; 1268*w*; 1067*m*; 968*m*; 815*m*; 741*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.35 (*t*, *J* = 7.6, 3 H CH₃); 2.77 (*q*, *J* = 7.6, 2 H CH₂); 5.39 (*s*, 2 H, CH₂); 6.81 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, H-C(1)); 7.27-7.38 (*m*, 3 H, arom.); 7.45-7.54 (*m*, 3 H, arom.); 7.65 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, H-

¹⁴ Zuordnung der Regioisomere durch Vergleich mit **45** und **48**.

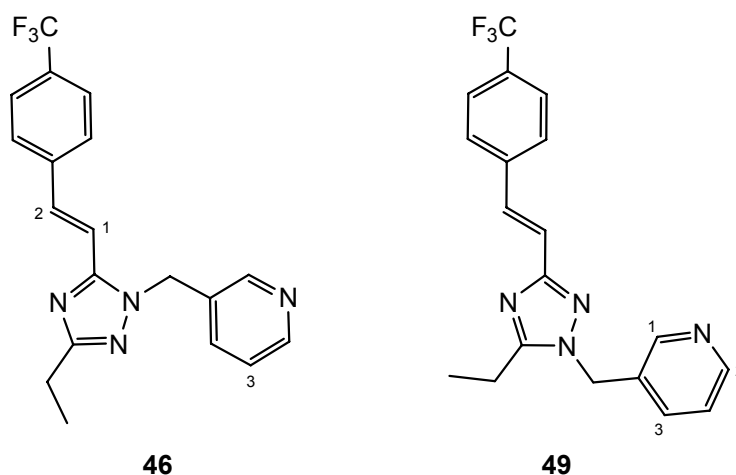
C(2)); 8.52-8.58 (*m*, 2 H, H-C(3) und H-C(4)). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 12.6; 21.7; 49.2; 110.8; 123.4; 123.8; 128.6; 131.2; 132.0; 134.1; 134.7; 136.4; 148.3; 149.7; 152.5; 165.6. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_4^+$ ($[M+H]^+$): 369.0709; Gef. 369.0699. EA für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4$ (369.26): Ber. C 58.55, H 4.64, N 15.17, Br 21.64; Gef. C 58.64, H 4.92, N 15.07.

50: Ausbeute: 240 mg (26%). Weisser Feststoff. Smp. 132 °C. IR (Reinsubstanz): 3034*w*; 2976*w*; 2937*w*; 1577*w*; 1492*m*; 1359*w*; 1297*w*; 1069*m*; 1025*m*; 1005*m*; 969*m*; 814*m*; 709*m*. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.32 (*t*, $J = 7.6$, 3 H, CH_3); 2.75 (*q*, $J = 7.6$, 2 H, CH_2); 5.29 (*s*, 2 H, CH_2); 7.02 (*d*, $J = 16.3$, 1 H, H-C(1)); 7.27-7.55 (*m*, 7 H, arom. und H-C(2)); 8.55 (*d*, $J = 1.8$, 1 H, H-C(3)); 8.58 (*dd*, $J = 4.8, 1.8$, 1 H, H-C(4)). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 11.9; 19.5; 49.4; 118.2; 122.0; 123.7; 128.2; 131.0; 131.8; 132.2; 134.8; 135.3; 148.4; 149.7; 157.6; 160.4.

HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_4^+$ ($[M+H]^+$): 369.0709; Gef. 369.0701. EA für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4$ (369.26): Ber. C 58.55, H 4.64, N 15.17, Br 21.64; Gef. C 58.64, H 4.73, N 15.24.

3-[(3-Ethyl-5-*(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)methyl]pyridin (46**)**

und

3-[(3-Ethyl-5-*(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]pyridin (49**)¹⁵**

Zu einer Suspension des Bromids **43** (2.84 g, 11.2 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (40 ml) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 600 mg, 15 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Gleichzeitig wurde zu einer Lösung des Triazols **34** (2.0 g, 7.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (40 ml) Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 450 mg, 11.2 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde die Suspension von **43** zu der gelben Lösung von **34** zugetropft und während 15 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit MeOH (5 ml) gestoppt. Nach Zugabe von Kieselgel (5 g) wurde am RV eingengt und chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → EtOAc). In einem zweiten Trenngang wurden die Mischfraktionen getrennt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → EtOAc), wobei das weniger polare **46** als erstes Regioisomer eluiert wurde.

46: Ausbeute: 380 mg (14%). Farbloser Feststoff. Smp. 109 °C. IR (Reinsubstanz): 2975_w; 2934_w; 1613_w; 1580_w; 1499_m; 1427_w; 1318_s; 1163_m; 1107_s; 1062_s; 1027_m; 969_m; 953_m; 823_s; 706_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.35 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.78 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 5.42 (*s*, 2 H, CH₂); 6.90 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(1)); 7.30 (*dd*, *J* = 7.9, 4.8, 1 H, H-C(3)); 7.50-7.70 (*m*, 5 H, arom.); 7.74 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-

¹⁵ Zuordnung der Regioisomere durch Vergleich mit **45** und **48**.

C(2)); 8.52-8.62 (*m*, 2 H, Py). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)¹⁶: 12.8; 21.9; 49.4; 112.5; 123.7; 125.7 (*q*, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.8$); 127.2; 130.8 (*q*, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.6$); 135.9; 138.6; 148.2; 149.6; 152.1; 165.6. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 359.1478; Gef. 359.1473.

49: Ausbeute: 322 mg (12%). Farbloser Feststoff. Smp. 108 °C. IR (Reinsubstanz): 2977*w*; 2937*w*; 1611*m*; 1578*w*; 1514*w*; 1470*m*; 1446*m*; 1426*m*; 1360*m*; 1321*s*; 1165*s*; 1103*s*; 1060*s*; 959*s*; 826*s*. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.34 (*t*, $J = 7.6$, 3 H, CH_3); 2.77 (*q*, $J = 7.6$, 2 H, CH_2); 5.31 (*s*, 2 H, CH_2); 7.12 (*d*, $J = 16.3$, 1 H, CH); 7.0 (*ddd*, $J = 7.9, 4.8, 0.7$, 1 H, H-C(3)); 7.51-7.63 (*m*, 6 H, arom. und CH); 8.56 (*dd*, $J = 2.0, 0.7$, 1 H, H-C(1)); 8.59 (*dd*, $J = 4.8, 2.0$, 1 H, H-C(2)). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)¹⁷: 11.9; 19.5; 49.4; 120.0; 123.8; 125.5 (*q*, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.7$); 126.8; 129.8 (*q*, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.4$); 131.0; 131.9; 134.9; 139.9; 148.5; 149.7; 157.7; 160.1. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 359.1478; Gef. 359.1469. EA für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{F}_3$ (358.37): Ber. C 63.68, H 4.78, N 15.63, F 15.90; Gef. C 63.97, H 4.98, N 15.49.

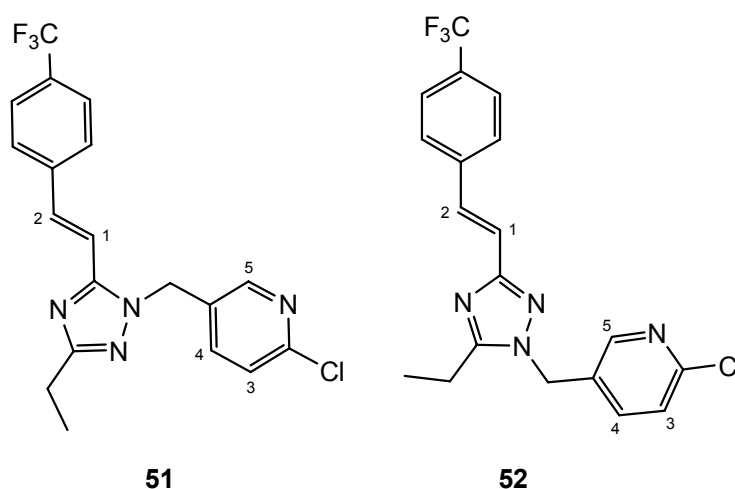
¹⁶ CF_3 nicht sichtbar.

¹⁷ CF_3 nicht sichtbar.

2-Chlor-5-[(3-ethyl-5-{(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-4H-1,2,4-triazol-4-yl)methyl]pyridin (51)

und

2-Chlor-5-[(3-ethyl-5-{(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]pyridin (52)¹⁸



Zu einer Lösung des Triazols **34** (200 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (4 ml) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 50 mg, 1.3 mmol, 1.7 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde Bromid **44** (186 mg, 0.9 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und während 20 h auf RT aufwärmen gelassen. Anschliessend wurde Kieselgel (1 g) zugegeben, am RV eingengt und chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:1). Die vollständige Trennung der Regioisomere erforderte einen weiteren Trenngang (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → 1:1), wobei das weniger polare **51** als erstes Regioisomer eluiert wurde.

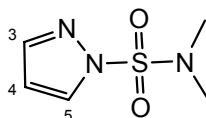
51: Ausbeute: 97 mg (33%). Farbloser Feststoff. Smp. 101 °C. IR (Reinsubstanz): 2981_w; 2939_w; 1613_w; 1571_w; 1502_w; 1460_m; 1412_w; 1320_m; 1131_m; 1106_s; 1064_s; 953_m; 820_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.35 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.77 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 5.38 (*s*, 2 H, CH₂); 6.88 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, H-C(1)); 7.32 (*d*, *J* = 8.2, 1 H, H-C(3)); 7.51 (*dd*, *J* = 8.2, 2.5, 1 H, H-C(4)); 7.59 (*d*, *J* = 8.7, 2 H, H-C(6)); 7.63 (*d*, *J* = 8.7, 2 H, H-C(7)); 7.75 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, CH); 8.35 (*d*, *J* = 2.5, 1 H, H-C(5)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 12.7; 21.9; 48.5; 112.3; 123.7 (*q*, *J*(C,F) = 271.7); 124.6; 125.7 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.5); 127.3; 130.1; 130.8 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.6); 136.2; 137.6; 138.5;

¹⁸ Zuordnung der Regioisomere durch Vergleich mit **45** und **48**.

148.1; 151.4; 152.2; 165.8. HR-MS (MALDI): Ber. für $C_{19}H_{17}N_4F_3Cl^+$ ($[M+H]^+$): 393.1088; Gef. 393.1082.

52: Ausbeute: 106 mg (37%). Farbloser Feststoff. Smp. 98 °C. IR (Reinsubstanz): 3043w; 2978w; 2938w; 1613m; 1568m; 1514w; 1475m; 1462m; 1388m; 1321s; 1165s; 1099s; 1063s; 963m; 820s; 769m. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.35 (t, $J = 7.6$, 3 H, CH_3); 2.77 (q, $J = 7.6$, 2 H, CH_2); 5.28 (s, 2 H, CH_2); 7.10 (d, $J = 16.9$, 1 H, H-C(1)); 7.33 (d, $J = 8.2$, 1 H, H-C(3)); 7.54 (dd, $J = 8.2, 2.4$, 1 H, H-C(4)); 7.58 (d, $J = 16.9$, 1 H, H-C(2)); 7.61 (s, 4 H, arom.); 8.34 (d, $J = 2.4$, 1 H, H-C(5)). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)¹⁹: 12.1; 19.6; 48.7; 119.8; 124.6; 125.6 (q, $^3J(C,F) = 3.7$); 126.9; 129.8 (q, $^2J(C,F) = 32.4$); 129.9; 132.0; 137.8; 139.7; 148.3; 151.5; 157.6; 160.2. HR-MS (MALDI): Ber. für $C_{19}H_{17}N_4F_3Cl^+$ ($[M+H]^+$): 393.1088; Gef. 393.1081. EA für $C_{19}H_{16}N_4F_3Cl$ (392.81): Ber. C 58.10, H 4.11, N 14.26, Cl 9.03, F 14.51; Gef. C 58.27, H 4.26, N 14.13.

N,N-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**55**) [146]



Eine Lösung von *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (13.8 ml, 128 mmol, 1.0 Äquiv.), Pyrazol (10.0 g, 147 mmol, 1.15 Äquiv.) und Triethylamin (18.7 ml, 134 mmol, 1.05 Äquiv.) in Toluol (140 ml) wurde während 18 h bei 80 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat am RV eingengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (800 ml) über Kieselgel filtriert. Das leicht verunreinigte Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Hexan 4:1).

Ausbeute: 20.03 g (89%). Farbloses Öl. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2.94 (s, 6 H, $N(CH_3)_2$); 6.40 (dd, $J = 2.7, 1.5$, 1 H, H-C(4)); 7.74 (d, $J = 1.5$, 1 H, H-C(3)); 7.98 (d, $J = 2.7$, 1 H, H-C(5)).

¹⁹ CF_3 nicht sichtbar.

5-(Hydroxymethyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (57)

Zu einer Lösung von **55** (8.82 g, 50 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (190 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 35 ml, 55 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft, wobei sich sofort ein weisser Niederschlag bildete. Die Suspension wurde während 1 h gerührt und dann bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ via Kanüle (\varnothing 1.0 mm) zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von Chlorameisensäuremethylester (7.8 ml, 100 mmol, 2.0 Äquiv.) in THF (100 ml) zugetropft und anschliessend während 15 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (50 ml) gestoppt, und das Lösungsmittel am RV eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (3 x 200 ml) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde in Et_2O (100 ml) und Hexan (100 ml) aufgenommen, wobei sich ein weisser Niederschlag bildete. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Hexan (50 ml) gewaschen.

56: Ausbeute: 9.24 g (71%). Farbloser Feststoff. Smp. $55\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (Reinsubstanz): 3128_w ; 2958_w ; 1728_m ; 1521_w ; 1449_m ; 1373_m ; 1319_m ; 1280_m ; 1245_m ; 1178_s ; 1157_s ; 1125_m ; 978_s ; 759_m ; 721_s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.12 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.93 (s, 3 H, OCH_3), 6.82 (d, $J = 1.7$, 1 H, H-C(3)), 7.59 (d, $J = 1.7$, 1 H, H-C(4)). EA Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (233.24): C 36.05, H 4.75, N 18.02, O 27.44, S 13.75; Gef. C 36.21, H 4.76, N 17.97. HR-MS (EI) Ber. für $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$): 202.0281; Gef. 202.0278.

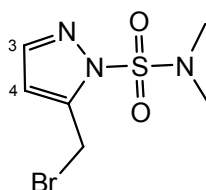
Da der Ester **56** bei RT spontan isomerisiert, wurde er direkt weiter umgesetzt.

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (1.53 g, 38 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (150 ml) wurde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung des Esters **56** (8.95 g, 38 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (50 ml) zugetropft und während 1 h gerührt. Die Reaktion wurde mit halbges. wässr. NH_4Cl -Lösung (50 ml) gestoppt. Dann wurde Wasser (50 ml), EtOAc (600 ml) und Natriumkaliumtartrat (16 g) zugegeben und während 30 min intensiv gerührt. Die wässr. Phase wurde mit EtOAc (2x 200 ml) extrahiert. Die

komb. org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:1).

57: Ausbeute: 7.81 g (99%), ausgehend von **56**. Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 3385w; 2941w; 1732w; 1548w; 1456m; 1417m; 1376s; 1285m; 1169s; 1129s; 1084m; 1049m; 1015s; 967s; 918m; 909m; 724s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.00 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 4.79 (s, 2 H, CH₂); 6.33 (d, *J* = 1.6, 1 H, H-C(4)); 7.59 (d, *J* = 1.6, 1 H, H-C(3)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 38.9; 56.0; 108.0; 142.1; 146.4. HR-MS (EI): Ber. für C₆H₁₁N₃O₃S⁺ ([*M*]⁺): 205.0516; Gef. 205.0515. EA für C₆H₁₁N₃O₃S (205.24): Ber. C 35.11, H 5.40, N 20.47, O 23.39, S 15.62; Gef. C 35.23, H 5.40, N 20.21.

5-(Brommethyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**54**)



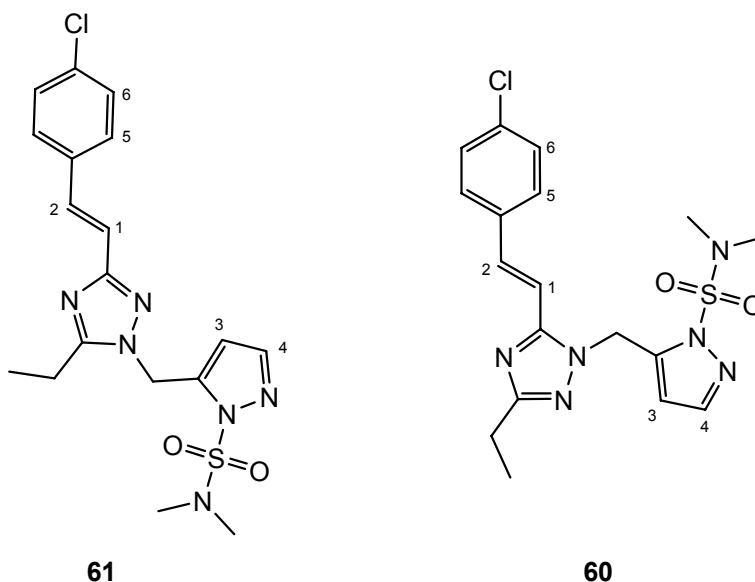
Synthese gemäss AAV7 mit Alkohol **57** (3.13 g, 15.3 mmol, 1.0 Äquiv) in CH₂Cl₂ (75 ml), sowie Triphenylphosphin (6.4 g, 24.4 mmol, 1.6 Äquiv.) und Brom (1.2 ml, 23.6 mmol, 1.55 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (75 ml). Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 M wässr. K₂CO₃-Lösung (50 ml) gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen, über Kieselgel filtriert und mit EtOAc/Hexan (1:4, 500 ml) eluiert.

Ausbeute: 2.63 g (64%). Farbloser Feststoff. Smp. 71 °C. IR (Reinsubstanz): 3134w; 2985w; 2929w; 1543w; 1474w; 1456m; 1429w; 1382s; 1310s; 1278m; 1225m; 1170s; 1127s; 966s; 916s; 827s; 726s; 710s; 668s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.99 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 4.70 (s, 2 H, CH₂); 6.40 (d, *J* = 1.6, 1 H, H-C(4)); 7.56 (d, *J* = 1.6, 1 H, H-C(3)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 20.4, 39.2, 109.7, 141.8, 142.5. HR-MS (EI): Ber. für C₆H₁₁BrN₃O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 267.9750; Gef. 267.9751. EA für C₆H₁₀BrN₃O₂S (268.13): Ber. C 26.88, H 3.76, N 15.67, O 11.93, S 11.96, Br 29.80; Gef. C 27.17, H 3.87, N 15.75.

5-({3-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-5-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl}methyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**60**)²⁰

und

5-({5-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-3-ethyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**61**)²⁰



Zu einer Lösung des Triazols **36** (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (10 ml) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 128 mg, 3.2 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde Bromid **54** (688 mg, 2.6 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und während 19 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (2 ml) und Kieselgel (1 g) gestoppt und das Lösungsmittel am RV eingengt. Es wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:1 → EtOAc), wobei das weniger polare **61** als erstes Regioisomer eluiert wurde. Die Mischfraktionen wurden in einem zweiten Trenngang chromatographisch getrennt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:1 → EtOAc).

61: Ausbeute: 410 mg (46%). Weisser Feststoff. Smp. 141 °C. IR (Reinsubstanz): 2984_w; 1544_w; 1494_m; 1474_m; 1418_m; 1384_s; 1287_m; 1171_s; 1132_s; 1089_m; 1054_m; 969_s; 919_m; 822_s; 806_s; 736_s; 720_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.36 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.79 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 3.03 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.55 (*d*, ²*J* = 0.9, 2 H, NCH₂); 5.92 (*dt*, *J* = 1.8, 0.9, 1 H, H-C(3)); 7.00 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, H-C(1)); 7.32 (*d*, *J*

²⁰ Zuordnung der Regioisomere mittels NOE; Einstrahlung auf H₂CN.

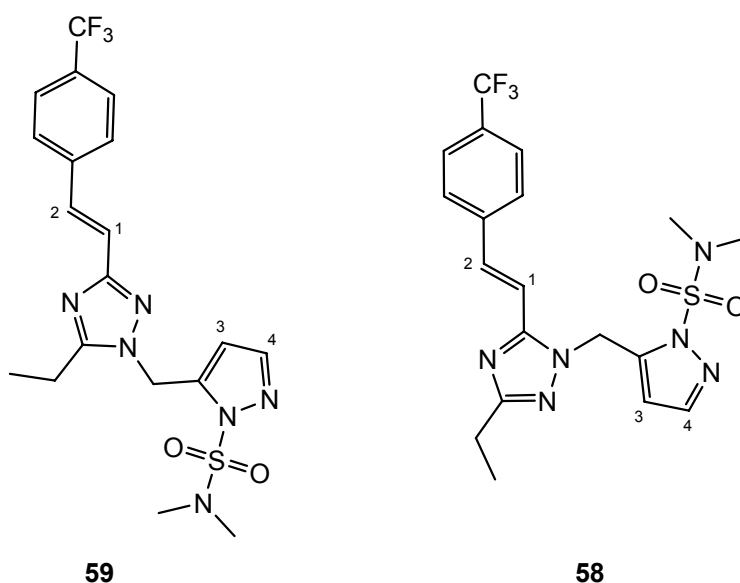
= 8.5, 2 H, H-C(5)); 7.45 (*d*, $J = 8.5$, 2 H, H-C(6)); 7.52 (*d*, $J = 16.3$, 1 H, H-C(2)); 7.59 (*d*, $J = 1.8$, 1 H, H-C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 11.9; 19.2; 39.0; 44.5; 108.0; 118.0; 128.0; 128.8; 132.3; 133.9; 134.8; 141.2; 142.3; 158.2; 160.5. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}^+$ ($[M+H]^+$): 421.1208; Gef. 421.1201. EA Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ (420.92): C 51.36, H 5.03, N 19.97, Cl 8.42, O 7.60, S 7.62; Gef. C 51.44, H 5.14, N 19.70.

60: Ausbeute: 317 mg (35%). Weisser Feststoff. Smp. 138 °C. IR (Reinsubstanz): 2969 w ; 2932 w ; 1646 w ; 1505 m ; 1488 m ; 1441 m ; 1386 s ; 1283 s ; 1169 s ; 1122 s ; 1086 s ; 964 s ; 907 s ; 899 m ; 814 s ; 728 s ; 715 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.34 (*t*, $J = 7.6$, 3 H, CH_3); 2.77 (*q*, $J = 7.6$, 2 H, CH_2); 3.03 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 5.66 (*d*, $^2J = 0.8$, 2 H, NCH_2); 5.99 (*dt*, $J = 1.7, 0.8$, 1 H, H-C(3)); 6.87 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, H-C(1)); 7.34 (*d*, 2 H, $J = 8.5$, H-C(5)); 7.46 (*d*, $J = 8.5$, 2 H, H-C(6)); 7.58 (*d*, $J = 1.7$, 1 H, H-C(2)); 7.67 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, H-C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 12.7; 21.5; 39.0; 44.1; 108.5; 110.8; 128.5; 129.0; 133.8; 135.1; 136.4; 141.2; 142.3; 153.0; 165.6. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}^+$ ($[M+H]^+$): 421.1208; Gef. 421.1202. EA Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ (420.92): C 51.36, H 5.03, N 19.97, Cl 8.42, O 7.60, S 7.62; Gef. C 51.26, H 5.07, N 19.74.

5-[(3-Ethyl-5-*(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)methyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**58**)²¹

und

5-[(3-Ethyl-5-*(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**59**)²¹



Zu einer Lösung des Triazols **34** (500 mg, 1.9 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (10 ml) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 112 mg, 2.8 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde Bromid **54** (602 mg, 2.2 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und während 19 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (50 ml) gestoppt und anschliessend wurde mit CH₂Cl₂ (2 x 75 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:1 → EtOAc), wobei das weniger polare **59** als erstes Regioisomer eluiert wurde. Die Mischfraktionen wurden in einem zweiten Trenngang chromatographisch getrennt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:1 → EtOAc).

59: Ausbeute: 353 mg (41%). Weisser Feststoff. Smp. 155 °C. IR (Reinsubstanz): 2988_w; 1613_w; 1544_w; 1519_w; 1475_m; 1449_m; 1386_s; 1320_s; 1285_m; 1173_m; 1161_s; 1119_s; 1109_s; 1065_s; 1054_m; 972_s; 960_s; 919_m; 831_s; 808_s; 734_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.37 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.80 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 3.03

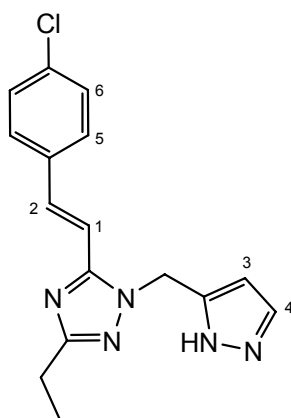
²¹ Zuordnung der Regioisomere durch Vergleich mit **60** und **61**.

(*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.57 (*d*, ²*J* = 0.9, 2 H, NCH₂); 5.93 (*dt*, *J* = 1.8, 0.9, 1 H, H-C(3)); 7.11 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, H-C(1)); 7.59 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, H-C(2)); 7.60 (*d*, *J* = 1.8, 1 H, H-C(4)); 7.61 (*s*, 4 H, arom.). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.45 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)²²: 11.8; 19.2; 39.0; 44.5; 108.0; 119.9; 125.6 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.5); 126.9; 132.1; 141.1; 142.3; 158.3; 160.2. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₉H₂₂F₃N₆O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 455.1472; Gef. 455.1464.

58: Ausbeute: 346 mg (41%). Farbloser Feststoff. Smp. 121 °C. IR (Reinsubstanz): 2969*w*; 2937*w*; 1611*w*; 1558*w*; 1501*m*; 1444*m*; 1394*s*; 1318*s*; 1283*m*; 1259*m*; 1204*m*; 1165*s*; 1111*s*; 1066*s*; 975*m*; 955*s*; 828*s*; 727*s*; 710*s*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.35 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.78 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 3.04 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.69 (*s*, 2 H, NCH₂); 6.04 (*m*, 1 H, H-C(3)); 7.01 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, H-C(1)); 7.59 (*m*, 1 H, H-C(4)); 7.64 (*s*, 4 H, arom.); 7.74 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, H-C(2)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.54 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)²³: 12.9; 22.0; 39.2; 44.2; 108.7; 112.7; 125.7 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.5); 127.5; 130.7 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.4); 136.0; 138.7; 141.0; 142.2; 152.6; 165.7. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₉H₂₂F₃N₆O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 455.1472; Gef. 455.1465.

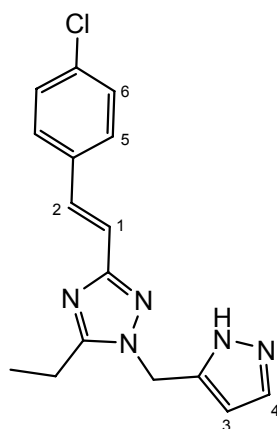
²² CF₃ und CCF₃ nicht sichtbar.

²³ CF₃ nicht sichtbar.

3-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-5-ethyl-4-(1*H*-pyrazol-5-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol (63)

Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit **60** (299 mg, 0.71 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 14 ml, 28.0 Äquiv.).

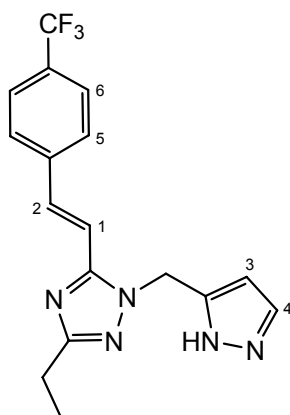
Ausbeute: 220 mg (99%). Weisser Feststoff. Smp. 164 °C IR (Reinsubstanz): 3116 w ; 3052 w ; 2912 w ; 2813 w ; 1637 w ; 1542 w ; 1505 m ; 1435 m ; 1372 m ; 1302 w ; 1265 w ; 1182 w ; 1087 m ; 1047 m ; 965 m ; 905 m ; 840 w ; 812 m ; 752 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.31 (t , 3 H, $J = 7.6$, CH_3); 2.71 (q , 2 H, $J = 7.6$, CH_2); 5.48 (s , 2 H, NCH_2); 6.26 (d , 1 H, $J = 2.3$, $\text{H-C}(3)$); 7.27 (d , 1 H, $J = 16.1$, $\text{H-C}(1)$); 7.40 (d , 2 H, $J = 8.6$, $\text{H-C}(5)$); 7.57 (d , 1 H, $J = 16.1$, $\text{H-C}(2)$); 7.59-7.62 (m , 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.63 (d , 2 H, $J = 8.6$, $\text{H-C}(6)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA): 11.9; 21.1; 47.1; 105.1; 109.9; 129.8; 130.0; 131.5; 134.4; 136.8; 140.1; 146.2; 152.1; 161.7. MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_5^+$ ($[M+H]^+$): 314.1167; Gef. 314.1158.

5-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-3-ethyl-1-(1*H*-pyrazol-5-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol (65)

Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit **61** (326 mg, 0.77 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 15.5 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 243 mg (quant.). Weisser Feststoff. Smp. 138 °C. IR (Reinsubstanz): 3132 m ; 3047 m ; 2975 m ; 2933 m ; 1651 w ; 1494 s ; 1475 m ; 1450 m ; 1425 m ; 1403 m ; 1361 m ; 1269 m ; 1183 m ; 1082 m ; 1049 m ; 1010 m ; 961 m ; 809 s ; 756 s . ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.28 (*t*, *J* = 7.6, 3 H, CH₃); 2.86 (*q*, *J* = 7.6, 2 H, CH₂); 5.37 (*s*, 2 H, NCH₂); 6.26 (*d*, *J* = 2.3, 1 H, H-C(3)); 7.00 (*d*, *J* = 16.4, 1 H, H-C(1)); 7.36 (*d*, *J* = 8.7, 2 H, H-C(5)); 7.46 (*d*, *J* = 16.4, 1 H, H-C(2)); 7.53 (*d*, *J* = 8.7, 2 H, H-C(6)); 7.61 (*d*, *J* = 2.3, 1 H, H-C(4)). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD + 2 Tropfen TFA): 11.5; 19.5; 47.1; 104.9; 115.8; 129.2; 129.6; 131.5; 135.3²⁴; 135.4; 146.0; 157.5; 158.0. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₆H₁₇ClN₅⁺ ([*M*+*H*]⁺): 314.1167; Gef. 314.1162.

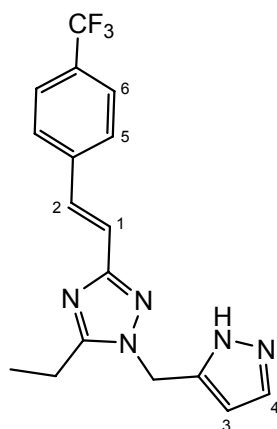
²⁴ Zwei Signale überlappen teilweise.

3-Ethyl-4-(1*H*-pyrazol-5-ylmethyl)-5-*{(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-4*H*-1,2,4-triazol (62)

Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit **58** (300 mg, 0.66 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 13.2 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 300 mg (96%). Farbloser Feststoff. Smp. 161 °C. IR (Reinsubstanz): 3164 w ; 3068 w ; 2984 w ; 2916 w ; 1614 w ; 1503 m ; 1441 w ; 1324 s ; 1158 s ; 1105 s ; 1067 s ; 1048 s ; 970 s ; 951 m ; 867 m ; 822 s ; 757 s ; 717 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.31 (t , $J = 7.6$, 3 H, CH_3); 2.72 (q , $J = 7.6$, 2 H, CH_2); 5.51 (s , 2 H, NCH_2); 6.27 (d , $J = 2.3$, 1 H, H-C(3)); 7.42 (d , $J = 16.2$, 1 H, H-C(1)); 7.61 (d , $J = 2.3$, 1 H, H-C(4)); 7.65 (d , $J = 16.2$, 1 H, H-C(2)); 7.69 (d , $J = 8.2$, 2 H, H-C(5)); 7.82 (d , $J = 8.2$, 2 H, H-C(6)). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD): -63.03 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA)²⁵: 12.0; 21.2; 47.1; 105.0; 112.3; 126.5 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.8$); 129.0; 131.5; 132.0 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.4$); 139.2; 139.5; 146.2; 152.0; 162.0. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 348.1431; Gef. 348.1426.

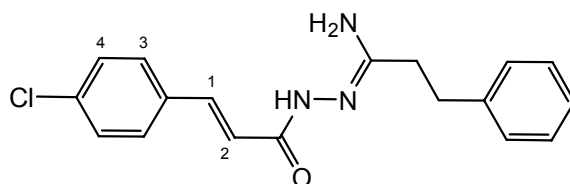
²⁵ CF_3 nicht sichtbar.

3-Ethyl-1-(1*H*-pyrazol-5-ylmethyl)-5-*{(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-1,2,4-triazol (64)

Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit **59** (311 mg, 0.68 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 15 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 235 mg (99%). Weisser Feststoff. Smp. 115 °C. IR (Reinsubstanz): 3354 w ; 3133 w ; 2970 w ; 2915 w ; 1615 m ; 1514 w ; 1482 m ; 1452 m ; 1366 m ; 1322 s ; 1271 m ; 1169 s ; 1106 s ; 1066 s ; 1050 s ; 1016 m ; 967 m ; 825 m ; 762 s ; 720 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.29 (t , $J = 7.6$, 3 H, CH_3); 2.88 (q , $J = 7.6$, 2 H, CH_2); 5.39 (s , 2 H, NCH_2); 6.27 (d , $J = 2.3$, 1 H, H-C(3)); 7.15 (d , $J = 16.4$, 1 H, H-C(1)); 7.55 (d , $J = 16.4$, 1 H, H-C(2)); 7.62 (d , $J = 2.3$, 1 H, H-C(4)); 7.66 (d , $J = 8.3$, 2 H, H-C(5)); 7.74 (d , $J = 8.3$, 2 H, H-C(6)). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD): -62.36 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA)²⁶: 11.6; 19.6; 47.0; 104.9; 118.5; 126.3 (q , $^3J(\text{C,F}) = 3.8$); 128.1; 130.9 (q , $^2J(\text{C,F}) = 32.4$); 131.5; 134.4; 140.5; 146.2; 157.8; 158.4. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 348.1431; Gef. 348.1423.

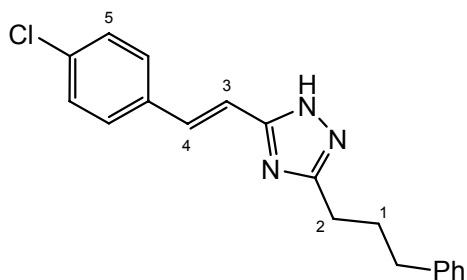
²⁶ CF_3 nicht sichtbar.

(2E)-3-(4-Chlorphenyl)-N'-(3-phenylpropanimidoyl)acrylhydrazid (66)

Hydrocynnamonitril (10 g, 75.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in EtOH (290 ml) wurde gemäss AAV5 zu **Ethyl-3-phenylpropanimidathydrochlorid (26)** umgesetzt und direkt weiterverwendet. Ausbeute: 15.39 g (95%). Weisser hygroskopischer Feststoff. Smp. 135 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.39 (*t*, 3 H, *J* = 7.0, CH₃); 2.82-3.03 (*m*, 4 H, CH₂CH₂Ph); 4.34 (*q*, 2 H, *J* = 7.0, CH₂); 7.16-7.32 (*m*, 5 H, Ph).

Die Umsetzung zum Hydrazonamid erfolgte gemäss AAV2 mit Imidester **26** (12.0 g, 56.2 mmol, 1.0 Äquiv.) und Säurehydrazid **3** (9.94 g, 50.5 mmol, 0.9 Äquiv.) in Et₃N (110 ml) und DMF (125 ml). Die erhaltene Lösung wurde filtriert und das Filtrat am RV eingengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mit *i*-PrOH/Et₂O (2:1, 50 ml) gewaschen und am HV getrocknet.

Ausbeute: 7.029 g (38%). Hellgelber Feststoff. Smp. 186 °C. IR (Reinsubstanz): 3372*w*; 3027*m*; 1667*m*; 1630*s*; 1567*s*; 1547*s*; 1488*m*; 1452*m*; 1334*m*; 1221*w*; 1139*w*; 1089*m*; 1011*m*; 974*m*; 815*s*; 698*m*. ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 2.65 (*t*, *J* = 7.2, 2 H, CH₂); 2.97 (*t*, *J* = 7.2, 2 H, CH₂Ph); 6.82 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(2)); 7.16-7.35 (*m*, 5 H, Ph); 7.49 (*d*, *J* = 8.4, 2 H, H-C(3)); 7.53 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(1)); 7.62 (*d*, *J* = 8.4, 2 H, H-C(4)); 8.39 (*br. s*, 2 H, NH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, (CD₃)₂SO): 32.5; 32.9; 120.9; 126.1; 128.1; 128.3; 128.9; 129.1; 133.5; 134.0; 138.0; 139.8; 161.8; 162.5. HR-MS (EI): Ber. für C₁₈H₁₈ClN₃O⁺ ([*M*]⁺): 327.1133; Gef. 327.1132.

3-[(E)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-5-(3-phenylpropyl)-1H-1,2,4-triazol (68)

4-Phenylbutyronitril (25 g, 172 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäss AAV5 zu **Ethyl-4-phenylbutanimidat-Hydrochlorid (27)** umgesetzt.

27: Ausbeute: 27.94 g (71%). Weisser hygroskopischer Feststoff. Smp. 126 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.45 (*t*, *J* = 7.1, 3 H, CH₃); 2.05 (*p*, *J* = 7.4, 2 H, CH₂CH₂CH₂); 2.65 (*t*, *J* = 7.4, 2 H, H₂CPh), 2.72 (*t*, *J* = 7.4, 2 H, CH₂CN₂), 4.30 (*q*, *J* = 7.1, 2 H H₂CO), 7.14-7.33 (*m*, 5 H, Ph).

27 (13.0 g, 57.1 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäss AAV2 direkt mit Säurehydrazid **3** (10.1 g, 51.4 mmol, 0.9 Äquiv.) zum Hydrazonamid **67** umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt. Das Rohprodukt wurde in Et₂O (50 ml) aufgenommen, abfiltriert und am HV getrocknet.

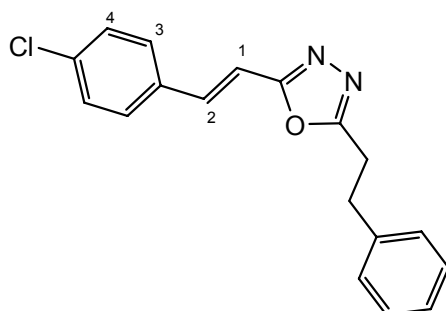
67: Ausbeute: 10.18 g (52%). Gelber schwerlöslicher Feststoff. Smp. 210 °C ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 1.84 (*p*, *J* = 7.7, 2 H, CH₂); 2.12 (*t*, *J* = 7.7, 2 H, CH₂); 2.60 (*t*, *J* = 7.7, 2 H, CH₂); 6.15 (*br. s*, 1 H, NH); 6.63 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, CH); 7.15-7.65 (*m*, 10 H, arom. und CH). HR-MS (EI): Ber. für C₁₉H₂₀ClN₃O⁺ ([M]⁺): 341.1290; Gef. 341.1291.

Hydrazonamid **67** (1.0 g, 292 mmol, 1.0 Äquiv.) in Pyridin (10 ml) wurde gemäss AAV6 direkt zum Triazol **68** umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt. Das Rohprodukt wurde mit Et₂O (30 ml) ausgefällt, abfiltriert und am HV getrocknet.

68: Ausbeute: 601 mg (63%). Farbloser Feststoff. Smp. 112 °C. IR (Reinsubstanz): 3128*w*; 3030*w*; 2823*w*; 1812*w*; 1642*w*; 1591*w*; 1556*w*; 1491*m*; 1458*m*; 1441*m*; 1390*m*; 1088*m*; 1057*m*; 1010*m*; 963*m*; 816*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.05-2.16 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.67 (*t*, *J* = 7.5, 2 H, H₂CPh); 2.80 (*t*, *J* = 7.9, 2 H, H₂C(2)); 6.99 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, H-C(3)); 7.08-7.30 (*m*, 7 H, arom.); 7.36 (*d*, *J* = 8.5, 2 H, H-C(5)); 7.52 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, H-C(4)). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD + 2 Tropfen TFA): 25.6; 29.6; 35.7; 112.5; 126.8; 129.1; 129.6; 129.8; 134.5; 136.3; 138.0; 141.6;

155.2; 158.0. HR-MS (MALDI): Ber. für $C_{19}H_{19}ClN_3^+$ ($[M+H]^+$): 324.1262; Gef. 324.1258.

2-[(E)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-5-(2-phenylethyl)-1,3,4-oxadiazol (69)



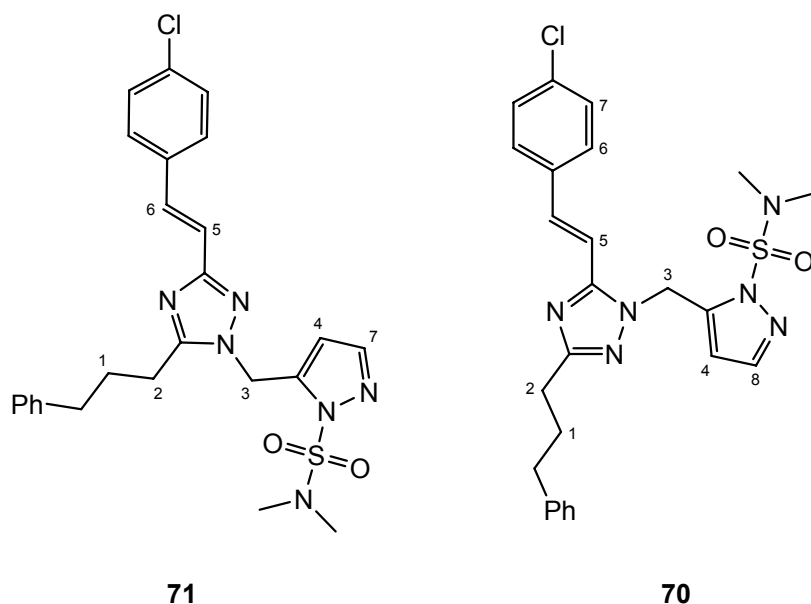
Synthese gemäss AAV6 mit Hydrazonamid **66** (6 g, 18.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in Pyridin (75 ml). Das Lösungsmittel am RV eingengt. Der Rückstand wurde in Et₂O (20 ml) aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde am RV eingengt, und die komb. Feststoffe wurden aus MeOH (60 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 3.86 g (68%). Weisser Feststoff. Smp. 120 °C. IR (Reinsubstanz): 3025_w; 2929_w; 1644_w; 1592_w; 1564_m; 1529_w; 1454_w; 1406_w; 1178_w; 1083_m; 973_m; 958_m; 835_m; 805_m; 756_m. ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 3.06 (*t*, *J* = 7.4, 2 H, CH₂); 3.20 (*t*, *J* = 7.4, 2 H, CH₂); 7.15-7.35 (*m*, 6 H, Ph und H-C(1)); 7.47 (*d*, *J* = 8.5, 2 H, C(3)); 7.51 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, C(2)); 7.78 (*d*, *J* = 8.5, 2 H, C(4)). ¹³C-NMR (75 MHz, (CD₃)₂SO): 27.6; 32.8; 110.8; 126.9; 128.5; 128.8; 128.9; 129.5; 133.4; 136.0; 137.4; 139.7; 164.4; 165.9. HR-MS (MALDI): Ber. für $C_{18}H_{16}N_2OCl^+$ ($[M+H]^+$): 311.0946; Gef. 311.0947. EA Ber. für $C_{18}H_{15}N_2OCl$ (310.78): C 69.57, H 4.86, N 9.01, O 5.15, Cl 11.41; Gef. C 69.38, H 5.00, N 9.05.

5-({5-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-3-(3-phenylpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**70**)²⁷

und

5-({3-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-5-(3-phenylpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**71**)²⁷



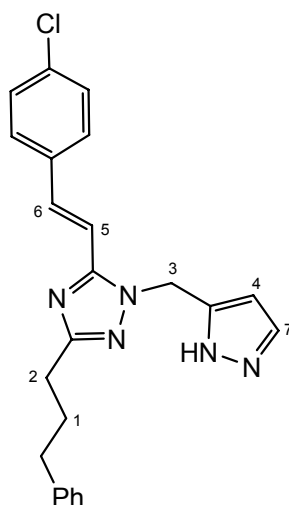
Zu einer Lösung des Triazols **68** (547 mg, 1.69 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (8.5 ml) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 101 mg, 2.53 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt, wobei sich eine gelbe Lösung bildete. Dann wurde Bromid **54** (543 mg, 2.02 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und während 1 h bei 0 °C gerührt und dann während 15 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (50 ml) gestoppt. Es wurde mit CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 3:2), wobei **71** als erstes Regioisomer eluiert wurde. Fällung mit Et₂O und Filtration ergab farblose Feststoffe.

71: Ausbeute: 342 mg (40%). Farbloser Feststoff. Smp. 128 °C. IR (Reinsubstanz): 2933_w; 1645_w; 1555_w; 1515_w; 1493_m; 1468_m; 1447_m; 1424_m; 1387_m; 1351_m; 1311_m; 1283_m; 1267_m; 1183_m; 1128_m; 977_m; 908_m; 818_m; 808_m; 723_s. ¹H-NMR

²⁷ Zuordnung der Regioisomere mittels NOE; Einstrahlung auf H₂C(3).

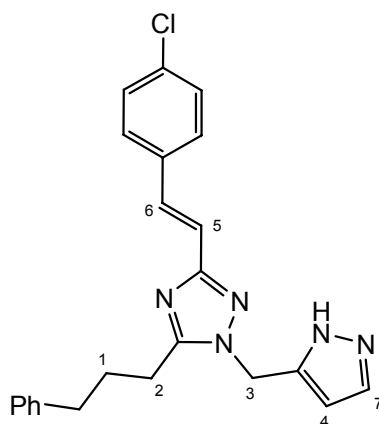
(300 MHz, CDCl₃): 1.95-2.18 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.73 (*t*, *J* = 8.7, 2 H, H₂CPh); 2.76 (*t*, *J* = 7.5, 2 H, H₂C(2)); 3.01 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.49 (*s*, 2 H, H₂C(3)); 5.90 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(4)); 7.00 (*d*, *J* = 16.2, 1 H, H-C(5)); 7.12-7.55 (*m*, 10 H, H-C(6) und arom.); 7.58 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(7)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 25.3; 29.1; 35.2; 39.1; 44.7; 108.1; 118.0; 126.1; 128.0; 128.3; 128.3; 128.9; 132.4; 133.9; 134.8; 140.8; 141.2; 142.3; 156.9; 160.5. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₅H₂₈ClN₆O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 511.1678; Gef. 511.1677. EA Ber. für C₂₅H₂₇ClN₆O₂S (511.05): C 58.76, H 5.33, N 16.44, O 6.26, S 6.27, Cl 6.94; Gef. C 58.86, H 5.49, N 16.29.

70: Ausbeute: 274 mg (32%). Farbloser Feststoff. Smp. 107 °C. IR (Reinsubstanz): 2946*w*; 2861*w*; 1633*w*; 1591*w*; 1556*w*; 1494*m*; 1486*m*; 1453*m*; 1430*m*; 1363*m*; 1285*m*; 1162*s*; 1132*m*; 1110*m*; 1087*m*; 975*m*; 920*m*; 813*m*; 756*s*; 738*s*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.05-2.16 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.72 (*t*, *J* = 7.9, 2 H, H₂CPh); 2.80 (*d*, *J* = 7.4, 2 H, H₂C(2)); 3.04 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.66 (*s*, 2 H, H₂C(3)); 5.98 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(4)); 6.87 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(5)); 7.15-7.32 (*m*, 5 H, Ph); 7.34 (*d*, *J* = 8.5, 2 H, H-C(6)); 7.47 (*d*, *J* = 8.5, 2 H, H-C(7)); 7.58 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(8)); 7.66 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, HCAr). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 28.2; 30.3; 35.6; 39.2; 44.3; 108.5; 110.8; 125.7; 128.2; 128.4; 128.5; 129.0; 133.8; 135.1; 136.4; 141.2; 141.8; 142.3; 153.0; 164.2. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₅H₂₈ClN₆O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 511.1678; Gef. 511.1670. EA Ber. für C₂₅H₂₇ClN₆O₂S (511.05): C 58.76, H 5.33, N 16.44, O 6.26, S 6.27, Cl 6.94; Gef. C 58.49, H 5.33, N 16.36.

5-[(*E*)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-3-(3-phenylpropyl)-1-(1*H*-pyrazol-5-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol (53)

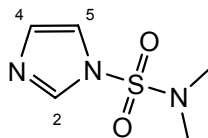
Synthese gemäss AAV8 Methode B mit **70** (170 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äquiv.) in einer HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 7 ml, 30.0 Äquiv.).

Ausbeute: 110 mg (82%). Farbloser Feststoff. Smp. 138 °C. IR (Reinsubstanz): 3128 w ; 3053 w ; 2918 w ; 1642 w ; 1591 w ; 1540 w ; 1496 m ; 1452 m ; 1110 m ; 1087 m ; 1047 m ; 971 m ; 810 s ; 754 s ; 699 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.98-2.11 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.66 (t , $J = 6.9$, 2 H, H_2CPh); 2.70 (t , $J = 7.4$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 5.48 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 6.26 (d , $J = 2.3$, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.10-7.62 (m , 12 H, $\text{H-C}(5)$, $\text{H-C}(6)$, $\text{H-C}(7)$ und arom.). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA): 26.5; 29.8; 35.6; 47.4; 105.2; 109.1; 126.6; 128.9; 129.1; 129.9; 130.2; 131.4; 134.1; 137.2; 141.2; 142.0; 145.9; 151.6; 159.1. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_5^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 404.1637; Gef. 404.1634.

3-[(E)-2-(4-Chlorphenyl)vinyl]-5-(3-phenylpropyl)-1-(1H-pyrazol-5-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol (72)

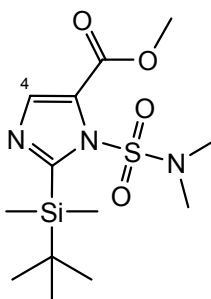
Synthese gemäss AAV8 Methode B mit **71** (223 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 9 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 165 mg (94%). Farbloser Feststoff. Smp. 131 °C. IR (Reinsubstanz): 3155w; 3066w; 2924w; 1651w; 1553w; 1499m; 1425m; 1371m; 1185m; 991m; 971m; 810m; 784m; 761m; 743m. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.91-2.04 (m, 2 H, H₂C(1)); 2.65 (t, *J* = 7.7, 2 H, H₂CPh); 2.84 (t, *J* = 8.1, 2 H, H₂C(2)); 5.32 (s, 2 H, H₂C(3)); 6.22 (d, *J* = 2.3, 1 H, H-C(4)); 7.00 (d, *J* = 16.4, 1 H, H-C(5)); 7.10-7.62 (m, 11 H, H-C(6), H-C(7) und arom.). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD + 2 Tropfen TFA): 25.1; 29.4; 35.6; 47.3; 105.0; 115.1; 126.8; 129.4; 129.1; 129.3; 129.7; 131.5; 135.1; 135.7; 136.1; 141.7; 145.9; 156.6; 156.8. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₃H₂₃ClN₅⁺ ([M+H]⁺): 404.1637; Gef. 404.1630.

***N,N*-Dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (74) [115]**

Zu einer Lösung von Imidazol (20.31 g, 0.23 mol, 1.15 Äquiv.) in Toluol (280 ml) wurden *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (28 ml, 0.26 mol, 1.0 Äquiv.) und Triethylamin (27.56 g, 0.27 mol, 1.05 Äquiv.) zugegeben und während 24 h bei RT gerührt. Der entstandene weisse Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat am RV eingengt. Der Rückstand wurde in wenig CH₂Cl₂ gelöst und mit Essigester (1500 ml) über Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 44.98 g (99%). Weisser Feststoff. Smp. 47 °C (Lit. [117]: 43-45 °C). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.86 (s, 6 H, (H₃C)₂N); 7.14-7.15 (m, 1 H, H-C(4)); 7.24-7.26 (m, 1 H, H-C(5)); 7.89 (s, 1 H, H-C(2)).

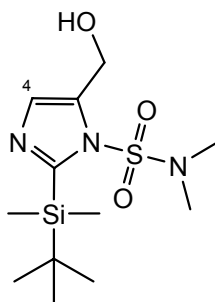
Methyl-1-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]-1*H*-imidazol-5-carboxylat (75)

Zu einer Lösung von **74** (10 g, 57 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (300 ml) wurde bei -78 °C unter Rühren während 20 min *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 39.2 ml, 63 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft, wobei die Temperatur unter -70 °C blieb. Nach 1 h wurde eine Lösung von *t*-Butyldimethylsilylchlorid (9.5 g, 63 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (10 ml) langsam zugetropft. Die Lösung wurde 1 h bei -78 °C gerührt und dann während 18 h auf RT aufwärmen gelassen. Dann wurde bei -78 °C unter intensivem Rühren *s*-Buthyllithium (1.3 M in Cyclohexan, 52.7 ml, 68 mmol, 1.2 Äquiv.) zugetropft und

1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die gelbe Lösung wurde während 4 h via Kanüle zu einer Lösung von Chlorameisensäuremethylester (8.8 ml, 114 mmol, 2.0 Äquiv.) in THF (300 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde während 15 h auf RT aufwärmen gelassen und die Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (40 ml) gestoppt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (1000 ml) aufgenommen und mit H_2O (2 x 500 ml) gewaschen. Die komb. wässr. Phasen wurden mit CH_2Cl_2 (400 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/Essigester 4:1).

Ausbeute: 13.17 g (71%). Gelblicher Feststoff. Smp. $91\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (Reinsubstanz): 3120_w ; 2951_w ; 2853_w ; 1737_s ; 1381_m ; 1354_m ; 1124_s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.41 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 1.02 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.94 (s, 6 H, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}$); 3.85 (s, 3 H, CO_2CH_3); 7.78 (s, 1 H, H-C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -3.14 ; 18.7; 27.5; 38.5; 52.3; 125.0; 140.0; 159.2; 162.5. HR-MS (ESI): Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}^+([M+\text{H}]^+)$: 348.1413; Gef. 348.1404.

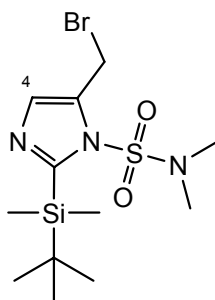
2-[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]-5-(hydroxymethyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (76)



Eine Lösung von **75** (790 mg, 2.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (4.5 ml) wurde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Lithiumaluminiumhydrid (95 mg, 2.5 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h im Eisbad und weitere 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (10 ml) gestoppt und die Lösung wurde mit H_2O (50 ml) verdünnt. Die wässr. Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingengt.

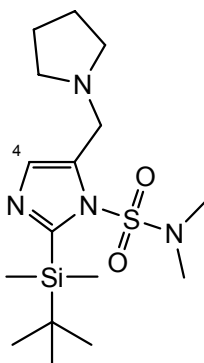
Ausbeute: 514 mg (70%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 3325 w ; 2930 w ; 2856 w ; 1462 w ; 1371 m ; 1147 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.41 (s , 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 1.00 (s , 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.87 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.71 (s , 2 H, CH_2OH); 7.19 (s , 1 H, H-C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 3.6; 18.4; 27.2; 37.8; 54.8; 132.0; 133.6; 156.6. HR-MS (ESI): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}^+$ ($[M+H]^+$): 320.1464; Gef. 320.1455. EA für $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}$ (319.50): Ber. C 45.11, H 7.89, N 13.15, O 15.02, Si 8.79, S 10.04; Gef. C 45.31, H 7.72, N 13.15.

5-(Brommethyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (77)



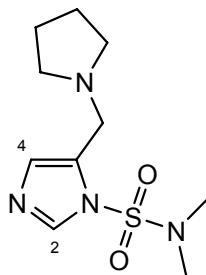
Triphenylphosphin (5.18 g, 19.7 mmol, 1.6 Äquiv.) wurde in CH_2Cl_2 (60 ml) gelöst. Bei 0 °C wurde Brom (0.95 ml, 18.5 mmol, 1.5 Äquiv.) innerhalb von 5 min langsam zugegeben, wobei sich nach ungefähr 10 min ein weisser Niederschlag bildete. Zu dieser Suspension wurde bei 0 °C via Kanüle eine Lösung von **76** (3.94 g, 12.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (60 ml) zugetropft und während 30 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 g) in Wasser (200 ml) zugegeben, und mit CH_2Cl_2 (2 x 300 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung (200 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, am RV eingeeengt und chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Hexan 1:1).

Ausbeute: 4.17 g (88%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2931 w ; 2854 w ; 2856 w ; 1471 w ; 1365 s ; 1155 m ; 1099 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.39 (s , 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 1.00 (s , 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.95 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.67 (s , 2 H, CH_2Br); 7.33 (s , 1 H, H-C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -3.5; 18.6; 20.7; 27.4; 37.9; 130.1; 134.7; 157.9. HR-MS (ESI): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{SSi}^+$ ($[M+H]^+$): 382.0615; Gef. 382.0610.

2-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N,N*-dimethyl-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (78)

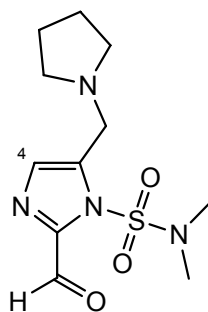
Zu einer Lösung von **76** (4.6 g, 14.4 mmol, 1.0 Äquiv.) und Triethylamin (2.1 ml, 15.1 mmol, 1.05 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (15 ml) wurde bei 0 °C Methylsulfonsäurechlorid (1.25 ml, 15.8 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft, wobei sich sofort ein Niederschlag bildete. Die Suspension wurde während 3 h bei 0 °C gerührt. Dann wurde Pyrrolidin (6 ml, mmol, 5.0 Äquiv.) zugegeben und während 19 h auf RT aufwärmen gelassen. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ (50 ml) wurde mit Wasser (30 ml) gewaschen. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, am RV eingengt, und der Rückstand mit EtOAc (300 ml) über Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 5.41 g (quant.). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2954_w; 2934_w; 2854_w; 2811_w; 2789_w; 1462_w; 1366_s; 1351_m; 1246_m; 1182_m; 1150_m; 1120_s; 1095_s; 981_s; 721_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.38 (s, 6 H, SiMe₂); 0.98 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 1.70-1.80 (m, 4 H, CH₂); 2.50-2.60 (m, 4 H, CH₂N); 2.84 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 3.72 (s, 2 H, H₂Clm); 7.09 (s, 1 H, H-C(4)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): -3.2; 18.6; 23.7; 27.6; 37.7; 50.2; 54.5; 132.1; 132.3; 155.9. HR-MS (ESI): Ber. für C₁₆H₃₂N₄O₂SSiNa⁺ ([M+Na]⁺): 395.1909; Gef. 395.1909.

***N,N*-Dimethyl-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (79)**

Entschützung gemäss AAV9 mit Silylimidazol **78** (5.41 g, 14.5 mmol, 1.0 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 16 ml, 16 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (70 ml). Die Reaktion wurde mit Wasser (100 ml) gestoppt, und es wurde mit EtOAc (300 ml, 2 x 200 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (250 ml) aufgenommen und über Kieselgel filtriert und am RV eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/*i*-PrOH/CH₂Cl₂ 0.5:4.5:95).

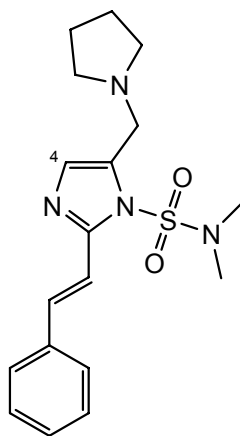
Ausbeute: 2.15 g (57%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2963_w; 2782_w; 1464_m; 1389_s; 1164_m; 1092_m; 973_w; 724_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.73-1.78 (*m*, 4 H, CH₂); 2.50-2.55 (*m*, 4 H, CH₂N); 2.93 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.73 (*s*, 2 H, H₂Clm); 6.97 (*d*, *J* = 1.0, 1 H, H-C(4)); 7.90 (*d*, *J* = 1.0, 1 H, H-C(2)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 23.6; 38.0; 49.0; 54.0; 129.6; 130.6; 138.9. HR-MS (EI): Ber. für C₁₀H₁₇N₄O₂S⁺ ([M-H]⁺): 257.1067; Gef. 257.1065.

2-Formyl-*N,N*-dimethyl-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (80)

Zu einer Lösung von **79** (1.3 g, 5.0 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (1.38 ml, 10.0 mmol, 2.0 Äquiv.) in THF (50 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ während 20 min *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.8 ml, 1.2 Äquiv.) zutropft, wobei sich die Lösung braun verfärbte. Die Lösung wurde während 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschliessend wurde frisch über CaH_2 destillierter Ameisensäuremethylester (1.25 ml, 20.0 mmol, 4.0 Äquiv.) zugegeben. Die Lösung wurde während 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschliessend während 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung (5 ml) gestoppt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben, und es wurde mit CH_2Cl_2 (2 x 250 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung (100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (500 ml) über Kieselgel filtriert.

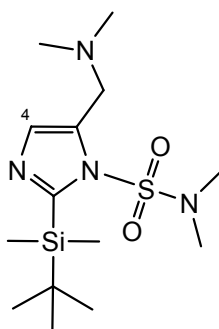
Ausbeute: 870 mg (60%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2966 w ; 2919 w ; 2874 w ; 2793 w ; 1685 s ; 1545 w ; 1389 s ; 1272 m ; 1170 s ; 1092 s ; 969 s ; 799 s ; 719 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.70-1.80 (m , 4 H, CH_2); 2.50-2.60 (m , 4 H, NCH_2); 3.07 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.84 (s , 2 H, H_2CIm); 7.21 (s , 1 H, $\text{H-C}(4)$); 9.98 (s , 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 23.7; 38.4; 50.8; 54.2; 131.2; 137.2; 145.5; 179.1. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 287.1172; Gef. 287.1167.

***N,N*-Dimethyl-2-[(*E*)-2-phenylvinyl]-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (81)**



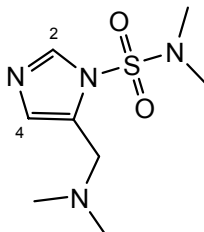
Zu einer Lösung von $\text{PhCH}_2\text{PO}(\text{OEt}_2)$ (1.26 g, 5.5 mmol, 2.0 Äquiv.) in 1,2-Dimethoxyethan (DME) (15 ml) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 2.1 ml, 3.3 mmol, 1.2 Äquiv.) zugetropft und während 1 h gerührt. Dann wurde eine Lösung von **80** (0.79 g, 2.8 mmol, 1.0 Äquiv.) in DME (15 ml) zugetropft und während 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschliessend während 16 h auf RT aufwärmen gelassen. Es wurde Wasser (50 ml) zugegeben und mit CH_2Cl_2 (3 x 150 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc).

Ausbeute: 710 mg (71%). Farbloses lichtempfindliches Öl. IR (Reinsubstanz): 2956 w ; 2788 m ; 1668 w ; 1627 w ; 1562 m ; 1469 m ; 1457 m ; 1390 s ; 1165 s ; 1092 s ; 965 s ; 836 s ; 714 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.70-1.80 (m , 4 H, CH_2); 2.50-2.60 (m , 4 H, NCH_2); 2.93 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.79 (s , 2 H, H_2CIm); 6.97 (s , 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.25-7.40 (m , 3 H, arom. und HClIm); 7.50-7.66 (m , 4 H, arom. und HCAr). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 23.7; 38.3; 51.0; 54.1; 115.7; 127.0; 128.6; 128.7; 129.3; 132.5; 135.1; 136.2; 147.7. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 361.1698; Gef. 361.1687.

2-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-5-[(dimethylamino)methyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (83)

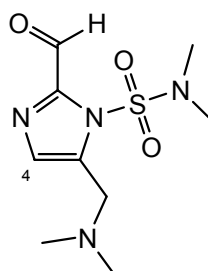
Zu einer Lösung von **74** (1.0 g, 5.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (30 ml) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.92 ml, 6.3 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) (946 mg, 6.3 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und während 20 h langsam auf RT aufwärmen gelassen. Zu der erhaltenen braunen Lösung wurde bei -78 °C *s*-Butyllithium (1.3 M in Cyclohexan, 5.26 ml, 6.8 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde *N,N*-Dimethylmethylenammoniumiodid (2.1 g, 11.4 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und 15 min bei -78 °C und anschliessend 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (50 ml) gestoppt, und es wurde mit CH_2Cl_2 (200 ml, 2 x 100 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc).

Ausbeute: 1.45 g (73%). Farbloser Feststoff. Smp. 62 °C. IR (Reinsubstanz): $2938w$; $2850w$; $2777w$; $1469w$; $1363m$; $1252m$; $1243m$; $1156m$; $1119m$; $1102m$; $1014m$; $983m$; $963m$; $815m$; $774m$; $728s$; $668m$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.39 (*s*, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.99 (*s*, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.25 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.84 (*s*, 6 H, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.53 (*d*, $J = 0.9$, 2 H, CH_2); 7.10 (*t*, $J = 0.9$, 1 H, H-C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -3.3 ; 18.5 ; 27.5 ; 37.7 ; 45.6 ; 53.6 ; 131.5 ; 132.2 ; 156.0 . HR-MS (EI): Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{SSi}^+$ ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$): 331.1619; Gef. 331.1620. HR-MS (ESI): Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{SSi}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 347.1932; Gef. 347.1934.

5-[(Dimethylamino)methyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (84)

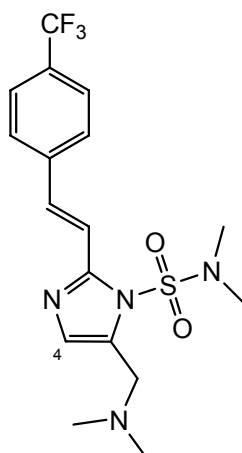
Entschützung gemäss AAV9 mit Silylimidazol **83** (850 mg, 2.5 mmol, 1.0 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 3.7 ml, 3.7 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (12 ml). Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (25 ml) gestoppt, und die wässr. Phase wurde mit EtOAc (2 x 50 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc).

Ausbeute: 440 mg (77%). Farbloser Feststoff. Smp. 67 °C. IR (Reinsubstanz): 3082_w; 2974_w; 2944_w; 2860_w; 2818_w; 2770_w; 1730_w; 1567_w; 1471_m; 1421_m; 1391_s; 1284_m; 1166_s; 1140_s; 1095_s; 1022_m; 973_s; 909_m; 865_m; 840_m; 724_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.23 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 2.93 (s, 6 H, SO₂N(CH₃)₂); 3.52 (s, 2 H, H₂CIm); 6.96 (s, 1 H, H-C(4)); 7.91 (s, 1 H, H-C(2)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 38.3; 45.1; 52.7; 131.2; 139.5; 168.0. EA Ber. für C₈H₁₆N₄O₂S (232.31): C 41.36, H 6.94, N 24.12, O 13.77, S 13.80; Gef. C 41.51, H 6.91, 23.96.

**5-[(Dimethylamino)methyl]-2-formyl-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid
(85)**

Zu einer Lösung von **84** (2.04 g, 8.8 mmol, 1.0 Äquiv.) und *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) (2.4 ml, 17.6 mmol, 2.0 Äquiv.) in 1,2-Dimethoxyethan (DME) (20 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 10.5 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und während 80 min gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Dann wurde frisch destillierter Ameisensäuremethylester (2.2 ml, 35.1 mmol, 4.0 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann 4 h bei RT gerührt. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung (20 ml) zugegeben und am RV eingengt. Es wurde Wasser (75 ml) zugegeben und mit CH_2Cl_2 (2 x 300 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung (75 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt.

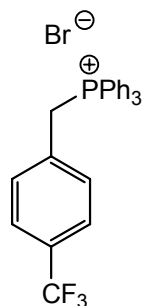
Ausbeute: 1.41 g (62%). Gelber Feststoff. Smp. $79\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (Reinsubstanz): 3144w; 2973w; 2945w; 2920w; 2866w; 2824w; 2770w; 1714m; 1686m; 1438m; 1422m; 1408; 1386m; 1273m; 1218m; 1166m; 1095m; 1040m; 965m; 873m; 851m; 801m; 745m; 723m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.26 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.07 (s, 6 H, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.62 (s, 2 H, H_2Clm); 7.18 (s, 1 H, H-C(4)); 9.98 (s, 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 38.5; 45.3; 54.2; 131.7; 136.6; 145.8; 179.2. HR-MS (EI): Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}^+$ ($[\text{M}]^+$): 260.0938; Gef. 260.0936.

5-[(Dimethylamino)methyl]-*N,N*-dimethyl-2-[(*E*)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (86**)**

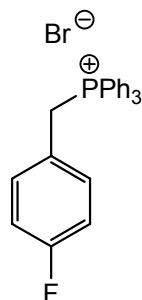
Synthese gemäss AAV10 mit Phosphoniumbromid **87** (2.86 g, 5.7 mmol, 1.17 Äquiv.), und *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.2 ml, 5.12 mmol, 1.05 Äquiv.) in THF (48 ml) und Aldehyd **85** (1.27 g, 4.87 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (10 ml). Die Reaktion wurde mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (10 ml) gestoppt, und das Lösungsmittel am RV eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (100 ml) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (2 x 200 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc).

Ausbeute: 1.48 g (75%). Farbloser Feststoff. Smp. 110 °C. IR (Reinsubstanz): 2949_w; 2860_w; 2816_w; 2772_w; 1615_w; 1560_w; 1469_w; 1456_w; 1382_m; 1321_m; 1255_m; 1160_m; 1108_m; 1093_m; 1068_m; 975_m; 859_m; 820_m; 743_m; 718_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.27 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 2.94 (s, 6 H, SO₂N(CH₃)₂); 3.57 (s, 2 H, CH₂); 6.98 (s, 1 H, H-C(4)); 7.61 (s, 4 H, arom.); 7.65 (s, 2 H, 2 x CH). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.48 (s, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)²⁸: 38.3; 45.2; 54.3; 118.1; 125.7 (q, ³J(C,F) = 3.8); 127.1; 130.0 (q, ²J(C,F) = 32.3); 130.1; 132.3; 133.3; 139.5; 147.3. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₇H₂₂F₃N₄O₂S⁺ ([M+H]⁺): 403.1410; Gef. 403.1402. EA Ber. für C₁₇H₂₁F₃N₄O₂S (402.44): C 50.74, H 5.26, N 13.92, O 7.95, F 14.16, S 7.97; Gef. C 50.86, H 5.32, N 14.06.

²⁸ CF₃ nicht sichtbar.

4-Trifluormethylbenzylphosphoniumbromid (87) [118]

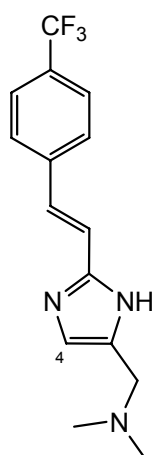
Eine Lösung von Triphenylphosphin (4.5 g, 17.1 mmol, 1.0 Äquiv.) und *p*-Trifluormethylbenzylbromid (4.1 g, 17.1 mmol, 1.0 Äquiv.) in Toluol (20 ml) wurde während 20 h bei RT gerührt, wobei das Produkt als weisser Feststoff ausfiel. Dann wurde Toluol (10 ml) zugegeben und während 3 h auf 80 °C erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Toluol (50 ml) gewaschen und am HV getrocknet. Ausbeute: 7.75 g (90%). Weisser Feststoff. Smp. 252 °C (Lit. [118]: 252-253 °C). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 5.91 (*d*, *J*(H,P) = 14.1, 2 H, CH₂); 7.54 (*d*, *J* = 8.0, 2 H, arom.); 7.64-7.95 (*m*, 17 H, arom. und Ph).

4-Fluorbenzylphosphoniumbromid (88) [147]

Eine Lösung von Triphenylphosphin (7.28 g, 27.8 mmol, 1.0 Äquiv.) und *p*-Fluorbenzylbromid (5.0 g, 26.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in Toluol (26 ml) wurde während 20 h bei RT gerührt, wobei das Produkt als weisser Feststoff ausfiel. Dann wurde Toluol (20 ml) zugegeben und während 4 h auf 80 °C erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Toluol (50 ml) gewaschen und am HV getrocknet.

Ausbeute: 10.56 g (88%). Weisser Feststoff. Smp. 280 °C (Lit. [147]: 280 °C). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 5.49 (*d*, $J(\text{H,P}) = 14.4$, 2 H, CH_2); 6.77 (*d*, $J = 8.7$, 2 H, arom.); 7.01-7.18 (*m*, 2 H, arom.); 7.60-7.92 (*m*, 15 H, Ph).

***N,N*-Dimethyl-1-(2- $\{(E)$ -2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-4-yl)methanamin (89)**



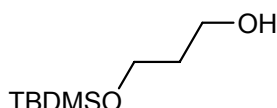
Synthese gemäss AAV8 Methode A mit Sulfamoylimidazol **86** (1.41 g, 3.5 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 35 ml, 28.0 Äquiv.). Das erhaltene Öl wurde in Et_2O /Pentan 1:1 (50 ml) aufgenommen und während 20 h bei 4 °C gelagert, wobei das Produkt als Feststoff ausfiel.

Ausbeute: 878 mg (85%). Farbloser Feststoff. Smp. 126 °C. IR (Reinsubstanz): 2952*w*; 2917*w*; 2821*w*; 2775*w*; 2715*w*; 1613*m*; 1570*m*; 1413*m*; 1322*s*; 1248*m*; 1175*m*; 1160*m*; 1105*s*; 1068*s*; 1041*s*; 1016*s*; 964*m*; 950*m*; 855*m*; 821*m*; 769*m*; 740*m*. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.31 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.55 (*s*, 2 H, CH_2); 7.07 (*s*, 1 H, H-C(4)); 7.10 (*d*, $J = 16.7$, 1 H, HClm); 7.34 (*d*, $J = 16.7$, 1 H, HCAr); 7.66 (*d*, $J = 8.4$, 2 H, arom.); 7.72 (*d*, $J = 8.4$, 2 H, arom.). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.31 (*s*, 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA)²⁹: 42.5; 54.6; 118.9; 121.6; 126.3 (*q*, $^3J(\text{C,F}) = 3.7$); 127.7; 130.7 (*q*, $^2J(\text{C,F}) = 32.0$); 131.0; 131.6; 140.7; 147.7. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 296.1369; Gef. 296.1374.

²⁹ CF_3 nicht sichtbar.

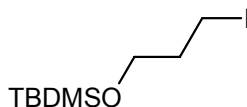
EA Ber. für C₁₅H₁₆F₃N₃ (295.31): C 61.01, H 5.46, N 14.23, F 19.30; Gef. C 60.73, H 5.62, N 14.05.

3-*tert*-Butyl(dimethylsilyl)oxy-1-propanol (**91**) [119]



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 6.08 g, 152.2 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (280 ml) wurde bei 0 °C langsam 1,3-Propandiol (10 ml, 138.4 mmol, 1.0 Äquiv.) zugetropft und während 1 h gerührt. Dann wurde TBDMSCl (21.27 g, 141.1 mmol, 1.02 Äquiv.) gelöst in THF (100 ml) langsam zugetropft und anschliessend während 2 h auf RT aufwärmen gelassen. Dann wurde K₂CO₃-Lösung (10%, 300 ml) zugegeben und mit Et₂O (2 x 750 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel filtriert und mit EtOAc/Hexan 1:1 eluiert. Ausbeute: 14.31 g (quant.). Farbloses Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.08 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.90 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 1.78 (p, J = 5.6, 2 H, CH₂); 3.76-3.86 (m, 4 H, CH₂O).

tert-Butyl(3-iodopropoxy)dimethylsilane (**92**) [120]

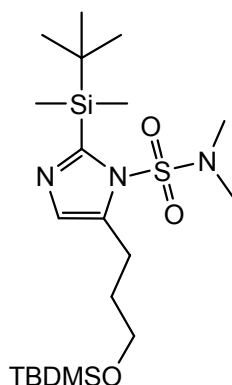


Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (8.94 g, 34.1 mmol, 1.55 Äquiv.) und Imidazol (4.49 g, 65.9 mmol, 3.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (110 ml) wurde bei 0 °C Iod (8.93 g, 35.2 mmol, 1.6 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde eine Lösung des Alkohols **91** (4.27 g, 22.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (110 ml) zugetropft und anschliessend während 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer Na₂S₂O₃-Lösung (5%, 50 ml) gestoppt. Die org. Phase wurde mit ges.

wässr. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1.5:98.5).

Ausbeute: 5.44 g (82%). Farbloses Öl. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.07 (*s*, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.90 (*s*, 9 H, C(CH₃)₃); 1.99 (*tt*, *J* = 6.7, 5.7, 2 H, CH₂); 3.28 (*t*, *J* = 6.7, 2 H, CH₂I); 3.67 (*t*, *J* = 5.7, 2 H, CH₂O).

2-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-5-(3-{[*tert*-butyl (dimethyl)silyl]oxy}propyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (93)

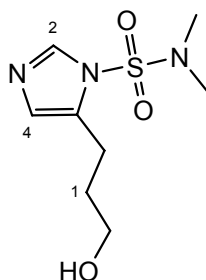


Zu einer Lösung von **74** (7.34 g, 41.9 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (210 ml) wurde bei –78 °C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 28.8 ml, 46.1 mmol, 1.1 Äquiv) zugegeben und 1 h gerührt. Dann wurde *t*-Butyldimethylsilylchlorid (6.94 g, 46.1 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und während 15 h auf RT aufwärmen gelassen. Bei –78 °C wurde zu der braunen Lösung *s*-Butyllithium (1.3 M in Cyclohexan, 38.7 ml, 50.3 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt. Dann wurde die Lösung via Kanüle langsam zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung des Iodids **92** zugetropft. Nach kompletter Zugabe wurde während 1 h bei –78 °C gerührt und dann während 15 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde bei –78 °C durch langsame Zugabe von ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (10 ml) gestoppt. Die entstandene Suspension wurde 1 h bei –78 °C gerührt, dann langsam auf RT aufwärmen gelassen. Dann wurde Wasser (300 ml) zugegeben und mit EtOAc (1200 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung (300 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am RV

eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:9).

Ausbeute: 12.98 g (67%). Farbloser Feststoff. Smp. 49 °C. IR (Reinsubstanz): 2956*w*; 2929*w*; 2896*w*; 2856*w*; 1566*w*; 1470*w*; 1459*w*; 1416*w*; 1384*w*; 1282*w*; 1249*m*; 1181*m*; 1140*m*; 1125*m*; 1082*m*; 964*m*; 832*s*; 811*s*; 771*s*; 723*s*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.05 (*s*, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.38 (*s*, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.89 (*s*, 9 H, C(CH₃)₃); 1.00 (*s*, 9 H, C(CH₃)₃); 1.89 (*m*, 2 H, CH₂); 2.79 (*td*, *J* = 7.8, 1.2, 2 H, H₂CIm); 2.83 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.70 (*t*, *J* = 6.0, 2 H, CH₂O); 6.93 (*t*, ²*J* = 1.2, 1 H, H-C(4)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): -5.2; -3.4; 18.4; 18.5; 21.7; 26.0; 27.4; 30.1; 37.2; 62.3; 129.1; 134.6; 155.0. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₀H₄₄N₃O₃SSi⁺ ([*M*+H]⁺): 462.2636; Gef. 462.2629.

5-(3-Hydroxypropyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (94)

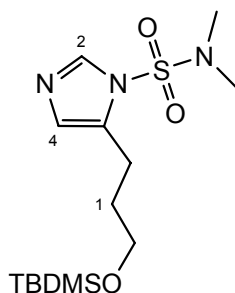


Entschützung gemäss AAV9 mit Silylether **93** (12.4 g, 26.9 mmol, 1.0 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 56.4 ml, 56.4 mmol, 2.1 Äquiv.) in THF (270 ml). Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert und mit EtOAc/MeOH 95:5 eluiert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/MeOH 95:5).

Ausbeute: 5.78 g (92%). Farbloser Feststoff. Smp. 68 °C. IR (Reinsubstanz): 3287*w*; 3134*w*; 2929*w*; 2857*w*; 1672*w*; 1570*w*; 1477*m*; 1419*m*; 1387*m*; 1267*m*; 1174*m*; 1145*m*; 1091*m*; 1068*m*; 960*m*; 926*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.93 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.30 (*br. s*, 1 H, OH); 2.85 (*td*, *J* = 7.8, 0.9, 2 H, H₂CIm); 2.88 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.71 (*m*, 2 H, CH₂O); 6.84 (*d*, *J* = 1.1, 1 H, H-C(4)); 7.85 (*d*, *J* = 1.1, 1 H, H-C(2)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 21.4; 31.3; 38.1; 61.5; 128.2; 132.1; 138.1. HR-MS (MALDI): Ber. für C₈H₁₆N₃O₃S⁺ ([*M*+H]⁺): 234.0907; Gef. 234.0907. EA

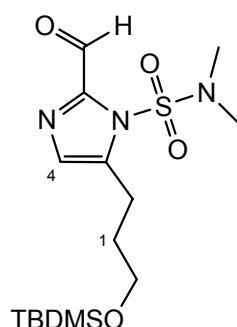
Ber. für $C_8H_{15}N_3O_3S$ (233.29): C 41.19, H 6.48, N 18.01 O 20.57, S 13.75; Gef. C 41.37, H 6.56, N 17.95.

5-(3-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (95)



Synthese gemäss AAV13 mit Alkohol **94** (6.28 g, 26.9 mmol, 1.0 Äquiv.), Imidazol (2.01 g, 29.6 mmol, 1.1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (135 ml) und in *t*-Butyldimethylsilylchlorid (4.09 g, 27.2 mmol, 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (26 ml). Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert und mit EtOAc eluiert.

Ausbeute: 9.11 g (97%). Farbloser Feststoff. Smp. 39 °C. IR (Reinsubstanz): 3132 w ; 2952 w ; 2929 w ; 2896 w ; 2858 w ; 1654 w ; 1561 w ; 1463 m ; 1420 w ; 1384 s ; 1255 m ; 1172 m ; 1159 m ; 1088 s ; 1049 m ; 960 s ; 826 s ; 774 s ; 720 s . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.05 (*s*, 6 H, $Si(CH_3)_2$); 0.89 (*s*, 9 H, $C(CH_3)_3$); 1.88 (*m*, 2 H, $H_2C(1)$); 2.82 (*td*, $J = 7.9, 0.9$, 2 H, H_2CIm); 2.88 (*s*, 6 H, $N(CH_3)_2$); 3.69 (*t*, $J = 6.0$, 2 H, CH_2O); 6.83 (*d*, $^2J = 0.8$, 1 H, H-C(4)); 7.86 (*d*, $J = 0.8$, 1 H, H-C(2)). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): -5.2; 18.4; 21.5; 26.0; 31.0; 38.0; 62.0; 128.0; 132.2; 138.1. HR-MS (EI): Ber. für $C_{13}H_{26}N_3O_3SSi^+$ ($[M-CH_3]^+$): 332.1459; Gef. 332.1463. EA Ber. für $C_{14}H_{29}N_3O_3SSi$ (347.55): C 48.38, H 8.41, N 12.09, O 13.81, S 9.23, Si 8.08; Gef. C 48.44, H 8.44, N 12.20.

2-Formyl-5-(3-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)propyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (96)

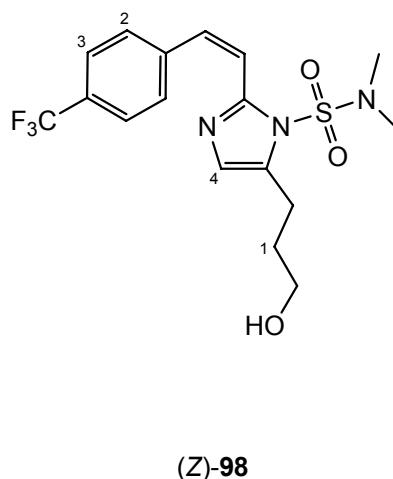
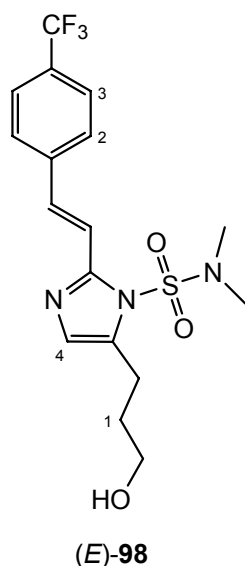
Zu einer Lösung von **95** (9.09 g, 26.15 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (130 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 18.0 ml, 28.80 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft und während 1 h gerührt. Dann wurde DMF (2.2 ml, 28.80 mmol, 1.1 Äquiv.) zugespritzt, während 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschliessend während 2 h auf RT aufwärmen gelassen. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) zugetropft, während 1 h gerührt und dann auf RT aufwärmen gelassen. Wasser (100 ml) wurde zugegeben und mit EtOAc (2 x 400 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Hexan 2:3).

Ausbeute: 8.78 g (89%). Gelber Feststoff. Smp. $74\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (Reinsubstanz): $2928w$; $2857w$; $1681m$; $1550w$; $1462w$; $1433m$; $1393m$; $1255m$; $1096s$; $1053m$; $965m$; $834m$; $797s$; $770s$; $727s$; $666m$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.06 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.90 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.88-1.98 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.95 (t, $J = 7.9$, 2 H, H_2CIm); 2.97 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.71 (t, $J = 5.9$, 2 H, CH_2O); 7.09 (s, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 10.01 (s, 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -5.2 ; 18.4 ; 23.0 ; 26.0 ; 31.3 ; 38.4 ; 61.9 ; 129.8 ; 139.2 ; 145.2 ; 179.1 . HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 376.1721; Gef. 376.1728.

5-(3-Hydroxypropyl)-*N,N*-dimethyl-2- $\{(E)\}$ -2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-sulfonamid ((*E*)-98)

und

5-(3-Hydroxypropyl)-*N,N*-dimethyl-2- $\{(Z)\}$ -2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-sulfonamid ((*Z*)-98)

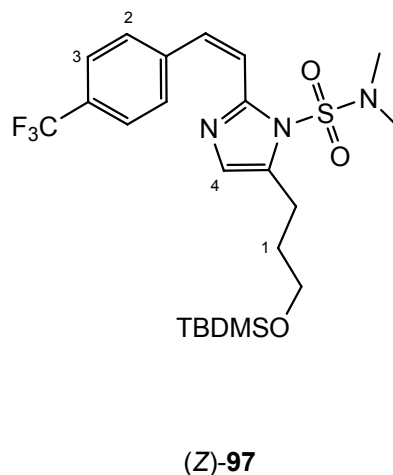
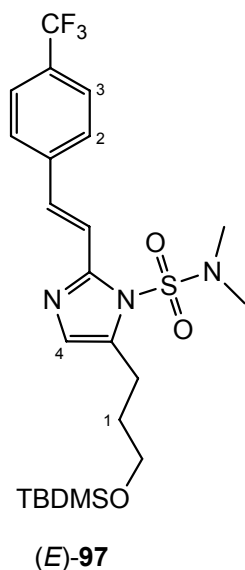


Aldehyd **96** (860 mg, 2.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (10 ml) wurde gemäss AAV10 mit Phosphoniumbromid **87** (1.38 g, 2.75 mmol, 1.2 Äquiv.) und *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.65 ml, 2.63 mmol, 1.15 Äquiv.) in THF (23 ml) umgesetzt. Chromatographische Reinigung (SiO₂, EtOAc/Hexan 2:3) ergab ein Diastereoisomerengemisch der Olefine (*E*:*Z* = 4:1):

5-(3- $\{tert\text{-Butyl}(\text{di-methylsilyl})\text{oxy}\}$ propyl)-*N,N*-dimethyl-2- $\{(E)\}$ -2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-sulfonamid ((*E*)-97)

und

5-(3- $\{tert\text{-Butyl}(\text{dimethylsilyl})\text{oxy}\}$ propyl)-*N,N*-dimethyl-2- $\{(Z)\}$ -2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-sulfonamid ((*Z*)-97)



(E)-97 und (Z)-97: Ausbeute: 1.14 g (96%). Farbloser Feststoff. Smp. 73 °C. IR (Reinsubstanz): 2955 w ; 2932 w ; 2859 w ; 1611 w ; 1565 w ; 1472 w ; 1417 w ; 1389 m ; 1318 s ; 1255 m ; 1164 s ; 1122 s ; 1110 s ; 1094 s ; 1064 s ; 1012 w ; 958 s ; 776 m ; 731 s ; 712 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 0.08 (s , 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.91 (s , 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.86-1.96 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.89 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (*E*-Isomer)); 2.91 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (*Z*-Isomer)); 2.94 (t , $J = 7.9$, 2 H, H_2CIm); 3.74 (t , $J = 5.9$, 2 H, CH_2O); 6.78 (s , 1 H, $\text{H-C}(4)$ (*Z*-Isomer)); 6.79 (d , $J = 12.5$, 1 H, HCIm (*Z*-Isomer)); 6.91 (d , $J = 12.5$, 1 H, HCAr (*Z*-Isomer)); 6.92 (s , 1 H, $\text{H-C}(4)$ (*E*-Isomer)); 7.44 (d , $J = 7.7$, 2 H, $\text{H-C}(2)$ (*Z*-Isomer)); 7.51 (d , $J = 7.7$, 2 H, $\text{H-C}(3)$ (*Z*-Isomer)); 7.53 (d , $J = 16.0$, 1 H, HCIm (*E*-Isomer)); 7.68 (d , $J = 8.6$, 2 H, $\text{H-C}(2)$ (*E*-Isomer)); 7.70 (d , $J = 16.0$, 1 H, HCAr (*E*-Isomer)); 7.73 (d , $J = 8.6$, 2 H, $\text{H-C}(3)$ (*E*-Isomer). HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{SSi}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 518.2115; Gef. 518.2107.

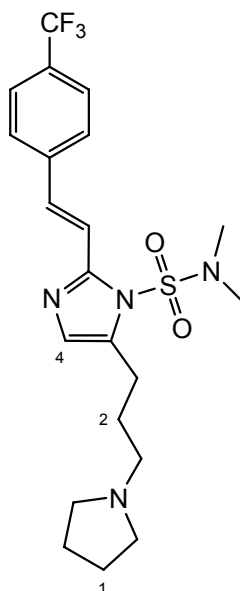
Das Gemisch von (E)-97 und (Z)-97 (4.92 g, 9.5 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäss AAV9 mit Tetrabutylammoniumfluorid (10.45 ml, 10.45 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (50 ml) direkt weiter umgesetzt. Chromatographische Reinigung (EtOAc \rightarrow EtOAc/MeOH 95:5) erlaubte die Trennung von (*E*)-Isomer und (*Z*)-Isomer.

(E)-98: Ausbeute: 2.7 g (70%). Farbloser Feststoff. Smp. 130 °C. IR (Reinsubstanz): 3270 w ; 2937 w ; 2864 w ; 1612 w ; 1570 w ; 1468 w ; 1420 w ; 1391 w ; 1325 m ; 1159 m ; 1107 m ; 1066 m ; 1014 w ; 971 m ; 824 m ; 741 m ; 718 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.86-1.97 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.93 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.94 (t , $J = 7.6$, 2 H, H_2CIm); 3.65 (t , $J = 6.2$, 2 H, CH_2O); 6.94 (s , 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.54 (d , $J = 16.0$, 1 H, HCIm); 7.69 (d , $J = 8.6$, 2 H, $\text{H-C}(2)$); 7.71 (d , $J = 16.0$, 1 H, HCAr); 7.74 (d , $J = 8.6$, 2 H, $\text{H-C}(3)$).

C(3)). ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3): -63.01 (*s*, 3 F, CF_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)³⁰: 23.1; 31.8; 38.2; 61.9; 118.0; 125.6 (*q*, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.7$); 127.0; 127.8; 130.1 (*q*, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.5$); 133.1; 134.8; 139.6; 147.0. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 404.1250; Gef. 404.1244.

(*Z*)-**98**: Ausbeute: 820 mg (21%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 3347*w*; 2933*w*; 2872*w*; 1615*w*; 1568*w*; 1457*w*; 1389*m*; 1320*s*; 1160*s*; 1110*s*; 1064*s*; 1016*m*; 966*m*; 875*m*; 833*m*; 722*s*. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.50 (*br. s*, 1 H, OH); 1.90-2.00 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.87 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.89-2.96 (*m*, 2 H, H_2CIm); 3.74 (*t*, $J = 5.9$, 2 H, CH_2O); 6.76 (*d*, $J = 12.7$, 1 H, HCIm); 6.81 (*s*, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 6.83 (*d*, $J = 12.7$, 1 H, HCAr); 7.52 (*d*, $J = 8.5$, 2 H, $\text{H-C}(2)$); 7.58 (*d*, $J = 8.5$, 2 H, $\text{H-C}(3)$). ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3): -62.52 (*s*, 3 F, CF_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 22.9; 31.5; 38.1; 61.6; 120.0; 123.9 (*q*, $J(\text{C},\text{F}) = 271.6$); 125.0 (*q*, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.7$); 126.9; 129.2; 129.7 (*q*, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.2$); 133.7; 134.5; 138.9; 144.5. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 404.1250; Gef. 404.1244.

***N,N*-Dimethyl-5-[3-(1-pyrrolidiny)propyl]-2- $\{(E)$ -2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (**99**)**

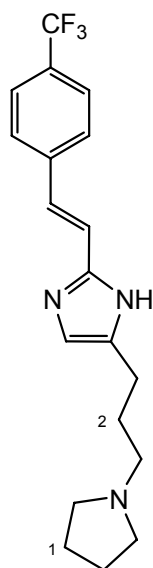


³⁰ CF_3 nicht sichtbar.

Synthese gemäss AAV11 Methode B mit Alkohol (*E*)-**98** (516 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (187 μ l, 1.34 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (111 μ l, 1.41 mmol, 1.1 Äquiv.) und Pyrrolidin (1060 μ l, 6.39 mmol, 10.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (3.2 ml).

Ausbeute: 567 mg (97%). Farbloser Feststoff. Smp. 93 °C. IR (Reinsubstanz): 2954 w ; 2794 w ; 1613 w ; 1563 w ; 1461 w ; 1416 w ; 1390 m ; 1322 s ; 1266 m ; 1188 m ; 1160 s ; 1064 s ; 1016 m ; 985 m ; 960 m ; 879 m ; 823 m ; 734 m ; 716 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.80 (*m*, 4 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.93 (*p*, $J = 7.7$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.57 (*m*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.86 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.87 (*t*, $J = 7.7$, 2 H, H_2CIm); 6.89 (*s*, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.60-7.64 (*m*, 6 H, arom. und 2 x CH). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.48 (*s*, 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)³¹: 23.5; 24.7; 38.2; 54.2; 55.6; 118.0; 125.6 ($^3J(\text{C,F}) = 3.8$); 133.0; 134.8; 139.6; 146.9. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 457.1880; Gef. 457.1873. EA Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (456.53): C 55.25, H 5.96, N 12.27, O 7.01, F 12.48, S 7.02; Gef. C 54.99, H 6.08, N 12.09.

³¹ CF_3 und CCF_3 nicht sichtbar.

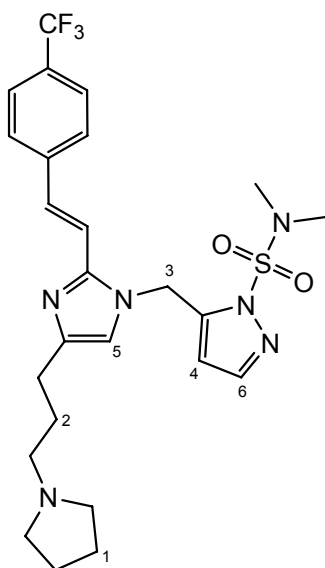
4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-2-*{(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}*-1*H*-imidazol (100)

Entschützung gemäss AAV8 Methode A mit Sulfamoylimidazol **99** (540 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 10 ml, 12.0 Äquiv.).

Ausbeute: 406 mg (98%). Farbloser Feststoff. Smp. 147 °C. IR (Reinsubstanz): 2940_w; 2877_w; 2797_w; 2751_w; 2694_w; 1611_m; 1587_m; 1440_w; 1403_w; 1316_s; 1233_m; 1158_m; 1118_s; 1105_s; 1065_s; 1015_m; 968_m; 954_m; 864_m; 821_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.84-1.95 (*m*, 6 H, H₂C(1) und H₂C(2)); 2.66 (*s*, 6 H, N(CH₂)₃); 2.80 (*t*, *J* = 6.4, 2 H, H₂CIm); 6.84 (*s*, 1 H, H-C(4)); 7.01 (*d*, *J* = 16.4, 1 H, HCIm); 7.09 (*d*, *J* = 16.4, 1 H, HCAr); 7.50 (*d*, *J* = 8.4, 2 H, arom.); 7.56 (*d*, *J* = 8.4, 2 H, arom.). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)³²: 23.7; 25.6; 27.0; 54.1; 57.1; 120.2; 125.6 (*d*, ³*J*(C,F) = 3.8); 126.2; 126.7; 129.2 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.7); 129.5; 140.1; 144.6. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₉H₂₃F₃N₃⁺ ([*M*+H]⁺): 350.1839; Gef. 350.1834.

³² Zwei Signale im arom. Bereich überlappen. CF₃ nicht sichtbar.

***N,N*-Dimethyl-5-[(4-[3-(1-pyrrolidiny)propyl]-2-*{E}*-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**101**)³³**



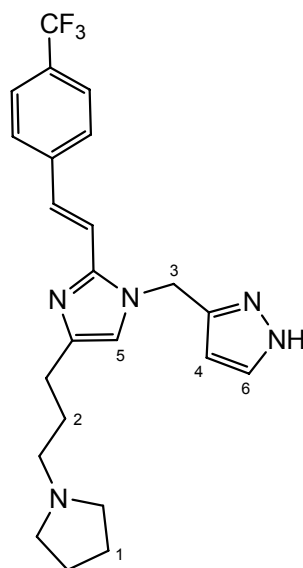
Synthese gemäss AAV12 mit Imidazol **100** (303 mg, 0.87 mmol, 1.0 Äquiv.), Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 52 mg, 1.31 mmol, 1.5 Äquiv.) und Bromid **54** (279 mg, 1.04 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (4.5 ml). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂).

Ausbeute: 395 mg (85%). Farbloser Feststoff. Zersetzung > 198 °C. IR (Reinsubstanz): 2944_w; 2479_w; 1614_w; 1555_w; 1456_w; 1415_w; 1377_m; 1325_m; 1285_m; 1170_m; 1133_m; 1108_m; 1070_m; 977_m; 919_m; 817_m; 730_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.80-2.01 (*m*, 4 H, H₂C(1)); 1.96 (*p*, *J* = 7.8, 2 H, H₂C(2)); 2.59-2.71 (*m*, 8 H, N(CH₂)₃ und H₂CIm); 3.06 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.45 (*s*, 2 H, H₂C(3)); 5.92 (*d*, *J* = 1.6, 1 H, H-C(4)); 6.78 (*s*, 1 H, H-C(5)); 6.89 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-CIm); 7.55 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-CAr); 7.56 (*s*, 5 H, arom. und H-C(6)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.38 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)³⁴: 23.5; 26.5; 28.3; 39.2; 42.0; 54.2; 56.0; 108.1; 109.8; 114.9; 117.4; 125.6 (*d*, ³*J*(C,F) = 3.7); 126.8; 129.7 (*q*, ²*J*(C,F) = 33.7); 131.0; 139.8; 142.0; 142.1; 144.1. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₅H₃₂F₃N₆O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 537.2254; Gef. 537.2263.

³³ Zuordnung mittels NOE; Einstrahlung auf H₂C(3).

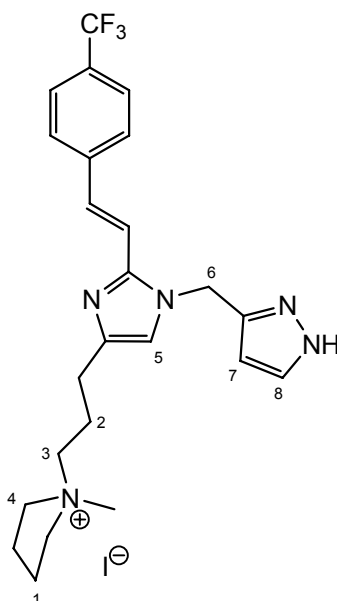
³⁴ CF₃ nicht sichtbar.

3-[(4-[3-(1-Pyrrolidinyl)propyl]-2-[(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-pyrazol (90)



Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit **101** (322 mg, 0.60 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 12 ml, 28.0 Äquiv.). Ausbeute: 240 mg (93%). Farbloser Feststoff. Smp. 125 °C. IR (Reinsubstanz): 3058 w ; 2946 w ; 2869 w ; 2806 w ; 1611 w ; 1557 w ; 1464 w ; 1412 w ; 1317 m ; 1159 m ; 1116 m ; 1107 m ; 1065 m ; 1013 m ; 951 m ; 820 m ; 748 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.76-1.82 (m , 4 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.92 (p , $J = 7.6$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.50-2.65 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ und H_2CIm); 5.20 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 6.13 (d , $J = 2.2$, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 6.75 (s , 1 H, $\text{H-C}(5)$); 7.08 (d , $J = 16.2$, 1 H, HClm); 7.49 (d , $J = 2.2$, 1 H, $\text{H-C}(6)$); 7.51 (d , $J = 16.2$, 1 H, HCAr); 7.52-7.55 (m , 4 H, arom.). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.31 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA): 21.5; 22.8; 24.6; 44.8; 53.8; 54.0; 104.3; 110.2; 120.1; 124.2 (q , $J(\text{C},\text{F}) = 272.0$); 125.8 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.8$); 128.3; 130.7; 131.6 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.0$); 133.0; 138.3; 138.8; 142.8; 145.3. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 430.2213; Gef. 430.2219.

1-Methyl-1-{3-[1-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)-2-*(E)*-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-4-yl]propyl}pyrrolidiniumiodid (102)



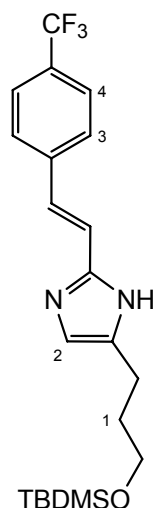
Zu einer Lösung von **90** (50 mg, 116 μmol , 1.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde bei RT Methyljodid (100 μl , 1.6 mmol, 13.8 Äquiv.) zugegeben und während 15 h gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit CH_2Cl_2 (2 ml) gewaschen und am HV getrocknet.

Ausbeute: 66 mg (quant.). Farbloser Feststoff. Smp. 155 $^\circ\text{C}$. IR (Reinsubstanz): 3128 w ; 3060 w ; 1614 w ; 1559 w ; 1457 m ; 1432 w ; 1414 w ; 1369 w ; 1329 m ; 1163 m ; 1113 m ; 1068 m ; 1012 m ; 988 m ; 904 m ; 834 m ; 763 m ; 707 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.00-2.15 (m , 6 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$ und $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.58 (t , $J = 7.4$, 2 H, H_2CIm); 2.98 (s , 3 H, CH_3); 3.27-3.35 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 3.39-3.48 (m , 4 H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 5.24 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 6.19 (d , $J = 2.3$, 1 H, $\text{H-C}(7)$); 6.99 (s , 1 H, $\text{H-C}(5)$); 7.27 (d , $J = 16.0$, 1 H, HCIm); 7.37 (d , $J = 16.0$, 1 H, HCAr); 7.55 ($br. s$, 1 H, $\text{H-C}(8)$); 7.56 (d , $J = 8.3$, 2 H, arom.); 7.67 (d , $J = 8.3$, 2 H, arom.). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD): -62.30 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA): 21.4; 21.5³⁵; 22.6; 44.9; 63.0; 64.6; 104.4; 110.3; 120.3; 124.2 (q , $J(\text{C},\text{F}) = 273.0$); 125.8 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.8$); 128.4;

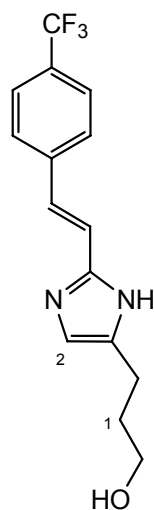
³⁵ 2 Signale im aliphatischen Bereich überlappen zufällig.

130.7; 131.5 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.1$); 132.8; 138.3; 138.9; 142.8; 145.3. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5^+$ ($[\text{M}-\text{I}]^+$): 444.2370; Gef. 444.2369.

5-(3-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-2-{{(*E*)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol (104)



Entschützung gemäss AAV8 Methode A mit (*E*)-**98** (2.69 g, 6.7 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 140 ml, 30.0 Äquiv.). Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert und mit $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9:90 eluiert. Chromatographische Reinigung (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9) ergab den leicht verunreinigten Alkohol **3-(2-{{(*E*)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-5-yl)-1-propanol (103).**



103: Ausbeute: 1.63 g (83%). Farbloser Schaum. IR (Reinsubstanz): 3142w; 2935w; 2872w; 1613m; 1568w; 1437w; 1415w; 1320s; 1161s; 1107s; 1064s; 1014m; 964m; 866m; 819m; 751m; 718m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.88 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.70 (*t*, $J = 7.7$, 2 H, H_2CIm); 3.61 (*t*, $J = 6.4$, 2 H, H_2CO); 6.88 (*s*, 1 H, H-C(2)); 7.06 (*d*, $J = 16.6$, 1 H, HClm); 7.30 (*d*, $J = 16.6$, 1 H, HCAr); 7.64 (*d*, $J = 8.6$, 2 H, arom.); 7.69 (*d*, $J = 8.6$, 2 H, arom.). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.30 (*s*, 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)³⁶: 23.5; 32.9; 61.8; 118.9; 119.8; 126.3 (*q*, $^3J(\text{C,F}) = 3.9$); 127.5; 129.8; 130.3 (*q*, $^2J(\text{C,F}) = 32.2$); 138.5; 141.2; 145.3. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 297.1209; Gef. 297.1204.

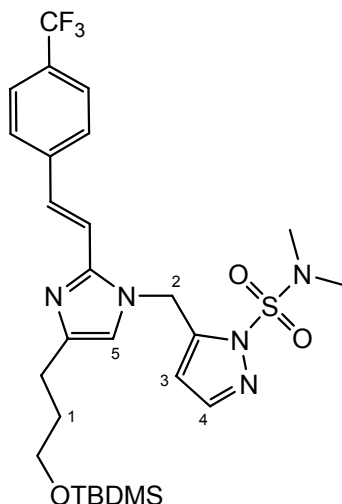
103 (1.55 g, 5.23 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäss AAV13 mit Imidazol (1.07 g, 15.7 mmol, 3.0 Äquiv.) und *t*-Butyldimethylsilylchlorid (1.03 g, 6.8 mmol, 1.3 Äquiv.) in THF (50 ml) direkt weiter umgesetzt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Hexan 1:4 \rightarrow 1:1).

104: Ausbeute: 1.98 g (92%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2930w; 2857w; 1614w; 1588w; 1471w; 1436w; 1415w; 1321s; 1254m; 1164m; 1122m; 1107s; 1066s; 1015m; 962m; 950m; 834s; 820s; 774s. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.06 (*s*, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.91 (*s*, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.82-1.92 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.68 (*t*, $J = 7.6$, 2 H, H_2CIm); 3.69 (*t*, $J = 6.2$, 2 H, H_2CO); 6.82 (*s*, 1 H, H-C(2)); 7.06 (*d*, $J = 16.6$, 1 H, HClm); 7.27 (*d*, $J = 16.6$, 1 H, HCAr); 7.63 (*d*, $J = 8.6$, 2 H, H-C(3)); 7.68 (*d*, $J = 8.6$, 2 H, H-C(4)). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.27 (*s*, 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)³⁷: -6.4; -1.2; 18.0; 25.2; 32.2; 62.6; 118.9; 124.5 (*q*, $J(\text{C,F}) = 270.8$); 125.5 (*q*, $^3J(\text{C,F}) = 3.9$); 126.7; 128.2; 129.4 (*q*, $^2J(\text{C,F}) = 32.3$); 140.7; 144.9. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{OSi}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 411.2074; Gef. 411.2076. EA Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{OSi}$ (410.55): C 61.44, H 7.12, N 6.82, O 3.90, F 13.88, Si 6.84; Gef. C 61.73, H 7.07, N 6.85.

³⁶ CF_3 nicht sichtbar.

³⁷ 2 Signale im aromatischen Bereich nicht sichtbar (Tautomerie).

5-{{4-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-2-{{(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1H-imidazol-1-yl]methyl}-N,N-dimethyl-1H-pyrazol-1-sulfon-amid (105)}³⁸



Synthese gemäss AAV12 mit **104** (1.89 g, 4.6 mmol, 1.0 Äquiv.), **54** (1.48 g, 5.5 mmol, 1.2 Äquiv.) und Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 276 mg, 6.9 mmol, 1.5 Äquiv.) in THF (46 ml). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (EtOAc/Hexan 1:4 → 3:7).

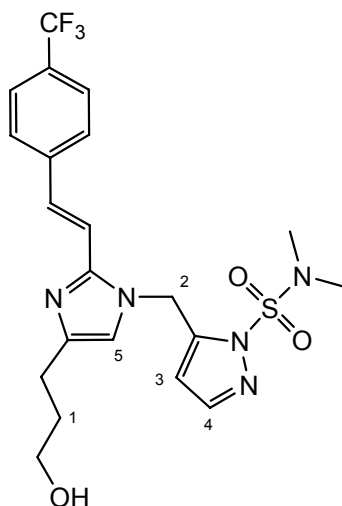
Ausbeute: 2.05 g (74%). Zitronengelber Feststoff. Smp. 99 °C. IR (Reinsubstanz): 3073 w ; 2955 w ; 2931 w ; 2858 w ; 1611 w ; 1556 w ; 1472 w ; 1456 w ; 1416 m ; 1392 m ; 1324 m ; 1257 m ; 1166 m ; 1125 m ; 1098 m ; 1067 m ; 987 m ; 960 m ; 921 m ; 834 m ; 715 m . ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.03 (*s*, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.88 (*s*, 9 H, C(CH₃)₃); 1.82-1.93 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.66 (*t*, *J* = 8.1, 2 H, H₂CIm); 3.02 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.67 (*t*, *J* = 6.3, 2 H, H₂CO); 5.43 (*s*, 2 H, H₂C(2)); 5.88 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(3)); 6.72 (*s*, 1 H, H-C(5)); 6.88 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, HCIm); 7.52 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(4)); 7.53 (*br. s*, 4 H, arom.); 7.54 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, HCAr). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.35 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)³⁹: -5.11; 18.5; 25.0; 26.1; 32.4; 39.1; 42.0; 62.6; 108.0; 114.9; 117.3; 125.5 (*d*, ³*J*(C,F) = 3.8); 126.8; 129.6 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.4); 130.9; 139.9; 142.1; 142.2; 143.5; 144.1. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₇H₃₉F₃N₅O₃SSi⁺ ([*M*+H]⁺): 598.2490; Gef. 598.2480. EA Ber. für

³⁸ Zuordnung der Konstitution mittels NOE; Einstrahlung auf H₂C(2).

³⁹ CF₃ nicht sichtbar.

C₂₇H₃₈F₃N₅O₃SSi (597.78): C 54.25, H 6.41, N 11.72, O 8.03, F 9.53, S 5.36, Si 4.70;
Gef. C 54.30, H 6.40, N 11.66.

5- $\{$ 4-(3-Hydroxypropyl)-2- $\{$ (*E*)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl $\}$ -1*H*-imidazol-1-yl $\}$ methyl $\}$ -*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (106)

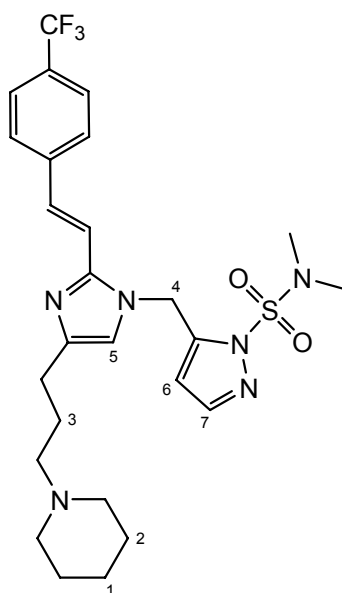


Entschützung gemäss AAV9 mit **105** (1.90 g, 3.18 mmol, 1.0 Äquiv.) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 3.5 ml, 3.5 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (30 ml). Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc). Das erhaltene farblose Öl wurde in Et₂O (3 x 50 ml) aufgenommen und das Lösungsmittel am RV eingengt. Es bildete sich ein Schaum, der bei Zugabe von Pentan fest wurde. Ausbeute: 1.44 g (94%). Farbloser Feststoff. Smp. 126 °C. IR (Reinsubstanz): 3136 w ; 2934 w ; 1614 w ; 1558 w ; 1455 w ; 1433 w ; 1414 w ; 1367 m ; 1323 m ; 1284 m ; 1170 m ; 1108 m ; 1064 m ; 982 m ; 919 m ; 824 m ; 731 m ; 709 m . ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.87-1.96 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.75 (*t*, *J* = 6.7, 2 H, H₂CIm); 3.06 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.79 (*t*, *J* = 5.7, 2 H, H₂CO); 4.32 (*br. s*, 1 H, OH); 5.45 (*s*, 2 H, H₂C(2)); 5.92 (*d*, *J* = 1.6, 1 H, H-C(3)); 6.75 (*s*, 1 H, H-C(5)); 6.87 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, HCIm); 7.52 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, HCAr); 7.56-7.59 (*m*, 5 H, arom. und H-C(4)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.39 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)⁴⁰: 26.0; 31.9; 39.2; 42.0; 62.9; 108.1; 114.5; 117.5; 125.6 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.7); 126.9; 129.8. (*q*, ²*J*(C,F) =

⁴⁰ CF₃ nicht sichtbar.

32.8); 131.6; 139.6; 141.8; 142.0; 142.8; 144.0. HR-MS (MALDI): Ber. für $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3S^+$ ($[M+H]^+$): 484.1625; Gef. 484.1618. EA Ber. für $C_{21}H_{24}F_3N_5O_3S$ (483.51): C 52.17, H 5.00, N 14.48, O 9.93, F 11.79, S 6.63; Gef. C 51.88, H 5.18, N 14.29.

***N,N*-Dimethyl-5-[(4-[3-(1-piperidinyl)propyl]-2-[(*E*)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (107)**

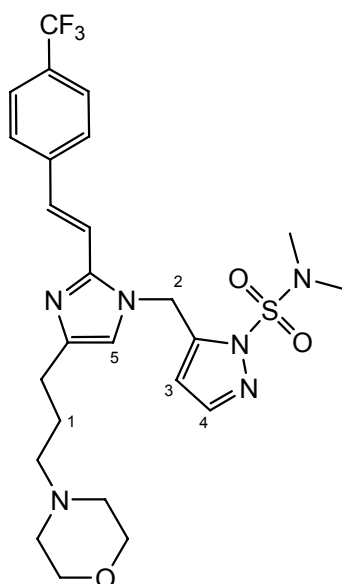


Synthese gemäss AAV11 Methode A mit Alkohol **106** (400 mg, 0.83 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (121 μ l, 0.87 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (72 μ l, 0.91 mmol, 1.1 Äquiv.) und Piperidin (817 μ l, 8.3 mmol, 10.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (4 ml).

Ausbeute: 434 mg (95%). Farbloses viskoses Öl. IR (Reinsubstanz): 2935w; 2853w; 2767w; 1613w; 1551w; 1455m; 1412m; 1385m; 1321s; 1284m; 1164s; 1065s; 968m; 908m; 821m; 727s. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.28-1.39 (m, 2 H, $H_2C(1)$); 1.45-1.55 (m, 4 H, $H_2C(2)$); 1.71-1.86 (m, 2 H, $H_2C(3)$); 2.26-2.35 (m, 6 H, $N(CH_2)_3$); 2.53 (t, $J = 7.7$, 2 H, $H_2C(Im)$); 2.94 (s, 6 H, $N(CH_3)_2$); 5.36 (s, 2 H, $H_2C(4)$); 5.82 (d, $J = 1.7$, 1 H, H-C(6)); 6.66 (s, 1 H, H-C(5)); 6.83 (d, $J = 15.9$, 1 H, H-C(Im)); 7.46 (d, $J = 1.7$, 1 H, H-C(7)); 7.47(br. s, 4 H, arom.); 7.48 (d, $J = 15.9$, 1 H, H-C(Ar)). ^{19}F -NMR

(282 MHz, CDCl₃): -62.38 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)⁴¹: 24.4; 25.9⁴²; 26.6; 39.0; 41.9; 54.5; 59.0; 108.0; 114.9; 117.2; 125.4 (*d*, ³*J*(C,F) = 3.7); 126.7; 129.4 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.4); 130.6; 139.8; 142.0; 142.1; 143.4; 143.9. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₆H₃₄F₃N₆O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 551.2411; Gef. 551.2403.

***N,N*-Dimethyl-5-[(4-[3-(4-morpholinyl)propyl]-2-*{(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (108)**



Synthese gemäss AAV11 Methode A mit Alkohol **106** (400 mg, 0.83 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (121 µl, 0.87 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (72 µl, 0.91 mmol, 1.1 Äquiv.) und Morpholin (728 µl, 8.3 mmol, 10.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (4 ml). Das mit Morpholin verunreinigte Produkt wurde nochmals chromatographisch gereinigt (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 5:95).

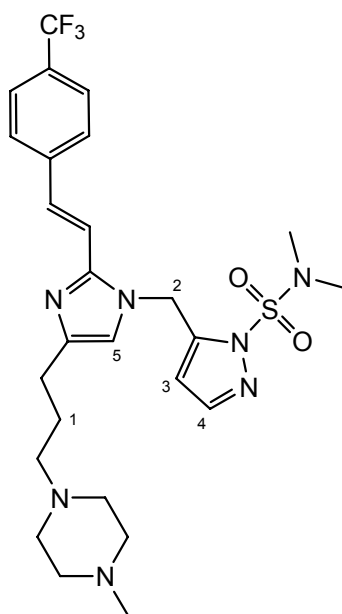
Ausbeute: 255 mg (56%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2942*w*; 2855*w*; 2810*w*; 1613*w*; 1552*w*; 1456*m*; 1412*m*; 1386*m*; 1322*s*; 1284*m*; 1165*m*; 1110*s*; 1013*m*; 968*m*; 917*m*; 821*m*; 728*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.77-1.89 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.34-2.45 (*m*, 6 H, N(CH₂)₃); 2.60 (*t*, *J* = 7.9, 2 H, H₂C(Im)); 3.01 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.67 (*t*, *J* = 4.7, 4 H, H₂CO); 5.41 (*s*, 2 H, H₂C(2)); 5.87 (*d*, *J* = 1.2, 1 H, H-C(3)); 6.71 (*s*, 1

⁴¹ CF₃ nicht sichtbar.

⁴² Zwei Signale im aliphatischen Bereich überlappen zufällig.

H, H-C(5)); 6.86 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, HClm); 7.51 (*br. s*, 5 H, arom. und H-C(4)); 7.52 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, HCAr). ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3): -62.39 (*s*, 3 F, CF_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)⁴³: 26.4; 39.1⁴⁴; 42.0; 53.7; 58.5; 67.0; 108.0; 114.9; 117.2; 125.5 (*d*, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.7$); 126.7; 129.5 (*q*, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.3$); 130.9; 139.7; 141.9, 142.0; 143.3; 144.0. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}^+$ ($[M+H]^+$): 553.2203; Gef. 553.2212.

***N,N*-Dimethyl-5-[(4-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-*{E}*-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (109)**



Synthese gemäss AAV11 Methode A mit Alkohol **106** (400 mg, 0.83 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (121 μl , 0.87 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (72 μl , 0.91 mmol, 1.1 Äquiv.) und 1-Methylpiperazin (928 μl , 8.3 mmol, 10.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (4 ml).

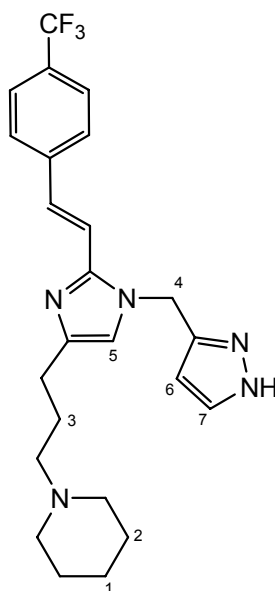
Ausbeute: 350 mg (75%). Farbloses Harz. IR (Reinsubstanz): 2938 w ; 2796 w ; 1613 w ; 1551 w ; 1457 m ; 1412 w ; 1386 m ; 1321 s ; 1283 m ; 1162 s ; 1110 s ; 1065 s ; 1011 m ; 968 m ; 820 m ; 728 m . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.79-1.91 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.26 (*s*, 3 H, CH_3); 2.31-2.56 (*m*, 10 H, H_2CN); 2.60 (*t*, $J = 7.8$, 2 H, H_2Clm); 3.04 (*s*, 6 H,

⁴³ CF_3 nicht sichtbar.

⁴⁴ Zwei Signale im aliphatischen Bereich überlappen zufällig.

$N(CH_3)_2$; 5.43 (*s*, 2 H, $H_2C(2)$); 5.87 (*d*, $J = 1.5$, 1 H, H-C(3)); 6.72 (*s*, 1 H, H-C(5)); 6.87 (*d*, $J = 15.8$, 1 H, HClm); 7.54 (*d*, $J = 15.8$, 1 H, HCAr); 7.55 (*br. s*, 5 H, arom. und H-C(4)). ^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -62.37 (*s*, 3 F, CF_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)⁴⁵: 26.6; 26.8; 39.2; 42.0; 46.2; 53.3; 55.2; 58.2; 108.0; 114.9; 117.2; 125.6 (*d*, $^3J(C,F) = 3.8$); 126.8; 129.6 (*q*, $^2J(C,F) = 32.1$); 130.7; 139.8; 142.0; 142.1; 143.5; 144.8. HR-MS (MALDI): Ber. für $C_{26}H_{35}F_3N_7O_2S^+$ ($[M+H]^+$): 566.2520; Gef. 566.2514.

1-{3-[1-(1*H*-Pyrazol-3-ylmethyl)-2-{(*E*)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-4-yl]propyl}piperidine (110)

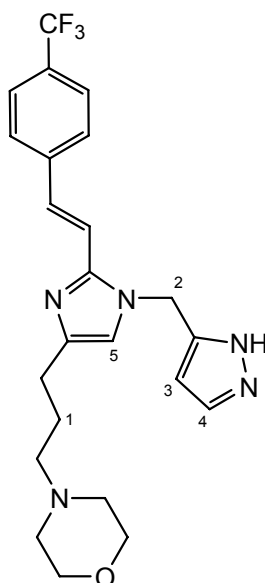


Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **107** (434 mg, 0.79 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 15 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 310 mg (89%). Farbloser Feststoff. Smp. 140 °C. IR (Reinsubstanz): 3059*w*; 2923*w*; 2852*w*; 2812*w*; 2733*w*; 1610*w*; 1556*w*; 1464*w*; 1432*w*, 1456*w*; 1320*m*; 1269*m*; 1159*m*; 1110*m*; 1014*m*; 951*m*; 822*m*; 756*m*. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.39-1.49 (*m*, 2 H, $H_2C(1)$); 1.52-1.64 (*m*, 4 H, $H_2C(2)$); 1.81-1.94 (*m*, 2 H, $H_2C(3)$); 2.35-2.45 (*m*, 6 H, $N(CH_2)_3$); 2.60 (*t*, $J = 7.8$, 2 H, H_2Clm); 5.20 (*s*, 2 H, $H_2C(4)$); 6.15 (*d*, $J = 2.4$, 1 H, H-C(6)); 6.76 (*s*, 1 H, H-C(5)); 7.07 (*d*, $J = 15.9$, 1 H,

⁴⁵ CF_3 nicht sichtbar.

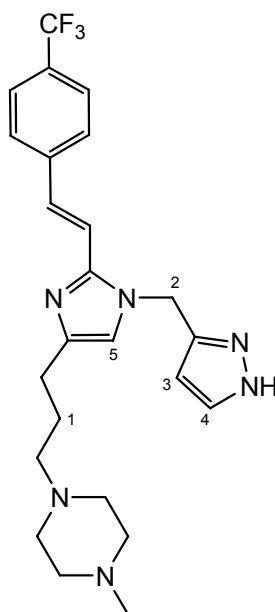
HClm); 7.52 (*d*, $J = 2.4$, 1 H, H-C(7)); 7.54 (*d*, $J = 15.9$, 1 H, HCAr); 7.56 (*br. s*, 4 H, arom.). ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3): -62.33 (*s*, 3 F, CF_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 21.5; 21.6; 22.7; 23.0; 44.8; 53.2; 55.8; 104.3; 110.2; 120.1; 124.2 (*q*, $J(\text{C},\text{F}) = 271.3$); 125.9 (*q*, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.8$); 128.3; 130.7; 131.7 (*q*, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.5$); 133.0; 138.3; 138.8; 142.8; 145.3. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 444.2370; Gef. 444.2364.

4-{3-[1-(1*H*-Pyrazol-5-ylmethyl)-2-{(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-4-yl]propyl}morpholine (111)

Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **108** (255 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 9 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 182 mg (89%). Farbloser Feststoff. Smp. 132 °C. IR (Reinsubstanz): 3109 w ; 2836 w ; 1662 w ; 1614 w ; 1557 w ; 1456 w ; 1435 w ; 1416 w ; 1325 m ; 1162 m ; 1110 s ; 1067 m ; 1011 w ; 969 w ; 912 w ; 868 m ; 859 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.80-1.92 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.38-2.48 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.62 (t , $J = 7.9$, 2 H, H_2CIm); 3.72 (t , $J = 4.7$, 4 H, H_2CO); 5.21 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 6.16 (d , $J = 2.4$, 1 H, $\text{H-C}(3)$); 6.76 (s , 1 H, $\text{H-C}(5)$); 7.07 (d , $J = 15.9$, 1 H, HCIm); 7.53 (d , $J = 2.4$, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.54 (d , $J = 15.9$, 1 H, HCAr); 7.56 (s , 5 H, arom.). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.33 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{TFA}$): 21.4; 22.3; 44.8; 52.0; 56.0; 63.8; 104.3; 110.2; 120.2; 124.2 (q , $J(\text{C},\text{F}) = 271.4$); 125.9 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.8$); 128.3; 130.7; 131.7(q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.5$); 133.0; 138.3; 138.8; 142.8; 145.3. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 446.2162; Gef. 446.2155.

1-Methyl-4-{3-[1-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)-2-*(E)*-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-4-yl]propyl}piperazine (112)

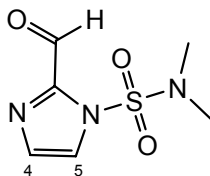


Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **109** (350 mg, 0.62 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 12 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 247 mg (87%). Farbloses Harz. IR (Reinsubstanz): 3144*w*; 2939*w*; 2804*w*; 1612*w*; 1557*w*; 1458*w*; 1411*w*; 1320*m*; 1283*m*; 1160*m*; 1108*m*; 1012*m*; 819*m*; 754*m*.

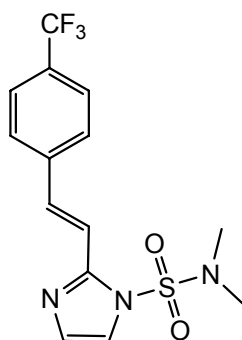
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.81-1.94 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.30 (*s*, 3 H, CH₃); 2.35-2.55 (*m*, 10 H, H₂CN); 2.62 (*t*, *J* = 7.7, 2 H, H₂CIm); 5.20 (*s*, 2 H, H₂C(2)); 6.15 (*d*, *J* = 2.4, 1 H, H-C(3)); 6.75 (*s*, 1 H, H-C(5)); 7.06 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, HCIm); 7.53 (*d*, *J* = 2.4, 1 H, H-C(4)); 7.54 (*d*, *J* = 15.8, 1 H, HCAr); 7.57 (*br. s*, 4 H, arom.). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.33 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD + 2 Tropfen TFA): 21.4; 23.0⁴⁶; 23.1; 42.3; 48.8; 50.8; 55.4; 104.3; 110.2; 120.2; 124.2 (*q*, *J*(C,F) = 271.3); 125.9 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.9); 128.3; 130.7; 131.7 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.6); 133.2; 138.3; 138.7; 142.7; 145.3. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₄H₃₀F₃N₆⁺ ([*M*+H]⁺): 459.2479; Gef. 459.2472.

⁴⁶ Zwei Signale im aliphatischen Bereich überlappen zufällig.

2-Formyl-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (114) [116]

Zu einer Lösung von **74** (1.0 g, 5.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (30 ml) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 4.0 ml, 6.3 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und während 30 min gerührt. Dann wurde DMF (0.48 ml, 6.3 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben, während 30 min bei -78 °C gerührt und dann während 1 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde mit 1 M HCl (5 ml) gestoppt und mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung leicht basisch eingestellt (pH 8). Das THF wurde am RV entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (2 x 75 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 4:1). Ausbeute: 1.01 g (87%). Gelber Feststoff. Smp. 90 °C (Lit. [116]: 91-92 °C). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.02 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 7.30 (*d*, *J* = 1.3, 1 H, H-C(4)); 7.59 (*dd*, *J* = 1.3, 0.7, 1 H, H-C(5)); 9.94 (*d*, *J* = 0.7, 1 H, CHO).

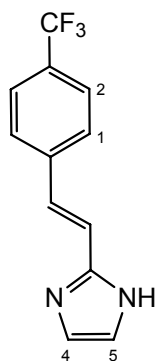
***N,N*-Dimethyl-2-*{(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (115)**



Zu einer Lösung von **87** (1.15 g, 2.3 mmol, 1.17 Äquiv.) in THF (10 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.29 ml, 2.1 mmol, 1.05 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt, wobei sich eine gelb-braune Suspension bildete. Dann wurde der Aldehyd **114** gelöst in THF (4 ml) zugetropft, wobei sich die Suspension sofort hellgelb färbte. Es wurde 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (1 ml) gestoppt und das Lösungsmittel am RV eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (2 x 75 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Hexan 1:1).

Ausbeute: 486 mg (71%). Farbloser Feststoff. Smp. $122\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (Reinsubstanz): 3183w; 3084w; 2931w; 1730w; 1628w; 1614m; 1524m; 1464m; 1419m; 1390s; 1320s; 1178s; 1153s; 1065s; 1040s; 1013s; 963s; 863m; 817s; 718s. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.89 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 7.14 (d, $J = 1.6$, 1 H, H-C(4)); 7.35 (d, $J = 1.6$, 1 H, H-C(5)); 7.58 (d, $J = 16.0$, 1 H, H-C(Im)); 7.63 (s, 4 H, arom.); 7.71 (d, $J = 16.0$, 1 H, H-C(Im)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)⁴⁷: 38.5; 116.5; 120.7; 125.7 (d, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.6$); 127.2; 128.8; 130.3 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.0$); 134.0; 139.3; 145.5. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 346.0832; Gef. 346.0829.

⁴⁷ CF_3 nicht sichtbar.

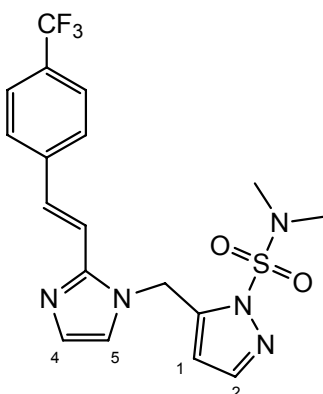
2-*{(E)-2-[4-(Trifluormethyl)phenyl]vinyl}*-1*H*-imidazol (116)

Entschützung gemäss AAV8 Methode A mit Sulfamoylimidazol **115** (434 mg, 0.79 mmol, 1.0 Äquiv.) und (1.4 M in MeOH, 15 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 128 mg (93%). Farbloser Feststoff. Smp. 201 °C. IR (Reinsubstanz): 3040*w*; 2761*w*; 1613*m*; 1569*w*; 1437*w*; 1418*w*; 1322*s*; 1159*s*; 1100*s*; 1066*s*; 1014*m*; 997*m*; 961*m*; 947*m*; 821*s*; 746*s*; 736*s*. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.10 (*s*, 2 H, H-C(4) und H-C(5)); 7.11 (*d*, *J* = 16.6, 1 H, HClm); 7.32 (*d*, *J* = 16.6, 1 H, HCAr); 7.63 (*d*, *J* = 8.6, 2 H, H-C(1)); 7.68 (*d*, *J* = 8.6, 2 H, H-C(2)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CD₃OD): -62.29 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD)⁴⁸: 119.5; 123.4; 126.3 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.7); 127.5; 129.8; 130.3 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.4); 141.2; 146.2. HR-MS (EI): Ber. für C₁₂H₈F₃N₂⁺ ([*M*-H]⁺): 237.0634; Gef. 237.0632.

⁴⁸ CF₃ nicht sichtbar.

***N,N*-Dimethyl-5-[(2-*{(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (117)**

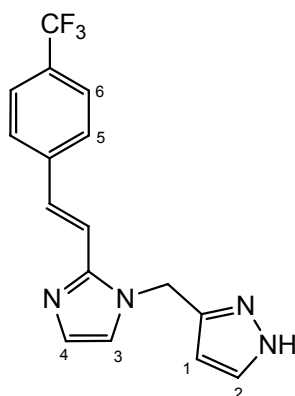


Synthese gemäss AAV12 mit Imidazol **116** (110 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äquiv.), Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 28 mg, 0.69 mmol, 1.5 Äquiv.) und Bromid **54** (148 mg, 0.55 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (2.3 ml). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂).

Ausbeute: 171 mg (87%). Farbloser Feststoff. Smp. 180 °C. IR (Reinsubstanz): 3028_w; 1738_w; 1611_w; 1470_w; 1418_w; 1409_w; 1392_m; 1320_s; 1274_m; 1263_m; 1209_w; 1170_m; 1154_m; 1130_s; 1108_s; 1065_s; 968_s; 821_s; 725_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.06 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 5.51 (s, 2 H, CH₂); 5.90 (d, *J* = 1.6, 1 H, H-C(1)); 6.93 (d, *J* = 15.9, 1 H, H-C(Im)); 7.01 (d, *J* = 1.2, 1 H, H-C(5)); 7.17 (d, *J* = 1.2, 1 H, H-C(4)); 7.56 (m, 5 H, arom. und H-C(2)); 7.61 (d, *J* = 15.9, 1 H, H-C(4)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.39 (s, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)⁴⁹: 39.2; 42.2; 108.1; 114.9; 121.1; 125.6 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.8); 126.9; 129.7; 129.8 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.3); 131.6; 139.7; 141.8; 142.1; 144.9. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₈H₁₉F₃N₅O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 426.1206; Gef. 426.1200. EA Ber. für C₁₈H₁₈F₃N₅O₂S (425.43): C 50.82, H 4.26, N 16.46; F 13.40; O 7.52; S 7.54; Gef. C 51.07, H 4.55, N 16.17.

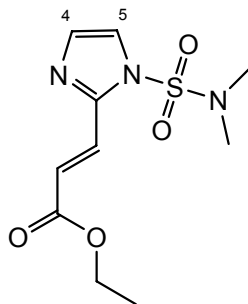
⁴⁹ CF₃ nicht sichtbar.

***N,N*-Dimethyl-5-[(2-*(E)*-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (113)**



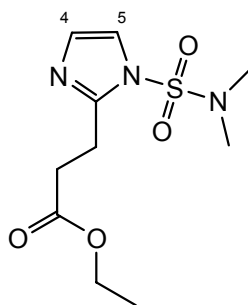
Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **117** (122 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 12 ml, 60.0 Äquiv.).

Ausbeute: 87 mg (95%). Farbloser Feststoff. Smp. 155 °C. IR (Reinsubstanz): 3127 w ; 3054 w ; 2877 w ; 1614 w ; 1512 w ; 1469 w ; 1323 m ; 1284 m ; 1269 m ; 1159 m ; 1105 m ; 1066 m ; 1050 m ; 970 m ; 821 m ; 760 m ; 741 m ; 734 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 5.38 (s , 2 H, CH_2); 6.24 (d , $J = 2.2$, 1 H, H-C(1)); 7.05 (d , $J = 1.3$, 1 H, H-C(3)); 7.22 (d , $J = 1.3$, 1 H, H-C(4)); 7.37 (d , $J = 16.0$, 1 H, HClm); 7.46 (d , $J = 16.0$, 1 H, HCAr); 7.61 (d , $J = 2.2$, 1 H, H-C(2)); 7.64 (d , $J = 8.2$, 2 H, H-C(5)); 7.75 (d , $J = 8.2$, 2 H, H-C(6)). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD): -62.32 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{TFA}$): 44.9; 104.3; 110.3; 119.6; 123.3; 124.2 (q , $J(\text{C},\text{F}) = 271.4$); 125.9 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.6$); 128.4; 130.7; 131.7 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.6$); 138.3; 139.0; 143.1; 145.3. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 319.1165; Gef. 319.1169.

Ethyl-(2*E*)-3-{1-[(dimethylamino)sulfonyl]-1*H*-imidazol-2-yl}acrylat (119)

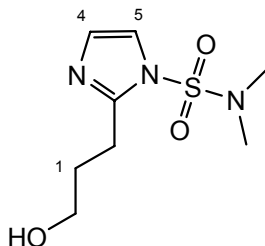
Eine Lösung des Aldehyds **114** (4.82 g, 23.7 mmol, 1.0 Äquiv.) und des Ylids **7** (9.1 g, 26.1 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (120 ml) wurde bei RT während 15 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 2:3 → 1:1).

Ausbeute: 5.32 g (82%). Gelber Feststoff. Smp. 74 °C. IR (Reinsubstanz): 3166w; 3136w; 3096w; 3048w; 2976w; 1697m; 1626m; 1520w; 1452m; 1416m; 1388m; 1373s; 1315s; 1270m; 1238m; 1187s; 1147s; 1105m; 1041m; 1028m; 987m; 959s; 737m; 717m; 695m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.32 (t, *J* = 7.1, 3 H, CH₃); 2.88 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 4.26 (q, *J* = 7.1, 2 H, CH₂); 6.92 (d, *J* = 15.6, 1 H, HC(CO)); 7.15 (d, *J* = 1.5, 1 H, H-C(4)); 7.40 (d, *J* = 1.5, 1 H, H-C(5)); 7.95 (d, *J* = 15.6, 1 H, HCIm). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 14.3; 38.3; 60.9; 121.9; 124.4; 129.0; 129.5; 143.1; 165.8. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₀H₁₆N₃O₄S⁺ ([*M*+H]⁺): 274.0856; Gef. 274.0858. EA Ber. für C₁₀H₁₅N₃O₄S (273.31): C 43.95, H 5.53, N 15.37, O 23.42, S 11.73; Gef. C 44.23, H 5.61, N 15.29.

Ethyl 3-{1-[(dimethylamino)sulfonyl]-1*H*-imidazol-2-yl}propanoate (120)

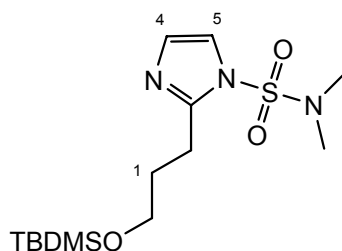
Zu einer Lösung von **119** (5.17 g, 18.9 mmol, 1.0 Äquiv.) in EtOAc (130 ml) wurde unter Argon Pd/C (517 mg, 10% m/m) zugegeben und anschliessend unter H₂ (1 atm) während 20 h bei RT gerührt. Dann wurde über Celite filtriert und das Filtrat am RV eingengt.

Ausbeute: 5.24 g (quant.). Farblose Kristalle. Smp. 43 °C. IR (Reinsubstanz): 3159_w; 3108_w; 2988_w; 2932_w; 1726_s; 1535_w; 1499_w; 1477_w; 1455_w; 1432_w; 1411_w; 1378_s; 1369_m; 1353_m; 1276_m; 1184_s; 1165_s; 1138_s; 1113_m; 1043_m; 1019_m; 966_s; 947_m; 789_m; 723_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.24 (*t*, *J* = 7.1, 3 H, CH₃); 2.88 (*t*, *J* = 7.0, 2 H, H₂Clm); 2.91 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.22 (*t*, *J* = 7.0, 1 H, H₂C(CO)); 4.13 (*q*, *J* = 7.1, 1 H, H₂CO); 6.92 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(4)); 7.21 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(5)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 14.3; 23.9; 31.1; 38.3; 60.6; 119.7; 127.3; 147.6; 172.4. HR-MS (EI): Ber. für C₁₀H₁₇N₃O₄S⁺ ([*M*]⁺): 275.0935; Gef. 275.0932. EA Ber. für C₁₀H₁₇N₃O₄S (275.33): C 43.62, H 6.22, N 15.26, O 23.24, S 11.65; Gef. C 43.77, H 6.30, N 15.33.

2-(3-Hydroxypropyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (121)

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (345 mg, 9.1 mmol, 0.5 Äquiv.) in trockenem THF (90 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von **120** (5.01 g, 18.2 mmol, 1.0 Äquiv.) in trockenem THF (40 ml) zugetropft und während 1 h gerührt. Gemäss DC-Kontrolle war die Reaktion unvollständig und es wurde mehr Lithiumaluminiumhydrid (70 mg, 1.8 mmol, 0.1 Äquiv.) zugegeben und während 30 min gerührt. Erneute Zugabe von Lithiumaluminiumhydrid (70 mg, 1.8 mmol, 0.1 Äquiv.) und Rühren während 30 min führte zur vollständigen Umsetzung des Startmaterials. Die Reaktion wurde durch vorsichtiges Zutropfen von ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (10 ml) gestoppt. Dann wurden Wasser (100 ml), Natriumkaliumtartrat (25 g) und EtOAc (500 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde während 12 h bei RT gerührt. Die org. Phase wurde mit ges. wässr. NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, über MgSO₄ gerocknet und am RV eingeeengt. Der Rückstand wurde in MeOH/EtOAc 1:9 aufgenommen und über Kieselgel filtriert.

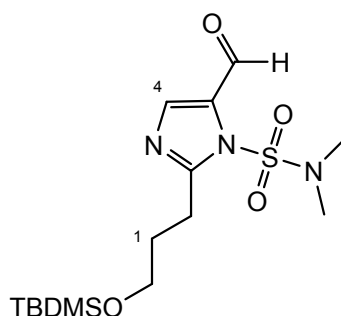
Ausbeute: 4.24 g (quant.). Farbloser Feststoff. Smp. 66 °C. IR (Reinsubstanz): 3270 m ; 2928 w ; 1734 w ; 1538 w ; 1460 w ; 1417 w ; 1386 m ; 1270 w ; 1177 m ; 1143 m ; 1041 m ; 967 m ; 631 m . ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.08 (p , J = 6.6, 2 H, CH₂); 2.91 (s , 6 H, N(CH₃)₂); 3.11 (t , J = 6.6, 2 H, H₂CIm); 3.66 ($br. s$, 1 H, OH); 3.71 (t , J = 5.5, 2 H, H₂CO); 6.94 (d , J = 1.7, 1 H, H-C(4)); 7.22 (d , J = 1.7, 1 H-C(5)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 26.2; 30.0; 38.3; 62.0; 119.7; 126.8; 149.2. HR-MS (EI): Ber. für C₈H₁₅N₃O₃S⁺ ($[M]^+$): 233.0829; Gef. 23.0829.

2-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-N,N-dimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid (122)

Synthese gemäss AAV13 mit Alkohol **121** (4.21 g, 18.0 mmol, 1.0 Äquiv.), Imidazol (1.35 g, 19.9 mmol, 1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (90 ml) und *t*-Butyldimethylsilylchlorid (2.75 g, 18.2 mmol, 1.01 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (20 ml). Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt und während 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen und über Kieselgel filtriert.

Ausbeute: 6.16 g (98%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2953_w; 2929_w; 2856_w; 1536_w; 1472_w; 1418_w; 1387_m; 1255_m; 1177_m; 1142_m; 1097_m; 1040_m; 965_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.04 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.89 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 1.90-2.10 (m, 2 H, H₂C(1)); 2.89 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 2.97-3.0 (m, 2 H, H₂CIm); 3.73 (t, *J* = 6.0, 2 H, H₂CO); 6.94 (d, *J* = 1.7, 1 H, H-C(4)); 7.22 (d, *J* = 1.7, 1 H, H-C(5)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): -5.2; 18.4; 25.2; 26.0; 30.5; 38.3; 62.2; 119.6; 127.2; 149.2. HR-MS (EI): Ber. für C₁₃H₂₆N₃O₃SSi⁺ ([*M*-CH₃]⁺): 332.1459; Gef. 332.1458. EA Ber. für C₁₄H₂₉N₃O₃SSi (347.55): C 48.38, H 8.41, N 12.09, O 13.81, S 9.23, Si 8.08; Gef. C 48.42, H 8.50, N 11.94.

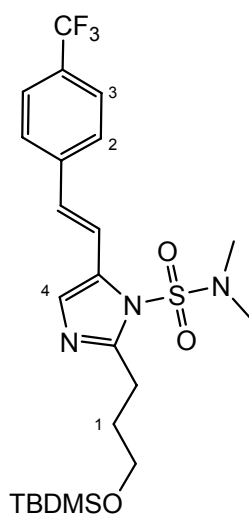
5-Formyl-2-(3-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (123)



Zu einer Lösung von **122** (6.06 g, 17.4 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (175 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *s*-Butyllithium (1.3 M in Cyclohexan, 14.75 ml, 19.2 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft und während 1 h gerührt. Dann wurde DMF (1.48 ml, 19.2 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und während 1 h gerührt und anschliessend während 2 h auf RT aufwärmen gelassen. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung (20 ml) langsam zugetropft und 1 h gerührt. Dann wurde auf RT aufwärmen gelassen und Wasser (150 ml) zugegeben. Es wurde mit EtOAc (700 ml) extrahiert, und die wässr. Phase wurde mit EtOAc (200 ml) gewaschen. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung (150 ml) gewaschen, über MgSO_4 gerocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (EtOAc/Hexan 1:4 \rightarrow 3:7).

Ausbeute: 3.33 g (51%). Gelbes Öl. IR (Reinsubstanz): 2953 w ; 2929 w ; 2856 w ; 1697 w ; 1671 m ; 1538 m ; 1470 m ; 1390 m ; 1254 m ; 1192 m ; 1161 m ; 1095 s ; 964 m ; 833 s ; 775 s ; 720 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.05 (*s*, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.89 (*s*, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.01-2.12 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.94 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.09 (*t*, $J = 7.9$, 2 H, H_2CIm); 3.74 (*t*, $J = 5.9$, 2 H, H_2CO); 7.26 (*s*, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 10.04 (*s*, 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -5.2 ; 18.4; 26.0; 26.3; 30.5; 38.3; 62.0; 133.2; 137.9; 156.0; 179.9. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 376.1721; Gef. 376.1715.

2-(3-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-*N,N*-dimethyl-5-{{(*E*)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (124)



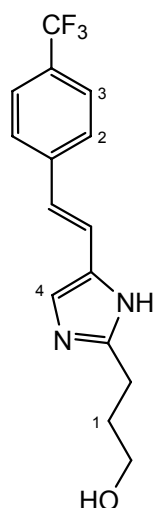
Synthese gemäss AAV10 mit Phosphoniumbromid **87** (5.57 g, 11.11 mmol, 1.3 Äquiv.) und *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 6.7 ml, 10.68 mmol, 1.25 Äquiv.) in THF (85 ml) und Aldehyds **123** (3.21 g, 8.55 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (10 ml). Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (20 ml) zugegeben, 1 h gerührt und anschliessend langsam auf RT aufwärmen gelassen. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand in Wasser (100 ml) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (2 x 400 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung (100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Hexan 1:4 \rightarrow 1:1).

Ausbeute: 2.71 g (61%). Farbloser Feststoff. Smp. $87\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (Reinsubstanz): 2954 w ; 2936 w ; 2898 w ; 2861 w ; 1612 w ; 1496 w ; 1473 w ; 1383 m ; 1320 m ; 1257 m ; 1189 m ; 1158 m ; 1097 m ; 1063 m ; 968 m ; 939 m ; 833 s ; 774 m ; 713 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.06 (*s*, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.90 (*s*, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.00-2.12 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.85 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.07 (*t*, $J = 7.9$, 2 H, H_2CIm); 3.75 (*t*, $J = 6.0$, 2 H, H_2CO); 6.92 (*d*, $J = 16.3$, 1 H, HCIm); 7.21 (*s*, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.45 (*d*, $J = 16.3$, 1 H, HCAr); 7.56 (*d*, $J = 8.7$, 2 H, $\text{H-C}(2)$); 7.61 (*d*, $J = 8.7$, 2 H, $\text{H-C}(3)$). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.41 (*s*, 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)⁵⁰: -5.1 ; 18.4; 26.0; 26.8; 30.8; 38.3; 62.3; 118.6; 125.7 (*q*, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.7$); 126.5; 126.8; 128.8; 129.6 (*q*,

⁵⁰ CF_3 nicht sichtbar.

$^2J(\text{C},\text{F}) = 32.2$); 131.9; 139.9; 152.3. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 518.2115; Gef. 518.2106.

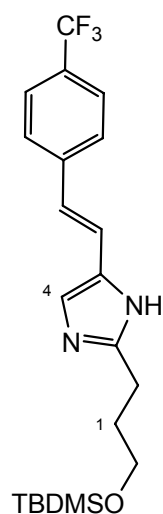
3-(4- $\{(E)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(\text{Trifluormethyl})\text{phenyl}]\text{vinyl}\}$ -1H-imidazol-2-yl)-1-propanol (125)



Entschützung gemäss AAV8 Methode A mit **124** (1.86 g, 3.6 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 102 ml, 40.0 Äquiv.). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9:90).

Ausbeute: 800 mg (75%). Brauner Feststoff. Smp. 160 °C. IR (Reinsubstanz): 3029w; 2930w; 2651w; 1641w; 1609m; 1572w; 1435w; 1416w; 1325m; 1162m; 1104m; 1067m; 1013m; 973m; 949m; 920m; 826m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.89-2.01 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.80 (t, $J = 7.9$, 2 H, H_2CIm); 3.60 (t, $J = 6.3$, 2 H, H_2CO); 7.03 (d, $J = 16.4$, 1 H, HCIm); 7.08 (s, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.15 (d, $J = 16.4$, 1 H, HCAr); 7.59 (d, $J = 8.8$, 2 H, $\text{H-C}(2)$); 7.63 (d, $J = 8.7$, 2 H, $\text{H-C}(3)$). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD): -62.14 (s, 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA)⁵¹: 23.7; 30.7; 61.0; 116.3; 117.6; 126.4 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.7$); 127.7; 130.7; 130.8 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.4$); 132.0; 140.5; 149.9. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 297.1209; Gef. 297.1204.

⁵¹ CF_3 nicht sichtbar.

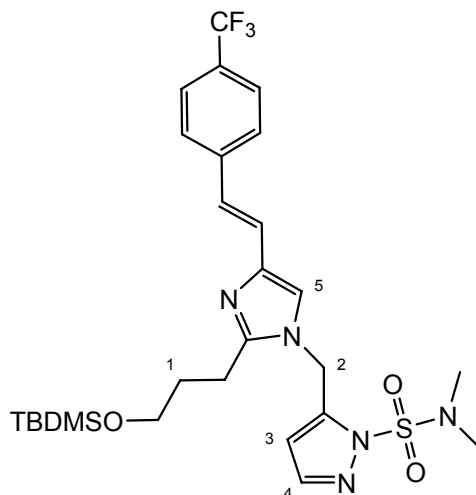
2-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-{{(E)-2-[4-(trifluor-methyl)phenyl]vinyl}-1H-imidazol (126)

Synthese gemäss AAV13 mit Alkohol **125** (770 mg, 2.6 mmol, 1.0 Äquiv.) und Imidazol (195 mg, 2.86 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (13 ml) und *t*-Butyldimethylsilylchlorid (1.03 g, 6.8 mmol, 1.3 Äquiv.) in THF (2.6 ml). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → 1:1).

Ausbeute: 950 mg (89%). Farbloser Schaum. IR (Reinsubstanz): 3036*w*; 1953*w*; 2929*w*; 2857*m*; 1644*w*; 1612*m*; 1569*w*; 1471*w*; 1414*w*; 1321*s*; 1255*m*; 1162*m*; 1119*s*; 1105*s*; 1065*s*; 1014*m*; 960*m*; 949*m*; 833*s*; 774*s*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.11 (*s*, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.94 (*s*, 9 H, C(CH₃)₃); 1.97 (*p*, *J* = 6.2, 2 H, H₂C(1)); 2.94 (*t*, *J* = 6.8, 2 H, H₂CIm); 3.77 (*t*, *J* = 5.6, 2 H, H₂COH); 6.99 (*br. s*, 1 H, H-C(4)); 7.05 (*d*, *J* = 16.0, 1 H, HCIm); 7.54 (*s*, 5 H, arom. und HCAr). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.22 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)⁵²: -5.2; 18.5; 26.1; 26.4; 30.3; 63.3; 124.3; 125.4 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.7); 126.0; 128.4 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.1); 141.2; 149.7. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₁H₃₀F₃N₂OSi⁺ ([*M*+H]⁺): 411.2074; Gef. 411.2068.

⁵² 3 Signale im aromatischen Bereich (Tautomerie) und CF₃ nicht sichtbar.

5-{{2-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-{{(E)-2-[4-(trifluor-methyl)phenyl]vinyl}}-1H-imidazol-1-yl}methyl}}-N,N-dimethyl-1H-pyrazol-1-sulfon-amid (127)⁵³

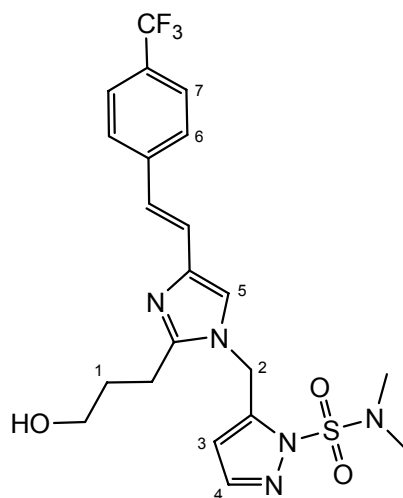


Synthese gemäss AAV12 mit Imidazol **126** (760 mg, 1.85 mmol, 1.0 Äquiv.), Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 111 mg, 2.78 mmol, 1.5 Äquiv.) und **54** (596 mg, 5.5 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (18 ml). Das Lösungsmittel wurde am RV eingeeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (EtOAc/Hexan 1:4 → 2:3).

Ausbeute: 950 mg (86%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2930_w; 2857_w; 1644_w; 1612_w; 1544_w; 1515_w; 1472_w; 1386_m; 1321_s; 1286_m; 1165_m; 1120_m; 1106_m; 1065_m; 967_m; 908_m; 834_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.04 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.87 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 1.93-2.07 (m, 2 H, H₂C(1)); 2.77 (t, *J* = 7.9, 2 H, H₂CIm); 3.05 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 3.70 (t, *J* = 5.9, 2 H, H₂CO); 5.35 (s, 2 H, H₂C(2)); 5.89 (d, *J* = 1.6, 1 H, H-C(3)); 6.95 (s, 1 H, H-C(5)); 7.02 (d, *J* = 16.1, 1 H, HCIm); 7.25 (d, *J* = 16.1, 1 H, HCAr); 7.55 (br. s, 4 H, arom.); 7.58 (d, *J* = 1.6, 1 H, H-C(4)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.20 (s, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)⁵⁴: -5.1; 18.4; 23.3; 26.0; 31.1; 42.4; 62.1; 107.8; 118.7; 122.4; 125.0; 125.4 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.7); 126.1; 129.4 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.4); 138.5; 141.2; 142.1; 142.2; 149.4. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₇H₃₉F₃N₅O₃SSi⁺ ([*M*+H]⁺): 598.2489; Gef. 598.2481.

⁵³ Zuordnung des Regioisomers mittels NOE; Einstrahlung auf H₂C(2)

⁵⁴ CF₃ nicht sichtbar.

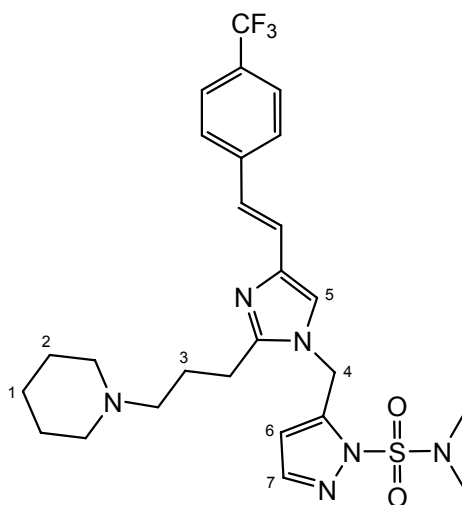
5-{{2-(3-Hydroxypropyl)-4-{{(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}}-1H-imidazol-1-yl]methyl}}-N,N-dimethyl-1H-pyrazol-1-sulfonamid (128)

Entschützung gemäss AAV9 mit Silylether **127** (846 mg, 1.42 mmol, 1.0 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 1.6 ml, 1.6 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (14 ml). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc).

Ausbeute: 655 mg (96%). Farbloser Feststoff. Smp. 144 °C. IR (Reinsubstanz): 3215_w; 3132_w; 2929_w; 1735_w; 1646_w; 1610_m; 1543_w; 1514_w; 1459_w; 1415_m; 1389_m; 1321_m; 1282_m; 1158_m; 1117_m; 1104_m; 1064_m; 971_m; 961_m; 825_m; 810_m; 726_m. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.85-1.96 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.81 (*t*, *J* = 7.9, 2 H, H₂Clm); 2.98 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.60 (*t*, *J* = 6.1, 2 H, H₂CO); 5.48 (*s*, 2 H, H₂C(2)); 6.04 (*d*, *J* = 1.6, 1 H, H-C(3)); 7.10 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, HClm); 7.17 (*d*, *J* = 16.3, 1 H, HCAr); 7.19 (*s*, 1 H, H-C(5)); 7.58 (*d*, *J* = 8.7, 1 H, H-C(6)); 7.63 (*d*, *J* = 8.7, 1 H, H-C(7)); 7.68 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(4)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CD₃OD): –62.07 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD)⁵⁵: 23.8; 31.7; 39.0; 43.0; 61.6; 109.0; 120.4; 123.2; 125.6; 126.1 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.7); 127.0; 129. (*q*, ²*J*(C,F) = 32.7); 138.7; 142.5; 143.1; 143.5; 150.6. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₁H₂₅F₃N₅O₃S⁺ ([*M*+H]⁺): 484.1625; Gef. 484.1632. EA Ber. für C₂₁H₂₄F₃N₅O₃S (483.51): C 52.17, H 5.00, N 14.48, O 9.93, F 11.79, S 6.63; Gef. C 52.26, H 5.07, N 14.19.

⁵⁵ CF₃ nicht sichtbar.

***N,N*-Dimethyl-5-[(2-[3-(1-piperidiny)propyl]-4-*{E}*)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (129)**

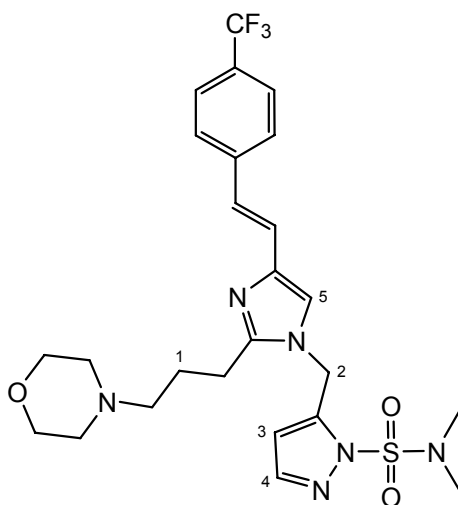


Synthese gemäss AAV11 Methode A mit Alkohol **128** (200 mg, 0.41 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (61 µl, 0.43 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (36 µl, 0.45 mmol, 1.1 Äquiv.) und Piperidin (550 µl, 4.1 mmol, 10.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (2 ml).

Ausbeute: 220 mg (97%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2935w; 2853w; 2765w; 1641w; 1611m; 1545w; 1513w; 1454w; 1415m; 1379m; 1321s; 1286m; 1162m; 1107s; 1065s; 967m; 824m; 728. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.38-1.47 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 1.51-1.61 (*m*, 4 H, H₂C(2)); 1.97 (*p*, *J* = 7.3, 2 H, H₂C(3)); 2.30-2.38 (*m*, 6 H, N(CH₂)₃); 2.70 (*t*, *J* = 7.6, 2 H, H₂CIm); 3.07 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.41 (*s*, 2 H, H₂C(4)); 5.85 (*d*, *J* = 1.5, 1 H, H-C(6)); 6.93 (*s*, 1 H, H-C(5)); 7.02 (*d*, *J* = 16.1, 1 H, HClm); 7.25 (*d*, *J* = 16.1, 1 H, HCAr); 7.55 (*br. s*, 4 H, arom.); 7.57 (*d*, *J* = 1.5, 1 H, H-C(7)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -62.14 (*s*, 3 F, CF₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)⁵⁶: 24.5; 24.6; 25.4; 25.5; 26.0; 39.2; 42.5; 54.5; 58.2; 107.7; 118.6; 122.4; 125.0; 125.4 (*q*, ³*J*(C,F) = 3.7); 128.4 (*q*, ²*J*(C,F) = 32.4); 138.6; 141.2; 142.1; 142.5; 149.7. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₆H₃₄F₃N₆O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 551.2411; Gef. 551.2403.

⁵⁶ CF₃ nicht sichtbar.

***N,N*-dimethyl-5-[(2-[3-(4-morpholinyl)propyl]-4-*{E}*)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (130)**

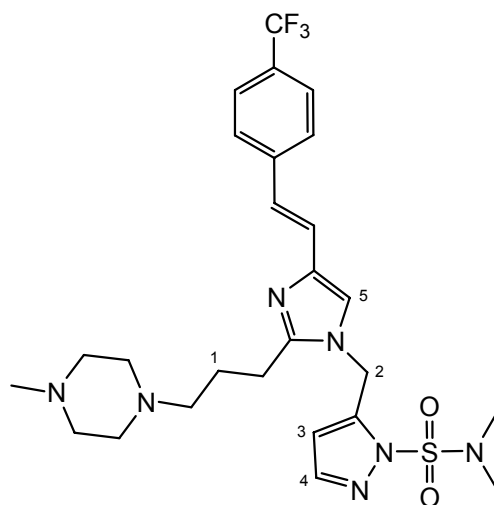


Synthese gemäss AAV11 Methode A mit Alkohol **128** (200 mg, 0.41 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (61 μ l, 0.43 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (36 μ l, 0.45 mmol, 1.1 Äquiv.) und Morpholin (364 μ l, 4.1 mmol, 10.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml). Das mit Morpholin verunreinigte Produkt wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5:95).

Ausbeute: 143 mg (63%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 2948 w ; 2856 w ; 2811 w ; 1614 w ; 1611 m ; 1546 w ; 1513 w ; 1455 m ; 1414 m ; 1379 m ; 1321 s ; 1163 m ; 1108 s ; 1065 s ; 1013 m ; 968 m ; 917 m ; 865 m ; 824 m ; 728 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.96 (p , $J = 7.0$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.33-2.42 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.70 (t , $J = 7.5$, 2 H, H_2CIm); 3.05 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.67 (t , $J = 4.7$, 4 H, H_2CO); 5.38 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 5.83 (d , $J = 1.7$, 1 H, $\text{H-C}(3)$); 6.93 (s , 1 H, $\text{H-C}(5)$); 7.01 (d , $J = 16.1$, 1 H, HCIm); 7.23 (d , $J = 16.1$, 1 H, HCAr); 7.53 (s , 4 H, arom.); 7.55 (d , $J = 1.7$, 1 H, $\text{H-C}(4)$). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.18 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)⁵⁷: 24.2; 25.0; 39.1; 42.5; 53.6; 57.8; 66.9; 107.6; 118.5; 122.3; 125.0; 125.4 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.7$); 126.0; 128.4 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.3$); 138.6; 141.1; 142.0; 142.3; 149.4. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 553.2203; Gef. 553.2202.

⁵⁷ CF_3 nicht sichtbar.

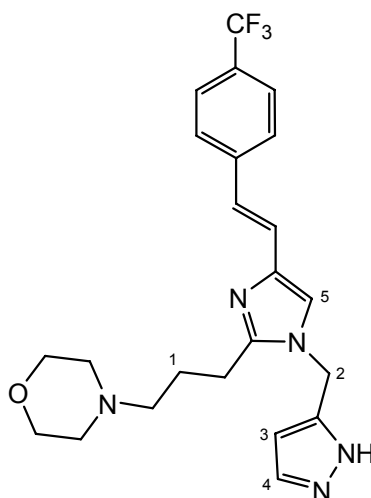
***N,N*-Dimethyl-5-[(2-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-4-*{E}*)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (131)**



Synthese gemäss AAV11 Methode A mit Alkohol **128** (100 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (30 μ l, 0.21 mmol, 1.05 Äquiv.) Methansulfonsäurechlorid (18 μ l, 0.22 mmol, 1.1 Äquiv.) und 1-Methylpiperazin (128 μ l, 2.0 mmol, 10.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml). Das Lösungsmittel wurde am RV eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9:90).

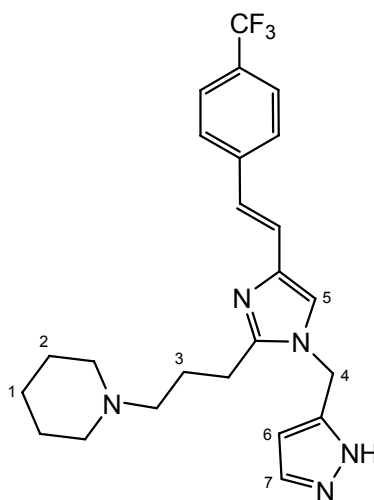
Ausbeute: 87 mg (74%). Farbloses Harz. IR (Reinsubstanz): 2939 w ; 2798 w ; 1641 w ; 1611 m ; 1546 w ; 1513 w ; 1457 m ; 1414 m ; 1374 m ; 1321 s ; 1284 m ; 1162 m ; 1118 s ; 1065 m ; 1013 m ; 968 m ; 854 m ; 728 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.94 (p , $J = 7.1$, 2 H); 2.25 (s , 3 H, CH_3); 2.35 (t , $J = 7.0$, 2 H, H_2CIm); 2.32-2.50 (m , 8 H, $\text{H}_2\text{C(Piperazin)}$); 2.67 (t , $J = 7.5$, 2 H, $\text{H}_2\text{C(2)}$); 3.03 (s , 6 H, $\text{N(CH}_3)_2$); 5.37 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C(3)}$); 5.82 (d , $J = 1.6$, 1 H, H-C(4)); 6.91 (s , 1 H, H-C(5)); 6.99 (d , $J = 16.1$, 1 H, HCIm); 7.22 (d , $J = 16.1$, 1 H, HCAr); 7.52 ($br. s$, 4 H, arom.); 7.54 (d , $J = 1.6$, 1 H, H-C(6)). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.18 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)⁵⁸: 24.3; 25.4; 39.2; 42.5; 46.1; 53.1; 55.1; 57.3; 107.6; 118.6; 122.4; 125.0; 125.4 (q , $^3J(\text{C,F}) = 3.7$); 126.1; 128.4 (q , $^2J(\text{C,F}) = 32.2$); 138.6; 141.2; 142.1; 142.4; 149.5. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 566.2520; Gef. 566.2511.

⁵⁸ CF_3 nicht sichtbar.

4-{3-[1-(1*H*-Pyrazol-5-ylmethyl)-4-{(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl}-1*H*-imidazol-2-yl]propyl}morpholine (118)

Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **130** (161 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 5.8 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 121 mg (93%). Farbloser Feststoff. Smp. 163 °C. IR (Reinsubstanz): 3128 w ; 3055 w ; 2936 w ; 2870 w ; 2820 w ; 2778 w ; 1641 w ; 1608 m ; 1542 w ; 1518 w ; 1324 m ; 1162 m ; 1106 s ; 1065 m ; 1005 m ; 978 m ; 870 m ; 828 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.98 (p , $J = 7.3$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.38-2.48 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ und H_2CIm); 2.80 (t , $J = 7.8$, 2 H, H_2CIm); 3.70 (t , $J = 4.7$, 4 H, H_2CO); 5.14 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 6.17 (d , $J = 2.4$, 1 H, H-C(3)); 6.97 (s , 1 H, H-C(5)); 7.01 (d , $J = 16.1$, 1 H, HClm); 7.20 (d , $J = 16.1$, 1 H, HCAr); 7.53 (s , 4 H, arom.); 7.55 (d , $J = 2.4$, 1 H, H-C(4)). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.09 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA): 21.3; 21.6; 44.9; 52.0; 55.7; 63.8; 104.4; 115.0; 120.4; 124.4 (q , $J(\text{C},\text{F}) = 271.1$); 125.6 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.9$); 127.1; 130.2 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32.5$); 130.7; 131.0; 131.2; 139.7; 145.1; 146.6. HR-MS (MALDI): $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 446.2162; Gef. 446.2154.

1-{3-[1-(1*H*-Pyrazol-5-ylmethyl)-4-{(E)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]vinyl]-1*H*-imidazol-2-yl]propyl}piperidine (132)

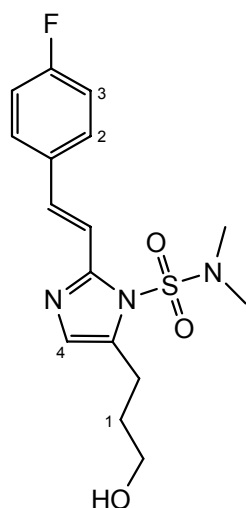
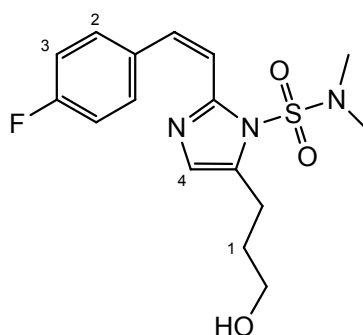
Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **129** (226 mg, 0.41 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 8.2 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 152 mg (84%). Farbloser Feststoff. Smp. 168 °C. IR (Reinsubstanz): 3126 w ; 3079 w ; 2942 w ; 2774 w ; 1636 w ; 1606 m ; 1541 w ; 1522 w ; 1321 s ; 1162 m ; 1154 m ; 1106 s ; 1065 s ; 972 m ; 884 m ; 866 m ; 824 m ; 758 m ; 698 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.37-1.58 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.59 (p , $J = 5.5$, 4 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.99 (p , $J = 7.9$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 2.35-2.42 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.79 (t , $J = 7.8$, 2 H, H_2CIm); 5.14 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 6.17 (d , $J = 2.4$, 1 H, $\text{H-C}(6)$); 6.95 (s , 1 H, $\text{H-C}(5)$); 7.01 (d , $J = 16.1$, 1 H, HCIm); 7.20 (d , $J = 16.1$, 1 H, HCAr); 7.53 ($br. s$, 4 H, arom.); 7.54 (d , $J = 2.4$, 1 H, $\text{H-C}(7)$). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -62.07 (s , 3 F, CF_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA)⁵⁹: 22.2; 22.3; 22.5; 23.7; 45.6; 54.0; 56.2; 105.2; 115.8; 121.1; 126.4 (q , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3.3$); 127.9; 130.9 (q , $^2J(\text{C},\text{F}) = 31.6$); 131.4; 131.7; 131.9; 140.5; 145.8; 147.5. HR-MS (MALDI): $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 444.2370; Gef. 444.2376.

⁵⁹ CF_3 nicht sichtbar.

2-[(*E*)-2-(4-Fluorphenyl)vinyl]-5-(3-hydroxypropyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid ((*E*)-135)

und

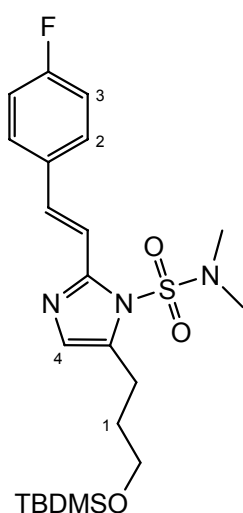
2-[(*Z*)-2-(4-Fluorphenyl)vinyl]-5-(3-hydroxypropyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid ((*Z*)-135)**(*E*)-135****(*Z*)-135**

Zu einer Suspension von **88** in THF (50 ml) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 213 mg, 5.32 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und während 2 h bei RT gerührt, wobei sich die Suspension orange verfärbte. Dann wurde bei 0 °C eine Lösung von **96** (1.0 g, 2.66 mmol, 1.0 Äquiv.) langsam zugetropft und dann während 20 h auf RT aufwärmen gelassen. Die Suspension wurde filtriert. Zu dem Filtrat wurde halbges. wässr. NH₄Cl-Lösung (75 ml) zugegeben, und es wurde mit EtOAc (2 x 300 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde am RV eingengt. Chromatographische Reinigung (SiO₂, EtOAc/Hexan 1:4 → 1:1) ergab ein Diastereoisomerengemisch (*E*:*Z* = 4:1):

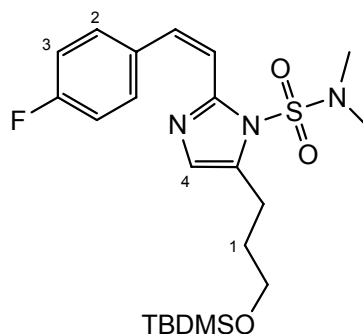
5-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-2-[(E)-2-(4-fluorphenyl)vinyl]-N,N-dimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid ((E)-134)

und

5-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-2-[(Z)-2-(4-fluorphenyl)vinyl]-N,N-dimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid ((Z)-134) als



(E)-134



(Z)-134

(E)-134 und **(Z)-134**: Ausbeute: 1.14 g (92%). Weisser Feststoff. Smp. 52 °C. IR (Reinsubstanz): 2952 w ; 2930 w ; 2857 w ; 1598 w ; 1566 w ; 1508 m ; 1464 m ; 1417 m ; 1391 m ; 1255 m ; 1227 m ; 1201 m ; 1158 s ; 1094 s ; 961 s ; 832 s ; 818 s ; 775 s ; 727 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.07 (s , 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.91 (s , 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.84-1.96 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.84 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (Z)-Isomer); 2.86 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (E)-Isomer); 2.88 (t , $J = 7.7$, 2 H, H_2CIm); 3.70 (t , $J = 6.0$, 2 H, H_2CO); 6.68 (d , $J = 1.9$, 1 H, $\text{H-C}(4)$ (Z)-Isomer); 6.83 ($br. s$, 1 H, $\text{H-C}(4)$ (E)-Isomer); 6.95 (dd , $J = 8.6$, 8.6, 2 H, $\text{H-C}(2)$ (Z)-Isomer); 7.05 (dd , $J = 8.6$, 8.6, 2 H, $\text{H-C}(2)$ (E)-Isomer); 7.47 (d , $J = 15.9$, 1 H, HCIm (E)-Isomer); 7.46-7.52 (m , 2 H + 2 H, HCIm und HCAr (Z)-Isomer + $\text{H-C}(3)$ (Z)-Isomer); 7.50 (dd , $J = 8.6$, 5.4, 2 H, $\text{H-C}(3)$ (E)-Isomer); 7.58 (d , $J = 15.9$, 1 H, HCAr (E)-Isomer). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -112.3 (tt , $J = 8.6$, 5.4, 1 F, (Z)-Isomer); -112.0 (tt , $J = 8.6$, 5.4, 1 F, (E)-Isomer). HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_3\text{SSi}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 468.2147; Gef. 468.2161.

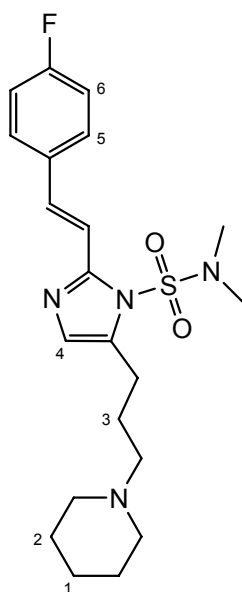
Das Diastereoisomerengemisch von **(E)-134** und **(Z)-134** (1.08 g, 2.32 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäss AAV9 mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 2.55 ml, 2.55 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF

(24 ml) entschützt. Chromatographische Reinigung (SiO₂, EtOAc) erlaubte die Trennung der Diastereoisomere.

(E)-135: Ausbeute: 600 mg (73%). Farbloser Feststoff. Smp. 125 °C. IR (Reinsubstanz): 3242w; 2834w; 1628w; 1600w; 1567w; 1461w; 1418m; 1395m; 1227m; 1201m; 1155m; 1094m; 1047m; 977m; 958m; 818m; 729m; 718m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.88-2.00 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.85 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 2.88-2.94 (*m*, 2 H, H₂CIm); 3.73 (*t*, *J* = 5.5, 2 H, H₂CO); 6.84 (*t*, ²*J* = 0.90, 1 H, H-C(4)); 7.05 (*dd*, *J* = 8.5, 8.5, 2 H, H₂C(2)); 7.45 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, HClIm); 7.50 (*dd*, *J* = 8.5, 5.3, 2 H, H₂C(3)); 7.57 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, HCAr). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -111.84 (*tt*, *J*(F,H) = 8.5, 5.3, 1 F, ArF). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 23.2; 31.8; 38.2; 61.8; 115.4 (*d*, ⁵*J*(C,F) = 2.3); 115.8 (*d*, ²*J*(C,F) = 21.8); 127.5; 128.6 (*d*, ³*J*(C,F) = 8.1); 132.4 (*d*, ⁴*J*(C,F) = 3.4); 133.7; 134.4; 147.5; 162.7 (*d*, *J*(C,F) = 248.4). HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₆H₂₁FN₃O₃S⁺ ([*M*+H]⁺): 354.1282; Gef. 354.1285. EA Ber. für C₁₆H₂₀FN₃O₃S (353.42): C 54.38, H 5.70, N 11.89, O 13.58, F 5.38, S 9.07; Gef. C 54.52, H 5.84, N 11.69.

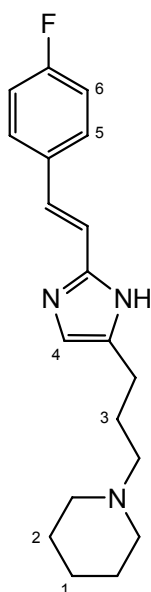
(Z)-135: Ausbeute: 143 mg (17%). Farbloses Öl. IR (Reinsubstanz): 3320w; 2936w; 1600m; 1568w; 1510m; 1458m; 1417m; 1387m; 1223m; 1156s; 1098m; 1056m; 968s; 839m; 725s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.81-1.94 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.81 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 2.82-2.98 (*m*, 2 H, H₂CIm); 3.63 (*t*, *J* = 6.2, 2 H, H₂CO); 6.61 (*d*, *J* = 12.7, 1 H, HClIm); 6.69 (*d*, *J* = 12.7, 1 H, HCAr); 6.76 (*t*, ²*J* = 1.0, 1 H, H-C(4)); 6.92 (*dd*, *J* = 8.7, 8.7, 2 H, H-C(2)); 7.42 (*dd*, *J* = 8.7, 5.5, 2 H, H-C(3)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -112.13 (*tt*, *J*(F,H) = 8.7, 5.5, 1 F, ArF). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 23.0; 31.5; 38.1; 61.5; 115.0 (*d*, ²*J*(C,F) = 21.5); 117.4; 126.6; 130.9 (*d*, ³*J*(C,F) = 8.1); 131.5 (*d*, ⁴*J*(C,F) = 3.3); 134.2; 134.3; 144.9; 162.3 (*d*, *J*(C,F) = 248.2). HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₆H₂₁FN₃O₃S⁺ ([*M*+H]⁺): 354.1282; Gef. 354.1283.

2-[(*E*)-2-(4-Fluorphenyl)vinyl]-*N,N*-dimethyl-5-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (136)



Synthese gemäss AAV11 Methode B mit Alkohol (*E*)-**135** (540 mg, 1.53 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (224 μ l, 1.60 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (133 μ l, 1.68 mmol, 1.1 Äquiv.) und Piperidin (1.5 ml, 15.30 mmol, 10.0 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (8 ml). Chromatographische Reinigung (SiO_2 , $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ 1:9:90) ergab ein farbloses Öl, welches bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ langsam fest wurde.

Ausbeute: 580 mg (90%). Farbloser Feststoff. Smp. $68\text{ }^\circ\text{C}$. IR (Reinsubstanz): 3363 w ; 3042 w ; 2944 m ; 2857 w ; 2811 m ; 2771 w ; 1679 w ; 1621 w ; 1599 w ; 1568 m ; 1508 m ; 1469 m ; 1416 m ; 1386 s ; 1273 m ; 1226 m ; 1197 m ; 1154 s ; 1100 s ; 987 m ; 967 m ; 828 m ; 730 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.40-1.48 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.54-1.63 (m , 4 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.88 (p , $J = 7.5$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 2.35-2.42 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.81 (t , $J = 7.1$, 2 H, H_2CIm); 2.85 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6.84 (t , $^2J = 0.9$, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.05 (dd , $J = 8.6$, 8.6, 2 H, $\text{H-C}(5)$); 7.46 (d , $J = 15.9$, 1 H, HCIm); 7.50 (dd , $J = 8.6$, 5.4, 2 H, $\text{H-C}(6)$); 7.57 (d , $J = 15.9$, 1 H, HCAr). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -111.94 (tt , J (F,H) = 8.6, 5.4, 1 F, ArF). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 24.3; 24.5; 25.6; 25.8; 38.0; 54.5; 58.4; 115.5; 115.7 (d , 2J (C,F) = 21.8); 127.4; 128.5 (d , 3J (C,F) = 8.1); 132.4 (d , 4J (C,F) = 3.3); 133.4; 134.7; 147.4; 162.7 (d , J (C,F) = 248.9). HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 421.2068; Gef. 421.2061.

**1-(3-{2-[(*E*)-2-(4-Fluorphenyl)vinyl]-1*H*-imidazol-4-yl}propyl)piperidine
(138)**

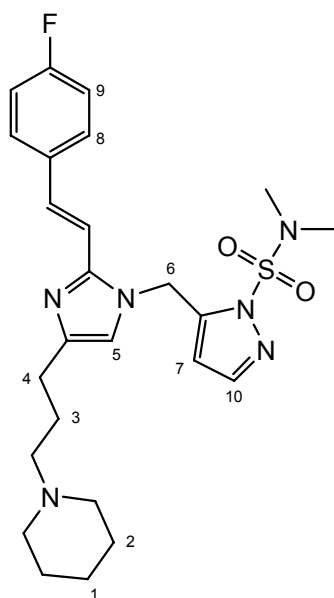
Entschützung gemäss AAV8 Methode A mit Sulfamoylimidazol **136** (590 mg, 1.40 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 28 ml, 28 Äquiv.). Ausbeute: 440 mg (quant.). Farbloser Feststoff. Smp. 159 °C. IR (Reinsubstanz): 2933*m*; 2849*w*; 2766*w*; 1594*m*; 1586*m*; 1509*m*; 1483*w*; 1469*w*; 1436*m*; 1377*w*; 1224*m*; 1157*m*; 1115*m*; 1023*m*; 964*m*; 822*m*; 804*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.50-1.60 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 1.67-1.76 (*m*, 4 H, H₂C(2)); 1.83 (*p*, *J* = 6.20, 2 H, H₂C(3)); 2.42-2.57 (*m*, 6 H, N(CH₂)₃); 2.75 (*t*, *J* = 6.3, 2 H, H₂CIm); 6.79 (*br. s*, 1 H, H-C(4)); 6.86 (*d*, *J* = 16.4, 1 H, HCIm); 7.03 (*dd*, *J* = 8.6, 8.6, 2 H, H-C(5)); 7.17 (*d*, *J* = 16.4, 1 H, HCAr); 7.41 (*dd*, *J* = 5.4, 8.6, 2 H, H-C(6)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): -114.48 (*tt*, *J* = 8.6, 5.4, 1 F, ArF). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD + 2 Tropfen TFA)⁶⁰: 21.5; 22.8; 23.1; 53.2; 55.9; 108.4 (*d*, ⁵*J*(C,F) = 2.5); 116.0 (*d*, ²*J*(C,F) = 22.4); 116.3; 129.7 (*d*, ⁴*J*(C,F) = 3.4); 131.0 (*d*, ³*J*(C,F) = 3.4); 132.9; 138.3; 143.7; 164.3 (*d*, *J*(C,F) = 250.4). HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₉H₂₅FN₃⁺ ([*M*+H]⁺): 314.2027; Gef. 314.1801. EA Ber. für C₁₉H₂₄FN₃ (313.42): C 72.81, H 7.72, N 13.41, F 6.06; Gef. C 72.76, H 8.01, N 13.31.

⁶⁰ Zwei Signale im aliphatischen Bereich überlappen zufällig.

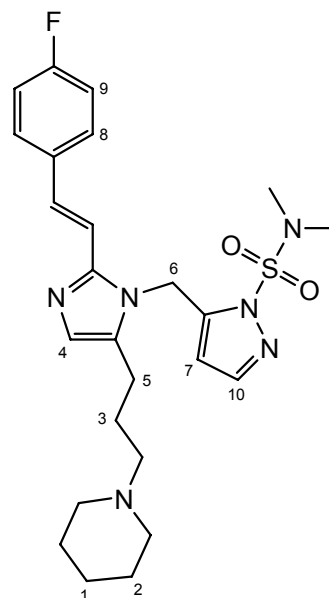
5-({2-[(*E*)-2-(4-Fluorphenyl)vinyl]-4-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1*H*-imidazol-1-yl}methyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (137)

und

5-({2-[(*E*)-2-(4-Fluorphenyl)vinyl]-5-[3-(1-piperidinyl)propyl]-1*H*-imidazol-1-yl}methyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (139)⁶¹



137



139

Synthese gemäss AAV12 mit Imidazol **138** (400 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äquiv.), Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 77 mg, 1.91 mmol, 1.5 Äquiv.) und Bromid **54** (411 mg, 1.53 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (6.4 ml). Die Rohprodukte wurden chromatographisch gereinigt (SiO₂, NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ 1:9:90).

137: Ausbeute: 450 mg (70%). Farbloser Feststoff. Smp. 155 °C. IR (Reinsubstanz): 3440_w; 2933_w; 2676_w; 2553_w; 1600_w; 1565_w; 1512_m; 1454_m; 370_m; 1170_m; 1128_m; 970_m; 823_m; 731_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.51-1.61 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 1.83-1.95 (*m*, 4 H, H₂C(2)); 2.08-2.20 (*m*, 2 H, H₂C(3)); 2.64 (*t*, *J* = 7.3, 2 H, H₂C(4)); 2.78-2.92 (*m*, 6 H, N(CH₂)₃); 3.03 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.41 (*s*, 2 H, H₂C(6)); 5.94 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(7)); 6.71 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(8)); 6.85 (*s*, 1 H, H-C(5)); 6.99 (*dd*, *J* = 8.6, 8.6, 2 H, H-C(9)); 7.42 (*dd*, *J* = 8.6, 5.4, 2 H, H-C(9)); 7.44 (*d*, *J* = 15.9, 1 H, H-C(8)); 7.55 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(10)). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): –

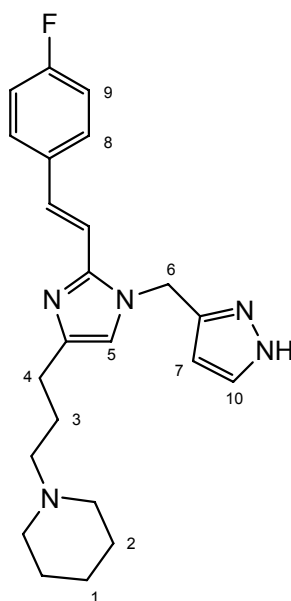
⁶¹ Zuordnung der Regioisomere mittels NOE; Einstrahlung auf H₂C(6).

112.33 (*tt*, $J(\text{F,H}) = 8.6, 5.4, 1 \text{ F, ArF}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 22.9; 23.7; 24.3; 25.9; 39.2; 42.0; 53.7; 57.6; 108.3; 112.4; 115.7 (*d*, $^2J(\text{C,F}) = 21.7$); 117.5; 128.4 (*d*, $^3J(\text{C,F}) = 8.10$); 131.8; 132.4 (*d*, $^4J(\text{C,F}) = 3.2$); 141.1; 142.0; 142.2; 144.8; 162.6 (*d*, $J(\text{C,F}) = 248.1$). HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 501.2443; Gef. 501.2445.

139: Ausbeute: 29 mg (5%). Gelbes Harz. IR (Reinsubstanz): 3374*w*; 2934*m*; 2853*w*; 2767*w*; 1636*w*; 1599*w*; 1553*w*; 1509*m*; 1455*m*; 1383*m*; 1286*m*; 1226*m*; 1172*s*; 968*m*; 819*m*; 725*s*. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.37-1.47 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.56 (*p*, $J = 5.5$, 4 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.81 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 2.28-2.36 (*m*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.50 (*t*, $J = 7.5$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 3.12 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 5.43 (*s*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 5.61 (*d*, $J = 1.7$, 1 H, $\text{H-C}(7)$); 6.63 (*d*, $J = 15.8$, 1 H, HCIm); 6.94 (*s*, 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.00 (*dd*, $J = 8.6, 8.6$, 2 H, $\text{H-C}(8)$); 7.40 (*dd*, $J = 8.6, 5.4$, 2 H, $\text{H-C}(9)$); 7.51 (*d*, $J = 1.7$, 1 H, $\text{H-C}(10)$); 7.52 (*d*, $J = 15.8$, 1 H, HCAr). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -112.58 (*tt*, $J(\text{F,H}) = 8.6, 5.4, 1 \text{ F, ArF}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 22.1; 24.5; 25.5; 26.0; 39.3; 40.1; 54.6; 58.3; 107.3; 112.6 (*d*, $^5J(\text{C,F}) = 2.0$); 115.6 (*d*, $^2J(\text{C,F}) = 21.7$); 126.7; 128.2 (*d*, $^3J(\text{C,F}) = 8.3$); 131.3; 132.6 (*d*, $^4J(\text{C,F}) = 3.4$); 142.3⁶²; 142.6; 145.1; 162.5 (*d*, $J(\text{C,F}) = 247.6$). HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 501.2443; Gef. 501.2439.

⁶² Zwei Signale überlappen zufällig.

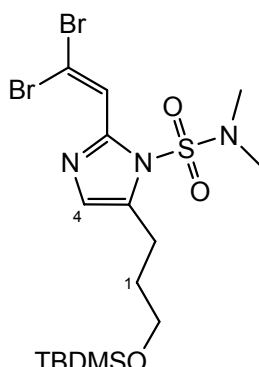
1-(3-{2-[(*E*)-2-(4-Fluorphenyl)vinyl]-1-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)-1*H*-imidazol-4-yl}propyl)piperidine (133)



Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **137** (420 mg, 0.84 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 17 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 307 mg (93%). Farbloser Feststoff. Smp. 109 °C. IR (Reinsubstanz): 3111 w ; 3050 w ; 2931 w ; 2851 w ; 2799 w ; 1599 w ; 1558 w ; 1511 m ; 1465 m ; 1439 m ; 1376 m ; 1229 m ; 1158 m ; 1046 m ; 957 m ; 852 m ; 817 m ; 751 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.42-1.51 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.55-1.65 (m , 4 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.79-1.91 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 2.31-2.47 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.54 (t , $J = 7.5$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 5.27 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 6.21 (d , $J = 2.3$, 1 H, H-C(7)); 6.92 ($br. s$, 1 H, H-C(5)); 7.08 (dd , $J = 8.8$, 8.8, 2 H, H-C(8)); 7.11 (d , $J = 16.0$, 1 H, HClm); 7.37 (d , $J = 16.0$, 1 H, HCAr); 7.59 (dd , $J = 8.8$, 5.4, 2 H, H-C(9)); 7.60 (d , $J = 2.3$, 1 H, H-C(10)). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD): -113.40 (tt , $J = 8.8$, 5.4, 1 F, ArF). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA): 21.4; 21.5; 22.7; 23.0; 44.7; 53.2; 55.8; 104.3; 107.2 (d , $^5J(\text{C},\text{F}) = 2.4$); 116.0 (d , $^2J(\text{C},\text{F}) = 22.3$); 119.7; 130.1 (d , $^3J(\text{C},\text{F}) = 8.6$); 130.7; 131.1 (d , $^4J(\text{C},\text{F}) = 3.3$); 132.6; 139.6; 143.4; 145.3; 164.4 (d , $J(\text{C},\text{F}) = 250.8$). HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_5^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 394.2402; Gef. 394.2408.

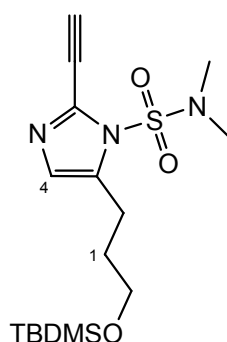
5-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-2-(2,2-dibromvinyl)-N,N-dimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid (141)



Eine Lösung von Triphenylphosphin (2.78 g, 10.6 mmol, 3.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (30 ml) wurde bei 0 °C langsam zu einer Lösung von **96** (1.33 g, 3.5 mmol, 1.0 Äquiv.), CBr₄ (1.76 g, 5.3 mmol, 1.5 Äquiv.) und 2,6-Lutidin (822 µl, 7.0 mmol, 2.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (30 ml) zugetropft und während 80 min gerührt. Dann wurde mit halbges. wässr. NaHCO₃-Lösung (30 ml) gewaschen, und die wässr. Phase wurde mit CH₂Cl₂ (80 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. das Lösungsmittel wurde am RV eingeeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 4:1). Das erhaltene farblose Öl wurde bei –20 °C langsam fest.

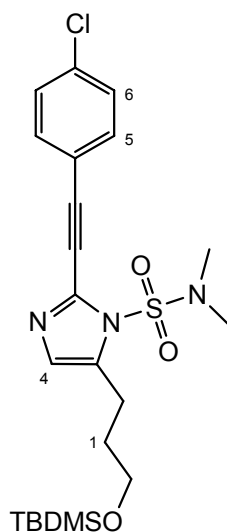
Ausbeute: 1.72 g (91%). Farbloser Feststoff. Smp. 64 °C. IR (Reinsubstanz): 3053_w; 2953_w; 2927_w; 2856_w; 1609_w; 1566_w; 1470_w; 1415_w; 1392_m; 1197_m; 1159_m; 968_m; 874_m; 779_m; 760_m; 723_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.05 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.89 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 1.83-1.94 (m, 2 H, H₂C(1)); 2.81-2.87 (m, 2 H, H₂CIm); 2.88 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 3.69 (t, *J* = 6.0, 2 H, CH₂O); 6.92 (t, ²*J* = 1.1, 1 H, H-C(4)); 7.77 (s, 1 H, HCCBr₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): –5.4; 18.2; 22.9; 25.8; 31.1; 38.0; 61.9; 96.3; 126.6; 127.5; 134.7; 143.2. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₆H₃₀Br₂N₃O₃SSi⁺ ([*M*+H]⁺): 532.0118; Gef. 532.0116. EA Ber. für C₁₆H₂₉Br₂N₃O₃SSi (531.38): C 36.17, H 5.50, N 7.91, O 9.03, Si 5.29, S 6.03, Br 30.07; Gef. C 36.38, H 5.47, N 7.85.

5-(3-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-2-ethinyl-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (142)



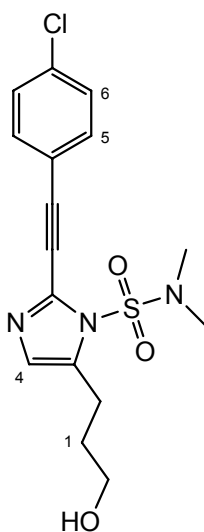
Zu einer Lösung von **141** (1.56 g, 2.9 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (15 ml) wurde bei –78 °C langsam *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 4.6 ml, 7.3 mmol, 2.5 Äquiv.) zugetropft, wobei sich die Lösung sofort intensiv rot verfärbte. Nach 1.5 h Rühren war die Lösung gelb, und DC-Kontrolle ergab vollständigen Umsatz. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (2 ml) gestoppt. Dann wurde Wasser (20 ml) zugegeben und mit EtOAc (2 x 100 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV eingeeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 7:3 → 1:1).

Ausbeute: 855 mg (78%). Brauner Feststoff. Smp. 70 °C. IR (Reinsubstanz): 3171_w; 2929_w; 2857_w; 2109_w; 1558_w; 1471_w; 1458_w; 1420_m; 1397_m; 1255_m; 1175_s; 1096_s; 1072_m; 1051_m; 960_s; 830_s; 773_s; 721_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.05 (*s*, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.89 (*s*, 9 H, C(CH₃)₃); 1.83-1.94 (*m*, 2 H, H₂C(1)); 2.83-2.89 (*m*, 2 H, H₂CIm); 2.98 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 3.40 (*s*, 1 H, Acetylen); 3.68 (*t*, *J* = 6.0, 2 H, CH₂O); 6.80 (*t*, ²*J* = 1.1, 1 H, H-C(4)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): –5.2; 18.4; 23.1; 26.0; 31.3; 38.6; 62.0; 73.9; 81.8; 127.8; 130.1; 135.3. HR-MS (MALDI): Ber. für C₁₆H₂₉N₃O₃SSi⁺ ([*M*+*H*]⁺): 372.1772; Gef. 372.1769.

5-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-2-[(4-chlorphenyl)ethinyl]-N,N-dimethyl-1H-imidazol-1-sulfonamid (143)

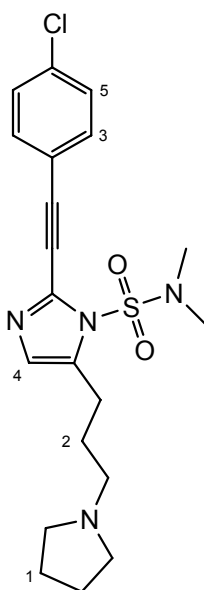
Eine Lösung des Acetylens **142** (200 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äquiv.) und von 4-Iodchlorbenzol (256 mg, 1.08 mmol, 2.0 Äquiv.) in THF (5.4 ml) und Et₃N (5.4 ml) wurde während 30 min im Ultraschallbad unter Argon entgast. Dann wurden bei 0 °C [Pd(PPh₃)₄] (25 mg, 21.5 μmol, 0.04 Äquiv.) gefolgt von CuI (6.2 mg, 32.3 μmol, 0.06 Äquiv.) zugegeben, während 30 min bei 0 °C und dann während 15 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (40 ml) gestoppt, und es wurde mit EtOAc (2 x 100 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 7:3).

Ausbeute: 229 mg (88%). Farbloser Feststoff. Smp. 95 °C. IR (Reinsubstanz): 3045_w; 2956_w; 2926_w; 2880_w; 2851_w; 1556_w; 1499_w; 1471_w; 1459_w; 1418_w; 1389_m; 1337_w; 1249_w; 1192_m; 1173_m; 1097_s; 1086_s; 969_s; 830_s; 821_s; 723_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.06 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.90 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 1.85-1.95 (m, 2 H, H₂C(1)); 2.85-2.92 (m, 2 H, H₂CIm); 2.98 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 3.70 (t, J = 6.0, 2 H, CH₂O); 6.85 (br. s, 1 H, H-C(4)); 7.34 (d, J = 8.7, 2 H, H-C(5)); 7.50 (d, J = 8.7, 2 H, H-C(6)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): -5.1; 18.4; 23.2; 26.0; 31.3; 38.6; 62.0; 80.9; 92.0; 120.1; 128.1; 128.9; 131.3; 132.8; 135.3; 135.4. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₂H₃₃ClN₃O₃SSi⁺ ([M+H]⁺): 482.1695; Gef. 482.1705.

2-[(4-Chlorphenyl)ethinyl]-5-(3-hydroxypropyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (144)

Entschützung gemäss AAV9 mit Silylether **143** (606 mg, 1.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 1.38 ml, 1.38 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (13 ml).

Ausbeute: 438 mg (95%). Farbloser Feststoff. Smp. 107 °C. IR (Reinsubstanz): 3366 w ; 2926 w ; 2851 w ; 1555 w ; 1497 w ; 1456 w ; 1419 w ; 1390 m ; 1176 m ; 1088 m ; 1060 m ; 977 m ; 964 m ; 828 m ; 722 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.46 (*br. s*, 1 H, OH); 1.91-2.02 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.90-2.95 (*m*, 2 H, H_2CIm); 2.99 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.70-3.78 (*m*, 2 H, CH_2OH); 6.88 (*br. s*, 1 H, H-C(4)); 7.34 (*d*, $J = 8.8$, 2 H, H-C(5)); 7.51 (*d*, $J = 8.8$, 2 H, H-C(6)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 23.1; 31.5; 38.6; 61.8; 80.7; 92.1; 120.0; 128.3; 128.9; 131.3; 132.8; 135.0; 135.5. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 368.0830; Gef. 368.0821.

2-[(4-Chlorphenyl)ethinyl]-*N,N*-dimethyl-5-[3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (145)

Synthese gemäss AAV11 Methode B mit Alkohol **144** (424 mg, 1.15 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (169 µl, 1.21 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (100 µl, 1.26 mmol, 1.1 Äquiv.) und Pyrrolidin (477 µl, 5.76 mmol, 5.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (2.9 ml). Nach 4 h Rühren wurde erneut Pyrrolidin (477 µl, 5.76 mmol, 5.0 Äquiv.) zugegeben.

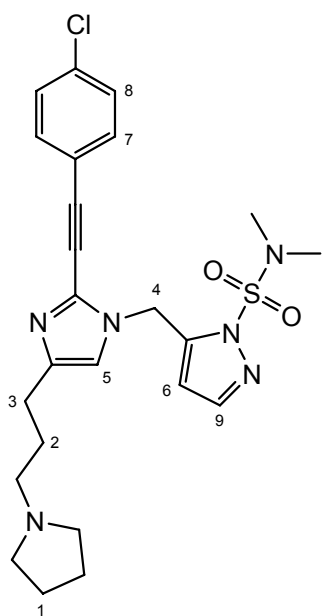
Ausbeute: 445 mg (92%). Farbloser Feststoff. Smp. 84 °C. IR (Reinsubstanz): 2967_w; 2949_w; 2870_w; 2788_w; 1556_m; 1496_m; 1456_m; 1422_m; 1304_m; 1267_m; 1192_m; 1174_m; 1095_m; 1086_m; 970_m; 830_m; 819_m; 730_m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.75-1.82 (*m*, 4 H, H₂C(1)); 1.86-1.98 (*m*, 2 H, H₂C(2)); 2.50-2.58 (*m*, 6 H, N(CH₂)₃); 2.82-2.90 (*m*, 2 H, H₂CIm); 2.98 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 6.87 (*t*, ²*J* = 1.0, 1 H, H-C(4)); 7.34 (*d*, *J* = 8.8, 2 H, H-C(3)); 7.50 (*d*, *J* = 8.8, 2 H, H-C(5)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 23.5; 24.7; 27.8; 38.5; 54.2; 55.7; 80.9; 92.0; 120.0; 128.2; 128.8; 131.1; 132.8; 135.3⁶³. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₀H₂₆ClN₄O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 419.1303; Gef. 419.1303.

⁶³ Zwei Signale überlappen zufällig.

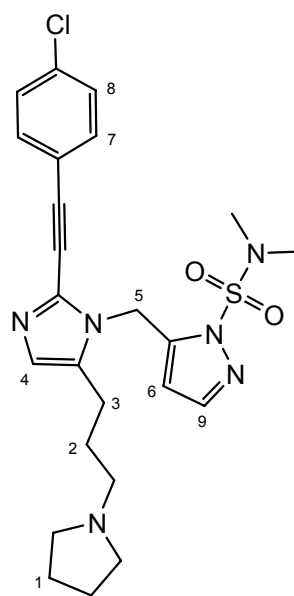
5-({2-[(4-Chlorphenyl)ethinyl]-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1*H*-imidazol-1-yl}methyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (147)

und

5-({2-[(4-Chlorphenyl)ethinyl]-5-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1*H*-imidazol-1-yl}methyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (148)

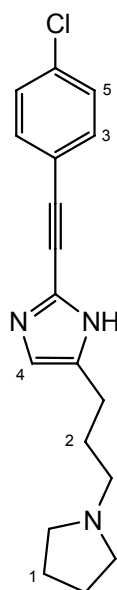


147



148

Sulfamoylimidazol **145** (420 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäss AAV8 Methode A mit HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 20 ml, 28.0 Äquiv.) entschützt. Chromatographische Reinigung ergab Imidazol 2-[(4-Chlorphenyl)ethinyl]-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1*H*-imidazol (**146**), welches direkt weiterverwendet wurde.



146: Ausbeute: 292 mg (93%). Farbloser Feststoff. Smp. 143 °C. IR (Reinsubstanz): 2928 w ; 2873 w ; 2787 w ; 1576 m ; 1488 m ; 1420 m ; 1394 m ; 1125 m ; 1087 m ; 1014 m ; 883 m ; 828 m ; 771 m . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.78-1.94 (m , 6 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$ und $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.49-2.67 (m , 8 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ und H_2CIm); 6.86 (s , 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.41 (d , $J = 8.8$, 2 H, $\text{H-C}(3)$); 7.52 (d , $J = 8.8$, 2 H, $\text{H-C}(5)$). HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_3^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 314.1419; Gef. 314.1411.

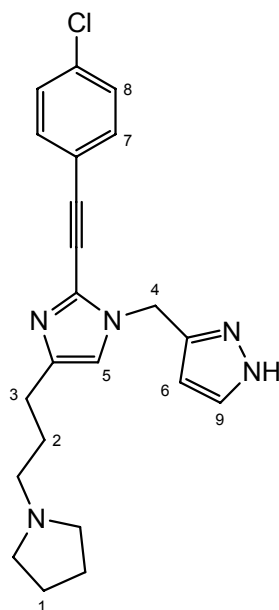
Die Umsetzung zu **147** und **148** erfolgte gemäss AAV12 mit Imidazol **146** (282 mg, 0.90 mmol, 1.0 Äquiv.), Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 54 mg, 1.35 mmol, 1.5 Äquiv.) und Bromid **54** (289 mg, 1.08 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (7.5 ml).

147: Ausbeute: 335 mg (74%). Gelbes Harz. IR (Reinsubstanz): 2939 w ; 2795 w ; 1549 m ; 1502 m ; 1457 m ; 1415 m ; 1384 m ; 1287 m ; 1172 s ; 1131 m ; 1087 m ; 972 m ; 828 m ; 726 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.78-1.85 (m , 4 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.86-1.98 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.54-2.67 (m , 8 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ und $\text{H}_2\text{C}(3)$); 3.02 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 5.52 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 6.01 (d , $J = 1.7$, 1 H, $\text{H-C}(6)$); 6.85 (s , 1 H, $\text{H-C}(5)$); 7.31 (d , $J = 8.8$, 2 H, $\text{H-C}(7)$); 7.41 (d , $J = 8.8$, 2 H, $\text{H-C}(8)$); 7.58 (d , $J = 1.7$, 1 H, $\text{H-C}(9)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 23.3; 26.3; 28.2; 38.9; 42.6; 54.0; 55.8; 79.1; 92.0; 108.1; 117.2; 120.0; 128.8; 131.0; 132.7; 135.2; 142.0; 142.1; 143.8. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 501.1834; Gef. 501.1823.

148: Ausbeute: 28 mg (6%). Gelbes Harz. IR (Reinsubstanz): 2938 w ; 2971 w ; 1552 w ; 1498 m ; 1455 m ; 1416 m ; 1385 s ; 132 m ; 1283 m ; 1173 s ; 1125 m ; 1087 m ; 969 m ; 821 m ; 801 m ; 720 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.75-1.91 (m , 6 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$ und

H₂C(2)); 2.46-2.59 (*m*, 8 H, N(CH₂)₃ und H₂C(3)); 3.03 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 5.54 (*s*, 2 H, H₂C(5)); 5.60 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(6)); 6.96 (*s*, 1 H, H-C(4)); 7.28 (*d*, *J* = 8.8, 2 H, H-C(7)); 7.35 (*d*, *J* = 8.8, 2 H, H-C(8)); 7.53 (*d*, *J* = 1.7, 1 H, H-C(9)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 22.1; 23.5; 27.3; 39.1; 41.4; 54.1; 55.2; 79.4; 91.6; 106.9; 120.0; 127.6; 128.7; 131.6; 132.7; 133.2; 135.1; 142.3; 142.6. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₄H₃₀ClN₆O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 501.1834 ; Gef. 501.1825.

3-({2-[(4-Chlorphenyl)ethinyl]-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-pyrazol (140)

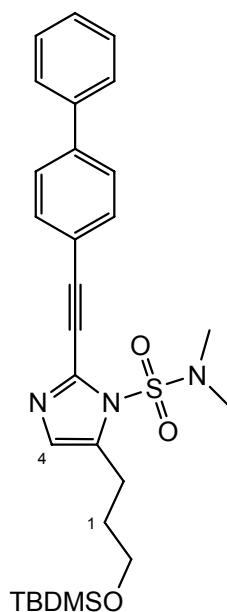


Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **147** (335 mg, 0.67 mmol, 1.0 Äquiv.) und HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 14 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 248 mg (94%). Farbloser Feststoff. Smp. 96 °C. IR (Reinsubstanz): 3443*w*; 3117*w*; 3053*w*; 2966*w*; 2882*w*; 2800*w*; 1684*w*; 1549*m*; 1502*w*; 1460*m*; 1447*m*; 1417*m*; 1366*m*; 1117*m*; 1087*m*; 842*m*; 826*m*; 754*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.76-1.90 (*m*, 6 H, H₂C(1) und H₂C(2)); 2.47-2.57 (*m*, 8 H, N(CH₂)₃ und H₂C(3)); 5.30 (*s*, 2 H, H₂C(4)); 6.27 (*d*, *J* = 2.3, 1 H, H-C(6)); 7.01 (*br. s*, 1 H, H-C(5)); 7.42 (*d*, *J* = 8.8, 2 H, H-C(7)); 7.56 (*d*, *J* = 8.8, 2 H, H-C(8)); 7.62 (*d*, *J* = 2.3, 1 H, H-C(9)). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD + 2 Tropfen TFA): 23.1; 24.0; 25.7; 47.2;

55.0; 55.2; 72.9; 102.3; 105.7; 118.9; 121.7; 129.2; 130.5; 131.9; 134.9; 135.5; 138.9; 146.1. HR-MS (MALDI): Ber. für $C_{22}H_{24}ClN_5^+$ ($[M+H]^+$): 394.1793; Gef. 374.1793.

2-(4-Biphenylethynyl)-5-(3- $\{tert\text{-butyl(dimethyl)silyl}\}$ oxy}propyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (150)

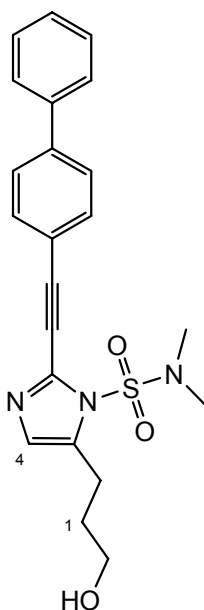


Eine Lösung des Acetylens **142** (100 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äquiv.) und von 4-Brombiphenyl (125 mg, 0.54 mmol, 2.0 Äquiv.) in Et_3N (5.4 ml) wurde während 30 min im Ultraschallbad unter Argon entgast. Dann wurden bei 0 °C $[Pd(PPh_3)_4]$ (12.5 mg, 10.8 μmol , 0.04 Äquiv.), gefolgt von CuI (3.1 mg, 16.1 μmol , 0.06 Äquiv.), zugegeben und während 1 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde während 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (20 ml) gestoppt, und es wurde mit $EtOAc$ (2 x 50 ml) extrahiert. Die komb. org. Phasen wurden mit ges. wässr. $NaCl$ -Lösung (40 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am RV eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/ $EtOAc$ 7:3).

Ausbeute: 70 mg (50%). Farbloser Feststoff. Smp. 110 °C. IR (Reinsubstanz): 2954 w ; 2925 w ; 2853 w ; 1555 w ; 1470 w ; 1416 m ; 1390 m ; 1337 m ; 1254 m ; 1171 m ; 1096 m ; 1081 m ; 1063 m ; 961 m ; 828 s ; 764 m ; 724 m . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.07 (s , 6 H, $Si(CH_3)_2$); 0.91 (s , 9 H, $C(CH_3)_3$); 1.86-1.96 (m , 2 H, $H_2C(1)$); 2.87-2.94 (s , 2 H, H_2Clm); 3.01 (s , 6 H, $N(CH_3)_2$); 3.71 (t , $J = 6.0$, 2 H, CH_2O); 6.86 (s , 1 H, H-

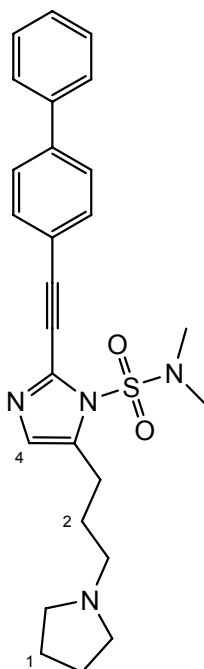
C(4)); 7.35-7.49 (*m*, 3 H, arom.); 7.57-7.67 (*m*, 6 H, arom.). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): -5.2; 18.4; 23.3; 26.0; 31.3; 38.6; 62.0; 80.6; 93.2; 120.4; 127.0; 127.1; 127.8; 128.0; 128.8; 131.5; 132.1; 135.2; 139.9; 142.0. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}^+$ ($[M+H]^+$): 524.2398; Gef. 524.2399.

2-(4-Biphenylethynyl)-5-(3-hydroxypropyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (151)



Entschützung gemäss AAV9 mit Silylether **150** (230 mg, 0.44 mmol, 1.0 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 570 μl , 0.57 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (4.5 ml).

Ausbeute: 165 mg (92%). Farbloser Feststoff. Smp. 148 °C. IR (Reinsubstanz): 3326w; 2934w; 2871w; 2219w; 1563w; 1386m; 1367m; 1335m; 1170m; 1100m; 1053m; 968m; 767m; 731m; 700m. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.52 (*br. s*, 1 H, OH); 1.92-2.03 (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.91-2.99 (*m*, 2 H, H_2CIm); 3.03 (*s*, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.73 (*m*, 2 H, CH_2O); 6.89 (*t*, $^2J = 1.0$, 1 H, H-C(4)); 7.35-7.50 (*m*, 3 H, arom.); 7.57-7.68 (*m*, 1 H, 6 H, arom.). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 22.9; 31.4; 38.5; 61.7; 80.4; 93.3; 120.3; 126.7; 127.1; 127.8; 128.2; 128.8; 131.5; 132.1; 135.0; 140.0; 142.1. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ ($[M+H]^+$): 410.1533; Gef. 410.1540.

2-(4-Biphenylethynyl)-*N,N*-dimethyl-5-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (152)

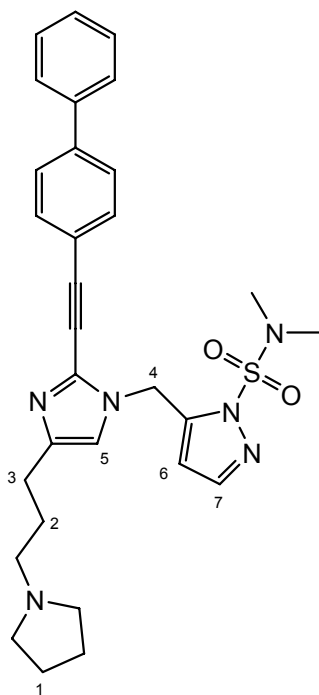
Synthese gemäss AAV11 Methode B mit Alkohol **151** (155 mg, 0.38 mmol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (55 µl, 0.40 mmol, 1.05 Äquiv.), Methansulfonsäurechlorid (33 µl, 0.42 mmol, 1.1 Äquiv.) und Pyrrolidin (600 µl, 7.60 mmol, 20.0 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (2.0 ml). Das erhaltene gelbe Öl wurde mit Toluol (3 x 100 ml) azeotropiert und anschliessend mit Et₂O ausgefällt.

Ausbeute: 148 mg (85%). Gelber Feststoff. Smp. 118 °C. IR (Reinsubstanz): 2936_w; 2870_w; 2783_w; 1553_w; 1488_w; 1456_w; 1419_m; 1393_m; 1351_w; 1334_m; 1281_m; 1267_m; 1171_s; 1153_m; 1127_m; 1097_m; 971_s; 766_s; 729_s. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.75-1.83 (*m*, 4 H, H₂C(1)); 1.92 (*p*, *J* = 7.5, 2 H, H₂C(2)); 2.47-2.57 (*m*, 6 H, N(CH₂)₃); 2.87 (*t*, *J* = 7.5, 2 H, H₂C(1_m)); 3.01 (*s*, 6 H, N(CH₃)₂); 6.88 (*t*, ²*J* = 0.9, 1 H, H-C(4)); 7.33-7.49 (*m*, 3 H, arom.); 7.56-7.68 (*m*, 6 H, arom.). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 23.6; 24.3; 27.9; 38.6; 54.3; 55.8; 80.6; 93.2; 120.4; 127.0; 127.1; 127.8; 128.2; 128.8; 131.4; 132.1; 135.3; 140.0; 142.0. HR-MS (MALDI): Ber. für C₂₆H₃₁N₄O₂S⁺ ([*M*+H]⁺): 463.2162; Gef. 463.2166.

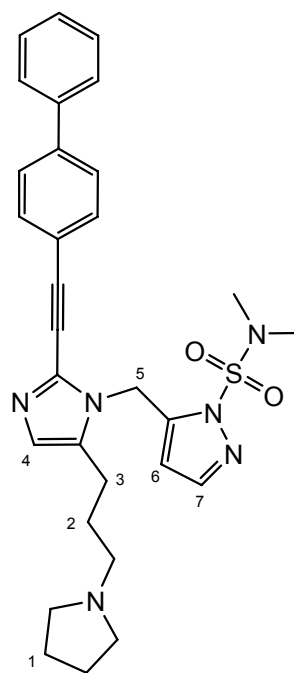
5-({2-(4-Biphenylethynyl)-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1H-imidazol-1-yl}methyl)-N,N-dimethyl-1H-pyrazol-1-sulfonamid (154)⁶⁴

und

5-({2-(4-Biphenylethynyl)-5-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1H-imidazol-1-yl}methyl)-N,N-dimethyl-1H-pyrazol-1-sulfonamid (155)⁶⁴



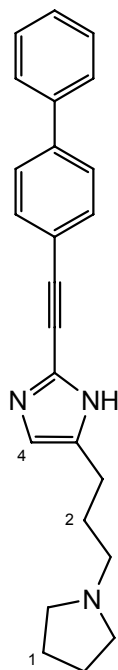
154



155

Sulfamoylimidazol **152** (140 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde gemäss AAV8 Methode A mit HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 6 ml, 28 Äquiv.) entschützt. Das erhaltene Imidazol **2-(4-Biphenylethynyl)-4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1H-imidazol (153)** wurde direkt weiterverwendet.

⁶⁴ Zuordnung der Regioisomere durch Vergleich mit **147** und **148**.



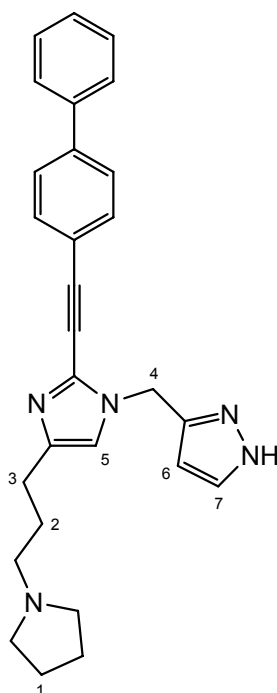
153: Ausbeute: 104 mg (97%). Farbloser Feststoff. Smp. 212 °C. IR (Reinsubstanz): 2926 w ; 2793 w ; 1580 w ; 1485 w ; 1396 m ; 1353 w ; 1208 m ; 1127 m ; 1006 m ; 840 s ; 761 s ; 695 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.81-1.91 (m , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.93-2.00 (m , 4 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.60-2.73 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.76-2.84 (m , 2 H, H_2CIm); 6.81 (s , 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.33-7.49 (m , 3 H, arom.); 7.56-7.62 (m , 6 H, arom.). HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 356.2121; Gef. 356.2127.

Die Umsetzung zu **154** und **155** erfolgte gemäss AAV12 mit Imidazol **153** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äquiv.), Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 17 mg, 0.42 mmol, 1.5 Äquiv.) und Bromid **54** (90.5 mg, 0.34 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (1.5 ml)

154: Ausbeute: 124 mg (81%). Farbloses Harz. IR (Reinsubstanz): 2934 w ; 2792 w ; 1549 m ; 1492 m ; 1446 m ; 1415 m ; 1385 s ; 1285 m ; 1172 s ; 1130 s ; 972 m ; 841 m ; 763 m ; 724 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.75-1.82 (m , 4 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.91 (p , $J = 7.7$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.51-2.58 (m , 8 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ und $\text{H}_2\text{C}(3)$); 2.62 (t , $J = 7.7$, 1 H, H_2CIm); 2.99 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 5.52 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 6.02 (d , $J = 1.6$, 1 H, $\text{H-C}(6)$); 6.83 (s , 1 H, $\text{H-C}(5)$); 7.30-7.45 (m , 3 H, arom.); 7.53-7.55 (m , 6 H, arom.); 7.57 (d , $J = 1.6$, 1 H, $\text{H-C}(7)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 23.5; 26.6; 28.6; 39.1; 42.8; 54.2; 56.0; 78.9; 93.2; 108.2; 117.0; 120.3; 126.9; 127.0; 127.7; 128.1; 128.8; 131.3; 132.0; 140.0; 141.7; 142.1; 142.2; 143.7. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 543.2537; Gef. 543.2543.

155: Ausbeute: 15 mg (10%). Farbloser Feststoff. Smp. 66 °C. IR (Reinsubstanz): 2938 w ; 2807 w ; 1553 w ; 1488 w ; 1449 m ; 1417 m ; 1368 s ; 1289 m ; 1167 s ; 1131 m ; 981 m ; 918 m ; 838 m ; 723 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.76-1.82 (m , 4 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 1.86 (p , $J = 7.5$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.47-2.53 (m , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.56 (t , $J = 7.5$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 3.03 (s , 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 5.58 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 5.63 (d , $J = 1.6$, 1 H, $\text{H-C}(6)$); 6.98 (s , 1 H, $\text{H-C}(4)$); 7.32-7.57 (m , 9 H, arom.); 7.58 (d , $J = 1.6$, 1 H, $\text{H-C}(7)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 22.1; 23.5; 27.2; 39.1; 41.5; 54.1; 55.2; 79.1; 92.7; 107.0; 120.3; 126.9; 126.9; 127.5; 127.7; 128.8; 132.0; 132.9; 139.9; 141.7; 142.3⁶⁵; 142.7. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 543.2537; Gef. 543.2537.

⁶⁵ Zwei Signale überlappen zufällig.

3-({2-(4-Biphenylethynyl)-4-[3-(1-pyrrolidiny)propyl]-1H-imidazol-1-yl}methyl)-1H-pyrazol (149)

Entschützung gemäss AAV8 Methode B mit Sulfamoylpyrazol **154** (114 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äquiv.) bei 0 °C in einer HCl-Lösung (1.4 M in MeOH, 4.2 ml, 28.0 Äquiv.).

Ausbeute: 85 mg (93%). Farbloser Feststoff. Smp. 161 °C. IR (Reinsubstanz): 3136 w ; 3061 w ; 2932 w ; 2786 w ; 1553 m ; 1447 m ; 1417 m ; 1375 m ; 1185 m ; 1125 m ; 1059 m ; 990 m ; 865 m ; 840 s ; 762 s . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.77-1.94 (m , 6 H, $\text{H}_2\text{C}(1)$ und $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2.56 (m , 8 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ und $\text{H}_2\text{C}(3)$); 5.32 (s , 2 H, $\text{H}_2\text{C}(4)$); 6.29 (d , $J = 2.3$, 1 H, H-C(6)); 7.00 (s , 1 H, H-C(5)); 7.32-7.48 (m , 3 H, arom.); 7.61-7.70 (m , 7 H, arom. und H-C(7)). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 2$ Tropfen TFA): 23.1; 24.0; 25.7; 47.2; 55.0; 55.3; 72.7; 103.9; 105.7; 119.0; 121.5; 128.1; 128.6; 129.5; 130.2; 131.9; 134.0; 135.3; 135.4; 140.8; 145.6; 146.2. HR-MS (MALDI): Ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_5^+$ ($[M+\text{H}]^+$): 436.2496; Gef. 436.2488.

4.5 HPLC-Assay

Die Reaktion zur Bestimmung der katalytischen Aktivität der Thymidin Kinasen (HSV1 TK oder VZV TK) wurde bei 37 °C in Gegenwart oder in Abwesenheit der potentiellen Dimerisierungsinhibitoren (1 mM) im Endvolumen von 75 µl durchgeführt, welches folgende Komponenten in der angegebenen Endkonzentration enthielt:

8 µg	TK
2.5 mM	dT
5.0 mM	ATP
5.0 mM	MgCl ₂
50 mM	TRIS-Puffer, pH 7.2

Nach einer Inkubationszeit von 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Ethylendiamintetraacetat (EDTA) (50 mM, 625 µl) gestoppt.

Die erhaltenen Reaktionsmischungen wurden mittels einer *La Chrom L-7400 HPLC* und einer *Reversed Phase LiChroCART 250-4 RP-18E* Säule der Firma *Merck* analysiert. Von jeder Probe wurden im Triplikat 50 µl über eine Injektionsschleife eingespritzt. Die Trennung wurde unter isokratischen Bedingungen bei einer Temperatur von 22 ± 3 °C mit einer Flussrate von 1 ml/min durchgeführt. Die Detektion erfolgte im UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 nm.

Laufmittel:

0.2 M wässr. NaH ₂ PO ₄
25 mM wässr. Bu ₄ NHSO ₄
3% MeOH

Wurde HEPES (50 mM, pH 7.2) als Puffer verwendet und nur während 15 min inkubiert, konnte keine Aktivierung der VZV TK beobachtet werden. Sämtliche weiteren Parameter wurden beibehalten.

4.6 Gelfiltrations-Chromatographie

Die Bestimmung des Molekulargewichts von VZV TK5x wurde durch Gelfiltrations-Chromatographie mit einer *Amersham Biosciences FPLC* und einer *Superdex 200 10/300 GL FPLC*-Säule der Firma *Amersham* bei einer Temperatur von 22 ± 3 °C durchgeführt. Die Proben wurden im Triplikat über eine Injektionsschleife mit einem Volumen von 1 ml eingespritzt, mit einer Flussrate von 0.6 ml/min eluiert und im UV-Licht bei 280 nm detektiert.

Laufmittel:

20 mM	TRIS-HCl, pH 7.4
150 mM	NaCl
1 mM	EDTA

Es wurden Eichproteine in der vom Hersteller *Sigma-Aldrich* empfohlenen Konzentration benutzt (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1 Eichproteine zur Bestimmung des Molekulargewichts von VZV TK5x.

	<i>M</i> (kDa)	Konzentration (mg/ml)	Retentionszeit (min)
β-Amylase	200	4	11.56
Alkohol-Dehydrogenase	150	5	12.55
Rinderserumalbumin (BSA)	66	10	13.79
Carbonic-Anhydrase	26	3	16.12
Cytochrom c	12.4	2	17.60

Anhand der Eichproteine wurde eine Regressionsgleichung (Gleichung 4.1) ermittelt, welche zur Berechnung des unbekanntes Molekulargewichts von VZV TK5x diente.

$$y = 41926 \cdot e^{-0.4585x} \quad (r^2 = 0.9905)$$

Gleichung 4.1 Regressionsgleichung zur Berechnung des Molekulargewichts von VZV TK5x.

4.7 Native PAGE

Die Gelelektrophorese wurde gemäss einer in der Literatur beschriebenen Methode [88, 121, 148] bei 23 ± 2 °C durchgeführt. Dazu wurden 0.75 mm dicke *Slab*-Gele verwendet.

Die Sammelgele (0.7 cm) enthielten 3.45% Polyacrylamid, 10% Sucrose, 0.1 mM dT, 1.2 mM MgCl₂, und 0.1 % TMEDA in einem Puffer (0.5 M TRIS-HCl, pH 6.8).

Die Trenngele (5.5 cm) enthielten 8%, 9%, 10% oder 11% Acrylamid, 0.1 mM dT, 1.2 mM MgCl₂, und 0.05 % TMEDA in einem Puffer (1.5 M TRIS-HCl, pH 8.8) in Gegenwart oder in Abwesenheit von 0.5 mM Verbindung **90**.

Der *Running Buffer* enthielt 25 mM TRIS-HCl (pH 8.4), 0.2 M Glycin, 0.1 mM dT, 1.2 mM MgCl₂.

Der Puffer für die Proben enthielt 10% Glycerin und 0.5% Bromphenolblau. Die Proteinmenge einer Probe lag im Bereich von 2-5 mg.

Die Elektrophorese wurde während 4 h bei einem konstanten Strom von 15 mA durchgeführt. Die Polyacrylamid-Gele wurden mit *Comassie Blue* angefärbt. Es wurden die folgenden Eichproteine verwendet (Tabelle 4.2):

Tabelle 4.2 *Eichproteine zur Bestimmung des Molekulargewichts von VZV TK in Gegenwart von Imidazol 90.*

	<i>M</i> (kDa)	<i>Proteinmenge</i> (μ g)
a-Lactoglobulin	14.2	5
Carbonic-Anhydrase	29	5
Albumin aus Hühnerei	45	5
Rinderserumalbumin (BSA), Monomer	66	2.5
Rinderserumalbumin (BSA), Dimer	132	2.5

Die Steigungen in den *Ferguson Plots* führten zu einer Regressionsgeraden, welche zur Berechnung des Molekulargewichts der VZV TK in Gegenwart von Imidazol **90** diente (Gleichung 4.2).

$$y = -0.061 \cdot x - 3.9436 \quad (r^2 = 0.9754)$$

Gleichung 4.2 *Aus den Ferguson-Plots resultierende Regressionsgleichung zur Berechnung des Molekulargewichts der VZV TK in Gegenwart von Imidazol 90.*

4.8 Thermische Denaturierungskurven: CD-Spektroskopie

Die thermischen Denaturierungskurven wurden mit einem *JASCO J815* Spektropolarimeter, ausgestattet mit einem *PFD 3505* Temperaturkontroller, gemessen. Die Messungen der Schmelzkurven der VZV TK fanden in Gegenwart verschiedener Kombinationen von Liganden statt. Dazu wurden folgende Konzentrationen gewählt:

VZV TK	0.4 mg/ml, 5 μ M (10 μ M Bindungstaschen)
Imidazol 90	10 μ M
dT	500 μ M
ATP	500 μ M

Die VZV TK und die entsprechenden Liganden wurden in einem HEPES-Puffer (20 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7.4) mit 0.5% DMSO und 2.5 mM EDTA gelöst. Bei 20 °C wurden zuerst UV-Spektren im Wellenlängenbereich von 180-280 nm gemessen.

Anschliessend wurden die Schmelzkurven mit den folgenden Parametern gemessen: Pfadlänge der Küvette: 0.5 mm, Bandbreite: 2 nm, *Data Pitch*: 1 nm, Empfindlichkeit: 20 mdeg. Das CD-Signal wurde bei einer Wellenlänge von 220 nm in einem Temperaturbereich von 20-90 °C und einer Heizrate von 40 °C/h aufgenommen. Die Scans wurden gemittelt und mittels einer *Fourier*-Transform-Routine durch die Software des *JASCO*-Instruments geglättet.

5. Anhang

5.1 NOE-Spektren zur Zuordnung der Regioisomere

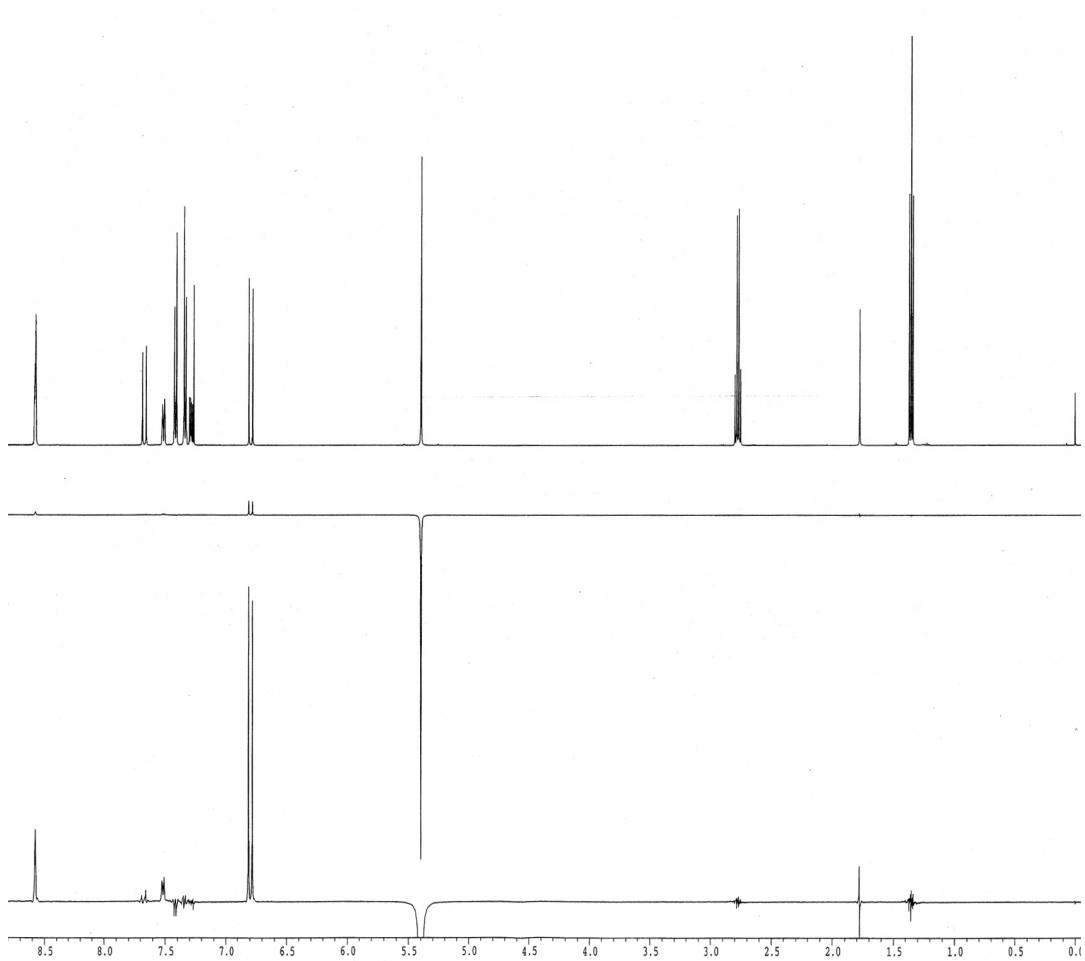
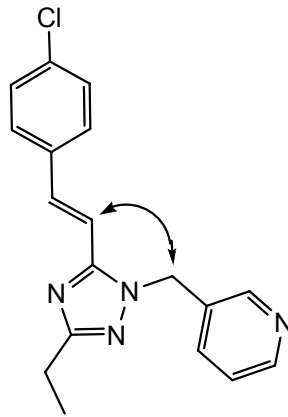


Abb. 5.1 $^1\text{H-NOE}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 45.

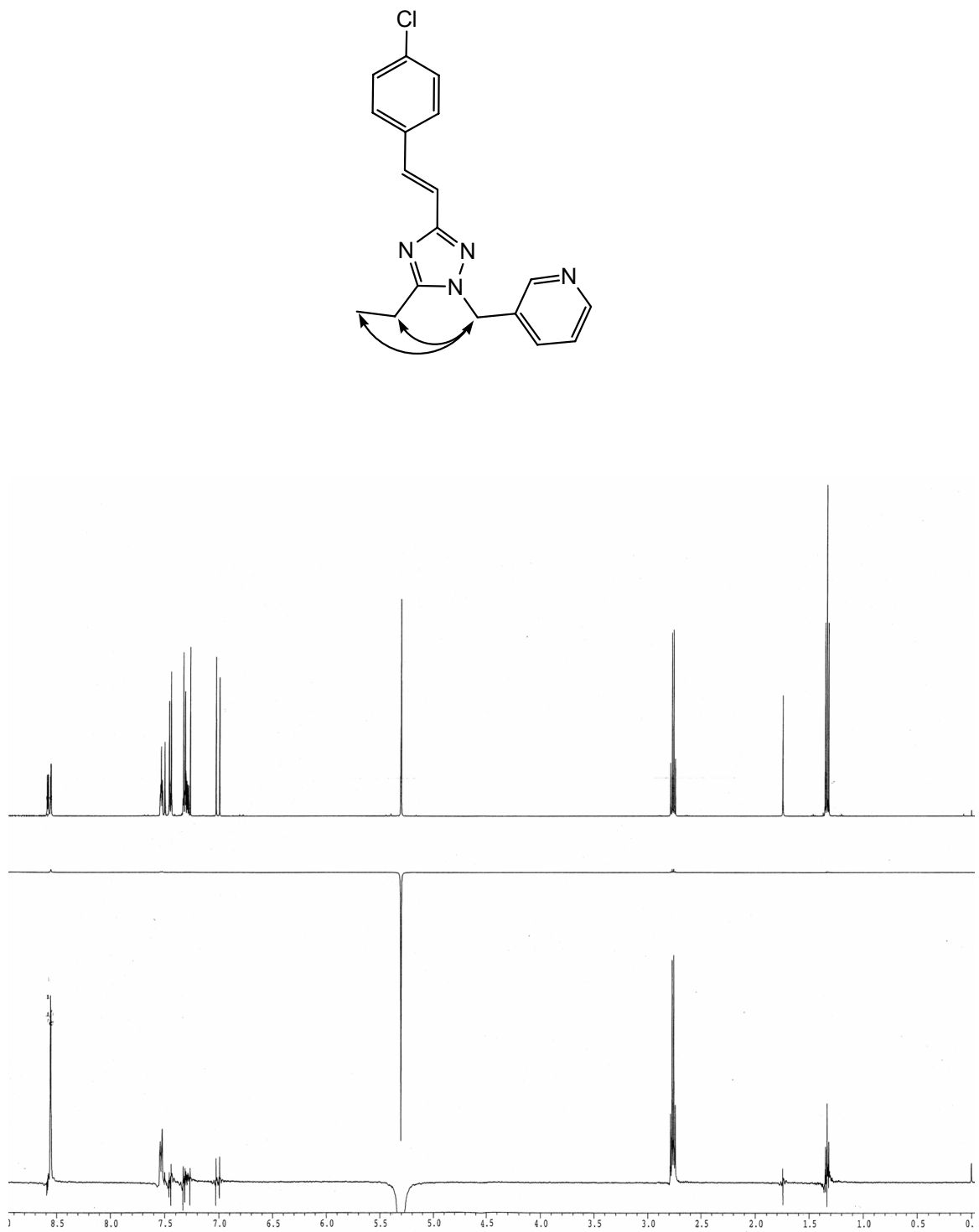


Abb. 5.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 48.

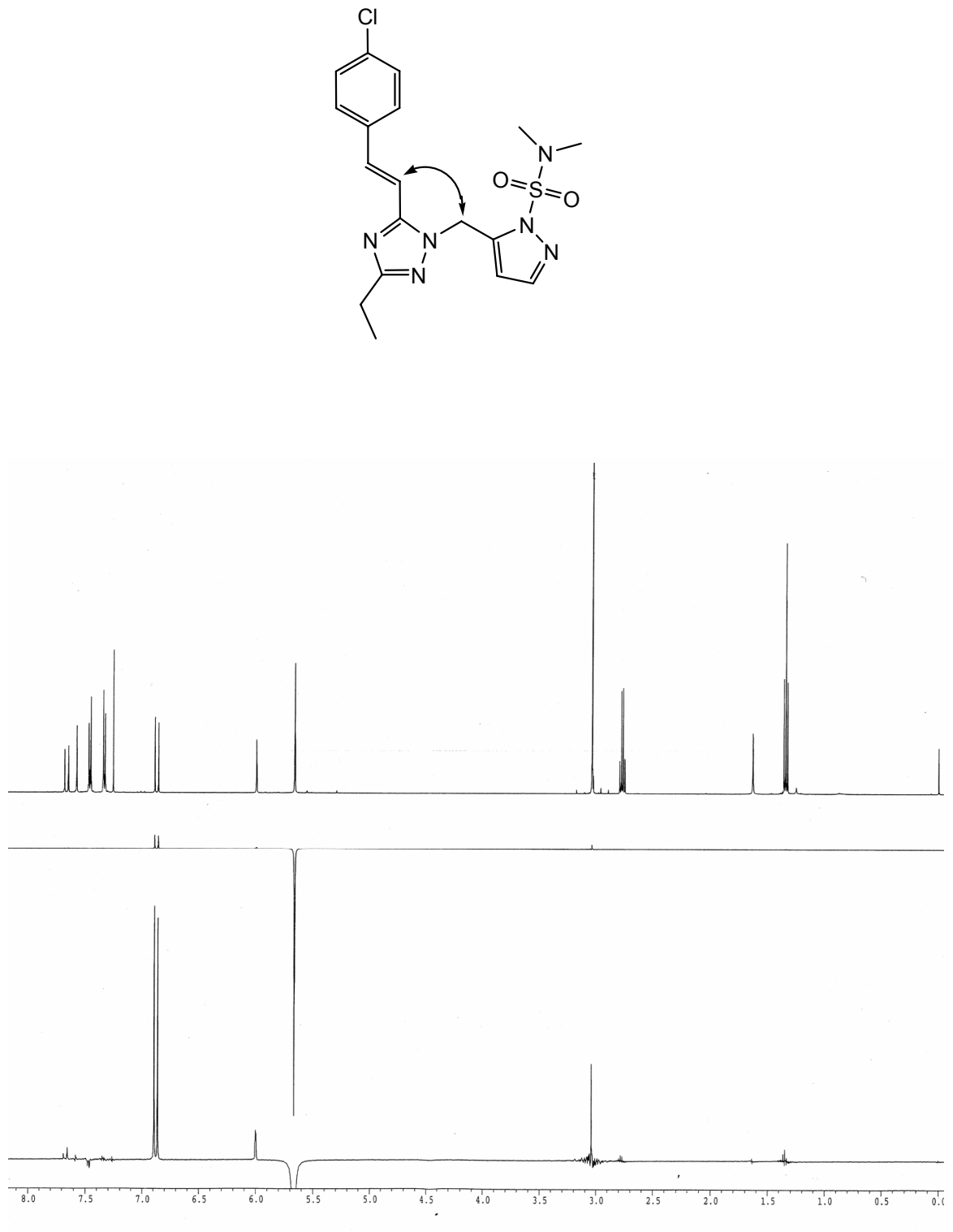


Abb. 5.3 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 60.

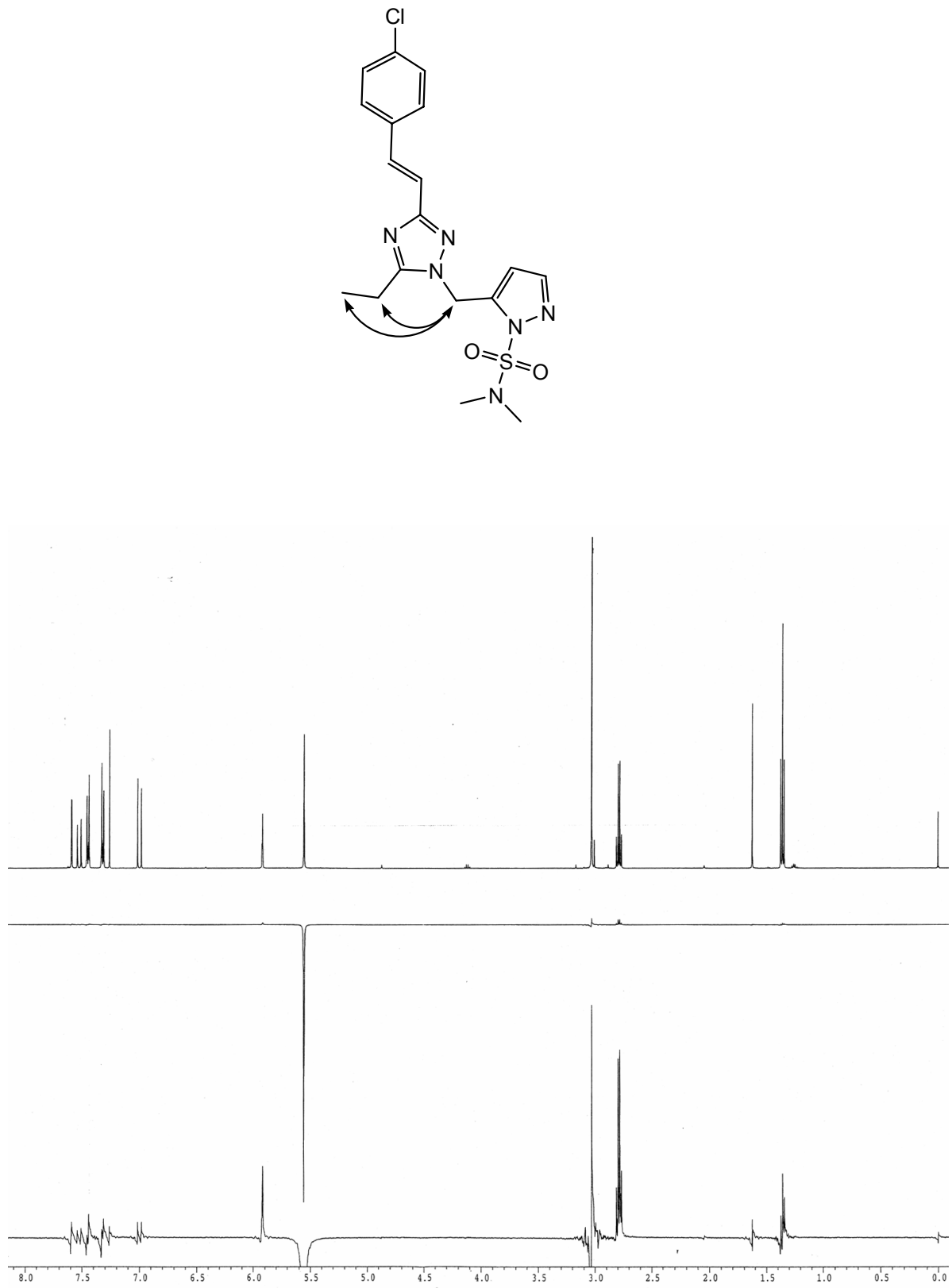


Abb. 5.4 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 61.

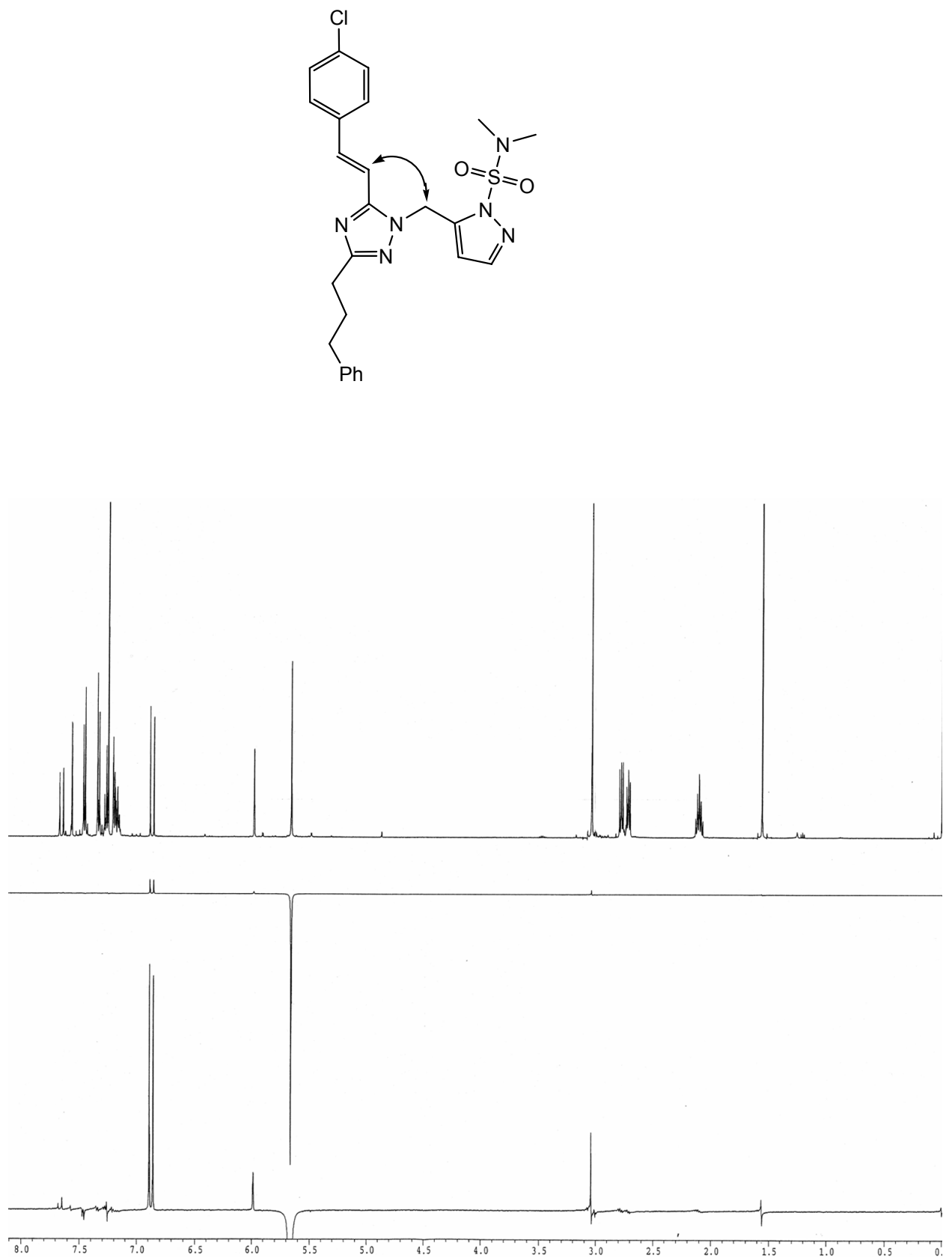


Abb. 5.5 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 70.

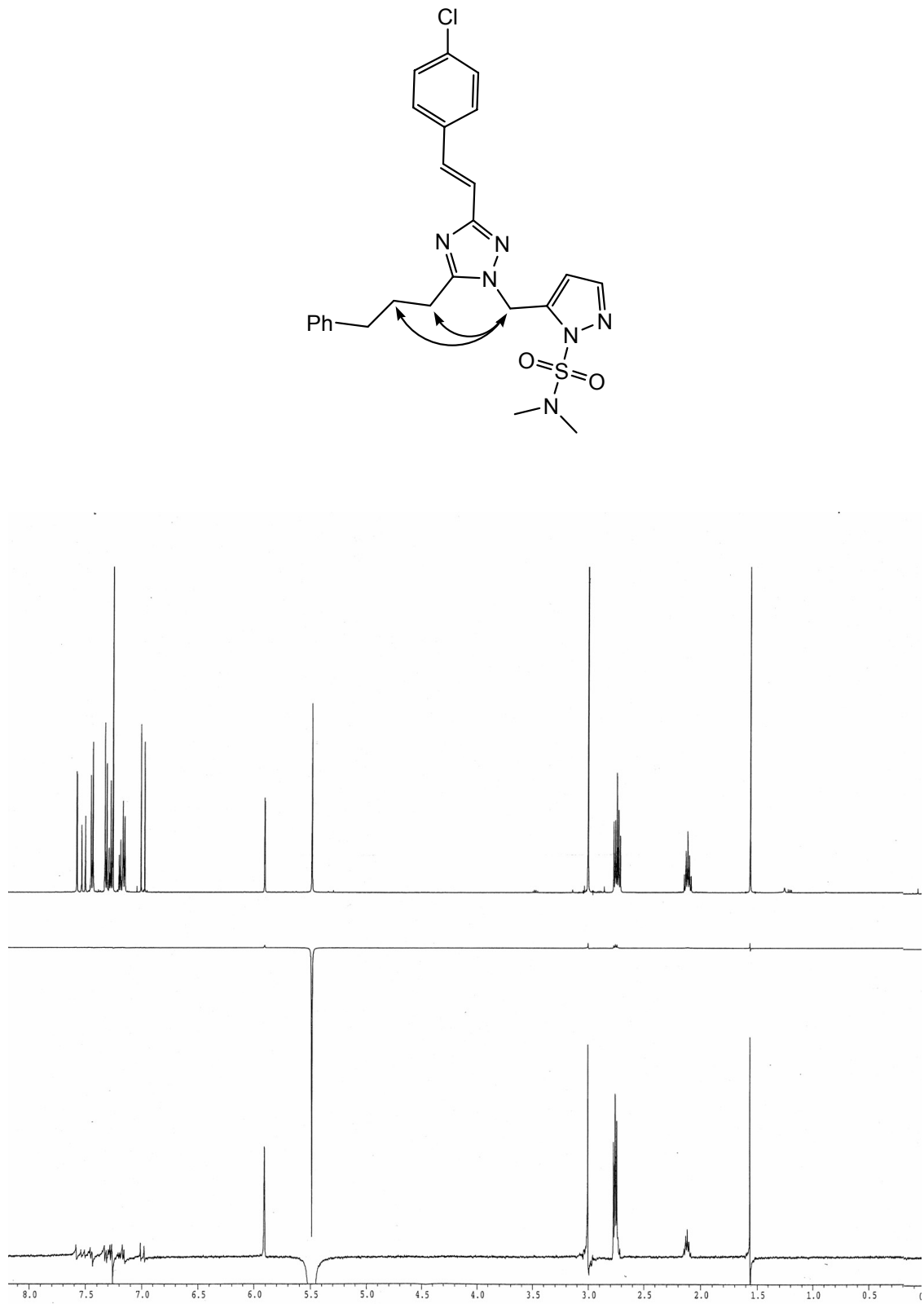


Abb. 5.6 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 71.

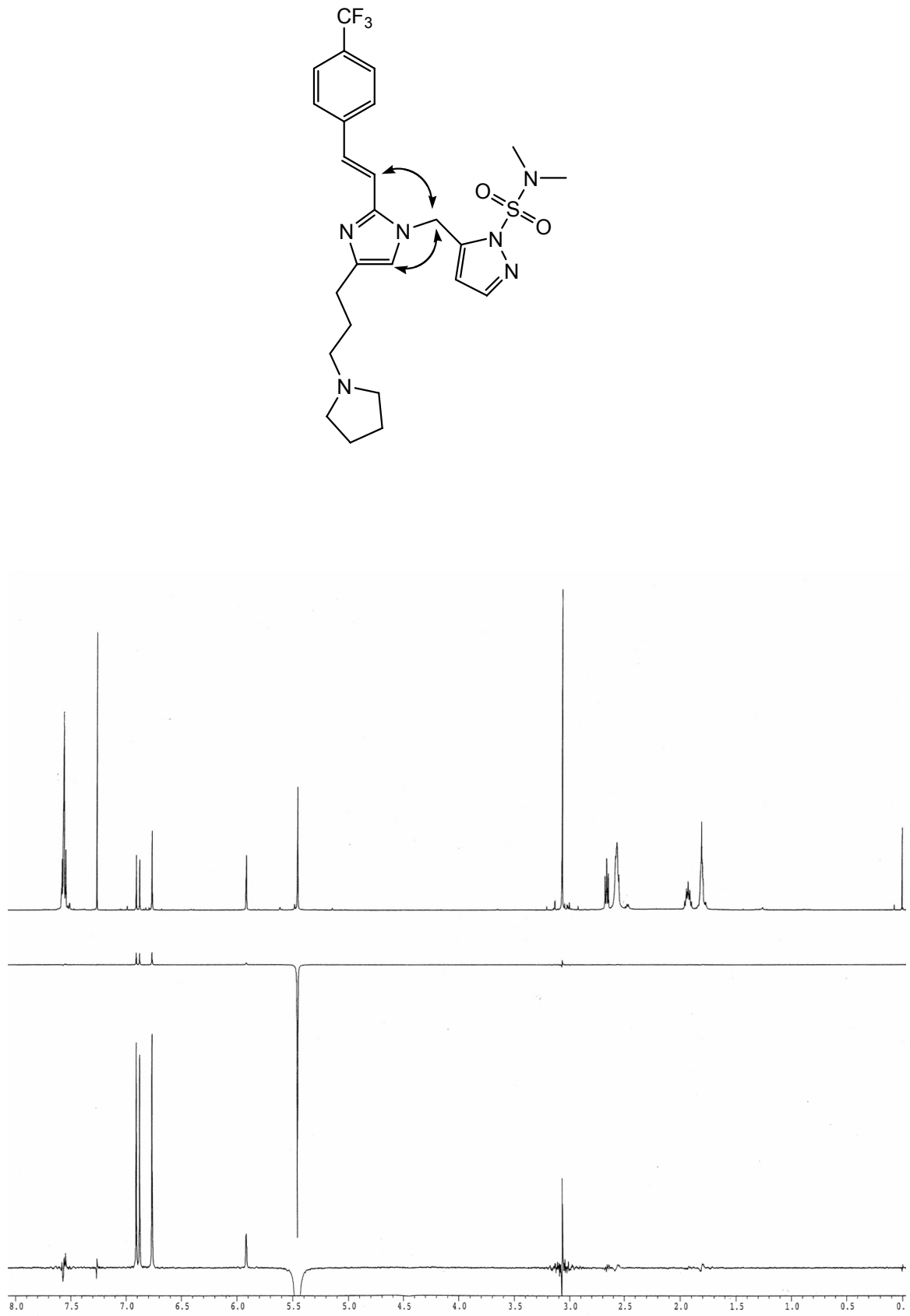


Abb. 5.7 $^1\text{H-NOE}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung **101**.

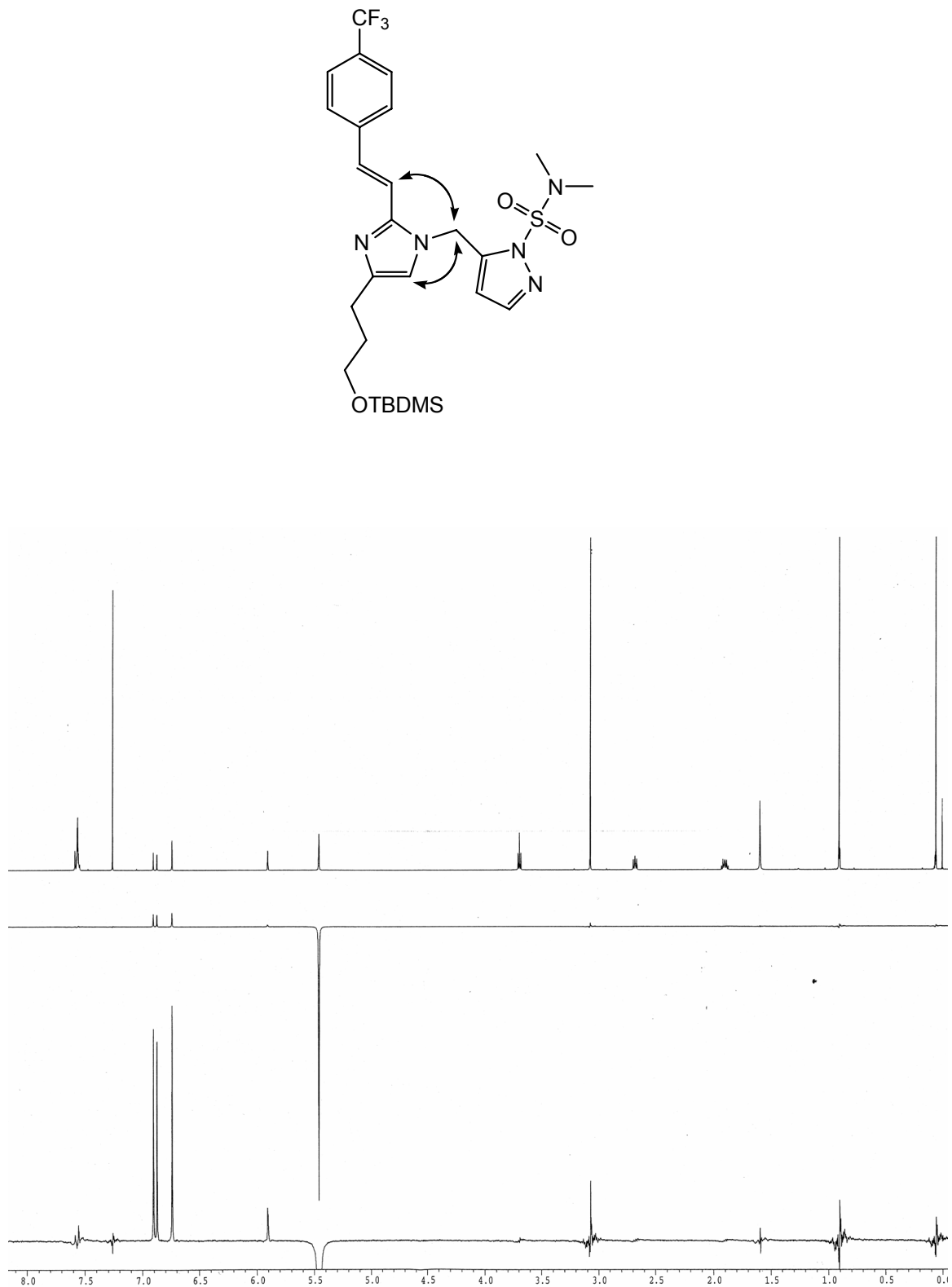


Abb. 5.8 ^1H -NOE-Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 105.

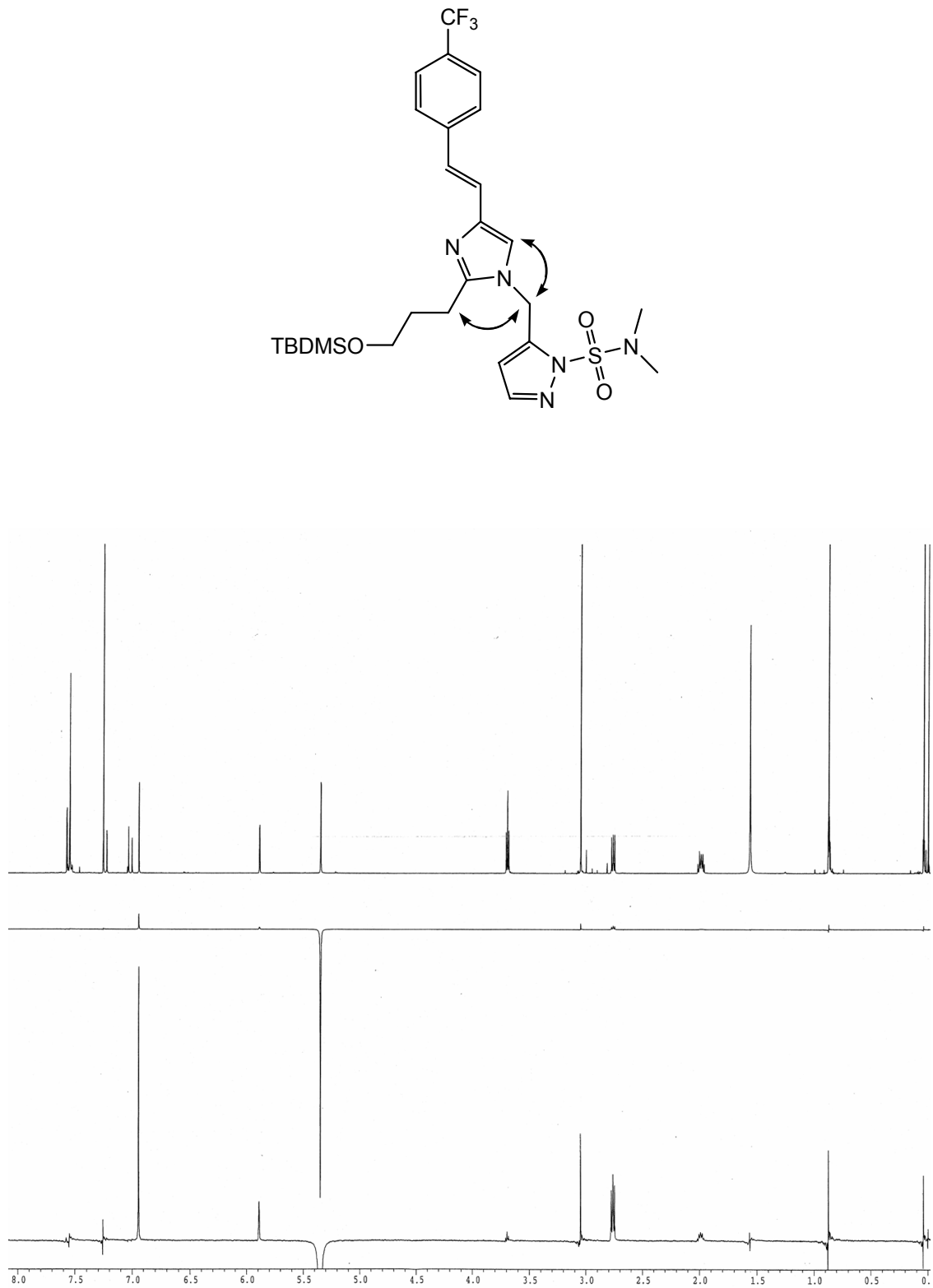


Abb. 5.9 ^1H -NOE-Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 127.

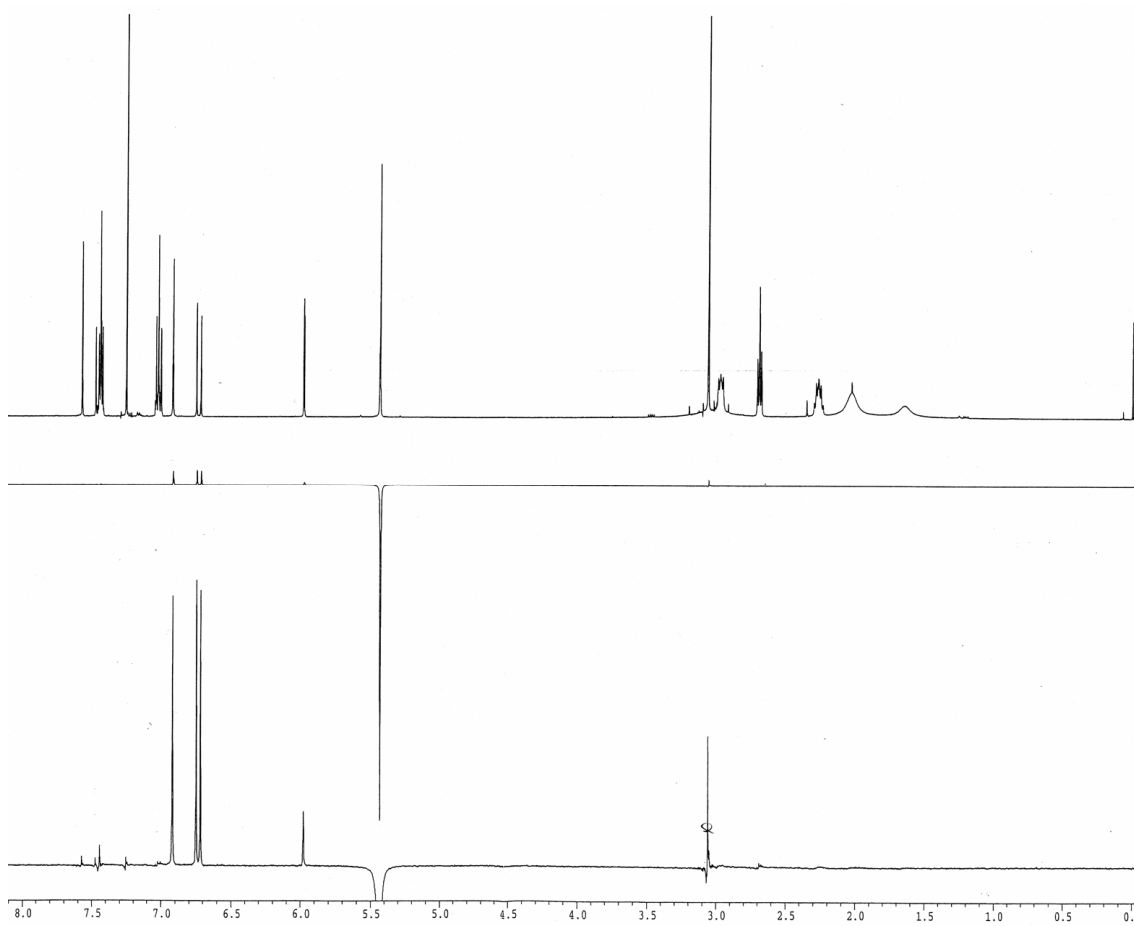
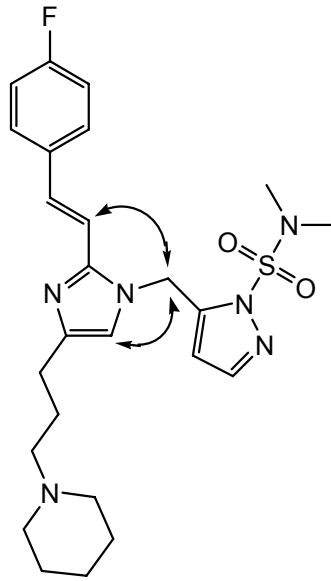


Abb. 5.10 ¹H-NOE-Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 137.

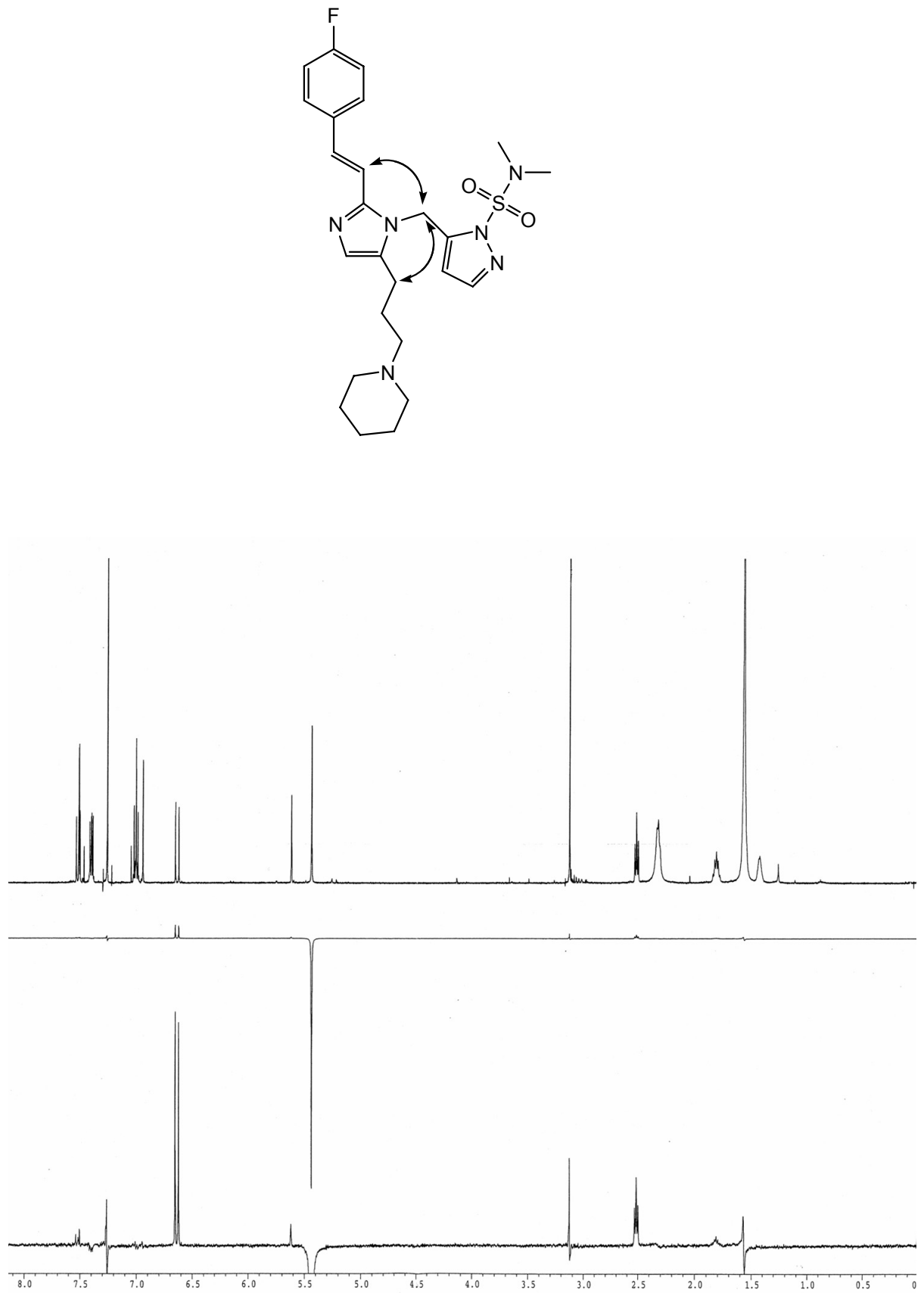


Abb. 5.11 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung **139**.

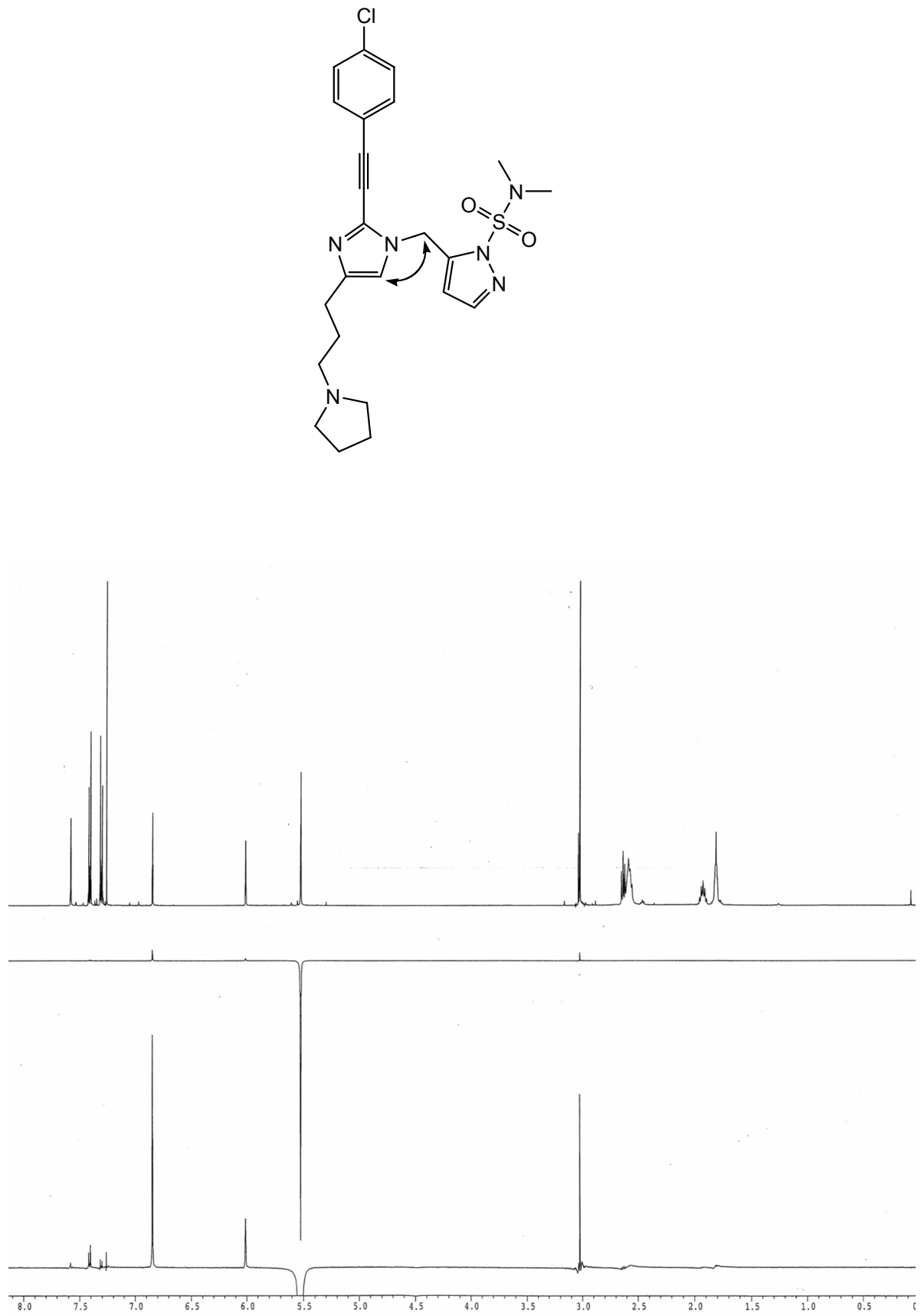


Abb. 5.12 $^1\text{H-NOE}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 147.

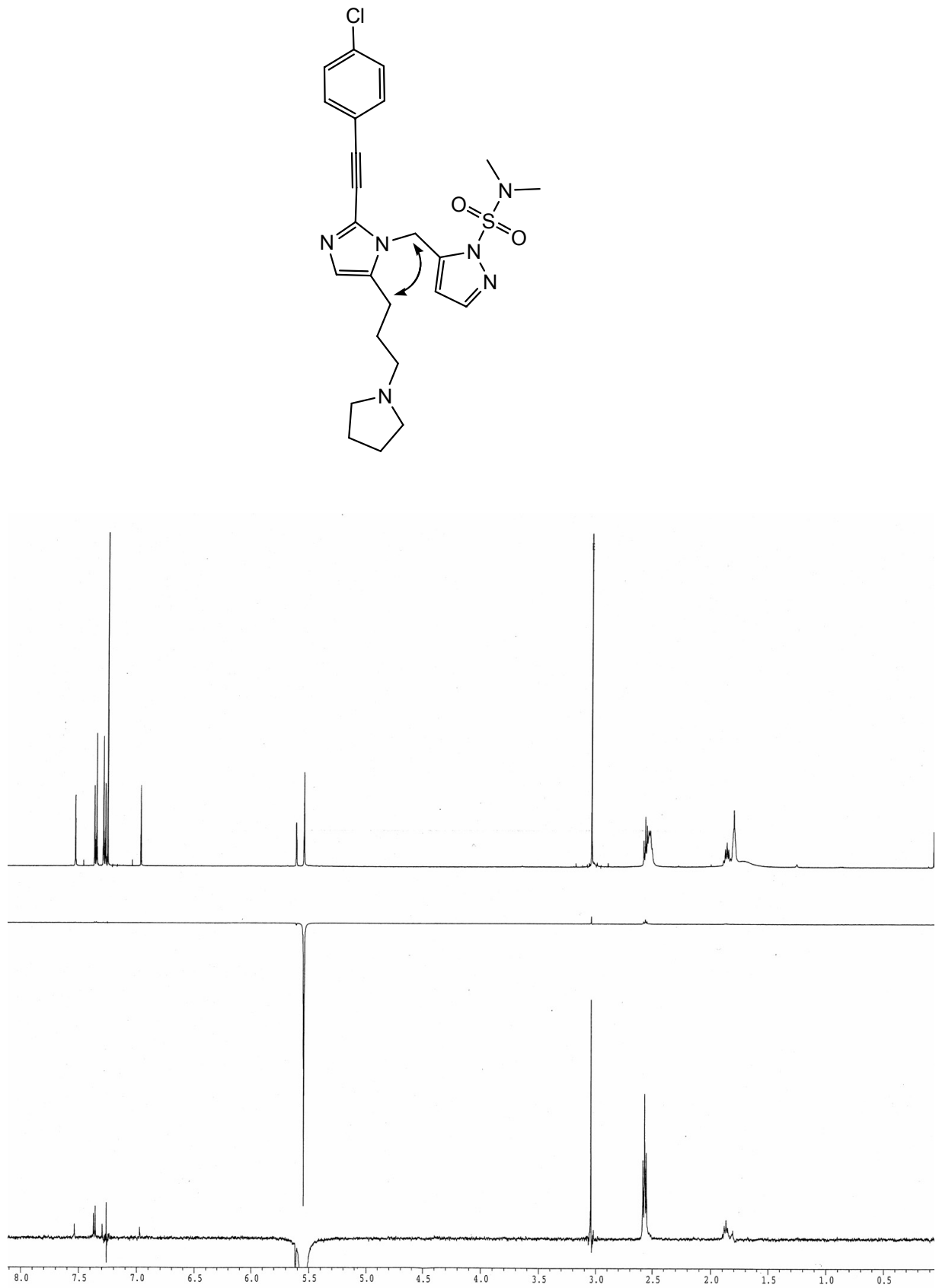


Abb. 5.13 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zur Zuordnung der Verbindung 148.

5.2 Abkürzungen

Å	Angstrom (1 Å = 10 ⁻¹⁰ m)	dTTP	2'-Deoxythymidin- triphosphat
Ac	Acetyl	EA	Elementaranalyse
ADP	Adenosindiphosphat	EDTA	Ethylendiamintetraacetat
aliph.	aliphatisch	EI	<i>Electron Impact</i>
Äquiv.	Äquivalent	ESI	<i>Electro Spray Ionization</i>
arom.	aromatisch	Et	Ethyl
ATP	Adenosintriphosphat	Gef.	Gefunden
Ber.	Berechnet	ges.	gesättigt
Bn	Benzyl	Gew	Gewichts
BOND	<i>Biological Object Network Databank</i>	h	Stunde
br.	breit	HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1- piperazinethanesulfonsäure
BSA	<i>Bovine Serum Albumin</i>		
Bu	Butyl	HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
cAMP	cyclisches Adenosin- monophosphat	HSV	Herpes Simplex Virus
CDK	<i>Cyclin Dependent Kinase</i>	HV	Hochvakuum
<i>d</i>	Dublett	HR	<i>High Resolution</i>
DC	Dünnschicht- Chromatographie	<i>i</i>	iso
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure	IR	Infrarotspektroskopie
DME	1,2-Dimethoxyethan	konz.	konzentriert
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	<i>M</i>	Molekül
DNA	Desoxyribonukleinsäure	MALDI	<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation</i>
DMSO	Dimethylsulfoxid	Me	Methyl
dT	2'-Deoxythymidin	min	Minute
dTMP	2'-Deoxythymidin- monophosphat	MS	Massenspektrometrie
dTDP	2'-Deoxythymidin- diphosphat	Ms	Methansulfonyl („Mesyl“)
NADPH	Nikotinsäureamid-Adenin- Dinukleotid-Phosphat	NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>

NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>	<i>tert</i>	tertiär
org.	organisch	TFA	Trifluoressigsäure
PDB	<i>Protein Data Bank</i>	TIPS	Triisopropylsilyl
Ph	Phenyl	THF	Tetrahydrofuran
Pr	Propyl	TK	Thymidin Kinase
<i>q</i>	Quartett	TMEDA	N,N,N'N'-Tetramethylethylen- diamin (= TEMED)
quant.	quantitativ	TMS	Trimethylsilyl
<i>p</i>	Quintett	TRIS	Tris(hydroxy- methyl)aminomethan
RV	Rotationsverdampfer	Tr	Triphenylmethyl
<i>s</i>	Singulett	Ts	Toluensulfonyl
Smp.	Schmelzpunkt	UV	Ultraviolett
<i>t</i>	Triplett	VZV	Varicella Zoster Virus
TBAF	Tetrabutyl-ammoniumfluorid	wässr.	wässrig
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		

6. Literatur

- [1] J. C. Venter, et al., *Science* **2001**, *291*, 1304-1350. The Sequence of the Human Genome.
- [2] E. S. Lander, et al., *Nature* **2001**, *409*, 860-921. Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome.
- [3] R. L. Strausberg, E. A. Feingold, R. D. Klausner, F. S. Collins, *Science* **1999**, *286*, 455-457. The Mammalian Gene Collection.
- [4] F. R. Blattner, G. Plunkett III, C. A. Bloch, N. T. Perna, V. Burland, M. Riley, J. Collado-Vides, J. D. Glasner, C. K. Rode, G. F. Mayhew, J. Gregor, N. W. Davis, H. A. Kirkpatrick, M. A. Goeden, D. J. Rose, B. Mau, Y. Shao, *Science* **1997**, *277*, 1453-1462. The Complete Genome Sequence of *Escherichia Coli* K-12.
- [5] A. Goffeau, B. G. Barrell, H. Bussey, R. W. Davis, B. Dujon, H. Feldmann, F. Galibert, J. D. Hoheisel, C. Jacq, M. Johnston, E. J. Louis, H. W. Mewes, Y. Murakami, P. Philippsen, H. Tettelin, S. G. Oliver, *Science* **1996**, *274*, 546-567. Life with 6000 Genes.
- [6] A. Pandey, M. Mann, *Nature* **2000**, *405*, 837-846. Proteomics to Study Genes and Genomes.
- [7] T. Ito, T. Chiba, R. Ozawa, M. Yoshida, M. Hattori, Y. Sakaki, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 4569-4574. A Comprehensive Two-Hybrid Analysis to Explore the Yeast Protein Interactome.
- [8] S. Fields, O. Song, *Nature* **1989**, *340*, 245-246. A Novel Genetic System to Detect Protein-Protein Interactions.
- [9] U. Stelzl, U. Worm, M. Lalowski, C. Haenig, F. H. Brembeck, H. Goehler, M. Stroedicke, M. Zenkner, A. Schoenherr, S. Koeppen, J. Timm, S. Mintzlaff, C. Abraham, N. Bock, S. Kietzmann, A. Goedde, E. Toksoz, A. Droege, S. Krobitsch, B. Korn, W. Birchmeier, H. Lehrach, E. E. Wanker, *Cell* **2005**, *122*, 957-968. A Human Protein-Protein Interaction Network: A Resource for Annotating the Proteome.
- [10] S. M. Li, C. M. Armstrong, N. Bertin, H. Ge, S. Milstein, M. Boxem, P. O. Vidalain, J. D. J. Han, A. Chesneau, T. Hao, D. S. Goldberg, N. Li, M. Martinez, J. F. Rual, P. Lamesch, L. Xu, M. Tewari, S. L. Wong, L. V. Zhang, G. F. Berriz, L. Jacotot, P. Vaglio, J. Reboul, T. Hirozane-Kishikawa, Q. R. Li, H. W. Gabel, A. Elewa, B. Baumgartner, D. J. Rose, H. Y. Yu, S. Bosak, R. Sequerra, A. Fraser, S. E. Mango, W. M. Saxton, S. Strome, S. van den Heuvel, F. Piano, J. Vandenhaute, C. Sardet, M. Gerstein, L. Doucette-Stamm, K. C. Gunsalus, J. W. Harper, M. E. Cusick, F. P. Roth, D. E. Hill, M. Vidal, *Science* **2004**, *303*, 540-543. A Map of the Interactome Network of the Metazoan *C. Elegans*.
- [11] L. Giot, J. S. Bader, C. Brouwer, A. Chaudhuri, B. Kuang, Y. Li, Y. L. Hao, C. E. Ooi, B. Godwin, E. Vitols, G. Vijayadamodar, P. Pochart, H. Machineni, M. Welsh, Y. Kong, B. Zerhusen, R. Malcolm, Z. Varrone, A. Collis, M. Minto, S. Burgess, L. McDaniel, E. Stimpson, F. Spriggs, J. Williams, K. Neurath, N. Ioime, M. Agee, E. Voss, K. Furtak, R. Renzulli, N. Aanensen, S. Carrolla, E. Bickelhaupt, Y. Lazovatsky, A. DaSilva, J. Zhong, C. A. Stanyon, R. L. Finley, K. P. White, M. Braverman, T. Jarvie, S. Gold, M. Leach, J.

- Knight, R. A. Shimkets, M. P. McKenna, J. Chant, J. M. Rothberg, *Science* **2003**, *302*, 1727-1736. A Protein Interaction Map of *Drosophila Melanogaster*.
- [12] J. C. Rain, L. Selig, H. De Reuse, V. Battaglia, C. Reverdy, S. Simon, G. Lenzen, F. Petel, J. Wojcik, V. Schachter, Y. Chemama, A. S. Labigne, P. Legrain, *Nature* **2001**, *409*, 743-. The Protein-Protein Interaction Map of *Helicobacter Pylori*.
- [13] P. Uetz, L. Giot, G. Cagney, T. A. Mansfield, R. S. Judson, J. R. Knight, D. Lockshon, V. Narayan, M. Srinivasan, P. Pochart, A. Qureshi-Emili, Y. Li, B. Godwin, D. Conover, T. Kalbfleisch, G. Vijayadamodar, M. J. Yang, M. Johnston, S. Fields, J. M. Rothberg, *Nature* **2000**, *403*, 623-627. A Comprehensive Analysis of Protein-Protein Interactions in *Saccharomyces Cerevisiae*.
- [14] R. Zandi, D. Reguera, R. F. Bruinsma, W. M. Gelbart, J. Rudnick, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 15556-15560. From the Cover: Origin of Icosahedral Symmetry in Viruses.
- [15] J. E. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 27-33. Functional Implications of Protein-Protein Interactions in Icosahedral Viruses.
- [16] D. Endres, M. Miyahara, P. Moisant, A. Zlotnick, *Protein Sci.* **2005**, *14*, 1518-1525. A Reaction Landscape Identifies the Intermediates Critical for Self-Assembly of Virus Capsids and Other Polyhedral Structures.
- [17] A. Fotin, Y. Cheng, P. Sliz, N. Grigorieff, S. C. Harrison, T. Kirchhausen, T. Walz, *Nature* **2004**, *432*, 573-579. Molecular Model for a Complete Clathrin Lattice from Electron Cryomicroscopy.
- [18] K. N. Ferreira, T. M. Iverson, K. Maghlaoui, J. Barber, S. Iwata, *Science* **2004**, *303*, 1831-1838. Architecture of the Photosynthetic Oxygen-Evolving Center.
- [19] A. E. Senior, J. Weber, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 110-112. Happy Motoring with ATP Synthase.
- [20] T. Meier, P. Polzer, K. Diederichs, W. Welte, P. Dimroth, *Science* **2005**, *308*, 659-662. Structure of the Rotor Ring of F-Type Na⁺-ATPase from *Ilyobacter Tartaricus*.
- [21] A. H. Brivanlou, J. E. Darnell, *Science* **2002**, *295*, 813-818. Signal Transduction and the Control of Gene Expression.
- [22] G. Pearson, F. Robinson, T. Beers Gibson, B. Xu, M. Karandikar, K. Berman, M. H. Cobb, *Endocr. Rev.* **2001**, *22*, 153-183. Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase Pathways: Regulation and Physiological Functions.
- [23] R. Seger, E. Krebs, *FASEB J.* **1995**, *9*, 726-735. The MAPK Signaling Cascade.
- [24] J. Luo, B. D. Manning, L. C. Cantley, *Cancer Cell* **2003**, *4*, 257-262. Targeting the PI3K-Akt Pathway in Human Cancer: Rationale and Promise.
- [25] J. E. Darnell, Jr., *Science* **1997**, *277*, 1630-1635. STATS and Gene Regulation.
- [26] J. Massague, R. R. Gomis, *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 2811-2820. The Logic of TGFβ Signaling.
- [27] J. Massague, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2000**, *1*, 169-178. How Cells Read TGF-β Signals.
- [28] G. Weinmaster, R. Kopan, *Development* **2006**, *133*, 3277-3282. A Garden of Notch-Ly Delights.
- [29] G. Weinmaster, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **2000**, *10*, 363-369. Notch Signal Transduction: A Real Rip and More.

-
- [30] P. Polakis, *Curr. Opin. Gen. Dev.* **2007**, *17*, 45-51. The Many Ways of Wnt in Cancer.
- [31] P. Polakis, *Genes Dev.* **2000**, *14*, 1837-1851. Wnt Signaling and Cancer.
- [32] N. D. Perkins, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2007**, *8*, 49-62. Integrating Cell-Signalling Pathways with NF κ B and IKK Function.
- [33] R. J. Shaw, L. C. Cantley, *Nature* **2006**, *441*, 424-430. Ras, PI(3)K and MTOR Signalling Controls Tumour Cell Growth.
- [34] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science* **2002**, *298*, 1912-1934. The Protein Kinase Complement of the Human Genome.
- [35] A. Alonso, J. Sasin, N. Bottini, I. Friedberg, I. Friedberg, A. Osterman, A. Godzik, T. Hunter, J. Dixon, T. Mustelin, *Cell* **2004**, *117*, 699-711. Protein Tyrosine Phosphatases in the Human Genome.
- [36] A. Hirsch, F. Fischer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 342-357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 338-352. Phosphate Recognition in Structural Biology.
- [37] A. Remenyi, M. C. Good, W. A. Lim, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, *16*, 676-685. Docking Interactions in Protein Kinase and Phosphatase Networks.
- [38] M. Huse, J. Kuriyan, *Cell* **2002**, *109*, 275-282. The Conformational Plasticity of Protein Kinases.
- [39] M. G. Gold, D. Barford, D. Komander, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, *16*, 693-701. Lining the Pockets of Kinases and Phosphatases.
- [40] P. Pellicena, J. Kuriyan, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, *16*, 702-709. Protein-Protein Interactions in the Allosteric Regulation of Protein Kinases.
- [41] M. Malumbres, M. Barbacid, *Curr. Opin. Gen. Devel.* **2007**, *17*, 60-65. Cell Cycle Kinases in Cancer.
- [42] E. D. Lowe, I. Tews, K. Y. Cheng, N. R. Brown, S. Gul, M. E. M. Noble, S. J. Gamblin, L. N. Johnson, *Biochemistry* **2002**, *41*, 15625-15634. Specificity Determinants of Recruitment Peptides Bound to Phospho-CDK2/Cyclin A.
- [43] P. D. Jeffrey, A. A. Russo, K. Polyak, E. Gibbs, J. Hurwitz, J. Massague, N. P. Pavletich, *Nature* **1995**, *376*, 313-320. Mechanism of CDK Activation Revealed by the Structure of a CyclinA-CDK2 Complex.
- [44] H. L. De Bondt, J. Rosenblatt, J. Jancarik, H. D. Jones, D. O. Morgant, S. H. Kim, *Nature* **1993**, *363*, 595-602. Crystal Structure of Cyclin-Dependent Kinase 2.
- [45] D. Knighton, J. Zheng, L. Ten Eyck, V. Ashford, N. Xuong, S. Taylor, J. Sowadski, *Science* **1991**, *253*, 407-414. Crystal Structure of the Catalytic Subunit of Cyclic Adenosine Monophosphate-Dependent Protein Kinase.
- [46] N. Brown, M. Noble, J. Endicott, E. Garman, S. Wakatsuki, E. Mitchell, B. Rasmussen, T. Hunt, L. Johnson, *Structure* **1995**, *3*, 1235-1247. The Crystal Structure of Cyclin A.
- [47] G. Yang, J. Trylska, Y. Tor, J. A. McCammon, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5478-5490. Binding of Aminoglycosidic Antibiotics to the Oligonucleotide α -Site Model and 30s Ribosomal Subunit: Poisson-Boltzmann Model, Thermal Denaturation, and Fluorescence Studies.
- [48] H. Yin, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4200-4235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4130-4163. Strategies for Targeting Protein-Protein Interactions with Synthetic Agents.

- [49] E. A. Smith, R. M. Corn, *Appl. Spectrosc.* **2003**, *57*, 320-332. Surface Plasmon Resonance Imaging as a Tool to Monitor Biomolecular Interactions in an Array Based Format.
- [50] J. W. Tilley, L. Chen, D. C. Fry, S. D. Emerson, G. D. Powers, D. Biondi, T. Varnell, R. Trilles, R. Guthrie, F. Mennona, G. Kaplan, R. A. LeMahieu, M. Carson, R. J. Han, C. M. Liu, R. Palermo, G. Ju, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7589-7590. Identification of a Small Molecule Inhibitor of the IL-2/IL-2R α Receptor Interaction Which Binds to IL-2.
- [51] T. M. Laue, W. F. Stafford, *Annu. Rev. Biophys. Biomolec. Struct.* **1999**, *28*, 75-100. Modern Applications of Analytical Ultracentrifugation.
- [52] C. Chothia, J. Janin, *Nature* **1975**, *256*, 705-708. Principles of Protein-Protein Recognition.
- [53] B. C. Cunningham, J. A. Wells, *J. Mol. Biol.* **1993**, *234*, 554-563. Comparison of a Structural and a Functional Epitope.
- [54] T. Clackson, J. A. Wells, *Science* **1995**, *267*, 383-386. A Hot-Spot of Binding-Energy in a Hormone-Receptor Interface.
- [55] K. S. Thorn, A. A. Bogan, *Bioinformatics* **2001**, *17*, 284-285. ASEdb: A Database of Alanine Mutations and Their Effects on the Free Energy of Binding in Protein Interactions.
- [56] A. A. Bogan, K. S. Thorn, *J. Mol. Biol.* **1998**, *280*, 1-9. Anatomy of Hot Spots in Protein Interfaces.
- [57] B. Ma, T. Elkayam, H. Wolfson, R. Nussinov, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 5772-5777. Protein-Protein Interactions: Structurally Conserved Residues Distinguish between Binding Sites and Exposed Protein Surfaces.
- [58] E. Padlan, *Prot. Struct. Funct. Genet.* **1990**, *7*, 112-124. On the Nature of Antibody Combining Sites: Unusual Structural Features That May Confer on These Sites an Enhanced Capacity for Binding Ligands.
- [59] R. Bayliss, T. Sardon, I. Vernos, E. Conti, *Mol. Cell* **2003**, *12*, 851-862. Structural Basis of Aurora-A Activation by TPX2 at the Mitotic Spindle.
- [60] M. R. Arkin, J. A. Wells, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 301-317. Small-Molecule Inhibitors of Protein-Protein Interactions: Progressing Towards the Dream.
- [61] P. Chène, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 400-411. Drugs Targeting Protein-Protein Interactions.
- [62] O. Kutzki, H. S. Park, J. T. Ernst, B. P. Orner, H. Yin, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11838-11839. Development of a Potent Bcl-x_L Antagonist Based on α -Helix Mimicry.
- [63] J. T. Ernst, J. Becerril, H. S. Park, H. Yin, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 553-557; *Angew. Chem. Int. Edit.* **2003**, *42*, 535-539. Design and Application of an α -Helix-Mimetic Scaffold Based on an Oligoamide-Foldamer Strategy: Antagonism of the Bak BH3/Bcl-x_L Complex.
- [64] I. C. Kim, A. D. Hamilton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1751-1754. Diphenylindane-Based Proteomimetics Reproduce the Projection of the *i*, *i*+3, *i*+4, and *i*+7 Residues on an α -Helix.
- [65] L. T. Vassilev, B. T. Vu, B. Graves, D. Carvajal, F. Podlaski, Z. Filipovic, N. Kong, U. Kammlott, C. Lukacs, C. Klein, N. Fotouhi, E. A. Liu, *Science* **2004**, *303*, 844-848. *In vivo* Activation of the p53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2.
- [66] C. A. Lipinski, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2000**, *44*, 235-249. Drug-Like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability.

- [67] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings.
- [68] M. Cummings, C. Schubert, D. Parks, R. Calvo, L. LaFrance, J. Lattanze, K. Milkiewicz, T. Lu, *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 201-205. Substituted 1,4-Benzodiazepine-2,5-Diones as α -Helix Mimetic Antagonists of the HDM2-p53 Protein-Protein Interaction.
- [69] R. Fasan, R. L. Dias, K. Moehle, O. Zerbe, D. Obrecht, P. Mittl, M. G. Grütter, J. Robinson, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 515-526. Structure-Activity Studies in a Family of β -Hairpin Protein Epitope Mimetic Inhibitors of the p53-HDM2 Protein-Protein Interaction.
- [70] M. G. Gold, B. Lygren, P. Dokurno, N. Hoshi, G. McConnachie, K. Tasken, C. R. Carlson, J. D. Scott, D. Barford, *Mol. Cell* **2006**, *24*, 383-395. Molecular Basis of AKAP Specificity for PKA Regulatory Subunits.
- [71] D. A. Erlanson, A. C. Braisted, D. R. Raphael, M. Randal, R. M. Stroud, E. M. Gordon, J. A. Wells, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 9367-9372. Site-Directed Ligand Discovery.
- [72] M. R. Arkin, M. Randal, W. L. DeLano, J. Hyde, T. N. Luong, J. D. Oslob, D. R. Raphael, L. Taylor, J. Wang, R. S. McDowell, J. A. Wells, A. C. Braisted, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 1603-1608. Binding of Small Molecules to an Adaptive Protein-Protein Interface.
- [73] S. D. Emerson, R. Palermo, C. M. Liu, J. W. Tilley, L. Chen, W. Danho, V. S. Madison, D. N. Greeley, G. Ju, D. C. Fry, *Protein Sci.* **2003**, *12*, 811-822. NMR Characterization of Interleukin-2 in Complexes with the IL-2R α Receptor Component, and with Low Molecular Weight Compounds That Inhibit the IL-2/IL-R α Interaction.
- [74] M. Rickert, X. Wang, M. Boulanger, N. Goriatcheva, K. Garcia, *Science* **2005**, *308*, 1477-1480. The Structure of Interleukin-2 Complexed with Its α -Receptor.
- [75] K. Last-Barney, W. Davidson, M. Cardozo, L. L. Frye, C. A. Grygon, J. L. Hopkins, D. D. Jeanfavre, S. Pav, C. Qian, J. M. Stevenson, L. Tong, R. Zindell, T. A. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5643-5650. Binding Site Elucidation of Hydantoin-Based Antagonists of LFA-1 Using Multidisciplinary Technologies: Evidence for the Allosteric Inhibition of a Protein-Protein Interaction.
- [76] K. Welzenbach, U. Hommel, G. Weitz-Schmidt, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 10590-10598. Small Molecule Inhibitors Induce Conformational Changes in the I Domain and the I-Like Domain of Lymphocyte Function-Associated Antigen.
- [77] T. A. Springer, *Nature* **1990**, *346*, 425-434. Adhesion Receptors of the Immune System.
- [78] R. Vazeux, P. A. Hoffman, J. K. Tomfta, E. S. Dkkinson, R. L. Jasman, T. St. John, W. M. Gallatin, *Nature* **1992**, *360*, 485-488. Cloning and Characterization of a New Intercellular Adhesion Molecule ICAM-R.
- [79] C. G. Gahmberg, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 643-650. Leukocyte Adhesion: CD11/CD18 Integrins and Intercellular Adhesion Molecules.
- [80] O. Niederhauser, M. Mangold, R. Schubanel, E. Kusznir, D. Schmidt, C. Hertel, *J. Neurosci. Res.* **2000**, *61*, 263-272. NGF Ligand Alters NGF Signaling via p75 NTR and TRKA.

- [81] K. McMillan, M. Adler, D. S. Auld, J. J. Baldwin, E. Blasko, L. J. Browne, D. Chelsky, D. Davey, R. E. Dolle, K. A. Eagen, S. Erickson, R. I. Feldman, C. B. Glaser, C. Mallari, M. M. Morrissey, M. H. J. Ohlmeyer, G. Pan, J. F. Parkinson, G. B. Phillips, M. A. Polokoff, N. H. Sigal, R. Vergona, M. Whitlow, T. A. Young, J. J. Devlin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 1506-1511. Allosteric Inhibitors of Inducible Nitric Oxide Synthase Dimerization Discovered *via* Combinatorial Chemistry.
- [82] C. Wurth, R. M. Thomas, G. Folkers, L. Scapozza, *J. Mol. Biol.* **2001**, *313*, 657-670. Folding and Self-Assembly of Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase.
- [83] D. C. Fry, L. T. Vassilev, *J. Mol. Med.* **2005**, *83*, 955-963. Targeting Protein-Protein Interactions for Cancer Therapy.
- [84] K. Umene, H. Sakaoka, *Arch. Virol.* **1999**, *144*, 637-656. Evolution of Herpes Simplex Virus Type 1 under Herpesviral Evolutionary Processes.
- [85] S. D. Tyler, G. A. Peters, C. Grose, A. Severini, M. J. Gray, C. Upton, G. A. Tipples, *Virology* **2007**, *359*, 447-458. Genomic Cartography of Varicella-Zoster Virus: A Complete Genome-Based Analysis of Strain Variability with Implications for Attenuation and Phenotypic Differences.
- [86] A. M. Arvin, *Clin. Microbiol. Rev.* **1996**, *9*, 361-381. Varicella Zoster Virus.
- [87] K. Grunewald, P. Desai, D. C. Winkler, J. B. Heymann, D. M. Belnap, W. Baumeister, A. C. Steven, *Science* **2003**, *302*, 1396-1398. Three-Dimensional Structure of Herpes Simplex Virus from Cryo-Electron Tomography.
- [88] I. Amrhein, C. Wurth, T. Bohner, R. Hofbauer, G. Folkers, L. Scapozza, *Protein Expr. Purif.* **2000**, *18*, 338-345. Highly Purified Recombinant Varicella Zoster Virus Thymidine Kinase Is a Homodimer.
- [89] B. D. Pilger, R. Perozzo, F. Alber, C. Wurth, G. Folkers, L. Scapozza, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 31967-31973. Substrate Diversity of Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase - Impact of the Kinematics of the Enzyme.
- [90] K. Wild, T. Bohner, G. Folkers, G. E. Schulz, *Protein Sci.* **1997**, *6*, 2097-2106. The Structures of Thymidine Kinase from Herpes Simplex Virus Type 1 in Complex with Substrates and a Substrate Analogue.
- [91] M. S. Bennett, F. Wien, J. N. Champness, T. Batuwangala, T. Rutherford, W. C. Summers, H. Sun, G. Wright, M. R. Sanderson, *FEBS Lett.* **1999**, *443*, 121-125. Structure to 1.9 Å Resolution of a Complex with Herpes Simplex Virus Type-1 Thymidine Kinase of a Novel, Non-Substrate Inhibitor: X-Ray Crystallographic Comparison with Binding of Aciclovir.
- [92] K. K. Biron, G. B. Elion, *Am. J. Med.* **1982**, *73*, 54-57. Effect of Acyclovir Combined with Other Antitherpetic Agents on Varicella Zoster Virus *in Vitro*.
- [93] G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. de Miranda, L. Beauchamp, H. J. Schaeffer, A. P. Fiddian, *Rev. Med. Virol.* **1999**, *9*, 147-147. The Selectivity of Action of an Antitherpetic Agent, 9-(2-Hydroxyethoxy-methyl) Guanine.
- [94] T. Sekiyama, S. Hatsuya, Y. Tanaka, M. Uchiyama, N. Ono, S. Iwayama, M. Oikawa, K. Suzuki, M. Okunishi, T. Tsuji, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284-1298. Synthesis and Antiviral Activity of Novel Acyclic Nucleosides: Discovery of a Cyclopropyl Nucleoside with Potent Inhibitory Activity against Herpesviruses.

- [95] E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2301-2315. Discovery and Development of BVDU (Brivudin) as a Therapeutic for the Treatment of Herpes Zoster.
- [96] R. Snoeck, G. Andrei, E. De Clercq, *Drugs* **1999**, *57*, 187-206. Current Pharmacological Approaches to the Therapy of Varicella Zoster Virus Infections - a Guide to Treatment.
- [97] L. E. Bird, J. Ren, A. Wright, K. D. Leslie, B. Degreve, J. Balzarini, D. K. Stammers, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 24680-24687. Crystal Structure of Varicella Zoster Virus Thymidine Kinase.
- [98] C. Vonrhein, G. J. Schlauderer, G. E. Schulz, *Structure* **1995**, *3*, 483-490. Movie of the Structural Changes During a Catalytic Cycle of Nucleoside Monophosphate Kinases.
- [99] R. Perozzo, I. Jelesarov, H. R. Bosshard, G. Folkers, L. Scapozza, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 16139-16145. Compulsory Order of Substrate Binding to Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase - a Calorimetric Study.
- [100] L. Spadola, E. Novellino, G. Folkers, L. Scapozza, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 413-419. Homology Modelling and Docking Studies on Varicella Zoster Virus Thymidine Kinase.
- [101] P. R. Gerber, K. Müller, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1995**, *9*, 251-268. MAB, a Generally Applicable Molecular-Force Field for Structure Modeling in Medicinal Chemistry.
- [102] S. W. Martin, J. L. Romine, L. Chen, G. Mattson, I. A. Antal-Zimanyi, G. S. Poindexter, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 35-37. Application of Solution-Phase Parallel Synthesis to Preparation of Trisubstituted 1,2,4-Triazoles.
- [103] O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1242-1249. Synthesen in der Carotinoid-Reihe. 10. Mitteilung - Anwendung der Wittig-Reaktion zur Synthese von Estern des Bixins und Crocetins.
- [104] K. Popaj, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 180-186. Syntheses of the Macrocyclic Spermene Alkaloids (\pm)-Budmunchiamine A-C.
- [105] A. Godt, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7471-7474. Synthesis of Unsymmetrical 1,4-Diarylbutadiynes by Stille Coupling.
- [106] A. K. Ghosh, A. Bischoff, J. Cappiello, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 821-832. Asymmetric Total Synthesis of the Gastroprotective Microbial Agent AI-77-B.
- [107] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837-1845. Diazoethenes - Their Attempted Synthesis from Aldehydes and Aromatic Ketones by Way of the Horner-Emmons Modification of the Wittig Reaction - a Facile Synthesis of Alkynes.
- [108] S. M. McElvain, J. W. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1825-1827. The Preparation of Orthoesters.
- [109] R. E. Johnson, E. R. Baizman, C. Becker, E. A. Bohnet, R. H. Bell, N. C. Birsner, C. A. Busacca, P. M. Carabateas, C. C. Chadwick, et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3361-3370. 4,5-Dihydro-1-Phenyl-1*H*-2,4-Benzodiazepines: Novel Antiarrhythmic Agents.
- [110] M. F. Oldfield, N. P. Botting, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **1998**, *41*, 29-36. Synthesis of ^{13}C and ^{15}N Labelled (*D/L*)-Homophenylalanine via a Key Neber Rearrangement.
- [111] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural-Products.

- [112] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 111-120; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 94-103. Oxidation-Reduction Condensation.
- [113] T. L. Graybill, S. Thomas, M. A. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5305-5309. A Convenient "Catch, Cyclize, and Release" Preparation of 3-Thio-1,2,4-Triazoles Mediated by Polymer-Bound BEMP.
- [114] P. S. Humphries, S. Bailey, J. V. Almaden, S. J. Barnum, T. J. Carlson, L. C. Christie, Q.-Q. T. Do, J. D. Fraser, M. Hess, J. Kellum, Y. H. Kim, G. A. McClellan, K. M. Ogilvie, B. H. Simmons, D. Skalitzky, S. Sun, D. Wilhite, L. R. Zehnder, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6120-6123. Pyridine-3-Propanoic Acids: Discovery of Dual PPAR α/γ Agonists as Antidiabetic Agents.
- [115] D. J. Chadwick, R. I. Ngochindo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 481-486. 2,5-Dilithiation of *N*-Protected Imidazoles – Syntheses of 2,5-Disubstituted Derivatives of 1-Methoxymethylimidazole, 1-Triphenylmethylimidazole, and 1-(*N,N*-Dimethylsulphonamido)imidazole.
- [116] S. Sahli, *Diss. ETH Nr. 15727* **2004**, Strukturbasiertes Design und Synthese von Nichtpeptidischen Inhibitoren der Metalloprotease Neprilysin.
- [117] J. W. Kim, S. M. Abdelaal, L. Bauer, N. E. Heimer, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 611-620. Synthesis of 1-(Dimethylsulfamoyl)-2-imidazole-carboxaldehyde and 1-(Dimethylsulfamoyl)-5-imidazolecarboxaldehyde – Rearrangement of 1-(Dimethylsulfamoyl)-5-imidazole Carboxaldehyde to the 4-Carboxaldehyde.
- [118] J. P. Cheng, B. Liu, Y. Y. Zhao, Y. K. Sun, X. M. Zhang, Y. Lu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 604-610. Effects of Adjacent Onium Cations and Remote Substituents on the H- α (+) Bond Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. An Extensive Ylide Thermodynamic Stability Scale and Implication for the Importance of Resonance Effect on Ylide Stabilities.
- [119] L. Sha, J. A. Westbrook, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11440-11441. Decarboxylative Aldol Reactions of Allyl β -Keto Esters via Heterobimetallic Catalysis.
- [120] X. R. Gu, M. J. Sun, B. Gugiu, S. Hazen, J. W. Crabb, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3749-3761. Oxidatively Truncated Docosahexaenoate Phospholipids: Total Synthesis, Generation, and Peptide Adduction Chemistry.
- [121] L. Ornstein, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1964**, *121*, 321-349. Disc. Electrophoresis. 1. Background and Theory.
- [122] B. J. Davis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1964**, *121*, 404-427. Disc. Electrophoresis. 2. Method and Application to Human Serum Proteins.
- [123] C. Wurth, U. Kessler, J. Vogt, G. E. Schulz, G. Folkers, L. Scapozza, *Protein Sci.* **2001**, *10*, 63-73. The Effect of Substrate Binding on the Conformation and Structural Stability of Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase.
- [124] A. Krasinski, Z. Radic, R. Manetsch, J. Raushel, P. Taylor, K. B. Sharpless, H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6686-6692. *In situ* Selection of Lead Compounds by Click Chemistry: Target-Guided Optimization of Acetylcholinesterase Inhibitors.
- [125] V. P. Mocharla, B. Colasson, L. V. Lee, S. Roper, K. B. Sharpless, C. H. Wong, H. C. Kolb, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 118-122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 116-120. *In Situ* Click Chemistry: Enzyme-Generated Inhibitors of Carbonic Anhydrase II.

- [126] R. Manetsch, A. Krasinski, Z. Radic, J. Raushel, P. Taylor, K. B. Sharpless, H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809-12818. *In situ* Click Chemistry: Enzyme Inhibitors Made to Their Own Specifications.
- [127] M. Whiting, J. Muldoon, Y. C. Lin, S. M. Silverman, W. Lindstrom, A. J. Olson, H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, J. H. Elder, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1463-1467; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1435-1439. Inhibitors of HIV-1 Protease by Using *In Situ* Click Chemistry.
- [128] M. Whiting, J. C. Tripp, Y. C. Lin, W. Lindstrom, A. J. Olson, J. H. Elder, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697-7710. Rapid Discovery and Structure-Activity Profiling of Novel Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Enabled by the Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 1,2,3-Triazoles and Their Further Functionalization.
- [129] D. H. Huh, J. S. Jeong, H. B. Lee, H. Ryu, Y. G. Kim, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9925-9932. An Efficient Method for One-Carbon Elongation of Aryl Aldehydes *via* Their Dibromoalkene Derivatives.
- [130] J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965-8975. Stereoselective Hydrogenolysis of 1,1-Dibromo-1-Alkenes and Stereospecific Synthesis of Conjugated (*Z*)-Alkenyl Compounds.
- [131] B. Myrboh, H. Ila, H. Junjappa, *Synthesis* **1982**, 1100-1102. Lead(IV) Acetate Oxidations of 3-Substituted and 3,4-Disubstituted 2-Pyrazoline-5-Ones - a Facile Synthesis of 2-Alkynoic and 2,3-Alkadienoic (Allenic) Esters.
- [132] A. L. Braga, J. V. Comasseto, N. Petragnani, *Synthesis* **1984**, 240-243. An Intramolecular Wittig Reaction Leading to Protected Terminal Acetylenes.
- [133] Y. Chen, L. Huang, M. A. Ranade, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3714-3717. Iron(III) and Ruthenium(II) Porphyrin Complex-Catalyzed Selective Olefination of Aldehydes with Ethyl Diazoacetate.
- [134] E. A. Couladouros, I. C. Soufli, V. I. Moutsos, R. K. Chadha, *Chem. Eur J.* **1998**, *4*, 33-43. Total Synthesis of Combretastatins D.
- [135] L. Zhou, L. Wang, *Synthesis* **2006**, 2653-2658. Functionalized Ionic Liquid as an Efficient and Recyclable Reaction Medium for Phosphine-Free Palladium-Catalyzed Heck Reaction.
- [136] R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1786-1790. Microwave-Promoted Heck Coupling Using Ultralow Metal Catalyst Concentrations.
- [137] A. V. Lebedev, A. B. Lebedeva, V. D. Sheludyakov, E. A. Kovaleva, O. L. Ustinova, I. B. Kozhevnikov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 1113-1124. Competitive Formation of β -Amino Acids, Propenoic, and Ylidenemalonic Acids by the Rodionov Reaction from Malonic Acid, Aldehydes, and Ammonium Acetate in Alcoholic Medium.
- [138] T. A. Wittstruck, E. N. Trachtenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3803-3809. A Nuclear Magnetic Resonance Study of Transmission of Electronic Effects . Ethylbenzenes Dihydrocinnamic Acids and *cis*- and *trans*-Cinnamic Acids.
- [139] D. O. Kiesewetter, J. V. Silverton, W. C. Eckelman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1711-1719. Syntheses and Biological Properties of Chiral Fluoroalkyl Quinuclidinyl Benzilates.
- [140] A. Banerjee, G. C. Banerjee, M. M. Adak, S. Banerjee, H. Samaddar, *J. Indian Chem. Soc.* **1981**, *58*, 985-988. Use of Potassium Bromate - Bromination of Derivatives of Benzene.
- [141] X. Zhang, M. Breslav, J. Grimm, K. Guan, A. Huang, F. Q. Liu, C. A. Maryanoff, D. Palmer, M. Patel, Y. Qian, C. Shaw, K. Sorgi,

- S. Stefanick, D. W. Xu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9471-9474. A New Procedure for Preparation of Carboxylic Acid Hydrazides.
- [142] B. Narasimhan, D. Belsare, D. Pharande, V. Mourya, A. Dhake, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 827-834. Esters, Amides and Substituted Derivatives of Cinnamic Acid: Synthesis, Antimicrobial Activity and QSAR Investigations.
- [143] J. Nagatsu, K. Ansai, S. Suzuki, K. Ohkuma, *J. Antibiot.* **1963**, *16*, 207-225. Studies on a New Antibiotic, Tuberin. 4. Taxonomic Studies on Tuberin Producing Organism, *Streptomyces Amakusaensis*.
- [144] A. R. Katritzky, M. Y. Wang, S. M. Zhang, *ARKIVOC* **2001**, *2*, 19-23. One-Pot Synthesis of Cinnamoyl Hydrazides.
- [145] K. Anzai, S. Suzuki, *J. Antibiot.* **1962**, *15*, 202-209. Studies on a New Antibiotic, Tuberin. 5. Biological Activities of Tuberin Analogues.
- [146] F. Effenberger, M. Roos, R. Ahmad, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1639-1650. Electrophilic Aromatic Substitution. 37. Carbodesilylation of (Trimethylsilyl)imidazoles and (Trimethylsilyl)pyrazoles.
- [147] Z. L. Zhou, S. X. Cai, E. R. Whitemore, C. S. Konkoy, S. A. Espitia, M. T. Tran, D. M. Rock, L. L. Coughenour, J. E. Hawkinson, P. A. Boxer, C. F. Bigge, L. D. Wise, E. Weber, R. M. Woodward, J. F. W. Keana, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2993-3000. 4-Hydroxy-1-2-(4-Hydroxyphenoxy)ethyl-4-(4-methylbenzyl)piperidine: A Novel, Potent, and Selective NR1/2 β NMDA Receptor Antagonist.
- [148] P. L. Ornstein, J. M. Schaus, J. W. Chambers, D. L. Huser, J. D. Leander, D. T. Wong, J. W. Paschal, N. D. Jones, J. B. Deeter, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 827-833. Synthesis and Pharmacology of a Series of 3-(Phosphonoalkyl)pyridine-2-carboxylic and 4-(Phosphonoalkyl)pyridine-2-carboxylic and 4-(Phosphonoalkyl)piperidine-2-carboxylic Acids – Potent *N*-Methyl-*D*-Aspartate Receptor Antagonists.

Lebenslauf

- 1978 Geboren am 28. Juli 1978 in Thusis GR als Sohn von Christina und Werner Brändli-Baldauf.
- 1985-1990 Besuch der Primarschule, Zillis-Reischen.
- 1991-1993 Besuch der Sekundarschule, Zillis-Reischen.
- 1993-1998 Besuch der Evangelischen Mittelschule Schiers, abgeschlossen mit der Maturität Typus B.
- 1998-2003 Studium der Chemie an der ETH Zürich mit Schwerpunkt in Organischer und Analytischer Chemie. Abgeschlossen mit der Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. *F. Diederich*: "Synthese neuartiger Inhibitoren der Catechol-*O*-Methyltransferase (COMT)".
- 2003 Praktikum bei der *Hoffmann-La Roche AG* in Basel: Multi-Gramm-Synthese von Inhibitoren der Monoamin-Oxidase B für Toxizitätstests am Tiermodell.
- 2003-2007 Promotionsarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. *F. Diederich*.
Betreuung von Anfänger- und Fortgeschrittenen-Praktika.

Zürich, Mai 2007

Lukas Brändli