

# **Benzimidazol-Analoga als Modulatoren von ABC-Transportern**

## **Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Dipl.-Pharm. **Lars Möllmann**

aus Hamm

Bonn, 2011



Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. M. Wiese
2. Gutachter: Prof. Dr. G. Bendas

Tag der Promotion: 07. Oktober 2011

Diese Schrift ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

Erscheinungsjahr: 2011







## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>- 1 -</b>
1.1	<b>ATP-Binding-Cassette Transporterfamilie.....</b>	<b>- 2 -</b>
1.2	<b>Humane ABC-Transporter und ihre klinische Relevanz.....</b>	<b>- 3 -</b>
1.2.1	Subfamilien und ihr Vorkommen.....	- 3 -
1.2.2	ABC-Transportern in Hinblick auf die Arzneimitteltherapie.....	- 4 -
1.2.3	Multidrug-Resistenz (MDR).....	- 5 -
1.3	<b>ABC-Transporter im Zusammenhang mit der Multidrug Resistenz.....</b>	<b>- 6 -</b>
1.3.1	P-Glykoprotein (P-gp, MDR1, ABCB1).....	- 6 -
1.3.2	Multidrug Resistance associated Proteine (MRPs).....	- 7 -
1.3.2.1	MRP1 (ABCC1).....	- 7 -
1.3.2.2	MRP2 (ABCC2, cMOAT).....	- 8 -
1.3.3	Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, MXR, ABCP, ABCG2).....	- 8 -
1.3.4	Transportmechanismus.....	- 9 -
1.4	<b>Modulatoren der ABC-Transporter P-gp, MRP1, MRP2 und BCRP.....</b>	<b>- 11 -</b>
1.4.1	Aktivatoren von P-gp.....	- 11 -
1.4.2	Inhibitoren der ABC-Transporter.....	- 12 -
1.4.3	Wichtige Vertreter der Inhibitor-Klassen.....	- 14 -
1.4.4	Klinische Erfahrungen.....	- 14 -
<b>2</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>- 17 -</b>
2.1	Synthese von <i>9H</i> -Imidazo[1,2- <i>a</i> ]benzimidazolen und 2-Aryl- <i>1H</i> -benzimidazolen als Modulatoren von P-gp.....	- 18 -
2.2	Design und Synthese von 2,3-Dihydro- <i>1H</i> -benzimidazolen als Inhibitoren verschiedener ABC-Transporter.....	- 19 -
2.3	Design und Synthese von 2-(Arylamino)- <i>1H</i> -benzimidazolen als selektive Inhibitoren von BCRP.....	- 20 -
<b>3</b>	<b>Synthese der Modulatorklassen.....</b>	<b>- 21 -</b>
3.1	<b>Standardarbeitsmethoden.....</b>	<b>- 22 -</b>
3.1.1	Reduktion von aromatischen Nitroverbindungen.....	- 22 -
3.1.2	Herstellung von Carbonsäurechloriden.....	- 23 -
3.1.3	Synthese von Carbonsäureamiden.....	- 24 -
3.2	<b>Herstellung von <i>o</i>-Nitroanilinen.....</b>	<b>- 24 -</b>
3.3	<b>Synthese von <i>NI</i>-substituierten 2-Aminobenzimidazolen.....</b>	<b>- 28 -</b>
3.4	<b>Synthese von <i>NI</i>-substituierten 1,3-Dihydro-2<i>H</i>-benzimidazol-2-onen.....</b>	<b>- 30 -</b>
3.5	<b>Synthese 1,3-disubstituierter 2,3-Dihydro-1<i>H</i>-benzimidazole.....</b>	<b>- 35 -</b>
3.5.1	Synthese von Ethanonen.....	- 35 -
3.5.2	Modifikation des Ethanon-Linkers.....	- 38 -
3.5.3	Synthese 1,3-disubstituierter 1,3-Dihydro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-one.....	- 40 -
3.6	<b>Synthese von <i>9H</i>-Imidazo[1,2-<i>a</i>]benzimidazolen.....</b>	<b>- 41 -</b>

<b>3.7</b>	<b>Herstellung von 2-Aryl-<i>IH</i>-benzimidazolen</b> .....	<b>- 44 -</b>
3.7.1	2-Aryl- <i>IH</i> -benzimidazole als P-gp und BCRP Modulatoren .....	- 44 -
3.7.2	Synthese von Hoechst 33342-Derivaten als Fluoreszenzfarbstoffe.....	- 46 -
<b>3.8</b>	<b>Darstellung von 2-(Arylamino)-<i>IH</i>-benzimidazolen</b> .....	<b>- 48 -</b>
<b>3.9</b>	<b>Zusammenfassung der synthetischen Arbeit</b> .....	<b>- 51 -</b>
<b>4</b>	<b>Zellbiologische Untersuchungen</b> .....	<b>- 53 -</b>
<b>4.1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>- 53 -</b>
<b>4.2</b>	<b>Calcein-AM Akkumulations Assay</b> .....	<b>- 53 -</b>
<b>4.3</b>	<b>Hoechst 33342 Akkumulations Assay</b> .....	<b>- 56 -</b>
<b>4.4</b>	<b>Erstellung von sigmoidalen Dosis-Wirkungskurven mittels vier-Parameter-logistischer-Gleichung</b> .....	<b>- 58 -</b>
<b>5</b>	<b>Struktur-Wirkungs-Beziehungen</b> .....	<b>- 59 -</b>
<b>5.1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>- 59 -</b>
<b>5.2</b>	<b>Konformationsanalyse</b> .....	<b>- 60 -</b>
5.2.1	Konformationssuche .....	- 61 -
5.2.2	Pharmakophor-Erstellung / Erstellung der Templates .....	- 61 -
5.2.3	Erstellung des Alignments .....	- 63 -
<b>5.3</b>	<b>CoMFA und CoMSIA</b> .....	<b>- 63 -</b>
5.3.1	Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) .....	- 63 -
5.3.2	Comparative Molecular Similarity Indices Analysis (CoMSIA).....	- 64 -
5.3.3	Partial Least Squares Analyse (PLS-Analyse).....	- 64 -
<b>6</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>- 67 -</b>
<b>6.1</b>	<b>9<i>H</i>-Imidazo[1,2-<i>a</i>]benzimidazole und 2-Aryl-<i>IH</i>-benzimidazole als Modulatoren von P-gp</b> .....	<b>- 67 -</b>
6.1.1	9 <i>H</i> -Imidazo[1,2- <i>a</i> ]benzimidazole und 2-Aryl- <i>IH</i> -benzimidazole als Aktivatoren von P-gp .....	- 67 -
6.1.2	9 <i>H</i> -Imidazo[1,2- <i>a</i> ]benzimidazole und 2-Aryl- <i>IH</i> -benzimidazole als Inhibitoren von P-gp .....	- 70 -
<b>6.2</b>	<b>Charakterisierung des neuen Hoechst 33342-Analogons</b> .....	<b>- 71 -</b>
<b>6.3</b>	<b>2,3-Dihydro-<i>IH</i>-benzimidazole als neue Inhibitorklasse verschiedener ABC-Transporter</b> .....	<b>- 75 -</b>
6.3.1	Einführung und Rückblick .....	- 75 -
6.3.2	Weitere Untersuchungen der 2,3-Dihydro- <i>IH</i> -benzimidazole .....	- 80 -
6.3.3	Testung an BCRP.....	- 85 -
6.3.4	Zusammenfassung und Ausblick .....	- 88 -
<b>6.4</b>	<b>2-Arylamino-<i>IH</i>-benzimidazole als neuartige Inhibitorklasse von BCRP</b> .....	<b>- 89 -</b>
6.4.1	Einführung .....	- 89 -
6.4.2	Struktur-Wirkungs-Beziehungen .....	- 92 -
6.4.3	Pharmakophor-Erstellung .....	- 95 -
6.4.4	3D-QSAR.....	- 97 -
6.4.5	Zusammenfassung und Ausblick .....	- 99 -
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>- 101 -</b>

<b>8</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>- 105 -</b>
<b>8.1</b>	<b>Synthese.....</b>	<b>- 105 -</b>
8.1.1	Material .....	- 105 -
8.1.1.1	Geräte .....	- 105 -
8.1.1.2	Chemikalien.....	- 107 -
8.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften .....	- 108 -
8.1.3	Monographien.....	- 111 -
8.1.3.1	Amide .....	- 111 -
8.1.3.2	<i>o</i> -Nitroaniline .....	- 112 -
8.1.3.3	<i>NI</i> -substituierte 2-Aminobenzimidazole .....	- 127 -
8.1.3.4	<i>NI</i> -substituierte 1,3-Dihydro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-one.....	- 147 -
8.1.3.5	1,3-disubstituierte 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazole.....	- 152 -
8.1.3.6	9 <i>H</i> -Imidazo[1,2- <i>a</i> ]benzimidazole.....	- 205 -
8.1.3.7	2-Aryl-1 <i>H</i> -benzimidazole.....	- 232 -
8.1.3.8	2-(Arylamino)-1 <i>H</i> -benzimidazole .....	- 240 -
<b>8.2</b>	<b>Biologische Testung.....</b>	<b>- 254 -</b>
8.2.1	Material .....	- 254 -
8.2.1.1	Geräte .....	- 254 -
8.2.1.2	Chemikalien.....	- 254 -
8.2.1.3	Zellkultur- und Verbrauchsmaterialien .....	- 255 -
8.2.2	Verwendeter Puffer .....	- 256 -
8.2.3	Zelllinien.....	- 257 -
8.2.4	Zellkultur .....	- 258 -
8.2.5	Assays.....	- 260 -
8.2.5.1	Generelle Arbeitsschritte .....	- 260 -
8.2.5.2	Calcein-AM Assay .....	- 261 -
8.2.5.3	Hoechst 33342 Assay .....	- 262 -
<b>8.3</b>	<b>Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen .....</b>	<b>- 263 -</b>
8.3.1	Software.....	- 263 -
8.3.2	Stochastische Konformationssuche .....	- 263 -
8.3.3	Pharmacophore Elucidation.....	- 264 -
8.3.4	Template .....	- 264 -
8.3.5	Alignment .....	- 264 -
8.3.6	Pharmakophor-Erstellung mittels Consensus.....	- 266 -
8.3.7	CoMFA und CoMSIA .....	- 267 -
<b>9</b>	<b>Referenzen .....</b>	<b>- 269 -</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>- 281 -</b>
10.1	Abkürzungsverzeichnis .....	- 281 -
10.2	Tabellenverzeichnis .....	- 283 -
10.3	Abbildungsverzeichnis .....	- 285 -
10.4	Auswertung aufgenommener 2D-NMR-Spektren .....	- 289 -
10.5	Charakterisierung des Hoechst 33342 Analogons.....	- 296 -
<b>11</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>- 297 -</b>



# 1 Einleitung

Während der evolutionären Entwicklung waren lebende Zellen gezwungen, sich gegen giftige Schadstoffe zu schützen. Das einfachste Prinzip derartige Toxine durch einen gerichteten Auswärtstransport aus dem Zellinneren zu eliminieren, wurde sowohl von Prokaryonten, als auch von Eukaryonten umgesetzt. Es entwickelten sich diverse membranständige Transporter, die diese Aufgabe übernahmen. Die **ATP-Binding-Cassette (ABC)** Transporter stellen eine der größten Familie jener Transportproteine dar und sind ubiquitär in allen lebenden Organismen zu finden. Neben den bereits erwähnten Efflux-Transportern sind bei Prokaryonten ebenfalls Influx-Transporter bekannt, die essentielle Substanzen ins Zytosol transportieren [1-4].

In den folgenden Kapiteln wird zunächst ein allgemeiner Überblick gegeben und die pharmazeutische Bedeutung der genannten Transporterfamilie vorgestellt. Anschließend wird der Schwerpunkt auf die in dieser Arbeit verwendeten Vertreter dieser Transporterfamilie gelegt.

## 1.1 ATP-Binding-Cassette Transporterfamilie

Alle vorkommenden Vertreter dieser Transporterklasse besitzen grundlegend denselben Aufbau. Die strukturelle Komplexität dieser Proteine nimmt von Prokaryonten zu Eukaryonten zu. Innerhalb der eukaryontischen ABC-Transporter ist das ausschließliche Vorkommen von Exportern zu beobachten. Bestimmte Sequenzen der betreffenden Gene sind bei den verschiedenen Spezies hoch konserviert. Ein typischer ABC-Transporter setzt sich aus zwei transmembranären Domänen (**m**embrane **s**panning **d**omain, MSD) und zwei im Zellinneren gelegenen **N**ukleotid**b**indungs**d**omänen (NBD) zusammen (Abbildung 1.1). Wenn einige Vertreter der Transporterklasse als Halbtransporter exprimiert werden, entstehen durch Dimerisierung zweier unabhängiger Hälften funktionsfähige Einheiten [1, 3-5].

Namensgebend dieser Transporterfamilie sind die bereits erwähnten NBDs. An ihnen kann **A**denosin**t**ri**p**hos**p**hat (**ATP**) gebunden werden. Durch die anschließende Hydrolyse des ATPs in **A**denosin**d**i**p**hos**p**hat (**ADP**) und **P**hos**p**hat (**P<sub>i</sub>**) wird die benötigte Energie für den Transportvorgang gewonnen. Aufgrund verschiedener hoch konservierter Motive und struktureller Besonderheiten der NBDs, kann innerhalb der Proteinfamilie eine enge genetische Verwandtschaft erkannt werden. Als bekannteste Motive seien hier Walker A und Walker B genannt [1, 5, 6].

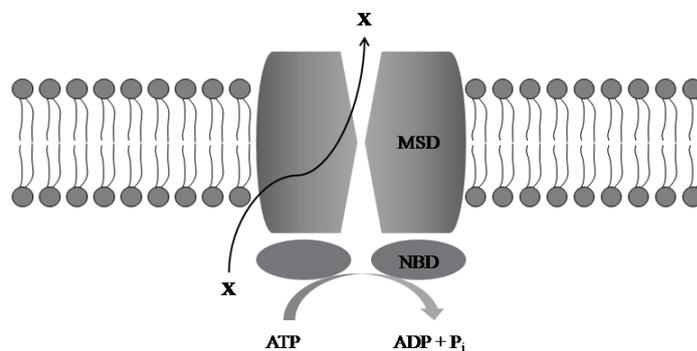


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung eines typischen ABC-Transporters nach Linton *et al.* [6]. X stellt ein Substrat dar.

Neben den anfangs bereits beschriebenen elementaren Grundaufgaben endo- und exogene toxische Substanzen aus dem Zellinneren zu eliminieren und essentielle Stoffe zu transportieren, übernehmen einige ABC-Transporter weitere Aufgaben wie die Zell-Signaltransduktion [5]. Daher ist es leicht ersichtlich, dass eine beeindruckende Anzahl verschiedenster Verbindungen wie Aminosäuren, Peptide, Zucker, hydrophobe als auch organische und anorganische ionische Verbindungen transportiert werden können. Es ist hervorzuheben, dass einige ABC-Transporter eine äußerst hohe Substratspezifität besitzen und lediglich ein Substrat transportieren, während andere Vertreter aufgrund ihrer physiologischen Aufgabe eine Vielzahl verschiedenster Substanzen erkennen und transportieren können [7-10].

## 1.2 Humane ABC-Transporter und ihre klinische Relevanz

### 1.2.1 Subfamilien und ihr Vorkommen

Bis heute sind 48 humane ABC-Transportergene bekannt, die durch phylogenetische Analyse der Sequenzhomologie ihrer NBDs in sieben Unterfamilien ABC-A bis ABC-G unterschieden werden. Innerhalb dieser Subfamilien konnten sowohl Halbtransporter, als auch Proteine von weitaus höherer struktureller Komplexität identifiziert werden. In Tabelle 1.1 sind für die Subfamilien die Anzahl ihrer Vertreter und wichtige Beispiele dargestellt. Von einigen Proteinen sind leider ihre Aufgabe(n) und Substrat(e) gänzlich unbekannt [1, 5].

Tabelle 1.1: Liste bekannter humaner ABC-Transporter, modifiziert nach Dean *et al.* [1, 11].

Subfamilie	Anzahl der Transporter	wichtige Vertreter einiger Subfamilien (Gen; Synonym; vorwiegendes Vorkommen; Funktion)
ABCA	12	<i>ABCA4</i> ; ABCR; Photorezeptoren; Retinol Efflux
ABCB	11	<i>ABCB1</i> ; <b>P-gp</b> , MDR1; (Neben)-Nieren, Gehirn; Detoxikation <i>ABCB2</i> ; TAP1; in allen Zellen; Peptid Transport
ABCC	13	<i>ABCC1</i> ; <b>MRP1</b> ; Lunge, Hoden; Detoxikation <i>ABCC2</i> ; <b>MRP2</b> ; Leber; Detoxikation <i>ABCC7</i> ; CFTR; Exokrine Gewebe; Chlorid-Kanal <i>ABCC8</i> ; SUR1; Pankreas; Sulfonylharnstoff Rezeptor
ABCD	4	
ABCE	1	
ABCF	3	
ABCG	5	ABCG2; <b>BCRP</b> ; Plazenta, Eierstöcke; Detoxikation

Bis heute konnten 14 verschiedene Erkrankungen identifiziert werden, die auf eine Mutation eines Transportergens zurückzuführen sind (Tabelle 1.2). Die Defekte werden rezessiv vererbt. Die Auswirkung/Symptome der Erberkrankungen beruhen auf dem Verlust bzw. einer Reduktion der Funktion der betreffenden Transportproteine [1]. Als bekanntes Beispiel sei hier die zystische Fibrose (Mukoviszidose) genannt, die auf einer Mutation des *CFTR1*-Gens zurückzuführen ist, die einen Defekt des cAMP-regulierenden Chlorid-Kanals der respiratorischen Flimmerzellen zur Folge hat. Hierdurch kommt es zu einer Abnahme des Wassergehalts des Bronchialsekrets, wodurch der Schleim hochviskos wird und schlecht abtransportiert werden kann [12].

Tabelle 1.2: Durch genetische Defekte humaner ABC-Gene verursachte Erkrankungen [1].

<b>Gen</b>	<b>Krankheit</b>
<i>ABCA1</i>	Tangier Krankheit
<i>ABCA4</i>	Retinitis Pigmentosa Stargard Krankheit (STGD) Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)
<i>ABCB1</i>	komplexes Erscheinungsbild verbunden mit der Digoxin Aufnahme
<i>ABCB2</i>	
<i>ABCB3</i>	Immunschwäche
<i>ABCB4</i>	Progressive intrahepatische Cholestasis (PFIC-3)
<i>ABCB7</i>	Sideroplastische Anämie und Ataxie
<i>ABCB11</i>	Progressive interhepatische Cholestasis (ICP-2)
<i>ABCC2</i>	Dubin-Johnson-Syndrom (DJS)
<i>ABCC6</i>	Pseudoxanthoma elasticum
<i>ABCC7</i>	Zystische Fibrose
<i>ABCC8</i>	Familiäre persistierende Hyperinsulinämie des Kindesalters
<i>ABCD1</i>	Adrenoleukodystrophie (X-ALD) oder Addison-Schilder-Syndrom
<i>ABCG5</i>	Sitosterolämie
<i>ABCG8</i>	Sitosterolämie

### 1.2.2 ABC-Transportern in Hinblick auf die Arzneimitteltherapie

Einige ABC-Transporter erkennen und transportieren eine Vielzahl verschiedenster Arzneistoffe (Tabelle 1.3). Aufgrund ihrer sehr breiten Substraterkennung sind hier besonders Transporter mit einer mutmaßlichen Schutzfunktion von Relevanz. Sie können als eine biochemische Barriere, des körpereigenen Abwehrmechanismus zur Entgiftung und zum Schutz eigener Zellen bzw. empfindlicher Organe vor endo- und exogenen Toxinen bzw. deren Metaboliten verstanden werden. Dies geschieht durch eine verringerte Absorption, eine gesteigerte Elimination aus dem Zellinneren und eine beschleunigte Ausscheidung. Derartige Proteine werden überwiegend an physiologischen Barrieren wie Darm, Leber, Niere oder Blut-Hirn-Schranke exprimiert [7, 10, 13, 14]. Transporter mit derartiger Funktion besitzen einen erheblichen Einfluss auf die Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion (ADME) von Wirkstoffen. Es ist beschrieben, dass einige Wirkstoffe aufgrund des äußerst effizienten ABC-Transporter vermittelten Effluxes bestimmte Zielorgane nicht erreichen können und als Folge ein Therapieversagen zu beobachten ist. Innerhalb einer Arzneimitteltherapie können verschiedene Arzneistoffe mit demselben Transportprotein interagieren. Durch den daraus geänderten Transport der beteiligten Arzneistoffe können unvorhergesehene Abweichungen der Arzneistoffverteilung und Konzentration in den verschiedenen Organen / Geweben auftreten, die mit schwerwiegenden und unvorhergesehenen Nebenwirkungen verbunden sein können. Daher wird bereits in der frühen präklinischen Entwicklung neuer Arzneimittel eine Interaktion mit ABC-Transportern (vorwiegend ABCB1) ausgeschlossen [11, 13-16].

Tabelle 1.3: Beispiele von Arzneistoffen, die von P-gp (ABCB1, MDR1) als Substrat erkannt und transportiert werden. Modifiziert nach Schinkel *et al.* und Varma *et al.* [11, 17].

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Zytostatika	Wirkstoff
<i>Opioide</i>	Morphin		
	Loperamid	<i>Vinca Alkaloide</i>	Vinblastin
<i>HIV Protease Inhibitoren</i>	Saquinavir		Vincristin
	Ritonavir	<i>Taxane</i>	Paclitaxel
	Nelfinavir		Docetaxel
<i>H<sub>2</sub>-Antagonisten</i>	Cimetidin	<i>Anthrazykline</i>	Doxorubicin
<i>Immunsuppressiva</i>	Cyclosporin A		Daunorubicin
	Tacrolimus		Epirubicin
<i>Glukocortikoide</i>	Dexamethason	<i>Anthracene</i>	Bisantren
	Prednison		Mitoxantron
	Hydrocortison	<i>Podophyllotoxine</i>	Etoposid
<i>Antiemetika</i>	Domperidon		Teniposid
	Ondansetron	<i>weitere</i>	Actinomycin D
<i>Calcium-Kanal-Blocker</i>	Verapamil		Topotecan
<i>Herzglykoside</i>	Digoxin		

### 1.2.3 Multidrug-Resistenz (MDR)

Aus Tabelle 1.3 ist am Beispiel von P-gp zu ersehen, dass häufig eine Vielzahl verschiedener Arzneistoffe transportiert wird. Unter den Substraten sind auch viele Wirkstoffe verschiedener Zytostatika-Klassen vertreten. Wenn innerhalb einer Therapie gegen maligne Tumore eine überdurchschnittliche Expression bestimmter Transportproteine stattfindet, kann durch eine effektive Eliminierung des Zytostatikums aus den betreffenden Tumorzellen ein Therapieversagen die Folge sein. Aufgrund der sehr breiten Substraterkennung ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die betreffenden Zellen ebenfalls weitere Chemotherapeutika auf dieselbe Weise eliminieren. Durch den erhöhten Selektionsdruck während einer Chemotherapie ist so die Entstehung von multidrug-resistenten Tumoren möglich. Dieses Phänomen wird als **Multidrug-Resistenz (MDR)** bezeichnet. Für die Chemotherapie stellt sie ein häufiges und gravierendes Problem dar.

In diesem Zusammenhang wird häufig die Beteiligung der Genprodukte von *ABCB1* (P-gp, MDR1), Vertreter der ABCC-Subfamilie (**M**ultidrug **R**esistance associated **P**roteins, MRPs) und *ABCG2* (**B**reast **C**ancer **R**esistance **P**rotein, BCRP) postuliert [1, 8-11, 13, 18]. Aufgrund des insgesamt komplexen Sachverhalts der Resistenzentwicklung und der Tatsache, dass viele Zellen derartige Transporter auch physiologisch exprimieren, ist jedoch ein Nachweis der tatsächlichen klinischen Relevanz schwierig. Im Gegensatz zu den MRPs scheint die Datenlage im Falle von *ABCB1* (P-gp, MDR1) und *ABCG2* (BCRP) aber als gesichert [13].

### 1.3 ABC-Transporter im Zusammenhang mit der Multidrug Resistenz

Am Ende des vorherigen Kapitels wurden bereits die wichtigsten bekannten Transporter genannt, die vermutlich an dem Phänomen der Multidrug-Resistenz beteiligt sind. Da im Rahmen dieser Arbeit Modulatoren der MDR assoziierten Transportproteine P-Glykoprotein (P-gp, MDR1, ABCB1), Multidrug Resistance associated Protein (MRP1, ABCC1 und MRP2, ABCC2) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, ABCG2) synthetisiert werden sollten, werden diese Transporter im Folgenden etwas detaillierter vorgestellt.

#### 1.3.1 P-Glykoprotein (P-gp, MDR1, ABCB1)

P-Glykoprotein wurde 1976 von Juliano und Ling entdeckt und stellt den am besten untersuchten Vertreter der ABC-Familie dar [19]. Lokalisiert auf der apikalen Seite der Zellen besitzt P-gp mit 1280 Aminosäuren im glykosilierten Zustand ein Molekulargewicht von ungefähr 170 kDa. Die vier Domänen unterteilen sich in zwei  $\alpha$ -helikale transmembranäre Domänen (MSD1,2) und zwei ATP-Bindungsdomänen (NBD). Beginnend am N-terminalen Ende mit einer MSD wechseln sich die Domänen ab. Das funktionsfähige Protein setzt sich aus zwei homologen Hälften zusammen, die über einen Linker aus 60 Aminosäuren verbunden sind [11, 20-22].

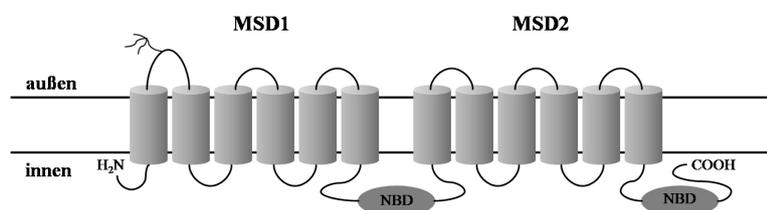


Abbildung 1.2: Topologiemodell von P-Glykoprotein.

Für die Mehrzahl der von P-gp erkannten Substrate können einige strukturelle Gemeinsamkeiten herausgestellt werden. So handelt es sich häufig um ungeladene, organische Moleküle mit einem ungefähren Molekulargewicht von 300 bis 1900 Da. Die Substanzen besitzen gewöhnlich einen amphiphilen Charakter, mit aromatischen und oftmals leicht basischen Eigenschaften. Es sind jedoch auch Säuren, ionische und rein aliphatische Substrate bekannt [10, 11]. Beispiele von Arzneistoffen, die als Substrat erkannt werden, wurden bereits in Tabelle 1.3 aufgelistet.

Bis jetzt gibt es noch kein genaues Bild über die Anzahl und Beschaffenheit der Bindungsstelle(n) von P-gp. Für einige Liganden ist in der Literatur die Existenz mehrerer verschiedener Bindungsstellen beschrieben. Jedoch konnte noch nicht geklärt werden, ob es sich hierbei um wenige

große Bindungstaschen, in denen ggf. gleichzeitig mehrere Substrate binden und sich gegenseitig beeinflussen können, oder um mehrere, sich gegenseitig beeinflussende kleinere Bindungsstellen handelt [23-29]. Es ist jedoch zu vermuten, dass eine ähnliche Beschaffenheit der Bindungsregion(en) besteht [30].

Für einige Substrate sind spezifische Bindungsregionen beschrieben. Es wird häufig zwischen der Bindungsstelle von Rhodamin 123 und Hoechst 33342 unterschieden, die in der Literatur häufig als R-Site und H-Site bezeichnet werden. Die Hoechst-Bindungsstelle stellt hierbei eine Besonderheit dar, da sie wahrscheinlich sowohl Transportfunktion als auch Regulationsfunktionen besitzt. An diesen genannten Bindungsstellen können jedoch noch andere Substanzen binden. Unter anderem wird beschrieben, dass QB-Verbindungen (Kapitel 1.4.1), Quercetin und Colchicin sich ebenfalls an die Hoechst-Bindungsstelle anlagern können. Anthrazykline sollen die Bindungsstelle von Rhodamin 123 besetzen. Für Prazosin und Progesteron ist eine weitere Bindungsstelle beschrieben, die nach Shapiro und Ling einen allosterischen Effekt auf die beiden oben genannten Bindungsstellen ausüben soll [27-29, 31].

Mit der Kristallstruktur des murinen P-Glykoproteins, dessen Aminosäuresequenz zu 87 % mit der des humanen Proteins übereinstimmt, konnten diese grundlegenden Vorstellungen bekräftigt werden. So konnten innerhalb der transmembranären Bereiche verschiedene Bindungsareale ermittelt werden, die sich sowohl sehr nahe der zytoplasmatischen Seite, als auch im zentral inneren Bereich der MSDs befinden [32].

## **1.3.2 Multidrug Resistance associated Proteine (MRPs)**

### **1.3.2.1 MRP1 (ABCC1)**

MRP1 wurde 1992 von Cole *et al.* entdeckt und charakterisiert. Lokalisiert auf der basolateralen Seite der Zellen besteht es aus 1531 Aminosäuren und besitzt ein Molekulargewicht von ungefähr 190 kDa. Im Gegensatz zu P-gp verfügt es N-terminal über eine dritte MSD (Abbildung 1.3; MSD0) mit insgesamt fünf transmembranären  $\alpha$ -Helices. Diese MSD scheint nicht essentiell für den Transport zu sein. Hingegen zeichnet sich ab, dass einige Sequenzen des zusätzlichen Linkers einen entscheidenden Einfluss auf die Funktionsfähigkeit des Proteins besitzen. Bis jetzt können hierzu jedoch keine abschließenden Aussagen getroffen werden [8, 9, 33-36].

MRP1 erkennt wie P-gp verschiedenste Arzneistoffe als Substrat. Es ist bekannt, dass MRP1 für den Transport von bestimmten Substanzen wie Vincristin oder Doxorubicin neben ATP auch reduziertes Glutathion (GSH) benötigt. Es scheint, dass GSH gleichzeitig transportiert wird. Für MRP1 ist bekannt, dass eine große Anzahl anionischer Phase II-Metabolite wie Glutathion-, Glukuronid- und Sulfat-Konjugate endo- und exogenen Ursprungs transportiert werden. Im Gegen-

satz zu P-gp oder BCRP können ebenfalls anorganische Schwermetalle wie Arsen oder Antimon transportiert werden [8, 11, 30, 37].

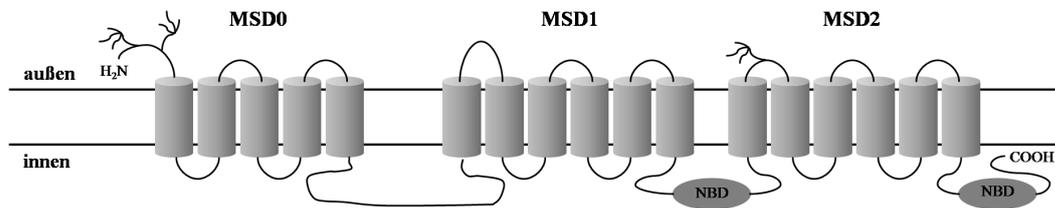


Abbildung 1.3: Topologiemodell von MRP1 und MRP2.

### 1.3.2.2 MRP2 (ABCC2, cMOAT)

MRP2 wurde 1996 entdeckt. Lokalisiert auf der apikalen Seite der Zellen besteht es aus 1545 Aminosäuren und besitzt ein Molekulargewicht von ungefähr 190 kDa. Wie MRP1 verfügt es N-terminal über eine dritte MSD. Innerhalb der ABCC-Subfamilie ist MRP2 mit einer ca. 50 %igen Übereinstimmung der Aminosäuresequenz am engsten mit MRP1 verwandt [7, 8, 38, 39].

Das Spektrum an transportierten Substraten ähnelt dem von MRP1. Bereits das Synonym cMOAT (Multispezifischer Organischer Anionen Transporter) beschreibt sehr zutreffend die Beschaffenheit der meisten transportierten Substanzen [8, 11, 39]. Im Gegensatz zu MRP1 scheint MRP2 jedoch ebenfalls an der Entwicklung einer Resistenz gegenüber dem häufig verwendeten Zytostatikum Cisplatin beteiligt zu sein [8, 40]. Weiterhin nimmt MRP2 eine zentrale Rolle in der Ausschleusung von Bilirubinkonjugaten ein. Durch einen genetischen Defekt von MRP2 kommt es zu der Erbkrankheit des Dubin-Johnson-Syndroms [7].

### 1.3.3 Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, MXR, ABCP, ABCG2)

Der Halbtransporter BCRP, der 1998 entdeckt wurde, ist auch bekannt unter den Bezeichnungen Placental ABC Protein (ABCP) oder Mitoxantrone Resistance Protein (MXR). Mit einem ungefähren Molekulargewicht von 72 kDa setzt sich das Protein aus 655 Aminosäuren zusammen und ist auf der apikalen Seite der Zellen zu finden. Im Vergleich zu den anderen beschriebenen Transportern befindet sich in umgekehrter Reihenfolge zunächst am N-terminalen Ende die NBD, gefolgt von sechs  $\alpha$ -helikalen transmembranären Domänen [41-44]. Verbunden über eine intermolekulare Disulfidbrücke wird als kleinste und wahrscheinlichste funktionsfähige Einheit ein Homodimer angenommen. Höhere polymere Zustände wie ein Tetramer werden indes auch postuliert [11, 44-47].

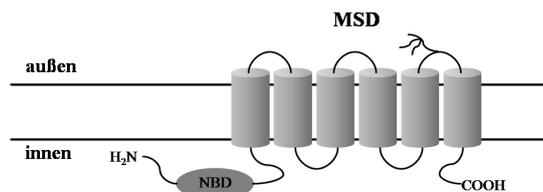


Abbildung 1.4: Topologiemodell von BCRP.

BCRP transportiert ebenfalls eine große Auswahl strukturell verschiedener Substanzen. So werden organische Verbindungen als Substrat erkannt, die hydrophoben, schwach basischen oder anionischen Charakter besitzen. Da aber auch wie bei MRP1 und MRP2 Glutathion-, Glukuronid- oder Sulfat-Konjugate endo- und exogenen Ursprungs transportiert werden können, ist eine große Überschneidung von Substraten mit den anderen Transportern (P-gp, MRP1/2) gegeben [30, 47].

### 1.3.4 Transportmechanismus

Der überwiegende Teil der postulierten Transportmodelle wurde am Beispiel von P-gp entwickelt. Die beiden vorherrschenden Modelle sind das Flippase-Modell und das Hydrophobic Vacuum Cleaner Modell (HVC). Nach dem Flippase-Modell befindet sich das Substrat in der inneren Seite der Phospholipid-Doppelmembran, wird innerhalb der Membranebene an P-gp gebunden und auf die andere Seite der Phospholipid-Doppelschicht befördert, von wo aus es passiv in den Extrazellulärraum diffundiert. Das meist akzeptierte Modell ist das HVC-Modell. Hiernach bindet analog zum Flippase-Modell das Substrat am Protein und wird direkt durch einen Proteinkanal in den Extrazellulärraum transportiert. Eine Grundvoraussetzung der beiden Modelle ist, dass die jeweiligen Substrate befähigt sind, sich in die Plasmamembran einlagern zu können. Basierend auf experimentellen Ergebnissen können diese Theorien prinzipiell auch auf die anderen Efflux-Transporter übertragen werden. Da wie zuvor beschrieben die Transporter sich in ihren Substraten unterscheiden, muss davon ausgegangen werden, dass zusätzlich noch andere Mechanismen existieren müssten, die vor allem den Transport von hydrophilen Substanzen erklären [17, 30]. Für den detaillierten Transportzyklus wurden am Beispiel von P-gp unterschiedliche Modelle beschrieben [48-53]. Das von Higgins und Linton publizierte ATP-Switch Modell ist eines der populärsten (Abbildung 1.5) und stellt zum Beispiel die Basis für den von Deeley *et al.* postulierten Transportzyklus von MRP1 dar [9, 48].

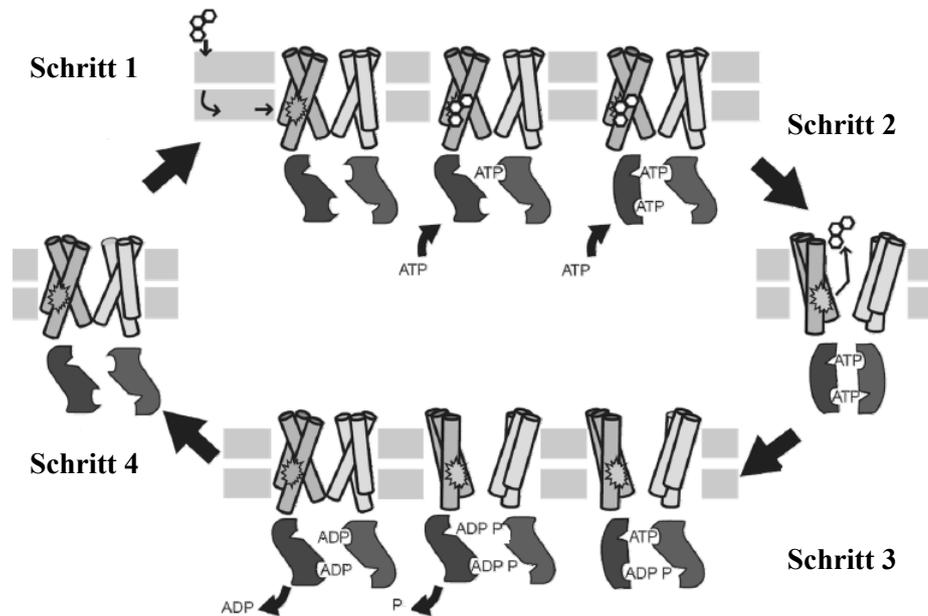


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung des ATP-Switch Modells, eines Transportzyklus von P-gp nach Higgins und Linton [48]. Durch Bindung des Substrates in **Schritt 1** werden zwei Moleküle ATP gebunden (**Schritt 2**). Nach dem Konformationswechsel der TMDs wird das Substrat extrazellulär freigegeben und die beiden ATPs hydrolysiert (**Schritt 3**). Am Ende des Zyklus nimmt somit das Protein wieder die basale Form ein (**Schritt 4**).

Der Zyklus beginnt mit der Bindung des Substrates innerhalb der Zellmembran (**Schritt 1**). Hierdurch kommt es zu einer Affinitätssteigerung der NBDs gegenüber ATP. Nach Bindung von zwei Molekülen ATP bildet sich ein geschlossenes Dimer der NBDs und es kommt zu einem Konformationswechsel der transmembranären Helices (**Schritt 2**). Aufgrund einer verminderten Substrataffinität wird die Substanz gerichtet in den Extrazellulärraum abgegeben. Nach schrittweiser Hydrolyse des ATP in ADP und Phosphat werden die Nukleotide von den NBDs abgespalten (**Schritt 3**). Am Ende des Zyklus nimmt das Protein wieder die basale Form mit offenem Dimer der NBDs und hoch affiner Substratbindungsregion innerhalb der MSDs ein (**Schritt 4**).

## 1.4 Modulatoren der ABC-Transporter P-gp, MRP1, MRP2 und BCRP

Im Folgenden wird der Begriff Modulator für Substanzen verwendet, die die ABC-Transporter in der Art beeinflussen, dass der Transport aktiviert oder inhibiert wird. In der Literatur werden Inhibitoren der betreffenden Efflux-Pumpen ebenfalls als Modulatoren, Reverser oder Chemosensitizer bezeichnet [30]. Diese werden in dieser Arbeit als Inhibitor bezeichnet. Unter Substraten werden Verbindungen verstanden, die von den Proteinen erkannt und transportiert werden. Hierbei wird nicht ausgeschlossen, dass einige Substrate in höherer Konzentration ebenfalls einen inhibitorischen Effekt besitzen können (vgl. Wirkweise von Inhibitoren). Im Folgenden werden Aktivatoren von P-gp und Inhibitoren aller vorgestellten Transporter vorgestellt.

### 1.4.1 Aktivatoren von P-gp

Aus der Literatur sind nur wenige Substanzen bekannt, die direkt den P-gp vermittelten Efflux aktivieren. Es wurde in allen Fällen postuliert, dass diese Verbindungen den Transportvorgang auf allosterische Weise beeinflussen. Neben einigen hydrophoben Peptiden und Flavonoiden wurde von Kondratov *et al.* eine Reihe von kleinen Molekülen (**QB**-Verbindungen) identifiziert, die einen aktivierenden Effekt besitzen [54-56]. Diese Moleküle wurden als potentielle Inhibitoren des Tumorsuppressor-Proteins p53 entwickelt. Zu den potentesten Substanzen zählt **QB11**, **QB13** und **QB102** (Abbildung 1.6). Hierbei ist hervorzuheben, dass keine generelle Aktivierung stattfindet, sondern ein substratabhängiger Einfluss zu beobachten ist. Es können allgemein drei Gruppen von Substraten unterschieden werden. Zum Teil kann dieses Verhalten mit der Interaktion an den verschiedenen Bindungsstellen des Proteins begründet werden [56]:

1. Daunorubicin, Etoposid, Adriamycin, die **verstärkt** ausgeschleust werden (R-Site)
2. Taxol, Vincristin, Gramicidin D, die **vermindert** transportiert werden (H-Site)
3. Colchicin, Camptothecin, die **keiner** Beeinflussung unterliegen

Wie bereits in Kapitel 1.3.1 erwähnt, wird davon ausgegangen, dass die QB-Verbindungen an dieselbe Bindungsregion wie Hoechst 33342 binden und vermutlich auf ähnliche Weise mit dem Protein interagieren. Basierend auf diesen Daten entwickelten Pajeva *et al.* ein Pharmakophormodell dieser Bindungsstelle (Abbildung 1.6). Als strukturell essentielle Merkmale kristallisierten sich drei hydrophobe Zentren und jeweils eine Wasserstoffbrücken-Donor und Akzeptor Funktion heraus [31].

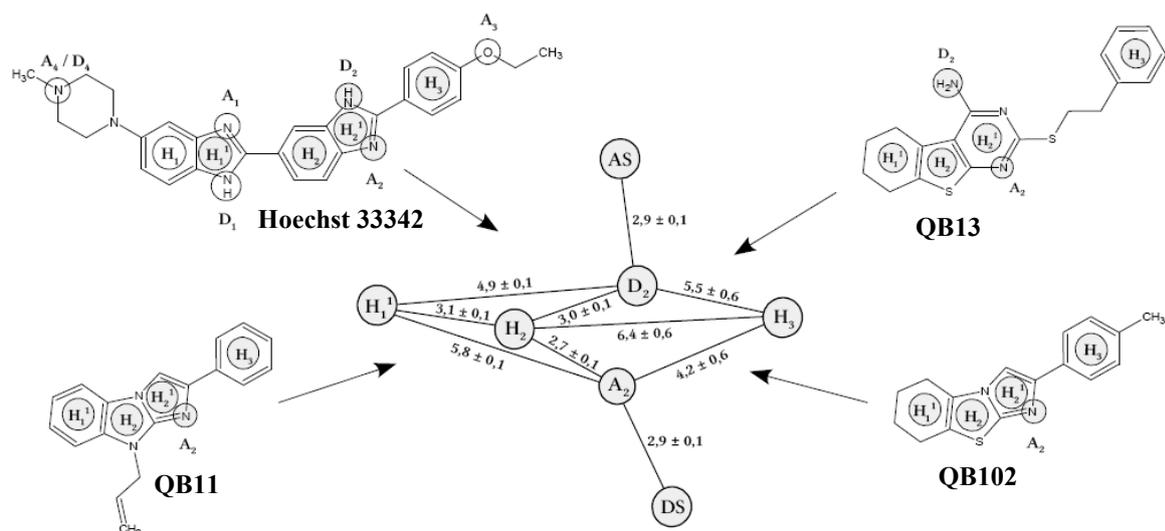


Abbildung 1.6: Pharmakophormodell von Hoechst 33342 modifiziert nach Pajeva *et al.* bestehend aus drei hydrophoben Zentren ( $H_{1-3}$ ) und jeweils einer Wasserstoffbrücken-Donor (D) und Akzeptor Funktion (A). DS und AS sind die jeweiligen korrespondierenden Donor- und Akzeptor-Punkte [31].

### 1.4.2 Inhibitoren der ABC-Transporter

Die direkte Hemmung der beteiligten ABC-Transporter stellt die einfachste Methode dar, die Multidrug Resistenz zu überwinden. Es ist wenig verwunderlich, dass für P-Glykoprotein der breiteste Kenntnisstand zur Wirkweise und Beschaffenheit der Inhibitoren existiert. Der Mechanismus, mit der Inhibitoren auf molekularer Ebene mit P-gp interagieren ist noch recht unklar. Aus unterschiedlichen experimentellen Ergebnissen konnten für P-gp verschiedene mechanistische Grundprinzipien abgeleitet werden [30]. Basierend auf dem zuvor besprochenen Flippase-Modell kann für viele Inhibitoren, von denen ebenfalls bekannt ist, Substrat zu sein (wie Verapamil, Cyclosporin A, Chinin), ein möglicher Mechanismus beschrieben werden. Aufgrund einer extrem hohen Diffusionsgeschwindigkeit in die Membran kann der Transporter keinen tatsächlichen Gradienten aufbauen, wodurch unter „Vernachlässigung“ anderer Substrate fast ausschließlich der Inhibitor transportiert wird [30, 57, 58]. Dieser Mechanismus könnte ebenfalls für einige Hemmstoffe der MRPs und BCRP zutreffen [30]. Es sind jedoch auch einige Inhibitoren bekannt, die keine Substrate sind und vermutlich an definierten Stellen des Proteins binden. So ist für Zosuquidar (LY335979) bekannt, dass es in unmittelbarer Nähe zur Substrat-Bindungsregion bindet und so den Transportvorgang unterbindet [59]. Für Tariquidar (XR9576) wird indes postuliert, dass die Inhibition durch Interaktion mit einem anderen Bereich des Proteins, der nicht direkt in den Transportvorgang der Substrate involviert ist, verursacht wird [60]. Für Steroide ist eine Bindung an die NBDs und ihre Beeinflussung beobachtet worden [61].

Am Beispiel von P-gp kann ebenfalls die gezielte Entwicklung von MDR-Inhibitoren veranschaulicht werden. Es wird prinzipiell zwischen drei Generationen unterschieden. Zur ersten Generation gehören Wirkstoffe wie Verapamil oder Cyclosporin A mit anderer Hauptindikation, die als Nebenwirkung den Transporter hemmen. Zur zweiten Generation werden Abkömmlinge dieser Wirkstoffe (Dexverapamil, PSC388) gezählt, bei denen die ursprüngliche Wirkung drastisch vermindert ist und der inhibierende Effekt in den Vordergrund tritt. Hier sind jedoch häufig weitere Arzneimittelinteraktionen wie die Inhibition des CYP<sub>450</sub>-Systems von Nachteil. Basierend auf in silico Methoden und kombinatorischer Chemie wurde die dritte Generation entwickelt, die aufgrund ihrer Konzeption bereits hochaffin im nanomolaren Bereich wirken und bei denen andere Arzneimittelinteraktionen reduziert wurden. Als prominente Vertreter seien hier Tariquidar (XR9576) und Elacridar (GF120918) genannt.

Obwohl ähnlich wie im Fall von P-gp gezielt MRP- und BCRP-Inhibitoren entwickelt wurden, liegt eine derartige Klassifizierung hier nicht vor. Es ist zu vermerken, dass sowohl äußerst selektive Inhibitoren wie HM30181, Ko143 oder MK571, als auch nichtselektive Hemmstoffe (PSC833, XR9576, GF120918) existieren. Viele Inhibitoren von MRP1 interagieren ebenfalls mit MRP2, wobei die Aktivität in Abhängigkeit des jeweiligen Transporters unterschiedlich ausfallen kann. Für viele bekannte MRP1 Inhibitoren fehlen jedoch die vergleichbaren experimentellen MRP2-Daten. Selektive MRP2 Inhibitoren sind bis dato nicht bekannt. Die aktivsten selektiven und nichtselektiven Hemmstoffe von MRP1 und BCRP besitzen EC<sub>50</sub>-Werte im hohen nanomolaren Bereich, für MRP2 liegen die potentesten Vertreter im mikromolaren Bereich [13, 30, 62-64].

### 1.4.3 Wichtige Vertreter der Inhibitor-Klassen

Wie man bereits aus den jeweiligen Substraten und den verschiedenen postulierten Wirkweisen schließen kann, ist auch die strukturelle Diversität der Inhibitoren beträchtlich. Zwar können für die meisten Transporter einige essentielle Grundstrukturen aufgezählt werden, die jedoch ihrerseits durch Gegenbeispiele widerlegt werden können. In der folgenden Abbildung (Abbildung 1.7) sind einige prominente Inhibitoren abgebildet [65, 66].

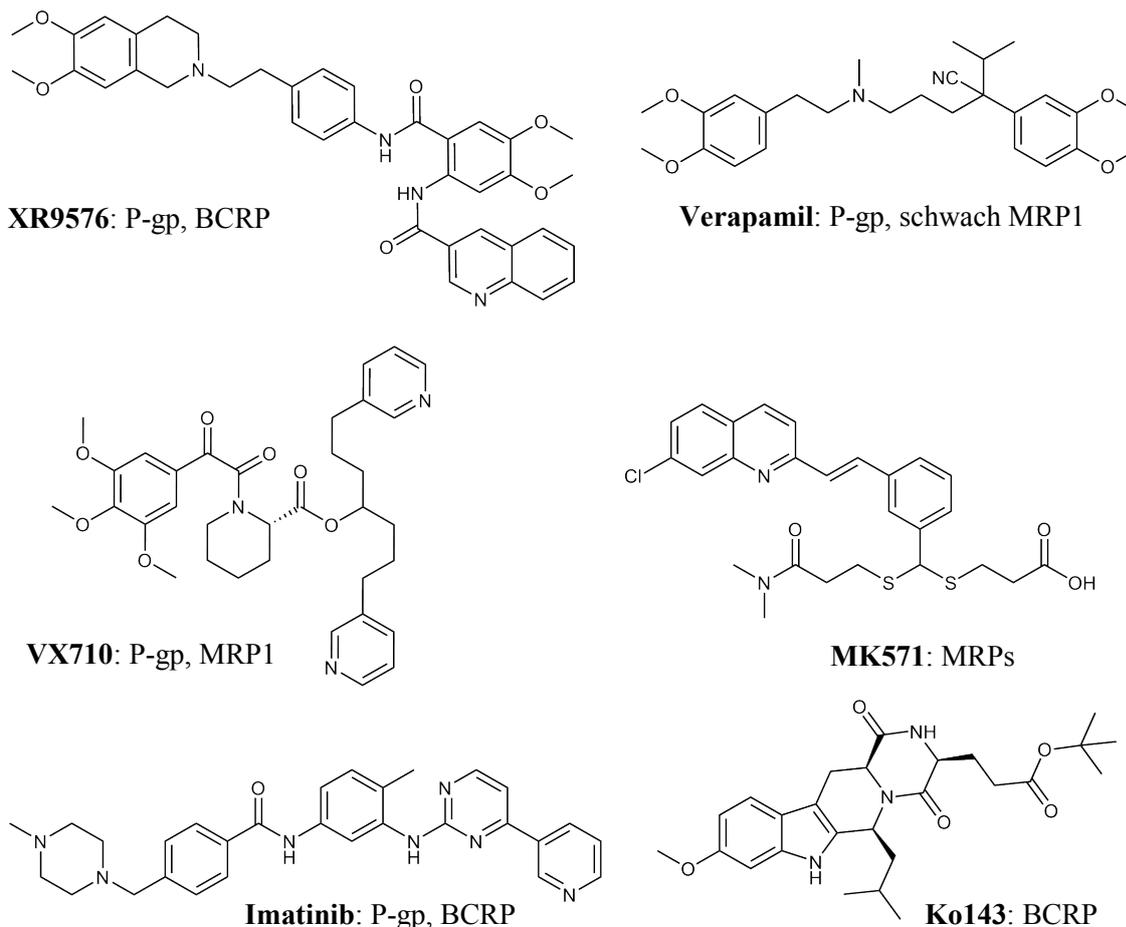


Abbildung 1.7: Prominente Vertreter verschiedener Inhibitor-Klassen.

### 1.4.4 Klinische Erfahrungen

Bis zum heutigen Zeitpunkt hat keiner der entwickelten Inhibitoren die Marktreife erreicht. Die bisher durchgeführten klinischen Studien der Phasen I-III sind insgesamt recht ernüchternd ausgefallen. In der Tabelle 1.4 ist eine Auswahl durchgeführter Studien aufgeführt.

Zwar konnte in einigen Fällen eine leichte Verbesserung des Therapieansprechens beobachtet werden, diese Ergebnisse werden jedoch in Bezug auf die tatsächliche Relevanz kontrovers disku-

tiert. Die Hauptprobleme bei der Medikation mit entsprechenden Inhibitoren liegen vor allem in der resultierenden Überempfindlichkeit gegenüber toxischen Stoffen (Beimedikation eines Zytostatikums) und die häufig veränderte Pharmakokinetik der gleichzeitig verabreichten Wirkstoffe. Ein häufiger Schwachpunkt der durchgeführten klinischen Studien ist der fehlende Nachweis des tatsächlichen Expressionsstatus im Tumorgewebe des einbezogenen Patientenkollektivs. Es kann zusammenfassend festgehalten werden, dass wegen des Fehlens eines geeigneten Hemmstoffs bis dato kein klinisch erfolgreicher Einsatz stattfinden kann [13, 30, 64, 67-69].

Tabelle 1.4: Tabelle mit einer Auswahl der derzeit in klinischen Studien befindlichen MDR-Inhibitoren modifiziert nach Shukla *et al.*[67].

<b>Inhibitor</b>	<b>Firma/Organisation</b>	<b>Target</b>	<b>Phase</b>
S9788	Centre Leaoon Beardsley	P-gp	I
Sulindac	National Institut for Cellular Biotechnology (NICB), Irland	MRP1	I
GF120918 (Elacridar)	Glaxo	P-gp, BCRP	I
XR9576 (Tariquidar)	NCI/Xenova/QLT	P-gp	I, II
LY335979 (Zosuquidar)	Eli Lilly	P-gp	I, II
VX710 (Biricodar)	Vertex	P-gp, MRP1	II
R101933 (Laniquidar)	NCI/EORTC	P-gp	II
Mitotane	National Cancer Institute (NCI)	P-gp	II
ONT-093	Ontogen	P-gp	II
PSC833 (Valspodar)	National Cancer Institute (NCI)	P-gp	III
MS209 (Dofequidar)	Schering/EORTC	P-gp, MRP1	III
CBT-1	CBA Research	P-gp	III

Daraus kann gefolgert werden, dass sowohl die Entwicklung von selektiven, als auch von nichtselektiven Wirkstoffen, mit möglichst geringem Nebenwirkungsspektrum weiterhin von Interesse ist. Um dieses Ziel zu erreichen, muss der Kenntnisstand hinsichtlich der beteiligten Transporter erhöht werden. Durch den Einsatz verschiedener Substanzen die selektiv, aber auch nicht selektiv mit ABC-Transportern interagieren, kann das Bindungsverhalten und der Wirkmechanismus von Inhibitoren besser verstanden werden. Mittels funktioneller Untersuchungen von ABC-Transportern mit verschiedenen Substanzbibliotheken, bei denen sich die enthaltenen Verbindungen durch strukturelle Modifikationen in ihren physikochemischen Eigenschaften unterscheiden, kann hier ein wichtiger Beitrag geleistet werden.



## 2 Zielsetzung

In dieser Arbeit sollten Modulatoren von P-gp, MRP1, MRP2 und BCRP entwickelt werden, die sowohl Aktivatoren von P-gp als auch Inhibitoren aller genannten Transporter umfassen sollten. Während der vorausgegangenen Diplomarbeit wurden P-gp-Aktivatoren synthetisiert (Abbildung 2.1), die sich strukturell von **QB11** ableiten (Kapitel 1.4.1). So konnten zum Beispiel mit **1** ( $pEC_{50} = 6,42 \pm 0,16$ ) potentere Abkömmlinge dieser Verbindungsklasse hergestellt werden. Neben diesen Endprodukten konnten azyklische Zwischenstufen (**2**, **3**) isoliert werden, die erstaunlicherweise inhibitorische Eigenschaften gegenüber P-gp besitzen [70]. Bei späteren Screenings konnte für **3** des Weiteren eine inhibitorische Aktivität gegenüber MRP1 und MRP2 nachgewiesen werden [71]. Diese Ergebnisse stellten den Ausgangspunkt für weitere Synthesen dar.

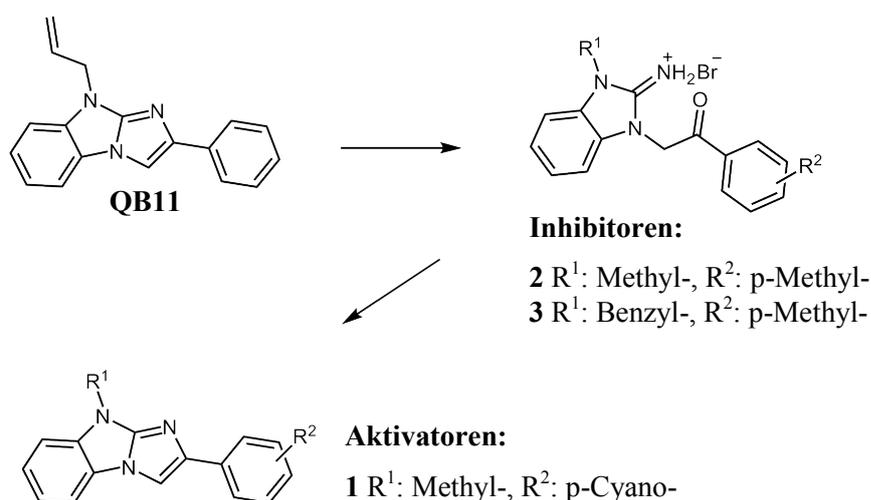


Abbildung 2.1: Ausgangspunkt synthetisierter Modulatoren. **2** und **3** erwiesen sich als Inhibitoren von P-gp & MRP1/2 und **1** als P-gp-Aktivator. Zusätzlich wurde für **3** eine inhibitorische Wirkung gegenüber MRP1 und MRP2 gefunden.

## 2.1 Synthese von 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazolen und 2-Aryl-1H-benzimidazolen als Modulatoren von P-gp

Um die Frage zu untersuchen, welche Merkmale des in Kapitel 1.4.1 beschriebenen Pharmakophormodells essentiell sind, wurden verschiedene strukturell verwandte Verbindungen synthetisiert. Zum Einen wurden weitere Analoga von **QB11** dargestellt, die sich vor allem durch systematische Variation des Substituenten an Position 9 unterscheiden (Abbildung 2.2, **R<sup>2</sup>**). Da P-gp bekanntermaßen mit zyklischen Stickstoffverbindungen interagiert, standen neben unterschiedlichen aliphatischen und aromatischen Partialstrukturen, Reste mit basischem Stickstoff zur Synthese an [65]. **1** wurde als Template für die folgenden Synthesen gewählt, da es sich sowohl aus synthetischer als auch biologischer Sicht als geeignet erwiesen hatte. Um bestehende Lücken der genannten Diplomarbeit zu füllen, sollten noch weitere Variationen an Position 2 vorgenommen werden (Abbildung 2.2, **R<sup>3</sup>**). Hierbei wurden vor allem solche Substituenten eingefügt, die einen starken elektronischen Einfluss auf das aromatische System besitzen. Zum anderen sollte mit den 2-Aryl-1H-benzimidazolen, die Grundstruktur soweit minimiert werden, dass die Mindestgröße der Aktivatoren bestimmt werden kann (Abbildung 2.2, **5**).

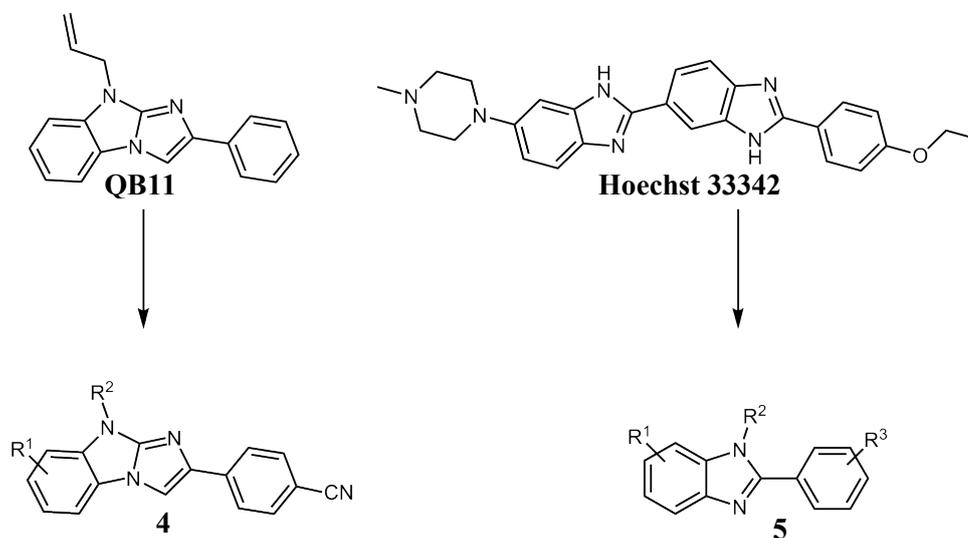


Abbildung 2.2: Syntheseziele ausgehend von **QB11** und **Hoechst 33342**. Unten links: Modifikationen der 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazole (**4**). Unten rechts: Minimierung des Hoechst 33342 Templates (**5**).

## 2.2 Design und Synthese von 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazolen als Inhibitoren verschiedener ABC-Transporter

Wie bereits beschrieben, wies das azyklische 2,3-Dihydro-2-imino-1*H*-benzimidazol (**3**) eine inhibitorische Aktivität gegenüber mehreren pharmakologisch relevanten ABC-Transportern (P-gp, MRP1, MRP2) auf. Somit stellte diese Grundstruktur einen weiteren interessanten Ausgangspunkt zur Entwicklung neuer MDR-Modulatoren dar. Im Vergleich zu anderen Transportern wie P-gp, MRP1 oder BCRP, sind für MRP2 nur wenige potente Inhibitoren bekannt (Kapitel 1.4.2). Somit handelt es sich bei **3** um eine vielversprechende Grundstruktur zur Entwicklung effektiver MRP2 Inhibitoren. Des Weiteren sollte die Selektivität gegenüber den verschiedenen Transportern (P-gp, MRP1/2 und BCRP) durch gezielte strukturelle Modifikation beeinflusst werden. So sind zum einen selektive MRP2 Inhibitoren, zum anderen Verbindungen mit breitem Wirkungsspektrum Ziel dieser Arbeit. Da **3** bezogen auf P-gp und MRP1 nur einen mäßig bis schwach potenten Inhibitor darstellt (P-gp:  $pEC_{50} = 5,27 \pm 0,07$ ; MRP1:  $pEC_{50} = 4,47 \pm 0,07$ ), bestand weiterhin die Absicht, die inhibitorische Aktivität dieser Verbindungsklasse zu erhöhen [71].

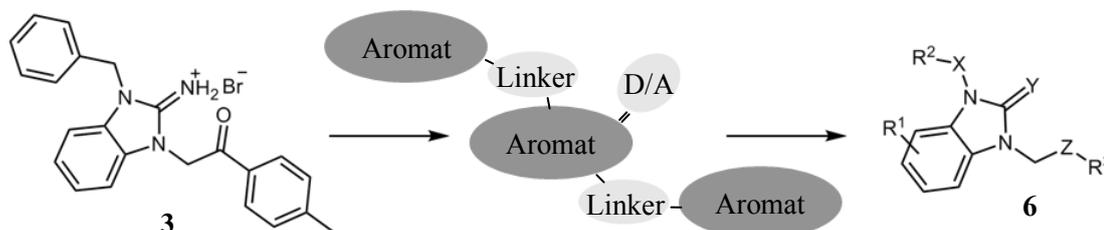


Abbildung 2.3: Syntheseziele ausgehend von **3**. Mitte: Schematischer Aufbau der Verbindungsklasse. Rechts: Ableitung einer potentiellen Leitstruktur (**6**).

Um diese Ziele zu erreichen, wurden die strukturellen Merkmale variiert (Abbildung 2.3, **6**). Als erstes sollte die Notwendigkeit der aromatischen Systeme an **R<sup>2</sup>** und **R<sup>3</sup>** bestätigt werden. Neben der Größe der Aromaten wurde der Einfluss unterschiedlicher Substituenten und Substitutionsmuster untersucht. Weiterhin war das Muster der Wasserstoffbrücken-Akzeptoren und -Donoren zu prüfen. Dies sollte zum einen an Position **Y** durch Austausch des Stickstoffes gegen Sauerstoff und zum anderen durch Umwandlung der Ketofunktion zum korrespondierenden Alkohol und Alkan bewirkt werden. Der Einfluss des Abstands und der Ausrichtung der Aromaten **R<sup>2</sup>** und **R<sup>3</sup>** zum Benzimidazol wurde durch den Gebrauch verschiedener Linker (**X**, **Z**) untersucht. Zuletzt stand das Benzimidazolgerüst im Blickpunkt. Hier wurden durch Vergrößerung des aromatischen Systems und durch Einbringen unterschiedlicher Substituenten die Einflüsse auf die Aktivität erforscht.

### 2.3 Design und Synthese von 2-(Arylamino)-1H-benzimidazolen als selektive Inhibitoren von BCRP

Im Verlauf dieser Arbeit wurden des Weiteren Substanzen als Zwischenstufen (**7**) synthetisiert, die eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit den als Substrat und Inhibitor von P-gp und BCRP bekannten Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib und Nilotinib (Abbildung 2.4) besitzen [72-74].

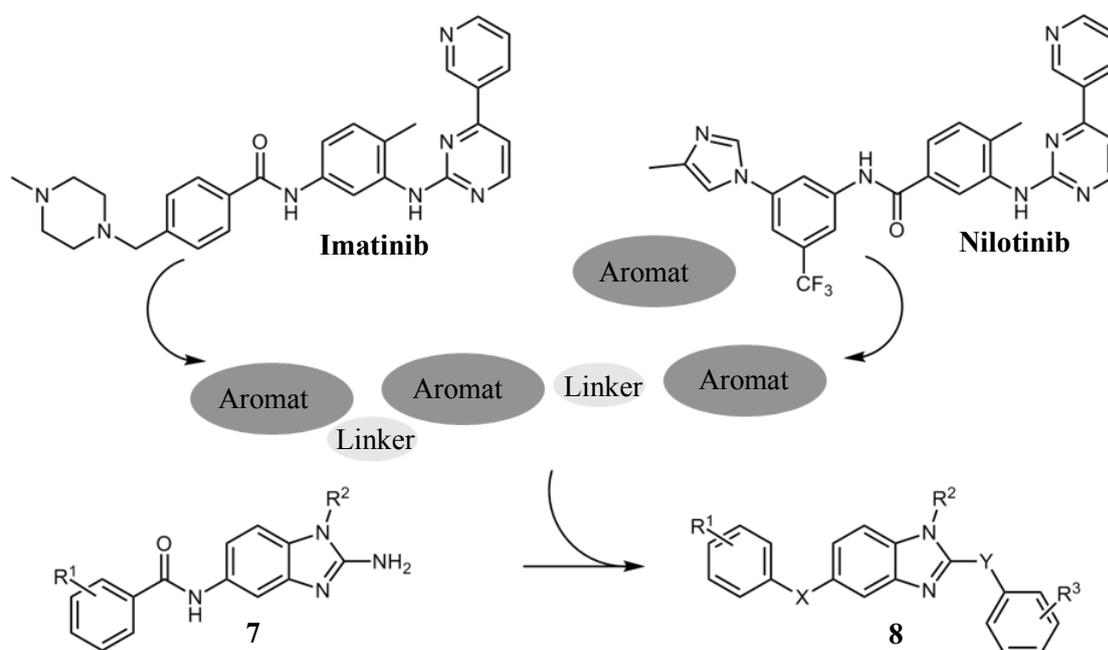


Abbildung 2.4: Leitstruktur (**8**) etwaiger Inhibitoren für P-gp und BCRP. oben: Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib (links) und Nilotinib (rechts). Mitte: Schematischer Aufbau der Verbindungsklasse (dunkelgrau: Aromat; hellgrau: Linker). Unten: Grundstruktur synthetisierter Zwischenprodukte (**7**) mit Ableitung einer potentiellen Leitstruktur (**8**).

Um die Effektivität dieser potentiellen neuen Modulator-Klasse zu ermitteln, wurde eine kleine Substanzbibliothek mit möglichst großer struktureller Varianz erstellt. So wurden außer dem Benzimidazolgerüst die weiteren vorhandenen aromatischen Systeme in Position 1, 2 & 5 entfernt bzw. durch aliphatische Strukturen ersetzt (Abbildung 2.4, **8**). Weiterhin sollten durch Einbringen verschiedener Substituenten an den äußeren Aromaten die elektronischen Effekte sowie essentielle Wasserstoffbrücken-Donor-Akzeptor-Muster ermittelt werden. Dies sollte durch Verwendung von verschiedenen Linkern (**X**, **Y**) bewirkt werden.

### 3 Synthese der Modulatorklassen

Die Synthesen der beschriebenen Substanzklassen sollten möglichst zeitsparend und kostengünstig durchgeführt werden. Hierbei erwies sich von Vorteil, dass die gewünschten Zielstrukturen aus denselben Zwischenprodukten dargestellt werden konnten (Abbildung 3.1).

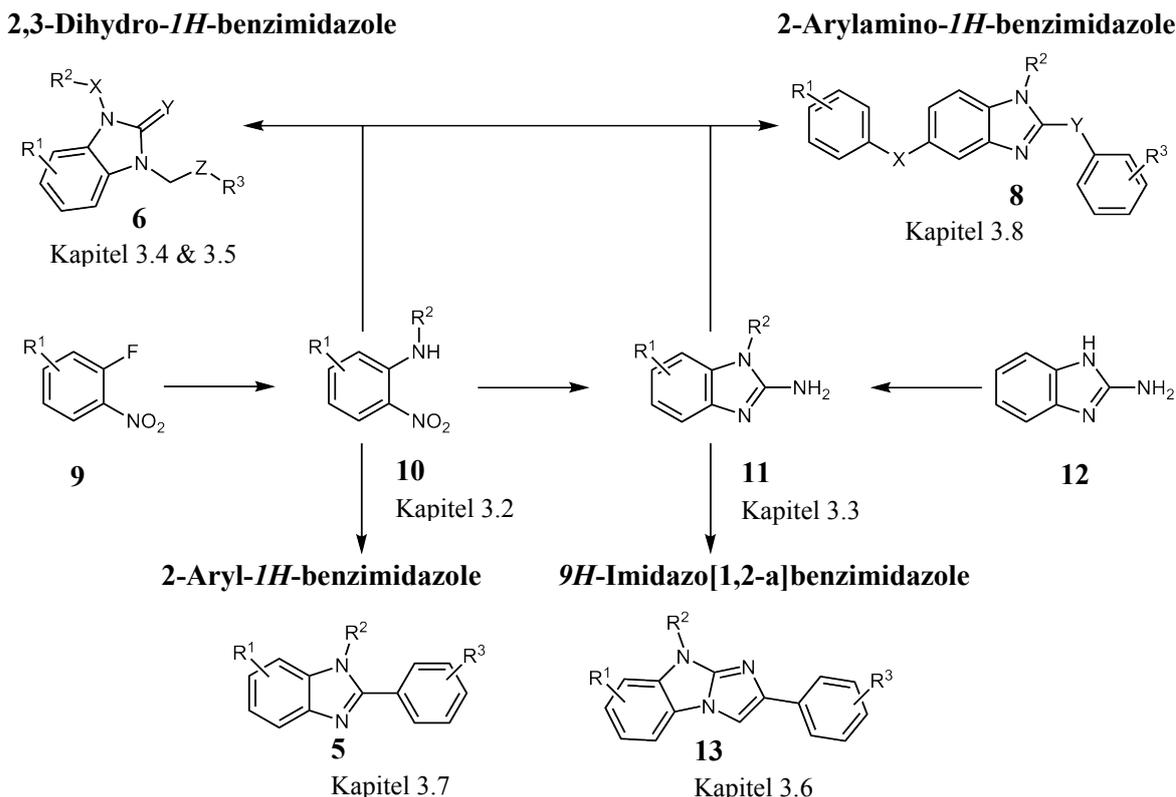


Abbildung 3.1: Darstellung der wesentlichen Synthesestrategie. Oben: 2-(Arylamino)-1H-benzimidazole (**8**, Y=NH) und 2,3-Dihydro-1H-benzimidazole (**6**) mit angestrebten inhibitorischen Eigenschaften. Mitte: Ausgangsverbindungen (**9**, **12**) bzw. Syntheseintermediate (**9**) und wichtige isolierte und charakterisierte Zwischenprodukte (**10**, **11**). Unten: 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazole (**13**) und 2-Aryl-1H-benzimidazole (**5**) mit aktivierendem Einfluss.

Ausgangspunkte waren 2-Aminobenzimidazol (**12**) und 2-Fluornitrobenzen-Derivate (**9**). Aus diesen wurden über ein- oder zweistufige Synthesen die wichtigen Intermediate (**10**, **11**) dargestellt. Anschließend konnten von **10** und **11** mit lediglich einem Syntheseschritt 2-(Arylamino)-1H-benzimidazole (**8**), 2-Aryl-1H-benzimidazole (**5**) und 2,3-Dihydro-2-imino-1H-benzimidazole (**6**; Y=NH) hergestellt werden. 1,3-Dihydro-2H-benzimidazol-2-one (**6**; Y=O) und 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazole (**13**) konnten über mehrstufige Synthesen dargestellt werden. In den folgenden Kapiteln werden die zu den jeweiligen Substanzklassen führenden Synthesestrategien näher beschrieben. Zunächst werden einige Standardarbeitsmethoden vorgestellt.

### 3.1 Standardarbeitsmethoden

#### 3.1.1 Reduktion von aromatischen Nitroverbindungen

In dieser Arbeit wurden zwei Methoden zur Reduktion von Nitroverbindungen (**14**) verwendet. Auf der einen Seite wurden mittels katalytischer Hydrierung (Abbildung 3.2, (i)) die korrespondierenden Amine (**15**) dargestellt. Dabei konnte das innerhalb des Arbeitskreises etablierte Verfahren unverändert übernommen werden. Die zu hydrierende Verbindung (**14**) wurde zusammen mit dem Katalysator (10 % Palladium/Kohle) in einer möglichst geringen Menge Tetrahydrofuran oder Methanol gelöst und bei Raumtemperatur und 4 bar Wasserstoffatmosphäre in einer Hydrierapparatur gerührt [75]. Nach Beendigung der Reaktion konnte der Katalysator entweder durch Filtration oder säulenchromatographisch entfernt werden.

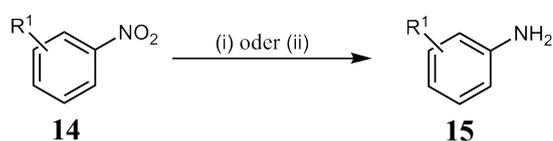


Abbildung 3.2: Beschriftete Wege zur Reduktion einer Nitroverbindung (**14**): (i) 4 bar H<sub>2</sub>, Pd/C; MeOH oder THF; rt; 12 h (ii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; EtOH, H<sub>2</sub>O; refl.; 15-30 min.

Als neues, alternatives Verfahren konnte die Reduktion mittels Natriumdithionit (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) etabliert werden (Abbildung 3.2, (ii)). Natriumdithionit verhält sich gegenüber Nitroverbindungen als Einzel-Elektronen-Transfer-Donor. Die Reduktion verläuft über eine Hydroxylamin-Zwischenstufe zum jeweiligen aromatischen Amin [76, 77]. Es ist zu beachten, dass dieses Verfahren auf aromatische Verbindungen beschränkt ist [76]. In Anlehnung zu Hasegawa *et al.* wurde die Reaktion in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran, Ethanol und Wasser durchgeführt [78]. Die Reaktionszeit konnte dabei von etwa zwölf Stunden auf etwa 30 Minuten deutlich verkürzt werden. Für die Aufarbeitung wurde das organische Lösemittel eingedampft, die Verbindung mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen. Nach dem Einengen der organischen Phase wurden die Amine als Rohprodukt verwendet.

Gegenüber der katalytischen Hydrierung bot diese Methode neben der geringen Reaktionsdauer einen weiteren entscheidenden Vorteil. Es konnten Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, die aufgrund ihrer Struktur mittels katalytischer Hydrierung nicht umgesetzt werden konnten. Als Beispiele können benzyliche Amine (**16**) und Alkene (**20**) genannt werden, bei denen während der katalytischen Hydrierung Nebenreaktionen stattfinden würden (Abbildung 3.3). Durch Abspaltung des benzylichen Substituenten (**18**) entstünden die korrespondierenden unsubstituierten Amine (**17**) (Abbildung 3.3, **A**), während aus den ungesättigten Verbindungen (**20**) die entsprechenden Alkane (**21**) gebildet würden (Abbildung 3.3, **B**) [79].

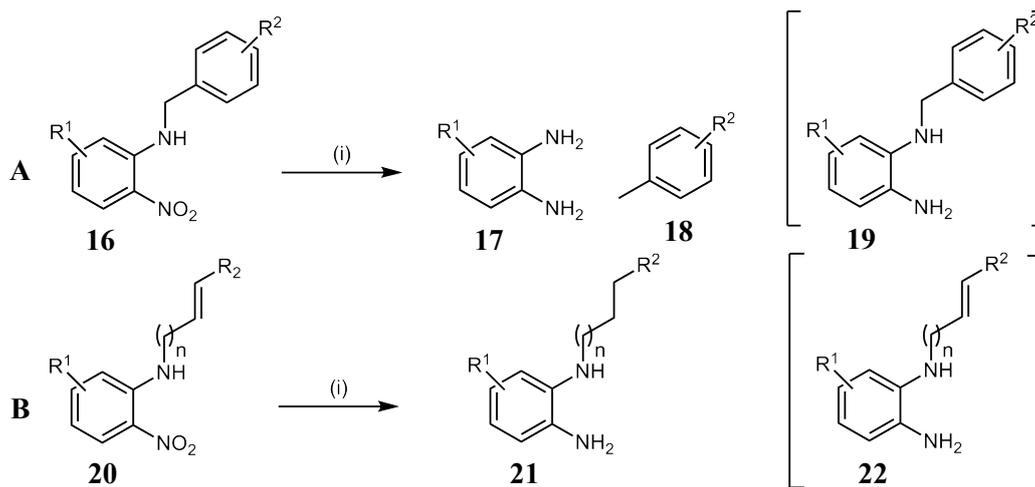


Abbildung 3.3: Zu erwartende Nebenreaktionen während der katalytischen Hydrierung von **A**: benzyliche Amine (**16**). **B**: Alkene (**20**). (i)  $\text{H}_2$  4 bar, Pd/C; MeOH oder THF; rt; 12 h. In den Klammern abgebildeten Moleküle (**19**, **22**) stellen die jeweiligen gewünschten Produkte dar.

### 3.1.2 Herstellung von Carbonsäurechloriden

Häufig kamen für die Synthese von Carbonsäureamiden (**25**) die korrespondierenden Carbonsäurechloride (**24**) zum Einsatz. Wenn diese kommerziell nicht verfügbar bzw. zu teuer waren, wurden sie aus den entsprechenden Carbonsäuren (**23**) hergestellt. Nach Fekner *et al.* wurde Oxalylchlorid ( $\text{COCl}_2$ ) in Anwesenheit katalytischer Mengen Dimethylformamid (DMF) portionsweise zu einer Lösung der eingesetzten Carbonsäure (**23**) in Dichlormethan oder Tetrahydrofuran gegeben und der Ansatz weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Abbildung 3.4, (i)) [80]. Nach Beendigung der Reaktion und dem vollständigen Einengen des Reaktionsansatzes wurde der Rückstand direkt für die anschließenden Syntheseschritte eingesetzt. Das beschriebene Verfahren besitzt gegenüber anderen Reagenzien wie Thionylchlorid ( $\text{SOCl}_2$ ) den Vorteil, das es unter besonders milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden kann [75, 81, 82].



Abbildung 3.4: Synthese von Carbonsäurechloriden (**24**) und Amiden (**25**): (i)  $(\text{COCl})_2$ ; DCM/THF; rt; 3 h (ii)  $\text{R}^2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ , TEA; THF;  $0\text{ }^\circ\text{C}/\text{rt}$ ; 1 h/6-12 h.

Da sich das Verfahren für die verwendeten Verbindungsklassen als sehr geeignet erwiesen hat, konnte auf eine Verwendung kostspieliger Kupplungsreagenzien zur Synthese von Amiden verzichtet werden.

### 3.1.3 Synthese von Carbonsäureamiden

Zur Darstellung von Carbonsäureamiden wurde eine im Arbeitskreis bereits etablierte Methode übernommen [75]. Nach dem Zutropfen eines Carbonsäurechlorides (**24**) unter Eiskühlung wurde der Ansatz für eine weitere Stunde bei gleicher Temperatur und im Folgenden bei Raumtemperatur gerührt. Triethylamin (TEA) diente als Hilfsbase und Dimethylformamid wurde in katalytischen Mengen zugesetzt (Abbildung 3.4, (ii)). Die Amide (**25**) konnten nach mehreren wässrigen Waschschritten aus der organischen Phase isoliert werden. Nach dem Einengen der organischen Phase und Lösen des Rückstandes in einer geringen Menge Tetrahydrofuran (THF) fielen die Produkte nach Zugabe eines Überschusses an Petrolether aus. Die erhaltenen Amide stellten häufig Zwischenstufen (Kapitel 3.2, **9**) dar, die direkt in anschließenden Synthesen weiter umgesetzt wurden. Lediglich zwei Verbindungen (**26**, **27**) wurden isoliert und charakterisiert (Abbildung 3.5). Diese beiden Substanzen wurden als Alkylantien für spätere Syntheseschritte verwendet (Kapitel 3.5).

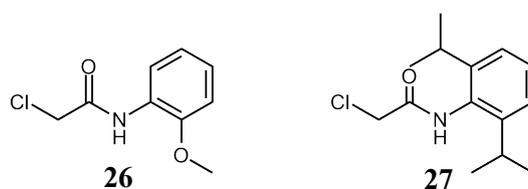


Abbildung 3.5: Isolierte und strukturell charakterisierte Amide.

## 3.2 Herstellung von *o*-Nitroanilinen

*o*-Nitroaniline stellten eine wichtige Zwischenstufe bei der Darstellung von Diaminen (**28**) dar, die Ausgangspunkt vieler synthetisierter Stoffklassen waren. Da die Nitroverbindungen eine höhere Stabilität als die entsprechenden Diamine aufwiesen, wurden sie isoliert und bis zur weiteren Umsetzung verwahrt. Die benötigten Diamine wurden erst kurz vor ihrer Verwendung durch Reduktion hergestellt (Abbildung 3.6) und die Rohprodukte direkt für die anschließenden Syntheseschritte eingesetzt.

Zur Synthese der *o*-Nitroaniline (**10**) wurde hauptsächlich von 2-Fluor-nitrobenzen-Derivaten (**9**) ausgegangen, die nach Cee *et al.* mit primären Alkylaminen umgesetzt wurden (Abbildung 3.6) [83]. Bei dieser Reaktion handelt sich um eine Ipso-Substitution, bei der Fluor durch das Amin ausgetauscht wird. Nach Zugabe der Base konnte bereits bei Raumtemperatur der Beginn der Reaktion visuell beobachtet werden, da die gebildeten *o*-Nitroaniline eine charakteristische Färbung (gelb, orange, rot) besaßen. Im Allgemeinen erfolgte die Umsetzung quantitativ.

Überschüssiges Amin konnte entweder durch saure Extraktion oder bei basischen Zielverbindungen säulenchromatographisch entfernt werden. Die säulenchromatographische Aufreinigung mit Kieselgel als stationäre Phase war sehr vereinfacht, da die eingesetzten primären Amine mit Ethylacetat nicht eluieren und die Produkte durch ihre Färbung leicht zu erkennen waren. Die eingesetzten 2-Fluor-nitrobenzen-Derivate (**9**) stammen zum Teil aus Derivaten von 4-Fluor-3-nitroanilin, die in einem vorherigen Syntheseschritt analog zu Abbildung 3.4 dargestellt worden sind.

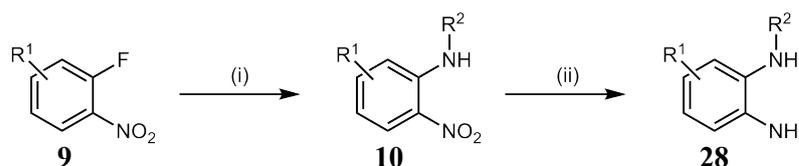


Abbildung 3.6: Darstellung von *o*-Nitroanilinen (**10**) mit anschließender Reduktion zu den korrespondierenden Diaminen (**28**): (i) R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>; THF; refl.; 12 h (ii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; THF, EtOH, H<sub>2</sub>O; ~15-30 min.

Andere Halogene weisen im Vergleich zu Fluor eine geringere Reaktivität auf. Bei der Verwendung von Chlornitroaromaten mussten die Reaktionsbedingungen verschärft werden [84, 85]. Um höhere Reaktionstemperaturen zu erlauben, wurde Dimethylformamid als Lösungsmittel eingesetzt. Wie in Abbildung 3.7 dargestellt, führte dies überraschenderweise zu zwei Produkten. Neben dem gewünschten Produkt (**30**) konnte ein Dimethylamin-Derivat (**31**) isoliert werden. Das Dimethylamin wurde hierbei vermutlich durch Zersetzung von Dimethylformamid gebildet. Die Synthese wurde daher optimiert, indem bei späteren Ansätzen DMSO eingesetzt wurde.

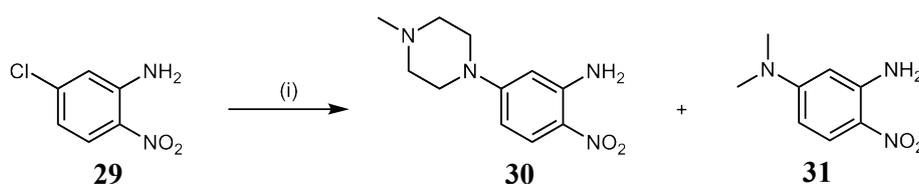


Abbildung 3.7: Synthese von *o*-Nitroanilinen ausgehend von Chlornitroaromaten (**29**): (i) *N*-Methylpiperazin, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMF; 110 °C; 12 h.

Als Alternative zum beschriebenen Verfahren können *N*-substituierte Nitroaniline (**10**) mittels Alkylierung von Nitroanilinen (**32**) hergestellt werden. Für die innerhalb dieser Arbeit verwendeten Synthesewege musste eine mono-Substitution des Stickstoffes sichergestellt werden (Abbildung 3.8). Im ersten Schritt wurde das Amin daher acetyliert (**33**). Nach Deprotonierung mit Natriumhydrid (NaH) konnte das Amid mit Hilfe eines Alkylhalogenides substituiert werden (**34**). Zum Erhalt des sekundären Amins wurde im dritten Syntheseschritt der Acetylrest abgespal-

ten (**35**). Die Reaktionsbedingungen der beiden ersten beiden Schritte (Abbildung 3.8, (i) und (ii)) wurden aus Kapitel 3.1 übernommen [86]. Die Abspaltung des Acetylrestes geschah in stark saurem Milieu.

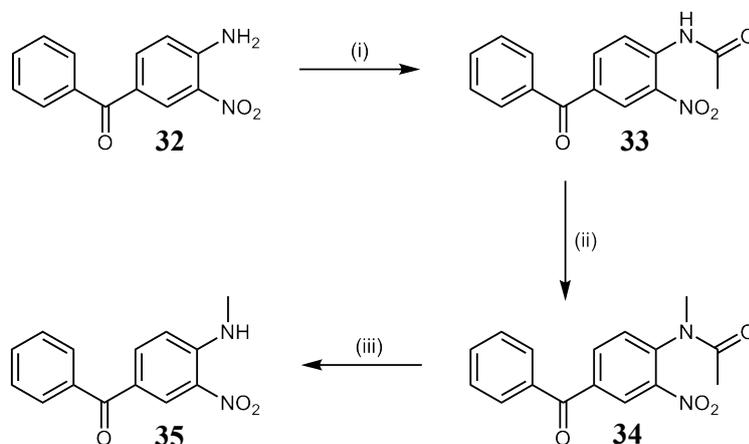
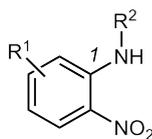


Abbildung 3.8: Syntheseprinzip zur mono-Alkylierung von Anilinen: (i) Acetanhydrid; THF; rt; 6 h (ii) NaH, ICH<sub>3</sub>; THF; 0 °C /refl.; 10 min/6 h (iii) 5 M HCl; EtOH; refl.; 12 h.

Diese Variante erwies sich jedoch zur generellen Synthese alkylierter Amine als ungeeignet. Da ausgehend von **32** weder mit Phenylethylbromid oder -iodid noch mit Benzylbromid ein *N*-substituiertes *o*-Nitroanilin isoliert werden konnte, ist davon auszugehen, dass sich lediglich sehr reaktive Alkylantien wie Methyljodid für diese Variante eignen. Im Verlauf dieser Arbeit wurde fast ausschließlich die zuerst beschriebene Ipso-Substitution (Abbildung 3.6, (i)) angewendet.

Tabelle 3.1: Liste synthetisierter o-Nitroaniline.



Substanz	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
36 [87]	-H	3,4-Dimethoxyphenylethyl-
37 [88]	-H	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl-
31	5 -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
30	5-(4-Methylpiperazinyl)-	-H
35	4-Benzoyl-	-CH <sub>3</sub>
38	-H	2-Morpholinoethyl-
39	4-Acetamid-	Benzyl-
40	4-(3,4-Dimethoxy)benzamid-	Benzyl-
41	4-Cyclohexancarbamid-	Benzyl-
42	4-Benzamid-	Benzyl-
43	-H	Benzyl-
44	-H	Allyl-
45	-H	2-Pyrrolidinyethyl-
46	4-Chlorbenzamid-	Benzyl-
47	-H	Phenylpropyl-
48	-H	<i>N,N</i> -Diethylaminoethyl-
49	4-Chlorbenzamid-	-CH <sub>3</sub>
50	4-( <i>N</i> -(3,4-Dimethoxyphenyl)carbamid)-	Benzyl-
51	4-(3,4-Dimethoxy)benzamid-	-CH <sub>3</sub>
52	4-Benzoyl-	Benzyl-
53	4-(3,4-Dimethoxy)benzamid-	Isobutyl-
54	-H	

### 3.3 Synthese von *NI*-substituierten 2-Aminobenzimidazolen

In dieser Arbeit wurde die Herstellung von *NI*-substituierten 2-Aminobenzimidazolen (**11**) auf zwei unterschiedlichen Wegen durchgeführt (Abbildung 3.9). Ausgangspunkt war auf der einen Seite das 2-Aminobenzimidazol (**12**), das mit Hilfe von Natriumhydrid unter Eiskühlung im ersten Syntheseschritt deprotoniert und anschließend mit einem Alkylhalogenid umgesetzt wurde. Das Zutropfen des Alkylhalogenides geschah dabei ebenfalls unter Eiskühlung. Durch Verwendung von THF anstelle von DMF als Lösungsmittel und Verkürzung der Reaktionsdauer im ersten Syntheseschritt konnte die Bildung etwaiger Nebenprodukte, wie z.B. mögliche Doppelalkylierungsprodukte minimiert werden. Im Gegensatz zur Literatur wurde auf eine zweite Zugabe von NaH während des zweiten Syntheseschrittes verzichtet [89, 90]. Die Verwendung von Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid als Base führte nicht zu dem gewünschten Ergebnis [91-93]. Als Alkylantien eigneten sich in erster Linie Chlormethyl-Aromaten und aliphatische Bromide.

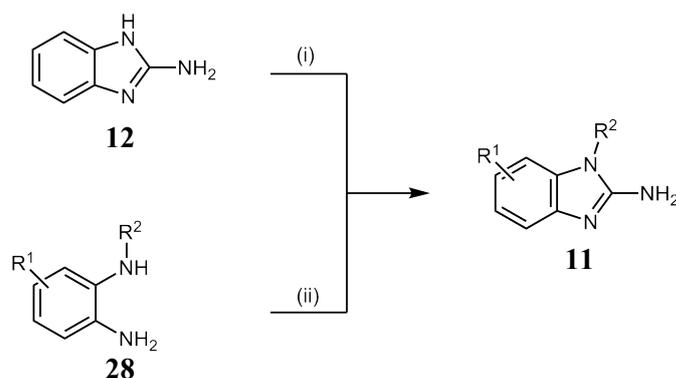
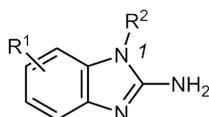


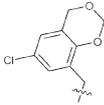
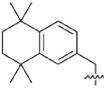
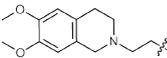
Abbildung 3.9: Beschriftete Synthesewege zu *NI*-substituierten 2-Aminobenzimidazolen (**11**): (i) NaH/R<sup>2</sup>X; THF; 0 °C/refl.; 10 min/12 h (ii) BrCN; MeOH; rt; 24 h.

Auf der anderen Seite konnten wie in Abbildung 3.9 zu erkennen ist, *o*-Diamine (**28**) mit Bromcyan zu 2-Aminobenzimidazolen (**11**) umgesetzt werden. Es wurde die Vorschrift von Hasegawa *et al.* mit einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Stunden übernommen [78]. Diese Methode erwies sich als sehr komfortabel, da zum einen unter sehr milden Bedingungen gearbeitet werden konnte. Zum anderen konnten so Substituenten eingefügt werden, die mit der zuvor beschriebenen Methode nicht zugänglich waren. Als Beispiel sei hier der Allyl-Rest zu nennen, der über Methode (i) zu verschiedenen zweifachalkylierten Produkten führte. Es ist hier zu unterstreichen, dass die Verbindung mit einem Methylallyl-Rest hingegen über Methode (i) direkt dargestellt werden konnte. Die Produktaufreinigung beider Synthesewege verlief gleich. Das in Ethylacetat eingeeengte Rohprodukt wurde auf eine mit Kieselgel gefüllte Säule gegeben. Als Elutionsmittel diente hierbei zuerst Ethylacetat. Die dargestellten 2-Aminobenzimidazole (**11**) wurden hierbei nicht eluiert. Auf diese Art konnten diverse Verunreinigungen wie Alkylhalogenide

oder Diamine von den Produkten getrennt werden. Im zweiten Schritt wurden die aufgereinigten Benzimidazole mit Methanol von der Säule gewaschen.

Tabelle 3.2: Liste synthetisierter 2-Aminobenzimidazole. Mit „\*“ bezeichnete Verbindung wurde ebenfalls kommerziell erworben.



Substanz	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
55 [94]	-H	Phenylethyl-
56 *	-H	Benzyl-
57 [95]	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-
58	-H	2-Methylallyl-
59	-H	Allyl-
60	-H	Phenylpropyl-
61	-H	2-Chlorpyridin-5-ylmethyl-
62 [96]	-H	4-Methoxybenzyl-
63	-H	3,4-Difluorbenzyl-
64 [97]	-H	3,4-Dichlorbenzyl-
65	-H	3,4-Dibenzoxybenzyl-
66 [98]	-H	2-Piperidinyethyl-
67	-H	
68	-H	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl-
69	-H	3,4-Dimethoxyphenylethyl-
70	5-Benzoyl-	-CH <sub>3</sub>
71	5-CH=CH-CH=CH-6	-H
72	5-CH=CH-CH=CH-6	Benzyl-
73	-H	4-Phenylbutyl-
74	-H	Phenyl-
75	5-(3,4-Dimethoxy)benzamid-	Benzyl-
76	5-Acetamid-	Benzyl-
77	5-Cyclohexancarboamid-	Benzyl-
78	5-Benzamid-	Benzyl-
79	-H	<i>N,N</i> -Diethylaminoethyl-
80	-H	2-Morpholinoethyl-
81	-H	2-Pyrrolidinyethyl-
82	5-Benzoyl-	Benzyl-
83	-H	2-Chlor-6-phenoxybenzyl-
84	-H	
85	-H	

### 3.4 Synthese von *N*-substituierten 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen

Ausgehend von *o*-Diaminen ist die Darstellung von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen mittels verschiedener Kohlensäure-Derivate möglich. In Abbildung 3.10 sind gängige Varianten dargestellt. Neben Phosgen (b) [99] als Edukt kann auf *N,N'*-Disuccinimidylcarbonat (DSC) (a) [100], Harnstoff (c) [101] oder 1,1'-Carbodiimidazol (d) [102] zurückgegriffen werden.

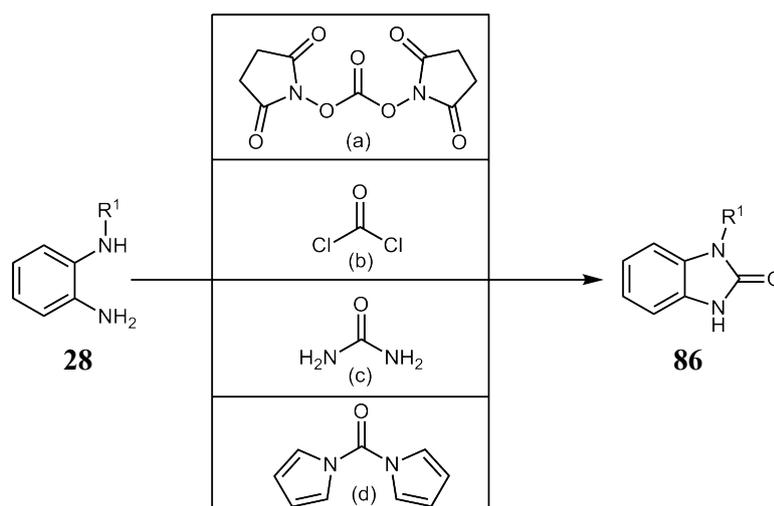


Abbildung 3.10: Synthese von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen (**86**) ausgehend von *o*-Diaminen (**28**) und verschiedenen Kohlensäure-Derivaten: (a) 2 Äq. DSC; THF, DCM, DMF; rt; 24 h (b) COCl<sub>2</sub> 20% in Toluol, HCl 2 M; Hitze; 4 h (c) Harnstoff; Xylol; 140 °C; 12 h (d) CDI; THF; rt; 18 h.

Als mögliche Alternative können 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (**86**) unter Verwendung von Kupferkatalysatoren aus *o*-Halogenarylcabamaten (**87**) und einem entsprechenden primären Amin dargestellt werden (Abbildung 3.11) [103].

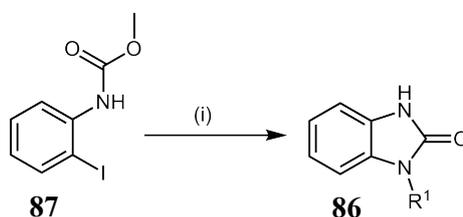


Abbildung 3.11: Synthesebeispiel von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen ausgehend von *o*-Halogenarylcabamaten und primären Aminen: i: R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, CuI/L-Prolin, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMSO; 50 °C/130 °C.

Da während dieser Arbeit aus anderen Synthesewegen bereits die korrespondierenden *o*-Diamine (**28**) hergestellt worden waren, wurde lediglich der zuerst erwähnte Syntheseweg be-

schritten. Von den genannten Kohlensäure-Derivaten erschien 1,1'-Carbodiimidazol (CDI) wegen der milden Reaktionsbedingungen, dem finanziellen Aspekt und des Gefährdungspotentials das Mittel der Wahl. Anfangs wurden Vorversuche mit 1,2-Diaminobenzol (**88**) durchgeführt. Die Bedingungen wurden von Raju *et al.* übernommen [102]. Wie erwartet fiel ein weißer Feststoff aus, der als das erwünschte Produkt (**89**) identifiziert werden konnte (Abbildung 3.12). Bei späteren Ansätzen konnten die Produkte nach mehreren wässrigen Waschschrritten aus der organischen Phase isoliert werden. Ein Austausch von CDI gegen Harnstoff mit Toluol als Lösungsmittel hat sich nicht bewährt, da sich diese Methode in entsprechenden Vorversuchen als ineffizient bezüglich der Ausbeute, Reinheit und Aufarbeitung erwiesen hat (Abbildung 3.11; c). Hervorzuheben ist, dass ausgehend vom 1,2-Diaminobenzol (**88**) durch Erhöhung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf etwa 80 °C (THF Reflux) und der Stoffmengenäquivalente des CDIs von 1.5 Äq. auf 2 Äq. nicht **89**, sondern ein entsprechendes Dimer (**90**) isoliert werden konnte (Abbildung 3.12). Es wird angenommen, dass zwei Moleküle **89** mit einem Molekül CDI reagiert haben.

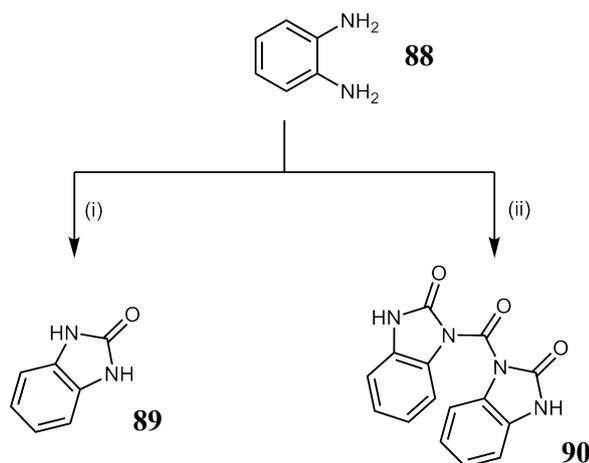


Abbildung 3.12: Reaktionsprodukte **89** und **90** ausgehend von **88** bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen: (i) 1.5 Äq. CDI; THF; rt; 12 h. (ii) 2.0 Äq. CDI; THF; refl.; 12 h.

Neben eindeutigen elementaranalytischen und massenspektrometrischen Ergebnissen konnte die postulierte Dimerstruktur von **90** sehr gut mittels NMR-Spektroskopie bewiesen werden. Überlagert man die Spektren von Monomer und Dimer, fallen die entscheidenden Unterschiede zwischen beiden Verbindungen auf (Abbildung 3.13). Wie zu erwarten weist **89** mit einer anderen Symmetrieebene weniger Signale im <sup>1</sup>H-NMR, als auch im <sup>13</sup>C-NMR als **90** auf (Abbildung 3.13). Im <sup>1</sup>H-Spektrum ist erstaunlicher Weise nur ein Signal der vier aromatischen Protonen (Pos. 4,5,6,7), zum anderen ein Signal für die beiden NH Protonen zu erkennen. Im <sup>13</sup>C-Spektrum sind sowohl zwei aromatische CH-Signale (Pos. 4,7 & 5,6), als auch die quartären Koh-

lenstoffe in Pos. 3a & 7a magnetisch äquivalent. Da die in **90** vorhandene Symmetrieebene sich zu **89** in ihrer Position unterscheidet, treten obige Effekte nicht auf, wodurch die Wasserstoff- und Kohlenstoffsignale eine unterschiedliche chemische Verschiebung aufweisen. Die Symmetrie wird hier zwischen den beiden gleichen Molekülhälften deutlich, da alle detektierten Kerne mit einer verdoppelten Intensität auftreten. Der markanteste Hinweis auf die Dimerstruktur ist das von der Intensität her geringe Signal des „Linkers“ zwischen den beiden Monomeren bei ungefähr 146 ppm im APT-Spektrum (Abbildung 3.14).

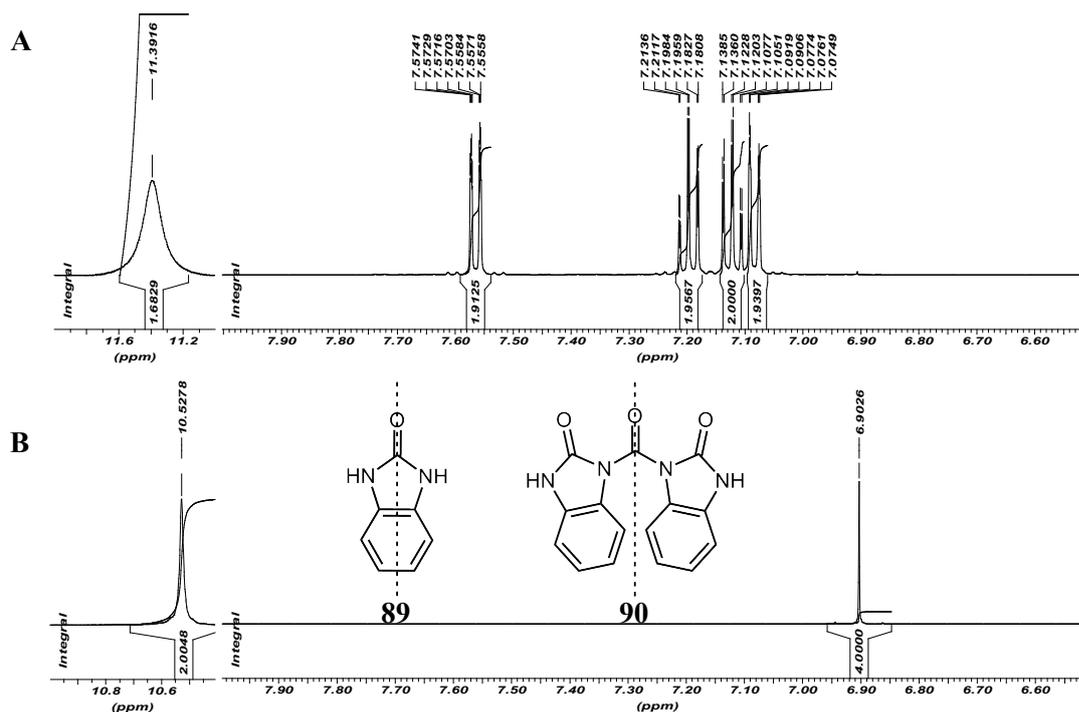


Abbildung 3.13: Überlagerte <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **89** und **90** in DMSO-d<sub>6</sub>; A: **90**; B: **89**. Mitte B: Darstellung der postulierten Spiegelebenen bei **89** und **90**.

Die chemische Verschiebung der vier aromatischen Protonen von Verbindung (**89**) im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum ist überraschend. Analog zum <sup>13</sup>C-NMR Spektrum sollten jeweils die Signale von Position 4,7 & 5,6 zueinander magnetisch äquivalent sein. Die „Aufspaltung“ als Singulett ist eine weitere Überraschung. Wie bei anderen Verbindungen (**151**, **152**) mit vergleichbarer Symmetrie ist mit einer Kopplung der benachbarten Protonen zu rechnen.

Ein derartiges Dimer konnte nur ausgehend vom 1,2-Diaminobenzol (**88**) dargestellt werden. Spätere Versuche zur Alkylierung von **90** (i) bzw. die Verwendung eines *NI*-substituierten Diamins (ii) führten lediglich zu den korrespondierenden *NI*-substituierten 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen (**86**) (Abbildung 3.15). Neben der in Abbildung 3.15 beschriebenen Reaktionsbedingungen der Alkylierung, wurden verschiedene Variationen durchgeführt.

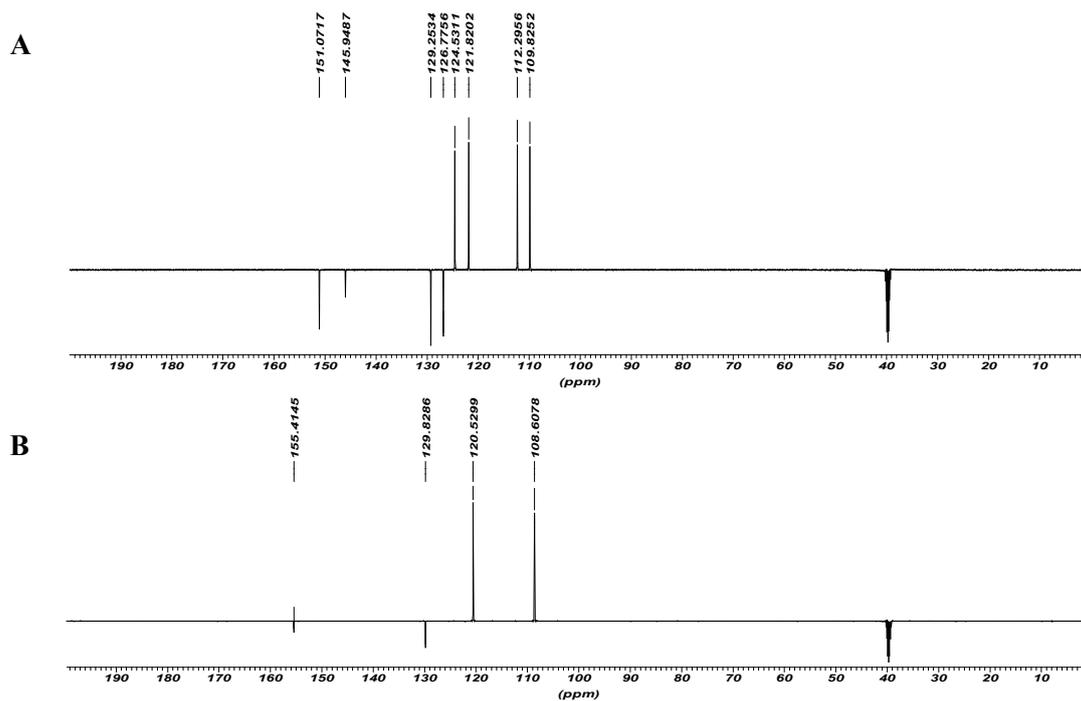


Abbildung 3.14: Überlagerte APT-Spektren von **89** und **90** in DMSO-d<sub>6</sub> im Ausschnitt (0-200 ppm); A: **90**; B: **89**.

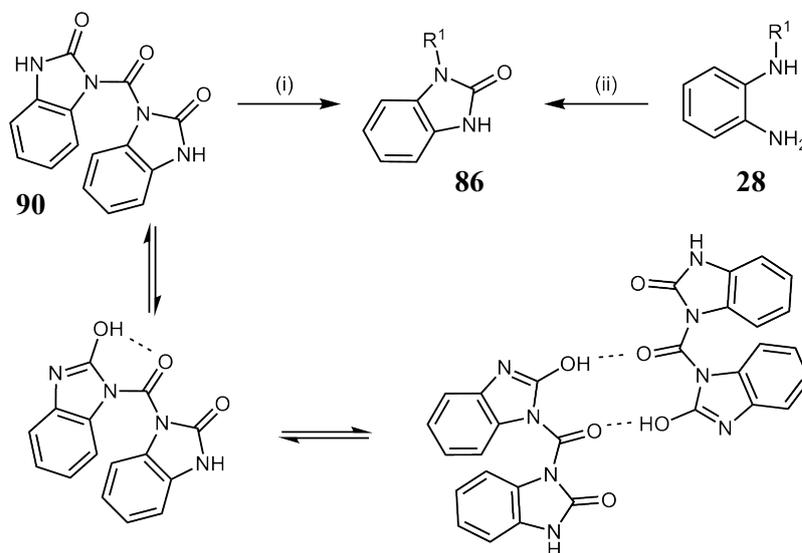
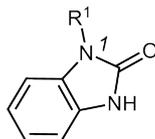


Abbildung 3.15: oben: erfolglose Synthesewege zur Herstellung substituierter Dimere: (i) R<sup>1</sup>X, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMF; 60 °C; 12 h (ii) 2.0 Äq. CDI; THF; refl.; 12 h. unten: mögliche Stabilisierung des unsubstituierten Dimers über inter- bzw. intramolekulare Wasserstoffbrücken.

Neben einer Verringerung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur, wurden weiterhin verschiedene Lösungsmittel (THF, Acetonitril) und Hilfsbasen (Triethylamin, Diisopropylethylamin) verwendet. Es ist zu vermuten, dass die deutlich verminderte Stabilität solcher substituierten "Triplet-harnstoffe" sich im Fehlen von inter- bzw. intramolekularer Wasserstoffbrücken begründet (Abbildung 3.15).

Tabelle 3.3: Liste der *N1*-substituierten 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one. Die mit „\*“ deklarierten Verbindungen wurden durch Alkylierung von **90** hergestellt.



Substanz	R <sup>1</sup>
<b>89</b> [104]	-H
<b>91</b>	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl-
<b>92*</b> [105]	Phenylethyl-
<b>93*</b>	4-Methoxybenzyl-
<b>94</b>	3,4-Dimethoxyphenylethyl-
<b>95*</b>	Naphthalen-1-ylmethyl-

Es ist hervorzuheben, dass Methode (i) (Abbildung 3.15) eine neue Synthesestrategie für *N1*-substituierte 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one dargestellt. Außerdem wurden mittels eines zweiten Alkylierungsschrittes asymmetrische 1,3-disubstituierte 1,3-Dihydro-2*H*-Benzimidazol-2-one synthetisiert. In Tabelle 3.3 sind die synthetisierten Produkte aufgelistet. Insgesamt wurde von dieser Verbindungsklasse sechs Verbindungen hergestellt.

### 3.5 Synthese 1,3-disubstituierter 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazole

#### 3.5.1 Synthese von Ethanonen

Bereits in der vorangegangenen Diplomarbeit wurden 2,3-Dihydro-2-imino-1*H*-benzimidazole, insbesondere Ethanone-Derivate (**98**) aus 2-Aminobenzimidazolen (**11**) dargestellt. Hierbei handelte es sich um die azyklischen Zwischenprodukte (**98**), die während der Synthese der 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazole (**13**) isoliert wurden (Abbildung 3.16). Eigentlich sollten die zyklischen Endprodukte gebildet werden. Analog zu der Synthese korrespondierender Thiazol-Derivate (**97**) wurden *NI*-substituierte 2-Aminobenzimidazole (**11**) und 2-Bromacetophenon-Derivate in Ethanol erhitzt [106]. Nach Isolierung der weißen Niederschläge konnten diese jedoch als die Hydrobromide der azyklischen Zwischenstufen (**98**) identifiziert werden (Abbildung 3.16). Die 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazole (**13**) konnten lediglich durch Dünnschichtchromatographie im Reaktionsansatz in sehr geringer Menge detektiert werden. Vermutlich weist diese Verbindungsklasse im Vergleich zu den korrespondierenden Schwefelverbindungen aufgrund ihrer Guanidin-Partialstruktur eine höhere Basizität auf. So wird durch Protonierung des Imins die erwünschte Zyklisierung unterbunden (vgl. Kapitel 3.6).

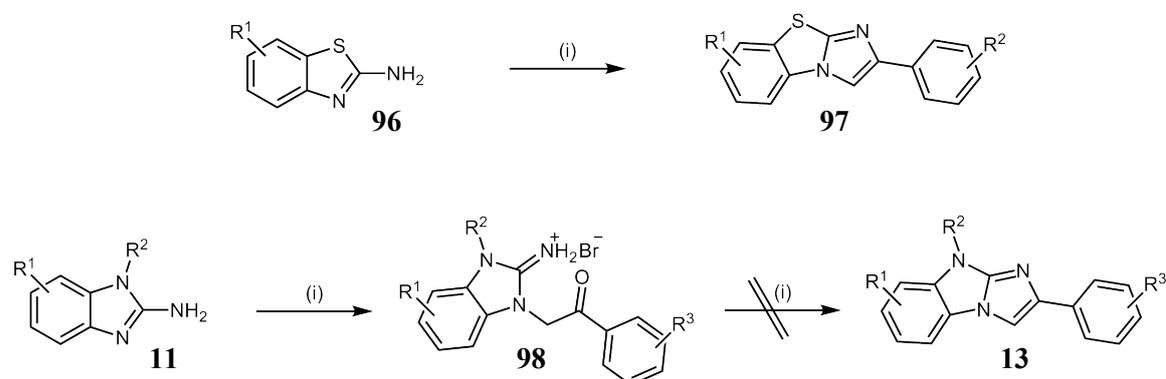


Abbildung 3.16: oben: erfolgreiche Darstellung der 9*H*-Imidazo[1,2-*b*]benzthiazol-Analoga (**97**). unten: Synthese von Ethanone-Derivaten. (i) 2-Bromacetophenon-Derivat; Ethanol; refl.; 12 h.

Im Anschluss an die Diplomarbeit wurden die Reaktionsbedingungen dahingehend verbessert, dass speziell die Ethanone unter schonenderen Bedingungen bei gleichzeitiger Erhöhung der Ausbeute und Reinheit isoliert werden konnten. Hierbei wurde in Anlehnung zu Anisimova *et al.* vorgegangen, indem die Edukte in einer möglichst geringen Menge an Aceton bei Raumtemperatur für rund zwölf Stunden gerührt wurden (Abbildung 3.17) [107]. Die Hydrobromide fielen als weiße Niederschläge aus. Eine weitere Aufreinigung der isolierten Produkte als das Waschen mit Aceton war nicht notwendig. Es sei zu betonen, dass jegliche andere Methodik zur Aufreinigung gut bedacht sein muss, da die potentielle Zyklisierung unterdrückt werden muss.

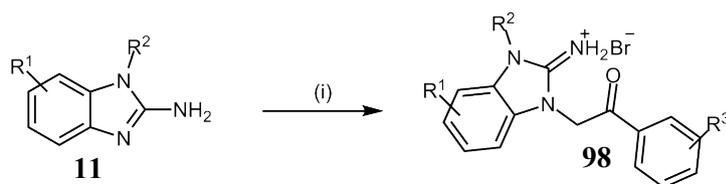
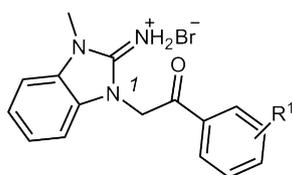


Abbildung 3.17: Verbesserte Synthese der Ethanone-Derivate: (i) 2-Bromacetophenon-Derivat; Aceton; rt; 12 h.

Von den Ethanonen, die als Zwischenprodukte zur Synthese von *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazolen (**13**) bestimmt waren, wurden lediglich von einigen Substanzen geringe Mengen isoliert und chemisch charakterisiert (Tabelle 3.4). Später wurden diese Zwischenprodukte direkt ohne weitere Analytik zyklisiert.

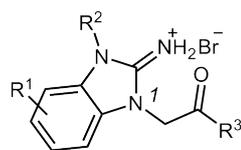
Tabelle 3.4: Isolierte *N*3-methylierte Ethanone als Zwischenprodukte der korrespondierenden *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazole.

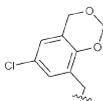


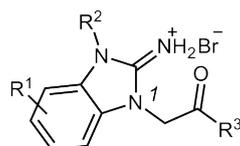
Substanz	R <sup>1</sup>
<b>99</b> [108]	-H
<b>100</b> [109]	3-NO <sub>3</sub>
<b>101</b>	2-OCH <sub>3</sub>
<b>102</b>	3-CH=CH-CH=CH-4
<b>103</b>	-Cl

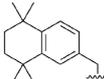
Die meisten Ethanone (Tabelle 3.5) wurden als Inhibitoren der erwähnten ABC-Transporter synthetisiert. Hierfür wurden die substituierten 2-Aminobenzimidazole aus Kapitel 3.3 mit den entsprechenden 2-Bromacetophenonen umgesetzt. Mit **104** und **105** wurde schrittweise eine Aryl-Funktion an dieser Position aufgebaut (Tabelle 3.5). Die Substituenten an Position 1 der 2-Aminobenzimidazole (**11**) wurden hierbei so ausgewählt, dass neben der Länge des Linkers und der Größe des aromatischen Systems auch ihre elektronischen Eigenschaften variiert wurden. Die Auswahl der verwendeten Acetophenon-Derivate geschah unter ähnlichen Gesichtspunkten. Neben der Ringerweiterung des mittleren Aromaten (**135**) wurden in Position R<sup>1</sup> über einen Amid-Linker Substituenten mit unterschiedlicher Größe (**137-140**) und eine Benzophenon-Partialstruktur (**144**) eingefügt.

Tabelle 3.5: Als Inhibitoren synthetisierte Ethanone.



Substanz	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
104	-H	2-Methylallyl-	Phenyl-
105 [110]	-H	Cyclohexylmethyl-	Phenyl-
106 [111]	-H	Benzyl-	Phenyl-
107	-H	Benzyl-	4-Cyanophenyl-
3	-H	Benzyl-	4-Methylphenyl-
108	-H	Benzyl-	4-Nitrophenyl-
109	-H	Benzyl-	3-Methoxyphenyl-
110	-H	Benzyl-	4-Methoxyphenyl-
111	-H	Benzyl-	Naphthalen-2-yl-
112	-H	Benzyl-	3,5-Dimethylbenzothiophen-2-yl-
113	-H	Benzyl-	5-(Pyridin-2-yl)thiophen-2-yl-
114	-H	Phenylethyl-	Phenyl-
115	-H	Phenylpropyl-	Phenyl-
116	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-	Phenyl-
117	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-	Naphthalen-2-yl-
118	-H	2-Chlorpyridin-5-ylmethyl-	Phenyl-
119	-H	4-Methoxybenzyl-	4-Methoxyphenyl-
120	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-	4-Methoxyphenyl-
121	-H	2-Chlorpyridin-5-ylmethyl-	4-Methoxyphenyl-
122	-H	3,4-Difluorbenzyl-	4-Methoxyphenyl-
123	-H	3,4-Difluorbenzyl-	3-Methoxyphenyl-
124	-H	3,4-Difluorbenzyl-	2-Methoxyphenyl-
125	-H	3,4-Dichlorbenzyl-	4-Methoxyphenyl-
126	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-	2-Methoxyphenyl-
127	-H	3,4-Dibenzoxybenzyl-	4-Methoxyphenyl-
128	-H	4-Methoxybenzyl-	Naphthalen-2-yl-
129	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-	3-Methoxyphenyl-
130	-H		2-Methoxyphenyl-
131	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-	2,4-Dimethoxyphenyl-
132	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-	2-Hydroxyphenyl-
133	-H	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl-	4-Methoxyphenyl-
134	-H	3,4-Dimethoxyphenylethyl-	4-Methoxyphenyl-
135	5-CH=CH-CH=CH-6	Benzyl-	3-Methoxyphenyl-
136	-H	Phenyl-	3-Methoxyphenyl-
137	6-(3,4-Dimethoxy)-benzamid-	Benzyl-	3-Methoxyphenyl-
138	6-Acetamid-	Benzyl-	3-Methoxyphenyl-
139	6-Cyclohexan-carbamid-	Benzyl-	3-Methoxyphenyl-
140	6-Benzamid-	Benzyl-	3-Methoxyphenyl-



Substanz	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
141	-H	Phenylpropyl-	3-Methoxyphenyl-
142	-H	Phenylpropyl-	Naphthalen-2-yl-
143	-H	2-Chlor-6-phenoxybenzyl-	3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl-
144	6-Benzoyl-	Benzyl-	3-Methoxyphenyl-
145	-H		

### 3.5.2 Modifikation des Ethanon-Linkers

Die bis jetzt vorgestellten Verbindungen besitzen in Position 1 einen Ethanon-Linker. Dadurch sind hier die Abstände, einschließlich der bevorzugten Winkel zwischen den beiden Substrukturen der Verbindungen und die Existenz eines Wasserstoffbrücken-Akzeptors identisch. Um hier die Varianz zu erhöhen, wurden die substituierten 2-Aminobenzimidazole (**11**) mit verschiedenen Alkylhalogeniden umgesetzt. Zuerst sollten durch die Umsetzung von **55** und **56** mit Phenylethylbromid die korrespondierenden Verbindungen zu **106** ( $\rightarrow$  **150**) und **114** ( $\rightarrow$  **152**) hergestellt werden, bei denen das Keton durch eine Methylen-Gruppe ersetzt wurde. Unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde jedoch keine Reaktion beobachtet. Die Verwendung der entsprechenden aktiveren Alkyljodide führte ebenso zu keinem Erfolg. Daher mussten die Reaktionsbedingungen weiter modifiziert werden. Es wurde daher nach Ramström *et al.* 2-Butanol als Lösungsmittel verwendet, das während der Reaktion auf 80 °C erhitzt wurde und die Reaktionszeit wurde auf 48 Stunden verlängert (Abbildung 3.18) [92]. Nach dem Abkühlen der Ansätze fielen die entsprechenden Iminium-Salze aus. Auf diese Weise wurden alle weiteren Alkylierungen durchgeführt.

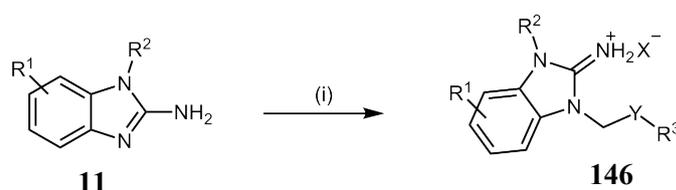


Abbildung 3.18: Umsetzung mit verschiedenen Alkylhalogeniden: (i) R<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>X; 2-Butanol; 80 °C; 48 h.

Zusätzlich wurden aromatische Amide sowie Benzyl- und Ethylester hergestellt. Hierfür wurden unter anderem die bereits in Kapitel 3.1.3 erwähnten Substanzen (Abbildung 3.5; **26**, **27**)

umgesetzt. Auch in diesen beiden Substanzklassen ist der angesprochene Wasserstoffbrücken-Akzeptor vorhanden.

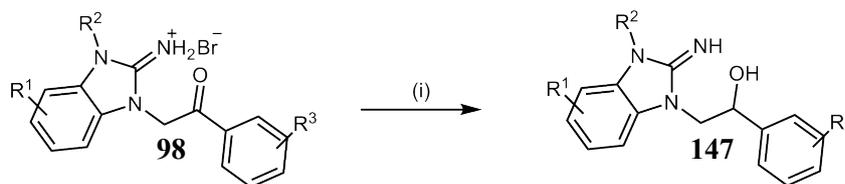
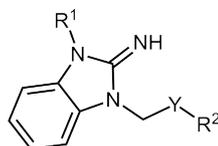


Abbildung 3.19: Reduktion der Ethanone (**98**) zu den korrespondierenden Alkoholen (**147**): (i) NaBH<sub>4</sub>; MeOH/THF; 0 °C/rt; 30 min/12 h.

Ergänzend zu den beschriebenen Modifikationen wurden zwei Ethanone (**114**, **129**) zu den entsprechenden Alkoholen (**148**, **149**) reduziert (Tabelle 3.6). Die Reduktion wurde mit Natriumborhydrid (NaBH<sub>4</sub>) durchgeführt (Abbildung 3.19) [112]. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Verbindungen nach Zugabe von Wasser mit Ethylacetat extrahiert und mehrfach gewaschen. Nach dem Einengen dieser Phase fielen die Verbindungen nach Zugabe von Petrolether aus. Zu unterstreichen ist hierbei, dass das Imin in Position 2 unter den verwendeten Reaktionsbedingungen stabil war.

Tabelle 3.6: Variationen des Linkers an Position 1.



Substanz	R <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>
<b>148</b>	Phenylethyl-	-CHOH-	Phenyl-
<b>149</b>	Naphthalen-1-ylmethyl-	-CHOH-	3-Methoxyphenyl-
<b>150</b>	Benzyl-	-CH <sub>2</sub> -	Phenyl-
<b>151</b> [92]	Benzyl-	-	Phenyl-
<b>152</b> [94]	Phenylethyl-	-CH <sub>2</sub> -	Phenyl-
<b>153</b>	4-Methoxybenzyl-	-COO-	Ethyl-
<b>154</b>	Phenylethyl-	-COO-	Benzyl-
<b>155</b>	Naphthalen-1-ylmethyl-	-CONH-	2-Methoxyphenyl-
<b>156</b>	Naphthalen-1-ylmethyl-	-CONH-	2,6-Diisopropylphenyl-

Neben einer variierten Linkerlänge konnte mit diesen Modifikationen so die räumliche Ausrichtung der Substrukturen verändert werden. Weiterhin wurde der angesprochene Wasserstoffbrücken-Akzeptor des Ketons schrittweise über die alkoholische Donor-Akzeptor-Funktion bis hin zu den Aliphaten entfernt. Da die ersten Ergebnisse aus der biologischen Testung für **148** und **150-152** negativ ausfielen (Kapitel 6.3), wurde nur eine geringere Anzahl von Vertretern dieser Verbindungsklasse dargestellt.

### 3.5.3 Synthese 1,3-disubstituierter 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

Durch diese Substanzklasse sollte der Einfluss des Imins bzw. Guanidins auf die Aktivität der Verbindungen untersucht werden. Durch Austausch des Stickstoffs gegen Sauerstoff wurde der Wasserstoffbrücken-Donor durch eine Akzeptor-Funktion ersetzt. Hierfür wurden die *N*1-substituierten 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (Kapitel 3.4, **86**) synthetisiert, die in einem nachfolgenden Schritt weiter umgesetzt werden sollten.

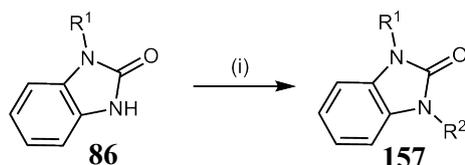
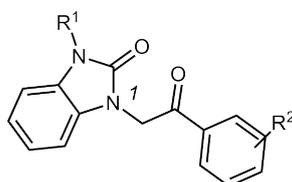


Abbildung 3.20: Alkylierung von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen (**157**): (i)  $R^2X$ ,  $K_2CO_3$ ; DMF; 60 °C; 12 h.

Dieser Arbeitsschritt wurde nach dem Verfahren von Kanyonyo *et al.* durchgeführt (Abbildung 3.20) [113, 114]. Anstelle des Natriumcarbonats ( $Na_2CO_3$ ) diente Kaliumcarbonat ( $K_2CO_3$ ) als Hilfsbase. Eine mögliche Alternative stellt die Umsetzung mit Natriumhydrid dar [115]. Zur Beschleunigung der Reaktion wurden die Ansätze auf 60 °C erwärmt. Weitere Erhöhungen der Temperatur erwiesen sich als ungeeignet, da eine Zersetzung des getrockneten Dimethylformamids zu beobachten war. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Verbindungen nach Zugabe von Wasser mit Ethylacetat extrahiert. Nach Zugabe von Petrolether zu der eingegengten organischen Phase fielen die Produkte (**157**) als Feststoffe aus. Mittels dieser Methode wurden drei Verbindungen (**158-160**) synthetisiert.

Tabelle 3.7: Synthetisierte 1,3-disubstituierte 1,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-one (**157**).



Substanz	$R^1$	$R^2$
<b>158</b>	Phenylethyl-	4-Methoxy-
<b>159</b>	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl-	4-Methoxy-
<b>160</b>	Naphthalen-1-ylmethyl-	3-Methoxy-

### 3.6 Synthese von 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazolen

Wie bereits in Kapitel 3.5 erwähnt, stellt diese Substanzklasse die zyklisierten Produkte der Ethanone dar, die zuvor durch Umsetzung von 2-Aminobenzimidazolen (**11**) mit 2-Bromacetophenonen entstanden waren. Aus der Literatur sind verschiedene Methoden bekannt, eine Zyklisierung zu forcieren. Neben dem Erhitzen auf etwa 190 °C kann eine Zyklisierung auch durch Behandlung mit kochender konzentrierter Salzsäure erfolgen [107, 116]. Bereits in der Diplomarbeit konnte ein schonenderes Verfahren in Anlehnung an Mase *et al.* etabliert werden [117]. Die erhaltenen Hydrobromide der Iminium-Salze (**98**) wurden in einer Mischung von 1 M Natriumhydroxid-Lösung (1/3) und Methanol (2/3) für bis zu 24 Stunden refluxiert. Dünnschichtchromatographisch war eindeutig zu erkennen, dass nach Basenzugabe die gewünschte Kondensation stattfand. Nitroverbindungen konnten unerklärlicher Weise nicht umgesetzt werden, weshalb das Verfahren weiter modifiziert werden musste.

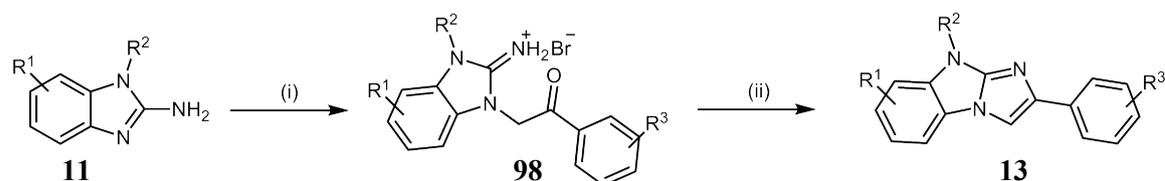
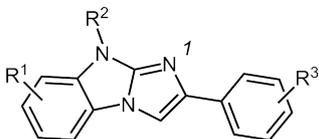


Abbildung 3.21: Synthese von 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazolen (**13**): (i) 2-Bromacetophenon-Derivat; Aceton; rt; 12 h (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; MeOH; refl.; 12-24 h.

Durch Zugabe von NaOH bilden sich die freien Basen aus den Iminium-Salzen, die anschließend bevorzugt zyklisieren. Da es sich bei der Zyklisierung um eine Kondensationsreaktion handelt, wurde versucht, wasserfrei zu arbeiten, um das Gleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. Ein Überschuss von festem Kaliumcarbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) wurde zu einer Mischung aus Iminium-Salz (**98**) und Methanol gegeben (Abbildung 3.21). Hierbei konnte das Lösen der Hydrobromide direkt beobachtet werden. Anschließend wurden die Ansätze für bis zu 24 Stunden refluxiert. Nach dem Einengen der Ansätze und Versetzen mit Wasser fielen die zyklisierten Produkte (**13**) aus. Auf diese Weise konnten auch die zuvor erwähnten Nitro-Derivate umgesetzt werden. Da sich diese Methode bewährt hatte, erfolgten nachkommende Synthesen auf die gleiche Weise. Weitere Bemühungen aus der Zweistufensynthese, wie bei den strukturell verwandten Imidazo[2,1-b]benzothiazolen (Kapitel 3.5), eine Eintopfmethod zu entwickeln, wurden nicht verfolgt [106]. Es erschien an dieser Stelle sinnvoller die Iminium-Salze (**98**) zu isolieren, da diese aus den Reaktionsansätzen mit hoher Reinheit ausfielen und die entsprechenden Edukte in Lösung blieben. So konnte meistens auf zeitintensive Aufarbeitungen der Endprodukte verzichtet

werden. Bei der Mehrzahl der durchgeführten Synthesen wurden die Iminium-Salze (Ethanone) nach ihrer Isolierung ohne nähere Charakterisierung direkt weiter umgesetzt.

Tabelle 3.8: Synthetisierte von 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazole.



Substanz	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
161 [109]	-H	-CH <sub>3</sub>	-H
1	-H	-CH <sub>3</sub>	4-CN
162 [109]	-H	-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>
163 [109]	-H	-CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>
164	-H	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>
165	-H	-CH <sub>3</sub>	3-CH=CH-CH=CH-4
166	-H	-CH <sub>3</sub>	4-Cl
167	-H	-CH <sub>3</sub>	4-NH <sub>2</sub>
168	-H	-CH <sub>3</sub>	3-NH <sub>2</sub>
169	-H	Benzyl-	4-CN
170	-H	Benzyl-	4-NO <sub>2</sub>
171	-H	Benzyl-	4-OCH <sub>3</sub>
172/QB11 [56]	-H	Allyl-	-H
173	-H	Allyl-	4-CN
174	-H	2-Methylallyl-	4-CN
175	-H	Phenylethyl-	4-CN
176	-H	Phenylpropyl-	4-CN
177	-H	4-Phenylbutyl-	4-CN
178	-H	2-Chlor-pyridin-5-ylmethyl-	4-CN
179	-H	4-Methoxybenzyl-	4-CN
180	-H	3,4-Difluorbenzyl-	4-CN
181	-H	3,4-Dichlorbenzyl-	4-CN
182	-H	Naphthalen-1-ylmethyl-	4-CN
183	-H	6-Chlor-4 <i>H</i> -benzo[1,3]dioxin-8-yl-methyl-	4-CN
184	-H	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl-	4-CN
185	-H	3,4-Dimethoxyphenylethyl-	4-CN
186	-H	2-Piperidinyethyl-	4-CN
187	-H	<i>N,N</i> -Diethylaminoethyl-	4-CN
188	-H	2-Morpholinoethyl-	4-CN
189	-H	2-Pyrrolidinoethyl-	4-CN
190	-H	2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-2-yl)ethyl-	4-CN
191	6-CH=CH-CH=CH-7	Benzyl-	4-CN
192	6-Benzoyl-	-CH <sub>3</sub>	4-CN
193	Acetamid-	Benzyl-	4-CN
194	6-Cyclohexancarboamid-	Benzyl-	4-CN
195	6-Benzamid-	Benzyl-	4-CN

Die Verbindungen **161-171** (Tabelle 3.8) wurden zur Vervollständigung der Substanzbibliothek, die während der Diplomarbeit begonnen wurde, synthetisiert. Im Vordergrund stand hier der Versuch, durch Einbringen von Substituenten mit unterschiedlichen elektronischen Effekten (**R**<sup>3</sup>) am Phenylring an Position 2, deren Einfluss auf die aktivierenden Eigenschaften gegenüber P-gp zu untersuchen. Mittels der Verbindungen **174-195** sollte wie bereits in der Zielsetzung dargelegt, strukturelle Abwandlung an Position 9 (**R**<sup>2</sup>) vorgenommen werden. Bei den Substanzen **175-177** sollte die Länge des Linkers vergrößert werden. Des Weiteren war beabsichtigt den Benzyl-Substituenten ausgehend von **169** zu modifizieren. Neben kleineren Substituentenvariationen (**178-181**), die vorwiegend auf Grund elektronischer Eigenschaften ausgesucht wurden, sollte mit **182-183** das zyklische System weiter vergrößert werden. Mit den Verbindungen **186-190** konnten zusätzlich Derivate dargestellt werden, die über einen basischen Stickstoff verfügen. Hierbei handelt es sich mit Ausnahme von **187** zumeist um Zyklen, bei denen neben ihrer Ringgröße auch dessen Polarität (**186**→**188**) modifiziert wurde. Die Verbindungen **191-195** sind Analoga, bei denen an **R**<sup>1</sup> das aromatische System des *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazols erweitert wurde.

### 3.7 Herstellung von 2-Aryl-1*H*-benzimidazolen

#### 3.7.1 2-Aryl-1*H*-benzimidazole als P-gp und BCRP Modulatoren

Neben den 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazolen, die in dieser Arbeit hauptsächlich als P-gp-Aktivatoren hergestellt wurden, sollte eine zweite strukturell ähnliche Substanzklasse erschlossen werden. Hier boten sich die 2-Phenyl-1*H*-benzimidazole an, die als Substruktur in dem bekannten P-gp- und BCRP-Substrat Hoechst 33342 enthalten sind. Ausgehend von Anilinen (**196**) sind diverse Methoden bekannt, 2-Aryl-1*H*-benzimidazole aufzubauen [77]. Abbildung 3.22 gibt einen Überblick über die gebräuchlichsten Methoden. In den meisten Fällen können die Verfahren in zwei Schritte unterteilt werden. Zuerst findet eine Kopplungsreaktion statt, bei der nicht-aromatische, zumeist azyklische Zwischenstufen (**197**, **198**, **199**) entstehen. Nach Isolierung der Zwischenprodukte können in einem zweiten Schritt die angestrebten 2-Alkyl-benzimidazole (**200**) dargestellt werden.

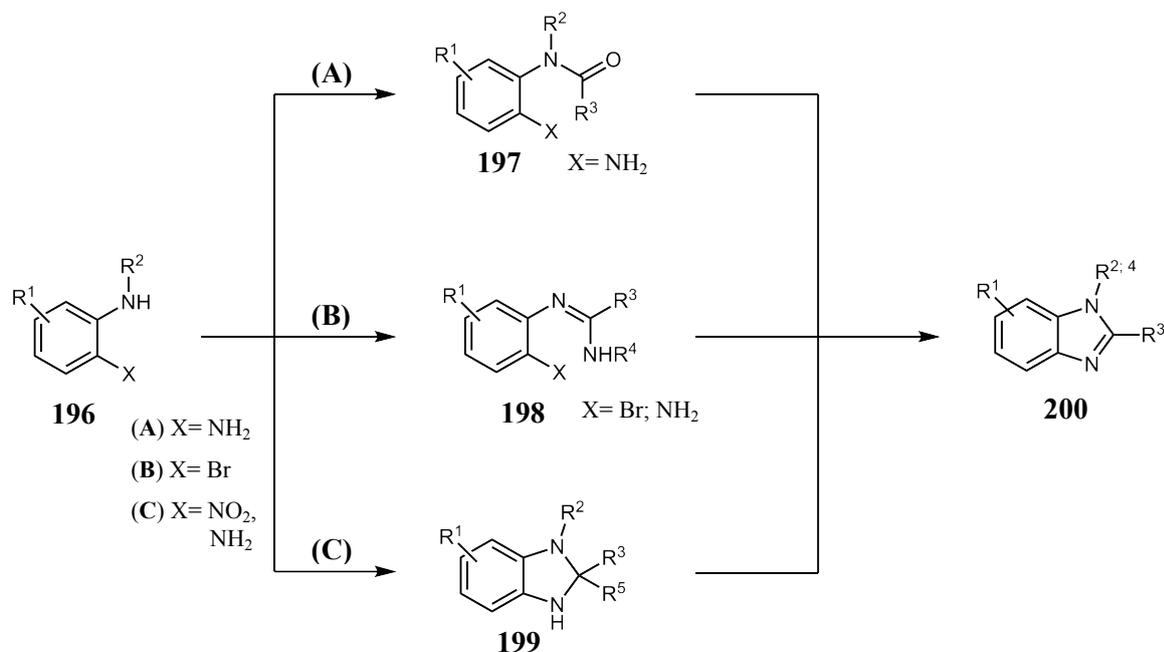


Abbildung 3.22: Übersicht möglicher Synthesen von 2-Aryl-benzimidazolen (**200**) nach Yang *et al.*. (A) Darstellung von Carbonsäureamiden (**197**) mit anschließender Kondensation/Zyklisierung. (B) Synthese von Amidinen (**198**) durch Reaktion mit Amidinen oder Nitrilen und anschließender Zyklisierung. (C) Synthese von Benzimidazolinen (**199**) durch Umsetzung mit Ketonen oder Aldehyden. Anschließend erfolgt die Zyklisierung unter oxidativen Bedingungen.

Zuerst wurde die Umsetzung von *o*-Diaminobenzol (**88**) mit Benzoesäure in Polyphosphorsäure (PPS) getestet (Abbildung 3.23) [118]. Dieses Verfahren ergab jedoch nur geringe Ausbeuten und war in der praktischen Durchführung sehr unkomfortabel. Daher wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt.

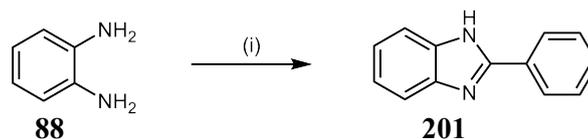


Abbildung 3.23: Mögliche Variante zur Herstellung von 2-Alkyl-benzimidazolen (**200** [119]). (i) Benzoesäure; PPS; 120 °C; 12 h.

Yang *et al.* beschrieben mit der reduktiven Zyklisierung eine Eintopfmethode zur Herstellung dieser Verbindungsklasse [77]. Bei dieser Synthesestrategie wurden *o*-Nitroaniline mit Aldehyden unter Zusatz von Natriumdithionit umgesetzt. Als Intermediate entstanden *o*-Nitroimine. Nach erfolgter in-situ-Reduktion der Nitro-Funktion kam es zu einer umgehenden Zyklisierung und Aromatisierung. Der Kohlenstoff des Imins wird hierbei mittels Luftsauerstoff intermediär oxidiert [120].

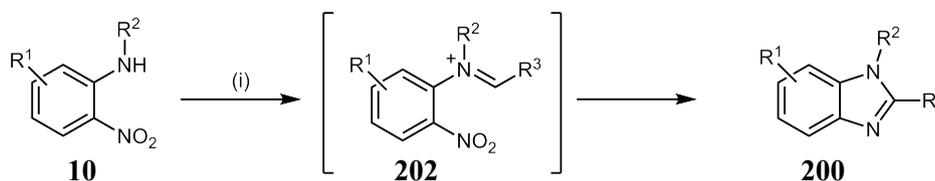
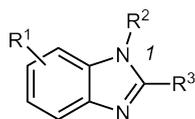


Abbildung 3.24: Reduktive Zyklisierung zur Herstellung von 2-Alkylbenzimidazolen (**200**). (i) R<sup>3</sup>CHO, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; THF/EtOH; refl.; 12 h.

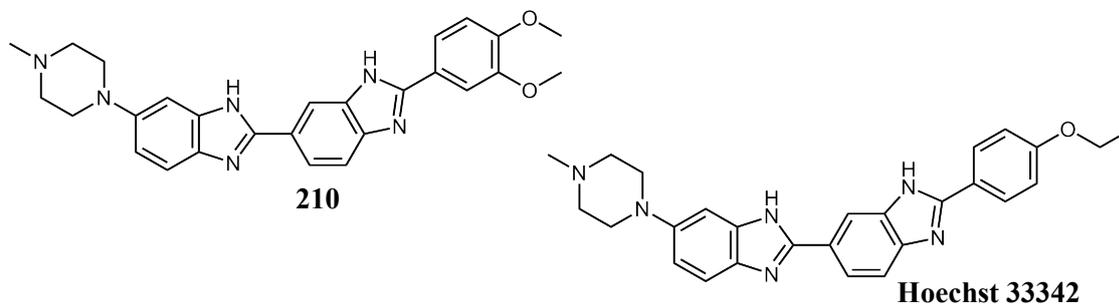
Diese Synthesestrategie stellte eine interessante Alternative zu den zuerst beschriebenen Verfahren dar und wurde in dieser Arbeit hauptsächlich verwendet. Nach beendeter Reaktion und wässriger Aufarbeitung wurden die Rohprodukte aus Ethanol umkristallisiert. Hierbei ist hervorzuheben, dass ausgehend von unsubstituierten *o*-Nitroanilinen (**10**, R<sup>2</sup>= H) bei Erhöhung des Äquivalentenverhältnisses der Aldehyd-Komponenten eine Disubstitution zu beobachten war (Tabelle 3.9, **204**) [77]. Zum einen sollten mit den Variationen die Verbindungen auf das strukturell Essentielle reduziert werden (**203** und **201**). Zum anderen sollten analog zu den 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazolen (an Position 9) verschieden große Substituenten an R<sup>2</sup> eingefügt werden. Abweichend von dieser Substanzreihe wurde **209** synthetisiert, das aus funktioneller Sichtweise den 2-(Arylamino)-*1H*-benzimidazolen (Kapitel 3.8) einzuordnen ist.

Tabelle 3.9: Mittels reduktiver Zyklisierung dargestellte 2-Aryl-1*H*-benzimidazole.

Substanz	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>203</b> [121]	-H	-H	3,4-Dimethoxyphenyl-
<b>204</b> [122]	-H	3,4-Dimethoxybenzyl-	3,4-Dimethoxyphenyl-
<b>205</b>	5-Benzoyl-	-H	3,4-Dimethoxyphenyl-
<b>206</b>	-H	3,4-Dimethoxyphenylethyl-	3,4-Dimethoxyphenyl-
<b>207</b>	-H	2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl-	3,4-Dimethoxyphenyl-
<b>208</b>	-H	Phenylpropyl-	3,4-Dimethoxyphenyl-
<b>209</b>	5-(3,4-Dimethoxy)- benzamid-	Benzyl-	Benzyl

### 3.7.2 Synthese von Hoechst 33342-Derivaten als Fluoreszenzfarbstoffe

In der Literatur sind zwei Derivate des bekannten P-gp- und BCRP-Substrates Hoechst 33342 beschrieben, die laut Autoren über eine geringere Toxizität bei gleichzeitig verstärkter Fluoreszenzintensität verfügen [123, 124]. In der nachfolgenden Abbildung ist exemplarisch eine Verbindung dargestellt (Abbildung 3.25, **210**), die sehr strukturell verwandt zu Hoechst 33342 ist. Dies stellt eine potentiell interessante Alternative zu Hoechst 33342 dar, dass in funktionellen Assays verwendet wird (Kapitel 4.3). Zum einen könnten bei weit höheren Konzentrationen von **210** Untersuchungen an lebenden Zellen durchgeführt werden, die aufgrund der hohen Toxizität von Hoechst 33342 nicht möglich sind. Zum anderen wäre **210** ein alternatives Substrat, für den im Arbeitskreis etablierten Hoechst 33342-Assay [125]. Aus den genannten Gründen sollte versucht werden, diese Substanz (**210**) zu synthetisieren, die beschriebenen Eigenschaften zu verifizieren und gegebenenfalls den bestehenden Hoechst-Assay mit dieser Verbindung zu optimieren.

Abbildung 3.25: Hoechst 33342 (rechts) und der Abkömmling (links, **210**).

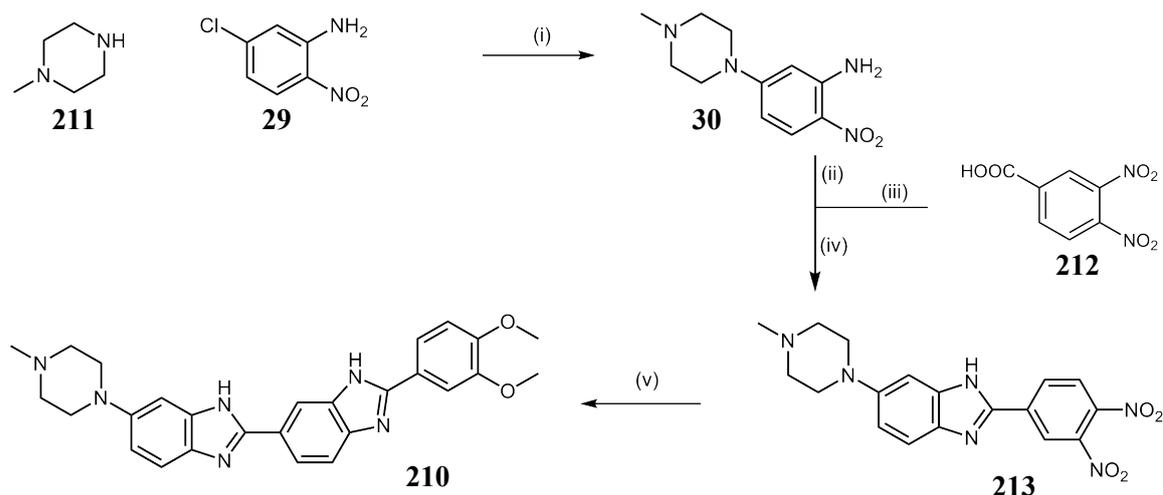


Abbildung 3.26: Synthese von **210**: (i)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; DMSO; 110 °C; 12 h (ii)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ; THF, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ; refl.; 15 min (iii)  $(\text{COCl})_2$ ; DCM; rt; 3 h (iv<sub>a</sub>) THF; 0 °C/rt; 1 h/12 h (iv<sub>b</sub>) 4 M HCl; THF; refl.; 24 h (v) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ; THF/EtOH; refl.; 12 h.

In der Literatur sind viele Strategien beschrieben, Bisbenzimidazole herzustellen [123, 126, 127]. Die Erfahrungen mit der Synthese von Benzimidazolen wurden in die Herstellung des Hoechst-Derivates mit eingebracht. Abbildung 3.26 gibt einen vollständigen Überblick über die durchgeführten Syntheseschritte. Wie bereits in Kapitel 3.2 (Abbildung 3.7) beschrieben, wurde **30** ausgehend von *N*-Methylpiperazin (**211**) und 5-Chlor-2-nitroanilin (**29**) dargestellt. Da für die Synthese der Zwischenstufe (**213**) die reduktive Zyklisierung aufgrund einer wahrscheinlichen Polymerisierung nicht in Betracht kam, wurde ein abgewandeltes Verfahren durchgeführt. Im ersten Schritt wurde das aus **212** gebildete Säurechlorid mit dem korrespondierenden Diamin von **30** umgesetzt (Abbildung 3.26, iv<sub>a</sub>). Das erhaltene Amid wurde im Folgenden nach Charles *et al.* im stark Salzsäuren mit guter Ausbeute zu **213** zyklisiert [128]. Anschließend konnte mit der bewährten Eintopfmethode das erwünschte Endprodukt dargestellt werden. Der Aldehyd reagierte anschließend wie erwartet [120]. Bereits während der Umsetzung konnte die Bildung eines Produktgemisches beobachtet werden, aus dem die gewünschte Verbindung **210** säulenchromatographisch mit Methanol als mobile Phase isoliert werden konnte. Mit nur etwa 5 % fiel die Ausbeute dieses letzten Syntheseschrittes aber sehr niedrig aus. Das Endprodukt wurde hinsichtlich der Eignung zum Einsatz als Hoechst 33342 Ersatz in einem funktionellen Assay umfassend charakterisiert (Kapitel 6.2).

### 3.8 Darstellung von 2-(Arylamino)-1*H*-benzimidazolen

Zur Darstellung von 2-(Arylamino)-1*H*-benzimidazolen standen verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl (Abbildung 3.27). Bei Variante **A** wird zunächst ein 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (vgl. Kapitel 3.4) hergestellt, das mit Phosphoroxychlorid (POCl<sub>3</sub>) durch Austausch des Sauerstoffs gegen Chlor in das korrespondierende 2-Chlor-1*H*-benzimidazol (**214**) umgewandelt wird. Im Anschluss findet ähnlich zur Synthese von *o*-Nitroanilinen eine ipso-Substitution an Position 2 statt [129]. Diese Variante erwies sich in Vorversuchen als ungeeignet und wurde daher nicht weiter verfolgt. Nach Variante **B** wird durch die Reaktion eines 2-Aminobenzimidazols (**11**) mit einer aktivierten Carbonsäure das entsprechende Carbonsäureamid (**215**) dargestellt, das mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>) zum aliphatischen Amin (**216**) reduziert wird [78]. Da das eingesetzte Lithiumaluminiumhydrid generell Amide zu den korrespondierenden Aminen reduziert und ebenfalls für **R**<sup>1</sup> Amide eingesetzt werden sollten, schied diese Variante aus.

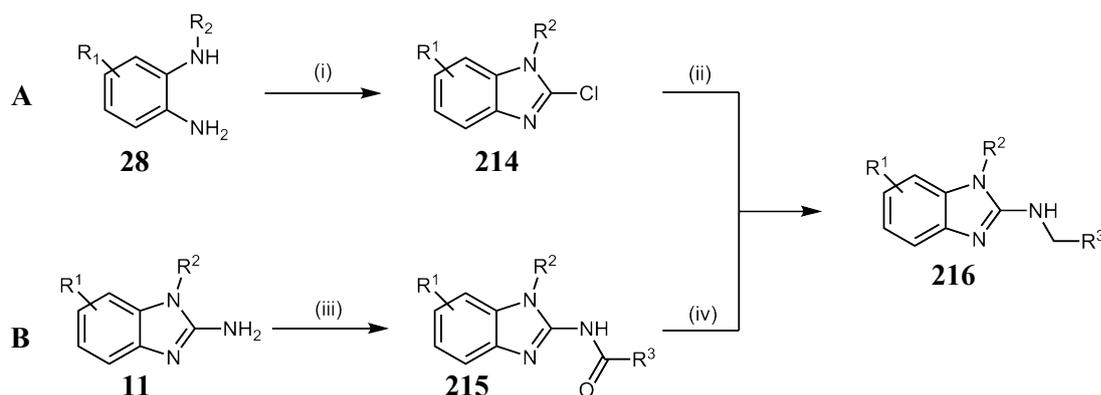


Abbildung 3.27: Syntheseverfahren zur Herstellung von 2-(Alkylamino)-1*H*-benzimidazolen: (i) Synthese von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen und anschließende Umsetzung mit POCl<sub>3</sub> (ii) Umsetzung mit einer Aminkomponente (iii-iv) Synthese eines Carbonsäureamids mit anschließender Reduktion mittels LiAlH<sub>4</sub>.

Eine weitere mögliche Synthesevariante zur Einführung eines Arylamino- bzw. Alkylamino-Substituenten an Position 2 der 1*H*-Benzimidazole wurde im Rahmen dieser Arbeit angewendet (Abbildung 3.28). Schritt 1 der durchgeführten Synthese ist die Herstellung eines Thioharnstoffes (**217**) aus einem Diamin (**28**) und einem Isothiocyanat. Danach wurde zum Reaktionsansatz *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zugefügt. Durch intermolekularen Austausch des Schwefels zwischen dem Thioharnstoff (**217**) und DCC bildet sich als Intermediat das korrespondierende Diimid von **217** aus. Dieses aktivierte Zwischenprodukt wandelt sich durch spontane, intramolekulare Zyklisierung in das entsprechende 2-(Arylamino)-1*H*-benzimidazol (**218**) um [130, 131]. Ein besonderer Vorteil dieser Variante bestand in der Tatsache, dass bereits die *o*-Diamine (**28**)

bzw. *o*-Nitroaniline (Kapitel 3.2, **10**) zur Verfügung standen. Gegenüber den Varianten **A** und **B** ist diese Methode als produktschonender einzustufen.

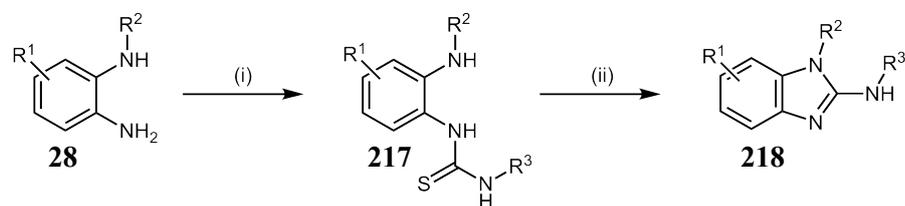
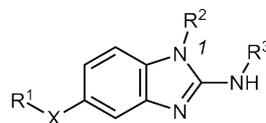


Abbildung 3.28: Synthesewege zu 2-(Arylamino)-1H-benzimidazolen (**218**): (i)  $R^3NCS$ ; DMF; 60 °C; 30 min (ii) DCC; DMF; 60 °C; 12 h.

Die anschließende Aufreinigung verlief über eine saure Extraktion, bei der die gewünschten Produkte in die wässrige Phase übergingen. Anschließend konnten diese nach Neutralisation wieder in die organische Phase überführt werden. Nach dem Einengen wurden die isolierten Rohprodukte aus Ethanol umkristallisiert. Auf diese Weise konnten die in Tabelle 3.10 aufgeführten Produkte dargestellt werden.

Tabelle 3.10: Direkt synthetisierte 2-(Arylamino)-1H-benzimidazole.



Substanz	$R^1$	X	$R^2$	$R^3$
<b>75</b>	3,4-Dimethoxyphenyl-	-CONH-	Benzyl-	-H
<b>219</b> [132]	-	-H	Benzyl-	Phenyl-
<b>220</b>	-CH <sub>3</sub>	-CONH-	Benzyl-	Phenyl-
<b>221</b>	Phenyl-	-CONH-	Benzyl-	Phenyl-
<b>222</b>	3,4-Dimethoxyphenyl-	-CONH-	Benzyl-	Phenyl-
<b>223</b>	Phenyl-	-CONH-	Benzyl-	4-Nitrophenyl-
<b>224</b>	3,4-Dimethoxyphenyl-	-NHCO-	Benzyl-	Phenyl-
<b>225</b>	4-Chlorphenyl-	-CONH-	-CH <sub>3</sub>	Phenyl-
<b>226</b>	3,4-Dimethoxyphenyl-	-CONH-	-CH <sub>3</sub>	Phenyl-
<b>227</b>	Phenyl-	-CO-	Benzyl-	Phenyl-
<b>228</b>	3,4-Dimethoxyphenyl-	-CONH-	Isobutyl-	Phenyl-

Neben den in Abbildung 3.27 aufgeführten Substanzen wurden zusätzlich weitere Derivate aus bereits vorhandenen Verbindungen hergestellt (Abbildung 3.29). Mit **230** sollte durch Einfügen eines weiteren Aromaten die Größe des Grundgerüsts deutlich vergrößert werden. Ausgehend von **223** wurde durch Reduktion mit Natriumdithionit das korrespondierende Amin (**229**) erhalten, das mit 3,4-Dimethoxybenzoesäure zum gewünschten Produkt (**230**) umgesetzt wurde.

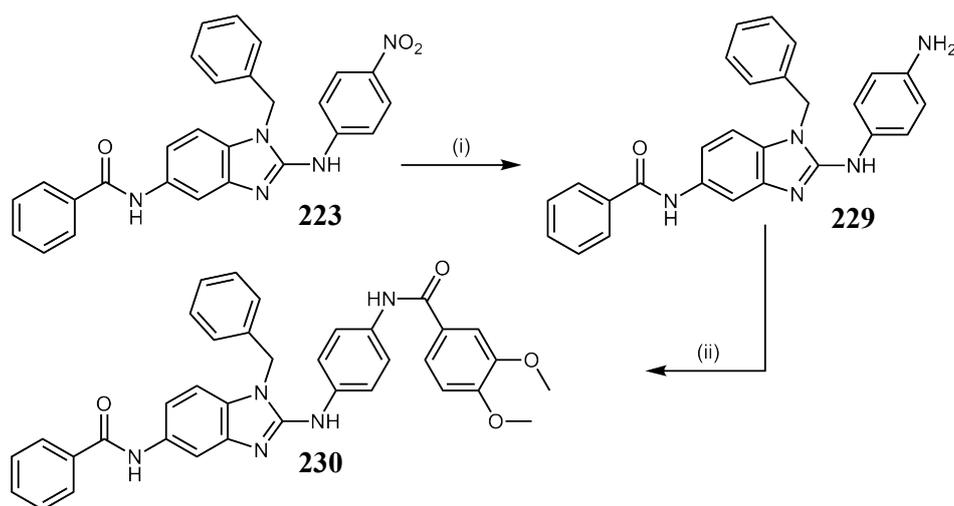


Abbildung 3.29: Erweiterung des aromatischen Systems: (i)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ; EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ; refl.; 15-30 min (ii<sub>a</sub>) 3,4-Dimethoxybenzoesäure,  $(\text{COCl})_2$ ; DCM; rt; 3 h (ii<sub>b</sub>) THF; 0 °C/rt; 1 h/6-12 h.

Zum Einfügen verschiedener Linker an Position 5 wurde durch saure Hydrolyse des Acetamids von **220** das korrespondierende freie Amin (**231**) dargestellt (Abbildung 3.30, (i)). Hiervon ausgehend konnten unter Verwendung von Carbonsäurehalogeniden, Phenylisothiocyanat und Phenylisocyanat leicht verschiedene Carbonyl-Derivate hergestellt werden (Abbildung 3.30, (ii)). Ergänzend zum Substanz-Paar **222** und **224** (Tabelle 3.10), konnte mit dieser Methode für diese Position das Wasserstoffbrücken-Donor-Akzeptor-Muster einfach variiert werden. Weiterhin wurde so mit **233** der Aromat gegen einen Cyclohexyl-Ring ausgetauscht. Da diese neue Substanzklasse erst im späteren Verlauf der Arbeit erschlossen wurde und anfangs nur eine kleinere Substanzbibliothek als Ausgangspunkt weiterer möglicher Synthesen erstellt werden sollte, wurden andere Veränderungen wie die Position des Amids nicht vorgenommen. Zu den in diesem Kapitel aufgezählten Verbindungen, fanden ergänzend **75** (Kapitel 3.3) und **209** (Kapitel 3.7) Eingang in diese Substanzbibliothek. Die aufgezählten Verbindungen wurden an P-gp, MRP1 und BCRP getestet.

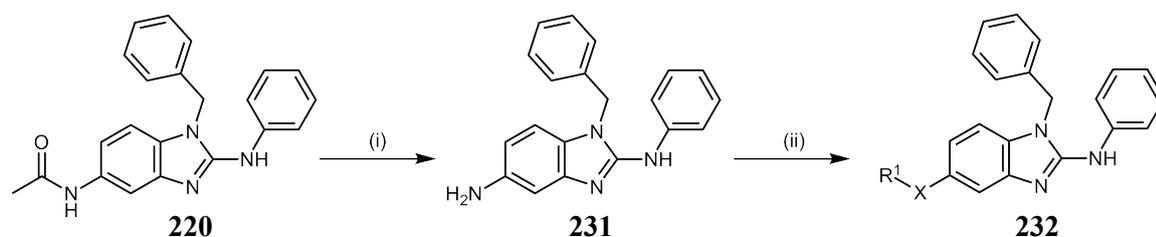
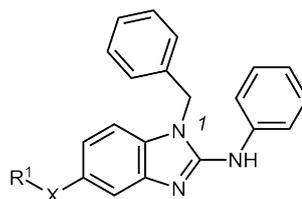


Abbildung 3.30: Variation des Linkers: (i) 5 M HCl; THF; refl.; 12 h (ii)  $\text{R}^1\text{Y}$  oder THF; 0 °C/rt; 1 h/6-12 h.

Tabelle 3.11: Liste der von **231** ausgehend synthetisierten Verbindungen.

Substanz	R <sup>1</sup>	X
<b>233</b>	Cyclohexyl-	-CONH-
<b>234</b>	Phenyl-	-NHCSNH-
<b>235</b>	Phenyl-	-NHCONH-
<b>236</b>	Phenyl-	-OCH <sub>2</sub> CONH-

### 3.9 Zusammenfassung der synthetischen Arbeit

Es ist gelungen, Bibliotheken der angestrebten Substanzklassen herzustellen und zielgerichtet zu derivatisieren. Häufig war eine Aufreinigung der Intermediate nicht erforderlich. Beispielhaft seien hier die Amidsynthese und die Reduktion von Nitroverbindungen erwähnt. Wichtige Zwischenprodukte waren die *o*-Nitroaniline (**10**) und die 2-Aminobenzimidazole (**11**), die sehr einfach aufzuarbeiten waren. Ausgehend von diesen Verbindungen konnten die diversen Substanzklassen auf sehr effiziente Weise dargestellt werden.

Die verwendeten Synthesestrategien erwiesen sich insgesamt als sehr robust. Mit Ausnahme der Standardarbeitsmethoden wurden die Synthesen dieser Arbeit innerhalb des Arbeitskreises neu etabliert. Als Standardarbeitsmethode wurde die Reduktion von aromatischen Nitroverbindungen mit Natriumdithionit eingeführt (Kapitel 3.1). Es zeigte sich, dass diese Variante eine gute Alternative zur katalytischen Hydrierung darstellt. Als Besonderheit ist **90** (Kapitel 3.4) zu nennen. Mit dieser Verbindung, einschließlich deren Alkylierung ist eine neue Synthesestrategie zur Darstellung von *N*I-substituierten 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen erschlossen worden.

Die modulierende Wirkung der hergestellten Endprodukte wurde im Anschluss mittels verschiedener funktioneller Assays charakterisiert. Häufig lenkten die erhaltenen Ergebnisse die nachfolgenden Synthesebemühungen. Im nächsten Kapitel wird speziell auf die durchgeführten funktionellen Assays eingegangen.



## 4 Zellbiologische Untersuchungen

### 4.1 Einführung

In dieser Arbeit wurden die Verbindungen mittels verschiedener funktioneller Assays bezüglich ihrer MDR-modulierenden Eigenschaften charakterisiert. Um Aussagen zur Spezifität gegenüber bestimmten ABC-Transportern treffen zu können, mussten die Verbindungen an den verschiedenen Proteinen getestet werden. In diesem Arbeitskreis liegt dabei das Hauptaugenmerk auf P-gp, MRP1 und BCRP. Um Untersuchungen an den einzelnen Transportern durchführen zu können, müssen diese jeweils in geeigneten Systemen isoliert bzw. exprimiert vorliegen. Es wurde daher mit verschiedenen Zelllinien gearbeitet, die speziell einen der Transporter exprimieren (Kapitel 8.2.3). Dabei kamen fluoreszenzbasierte Testsysteme zum Einsatz. Für P-gp und MRP1 erfolgte die Charakterisierung mittels des Calcein-AM Akkumulations Assays, für BCRP wurde der Hoechst 33342 Akkumulations Assay verwendet.

Das Grundprinzip beider Testsysteme besteht darin, in Abhängigkeit von der eingesetzten Modulatorkonzentration, eine Änderung der Fluoreszenzintensität zu detektieren. Aus diesen Änderungen können anschließend Dosis-Wirkungskurven generiert werden, aus denen die Potenz der zu charakterisierenden Modulatoren bestimmt werden kann. Die beiden verwendeten Assays wurden bereits zuvor im Arbeitskreis etabliert [71, 125, 133-136]. Grundlegende Voraussetzung dieser Meßsysteme ist, dass zum einen die Fluoreszenzfarbstoffe Substrate der jeweiligen Transporter sind und in Konkurrenz mit den eingesetzten Modulatoren stehen. Zum anderen muss sich die Fluoreszenzintensität von extra- und intrazellulär befindlichem Farbstoff deutlich unterscheiden. Im Folgenden werden die Funktionsweisen dieser Assays beschrieben. Auf die genaue Versuchsdurchführung wird im Experimentellen Teil eingegangen (Kapitel 8.2.5).

### 4.2 Calcein-AM Akkumulations Assay

Calcein-Acetoxy-methylester (Calcein-AM) ist ein nicht fluoreszierendes Derivat des Fluoreszenzfarbstoffes Calcein (Abbildung 4.1). Das Absorptionsmaximum des Calceins liegt bei 496 nm und das Emissionsmaximum bei 520 nm [137].

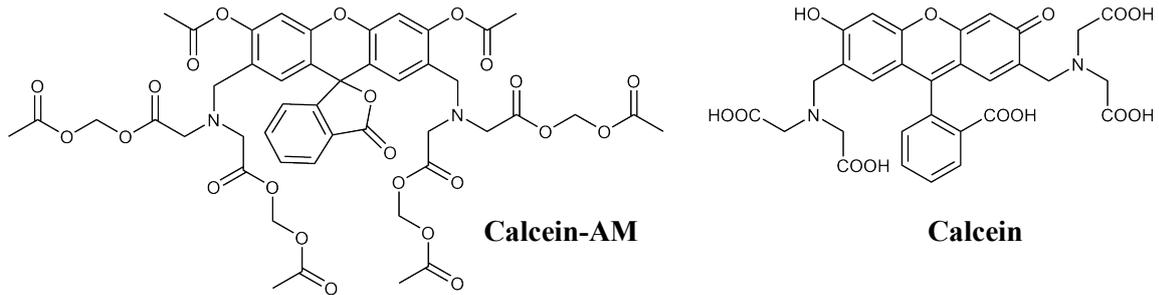


Abbildung 4.1: Links: Calcein-AM. Rechts: Calcein.

Aufgrund der hohen Lipophilie, kann der Ester die Zytoplasmamembran lebender Zellen leicht überwinden. Intrazellulär wird durch unspezifische Esterasen Calcein gebildet. Wegen der deprotonierten Carbonsäurefunktionen besitzt das gebildete Calcein eine mehrfach negative Ladung, die die passive Rückdiffusion durch die Membran verhindert. Dies führt zu einer Akkumulation in den Zellen. Calcein-AM stellt ein Substrat von P-gp und MRP1/2 dar [138, 139]. Das gebildete anionische Calcein wird deutlich schlechter als Calcein-AM von MRP1/2 und nicht von P-gp transportiert [140]. Für die durchgeführten Untersuchungen konnte daher der Rücktransport des fluoreszierenden Anions vernachlässigt werden.

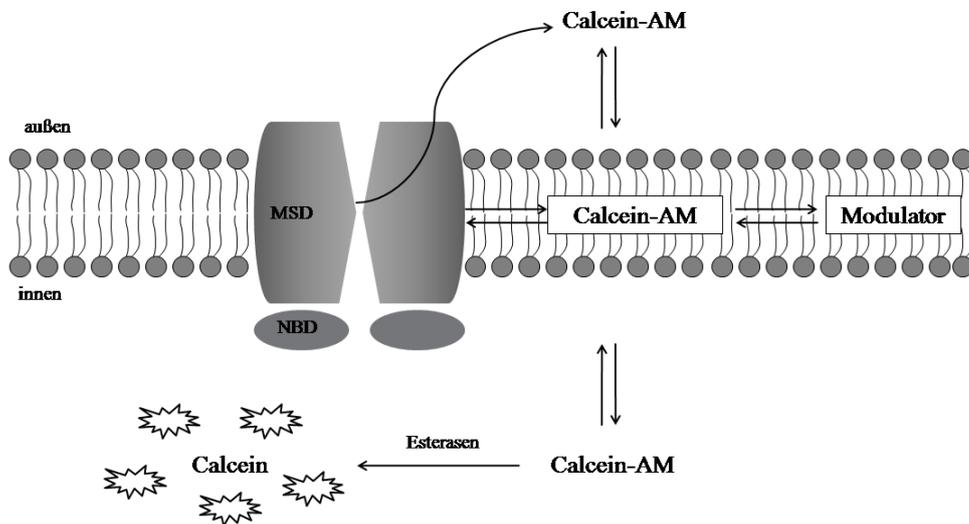


Abbildung 4.2: Das Prinzip des Calcein-AM Assays.

Hiermit ist die Grundlage des Calcein-AM Akkumulations Assays begründet (Abbildung 4.2). Bei Zelllinien mit einer Expression von P-gp oder MRP1/2 findet ein aktiver Auswärtstransport des Esters statt, wodurch die intrazelluläre Konzentration an Calcein-AM und somit auch an hydrolysiertem Calcein im Vergleich zum Wildtyp auf einem niedrigen Niveau bleibt. Somit kann in

den resistenten Zellen eine deutlich niedrigere Fluoreszenz ermittelt werden. Durch Zugabe eines geeigneten Modulators findet eine direkte oder indirekte Interaktion zwischen Inhibitor und Calcein-AM statt. Mit ansteigender Inhibitor-Konzentration verringert sich der Transport des Calcein-AMs, wodurch dessen intrazelluläre Konzentration ansteigt. Somit kann die Bildung von mehr Calcein beobachtet werden, bis die Fluoreszenzwerte Wildtypniveau erreichen. An diesem Punkt kann davon ausgegangen werden, dass eine vollständige Inhibition des Calcein-AM Transportes stattgefunden hat.

Das Maß an gebildetem fluoreszierenden Calcein wird durch mehrere, voneinander abhängige Faktoren bestimmt. Als die beiden wichtigsten Parameter sind hier die Diffusionsgeschwindigkeit des Esters durch die Zellmembran und die Hydrolysegeschwindigkeit der unspezifischen Esterasen zu nennen. Obwohl die beteiligten Enzyme einer Michaelis-Menten-Kinetik folgen und die Kinetik der 1. Ordnung entspricht, ist zu Beginn einer Messung ein linearer Anstieg der Fluoreszenzintensität zu beobachten (Abbildung 4.3). Aufgrund des anfänglichen großen Überschusses an Calcein-AM ist die Kinetik der pseudonullten Ordnung zuzuordnen. Der lineare Abschnitt wird für die spätere Auswertung verwendet, in dem die Zunahme der Fluoreszenzintensität proportional zur Calcein-AM Konzentration ist (Abbildung 4.3).

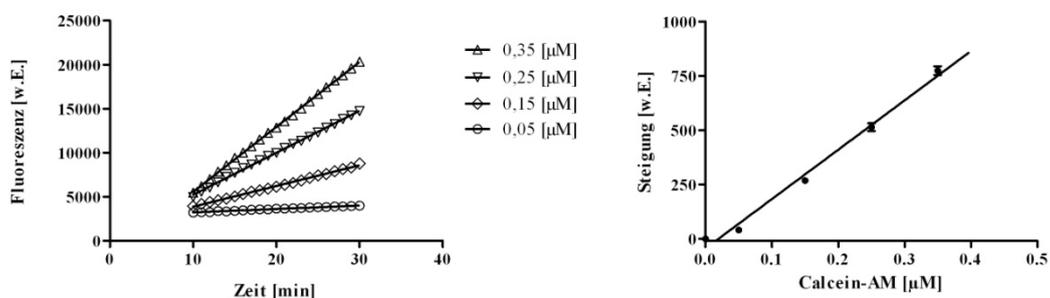


Abbildung 4.3: Links: Kinetik des Fluoreszenzanstieges exemplarisch für vier Konzentrationen Calcein-AM mit der Zelllinie A2780. Rechts: Lineare Regression der ermittelten Steigungen.

Mit steigender Konzentration eines Inhibitors sollte sich die Steigung der Gerade vergrößern. Wenn, wie im Beispiel in der Abbildung 4.4 zu erkennen ist, die ermittelten Steigungen auf der Ordinate gegen die logarithmische Inhibitor-Konzentrationen auf der Abszisse aufgetragen werden, resultieren sigmoidale Dosis-Wirkungskurven. Zur Auswertung der erhaltenen Daten wird eine nichtlineare Regression durchgeführt.

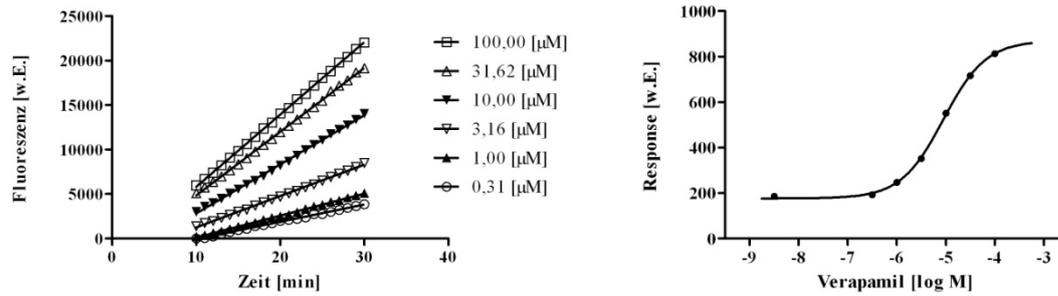


Abbildung 4.4: Links: Kinetik des Fluoreszenzanstieges mit verschiedenen Konzentrationen des P-gp-Inhibitors Verapamil. Rechts: Dosis-Wirkungskurve der ermittelten Steigungen.

### 4.3 Hoechst 33342 Akkumulations Assay

Hoechst 33342 (Abbildung 4.5) gehört strukturell zur Klasse der Bisbenzimidazole. Es besitzt eine Eigenfluoreszenz mit einem Absorptionsmaximum von 355 nm und einen Emissionsmaximum bei 460 nm [137].

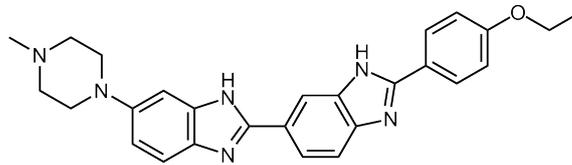


Abbildung 4.5: Struktur von Hoechst 33342.

In wässriger Lösung ist die Fluoreszenz lediglich relativ schwach ausgeprägt. Durch Interkalation mit der DNS von Zellen, besonders mit den Adenin-Thymin reichen Sequenzabschnitten, aber auch durch Einlagerung in die Zellmembran kann ein deutlicher Fluoreszenzanstieg beobachtet werden [123, 137]. Wegen des Unterschieds der Fluoreszenzintensität zwischen im wässrigen Medium gelöstem und mit Zellbestandteilen interagierendem Hoechst 33342, kann durch Messung der Fluoreszenzintensität die intrazelluläre Hoechst 33342 Konzentration bestimmt werden (Abbildung 4.6). Die Verbindung besitzt aufgrund ihrer hohen Lipophilie eine hervorragende Membrangängigkeit [137]. Es sei nochmals erwähnt, dass Hoechst 33342 ein Substrat von P-gp und BCRP darstellt [141-143].

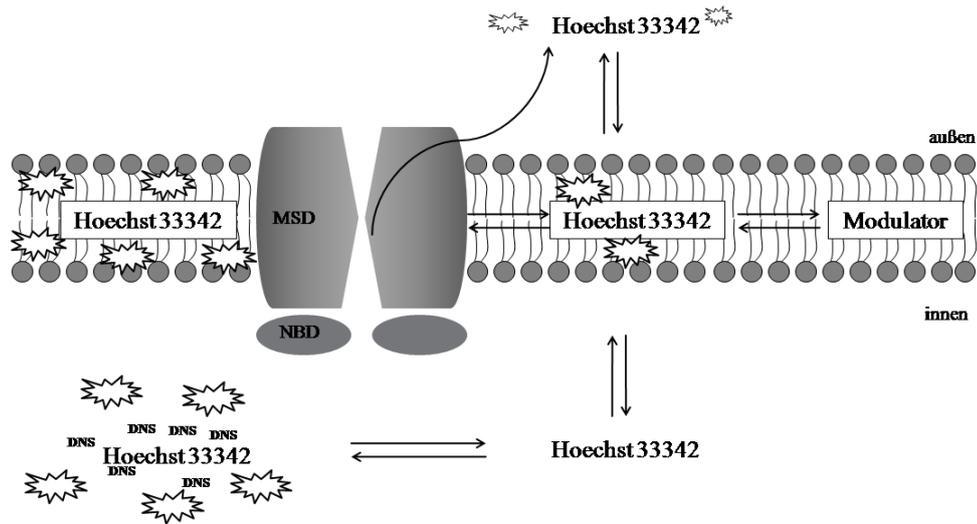


Abbildung 4.6: Das Prinzip des Hoechst 33342 Assays

Setzt man dem Medium eine bestimmte Menge Hoechst 33342 zu, stellt sich ein Gleichgewicht zwischen extra- und intrazellulärer Konzentration ein. Mit ansteigender intrazellulärer Konzentration des Fluoreszenzfarbstoffes kann ein Anstieg der Fluoreszenz detektiert werden. Die Kinetik entspricht der 1. Ordnung und folgt einem hyperbolen Verlauf (Abbildung 4.7). Bei einer Expression von P-gp oder BCRP wird vermehrt Hoechst 33342 aus den Zellen transportiert, wodurch die Fluoreszenz im Vergleich zu den sensitiven Zellen erniedrigt ist. Durch Zugabe eines geeigneten Modulators findet eine Konkurrenz zwischen Inhibitor und Hoechst 33342 statt. Mit ansteigender Inhibitor-Konzentration verringert sich der Transport an Hoechst 33342 und die intrazelluläre Konzentration des Fluoreszenzfarbstoffes steigt bis auf Wildtypniveau an.

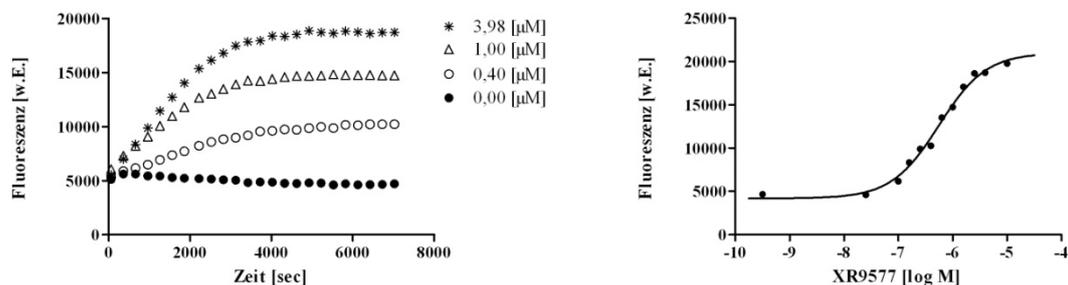


Abbildung 4.7: Links: Kinetik des Fluoreszenzanstieges mit vier exemplarischen Konzentrationen des BCRP-Inhibitors XR9577. Rechts: Aus Plateau-Fluoreszenz-Werten ermittelte Dosis-Wirkungskurve von zwölf eingeschlossenen XR9577-Konzentrationen.

Wie bereits im letzten Abschnitt erwähnt, ist die im Gleichgewicht befindende Fluoreszenzintensität proportional zur Konzentration des intrazellulär interagierenden Hoechst 33342. Daher können die befindlichen ermittelten Plateau-Fluoreszenz-Werte auf der Ordinate gegen die logarithmischen Inhibitor-Konzentrationen auf der Abszisse aufgetragen werden. Die erhaltenen Dosis-Wirkungskurven sollten einem sigmoidalen Verlauf folgen. Zur Auswertung der erhaltenen Datenpunkte wird wie bei dem Calcein-AM Assay eine nichtlineare Regression durchgeführt.

#### 4.4 Erstellung von sigmoidalen Dosis-Wirkungskurven mittels vier-Parameter-logistischer-Gleichung

Wie bereits zuvor erwähnt, wurden die erhaltenen Datensätze mittels einer nichtlinearen Regression ausgewertet. Zur Erstellung der sigmoidalen Dosis-Wirkungskurven wurde die in Gleichung 1 abgebildete vier-Parameter-logistische-Gleichung verwendet [144].

$$y = Bottom + \frac{(Top - Bottom)}{1 + 10^{(logEC_{50} - logc) * n_H}}$$

Gleichung 1: y: Fluoreszenzanstieg pro Zeiteinheit; Bottom: minimaler Fluoreszenz-(anstieg); Top: maximaler Fluoreszenz-(anstieg);  $EC_{50}$ : logarithmische halbmaximale Effektkonzentration; c: Modulator-Konzentration;  $n_H$ : Hillkoeffizient.

Die Wendepunkte der sigmoidalen Kurven definieren die Konzentration bei dem halbmaximalen Effekte erzielt werden ( $EC_{50}$ ). An diesem Punkt gibt der Hillkoeffizient ( $n_H$ ) die Steilheit der Kurve an und lässt Rückschlüsse auf das etwaige Interaktionsverhalten zwischen Substrat und Modulator zu. Weicht der Hillkoeffizient von eins ab, so weist dies auf eine Abweichung vom kompetitiven Mechanismus hin. Für die Auswertung der einzelnen Datensätze vergleicht man das Modell bei dem der Hillkoeffizient auf eins festgelegt wurde mit dem Modell mit variierendem Hillkoeffizienten. Um eine Entscheidung für das passendere Modell treffen zu können, wurde von *GraphPad Prism 5* ein F-Test durchgeführt.

## 5 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

### 5.1 Einführung

Struktur-Wirkungs-Beziehungen (Strukture-Activity-Relationships, SAR) beschreiben Zusammenhänge zwischen den physikochemischen Eigenschaften von Verbindungen und ihrer biologischen Aktivität. Es kann im Allgemeinen zwischen qualitativen und quantitativen Analyseverfahren unterschieden werden. Bei den qualitativen Methoden werden Aussagen (ja-nein, gut-schlecht) über den prinzipiellen Einfluss einer chemischen Struktur / funktionellen Gruppe auf die Aktivität eines Moleküls getroffen. Bei den Auswertungen von Quantitativen-Struktur-Wirkungs-Beziehungen, die in der Literatur häufig als QSAR (Quantitative-Strukture-Activity-Relationships) abgekürzt werden, werden physikochemische Eigenschaften / Deskriptoren in Korrelation mit den erhobenen biologischen Daten (pEC<sub>50</sub>-Wert) gesetzt. So werden mathematische Modelle erstellt, die die untersuchten Verbindungen ausgehend von ihrer Struktur bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften beschreiben und im Idealfall die Aktivität von unbekanntem Substanzen vorhersagen können. Eine grundlegende Voraussetzung für die Verwendung solcher Modelle besteht in der Annahme, dass die eingeschlossenen Substanzen auf dieselbe Art und Weise mit der biologischen Zielstruktur (Target) interagieren [145, 146].

In dieser Arbeit wurden zum einen Deskriptor-basierte Analysemethoden verwendet, bei denen z.B. die logP-Werte in Korrelation zu den Aktivitäten gesetzt werden. Viele der Deskriptoren sind dabei unabhängig von den Konformationen der zu untersuchenden Substanzen. Zum anderen wurden Gitter-basierte Untersuchungsmethoden (CoMFA und CoMSIA) durchgeführt, die häufig unter dem Oberbegriff 3D-QSAR eingeordnet werden [145]. Neben den erwähnten 3D-QSAR-Untersuchungen wurden Pharmakophore der P-gp- und BCRP-Inhibitoren erstellt, die den qualitativen-SAR Verfahren zuzuordnen sind.

Bei vielen 3D-QSAR Untersuchungen und der Pharmakophorsuche wird davon ausgegangen, dass die biologische Aktivität eines Moleküls von einer Konformation aus der Gesamtheit an energiearmen Konformationen ausgeht. Es ist daher wichtig, Kenntnis über die aktive Konformation zu haben. Wenn für Verbindungen keine experimentellen Ergebnisse wie eine Röntgenkristallstruktur ihrer Konformation existieren, muss mit Hilfe anderer Methoden die aktive Konformation einer Verbindung gefunden werden.

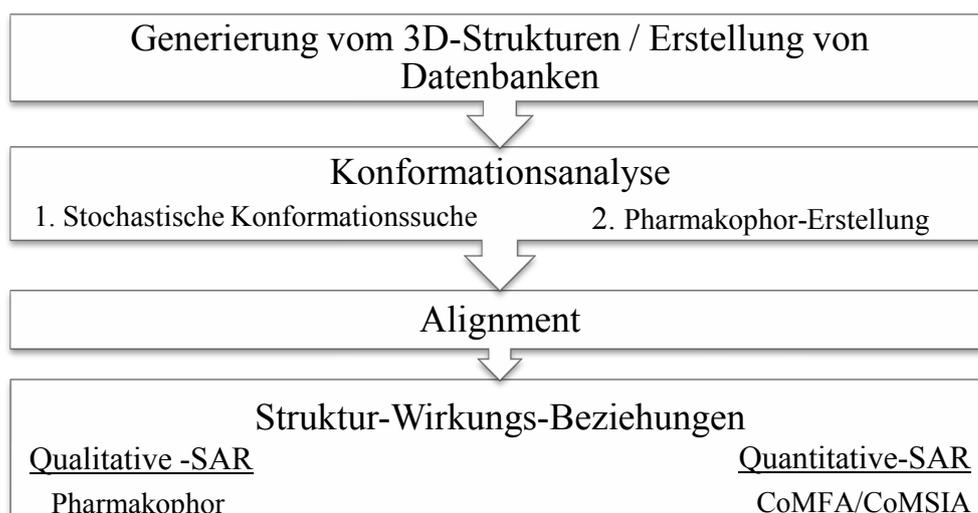


Abbildung 5.1: Übersicht der verwendeten Strategien der 3D-Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Im Folgenden werden die Verfahren erläutert, die für die SAR-Analyse der 2-(Arylamino)-*IH*-benzimidazole verwendet wurden. Dieser Datensatz enthält die während dieser Arbeit ermittelten Aktivitätswerte gegenüber P-gp und BCRP. Abbildung 5.1 veranschaulicht die angewandte Vorgehensweise zur Ermittlung der aktiven Konformation und die anschließenden Analysen der Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Mit Ausnahme der CoMFA und CoMSIA wurden die beschriebenen Verfahren mit dem Programm Molecular Operating Environment-MOE durchgeführt [147]. Für die CoMFA und CoMSIA wurde SYBYL verwendet [148].

## 5.2 Konformationsanalyse

Die Verbindungsklasse der 2-(Arylamino)-*IH*-benzimidazole besteht aus flexiblen Molekülen mit mindestens einer Rotationsmöglichkeit um eine Einfachbindung. Aufgrund der niedrigen Rotationsbarriere sind mehrere Konformationen dieser Moleküle möglich. Um die aktive Konformation zu ermitteln wurde eine Konformationsanalyse durchgeführt. Wie in Abbildung 5.1 zu erkennen ist, gliederte sich diese in zwei Schritte. Als erstes wurde eine Konformationssuche zur Ermittlung der lokalen Energieminima im Konformationsraum der einzelnen Moleküle durchgeführt. Anschließend wurde versucht, mittels der Pharmacophore Elucidation mit den zuvor erhaltenen Konformationen eine Überlagerung (Alignment) aller aktiven Verbindungen zu erzeugen.

### 5.2.1 Konformationssuche

Um den Konformationsraum von Molekülen zu bestimmen, können verschiedene Verfahren angewendet werden. Als Beispiele seien das Simulated Annealing, die systematische Konformationssuche und die stochastische Suche genannt.

Das Simulated Annealing ist den Moleküldynamik-Verfahren zuzuordnen. Hierbei werden die Moleküle virtuell auf 1000-2000 K erhitzt und anschließend asymptotisch auf 0-300 K abgekühlt. Bei den hohen Energien während des Erhitzens können Rotationsbarrieren überwunden werden und somit kann das Spektrum an verschiedenen Konformationen gesteigert werden. Während des Abkühlens wird das Molekül in einer Konformation mit lokalem Energieminimum gefangen. Dieser Prozess wird wiederholt, wobei die Anzahl an Zyklen beliebig eingestellt werden kann [146, 149].

Bei der systematischen Suche wird jede Einfachbindung um einen festgesetzten Winkel rotiert und die Energie der so erhaltenen Konformation berechnet. Durch die Festlegung des Winkels kann Einfluss auf die Anzahl der zu erwartenden Konformationen für jedes Molekül genommen werden. Bei Verwendung kleiner Winkelintervalle ist von einer umfassenden Abdeckung des Konformationsraums auszugehen. Diese Methode eignet sich besonders für ein kleines Kollektiv an Molekülen mit wenigen Rotationsmöglichkeiten. Vorteil des Verfahrens ist eine Abdeckung des gesamten Konformationsraums [146, 147].

Die stochastische Konformationssuche verfolgt eine andere Strategie. Hier werden die Koordinaten einzelner Atome zufällig verändert. Nach erfolgter Energieminimierung wird die neue Konformation mit den bereits Bestehenden verglichen. Diese Zyklen werden solange wiederholt, bis ein zuvor definiertes Abbruchkriterium erfüllt ist. Entweder wird die Anzahl an Zyklen überschritten um eine strukturell neue Konformation zu erzeugen, oder es wird eine insgesamt maximale Anzahl an Versuchen überschritten. Durch Wahl geeigneter Ausschlusskriterien ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer vollständigen Abdeckung des Konformationsraums auszugehen. Diese Methode eignet sich besonders für größere Substanzbibliotheken, die Verbindungen mit mehreren drehbaren Einfachbindungen beinhalten. Für die 2-(Arylamino)-1H-benzimidazole mit der Anzahl von 18 Verbindungen und  $\geq 2$  drehbaren Einfachbindungen erschien dieses Verfahren am geeignetsten [147].

### 5.2.2 Pharmakophor-Erstellung / Erstellung der Templates

Ein Pharmakophor kann als ein definiertes Muster von sterischen und elektrostatischen Eigenschaften einer Gruppe von Molekülen mit gleichem pharmakologischen Wirkungsprofil und gleicher Zielstruktur verstanden werden. Es ist nicht erforderlich, dass die eingeschlossenen Substan-

zen über die gleichen funktionellen Gruppen verfügen [150]. Zur Identifikation der aktiven Konformation wurde im ersten Schritt ein vorläufiges Pharmakophor mittels des MOE-Moduls <<Pharmacophore Elucidation>> erstellt. Das grundlegende Ziel der Pharmacophore Elucidation ist die Generierung verschiedener Pharmakophore aus einem Datensatz von aktiven und inaktiven Verbindungen.

Prinzipiell ist die Pharmacophore Elucidation in zwei Teile gegliedert. Nach erfolgter stochastischer Konformationssuche werden die aktiven Verbindungen überlagert. Hierbei werden verschiedene Überlagerungsvarianten erzeugt. Gleichzeitig findet eine Suche nach struktureller Gleichheit statt (Pharmakophor). Hierbei können verschiedene Suchmodelle verwendet werden. In einer neuen Datenbank werden anschließend die verschiedenen erhaltenen Pharmakophore einschließlich ihres Alignments gespeichert [147].

Anschließend wurden die erzeugten Alignments auf die Güte der Überlagerung und räumliche Molekülausrichtung hin untersucht. Hauptaugenmerk lag auf der Identifikation der Konformation des Grundgerüsts der aktiven Verbindungen. Für anschließend geplante 3D-QSAR Untersuchungen ist ein qualitativ hochwertiges Alignment unabdingbar, wobei die aus der Pharmacophore Elucidation erhaltenen Überlagerungen hierfür nicht ausreichend waren. Daher wurde aus den besten Überlagerungen / Konformationen ein Molekül gewählt, das im Anschluss als Template für ein verbessertes Alignment dienen sollte.

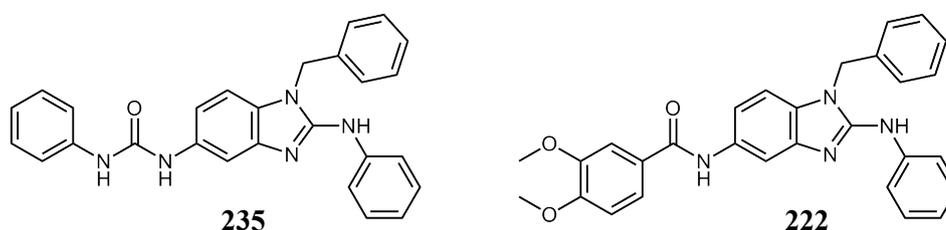


Abbildung 5.2: Ausgewählte Templates. Links: **235** für P-gp; Rechts: **222** für BCRP.

Die stochastische Konformationssuche mit anschließender Energieminimierung und die Pharmakophor Elucidation wurden dreimal durchgeführt. Die Anzahl der erhaltenen Konformationen konnte anschließend durch geeignete Ausschlusskriterien (Kapitel 8.3.4) reduziert werden. An dieser Stelle kann bereits darauf hingewiesen werden, dass die verbliebenen Konformationen sich in ihrer räumlichen Ausrichtung nicht grundlegend unterschieden haben. Daher wurde direkt die energieärmste Konformation gewählt und nach erneuter Energieminimierung als Template für ein optimiertes Alignment verwendet. Basierend auf den erhaltenen, optimierten Alignments der P-gp und BCRP-Inhibitoren wurden anschließend mit Hilfe des MOE-Moduls <<Consensus>> Pharmakophore erstellt.

### 5.2.3 Erstellung des Alignments

Zur Erstellung eines geeigneten Alignments wurden verschiedene Methoden verwendet (Kapitel 8.3.5. Teilweise fand bei enger struktureller Verwandtschaft eine rein manuelle Überlagerung statt, bei der ausgehend vom Template durch Löschen bestimmter Strukturelemente oder durch Einfügen unterschiedlicher Substituenten die fehlenden Verbindungen generiert wurden. Bei stärkeren strukturellen Abweichungen fand eine Überlagerung mittels des MOE-Moduls <<Flexible Alignment>> statt. Hierbei diente **222** bzw. **235** als starr fixiertes Template.

Das Flexible Alignment stellt eine Methode dar, die simultan mittels stochastischer Suche den Konformationsraum mehrerer Moleküle sowie den dazu gehörigen Überlagerungsraum ermittelt. Um ein möglichst großes Überlappen mit einschließender strukturelle Gleichheit der überlagerten Moleküle zu erreichen, wird eine Kombination verschiedener struktureller Deskriptoren berechnet, die als P-density bezeichnet wird. Die einzelnen Atome bzw. Atomgruppen (funktionellen Gruppen) der jeweiligen überlagerten Moleküle werden miteinander verglichen, indem ihre Beiträge zu den physikochemischen Eigenschaften und dem eingenommenen Volumen miteinander verglichen werden [151]. Auf diese Weise können ebenfalls Moleküle mit unterschiedlichen Grundgerüsten überlagert werden. Mit dieser Methode werden mehrere Alignments erzeugt, die hinsichtlich ihrer Güte bewertet werden.

## 5.3 CoMFA und CoMSIA

### 5.3.1 Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)

Die CoMFA Methode wurde von Cramer *et al.* entwickelt [152]. Ausgangspunkt bei dieser Analyse ist ein Datensatz mit überlagerten Molekülen in ihrer vermeintlich aktiven Konformation. Die grundlegende Idee ist, dass die Unterschiede der biologischen Aktivität im Zusammenhang mit der Gestalt und Ausprägung der nichtkovalenten Interaktionsfelder der Verbindungen stehen. Für die Berechnung werden die überlagerten Verbindungen in ein dreidimensionales Gitter platziert. An die Schnittpunkte des Gitters werden Sonden gelegt, die als hypothetische Rezeptoratome agieren. Durch Berechnung möglicher Interaktionen zwischen Sondenatomen und Molekül werden entsprechende Wechselwirkungsenergien erhalten. Es werden vor allem die sterischen und elektrostatischen Wechselwirkungen, die in ihrer Gesamtheit auch als Felder bezeichnet werden, betrachtet. Ergänzend können aber auch beispielsweise Wasserstoffbrückeninteraktionen untersucht werden. Grundlage des berechneten sterischen Feldes ist das Lennard-Jones-Potenzial sowie das Coulomb-Potenzial für das elektrostatische Feld. Die Beziehungen zwischen biologi-

scher Aktivität und den erstellten Feldern werden mittels der PLS-Analyse (Partial Least Squares) berechnet (Kapitel 5.3.3).

### 5.3.2 Comparative Molecular Similarity Indices Analysis (CoMSIA)

In Anlehnung an die CoMFA wurde von Klebe *et al.* die CoMSIA entwickelt [153]. Bei dieser Methode werden im Unterschied zur CoMFA nicht die Unterschiede der Moleküle, sondern die Unterschiede ihrer betreffenden Ähnlichkeits-Indizes betrachtet. Analog zur CoMFA werden die überlagerten Moleküle in ein dreidimensionales Gitter platziert und die Interaktionen mit den in den Gitterpunkten befindlichen Sonden berechnet. Im Gegensatz zur CoMFA beruht die Berechnung der entsprechenden Felder jedoch auf einer Gauß-Funktion. Zusätzlich zu den sterischen und elektrostatischen Feldern können hydrophobe und Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften betrachtet werden. Aufgrund der Gauß-Funktion können homogenere Interaktionsfelder generiert werden. So ist die anschließende Interpretation der erhaltenen Konturdiagramme im Vergleich zur CoMFA erleichtert. Die Auswertung erfolgt mittels PLS-Analyse.

### 5.3.3 Partial Least Squares Analyse (PLS-Analyse)

Aufgrund der Menge an erhaltenen Variablen und der großen Anzahl an interkorrelierten Variablen können die Aktivitätsdaten (abhängigen Variablen) nicht mit multipler linearer Regression ausgewertet werden. Die PLS Methode bietet den Vorteil, dass die Anzahl an unabhängigen Variablen durch Extraktion von sogenannten latenten Variablen (Komponenten) reduziert wird. Ähnlich zur Hauptkomponenten-Analyse ist die Extraktion der Komponenten ein schrittweiser Prozess. Die Komponenten sind unkorreliert und orthogonal zueinander. Durch sie wird die Varianz der unabhängigen Variablen beschrieben. Mit der PLS wird auf der anderen Seite versucht, gleichzeitig eine maximale Korrelation mit den abhängigen Variablen zu erzeugen [154].

Als wichtige statistische Kenngröße der beschriebenen Validierungsmethoden kann der quadrierte kreuzvalidierte Korrelationskoeffizient  $q^2$  (Gleichung 2) betrachtet werden. Der quadrierte kreuzvalidierte Korrelationskoeffizient kann einen Wert zwischen  $-\infty$  und eins annehmen. Bei einem  $q^2$ -Wert von eins würden die Aktivitätswerte der ausgeschlossenen Verbindungen ohne Abweichung vorhergesagt werden. Nimmt  $q^2$  einen Wert von null an, ist die Vorhersage nicht besser als der Mittelwert der Aktivitätswerte des betrachteten Datensatzes. Bei negativen Werten ist die Vorhersage der Aktivitäten des Modells schlechter als ihr Mittelwert. Als grobe Orientierung kann festgehalten werden, dass sinnvolle Modelle mindestens ein  $q^2$  von 0.5 besitzen [146]. Anzustreben sind jedoch Werte von größer 0.6 [149].

$$q^2 = 1 - \left( \frac{\sum(Y_{beobachtet} - Y_{berechnet})^2}{\sum(Y_{beobachtet} - \bar{Y})^2} \right)$$

Gleichung 2: Y: Aktivität (abhängige Variable);  $\bar{Y}$ : Mittelwert der gemessenen Aktivitäten.

Die Güte der generierten Modelle kann mit verschiedenen Validierungsverfahren überprüft werden. Für die Kreuzvalidierung werden aus dem bestehenden Datensatz entweder eine (LOO: Leave One Out) oder mehrere Verbindungen (LMO: Leave Many Out) ausgeschlossen. Mit den verbliebenen Verbindungen wird ein Modell erstellt und die Aktivität(en) der ausgeschlossenen Verbindung(en) vorhergesagt. Anschließend findet ein Vergleich der vorhergesagten und experimentell ermittelten Aktivitätswerte der zuvor ausgeschlossenen Verbindungen statt. Die Unterschiede der Aktivitätswerte sind ein Maß für die Qualität des generierten Modells.

Durch die LOO-Methode kann empirisch die Anzahl an benötigten Komponenten ermittelt werden. Solange sich signifikante Information in zusätzlichen Komponenten befindet, steigt mit der Anzahl an Komponenten der  $q^2$ -Wert. Die LMO-Methode stellt einen verschärften Test dar. Hiermit kann die Robustheit eines ausgewählten Modells überprüft werden. Dieser Prozess wird mehrmals durchlaufen, da die Zusammensetzung der verschiedenen Gruppen einen Einfluss auf die Ergebnisse besitzt. Es werden die gemittelten Resultate betrachtet, wobei der mittlere  $q^2$ -Wert mit der Standardabweichung zur Bewertung verwendet wird.

Die direkte Auswertung bzw. Interpretation der erhaltenen Regressionen stellt ein Problem dar. Daher werden zur Visualisierung und erleichterten Interpretation der erhaltenen Modelle entsprechende Konturdiagramme erstellt. So werden jene Bereiche der Gitterpunkte betrachtet, die für die Änderungen der biologischen Aktivität von besonderer Wichtigkeit sind.

## 6 Ergebnisse und Diskussion

### 6.1 *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazole und 2-Aryl-*1H*-benzimidazole als Modulatoren von P-gp

Die vollständige Substanzbibliothek wurde eingehend von Katja Sterz charakterisiert. Als Testsysteme dienten der Daunorubicin- und der Rhodamin 123-Akkumulations-Assay [155, 156]. Es konnte ein Abfall der intrazellulären Fluoreszenz bis auf ungefähr 60 % der Kontrolle beobachtet werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Eckpunkte basierend auf den Daunorubicin-Daten wiedergegeben. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse und Auswertung des gesamten erhaltenen Datensatzes wird in der Dissertation von Katja Sterz erfolgen [156].

#### 6.1.1 *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazole und 2-Aryl-*1H*-benzimidazole als Aktivatoren von P-gp

Erwartungsgemäß besitzen alle an Position 9 methylierten *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-Analoga (**161-168**) einen aktivierenden Effekt bezüglich des Daunorubicin-Transports (vgl. Tabelle 6.1). Innerhalb dieser Reihe zeichnet sich ab, dass besonders elektronenziehende Substituenten wie eine Nitro- oder Cyano-Funktion am Aromaten in Position 2 die Aktivität steigern. **163** stellt hierbei mit einem  $pEC_{50}$ -Wert von 6,65 den potentesten Vertreter dar. Es konnte eine gute Korrelation der im Daunorubicin-Akkumulations-Assay erhaltenen Aktivitätswerte mit dem elektronischen Parameter  $\sigma$ -Hammett beobachtet werden (Abbildung 6.1).

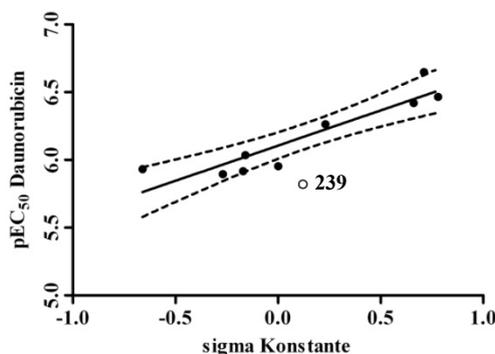
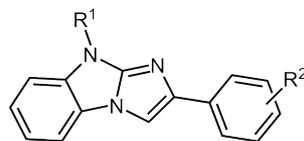
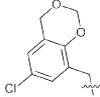
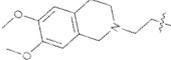


Abbildung 6.1: Korrelation der methylierten *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-Analoga (**161-168**) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervall der P-gp-Aktivitätswerte des Daunorubicin Assay an A2780 Zellen gegen die  $\sigma$ -Hammett Werte;  $R^2 = 0,84$ . **239** wurde aus dieser Korrelation ausgeschlossen.

Tabelle 6.1: Ergebnisse der 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazole, getestet an A2780 Adr Zellen mittels des Daunorubicin-Assays. Mit \* markierte Substanzen wurden während des Diploms hergestellt.

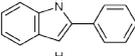
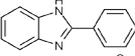
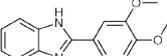
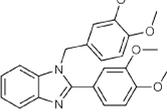
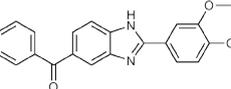
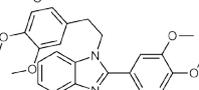


Substanz	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Modulation	pEC <sub>50</sub> ± SD
172/QB11	Allyl-	-H	Aktivierung	6,087 ± 0,130
161	-CH <sub>3</sub>	-H	Aktivierung	5,954 ± 0,110
1*	-CH <sub>3</sub>	4-CN	Aktivierung	6,421 ± 0,158
237*	-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	Aktivierung	5,916 ± 0,092
162	-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	Aktivierung	6,465 ± 0,083
163	-CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>	Aktivierung	6,647 ± 0,031
238*	-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	Aktivierung	5,896 ± 0,067
239*	-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	Aktivierung	5,821 ± 0,129
164	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	Aktivierung	5,857 ± 0,102
165	-CH <sub>3</sub>	3-CH=CH-CH=CH-4	Aktivierung	5,867 ± 0,069
166	-CH <sub>3</sub>	4-Cl	Aktivierung	6,264 ± 0,069
167	-CH <sub>3</sub>	4-NH <sub>2</sub>	Aktivierung	5,932 ± 0,025
168	-CH <sub>3</sub>	3-NH <sub>2</sub>	Aktivierung	6,036 ± 0,114
174	2-Methylallyl-	4-CN	Aktivierung	5,949 ± 0,098
183		4-CN	Aktivierung	6,374 ± 0,115
175	Phenylethyl-	4-CN	Inhibition	5,535 ± 0,098
176	Phenylpropyl-	4-CN	Inhibition	4,451 ± 0,284
182	Naphthalen-1-ylmethyl-	4-CN	Inhibition	4,107 ± 0,104
185	3,4-Dimethoxyphenylethyl-	4-CN	Inhibition	4,526 ± 0,018
186	2-Piperidinyloethyl-	4-CN	Inhibition	5,108 ± 0,046
187	N,N-Diethylaminoethyl-	4-CN	Inhibition	4,797 ± 0,018
188	2-Morpholinoethyl-	4-CN	Inhibition	4,463 ± 0,134
189	2-Pyrrolidinoethyl-	4-CN	Inhibition	4,623 ± 0,269
190		4-CN	Inhibition	4,676 ± 0,049

Neben den in Tabelle 6.1 gelisteten Substanzen wurde eine Reihe von Verbindungen mittels des Daunorubicin-Assays getestet, die in Position 9 einen benzyliischen Rest besitzen (Kapitel 3.6; 169-171, 179-181). Da wegen unspezifischer Fluoreszenzabnahmen bei den A2780 Wildtyp Zellen von einem Quenchen der Verbindungen ausgegangen wird, wurden die Ergebnisse des Daunorubicin-Assays nicht weiter ausgewertet. Im Rhodamin 123-Akkumulations-Assay (Daten hier nicht präsentiert) konnte für diese Substanzen eine konzentrationsabhängige Aktivierung von P-gp detektiert werden [155].

Anhand der Vertreter der hergestellten 2-Aryl-1*H*-benzimidazole können sehr leicht die tatsächlich essentiellen Merkmale der P-gp-Aktivatoren benannt werden (Tabelle 6.2). Das von Pa-jeva *et al.* erstellte Pharmakophormodell von P-gp-Aktivatoren der Hoechst 33342 Bindungsstelle kann um ein hydrophobes Zentrum und einen Wasserstoff-Brücken-Donor reduziert werden (Kapitel 1.4.1) [31]. Die kleinste aktivierende Verbindung ist **201**, deren Aktivität im Vergleich zu den 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-Analoga mit einem pEC<sub>50</sub> von 6,08 im mittleren Bereich des insgesamt sehr engen Aktivitätsintervalls von ungefähr 5,8 bis 6,6 liegt. Eine weitere Reduzierung dieser Struktur zum Benzimidazol oder zum 2-Phenylindol führt zu einem Aktivitätsverlust.

Tabelle 6.2: Ergebnisse der 2-Aryl-1*H*-benzimidazole, getestet an A2780 Adr Zellen mittels des Daunorubicin-Assays. „n.a.“ bezeichnet nicht aktiv. Mit \* deklarierte Substanzen zeigen teilweise einen biphasischen Kurvenverlauf. Mit \*\* bezifferte Substanzen sind kommerziell erworben. Bei mit \*\*\* markierten Verbindungen ist eine unspezifische Fluoreszenzabnahme in A2780 Wildtyp zu beobachten; eine Aktivierung ist jedoch aufgrund von Ergebnissen des Rhodamin 123 Assays zu vermuten.

Substanz	Struktur	Modulation	pEC <sub>50</sub> ± SD
<b>Benzimidazol**</b>		-	n.a.
<b>2-Phenylindol**</b>		-	n.a.
<b>201</b>		<i>Aktivierung</i>	6,076 ± 0,433
<b>203</b>		<i>Aktivierung</i>	***
<b>204</b>		<i>Inhibition</i>	5,256 ± 0,015
<b>205*</b>		<i>Inhibition</i>	5,025 ± 0,156
<b>206*</b>		<i>Inhibition</i>	4,456 ± 0,279
<b>207</b>		<i>Inhibition</i>	4,735 ± 0,107

### 6.1.2 *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazole und 2-Aryl-*1H*-benzimidazole als Inhibitoren von P-gp

Erstaunlicherweise konnten neben den erwarteten Aktivatoren auch Verbindungen mit inhibierenden Eigenschaften gefunden werden. Im Vergleich mit anderen Inhibitorclassen von P-gp ist ihre Wirksamkeit jedoch als schwach einzuordnen. Bei den Imidazo[1,2-*a*]benzimidazolen konnte dieses Phänomen bei Vertretern beobachtet werden, die an Position 9 über einen Substituenten verfügen, der größer als ein Benzyl-Rest ist. Zu diesen Vertretern sind **175**, **176**, **182** und **185** zu zählen. Mit **186** konnte gezeigt werden, dass dieser Substituent nicht zwingend aromatischen Charakter besitzen muss. Weitere Abkömmlinge von **186** weisen darauf hin, dass der über einen Ethyllinker verbundene basische Stickstoff dieser Verbindungsklasse inhibierende Eigenschaften verleiht (**187-190**). In der Literatur ist die einflussreiche Rolle des basischen Stickstoffs beschrieben [65]. Vergleichbare Ergebnisse konnten ebenfalls bei den 2-Aryl-*1H*-benzimidazolen beobachtet werden. Hier scheinen bereits benzyliche Substituenten an Position 1 einen inhibierenden Effekt auszulösen (**204**, **206**, **207**). In welcher Weise **205** in dieses Schema einzuordnen ist, müssen genauere Untersuchungen zeigen. Mit beiden Substanzklassen konnten interessante Ergebnisse hinsichtlich der biologischen Aktivität und der Modulationsweise erhalten werden. Neben der Reduzierung des Pharmakophormodells von Aktivatoren der Bindungsstelle von Hoechst 33342 stellen die Inhibitoren einen äußerst interessanten Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen dar. Durch geeignete Docking-Versuche könnte am Homologiemodell von P-gp das Bindungsverhalten dieser Aktivatoren und Inhibitoren verglichen werden.

## 6.2 Charakterisierung des neuen Hoechst 33342-Analogons

Nach einer eindeutigen Bestätigung der Identität und Reinheit des neuen Fluoreszenzfarbstoffs (**210**) folgte eine detaillierte Charakterisierung. Zunächst wurde mittels des MTT-Assays die im Vergleich zu Hoechst 33342 postulierte verminderte Toxizität an MCF-7 Zellen überprüft [157]. Es konnten die Aussagen von Tawar *et al.* bestätigt werden [123]. Dieser Versuch wurde nur einmal durchgeführt und diente zur Bestätigung. Die Ergebnisse sind im Anhang der Arbeit im Kapitel 10.5 aufgeführt (Abbildung 10.1).

Bevor erste Versuche auf Mikrotiterplatten durchgeführt wurden, sind die photometrischen Eigenschaften des Hoechst-Derivates überprüft worden. Da eine Fluoreszenz dieser Verbindungs-kategorie nur durch Einlagerung in die Plasmamembran zu erwarten ist, wurde der fehlende Zellanteil bei den durchgeführten Vorversuchen durch Membranpräparationen imitiert. Erwartungsgemäß sind Exzitations- und Emissionsspektrum der Substanz dem von Hoechst 33342 sehr ähnlich (Abbildung 6.2, Abbildung 6.3).

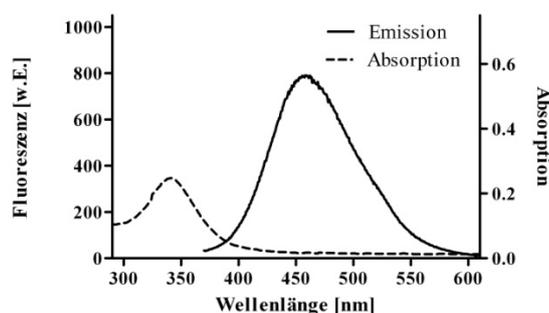


Abbildung 6.2: In KHP mit zugesetzten Membrananteil gemessenes Absorption- und Emissionsspektrum (Exzitation: 355 nm) von **210**.

Daher konnten dieselben Filter (Exzitation: 355 nm; Absorption: 460 nm) an den eingesetzten Microplatereadern verwendet werden. Ergänzend wurden am Fluoreszenzspektrometer bereits die ersten Messungen mit verschiedenen Konzentrationen von **210** vorgenommen. Hierbei zeichnete sich bereits ab, dass das neue Derivat im Gegensatz zu Hoechst 33342 über eine deutlich höhere Eigenfluoreszenz verfügt. Es konnte jedoch eindeutig zwischen reinem KHP und KHP mit zugesetzten Membrananteil unterschieden werden (Kapitel 10.5, Abbildung 10.2). Bei weitaus höherer Konzentration kam es zum Quenchen. Nachdem die prinzipiellen Grundeigenschaften dieser Fluoreszenzfarbstoffklasse bestätigt werden konnten, wurden weitere Untersuchungen mit schwarzen 96iger Mikrotiterplatten durchgeführt.

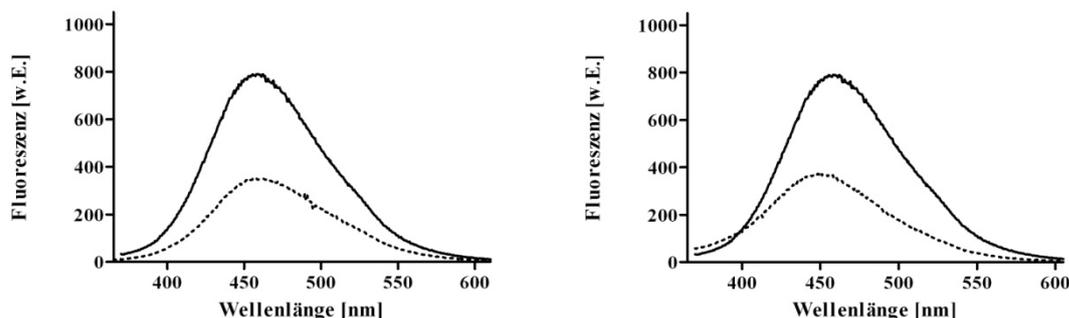


Abbildung 6.3: Links: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **210** in KHP (gestrichelt) und KHP versetzt mit Membranpräparation (durchgezogen). Rechts: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **210** (durchgezogen) gegen Hoechst 33342 (gestrichelt) jeweils in KHP versetzt mit Membranpräparation.

Die ersten Messungen wurden, wie bereits zuvor am Fluoreszenzspektrometer, in KHP sowie mit einer Membranpräparation durchgeführt. Die resultierenden Ergebnisse waren mit den Vorherigen im Einklang (Abbildung 6.4, links). Im nächsten Schritt wurden Zellen verwendet, wobei das Protokoll des Hoechst 33342 Assays übernommen wurde (Abbildung 6.4, rechts). Im Unterschied hierbei fiel lediglich auf, dass bei höheren Konzentrationen keine Quenching-Effekte zu beobachten waren (Kapitel 10.5, Abbildung 10.2).

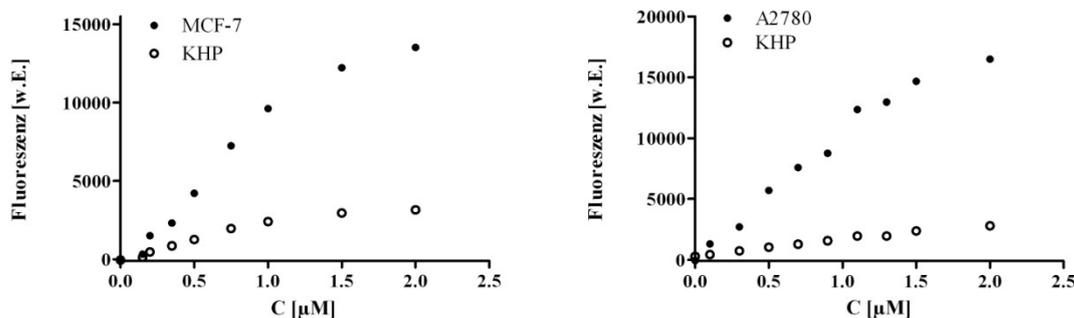


Abbildung 6.4: Links: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **Hoechst 33342** in reinem KHP und Zellen (hier: MCF-7) in Abhängigkeit von der Konzentration, aufgenommen von Federico Marighetti [158]. Rechts: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **210** in reinem KHP und Zellen (hier: A2780) in Abhängigkeit von der Konzentration.

Es zeigte sich bei einer Vielzahl an durchgeführten Versuchen, dass kein nennenswerter Unterschied in der Fluoreszenzintensität von **210** zwischen reinem KHP und der Zellsuspension bzw. zwischen sensitiven und resistenten Zellen zu erkennen war. Die zuvor erwähnte Eigenfluoreszenz von **210** im KHP erwies sich als äußerst hoch (Abbildung 10.2). Bei der Auswertung der

Versuche, bei denen Unterschiede in der Fluoreszenz ermittelt werden konnten, war zu erkennen, dass der neue Farbstoff lediglich im selben Konzentrationsbereich wie Hoechst 33342 einer linearen konzentrationsabhängigen Steigung folgt (Abbildung 6.4). Da bei den durchgeführten Versuchen auch die resistente Zelllinie A2780 Adr eingesetzt wurde, kann aufgrund einer verringerten Fluoreszenz im Vergleich zur sensitiven Zelllinie A2780 gefolgert werden, dass **210** ebenfalls ein Substrat von P-gp ist. Ebenso ist **210** Substrat von BCRP, da vergleichbare Ergebnisse auch mit der MCF7-Zelllinie gewonnen werden konnten.

Aus den erhaltenen Daten kann zusammenfassend geschlossen werden, dass **210** keinen tatsächlichen Vorteil gegenüber Hoechst 33342 besitzt, da es aufgrund der hohen Eigenfluoreszenz im Assay und der linearen konzentrationsabhängigen Steigung nur in demselben Konzentrationsintervall wie Hoechst 33342 eingesetzt werden kann. Es ist abzusehen, dass ebenfalls wegen der deutlich höheren Eigenfluoreszenz die Verbindung **210** Hoechst 33342 bezüglich der Reproduzierbarkeit der Versuche unterlegen ist. Des Weiteren ist zu beachten, dass dieser Farbstoff über eine langwierige und kostspielige Synthese dargestellt werden muss, wohingegen Hoechst 33342 vergleichsweise günstig erworben werden kann. Ein Vorteil dieser Verbindung ist in der verringerten Toxizität begründet. Die zuvor mehrfach erwähnte Eigenfluoreszenz der Verbindung ist sehr überraschend. Bei dieser Art von Fluoreszenzfarbstoff ist davon auszugehen, dass ein planares und konjugiertes  $\pi$ -Elektronensystem Grundvoraussetzung der leuchtenden Eigenschaften ist. Die höhere beobachtete Eigenfluoreszenz von Verbindung **210** könnte mit der zusätzlichen Methoxy-Gruppe erklärt werden. Eventuell können sich mit dieser zusätzlichen H-Akzeptor-Funktion bereits in Lösung (wie KHP) Assoziate mehrerer Moleküle bilden, die eine planare Ausrichtung der gesamten Verbindung zur Folge haben. Diese resultierende Planarität wäre so mit einer erhöhten Fluoreszenz verbunden. Die erhaltenen Ergebnisse können insgesamt als schlecht reproduzierbar eingestuft werden.



## 6.3 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazole als neue Inhibitor-Klasse verschiedener ABC-Transporter

### 6.3.1 Einführung und Rückblick

Ein Teil dieser Substanzklasse wurde bereits von Dr. Stefan Leyers mit Hilfe des Calcein-AM Assays funktionell an P-gp, MRP1 und MRP2 charakterisiert (Tabelle 6.3). Im Anschluss wurden gemeinsam 3D-QSAR Untersuchungen (CoMFA, CoMSIA) durchgeführt. Da sowohl die Durchführung als auch die erhaltenen Ergebnisse bereits erläutert wurden, werden im Folgenden nur die wichtigsten Aussagen zusammengefasst [71].

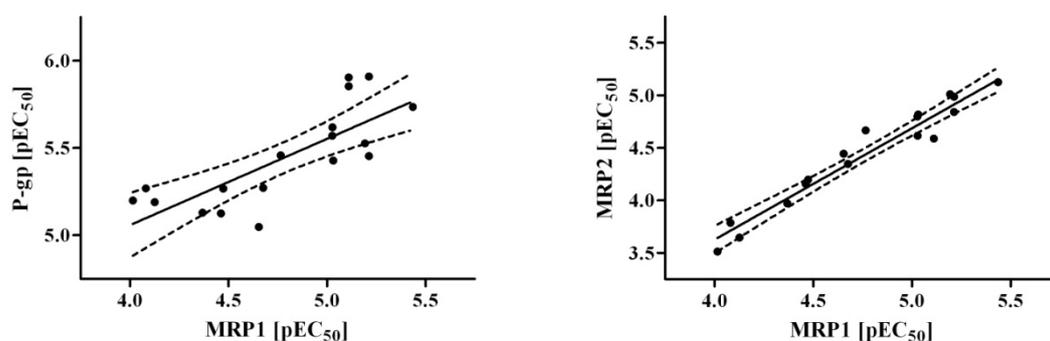
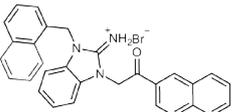
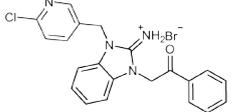
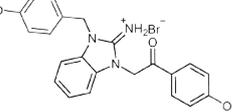
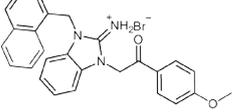
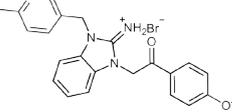
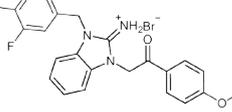
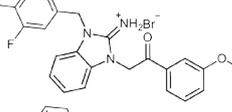
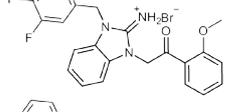
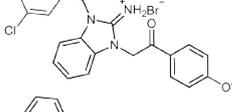
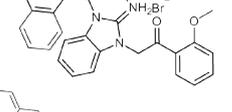
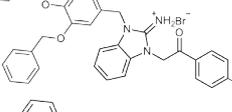
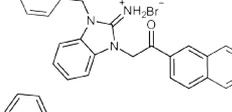
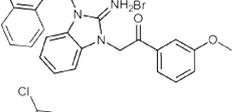
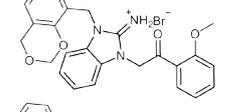
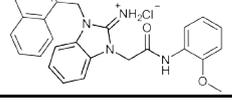


Abbildung 6.5: Darstellungen der Korrelationen der Aktivitätswerte zwischen P-gp, MRP1 und MRP2. Links: Korrelation von MRP1 mit P-gp ( $R^2 = 0,60$ ) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls. Rechts: Korrelation von MRP1 mit MRP2 ( $R^2 = 0,95$ ) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls.

Zwischen den in Tabelle 6.3 aufgelisteten Aktivitätswerten an den untersuchten Transportern konnte eine Korrelation festgestellt werden (Abbildung 6.5). Eingeschlossen wurden die 18 Verbindungen, die an allen Transportern aktiv waren. Zwischen MRP1 und P-gp wurde eine mäßige Korrelation festgestellt ( $R^2 = 0,60$ ). Im Gegensatz zu P-gp konnte vermutlich wegen großer Sequenzhomologie zwischen MRP1 und MRP2 eine sehr hohe Interkorrelation mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,95 ermittelt werden [159]. Unter den weniger bekannten MRP2-Inhibitoren ist **117** eine der derzeit aktivsten Verbindungen (Kapitel 1.4.3).

Tabelle 6.3: Aktivitätswerte der von Dr. Stefan Leyers getesteten Ethanone. Als „n.a.“ bezeichnet bedeutet, dass die betreffende Verbindung entweder inaktiv oder toxisch ist. Als Testsystem diente der Calcein AM Assay. Es sind die pEC<sub>50</sub>-Werte als Mittelwerte aus mindestens drei unabhängigen Versuchen angegeben.

Substanz	Struktur	P-gp	MRP1	MRP2
		A2780 Adr	2008 MRP1	MDCKII MRP2
106		5,126 ± 0,032	4,462 ± 0,105	4,157 ± 0,035
107		5,181 ± 0,064	n.a.	n.a.
3		5,268 ± 0,066	4,474 ± 0,068	4,198 ± 0,042
108		5,217 ± 0,063	n.a.	n.a.
110		5,129 ± 0,073	4,368 ± 0,019	3,972 ± 0,108
111		5,619 ± 0,137	5,028 ± 0,053	4,616 ± 0,093
112		n.a.	n.a.	n.a.
113		n.a.	n.a.	n.a.
114		5,269 ± 0,150	4,081 ± 0,051	3,786 ± 0,031
115		5,458 ± 0,029	4,765 ± 0,006	4,667 ± 0,072
104		5,464 ± 0,068	n.a.	n.a.
105		4,039 ± 0,005	3,549 ± 0,191	n.a.
116		5,454 ± 0,084	5,213 ± 0,050	4,989 ± 0,062

117		$5,736 \pm 0,045$	$5,436 \pm 0,091$	$5,127 \pm 0,028$
118		$5,199 \pm 0,074$	$4,015 \pm 0,085$	$3,514 \pm 0,154$
119		$5,048 \pm 0,078$	$4,654 \pm 0,115$	$4,445 \pm 0,052$
120		$5,272 \pm 0,106$	$4,676 \pm 0,099$	$4,346 \pm 0,040$
121		$5,190 \pm 0,035$	$4,126 \pm 0,020$	$3,646 \pm 0,142$
122		$5,221 \pm 0,060$	n.a.	n.a.
123		$5,428 \pm 0,104$	$4,860 \pm 0,069$	$4,525 \pm 0,095$
124		n.a.	n.a.	n.a.
125		n.a.	n.a.	n.a.
126		$5,909 \pm 0,067$	$5,032 \pm 0,043$	$4,817 \pm 0,094$
127		n.a.	n.a.	n.a.
128		$5,527 \pm 0,122$	$5,213 \pm 0,159$	$4,843 \pm 0,108$
129		$5,904 \pm 0,021$	$5,193 \pm 0,035$	$5,011 \pm 0,028$
130		$5,854 \pm 0,064$	$5,110 \pm 0,034$	$4,589 \pm 0,004$
155		$5,571 \pm 0,029$	$5,027 \pm 0,133$	$4,798 \pm 0,101$

Neben den bereits gelisteten Verbindungen wurden in derselben Arbeit weitere Substanzen charakterisiert. Hierbei zeigten **148** und **158** keinen inhibitorischen Einfluss gegenüber MRP1 und MRP2 (Abbildung 6.6).

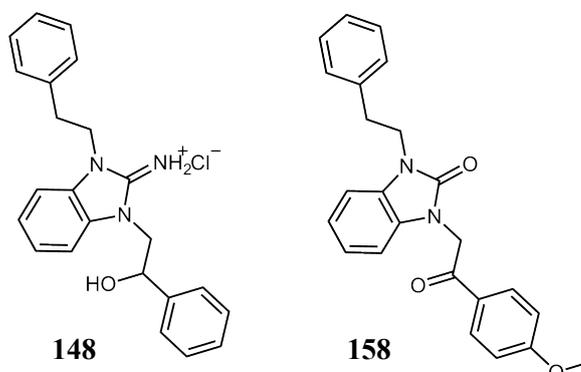


Abbildung 6.6: Gegenüber MRP1 und MRP2 inaktive Verbindungen.

Bereits frühzeitig wurde erkannt, dass die Substanzen gegenüber P-gp eine höhere und weniger unterschiedliche Hemmwirkung besaßen, als bei den anderen untersuchten Transportern. Im Vergleich von MRP1 und MRP2 war zu beobachten, dass der inhibitorische Effekt dieser Verbindungen gegenüber MRP1 etwas stärker ausfällt. Es konnten keine eindeutigen strukturellen Merkmale identifiziert werden, die die Selektivität zu Gunsten einer reinen MRP Aktivität beeinflussen. Im Gegensatz zu P-gp scheint für **R<sup>1</sup>** (Abbildung 6.7) ein aromatisches System essentielles Strukturmerkmal der MRP1 und MRP2 Inhibitoren zu sein. Für **R<sup>2</sup>** konnte eine entsprechende Aussage noch nicht formuliert werden. Ebenso wurde für MRP1 und MRP2 beobachtet, dass die Elektronendichte der Aromaten an **R<sup>1</sup>** und **R<sup>2</sup>** einen entscheidenden Einfluss besitzt. Derivate mit elektronenarmen Aromaten (**107**, **108**, **118**, **121**) sind schwächer wirksam bzw. nicht aktiv. An **R<sup>2</sup>** zeigt sich eine Bevorzugung der ortho- und meta-Substituenten (**120**↔**126**, **129**). Eine para-Substitution ist mit einer Aktivitätsminderung verbunden. Für P-gp konnten diese Phänomene nicht nachgewiesen werden. Besonders vorteilhaft für MRP1 und MRP2 sind bicyclische Systeme. **117**, das für **R<sup>1</sup>** und **R<sup>2</sup>** eine Naphthyl-Substruktur besitzt, war in diesem Datensatz die potenteste Verbindung.

Im Hinblick auf den Einfluss der eingesetzten Linker auf die Aktivität konnten ebenfalls erste Rückschlüsse gezogen werden. Für die Länge des Linkers **X** konnte eine Bevorzugung für C<sub>1</sub> oder C<sub>3</sub> beobachtet werden. Ein Ethyl-Linker erschien an dieser Position als unvorteilhaft (**114**↔**106**, **115**). Dieses konnte mittels des Alignments weiter bekräftigt werden. So konnte das aromatische System (**R<sup>1</sup>**) von **114** an dieser Position nicht mit den übrigen Derivaten zur Deckung gebracht werden (Abbildung 6.8). Ein Ersatz des sp<sup>2</sup>-hybridisierten Kohlenstoffs, einschließlich einer H-Akzeptor Funktion an Position **Z** war mit einem Verlust der inhibitorischen Eigenschaften ver-

bunden. Ein Wirkverlust konnte auch für den Austausch der Guanidin-Partialstruktur gegen den korrespondierenden Harnstoff beobachtet werden (Y: N→O). An dieser Position scheint ein Wasserstoffbrücken-Donor essentiell für die Aktivität der Verbindungen zu sein.

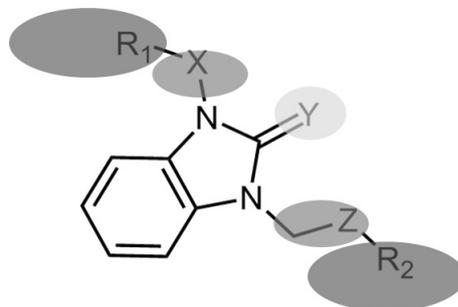


Abbildung 6.7: Übersicht der essentiellen Strukturen der 2,3-Dihydro-1H-benzimidazole als Inhibitoren von P-gp, MRP1 und MRP2.

Basierend auf diesem Datensatz wurden im Anschluss 3D-QSAR-Untersuchungen durchgeführt. In die CoMFA und CoMSIA wurden die 18 Substanzen einbezogen, die gegenüber den drei untersuchten Transportern (P-gp, MRP1, MRP2) eine inhibitorische Aktivität aufwiesen. Die entsprechenden Analysen wurden daher auch für alle drei Transporter durchgeführt. Nach Generierung eines Alignments (Abbildung 6.8) konnten mittels der LOO-Validierung (Leave One Ot) geeignete Modelle selektiert werden. Die Robustheit der erhaltenen Modelle konnte im Anschluss mit der LMO-Validierung (Leave Many Ot) bestätigt werden.

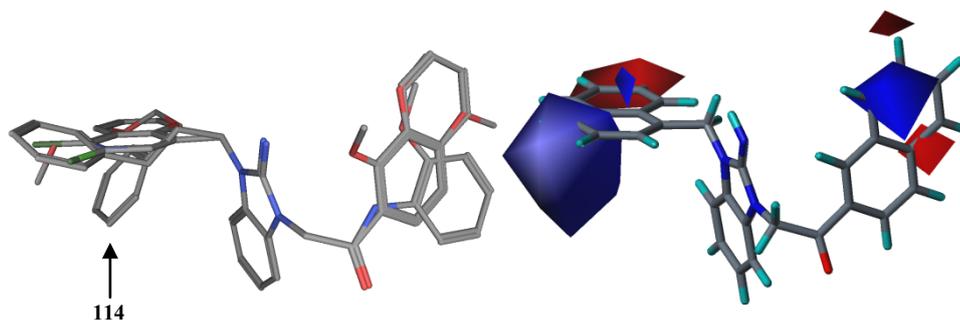


Abbildung 6.8: Links: Alignment der für die 3D-QSAR verwendeten Verbindungen. Rechts: Beispiel der graphischen Auswertung des erhaltenen hydrophoben CoMSIA Modells der MRP1-Inhibitoren, einschließlich 117 als aktivste Verbindung. Blau: hydrophob ungünstig; rot: hydrophob begünstigt.

Die besseren Modelle wiesen bei der LOO-Validierung ein  $q^2$  von 0,6-0,8 auf und die nichtvalidierten Modelle besaßen ein  $R^2$  von  $> 0,9$  (Abbildung 6.9). Während der LMO-Validierung erwiesen sich diese als sehr robust. Es konnten 30-50 % der Verbindungen ausgeschlossen werden,

bevor sich die Vorhersagekraft der Modelle eindeutig verschlechterte. Für eine erleichterte Auswertung der Ergebnisse wurden, wie in Abbildung 6.8 zu erkennen ist, die Konturdiagramme verwendet. Wie schon aus den Korrelationen in Abbildung 6.5 zu erwarten war, ähnelten sich die Konturdiagramme der Modelle eines jeweils gewählten Feldes zwischen MRP1 und MRP2 mehr, als die von P-gp und den MRPs. Dieses ist mit großer Wahrscheinlichkeit im höheren Verwandtschaftsgrad innerhalb der MRPs begründet [4, 160]. Im Allgemeinen ähnelten sich jedoch alle betrachteten Modelle in den wichtigsten Gesichtspunkten. Aus dieser Tatsache konnte gefolgert werden, dass die Verbindungsklasse der 2,3-Dihydro-2-imino-1*H*-benzimidazol-Analoga vermutlich an einer hochkonservierten Domäne der ABC-Transporter binden.

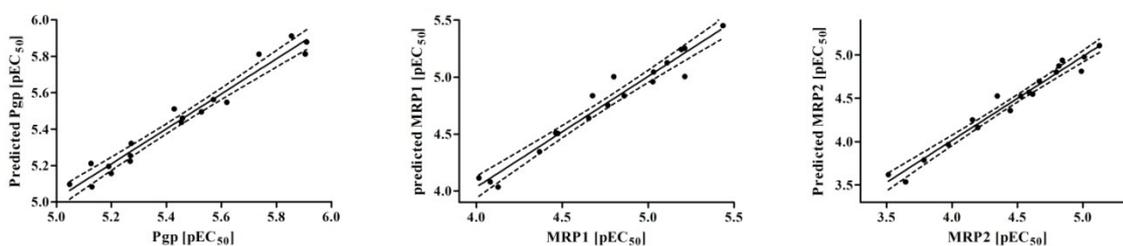


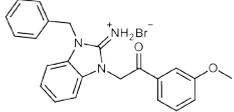
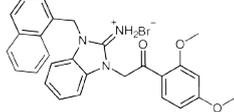
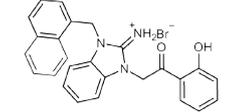
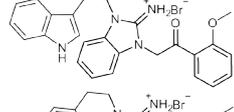
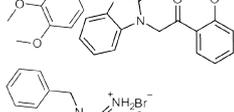
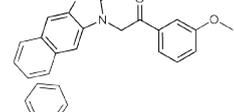
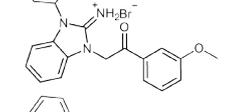
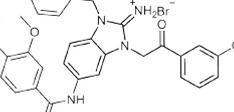
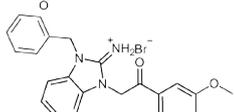
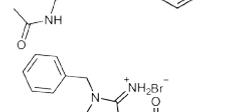
Abbildung 6.9: Korrelation der gemessenen gegen die vorhergesagten Aktivitätswerte der jeweils besten, nichtvalidierten Modelle. Links: P-gp; CoMFA; both; vier Komponenten;  $R^2=0,96$ . Mitte: MRP1; CoMSIA; hydrophob; sieben Komponenten;  $R^2=0,96$ . Rechts: CoMSIA; hydrophob; zehn Komponenten;  $R^2=0,97$ .

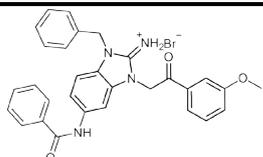
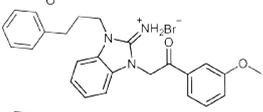
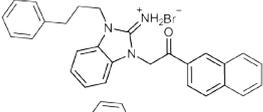
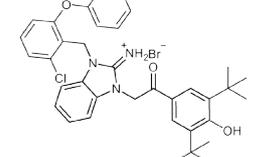
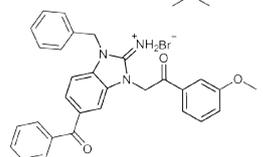
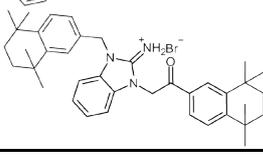
### 6.3.2 Weitere Untersuchungen der 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazole

Da die zuvor zusammengefassten Ergebnisse bzw. ihre Auswertung teilweise auf nur einem Substanzpaar beruhten, wurden zur Bestätigung im Anschluss weitere Verbindungen synthetisiert und getestet. Wegen des Fehlens von Abwandlungen am mittleren aromatischen System, musste ein Teil der späteren Untersuchungen auf diesen Gesichtspunkt fokussiert werden. Weiterhin standen wegen widersprüchlicher Ergebnisse seitens der Beschaffenheit des Linkers **Z** eine Wiederholung einiger funktioneller Assays aus (Tabelle 6.5). Aufgrund der zuvor beschriebenen hohen Korrelation zwischen den MRP1 und MRP2 Aktivitätsdaten und höherer Aktivitäten gegen MRP1, wurde auf eine Testung an MRP2 verzichtet. Ein Teil der Verbindungen wurde nicht an P-gp getestet (Tabelle 6.4). Zur Bestätigung der CoMFA- und CoMSIA-Modelle sollten drei unbekannte, strukturell verschiedene Ethanone (**109**, **143**, **145**) basierend auf entsprechenden Vorhersagen synthetisiert und anschließend an MRP1 getestet werden (Tabelle 6.6). Um eine genauere Aussage hinsichtlich der Selektivität der 2,3-Dihydro-2-imino-1*H*-benzimidazol-Analoga treffen zu können, wurde des Weiteren eine Auswahl von elf strukturell verschiedenen Verbindungen mittels des Hoechst 33342 Assays an den BCRP exprimierenden MCF-7 MX Zellen charakteri-

siert (Tabelle 6.7). Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser ausstehenden Fragestellungen vorgestellt und bewertet. Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse der MRP1-Testung genauer beleuchtet. Es wird zu einem späteren Zeitpunkt auf den Effekt gegenüber den übrigen Transportern eingegangen (Tabelle 6.4, Tabelle 6.5).

Tabelle 6.4: Ergebnisse des Calcein-AM Assays an 2008 MRP1 Zellen. Angegeben sind die Mittelwerte von drei unabhängigen Versuchen. Als Standard diente anfangs Cyclosporin A ( $pEC_{50} = 5,35 \pm 0,05$ ), später **129** [ $71, 161$ ].

Substanz	Struktur	MRP1
		[ $pEC_{50} \pm SD$ ]
109		4,443 ± 0,095
131		5,179 ± 0,049
132		5,092 ± 0,031
133		4,517 ± 0,150
134		4,239 ± 0,083
135		4,949 ± 0,078
136		n.a.
137		n.a.
138		n.a.
139		4,623 ± 0,076

Substanz	Struktur	MRP1
		[pEC <sub>50</sub> ± SD]
140		4,564 ± 0,018
141		4,733 ± 0,053
142		n.a.
143		5,450 ± 0,138
144		n.a.
145		toxisch

Mit den erhaltenen biologischen Daten der neuen Verbindungen können die meisten der zuvor getätigten Aussagen bestätigt werden. Bei **133** und **134**, die wie **114** an Position 3 über einem Ethyllinker verfügen kann eine eindeutige Aktivitätsminderung beobachtet werden. Hingegen ist **109** mit einer benzyllischen Substruktur im Vergleich zu **141** (C<sub>3</sub>-Linker) schwächer wirksam. Überraschender Weise zeigt **142** jedoch keinen inhibitorischen Effekt gegenüber MRP1. Es kann hier gemutmaßt werden, dass die Substanz aufgrund schlechterer Löslichkeit bereits während der Messung im Puffer präzipitierte und somit kein Effekt beobachtet werden konnte. Hiermit kann die Hypothese aus Abbildung 6.8 bekräftigt werden, dass aufgrund einer ungünstigen Konformation des C<sub>2</sub>-Linkers die Aktivität der Substanzen vermindert wird. Die anfangs als essentiell eingestufte sp<sup>2</sup>-hybridisierte H-Akzeptor-Funktion am Linker **Z** (Abbildung 6.10, Keton bzw. Amid) ist nach den erhaltenen Ergebnissen neu zu bewerten (Tabelle 6.5). Es konnte nach Reduktion der Ketofunktion zum korrespondierenden Alkohol eine deutliche Aktivitätsminderung um ca. eine halbe logarithmische Einheit nachgewiesen werden (**129**→**149**). Dieses Phänomen könnte sowohl auf die neu entstandene H-Donor-Funktion als auch die neue räumliche sp<sup>3</sup>-konfigurierte Konformation zurückgeführt werden. Erstaunlicher Weise besitzen die vollständig reduzierten Alkylverbindungen gegenüber MRP1 dieselben Aktivitätsniveaus wie die entsprechenden Ethanone

(**106**→**150**; **114**→**152**). An dieser Stelle sei hervorzuheben, dass **152** im Vergleich zu **114** sogar einen signifikant stärkeren Effekt besitzt. Im Gegensatz zu **114** (Abbildung 6.8) ist diese Verbindung möglicherweise aufgrund der flexibleren Seitenkette in der Lage, das Bindungsareal des Transporters besser zu belegen. Im Allgemeinen kann der Abstand zwischen den aromatischen Systemen jedoch sehr variabel ausfallen. So sind Substanzen aktiv, bei denen die jeweilige Linkerlänge zwischen einem und drei Atomen variiert.

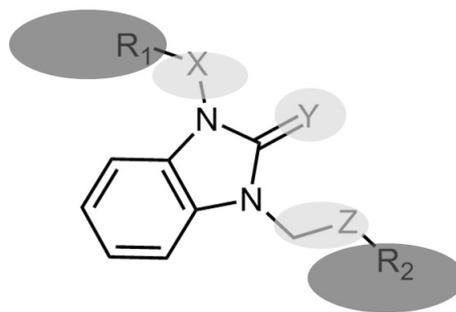


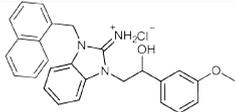
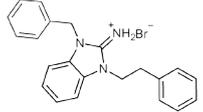
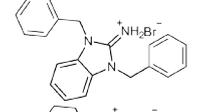
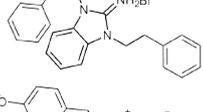
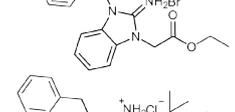
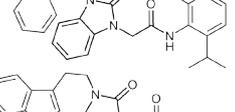
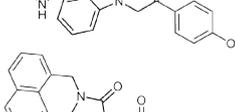
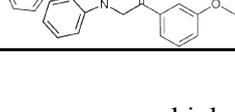
Abbildung 6.10: Übersicht der essentiellen Strukturen der 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazole als Inhibitoren von P-gp, MRP1 und MRP2.

Anhand der Substanz **153** konnte ergänzend zu **104** und **105** gezeigt werden, dass auch der an Linker **Z** (Abbildung 6.10, **R**<sup>2</sup>) befindliche aromatische Substituent, als essentiell einzuordnen ist. Die Vergrößerung dieses aromatischen Systems ist im Allgemeinen mit einer Aktivitätserhöhung verbunden. Dieser Erweiterung sind jedoch Grenzen gesetzt. Mit einer zu extremen Erweiterung der Molekülgröße bzw. Lipophilie kann bei einer Vielzahl von Verbindungen ein Wirkverlust beobachtet werden (**113**, **124**, **127**, **145**). Aufgrund der gewonnenen biologischen Daten kann bei einigen dieser Verbindungen auf ein gewisses akut toxisches Potential geschlossen werden. Auf der anderen Seite konnten kleinere Verbindungen problemlos bis in den niedrigen millimolaren Bereich eingesetzt werden (**114**, **105**). Dieser Sachverhalt wurde jedoch nicht weiter untersucht.

Weiterhin kann aus Tabelle 6.5 entnommen werden, dass der Austausch des Stickstoffs (**Y**) gegen Sauerstoff bei allen Verbindungen zu einem absoluten Wirkverlust führt (**159**, **160**). Die Existenz eines H-Donors kann hiermit als essentiell vorausgesetzt werden. An dieser Stelle sei festzuhalten, dass mit dem Austausch die Basizität dieser Substruktur drastisch vermindert wird (Guanidin→Harnstoff). Es ist zu erwägen, ob, wie innerhalb der Dissertation von Dr. Stefan Leyers bereits postuliert wurde, eine kationische Substruktur in Betracht gezogen werden könnte. Dieses Kation könnte mit negativ geladenen Aminosäuren wie Glutamat des Transportes interagieren.

Die strukturellen Abwandlungen des mittleren aromatischen Systems liefern widersprüchliche Ergebnisse. Durch eine Erweiterung um einen kondensierten Benzen-Ring, kann eine eindeutige Aktivitätssteigerung beobachtet werden (**109**→**135**). Das Einbringen nicht planarer Substituenten führt auf der einen Seite bei 60 % der Verbindungen zu einem vollständigen Verlust der MRP1 inhibierenden Wirkung (**137**, **138**, **144**). Auf der anderen Seite verfügen jedoch die strukturell vergleichbaren Verbindungen **139** und **140** über einen mäßigen, jedoch eindeutigen inhibitorischen Effekt.

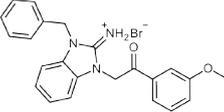
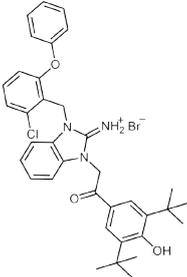
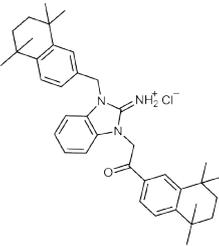
Tabelle 6.5: Biologische Aktivität der 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazole gegenüber P-gp und MRP1. Als Testsystem diente der Calcein-AM Assay. Es werden die pEC<sub>50</sub>-Werte ± SD als Mittelwerte aus mindestens drei unabhängigen Versuchen angegeben. Mit „n.a.“ bezifferte Verbindungen besitzen keine Aktivität an dem Transporter (pEC<sub>50</sub> < 4) und „n.b.“ bezifferte wurden nicht getestet. Als Standard diente für P-gp Verapamil (pEC<sub>50</sub> = 5,16 ± 0,04) und für MRP1 **129** (pEC<sub>50</sub> = 5,90 ± 0,02) [71, 134].

Substanz	Struktur	P-gp	MRP1
		A2780 Adr	2008 MRP1
<b>149</b>		n.b.	4,667 ± 0,126
<b>150</b>		4,064 ± 0,088	4,598 ± 0,119
<b>151</b>		n.a.	4,695 ± 0,040
<b>152</b>		4,262 ± 0,115	4,618 ± 0,013
<b>153</b>		n.b.	n.a.
<b>156</b>		n.b.	4,997 ± 0,012
<b>159</b>		n.b.	n.a.
<b>160</b>		n.b.	n.a.

In Tabelle 6.6 sind die gemessenen biologischen Aktivitätswerte von drei ausgewählten Derivaten den aus der zuvor beschriebenen 3D-QSAR vorhergesagten gegenübergestellt. Leider konnte für **145** aufgrund der vermutlichen Toxizität keine aussagekräftige Konzentrations-Effekt-Kurve ermittelt werden. Hervorzuheben ist **143**. Mit dieser Verbindung konnte erfreulicherweise

die Güte und Robustheit der ausgewählten Modelle bestätigt werden. Obwohl diese Verbindung mit dem nicht planaren aromatischen System ( $R^1$ ) und der unbekanntenen Substitution des anderen Aromaten ( $R^2$ ) strukturell stärker abweicht, lagen insbesondere die mittels CoMSIA vorhergesagten Aktivitätswerte sehr nahe an den tatsächlich gemessenen Werten.

Tabelle 6.6: Vergleich der im Calcein-AM Assay mit 2008 MRP1 ermittelten  $pEC_{50}$ -Werte mit den vorhergesagten Aktivitätswerten unter Verwendung ausgewählter 3D-QSAR Modelle.

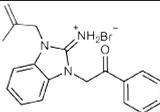
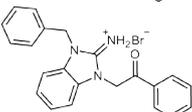
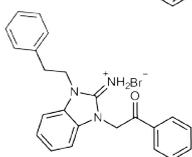
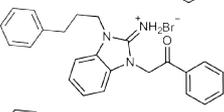
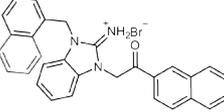
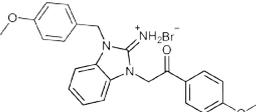
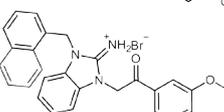
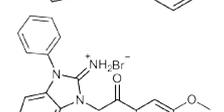
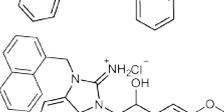
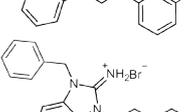
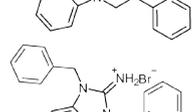
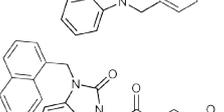
Substanz	Struktur	MRP1	CoMFA	CoMSIA	CoMSIA
		ermittelt	s; n= 4	s; n= 3	h; n= 7
109		4,443	4,792	4,844	4,750
143		5,450	5,096	5,640	5,580
145		toxisch	5,063	6,475	5,625

Felder: s-sterisch; h-hydrophob. Statistische Parameter: n-optimale Anzahl an Komponenten.

### 6.3.3 Testung an BCRP

Um umfassendere Aussagen hinsichtlich der Selektivität zu treffen, wurde eine Auswahl strukturell verschiedener Derivate aus der Substanzbibliothek zusätzlich an BCRP getestet (Tabelle 6.7). Die Aktivitäten liegen bei den MRPs und BCRP auf etwa demselben Niveau im mikromolaren Bereich. Aufgrund der Existenz potenterer Inhibitoren ist diese Substanzklasse gegenüber BCRP nur schwach bis mäßig wirksam einzuordnen [162]. Wie bereits zwischen P-gp, MRP1 und MRP2 können auch hier Korrelationen der Aktivitätswerte gegenüber den verschiedenen zuvor untersuchten Transportern und BCRP festgestellt werden (Abbildung 6.11). Innerhalb der Ethanon-Reihe wiesen die meisten Verbindungen einen inhibitorischen Effekt auf. Wie bei MRP1 sind auch im Fall von BCRP beide aromatische Systeme essentiell für die Wirkung (**104**).

Tabelle 6.7: Erhaltene Aktivitätsdaten für BCRP im Vergleich zu den bereits ermittelten P-gp- und MRP1-Daten (Tabelle 6.3 bis Tabelle 6.5). Als Testsystem diente der Hoechst 33342 Assay unter Verwendung von MCF-7 MX Zellen. Als Standard diente XR9577 ( $pEC_{50} = 6,05 \pm 0,06$ ) [135].

Substanz	Struktur	BCRP	P-gp	MRP1
		[ $pEC_{50} \pm SD$ ]	[ $pEC_{50}$ ]	[ $pEC_{50}$ ]
104		n.a.	4,039	n.a.
106		$4,397 \pm 0,074$	5,126	4,462
114		$4,650 \pm 0,043$	5,269	4,081
115		$4,859 \pm 0,086$	5,458	4,675
117		$5,375 \pm 0,018$	5,736	5,436
119		$4,772 \pm 0,076$	5,048	4,576
129		$5,339 \pm 0,093$	5,904	5,193
136		$4,444 \pm 0,122$	n.b.	n.a.
149		$4,897 \pm 0,134$	n.b.	4,641
150		$4,499 \pm 0,027$	4,064	4,618
151		n.a.	n.a.	4,564
160		n.a.	n.b.	n.a.

Erstaunlicher Weise besitzt, die an MRP1 inaktive Substanz **136**, eine eindeutige Hemmwirkung. Hier sei noch einmal zu erwähnen, dass neben der veränderten räumlichen Ausrichtung des

Aromaten an Position 3 auch die Basizität der guanidinischen Substruktur herabgesetzt wird. Dies weist auf ein unterschiedliches Bindungsverhalten der Verbindungen in Abhängigkeit des jeweiligen Transporters hin. Da auch bei BCRP das Harnstoff-Derivat (160) inaktiv ist, scheint wie bei P-gp und MRP1 die guanidinische Struktur essentieller Bestandteil zu sein.

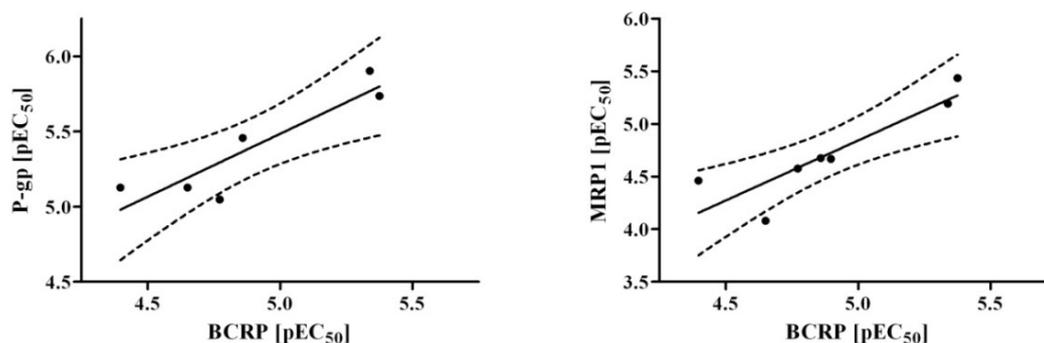


Abbildung 6.11: Darstellungen der Korrelationen der Aktivitätswerte zwischen P-gp, MRP1 und BCRP. Links: Korrelation von P-gp gegen BCRP ( $R^2=0,82$ ) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls. Rechts: Korrelation von MRP1 gegen BCRP ( $R^2=0,79$ ) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls.

Für den größten Teil der hergestellten Verbindungen konnte eine Inhibition aller getesteter Transporter auf vergleichbarem Niveau nachgewiesen werden. Somit sind sie als Inhibitoren mit breitem Wirkspektrum gegenüber P-gp, MRP1, MRP2 und BCRP im mikromolaren Bereich einzuordnen. Es ist zu vermuten, dass mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auch für andere Vertreter der MRP-Familie eine Inhibition nachgewiesen werden kann. Wegen der korrelierenden Aktivitätswerte wurde bereits in der Einführung zu diesem Kapitel die These aufgestellt, dass diese Vertreter vermutlich mit einer höher konservierten Domäne des Proteins interagieren. Diese Vermutung kann mit den neu gewonnenen BCRP-Daten weiter bekräftigt werden (Abbildung 6.11).

Es muss ebenfalls festgehalten werden, dass dennoch gewisse Unterschiede bestehen. Durch gezielte Veränderungen des Grundgerüsts kann die Selektivität dieser Verbindungsklasse eindeutig beeinflusst werden. So kann durch ein Entfernen des aromatischen Systems an Position 3 eine reine P-gp-Selektivität erreicht werden. Ebenfalls ist es möglich, die Wirkung auf BCRP zu fokussieren (**136**). Aufgrund fehlender Daten kann eine potentielle reine BCRP-Selektivität jedoch nicht abschließend identifiziert werden. Da diese Verbindungsklasse als selektive BCRP-Inhibitoren wegen ihrer mäßigen Potenz nur von geringerem Interesse ist, wurde dies nicht weiter untersucht [162].

Als eine der wichtigsten Substanzen aus dem gesamten Verbindungssatz ist **151** hervorzuheben. Da für diese Verbindung weder eine Aktivität an P-gp ( $pEC_{50} < 4$ ) oder BCRP ( $pEC_{50} < 4$ ), jedoch für MRP1 ( $pEC_{50} = 4,70 \pm 0,04$ ) nachgewiesen werden konnte, wurden zusätzlich Untersuchungen an MRP2 durchgeführt. Analog zu MRP1 wurden die Versuche mittels des Calcein-AM Assays an MDCKII MRP2 Zellen durchgeführt [71]. Überraschender Weise kann auch bei MRP2 keine Aktivität dieser Verbindung nachgewiesen werden ( $pEC_{50} < 3,5$ ). Daher kann aus den gewonnenen Daten eine reine MRP1-Selektivität postuliert werden.

### 6.3.4 Zusammenfassung und Ausblick

Wie in den letzten Abschnitten beschrieben, konnten Inhibitoren mit breitem Wirkspektrum synthetisiert werden. Ausgehend von Verbindung **3** ist es gelungen, die Aktivität zu verzehnfachen (**117**, **143**). Der inhibitorische Effekt der Ethanone liegt bei MRP1, MRP2 und BCRP ungefähr auf demselben Niveau, bei P-gp liegt er etwas höher. Das Wirkspektrum konnte durch systematische Modifikation des Grundgerüsts beeinflusst werden. Die erstellten Modelle der 3D-QSAR erwiesen sich als zuverlässig. Erfreulicherweise konnte wie beabsichtigt am Schluss dieser Arbeit eine Verbindung (**151**) identifiziert werden, die im mittleren mikromolaren Bereich selektiv MRP1 hemmt ( $pEC_{50} = 4,70 \pm 0,04$ ). Dies stellt einen interessanten Ansatzpunkt für neue Untersuchungen dar. Hauptaugenmerk sollte hier mittels einiger Derivate die Bestätigung der Selektivität sein. Im Nachfolgenden wäre es interessant den Grund der Selektivität zu klären.

## 6.4 2-Arylamino-1*H*-benzimidazole als neuartige Inhibitoriklasse von BCRP

### 6.4.1 Einführung

Die Substanzbibliothek mit 18 Verbindungen stellt die Grundlage zur Erschließung einer möglichen neuen Substanzklasse dar. Es sollten Rückschlüsse auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen gezogen werden können. Prinzipiell wurde die gesamte Substanzbibliothek auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber P-gp, MRP1 und BCRP getestet. Einige Replikate wurden dankenswerterweise von den Technischen Assistenten übernommen. An dieser Stelle sei bereits erwähnt, dass alle Substanzen an MRP1 inaktiv sind. Gegenüber den anderen Transportern konnten dagegen für einige Verbindungen inhibitorische Eigenschaften beobachtet werden. An P-gp sind insgesamt sechs Verbindungen aktiv, an BCRP elf (Tabelle 6.8). Das Aktivitätsintervall umfasst den oberen bis unteren mikromolaren Bereich, wobei die Aktivität der Substanzen, die an P-gp und BCRP einen inhibitorischen Effekt zeigen, auf ungefähr demselben Niveau liegt. In Abbildung 6.12 sind exemplarisch für **224** Dosis-Wirkungskurven jeweils eines Versuches mit P-gp (links) und BCRP (rechts) abgebildet.

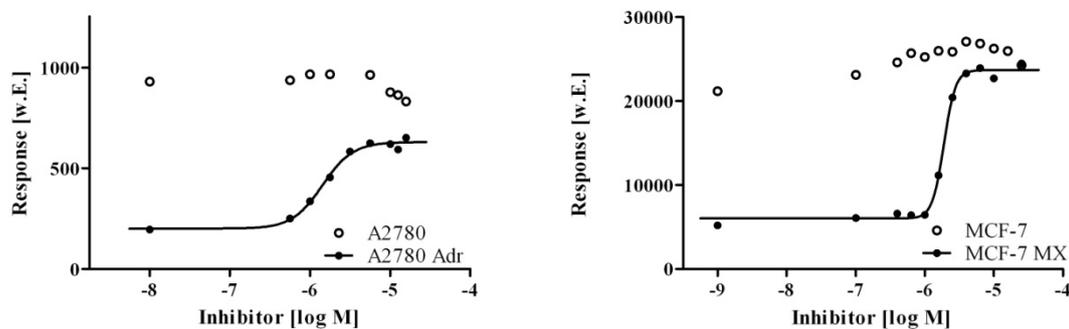
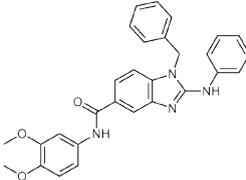
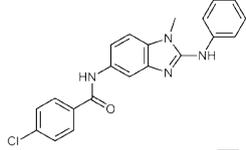
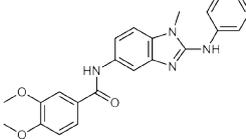
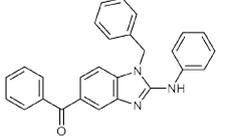
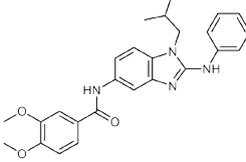
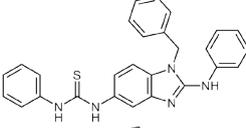
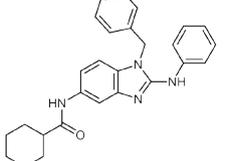
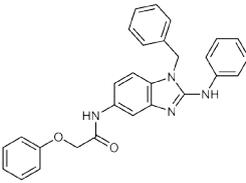
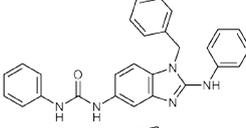
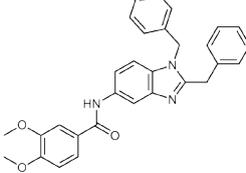


Abbildung 6.12: Dosis-Wirkungskurven von **224**. Links: P-gp mittels des Calcein-AM Assays; Rechts: BCRP mittels des Hoechst 33342 Assays.

Bei einigen Versuchen mit den A2780 Zellen konnte ein Abfall des Fluoreszenzanstieges im Calcein-AM Assay beobachtet werden. Da dieser Assay ebenfalls als Zellvitalitäts-Assay verwendet wird, könnte dieser Abfall auf ein gewisses akut toxisches Potential dieser Verbindungsklasse hindeuten [157, 163]. In dieser Arbeit wurden jedoch keine weiteren speziellen Toxizitätsuntersuchungen wie der MTT-Assay durchgeführt [157].

Tabelle 6.8: Hemmwirkung der 2-Arylamino-1H-benzimidazole an P-gp und BCRP. Die Verbindungen waren gegenüber MRP1 inaktiv. Als Testsystem diente der Calcein AM Assay für P-gp und MRP1. Der Hoechst 33342 Assay wurde für BCRP verwendet. Es sind die pEC<sub>50</sub>-Werte ± SD als Mittelwerte aus mindestens drei unabhängigen Versuchen angegeben. Mit „n.a.“ bezifferte Verbindungen besitzen keine Aktivität bezüglich des Transporters (pEC<sub>50</sub> < 4). Als Standard diente für P-gp Verapamil (pEC<sub>50</sub> = 5,16 ± 0,04) für MRP1 **129** und für BCRP XR9577 (pEC<sub>50</sub> = 6,05 ± 0,06) [71, 134, 135].

Substanz	Struktur	P-gp	BCRP
		[pEC <sub>50</sub> ± SD]	[pEC <sub>50</sub> ± SD]
75		4,601 ± 0,017	4,387 ± 0,116
219		n.a.	n.a.
220		n.a.	n.a.
221		n.a.	5,816 ± 0,032
222		5,440 ± 0,144	5,527 ± 0,067
223		n.a.	6,204 ± 0,048
229		n.a.	5,163 ± 0,101
230		n.a.	uneindeutig

Substanz	Struktur	P-gp	BCRP
		[pEC <sub>50</sub> ± SD]	[pEC <sub>50</sub> ± SD]
224		5,585 ± 0,158	5,790 ± 0,056
225		n.a.	n.a.
226		n.a.	4,522 ± 0,029
227		n.a.	uneindeutig
228		n.a.	5,432 ± 0,058
234		n.a.	n.a.
233		n.a.	n.a.
236		5,526 ± 0,141	5,989 ± 0,055
235		5,988 ± 0,299	5,923 ± 0,022
209		5,874 ± 0,090	5,801 ± 0,020

### 6.4.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Aus Tabelle 6.8 kann bereits erkannt werden, dass eine gewisse strukturabhängige Selektivität der Substanzen gegenüber P-gp und BCRP besteht. Diese Unterschiede werden später mittels der erstellten Pharmakophore verdeutlicht. Wie bereits erwähnt liegen die Aktivitätswerte gegenüber P-gp und BCRP in der gleichen Größenordnung. Weiterhin kann eine Korrelation zwischen den P-gp- und BCRP-Aktivitätswerten mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,81 ermittelt werden (Abbildung 6.13). Durch Ausschluss von **236** kann die Güte dieser Korrelation noch auf ein  $R^2$  von 0,92 gesteigert werden. Deshalb und aufgrund der relativ geringen Anzahl aktiver Verbindungen gegenüber P-gp wird im Folgenden verzichtet, die Daten separat auf detaillierte Weise zu diskutieren.

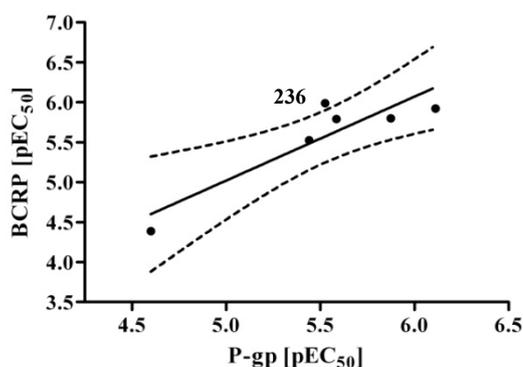


Abbildung 6.13: Darstellung der Korrelation zwischen den P-gp- und BCRP-Aktivitätswerten ( $R^2=0,81$ ) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls.

Aus den in Tabelle 6.8 dargestellten Ergebnissen können Rückschlüsse auf die wahrscheinlich essentiellen Merkmale dieser Verbindungsklasse gezogen werden. Wie anhand von **75**, **119**, **220** und **225-226** zu erkennen ist, müssen die Verbindungen ein bestimmtes minimales Molekülvolumen einnehmen, um einen inhibitorischen Effekt gegenüber BCRP ausüben zu können. Wegen des Fehlens einer aromatischen Partialstruktur bei **75** an  $R^3$  und **226** an  $R^2$  (Abbildung 6.14) besitzen beide Verbindungen nur noch einen gewissen schwachen inhibitorischen Effekt, der deutlich um das ungefähr Zehnfache erniedrigt ist. Für  $R^1$  (Abbildung 6.14) konnte mit **220** und **233** eindeutig gezeigt werden, dass an dieser Position ein aromatisches System absolut essentiell ist. Ergänzend kann für diese Position festgehalten werden, dass elektronenarme Substituenten, die über keine weiteren H-Akzeptoren verfügen, bevorzugt sind (**221**↔**222**). Für BCRP ist an Position  $R^2$  ein voluminöser, hydrophober Rest vollkommen ausreichend (**228**). Dies stellt im Vergleich zur Wirkung auf P-gp einen eindeutigen Unterschied dar. Da **228** mit dem Isobutyl-Substituenten keinen modulatorischen Einfluss auf P-gp besitzt, kann hiermit die Selektivität der

Verbindungen direkt gesteuert werden. Für  $R^3$  kann dies bezüglich keine Aussage getätigt werden, da keine entsprechende Substanz synthetisiert wurde. **230** veranschaulicht, dass einer Vergrößerung der Inhibitoren sowohl von P-gp als auch von BCRP gewisse Grenzen gesetzt sind.

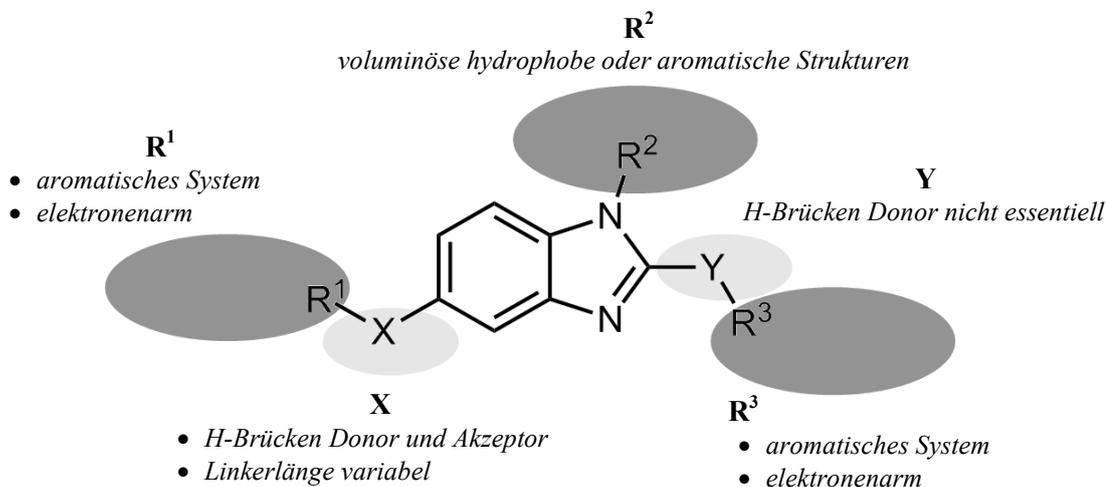


Abbildung 6.14: Übersicht der essentiellen Strukturen der 2-Arylamino-1H-benzimidazole als Inhibitoren von BCRP.

Bezüglich des Linkers  $X$  (Abbildung 6.14) kann festgehalten werden, dass dieser hinsichtlich seiner Länge und Flexibilität variabel ausfallen kann. So zeigen sowohl unterschiedliche Carbonsäureamide als auch Harnstoffderivate einen Effekt (**221-229**, **224**, **226**, **228**; **236**; **235**). Als elementar ist dabei die Existenz einer Wasserstoffbrücken-Donor-Akzeptor-Struktur anzusehen. Weder Substanzen mit einer reinen Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Funktion (**227**), noch solche mit fast reinen Donor-Eigenschaften (**234**) können BCRP beeinflussen. Mit dem Substanzpaar **222** und **224** kann auf eine Bevorzugung der Musterreihenfolge geschlossen werden. So ist bei **224** mit umgekehrter H-Donor-Akzeptor Reihenfolge eine leichte Aktivitätssteigerung sichtbar.

Aufgrund der vorliegenden Daten wird der Einfluss der Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Struktur in Position 3 auf die inhibitorische Aktivität zusammen mit dem Linker  $Y$  an Position 2 und  $R^3$  betrachtet. An dieser Partialstruktur scheint eine gegenseitige Beeinflussung zu existieren. Für die verschiedenen Substituenten mit stark konträren elektronischen Einflüssen ( $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{H}$ ;  $\text{NH}_2$ ) in para-Position der Phenylamino-Struktur konnte mit **221**, **223** und **229** eine Korrelation der Aktivitätswerte gegen die  $\sigma$ -Hammett Konstanten mit einem Bestimmtheitsmaß von minimal 0,96 erstellt werden (Abbildung 6.15, rechts) [164]. Es scheint, dass Substituenten mit stark elektronenziehenden Eigenschaften eine Aktivitätssteigerung hervorrufen. Weiterhin ergab sich eine Korrelation mit einem  $R^2$  von 0,62 wenn die Aktivitätswerte mit den chemischen Verschiebungen des  $^{13}\text{C}$ -NMR an Position C2 verglichen werden (Abbildung 6.15, links). Wegen des strukturellen

Unterschiedes an dieser Partialstruktur, wurde **209** von der Auswertung ausgeschlossen. Vergleichbare Korrelationen anderer benachbarter quartärer Kohlenstoffe wie Position 3a oder 7a oder des NH-Signals an Position 2 führten entgegen der Erwartungen nicht zu vergleichbaren Ergebnissen. Obgleich die Korrelation des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Shifts an Position C2 von ihrer Güte nur als mäßig einzustufen ist, weisen die angesprochenen Aspekte auf ein gemeinsames Phänomen hin. So könnten diese beiden untersuchten Parameter als ein Surrogat bezüglich der Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Eigenschaften oder der Basizität dieser Substruktur dienen.

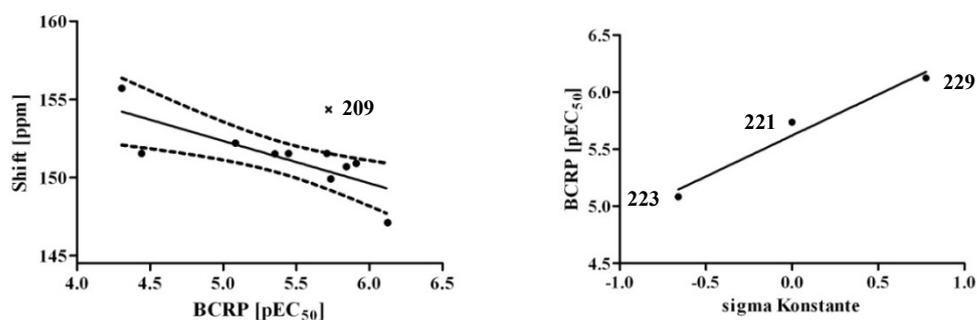


Abbildung 6.15: links: Korrelation einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls der BCRP-Aktivitätswerte gegen die chemischen Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR an Position C2;  $R^2=0,62$ . rechts: Korrelation der BCRP-Aktivität gegen die  $\sigma$ -Hammett Konstanten;  $R^2=0,96$ .

Wie bereits in Kapitel 1.4.2 erwähnt wurde, wird angenommen, dass viele Modulatoren von der Plasmamembran aus mit den entsprechenden Transportern interagieren. Da lediglich neutrale Moleküle in die Plasmamembran diffundieren können, könnte die Basizität der vorhandenen Guanidinstruktur somit indirekt Einfluss auf die Aktivität der Verbindungen ausüben. Aufgrund experimenteller Ergebnisse zur Bestimmung der Basizität von **220** mittels des SiriusT3 durch potentiometrische Titration ( $\text{pK}_s=5,3$ ) und Berechnung mit *ACD Version 5.09* ( $\text{pK}_s=6,47 \pm 0,31$ ) und *Instand JChem Version 5.3.8* ( $\text{pK}_s=6,2$ ), wird der  $\text{pK}_s$ -Wert der Guanidinpartialstruktur dieser Substanz in einen Bereich von ungefähr 5,5-6,0 eingeordnet. Da diese Substruktur in allen potenten Inhibitoren vertreten ist, kann basierend auf den vorhandenen Daten die Basizität aller Verbindungen in einem  $\text{pK}_s$ -Bereich von 5,5-6,0 eingestuft werden. Somit wäre bei allen charakterisierten Substanzen davon auszugehen, dass bei physiologischem pH-Wert der größte Anteil von mehr als 95 % im unprotonierten Zustand vorliegt. Somit würde die Beeinflussung der Basizität durch Substituenten nur eine untergeordnete Rolle hinsichtlich der Aktivität dieser Verbindungsklasse besitzen. So ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die beobachteten elektronischen Effekte (Abbildung 6.15) einen entscheidenden Einfluss auf den Wasserstoffbrücken-Akzeptor an Position 3 haben.

Wie bereits im vorherigen Absatz angesprochen, kann die Lipophilie von Substanzen Einfluss auf ihre biologische Aktivität besitzen [165, 166]. Wegen des vermutlich geringen Einfluss der Basizität wurde anstelle des logD-Wertes nach einem Zusammenhang zwischen inhibitorischen Effekt und  $\log P^{(o/w)}$  untersucht. Die logP-Werte wurden hierfür von MOE berechnet. Wie in Abbildung 6.16 zu erkennen ist, konnte eine eindeutige Korrelation nachgewiesen werden ( $R^2 = 0,89$ ). Hierbei musste keine Verbindung ausgeschlossen werden.

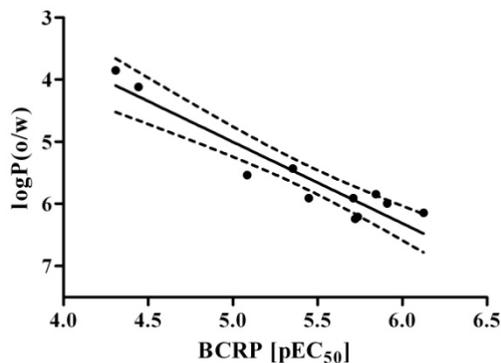


Abbildung 6.16: Korrelation einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervall der BCRP-Aktivitätswerte gegen die logP-Werte;  $R^2 = 0,89$ .

### 6.4.3 Pharmakophor-Erstellung

Wie bereits im vorherigen Kapitel detailliert beschrieben, können aus den Aktivitätswerten der Substanzen gegenüber P-gp und BCRP Rückschlüsse hinsichtlich der essentiellen Substrukturen gezogen werden, wobei Unterschiede zwischen P-gp und BCRP auffallen. Um dies zu verdeutlichen wurde jeweils für P-gp und BCRP ein Pharmakophormodell erstellt. Die Vorgehensweise ist in Kapitel 5.2 und Kapitel 8.3 detailliert beschrieben. Da anscheinend mehrere Unterschiede hinsichtlich der strukturellen Voraussetzungen für eine P-gp oder BCRP inhibitorische Aktivität bestehen, wurde jeweils ein unabhängiges Alignment für jeden Transporter erstellt (Abbildung 6.17 und Abbildung 6.18). Weil mit dem BCRP Datensatz zusätzlich eine CoMFA und CoMSIA durchgeführt werden sollte, wurden zwei verschiedene Alignments generiert, die sich in der Konformation von **224** unterscheiden. Mit Alignment A wurde eine optimale Überlagerung der aromatischen Systeme erzielt (Abbildung 6.18, oben), während für Alignment B der Fokus auf die Wasserstoffbrücken-Donor-Akzeptor-Strukturen gerichtet war (Abbildung 6.18, unten).

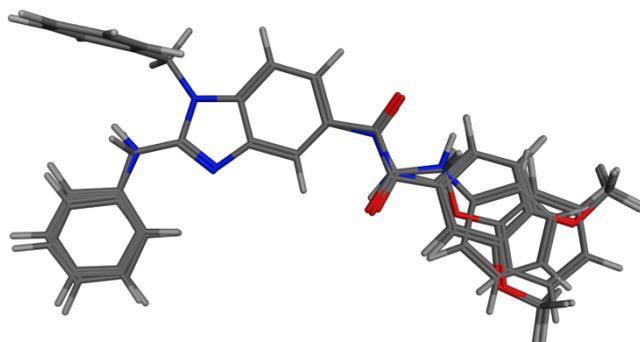


Abbildung 6.17: Alignment der gegenüber P-gp aktiven ( $pEC_{50} > 5$ ) Verbindungen.

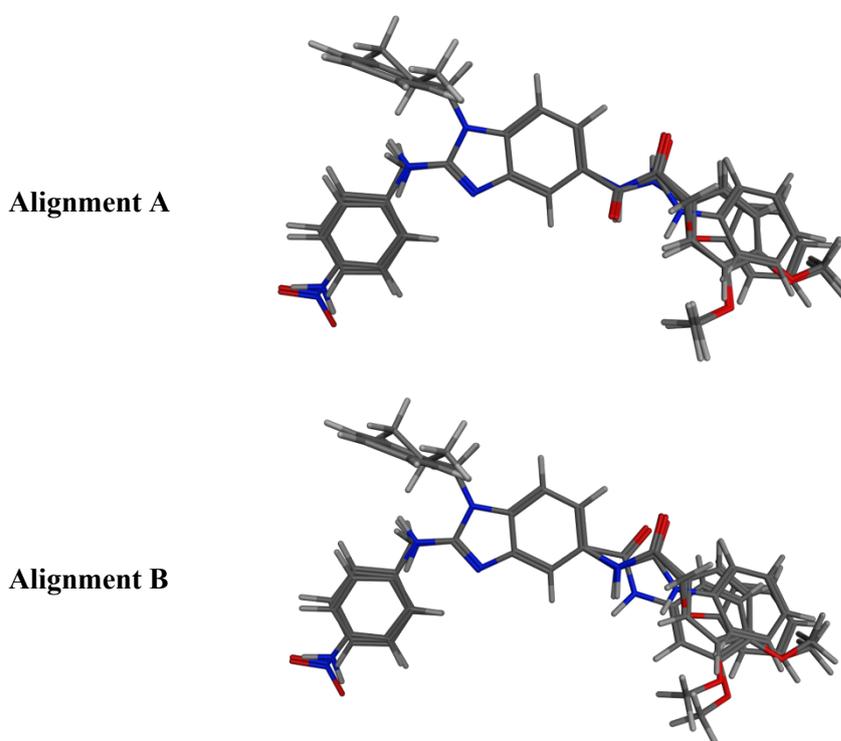


Abbildung 6.18: Oben: Alignment A der gegenüber BCRP aktiven Verbindungen. Unten: Alignment B der gegenüber BCRP aktiven Verbindungen.

Das Pharmakophormodell für BCRP wurde ausgehend von Alignment A erstellt. Aus den beiden Pharmakophoren stellten sich zwei bedeutende Unterschiede in den strukturellen Merkmalen zwischen den dualen Inhibitoren (P-gp, BCRP) und den selektiven BCRP Inhibitoren heraus. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt festgehalten wurde, ist für eine P-gp-Inhibition ein aromatisches System ( $R^2$ ) an Position 1 unabdingbar (Abbildung 6.14). Zunächst wurde zusätzlich davon ausgegangen, dass an  $R^1$  eine weitere Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Funktion vorhanden sein muss (75, 221, 222, 224, 236). Mit 235, das an dieser Position keinen Wasserstoffbrücken-Akzeptor besitzt, musste diese These jedoch korrigiert werden. Anhand der erstellten Pharmako-

phore (Abbildung 6.19; Abbildung 6.20), kann weiterhin veranschaulicht werden, dass vermutlich der Abstand zwischen den aromatischen und hydrophoben Systemen einen gravierenden Einfluss auf die Selektivität dieser Verbindungsklasse besitzt (Abbildung 6.19↔Abbildung 6.20).

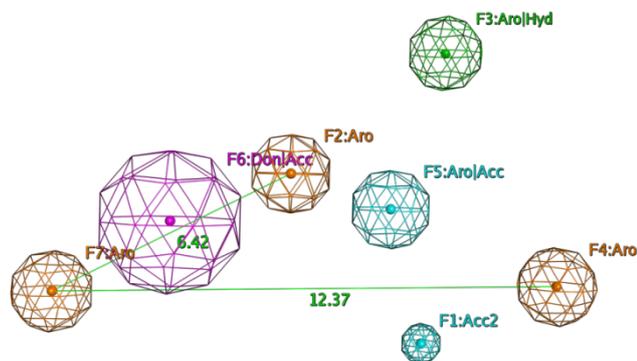


Abbildung 6.19: BCRP-Pharmakophor der 2-Arylamino-1H-benzimidazole.

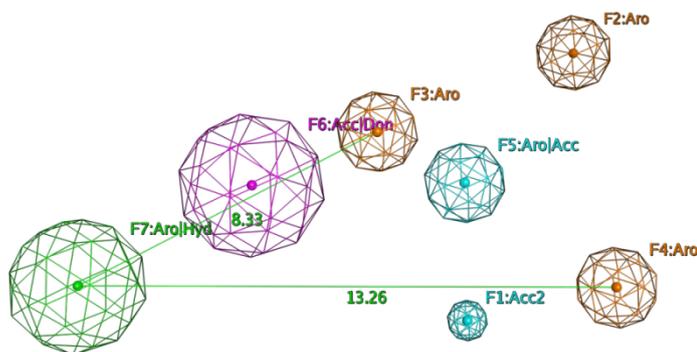


Abbildung 6.20: P-gp-Pharmakophor der 2-Arylamino-1H-benzimidazole mit im Vergleich zum BCRP-Modell vergrößerten Abständen zwischen F7-Aro/Hyd, F2-Aro und F4-Aro.

#### 6.4.4 3D-QSAR

Mit dem Datensatz der elf an BCRP aktiven Verbindungen wurde sowohl eine CoMFA als auch eine CoMSIA durchgeführt. Hierzu wurde, wie in Kapitel 5.3.3 beschrieben, mit den beiden generierten Alignments eine LOO-Validierung durchgeführt. Obwohl der Datensatz als relativ homogen erschien und die Aktivitätsspanne sich über zwei logarithmische Einheiten erstreckte, konnten keine aussagekräftigen Modelle erstellt werden. Für fast alle Modellkombinationen konnte ein  $q^2 < 0$  ermittelt werden (Kapitel 8.3.7, Tabelle 8.3). Um sicherzustellen, dass sich keine der einbezogenen Verbindungen signifikant von den übrigen Molekülen in physikochemischer Hinsicht unterscheidet, wurde im Anschluss mit MOE eine Hauptkomponenten Analyse mit allen 2D- und 3D-Deskriptoren durchgeführt. Es zeigte sich hierbei, dass aus struktureller Sicht widererwar-

tend **223** einen Ausreißer darstellt. Anscheinend besitzt die Nitro-Funktion dieser Substanz einen entscheidenden physikochemischen Einfluss.

Nach Ausschluss dieser Verbindung wurde die CoMFA und CoMSIA wiederholt. Die gelisteten Ergebnisse beider Kreuzvalidierungen können in Kapitel 8.3.7 (Tabelle 8.3, Tabelle 8.4) eingesehen werden. Im Gegensatz zu den im negativen Bereich gebliebenen  $q^2$ -Werten der CoMFA Modelle konnten für einige CoMSIA Modelle  $q^2$ -Werte von etwa 0,5 (Maximum:  $q^2 = 0,56$ ) erreicht werden (Tabelle 6.9). Das beste Modell beruht auf dem reinen hydrophoben Feld dieser Verbindungen. Da wie im vorherigen Abschnitt bereits beschrieben wurde, eine gute Korrelation mit den  $\log P$  ( $^0/w$ )-Werten zu beobachten ist, wird dieses 3D-QSAR-Resultat dadurch weiter bestätigt. Gestützt wird diese Aussage zusätzlich durch die Tatsache, dass nur Modelle positive  $q^2$ -Werte besitzen, in denen das hydrophobe Feld mit vertreten ist. Als Weiteres fällt auf, dass die unterschiedlichen Alignments (**A** und **B**) untereinander zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Es ist daher anscheinend ausreichend, spätere Untersuchungen an Hand eines der beiden gewählten Alignments durchzuführen.

Tabelle 6.9: Tabellarische Darstellung der im positiven Bereich liegenden Ergebnisse der durchgeführten Leave-One-Out Kreuzvalidierung für Alignment A und Alignment B ohne Verbindung **223**.

Felder	LOO A		LOO B	
	$q^2$	n	$q^2$	n
<i>CoMSIA</i>				
e h	0.248	4	0.240	6
e h a	0.230	5	0.207	5
e h d	0.136	6	0.146	7
e h d a	0.106	6	0.123	7
<b>h</b>	<b>0.560</b>	<b>6</b>	<b>0.560</b>	<b>6</b>
<b>h a</b>	<b>0.478</b>	<b>5</b>	<b>0.505</b>	<b>5</b>
h d	0.243	6	0.251	8
h d a	0.162	6	0.229	7
s e h	0.203	4	0.217	6
s e h a	0.194	5	0.179	7
s e h d	0.136	5	0.142	7
s e h d a	0.107	6	0.124	7
<b>s h</b>	<b>0.498</b>	<b>4</b>	<b>0.501</b>	<b>4</b>
<b>s h a</b>	<b>0.430</b>	<b>5</b>	<b>0.455</b>	<b>7</b>
s h d	0.219	6	0.222	7

Felder: b: beide; s: sterisch; e: elektrostatisch; h: hydrophob; a: Wasserstoffbrücken Akzeptor; d: Wasserstoffbrücken Donor.

Statistische Parameter:  $q^2$ : kreuzvalidierter quadrierter Korrelationskoeffizient; n: optimale Anzahl an Komponenten.

Mit der äußerst geringen Anzahl von nur elf bzw. zehn einbezogenen Verbindungen, ist es gelungen, bereits halbwegs aussagekräftige CoMSIA Modelle zu erstellen. Die Güte der besten Modelle erschien indes zu gering, um mit guter Aussicht auf Erfolg an dieser Stelle schon fortfahren

zu können. Zur Gewährleistung robuster Modelle, muss der Datensatz vermutlich auf mindestens die doppelte Anzahl an Substanzen vergrößert werden. Die ausgeschlossene Substanz **223** liefert eine interessante zusätzliche Information. Wie aus der Hauptkomponentenanalyse und nach Ausschluss aus der CoMSIA verbesserten Kreuzvalidierung zu schließen ist, scheint diese Verbindung sich im Vergleich zu den übrigen Substanzen hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften zu unterscheiden. Zusätzlich stellt sie die deutlich aktivste Verbindung innerhalb der Substanzbibliothek dar.

#### 6.4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Für die neue Substanzklasse der 2-Arylamino-1H-benzimidazole konnte eine inhibitorische Aktivität gegenüber P-gp und BCRP nachgewiesen werden. Die aktivsten Verbindungen liegen in einen Bereich von  $pEC_{50}$  5,5-6,2. Trotz der relativ geringen Anzahl an einbezogenen Substanzen lassen sich bereits wichtige Aussagen über strukturelle Einflüsse im Hinblick sowohl auf Aktivität als auch Selektivität treffen. Die ermittelten Korrelationen zwischen der Aktivität und verschiedenen physikochemischen Eigenschaften unterstützen sich gegenseitig in ihrer Aussagekraft. Einschränkung ist zu vermerken, dass einige Aussagen über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen lediglich auf einem Verbindungspaar beruhen.

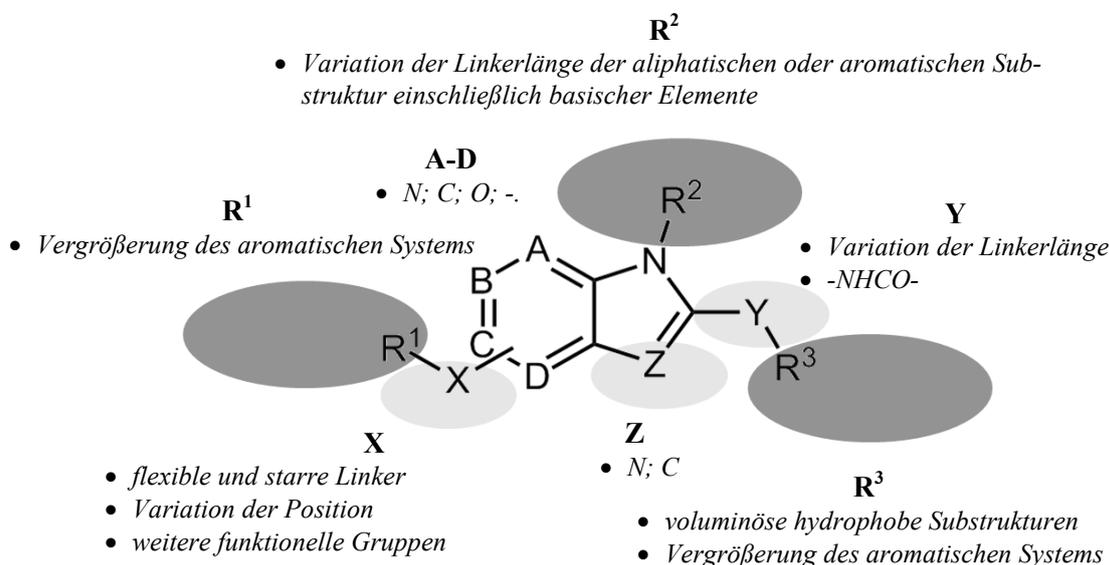


Abbildung 6.21: Übersicht vorgeschlagener struktureller Variationen der neuen Inhibitoriklasse.

Um ein genaueres Bild der Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erlangen, steht aus synthetischer Sicht eine Vielzahl möglicher Abwandlungen der bestehenden Verbindungen aus (Abbildung 6.21). Eine Vergrößerung des aromatischen Systems ist besonders für **R<sup>1</sup>** von Interes-

se. Hiermit könnte für diese Position der Einfluss auf die Selektivität zwischen P-gp und BCRP detaillierter untersucht werden. Ergänzend könnten Heteroaromaten einen entscheidenden Einfluss auf die Aktivität besitzen. Von zentralem Interesse ist das Benzimidazolgerüst. Durch Austausch dieser Substruktur gegen das korrespondierende Benzindol kann letztlich die Notwendigkeit des Wasserstoffbrücken-Akzeptors in Position 3 verifiziert werden. Zusätzlich könnte dieses aromatische System teilweise entfernt bzw. durch verschiedene mono- und bizyklische Heteroaromaten ersetzt werden. Hinsichtlich  $\mathbf{R}^3$  ist zu untersuchen, ob ein aromatisches System zwingend erforderlich ist. An dieser Stelle sollte besonders darauf geachtet werden, dass neben den 2-Arylamino-*IH*-benzimidazolen auch Abkömmlinge von **209** synthetisiert werden.

Durch Darstellung von *N,N'*-(*IH*-benzimidazol-2,*x*-diyl)dibenzamiden können Analoga dargestellt werden (Kapitel 3.8, **215**), die neben einer unterschiedlichen räumlichen Ausrichtung des Aromaten an  $\mathbf{R}^3$  vergleichbare elektronische Eigenschaften wie **223** besitzen. Ausgehend von diesen Derivaten oder von **209** könnte weiterhin der Linker (**Y**) hinsichtlich Flexibilität und Größe variiert werden.

Es kann zusammenfassend festgehalten werden, dass dieser Ansatzpunkt erfolgreich war und eine Fortführung erfolgsversprechend scheint. Neben der Aktivität und Selektivität sollten weitere Aspekte berücksichtigt werden. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Toxizitätsuntersuchungen, sollten die Verbindungen besonders auf ihren Einfluss gegenüber verschiedenen Tyrosinkinasen untersucht werden. Hierbei sollte besonders die von den strukturell ähnlichen Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib und Nilotinib erfasste Zielstruktur (BCR-Abl) im Fokus sein [167].



Zusammenfassend kann aus synthetischer Sicht festgehalten werden, dass sich die eingesetzten Synthesestrategien als sehr robust erwiesen haben. Erfreulicherweise konnten die verschiedenen Endprodukte ausgehend von denselben Vorstufen dargestellt werden (Abbildung 7.1), wodurch sehr zeit- und kosteneffizient gearbeitet werden konnte. Als wichtige Zwischenstufen wurden *N*-substituierte 2-Aminobenzimidazole und *o*-Nitroaniline isoliert. Die Reduktion aromatischer Nitroverbindungen mittels Natriumdithionit erwies sich, verglichen mit der bisher eingesetzten katalytischen Hydrierung, als äußerst vorteilhaft (Kapitel 3.1). Die aus der vorangegangenen Diplomarbeit bekannten Synthesemethoden zur Herstellung der 2,3-Dihydro-2-imino-1*H*-benzimidazole (Kapitel 3.5) und 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazole (Kapitel 3.6) konnten dahingehend optimiert werden, dass das Spektrum an zugänglichen Verbindungen bei zusätzlich gesteigerter Ausbeute und Reinheit erweitert werden konnte.

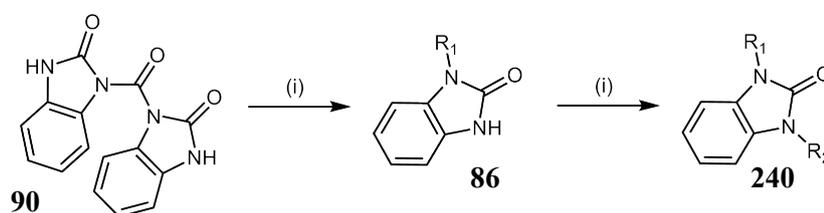


Abbildung 7.2: Neue Synthesestrategie zur Darstellung von asymmetrisch 1,3-disubstituierten 1,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-2-onen. (i) RX, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMF; 60 °C; 12 h.

Aus synthetischer Sicht ist besonders die neue Synthesestrategie aus Kapitel 3.4 zur Darstellung von einfach substituierten 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen (**86**) und asymmetrisch 1,3-disubstituierten 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen (**240**) hervorzuheben. Ausgehend von der bis dato unbekanntem Verbindung **90** können mit dieser neuartigen Variante auf sehr einfache Weise beide Substanzklassen erschlossen werden (Abbildung 7.2).

Ausgehend von dem bekannten P-gp-Aktivator **QB11** wurde eine Reihe von 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazolen synthetisiert, von denen ein Teil (z.B. **1**, **163**, **183**) bereits in deutlich geringeren Konzentrationen einen aktivierenden Effekt hervorruft. Die Struktur dieser Modulatoren konnte im Weiteren soweit modifiziert werden, dass die reine Aktivierung in eine Inhibition invertiert wurde. Mit der Substanzklasse der 2-Aryl-1*H*-benzimidazole konnten Verbindungen synthetisiert werden, die sich im Vergleich zum Bisbenzimidazol Hoechst 33342 durch eine Reduzierung ihrer Größe auszeichnen. Wie bei den 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazolen wurden durch grundlegende strukturelle Modifikationen sowohl Aktivatoren als auch Inhibitoren synthetisiert. Ausgehend von diesen Ergebnissen kann das von Pajeva *et al.* erstellte Pharmakophormodell von P-gp-Aktivatoren der Hoechst 33342 Bindungsstelle weiter reduziert werden (Kapitel 6.1). Auf

dieser Basis der Ergebnisse kann mittels 3D-QSAR das Verständnis von P-Glykoprotein hinsichtlich des Bindungsverhaltens der Modulatorklassen und ihrer Funktionalität erweitert werden.

Bezüglich des synthetisierten Hoechst 33342 Derivates **210** kann festgehalten werden, dass die prinzipiellen Fluoreszenzeigenschaften bestätigt werden konnten, aber aufgrund der starken Eigenfluoreszenz, hat sich diese Verbindung als ungeeigneter Ersatz für Hoechst 33342 erwiesen (Kapitel 6.2).

In dieser Arbeit war für die Verbindungsklasse der 2,3-Dihydro-*1H*-benzimidazole der Fokus besonders auf die MRP1- und MRP2-Aktivität gerichtet. Ausgehend von Verbindung **3** ist es gelungen, die Aktivität zu verzehnfachen (**117**, **143**). Durch Modifikation des Grundgerüsts konnte das breite Wirkspektrum dahingehend verschoben werden, dass sowohl eine reine P-gp-Selektivität, als auch mit **151** eine MRP1-Selektivität erzielt werden konnte (Kapitel 6.3). Besonders beeindruckend war die gute Korrelation zwischen den Aktivitätswerten gegen MRP1 und MRP2. Hinsichtlich ihrer MRP2-Aktivität gehören die Verbindungen zu den derzeit aktivsten Inhibitoren. Mittels der durchgeführten CoMFA und CoMSIA wurden robuste, aussagekräftige Modelle erstellt, mit denen die Aktivität von noch unbekanntem Verbindungen vorhergesagt werden konnte. Nach erfolgter Synthese dieser Substanzen wurden diese Vorhersagen bezüglich ihrer MRP1-Aktivität verifiziert (Kapitel 6.3).

Abgeleitet von den Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib und Nilotinib stellen die 2-Arylamino-*1H*-benzimidazole eine neue und äußerst interessante Leitstruktur von potenten P-gp- und BCRP-Inhibitoren dar, deren inhibierender Effekt im unteren mikromolaren Bereich liegt (Kapitel 6.4). Durch gezielte strukturelle Abwandlung kann eine BCRP-Selektivität erreicht werden. **223** stellt mit einem pEC<sub>50</sub>-Wert von ungefähr 6,2 gegenüber BCRP die aktivste und gleichzeitig selektivste Verbindung dar. Auf Basis dieser Erkenntnisse ist es gelungen, entsprechende Pharmakophormodelle für P-gp und BCRP zu erstellen. Aufgrund der geringen Anzahl an vorhandenen Substanzen konnten durch CoMFA und CoMSIA noch keine aussagekräftigen Modelle erstellt werden. Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen wird das vielversprechende Projekt bereits weitergeführt.

## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Synthese

#### 8.1.1 Material

##### 8.1.1.1 Geräte

#### Klassische Chromatographie

Als Reaktionskontrolle wurde die Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel-Fertigfolien der Firma *Merck Typ 60 F254* eingesetzt. Die Detektion erfolgte mittels Fluoreszenzlöschung bei 254 nm. Die präparative Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 durchgeführt.

#### HPLC

Für die HPLC-Analytik wurde ein System der Firma Knauer verwendet. Es setzte sich zusammen aus: Entgaser; HPLC Pumpe *K1001*; Detektor *WellChrom Diode Array K2800*; Säulen: *Eurospher 100-5 C8 (250x4 mm)* und *Eurospher II 100-5 C18H (50x4 mm)*, Autosampler *Stark Midas*. Die Auswertung erfolgte mittels der Software *ChromGate Version 2.8* der Firma Knauer. Die Totzeit<sub>brutto</sub> wurde mit Thioharnstoff bestimmt. Zur Ermittlung der Totzeit<sub>netto</sub> muss das Zeitintervall zwischen dem Start der Messung und der tatsächlichen Probeninjektion abgezogen werden. Es werden bei den folgenden Monographien der jeweilige Kapazitätsfaktor ( $k'$ ) und die Reinheit in % angegeben.

Methode A: *Eurospher 100-5 C8*; isokratisch; MeOH/H<sub>2</sub>O (80:20); 1 mL/min; Detektion bei 254 nm. Totzeit<sub>netto</sub>: 2.14 min.

Methode B: *Eurospher II 100-5 C18H*; Gradient MeOH/H<sub>2</sub>O: 60:40 [min 5]. auf 95:5 [min 10]. halten 95:5 [min 11]; 1 mL/min; Detektion bei 254 nm. Totzeit<sub>netto</sub>: 0.45 min.

#### Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät *Vario EL* der Firma Elementar gemessen.

#### Massenspektrometrie

Die hochauflösende Massenspektrometrie wurde mittels des ESI Fourier Transform Ionenzyklotronresonanz-(FT-ICR) Massenspektrometers *APEX-QE* (Bruker Daltonics, USA) durchgeführt. Die Proben wurden extern vermessen und ausgewertet.

### Kernresonanz-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden mit dem Gerät *Bruker Avance 500* ( $^1\text{H}$ : 500 MHz und  $^{13}\text{C}$ : 125.8 MHz) aufgenommen. Die Kopplungskonstanten ( $J$ ) werden in Herz [Hz] und die chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) in parts per million [ppm] angegeben. Als interner Standard diente hierbei der  $\delta$ s-e-mittel Peak: DMSO- $d_6$  2.49/33.7 ppm. Die Multiplizität wurde als s-Singulett, d-Dublett, t-Triplett q-Quartett, qi-Quintett, dd-Dublett vom Dublett, dt-Dublett vom Triplett, tt-Triplett vom Triplett, sep-Septett und m-Multipllett angegeben. Die erhaltenen Spektren wurden mit der dazugehörigen Software *WINNMR* der Firma Bruker ausgewertet. Die Zuordnungen der chemischen Verschiebungen beruhen auf der Auswertung der einzelnen 1D-Spektren in Kombination mit 2D-Spektren (Kapitel 10.4) für einige exemplarische Vertreter jeder Substanzklasse und inkrementbasierten Berechnung von ChemDraw<sup>®</sup>.

### Infrarot-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit dem Gerät *Bruker Alpha-P* aufgenommen. Die erhaltenen Spektren wurden mit der dazugehörigen Software *Opus Version 6.5* der Firma Bruker ausgewertet. Es wurden jeweils die atmosphärischen Störsignale automatisch entfernt, die ATR-Spektren wurden in Transmissions-Spektren überführt. Anschließend wurden die Spektren mittels der entsprechenden Funktion geglättet und ein automatisches Peak-Picking durchgeführt.

### UV-VIS-Spektroskopie

Die UV-VIS-Spektroskopie wurde mit dem *Ultrospec 4000* von Pharmacia Biotech durchgeführt. Als Software diente *Swift Version 1.08* (1999) der Firma Biochrom Ltd.. Die erhaltenen Daten wurden mit Microsoft<sup>®</sup> *Excel* bearbeitet und mit *GraphPad Prism Version 5.02* graphisch dargestellt.

### Fluoreszenzspektroskopie

Die Fluoreszenzspektroskopie wurde mit dem *Luminescence Spectrometer LS 55* von Perkin Elmer durchgeführt. Als Software diente *FL WinLab Version 4.00.02* (2001). Standardeinstellungen waren für **210**: Emission  $\lambda = 200\text{-}800$  nm; Exzitation:  $\lambda = 355$  nm; Exzitation Split: 10; Emission Split: variabel; Scan Speed: 1200 nm/min. Die erhaltenen Daten wurden mit Microsoft<sup>®</sup> *Excel* bearbeitet und mit *Graph Pad Prism 5 Version 5.02* graphisch dargestellt.

### **8.1.1.2 Chemikalien**

Edukte wie 2-Bromacetophenone, 2-Aminobenzimidazol, aliphatische und aromatische Amine sowie weitere Reagenzien wurden mit einer Reinheit von mindestens 95 % von den Firmen Acros Organics, Sigma-Aldrich, AlfaAesar, Maybridge und Fluka bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die verwendeten Lösungsmittel wurden mit verschiedenen Reinheitsgraden erworben und im Allgemeinen nicht aufgereinigt. Wenn es nötig war, wurden Tetrahydrofuran [168], Dichlormethan [168] und Dimethylformamid [79] mit geeigneten Verfahren getrocknet und gereinigt.

## 8.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### AAV-1 Alkylierung der 2-Aminobenzimidazole an Position *NI*

Zu einer Lösung eines 2-Aminobenzimidazols (1.0 Äq.) in getrocknetem THF (2.5 mL/mmol) wird bei 0 °C unter Rühren portionsweise 1.3 Äq. Natriumhydrid hinzugegeben und 10 min unter Ausschluss von Feuchtigkeit gerührt. Das in THF (2 mL/mmol) gelöste Alkylhalogenid (1.3 Äq.) wird unter Eiskühlung zugetropft. Im Anschluss refluxiert man die Lösung für 12 h. Der abgekühlte Ansatz wird mit 1 M Natronlauge und Ethylacetat (ca. 25 mL/mmol) versetzt. Die abgetrennte organische Phase wird weitere dreimal mit 1 M Natronlauge gewaschen. Die eingeeengte organische Phase wird auf eine Kieselgelsäule gegeben und solange mit Ethylacetat gespült bis sämtliche erkennbare Verunreinigungen entfernt sind. Im Folgenden wird das aufgereinigte Produkt mit Methanol von der Säule gewaschen und das Lösungsmittel vollständig eingedampft. Den Rückstand löst man in einer geringen Menge THF und versetzt diesen mit Petrolether. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

### AAV-2 Synthese von 1,3-disubstituierten 2,3-Dihydro-2-imino-*1H*-benzimidazolen

a) Das 2-Bromacetophenon-Derivat (1.2 Äq.) wird unter Rühren zu einer Lösung eines 2-Aminobenzimidazoles (1.0 Äq.) in Aceton (20 mL/mmol) bei Raumtemperatur hinzugefügt und 12 h unter Ausschluss von Feuchtigkeit gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

b) Zu einer Lösung eines 2-Aminobenzimidazols (1.0 Äq.) in 2-Butanon (20 mL/mmol) wird unter Rühren das Alkylants (1.2 Äq.) hinzugefügt und 48 h unter Ausschluss von Feuchtigkeit bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgetrennt, mit 2-Butanon gewaschen und getrocknet.

### AAV-3 Zyklisierung von 2,3-Dihydro-2-imino-*1H*-benzimidazolen

Die 2,3-Dihydro-2-imino-*1H*-benzimidazole werden unter Zusatz eines ca. 10 fachen Überschusses an Kaliumcarbonat in Methanol (~100 mL/mmol) gelöst und unter Rückfluss bis zum vollständigen Umsatz für 12-24 h erhitzt. Die eingeeengte Mutterlauge versetzt man mit Wasser. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

### AAV-4 Katalytische Hydrierung

Die zu hydrierende Verbindung wird in einem Hydriergefäß mit einer möglichst geringen Menge eines geeigneten Lösungsmittels (THF, Methanol) gelöst und mit Palladium/Aktivkohle 10 % als Katalysator versetzt. Unter 4 bar Wasserstoffatmosphäre wird die Suspension bei Raumtemperatur für 6-12 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator säulenchromatographisch (kurz) mit einem geeigneten Fließmittel (vorzugsweise Ethylacetat) entfernt. Zum Schluss wird die Lösung vollständig eingeeengt und für den folgenden Syntheseschritt verwendet.

### AAV-5 Synthese von *o*-Nitroanilinen aus 2-Fluor-1-nitro-Aromaten

Die Mischung aus getrocknetem THF (7.5 mL/mmol), eines 2-Fluor-1-nitro-Aromaten (1.0 Äq.), eines primären oder sekundären aliphatischen Amins (1.2 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (2.5 Äq.) refluxiert man für 12 h. Nach Beendigung der Reaktion wird der abgekühlte

Ansatz mit Ethylacetat (ca. 50 mL/mmol) versetzt und einmal mit 1 M Natronlauge extrahiert. Zum Entfernen des überschüssigen Amins wird die organische Phase dreimal mit 1 M HCl extrahiert, mit 1 M Natronlauge und Wasser gewaschen und anschließend eingeeengt. (Bei basischen Produkten muss das Rohprodukt über Kieselgel mit Ethylacetat eluiert und die erste farbige Fraktion isoliert und vollständig eingeeengt werden.) Den Rückstand löst man in einer geringen Menge THF und versetzt diesen mit Petrolether. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Bei öligen Verbindungen wird die organische Phase vollständig entfernt.

#### **AAV-6      Synthese von 2-Amino-Benzimidazolen aus *o*-Diaminen**

Zu einer methanolischen Lösung eines Diamins (6 mL/mmol) wird Bromcyan (2.0 Äq.) hinzugegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 1 M Natronlauge versetzt (ca. 50 mL/mmol) und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, eingeeengten organischen Phasen werden auf eine Kieselgelsäule gegeben und solange mit Ethylacetat gespült bis sämtliche erkennbare Verunreinigungen entfernt sind. Im Folgenden kann das aufgereinigte Produkt mit Methanol von der Säule gewaschen und vollständig eingedampft werden. Den Rückstand löst man in einer geringen Menge THF und versetzt diesen mit Petrolether. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

#### **AAV-7      Darstellung von Säurechloriden**

Die entsprechende Carbonsäure wird in einer geringen Menge getrocknetem DCM oder THF gelöst und mit einer katalytischen Menge DMF versetzt. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur eine äquimolare Menge an Oxalylchlorid zu. Die Lösung wird für weitere 3 h gerührt und der Ansatz zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird zur weiteren Umsetzung mit einem geeigneten Lösungsmittel versetzt und für den folgenden Syntheseschritt verwendet.

#### **AAV-8      Synthese von Amidinen und Harnstoffen**

Unter Rühren tropft man langsam bei 0 °C die in einem geeigneten getrockneten Lösungsmittel (THF/DCM) (10 mL/mmol) gelöste Carbonylkomponente (1.1 Äq.) zu einer Mischung (10 mL/mmol) des Amins (1.0 Äq.), Triethylamin (1.2 Äq.) und DMF (kat. Menge). Der Ansatz wird bei 0 °C für 1 h und anschließend bei Raumtemperatur für 6-12 h gerührt. Die Lösung wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt (ca. 50-75 mL/mmol) und mit Ethylacetat extrahiert. Bei nicht basischen Produkten wird die organische Phase jeweils dreimal mit 1 M HCl und anschließend mit 1 M Natronlauge und Wasser gewaschen und eingeeengt. Den Rückstand löst man in einer geringen Menge THF und versetzt diesen mit Petrolether. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

#### **AAV-9      Synthese von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen aus *o*-Aryl-Diaminen**

Zu einer Lösung eines Diamins (1.0 Äq.) in THF (6 mL/mmol) wird 1,1'-Carbodiimidazol (1.5 Äq.) hinzugegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit Ethylacetat (ca. 50 mL/mmol) versetzt und dreimal mit 1 M HCl, 1 M Natronlauge und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird eingeeengt. Den Rückstand löst man in einer geringen Menge THF und versetzt diesen mit Petrolether. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

#### **AAV-10 Alkylierung von 1,3-Dihydro-2H-benzimidazol-2-onen**

Zu einer Mischung der Harnstoffkomponente (1.0 Äq.) und  $K_2CO_3$  (ca. 5 fachen Überschuss) in getrocknetem DMF (6 mL/mmol) wird bei 0 °C unter Rühren portionsweise das Alkylant (1.2 Äq.) zugegeben. Anschließend wird der Ansatz für 12 h bei 60 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion versetzt man die Mischung mit Ethylacetat (ca. 50 mL/mmol) und wäscht dreimal mit einer äquivalenten Menge an 1 M NaOH und Wasser. Die organische Phase wird eingengt. Den Rückstand löst man in einer geringen Menge THF und versetzt diesen mit Petrolether. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Gegebenfalls wird das Rohprodukt säulenchromatographisch mit Ethylacetat als Eluent gereinigt.

#### **AAV-11 Reduktion einer aromatischen Nitrogruppe mittels Natriumdithionit**

Die zu reduzierende Verbindung (1.0 Äq.) wird in einer Mischung (5 mL/mmol) aus Wasser und Ethanol (ca. 1:2) gelöst und vorsichtig mit einem ca. 10 fachen Überschuss Natriumdithionit ( $Na_2S_2O_4$ ) versetzt. Zusätzlich wird eine geringe Menge an 1 M NaOH ergänzt. Bei schlechter Löslichkeit kann THF als Lösungsvermittler in benötigter Menge eingesetzt werden. Im Folgenden wird der Ansatz für 15-30 min unter Reflux erhitzt. Bei unvollständiger Reaktion kann nach einiger Zeit etwas  $Na_2S_2O_4$  nachgegeben werden. Die organischen Lösemittel werden abrotiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wird mit 1 M Natronlauge und Wasser gewaschen. Anschließend wird das Ethylacetat vollständig entfernt. Das erhaltene Amin wird ohne weitere Aufarbeitung als Rohprodukt für den nächsten Syntheseschritt verwendet.

#### **AAV-12 Synthese von 2-(Arylamino)-1H-benzimidazolen aus o-Diaminen**

Zu einer Lösung eines Diamins (1.0 Äq.) in DMF (6 mL/mmol) wird das entsprechende Isothiocyanat (1.0 Äq.) langsam zugetropft und für 30 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wird zum Ansatz DCC (1.2 Äq.) gegeben und weitere 12 h bei 60 °C gerührt. Das Gemisch wird mit 1 M Natronlauge (ca. 50 mL/mmol) versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wäscht man weitere dreimal mit 1 M Natronlauge und anschließend dreimal mit 1 M HCl. Die sauren, wässrigen Phasen werden vereinigt, mit  $K_2CO_3$  neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingengt. Den Rückstand löst man in einer geringen Menge THF und versetzt diesen mit Petrolether. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Die Rohprodukte werden aus Ethanol umkristallisiert.

#### **AAV-13 Synthese von 2-Arylbenzimidazolen aus o-Diaminen**

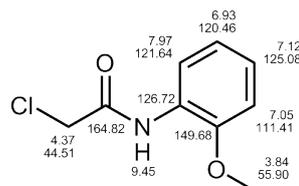
Zu einer Lösung eines Amins (1.0 Äq.) (6 mL/mmol) in Wasser und Ethanol (ca. 1:2) mit einem ca. 5 fachen Überschuss an Natriumdithionit ( $Na_2S_2O_4$ ) wird der entsprechende Aldehyd (1.2 Äq.) langsam zugetropft und für weitere 12 h unter Rückfluss erhitzt. Bei schlechter Löslichkeit kann THF als Lösungsvermittler in benötigter Menge eingesetzt werden. Das Gemisch wird mit 1 M Natronlauge versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wird mit 1 M Natronlauge und Wasser gewaschen. Anschließend wird das Ethylacetat vollständig entfernt. Den Rückstand löst man in einer geringen Menge THF und versetzt diesen mit Petrolether. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Die Rohprodukte werden aus Ethanol umkristallisiert.

### 8.1.3 Monographien

In den folgen Monographien werden zur Vollständigkeit ebenfalls von allen literaturbekannten Verbindungen die eigenen analytischen Ergebnisse präsentiert, da teilweise die Quellen auf Russisch oder die Referenzen schwer zugänglich sind.

#### 8.1.3.1 Amide

##### 2-Chlor-*N*-(2-methoxyphenyl)acetamid (26/LM-V-1)

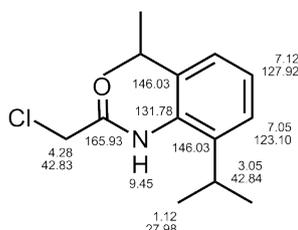


Herstellung:	AAV-8
Ansatz:	5.0 mmol 2-Methoxyanilin 15.0 mmol 2-Chloracetylchlorid
Summenformel:	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	199.63 g/mol
Aussehen:	brauner Feststoff
Ausbeute:	0.990 g (99 %)
EA:	ber.: C 54.15, H 5.05, N 7.02 ber. •0.2 H <sub>2</sub> O: C 53.19, H 5.16, N 6.89 gef.: C 53.60, H 5.58, N 6.90

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.90-6.95 (m, 1H, Ar-H), 7.05 (dd, 1H, *J*= 8.2, 1.5 Hz, Ar-H), 7.08-7.13 (m, 1H, Ar-H), 7.97 (d, H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 9.45 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.51 (CH<sub>2</sub>), 55.90 (OCH<sub>3</sub>), 111.41 (Ar-CH), 120.46 (Ar-CH), 121.64 (Ar-CH), 125.08 (Ar-CH), 126.72 (Ar-C), 149.68 (Ar-C), 164.82 (Ar-C).

##### 2-Chlor-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)acetamid (27/LM-V-2)



Herstellung:	AAV-8
Ansatz:	5.0 mmol 2,6-Diisopropylanilin 10.0 mmol 2-Chloracetylchlorid
Summenformel:	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO

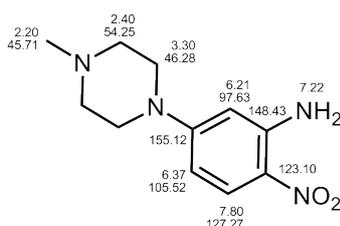
M <sub>r</sub> :	253.77 g/mol	
Aussehen:	brauner Feststoff	
Ausbeute:	0.922 g (73 %)	
EA:	ber.:	C 66.26, H 7.94, N 5.52
	ber. •0.1 H <sub>2</sub> O:	C 65.79, H 7.97, N 5.48
	gef.:	C 65.79, H 7.73, N 5.46

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.11 (d, 12H, *J*= 6.7 Hz, 4 x CH<sub>3</sub>), 3.04 (sep, 2H, *J*= 6.7 Hz, 2 x CH), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.04 (d, 2H, *J*= 7.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.26 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, Ar-H), 9.58 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 27.98 (4 x CH<sub>3</sub>), 42.83 (CH<sub>2</sub>), 123.10 (2 x Ar-CH), 127.91 (Ar-CH), 131.77 (Ar-C), 146.03 (2 x Ar-C), 165.93 (Ar-C).

### 8.1.3.2 *o*-Nitroaniline

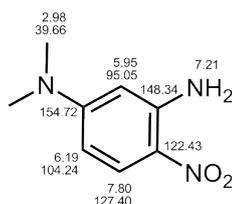
#### 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilin (30/LM-V-7)



Herstellung:	AAV-5 bei 110 °C mit DMSO als LM und Natriumcarbonat als Base, gereinigt auf Kieselgel mit Ethylacetat. Mit DCM/MeOH (10:1) von der Säule gewaschen	
Ansatz:	30.0 mmol 5-Chlor-2-nitroanilin 75.0 mmol 1-Methyl-piperazin	
Summenformel:	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	236.27 g/mol	
Aussehen:	gelber Feststoff	
Ausbeute:	4.95 g (70 %)	
EA:	ber.:	C 55.92, H 6.83, N 23.71
	gef.:	C 56.06, H 6.68, N 23.35

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.36-2.42 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.27-3.33 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6.21 (d, 1H, *J*= 2.7 Hz, Ar-H), 6.37 (dd, 1H, *J*= 9.8, 2.7 Hz, Ar-H), 7.22 (s br., 2H, NH<sub>2</sub>), 7.80 (d, 1H, *J*= 9.8 Hz, Ar-H).

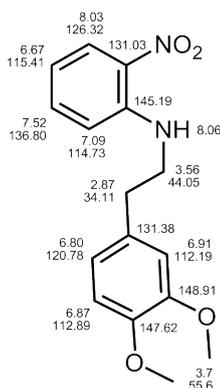
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.71 (NCH<sub>3</sub>), 46.28 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.25 (2 x CH<sub>2</sub>), 97.63 (Ar-CH), 105.52 (Ar-CH), 123.10 (Ar-C), 127.27 (Ar-CH), 148.43 (Ar-C), 155.12 (Ar-C).

**5-Dimethylamino-2-nitroanilin (31/LM-V-6)**

Herstellung:	AAV-5 bei 110 °C mit DMF als LM und Natriumcarbonat als Base, gereinigt auf Kieselgel mit Ethylacetat von der Säule gewaschen (Verunreinigung von <b>30</b> )
Ansatz:	30.0 mmol 5-Chlor-2-nitroanilin Dimethylamin (verunreinigtes DMF)
Summenformel:	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	181.19 g/mol
Aussehen:	gelber Feststoff
Ausbeute:	2.45 g (45 %)
EA:	ber.: C 53.03, H 6.12, N 23.19 gef.: C 52.91, H 6.02, N 22.90

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.98 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 5.95 (d, 1H, *J*= 2.7 Hz, Ar-H), 6.19 (dd, 1H, *J*= 9.7, 2.7 Hz, Ar-H), 7.21 (s br., 2H, NH<sub>2</sub>), 7.80 (d, 1H, *J*= 9.7 Hz, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 39.66 (2 x CH<sub>3</sub>), 95.05 (Ar-CH), 104.24 (Ar-CH), 122.43 (Ar-C), 127.40 (Ar-CH), 148.34 (Ar-C), 154.72 (Ar-C).

***N*-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-2-nitroanilin (36/LM-V-3)**

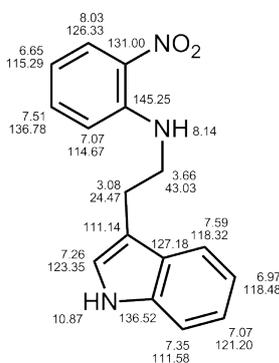
Herstellung:	AAV-5, nicht sauer extrahiert, Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase
Ansatz:	5.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen 6.0 mmol 3,4-Dimethoxyphenylethylamin
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	302.33 g/mol
Aussehen:	orangefarbener Feststoff
Ausbeute:	1.43 g (95 %)

EA: ber.: C 63.56, H 6.00, N 9.27  
gef.: C 63.48, H 6.10, N 9.17

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.87 (t, 2H, *J*= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.56 (q, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.63-6.70 (m, 1H, Ar-H), 6.80 (dd, 1H, *J*= 8.1, 2.0 Hz, Ar-H), 6.87 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 6.91 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.09 (dd, 1H, *J*= 8.8, 0.9 Hz, Ar-H), 7.50-7.54 (m, 1H, Ar-H), 8.03 (dd, 1H, *J*= 8.6, 1.7 Hz, Ar-H), 8.06 (br. t, 1H, *J*= 5.4 Hz, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 34.11 (CH<sub>2</sub>), 44.05 (CH<sub>2</sub>), 55.54 (OCH<sub>3</sub>), 55.68 (OCH<sub>3</sub>), 112.19 (Ar-CH), 112.89 (Ar-CH), 114.73 (Ar-CH), 115.41 (Ar-CH), 120.78 (Ar-CH), 126.32 (Ar-CH), 131.03 (Ar-C), 131.38 (Ar-C), 136.80 (Ar-CH), 145.19 (Ar-C), 147.62 (Ar-C), 148.91 (Ar-C).

***N*-(2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl)-2-nitroanilin (37/LM-V-4)**



Herstellung: AAV-5; nicht sauer extrahiert, Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase

Ansatz: 25.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen  
30.0 mmol *N*-(2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl)amin

Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub>: 281.31 g/mol

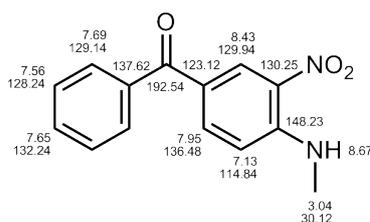
Aussehen: orangefarbener Feststoff

Ausbeute: 5.91 g (85 %)

EA: ber.: C 68.31, H 5.37, N 14.94  
gef.: C 68.32, H 5.05, N 14.50

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.08 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.66 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.63-6.68 (m, 1H, Ar-H), 6.95-7.00 (m, 1H, Ar-H), 7.05-7.10 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.26 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz, Ar-H), 7.35 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.49-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.59 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz, Ar-H), 8.03 (dd, 1H, *J*= 8.6, 1.6 Hz, Ar-H), 8.13 (br. t, 1H, *J*= 5.2 Hz, NH), 10.87 (s, 1H, NH).

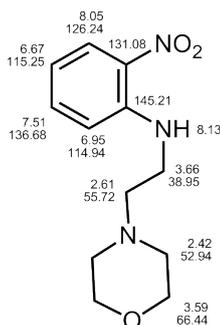
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 24.47 (CH<sub>2</sub>), 43.03 (CH<sub>2</sub>), 111.14 (Ar-C), 111.58 (Ar-CH), 114.67 (Ar-CH), 115.29 (Ar-CH), 118.32 (Ar-CH), 118.48 (Ar-CH), 121.20 (Ar-CH), 123.35 (Ar-CH), 126.33 (Ar-CH), 127.18 (Ar-C), 131.00 (Ar-C), 136.52 (Ar-C), 136.78 (Ar-CH), 145.25 (Ar-C).

**4-Methylamino-3-nitrobenzophenon (35/LM-V-9)**

Herstellung:	I: AAV 8 keine Zugabe an Hilfsbase II: AAV 1 nur wässrige Aufarbeitung, III: Das Amid wurde in einer Mischung aus je 50 mL 5 M HCl und EtOH gelöst und unter Rückfluss für 12 h erhitzt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel abgedampft und die wässrige Lsg. mit $K_2CO_3$ neutralisiert. Das Produkt wird 3 Mal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in einer geringen Menge THF gelöst und mit Petrolether versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.
Ansatz:	I: ca. 5 mL Acetanhydrid I: 5.0 mmol 4-Amino-3-nitrobenzophenon II: 8.0 mmol Natriumhydrid II: 10.0 mmol Methyljodid
Summenformel:	$C_{14}H_{12}N_2O_3$
$M_r$ :	256.26 g/mol
Aussehen:	gelber Feststoff
Ausbeute:	0.727 g (56.7 %)

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 3.04 (d, 3H,  $J$ = 4.9 Hz,  $NCH_3$ ), 7.13 (d, 1H,  $J$ = 9.1 Hz, Ar-H), 7.54-7.58 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.63-7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.67-7.70 (m, 2H, 2 x Ar-H), 6.80 (dd, 1H,  $J$ = 8.1, 2.0 Hz, Ar-H), 7.95 (dd, 1H,  $J$ = 9.1, 2.2 Hz, Ar-H), 8.43 (d, 1H,  $J$ = 2.2 Hz, Ar-H), 8.66 (br. d, 1H,  $J$ = 4.9 Hz, NH).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 30.12 ( $NCH_3$ ), 114.84 (Ar-CH), 123.12 (Ar-C), 128.24 (2 x Ar-CH), 129.14 (2 x Ar-CH), 129.94 (Ar-CH), 130.25 (Ar-C), 132.24 (Ar-CH), 136.48 (Ar-CH), 137.62 (Ar-C), 148.23 (Ar-C), 192.73 (CO).

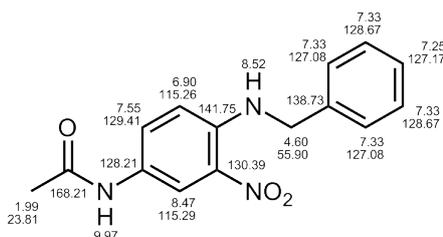
***N*-(2-(Morpholin-1-yl)ethyl)-2-nitroanilin (38/LM-V-10)**

Herstellung: AAV-5  
 Ansatz: 4.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen  
 5.0 mmol 2-(Morpholin-1-yl)ethylamin  
 Summenformel:  $C_{17}H_{17}N_3O_3$   
 $M_r$ : 251.28 g/mol  
 Aussehen: orangefarbener Feststoff  
 Ausbeute: 1.07 g (97 %)

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 2.37-2.47 (m, 4H, 2 x  $CH_2$ ), 2.61 (t, 2H,  $J$ = 6.2 Hz,  $CH_2$ ), 3.66 (q, 2H,  $J$ = 5.8 Hz,  $CH_2$ ), 3.53-3.65 (m, 4H, 2 x  $CH_2$ ), 6.63-6.71 (ddd, 1H,  $J$ = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, Ar-H), 7.00 (dd, 1H,  $J$ = 8.7, 0.9 Hz, Ar-H), 7.46-7.56 (m, 1H, Ar-H), 8.05 (dd, 1H,  $J$ = 8.6, 1.6 Hz, Ar-H), 8.13 (br. s, 1H, NH).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 38.95 ( $CH_2$ ), 52.94 (2 x  $CH_2$ ), 55.72 ( $CH_2$ ), 66.44 (2 x  $CH_2$ ), 114.94 (Ar-CH), 115.25 (Ar-CH), 126.24 (Ar-CH), 131.08 (Ar-C), 136.68 (Ar-CH), 145.21 (Ar-C).

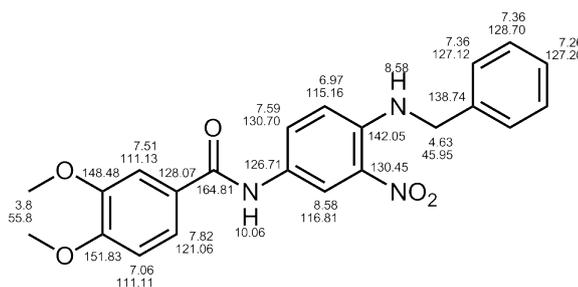
***N*-(4-(Benzylamino)-3-nitro)acetamid (39/LM-V-12)**



Herstellung: I: AAV-8 keine Verwendung einer Hilfsbase; II: AAV-5  
 Ansatz: I: 32.0 mmol 4-Fluor-4-nitro-anilin  
 I: 200.0 mmol Acetanhydrid  
 II: 40.0 mmol Benzylamin  
 Summenformel:  $C_{15}H_{15}N_3O_3$   
 $M_r$ : 285.30 g/mol  
 Aussehen: orangen-roter Feststoff  
 Ausbeute: 7.10 g (78 %)  
 EA: ber.: C 63.15, H 5.30, N 14.73  
 ber.  $\cdot 0.2 H_2O$ : C 62.36, H 5.37, N 14.54  
 gef.: C 62.43, H 5.32, N 14.24

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 1.99 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.60 (q, 2H,  $J$ = 6.1 Hz,  $CH_2$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.80 (d, 1H,  $J$ = 9.3 Hz, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.37 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.55 (dd, 1H,  $J$ = 9.3, 2.6 Hz, Ar-H), 8.47 (d, 1H,  $J$ = 2.5 Hz, Ar-H), 8.52 (br. t, 1H,  $J$ = 6.1 Hz, NH), 9.97 (s, 1H, CONH).

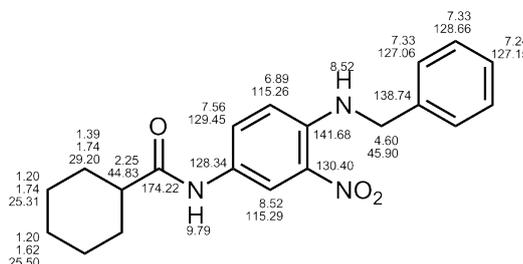
$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 23.81 ( $CH_3$ ), 45.92 ( $CH_2$ ), 115.26 (Ar-CH), 115.29 (Ar-CH), 127.08 (Ar-CH), 127.17 (Ar-CH), 128.21 (Ar-C), 128.67 (Ar-CH), 129.41 (Ar-CH), 130.39 (Ar-C), 138.73 (Ar-CH), 141.75 (Ar-C), 168.21 (CONH).

***N*-4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)-3,4-dimethoxybenzamid (40/LM-V-13)**

Herstellung:	I: AAV-8; II: AAV-5
Ansatz:	I: 3.0 mmol 4-Fluor-4-nitro-anilin I: 4.0 mmol 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid II: 4.0 mmol Benzylamin
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
M <sub>r</sub> :	407.42 g/mol
Aussehen:	orangen-roter Feststoff
Ausbeute:	1.14 g (93 %)
EA:	ber.: C 64.86, H 5.20, N 10.31 gef.: C 65.22, H 5.12, N 10.67

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.63 (d, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz, Ar-H), 7.06 (d, 1H, *J*= 8.6 Hz, Ar-H), 7.25 (d, 1H, *J*= 7.0 Hz, Ar-H), 7.32-7.40 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.51 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz, Ar-H), 7.59 (dd, 1H, *J*= 8.4, 2.1 Hz, Ar-H), 7.82 (dd, 1H, *J*= 9.3, 2.6 Hz, Ar-H), 8.55-8.61 (m, 2H, 2 x Ar-H), 10.06 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.95 (CH<sub>2</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 55.81 (OCH<sub>3</sub>), 111.11 (Ar-CH), 111.13 (Ar-CH), 115.16 (Ar-CH), 116.81 (Ar-CH), 121.06 (Ar-CH), 126.71 (Ar-C), 127.12 (Ar-CH), 127.20 (Ar-CH), 128.07 (Ar-C), 128.70 (Ar-CH), 130.45 (Ar-C), 130.70 (Ar-CH), 138.74 (Ar-C), 142.05 (Ar-C), 148.48 (Ar-C), 151.83 (Ar-C), 164.81 (CONH).

***N*-4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)cyclohexancarboxyamid (41/LM-V-14)**

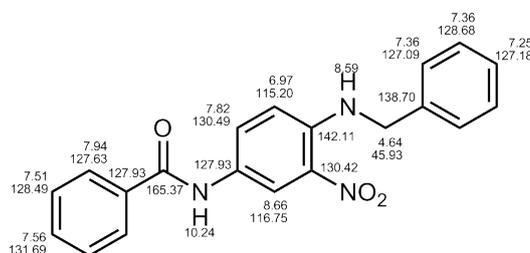
Herstellung:	I: AAV-8; II: AAV-5
Ansatz:	I: 5.0 mmol 4-Fluor-4-nitro-anilin I: 6.0 mmol Cyclohexancarbonsäurechlorid II: 6.0 mmol Benzylamin
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	353.41 g/mol
Aussehen:	gelber Feststoff

Ausbeute: 1.18 g (67 %)  
 EA: ber.: C 67.97, H 6.56, N 11.89  
 ber. •0.5 H<sub>2</sub>O: C 66.28, H 6.67, N 11.59  
 gef.: C 66.35, H 6.36, N 11.54

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.11-1.30 (m, 3H, 3 x CH), 1.31-1.45 (m, 2H, 2 x CH), 1.62 (d, 1H, *J*= 11.4 Hz, CH), 1.67-1.81 (m, 4H, 4 x CH), 4.60 (d, 2H, *J*= 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.89 (d, 1H, *J*= 9.3 Hz, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.32-7.40 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.56 (dd, 1H, *J*= 9.3, 2.5 Hz, Ar-H), 8.49-8.54 (m, 2H, Ar-H, NH), 9.79 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 25.31 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.50 (CH<sub>2</sub>), 29.20 (2 x CH<sub>2</sub>), 44.84 (CH), 45.90 (CH<sub>2</sub>), 115.27 (Ar-CH), 115.30 (Ar-CH), 127.06 (2 x Ar-CH), 127.15 (Ar-CH), 128.34 (Ar-C), 128.66 (2 x Ar-CH), 129.45 (Ar-CH), 130.40 (Ar-C), 138.74 (Ar-C), 141.68 (Ar-C), 174.22 (CONH).

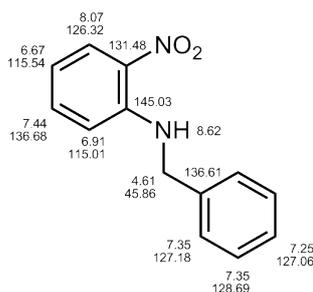
***N*-(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)benzamid (42/LM-V-15)**



Herstellung: I: AAV-8; II: AAV-5  
 Ansatz: I: 5.0 mmol 4-Fluor-4-nitro-anilin  
 I: 6.0 mmol Benzoylchlorid  
 II: 6.0 mmol Benzylamin  
 Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
 M<sub>r</sub>: 347.37 g/mol  
 Aussehen: orange-roter Feststoff  
 Ausbeute: 1.30 g (75 %)  
 EA: ber.: C 69.15, H 4.93, N 12.10  
 gef.: C 69.29, H 4.91, N 11.68

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.64 (d, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz, Ar-H), 7.23-7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.39 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.49-7.53 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.55-7.59 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.82 (dd, 1H, *J*= 9.3, 2.6 Hz, Ar-H), 7.92-7.95 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.59 (t, 1H, *J*= 2.5 Hz, NH), 8.66 (dd, 1H, *J*= 9.3, 2.6 Hz, Ar-H), 10.24 (s, 1H, CONH).

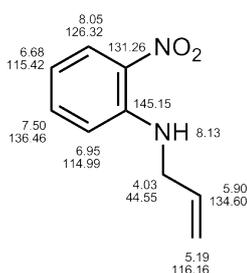
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.92 (CH<sub>2</sub>), 115.20 (Ar-CH), 116.75 (Ar-CH), 127.09 (2 x Ar-CH), 127.18 (Ar-CH), 127.63 (2 x Ar-CH), 127.93 (2 x Ar-C), 128.49 (2 x Ar-CH), 128.68 (2 x Ar-CH), 130.42 (Ar-C), 130.49 (Ar-C), 131.69 (Ar-C), 134.65 (Ar-C), 138.70 (Ar-C), 141.11 (Ar-C), 165.37 (CONH).

**N-Benzyl-2-nitroanilin (43/LM-V-16)**

Herstellung:	AAV-5
Ansatz:	30.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen 35.0 mmol Benzylamin
Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	228.25 g/mol
Aussehen:	orangefarbener Feststoff
Ausbeute:	6.21 g (90 %)
EA:	ber.: C 68.41, H 5.30, N 12.27 ber. · 1/8 H <sub>2</sub> O: C 67.74, H 5.36, N 12.15 gef.: C 67.69, H 5.23, N 12.08

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.61 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.62-6.69 (m, 1H, Ar-H), 6.91 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.1 Hz, Ar-H), 7.22-7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.31-7.38 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.41-7.46 (m, 1H, Ar-H), 8.07 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.6 Hz, Ar-H), 8.62 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.86 (CH<sub>2</sub>), 115.01 (Ar-CH), 115.54 (Ar-CH), 126.32 (Ar-CH), 127.06 (Ar-CH), 127.18 (2 x Ar-CH), 128.69 (2 x Ar-CH), 131.48 (Ar-C), 136.49 (Ar-CH), 138.61 (Ar-C), 145.03 (Ar-C).

**N-Allyl-2-nitroanilin (44/LM-V-17)**

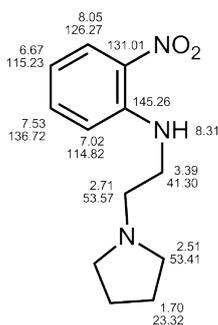
Herstellung:	AAV-5
Ansatz:	20.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen 25.0 mmol Allylamin
Summenformel:	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	178.19 g/mol
Aussehen:	orangefarbener Feststoff
Ausbeute:	3.19 g (90 %)

EA: ber.: C 60.66, H 5.66, N 15.72  
 gef.: C 60.99, H 6.09, N 15.51

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.00-4.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.14-5.24 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 5.87-5.92 (m, 1H, CH), 6.65-6.70 (m, 1H, Ar-H), 6.95 (dd, 1H, *J*= 8.7, 1.1 Hz, Ar-H), 7.47-7.53 (m, 1H, Ar-H), 8.05 (dd, 1H, *J*= 8.6, 1.6 Hz, Ar-H), 8.26 (br. s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.55 (CH<sub>2</sub>), 114.99 (Ar-CH), 115.42 (Ar-CH), 116.16 (=CH<sub>2</sub>), 126.32 (Ar-CH), 131.26 (Ar-C), 134.60 (CH), 136.46 (Ar-CH), 145.15 (Ar-C).

**2-Nitro-*N*-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)anilin (45/LM-V-18)**

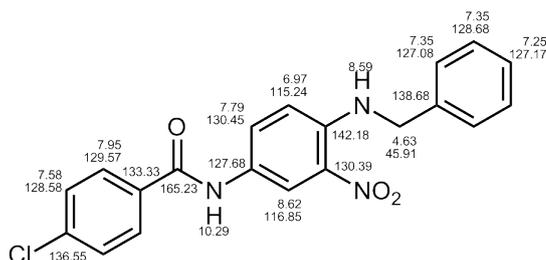


Herstellung: AAV-5  
 Ansatz: 10.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen  
 8.6 mmol 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethylamin  
 Summenformel: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
 M<sub>r</sub>: 235.28 g/mol  
 Aussehen: orangefarbenes Öl  
 Ausbeute: 1.12 g (~100.0 %)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.65-1.75 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.49-2.55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.61 (t, 2H, *J*= 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.71 (t, 2H, *J*= 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.39 (q, 2H, *J*= 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.67 (ddd, 1H, *J*= 8.6, 6.9, 0.9 Hz, Ar-H), 7.02 (dd, 1H, *J*= 8.7, 1.0 Hz, Ar-H), 7.50-7.56 (m, 1H, Ar-H), 8.05 (dd, 1H, *J*= 8.7, 1.6 Hz, Ar-H), 8.31 (br. s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 23.32 (2 x CH<sub>2</sub>), 41.30 (CH<sub>2</sub>), 53.41 (2 x CH<sub>2</sub>), 53.57 (CH<sub>2</sub>), 114.82 (Ar-CH), 115.23 (Ar-CH), 126.27 (Ar-CH), 131.01 (Ar-C), 136.72 (Ar-CH), 145.26 (Ar-C).

***N*-(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)-4-Chlorbenzamid (46/LM-V-19)**

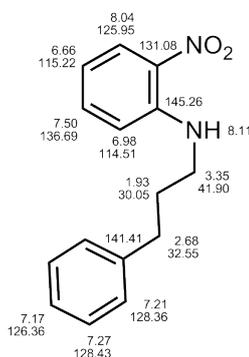


Herstellung:	I: AAV-8; II: AAV-5
Ansatz:	I: 20.0 mmol 4-Fluor-4-nitro-anilin I: 24.0 mmol Benzylamin II: 24.0 mmol 4-Chlor-benzoylchlorid
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	381.81 g/mol
Aussehen:	lilafarbener Feststoff
Ausbeute:	4.57 g (60 %)
EA:	ber.: C 62.91, H 4.22, N 11.01 gef.: C 62.81, H 4.14, N 10.78

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.63 (d, 2H, *J*= 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz, Ar-H), 7.23-7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.31-7.39 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.58 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.79 (dd, 1H, *J*= 9.3, 2.6 Hz, Ar-H), 7.95 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 8.59 (t, 1H, *J*= 6.1 Hz, NH), 8.62 (d, 1H, *J*= 2.6 Hz, Ar-H), 10.29 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.91 (CH<sub>2</sub>), 115.24 (Ar-CH), 116.85 (Ar-CH), 127.08 (2 x Ar-CH), 127.17 (Ar-CH), 127.68 (2 x Ar-CH), 128.58 (2 x Ar-CH), 128.68 (2 x Ar-CH), 129.57 (2 x Ar-CH), 130.39 (Ar-C), 130.45 (Ar-CH), 133.33 (Ar-C), 136.55 (Ar-C), 138.68 (Ar-C), 142.18 (Ar-C), 164.23 (CONH).

### *N*-(Phenylpropyl)-2-nitroanilin (47/LM-V-20)

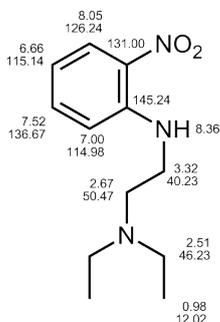


Herstellung:	AAV-5
Ansatz:	14.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen 18.0 mmol Phenylpropylamin
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	256.30 g/mol
Aussehen:	orangefarbenes Öl
Ausbeute:	3.57 g (99 %)
EA:	ber.: C 70.29, H 6.29, N 10.93 gef.: C 70.62, H 6.15, N 10.74

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.93 (qi, 2H, *J*= 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.68 (t, 2H, *J*= 7.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.32-3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.63-6.69 (m, 1H, Ar-H), 6.98 (dd, 1H, *J*= 8.8, 1.0 Hz, Ar-H), 7.14-7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.20-7.23 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.24-7.30 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.46-7.53 (m, 1H, Ar-H), 8.03 (dd, 1H, *J*= 8.6, 1.6 Hz, Ar-H), 8.11 (br. t, 1H, *J*= 5.3 Hz, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 30.05 ( $\text{CH}_2$ ), 32.55 ( $\text{CH}_2$ ), 41.90 ( $\text{CH}_2$ ), 114.51 (Ar-CH), 115.22 (Ar-CH), 125.95 (Ar-CH), 126.36 (Ar-CH), 128.36 (2 x Ar-CH), 128.43 (2 x Ar-CH), 131.03 (Ar-C), 131.08 (Ar-C), 136.69 (Ar-CH), 141.41 (Ar-C), 145.26 (Ar-C).

***N*-(*N,N*-Diethylaminoethyl)-2-nitroanilin (48/LM-V-21)**

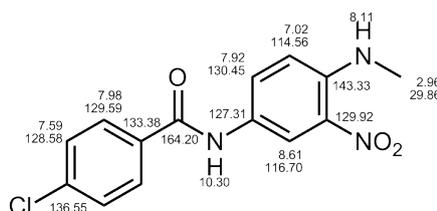


Herstellung: AAV-5  
 Ansatz: 8.5 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen  
 11.0 mmol *N,N*-Diethylethan-1,2-diamin  
 Summenformel:  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$   
 $M_r$ : 237.30 g/mol  
 Aussehen: orangefarbenes Öl  
 Ausbeute: 1.99 g (99 %)  
 EA: ber.: C 60.74, H 8.07, N 17.71  
 ber.  $\cdot \frac{1}{3} \text{H}_2\text{O}$ : C 59.24, H 8.15, N 17.24  
 gef.: C 58.89, H 8.01, N 16.83

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 0.98 (t, 6H,  $J$ = 7.2 Hz, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 2.51 (q, 4H,  $J$ = 7.2 Hz, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (t, 2H,  $J$ = 6.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (q, 2H,  $J$ = 5.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.66 (ddd, 1H,  $J$ = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, Ar-H), 7.00 (dd, 1H,  $J$ = 8.7, 0.9 Hz, Ar-H), 7.52 (ddd, 1H,  $J$ = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, Ar-H), 8.05 (dd, 1H,  $J$ = 8.6, 1.6 Hz, Ar-H), 8.36 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 12.02 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 40.23 ( $\text{CH}_2$ ), 46.26 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 50.47 ( $\text{CH}_2$ ), 114.98 (Ar-CH), 115.14 (Ar-CH), 126.24 (Ar-CH), 131.00 (Ar-C), 136.67 (Ar-CH), 145.24 (Ar-C).

***N*-(4-(Methylamino)-3-nitrophenyl)-4-chlorbenzamid (49/LM-V-22)**



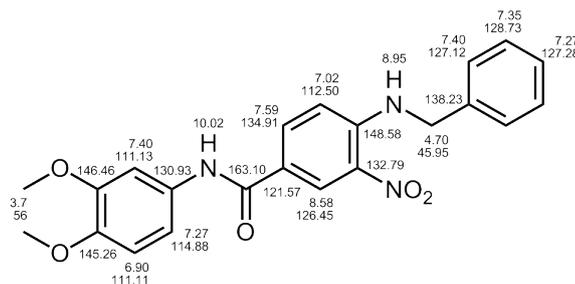
Herstellung: AAV-5

Ansatz:	2.5 mmol <i>N</i> -(4-Fluor-3-nitrophenyl)-4-chlorbenzamid (Zwischenprodukt zur Nachsynthese von <b>46</b> )	
	3.0 mmol Methylamin (ethanolische Lsg. 30 %)	
Summenformel:	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	
M <sub>r</sub> :	305.72 g/mol	
Aussehen:	orangefarbener Feststoff	
Ausbeute:	0.560 g (73 %)	
EA:	ber.:	C 55.00, H 3.96, N 13.74
	gef.:	C 55.01, H 4.24, N 13.72

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.96 (d, 2H, *J*= 5.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 7.02 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz, Ar-H), 7.59 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2 x Ar-H H), 7.92 (dd, 1H, *J*= 9.3, 2.6 Hz, Ar-H), 7.98 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 8.11 (q, 1H, *J*= 4.8 Hz, NH), 8.61 (d, 1H, *J*= 2.7 Hz, Ar-H), 10.30 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.86 (CH<sub>3</sub>), 114.56 (Ar-CH), 116.70 (Ar-CH), 127.31 (Ar-C), 128.58 (2 x Ar-CH), 129.59 (2 x Ar-CH), 129.92 (Ar-C), 130.73 (Ar-CH), 133.38 (Ar-C), 136.55 (Ar-C), 143.33 (Ar-C), 164.20 (CONH).

#### 4-(Benzylamino)-*N*-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-nitrobenzamid (50/LM-V-23)



Herstellung:	I: AAV-11; II: AAV-8; III: AAV-5 (Verwendung von DMSO bei 110 °C)	
Ansatz:	I: 12.0 mmol 1,2-Dimethoxy-4-nitrobenzen II: 10.0 mmol 4-Chlor-3-nitro-benzoylchlorid III: 12.0 mmol Benzylamin	
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	
M <sub>r</sub> :	407.42 g/mol	
Aussehen:	orange-roter Feststoff	
Ausbeute:	0.530 g (13 %)	
EA:	ber.:	C 64.86, H 5.20, N 10.31
	ber. •0.2 H <sub>2</sub> O:	C 64.29, H 5.25, N 12.22
	gef.:	C 64.06, H 5.24, N 10.14

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.70 (d, 2H, *J*= 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.90 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz, Ar-H), 7.02 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, Ar-H), 7.24-7.31 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.35 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2 x Ar-H), 7.37-7.43 (m, 3H, 3 x Ar-H), 8.01 (dd, 1H, *J*= 8.4, 2.1 Hz, Ar-H), 8.78 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz, Ar-H), 8.95 (t, 1H, *J*= 6.1 Hz, Ar-H), 10.02 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.94 (CH<sub>2</sub>), 55.55 (OCH<sub>3</sub>), 55.88 (OCH<sub>3</sub>), 105.73 (Ar-CH), 112.09 (Ar-CH), 112.50 (Ar-CH), 114.88 (Ar-CH), 121.57 (Ar-C), 126.45 (Ar-CH), 127.12

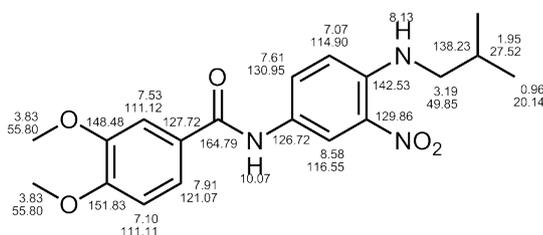


Ausbeute:	3.18 g (96 %)		
EA:	ber.:	C 72.28, H 4.85, N 8.43	
	ber. $\cdot \frac{1}{7} \text{H}_2\text{O}$ :	C 71.72, H 4.90, N 8.36	
	gef.:	C 71.73, H 4.96, N 8.28	

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 4.72 (d, 2H,  $J$ = 6.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.07 (d, 1H,  $J$ = 9.1 Hz, Ar-H), 7.24-7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.35 (t, 2H,  $J$ = 7.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.39 (dd, 2H,  $J$ = 8.0, 1.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.54 (t, 2H,  $J$ = 7.6 Hz, 2 x Ar-H), 7.62-7.66 (m, 1H, Ar-H), 7.66-7.69 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.82-7.88 (m, 1H, Ar-H), 8.44 (d, 1H,  $J$ = 2.2 Hz, NH), 9.15 (t, 1H,  $J$ = 6.2 Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 45.99 ( $\text{CH}_2$ ), 115.33 (Ar-CH), 123.65 (Ar-C), 127.09 (2 x Ar-CH), 127.34 (Ar-CH), 128.67 (2 x Ar-CH), 128.76 (2 x Ar-CH), 129.16 (2 x Ar-CH), 129.98 (Ar-CH), 130.68 (Ar-C), 132.27 (Ar-CH), 126.33 (Ar-CH), 137.47 (Ar-C), 137.98 (Ar-C), 147.39 (Ar-C), 192.65 (Ar-C).

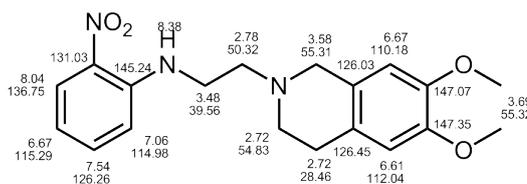
### *N*-(4-(Isobutylamino)-3-nitrophenyl)-3,4-dimethoxybenzamid (53/LM-V-26)



Herstellung:	AAV-5		
Ansatz:	10.0 mmol <i>N</i> -(4-Fluor-3-nitrophenyl)-3,4-dimethoxybenzamid (Zwischenprodukt zur Nachsynthese von <b>LM-V-13</b> ) 12.0 mmol Isobutylamin		
Summenformel:	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$		
$M_r$ :	373.40 g/mol		
Aussehen:	roter Feststoff		
Ausbeute:	3.56 g (95 %)		
EA:	ber.:	C 61.11, H 6.21, N 11.25	
	gef.:	C 60.85, H 6.26, N 10.97	

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 0.96 (d, 6H,  $J$ = 6.7 Hz, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.90-2.00 (m, 1H, CH), 3.17-3.22 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (d, 6H,  $J$ = 4.3 Hz, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 7.07 (d, 1H,  $J$ = 8.5 Hz, Ar-H), 7.10 (d, 1H,  $J$ = 9.4 Hz, Ar-H), 7.53 (d, 1H,  $J$ = 2.1 Hz, Ar-H), 7.61 (dd, 1H,  $J$ = 8.4, 2.1 Hz, Ar-H), 7.91 (d, 1H,  $J$ = 9.3 Hz, Ar-H), 8.13 (t, 1H,  $J$ = 5.7 Hz, NH), 8.58 (d, 1H,  $J$ = 2.5 Hz, Ar-H), 10.07 (s, 1H, CONH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 20.14 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 27.52 (CH), 49.85 ( $\text{CH}_2$ ), 55.80 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 111.11 (Ar-CH), 111.12 (Ar-CH), 114.90 (Ar-CH), 116.55 (Ar-CH), 121.07 (Ar-CH), 126.72 (Ar-C), 127.72 (Ar-C), 129.86 (Ar-C), 130.95 (Ar-CH), 142.53 (Ar-C), 148.48 (Ar-C), 151.83 (Ar-C), 164.79 (CONH).

***N*-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)ethyl)-2-nitroanilin (54/LM-V-27)**

Herstellung:

I: AAV 5, AAV 8

II: Zu einer Lösung aus 50 mL THF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin wurde unter Eiskühlung *N*-(2-Nitrophenyl)-*N*<sub>2</sub>-(tosylmethyl)ethan-1,2-diamin gelöst in 25 mL THF zugetropft. Anschließend wurde der Ansatz 6 h refluxiert. Nach dem Abkühlen Ethylacetat (ca. 300 mL) ergänzt und je 3 Mal mit 1 M NaOH und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde eingeeengt und mit Ethylacetat säulenchromatographisch gereinigt. Die zweite Fraktion wurde gesammelt und eingeeengt. Der Rückstand wurde zuerst mit einer geringen Menge an THF und anschließend mit Petrolether versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgetrennt, gewaschen und getrocknet.

Ansatz:

I: 42.5 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen

I: ca. 10 mL Ethanolamin

I: 45.0 mmol Tosylchlorid

II: 15.0 mmol *N*-(2-Nitrophenyl)-*N*<sub>2</sub>-(tosylmethyl)ethan-1,2-diamin (ZP)

II: 10.0 mmol 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin

Summenformel:

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>M<sub>r</sub>:

357.40 g/mol

Aussehen:

gelber Feststoff

Ausbeute:

I: 8.20 g (57 %)

II: 1.25 g (35 %)

EA:

ber.: C 63.85, H 6.49, N 11.76

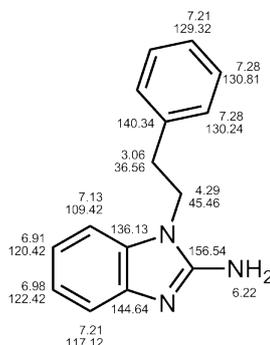
gef.: C 63.57, H 6.55, N 11.42

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.68-2.76 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.78 (t, 2H, *J*= 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.48 (dd, 2H, *J*= 11.1, 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (d, 6H, *J*= 10.5 Hz, 2 x OCH<sub>3</sub>), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 6.65-6.71 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.06 (dd, 1H, *J*= 8.7, 0.9 Hz, Ar-H), 7.51-7.58 (m, 1H, Ar-H), 8.04 (dd, 1H, *J*= 8.6, 1.6 Hz, Ar-H), 8.38 (t, 1H, *J*= 4.5 Hz, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 28.46 (CH<sub>2</sub>), 39.56 (CH<sub>2</sub>), 50.32 (CH<sub>2</sub>), 54.83 (CH<sub>2</sub>), 55.31 (CH<sub>2</sub>), 55.62 (2 x OCH<sub>3</sub>), 110.18 (Ar-CH), 112.04 (Ar-CH), 114.98 (Ar-CH), 115.29 (Ar-CH), 126.03 (Ar-C), 126.26 (Ar-CH), 126.45 (Ar-C), 131.03 (Ar-C), 136.75 (Ar-CH), 145.24 (Ar-C), 147.07 (Ar-C), 147.35 (Ar-C).

8.1.3.3 *NI*-substituierte 2-Aminobenzimidazole

## 1-(2-Phenylethyl)benzimidazol-2-amin (55/LM-2.1)

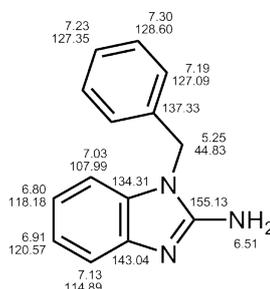


Herstellung:	AAV-1
Ansatz:	10 mmol 2-Aminobenzimidazol 13 mmol 2-Phenylethylbromid
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	237.30 g/mol
Aussehen:	brauner Feststoff
Ausbeute:	1.21 g (51 %)

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.06 (t, 2H, *J*= 7.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.28 (t, 2H, *J*= 7.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.22 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.1 Hz, Ar-H), 6.98 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.2 Hz, Ar-H), 7.13 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.20-7.24 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.25-7.31 (m, 4H, 4 x Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 35.58 (CH<sub>2</sub>), 45.45 (CH<sub>2</sub>), 109.43 (Ar-CH), 117.12 (Ar-CH), 120.42 (Ar-CH), 122.41 (Ar-CH), 128.32 (Ar-CH), 130.28 (2 x Ar-CH), 130.80 (2 x Ar-CH), 136.12 (Ar-C), 140.34 (Ar-C), 144.63 (Ar-C), 156.54 (Ar-C).

## 1-Benzylbenzimidazol-2-amin (56/LM-2.2)



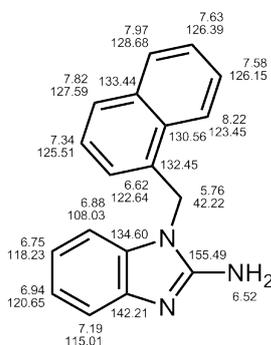
Herstellung:	AAV-1
Ansatz:	10 mmol 2-Aminobenzimidazol 13 mmol Benzylchlorid
Summenformel:	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	223.27 g/mol

Aussehen: hell-rosafarbener Feststoff  
 Ausbeute: 0.630 g (28 %)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.51 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.80 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.0 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.1 Hz, Ar-H), 7.03 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 7.13 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.19 (d, 2H, *J*= 7.1 Hz, 2 x Ar-H), 7.23 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.30 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2 x Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.83 (CH<sub>2</sub>), 107.99 (Ar-CH), 114.89 (Ar-CH), 118.18 (Ar-CH), 120.57 (Ar-CH), 127.09 (2 x Ar-CH), 127.35 (Ar-CH), 128.60 (2 x Ar-CH), 134.31 (Ar-C), 137.33 (Ar-C), 143.04 (Ar-C), 155.13 (Ar-C).

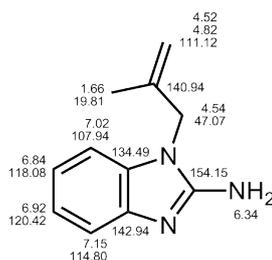
### 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin (57/LM-2.3)



Herstellung: AAV-1  
 Ansatz: 10 mmol 2-Aminobenzbenzimidazol  
 13 mmol α-Naphthalenylmethylchlorid  
 Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>  
 M<sub>r</sub>: 273.33 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 1.05 g (38 %)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.52 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.62 (dd, 1H, *J*= 7.2, 1.0 Hz, Ar-H), 6.75 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.0 Hz, Ar-H), 6.88 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 6.94 (dt, 1H, *J*= 7.3, 1.5 Hz, Ar-H), 7.19 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.34 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.58 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.2 Hz, Ar-H), 7.63 (dt, 1H, *J*= 7.8, 1.4 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 7.97 (dd, 1H, *J*= 8.4, 0.9 Hz, Ar-H), 8.22 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H).

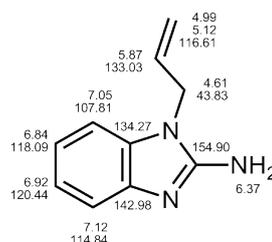
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 43.22 (CH<sub>2</sub>), 108.03 (Ar-CH), 115.01 (Ar-CH), 118.23 (Ar-CH), 120.65 (Ar-CH), 122.64 (Ar-CH), 123.45 (Ar-CH), 125.51 (Ar-CH), 126.15 (Ar-CH), 126.39 (Ar-CH), 127.59 (Ar-CH), 128.68 (Ar-CH), 130.56 (Ar-C), 132.45 (Ar-C), 133.44 (Ar-C), 134.60 (Ar-C), 143.21 (Ar-C), 155.49 (Ar-C).

**1-(2-Methylallyl)benzimidazol-2-amin (58/LM-2.4)**

Herstellung:	AAV-1
Ansatz:	10 mmol 2-Aminobenzimidazol 15 mmol 1-Methylallylchlorid
Summenformel:	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	187.24 g/mol
Aussehen:	hell-gelber Feststoff
Ausbeute:	0.956 (51 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.66 (d, 3H, *J*= 0.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.52 (q, 1H, *J*= 0.8 Hz, =CH), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.82 (qi, 1H, *J*= 1.3 Hz, =CH), 6.34 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.84 (dt, 1H, *J*= 7.4, 1.0 Hz, Ar-H), 6.92 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.3 Hz, Ar-H), 6.99-7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.09-7.16 (m, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 19.81 (CH<sub>3</sub>), 47.07 (CH<sub>2</sub>), 107.94 (Ar-CH), 111.12 (=CH<sub>2</sub>), 114.80 (Ar-CH), 118.08 (Ar-CH), 120.42 (Ar-CH), 134.49 (Ar-C), 140.94 (Ar-C), 142.94 (Ar-C), 154.15 (Ar-C).

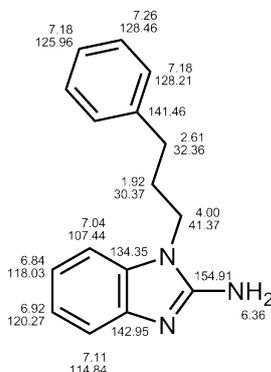
**1-Allylbenzimidazol-2-amin (59/LM-2.5)**

Herstellung:	AAV-11, AAV-6
Ansatz:	10 mmol <i>N</i> -Allyl-2-nitroanilin ( <b>44/LM-V-17</b> )
Summenformel:	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	173.21 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.930 g (53.7 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.61 (dt, 2H, *J*= 5.1, 1.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.99 (dq, 1H, *J*= 17.1, 1.6 Hz, =CH), 5.12 (dq, 1H, *J*= 10.2, 1.4 Hz, =CH), 5.08-5.16 (m, 1H, CH), 6.37 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.84 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.1 Hz, Ar-H), 6.92 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.2 Hz, Ar-H), 7.05 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.12 (d, 1H, *J*= 7.5 Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$ = 43.83 (CH), 107.81 (Ar-CH), 114.84 (Ar-CH), 116.61 (=CH<sub>2</sub>), 118.09 (Ar-CH), 120.44 (Ar-CH), 133.03 (CH), 134.27 (Ar-C), 142.98 (Ar-C), 154.90 (Ar-C).

**1-(3-Phenylprop-1-yl)benzimidazol-2-amin (60/LM-2.6)**

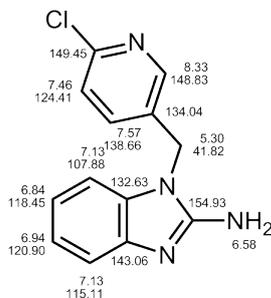


Herstellung: AAV-1  
 Ansatz: 10 mmol 2-Aminobenzimidazol  
 13 mmol 3-Phenylpropylbromid  
 Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>  
 M<sub>r</sub>: 251.33 g/mol  
 Aussehen: brauner Feststoff  
 Ausbeute: 0.301 g (12 %)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 1.92 (qi, 2H,  $J$ = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.61 (t, 2H,  $J$ = 8.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.00 (t, 2H,  $J$ = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.36 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.84 (dt, 1H,  $J$ = 7.5, 1.1 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H,  $J$ = 7.5, 1.1 Hz, Ar-H), 7.04 (d, 1H,  $J$ = 7.3 Hz, Ar-H), 7.11 (d, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, Ar-H), 7.15–7.18 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.24–7.29 (m, 2H, 2 x Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$ = 30.37 (CH<sub>2</sub>), 32.36 (CH<sub>2</sub>), 41.37 (CH<sub>2</sub>), 107.44 (Ar-CH), 114.84 (Ar-CH), 118.03 (Ar-CH), 120.27 (Ar-CH), 125.96 (Ar-CH), 128.21 (2 x Ar-CH), 128.46 (2 x Ar-CH), 134.35 (Ar-C), 141.46 (Ar-C), 142.95 (Ar-C), 154.91 (Ar-C).

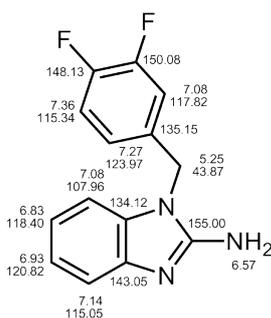
**1-(2-Chlor-pyridin-5-yl-methyl)benzimidazol-2-amin (61/LM-2.7)**



Herstellung: AAV-1



**1-(3,4-Difluorbenzyl)benzimidazol-2-amin (63/LM-2.9)**

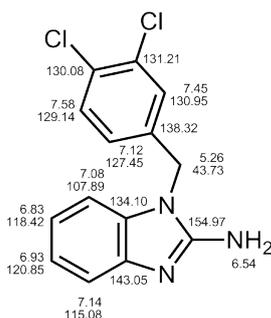


Herstellung: AAV-1  
 Ansatz: 10 mmol 2-Aminobenzbenzimidazol  
 13 mmol 3,4-Difluorbenzylchlorid  
 Summenformel:  $C_{14}H_{11}F_2N_3$   
 $M_r$ : 259.25 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 1.61 g (62 %)

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 5.24 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.57 (br. s, 2H,  $NH_2$ ), 6.83 (dt, 1H,  $J$ = 7.6, 1.0 Hz, Ar-H), 6.93 (dt, 1H,  $J$ = 7.7, 1.2 Hz, Ar-H), 6.98-7.02 (m, 1H, Ar-H), 7.08 (d, 1H,  $J$ = 7.6 Hz, Ar-H), 7.14 (d, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, Ar-H), 7.22-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.32-7.40 (m, 1H, Ar-H).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 43.87 ( $CH_2$ ), 107.96 (Ar-CH), 115.05 (Ar-CH), 115.34 (d,  $J$ = 17.4 Hz, Ar-CH), 117.82 (d,  $J$ = 17.1 Hz, Ar-CH), 118.40 (Ar-CH), 120.82 (Ar-CH), 123.97 (dd,  $J$ = 6.5, 3.4 Hz, Ar-CH), 134.12 (Ar-C), 135.15 (dd,  $J$ = 4.9, 3.9 Hz, Ar-C), 143.05 (Ar-C), 148.13 (dd,  $J$ = 77.5, 12.7 Hz, Ar-C), 150.08 (dd,  $J$ = 78.3, 12.7 Hz, Ar-C), 155.00 (Ar-C).

**(3,4-Dichlorbenzyl)benzimidazol-2-amin (64/LM-2.10)**

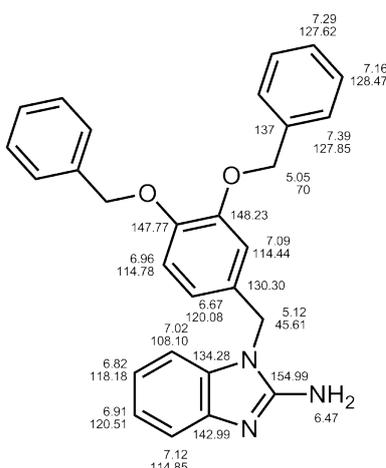


Herstellung: AAV-1  
 Ansatz: 10 mmol 2-Aminobenzbenzimidazol  
 13 mmol 3,4-Chlorbenzylchlorid  
 Summenformel:  $C_{14}H_{11}Cl_2N_3$   
 $M_r$ : 292.16 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 1.59 g (54 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.54 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.83 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.0 Hz, Ar-H), 6.93 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.1 Hz, Ar-H), 7.06-7.09 (m, 1H, Ar-H), 7.12 (dd, 1H, *J*= 2.1, 8.33 Hz, Ar-H), 7.13-7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.45 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz, Ar-H), 7.58 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 43.73 (CH<sub>2</sub>), 107.89 (Ar-CH), 115.08 (Ar-CH), 118.42 (Ar-CH), 120.85 (Ar-CH), 127.45 (Ar-CH), 129.14 (Ar-CH), 130.08 (Ar-C), 130.95 (Ar-CH), 131.21 (Ar-C), 134.10 (Ar-C), 138.32 (Ar-C), 143.05 (Ar-C), 154.97 (Ar-C).

### 1-(3,4-Dibenzoxybenzyl)benzimidazol-2-amin (65/LM-2.11)

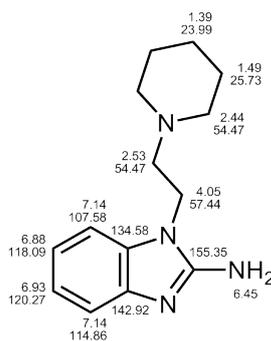


Herstellung:	AAV-1
Ansatz:	2.50 mmol 2-Aminobenzbenzimidazol 3.25 mmol 3,4-Dibenzoxybenzylchlorid
Summenformel:	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	435.52 g/mol
Aussehen:	hell-rosafarbener Feststoff
Ausbeute:	0.454 g (42 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.05 (d, 4H, *J*= 2.0 Hz, 2 x CH<sub>2</sub>), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.47 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.67 (dd, 1H, *J*= 8.3, 2.0 Hz, Ar-H), 6.82 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.1 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.7, 1.2 Hz, Ar-H), 6.96 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 7.02 (d, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 7.08 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.12 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.26-7.31 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.16 (t, 4H, *J*= 7.5 Hz, 4 x Ar-H), 7.37-7.43 (m, 4H, 4 x Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.61 (CH<sub>2</sub>), 70.31 (CH<sub>2</sub>), 70.40 (CH<sub>2</sub>), 108.10 (Ar-CH), 114.44 (Ar-CH), 114.78 (Ar-CH), 114.85 (Ar-CH), 118.18 (Ar-CH), 120.08 (Ar-CH), 120.51 (Ar-CH), 127.62 (2 x Ar-CH), 127.85 (4 x Ar-CH), 128.47 (4 x Ar-CH), 130.30 (Ar-C), 134.28 (Ar-C), 137.14 (Ar-C), 137.37 (Ar-C), 142.99 (Ar-C), 147.77 (Ar-C), 148.23 (Ar-C), 154.99 (Ar-C).

**1-(2-(Piperidin-1-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin (66/LM-2.12)**

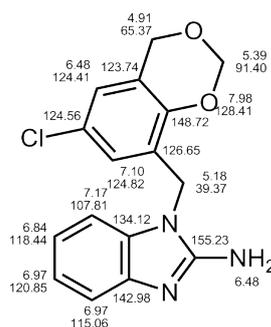


Herstellung:	AAV-1
Ansatz:	10 mmol 2-Aminobenzimidazol 13 mmol 1-(2-Chlorethyl)piperidin
Summenformel:	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	244.34 g/mol
Aussehen:	weißlich-gelbe Nadeln
Ausbeute:	0.984 g (40 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.33-1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47 (qi, 4H, *J*= 5.5 Hz, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.38-2.45 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.50-2.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.44 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.86 (dt, 1H, *J*= 7.4, 1.0 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.4, 1.1 Hz, Ar-H), 7.12 (dd, 2H, *J*= 7.6, 1.0 Hz, 2 x Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 23.99 (CH<sub>2</sub>), 25.73 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.47 (3 x CH<sub>2</sub>), 57.44 (CH<sub>2</sub>), 107.58 (Ar-CH), 114.86 (Ar-CH), 118.09 (Ar-CH), 120.27 (Ar-CH), 134.58 (Ar-C), 142.92 (Ar-C), 155.35 (Ar-C).

**1-((6-Chlor-4*H*-benzo[1,3]dioxin-8-yl)methyl)benzimidazol-2-amin (67/LM-2.13)**

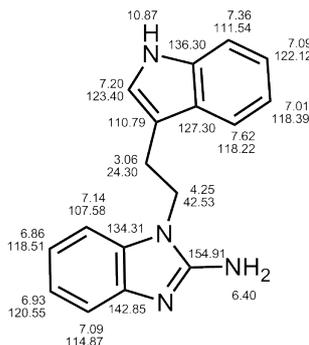


Herstellung:	AAV-1
Ansatz:	4.0 mmol 2-Aminobenzimidazol 4.8 mmol 6-Chlor-8-(chlormethyl)-4 <i>H</i> -benzo[1,3]dioxin
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	315.75 g/mol
Aussehen:	brauner Feststoff
Ausbeute:	0.623 g (49 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.47 (m, 3H, Ar-H, NH<sub>2</sub>), 6.80-6.85 (m, 1H, Ar-H), 6.92-6.99 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.09 (s, 1H, Ar-H), 7.16 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 39.37 (CH<sub>2</sub>), 65.27 (CH<sub>2</sub>), 91.40 (CH<sub>2</sub>), 107.81 (Ar-CH), 115.06 (Ar-CH), 118.44 (Ar-CH), 120.85 (Ar-CH), 123.74 (Ar-C), 124.41 (Ar-CH), 124.56 (Ar-C), 124.82 (Ar-CH), 126.65 (Ar-C), 134.12 (Ar-C), 142.98 (Ar-C), 148.72 (Ar-C), 155.23 (Ar-C).

### 1-(2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin (68/LM-2.15)

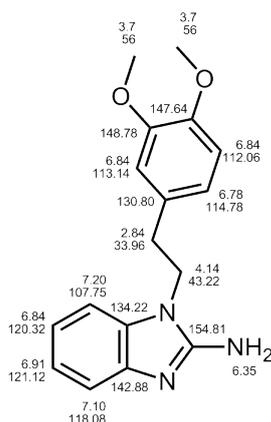


Herstellung: AAV-4, AAV-6  
 Ansatz: 2 mmol *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-2-nitroanilin (**37/LM-V-4**)  
 Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>  
 M<sub>r</sub>: 276.34 g/mol  
 Aussehen: brauner Feststoff  
 Ausbeute: 0.328 g (59 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.04 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.22-4.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.38 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.84 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.1 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.2 Hz, Ar-H), 7.00 (dt, 1H, *J*= 7.5, 0.9 Hz, Ar-H), 7.04-7.09 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.12 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.18 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz, Ar-H), 7.34 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.60 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 10.87 (s br., 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 24.30 (CH<sub>2</sub>), 42.53 (CH<sub>2</sub>), 107.58 (Ar-CH), 110.79 (Ar-C), 111.54 (Ar-CH), 114.87 (Ar-CH), 118.22 (Ar-CH), 118.39 (Ar-CH), 118.51 (Ar-CH), 120.55 (Ar-CH), 121.12 (Ar-CH), 123.40 (Ar-CH), 127.30 (Ar-C), 134.31 (Ar-C), 136.30 (Ar-C), 142.85 (Ar-C), 154.91 (Ar-C).

**1-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)benzimidazol-2-amin (69/LM-2.16)**

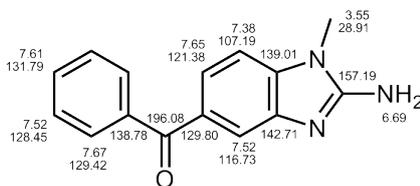


Herstellung: AAV-4, AAV-6  
 Ansatz: 1.8 mmol *N*-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-2-nitroanilin (**36/LM-V-3**)  
 Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
 M<sub>r</sub>: 297.35 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 0.380 (82 %)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.84 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.35 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.78 (dd, 1H, *J*= 8.1, 1.9 Hz, Ar-H), 6.81-6.86 (m, 3H, 3 x Ar-H), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.7, 1.2 Hz, Ar-H), 6.08-7.12 (m, 2H, 2 x Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.96 (CH<sub>2</sub>), 43.22 (CH<sub>2</sub>), 55.55 (OCH<sub>3</sub>), 55.70 (OCH<sub>3</sub>), 107.75 (Ar-CH), 112.06 (Ar-CH), 113.14 (Ar-CH), 114.78 (Ar-CH), 118.08 (Ar-CH), 120.32 (Ar-CH), 121.12 (Ar-CH), 130.80 (Ar-C), 134.22 (Ar-C), 142.88 (Ar-C), 147.64 (Ar-C), 148.78 (Ar-C), 154.81 (Ar-C).

**5-Benzoyl-1-methylbenzimidazol-2-amin (70/LM-2.17)**

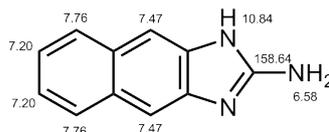


Herstellung: AAV-11, AAV-6  
 Ansatz: 2.5 mmol 4-Methylamino-3-nitrobenzophenon (**35/LM-V-9**)  
 Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O  
 M<sub>r</sub>: 251.28 g/mol  
 Aussehen: brauner Feststoff  
 Ausbeute: 0.325 g (52 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.25 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 7.38 (dd, 1H, *J*= 8.2, 1.6 Hz, Ar-H), 7.48-7.56 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.59-7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.69 (m, 2H, 2 x Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 28.91 (CH<sub>3</sub>), 107.19 (Ar-CH), 116.73 (Ar-CH), 121.65 (Ar-CH), 128.45 (2 x Ar-CH), 129.42 (2 x Ar-CH), 129.80 (Ar-C), 131.79 (Ar-CH), 138.79 (Ar-CH), 139.01 (Ar-C), 142.71 (Ar-C), 157.19 (Ar-C), 196.08 (CO).

### ***1H*-Naphth[2,3-d]imidazol-2-amin (71/LM-2.18)**

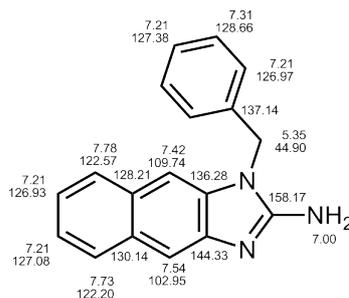


Herstellung: AAV-6  
 Ansatz: 8.5 mmol 2,3-Diaminobnaphthalen  
 Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>  
 M<sub>r</sub>: 183.21 g/mol  
 Aussehen: brauner Feststoff  
 Ausbeute: 0.984 (63 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 6.58 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.20 (q, 2H, *J*= 6.3 Hz, 2 x Ar-H), 7.47 (s, 2H, 2 x Ar-H), 7.76 (q, 2H, *J*= 6.2 Hz, 2 x Ar-H), 10.84 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 122.06 (Ar-CH), 126.94 (2 x Ar-CH), 158.64 (Ar-C).

### **1-Benzyl-1*H*-naphth[2,3-d]imidazol-2-amin (72/LM-2.19)**

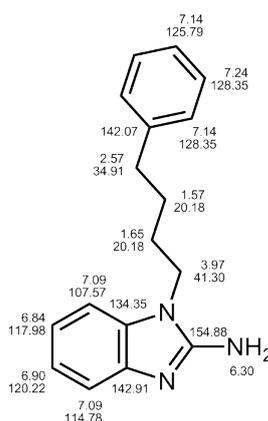


Herstellung: AAV 1  
 Ansatz: 4.0 mmol 2-Amino-1*H*-naphth[2,3-d]imidazol (71/LM-2.18)  
 5.0 mmol Benzylchlorid  
 Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>  
 M<sub>r</sub>: 273.33 g/mol  
 Aussehen: brauner Feststoff  
 Ausbeute: 0.224 (20 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.00 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.16-7.26 (m, 5H, 5 x Ar-H), 7.28-7.34 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.78 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.90 (CH<sub>2</sub>), 102.95 (Ar-CH), 109.74 (Ar-CH), 122.20 (Ar-CH), 122.57 (Ar-CH), 126.93 (Ar-CH), 126.97 (2 x Ar-CH), 127.08 (Ar-CH), 127.38 (Ar-CH), 128.21 (Ar-C), 128.66 (2 x Ar-CH), 130.14 (Ar-C), 136.28 (Ar-C), 137.14 (Ar-C), 144.33 (Ar-C), 158.17 (Ar-C).

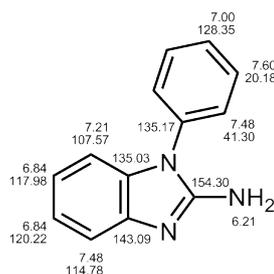
**1-(4-Phenylbut-1-yl)benzimidazol-2-amin (73/LM-2.20)**



Herstellung:	AAV-1
Ansatz:	3.3 mmol 2-Aminobenzimidazol 4.0 mmol 4-Phenylbutylbromid
Summenformel:	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	265.35 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.574 g (65 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.53-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.61-1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.97 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.29-6.31 (br. m, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.84 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.0 Hz, Ar-H), 6.90 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.2 Hz, Ar-H), 7.09 (dd, 2H, *J*= 7.5, 4.6 Hz, 2 x Ar-H), 6.88-6.93 (m, 1H, Ar-H), 7.13-7.16 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.21-7.26 (m, 2H, 2 x Ar-H).

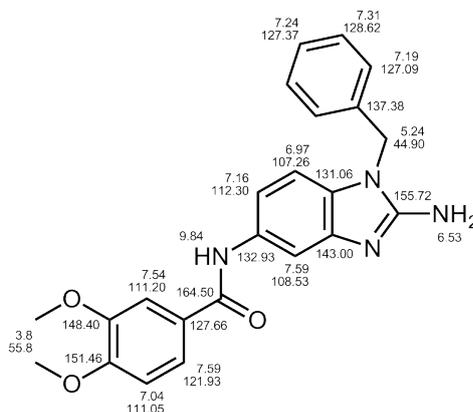
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 28.19 (2 x CH<sub>2</sub>), 34.91 (CH<sub>2</sub>), 41.30 (CH<sub>2</sub>), 107.57 (Ar-CH), 114.78 (Ar-CH), 117.98 (Ar-CH), 120.220 (Ar-CH), 125.79 (Ar-CH), 128.35 (4 x Ar-CH), 134.35 (Ar-C), 142.07 (Ar-C), 142.91 (Ar-C), 154.88 (Ar-C).

**1-Phenylbenzimidazol-2-amin (74/LM-2.21)**

Herstellung:	AAV-6
Ansatz:	5.0 mmol <i>N</i> -Phenyl-benzendiamin
Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	209.25 g/mol
Aussehen:	lilafarbener Feststoff
Ausbeute:	0.402 g (38 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 6.21 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.79-6.90 (m, 2H, 2 x Ar-H), 6.96-7.04 (m, 1H, Ar-H), 7.19-7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.45-7.52 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.58-7.64 (m, 2H, 2 x Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 107.74 (Ar-CH), 115.24 (Ar-CH), 121.30 (Ar-CH), 126.70 (Ar-CH), 126.70 (2 x Ar-CH), 128.22 (Ar-CH), 130.20 (2 x Ar-CH), 135.03 (Ar-C), 135.17 (Ar-C), 143.09 (Ar-C), 154.30 (Ar-C).

***N*-(2-Amino-1-benzyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-3,4-dimethoxybenzamid (75/LM-2.22)**

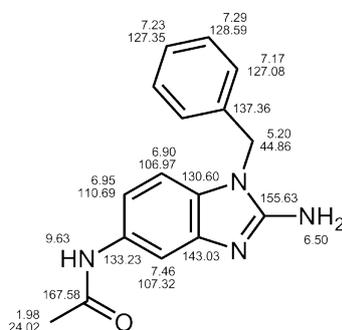
Herstellung:	AAV-11, AAV-6
Ansatz:	2.5 mmol <i>N</i> -(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)-3,4-dimethoxy-benzamid (40/LM-V-13)
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	402.45 g/mol
Aussehen:	hell-rosafarbener Feststoff
Ausbeute:	0.850 g (85 %)
HPLC (B):	6.4 (99.4 %)

UV<sub>max</sub>: 210, 258, 303

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.53 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 7.04 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.16 (dd, 1H, *J*= 8.4, 1.9 Hz, Ar-H), 7.17-7.21 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.24 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.31 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2 x Ar-H), 7.24 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.57-7.62 (m, 2H, 2 x Ar-H), 9.84 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.90 (CH<sub>2</sub>), 55.78 (OCH<sub>3</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 107.26 (Ar-CH), 108.53 (Ar-CH), 111.05 (Ar-CH), 111.20 (Ar-CH), 112.30 (Ar-CH), 120.93 (Ar-CH), 127.09 (2 x Ar-CH), 127.37 (Ar-CH), 127.66 (Ar-C), 128.62 (2 x Ar-CH), 131.06 (Ar-C), 132.93 (Ar-C), 137.38 (Ar-C), 143.00 (Ar-C), 148.40 (Ar-C), 151.46 (Ar-C), 155.72 (Ar-C), 164.50 (CONH).

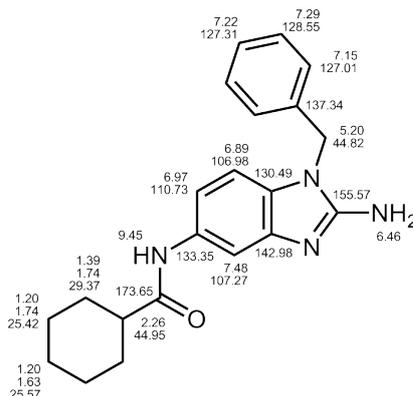
***N*-(2-Amino-1-benzyl-1*H*-benzimidaz-5-yl)acetamid (76/LM-2.23)**



Herstellung: AAV-11, AAV-6  
 Ansatz: 10.5 mmol *N*-(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)acetamid (**39/LM-V-12**)  
 Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O  
 M<sub>r</sub>: 280.32 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 1.47 g (50 %)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.50 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.90 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 6.95 (dd, 1H, *J*= 8.4, 1.9 Hz, Ar-H), 7.15-7.19 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.20-7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.27-7.32 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.46 (d, 1H, *J*= 1.8 Hz, Ar-H), 9.63 (s, 1H, CONH).

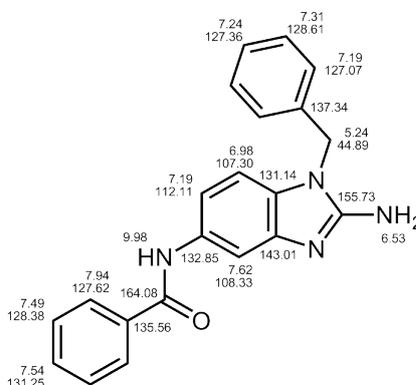
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 24.02 (CH<sub>3</sub>), 44.86 (CH<sub>2</sub>), 106.97 (Ar-CH), 107.32 (Ar-CH), 110.69 (Ar-CH), 127.08 (2 x Ar-CH), 127.35 (Ar-CH), 128.59 (2 x Ar-CH), 130.60 (Ar-C), 133.23 (Ar-C), 137.36 (Ar-C), 143.03 (Ar-C), 155.63 (Ar-C), 167.58 (CONH).

***N*-(2-Amino-1-benzyl-1*H*-benzimidaz-5-yl)cyclohexancarboxamid (77/LM-2.24)**

Herstellung:	AAV-11, AAV-6
Ansatz:	2.5 mmol <i>N</i> -(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)cyclohexancarboxamid (41/LM-V-14)
Summenformel:	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O
M <sub>r</sub> :	348.44 g/mol
Aussehen:	hell-grauer Feststoff
Ausbeute:	0.230 g (26 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.11-1.30 (m, 3H, 3 x CH), 1.34-1.45 (m, 2H, 2 x CH), 1.63 (d, 1H, *J*= 11.4 Hz, CH), 1.70-1.79 (m, 4H, 4 x CH), 2.23-2.31 (tt, 1H, *J*= 11.7, 3.3 Hz, CH), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.46 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.89 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 6.97 (dd, 1H, *J*= 8.4, 2.0 Hz, Ar-H), 6.95-7.00 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.12-7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.26-7.32 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.48 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, Ar-H), 9.45 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 25.42 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.57 (CH<sub>2</sub>), 29.37 (2 x CH<sub>2</sub>), 44.82 (CH), 44.95 (CH<sub>2</sub>), 107.98 (Ar-CH), 107.27 (Ar-CH), 110.73 (Ar-CH), 127.01 (2 x Ar-CH), 127.31 (Ar-CH), 128.55 (2 x Ar-CH), 130.49 (Ar-C), 133.35 (Ar-C), 137.34 (Ar-C), 142.98 (Ar-C), 155.57 (Ar-C), 173.65 (CONH).

***N*-(2-Amino-1-benzyl-1*H*-benzimidaz-5-yl)benzamid (78/LM-2.25)**

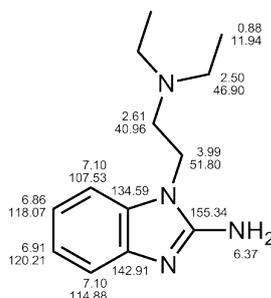
Herstellung:	AAV-11, AAV-6
Ansatz:	2.5 mmol <i>N</i> -(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)benzamid (42/LM-V-15)

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O  
 M<sub>r</sub>: 342.39 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 0.420 g (49%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.53 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.98 (d, 1H, J= 8.4 Hz, Ar-H), 7.17-7.20 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.21-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.47-7.52 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.53-7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.62 (d, 1H, J= 1.7 Hz, Ar-H), 7.92-7.96 (m, 2H, 2 x Ar-H), 9.98 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.89 (CH<sub>2</sub>), 107.30 (Ar-CH), 108.33 (Ar-CH), 112.11 (Ar-CH), 127.07 (2 x Ar-CH), 127.36 (Ar-CH), 127.62 (2 x Ar-CH), 128.38 (2 x Ar-CH), 128.61 (2 x Ar-CH), 131.14 (Ar-C), 131.25 (Ar-CH), 132.85 (Ar-C), 135.56 (Ar-C), 137.34 (Ar-C), 143.01 (Ar-C), 155.73 (Ar-C), 165.08 (Ar-C).

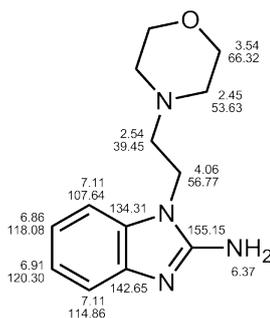
**1-(*N,N*-Diethylaminoethyl)benzimidazol-2-amin (79/LM-2.27)**



Herstellung: AAV-11, AAV-6  
 Ansatz: 10 mmol *N*-(*N,N*-Diethylaminoethyl)-2-nitro-anilin (**48/LM-V-21**)  
 Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>  
 M<sub>r</sub>: 232.32 g/mol  
 Aussehen: brauner Feststoff  
 Ausbeute: 0.300 g (26 %)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 0.88 (t, 6H, J= 7.1 Hz, 2 x CH<sub>3</sub>), 2.49-2.53 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.61 (t, 2H, J= 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.99 (t, 2H, J= 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.37 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.86 (dt, 1H, J= 7.6, 1.3 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H, J= 7.5, 1.3 Hz, Ar-H), 7.08-7.10 (m, 2H, 2 x Ar-H).

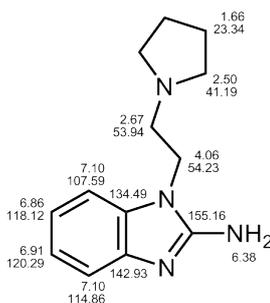
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 11.94 (2 x CH<sub>3</sub>), 40.96 (CH<sub>2</sub>), 46.91 (2 x CH<sub>2</sub>), 51.80 (CH<sub>2</sub>), 107.53 (Ar-CH), 114.88 (Ar-CH), 118.07 (Ar-CH), 120.21 (Ar-CH), 134.59 (Ar-C), 142.91 (Ar-C), 155.34 (Ar-C).

**1-(2-(Morpholin-1-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin (80/LM-2.28)**

Herstellung:	AAV-11, AAV-6
Ansatz:	1.0 mmol <i>N</i> -(2-(Morpholin-1-yl)ethyl)-2-nitroanilin ( <b>38/LM-V-10</b> )
Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O
M <sub>r</sub> :	246.31 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.100 g (41 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.43-2.47 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.54 (t, 2H, *J*= 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.52-56 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.06 (t, 2H, *J*= 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.37 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.86 (dt, 1H, *J*= 7.4, 1.1 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.2 Hz, Ar-H), 7.08-7.13 (m, 2H, 2 x Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 39.45 (CH<sub>2</sub>), 53.63 (2 x CH<sub>2</sub>), 56.77 (CH<sub>2</sub>), 66.32 (2 x CH<sub>2</sub>), 107.64 (Ar-CH), 114.86 (Ar-CH), 118.08 (Ar-CH), 120.30 (Ar-CH), 134.49 (Ar-C), 142.92 (Ar-C), 155.15 (Ar-C).

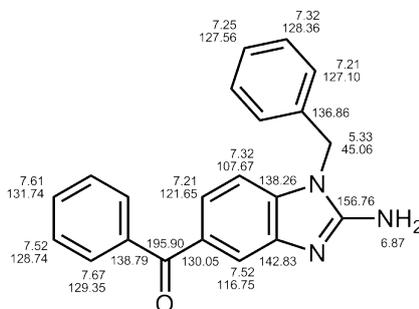
**1-(2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin (81/LM-2.31)**

Herstellung:	AAV-11, AAV-6
Ansatz:	9.1 mmol 2-Nitro- <i>N</i> -(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)anilin ( <b>45/LM-V-18</b> )
Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	230.31 g/mol
Aussehen:	hell-grauer Feststoff
Ausbeute:	1.35 g (64 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.63-1.68 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.49-2.53 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.67 (t, 2H, *J*= 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.06 (t, 2H, *J*= 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.38 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.86 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.2 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.3 Hz, Ar-H), 7.09-7.12 (m, 2H, 2 x Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$ = 23.34 (2 x CH<sub>2</sub>), 41.19 (CH<sub>2</sub>), 53.94 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.23 (CH<sub>2</sub>), 107.59 (Ar-CH), 114.86 (Ar-CH), 118.12 (Ar-CH), 120.29 (Ar-CH), 134.49 (Ar-C), 142.93 (Ar-C), 155.16 (Ar-C).

**(2-Amino-1-benzyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)(phenyl)methanon (82/LM-2.34)**

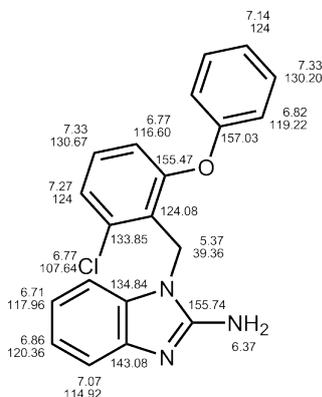


Herstellung: AAV-11, AAV-6  
 Ansatz: 2.0 mmol 4-(Benzylamino)-3-nitro-benzophenon (**52/LM-V-25**)  
 Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O  
 M<sub>r</sub>: 327.38 g/mol  
 Aussehen: gelber Feststoff  
 Ausbeute: 0.375 g (57 %)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 5.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.18-7.23 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.23-7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.34 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.49-7.54 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.58-7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.69 (m, 2H, 2 x Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$ = 45.06 (CH<sub>2</sub>), 107.67 (Ar-CH), 116.75 (Ar-CH), 121.65 (Ar-CH), 127.10 (2 x Ar-CH), 127.56 (Ar-CH), 128.36 (2 x Ar-CH), 128.74 (2 x Ar-CH), 129.35 (2 x Ar-CH), 130.05 (Ar-C), 131.74 (Ar-CH), 136.86 (Ar-C), 138.26 (Ar-C), 138.79 (Ar-C), 142.83 (Ar-C), 156.76 (Ar-C), 195.90 (Ar-CO).

**1-(2-Chlor-6-phenoxybenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-amin (83/LM-2.35)**



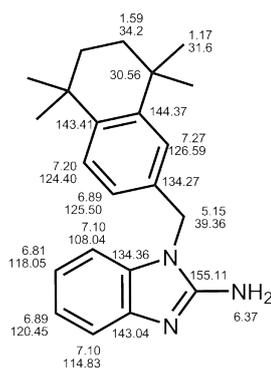
Herstellung: I: AAV-5; II: AAV-11; III: AAV-6

Ansatz:	I: 1.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen I: 1.05 mmol (2-Chlor-6-phenoxyphenyl)methylamin
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O
M <sub>r</sub> :	349.81 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.245 g (70 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.37 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.69-6.73 (m, 1H, Ar-H), 6.75-6.79 (m, 2H, 2 x Ar-H), 6.80-6.84 (m, 2H, 2 x Ar-H), 6.84-6.88 (m, 1H, Ar-H), 7.07 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.12-7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.27 (dd, 1H, *J*= 8.1, 1.2 Hz, Ar-H), 7.30-7.36 (m, 3H, 3 x Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 39.36 (CH<sub>2</sub>), 107.64 (Ar-CH), 114.92 (Ar-CH), 116.60 (Ar-CH), 117.96 (Ar-CH), 119.22 (2 x Ar-CH), 120.36 (Ar-CH), 124.08 (Ar-C), 124.36 (Ar-CH), 124.60 (Ar-CH), 130.20 (2 x Ar-CH), 130.67 (Ar-CH), 130.67 (Ar-CH), 133.85 (Ar-C), 134.84 (Ar-C), 143.08 (Ar-C), 155.47 (Ar-C), 155.74 (Ar-C), 157.03 (Ar-C).

**1-((5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronapht-2-yl)methyl)-1*H*-benzimidazol-2-amin  
(84/LM-2.36)**

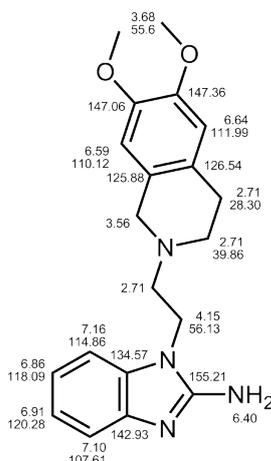


Herstellung:	I: AAV-5; II: AAV-11; III: AAV-6
Ansatz:	I: 1.0 mmol 2-Fluor-1-nitrobenzen I: 1.2 mmol 1-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronapht-2-yl)-methylamin
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	333.47 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.220 g (66 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.15-1.20 (m, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1.57-1.60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.49 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.81 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.1 Hz, Ar-H), 6.85-6.92 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.07-7.13 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.20 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 7.27 (d, 1H, *J*= 1.8 Hz, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 30.56 (C), 31.6 (CH<sub>3</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 44.70 (CH<sub>2</sub>), 108.04 (Ar-CH), 114.83 (Ar-CH), 118.05 (Ar-CH), 120.45 (Ar-CH), 124.40 (Ar-CH), 125.50 (Ar-CH), 126.59 (Ar-CH), 134.27 (Ar-CH), 134.36 (Ar-C), 143.04 (Ar-C), 143.41 (Ar-C), 144.37 (Ar-C), 155.11 (Ar-C).

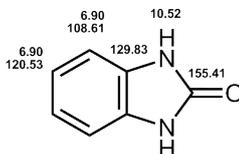
**1-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)ethyl)-1H-benzimidazol-2-amin  
(85/LM-2.37)**



Herstellung:	AAV-11, AAV-6
Ansatz:	5.0 mmol <i>N</i> -(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)ethyl)-2-nitro-anilin ( <b>54/LM-V-27</b> )
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	352.43 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	1.26 g (72 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.66-2.76-1.20 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (d, 1H, *J*= 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.40 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.59 (s, 1H, Ar-H), 6.64 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.2 Hz, Ar-H), 6.91 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.3 Hz, Ar-H), 7.10 (d, 1H, *J*= 7.5 Hz, Ar-H), 7.16 (d, 1H, *J*= 7.5 Hz, Ar-H).

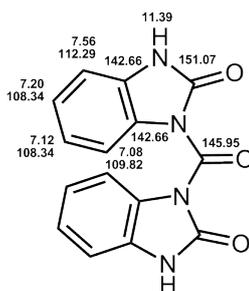
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 28.30 (CH<sub>2</sub>), 39.86 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 50.65 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (2 x OCH<sub>3</sub>), 56.13 (CH<sub>2</sub>), 107.61 (Ar-CH), 110.12 (Ar-CH), 111.99(Ar-CH), 114.86 (Ar-CH), 118.09 (Ar-CH), 120.28 (Ar-CH), 125.88 (Ar-C), 126.54 (Ar-C), 134.57 (Ar-C), 142.93 (Ar-C), 147.06 (Ar-C), 147.36 (Ar-C), 155.21 (Ar-C).

8.1.3.4 *NI*-substituierte 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (89/LM-1.2)

Herstellung:	AAV-9 Substanz konnte direkt isoliert aus der organischen Phase isoliert werden.
Ansatz:	30 mmol 1,2-Diaminobenzen 45 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol
Summenformel:	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O
M <sub>r</sub> :	134.14 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	1.80 g (45%)
EA:	ber.: C 62.68, H 4.51, N 20.88 gef.: C 62.32, H 4.49, N 20.49

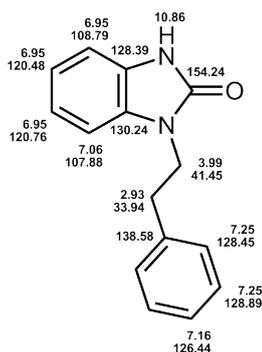
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 6.90 (s, 4H, 4 x Ar-H), 10.53 (br. s, 2H, 2 x NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 108.61 (2 x Ar-CH), 120.53 (2 x Ar-CH), 129.83 (2 x Ar-C), 155.41 (Ar-CO).

1,1'-Carbonyl-bis-(1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2on) (90/LM-1.1)

Herstellung:	AAV-9; Der Ansatz wurde unter Reflux erhitzt. Das Produkt fiel als weißer Niederschlag aus und wurde von dem noch warmen Ansatz abgetrennt, gewaschen und getrocknet.
Ansatz:	40 mmol 1,2-Diaminobenzen 80 mmol 1,1'-Dicarbonyldiimidazol
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	294.26 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	3.20 g (54 %)
HRMS:	ber. C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : 294.0753, gef.: 294.0759

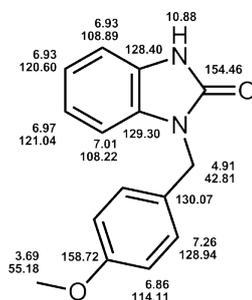


1-(2-Phenylethyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (92/LM-1.4)

Herstellung:	AAV-10
Ansatz:	0.75 mmol 1,1'-Carbonyl-bis-(1,3-dihydro -2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on) (90/LM-1.1) 3.0 mmol Phenylethylbromid
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
M <sub>r</sub> :	238.28 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.202 g (56 %)
EA:	ber.: C 75.61, H 5.92, N 11.76 ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 74.20, H 6.02, N 11.54 gef.: C 74.15, H 5.95, N 11.49

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.93 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.99 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.91-6.97 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.02-7.07 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.20-7.27 (m, 4H, 4 x Ar-H), 10.85 (br. s, H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.94 (CH<sub>2</sub>), 41.45 (CH<sub>2</sub>), 107.88 (Ar-CH), 108.79 (Ar-CH), 120.48 (Ar-CH), 120.76 (Ar-CH), 126.44 (Ar-CH), 128.39 (Ar-C), 128.45 (2 x Ar-CH), 128.89 (2 x Ar-CH), 130.24 (Ar-C), 138.58 (Ar-C), 154.24 (Ar-CO).

1-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (93/LM-1.5)

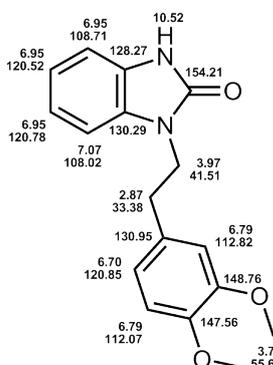
Herstellung:	AAV-10
Ansatz:	11 mmol 1,1'-Carbonyl-bis-(1,3-dihydro -2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on) (90/LM-1.1) 24 mmol 4-Methoxybenzylbromid
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

M <sub>r</sub> :	254.28 g/mol	
Aussehen:	hell-rosafarbener Feststoff	
Ausbeute:	3.33 g (60 %)	
EA:	ber.:	C 70.85, H 5.55, N 11.02
	gef.:	C 70.59, H 5.55, N 10.79

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.86 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 6.90-6.95 (m, 2H, 2 x Ar-H), 6.95-6.98 (m, 1H, Ar-H), 7.00-7.02 (m, 1H, Ar-H), 7.26 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 10.88 (br. s, H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 42.81 (CH<sub>2</sub>), 55.18 (OCH<sub>3</sub>), 108.22 (Ar-CH), 108.89 (Ar-CH), 114.11 (2 x Ar-CH), 120.60 (Ar-CH), 121.04 (Ar-CH), 128.40 (Ar-C), 128.94 (2 x Ar-CH), 129.30 (Ar-C), 130.07 (Ar-C), 154.46 (Ar-CO), 158.72 (Ar-C).

### 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (94/LM-1.6)



Herstellung:	I: AAV-11; II: AAV-9	
Ansatz:	I: 2.0 mmol <i>N</i> -(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-2-nitroanilin ( <b>36/LM-V-3</b> ) II: 3.0 mmol 1,1'-Dicarbonyldiimidazol	
Summenformel:	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
M <sub>r</sub> :	298.34 g/mol	
Aussehen:	beiger Feststoff	
Ausbeute:	0.360 g (60 %)	
EA:	ber.:	C 68.44, H 6.08, N 9.39
	gef.:	C 68.22, H 6.09, N 9.22

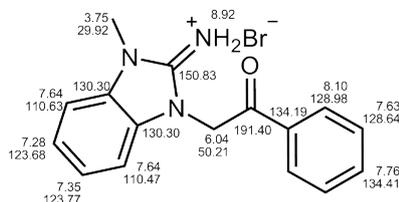
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.87 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.70 (dd, 1H, *J*= 8.1, 2.0 Hz, Ar-H), 6.76-6.82 (m, 2H, 2 x Ar-H), 6.93-6.97 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.05-7.09 (m, 1H, Ar-H), 10.52 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.38 (CH<sub>2</sub>), 41.51 (CH<sub>2</sub>), 55.47 (OCH<sub>3</sub>), 55.65 (OCH<sub>3</sub>), 108.02 (Ar-CH), 108.71 (Ar-CH), 112.07 (Ar-CH), 112.82 (Ar-CH), 120.52 (Ar-CH), 120.78 (Ar-CH), 120.85 (Ar-CH), 128.27 (Ar-C), 130.29 (Ar-C), 130.95 (Ar-C), 147.56 (Ar-C), 148.76 (Ar-C), 154.21 (Ar-CO).



### 8.1.3.5 1,3-disubstituierte 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazole

#### 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-phenylethanon, Hydrobromid (99/LM-5.0)

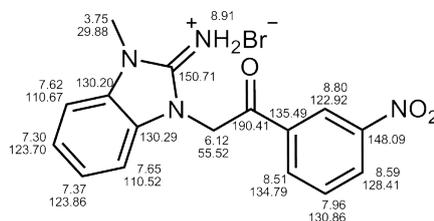


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	10 mmol 2-Amino-1-methylbenzimidazol 10 mmol 2-Bromacetophenon
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O
M <sub>r</sub> :	346.22 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	1.98 g (57 %)
EA:	ber.: C 55.52, H 4.66, N 12.14 gef.: C 55.25, H 4.91, N 11.92

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28 (dt, 1H, *J*= 7.4, 1.3 Hz, Ar-H), 7.35 (dt, 1H, *J*= 7.7, 1.0 Hz, Ar-H), 7.60-7.65 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.73-7.80 (m, 1H, Ar-H), 8.07-8.13 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.92 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.92 (NCH<sub>3</sub>), 50.21 (CH<sub>2</sub>), 110.47 (Ar-CH), 110.63 (Ar-CH), 123.68 (Ar-CH), 123.77 (Ar-CH), 128.64 (2 x Ar-CH), 128.98 (2 x Ar-CH), 130.30 (2 x Ar-C), 134.19 (Ar-C), 134.41 (Ar-CH), 150.83 (Ar-C), 191.40 (CO).

#### 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (100/LM-5.4)



Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	5.0 mmol 2-Amino-1-methyl-benzimidazol 5.0 mmol 2-Brom-3'-nitro-acetophenon
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	391.22 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	1.46 g (75 %)

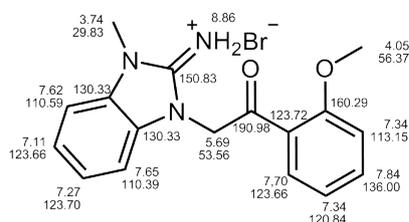
EA:	ber.:	C 49.12, H 3.86, N 14.32
	ber. •0.75 H <sub>2</sub> O:	C 47.48, H 4.11, N 13.48
	gef.:	C 47.13, H 4.19, N 13.94

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.30 (dt, 1H, *J*= 7.8, 1.0 Hz, Ar-H), 7.37 (dt, 1H, *J*= 7.8, 1.0 Hz, Ar-H), 7.62 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.65 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.96 (t, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 8.49-8.55 (m, 1H, Ar-H), 8.59 (ddd, 1H, *J*= 8.2, 2.3, 1.0 Hz, Ar-H), 8.78-8.83 (m, 1H, Ar-H), 8.91 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.89 (NCH<sub>3</sub>), 55.52 (CH<sub>2</sub>), 110.52 (Ar-CH), 110.67 (Ar-CH), 122.92 (Ar-CH), 123.70 (Ar-CH), 123.86 (Ar-CH), 128.41 (Ar-CH), 130.20 (Ar-C), 130.29 (Ar-C), 130.86 (Ar-CH), 134.79 (Ar-CH), 135.49 (Ar-C), 148.09 (Ar-C), 150.71 (Ar-C), 191.41 (CO).

## 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(2-methoxyphenyl)ethanon,

### Hydrobromid (101/LM-5.7)

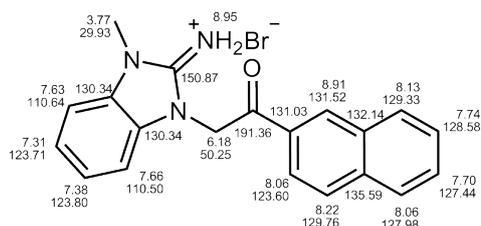


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	10 mmol 2-Amino-1-methyl-benzbenzimidazol 10 mmol 2-Brom-2'-methoxy-acetophenon	
Summenformel:	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	376.25 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	1.76 g (47 %)	
EA:	ber.:	C 54.27, H 4.82, N 11.17
	gef.:	C 54.26, H 4.97, N 11.19

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.27 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.34 (t, 2H, *J*= 8.2 Hz, 2 x Ar-H), 7.54 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.60 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.70 (dt, 1H, *J*= 7.1, 1.6 Hz, Ar-H), 7.84 (dd, 1H, *J*= 7.9, 1.9 Hz, Ar-H), 8.85 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.83 (NCH<sub>3</sub>), 53.56 (CH<sub>2</sub>), 56.37 (OCH<sub>3</sub>), 110.39 (Ar-CH), 110.57 (Ar-CH), 113.15 (Ar-CH), 120.83 (Ar-CH), 123.66 (Ar-CH), 123.70 (Ar-CH), 123.72 (Ar-C), 130.27 (Ar-CH), 130.38 (Ar-CH), 136.00 (Ar-CH), 150.83 (Ar-C), 160.29 (Ar-C), 190.98 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-naphthalen-2-yl-ethanon, Hydrobromid (102/LM-5.10)**

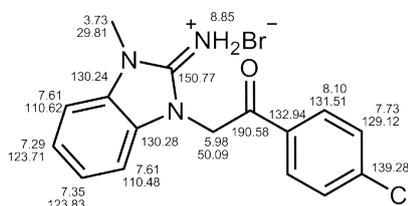


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	5.0 mmol 2-Amino-1-methyl-benzimidazol 5.0 mmol 2-Brom- $\alpha$ -acetophon	
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	396.28 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	1.44 g (72 %)	
EA:	ber.:	C 60.62, H 4.58, N 10.60
	ber. $\cdot \frac{1}{5}$ H <sub>2</sub> O:	C 60.07, H 4.64, N 10.51
	gef.:	C 59.82, H 4.67, N 10.78

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 3.77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.31 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.38 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.63 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.66 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.70 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 7.74 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 8.06 (t, 2H, *J*= 8.1 Hz, 2 x Ar-H), 8.13 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, Ar-H), 8.22 (d, H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 8.91 (s, 1H, Ar-H), 8.95 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$ = 29.93 (NCH<sub>3</sub>), 50.25 (CH<sub>2</sub>), 110.50 (Ar-CH), 110.64 (Ar-CH), 123.65 (Ar-CH), 123.71 (Ar-CH), 123.80 (Ar-CH), 127.44 (Ar-CH), 127.98 (Ar-CH), 128.58 (Ar-CH), 129.33 (Ar-CH), 129.76 (Ar-CH), 130.34 (2 x Ar-C), 131.03 (Ar-C), 131.52 (Ar-CH), 132.14 (Ar-C), 135.59 (Ar-C), 150.87 (Ar-C), 191.36 (CO).

**1-(4-Chlorphenyl)-2-(2,3-dihydro-2-imino-3-methyl-1*H*-benzimidaz-1-yl)ethanon, Hydrobromid (103/LM-5.11)**



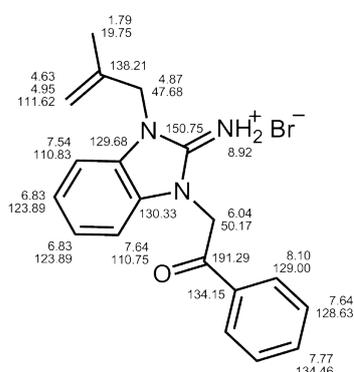
Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	2.5 mmol 2-Amino-1-methyl-benzimidazol 2.6 mmol 2-Brom-4'-Chlor-acetophon	
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrClN <sub>3</sub> O	
M <sub>r</sub> :	380.67 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.759 g (80 %)	

EA: C 50.48, H 3.97, N 11.04  
C 50.54, H 3.94, N 10.91

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.29 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.35 (t, 1H, *J*= 7.90 Hz, Ar-H), 7.61 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, 2 x Ar-H), 7.73 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 8.10 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 8.85 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.81 (NCH<sub>3</sub>), 50.09 (CH<sub>2</sub>), 110.48 (Ar-CH), 110.62 (Ar-CH), 123.71 (Ar-CH), 123.83 (Ar-CH), 129.12 (2 x Ar-CH), 130.24 (Ar-C), 130.28 (Ar-C), 130.51 (2 x Ar-CH), 132.94 (Ar-C), 139.28 (Ar-C), 150.77 (Ar-C), 190.58 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(2-methylallyl)-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-phenyl-ethanon, Hydrobromid (104/LM-20.2)**

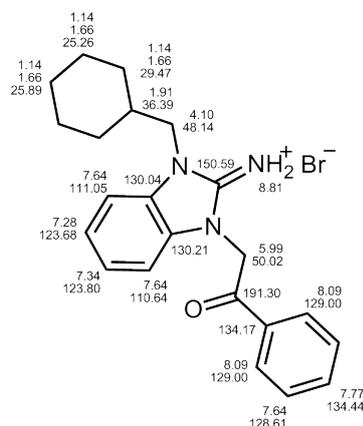


Herstellung: AAV-2a  
 Ansatz: 1.0 mmol (2-Methylallyl)benzimidazol-2-amin (**58/LM-2.4**)  
 1.1 mmol 2-Bromacetophenon  
 Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O  
 M<sub>r</sub>: 386.29 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 0.250 g (63 %)  
 EA: ber.: C 59.08, H 5.22, N 10.88  
 ber. ·<sup>2</sup>/<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O: C 57.29, H 5.40, N 10.55  
 gef.: C 57.60, H 5.70, N 10.26

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.63 (s, 1H, =CH), 4.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 1H, =CH), 6.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.36 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.54 (d, 1H, *J*= 6.9 Hz, Ar-H), 7.64 (t, 3H, *J*= 7.3 Hz, 3 x Ar-H), 7.74-7.79 (m, 1H, Ar-H), 8.10 (dd, 2H, *J*= 8.4, 1.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.92 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 19.75 (CH<sub>3</sub>), 47.68 (CH<sub>2</sub>), 50.17 (CH<sub>2</sub>), 110.75 (Ar-CH), 110.83 (Ar-CH), 111.62 (=CH<sub>2</sub>), 123.89 (2 x Ar-CH), 128.63 (2 x Ar-CH), 129.00 (2 x Ar-CH), 129.68 (Ar-C), 130.33 (Ar-C), 134.15 (Ar-C), 134.46 (Ar-CH), 138.21 (Ar-C), 150.75 (Ar-C), 191.29 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-phenylethanon, Hydrobromid (105/LM-20.3)**

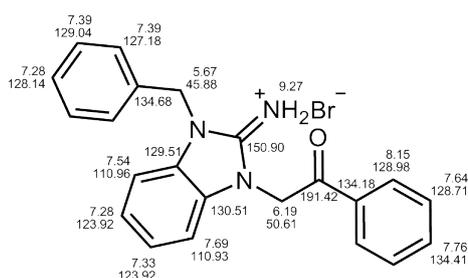


Herstellung:	I: AAV-1; II: AAV-2a
Ansatz:	I: 10.0 mmol 2-Aminobenzimidazol I: 12.0 mmol Cyclohexylmethylchlorid II: ~0.27 mmol 2-Amino-1-(cyclohexyl-methyl)benzimidazol (geringe Ausbeute bei Schritt 1, als Rohprodukt ohne Isolierung direkt verwendet) II: 0.35 mmol 2-Bromacetophenon
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>3</sub> O
M <sub>r</sub> :	428.37 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
EA:	ber.: C 61.68; H 6.12; N 9.81 ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 61.04, H 6.17, N 9.71 gef.: C 61.03, H 6.51; N 9.77

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.04-1.23 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.58-1.74 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (s, 1H, CH), 4.10 (d, 2H, *J*= 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 7.34 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 7.59-7.69 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.77 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 8.09 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2 x Ar-H), 8.81 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 25.26 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.89 (CH<sub>2</sub>), 29.47 (2 x CH<sub>2</sub>), 36.39 (CH<sub>2</sub>), 48.14 (CH<sub>2</sub>), 50.02 (CH<sub>2</sub>), 110.64 (Ar-CH), 111.05 (Ar-CH), 123.68 (Ar-CH), 123.80 (Ar-CH), 128.61 (2 x Ar-CH), 129.00 (2 x Ar-CH), 130.04 (Ar-C), 130.21 (Ar-C), 134.17 (Ar-C), 134.44 (Ar-CH), 150.59 (Ar-C), 191.30 (CO).

**2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-phenyl-ethanon, Hydrobromid (106/LM-13.0)**

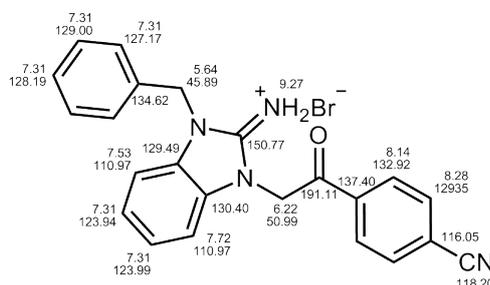


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	1.0 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) 1.1 mmol 2-Brom-acetophenon
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O
M <sub>r</sub> :	422.32 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.177 g (41.9 %)
EA:	ber.: C 62.57, H 4.77, N 9.95 gef.: C 62.31, H 5.05, N 9.90

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.28 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.32-7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.38-7.40 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.53-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.64 (t, 2 x H, J= 7.3 Hz, Ar-H), 7.68-7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.76 (t, 1H, J= 7.6 Hz, Ar-H), 8.15 (dd, 2H, J= 8.4, 1.3 Hz, 2 x Ar-H), 9.27 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.88 (CH<sub>2</sub>), 50.61 (CH<sub>2</sub>), 110.93 (Ar-CH), 110.96 (Ar-CH), 123.92 (2 x Ar-CH), 127.18 (2 x Ar-CH), 128.14 (Ar-CH), 128.71 (2 x Ar-CH), 128.98 (2 x Ar-CH), 129.51 (Ar-C), 130.51 (Ar-C), 134.18 (Ar-C), 134.41 (Ar-CH), 134.68 (Ar-C), 150.90 (Ar-C), 191.42 (CO).

**4-(2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1H-benzimidaz-1-yl)-1-oxy-eth-1-yl)benzonitril, Hydrobromid (107/LM-13.1)**



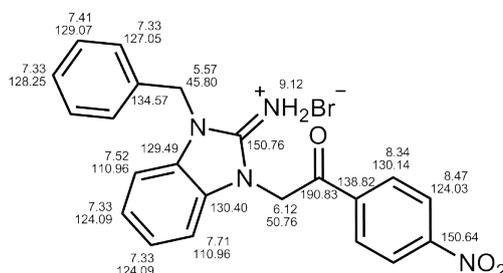
Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	1.0 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) 1.1 mmol 2-Brom-4'-cyano-acetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O
M <sub>r</sub> :	447.33 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.351 g (78 %)
EA:	ber.: C 61.75, H 4.28, N 12.52 ber. •0.2 H <sub>2</sub> O: C 61.26, H 4.34, N 12.42 gef.: C 61.18, H 4.64, N 12.26

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.37 (m, 7H, 7 x Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H), 7.72 (s, H, Ar-H), 8.14 (d, 2H, J= 6.9 Hz, 2 x Ar-H), 8.28 (d, 2H, J= 6.6 Hz, 2 x Ar-H), 9.27 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.89 (CH<sub>2</sub>), 50.99 (CH<sub>2</sub>), 110.98 (2 x Ar-CH), 116.05 (Ar-C), 118.20 (Ar-C), 123.94 (Ar-CH), 123.98 (Ar-CH), 127.17 (2 x Ar-CH), 128.19 (Ar-CH),

129.00 (2 x Ar-CH), 129.35 (2 x Ar-CH), 129.49 (Ar-C), 130.40 (Ar-C), 132.92 (2 x Ar-CH), 134.62 (Ar-C), 137.40 (Ar-C), 150.77 (Ar-C), 191.11 (CO).

**2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(4-nitrophenyl)ethanon, Hydrobromid (108/LM-13.3)**

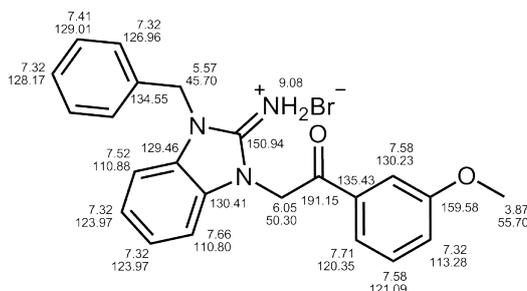


Herstellung: AAV-2a  
 Ansatz: 2.3 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin (**56/LM-2.2**)  
 3.0 mmol 2-Brom-4'-nitroacetophenon  
 Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
 M<sub>r</sub>: 467.32 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 1.05 g (96.7 %)  
 EA: ber.: C 56.54, H 4.10, N 11.99  
 gef.: C 56.30, H 4.29, N 11.76

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.30-7.35 (m, 5H, 5 x Ar-H), 7.39-7.43 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.50-7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.72 (m, 1H, Ar-H), 8.34 (d, 2H, J= 9.2 Hz, 2 x Ar-H), 8.47 (d, 2H, J= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 9.12 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.80 (CH<sub>2</sub>), 50.76 (CH<sub>2</sub>), 110.96 (2 x Ar-CH), 124.03 (2 x Ar-CH), 124.09 (2 x Ar-CH), 127.05 (2 x Ar-CH), 128.25 (Ar-CH), 129.07 (2 x Ar-CH), 129.49 (Ar-C), 130.14 (2 x Ar-CH), 130.39 (Ar-C), 134.57 (Ar-C), 138.82 (Ar-C), 150.64 (Ar-C), 150.76 (Ar-C), 190.83 (CO).

**2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (109/LM-13.5)**



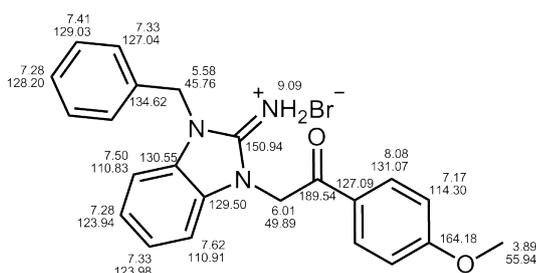
Herstellung: AAV-2a

Ansatz:	1.0 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) 1.2 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	452.34 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.321 g (71.0 %)
EA:	ber.: C 61.07, H 4.90, N 9.29 gef.: C 60.94, H 4.86, N 9.22

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.37 (m 6H, 6 x Ar-H), 7.38-7.44 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.50-7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.56-7.60 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.63-7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.71 (dd, 1H, J= 6.7, 1.3 Hz, Ar-H), 9.08 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.70 (CH<sub>2</sub>), 50.30 (CH<sub>2</sub>), 55.70 (OCH<sub>3</sub>), 110.80 (Ar-CH), 110.88 (Ar-CH), 113.28 (Ar-CH), 120.35 (Ar-CH), 121.09 (Ar-CH), 123.97 (2 x Ar-CH), 126.96 (2 x Ar-CH), 128.17 (Ar-CH), 129.01 (2 x Ar-CH), 129.46 (Ar-C), 130.23 (Ar-CH), 130.41 (Ar-C), 134.55 (Ar-C), 135.43 (Ar-C), 150.82 (Ar-C), 159.58 (Ar-C), 191.15 (CO).

**2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (110/LM-13.6)**

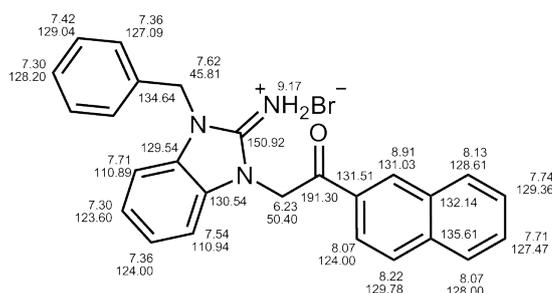


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.4 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	452.34 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.105 g (51.8 %)
EA:	ber.: C 61.07, H 4.90, N 9.29 gef.: C 60.85, H 5.14, N 9.15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 2H, J= 9.2 Hz, 2 x Ar-H), 7.27-7.29 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.32-7.34 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.39-7.42 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.49-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.61-7.63 (m, 1H, Ar-H), 8.08 (d, 2H, J= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 9.09 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.76 (CH<sub>2</sub>), 49.89 (CH<sub>2</sub>), 55.94 (OCH<sub>3</sub>), 110.83 (Ar-CH), 110.91 (Ar-CH), 114.29 (2 x Ar-CH), 123.94 (Ar-CH), 123.98 (Ar-CH), 127.04 (2 x Ar-CH), 127.09 (Ar-C), 128.20 (Ar-CH), 129.03 (2 x Ar-CH), 129.50 (Ar-C), 130.55 (Ar-C), 131.06 (2 x Ar-CH), 134.62 (Ar-C), 150.93 (Ar-C), 164.18 (Ar-C), 189.54 (CO).

**2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-naphthalen-2-yl-ethanon, Hydrobromid (111/LM-13.10)**

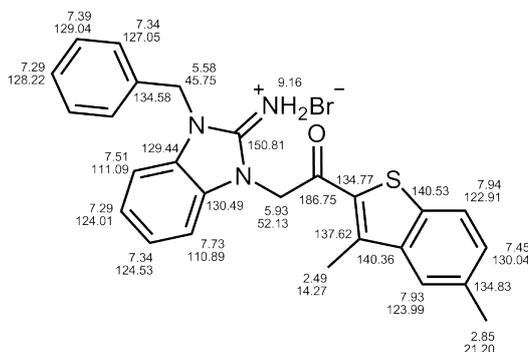


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	1.0 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) 1.1 mmol 2-Brom- $\alpha$ -acetonaphthon
Summenformel:	$C_{26}H_{22}BrN_3O$
$M_r$ :	396.28 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.300 g (58.7 %)
EA:	ber.: C 66.11, H 4.69, N 8.90 ber. $\cdot 0.5 H_2O$ : C 64.87, H 4.82, N 8.73 gef.: C 64.93, H 4.75, N 8.59

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 5.62 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.23 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.29-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.34-7.37 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.42 (t, 2H,  $J$ = 7.3 Hz, 2 x Ar-H), 7.53-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.70-7.72 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.72-7.76 (m, 1H, Ar-H), 8.07 (dd, 2H,  $J$ = 8.5, 1.9 Hz, 2 x Ar-H), 8.13 (d, 1H,  $J$ = 8.7 Hz, Ar-H), 8.22 (d, 1H,  $J$ = 7.9 Hz, Ar-H), 8.91 (s, 1H, Ar-H), 9.17 (s, 2H, = $NH_2$ ).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 45.81 ( $CH_2$ ), 50.41 ( $CH_2$ ), 110.89 (Ar-CH), 110.95 (Ar-CH), 123.68 (Ar-CH), 124.00 (2 x Ar-CH), 127.08 (2 x Ar-CH), 127.47 (Ar-CH), 128.00 (Ar-CH), 128.20 (Ar-CH), 128.61 (Ar-CH), 129.04 (2 x Ar-CH), 129.36 (Ar-CH), 129.54 (Ar-C), 129.78 (Ar-CH), 130.54 (Ar-C), 131.04 (Ar-CH), 131.51 (Ar-C), 132.14 (Ar-C), 134.64 (Ar-C), 135.61 (Ar-C), 150.92 (Ar-C), 191.30 (CO).

**2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(3,5-dimethylbenzothiophen-2-yl)-ethanon, Hydrobromid (LM-13.15)**



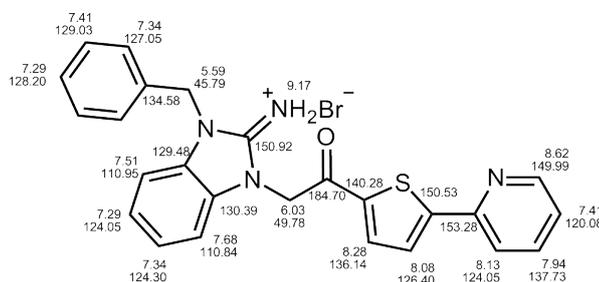
Herstellung:	AAV-2a
--------------	--------

Ansatz:	0.4 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) 0.4 mmol 2-Brom-1-(3,5-dimethyl-1-benzothiophen-2-yl)-1-ethanon
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> OS
M <sub>r</sub> :	506.46 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.160 g (78.2 %)
EA:	ber.: C 61.66, H 4.78, N 8.30 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 60.58, H 4.89, N 8.15 gef.: C 60.79, H 4.81, N 8.22

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.31-7.36 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.38-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.45 (dd, 1H, *J*= 8.4, 1.2 Hz, Ar-H), 7.49-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.70-7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.93 (s, 1H, Ar-H), 7.94 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 9.16 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 14.27 (CH<sub>3</sub>), 21.20 (CH<sub>3</sub>), 45.75 (CH<sub>2</sub>), 52.13 (CH<sub>2</sub>), 110.89 (Ar-CH), 111.09 (Ar-CH), 122.91 (Ar-CH), 123.99 (Ar-CH), 124.01 (Ar-CH), 124.53 (Ar-CH), 127.05 (2 x Ar-CH), 128.22 (Ar-CH), 129.04 (2 x Ar-CH), 129.44 (Ar-C), 130.41 (Ar-CH), 130.49 (Ar-C), 134.58 (Ar-C), 134.77 (Ar-C), 134.83 (Ar-C), 137.62 (Ar-C), 140.36 (Ar-C), 140.53 (Ar-C), 150.81 (Ar-C), 186.75 (CO).

**2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(5-(pyridin-2-yl)thiophen-2-yl)ethanon, Hydrobromid (113/LM-13.16)**

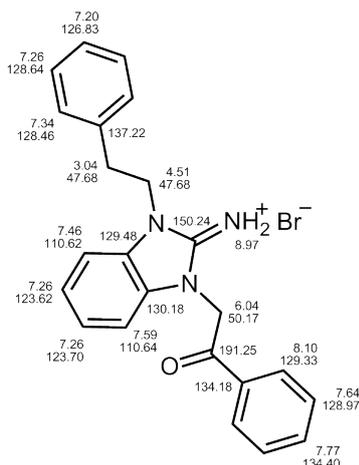


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-1-(5-(pyridin-2-yl)thiophen-2-yl)ethanon
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> OS
M <sub>r</sub> :	505.43 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.230 g (88.1 %)
EA:	ber.: C 59.41, H 4.19, N 11.08 ber. • <sup>1</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O: C 58.71, H 4.27, N 10.95 gef.: C 59.00, H 4.71, N 10.56

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.31-7.36 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.38-7.43 (m, 3H, Ar-H), 7.49-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.66-7.69 (m, 1H, Ar-H), 7.94 (dt, 1H, *J*= 7.8, 1.7 Hz, Ar-H), 8.08 (d, 1H, *J*= 4.1 Hz, Ar-H), 8.13 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 8.28 (d, 1H, *J*= 4.1 Hz, Ar-H), 8.61-8.63 (m, 1H, Ar-H), 9.17 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.79 (CH<sub>2</sub>), 49.78 (CH<sub>2</sub>), 110.84 (Ar-CH), 110.95 (Ar-CH), 120.08 (Ar-CH), 124.05 (2 x Ar-CH), 124.30 (Ar-CH), 126.40 (Ar-CH), 127.05 (2 x Ar-CH), 128.20 (Ar-CH), 129.04 (2 x Ar-CH), 129.48 (Ar-C), 130.39 (Ar-C), 134.58 (Ar-C), 136.16 (Ar-CH), 137.74 (Ar-CH), 140.29 (Ar-C), 149.99 (Ar-CH), 150.53 (Ar-C), 150.92 (Ar-C), 153.28 (Ar-C), 184.70 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(phenylethyl)-1H-benzimidazol-1-yl)-1-phenylethanon, Hydrobromid (114/LM-20.0)**

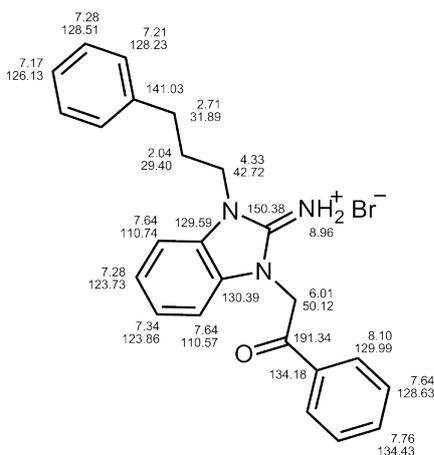


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	1.8 mmol 1-(Phenylethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>114/LM-20.0</b> ) 2.0 mmol 2-Bromacetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O
M <sub>r</sub> :	436.34 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.580 g (75 %)
EA:	ber.: C 63.31, H 5.08, N 9.63 gef.: C 62.88, H 5.29, N 9.46

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.04 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.51 (t, 2H, *J*= 7.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.18-7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.23-7.30 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.32-7.37 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.43-7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.56-7.61 (m, 1H, Ar-H), 7.64 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2 x Ar-H), 7.73-7.80 (m, 1H, Ar-H), 8.10 (dd, 2H, *J*= 8.3, 1.1 Hz, 2 x Ar-H), 8.97 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.25 (CH<sub>2</sub>), 44.03 (CH<sub>2</sub>), 50.18 (CH<sub>2</sub>), 110.62 (Ar-CH), 110.64 (Ar-CH), 123.62 (Ar-CH), 123.70 (Ar-CH), 126.83 (Ar-CH), 128.46 (2 x Ar-CH), 128.64 (2 x Ar-CH), 128.97 (2 x Ar-CH), 129.33 (2 x Ar-CH), 129.48 (Ar-C), 130.18 (Ar-C), 134.18 (Ar-C), 134.40 (Ar-CH), 137.22 (Ar-C), 150.24 (Ar-C), 191.25 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(3-phenylpropyl)-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-phenyl-ethanon, Hydrobromid (115/LM-20.1)**

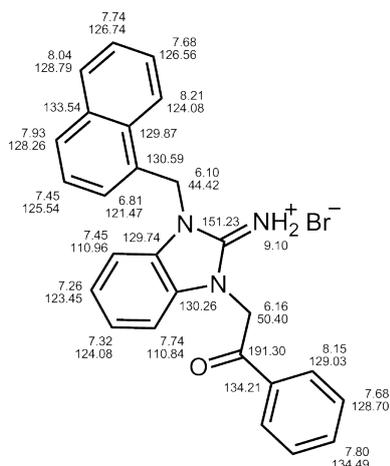


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.7 mmol 1-(3-Phenylpropyl)benzimidazol-2-amin ( <b>60/LM-2.6</b> ) 1.1 mmol 2-Bromacetophenon
Summenformel:	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O
M <sub>r</sub> :	450.37 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.260 g (77 %)
EA:	ber.: C 64.00, H 5.37, N 9.33 gef.: C 63.82, H 5.35, N 9.48

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.00-2.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.71 (t, 2H, *J*= 8.25 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.34 (t, 2H, *J*= 7.40 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.17 (t, H, *J*= 7.25 Hz, Ar-H), 7.21 (d, 2H, *J*= 7.00 Hz, 2 x Ar-H), 7.26-7.30 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.34 (t, 1H, *J*= 8.20 Hz, Ar-CH), 7.60-7.66 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.76 (t, 1H, *J*= 7.40 Hz, Ar-H), 8.10 (d, 2H, *J*= 7.20 Hz, 2 x Ar-H), 8.96 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.40 (CH<sub>2</sub>), 31.89 (CH<sub>2</sub>), 42.72 (CH<sub>2</sub>), 50.12 (CH<sub>2</sub>), 110.57 (Ar-CH), 110.74 (Ar-CH), 123.74 (Ar-CH), 123.86 (Ar-CH), 126.13 (Ar-CH), 128.23 (2 x Ar-CH), 128.51 (2 x Ar-CH), 128.64 (2 x Ar-CH), 128.99 (2 x Ar-CH), 129.59 (Ar-C), 130.39 (Ar-C), 134.18 (Ar-C), 134.43 (Ar-CH), 141.03 (Ar-C), 150.38 (Ar-C), 191.34 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidazol-1-yl)-1-phenylethanon, Hydrobromid (116/LM-20.4)**

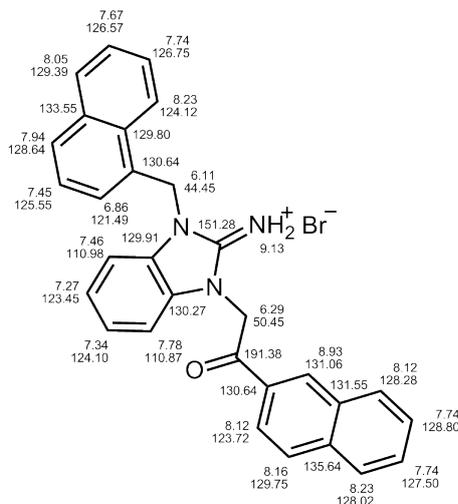


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	1.0 mmol 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 1.1 mmol 2-Bromacetophenon	
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O	
M <sub>r</sub> :	472.38 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.240 g (50 %)	
EA:	ber.:	C 66.11, H 4.69, N 8.90
	ber. • <sup>1</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O:	C 65.28, H 4.78, N 8.78
	gef.:	C 65.26, H 4.83, N 8.72

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 6.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.81 (dd, 1H, *J*= 7.2, 0.7 Hz, Ar-H), 7.26 (dt, 1H, *J*= 7.8, 1.0 Hz, Ar-H), 7.32 (dt, 1H, *J*= 7.8, 1.0 Hz, Ar-H), 7.41-7.46 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.64-7.70 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.70-7.76 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.76-7.81 (m, 1H, Ar-H), 7.93 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 8.15 (dd, 2H, *J*= 8.4, 1.2 Hz, 2 x Ar-H), 8.21 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 9.10 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.42 (CH<sub>2</sub>), 50.40 (CH<sub>2</sub>), 110.84 (Ar-CH), 110.96 (Ar-CH), 121.47 (Ar-CH), 123.45 (Ar-CH), 124.08 (2 x Ar-CH), 125.54 (Ar-CH), 126.56 (Ar-CH), 126.74 (Ar-CH), 128.26 (Ar-CH), 128.69 (2 x Ar-CH), 128.79 (Ar-CH), 129.03 (2 x Ar-CH), 129.74 (Ar-C), 129.87 (Ar-C), 130.26 (Ar-C), 130.59 (Ar-C), 133.54 (Ar-C), 134.20 (Ar-C), 134.49 (Ar-CH), 151.23 (Ar-C), 191.30 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidazol-1-yl)-1-naphthalen-2-yl-ethanon, Hydrobromid (117/LM-20.5)**

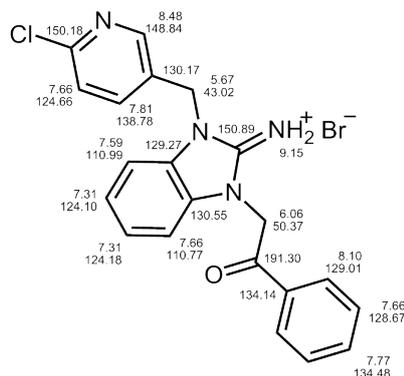


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	1.0 mmol 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 1.1 mmol 2-Brom- $\alpha$ -acetonaphton
Summenformel:	$C_{30}H_{24}BrN_3O$
$M_r$ :	522.44 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.290 g (55 %)
EA:	ber.: C 68.97, H 4.63, N 8.04 ber. $\cdot 0.5 H_2O$ : C 67.80, H 4.74, N 7.91 gef.: C 67.89, H 4.66, N 8.05

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 6.11 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.29 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.85 (dd, 1H,  $J$ = 7.1, 0.6 Hz, Ar-H), 7.27 (dt, 1H,  $J$ = 8.0, 1.0 Hz, Ar-H), 7.34 (dt, 1H,  $J$ = 8.0, 1.0 Hz, Ar-H), 7.45 (t, 2H,  $J$ = 8.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.64-7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.77 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.78 (d, 1H,  $J$ = 8.0 Hz, Ar-H), 7.94 (d, 1H,  $J$ = 8.3 Hz, Ar-H), 8.05 (d, 1H,  $J$ = 7.8 Hz, Ar-H), 8.07-8.13 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.15 (d, 1H,  $J$ = 8.7 Hz, Ar-H), 8.23 (t, 2H,  $J$ = 9.0 Hz, 2 x Ar-H), 8.93 (s, H, Ar-H), 9.13 (s, 2H, = $NH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 44.45 ( $CH_2$ ), 50.45 ( $CH_2$ ), 110.88 (Ar-CH), 110.98 (Ar-CH), 121.49 (Ar-CH), 123.46 (Ar-CH), 123.72 (Ar-CH), 124.10 (Ar-CH), 124.12 (Ar-CH), 125.55 (Ar-CH), 126.57 (Ar-CH), 126.75 (Ar-CH), 127.50 (Ar-CH), 128.03 (Ar-CH), 128.28 (Ar-CH), 128.64 (Ar-CH), 128.80 (Ar-CH), 129.39 (Ar-CH), 129.75 (Ar-CH), 129.80 (Ar-C), 129.91 (Ar-C), 130.27 (Ar-C), 130.64 (Ar-C), 131.06 (Ar-CH), 131.55 (Ar-C), 132.16 (Ar-C), 133.55 (Ar-C), 135.64 (Ar-C), 151.29 (Ar-C), 191.38 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(2-chlorpyridin-5-ylmethyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-phenylethanon, Hydrobromid (118/LM-20.6)**

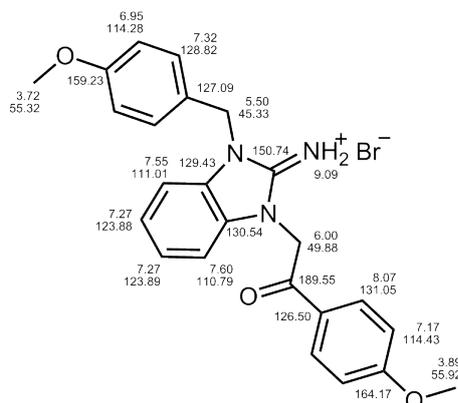


Herstellung: AAV-2a  
 Ansatz: 1.0 mmol 1-(2-Chlorpyridin-5-ylmethyl)benzimidazol-2-amin  
 (61/LM-2.7)  
 1.1 mmol 2-Bromacetophenon  
 Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrClN<sub>4</sub>O  
 M<sub>r</sub>: 457.75 g/mol  
 Aussehen: ockerfarbener Feststoff  
 Ausbeute: 0.160 g (35 %)  
 EA: ber.: C 55.10, H 3.96, N 12.24  
 ber. · 1/3 H<sub>2</sub>O: C 54.39, H 4.06, N 12.08  
 gef.: C 54.36, H 3.96, N 12.36

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.35 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.59 (d, 1H, J= 8.3 Hz, Ar-H), 7.62-7.70 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.75-7.79 (m, 1H, Ar-H), 7.81 (dd, 1H, J= 8.3, 2.6 Hz, Ar-H), 8.10 (dd, 2H, J= 8.2, 1.1 Hz, 2 x Ar-H), 8.48 (d, 1H, J= 2.4 Hz, Ar-H), 9.20 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 43.02 (CH<sub>2</sub>), 50.37 (CH<sub>2</sub>), 110.77 (Ar-CH), 110.99 (Ar-CH), 124.10 (Ar-CH), 124.18 (Ar-CH), 124.66 (Ar-CH), 128.67 (2 x Ar-CH), 129.01 (2 x Ar-CH), 129.27 (Ar-C), 130.17 (Ar-C), 130.55 (Ar-C), 134.14 (Ar-C), 134.48 (Ar-CH), 138.78 (Ar-CH), 148.84 (Ar-CH), 150.18 (Ar-C), 150.89 (Ar-C), 191.30 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(4-methoxybenzyl)-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-ethanon, Hydrobromid (119/LM-20.7)**

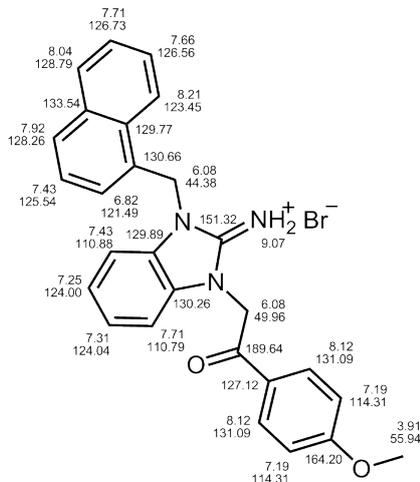


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 1-(4-Methoxybenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>62/LM-2.8</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	482.37 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.127 g (54 %)
EA:	ber.: C 59.76, H 5.01, N 8.71 ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 59.21, H 5.07, N 8.63 gef.: C 59.01, H 5.14, N 8.43

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.95 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.17 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 7.24-7.31 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.32 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.52-7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.58-7.61 (m, 1H, Ar-H), 8.07 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 9.09 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.33 (CH<sub>2</sub>), 49.88 (CH<sub>2</sub>), 55.32 (OCH<sub>3</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 110.79 (Ar-CH), 111.01 (Ar-CH), 114.28 (2 x Ar-CH), 114.43 (2 x Ar-CH), 123.88 (Ar-CH), 123.89 (Ar-CH), 126.50 (Ar-C), 127.09 (Ar-C), 128.82 (2 x Ar-CH), 129.43 (Ar-C), 130.54 (Ar-C), 131.05 (2 x Ar-CH), 150.74 (Ar-C), 159.23 (Ar-C), 164.17 (Ar-C), 189.55 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (120/LM-20.8)**

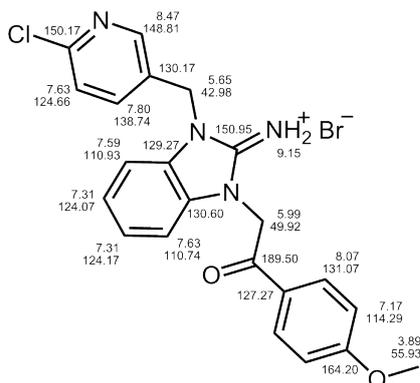


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	502.40 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.115 g (45 %)
EA:	ber.: C 64.55, H 4.81, N 8.36 ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 63.97, H 4.87, N 8.29 gef.: C 63.94, H 4.85, N 8.31

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.08 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6.82 (d, 1H, *J*= 6.6 Hz, Ar-H), 7.19 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 7.25 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.0 Hz, Ar-H), 7.31 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.0 Hz, Ar-H), 7.39-7.46 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.63-7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.68-7.74 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.92 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 8.12 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 8.21 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 9.07 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.38 (CH<sub>2</sub>), 49.96 (CH<sub>2</sub>), 55.94 (OCH<sub>3</sub>), 110.79 (Ar-CH), 110.88 (Ar-CH), 114.31 (2 x Ar-CH), 121.48 (Ar-CH), 123.45 (Ar-CH), 124.00 (Ar-CH), 124.04 (Ar-CH), 125.54 (Ar-CH), 126.55 (Ar-CH), 126.73 (Ar-CH), 127.12 (Ar-C), 128.25 (Ar-CH), 128.79 (Ar-CH), 129.77 (Ar-C), 129.89 (Ar-C), 130.26 (Ar-C), 130.66 (Ar-C), 131.09 (2 x Ar-CH), 133.53 (Ar-C), 151.32 (Ar-C), 164.20 (Ar-C), 189.64 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(2-chlorpyridin-5-ylmethyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (121/LM-20.9)**

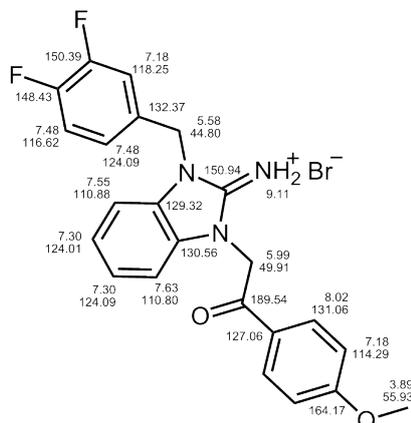


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 1-(2-Chlorpyridin-5-ylmethyl)benzimidazol-2-amin (61/LM-2.7) 0.6 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	487.78 g/mol
Aussehen:	ockerfarbener Feststoff
Ausbeute:	0.090 g (36 %)
EA:	ber.: C 54.17, H 4.13, N 11.49 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 53.19, H 4.26, N 11.28 gef.: C 53.59, H 4.32, N 10.90

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.29-7.32 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.57-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.60-7.65 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.80 (dd, 1H, *J*= 8.3, 2.6 Hz, Ar-H), 8.07 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 8.47 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz, Ar-H), 9.15 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 42.98 (CH<sub>2</sub>), 49.92 (CH<sub>2</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 110.74 (Ar-CH), 110.93 (Ar-CH), 114.29 (2 x Ar-CH), 124.07 (Ar-CH), 124.17 (Ar-CH), 124.66 (Ar-CH), 127.04 (Ar-C), 129.26 (Ar-C), 130.17 (Ar-C), 130.60 (Ar-C), 131.07 (2 x Ar-CH), 138.74 (Ar-CH), 148.81 (Ar-CH), 150.17 (Ar-C), 150.95 (Ar-C), 164.20 (Ar-C), 189.50 (CO).

**2-(3-(3,4-Difluorbenzyl)-2,3-dihydro-2-imino-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (122/LM-20.10)**

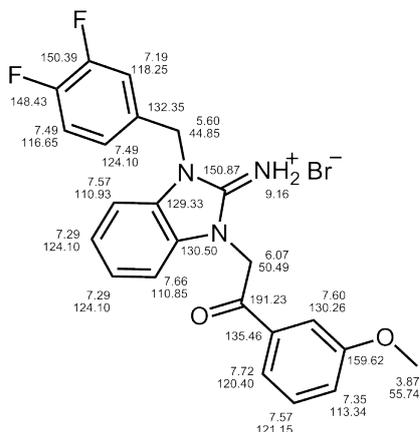


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	0.5 mmol 1-(3,4-Difluorbenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>63/LM-2.9</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon	
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	488.32 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.215 g (87 %)	
EA:	ber.:	C 56.57, H 4.13, N 8.60
	ber. •0.25 H <sub>2</sub> O:	C 56.05, H 4.19, N 8.53
	gef.:	C 55.90, H 4.07, N 8.67

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.15-7.20 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.27-7.33 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.44-7.52 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.53-7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.61-7.65 (m, 1H, Ar-H), 8.06 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 9.12 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.80 (CH<sub>2</sub>), 49.91 (CH<sub>2</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 110.80 (Ar-CH), 110.88 (Ar-CH), 114.29 (2 x Ar-CH), 116.62 (d, *J*= 18.0 Hz, Ar-CH), 118.25 (d, *J*= 17.4 Hz, Ar-CH), 124.01 (Ar-CH), 124.09 (2 x Ar-CH), 127.06 (Ar-C), 129.32 (Ar-C), 130.56 (Ar-C), 131.06 (2 x Ar-CH), 132.37 (dd, *J*= 5.4, 3.9 Hz, Ar-C), 148.43 (dd, *J*= 42.3, 12.6 Hz, Ar-C), 150.39 (dd, *J*= 42.5, 12.5 Hz, Ar-C), 150.94 (Ar-C), 164.17 (Ar-C), 189.54 (CO).

**2-(3-(3,4-Difluorbenzyl)-2,3-dihydro-2-imino-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (123/LM-20.11)**

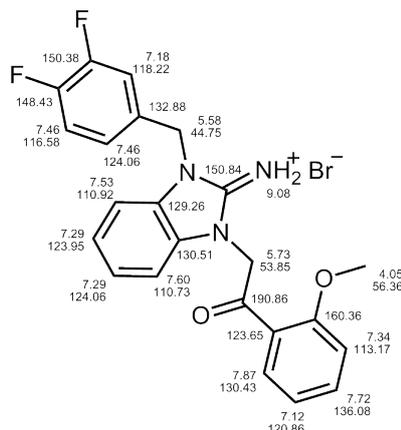


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	0.5 mmol 1-(3,4-Difluorbenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>63/LM-2.9</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon	
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	488.32 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.180 g (74 %)	
EA:	ber.:	C 56.57, H 4.13, N 8.60
	ber. •0.25 H <sub>2</sub> O:	C 56.05, H 4.19, N 8.53
	gef.:	C 55.71, H 4.16, N 8.40

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.16-7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.28-7.33 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.33-7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.44-7.54 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.55-7.58 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.59-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.70-7.73 (m, 1H, Ar-H), 9.16 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.85 (CH<sub>2</sub>), 50.49 (CH<sub>2</sub>), 55.74 (OCH<sub>3</sub>), 110.85 (Ar-CH), 110.93 (Ar-CH), 113.34 (Ar-CH), 116.65 (d, *J* = 18.0 Hz, Ar-CH), 118.25 (d, *J* = 17.4 Hz, Ar-CH), 120.40 (Ar-CH), 121.15 (Ar-CH), 124.08-124.12 (3 x Ar-CH), 129.32 (Ar-C), 130.26 (Ar-CH), 130.50 (Ar-C), 132.35 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, Ar-C), 135.46 (Ar-C), 148.43 (dd, *J* = 40.6, 12.6 Hz, Ar-C), 150.39 (dd, *J* = 40.7, 12.6 Hz, Ar-C), 150.87 (Ar-C), 159.61 (Ar-C), 191.23 (CO).

**2-(3-(3,4-Difluorbenzyl)-2,3-dihydro-2-imino-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-ethanon, Hydrobromid (124/LM-20.12)**

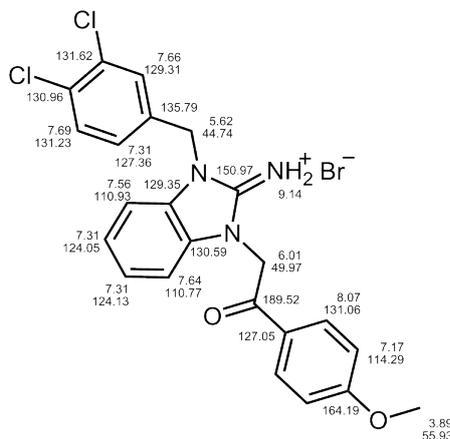


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	0.5 mmol 1-(3,4-Difluorbenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>63/LM-2.9</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-2'-methoxyacetophenon	
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	488.32 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.050 g (21 %)	
EA:	ber.:	C 56.57, H 4.13, N 8.60
	ber. •0.5 H <sub>2</sub> O:	C 56.55, H 4.26, N 8.45
	gef.:	C 55.27, H 4.16, N 8.56

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.12 (dt, 1H, *J*= 7.8, 0.5 Hz, Ar-H), 7.16-7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.26-7.32 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.34 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.43-7.51 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.51-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.59-7.61 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.87 (dd, 1H, *J*= 7.8, 1.8 Hz, Ar-H), 9.08 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.75 (CH<sub>2</sub>), 53.85 (CH<sub>2</sub>), 56.36 (OCH<sub>3</sub>), 110.73 (Ar-CH), 110.92 (Ar-CH), 113.17 (Ar-CH), 116.58 (d, *J*= 18.0 Hz, Ar-CH), 118.22 (d, *J*= 17.3 Hz, Ar-CH), 120.86 (Ar-CH), 123.65 (Ar-C), 123.95 (Ar-CH), 124.06 (2 x Ar-CH), 129.26 (Ar-C), 130.43 (Ar-CH), 130.51 (Ar-C), 132.38 (dd, *J*= 5.4, 3.7 Hz, Ar-C), 136.07 (Ar-CH), 148.43 (dd, *J*= 44.4, 12.7 Hz, Ar-C), 150.38 (dd, *J*= 44.5, 12.7 Hz, Ar-C), 150.84 (Ar-C), 160.36 (Ar-C), 190.86 (CO).

**2-(3-(3,4-Dichlorbenzyl)-2,3-dihydro-2-imino-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (125/LM-20.13)**

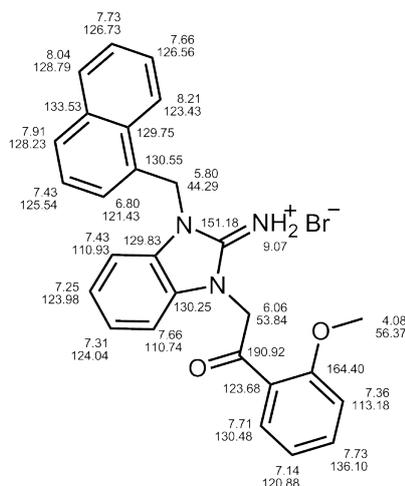


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 1-(3,4-Dichlorbenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>64/LM-2.10</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	521.23 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.180 g (70 %)
EA:	ber.: C 53.00, H 3.87, N 8.06 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 52.10, H 3.99, N 7.92 gef.: C 52.11, H 3.87, N 7.88

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.27-7.34 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.54-7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.62-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.66 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz, Ar-H), 7.69 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 8.07 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, 2 x Ar-H), 9.14 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.74 (CH<sub>2</sub>), 49.97 (CH<sub>2</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 110.77 (Ar-CH), 110.93 (Ar-CH), 114.29 (2 x Ar-CH), 124.05 (Ar-CH), 124.13 (Ar-CH), 127.05 (Ar-C), 127.36 (Ar-CH), 129.31 (Ar-CH), 129.35 (Ar-C), 130.59 (Ar-C), 130.96 (Ar-C), 131.06 (2 x Ar-CH), 131.23 (Ar-CH), 131.62 (Ar-C), 135.79 (Ar-C), 150.98 (Ar-C), 164.19 (Ar-C), 189.52 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(2-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (126/LM-20.14)**

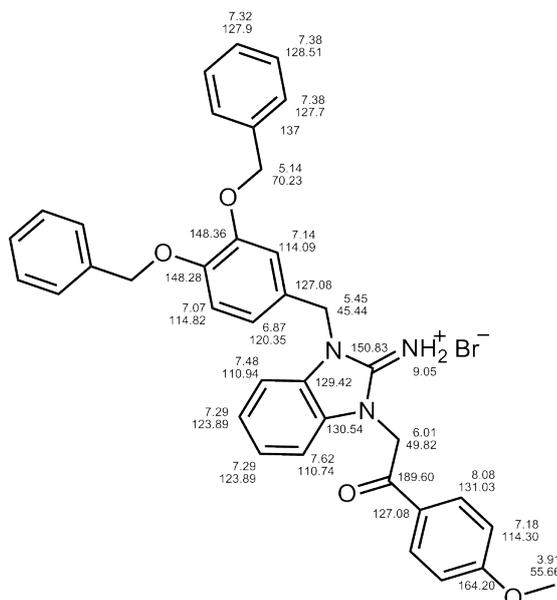


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-2'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	502.40 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.070 g (27 %)
EA:	ber.: C 64.55, H 4.81, N 8.36 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 63.41, H 4.93, N 8.22 gef.: C 63.51, H 4.86, N 8.16

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80 (dd, 1H, *J*= 7.2, 0.8 Hz, Ar-H), 7.14 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.0 Hz, Ar-H), 7.25 (dt, 1H, *J*= 7.9, 1.1 Hz, Ar-H), 7.31 (dt, 1H, *J*= 7.9, 1.1 Hz, Ar-H), 7.36 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 7.40-7.45 (m, 2H, 2x Ar-H), 7.64-7.68 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.71-7.75 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.89-7.93 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 8.21 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 9.07 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.29 (CH<sub>2</sub>), 53.84 (CH<sub>2</sub>), 56.37 (OCH<sub>3</sub>), 110.74 (Ar-CH), 110.93 (Ar-CH), 113.18 (Ar-CH), 120.88 (Ar-CH), 121.43 (Ar-CH), 123.43 (Ar-CH), 123.68 (Ar-C), 123.98 (Ar-CH), 124.04 (Ar-CH), 125.54 (Ar-CH), 126.56 (Ar-CH), 126.73 (Ar-CH), 128.23 (Ar-CH), 128.79 (Ar-CH), 129.75 (Ar-C), 129.83 (Ar-C), 130.25 (Ar-C), 130.48 (Ar-CH), 130.55 (Ar-C), 133.53 (Ar-C), 136.10 (Ar-CH), 151.18 (Ar-C), 164.40 (Ar-C), 190.92 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(3,4-dibenzyloxybenzyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (127/LM-20.15)**

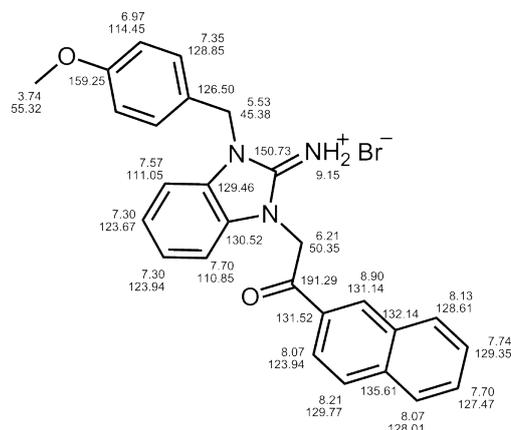


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.3 mmol 1-(3,4-Dibenzyloxybenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>65/LM-2.11</b> ) 0.5 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>37</sub> H <sub>34</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	664.59 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.161 g (70 %)
EA:	ber.: C 66.87, H 5.16, N 6.32 ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 66.42, H 5.20, N 6.28 gef.: C 66.17, H 5.33, N 6.10

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.86 (dd, 1H, *J*= 8.3, 1.9 Hz, Ar-H), 7.06 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 7.13 (d, 2H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.17 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.25-7.29 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.29-7.33 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.33-7.40 (m, 6H, 6 x Ar-H), 7.40-7.44 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.45-7.48 (m, 1H, Ar-H), 7.59-7.63 (m, 1H, Ar-H), 8.07 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 9.05 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.44 (CH<sub>2</sub>), 49.82 (CH<sub>2</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 70.23 (CH<sub>2</sub>), 70.03 (CH<sub>2</sub>), 110.74 (Ar-CH), 110.94 (Ar-CH), 114.09 (Ar-CH), 114.30 (2 x Ar-CH), 114.82 (Ar-CH), 120.08 (Ar-CH), 123.89 (2 x Ar-CH), 127.08 (Ar-C), 127.35 (Ar-C), 127.63 (2 x Ar-CH), 127.70 (2 x Ar-CH), 127.91 (Ar-CH), 127.96 (Ar-CH), 128.51 (4 x Ar-CH), 129.42 (Ar-C), 130.54 (Ar-C), 131.03 (2 x Ar-CH), 137.07 (Ar-C), 137.27 (Ar-C), 148.28 (Ar-C), 148.36 (Ar-C), 150.83 (Ar-C), 164.20 (Ar-C), 189.60 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(4-methoxybenzyl)-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(naphthalen-2-yl)-ethanon, Hydrobromid (128/LM-20.16)**

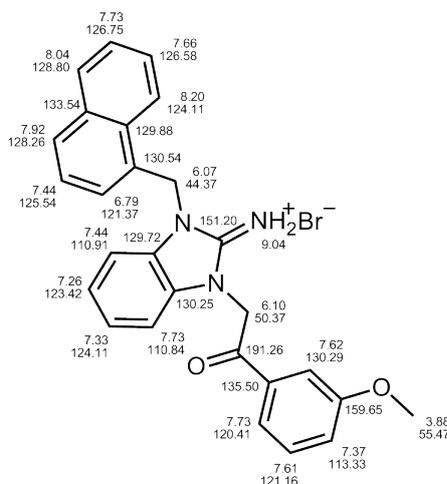


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	0.5 mmol 1-(4-Methoxybenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>62/LM-2.8</b> ) 0.6 mmol 2-Brom- $\alpha$ -acetonaphton	
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	502.40 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.191 g (75 %)	
EA:	ber.:	C 64.55, H 4.81, N 8.36
	ber. •0.5 H <sub>2</sub> O:	C 63.41, H 4.93, N 8.22
	gef.:	C 63.24, H 4.92, N 8.31

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 2H,  $J$ = 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.26-7.33 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.35 (d, 2H,  $J$ = 8.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.55-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.67-7.77 (m, 3H, 3 x Ar-H), 8.04-8.10 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.13 (d, 1H,  $J$ = 8.6 Hz, Ar-H), 8.21 (d, 1H,  $J$ = 7.9 Hz, Ar-H), 8.90 (s, 1H, Ar-H), 9.15 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$ = 45.38 (CH<sub>2</sub>), 50.35 (CH<sub>2</sub>), 55.32 (OCH<sub>3</sub>), 110.85 (Ar-CH), 111.05 (Ar-CH), 114.45 (2 x Ar-CH), 123.67 (Ar-CH), 123.94 (2 x Ar-CH), 126.50 (Ar-C), 127.47 (Ar-CH), 128.01 (Ar-CH), 128.61 (Ar-CH), 128.85 (2 x Ar-CH), 129.35 (Ar-CH), 129.46 (Ar-C), 129.77 (Ar-CH), 130.52 (Ar-C), 131.14 (Ar-CH), 131.52 (Ar-C), 132.14 (Ar-C), 135.61 (Ar-C), 150.73 (Ar-C), 159.25 (Ar-C), 191.29 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (129/LM-20.17)**

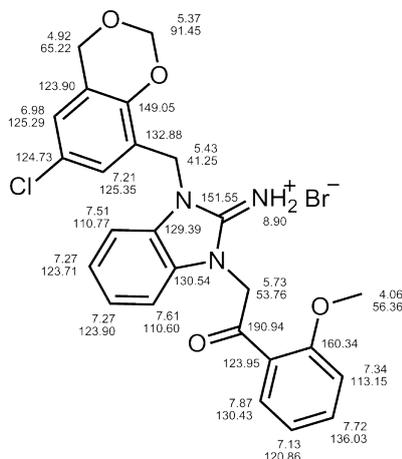


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.4 mmol 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 0.5 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	502.40 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.133 g (63 %)
EA:	ber.: C 64.55, H 4.81, N 8.36 ber. • <sup>1</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O: C 63.79, H 4.89, N 8.27 gef.: C 63.58, H 4.94, N 8.13

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.79 (dd, 1H, *J*= 7.1, 0.5 Hz, Ar-H), 7.26 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.0 Hz, Ar-H), 7.33 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.0 Hz, Ar-H), 7.35-7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.41-7.46 (m, 2H, 2x Ar-H), 7.59 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.61-7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.70-7.76 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.92 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 8.20 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 9.04 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.37 (CH<sub>2</sub>), 50.37 (CH<sub>2</sub>), 55.74 (OCH<sub>3</sub>), 110.84 (Ar-CH), 110.91 (Ar-CH), 113.33 (Ar-CH), 120.41 (Ar-CH), 121.16 (Ar-CH), 121.37 (Ar-CH), 123.42 (Ar-CH), 124.11 (2 x Ar-CH), 125.54 (Ar-CH), 126.58 (Ar-CH), 126.75 (Ar-CH), 128.26 (Ar-CH), 128.80 (Ar-CH), 129.72 (Ar-C), 129.88 (Ar-C), 130.25 (Ar-C), 130.29 (Ar-CH), 130.54 (Ar-C), 133.54 (Ar-C), 135.50 (Ar-C), 151.20 (Ar-C), 159.65 (Ar-C), 191.26 (CO).

**2-(3-((6-Chlor-4*H*-benzo[1,3]dioxin-8-yl)methyl)-2,3-dihydro-2-imino-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(2-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (130/LM-20.18)**

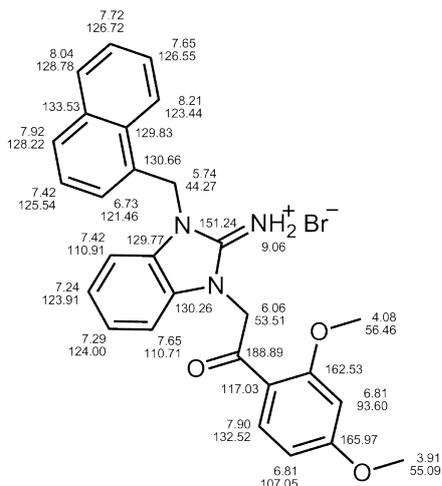


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 2-Amino-1-((6-chlor-4 <i>H</i> -benzo[1,3]dioxin-8-yl)-methyl)-benzimidazol ( <b>67/LM-2.13</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-2'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	544.82 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.130 g (47 %)
EA:	ber.: C 55.11, H 4.26, N 7.71 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 54.22, H 4.37, N 7.59 gef.: C 53.96, H 4.38, N 7.48

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.98 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz, Ar-H), 7.13 (dt, 1H, *J*= 7.8, 0.5 Hz, Ar-H), 7.21 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz, Ar-H), 7.24-7.29 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.34 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 7.38-7.42 (m, 1H, Ar-H), 7.57-7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.87 (dd, 1H, *J*= 7.8, 1.8 Hz, Ar-H), 8.97 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 41.25 (CH<sub>2</sub>), 53.76 (CH<sub>2</sub>), 56.36 (OCH<sub>3</sub>), 65.22 (CH<sub>2</sub>), 91.45 (CH<sub>2</sub>), 110.60 (Ar-CH), 110.77 (Ar-CH), 113.15 (Ar-CH), 120.86 (Ar-CH), 123.71 (Ar-C), 123.90 (Ar-CH), 123.95 (Ar-C), 124.73 (Ar-C), 125.29 (Ar-CH), 125.35 (Ar-CH), 129.39 (Ar-C), 130.43 (Ar-CH), 130.54 (Ar-C), 136.03 (Ar-CH), 149.05 (Ar-C), 151.11 (Ar-C), 160.34 (Ar-C), 190.94 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(2,4-di-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (131/LM-20.19)**

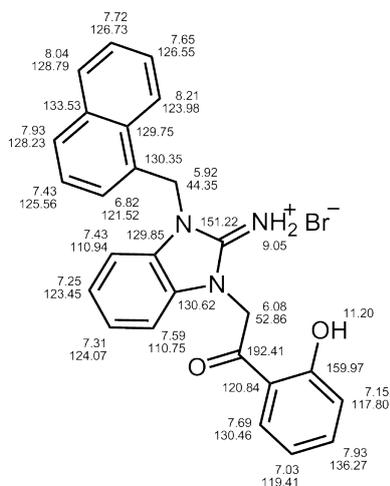


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.4 mmol 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-2',4'-di-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	532.43 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.090 g (46.2 %)
EA:	ber.: C 63.16, H 4.92, N 7.89 gef.: C 62.98, H 5.09, N 7.61

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.73 (dd, 1H, *J*= 8.9, 2.3 Hz, Ar-H), 6.79-6.82 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.24 (dt, 1H, *J*= 7.7, 1.1 Hz, Ar-H), 7.29 (dt, 1H, *J*= 7.9, 1.1 Hz, Ar-H), 7.39-7.44 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.63-7.67 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.70-7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.89 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, Ar-H), 7.92 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 8.21 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 9.06 (br. s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.27 (CH<sub>2</sub>), 53.51 (CH<sub>2</sub>), 56.09 (OCH<sub>3</sub>), 56.46 (OCH<sub>3</sub>), 93.60 (Ar-CH), 107.05 (Ar-CH), 110.71 (Ar-CH), 110.91 (Ar-CH), 117.03 (Ar-C), 121.46 (Ar-CH), 123.44 (Ar-CH), 123.91 (Ar-CH), 124.00 (Ar-CH), 125.54 (Ar-CH), 126.55 (Ar-CH), 126.72 (Ar-CH), 128.22 (Ar-CH), 128.78 (Ar-CH), 129.77 (Ar-C), 129.83 (Ar-C), 130.26 (Ar-C), 130.66 (Ar-C), 132.52 (Ar-CH), 133.53 (Ar-C), 151.24 (Ar-C), 162.53 (Ar-C), 165.97 (Ar-C), 188.89 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(2-hydroxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (132/LM-20.20)**

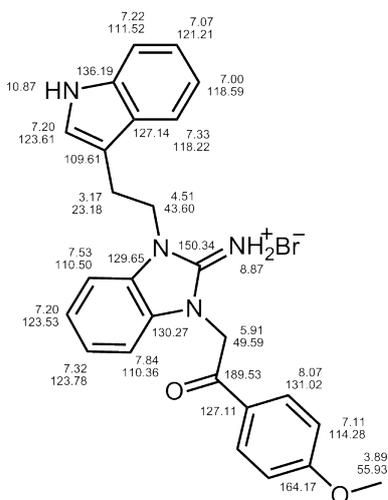


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.4 mmol 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 0.5 mmol 2-Brom-2'-hydroxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	488.38 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.103 g (49.6 %)
EA:	ber.: C 63.94, H 4.54, N 8.60 ber. • <sup>1</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O: C 63.17, H 4.62, N 8.50 gef.: C 63.08, H 4.58, N 8.49

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.82 (dd, 1H, *J*= 7.19, 0.6 Hz, Ar-H), 7.00-7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.15 (dd, 1H, *J*= 8.3, 0.7 Hz, Ar-H), 7.25 (dt, 1H, *J*= 7.9, 1.0 Hz, Ar-H), 7.31 (dt, 1H, *J*= 7.9, 1.0 Hz, Ar-H), 7.40-7.45 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.57-7.61 (m, 1H, Ar-H), 7.63-7.73 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.89-7.94 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 8.21 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 9.05 (br. s, 2H, =NH<sub>2</sub>), 11.20 (s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.35 (CH<sub>2</sub>), 52.86 (CH<sub>2</sub>), 110.75 (Ar-CH), 110.94 (Ar-CH), 117.80 (Ar-CH), 119.52 (Ar-CH), 120.84 (Ar-C), 121.52 (Ar-CH), 123.45 (Ar-CH), 123.98 (Ar-CH), 124.07 (Ar-CH), 125.56 (Ar-CH), 126.55 (Ar-CH), 126.73 (Ar-CH), 128.23 (Ar-CH), 128.79 (Ar-CH), 129.75 (Ar-C), 129.85 (Ar-C), 130.26 (Ar-C), 130.46 (Ar-CH), 130.62 (Ar-C), 133.53 (Ar-C), 136.27 (Ar-CH), 151.22 (Ar-C), 159.97 (Ar-C), 192.41 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(2-(*1H*-indol-3-yl)ethyl)-*1H*-benzimidaz-1-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)ethanon, Hydrobromid (133/LM-20.21)**

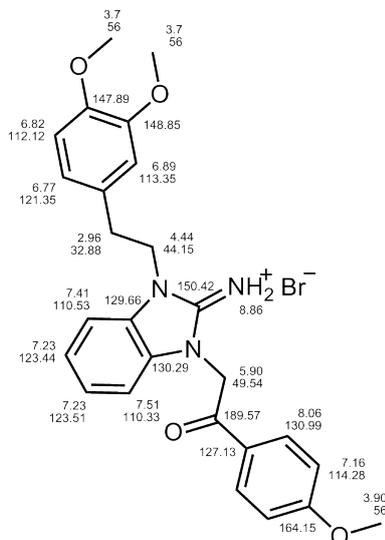


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.4 mmol 1-(2-( <i>1H</i> -Indol-3-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>68/LM-2.15</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-4'-hydroxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	505.41 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.137 g (68 %)
EA:	ber.: C 61.79, H 4.99, N 11.09 ber.: • <sup>1</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O: C 61.24, H 5.04, N 10.99 gef.: C 61.30, H 4.89, N 10.98

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.17 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.51 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.00 (dt, 1H, *J*= 7.5, 0.8 Hz, Ar-H), 7.07 (dt, 1H, *J*= 7.5, 0.8 Hz, Ar-H), 7.15-7.23 (m, 5H, 5 x Ar-H), 7.30-7.35 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.51-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.57 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 8.07 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 8.87 (br. s, 2H, =NH<sub>2</sub>), 10.87 (br. s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 23.18 (CH<sub>2</sub>), 43.60 (CH<sub>2</sub>), 49.59 (CH<sub>2</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 109.61 (Ar-C), 110.36 (Ar-CH), 110.50 (Ar-CH), 111.52 (Ar-CH), 114.28 (2 x Ar-CH), 118.22 (Ar-CH), 118.59 (Ar-CH), 121.21 (Ar-CH), 123.53 (Ar-CH), 123.61 (Ar-CH), 123.78 (Ar-CH), 127.11 (Ar-C), 127.14 (Ar-C), 129.65 (Ar-C), 130.27 (Ar-C), 131.02 (2 x Ar-CH), 136.19 (Ar-C), 150.34 (Ar-C), 164.17 (Ar-CH), 189.53 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-3-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-2-imino-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethanon, Hydrobromid (134/LM-20.22)**

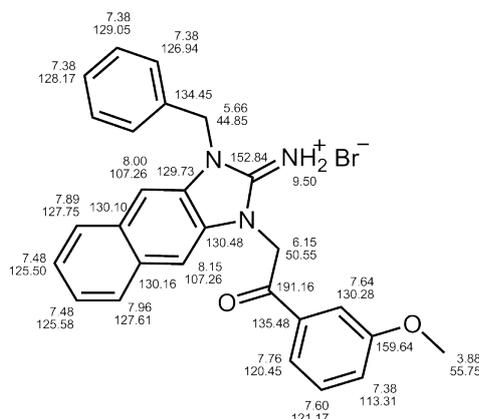


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	0.5 mmol 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)benzimidazol-2-amin (69/LM-2.16) 0.6 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon	
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	
M <sub>r</sub> :	526.42 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.193 g (72.2 %)	
EA:	ber.:	C 59.32, H 5.36, N 7.98
	ber. •0.5 H <sub>2</sub> O:	C 58.32, H 5.46, N 7.85
	gef.:	C 58.38, H 5.49, N 7.78

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.96 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.77 (dd, 1H, *J*= 8.2, 1.9 Hz, Ar-H), 6.82 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 6.89 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz, Ar-H), 7.16 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.19-7.27 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.39-7.42 (m, 1H, Ar-H), 7.50-7.54 (m, 1H, Ar-H), 8.06 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H), 8.86 (br. s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 32.88 (CH<sub>2</sub>), 44.15 (CH<sub>2</sub>), 49.54 (CH<sub>2</sub>), 55.65 (OCH<sub>3</sub>), 55.74 (OCH<sub>3</sub>), 55.92 (OCH<sub>3</sub>), 110.33 (Ar-CH), 110.53 (Ar-CH), 112.12 (Ar-CH), 113.35 (Ar-CH), 114.28 (2 x Ar-CH), 121.35 (Ar-CH), 123.44 (Ar-CH), 123.51 (Ar-CH), 127.13 (Ar-C), 129.66 (Ar-C), 130.29 (Ar-C), 130.99 (2 x Ar-CH), 147.89 (Ar-C), 148.85 (Ar-C), 150.42 (Ar-C), 164.15 (Ar-C), 189.57 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-benzyl-1*H*-naphth[2,3-*d*]imidaz-1-yl)-1-(3-methoxy-phenyl)-ethanon, Hydrobromid (135/LM-20.23)**

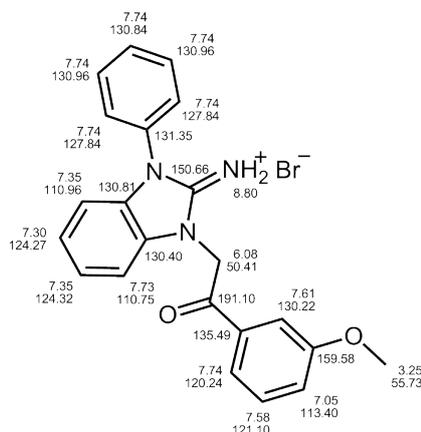


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 1-Benzyl-1 <i>H</i> -naphth[2,3- <i>d</i> ]imidazol-2-amin ( <b>72/LM-2.19</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	502.40 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.192 g (76 %)
EA:	ber.: C 64.55, H 4.81, N 8.36 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 63.41, H 4.93, N 8.22 gef.: C 63.48, H 4.60, N 8.20

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.33-7.44 (m, 6H, 6 x Ar-H), 7.45-7.50 (m, 2H, 2x Ar-H), 7.60 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.62-7.66 (m, 1H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.89 (q, 1H, *J*= 3.5 Hz, Ar-H), 7.96 (q, 1H, *J*= 3.5 Hz, Ar-H), 8.00 (s, 1H, Ar-H), 8.15 (s, 1H, Ar-H), 9.50 (br. s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.85 (CH<sub>2</sub>), 50.55 (CH<sub>2</sub>), 55.75 (OCH<sub>3</sub>), 107.26 (2 x Ar-CH), 113.31 (Ar-CH), 120.45 (Ar-CH), 121.17 (Ar-CH), 125.50 (Ar-CH), 125.58 (Ar-CH), 126.94 (2 x Ar-CH), 127.61 (Ar-CH), 127.75 (Ar-CH), 128.17 (Ar-CH), 129.05 (2 x Ar-CH), 129.73 (Ar-C), 130.10 (Ar-C), 130.16 (Ar-CH), 130.28 (Ar-CH), 130.48 (Ar-C), 134.45 (Ar-C), 135.48 (Ar-C), 152.84 (Ar-C), 159.64 (Ar-C), 191.16 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-phenyl-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(3-methoxy-phenyl)ethanon, Hydrobromid (136/LM-20.24)**

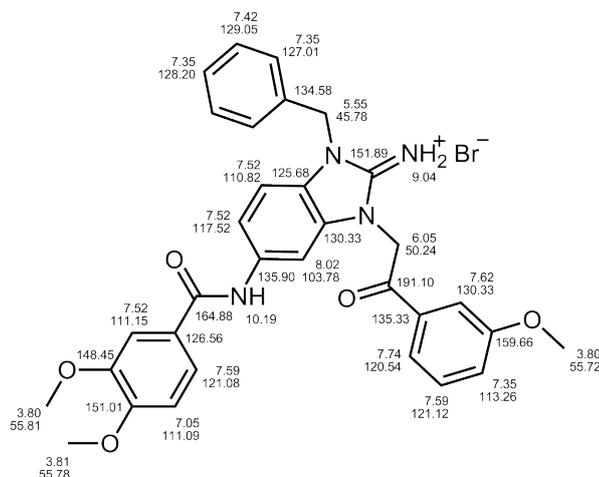


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	0.5 mmol 1-Phenylbenzimidazol-2-amin ( <b>74/LM-2.21</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon	
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	438.32 g/mol	
Aussehen:	weiß-lilafarbener Feststoff	
Ausbeute:	0.098 g (56 %)	
EA:	ber.:	C 60.28, H 4.60, N 9.59
	ber. <sup>2</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O:	C 58.68, H 4.77, N 9.47
	gef.:	C 58.40, H 4.35, N 9.29

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.28-7.33 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.38 (m, 2H, 2x Ar-H), 7.58 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.60-7.61 (m, 1H, Ar-H), 7.67-7.79 (m, 8H, 8 x Ar-H), 8.80 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 50.41 (CH<sub>2</sub>), 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 110.21 (Ar-CH), 110.96 (Ar-CH), 113.40 (Ar-CH), 120.24 (Ar-CH), 121.10 (Ar-CH), 124.27 (Ar-CH), 124.32 (Ar-CH), 127.84 (2 x Ar-CH), 130.22 (Ar-CH), 130.40 (Ar-C), 130.8140 (Ar-C), 130.84 (Ar-CH), 130.96 (2 x Ar-CH), 131.35 (Ar-C), 135.49 (Ar-C), 150.66 (Ar-C), 159.58 (Ar-C), 191.10 (CO).

***N*-(1-Benzyl-2-imino-3-(2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)-3,4-dimethoxybenzamid, Hydrobromid (137/LM-20.25)**

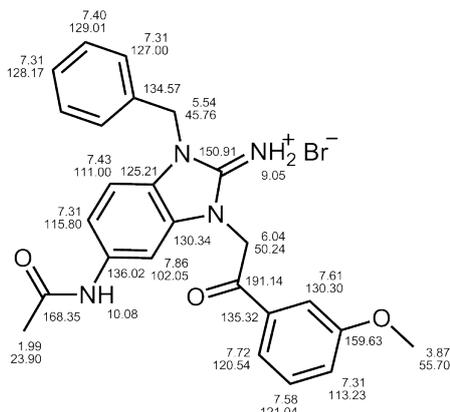


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.3 mmol <i>N</i> -(2-Amino-1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-yl)-3,4-dimethoxybenzamid ( <b>75/LM-2.22</b> ) 0.5 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>32</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
M <sub>r</sub> :	631.52 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.146 g (77 %)
EA:	ber.: C 60.86, H 4.95, N 9.59 ber. •1.0 H <sub>2</sub> O: C 59.17, H 5.12, N 8.63 gef.: C 59.01, H 4.94, N 8.68

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05 (d, 1H, *J*= 8.6 Hz, Ar-H), 7.32-7.38 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.42 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2 x Ar-H), 7.48-7.55 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.57-7.61 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.61-7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.74 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 8.02 (d, 1H, *J*= 1.7 Hz, Ar-H), 9.04 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>), 10.19 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.78 (CH<sub>2</sub>), 50.24 (CH<sub>2</sub>), 55.72 (OCH<sub>3</sub>), 55.78 (OCH<sub>3</sub>), 55.81 (OCH<sub>3</sub>), 103.78 (Ar-CH), 110.82 (Ar-CH), 111.09 (Ar-CH), 111.15 (Ar-CH), 113.26 (Ar-CH), 117.52 (Ar-CH), 120.54 (Ar-CH), 121.08 (Ar-CH), 121.12 (Ar-CH), 125.68 (Ar-C), 126.56 (Ar-C), 126.96 (2 x Ar-CH), 128.20 (Ar-CH), 129.05 (2 x Ar-CH), 130.33 (Ar-C, Ar-CH), 134.58 (Ar-C), 135.33 (Ar-C), 135.90 (Ar-C), 148.45 (Ar-C), 151.01 (Ar-C), 151.89 (Ar-C), 159.66 (Ar-C), 164.88 (CONH), 191.10 (CO).

***N*-(1-Benzyl-2-imino-3-(2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)acetamid, Hydrobromid (138/LM-20.26)**



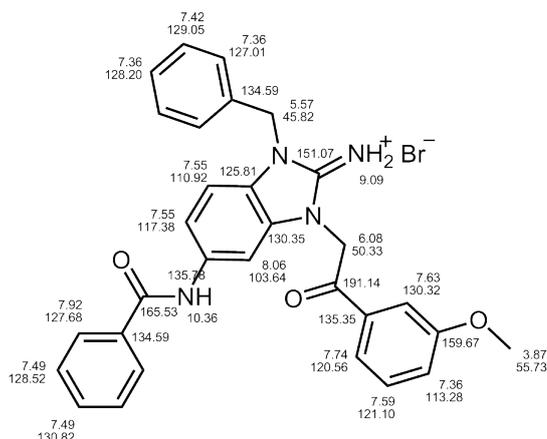
Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol <i>N</i> -(2-Amino-1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-yl)acetamid (76/LM-2.23) 0.6 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	509.39 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.221 g (87 %)
EA:	ber.: C 58.95, H 4.95, N 11.00 gef.: C 58.84, H 7.91, N 11.04

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.34 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.34-7.37 (m, 1H, 1 x Ar-H), 7.40 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2 x Ar-H), 7.43 (d, 1H, *J*= 8.7 Hz, Ar-H), 7.58 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.60-7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.72 (d, 1H, *J*= 6.6 Hz, Ar-H), 8.02 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz, Ar-H), 9.05 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>), 10.08 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 23.90 (CH<sub>3</sub>), 45.76 (CH<sub>2</sub>), 50.24 (CH<sub>2</sub>), 55.71 (OCH<sub>3</sub>), 102.05 (Ar-CH), 111.00 (Ar-CH), 113.23 (Ar-CH), 115.80 (Ar-CH), 120.54 (Ar-CH), 121.04 (Ar-CH), 125.21 (Ar-C), 127.00 (2 x Ar-CH), 128.17 (Ar-CH), 129.01 (2 x Ar-CH), 130.30 (Ar-CH), 130.34 (Ar-C), 134.57 (Ar-C), 135.32 (Ar-C), 136.02 (Ar-C), 150.91 (Ar-C), 159.63 (Ar-C), 168.35 (CONH), 191.14 (CO).



***N*-(1-Benzyl-2-imino-3-(2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzamid, Hydrobromid (140/LM-20.28)**

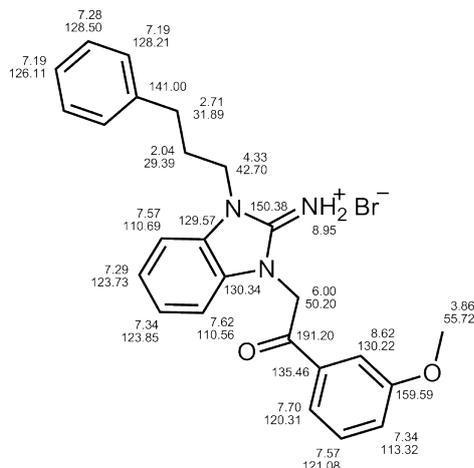


Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.3 mmol <i>N</i> -(2-Amino-1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-yl)benzamid (78/LM-2.25) 0.5 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	571.46 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.112 g (65 %)
EA:	ber.: C 63.05, H 4.76, N 9.80 ber. •0.75 H <sub>2</sub> O: C 61.60, H 4.91, N 9.58 gef.: C 61.24, H 4.74, N 9.56

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.39-7.45 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.42 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.47-7.52 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.53-7.58 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.58-7.61 (m, 1H, Ar-H), 7.61-7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.74 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.90-7.95 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.06 (d, 1H, *J*= 1.7 Hz, Ar-H), 9.09 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>), 10.36 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.82 (CH<sub>2</sub>), 50.33 (CH<sub>2</sub>), 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 103.64 (Ar-CH), 110.92 (Ar-CH), 113.28 (Ar-CH), 117.38 (Ar-CH), 120.56 (Ar-CH), 121.10 (Ar-CH), 125.81 (Ar-C), 127.01 (2 x Ar-CH), 127.68 (2 x Ar-CH), 128.20 (Ar-CH), 126.52 (2 x Ar-CH), 129.05 (2 x Ar-CH), 130.32 (Ar-CH), 130.35 (Ar-C), 131.82 (Ar-CH), 134.59 (2 x Ar-C), 135.35 (Ar-C), 135.78 (Ar-C), 151.07 (Ar-C), 159.67 (Ar-C), 165.53 (CONH), 191.14 (CO).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(3-phenylprop-1-yl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(3-methoxy-phenyl)-ethanon, Hydrobromid (141/LM-20.30)**



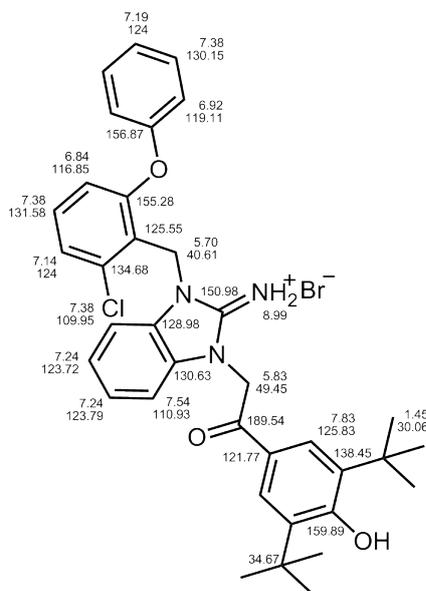
Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.5 mmol 2-Amino-1-(3-phenylprop-1-yl)benzimidazol ( <b>60/LM-2.6</b> ) 0.6 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	480.40 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.220 g (91 %)
EA:	ber.: C 62.50, H 5.46, N 8.75 ber. •0.2 H <sub>2</sub> O: C 62.04, H 5.50, N 8.68 gef.: C 61.84, H 5.39, N 8.75

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.04 (qi, 2H, *J*= 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.71 (t, 2H, *J*= 8.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.16-7.23 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.25-7.31 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.32-7.37 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.54-7.59 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.59-7.64 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.70 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 8.95 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.39 (CH<sub>2</sub>), 31.89 (CH<sub>2</sub>), 42.70 (CH<sub>2</sub>), 50.20 (CH<sub>2</sub>), 55.72 (OCH<sub>3</sub>), 110.56 (Ar-CH), 110.69 (Ar-CH), 113.32 (Ar-CH), 120.31 (Ar-CH), 121.08 (Ar-CH), 123.73 (Ar-CH), 123.85 (Ar-CH), 126.11 (Ar-CH), 128.21 (2 x Ar-CH), 128.50 (2 x Ar-CH), 129.57 (Ar-C), 130.22 (Ar-CH), 130.34 (Ar-C), 135.46 (Ar-C), 141.00 (Ar-C), 150.38 (Ar-CH), 159.59 (Ar-C), 191.20 (CO).



**2-(3-(2-Chlor-6-phenoxybenzyl)-2-imino-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (143/LM-20.32)**

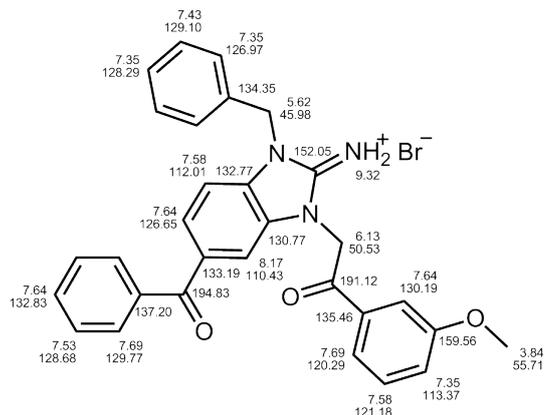


Herstellung:	AAV-2a	
Ansatz:	0.6 mmol 1-(2-Chlor-6-phenoxybenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-amin ( <b>83/LM-2.35</b> ) 0.8 mmol 2-Brom-1-(3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl)ethanon	
Summenformel:	C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	
M <sub>r</sub> :	677.07 g/mol	
Aussehen:	hell-rosafarbener Feststoff	
Ausbeute:	0.211 g (50 %)	
EA:	ber.:	C 63.86, H 5.81, N 6.21
	ber. •2 H <sub>2</sub> O:	C 60.63, H 6.08, N 5.89
	gef.:	C 60.61, H 5.75, N 5.75

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.45 (s, 18H, 6 x CH<sub>3</sub>), 5.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.84 (dd, 1H, *J*= 8.0, 1.3 Hz, Ar-H), 6.92 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2 x Ar-H), 7.12-7.16 (m, 1H, Ar-H), 7.19 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.34-7.43 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.52-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.83 (s, 2H, 2 x Ar-H), 8.99 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 30.06 (CH<sub>3</sub>), 34.67 (C), 40.61 (CH<sub>2</sub>), 49.45 (CH<sub>2</sub>), 109.97 (Ar-CH), 110.94 (Ar-CH), 116.85 (Ar-CH), 119.11 (2 x Ar-CH), 121.77 (Ar-C), 123.72 (Ar-CH), 123.79 (Ar-CH), 124.52 (Ar-CH), 124.82 (Ar-CH), 125.55 (Ar-C), 125.83 (2 x Ar-CH), 128.98 (Ar-CH), 130.15 (2 x Ar-CH), 130.63 (Ar-C), 131.58 (Ar-CH), 134.68 (Ar-CH), 138.45 (2 x Ar-C), 150.98 (Ar-C), 155.28 (Ar-C), 156.87 (Ar-C), 159.89 (Ar-C), 189.54 (CO).

**2-(6-Benzoyl-3-benzyl-2-imino-2,3-dihydro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (144/LM-20.33)**



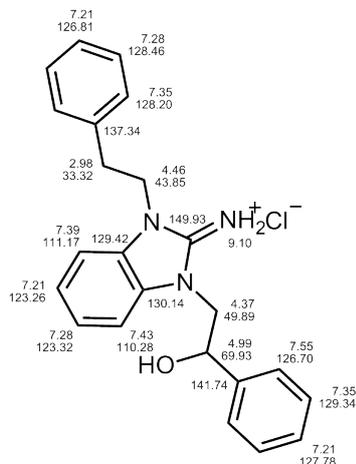
Herstellung:	AAV-2a
Ansatz:	0.8 mmol (2-Amino-1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-yl)(phenyl)methanon ( <b>82/LM-2.34</b> ) 0.9 mmol 2-Brom-3'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	556.45 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.316 g (74%)
EA:	ber.: C 64.75, H 4.71, N 7.55 ber.·0.5 H <sub>2</sub> O: C 63.72, H 4.81, N 7.43 gef.: C 63.41, H 4.79, N 7.24

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.32-7.39 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.43 (t, 2H, *J*= 7.9 Hz, 2 x Ar-H), 7.53 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2 x Ar-H), 7.55-7.60 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.61-7.67 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.68-7.72 (m, 3H, 3 x Ar-H), 8.17 (s, 1H, Ar-H), 9.32 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.98(CH<sub>3</sub>), 50.53 (CH<sub>2</sub>), 55.71 (OCH<sub>3</sub>), 110.43 (Ar-CH), 112.01 (Ar-CH), 113.37 (Ar-CH), 120.29 (Ar-CH), 121.18 (Ar-CH), 126.65 (Ar-CH), 126.97 (2 x Ar-CH), 128.29 (Ar-CH), 128.68 (2 x Ar-CH), 129.10 (2 x Ar-CH), 129.77 (2 x Ar-CH), 130.19 (Ar-CH), 130.77 (Ar-C), 132.83 (Ar-CH), 133.19 (Ar-C), 134.35 (Ar-C), 135.46 (Ar-C), 135.46 (Ar-C), 137.20 (Ar-C), 152.05 (Ar-C), 159.56 (Ar-C), 191.12 (Ar-C), 194.83 (CO).



**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(2-phenylethyl)-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-phenyl-ethanol,  
(148/LM-21.1)**



**Herstellung:** Die Substanz (1.0 Äq.) wurde unter Eiskühlung in einer Lösung aus trockenen THF (25 mL) und MeOH (5 mL) gelöst und mit NaBH<sub>4</sub> (3.5 Äq.) versetzt. Nach zwölfstündigem Rühren bei rt wurde der Ansatz mit je 250 mL Wasser und Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wurde 3 Mal mit Wasser gewaschen, eingengt und mit Petrolether versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Ein Teil der Ausbeute wurde später als Hydrochlorid gefällt.

**Ansatz:** 1.0 mmol 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(2-phenylethyl)-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-phenyl-ethanon, Hydrobromid (**114/LM-20.0**)

**Summenformel:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O

**M<sub>r</sub>:** 393.91 g/mol

**Aussehen:** weißer Feststoff

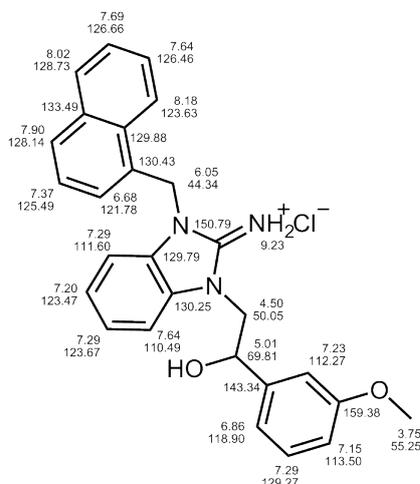
**Ausbeute:** 0.325 g (72 %)

**EA als HCl:**  
ber.: C 70.13; H 6.14; N 10.67  
ber. •0.5 H<sub>2</sub>O: C 68.56, H 6.25, N 10.43  
gef.: C 68.58, H 6.33, N 10.28

**<sup>1</sup>H-NMR** als HCl (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.98 (t, 2H, *J*= 7.50 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.31-4.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.80 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.99 (dd, 1H, *J*= 8.50, 4.05 Hz, CH), 5.90 (s, 1H, OH), 7.19-7.23 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.24-7.31 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.31-7.37 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.38-7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.41-7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.53-7.56 (m, 2H, 2 x Ar-H), 9.10 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** als HCl (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.32 (CH<sub>2</sub>), 43.85 (CH<sub>2</sub>), 49.88 (CH<sub>2</sub>), 69.93 (CH), 110.28 (Ar-CH), 111.17 (Ar-CH), 123.26 (Ar-CH), 123.32 (Ar-CH), 126.70 (2 x Ar-CH), 126.81 (Ar-CH), 127.78 (Ar-CH), 128.20 (2 x Ar-CH), 128.46 (2 x Ar-CH), 129.34 (2 x Ar-CH), 129.42 (Ar-C), 130.14 (Ar-C), 137.41 (Ar-C), 141.74 (Ar-C), 149.93 (Ar-C).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(3-methoxy-phenyl)ethanol, Hydrochlorid (149/LM-21.2)**



**Herstellung:** Die Substanz (1.0Äq.) wurde unter Eiskühlung in einer Lösung aus trockenen THF (25 mL) und MeOH (5 mL) gelöst und mit NaBH<sub>4</sub> (5.0 Äq.) versetzt. Nach zwölfstündigem Rühren bei rt wurde der Ansatz mit je 250 mL Wasser und Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wurde 3 Mal mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde anschließend in einer geringen Menge Diethylether aufgenommen und mit HCl angereicherten Diethylether versetzt. Der weiße Niederschlag wurde abgetrennt und mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

**Ansatz:** 1.0 mmol 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidaz-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid (**129/LM-20.17**)

**Summenformel:** C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**M<sub>r</sub>:** 459.97 g/mol

**Ausbeute:** 0.400 g (87 %)

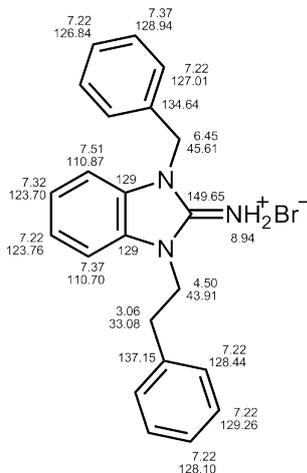
**Aussehen:** weißer Feststoff

**EA:**  
ber.: C 70.50, H 5.70, N 9.14  
ber. •0.25 H<sub>2</sub>O: C 69.82, H 5.75, N 9.05  
gef.: C 69.79, H 5.76, N 9.08

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.45-4.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.10 (br. s, 2H, CH), 6.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.68 (dd, 1H, *J*= 7.1, 0.8 Hz, Ar-H), 6.84-6.89 (m, 1H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.18-7.22 (m, 1H, Ar-H), 7.22-7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.26-7.32 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.35-7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.61-7.66 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.67-7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.90 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 8.02 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 8.18 (d, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 8.18 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 9.23 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.34 (CH<sub>2</sub>), 50.05 (CH<sub>2</sub>), 55.26 (CH<sub>2</sub>), 69.81 (CH), 110.50 (Ar-CH), 111.60 (Ar-CH), 112.27 (Ar-CH), 113.50 (Ar-CH), 118.90 (Ar-CH), 121.78 (Ar-CH), 123.47 (Ar-CH), 123.63 (Ar-CH), 123.67 (Ar-CH), 125.49 (Ar-CH), 126.46 (Ar-CH), 126.66 (Ar-CH), 128.14 (Ar-CH), 128.73 (Ar-CH), 129.27 (Ar-CH), 129.79 (Ar-C), 129.88 (Ar-C), 130.25 (Ar-C), 130.43 (Ar-C), 133.49 (Ar-C), 143.34 (Ar-C), 150.79 (Ar-C), 159.38 (Ar-C).

**3-Benzyl-1-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidaz-2-imin,  
Hydrobromid (150/LM-23.2)**

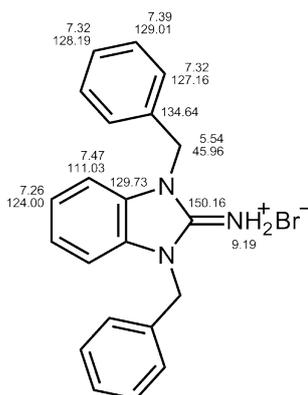


Herstellung:	AAV-2b	
Ansatz:	1.0 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) 3.0 mmol Phenylethylbromid	
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub>	
M <sub>r</sub> :	408.33 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.080 g (19 %)	
EA:	ber.:	C 64.71, H 5.43, N 10.29
	ber.: +0.75 H <sub>2</sub> O:	C 62.64, H 5.61, N 9.96
	gef.:	C 62.48, H 5.33, N 9.88

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.06 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.50 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.16-7.28 (m, 9H, 9 x Ar-H), 7.29-7.33 (m, 1H, Ar-H), 7.34-7.40 (m, 3H, 3 x Ar-H), 8.11 (dd, 1H, *J*= 7.2, 1.6 Hz, Ar-H), 8.94 (br. s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.09 (CH<sub>2</sub>), 43.92 (CH<sub>2</sub>), 45.62 (CH<sub>2</sub>), 110.70 (Ar-CH), 110.87 (Ar-CH), 123.70 (Ar-CH), 123.76 (Ar-CH), 126.84 (Ar-CH), 127.01 (2 x Ar-CH), 128.10 (Ar-CH), 128.44 (2 x Ar-CH), 128.94 (2 x Ar-CH), 129.26 (2 x Ar-CH), 129.39 (Ar-C), 129.58 (Ar-C), 134.64 (Ar-C), 137.15 (Ar-C), 149.65 (Ar-C).

### 1,3-Dibenzyl-2,3-dihydro-1*H*-benzimidaz-2-imin, Hydrobromid (151/LM-23.3)

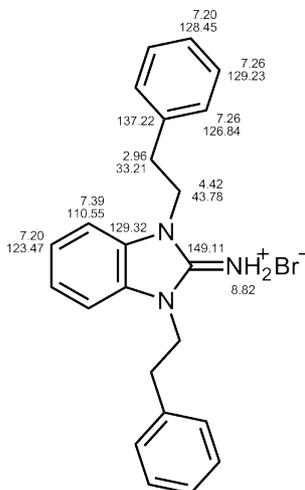


Herstellung:	AAV-2b
Ansatz:	1.0 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin 3.0 mmol Benzylbromid
Summenformel:	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	394.31 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.393 g (98 %)
EA:	ber.: C 63.97, H 5.11, N 10.66 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 62.54, H 5.25, N 10.42 gef.: C 62.93, H 5.17, N 10.44

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 5.54 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.26 (q, 2H, J = 3.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.30-7.34 (m, 6H, 6 x Ar-H), 7.36-7.41 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.47 (q, 2H, J = 3.0 Hz, 2 x Ar-H), 9.19 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ = 45.96 (2 x CH<sub>2</sub>), 111.03 (2 x Ar-CH), 124.00 (2 x Ar-CH), 127.16 (4 x Ar-CH), 128.19 (2 x Ar-CH), 129.01 (4 x Ar-CH), 129.73 (2 x Ar-C), 134.64 (2 x Ar-C), 150.16 (Ar-C).

### 1,3-Di-(2-phenylethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidaz-2-imin, Hydrobromid (152/LM-23.4)

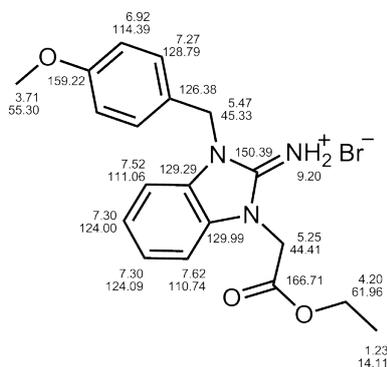


Herstellung:	AAV-2b	
Ansatz:	1.0 mmol 1-(2-Phenylethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>55/LM-2.1</b> ) 3.0 mmol Phenylethylbromid	
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub>	
M <sub>r</sub> :	422.36 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.152 g (35 %)	
EA:	ber.:	C 65.41, H 5.73, N 9.95
	ber. •0.5 H <sub>2</sub> O:	C 64.04, H 5.84, N 9.74
	gef.:	C 64.37, H 5.76, N 9.79

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.96 (t, 4H, *J*= 7.4 Hz, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.42 (t, 4H, *J*= 7.5 Hz, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.18-7.22 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.22-7.29 (m, 8H, 8 x Ar-H), 7.39 (q, 2H, *J*= 3.0 Hz, 2 x Ar-H), 8.82 (br. s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.21 (2 x CH<sub>2</sub>), 43.78 (2 x CH<sub>2</sub>), 110.55 (2 x Ar-CH), 123.47 (2 x Ar-CH), 126.84 (4 x Ar-CH), 128.45 (2 x Ar-CH), 129.23 (4 x Ar-CH), 129.32 (2 x Ar-C), 137.22 (2 x Ar-C), 149.11 (Ar-C).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(4-methoxybenzyl)-1H-benzimidaz-1-yl)essigsäureethylester, Hydrobromid (153/LM-24.1)**

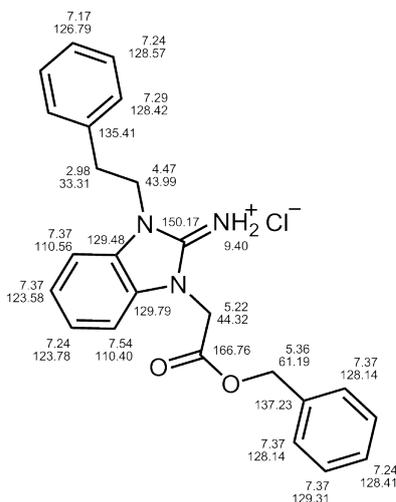


Herstellung:	AAV-2b	
Ansatz:	2.5 mmol 1-(4-Methoxybenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>62/LM-2.8</b> ) 3.0 mmol 2-Brom-essigsäureethylester	
Summenformel:	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	
M <sub>r</sub> :	420.30 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.820 g (76 %)	
EA:	ber.:	C 54.30, H 5.28, N 10.00
	ber. •0.25 H <sub>2</sub> O:	C 53.72, H 5.34, N 9.89
	gef.:	C 53.57, H 5.36, N 9.66

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.23 (t, 3H, *J*= 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (q, 2H, *J*= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.92 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2 x Ar-H), 7.27 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2 x Ar-H), 7.29-7.31 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.51-7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.60-7.63 (m, 1H, Ar-H), 9.20 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 14.11 ( $\text{CH}_3$ ), 44.41 ( $\text{CH}_2$ ), 45.33 ( $\text{CH}_2$ ), 55.30 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.96 ( $\text{CH}_2$ ), 110.74 (Ar-CH), 111.06 (Ar-CH), 114.39 (2 x Ar-CH), 124.00 (Ar-CH), 124.09 (Ar-CH), 126.38 (Ar-C), 128.79 (2 x Ar-CH), 129.29 (Ar-C), 129.99 (Ar-C), 150.39 (Ar-C), 159.22 (Ar-C), 166.71 (Ar-C).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-1-(2-phenylethyl)-*1H*-benzimidaz-3-yl)essigsäurebenzylester, Hydrochlorid (154/LM-24.2)**

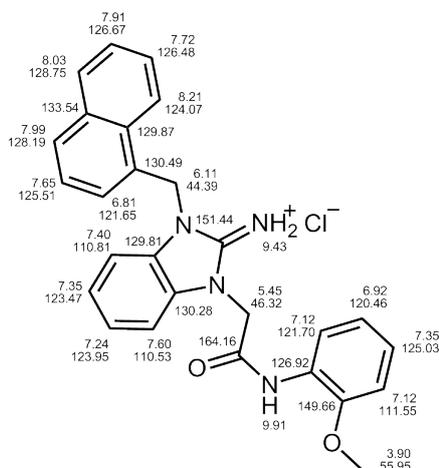


Herstellung:	AAV-2b
Ansatz:	2.0 mmol 1-(2-Phenylethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>55/LM-2.1</b> ) 3.0 mmol 2-Chloressigsäurebenzylester
Summenformel:	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$
$M_r$ :	421.92 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.060 g (6 %)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 2.98 (t, 2H,  $J$ = 7.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.47 (t, 2H,  $J$ = 7.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.36 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.15-7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.20-7.26 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.27-7.30 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.32-7.41 (m, 6H, 6 x Ar-H), 7.52-7.56 (m, 1H, Ar-H), 9.40 (s, 2H, = $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 33.21 ( $\text{CH}_2$ ), 43.99 ( $\text{CH}_2$ ), 44.32 ( $\text{CH}_2$ ), 67.19 ( $\text{CH}_2$ ), 110.40 (Ar-CH), 110.56 (Ar-CH), 123.58 (Ar-CH), 123.78 (Ar-CH), 126.79 (Ar-CH), 128.14 (2 x Ar-CH), 128.41 (Ar-CH), 128.42 (2 x Ar-CH), 128.57 (2 x Ar-CH), 129.31 (2 x Ar-CH), 129.48 (Ar-C), 129.76 (Ar-C), 135.41 (Ar-C), 137.23 (Ar-C), 150.17 (Ar-C), 166.76 (Ar-C).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(2-methoxyphenyl)-acetamid, Hydrochlorid (155/LM-24.4)**

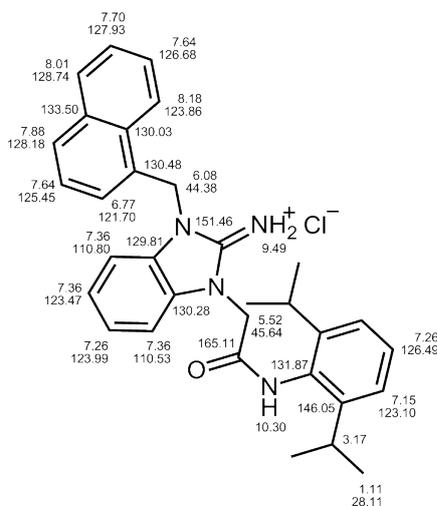


Herstellung:	AAV-2b	
Ansatz:	0.8 mmol 1-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 1.2 mmol 2-Chlor-N-(2-methoxyphenyl)acetamid ( <b>26/LM-V-1</b> )	
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	472.17 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.103 g (57 %)	
EA:	ber.:	C 68.56, H 5.64, N 11.21
	ber. • 1 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O:	C 64.86, H 5.64, N 11.21
	gef.:	C 64.98, H 5.53, N 11.25

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80 (dd, 1H, *J*= 7.1, 0.6 Hz, Ar-H), 6.87-6.93 (m, 1H, Ar-H), 7.08-7.13 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.21-7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.31-7.36 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.39 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.59 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.62-7.66 (m, 1H, Ar-H), 7.68-7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.90 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 7.98 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 8.02 (dd, 1H, *J*= 8.3, 0.6 Hz, Ar-H), 8.20 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 9.43 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>), 9.91 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.39 (CH<sub>2</sub>), 46.32 (CH<sub>2</sub>), 55.95 (OCH<sub>3</sub>), 110.53 (Ar-CH), 110.81 (Ar-CH), 111.55 (Ar-CH), 120.46 (Ar-CH), 121.65 (Ar-CH), 121.76 (Ar-CH), 123.47 (Ar-CH), 123.95 (Ar-CH), 124.07 (Ar-CH), 125.03 (Ar-CH), 125.51 (Ar-CH), 126.48 (Ar-CH), 126.67 (Ar-CH), 126.92 (Ar-C), 128.19 (Ar-CH), 128.75 (Ar-CH), 129.81 (Ar-C), 129.75 (Ar-C), 130.28 (Ar-C), 130.49 (Ar-C), 133.51 (Ar-C), 149.66 (Ar-C), 151.44 (Ar-C), 164.16 (Ar-C).

**2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-(naphthalen-1-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)acetamid, Hydrochlorid (156/LM-24.5)**

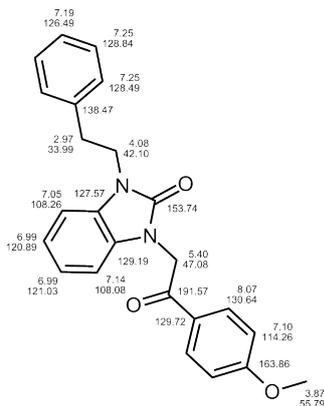


Herstellung:	AAV-2b	
Ansatz:	0.5 mmol 1-(Naphthalen-1-yl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) 0.6 mmol 2-Chlor-N-(2,6-diisopropylphenyl)acetamid ( <b>27/LM-V-2</b> )	
Summenformel:	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>4</sub> O	
M <sub>r</sub> :	527.10 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.111 g (40 %)	
EA:	ber.:	C 72.92, H 6.69, N 10.63
	ber. $\cdot \frac{2}{3}$ H <sub>2</sub> O:	C 71.29, H 6.79, N 10.39
	gef.:	C 70.96, H 6.80, N 10.21

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 1.00-1.21 (m, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 3.17 (sep, 2H,  $J$ = 7.0 Hz, 2 x CH), 5.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.77 (dd, 1H,  $J$ = 7.1, 0.5 Hz, Ar-H), 7.15 (d, 2H,  $J$ = 7.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.21-7.28 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.30-7.39 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.61-7.65 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.67-7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.88 (d, 1H,  $J$ = 8.3 Hz, Ar-H), 8.01 (d, 1H,  $J$ = 8.4 Hz, Ar-H), 8.18 (d, 1H,  $J$ = 8.4 Hz, Ar-H), 9.49 (s, 2H, =NH<sub>2</sub>), 10.30 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$ = 28.11 (4 x CH<sub>3</sub>), 44.38 (CH<sub>2</sub>), 45.64 (CH<sub>2</sub>), 110.53 (Ar-CH), 110.80 (Ar-CH), 121.70 (Ar-CH), 123.10 (2 x Ar-CH), 123.47 (Ar-CH), 123.86 (Ar-CH), 123.99 (Ar-CH), 125.45 (Ar-CH), 126.49 (Ar-CH), 126.68 (Ar-CH), 127.93 (Ar-CH), 128.18 (Ar-CH), 128.74 (Ar-CH), 129.81 (Ar-C), 130.03 (Ar-C), 130.28 (Ar-C), 130.48 (Ar-C), 131.87 (Ar-C), 133.50 (Ar-C), 146.05 (2 x Ar-C), 151.46 (Ar-C), 165.11 (Ar-C).

**1-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxy-ethyl)-3-(2-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on  
(158/LM-26.1)**

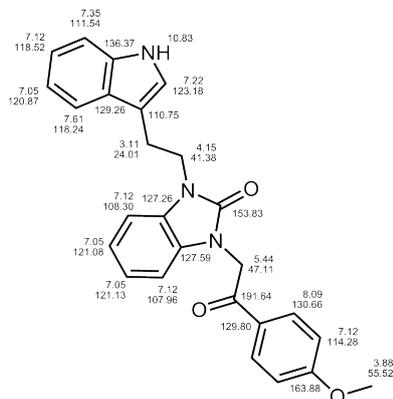


Herstellung:	AAV-10
Ansatz:	0.5 mmol 1-(2-Phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (92/LM-1.4) 0.8 mmol 2-Bromo-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	386.44 g/mol
Aussehen:	gelber Feststoff
Ausbeute:	0.098 g (50 %)
EA:	ber.: C 74.59, H 5.74, N 7.25 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 72.89, H 5.86, N 7.08 gef.: C 72.95, H 5.50, N 6.80

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.97 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.95-7.04 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.05 (dd, 1H, *J*= 7.5, 1.2 Hz, Ar-H), 7.10 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.14 (dd, 1H, *J*= 7.6, 1.0 Hz, Ar-H), 7.17-7.22 (m, 1H, Ar-H), 7.25 (d, 4H, *J*= 4.6 Hz, 4 x Ar-H), 8.07 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz, 2 x Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.99 (CH<sub>2</sub>), 42.10 (CH<sub>2</sub>), 47.08 (CH<sub>2</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 108.09 (Ar-CH), 108.26 (Ar-CH), 114.26 (2 x Ar-CH), 120.89 (Ar-CH), 121.03 (Ar-CH), 126.49 (Ar-CH), 127.57 (Ar-C), 128.49 (2 x Ar-CH), 128.84 (2 x Ar-CH), 129.16 (Ar-C), 129.72 (Ar-C), 130.64 (2 x Ar-CH), 138.47 (Ar-C), 153.74 (CO), 163.86 (Ar-C), 191.57 (CO).

**3-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxy-ethyl)-1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (159/LM-26.2)**

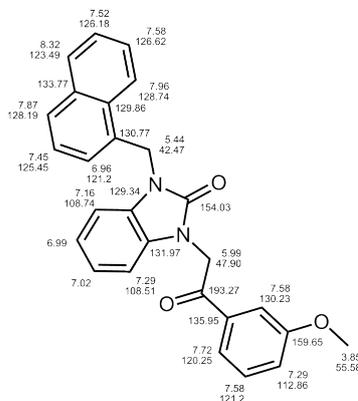


Herstellung:	AAV-10	
Ansatz:	1.0 mmol 1-(2-( <i>1H</i> -Indol-3-yl)ethyl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on ( <b>91/LM-1.3</b> ) 1.4 mmol 2-Bromo-4'-methoxyacetophenon	
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	
M <sub>r</sub> :	425.48 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.217 g (51 %)	
EA:	ber.:	C 73.39, H 5.45, N 9.88
	gef.:	C 73.28, H 5.32, N 9.85

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.10 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.95-7.04 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.05-7.17 (m, 5H, 5 x Ar-H), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 7.34 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.60 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 8.08 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2 x Ar-H), 10.82 (s, H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 24.01 (CH<sub>2</sub>), 41.38 (CH<sub>2</sub>), 47.11 (CH<sub>2</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 107.96 (Ar-CH), 108.30 (Ar-CH), 110.75 (Ar-C), 111.54 (Ar-CH), 114.28 (2 x Ar-CH), 118.24 (Ar-CH), 118.52 (Ar-CH), 120.87 (Ar-CH), 121.08 (Ar-CH), 121.13 (Ar-CH), 123.18 (Ar-CH), 127.26 (Ar-C), 127.59 (Ar-C), 129.26 (Ar-C), 129.80 (Ar-C), 130.66 (2 x Ar-CH), 136.37 (Ar-C), 153.83 (Ar-C), 163.88 (Ar-CH), 191.64 (CO).

**1-(2-(3-Methoxyphenyl)-2-oxyethyl)-3-(naphth-1-ylmethyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (160/LM-26.3)**



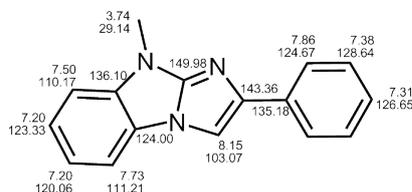
Herstellung:	AAV-10	
Ansatz:	1.0 mmol 1-(Naphthylmethyl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on ( <b>95/LM-1.7</b> ) 1.2 mmol 2-Bromo-3'-methoxyacetophenon	
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
M <sub>r</sub> :	422.48 g/mol	
Aussehen:	gelber Feststoff	
Ausbeute:	0.342 g (81 %)	
EA:	ber.:	C 76.76, H 5.25, N 6.63
	ber. •1.0 H <sub>2</sub> O:	C 73.62, H 5.49, N 6.36
	gef.:	C 73.62, H 5.06, N 6.52

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.59 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6.96 (dd, 1H, *J*= 7.6, 1.2 Hz, Ar-H), 6.99 (dt, 1H, *J*= 7.6, 1.4 Hz, Ar-H), 7.01-7.04 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.45 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.52 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.54-7.62 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.72 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.87 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 7.96 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 8.32 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 42.47 (CH<sub>2</sub>), 47.90 (CH<sub>2</sub>), 55.58 (OCH<sub>3</sub>), 108.51 (Ar-CH), 108.74 (Ar-CH), 112.86 (Ar-C), 120.25 (Ar-CH), 120.74 (Ar-CH), 121.24 (Ar-CH), 121.28 (Ar-CH), 123.49 (Ar-CH), 124.88 (Ar-CH), 125.45 (Ar-CH), 126.18 (Ar-CH), 126.62 (Ar-CH), 128.19 (Ar-CH), 128.74 (Ar-C), 129.34 (Ar-C), 129.86 (Ar-C), 130.23 (Ar-CH), 130.77 (Ar-C), 131.97 (Ar-C), 133.52 (Ar-C), 135.95 (Ar-C), 154.03 (Ar-C), 159.65 (Ar-CH), 193.27 (CO).

## 8.1.3.6 9H-Imidazo[1,2-a]benzimidazole

## 9-Methyl-2-phenyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (161/LM-8.0)

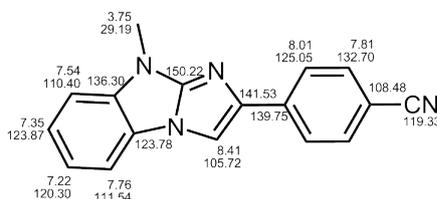


Herstellung:	AAV-3
Ansatz:	5.0 mmol 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl- <i>1H</i> -benzimidaz-1-yl)-1-phenyl-ethanon, Hydrobromid ( <b>99/LM-5.0</b> )
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	247.29 g/mol
Aussehen:	braune, harzige Substanz
Ausbeute:	0.962 g (77 %)
HRMS:	ber. C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> : 247.1109, gef.: 247.1110
IR:	2931, 1604, 1495, 1448, 1262, 1190, 1124, 1061, 922, 779, 746, 709, 628, 555, 504, 430
EA:	ber.: C 77.71, H 5.30, N 16.99 ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 76.32, H 5.40, N 16.69 gef.: C 76.29, H 5.52, N 16.39

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.17-7.24 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.31 (dt, 1H, J= 6.9, 1.3 Hz, Ar-H), 7.38 (t, 2H, J= 7.6 Hz, 2 x Ar-H), 7.50 (d, 1H, J= 7.9 Hz, Ar-H), 7.73 (d, 1H, J= 7.9 Hz, Ar-H), 7.86 (dd, 2H, J= 8.2, 1.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.15 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.14 (N-CH<sub>3</sub>), 103.07 (Ar-CH), 110.17 (Ar-CH), 111.21 (Ar-CH), 120.06 (Ar-CH), 123.33 (Ar-CH), 124.00 (Ar-C), 124.67 (Ar-CH), 126.65 (Ar-CH), 128.64 (Ar-CH), 135.18 (Ar-C), 136.10 (Ar-C), 143.36 (Ar-C), 149.98 (Ar-C).

## 4-(9-Methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzonnitril (1/LM-8.1)



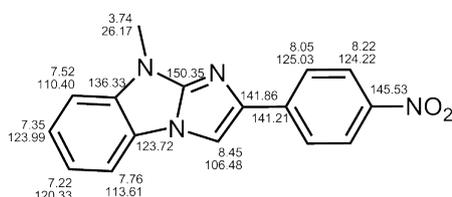
Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 0.5 mmol 1-Methyl-benzimidazol-2-amin I: 0.6 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	272.30 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff

Ausbeute: 0.117 g (86 %)  
 HRMS: ber. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>: 272.1062, gef.: 272.1064  
 IR: 2219, 1606, 1493, 1438, 1396, 1109, 1059, 856, 835, 745, 688, 544, 436  
 EA: ber.: C 74.13, H 4.44, N 20.58  
 ber. ·0.25 H<sub>2</sub>O: C 73.76, H 4.55, N 20.24  
 gef.: C 73.85, H 4.48, N 19.86

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.22 (dt, 1H, *J*= 7.7, 0.6 Hz, Ar-H), 7.35 (dt, 1H, *J*= 8.0, 1.5 Hz, Ar-H), 7.54 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.76 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 8.01 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.41 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.19 (NCH<sub>3</sub>), 105.72 (Ar-CH), 108.48 (Ar-C), 110.40 (Ar-CH), 111.54 (Ar-CH), 119.33 (Ar-C), 120.30 (Ar-CH), 123.78 (Ar-C), 123.87 (Ar-CH), 125.05 (2 x Ar-CH), 132.70 (2 x Ar-CH), 136.30 (Ar-C), 139.75 (Ar-C), 141.53 (Ar-C), 150.22 (Ar-C).

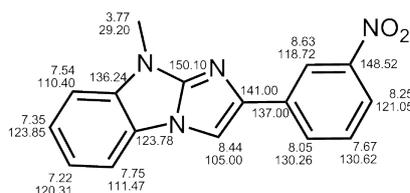
### 2-(4-Nitrophenyl)-9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (162/LM-8.3)



Herstellung: AAV-3 Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.  
 Ansatz: 2.6 mmol 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-(4-nitrophenyl)ethanon, Hydrobromid (**LM-5.3**)  
 Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
 M<sub>r</sub>: 292.29 g/mol  
 Aussehen: gelber Feststoff  
 Ausbeute: 0.647 g (85 %)  
 HRMS: ber. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 292.0960, gef.: 292.0959  
 IR: 1627, 1595, 1502, 1330, 1194, 1106, 1061, 849, 743, 708, 636, 529, 429  
 EA: ber.: C 65.75, H 4.14, N 19.17  
 ber. ·<sup>1</sup>/<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O: C 64.42, H 4.28, N 18.78  
 gef.: C 64.35, H 4.18, N 18.56

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.22 (dt, 1H, *J*= 7.8, 1.5 Hz, Ar-H), 7.35 (dt, 1H, *J*= 7.8, 1.5 Hz, Ar-H), 7.52 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.76 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 8.05 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2 x Ar-H), 8.22 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 8.45 (s, 1H, Ar-H).

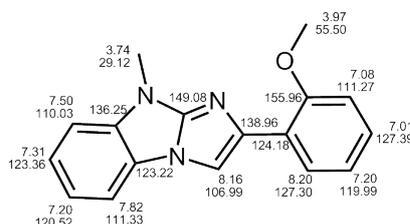
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.17 (NCH<sub>3</sub>), 106.48 (Ar-CH), 110.40 (Ar-CH), 111.64 (Ar-CH), 120.33 (Ar-CH), 123.72 (Ar-C), 123.98 (Ar-CH), 124.22 (2 x Ar-CH), 125.03 (2 x Ar-CH), 136.34 (Ar-C), 141.21 (Ar-C), 141.87 (Ar-C), 145.53 (Ar-C), 150.35 (Ar-C).

**2-(3-Nitrophenyl)-9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (163/LM-8.4)**

Herstellung:	AAV-3 Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.
Ansatz:	4.2 mmol 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-1 <i>H</i> -benzimidaz-1-yl)-1-(3-nitrophenyl)ethanon, Hydrobromid ( <b>100/LM-5.4</b> )
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	292.29 g/mol
Aussehen:	ocker-gelber Feststoff
Ausbeute:	0.570 g (46 %)
HRMS:	ber. C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 292.0960, gef.: 292.0957
IR:	1618, 1596, 1501, 1345, 1202, 1122, 1054, 899, 802, 716, 631, 554, 430
EA:	ber.: C 65.75, H 4.14, N 19.17 gef.: C 65.74, H 4.24, N 18.90

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.21 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.34 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.53 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.66 (t, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 7.74 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 8.04 (dd, H, *J*= 8.2, 1.6 Hz, Ar-H), 8.24 (d, H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 8.44 (s, 1H, Ar-H), 8.63 (br. s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.20 (NCH<sub>3</sub>), 105.00 (Ar-CH), 110.40 (Ar-CH), 111.47 (Ar-CH), 118.72 (Ar-CH), 120.30 (Ar-CH), 121.05 (Ar-CH), 123.78 (Ar-C), 123.84 (Ar-CH), 129.53 (Ar-CH), 130.62 (Ar-CH), 136.24 (Ar-C), 137.00 (Ar-C), 141.00 (Ar-C), 148.52 (Ar-C), 150.10 (Ar-C).

**3-(2-Methoxyphenyl)-9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (164/LM-8.7)**

Herstellung:	AAV-3
Ansatz:	2.1 mmol 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-1 <i>H</i> -benzimidaz-1-yl)-1-(3-methoxyphenyl)ethanon, Hydrobromid ( <b>101/LM-5.7</b> )
Summenformel:	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O
M <sub>r</sub> :	277.32 g/mol
Aussehen:	weiße, glänzende Kristalle
Ausbeute:	1.01 g (91 %)
HRMS:	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O: 277.1215, gef.: 277.1216

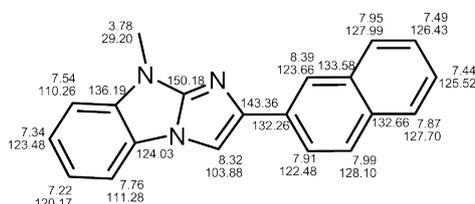
IR: 2932, 1629, 1608, 1498, 1445, 1283, 1241, 1180, 1115, 1055, 1022, 741, 695, 633, 556, 520, 429

EA: ber.: C 73.63, H 5.45, N 15.15  
gef.: C 73.56, H 5.70, N 15.09

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.01 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.08 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 7.20 (qi, 2H, *J*= 7.9 Hz, 2 x Ar-H), 7.31 (t, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 7.50 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 8.16 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (dd, 1H, *J*= 7.7, 1.0 Hz, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.12 (NCH<sub>3</sub>), 55.49 (OCH<sub>3</sub>), 106.99 (Ar-CH), 110.02 (Ar-CH), 111.27 (Ar-CH), 111.33 (Ar-CH), 119.99 (Ar-CH), 120.52 (Ar-CH), 123.21 (Ar-C), 123.36 (Ar-CH), 124.18 (Ar-C), 127.30 (Ar-CH), 127.39 (Ar-CH), 136.25 (Ar-C), 138.96 (Ar-C), 149.08 (Ar-C), 155.96 (Ar-C).

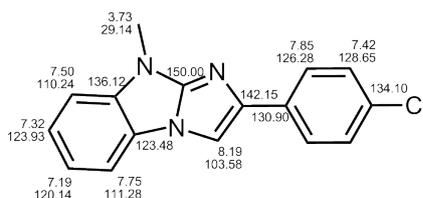
### 9-Methyl-2-naphthalen-2-yl-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol (165/LM-8.10)



Herstellung: AAV-3  
 Ansatz: 4.0 mmol 2-(2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-1*H*-benzimidaz-1-yl)-1-naphthalen-2-yl-ethanon, Hydrobromid (**102/LM-5.10**)  
 Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>  
 M<sub>r</sub>: 297.35 g/mol  
 Aussehen: hautfarbener Feststoff  
 Ausbeute: 0.710 g (96 %)  
 HRMS: ber. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>: 297.1266, gef.: 397.1263  
 IR: 1712, 1627, 1497, 1126, 893, 856, 819, 733, 718, 656, 471, 430  
 EA: ber.: C 80.78, H 5.08, N 14.13  
 gef.: C 80.32, H 5.36, N 13.82

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.22 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-CH), 7.34 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.44 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.49 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.54 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.78 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.87 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.91 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.95 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 7.99 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 8.32 (s, 1H, Ar-H), 8.39 (s, 1H, Ar-H).

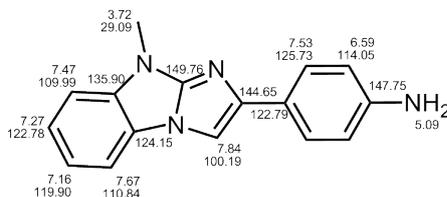
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.20 (NCH<sub>3</sub>), 103.88 (Ar-CH), 110.26 (Ar-CH), 111.28 (Ar-CH), 120.16 (Ar-CH), 122.48 (Ar-CH), 123.44 (Ar-CH), 123.67 (Ar-CH), 124.02 (Ar-C), 125.52 (Ar-CH), 126.43 (Ar-CH), 127.69 (Ar-CH), 127.99 (Ar-CH), 128.80 (Ar-CH), 132.26 (Ar-C), 132.66 (Ar-C), 133.58 (Ar-C), 136.18 (Ar-C), 143.36 (Ar-C), 150.18 (Ar-C).

**2-(4-Chlorphenyl)-9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (166/LM-8.11)**

Herstellung:	AAV-3
Ansatz:	1.8 mmol 1-(4-Chlor-phenyl)-2-(2,3-dihydro-2-imino-3-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)ethanon, Hydrobromid ( <b>103/LM-5.11</b> )
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	281.74 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.421 g (83 %)
HRMS:	ber. C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> : 281.0720, gef.: 281.0717
IR:	1704, 1589, 1438, 1125, 1086, 1008, 827, 738, 721, 683, 566, 529, 498, 430
EA:	ber.: C 68.21, H 4.29, N 14.91 ber. •0.1 H <sub>2</sub> O: C 67.78, H 4.34, N 14.82 gef.: C 67.74, H 4.43, N 14.57

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.19 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.32 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.42 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz, 2 x Ar-H), 7.50 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, Ar-H), 7.72 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz, 2 x Ar-H), 8.19 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.14 (NCH<sub>3</sub>), 103.58 (Ar-CH), 110.23 (Ar-CH), 111.28 (Ar-CH), 120.14 (Ar-CH), 123.48 (Ar-C), 123.93 (Ar-CH), 126.28 (2 x Ar-CH), 128.65 (2 x Ar-CH), 130.90 (Ar-C), 134.10 (Ar-C), 136.12 (Ar-C), 142.15 (Ar-C), 150.00 (Ar-C).

**2-(4-Aminophenyl)-9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (167/LM-8.12)**

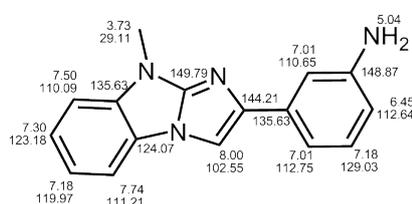
Herstellung:	AAV-4
Ansatz:	1.0 mmol 2-(4-Nitro-phenyl)-9-methyl-9 <i>H</i> -imidazo[1,2-a]benzimidazol ( <b>162/LM-8.3</b> )
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	262.31 g/mol
Aussehen:	ocker-gelber Feststoff
Ausbeute:	0.100 g (37 %)
HRMS:	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> : 262.1218, gef.: 262.1220

IR: 1598, 1492, 1287, 1177, 1125, 1060, 832, 740, 611, 516  
 EA: ber.: C 73.26, H 5.38, N 21.36  
 ber. •0.25 H<sub>2</sub>O: C 72.02, H 5.48, N 21.00  
 gef.: C 72.19, H 5.49, N 20.65

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.09 (s, 2H, Ar-NH<sub>2</sub>), 6.59 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 7.16 (dt, 1H, *J*= 7.7, 1.3 Hz, Ar-H), 7.27 (dt, 1H, *J*= 8.1, 1.3 Hz, Ar-H), 7.47 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.53 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 7.67 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.84 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.09 (NCH<sub>3</sub>), 100.19 (Ar-CH), 109.99 (Ar-CH), 110.84 (Ar-CH), 114.05 (2 x Ar-CH), 119.90 (Ar-CH), 122.79 (Ar-CH), 124.15 (Ar-C), 125.73 (2 x Ar-CH), 135.90 (Ar-C), 144.65 (Ar-C), 147.75 (Ar-C), 149.76 (Ar-C).

### 2-(3-Aminophenyl)-9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (168/LM-8.13)

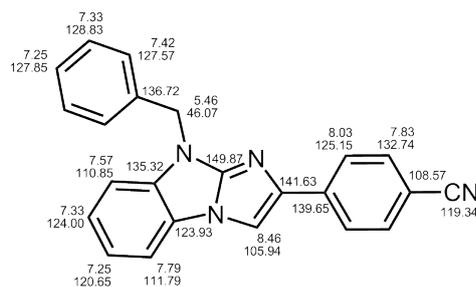


Herstellung: AAV-4  
 Ansatz: 1.0 mmol 2-(4-Nitrophenyl)-9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (163/LM-8.4)  
 Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>  
 M<sub>r</sub>: 262.31 g/Mol  
 Aussehen: ocker-gelber Feststoff  
 Ausbeute: 0.230 g (80 %)  
 HRMS: ber. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>: 262.1218, gef.: 262.1220  
 IR: 3052, 1603, 1536, 1491, 1450, 1308, 1272, 1232, 1188, 1124, 1063, 779, 739, 705, 645, 553, 431  
 EA: ber.: C 73.26, H 5.38, N 21.36  
 ber. •1.1 H<sub>2</sub>O: C 68.12, H 5.79, N 19.86  
 gef.: C 67.87, H 6.19, N 19.59

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.03 (s, 2H, Ar-NH<sub>2</sub>), 6.44-6.46 (m, 1H, Ar-H), 6.98-7.03 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.16-7.20 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.28-7.32 (m, 1H, 1 x Ar-H), 7.50 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.72-7.75 (m, 1H, 1 x Ar-H), 8.00 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.11 (NCH<sub>3</sub>), 102.55 (Ar-CH), 110.09 (Ar-CH), 110.65 (Ar-CH), 111.21 (Ar-CH), 112.65 (Ar-CH), 112.74 (Ar-CH), 119.97 (Ar-CH), 123.18 (Ar-CH), 124.07 (Ar-C), 129.03 (Ar-CH), 135.63 (Ar-C), 136.05 (Ar-C), 144.21 (Ar-C), 148.87 (Ar-C), 149.79 (Ar-C).

### 4-(9-Benzyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifluorid (169/LM-14.1)

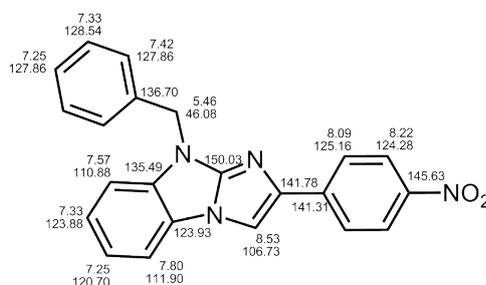


Herstellung:	AAV-3
Ansatz:	0.22 mmol 4-(2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1 <i>H</i> -benzimidaz-1-yl)-1-oxy-ethyl)benzotrifluorid, Hydrobromid ( <b>107/LM-13.1</b> )
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	348.4 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.062 g (75 %)
HRMS:	ber. C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> : 348.1375, gef.: 348.1373
IR:	2222, 1607, 1495, 1425, 1344, 1199, 1130, 1058, 837, 744, 702, 681, 544, 433
EA:	ber.: C 79.29, H 4.63, N 16.08 ber. •0.2 H <sub>2</sub> O: C 77.68, H 4.76, N 15.76 gef.: C 77.55, H 4.66, N 15.59

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.20-7.28 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.29-7.34 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.41 (d, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2 x Ar-H), 7.56 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.78 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.02 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.45 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 46.07 (CH<sub>2</sub>), 105.94 (Ar-CH), 108.57 (Ar-C), 110.85 (Ar-CH), 111.79 (Ar-CH), 119.34 (Ar-C), 120.65 (Ar-CH), 123.93 (Ar-C), 124.01 (Ar-CH), 125.15 (2 x Ar-CH), 127.57 (2 x Ar-CH), 127.85 (Ar-CH), 128.83 (2 x Ar-CH), 132.74 (2 x Ar-CH), 135.42 (Ar-C), 136.73 (Ar-C), 139.65 (Ar-C), 141.63 (Ar-C), 149.87 (Ar-C).

### 2-(4-Nitrophenyl)-9-benzyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol (170/LM-14.3)



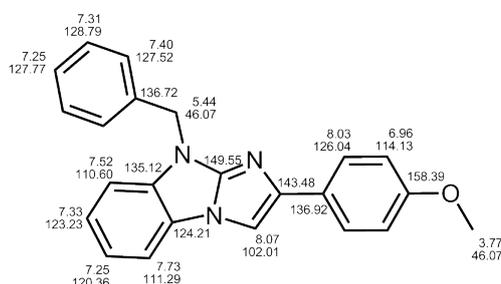
Herstellung: AAV-3 Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.

Ansatz:	0.7 mmol 2-(3-Benzyl-2,3-dihydro-2-imino-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)-1-(4-nitrophenyl)ethanon, Hydrobromid ( <b>108/LM-13.3</b> )
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	368.39 g/mol
Aussehen:	gelber Feststoff
Ausbeute:	0.253 g (67 %)
HRMS:	ber. C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> : 368.1273, gef.: 368.1271
IR:	1608, 1495, 1431, 1334, 1201, 1106, 844, 738, 704, 431
EA:	ber.: C 71.73, H 4.38, N 15.21 ber. • <sup>1</sup> / <sub>7</sub> H <sub>2</sub> O: C 70.74, H 4.47, N <b>15.00!</b> gef.: C 71.04, H 4.53, N <b>14.29!</b>

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.20-7.29 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.29-7.35 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.42 (d, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2 x Ar-H), 7.57 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.80 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 8.09 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2 x Ar-H), 8.22 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2 x Ar-H), 8.53 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 46.08 (CH<sub>2</sub>), 106.73 (Ar-CH), 110.88 (Ar-CH), 111.90 (Ar-CH), 120.70 (Ar-CH), 123.88 (Ar-C), 124.14 (Ar-CH), 124.28 (2 x Ar-CH), 125.16 (2 x Ar-CH), 127.54 (2 x Ar-CH), 127.86 (Ar-CH), 128.54 (2 x Ar-CH), 135.49 (Ar-C), 136.70 (Ar-C), 141.31 (Ar-C), 141.78 (Ar-C), 145.63 (Ar-C), 150.03 (Ar-C).

### 2-(4-Methoxyphenyl)-9-benzyl-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol (**171/LM-14.6**)

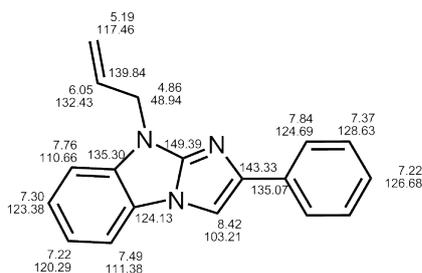


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3 Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.
Ansatz:	I: 0.25 mmol 1-Benzylbenzimidazol-2-amin ( <b>56/LM-2.2</b> ) I: 0.30 mmol 2-Brom-4'-methoxyacetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O
M <sub>r</sub> :	353.42 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.054 g (67 %)
HRMS:	ber. C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O: 353.1528, gef.: 353.1524
IR:	1602, 1487, 1430, 1235, 1172, 1061, 1028, 831, 737, 687, 588, 556, 454, 430
EA:	ber.: C 78.16, H 5.42, N 11.89 ber. •0.5 H <sub>2</sub> O: C 76.22, H 5.56, N 11.59 gef.: C 76.03, H 5.26, N 11.54

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2 x Ar-H), 7.19 (dt, 1H, *J*= 7.8, 0.9 Hz, Ar-H), 7.23-7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.31 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2 x Ar-H), 7.40 (d, 2H, *J*= 7.3 Hz, 2 x Ar-H), 7.52 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.73 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 7.78 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2 x Ar-H), 8.07 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.99 (CH<sub>2</sub>), 55.23 (OCH<sub>3</sub>), 102.01 (Ar-CH), 110.60 (Ar-CH), 111.29 (Ar-CH), 114.13 (2 x Ar-CH), 120.36 (Ar-CH), 123.23 (Ar-CH), 124.21 (Ar-C), 126.04 (2 x Ar-CH), 127.52 (2 x Ar-CH), 127.77 (Ar-CH), 128.79 (2 x Ar-CH), 135.12 (Ar-C), 136.92 (Ar-C), 143.48 (Ar-C), 149.55 (Ar-C), 158.39 (Ar-C).

### 9-Allyl-2-phenyl-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol (172/LM-25.18/QB11)

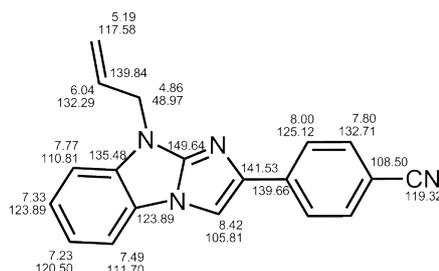


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 3.9 mmol 1-Allyl-benzimidazol-2-amin ( <b>59/LM-2.5</b> ) I: 5.0 mmol 2-Bromacetophenon
Summenformel:	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	273.33 g/mol
Aussehen:	braune, harzartiger Substanz (als HCl: weißer Feststoff)
Ausbeute:	0.640 g (61 %)
EA (als HCl):	ber.: C 69.79, H 5.21, N 13.56 gef.: C 69.85, H 5.18, N 13.45

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.78 (dt, 2H, *J*= 5.2, 1.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.19 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 6.00-6.09 (m, 1H, CH), 7.19-7.25 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.30 (dt, 1H, *J*= 8.1, 1.1 Hz, Ar-H), 7.37 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2 x Ar-H), 7.48 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.76 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.84 (dd, 2H, *J*= 8.3, 1.2 Hz, 2 x Ar-H), 8.20 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.94 (CH<sub>2</sub>), 103.21 (Ar-CH), 110.66 (Ar-CH), 111.38 (Ar-CH), 117.46 (=CH<sub>2</sub>), 120.29 (Ar-CH), 123.38 (Ar-CH), 124.13 (Ar-C), 124.69 (2 x Ar-CH), 126.68 (Ar-CH), 128.63 (2 x Ar-CH), 132.43 (CH), 135.07 (Ar-C), 135.30 (Ar-C), 143.33 (Ar-C), 149.69 (Ar-C).

**4-(9-Allyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifluorid (173/LM-25.19)**

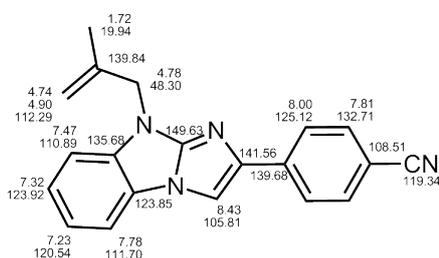


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 0.9 mmol 1-Allylbenzimidazol-2-amin ( <b>79/LM-2.27</b> ) I: 1.1 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	298.34 g/mol
Aussehen:	brauner Feststoff
Ausbeute:	0.187 g (68 %)
EA:	ber.: C 76.49, H 4.73, N 18.78 ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 75.35, H 4.83, N 18.50 gef.: C 75.37, H 4.78, N 18.19

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.74 (d, 1H, *J*= 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.15-5.23 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 5.99-5.09 (m, 1H, CH), 7.23 (dt, 1H, *J*= 7.9, 0.9 Hz, Ar-H), 7.33 (dt, 1H, *J*= 7.9, 0.9 Hz, Ar-H), 7.49 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.77 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 7.80 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 8.00 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2 x Ar-H), 8.42 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.97 (CH<sub>2</sub>), 105.80 (Ar-CH), 108.52 (Ar-C), 110.81 (Ar-CH), 111.69 (Ar-CH), 117.58 (=CH<sub>2</sub>), 119.32 (Ar-C), 120.50 (Ar-CH), 123.89 (Ar-C, Ar-CH), 125.08 (2 x Ar-CH), 132.29 (Ar-CH), 132.68 (2 x Ar-CH), 135.48 (Ar-C), 139.66 (Ar-C), 139.84 (Ar-C), 141.53 (Ar-C), 149.64 (Ar-C).

**4-(9-(2-Methylallyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifluorid (174/LM-25.1)**

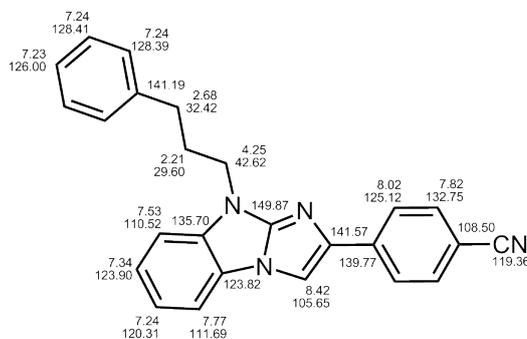


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 1.0 mmol 1-(2-Methylallyl)benzimidazol-2-amin ( <b>58/LM-2.4</b> ) I: 1.1 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	312.37 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.217 g (65 %)



$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 33.72 ( $\text{CH}_2$ ), 44.25 ( $\text{CH}_2$ ), 105.63 (Ar-CH), 108.50 (Ar-C), 110.59 (Ar-CH), 111.55 (Ar-CH), 119.37 (Ar-C), 120.23 (Ar-CH), 123.66 (Ar-C), 123.78 (Ar-CH), 125.15 (2 x Ar-CH), 126.54 (Ar-CH), 128.47 (2 x Ar-CH), 128.92 (2 x Ar-CH), 132.71 (2 x Ar-CH), 135.69 (Ar-C), 138.34 (Ar-C), 139.75 (Ar-C), 141.63 (Ar-C), 149.67 (Ar-C).

**4-(9-(3-Phenylpropyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifluorid (176/LM-25.2)**

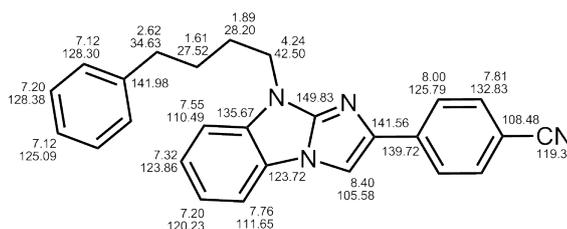


Herstellung: I: AAV-2a; II: AAV-3  
 Ansatz: I: 1.0 mmol 1-(3-Phenylpropyl)benzimidazol-2-amin (**60/LM-2.6**)  
 I: 1.1 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon  
 Summenformel:  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4$   
 $M_r$ : 376.45 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 0.025 g (2 %)  
 HRMS: ber.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4$ : 376.1688, gef.: 376.1686  
 IR: 2228, 1604, 1491, 1425, 1356, 1061, 836, 742, 693, 545, 491, 425  
 EA: ber.: C 79.54; H 5.35; N 14.88  
 ber.  $\cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$ : C 76.12, H 5.62, N 14.20  
 gef.: C 76.37, H 5.24, N 14.16

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 2.21 (qi, 2H,  $J$ = 7.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 (t, 2H,  $J$ = 8.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.25 (t, 2H,  $J$ = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.16 (t, 1H,  $J$ = 7.0 Hz, Ar-H), 7.19-7.28 (m, 5H, 5 x Ar-H), 7.34 (t, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, Ar-H), 7.53 (d, 1H,  $J$ = 8.1 Hz, Ar-H), 7.77 (d, 1H,  $J$ = 7.8 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 2H,  $J$ = 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.02 (d, 2H,  $J$ = 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.42 (s, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 29.60 ( $\text{CH}_2$ ), 32.42 ( $\text{CH}_2$ ), 42.62 ( $\text{CH}_2$ ), 105.65 (Ar-CH), 108.50 (Ar-C), 110.52 (Ar-CH), 111.67 (Ar-CH), 119.36 (Ar-C), 120.31 (Ar-CH), 123.82 (Ar-C), 123.92 (Ar-CH), 125.12 (2 x Ar-CH), 126.00 (Ar-CH), 128.39 (2 x Ar-CH), 128.42 (2 x Ar-CH), 132.75 (2 x Ar-CH), 135.70 (Ar-C), 139.77 (Ar-C), 141.19 (Ar-C), 141.57 (Ar-C), 149.87 (Ar-C).

**4-(9-(4-Phenylbut-1-yl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifil (177/LM-25.14)**

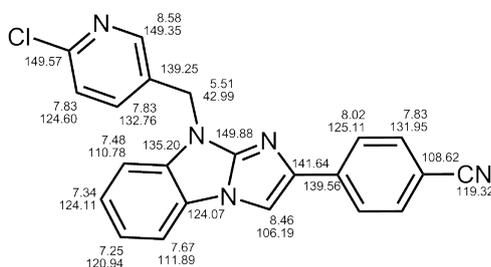


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 1.1 mmol 1-(4-Phenylbut-1-yl)benzimidazol-2-amin ( <b>73/LM-2.20</b> ) I: 1.3 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	390.48 g/mol
Aussehen:	hell-gelber Feststoff
Ausbeute:	0.295 g (68.4 %)
EA:	ber.: C 79.97, H 5.68, N 14.35 ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 79.06, H 5.74, N 14.18 gef.: C 79.07, H 5.68, N 14.02

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.61 (qi, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.89 (qi, 2H, *J*= 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.62 (t, 2H, *J*= 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.24 (t, 2H, *J*= 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.09-7.17 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.17-7.24 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.59 (dt, 1H, *J*= 7.8, 0.9 Hz, Ar-H), 7.55 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.76 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.00 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.40 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 27.52 (CH<sub>2</sub>), 28.20 (CH<sub>2</sub>), 34.63 (CH<sub>2</sub>), 42.50 (CH<sub>2</sub>), 105.58 (Ar-CH), 108.48 (Ar-C), 110.49 (Ar-CH), 111.65 (Ar-CH), 119.34 (Ar-C), 120.23 (Ar-CH), 123.72 (Ar-C), 123.86 (Ar-CH), 125.09 (Ar-CH), 125.79 (2 x Ar-CH), 128.30 (2 x Ar-CH), 128.38 (2 x Ar-CH), 132.83 (2 x Ar-CH), 135.67 (Ar-C), 139.72 (Ar-C), 141.56 (Ar-C), 141.98 (Ar-C), 149.83 (Ar-C).

**4-(9-(2-Chlorpyridin-5-ylmethyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifil (178/LM-25.4)**

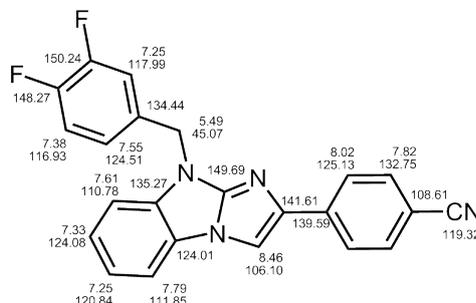


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 0.9 mmol 1-(2-Chlorpyridin-5-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>61/LM-2.7</b> ) I: 1.1 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>4</sub>



123.91 (Ar-C), 123.95 (Ar-CH), 125.14 (2 x Ar-CH), 128.68 (Ar-C), 129.14 (2 x Ar-CH), 132.74 (2 x Ar-CH), 135.32 (Ar-C), 139.68 (Ar-C), 141.62 (Ar-C), 149.86 (Ar-C), 158.98 (Ar-C).

#### 4-(9-(3,4-Difluorbenzyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzonitril (180/LM-25.6)

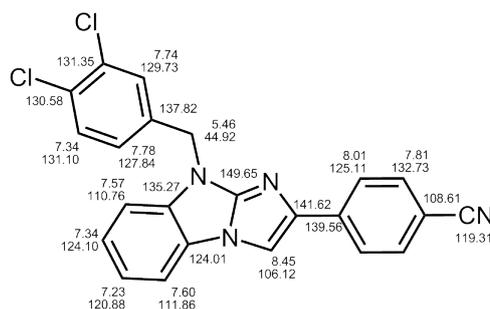


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 1.0 mmol 1-(3,4-Difluorbenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>63/LM-2.9</b> ) I: 1.2 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	384.38 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.200 g (51 %)
HRMS:	ber. C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> : 384.1187, gef.: 384.1185
IR:	2221, 1609, 1518, 1494, 1432, 1276, 1200, 1112, 1061, 842, 802, 780, 738, 683, 645, 546, 513, 428
EA:	ber.: C 71.87, H 3.67, N 14.58 ber. •0.2 H <sub>2</sub> O: C 71.20, H 3.74, N 14.44 gef.: C 71.41, H 4.00, N 14.15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.22-7.27 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.33 (dt, 1H, *J*= 8.1, 1.1 Hz, Ar-H), 7.34-7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.52-7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.61 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.79 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.02 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 8.46 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.07 (CH<sub>2</sub>), 106.10 (Ar-CH), 108.61 (Ar-C), 110.79 (Ar-CH), 111.85 (Ar-CH), 116.93 (d, *J*= 17.5 Hz, Ar-CH), 117.99 (d, *J*= 17.2 Hz, Ar-CH), 119.33 (Ar-C), 120.84 (Ar-CH), 124.01 (Ar-C), 124.08 (Ar-CH), 124.51 (dd, *J*= 6.6, 3.4 Hz, Ar-C), 125.13 (2 x Ar-CH), 132.75 (2 x Ar-CH), 134.44 (dd, *J*= 5.1, 4.0 Hz, Ar-C), 135.27 (Ar-C), 139.59 (Ar-C), 141.61 (Ar-C), 148.27 (dd, *J*= 42.0, 12.6 Hz, Ar-C), 149.69 (Ar-C), 150.26 (dd, *J*= 42.7, 12.6 Hz, Ar-C).

**4-(9-(3,4-Dichlorbenzyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifluorid (181/LM-25.9)**

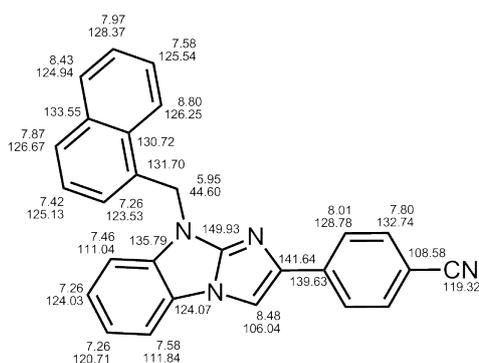


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 1.0 mmol 1-(3,4-Dichlorbenzyl)benzimidazol-2-amin ( <b>64/LM-2.10</b> ) I: 1.2 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	417.29 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.272 g (64 %)
HRMS:	ber. C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> : 416.0596, gef.: 416.0595
IR:	2221, 1624, 1609, 1497, 1432, 1264, 1202, 1128, 1060, 1031, 880, 849, 823, 737, 677, 639, 547, 468, 429
EA:	ber.: C 66.20, H 3.38, N 13.43 gef.: C 65.81, H 3.34, N 13.09

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23 (dt, 1H, *J*= 7.7, 1.0 Hz, Ar-H), 7.31-7.38 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.57 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 7.60 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.74 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz, Ar-H), 7.78 (dd, 1H, *J*= 8.0, 0.6 Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.01 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.45 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 44.92 (CH<sub>2</sub>), 106.12 (Ar-CH), 108.61 (Ar-C), 110.76 (Ar-CH), 111.86 (Ar-CH), 119.31 (Ar-C), 120.88 (Ar-CH), 124.01 (Ar-C), 124.10 (Ar-CH), 125.11 (2 x Ar-CH), 127.84 (Ar-CH), 129.73 (Ar-CH), 130.58 (Ar-C), 131.10 (Ar-CH), 131.35 (Ar-C), 132.73 (2 x Ar-CH), 135.27 (Ar-C), 137.82 (Ar-C), 139.56 (Ar-C), 141.62 (Ar-C), 149.65 (Ar-C).

**4-(9-(Naphth-1-yl-methyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifluorid (182/LM-25.7)**

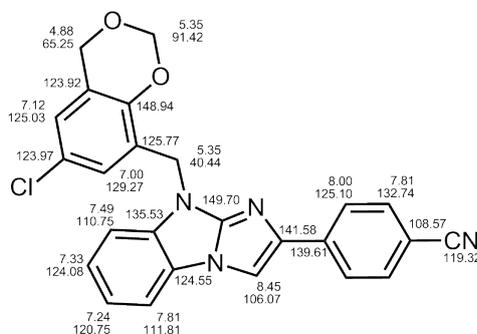


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3 Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.
Ansatz:	I: 1.0 mmol 1-(Naphth-1-ylmethyl)benzimidazol-2-amin ( <b>57/LM-2.3</b> ) I: 1.1 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	$C_{27}H_{18}N_4$
$M_r$ :	398.46 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.070 g (37 %)
EA:	ber.: C 81.39, H 4.55, N 14.06 ber. •0.4 H <sub>2</sub> O: C 79.94, H 4.67, N 13.81 gef.: C 80.04, H 5.12, N 13.57

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$ = 5.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.18-7.31 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.39-7.43 (m, 1H, Ar-H), 7.45-7.47 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.62 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.78-7.82 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.87 (d, 1H,  $J$ = 8.3 Hz, Ar-H), 7.97 (dd, 1H,  $J$ = 8.3, 1.1 Hz, Ar-H), 8.01 (d, 2H,  $J$ = 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.43 (d, 1H,  $J$ = 8.4 Hz, Ar-H), 8.48 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$ = 44.60 (CH<sub>2</sub>), 106.04 (Ar-CH), 108.57 (Ar-C), 111.04 (Ar-CH), 111.83 (Ar-CH), 119.31 (Ar-C), 120.70 (Ar-CH), 123.53 (Ar-CH), 124.02 (Ar-CH), 124.07 (Ar-C), 124.94 (Ar-CH), 125.13 (Ar-CH), 125.54 (Ar-CH), 126.25 (Ar-CH), 126.68 (Ar-CH), 128.37 (Ar-CH), 128.78 (2 x Ar-CH), 130.71 (Ar-C), 131.70 (Ar-C), 132.73 (2 x Ar-CH), 133.55 (Ar-C), 135.79 (Ar-C), 139.63 (Ar-C), 141.64 (Ar-C), 149.93 (Ar-C).

**4-(9-((6-Chlor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-yl)methyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)-benzonitril (183/LM-25.10)**



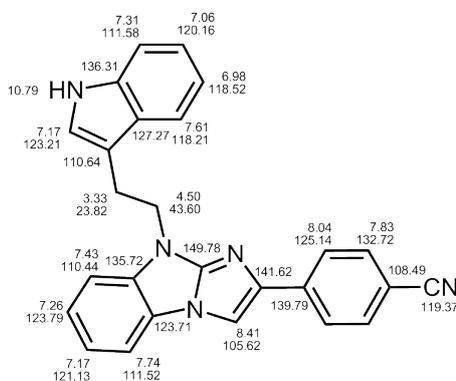
Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3 Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.
Ansatz:	I: 1.0 mmol 1-((6-Chlor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-yl)methyl)-benzimidazol-2-amin ( <b>67/LM-2.13</b> ) I: 1.1 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	$C_{25}H_{17}ClN_4O_2$
$M_r$ :	440.88 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.360 g (82 %)
HRMS:	ber. $C_{25}H_{17}ClN_4O_2$ : 440.1040, gef.: 440.1039
IR:	2216, 1626, 1609, 1494, 1444, 1341, 1220, 1196, 1128, 1082, 1062, 985, 951, 865, 846, 730, 694, 644, 547, 432

EA: ber.: C 68.11, H 3.89, N 12.71  
gef.: C 67.68, H 4.01, N 12.61

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.35 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.00 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, Ar-H), 7.12 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, Ar-H), 7.24 (dt, 1H, *J*= 7.9, 0.9 Hz, Ar-H), 7.33 (dt, 1H, *J*= 7.9, 0.9 Hz, Ar-H), 7.49 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.78-7.83 (m, 3H, 3 x Ar-H), 8.00 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 8.45 (s, 1H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 40.44 (CH<sub>2</sub>), 65.25 (CH<sub>2</sub>), 91.42 (CH<sub>2</sub>), 106.07 (Ar-CH), 108.57 (Ar-C), 110.75 (Ar-CH), 111.81 (Ar-CH), 119.32 (Ar-C), 120.75 (Ar-CH), 123.92 (Ar-C), 123.97 (Ar-C), 124.08 (Ar-CH), 124.55 (Ar-C), 125.03 (Ar-CH), 125.10 (2 x Ar-CH), 125.77 (Ar-C), 129.27 (Ar-CH), 132.74 (2 x Ar-CH), 135.53 (Ar-C), 139.61 (Ar-C), 141.58 (Ar-C), 148.94 (Ar-C), 149.70 (Ar-C).

**4-(9-(2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl))-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidaz-2-yl)benzonitril  
(184/LM-25.11)**

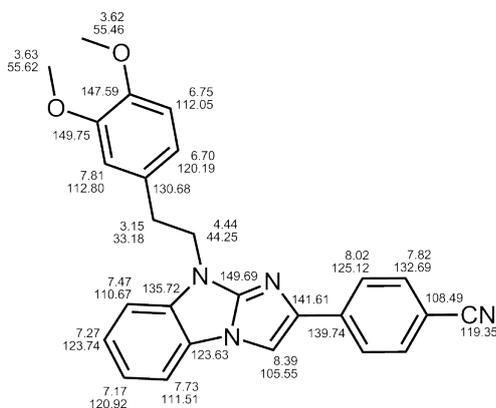


Herstellung: I: AAV-2a; II: AAV-3  
 Ansatz: I: 0.5 mmol 1-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin  
(68/LM-2.15)  
 I: 0.6 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon  
 Summenformel: C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>  
 M<sub>r</sub>: 401.46 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 0.120 g (60 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.33 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.50 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.98 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 7.06 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 7.15-7.20 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.26 (t, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 7.31 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, Ar-H), 7.43 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.61 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.74 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.83 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.04 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.41 (s, 1H, Ar-H), 10.79 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 23.82 (CH<sub>2</sub>), 43.60 (CH<sub>2</sub>), 105.62 (Ar-CH), 108.49 (Ar-C), 110.44 (Ar-CH), 110.64 (Ar-C), 111.52 (Ar-CH), 111.58 (Ar-CH), 118.21 (Ar-CH), 118.52 (Ar-CH), 119.37 (Ar-C), 120.16 (Ar-CH), 121.13 (Ar-CH), 123.21 (Ar-CH), 123.71 (Ar-C), 123.79 (Ar-CH), 125.14 (2 x Ar-CH), 127.27 (Ar-C), 132.72 (2 x Ar-CH), 135.72 (Ar-C), 136.31 (Ar-C), 139.79 (Ar-C), 141.62 (Ar-C), 149.78 (Ar-C).

**4-(9-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzonitril  
(185/LM-25.12)**

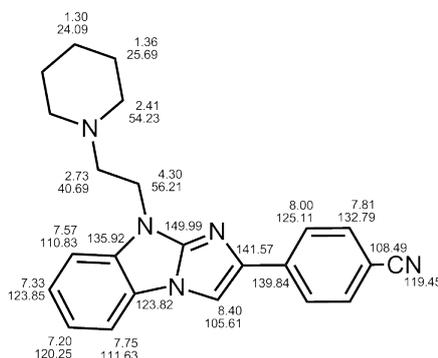


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 0.5 mmol 1-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)benzimidazol-2-amin (69/LM-2.16) I: 0.6 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	422.48 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.126 g (66 %)
EA:	ber.: C 73.92, H 5.25, N 13.26 ber. • <sup>1</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O: C 72.88, H 5.33, N 13.08 gef.: C 72.88, H 5.39, N 12.84

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.15 (t, 2H, *J*= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (t, 2H, *J*= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.70 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 6.75 (dd, 1H, *J*= 8.1, 1.5 Hz, Ar-H), 6.81 (d, 1H, *J*= 1.4 Hz, Ar-H), 7.17 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.27 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.47 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.73 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.02 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.39 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.18 (CH<sub>2</sub>), 44.25 (CH<sub>2</sub>), 55.46 (OCH<sub>3</sub>), 55.62 (OCH<sub>3</sub>), 105.55 (Ar-CH), 108.49 (Ar-C), 110.67 (Ar-CH), 111.51 (Ar-CH), 112.05 (Ar-CH), 112.80 (Ar-CH), 119.35 (Ar-C), 120.19 (Ar-CH), 120.92 (Ar-CH), 123.63 (Ar-C), 123.74 (Ar-CH), 125.12 (2 x Ar-CH), 130.68 (Ar-C), 132.69 (2 x Ar-CH), 135.72 (Ar-C), 139.74 (Ar-C), 141.61 (Ar-C), 147.59 (Ar-C), 148.75 (Ar-C), 149.69 (Ar-C).

**4-(9-(2-(Piperidin-1-yl)ethyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzotrifil  
(186/LM-25.8)**

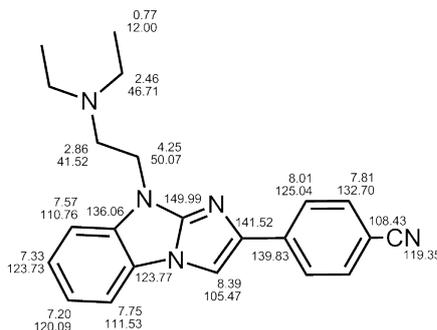


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 0.9 mmol 1-(2-(Piperidin-1-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin (66/LM-2.12) I: 1.0 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub>
M <sub>r</sub> :	369.46 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.220 g (65 %)
HRMS:	ber. C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> : 369.1953, gef.: 369.1945
IR:	2934, 2217, 1608, 1494, 1433, 1261, 1192, 1127, 1060, 842, 736, 682, 639, 548, 429
EA:	ber.: C 74.77, H 6.27, N 18.96 ber. • <sup>1</sup> / <sub>7</sub> H <sub>2</sub> O: C 74.25, H 6.31, N 18.82 gef.: C 74.24, H 6.29, N 18.58

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.27-1.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32-1.38 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.36-2.44 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.73 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.30 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.20 (dt, 1H, *J*= 8.0, 1.1 Hz, Ar-H), 7.33 (dt, 1H, *J*= 8.0, 1.1 Hz, Ar-H), 7.57 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.75 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.00 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 8.39 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 24.09 (CH<sub>2</sub>), 25.69 (2 x CH<sub>2</sub>), 40.69 (CH<sub>2</sub>), 54.23 (2 x CH<sub>2</sub>), 56.21 (CH<sub>2</sub>), 105.61 (Ar-CH), 108.49 (Ar-C), 110.83 (Ar-CH), 111.63 (Ar-CH), 119.45 (Ar-C), 120.25 (Ar-CH), 123.82 (Ar-C), 123.85 (Ar-CH), 125.11 (2 x Ar-CH), 132.79 (2 x Ar-CH), 135.97 (Ar-C), 139.84 (Ar-C), 141.57 (Ar-C), 149.99 (Ar-C).

**4-(9-(2-(*N,N*-Diethylamino)ethyl)-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidaz-2-yl)benzonitril  
(187/LM-25.21)**

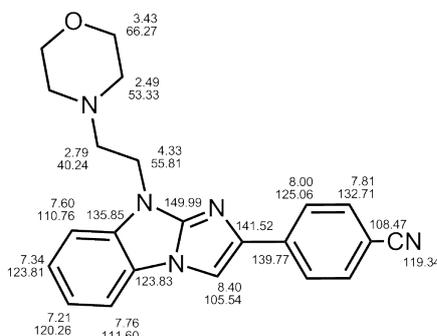


Herstellung: I: AAV-2a; II: AAV-3  
 Ansatz: I: 0.5 mmol 1-(2-(*N,N*-Diethylamino)ethyl)benzimidazol-2-amin  
(79/LM-2.27)  
 I: 0.7 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon  
 Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>  
 M<sub>r</sub>: 357.45 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 0.041 g (23 %)  
 EA: ber.: C 73.92, H 6.49, N 19.59  
 ber. •<sup>1</sup>/<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O: C 72.70, H 6.56, N 19.27  
 gef.: C 72.97, H 6.56, N 18.84

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 0.77 (t, 6H, *J*= 7.1 Hz, 2 x CH<sub>3</sub>), 2.46 (q, 4H, *J*= 7.1 Hz, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.86 (t, 6H, *J*= 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.25 (t, 2H, *J*= 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.20 (dt, 1H, *J*= 8.1, 1.1 Hz, Ar-H), 7.33 (dt, 1H, *J*= 8.0, 1.1 Hz, Ar-H), 7.57 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz, Ar-H), 7.75 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2 x Ar-H), 8.01 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 8.39 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 12.00 (2 x CH<sub>3</sub>), 41.52 (CH<sub>2</sub>), 46.71 (2 x CH<sub>2</sub>), 50.07 (CH<sub>2</sub>), 105.47 (Ar-CH), 108.43 (Ar-C), 110.76 (Ar-CH), 111.53 (Ar-CH), 119.35 (Ar-C), 120.09 (Ar-CH), 123.73 (Ar-C), 123.77 (Ar-CH), 125.04 (2 x Ar-CH), 132.70 (2 x Ar-CH), 136.06 (Ar-C), 139.83 (Ar-C), 141.52 (Ar-C), 149.99 (Ar-C).

**4-(9-(2-Morpholinoethyl)-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidaz-2-yl)benzonitril  
(188/LM-25.22)**



Herstellung: I: AAV-2a; II: AAV-3

Ansatz: I: 0.25 mmol 1-(2-(Morpholin-1-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin  
(**80/LM-2.28**)  
I: 0.5 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O

M<sub>r</sub>: 371.44 g/mol

Aussehen: weißer Feststoff

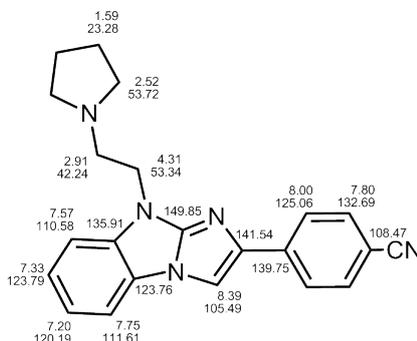
Ausbeute: 0.037 g (40 %)

EA: ber.: C 71.14, H 5.70, N 18.85  
ber. •0.25 H<sub>2</sub>O: C 70.29, H 5.76, N 18.63  
gef.: C 70.50, H 5.65, N 18.21

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.49 (s, 4H, J= 7.1 Hz, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.79 (t, 2H, J= 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.36-3.52 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.33 (t, 2H, J= 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.21 (t, 1H, J= 8.1 Hz, Ar-H), 7.34 (t, 1H, J= 8.0 Hz, Ar-H), 7.60 (d, 1H, J= 8.1 Hz, Ar-H), 7.76 (d, 1H, J= 7.9 Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2H, J= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.00 (d, 1H, J= 8.3 Hz, Ar-H), 8.40 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 40.24 (CH<sub>2</sub>), 53.33 (2 x CH<sub>2</sub>), 55.81 (CH<sub>2</sub>), 66.27 (2 x CH<sub>2</sub>), 105.54 (Ar-CH), 108.47 (Ar-C), 110.76 (Ar-CH), 111.60 (Ar-CH), 119.34 (Ar-C), 120.26 (Ar-CH), 123.81 (Ar-C), 123.83 (Ar-CH), 125.06 (2 x Ar-CH), 132.71 (2 x Ar-CH), 135.85 (Ar-C), 139.77 (Ar-C), 141.52 (Ar-C), 149.99 (Ar-C).

**4-(9-(2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzonitril  
(189/LM-25.23)**



Herstellung: I: AAV-2a; II: AAV-3

Ansatz: I: 2.2 mmol 1-(2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzimidazol-2-amin  
(**81/LM-2.31**)  
I: 3.0 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>

M<sub>r</sub>: 355.44 g/mol

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 0.213 g (27 %)

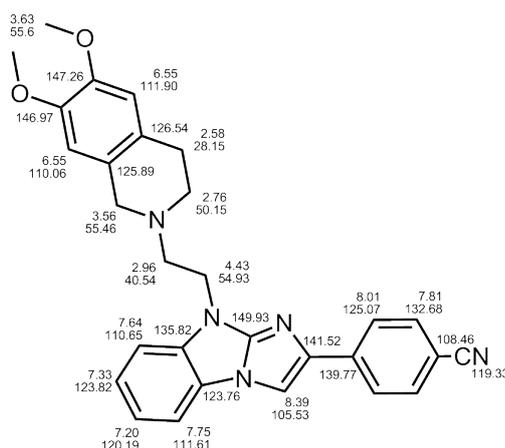
EA: ber.: C 74.34, H 5.96, N 19.70  
ber. •0.5 H<sub>2</sub>O: C 72.50, H 6.08, N 19.22  
gef.: C 72.17, H 5.71, N 19.04

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.59 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.52 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.20 (t, 2H, J= 7.3 Hz, Ar-H), 7.33 (t, 2H, J= 7.4 Hz, Ar-H), 7.57 (d,

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 7.75 (d, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, Ar-H), 7.80 (d, 2H,  $J$ = 7.7 Hz, 2 x Ar-H), 8.00 (d, 1H,  $J$ = 7.8 Hz, Ar-H), 8.39 (s, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 23.28 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 42.24 ( $\text{CH}_2$ ), 53.34 ( $\text{CH}_2$ ), 53.72 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 105.49 (Ar-CH), 108.47 (Ar-C), 110.58 (Ar-CH), 111.61 (Ar-CH), 119.34 (Ar-C), 120.19 (Ar-CH), 123.76 (Ar-C), 123.79 (Ar-CH), 125.06 (2 x Ar-CH), 132.69 (2 x Ar-CH), 135.91 (Ar-C), 139.75 (Ar-C), 141.54 (Ar-C), 149.85 (Ar-C).

**4-(9-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)ethyl))-9H-imidazo[1,2-a]benzimidaz-2-yl)benzonitril (190/LM-25.24)**

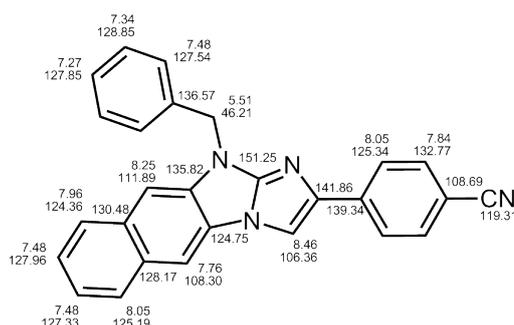


Herstellung: I: AAV-2a; II: AAV-3  
 Ansatz: I: 0.6 mmol 1-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2-yl)-ethyl)-benzimidazol-2-amin (**85/LM-2.37**)  
 I: 1.0 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon  
 Summenformel:  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$   
 $M_r$ : 355.44 g/mol  
 Aussehen: hell-gelber Feststoff  
 Ausbeute: 0.086 g (31 %)  
 EA: ber.: C 72.94, H 5.70, N 14.66  
 ber.  $\cdot \frac{2}{3} \text{H}_2\text{O}$ : C 71.15, H 5.83, N 14.31  
 gef.: C 71.11, H 6.05, N 13.91

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$ = 2.58 (t, 2H,  $J$ = 5.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.76 (t, 2H,  $J$ = 5.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.96 (t, 2H,  $J$ = 6.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (t, 6H,  $J$ = 3.4 Hz, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 4.43 (t, 2H,  $J$ = 6.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.55 (d, 2H,  $J$ = 5.88 Hz, Ar-H), 7.20 (t, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, Ar-H), 7.57 (d, 1H,  $J$ = 7.8 Hz, Ar-H), 7.33 (t, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, Ar-H), 7.64 (d, 1H,  $J$ = 8.1 Hz, Ar-H), 7.75 (d, 1H,  $J$ = 7.7 Hz, Ar-H), 7.81 (d, 2H,  $J$ = 8.5 Hz, 2 x Ar-H), 8.00 (d, 1H,  $J$ = 8.5 Hz, Ar-H), 8.39 (s, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta$ = 28.15 ( $\text{CH}_2$ ), 40.54 ( $\text{CH}_2$ ), 50.15 ( $\text{CH}_2$ ), 54.93 ( $\text{CH}_2$ ), 55.46 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 105.53 (Ar-CH), 108.46 (Ar-C), 110.06 (Ar-CH), 110.65 (Ar-CH), 111.61 (Ar-CH), 111.90 (Ar-CH), 119.33 (Ar-C), 120.19 (Ar-CH), 123.76 (Ar-C), 123.82 (Ar-CH), 125.07 (2 x Ar-CH), 125.89 (Ar-C), 126.54 (Ar-C), 132.68 (2 x Ar-CH), 135.82 (Ar-C), 139.77 (Ar-C), 141.52 (Ar-C), 146.97 (Ar-C), 147.26 (Ar-C), 149.93 (Ar-C).

**4-(1-Benzyl-1*H*-naphth[2,3-*d*]imidazol-2-yl)benzotrile (191/LM-25.15)**

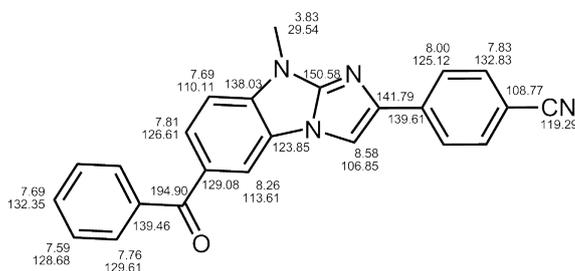


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3 Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.
Ansatz:	I: 0.5 mmol 1-Benzyl-1 <i>H</i> -naphth[2,3- <i>d</i> ]imidazol-2-amin (72/LM-2.19) I: 0.75 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	398.46 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.021 g (10 %)
EA:	ber.: C 81.39, H 4.55, N 14.06 ber.: 2.25 H <sub>2</sub> O: C 72.45, H 6.20, N 13.00! gef.: C 72.46, H 4.51, N 11.84!

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.55 (d, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.34 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, 2 x Ar-H), 7.43-7.51 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.84 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 7.93-8.00 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.01-8.08 (m, 3H, 3 x Ar-H), 8.25 (s, 1H, Ar-H), 8.55 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 46.21 (CH<sub>2</sub>), 106.36 (Ar-CH), 108.30 (Ar-C), 119.31 (Ar-C), 124.36 (Ar-CH), 124.75 (Ar-C), 125.19 (2 x Ar-CH), 125.34 (Ar-CH), 127.54 (2 x Ar-CH), 127.84 (Ar-CH), 127.96 (Ar-CH), 128.17 (Ar-C), 128.85 (2 x Ar-CH), 130.48 (Ar-C), 132.77 (2 x Ar-CH), 135.82 (Ar-C), 136.57 (Ar-C), 139.34 (Ar-C), 141.86 (Ar-C), 151.25 (Ar-C).

**4-(6-Benzoyl-9-methyl-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidaz-2-yl)benzotrile (192/LM-25.13)**



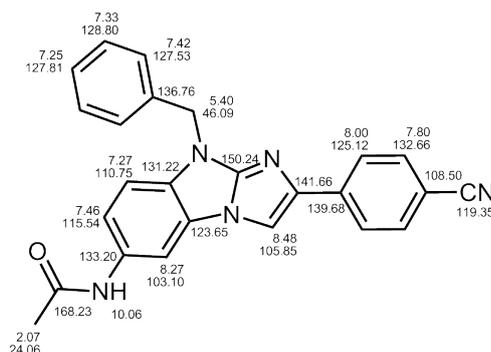
Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 1.0 mmol 5-Benzoyl-1-methylbenzimidazol-2-amin (70/LM-2.17) I: 1.2 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O
M <sub>r</sub> :	376.41 g/mol

Aussehen:	gelber Feststoff
Ausbeute:	0.108 g (28 %)
EA:	ber.: C 76.58, H 4.28, N 14.88
	ber.: 3.5 H <sub>2</sub> O: C 65.59, <b>H 5.28!</b> , N 12.75
	gef.: C 65.97, <b>H 3.97!</b> , N 12.27

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.59 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2 x Ar-H), 7.66-7.72 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.73-7.79 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.81 (dd, 1H, *J*= 8.5, 1.7 Hz, Ar-H), 7.83 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.00 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.26 (d, 1H, *J*= 1.6 Hz, Ar-H), 8.58 (s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 29.54 (CH<sub>3</sub>), 106.85 (Ar-CH), 108.77 (Ar-C), 110.11 (Ar-CH), 113.61 (Ar-CH), 119.29 (Ar-C), 123.64 (Ar-C), 125.12 (2 x Ar-CH), 126.61 (Ar-CH), 128.68 (2 x Ar-CH), 129.08 (Ar-C), 129.61 (2 x Ar-CH), 132.35 (Ar-CH), 132.83 (2 x Ar-CH), 138.03 (Ar-C), 139.46 (Ar-C), 139.61 (Ar-C), 141.79 (Ar-C), 150.58 (Ar-C), 194.90 (Ar-C).

***N*-(9-Benzyl-2-(4-cyanophenyl)-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidaz-2-yl)acetamid  
(193/LM-25.20)**



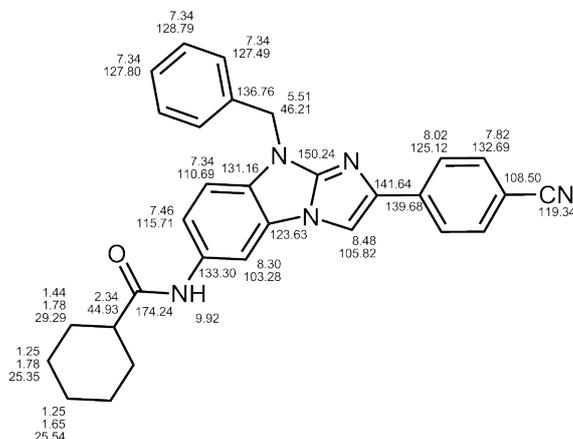
Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 1.7 mmol <i>N</i> -(2-Amino-1-benzyl- <i>1H</i> -benzimidaz-5-yl)acetamid ( <b>LM-2.23/LM-2.23</b> ) I: 2.0 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O
M <sub>r</sub> :	405.45 g/mol
Aussehen:	hell-gelber Feststoff
Ausbeute:	0.100 g (14 %)
EA:	ber.: C 74.06, H 4.72, N 17.27
	ber.: 1/3 H <sub>2</sub> O: C 72.98, H 4.82, N 17.02
	gef.: C 72.70, H 4.89, N 16.58

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.24-7.29 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.29-7.34 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.38-7.41 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.46 (d, 1H, *J*= 8.7 Hz, Ar-H), 7.80 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.02 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2 x Ar-H), 8.27 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz, Ar-H), 8.48 (s, 1H, Ar-H), 10.06 (br. s, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 24.06 (CH<sub>3</sub>), 46.09 (CH<sub>2</sub>), 103.10 (Ar-CH), 105.85 (Ar-CH), 108.50 (Ar-C), 110.75 (Ar-CH), 115.54 (Ar-CH), 119.35 (Ar-C), 123.65 (Ar-C), 125.12 (2 x Ar-CH), 127.53 (2 x Ar-CH), 127.81 (Ar-CH), 128.80 (2 x Ar-CH), 131.22 (Ar-C), 132.66 (2 x

Ar-CH), 133.20 (Ar-C), 136.76 (Ar-C), 139.68 (Ar-C), 141.66 (Ar-C), 150.24 (Ar-C), 168.23 (CNH).

***N*-(2-(4-Cyanophenyl)-9-benzyl-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)cyclohexan-carboamid  
(194/LM-25.16)**

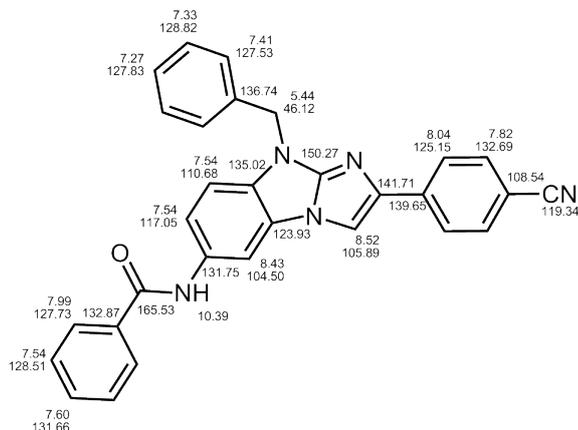


Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 0.3 mmol <i>N</i> -(2-Amino-1-benzyl-9 <i>H</i> -benzimidazol-5-yl)cyclohexan-carboamid ( <b>77/LM-2.24</b> ) I: 0.6 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O
M <sub>r</sub> :	473.57 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.035 g (26 %)
EA:	ber.: C 76.09, H 5.75, N 14.79 ber. •2 H <sub>2</sub> O: C 70.71, H 6.13, N 13.74 gef.: C 70.97, H 5.82, N 13.48

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 1.13-1.34 (m, 3H, 3 x CH), 1.38-1.49 (m, 2H, 2 x CH), 1.65 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz, CH), 1.72-1.87 (m, 4H, 4 x CH), 2.34 (t, 1H, *J*= 11.5 Hz, CH), 5.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23-7.41 (m, 6H, 6 x Ar-H), 7.46 (t, 1H, *J*= 8.7 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2 x Ar-H), 8.02 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz, 2 x Ar-H), 8.30 (s, 1H, Ar-H), 8.48 (s, 1H, Ar-H), 9.92 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 25.35 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.54 (CH<sub>2</sub>), 29.29 (2 x CH<sub>2</sub>), 44.93 (CH), 46.07 (CH<sub>2</sub>), 103.28 (Ar-CH), 105.82 (Ar-CH), 108.50 (Ar-C), 110.69 (Ar-CH), 115.71 (Ar-CH), 119.34 (Ar-C), 123.63 (Ar-C), 125.12 (2 x Ar-CH), 127.49 (2 x Ar-CH), 127.80 (Ar-CH), 128.79 (2 x Ar-CH), 131.16 (Ar-C), 132.74 (2 x Ar-CH), 133.30 (Ar-C), 136.76 (Ar-C), 139.68 (Ar-C), 141.64 (Ar-C), 150.24 (Ar-C), 174.24 (CONH).

***N*-(9-Benzyl-2-(4-cyanophenyl)-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)benzamid  
(195/LM-25.17)**



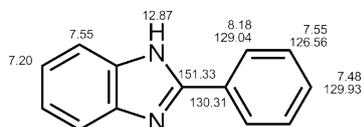
Herstellung:	I: AAV-2a; II: AAV-3
Ansatz:	I: 0.6 mmol <i>N</i> -(2-Amino-1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-yl)benzamid (78/LM-2.25) I: 1.0 mmol 2-Brom-4'-cyanoacetophenon
Summenformel:	C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O
M <sub>r</sub> :	467.52 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.166 g (64 %)
EA:	ber.: C 77.07, H 4.53, N 14.98 ber. • <sup>1</sup> / <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O: C 76.09, H 4.61, N 14.79 gef.: C 76.24, H 4.47, N 14.67

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.33 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, 2 x Ar-H), 7.41 (d, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2 x Ar-H), 7.51-7.57 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.60 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2 x Ar-H), 7.99 (d, 2H, *J*= 7.1 Hz, 2 x Ar-H), 8.04 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2 x Ar-H), 8.43 (d, 1H, *J*= 1.2 Hz, Ar-H), 8.52 (s, 1H, Ar-H), 10.39 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 46.12 (CH<sub>2</sub>), 104.50 (Ar-CH), 105.89 (Ar-CH), 108.54 (Ar-C), 110.68 (Ar-CH), 117.05 (Ar-CH), 119.34 (Ar-C), 123.93 (Ar-C), 125.15 (2 x Ar-CH), 127.53 (2 x Ar-CH), 127.73 (2 x Ar-CH), 127.83 (Ar-CH), 128.51 (2 x Ar-CH), 128.82 (2 x Ar-CH), 131.66 (Ar-CH), 131.75 (Ar-C), 132.69 (2 x Ar-CH), 132.87 (Ar-C), 135.02 (Ar-C), 136.74 (Ar-C), 139.65 (Ar-C), 141.71 (Ar-C), 150.27 (Ar-C), 165.53 (CONH).

### 8.1.3.7 2-Aryl-1H-benzimidazole

#### 2-Phenyl-1H-benzimidazol (201/LM-H-10)



**Herstellung:** Die beiden Edukte wurden mit 20 mL Polyphosphorsäure versetzt und 12 h bei 120 °C gerührt. Der Ansatz wurde anschließend mit 250 mL Wasser versetzt, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert und mit 250 mL Ethylacetat extrahiert. Im Folgenden wurde die organische Phase 3 Mal mit 1 M NaOH gewaschen. Im Anschluss wurde das Ethylacetat eingeeengt, wobei das Produkt als weißer Niederschlag ausfiel.

**Ansatz:** 5.0 mmol Diaminobenzen  
5.0 mmol Benzoesäure

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>

**M<sub>r</sub>:** 194.23 g/mol

**Aussehen:** weißer Feststoff

**Ausbeute:** 0.167 g (17 %)

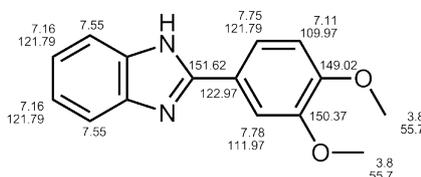
**HRMS [MH<sup>+</sup>]:** ber. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>: 195.0917, gef.: 195.0913

**EA:** ber.: C 80.39, H 5.19, N 14.42  
ber. •0.2 H<sub>2</sub>O: C 78.92, H 5.30, N 14.16  
gef.: C 78.79, H 5.26, N 14.25

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 7.17-7.24 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.46-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.52-7.66 (m, 4H, 4 x Ar-H), 8.16-8.20 (m, 2H, 2 x Ar-H), 12.87 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 126.56 (2 x Ar-CH), 129.04 (2 x Ar-CH), 129.93 (Ar-CH), 130.31 (Ar-C), 151.33 (Ar-C).

#### 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-benzimidazol (203/LM-H-1)



**Herstellung:** AAV-13, Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.

**Ansatz:** 5.0 mmol 2-Nitroanilin  
5.0 mmol 3,4-Dimethoxybenzaldehyd

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**M<sub>r</sub>:** 254.28 g/mol

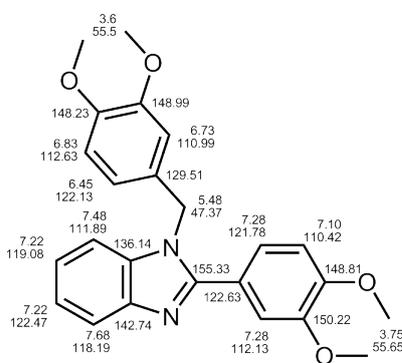
**Aussehen:** weißer Feststoff

Ausbeute:	0.492 g (38 %)
EA:	ber.: C 70.85, H 5.55, N 11.02
	ber. •0.25 H <sub>2</sub> O: C 69.62, H 5.65, N 10.82
	gef.: C 69.50, H 5.23, N 10.45

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 7.13-7.18 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.53-7.58 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.75 (dd, 1H, *J*= 8.3, 2.0 Hz, Ar-H), 7.78 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 55.70 (OCH<sub>3</sub>), 55.71 (OCH<sub>3</sub>), 109.97 (Ar-CH), 111.97 (Ar-CH), 119.41(Ar-CH), 121.79 (Ar-CH), 122.97 (Ar-C), 149.02 (Ar-C), 150.37 (Ar-C), 151.62 (Ar-C).

### 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol (204/LM-H-2)

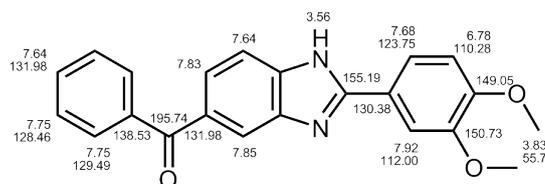


Herstellung:	AAV-13
Ansatz:	5.0 mmol Diaminobenzen 12.5 mmol 3,4-Dimethoxybenzaldehyd
Summenformel:	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	404.46 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.720 g (36 %)
EA:	ber.: C 71.20, H 5.98, N 6.93
	ber. •1.0 H <sub>2</sub> O: C 68.23, H 6.20, N 6.63
	gef.: C 68.46, H 5.80, N 6.52

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.45 (dd, 1H, *J*= 8.3, 1.9 Hz, Ar-H), 6.73 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz, Ar-H), 6.83 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 7.10 (d, 1H, *J*= 8.9 Hz, Ar-H), 7.19-7.24 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.26-7.30 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.46-7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.71 (m, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 47.37 (CH<sub>2</sub>), 55.50 (OCH<sub>3</sub>), 55.55 (OCH<sub>3</sub>), 55.61 (OCH<sub>3</sub>), 55.74 (OCH<sub>3</sub>), 110.42 (Ar-CH), 110.99 (Ar-CH), 111.89 (Ar-CH), 112.13 (Ar-CH), 112.63 (Ar-CH), 118.19 (Ar-CH), 119.08 (Ar-CH), 121.78 (Ar-CH), 122.13 (Ar-CH), 122.47 (Ar-CH), 122.63 (Ar-C), 129.51 (Ar-C), 136.14 (Ar-C), 142.74 (Ar-C), 148.23 (Ar-C), 148.81 (Ar-C), 148.99 (Ar-C), 150.22 (Ar-C), 155.33 (Ar-C).

**2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-benzoyl-1H-benzimidazol (205/LM-H-5)**

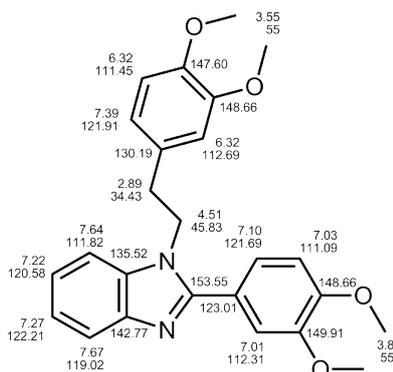


Herstellung: AAV-13  
 Ansatz: 5.0 mmol 4-Amino-3-nitrobenzophenon  
 5.0 mmol 3,4-Dimethoxybenzaldehyd  
 Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 M<sub>r</sub>: 358.39 g/mol  
 Aussehen: gelber Feststoff  
 Ausbeute: 1.45 g (81 %)  
 EA: ber.: C 73.73, H 5.06, N 7.82  
 ber. •1.0 H<sub>2</sub>O: C 70.20, H 5.36, N 7.44  
 gef.: C 70.06, H 5.54, N 7.06

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.78 (d, 1H, J= 8.5 Hz, Ar-H), 7.56 (d, 2H, J= 7.5 Hz, 2 x Ar-H), 7.61-7.66 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.68 (dd, 1H, J= 8.5, 0.5 Hz, Ar-H), 7.73-7.76 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.83 (dd, 1H, J= 8.3, 2.1 Hz, Ar-H), 7.85 (d, 1H, J= 2.0 Hz, Ar-H), 7.92 (dd, 1H, J= 1.6, 0.5 Hz, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 55.72 (OCH<sub>3</sub>), 55.77 (OCH<sub>3</sub>), 110.28 (Ar-CH), 112.00 (Ar-CH), 119.99 (Ar-CH), 122.90 (Ar-CH), 123.75 (Ar-CH), 128.46 (2 x Ar-CH), 129.49 (2 x Ar-CH), 130.38 (Ar-C), 131.98 (Ar-CH), 138.53 (Ar-C), 149.05 (Ar-C), 150.73 (Ar-C), 155.19 (Ar-C), 195.74 (CO).

**1-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-benzimidazol (206/LM-H-6)**



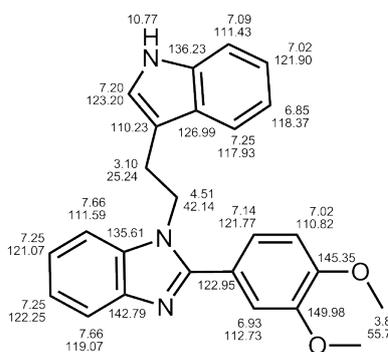
Herstellung: AAV 13  
 Ansatz: 1.5 mmol N-(3,4-Dimethoxyphenylethyl)-2-nitroanilin (36/LM-V-3)  
 1.5 mmol 3,4-Dimethoxybenzaldehyd  
 Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
 M<sub>r</sub>: 418.48 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute:	0.248 g (40 %)		
EA:	ber.:	C 71.75, H 6.26, N 6.69	
	ber. •0.2 H <sub>2</sub> O:	C 71.14, H 6.30, N 6.64	
	gef.:	C 71.17, H 6.04, N 6.60	

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.89 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.51 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.29-6.35 (m, 2H, 2 x Ar-H), 6.67 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.01 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz, Ar-H), 7.03 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, Ar-H), 7.10 (dd, 1H, *J*= 8.3, 1.9 Hz, Ar-H), 7.22 (dt, 1H, *J*= 7.9, 1.3 Hz, Ar-H), 7.27 (dt, 1H, *J*= 7.9, 1.3 Hz, Ar-H), 7.64 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H), 7.67 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 34.43 (CH<sub>2</sub>), 45.83 (CH<sub>2</sub>), 55.16 (OCH<sub>3</sub>), 55.57 (OCH<sub>3</sub>), 55.61 (OCH<sub>3</sub>), 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 111.09 (Ar-CH), 111.45 (Ar-CH), 111.82 (Ar-CH), 112.31 (Ar-CH), 112.69 (Ar-CH), 119.02 (Ar-CH), 120.58 (Ar-CH), 121.69 (Ar-CH), 121.91 (Ar-CH), 122.21 (Ar-CH), 123.01 (Ar-C), 130.19 (2 x Ar-C), 135.52 (Ar-C), 142.77 (Ar-C), 147.60 (Ar-C), 148.66 (2 x Ar-C), 149.91 (Ar-C), 153.55 (Ar-C).

### 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(*1H*-indol-3-ylethyl)-*1H*-benzimidazol (207/LM-H-7)



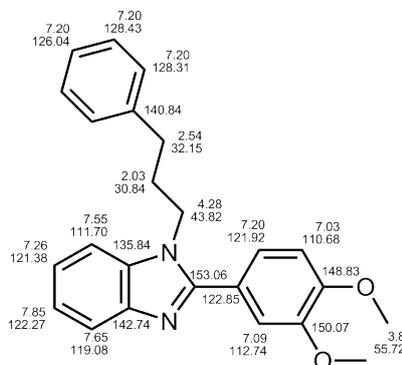
Herstellung:	AAV-13 Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Ethylacetat als mobile Phase.		
Ansatz:	1.5 mmol <i>N</i> -(2-( <i>1H</i> -indol-3-yl)ethyl)-2-nitroanilin ( <b>37/LM-V-4</b> ) 1.5 mmol 3,4-Dimethoxybenzaldehyd		
Summenformel:	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>		
M <sub>r</sub> :	397.47 g/mol		
Aussehen:	hell-gelber Feststoff		
Ausbeute:	0.179 g (30 %)		
EA:	ber.:	C 75.54, H 5.83, N 10.57	
	ber. •0.25 H <sub>2</sub> O:	C 74.70, H 5.89, N 10.45	
	gef.:	C 74.77, H 5.79, N 10.51	

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.10 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.51 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.83-6.87 (m, 1H, Ar-H), 6.93 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.00-7.04 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.09 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.11 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar-H), 7.14 (dd, 1H, *J*= 8.3, 2.0 Hz, Ar-H), 7.21-7.30 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.64-7.68 (m, 2H, 2 x Ar-H), 10.77 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 25.24 (CH<sub>2</sub>), 45.14 (CH<sub>2</sub>), 55.65 (OCH<sub>3</sub>), 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 110.23 (Ar-C), 110.82 (Ar-CH), 111.43 (Ar-CH), 111.59 (Ar-CH), 112.73 (Ar-CH), 117.93 (Ar-

CH), 118.37 (Ar-CH), 119.07 (Ar-CH), 121.07 (Ar-CH), 121.77 (Ar-CH), 121.90 (Ar-CH), 122.25 (Ar-CH), 122.95 (Ar-C), 123.20 (Ar-CH), 126.28 (Ar-C), 126.99 (Ar-C), 135.61 (Ar-C), 136.23 (Ar-C), 142.79 (Ar-C), 145.35 (Ar-C), 149.98 (Ar-C).

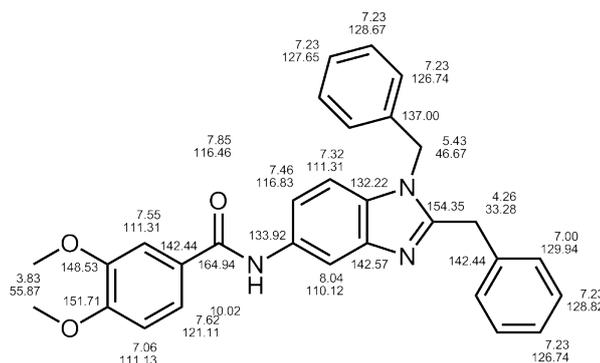
**2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(3-phenylprop-1-yl)-1H-benzimidazol (208/LM-H-8)**



Herstellung:	AAV-13
Ansatz:	1.5 mmol <i>N</i> -(Phenylpropyl)-2-nitroanilin ( <b>47/LM-V-20</b> ) 1.5 mmol 3,4-Dimethoxybenzaldehyd
Summenformel:	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	372.46 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.270 g (48 %)
EA:	ber.: C 77.39, H 6.49, N 7.52 gef.: C 77.44, H 6.41, N 7.50

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.03 (qi, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.54 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.28 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.03 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 7.07-7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.14-7.26 (m, 6H, 6 x Ar-H), 7.29 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.55 (dd, 1H, *J*= 7.1, 1.1 Hz, Ar-H), 7.65 (dd, 1H, *J*= 7.1, 1.3 Hz, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 30.84 (CH<sub>2</sub>), 32.15 (CH<sub>2</sub>), 43.82 (CH<sub>2</sub>), 55.72 (OCH<sub>3</sub>), 110.68 (Ar-CH), 111.70 (Ar-CH), 112.74 (Ar-CH), 119.08 (Ar-CH), 121.67 (Ar-CH), 121.92 (Ar-CH), 122.27 (Ar-CH), 122.85 (Ar-C), 126.04 (Ar-CH), 128.31 (2 x Ar-CH), 128.43 (2 x Ar-CH), 135.84 (Ar-C), 140.84 (Ar-C), 142.74 (Ar-C), 148.83 (Ar-C), 150.07 (Ar-C), 153.06 (Ar-C).

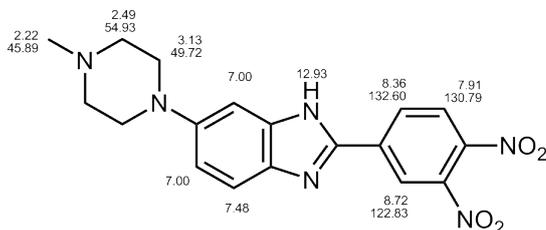
***N*-(1,2-Dibenzyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-3,4-dimethoxybenzamid (209/LM-H-9)**

Herstellung:	AAV-13
Ansatz:	2.5 mmol <i>N</i> -(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)-3,4-dimethoxybenzamid ( <b>40/LM-V-13</b> ) 3.5 mmol 2-Phenylacetaldehyd
Summenformel:	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	477.55 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.840 g (70 %)
HPLC (B):	19.9 (>99.5 %)
UV <sub>max</sub> :	210, 253, 295 nm

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.83 (t, 6H, *J*= 6.1 Hz, 2 x OCH<sub>3</sub>), 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.98-7.02 (m, 1H, Ar-H), 7.06 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.17-7.27 (m, 8H, 8 x Ar-H), 7.32 (d, 1H, *J*= 8.7 Hz, Ar-H), 7.46 (dd, 1H, *J*= 8.7, 1.9 Hz, Ar-H), 7.55 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz, Ar-H), 7.62 (dd, 1H, *J*= 8.4, 2.1 Hz, Ar-H), 8.04 (d, 1H, *J*= 1.8 Hz, Ar-H), 10.02 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 33.28 (CH<sub>2</sub>), 46.67 (CH<sub>2</sub>), 55.87 (2 x OCH<sub>3</sub>), 110.12 (Ar-CH), 111.13 (Ar-CH), 111.31 (2 x Ar-CH), 116.83 (Ar-CH), 121.11 (Ar-CH), 126.74 (3 x Ar-CH), 127.47 (Ar-C), 127.65 (2 x Ar-CH), 128.67 (2 x Ar-CH), 128.82 (2 x Ar-CH), 129.94 (2 x Ar-CH), 132.22 (Ar-C), 133.92 (Ar-C), 136.94 (Ar-C), 137.00 (Ar-C), 142.57 (Ar-C), 148.53 (Ar-C), 151.71 (Ar-C), 154.35 (Ar-C), 164.94 (CONH).

**2-(3,4-Dinitrophenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1*H*-benzimidazol (213/LM-H-3)**

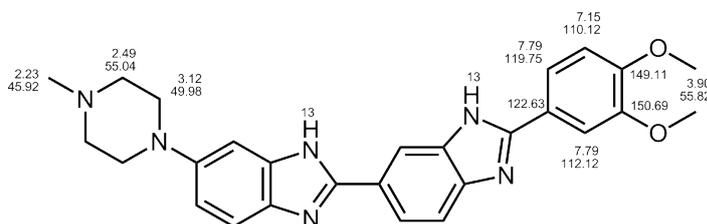


Herstellung:	I: AAV-7; II: AAV-8, das Rohprodukt wurde anschließend in 4 M HCl aufgenommen und für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Aus der eingengten organischen Phase fiel das Produkt als rotbrauner Feststoff aus.
Ansatz:	I: 10.0 mmol 3,4-Dinitrobenzoesäure II: 10.0 mmol 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilin ( <b>30/LM-V-7</b> )
Summenformel:	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>
M <sub>r</sub> :	382.27 g/mol
Aussehen:	rotbrauner Feststoff
Ausbeute:	2.40 g (63 %)

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45-2.52 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.09-3.17 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6.94-7.02 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.48 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, Ar-H), 7.91 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 8.36 (dd, 1H, *J*= 8.5, 2.0 Hz, Ar-H), 8.72 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 12.93 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.89 (CH<sub>3</sub>), 49.72 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.93 (2 x CH<sub>2</sub>), 122.83 (Ar-CH), 125.43 (Ar-C), 130.79 (Ar-CH), 130.91 (Ar-C), 132.60 (Ar-CH), 147.93 (Ar-C).

**5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-benzimidazolyl)benzimidazol (210/LM-H-4)**



Herstellung:	AAV-13, Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch mit Methanol als mobile Phase.
Ansatz:	2.5 mmol 2-(3,4-Dinitrophenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzimidazol ( <b>213/LM-H-3</b> ) 2.5 mmol 3,4-Dimethoxybenzaldehyd
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> :	468.55 g/mol
Aussehen:	gelber Feststoff

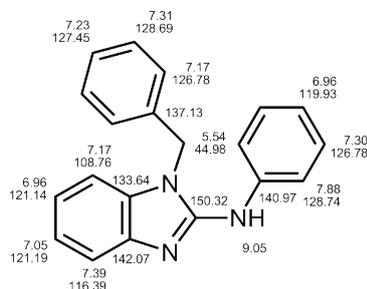
Ausbeute: 0.063 g (5 %)  
HRMS [M+1]: ber. C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 469.2347, gef.: 469.2340  
EA: ber.: C 69.21, H 6.02, N 17.94  
ber.:3.5 H<sub>2</sub>O: C 61.00; H 6.64; N 15.81  
gef.: C 61.32, H 6.31, N 15.56

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45-2.52 (m, H, CH<sub>2</sub>), 3.07-3.18 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.93 (br. s, 2H, 2 x Ar-H), 7.15 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 7.46 (br. s, H, Ar-H), 7.67 (br. s, H, Ar-H), 7.75-7.84 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.00 (br. d, 1H, *J*= 7.8 Hz, Ar-H), 8.29 (br. s, H, Ar-H), 12.57 (br. s, H, NH), 13.03 (br. s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.92 (CH<sub>3</sub>), 49.98 (2 x CH<sub>2</sub>), 55.04 (2 x CH<sub>2</sub>), 55.82 (2 x OCH<sub>3</sub>), 110.12 (Ar-CH), 112.04 (Ar-CH), 119.75 (Ar-CH), 122.63 (Ar-C), 149.11 (Ar-C), 150.69 (Ar-C).

### 8.1.3.8 2-(Arylamino)-1H-benzimidazole

#### 1-Benzyl-N-phenylbenzimidazol-2-amin (219/LM-2.26)

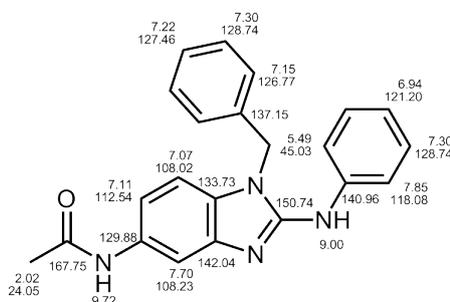


Herstellung:	I: AAV-11; II: AVV-12
Ansatz:	I: 5.0 mmol <i>N</i> -Benzyl-2-nitroanilin ( <b>44/LM-V-17</b> ) II: 5.0 mmol Phenylisothiocyanat
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	299.37 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.250 g (17 %)
HPLC (B):	20.0 (96.7 %)
UV <sub>max</sub> :	210, 293 nm

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ = 5.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.92-7.00 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.04 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, Ar-H), 7.17 (t, 3H, *J* = 8.5 Hz, 3 x Ar-H), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, Ar-H), 7.27-7.30 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.39 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar-H), 7.88 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, 2 x Ar-H), 9.05 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ = 44.98 (CH<sub>2</sub>), 108.76 (Ar-CH), 116.39 (Ar-CH), 118.08 (2 x Ar-CH), 119.93 (Ar-CH), 121.14 (Ar-CH), 121.19 (Ar-CH), 126.78 (2 x Ar-CH), 127.45 (Ar-CH), 128.69 (2 x Ar-CH), 128.74 (2 x Ar-CH), 133.64 (Ar-C), 137.13 (Ar-C), 140.97 (Ar-C), 142.07 (Ar-C), 150.32 (Ar-C).

#### *N*-(1-Benzyl-2-(phenylamino)-1H-benzimidazol-5-yl)acetamid (220/LM-2.32)



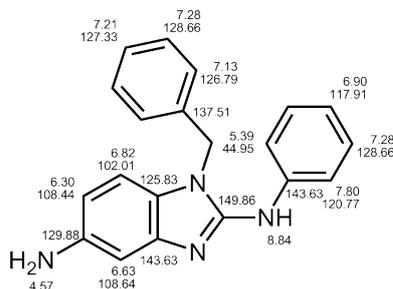
Herstellung:	I: AAV-11; II: AVV-12
Ansatz:	I: 2.5 mmol <i>N</i> -(4-(Benzylamino)-3-nitro)acetamid ( <b>39/LM-V-12</b> ) II: 2.5 mmol Phenylisothiocyanat

Summenformel:	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	
M <sub>r</sub> :	356.42 g/mol	
Aussehen:	weißer Feststoff	
Ausbeute:	0.440 g (49 %)	
HPLC (B):	10.1 (99.0 %)	
UV <sub>max</sub> :	203, 230, 306 nm	
EA:	ber.:	C 74.14, H 5.66, N 15.72
	ber. •0.1 H <sub>2</sub> O:	C 73.76, H 5.68, N 15.64
	gef.:	C 73.64, H 5.68, N 15.35

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.07 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.11 (dd, 1H, *J*= 8.6, 1.8 Hz, Ar-H), 7.15 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, Ar-H), 7.22 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar-H), 7.27-7.30 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.70 (d, 1H, *J*= 1.7 Hz, Ar-H), 7.85 (dd, 2H, *J*= 7.8, 1.0 Hz, 2 x Ar-H), 9.00 (s, 1H, NH), 9.72 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 24.05 (CH<sub>2</sub>), 45.03 (CH<sub>2</sub>), 108.02 (Ar-CH), 108.22 (Ar-CH), 112.54 (Ar-CH), 118.08 (2 x Ar-CH), 121.20 (Ar-CH), 121.19 (Ar-CH), 126.77 (2 x Ar-CH), 127.46 (Ar-CH), 128.74 (4 x Ar-CH), 129.88 (Ar-C), 133.73 (Ar-C), 137.15 (Ar-C), 140.96 (Ar-C), 142.04 (Ar-C), 150.74 (Ar-C), 167.75 (CONH).

### 1-Benzyl-*N*2-phenyl-*1H*-benzimidazole-2,5-diamin (231/LM-2.33)



**Herstellung:** Das Amid wurde in einer Mischung aus je 50 mL 5 M HCl und THF gelöst und unter Rückfluss für 12 h erhitzt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel abgedampft und die wässrige Lsg. mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert. Das Produkt wird 3 Mal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in einer geringen Menge THF gelöst und mit versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgetrennt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

**Ansatz:** 5 mmol *N*-(1-Benzyl-2-(phenylamino)-*1H*-benzimidazol-5-yl)acetamid (**220/LM-2.32**)

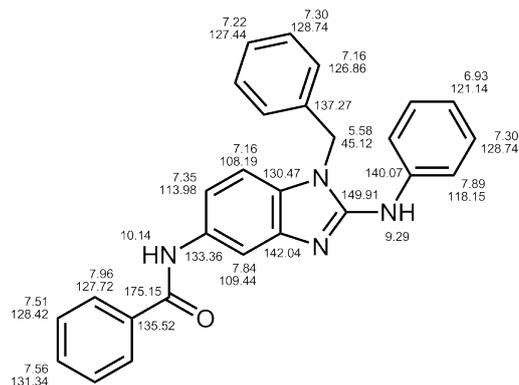
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>
M <sub>r</sub> :	314.38 g/mol
Aussehen:	rot-brauner Feststoff
Ausbeute:	0.970 g (62 %)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.57 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.30 (dd, 1H, *J*= 8.3, 2.1 Hz, Ar-H), 6.63 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz, Ar-H), 6.82 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, Ar-H), 6.87-6.95 (m, 1H,

Ar-H), 7.13 (d, 1H,  $J= 7.2$  Hz, Ar-H), 7.18-7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.25-7.33 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.80 (d, 2H,  $J= 7.9$  Hz, 2 x Ar-H), 8.84 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta= 44.95$  ( $\text{CH}_2$ ), 102.01 (Ar-CH), 108.44 (Ar-CH), 108.64 (Ar-CH), 117.81 (Ar-CH), 120.77 (2 x Ar-CH), 125.83 (Ar-C), 126.79 (2 x Ar-CH), 127.33 (Ar-CH), 128.66 (4 x Ar-CH), 137.51 (Ar-C), 143.63 (2 x Ar-C), 149.86 (Ar-C).

**(1-Benzyl-2-(phenylamino)-*IH*-benzimidazol-5-yl)benzamid (221/LM-I-1)**



Herstellung: I: AAV-11; II: AVV-12 konnte nicht in die saure Phase überführt werden.

Ansatz: I: 1.0 mmol *N*-(2-Amino-1-benzyl-*IH*-benzimidazol-5-yl)benzamid  
(**78/LM-2.25**)

II: 1.2 mmol Phenylisothiocyanat

Summenformel:  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$

$M_r$ : 418.49 g/mol

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 0.230 g (57 %)

HPLC (B): 20.0 (99.3 %)

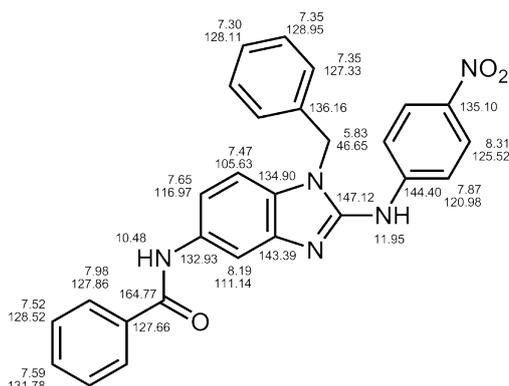
$\text{UV}_{\text{max}}$ : 262, 210, 308 nm

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta= 5.58$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.93 (t, 1H,  $J= 7.3$  Hz, Ar-H), 7.13-7.19 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.22 (t, 1H,  $J= 7.3$  Hz, Ar-H), 7.30 (t, 2H,  $J= 7.5$  Hz, 2 x Ar-H), 7.35 (dd, 1H,  $J= 8.5, 1.7$  Hz, Ar-H), 7.51 (t, 2H,  $J= 7.5$  Hz, 2 x Ar-H), 7.56 (t, 1H,  $J= 7.3$  Hz, Ar-H), 7.84 (d, 1H,  $J= 1.6$  Hz, Ar-H), 7.89 (d, 2H,  $J= 8.25$  Hz, 2 x Ar-H), 7.96 (d, 2H,  $J= 7.1$  Hz, 2 x Ar-H), 9.29 (s, 1H, NH), 10.14 (s, 1H, CONH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta= 45.12$  ( $\text{CH}_2$ ), 108.19 (Ar-CH), 109.44 (Ar-CH), 113.98 (Ar-CH), 118.15 (2 x Ar-CH), 121.14 (Ar-CH), 126.86 (2 x Ar-CH), 127.44 (Ar-CH), 127.72 (2 x Ar-CH), 128.42 (2 x Ar-CH), 128.69 (2 x Ar-CH), 128.74 (2 x Ar-CH), 130.47 (Ar-C), 131.34 (Ar-CH), 133.36 (Ar-C), 135.52 (Ar-C), 137.27 (Ar-C), 141.07 (Ar-C), 142.04 (Ar-C), 149.91 (Ar-C), 175.15 (CONH).



***N*-(1-Benzyl-2-(4-nitrophenylamino)-1*H*-benzimidaz-5-yl)benzamid (223/LM-I-3)**

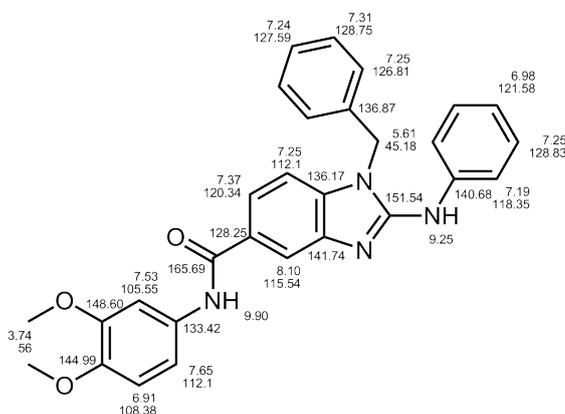


Herstellung:	I: AAV-11; II: AVV-12 konnte nicht in die saure Phase überführt werden.
Ansatz:	I: 5.8 mmol <i>N</i> -(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)benzamid ( <b>42/LM-V-15</b> ) II: 6.0 mmol 4-Nitrophenylisothiocyanat
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	463.49 g/mol
Aussehen:	orangener Feststoff
Ausbeute:	2.47 g (92 %)
HPLC (B):	21.0 (99.4 %)
UV <sub>max</sub> :	202, 246, 372 nm

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.33 (m, 1H, Ar-H), 7.34-7.37 (m, 4H, 4 x Ar-H), 7.43 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, Ar-H), 7.52 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2 x Ar-H), 7.56-7.63 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.91 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz, 2 x Ar-H), 7.95-7.99 (m, 2H, 2 x Ar-H), 8.15 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz, Ar-H), 8.31 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz, 2 x Ar-H), 10.42 (s, 1H, CONH), 11.95 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 46.42 (CH<sub>2</sub>), 106.29 (Ar-CH), 110.76 (Ar-CH), 116.60 (Ar-CH), 120.35 (2 x Ar-CH), 125.48 (2 x Ar-CH), 127.21 (2 x Ar-CH), 127.74 (Ar-C), 127.81 (2 x Ar-CH), 128.00 (Ar-CH), 128.49 (2 x Ar-CH), 128.91 (2 x Ar-CH), 131.70 (Ar-CH), 134.98 (Ar-C), 135.39 (Ar-C), 135.76 (Ar-C), 142.88 (Ar-C), 144.94 (Ar-C), 147.46 (Ar-C), 165.69 (CONH).

**1-Benzyl-*N*-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(phenylamino)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamid (224/LM-I-6)**

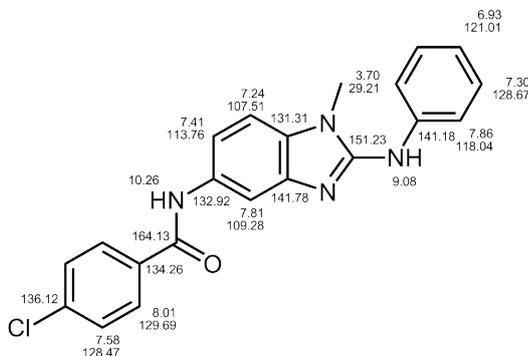


Herstellung:	I: AAV-11; II: AVV-12
Ansatz:	I: 1.2 mmol 4-(Benzylamino)- <i>N</i> -(3,4-dimethoxyphenyl)-3-nitrobenzamid <b>(50/LM-V-23)</b> II: 1.2 mmol Phenylisothiocyanat
Summenformel:	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	478.54 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.180 g (19 %)
HPLC (B):	20.0 (95.6 %)
UV <sub>max</sub> :	217, 260, 310 nm

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 3.74 (d, 6H, *J*= 11.24 Hz, 2 x OCH<sub>3</sub>), 5.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.91 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, Ar-H), 6.98 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.19 (d, 2H, *J*= 7.3 Hz, 2 x Ar-H), 7.24 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.22-7.27 (m, 5H, 5 x Ar-H), 7.37 (dd, 1H, *J*= 8.7, 2.4 Hz, Ar-H), 7.53 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, Ar-H), 7.65 (dd, 1H, *J*= 8.3, 1.6 Hz, Ar-H), 7.91 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, 2 x Ar-H), 8.10 (s, 1H, Ar-H), 9.25 (s, 1H, NH), 9.90 (s, 1H, CONH).

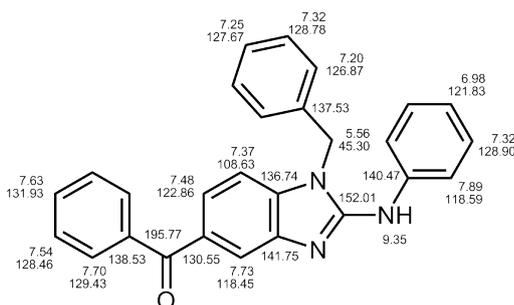
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.18 (CH<sub>2</sub>), 55.53 (OCH<sub>3</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 105.55 (Ar-CH), 108.38 (Ar-CH), 112.14 (Ar-CH), 112.17 (Ar-CH), 115.54 (Ar-CH), 118.35 (2 x Ar-CH), 120.34 (Ar-CH), 121.58 (Ar-CH), 126.81 (2 x Ar-CH), 127.59 (Ar-CH), 128.25 (Ar-C), 128.75 (2 x Ar-CH), 128.83 (2 x Ar-CH), 133.42 (Ar-C), 136.17 (Ar-C), 136.87 (Ar-C), 140.68 (Ar-C), 141.74 (Ar-C), 144.99 (Ar-C), 148.60 (Ar-C), 151.54 (Ar-C), 165.69 (CONH).

#### *N*-(1-Methyl-2-(phenylamino)-1*H*-benzimidaz-5-yl)-4-chlorbenzamid (225/LM-I-7)



Herstellung:	I: AAV-11; II: AVV-12
Ansatz:	I: 1.4 mmol <i>N</i> -(4-(Methylamino)-3-nitrophenyl)-4-chlorbenzamid <b>(49/LM-V-22)</b> II: 1.4 mmol Phenylisothiocyanat
Summenformel:	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O
M <sub>r</sub> :	376.84 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.131 g (23 %)
HPLC (B):	20.0 (97.2 %)
UV <sub>max</sub> :	262, 307 nm



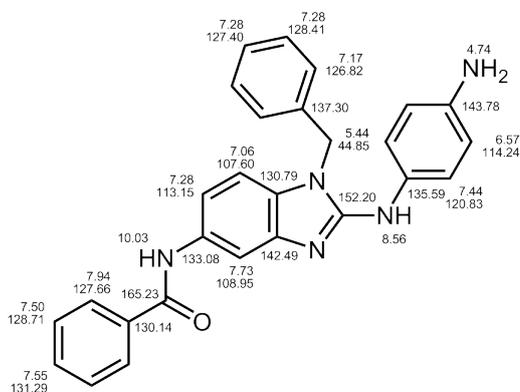
**(1-Benzyl-2-(phenylamino)-1*H*-benzimidazol-5-yl)(phenyl)methanon (227/LM-I-9)**

Ansatz:	I: 2.5 mmol <i>N</i> -(4-(Isobutylamino)-3-nitrophenyl)-3,4-dimethoxybenzamid ( <b>53/LM-V-26</b> ) II: 2.5 mmol Phenylisothiocyanat
Summenformel:	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> :	444.53 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.340 g (31 %)
HPLC (B):	20.6 (98.5 %)
UV <sub>max</sub> :	263, 308 nm

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 0.87 (d, 6H, *J*= 6.7 Hz, 2 x CH<sub>3</sub>), 2.15 (d, 1H, *J*= 6.8 Hz, CH), 3.84 (d, 6H, *J*= 7.5 Hz, 2 x OCH<sub>3</sub>), 4.06 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.94 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.07 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.27 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.35 (dd, 1H, *J*= 8.5, 1.9 Hz, Ar-H), 7.54 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.62 (dd, 1H, *J*= 8.5, 2.1 Hz, Ar-H), 7.77 (d, 1H, *J*= 1.8 Hz, Ar-H), 7.83 (dd, 2H, *J*= 8.6, 1.0 Hz, 2 x Ar-H), 8.68 (s, 1H, NH), 9.91 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 19.70 (2 x CH<sub>3</sub>), 28.08 (CH), 48.55 (CH<sub>2</sub>), 55.80 (2 x OCH<sub>3</sub>), 108.17 (Ar-CH), 109.50 (Ar-CH), 111.07 (Ar-CH), 111.23 (Ar-CH), 113.99 (Ar-CH), 118.25 (2 x Ar-CH), 120.96 (Ar-CH), 121.15 (Ar-CH), 127.66 (Ar-C), 128.68 (2 x Ar-CH), 130.80 (Ar-C), 133.08 (Ar-C), 141.10 (Ar-C), 141.71 (Ar-C), 148.44 (Ar-C), 150.84 (Ar-C), 151.52 (Ar-C), 164.68 (CONH).

***N*-(2-(4-Amiophenylamino-1-benzyl)-1*H*-benzimidaz-5-yl)benzamid (229/LM-I-4)**



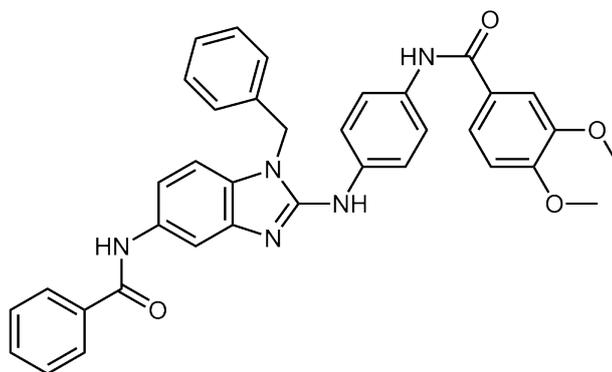
Herstellung:	AAV-11, aus Ethanol umkristallisiert
Ansatz:	1.3 mmol <i>N</i> -(4-(Benzylamino)-3-nitrophenyl)benzamid ( <b>223/LM-I-3</b> )
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O
M <sub>r</sub> :	433.50 g/mol
Aussehen:	brauner Feststoff
Ausbeute:	0.460 g (81 %)
HPLC (A):	4.1 (99.1 %)
UV <sub>max</sub> :	265, 306 nm

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.74 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.57 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2 x Ar-H), 7.06 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.17 (d, 2H, *J*= 7.3 Hz, 2 x Ar-H), 7.21-7.34 (m,

4H, 4 x Ar-H), 7.44 (d, 2H,  $J= 8.7$  Hz, 2 x Ar-H), 7.50 (t, 2H,  $J= 7.3$  Hz, 2 x Ar-H), 7.55 (t, 1H,  $J= 7.3$  Hz, Ar-H), 7.73 (d, H,  $J= 1.6$  Hz, Ar-H), 7.94 (d, 2H,  $J= 7.0$  Hz, 2 x Ar-H), 8.56 (br. s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, CONH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta= 44.85$  ( $\text{CH}_2$ ), 107.60 (Ar-CH), 108.95 (Ar-CH), 113.15 (Ar-CH), 114.24 (2 x Ar-CH), 120.83 (2 x Ar-CH), 126.82 (2 x Ar-CH), 127.40 (Ar-CH), 127.66 (2 x Ar-CH), 128.41 (2 x Ar-CH), 128.71 (2 x Ar-CH), 130.14 (Ar-C), 130.79 (Ar-C), 131.29 (Ar-CH), 133.08 (Ar-C), 135.59 (Ar-C), 137.30 (Ar-C), 142.49 (Ar-C), 143.78 (Ar-C), 152.20 (Ar-C), 165.23 (CONH).

***N*-(4-(5-Benzamido-1-benzyl-*1H*-benzimidazol-2-yl-amino)phenyl)-3,4-dimethoxy-benzamid  
(230/LM-I-5)**

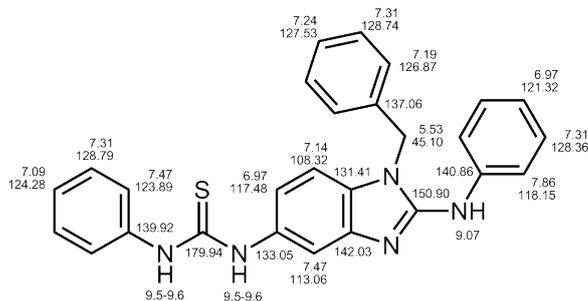


Herstellung:	I: AAV-7; II: AAV-8, aus Ethanol umkristallisiert
Ansatz:	I: 0.5 mmol 3,4-Dimethoxybenzoesäure II: 0.2 mmol <i>N</i> -(2-(4-Amiophenylamino-1-benzyl)- <i>1H</i> -benzimidaz-5-yl)-benzamid ( <b>229/LM-I-4</b> )
Summenformel:	$\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$
$M_r$ :	597.66 g/mol
Aussehen:	hell-brauner Feststoff
Ausbeute <sub>(Rohprodukt)</sub> :	0.078 g (62 %)
HPLC (A):	1.4 (> 99.5 %)
UV <sub>max</sub> :	207, 256, 319 nm

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta= 3.84$  (d, 6H,  $J= 8.6$  Hz, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 5.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.07 (d, 1H,  $J= 8.6$  Hz, Ar-H), 7.14 (d, 1H,  $J= 8.5$  Hz, Ar-H), 7.18 (d, 2H,  $J= 7.3$  Hz, 2 x Ar-H), 7.24 (t, 1H,  $J= 7.3$  Hz, Ar-H), 7.30-7.36 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.51 (t, 2H,  $J= 7.3$  Hz, 2 x Ar-H), 7.54-7.58 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.63 (dd, 1H,  $J= 8.4, 2.1$  Hz, Ar-H), 7.69 (d, 2H,  $J= 9.03$  Hz, 2 x Ar-H), 7.85 (d, 3H,  $J= 9.00$  Hz, 3 x Ar-H), 7.96 (d, 2H,  $J= 7.1$  Hz, 2 x Ar-H), 9.19 (br. s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, CONH), 10.12 (s, 1H, CONH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta= 44.04$  ( $\text{CH}_2$ ), 55.80 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 108.07 (Ar-CH), 109.30 (Ar-CH), 111.07 (Ar-CH), 111.24 (Ar-CH), 113.77 (Ar-CH), 118.33 (2 x Ar-CH), 121.05 (Ar-CH), 121.36 (2 x Ar-CH), 126.82 (2 x Ar-CH), 127.34 (2 x Ar-C), 127.45 (Ar-CH), 127.69 (2 x Ar-CH), 128.41 (2 x Ar-CH), 128.75 (2 x Ar-CH), 130.51 (Ar-C), 131.32 (2 x Ar-CH), 133.10 (Ar-C), 133.34 (Ar-C), 135.55 (Ar-C), 136.85 (Ar-C), 137.23 (Ar-C), 142.13 (Ar-C), 148.43 (Ar-C), 151.12 (Ar-C), 151.61 (Ar-C), 164.63 (CONH), 165.28 (CONH).

**1-(1-Benzyl-2-(phenylamino)-*1H*-benzimidazol-5-yl)-3-phenylthioharnstoff  
(234/LM-I-11)**



Herstellung:	AAV-8, aus Ethanol umkristallisiert
Ansatz:	2.5 mmol 1-Benzyl- <i>N</i> 2-phenyl- <i>1H</i> -benzimidazole-2,5-diamin (231/LM-2.33) 2.5 mmol Phenylisothiocyanat
Summenformel:	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> S
M <sub>r</sub> :	449.57 g/mol
Aussehen:	weißer Feststoff
Ausbeute:	0.340 g (31 %)
HPLC (B):	19.1 (98.2 %)
UV <sub>max</sub> :	218, 246, 306 nm

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 0.87 (d, 6H, *J*= 6.7 Hz, 2 x CH<sub>3</sub>), 2.15 (d, 1H, *J*= 6.8 Hz, CH), 3.84 (d, 6H, *J*= 7.5 Hz, 2 x OCH<sub>3</sub>), 4.06 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.94 (t, 1H, *J*= 7.3 Hz, Ar-H), 7.07 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.27 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.35 (dd, 1H, *J*= 8.5, 1.9 Hz, Ar-H), 7.54 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.62 (dd, 1H, *J*= 8.5, 2.1 Hz, Ar-H), 7.77 (d, 1H, *J*= 1.8 Hz, Ar-H), 7.83 (dd, 2H, *J*= 8.6, 1.0 Hz, 2 x Ar-H), 8.68 (s, 1H, NH), 9.91 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 19.70 (2 x CH<sub>3</sub>), 28.08 (CH), 48.55 (CH<sub>2</sub>), 55.80 (2 x OCH<sub>3</sub>), 108.17 (Ar-CH), 109.50 (Ar-CH), 111.07 (Ar-CH), 111.23 (Ar-CH), 113.99 (Ar-CH), 118.25 (2 x Ar-CH), 120.96 (Ar-CH), 121.15 (Ar-CH), 127.66 (Ar-C), 128.68 (2 x Ar-CH), 130.80 (Ar-C), 133.08 (Ar-C), 141.10 (Ar-C), 141.71 (Ar-C), 148.44 (Ar-C), 150.84 (Ar-C), 151.52 (Ar-C), 164.68 (CONH).

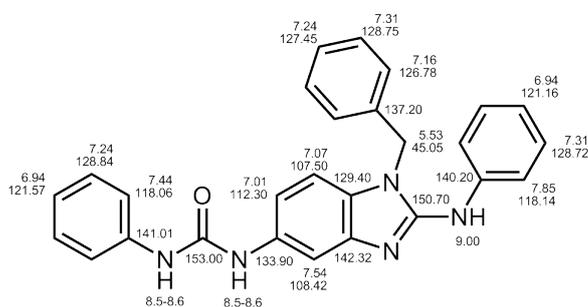


Herstellung: AAV-8, aus Ethanol umkristallisiert  
 Ansatz: 0.5 mmol 1-Benzyl-*N*2-phenyl-1*H*-benzimidazole-2,5-diamin  
 (**231/LM-2.33**)  
 0.6 mmol Phenoxyessigsäurechlorid  
 Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
 M<sub>r</sub>: 448.52g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute: 0.071 g (32 %)  
 HPLC (B): 21.6 (>99.5 %)  
 UV<sub>max</sub>: 257, 305 nm

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.92-6.99 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.01 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, 2 x Ar-H), 7.11 (d, 1H, *J*= 7.1 Hz, Ar-H), 7.15 (d, 2H, *J*= 7.3 Hz, 2 x Ar-H), 7.18-7.26 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.27-7.35 (m, 6H, 6 x Ar-H), 7.73 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, Ar-H), 7.85 (dd, 2H, *J*= 8.6, 0.9 Hz, 2 x Ar-H), 9.03 (s, 1H, NH), 9.88 (s, 1H, CONH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.04 (CH<sub>2</sub>), 67.45 (CH<sub>2</sub>), 108.31 (Ar-CH), 108.72 (Ar-CH), 113.20 (Ar-CH), 114.85 (2 x Ar-CH), 118.12 (2 x Ar-CH), 121.27 (2 x Ar-CH), 126.75 (2 x Ar-CH), 127.47 (Ar-CH), 128.7 (4 x Ar-CH), 129.61 (2 x Ar-CH), 130.40 (Ar-C), 132.59 (Ar-C), 137.09 (Ar-C), 140.90 (Ar-C), 142.05 (Ar-C), 150.90 (Ar-C), 158.01 (Ar-C), 166.10 (CONH).

### 1-(1-Benzyl-2-(phenylamino)-1*H*-benzimidazol-5-yl)-3-phenylharnstoff (235/LM-I-14)



Herstellung: AAV-8, Während des Zutropfens wurde der Ansatz auf unter 0 °C gekühlt. Ein Teil des Rohproduktes wurde säulenchromatographisch mit Ethylacetat/Essigsäure (~5 %) aufgereinigt. Zum Entfernen der Essigsäure wurde die 2. Fraktion mit 1M NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde eingengt, in MeOH und mit Wasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ansatz: 9.5 mmol 1-Benzyl-*N*2-phenyl-1*H*-benzimidazole-2,5-diamin  
 (**231/LM-2.33**)  
 9.5 mmol Phenylisocyanat

Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O  
 M<sub>r</sub>: 433.50 g/mol  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Ausbeute<sub>(Rohprodukt)</sub>: 2.50 g (60 %)  
 HPLC (B): 19.9 (>99.5 %)  
 UV<sub>max</sub>: 257, 305 nm

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ= 5.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.91-6.97 (m, 2H, 2 x Ar-H), 7.01 (dd, 1H, *J*= 8.5, 1.9 Hz, Ar-H), 7.07 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, Ar-H), 7.16 (d, 2H, *J*= 7.3 Hz, 2 x Ar-H), 7.21-7.28 (m, 3H, 3 x Ar-H), 7.31 (t, 4H, *J*= 7.3 Hz, 4 x Ar-H), 7.44 (d, 2H, *J*= 7.7 Hz, 2 x Ar-H), 7.54 (d, 1H, *J*= 1.8 Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2 x Ar-H), 8.45 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, CONH), 9.00 (s, 1H, CONH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ= 45.05 (CH<sub>2</sub>), 107.50 (Ar-CH), 108.42 (Ar-CH), 112.30 (Ar-CH), 118.06 (2 x Ar-CH), 118.14 (2 x Ar-CH), 121.16 (Ar-CH), 121.57 (Ar-CH), 126.78 (2 x Ar-CH), 127.45 (Ar-CH), 128.72 (2 x Ar-CH), 128.75 (2 x Ar-CH), 128.84 (2 x Ar-CH), 129.40 (Ar-C), 133.90 (Ar-C), 137.20 (Ar-C), 140.20 (Ar-C), 141.01 (Ar-C), 142.32 (Ar-C), 150.70 (Ar-C), 153.00 (NHCONH).

## 8.2 Biologische Testung

### 8.2.1 Material

#### 8.2.1.1 Geräte

Geräteart	Gerätebezeichnung	Hersteller/Firma
Inkubator	CO <sub>2</sub> Water Jacket Incubator	Forma Scientific
	CO <sub>2</sub> cell	MMM Group
Microplaterereader	FLUOstar Optima	BMG-Labtech
	POLARstar Galaxy	BMG-Labtech
Mikroskop	Axiovert 200	Zeiss
Pipettierhelfer	Accu-Jet	Brand
Vortexschüttler	Minishaker SK1	IKA®
Wasserbad	TW12	Julabo Labortechnik GmbH
Zellzähler	CASY®1 Modell TT	Schärfe System
Laborzentrifuge	Avanti J-25	Beckman Coulter
pH-Meter	744 pH-Meter	Ω Methrom

#### 8.2.1.2 Chemikalien

Substanz	Hersteller/Firma	Artikelnummer
Calcein-AM	Sigma	17783
Calciumchlorid-Dihydrat	Merck	P 4901
Cyclosporin A	Sigma	C 3662
D-Glucose-Monohydrat	Merck	1040740500
Dimethylsulfoxid (DMSO)	Acros	AC 19773
Geneticin (G418)	Sigma	G 9516
HEPES	Applichem	A 3707
Hoechst 33342	Sigma	B 2261
Indometacin	Sigma	I7378
Kaliumchlorid	Merck	1.04936
Kaliumdihydrogenphosphat	Applichem	A 3095
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	Roth	3904.2
Methanol	Merck	107018
Natriumchlorid	Merck	106404
Natriumhydrogenphosphat Dihydrat	Applichem	A 4732
Natriumhydroxid Maßlösung 1 M	Riedel de Haën	35256
Salzsäure Maßlösung 0.5 M	KMF	KMF.01-047.1000
Verapamil HCl	Sigma	V 4629

## 8.2.1.3 Zellkultur- und Verbrauchsmaterialien

Materialart	Materialbezeichnung	Hersteller/Firma	Artikelnummer
CASY Lösung	CASY <sup>®</sup> ton Lösung	Greiner bio-one	43001
Einmalpipetten	Serologische Pipetten 10 mL, steril	Sarstedt	86.1245.001
	Serologische Pipetten 25 mL, steril	Sarstedt	86.1685.001
Einmalspritze	Norm-Ject 20 mL	Henke Sass Wolf	4200.000V00
Falcons	Cellstar <sup>®</sup> PP-Test tubes, 15 mL, steril	Greiner bio-one	188271
	Conical Test Tube, 15 mL, steril	nerbe plus GmbH	02-502-7001
	Cellstar <sup>®</sup> PP-Test tubes, 50 mL, steril	Greiner bio-one	227261
FKS	Fetales Kälberserum (FKS)	Sigma	F 7524
	Conical Test Tube, 50 mL, steril	nerbe plus GmbH	02-572-7001
Gewebekultur-flaschen	Cellstar <sup>®</sup> Tissue Culture Flasks, 75 cm <sup>2</sup> , steril, filter Cap	Greiner bio-one	658175
	TC-Flasche T-75 Bed. Kappe rot	Sarstedt	83.1813.002
	Cellstar <sup>®</sup> Tissue Culture Flasks, 175 cm <sup>2</sup> , steril, filter Cap	Greiner bio-one	660175
	TC-Flasche T-175 Bed. Kappe rot	Sarstedt	83.1812.002
Glutamin	L-Glutamine 200 mmol/l	Sigma	G 7513
Kryoröhrchen	Cryo.s, steril R	Greiner bio-one	
Mikrotiterplatten	96F Well, PS Microplate, clear	Greiner bio-one	655098
	96F Well, Microwell SH, schwarz	Nunc	237108
Mikrozentrifugenröhrchen	1.5 Natural Flat Cap	Starlab	S1615-5500
		Sarstedt	S044301
	1.5 Amber Flat Cap	Starlab	S1615-5507
Nährmedium	RPMI 1640	Sigma	R 8758
		PAN Biothech	P04-16500
	D-MEM	Sigma	D5671
Antibiotika P/S Pipettenspitzen	Penicillin-Streptomycin-Lösung	Sigma	P 0781
	TipOne1-200 µL Yellow Pipette Tips	Starlab	S1111-0006
	TipOne101-1000 µL Yellow Pipette Tips	Starlab	S1111-2020
	1000–5000 µL Bulk, Natural Pipette Tips	Starlab	I1009-5000
Sterilfilter	FP 30/0,2 Ca-S (0.2 µM Celluloseacetat)	Whatman <sup>®</sup>	10462200
Trypsin-EDTA	Trypsin-EDTA-Lösung (1x)	Sigma	T 3924
		PAN Biothech	P10-023100SP
		PAN Biothech	P10-0231SP

## 8.2.2 Verwendeter Puffer

## Krebs-HEPES-Puffer (KHP) fünffach

Substanz	Summenformel	Molare Masse	Einwaage
		[g/mol]	[g]
Natriumchlorid	NaCl	58.44	17.330
Kaliumchlorid	KCl	74.55	0.876
Kaliumdihydrogenphosphat	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	136.09	0.408
Natriumhydrogencarbonat	NaHCO <sub>3</sub>	84.01	0.882
Glucose-Monohydrat	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	198.17	5.796
HEPES (freie Säure)	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	238.30	5.958
Aqua dest.	H <sub>2</sub> O	18.03	ad 500 mL

Nach Einwaage der benötigten Substanzen wurde ca. 450 mL Aqua dest. ergänzt und die Lösung mit 1 M Natronlauge bzw. 0.5 M Salzsäure auf pH 7.4 eingestellt. Anschließend wurde ad 500 mL mit Aqua dest. aufgefüllt, zu je 100 mL aliquotiert und bei -20 °C gelagert.

Ein Aliquot wurde bei Bedarf aufgetaut und unter Zusatz von 650 µL einer 1 M Calciumchlorid-Lösung und 600 µL einer 1 M Magnesiumsulfat-heptahydrat-Lösung mit Aqua dest. ad 500 mL verdünnt. Nachdem der pH-Wert abermals kontrolliert wurde, wurden Aliquots von je 50 mL hergestellt werden. Die Aliquots des einfachen KHPs wurden bis zur endgültigen Verwendung bei -20 °C gelagert und vor der Verwendung sterilfiltriert.

### **8.2.3 Zelllinien**

Alle beschriebenen Zelllinien waren bereits mit unterschiedlichen Passagegraden vorhanden und konnten direkt in Kultur genommen werden. Die 2008er und MDCKII Zelllinien wurden freundlicherweise von Prof. Dr. P. Borst (The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Niederlande) zur Verfügung gestellt. Dankenswerterweise wurden die MCF-7 Zelllinien von Herrn Dr. E. Schneider (Wadsworth Center, Albany, NY, USA) zur Verfügung gestellt.

#### **P-gp exprimierende Zellen: A2780, A2780 Adr**

Die Zelllinien A2780 und A2780 Adr wurden bei der European Collection of Cell Cultures (ECACC, Salsbury, Wiltshire, UK) erworben. Bei der sensitiven Zelllinie A2780 (ECACC No. 93112519) handelt es sich um eine humane, epitheliale Ovarialkarzinomzelllinie. Ausgehend von der sensitiven Zelllinie wurde die resistente Zelllinie A2780 Adr (ECACC No. 93112520) durch eine kontinuierliche Behandlung mit einer steigenden Dosis des Zytostatikums Doxorubicin erhalten. Für die Aufrechterhaltung des Resistenzgrades wurden die Zellen periodisch für eine oder mehrere Passagen mit einer finalen Endkonzentration von bis zu 1 µmol/L Doxorubicin behandelt. Beide Zelllinien wurden in RPMI 1640 Medium mit 10 % FKS und 1 % Antibiotika (entspricht 100 U Penicillin/ 0.1 mg Streptomycin) kultiviert.

#### **MRP1 exprimierende Zellen: 2008, 2008 MRP1**

Bei der 2008er Zelllinie handelt es sich um eine humane Ovarialkarzinomzelllinie. Mittels retroviraler Transfektion mit humaner cDNA wurden aus der sensitiven 2008er Linie die entsprechende 2008 MRP1 Linie erhalten [169]. Als Nährmedium wurde RPMI 1640 mit 10 % FKS und 1 % P/S verwendet. Zur Erhaltung der Resistenz von 2008 MRP1 wurden dem Medium 600 µg/mL Geneticinsulfat (G418) zugesetzt.

#### **MRP2 exprimierende Zellen: MDCKII, MDCKII MRP2**

Die MDCKII, eine spätere Passage der MDCK (Madin-Dabin Canine Kidney) Zelllinie, sind Nierenepithelzellen eines Cocker Spaniel. Mittels Transfektion wurde die resistente MDCKII MRP2 Linie erhalten [170]. Als Nährmedium wurde D-MEM Medium mit 10 % FKS und 1 % P/S eingesetzt. Zur Erhaltung der Resistenz von MDCKII MRP2 wurden dem Medium 600 µg/mL Geneticinsulfat (G418) zugesetzt.

### **BCRP exprimierende Zellen: MCF-7, MCF-7 MX**

Ausgehend von der humanen Mammakarzinomzelllinie MCF-7 wurden die resistenten MCF-7 MX durch eine kontinuierliche Behandlung mit dem Zytostatikum Mitoxantron erhalten [171]. Beide Zelllinien wurden in RPMI 1640 Medium mit 20 % FKS und 1 % Antibiotika kultiviert.

#### **8.2.4 Zellkultur**

##### **Allgemeine Angaben**

In Abhängigkeit von der benötigten Zellzahl wuchsen die Zellen in T75- (75 cm<sup>2</sup>) oder T175-Gewebekulturflaschen (175 cm<sup>2</sup>) bei 37 °C in 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre mit einer relativen Luftfeuchte von 96 %. Zum Ausschluss von Kontaminationen wurden alle zur Kultivierung der Zellen notwendigen Arbeitsschritte unter aseptischen Bedingungen an einer Werkbank mit laminarem Luftstrom durchgeführt. Verwendete Medien und Lösungen wurden in einem Wasserbad auf 37 °C temperiert.

##### **Wechsel des Nährmediums**

Je nach Dichtegrad des Zellrasens musste das Nährmedium alle 1-3 Tage gewechselt werden. Visuell konnte die Notwendigkeit eines Mediumwechsels anhand des durch pH-Erniedrigung des verbrauchten Mediums verursachten Farbumschlags des Indikators Phenolrot erkannt werden. Für T75-Flaschen wurden 15-20 mL und für T175-Flaschen 20-30 mL Medium verwendet.

##### **Subkultivierung von Zellen**

Bei einer Konfluenz von ca. 90 % des Zellrasens musste ein Teil in eine neue Gewebekulturflasche überführt werden. Zum Ablösen der Zellen wurde im ersten Schritt das alte Nährmedium entfernt. Anschließend wurde mit einer Trypsin-EDTA-Mischung gewaschen und mit einer frischen Mischung für 2-5 min bei 37 °C inkubiert. Die benötigte Inkubationszeit ist abhängig von der Zellart. Bei T75-Flaschen wurden 3 mL und bei T175-Flaschen 4 mL der Trypsin-EDTA-Mischung verwendet. Im Folgenden konnten die Zellen mit frischem Medium vom Flaschenboden gespült und suspendiert werden. Die Zellsuspension wurde in PP-Zentrifugenröhrchen überführt und bei 266 g und 4 °C für 4 min zentrifugiert. Der Überstand wurde entfernt und das vorhandene Zellpellet in frischem Nährmedium resuspendiert. Abschließend wurde in einer, mit Nährmedium gefüllten Flasche, ein definierter Volumenanteil (mindestens 7.5 %) an Zellsuspension gegeben.

### **Inkulturnahme von Zellen**

Ein Aliquot der betreffenden Zelllinie wurde aus dem flüssigen Stickstoff entnommen und direkt auf 37 °C erwärmt. Die resuspendierte Zellsuspension wurde anschließend ohne weitere zeitliche Verzögerung in eine mit 15-20 mL Nährmedium gefüllte T75-Gewebekulturflasche überführt und bei 37 °C für maximal 24 h inkubiert. Um vorhandenes DMSO des Kryomediums zu entfernen, wurde nach dem Anwachsen der Zellen das Nährmedium ausgetauscht.

### **Kryokonservierung von Zellen**

Da für die Kryokonservierung eine große Zellzahl erforderlich ist wurden die Zellen hierfür in T175-Flaschen kultiviert. Nach dem Ablösen der Zellen wurde das erhaltene Zellpellet mit 2.5 mL Nährmedium und 2.5 mL einer Mischung aus Fetalem Kälberserum (FKS) und 20 % DMSO resuspendiert und je 1 mL dieser Zellsuspension in spezielle Kryoröhrchen aliquotiert. Der 10 %ige DMSO-Anteil hemmte hierbei die Bildung von Eiskristallen beim Einfrieren. Abschließend wurden die Aliquots zunächst bei -80 °C eingefroren und anschließend im flüssigen Stickstoff gelagert.

### **Zellzahlbestimmung mittels CASY<sup>®</sup>1 Modell TT**

Zur Bestimmung der Zellzahl wurden 20 µL der zu bestimmenden Zellsuspension in 10 mL steril filtrierter Casy<sup>®</sup>ton-Lösung suspendiert und anschließend vermessen. Der Durchmesser der Innenkapillare betrug 150 µm. Das Intervall der festgelegten Zellgröße lag hier zwischen 8 µm und 40 µm.

## **8.2.5 Assays**

### **8.2.5.1 Generelle Arbeitsschritte**

#### **Verdünnungsreihen**

Die verwendeten Verdünnungsreihen der zu testenden Substanzen wurden ausgehend von einer 10 mM Stammlösung in DMSO hergestellt. Bei Bedarf wurde in höheren Konzentrationen Methanol zugesetzt. Als Lösungsmittel für die Verdünnungsreihen diente steril filtriertes Aqua dest.. KHP wurde nur für wenige Verbindungen (Indometacin, Cyclosporin A) gebraucht. Bei höheren Konzentrationen der Testsubstanzen wurde versucht, bezogen auf die Endkonzentration in den Mikrotiterplatten, einen Methanol-Gehalt von maximal 5 % und einen DMSO-Gehalt von 1 % nicht zu überschreiten.

#### **Herstellung der verwendeten Zellsuspension**

Die verschiedenen verwendeten Zelllinien wurden bis zu einer fast vollständigen Konfluenz kultiviert und wie in Kapitel 8.2.4 beschrieben geerntet. Zur Entfernung des Nährmediums wurde die Zellsuspension bei 266 g für 4 min bei 4 °C zentrifugiert, das überstehende Medium entfernt und das Zellpellet mit 5 mL KHP resuspendiert. Nach einer einmaligen Wiederholung des letzten Arbeitsschrittes wurde zur Resuspension auf 37 °C temperiertes KHP verwendet. Die Zellzahl der erhaltenen Zellsuspension wurde mittels CASY<sup>®</sup>1 Model TT ermittelt. Im Anschluss wurde die zur Einstellung der gewünschten Zelldichte benötigte Menge an Zellen in der für den Assay benötigten Menge an KHP (temperiert auf 37 °C) suspendiert. Zum Ausplattieren der Zellsuspension mit einer Multikanalpipette wurde diese vorsichtig in eine Pipettierschale überführt.

### 8.2.5.2 Calcein-AM Assay

#### P-gp exprimierende Zellen (A2780)

Anfangs wurden in die Vertiefung einer Mikrotiterplatte mit flachem Boden 10  $\mu\text{L}$  einer zehnfach konzentrierten Verdünnungsreihe der zu testenden Verbindung vorgelegt. Nach Zugabe von 90  $\mu\text{L}$  Zellsuspension (je Well  $\sim 30000$  Zellen) folgte eine Inkubationsphase von 30 min bei 37 °C in 5 %  $\text{CO}_2$ -Atmosphäre. Anschließend wurden in jedes Well 33  $\mu\text{L}$  einer 1.25  $\mu\text{M}$  Calcein-AM Lösung (Endkonzentration 0.31  $\mu\text{M}$ ) gegeben und die Platte unmittelbar zur Messung in den Microplatereader überführt.

#### MRP1 exprimierende Zellen (2008)

Es wurden pro Well 10  $\mu\text{L}$  einer zehnfach konzentrierten Verdünnungsreihe der Testsubstanz und 20  $\mu\text{L}$  einer 50  $\mu\text{M}$  XR9577 Lösung zur Blockierung anderer möglicher Transporter vorgelegt. Nach Zugabe von 70  $\mu\text{L}$  Zellsuspension (je Well  $\sim 30000$  Zellen) folgte eine Inkubationsphase von 30 min bei 37 °C in 5 %  $\text{CO}_2$ -Atmosphäre. Nach erfolgter Inkubation wurden in jedes Well 33  $\mu\text{L}$  der 1.25  $\mu\text{M}$  Calcein-AM Lösung gegeben und die Platte zur Messung in den Microplatereader gestellt.

#### Einstellung der verwendeten Reader

Scan Modus:	<i>Plate</i>
Inkubator:	<i>37 °C</i>
Anzahl der Zyklen:	<i>60</i>
Zyklusdauer:	<i>60 sec</i>
Anzahl der Lichtblitze:	<i>10 sec<sup>-1</sup></i>
Intervall zwischen zwei Reihen:	<i>0.5 sec</i>
Vermessung der Mikrotiterplatte:	<i>horizontal</i>
Exzitationswellenlänge:	<i>485 nm</i>
Emissionswellenlänge:	<i>520 nm</i>
Gain FLUOstar <sup>®</sup> :	<i>1700</i>
Gain POLARstar <sup>®</sup> :	<i>32</i>
Required Value:	<i>20 %</i>

#### Auswertung

Der Abzug der Puffer-Werte von den entsprechenden Zell-Werten im zeitlichen Verlauf der Kinetik und die Ermittlung der Fluoreszenzsteigung (im Intervall zwischen min 10 und min 30) für jedes Well erfolgte mittels Microsoft<sup>®</sup> Excel. Durch Auftragung der erhaltenen Steigungen (Ordinate) gegen die logarithmische Modulatorkonzentration (Abszisse) konnten anschließend mit GraphPad Prism 5 über einer nichtlinearen Regression sigmoidale Dosis-Wirkungs-Kurven erstellt werden.

### 8.2.5.3 Hoechst 33342 Assay

Es wurde in jedes Well einer schwarzen Mikrotiterplatte mit flachem Boden 10  $\mu\text{L}$  einer zehnfach konzentrierten Verdünnungsreihe der zu testenden Modulatoren vorgelegt. Nach Zugabe von 90  $\mu\text{L}$  Zellsuspension (je Well  $\sim 27000$  Zellen) folgte eine Inkubationsphase von 30 min bei 37 °C in 5 %  $\text{CO}_2$ -Atmosphäre. Nach erfolgter Inkubation wurden in jedes Well 20  $\mu\text{L}$  einer 6  $\mu\text{M}$  Hoechst 33342 Lösung (Endkonzentration 1  $\mu\text{M}$ ) pipettiert und die Platten unmittelbar zur Messung in den Microplate-Reader gestellt.

#### Einstellung der verwendeten Reader

Scan Modus:	<i>Plate</i>
Inkubator:	<i>37 °C</i>
Anzahl der Zyklen:	<i>120</i>
Zyklusdauer:	<i>60 sec</i>
Anzahl der Lichtblitze:	<i>10 sec<sup>-1</sup></i>
Intervall zwischen zwei Reihen:	<i>0.5 sec</i>
Vermessung der Mikrotiterplatte:	<i>horizontal</i>
Exzitationswellenlänge:	<i>355 nm</i>
Emissionswellenlänge:	<i>460 nm</i>
Gain FLUOstar <sup>®</sup> :	<i>1600-1800</i>
Gain POLARstar <sup>®</sup> :	<i>37</i>
Required Value:	<i>20 %</i>

#### Auswertung

Der Abzug der Puffer-Werte von den entsprechenden Zell-Werten im zeitlichen Verlauf der Kinetik erfolgte mittels Microsoft<sup>®</sup> *Excel*. Im Folgenden wurden die Fluoreszenz-Plateau-Werte der einzelnen Wells ermittelt, indem ein Mittelwert aus den letzten 10 Datenpunkten gebildet wurde. Durch Auftragung der erhaltenen Fluoreszenzniveaus (Ordinate) gegen die logarithmische Modulatorkonzentration (Abszisse) konnten anschließend mit *GraphPad Prism 5* über eine nichtlineare Regression sigmoidale Dosis-Wirkungs-Kurven erstellt werden.

## 8.3 Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen

### 8.3.1 Software

Die Moleküle wurden mit MOE 2009.10 (Molecular Operating Environment; Chemical Computing Group Inc., Montreal, Canada) gezeichnet und energieminiert. Ebenso wurden hiermit die stochastische Konformationssuche, die Pharmacophore Elucidation und das Flexible Alignment durchgeführt. Als Kraftfeld wurde MMFF94x verwendet.

Das Simulated Annealing und die CoMFA und CoMSIA wurden mit dem Programm SYBYL, (Version 8.0, 2007; Tripos Inc., 1699 S. Hanley Road, St. Louis, MO 63944, USA) durchgeführt.

### 8.3.2 Stochastische Konformationssuche

Eingang in die Datenbank: **221, 222, 223, 229, 230, 224, 225, 226, 227, 228, 234, 233, 236, 235, 209, 75, 219, 220.**

#### Einstellungen:

- Stochastic
- rejection limit: 100
- iteration limit: 10000
- rms gradient: 0.005
- mm iteration limit: 500
- allow amide bond rotatio: yes
- allow unconstrained double bond rotation: yes
- invert unconstrained sp<sup>3</sup> stereo centers: yes
- enforce chair conformations: yes
- rmsd limit: 0.25 include hydrogens
- strain cutoff: 7 + separate strain energy by stereo class
- conformation limit: 10000

Anschließend erfolgte eine Energieminimierung unter Generierung einer neuen Datenbank. Diese Methode der Konformationssuche wurde drei Mal wiederholt.

### 8.3.3 Pharmacophore Elucidation

Die energieminierten Konformationen fanden Eingang in die Pharmacophore Elucidation. Dieses Verfahren wurde für jede erhaltene Datenbank durchgeführt (n= 3).

#### Einstellungen:

csearch: As-Is; ccluster: 0.1 (Unique); csave: (none); activity: P-gp = **236**, **235**; BCRP >4 M; scheme: Unified; coverage: 0.9; maxfeatures: 5; qspacing: 0.6; qcluster: 1.25; o\_aro: 0; o\_lpa: 0

Tabelle 8.1: Featureeinstellung (f) der Phamacophore Elucidation

<b>f_exp:</b>	<b>f_limit</b>	<b>f_rad</b>	<b>f_label</b>
Aro PiR	1-3	1.4	R
Hyd	0-3	1.4	H
Don2	-	1	d
Acc2	-	1	a
ML2	0	1	m
Cat	-	1.4	+
Ani	-	1.4	-
O2	-	1.4	O
CN2	-	1.4	N

### 8.3.4 Template

Die erhaltenen Modelle aus der Phamacophore Elucidation wurden anschließend durch zwei Ausschlusskriterien reduziert:

- P-gp: cover= all active molecules; overlap  $\geq 1.930$
- BCRP: cover= all active molecules; overlap  $\geq 9.500$

**222** bzw. **235** wurde als Standardmolekül ausgesucht und daher aus allen Modellen extrahiert. Nach einer erneuten Energieminimierung wurde aus den Konformationen von **222** bzw. **235** die energieärmste bestimmt. Im Anschluss konnte mit dem ermittelten Template ein Alignment der gegenüber P-gp bzw. BCRP aktiven Verbindungen erstellt werden.

### 8.3.5 Alignment

Für P-gp diente **235** als Template und Ausgangspunkt.

Eingang: die gegenüber P-gp aktiven fünf Verbindungen ( $pEC_{50} > 5$ ); **222**, **224**, **236**, **235**, **209**.

- **222**, **236**: Ersatz des Linkers an Position 5; PotentialFix der übrigen Strukturen außer des Linkers einschließlich des verbundenen Aromaten; FlexibleAlignment.
- **209**: Ersatz von N gegen C an Position 2; PotentialFix der übrigen Strukturen außer des Linkers einschließlich des verbundenen Aromaten; FlexibleAlignment.
- **224**: Ersatz des Linkers an Position 5; PotentialFix der übrigen Strukturen außer des Linkers einschließlich des verbundenen Aromaten; Template **222**; FlexibleAlignment.

Für BCRP diente **222** als Template und Ausgangspunkt.

Eingang: die gegenüber BCRP aktiven elf Verbindungen ( $pEC_{50} > 4$ ); **221, 222, 223, 229, 224, 226, 228, 236, 235, 209, 75**.

- **221, 226, 75**: manuelle Überlagerung.
- **223, 229**: gesamtes PotentialFix; Löschen der Methoxy-Reste; Einbringen des Substituenten mit anschließender Energieminimierung.
- **228**: Ersatz des Benzyl- gegen einen tert-Butyl-Rest an Position 1; PotentialFix der übrigen Strukturen außer des neuen Restes; FlexibleAlignment.
- **224, 236, 235**: Ersatz des Linkers an Position 5; PotentialFix der übrigen Strukturen außer des Linkers einschließlich des verbundenen Aromaten; FlexibleAlignment.
- **209**: Ersatz von N gegen C an Position 2; PotentialFix der übrigen Strukturen außer des Linkers einschließlich des verbundenen Aromaten; FlexibleAlignment.

### Einstellung Flexible Alignment

Als verwendete Templates wurden **222** bzw. **235** absolut fixiert. Ansonsten wurden die Standardeinstellungen beibehalten:

- IterationLimit: 200; FailureLimit: 20; EnergyCutoff: 15
- CalculateForcefieldChargesPriorSearch: yes
- StochasticConformationSearch: yes
- Settings...: standardsettings

Die beste, übereinstimmende Konformation der zu bestimmenden Verbindung wurde übernommen.

### 8.3.6 Pharmakophor-Erstellung mittels Consensus

Tabelle 8.2: Tabellarische Darstellung der Einstellungen, Ergebnisse und Modifizierungen für Alignment V1 (P-gp; BCRP).

	<b>P-gp</b>	<b>BCRP</b>
<i>Einstellungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>input: moe (all avtive EC50<math>\geq</math>5;)</li> <li>active: visible Atoms;</li> <li>inactive: none; treshold: 0</li> <li>tolerance: 1.3;</li> <li>threshold: 100%;</li> <li>consensus score: first conformation per molecule</li> </ul>	
<i>Schema</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unified -</li> </ul>	
<i>Resultate und Modifikationen</i>	f1 hyd (gelöscht) f2 pin (gelöscht) f3 pin (gelöscht) f4 pin (gelöscht) f5 pin (gelöscht) f6 acc2 f7 pin (gelöscht) f8 pin (gelöscht) f9 aro/hyd (radius: 1.0) f10 hyd/don (gelöscht) f11 pin (gelöscht) f12 pin (gelöscht) f13 aro/hyd (R:1.0) f14 aro/hyd (R: 1.0) f15 aro/acc f16 acc/don (R: 1.8; zentriert) f17 aro/hyd (R: 1.7; zentriert)	f1 pin (gelöscht) f2 pin (gelöscht) f3 pin (gelöscht) f4 pin (gelöscht) f5 acc2 (R: 0.5) f6 hyd/don (gelöscht) f7 pin (gelöscht) f8 aro (gelöscht hyd; R: 0.7) f9 pin (gelöscht) f10 hyd (aro added; R: 1.0; centered on tert-butyl) f11 aro/hyd (gelöscht hyd; R: 1.0) f12 aro/acc (R: 1.0) f13 don (acc added; R: 1.8) f14 aro/acc (gelöscht hyd/acc; R: 1.0)
<i>Ergebnis</i>	<i>alle aufgezählten Eigenschaften sind als essentiell definiert</i>	
	f1 acc2 (R: 0.5) f2 aro (R: 1.0) f3 aro (auf R: 1.0) f4 aro/acc (R: 1.0) f5 aro (R: 1.0) f6 don/acc (R: 1.8) f7 aro/hyd (R: 1.7)	f1 acc2 (R: 0.5) f2 aro (R: 1.0) f3 aro/hyd (auf R: 1.0) f4 aro/acc (R: 1.0) f5 aro (R: 1.0) f6 don/acc (R: 1.8) f7 aro (R: 1.0)

### 8.3.7 CoMFA und CoMSIA

#### CoMFA (standard)

- field: tripos standard; dielectric: distance; smoothing: none; drop electrostatic: within steric cutoff for each row; cutoffs: 30.0 kcal/mol; transition: smooth; region: create automatically.

#### CoMSIA (standard)

- attenuation factor 0.3

#### Kreuzvalidierung (Leave One Out-LOO)

- components: scaling: comfa standard; samples used: yes

Tabelle 8.3: Tabellarische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse der durchgeführten Kreuzvalidierung für Alignment A und Alignment B der elf aktiven Verbindungen.

Felder	LOO A		LOO B	
	q <sup>2</sup>	n	q <sup>2</sup>	n
<i>CoMFA</i>				
b	-0.036	1	-0.060	1
e	-0.086	1	-0.093	1
s	-0.049	3	-0.054	3
<i>CoMSIA</i>				
a	-0.254	1	-0.116	2
d	-0.166	3	-0.151	2
d a	-0.242	2	-0.153	5
e	-0.199	1	-0.229	1
e a	-0.098	2	-0.077	2
e d	-0.146	1	-0.146	1
e h	-0.633	1	-0.658	1
e h a	-0.487	1	-0.491	1
e h d	-0.351	9	-0.359	9
e h d a	-0.196	9	-0.190	9
h	-1.634	1	-1.623	1
h a	-0.687	2	-0.763	1
h d	-0.222	9	-0.226	9
h d a	-0.106	9	-0.063	9
s	-0.115	1	-0.135	1
s a	-0.124	2	-0.050	2
<b>s d</b>	<b>0.272</b>	<b>9</b>	<b>0.261</b>	<b>9</b>
s e	-0.143	1	-0.176	1
s e a	-0.084	2	-0.092	1
s e d	-0.05	9	-0.058	9
s e h	-0.508	1	-0.524	1
s e h a	-0.414	1	-0.404	1
s e h d	-0.310	9	-0.319	9
s e h d a	-0.177	9	-0.171	9
s h	-0.941	1	-0.943	1
s h a	-0.589	1	-0.572	1
s h d	-0.203	9	-0.211	9

Tabelle 8.4: Tabellarische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse der durchgeführten Kreuzvalidierung für Alignment A und Alignment B unter Ausschluss von **223**.

Felder	LOO A		LOO B	
	q <sup>2</sup>	n	q <sup>2</sup>	n
<i>CoMFA</i>				
B	-0.080	1	-0.140	1
E	-0.086	4	-0.134	1
S	-0.086	4	-0.076	4
<i>CoMSIA</i>				
A	-0.319	1	-0.083	2
D	-0.153	4	-0.102	3
d a	-0.330	1	-0.073	2
E	-0.106	1	-0.172	1
e a	-0.111	2	-0.063	1
e d	-0.069	2	-0.078	1
e h	<b>0.248</b>	<b>4</b>	<b>0.240</b>	<b>6</b>
e h a	<b>0.230</b>	<b>5</b>	<b>0.207</b>	<b>5</b>
e h d	<b>0.136</b>	<b>6</b>	<b>0.146</b>	<b>7</b>
e h d a	<b>0.106</b>	<b>6</b>	<b>0.123</b>	<b>7</b>
H	<b>0.560</b>	<b>6</b>	<b>0.560</b>	<b>6</b>
h a	<b>0.478</b>	<b>5</b>	<b>0.505</b>	<b>5</b>
h d	<b>0.243</b>	<b>6</b>	<b>0.251</b>	<b>8</b>
h d a	<b>0.162</b>	<b>6</b>	<b>0.229</b>	<b>7</b>
S	-0.292	1	-0.323	1
s a	-0.256	1	-0.119	1
s d	0.075	6	0.08	7
s e	-0.112	1	-0.185	1
s e a	-0.117	1	-0.098	1
s e d	-0.067	6	-0.043	7
s e h	<b>0.203</b>	<b>4</b>	<b>0.217</b>	<b>6</b>
s e h a	<b>0.194</b>	<b>5</b>	<b>0.179</b>	<b>7</b>
s e h d	<b>0.136</b>	<b>5</b>	<b>0.142</b>	<b>7</b>
s e h d a	<b>0.107</b>	<b>6</b>	<b>0.124</b>	<b>7</b>
s h	<b>0.498</b>	<b>4</b>	<b>0.501</b>	<b>4</b>
s h a	<b>0.430</b>	<b>5</b>	<b>0.455</b>	<b>7</b>
s h d	<b>0.219</b>	<b>6</b>	<b>0.222</b>	<b>7</b>

Felder: b: beide; s: sterisch; e: elektrostatisch; h: hydrophob; a: Wasserstoffbrücken Akzeptor; d: Wasserstoffbrücken Donor.

Statistische Parameter: q<sup>2</sup>: kreuzvalidierter quadrierter Korrelationskoeffizient; n: optimale Anzahl an Komponenten.

---

## 9 Referenzen

- [1] Dean, M.; Rzhetsky, A.; Allikmets, R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* **2001**, *11*, 1156-1166.
- [2] Dean, M.; Annilo, T. Evolution of the ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily in vertebrates. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **2005**, *6*, 123-142.
- [3] Lockhart, A. C.; Tirona, R. G.; Kim, R. B. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in cancer and chemotherapy. *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 685-698.
- [4] Allikmets, R.; Gerrard, B.; Hutchinson, A.; Dean, M. Characterization of the human ABC superfamily: isolation and mapping of 21 new genes using the expressed sequence tags database. *Hum. Mol. Genet.* **1996**, *5*, 1649-1655.
- [5] Higgins, C. F. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu. Rev. Cell Biol.* **1992**, *8*, 67-113.
- [6] Linton, K. J. Structure and function of ABC transporters. *Physiology (Bethesda)* **2007**, *22*, 122-130.
- [7] Borst, P.; Elferink, R. O. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu. Rev. Biochem.* **2002**, *71*, 537-592.
- [8] Leslie, E. M.; Deeley, R. G.; Cole, S. P. C. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2005**, *204*, 216-237.
- [9] Deeley, R. G.; Westlake, C.; Cole, S. P. C. Transmembrane transport of endo- and xenobiotics by mammalian ATP-binding cassette multidrug resistance proteins. *Physiol. Rev.* **2006**, *86*, 849-899.
- [10] Higgins, C. F. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters. *Nature* **2007**, *446*, 749-757.
- [11] Schinkel, A. H.; Jonker, J. W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2003**, *55*, 3-29.
- [12] Thews G, Mutschler E, Vaupel P Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart **1999**, 5. Aufl. .
- [13] Szakács, G.; Paterson, J. K.; Ludwig, J. A.; Booth-Genthe, C.; Gottesman, M. M. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 219-234.
- [14] Raub, T. J. P-glycoprotein recognition of substrates and circumvention through rational drug design. *Mol. Pharm.* **2006**, *3*, 3-25.
- [15] Szakács, G.; Váradi, A.; Ozvegy-Laczka, C.; Sarkadi, B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 379-393.

- [16] Upton, R. N. Cerebral uptake of drugs in humans. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2007**, *34*, 695-701.
- [17] Varma, M. V. S.; Ashokraj, Y.; Dey, C. S.; Panchagnula, R. P-glycoprotein inhibitors and their screening: a perspective from bioavailability enhancement. *Pharmacol. Res.* **2003**, *48*, 347-359.
- [18] Krishnamurthy, P.; Schuetz, J. D. Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, *46*, 381-410.
- [19] Juliano, R. L.; Ling, V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, *455*, 152-162.
- [20] Chen, C. J.; Chin, J. E.; Ueda, K.; Clark, D. P.; Pastan, I.; Gottesman, M. M.; Roninson, I. B. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. *Cell* **1986**, *47*, 381-389.
- [21] Loo, T. W.; Bartlett, M. C.; Clarke, D. M. Processing mutations located throughout the human multidrug resistance P-glycoprotein disrupt interactions between the nucleotide binding domains. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 38395-38401.
- [22] Wiese, M.; Pajeva, I. K. Structure-activity relationships of multidrug resistance reversers. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 685-713.
- [23] Loo, T. W.; Clarke, D. M. Location of the rhodamine-binding site in the human multidrug resistance P-glycoprotein. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 44332-44338.
- [24] Loo, T. W.; Bartlett, M. C.; Clarke, D. M. Substrate-induced conformational changes in the transmembrane segments of human P-glycoprotein. Direct evidence for the substrate-induced fit mechanism for drug binding. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 13603-13606.
- [25] Loo, T. W.; Clarke, D. M. Do drug substrates enter the common drug-binding pocket of P-glycoprotein through "gates"? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *329*, 419-422.
- [26] Pleban, K.; Kopp, S.; Csaszar, E.; Peer, M.; Hrebicek, T.; Rizzi, A.; Ecker, G. F.; Chiba, P. P-glycoprotein substrate binding domains are located at the transmembrane domain/transmembrane domain interfaces: a combined photoaffinity labeling-protein homology modeling approach. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67*, 365-374.
- [27] Shapiro, A. B.; Ling, V. Positively cooperative sites for drug transport by P-glycoprotein with distinct drug specificities. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *250*, 130-137.
- [28] Shapiro, A. B.; Fox, K.; Lam, P.; Ling, V. Stimulation of P-glycoprotein-mediated drug transport by prazosin and progesterone. Evidence for a third drug-binding site. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *259*, 841-850.
- [29] Martin, C.; Berridge, G.; Higgins, C. F.; Mistry, P.; Charlton, P.; Callaghan, R. Communication between multiple drug binding sites on P-glycoprotein. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 624-632.
- [30] Eckford, P. D. W.; Sharom, F. J. ABC efflux pump-based resistance to chemotherapy drugs. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2989-3011.
- [31] Pajeva, I. K.; Globisch, C.; Wiese, M. Structure-function relationships of multidrug resistance P-glycoprotein. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2523-2533.

- [32] Aller, S. G.; Yu, J.; Ward, A.; Weng, Y.; Chittaboina, S.; Zhuo, R.; Harrell, P. M.; Trinh, Y. T.; Zhang, Q.; Urbatsch, I. L.; Chang, G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science* **2009**, *323*, 1718-1722.
- [33] Hipfner, D. R.; Almquist, K. C.; Leslie, E. M.; Gerlach, J. H.; Grant, C. E.; Deeley, R. G.; Cole, S. P. Membrane topology of the multidrug resistance protein (MRP). A study of glycosylation-site mutants reveals an extracytosolic NH<sub>2</sub> terminus. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 23623-23630.
- [34] Cole, S. P.; Bhardwaj, G.; Gerlach, J. H.; Mackie, J. E.; Grant, C. E.; Almquist, K. C.; Stewart, A. J.; Kurz, E. U.; Duncan, A. M.; Deeley, R. G. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* **1992**, *258*, 1650-1654.
- [35] Bakos E; Hegedüs, T.; Holló, Z.; Welker, E.; Tusnády, G. E.; Zaman, G. J.; Flens, M. J.; Váradi, A.; Sarkadi, B. Membrane topology and glycosylation of the human multidrug resistance-associated protein. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 12322-12326.
- [36] Bakos, E.; Evers, R.; Szakács, G.; Tusnády, G. E.; Welker, E.; Szabó, K.; de Haas, M.; van Deemter, L.; Borst, P.; Váradi, A.; Sarkadi, B. Functional multidrug resistance protein (MRP1) lacking the N-terminal transmembrane domain. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 32167-32175.
- [37] Zhang, D.; Nunoya, K.; Vasa, M.; Gu, H.; Theis, A.; Cole, S. P. C.; Deeley, R. G. Transmembrane helix 11 of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1): identification of polar amino acids important for substrate specificity and binding of ATP at nucleotide binding domain 1. *Biochemistry* **2004**, *43*, 9413-9425.
- [38] Büchler, M.; König, J.; Brom, M.; Kartenbeck, J.; Spring, H.; Horie, T.; Keppler, D. cDNA cloning of the hepatocyte canalicular isoform of the multidrug resistance protein, cMrp, reveals a novel conjugate export pump deficient in hyperbilirubinemic mutant rats. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 15091-15098.
- [39] Ito, K.; Suzuki, H.; Hirohashi, T.; Kume, K.; Shimizu, T.; Sugiyama, Y. Molecular cloning of canalicular multispecific organic anion transporter defective in EHBR. *Am. J. Physiol.* **1997**, *272*, G16-22.
- [40] Cui, Y.; König, J.; Buchholz, J. K.; Spring, H.; Leier, I.; Keppler, D. Drug resistance and ATP-dependent conjugate transport mediated by the apical multidrug resistance protein, MRP2, permanently expressed in human and canine cells. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55*, 929-937.
- [41] Allikmets, R.; Schriml, L. M.; Hutchinson, A.; Romano-Spica, V.; Dean, M. A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 5337-5339.
- [42] Doyle, L. A.; Yang, W.; Abruzzo, L. V.; Krogmann, T.; Gao, Y.; Rishi, A. K.; Ross, D. D. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 15665-15670.
- [43] Wang, H.; Lee, E.; Cai, X.; Ni, Z.; Zhou, L.; Mao, Q. Membrane topology of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) determined by epitope insertion and immunofluorescence. *Biochemistry* **2008**, *47*, 13778-13787.
- [44] Velamakanni, S.; Wei, S. L.; Janvilisri, T.; van Veen, H. W. ABCG transporters: structure, substrate specificities and physiological roles : a brief overview. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2007**, *39*, 465-471.

- [45] McDevitt, C. A.; Collins, R. F.; Conway, M.; Modok, S.; Storm, J.; Kerr, I. D.; Ford, R. C.; Callaghan, R. Purification and 3D structural analysis of oligomeric human multidrug transporter ABCG2. *Structure* **2006**, *14*, 1623-1632.
- [46] Kage, K.; Tsukahara, S.; Sugiyama, T.; Asada, S.; Ishikawa, E.; Tsuruo, T.; Sugimoto, Y. Dominant-negative inhibition of breast cancer resistance protein as drug efflux pump through the inhibition of S-S dependent homodimerization. *Int. J. Cancer* **2002**, *97*, 626-630.
- [47] van Herwaarden, A. E.; Schinkel, A. H. The function of breast cancer resistance protein in epithelial barriers, stem cells and milk secretion of drugs and xenotoxins. *Trends Pharmacol. Sci.* **2006**, *27*, 10-16.
- [48] Higgins, C. F.; Linton, K. J. The ATP switch model for ABC transporters. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 918-926.
- [49] Senior, A. E.; al-Shawi, M. K.; Urbatsch, I. L. The catalytic cycle of P-glycoprotein. *FEBS Lett.* **1995**, *377*, 285-289.
- [50] Al-Shawi, M. K.; Polar, M. K.; Omote, H.; Figler, R. A. Transition state analysis of the coupling of drug transport to ATP hydrolysis by P-glycoprotein. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 52629-52640.
- [51] Sauna, Z. E.; Ambudkar, S. V. Evidence for a requirement for ATP hydrolysis at two distinct steps during a single turnover of the catalytic cycle of human P-glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 2515-2520.
- [52] Sauna, Z. E.; Nandigama, K.; Ambudkar, S. V. Exploiting reaction intermediates of the ATPase reaction to elucidate the mechanism of transport by P-glycoprotein (ABCB1). *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 26501-26511.
- [53] Callaghan, R.; Ford, R. C.; Kerr, I. D. The translocation mechanism of P-glycoprotein. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 1056-1063.
- [54] Wang, E.; Barecki-Roach, M.; Johnson, W. W. Elevation of P-glycoprotein function by a catechin in green tea. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *297*, 412-418.
- [55] Sharom, F. J.; Yu, X.; DiDiodato, G.; Chu, J. W. Synthetic hydrophobic peptides are substrates for P-glycoprotein and stimulate drug transport. *Biochem. J.* **1996**, *320 ( Pt 2)*, 421-428.
- [56] Kondratov, R. V.; Komarov, P. G.; Becker, Y.; Ewenson, A.; Gudkov, A. V. Small molecules that dramatically alter multidrug resistance phenotype by modulating the substrate specificity of P-glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 14078-14083.
- [57] Eytan, G. D.; Regev, R.; Oren, G.; Assaraf, Y. G. The role of passive transbilayer drug movement in multidrug resistance and its modulation. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 12897-12902.
- [58] Broxterman, H. J.; Pinedo, H. M.; Kuiper, C. M.; Kaptein, L. C.; Schuurhuis, G. J.; Lankelema, J. Induction by verapamil of a rapid increase in ATP consumption in multidrug-resistant tumor cells. *FASEB J.* **1988**, *2*, 2278-2282.
- [59] Starling, J. J.; Shepard, R. L.; Cao, J.; Law, K. L.; Norman, B. H.; Kroin, J. S.; Ehlhardt, W. J.; Baughman, T. M.; Winter, M. A.; Bell, M. G.; Shih, C.; Gruber, J.; Elmquist, W. F.; Dantzig, A. H. Pharmacological characterization of LY335979: a potent cyclopropyl-dibenzosuberane modulator of P-glycoprotein. *Adv. Enzyme Regul.* **1997**, *37*, 335-347.

- 
- [60] Martin, C.; Berridge, G.; Mistry, P.; Higgins, C.; Charlton, P.; Callaghan, R. The molecular interaction of the high affinity reversal agent XR9576 with P-glycoprotein. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 403-411.
- [61] Dayan, G.; Jault, J. M.; Baubichon-Cortay, H.; Baggetto, L. G.; Renoir, J. M.; Baulieu, E. E.; Gros, P.; Di Pietro, A. Binding of steroid modulators to recombinant cytosolic domain from mouse P-glycoprotein in close proximity to the ATP site. *Biochemistry* **1997**, *36*, 15208-15215.
- [62] Boumendjel, A.; Baubichon-Cortay, H.; Trompier, D.; Perrotton, T.; Di Pietro, A. Anti-cancer multidrug resistance mediated by MRP1: recent advances in the discovery of reversal agents. *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 453-472.
- [63] Boumendjel, A.; Macalou, S.; Ahmed-Belkacem, A.; Blanc, M.; Di Pietro, A. Acridone derivatives: design, synthesis, and inhibition of breast cancer resistance protein ABCG2. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2892-2897.
- [64] Wu, C.; Calcagno, A. M.; Ambudkar, S. V. Reversal of ABC drug transporter-mediated multidrug resistance in cancer cells: evaluation of current strategies. *Curr. Mol. Pharmacol.* **2008**, *1*, 93-105.
- [65] Ecker, G.; Huber, M.; Schmid, D.; Chiba, P. The importance of a nitrogen atom in modulators of multidrug resistance. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 791-796.
- [66] Seelig, A. A general pattern for substrate recognition by P-glycoprotein. *Eur. J. Biochem.* **1998**, *251*, 252-261.
- [67] Shukla, S.; Wu, C.; Ambudkar, S. V. Development of inhibitors of ATP-binding cassette drug transporters: present status and challenges. *Expert Opin Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 205-223.
- [68] Ross, D. D. Modulation of drug resistance transporters as a strategy for treating myelodysplastic syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Haematol* **2004**, *17*, 641-651.
- [69] Robert, J.; Jarry, C. Multidrug resistance reversal agents. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4805-4817.
- [70] Möllmann, L. Synthese und Variationen von P-Glykoprotein-Modulatoren. Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2006**.
- [71] Leyers, S. Funktionelle Untersuchungen der Multidrug-Resistance-Associated Proteins (MRP) 1 und 2. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2009**.
- [72] Hamada, A.; Miyano, H.; Watanabe, H.; Saito, H. Interaction of imatinib mesilate with human P-glycoprotein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *307*, 824-828.
- [73] Dohse, M.; Scharenberg, C.; Shukla, S.; Robey, R. W.; Volkmann, T.; Deeken, J. F.; Brendel, C.; Ambudkar, S. V.; Neubauer, A.; Bates, S. E. Comparison of ATP-binding cassette transporter interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib. *Drug. Metab. Dispos.* **2010**, *38*, 1371-1380.
- [74] Burger, H.; van Tol, H.; Boersma, A. W. M.; Brok, M.; Wiemer, E. A. C.; Stoter, G.; Nooter, K. Imatinib mesylate (STI571) is a substrate for the breast cancer resistance protein (BCRP)/ABCG2 drug pump. *Blood* **2004**, *104*, 2940-2942.
- [75] Klinkhammer, W. Design, Synthese und 3D-QSAR neuartiger P-gp-Modulatoren. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2006**.
-

- [76] Park, K. K.; Oh, C. H.; Joung, W. K. Sodium Dithionite Reduction of Nitroarenes Using Viologen as an Electron Phase-Transfer Catalyst. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7445-7446.
- [77] Yang, D.; Fokas, D.; Li, J.; Yu, L.; Baldino, C. M. A Versatile Method for the Synthesis of Benzimidazoles from o-Nitroanilines and Aldehydes in One Step via a Reductive Cyclization. *Synthesis* **2004**, *1*, 47-56.
- [78] Hasegawa, M.; Nishigaki, N.; Washio, Y.; Kano, K.; Harris, P. A.; Sato, H.; Mori, I.; West, R. I.; Shibahara, M.; Toyoda, H.; Wang, L.; Nolte, R. T.; Veal, J. M.; Cheung, M. Discovery of novel benzimidazoles as potent inhibitors of TIE-2 and VEGFR-2 tyrosine kinase receptors. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4453-4470.
- [79] Becker, Berger, Domschke, Fanghänel, Faust, Fischer, Gentz, Gewalt, Gluch, Mayer, Müller, Pavel, Schmidt, Schollberg, Schwetlick, Seiler, Zeppenfeld Organikum. WILEY-VCH Verlag GmbH **2001**, 21. Aufl. .
- [80] Fekner, T.; Gallucci, J.; Chan, M. K. Ruffling-induced chirality: synthesis, metalation, and optical resolution of highly nonplanar, cyclic, benzimidazole-based ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 223-236.
- [81] Frédérick, R.; Robert, S.; Charlier, C.; de Ruyck, J.; Wouters, J.; Pirotte, B.; Masereel, B.; Pochet, L. 3,6-disubstituted coumarins as mechanism-based inhibitors of thrombin and factor Xa. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7592-7603.
- [82] Mahboobi, S.; Uecker, A.; Sellmer, A.; Cénac, C.; Höcher, H.; Pongratz, H.; Eichhorn, E.; Hufsky, H.; Trümpler, A.; Sicker, M.; Heidel, F.; Fischer, T.; Stocking, C.; Elz, S.; Böhmer, F.; Dove, S. Novel bis(1H-indol-2-yl)methanones as potent inhibitors of FLT3 and platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3101-3115.
- [83] Cee, V. J.; Albrecht, B. K.; Geuns-Meyer, S.; Hughes, P.; Bellon, S.; Bready, J.; Caenepeel, S.; Chaffee, S. C.; Coxon, A.; Emery, M.; Fretland, J.; Gallant, P.; Gu, Y.; Hodous, B. L.; Hoffman, D.; Johnson, R. E.; Kendall, R.; Kim, J. L.; Long, A. M.; McGowan, D.; Morrison, M.; Olivieri, P. R.; Patel, V. F.; Polverino, A.; Powers, D.; Rose, P.; Wang, L.; Zhao, H. Alkynylpyrimidine amide derivatives as potent, selective, and orally active inhibitors of Tie-2 kinase. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 627-640.
- [84] Beaulieu, P. L.; Bousquet, Y.; Gauthier, J.; Gillard, J.; Marquis, M.; McKercher, G.; Pellerin, C.; Valois, S.; Kukulj, G. Non-nucleoside benzimidazole-based allosteric inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase: inhibition of subgenomic hepatitis C virus RNA replicons in Huh-7 cells. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6884-6892.
- [85] Harapanhalli, R. S.; McLaughlin, L. W.; Howell, R. W.; Rao, D. V.; Adelstein, S. J.; Kassis, A. I. [125I/127I]IodoHoechst 33342: Synthesis, DNA Binding, and Biodistribution. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4804-4809.
- [86] Ladziata, U.; Kuposov, A. Y.; Lo, K. Y.; Willging, J.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. Synthesis, structure, and chemoselective reactivity of N-(2-iodylphenyl)acylamides: hypervalent iodine reagents bearing a pseudo-six-membered ring scaffold. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7127-7131.
- [87] Corner, E.; Organ, M. G. A Microcapillary System for Simultaneous, Parallel Microwave-Assisted Synthesis. *Chemistry, A Eur. J.* **2005**, *11*, 7223-7227.

- [88] Peleg-Shulman, T.; Laudon, M.; Daily, D.; Preparation of substituted aryl-indole compounds and their kynurenine/kynuramine-like metabolites as therapeutic agents. *PCT Int. App.* **2008**, WO 2008041140 A2 20080410.
- [89] Marugán, J. J.; Manthey, C.; Anaclerio, B.; Lafrance, L.; Lu, T.; Markotan, T.; Leonard, K. A.; Crysler, C.; Eisennagel, S.; Dasgupta, M.; Tomczuk, B. Design, synthesis, and biological evaluation of novel potent and selective alphavbeta3/alphavbeta5 integrin dual inhibitors with improved bioavailability. Selection of the molecular core. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 926-934.
- [90] Ognyanov, V. I.; Balan, C.; Bannon, A. W.; Bo, Y.; Dominguez, C.; Fotsch, C.; Gore, V. K.; Klionsky, L.; Ma, V. V.; Qian, Y.; Tamir, R.; Wang, X.; Xi, N.; Xu, S.; Zhu, D.; Gava, N. R.; Treanor, J. J. S.; Norman, M. H. Design of potent, orally available antagonists of the transient receptor potential vanilloid 1. Structure-activity relationships of 2-piperazin-1-yl-1H-benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3719-3742.
- [91] Porcari, A. R.; Devivar, R. V.; Kucera, L. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. Design, synthesis, and antiviral evaluations of 1-(substituted benzyl)-2-substituted-5,6-dichlorobenzimidazoles as nonnucleoside analogues of 2,5,6-trichloro-1-(beta-D-ribofuranosyl)benzimidazole. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1252-1262.
- [92] Ramström, H.; Bourotte, M.; Philippe, C.; Schmitt, M.; Haiech, J.; Bourguignon, J. Heterocyclic bis-cations as starting hits for design of inhibitors of the bifunctional enzyme histidine-containing protein kinase/phosphatase from *Bacillus subtilis*. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2264-2275.
- [93] Kikugawa, Y. A Facile N-Alkylation of Imidazoles and Benzimidazole. *Synthesis* **1981**, , 124-125.
- [94] Yale, H.; Bristol, J. A. Quaternary derivatives from 2-aminobenzimidazole and 2-phenylethyl- and phenoxy halides. *J. Hetero. Chem.* **1978**, *15*, 505-507.
- [95] Simonov, A. M.; Pozharskii, A. F. Benzimidazole derivatives. XV. Synthesis and amination of N-alkylbenzimidazoles. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1964**, *34*, 1572-1574.
- [96] Pozharskii, A. F.; Kuz'menko, V. V.; Simonov, A. M. o-Dimethoxy effect in a Chichibabin reaction. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1971**, *7*, 1105-1111.
- [97] Lewis, K.; Casadei, G.; Prodrug antibiotic screens. *US Pat. Appl. Publ.* **2008**, US 2008027044 A1 20080131.
- [98] Holloway, G. A.; Baell, J. B.; Fairlamb, A. H.; Novello, P. M.; Parisot, J. P.; Richardson, J.; Watson, K. G.; Street, I. P. Discovery of 2-iminobenzimidazoles as a new class of trypanothione reductase inhibitor by high-throughput screening. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1422-1427.
- [99] Barreca, M. L.; Rao, A.; De Luca, L.; Iraci, N.; Monforte, A.; Maga, G.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Chimirri, A. Discovery of novel benzimidazolones as potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors active against wild-type and mutant HIV-1 strains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1956-1960.
- [100] Bianchi, I.; La Porta, E.; Barlocco, D.; Raveglia, L. F. Solid-phase convergent synthesis of a benzimidazolone library via the combination of two smaller arrays of carboxylic acids and secondary amines. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 835-845.
- [101] Bonfanti, J.; Meyer, C.; Doublet, F.; Fortin, J.; Muller, P.; Queguiner, L.; Gevers, T.; Janssens, P.; Szel, H.; Willebrords, R.; Timmerman, P.; Wuyts, K.; van Remoortere, P.;

- Janssens, F.; Wigerinck, P.; Andries, K. Selection of a respiratory syncytial virus fusion inhibitor clinical candidate. 2. Discovery of a morpholinopropylaminobenzimidazole derivative (TMC353121). *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 875-896.
- [102] Raju, B.; Nguyen, N.; Holland, G. W. Solution-phase parallel synthesis of substituted benzimidazoles. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 320-328.
- [103] Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. Cascade coupling/cyclization process to N-substituted 1,3-dihydrobenzimidazol-2-ones. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4291-4294.
- [104] Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. Efficient Synthesis of Ureas by Direct Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Amines. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4741-4750.
- [105] Tapia, I.; Alonso-Cires, L.; López-Tudanca, P. L.; Mosquera, R.; Labeaga, L.; Innerarity, A.; Orjales, A. 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-carboxamides with selective affinity for the 5-HT(4) receptor: synthesis and structure-affinity and structure-activity relationships of a new series of partial agonist and antagonist derivatives. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2870-2880.
- [106] Barchéath, S. D.; Tawatao, R. I.; Corr, M.; Carson, D. A.; Cottam, H. B. Inhibitors of apoptosis in lymphocytes: synthesis and biological evaluation of compounds related to pifithrin- $\alpha$ . *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6409-6422.
- [107] Anisimova, V. A.; Spasov, A. A.; Kucheryavenko, A. F.; Panchenko, T. I.; Ostrovskii, O. V. Synthesis and Pharmacological Activity of 2-(Hetaryl)-imidazo[1,2-a]benzimidazoles. *Pharm Chem* **2002**, *36*, 528-534.
- [108] Anisimova, V. A.; Levchenko, M. V.; Pozharskii, A. F. Imidazo[1,2-a]benzimidazole derivatives. 22. Synthesis of 2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazoles from 3-(2-hydroxyethyl)-2-iminobenzimidazolines. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1986**, *7*, 918-925.
- [109] Anisimova, V. A.; Simonov, A. M. Imidazo [1,2-a] Benzimidazole derivatives. X Nitration of 2,9-disubstituted imidazo[1,2-a]benzimidazole. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1975**, *2*, 258-262.
- [110] Simonov, A. M.; Anisimova, V. A. Synthesis and transformation of imidazo[1,2-a]benzimidazole derivatives. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1968**, *6*, 1102-1104.
- [111] Suzuki, S.; Kotake, M.; Miyamoto, M.; Kawahara, T.; Kajiwara, A.; Hishinuma, I.; Okano, K.; Miyazawa, S.; Clark, R.; Ozaki, F.; Sato, N.; Shinoda, M.; Kamada, A.T.; Itaru, M.; Fumiyo-shi, N.; Yoshimitsu, T.; Taro, O.; Yoshiaki, I.O.; Tanaka, H.; Musya, T.; Kogushi, M.; Kawa-da, T.; Matsuoka, T.; Kobayashi, H.; Chiba, K.; Kimura, A.; Ono, N.; Preparation of 2-iminoimidazole derivatives as platelet aggregation inhibitors. *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 2002088094 A1 20021107.
- [112] Eicher, Roth Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen. Georg Thieme Verlag Stuttgart **1986**, 1. Aufl. .
- [113] Kanyonyo, M.; Govaerts, S. J.; Hermans, E.; Poupaert, J. H.; Lambert, D. M. 3-Alkyl-(5,5'-diphenyl)imidazolidineiones as new cannabinoid receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2233-2236.
- [114] Ooms, F.; Wouters, J.; Oscari, O.; Happaerts, T.; Bouchard, G.; Carrupt, P.; Testa, B.; Lambert, D. M. Exploration of the pharmacophore of 3-alkyl-5-arylimidazolidinediones

- as new CB(1) cannabinoid receptor ligands and potential antagonists: synthesis, lipophilicity, affinity, and molecular modeling. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1748-1756.
- [115] Shia, K.; Li, W.; Chang, C.; Hsu, M.; Chern, J.; Leong, M. K.; Tseng, S.; Lee, C.; Lee, Y.; Chen, S.; Peng, K.; Tseng, H.; Chang, Y.; Tai, C.; Shih, S. Design, synthesis, and structure-activity relationship of pyridyl imidazolidinones: a novel class of potent and selective human enterovirus 71 inhibitors. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1644-1655.
- [116] Ogura, H.; Takayanagi, H.; Yamazaki, Y.; Yonezawa, S.; Takagi, H. Studies on heterocyclic compounds. 10 Synthesis of some imidazol (1,2-a)benzimidazoles with potent analgetic activities. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 923-926.
- [117] Mase, T.; Arima, H.; Tomioka, K.; Yamada, T.; Murase, K. Imidazo[2,1-b]benzothiazoles. 2. New immunosuppressive agents. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 386-394.
- [118] Schiffmann, R.; Neugebauer, A.; Klein, C. D. Metal-mediated inhibition of Escherichia coli methionine aminopeptidase: structure-activity relationships and development of a novel scoring function for metal-ligand interactions. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 511-522.
- [119] Ruiz, V. R.; Corma, A.; Sabater, M. J. New route for the synthesis of benzimidazoles by a one-pot multistep process with mono and bifunctional solid catalysts. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 730-735.
- [120] Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Otokesh, S.; Baghbanzadeh, M. Selective synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-1,3-benzimidazoles in water at ambient temperature. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2557-2560.
- [121] Chari, M.; Shobha, D.; Kenawy, E.; Al-Deyab, S.; Reddy, S. B. V.; Vinu, A. Nanoporous aluminosilicate catalyst with 3D cage-type porous structure as an efficient catalyst for the synthesis of benzimidazole derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5195-5199.
- [122] Chakrabarty, M.; Karmakar, S.; Mukherji, A.; Arima, S.; Harigaya, Y. Application of sulfamic acid as an eco-friendly catalyst in an expedient synthesis of benzimidazoles. *Heterocycles* **2006**, *68*, 957-974.
- [123] Tawar, U.; Jain, A. K.; Dwarakanath, B. S.; Chandra, R.; Singh, Y.; Chaudhury, N. K.; Khaitan, D.; Tandon, V. Influence of phenyl ring disubstitution on bisbenzimidazole and terbenzimidazole cytotoxicity: synthesis and biological evaluation as radioprotectors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3785-3792.
- [124] Tawar, U.; Jain, A. K.; Chandra, R.; Singh, Y.; Dwarakanath, B. S.; Chaudhury, N. K.; Good, L.; Tandon, V. Minor groove binding DNA ligands with expanded A/T sequence length recognition, selective binding to bent DNA regions and enhanced fluorescent properties. *Biochemistry* **2003**, *42*, 13339-13346.
- [125] Müller, H. Funktionelle Untersuchungen des ABC-Transporters P-Glykoprotein. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2007**.
- [126] Tanada, M.; Tsujita, S.; Sasaki, S. Design of new bidentate ligands constructed of two Hoechst 33258 units for discrimination of the length of two A3T3 binding motifs. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 125-134.
- [127] Robles, J.; McLaughlin, L. W. DNA Triplex Stabilization Using a Tethered Minor Groove Binding Hoechst 33258 Analogue. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6014-6021.
- [128] Charles, E. S.; Rao, K. V.; Sharma, S.; Iyer, R. N. Synthesis of substituted benzamides, benzimidazoles and benzoxazines as potential anthelmintic and antimicrobial agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1982**, *315*, 97-103.

- [129] Iemura, R.; Kawashima, T.; Fukuda, T.; Ito, F.; Tsukamoto, G. Synthesis of 2-(4-Substituted-1-piperazinyl)benzimidazole as H1-Antihistamine Agents. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1178-1183.
- [130] Song, A.; Lam, K. S. Parallel solid-phase synthesis of 2-arylamino-6H-pyrano[2,3-f]benzimidazole-6-ones. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8605-8612.
- [131] Ozden, S.; Atabey, D.; Yildiz, S.; Göker, H. Synthesis, potent anti-staphylococcal activity and QSARs of some novel 2-anilinobenzazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1390-1402.
- [132] Abramovitch, R. A.; Singer, G. M. Direct alkyl and aryl amination of heteroaromatic nitrogen compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5672-5673.
- [133] Müller, H.; Klinkhammer, W.; Kassack, M. U.; Eckstein, N.; Wiese, M. Novel modulators to overcome P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in tumor cells. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* **2004**, *42*, 644-645.
- [134] Müller, H.; Pajeva, I. K.; Globisch, C.; Wiese, M. Functional assay and structure-activity relationships of new third-generation P-glycoprotein inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2448-2462.
- [135] Pick, A.; Müller, H.; Wiese, M. Structure-activity relationships of new inhibitors of breast cancer resistance protein (ABCG2). *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8224-8236.
- [136] Häcker, H.; Leyers, S.; Wiendlocha, J.; Gütschow, M.; Wiese, M. Aromatic 2-(thio)ureidocarboxylic acids as a new family of modulators of multidrug resistance-associated protein 1: synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4586-4595.
- [137] Parish, C. R. Fluorescent dyes for lymphocyte migration and proliferation studies. *Immunol. Cell Biol.* **1999**, *77*, 499-508.
- [138] Olson, D. P.; Taylor, B. J.; Ivy, S. P. Detection of MRP functional activity: calcein AM but not BCECF AM as a Multidrug Resistance-related Protein (MRP1) substrate. *Cytometry* **2001**, *46*, 105-113.
- [139] Feller, N.; Broxterman, H. J.; Währer, D. C.; Pinedo, H. M. ATP-dependent efflux of calcein by the multidrug resistance protein (MRP): no inhibition by intracellular glutathione depletion. *FEBS Lett.* **1995**, *368*, 385-388.
- [140] Essodaigui, M.; Broxterman, H. J.; Garnier-Suillerot, A. Kinetic analysis of calcein and calcein-acetoxymethylester efflux mediated by the multidrug resistance protein and P-glycoprotein. *Biochemistry* **1998**, *37*, 2243-2250.
- [141] Shapiro, A. B.; Ling, V. Reconstitution of drug transport by purified P-glycoprotein. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 16167-16175.
- [142] Ifergan, I.; Shafran, A.; Jansen, G.; Hooijberg, J. H.; Scheffer, G. L.; Assaraf, Y. G. Folate deprivation results in the loss of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) expression. A role for BCRP in cellular folate homeostasis. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 25527-25534.
- [143] Clark, R.; Kerr, I. D.; Callaghan, R. Multiple drugbinding sites on the R482G isoform of the ABCG2 transporter. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *149*, 506-515.
- [144] GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., San Diego, USA.

- 
- [145] Todeschini R, Consonni V Molecular Descriptors for Chemoinformatics. WILEY-VCH Verlag GmbH **2009**, 2. Auflg..
- [146] Höltje HD, Sippl W, Rognan D, Folkers G Molecular Modeling. WILEY-VCH Verlag GmbH **2003**, 2. Auflg..
- [147] MOE (Molecular Operating Environment), Chemical Computing Group Inc., Montreal, Canada.
- [148] SYBYL, Tripos Inc., 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO 63114-2917.
- [149] Tripos, Tripos Bookshelf, Inc..
- [150] Langer T, Hoffmann RD Pharmacophores and Pharmacophore Searches. WILEY-VCH Verlag GmbH **2006**, 1. Auflg..
- [151] Labute, P.; Williams, C.; Feher, M.; Sourial, E.; Schmidt, J. M. Flexible alignment of small molecules. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1483-1490.
- [152] Cramer, R. D.; Patterson, D. E.; Bunce, J. D. Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). 1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins. *J. Am. Chem. SOC* **1988**, *110*, 5959-5967.
- [153] Klebe, G.; Abraham, U.; Mietzner, T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4130-4146.
- [154] Clark, M.; Cramer, R. D. The Probability of Chance Correlation Using Partial Least Squares (PLS). *Quant. Struct.-Act. Relat* **1993**, *12*, 137-145.
- [155] Sterz, K.; Möllmann, L.; Jacobs, A.; Baumert, D.; Wiese, M. Activators of P-glycoprotein: Structure-activity relationships and investigation of their mode of action. *Chem. Med. Chem.* **2009**, *4*, 1897-1911.
- [156] Sterz, K. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (in Arbeit).
- [157] Mueller, H.; Kassack, M. U.; Wiese, M. Comparison of the usefulness of the MTT, ATP, and calcein assays to predict the potency of cytotoxic agents in various human cancer cell lines. *J. Biomol. Screen* **2004**, *9*, 506-515.
- [158] Marighetti, F. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (in Arbeit).
- [159] Taniguchi, K.; Wada, M.; Kohno, K.; Nakamura, T.; Kawabe, T.; Kawakami, M.; Kogotani, K.; Okumura, K.; Akiyama, S.; Kuwano, M. A human canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene is overexpressed in cisplatin-resistant human cancer cell lines with decreased drug accumulation. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 4124-4129.
- [160] Conseil, G.; Deeley, R. G.; Cole, S. P. C. Polymorphisms of MRP1 (ABCC1) and related ATP-dependent drug transporters. *Pharmacogenet. Genomics* **2005**, *15*, 523-533.
- [161] Sarkadi, B.; Homolya, L.; Hollo, Z.; Assay and reagent kit for evaluation of multi-drug resistance in cells. *US Pat. Appl. Publ.* **2001**, US 6277655 B1.
- [162] Nicolle, E.; Boumendjel, A.; Macalou, S.; Genoux, E.; Ahmed-Belkacem, A.; Carrupt, P.; Di Pietro, A. QSAR analysis and molecular modeling of ABCG2-specific inhibitors. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2009**, *61*, 34-46.

- [163] Neri, S.; Mariani, E.; Meneghetti, A.; Cattini, L.; Facchini, A. Calcein-acetyoxymethyl cytotoxicity assay: standardization of a method allowing additional analyses on recovered effector cells and supernatants. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2001**, *8*, 1131-1135.
- [164] Hammett, L. P. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96-103.
- [165] Kellogg, G. E.; Abraham, D. J. Hydrophobicity: is LogPo/w more than the sum of its parts? *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 651-661.
- [166] Dearden, J. C. Partitioning and lipophilicity in quantitative structure-activity relationships. *Environ. Health Perspect.* **1985**, *61*, 203-228.
- [167] Tiwari, A. K.; Sodani, K.; Wang, S.; Kuang, Y.; Ashby, C. R. J.; Chen, X.; Chen, Z. Nilotinib (AMN107, Tasigna) reverses multidrug resistance by inhibiting the activity of the ABCB1/Pgp and ABCG2/BCRP/MXR transporters. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 153-161.
- [168] Armarego, Lin Chin Chai Purification of Laboratory Chemicals. Butterworth-Heinemann, Elsevier Science **2003**, 5. Auflg..
- [169] Hooijberg, J. H.; Broxterman, H. J.; Kool, M.; Assaraf, Y. G.; Peters, G. J.; Noordhuis, P.; Scheper, R. J.; Borst, P.; Pinedo, H. M.; Jansen, G. Antifolate resistance mediated by the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2532-2535.
- [170] Evers, R.; Kool, M.; van Deemter, L.; Janssen, H.; Calafat, J.; Oomen, L. C.; Paulusma, C. C.; Oude Elferink, R. P.; Baas, F.; Schinkel, A. H.; Borst, P. Drug export activity of the human canalicular multispecific organic anion transporter in polarized kidney MDCK cells expressing cMOAT (MRP2) cDNA. *J. Clin. Invest.* **1998**, *101*, 1310-1319.
- [171] Volk, E. L.; Rohde, K.; Rhee, M.; McGuire, J. J.; Doyle, L. A.; Ross, D. D.; Schneider, E. Methotrexate cross-resistance in a mitoxantrone-selected multidrug-resistant MCF7 breast cancer cell line is attributable to enhanced energy-dependent drug efflux. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 3514-3521.

## 10 Anhang

### 10.1 Abkürzungsverzeichnis

<b>a</b>	Wasserstoffbrücken Akzeptor (3D-QSAR)
<b>ABC</b>	ATP-Binding-Cassette
<b>Äq.</b>	Stoffmengen Äquivalente
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat
<b>ADME</b>	Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion
<b>Adr</b>	Adriamycin (Synonym von Doxorubicin)
<b>APT</b>	Attached Proton Test (NMR)
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>b</b>	beide Felder (3D-QSAR)
<b>BCRP</b>	Breast Cancer Resistance Protein
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>DNS</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>CDI</b>	Carbonyldiimidazol
<b>CoMFA</b>	Comparative Molecular Field Analysis
<b>CoMSIA</b>	Comparative Molecular Similarity Indices Analysis
<b>d</b>	Dublett (NMR) oder Wasserstoffbrücken Donor (3D-QSAR)
<b>dd</b>	Dublett vom Dublett (NMR)
<b>dt</b>	Dublett vom Triplett (NMR)
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
<b>DCM</b>	Dichlormethan
<b>DMF</b>	Dimethylformamid
<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxid
<b>DMSO-d6</b>	Dimethylsulfoxid deuteriert (NMR)
<b>DSC</b>	Disuccinimidylcarbonat
<b>e</b>	elektrostatisches Feld
<b>EC<sub>50</sub></b>	mittlere effektive Konzentration
<b>EtOH</b>	Ethanol
<b>FKS</b>	Fötale Kälberserum
<b>FTC</b>	Fumitremorgin C
<b>GSH</b>	Glutathion
<b>ggf.</b>	gegebenfalls
<b>h</b>	Stunde (hour) oder hydrophobes Feld (3D-QSAR)
<b>HEPES</b>	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure
<b>kat.</b>	katalytische
<b>KHP</b>	Krebs-HEPES-Puffer
<b>LiAlH<sub>4</sub></b>	Lithiumaluminiumhydrid
<b>LMO</b>	Leave Many Out Kreuzvalidierung
<b>LOO</b>	Leave One Out Kreuzvalidierung
<b>Lsg.</b>	Lösung

---

<b>m</b>	<b>M</b> ultiplett (NMR)
<b>MDR</b>	<b>M</b> ultidrug- <b>R</b> esistenz
<b>MeOH</b>	Methanol
<b>min</b>	<b>M</b> inute
<b>MRP</b>	<b>M</b> ultidrug <b>R</b> esistance associated <b>P</b> roteine
<b>MSD</b>	<b>M</b> embrane <b>S</b> panning <b>D</b> omain
<b>MTT</b>	(3-(4,5-Dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
<b>MX</b>	<b>M</b> itoxanthron
<b>n</b>	optimale Anzahl an Komponenten (3D-QSAR)
<b>n.a.</b>	<b>n</b> icht <b>a</b> ktiv
<b>Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub></b>	Natriumdithionit
<b>NBD</b>	<b>N</b> ukleotidbindungs <b>d</b> omäne
<b>Pd/C</b>	<b>P</b> alladium/ <b>K</b> ohle
<b>P-gp</b>	<b>P</b> - <b>G</b> lykoprotein
<b>P<sub>i</sub></b>	<b>P</b> hosphat
<b>ppm</b>	<b>p</b> arts <b>p</b> er <b>m</b> illion
<b>PLS</b>	<b>P</b> artial <b>L</b> east <b>S</b> quares
<b>P/S</b>	<b>P</b> enicillin/ <b>S</b> treptomycin
<b>POCl<sub>3</sub></b>	Phosphoroxchlorid
<b>Pos.</b>	<b>P</b> osition
<b>PPS</b>	<b>P</b> oly <b>p</b> hosphorsäure
<b>q</b>	<b>Q</b> uartett (NMR)
<b>qi</b>	<b>Q</b> uintett (NMR)
<b>QSAR</b>	<b>Q</b> uantitative- <b>S</b> truktur- <b>A</b> ctivity- <b>R</b> elationships
<b>refl.</b>	<b>R</b> eflux
<b>rt</b>	<b>R</b> aum <b>t</b> emperatur
<b>s</b>	sterisches Feld (3D-QSAR) oder <b>S</b> ingulett (NMR)
<b>SAR</b>	<b>S</b> truktur- <b>A</b> ctivity- <b>R</b> elationships
<b>SD</b>	<b>S</b> tandard <b>a</b> bweichung
<b>sec</b>	Sekunde ( <b>s</b> econd)
<b>sep</b>	<b>S</b> eptett (NMR)
<b>t</b>	<b>T</b> riplett (NMR)
<b>tt</b>	<b>T</b> riplett vom <b>T</b> riplett (NMR)
<b>TEA</b>	<b>T</b> riethylamin
<b>THF</b>	<b>T</b> etrahydrofuran
<b>TKI</b>	<b>T</b> yrosinkinaseinhibitor
<b>vgl.</b>	<b>v</b> erg <b>l</b> eiche
<b>w.E.</b>	<b>w</b> illkürlich <b>E</b> inheit
<b>z.B.</b>	zum <b>B</b> eispiel
<b>ZP</b>	<b>Z</b> wischen <b>p</b> rodukt

## 10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Liste bekannter humaner ABC-Transporter, modifiziert nach Dean <i>et al.</i> [1, 11]. ..... - 3 -
Tabelle 1.2:	Durch genetische Defekte humaner ABC-Gene verursachte Erkrankungen [1]. ..... - 4 -
Tabelle 1.3:	Beispiele von Arzneistoffen, die von P-gp (ABCB1, MDR1) als Substrat erkannt und transportiert werden. Modifiziert nach Schinkel <i>et al.</i> und Varma <i>et al.</i> [11, 17]. ..... - 5 -
Tabelle 1.4:	Tabelle mit einer Auswahl der derzeit in klinischen Studien befindlichen MDR-Inhibitoren modifiziert nach Shukla <i>et al.</i> [67]. ..... - 15 -
Tabelle 3.1:	Liste synthetisierter o-Nitroaniline. .... - 27 -
Tabelle 3.2:	Liste synthetisierter 2-Aminobenzimidazole. Mit „*“ bezeichnete Verbindung wurde ebenfalls kommerziell erworben. .... - 29 -
Tabelle 3.3:	Liste der <i>NI</i> -substituierten 1,3-Dihydro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-one. Die mit „*“ deklarierten Verbindungen wurden durch Alkylierung von <b>90</b> hergestellt. .... - 34 -
Tabelle 3.4:	Isolierte <i>N3</i> -methylierte Ethanone als Zwischenprodukte der korrespondierenden 9 <i>H</i> -Imidazo[1,2- <i>a</i> ]benzimidazole. .... - 36 -
Tabelle 3.5:	Als Inhibitoren synthetisierte Ethanone. .... - 37 -
Tabelle 3.6:	Variationen des Linkers an Position 1. .... - 39 -
Tabelle 3.7:	Synthetisierte 1,3-disubstituierte 1,3-Dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-one ( <b>157</b> ). .... - 40 -
Tabelle 3.8:	Synthetisierte von 9 <i>H</i> -Imidazo[1,2- <i>a</i> ]benzimidazole. .... - 42 -
Tabelle 3.9:	Mittels reduktiver Zyklisierung dargestellte 2-Aryl-1 <i>H</i> -benzimidazole. .... - 46 -
Tabelle 3.10:	Direkt synthetisierte 2-(Arylamino)-1 <i>H</i> -benzimidazole. .... - 49 -
Tabelle 3.11:	Liste der von <b>231</b> ausgehend synthetisierten Verbindungen. .... - 51 -
Tabelle 6.1:	Ergebnisse der 9 <i>H</i> -Imidazo[1,2- <i>a</i> ]benzimidazole, getestet an A2780 Adr Zellen mittels des Daunorubicin-Assays. Mit * markierte Substanzen wurden während des Diploms hergestellt. .... - 68 -
Tabelle 6.2:	Ergebnisse der 2-Aryl-1 <i>H</i> -benzimidazole, getestet an A2780 Adr Zellen mittels des Daunorubicin-Assays. „n.a.“ bezeichnet nicht aktiv. Mit * deklarierte Substanzen zeigen teilweise einen biphasischen Kurvenverlauf. Mit ** bezifferte Substanzen sind kommerziell erworben. Bei mit *** markierten Verbindungen ist eine unspezifische Fluoreszenzabnahme in A2780 Wildtyp zu beobachten; eine Aktivierung ist jedoch aufgrund von Ergebnissen des Rhodamin 123 Assays zu vermuten. .... - 69 -
Tabelle 6.3:	Aktivitätswerte der von Dr. Stefan Leyers getesteten Ethanone. Als „n.a.“ bezeichnet bedeutet, dass die betreffende Verbindung entweder inaktiv oder toxisch ist. Als Testsystem diente der Calcein AM Assay. Es sind die pEC <sub>50</sub> -Werte als Mittelwerte aus mindestens drei unabhängigen Versuchen angegeben. .... - 76 -
Tabelle 6.4:	Ergebnisse des Calcein-AM Assays an 2008 MRP1 Zellen. Angegeben sind die Mittelwerte von drei unabhängigen Versuchen. Als Standard diente anfangs Cyclosporin A (pEC <sub>50</sub> = 5,35 ± 0,05), später <b>129</b> [71, 161]. .... - 81 -
Tabelle 6.5:	Biologische Aktivität der 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazole gegenüber P-gp und MRP1. Als Testsystem diente der Calcein-AM Assay. Es werden die pEC <sub>50</sub> -Werte ± SD als Mittelwerte aus mindestens drei unabhängigen Versuchen angegeben. Mit „n.a.“ bezifferte Verbindungen besitzen keine Aktivität an dem Transporter (pEC <sub>50</sub> < 4) und „n.b.“ bezifferte wurden nicht getestet. Als Standard diente für P-gp Verapamil (pEC <sub>50</sub> = 5,16 ± 0,04) und für MRP1 <b>129</b> (pEC <sub>50</sub> = 5,90 ± 0,02) [71, 134]. .... - 84 -
Tabelle 6.6:	Vergleich der im Calcein-AM Assay mit 2008 MRP1 ermittelten pEC <sub>50</sub> -Werte mit den vorhergesagten Aktivitätswerten unter Verwendung ausgewählter 3D-QSAR Modelle.- 85 -

Tabelle 6.7:	Erhaltene Aktivitätsdaten für BCRP im Vergleich zu den bereits ermittelten P-gp- und MRP1-Daten (Tabelle 6.3 bis Tabelle 6.5). Als Testsystem diente der Hoechst 33342 Assay unter Verwendung von MCF-7 MX Zellen. Als Standard diente XR9577 ( $pEC_{50} = 6,05 \pm 0,06$ ) [135]. ..... - 86 -
Tabelle 6.8:	Hemmwirkung der 2-Arylamino-1H-benzimidazole an P-gp und BCRP. Die Verbindungen waren gegenüber MRP1 inaktiv. Als Testsystem diente der Calcein AM Assay für P-gp und MRP1. Der Hoechst 33342 Assay wurde für BCRP verwendet. Es sind die $pEC_{50}$ -Werte $\pm$ SD als Mittelwerte aus mindestens drei unabhängigen Versuchen angegeben. Mit „n.a.“ bezifferte Verbindungen besitzen keine Aktivität bezüglich des Transporters ( $pEC_{50} < 4$ ). Als Standard diente für P-gp Verapamil ( $pEC_{50} = 5,16 \pm 0,04$ ) für MRP1 <b>129</b> und für BCRP XR9577 ( $pEC_{50} = 6,05 \pm 0,06$ ) [71, 134, 135]. ..... - 90 -
Tabelle 6.9:	Tabellarische Darstellung der im positiven Bereich liegenden Ergebnisse der durchgeführten Leave-One-Out Kreuzvalidierung für Alignment A und Alignment B ohne Verbindung <b>223</b> . ..... - 98 -
Tabelle 8.1:	Featureeinstellung (f) der Phamacophore Elucidation ..... - 264 -
Tabelle 8.2:	Tabellarische Darstellung der Einstellungen, Ergebnisse und Modifizierungen für Alignment V1 (P-gp; BCRP). ..... - 266 -
Tabelle 8.3:	Tabellarische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse der durchgeführten Kreuzvalidierung für Alignment A und Alignment B der elf aktiven Verbindungen. .... - 267 -
Tabelle 8.4:	Tabellarische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse der durchgeführten Kreuzvalidierung für Alignment A und Alignment B unter Ausschluss von <b>223</b> . ..... - 268 -

### 10.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Schematische Darstellung eines typischen ABC-Transporters nach Linton <i>et al.</i> [6]. <b>X</b> stellt ein Substrat dar. ....	- 2 -
Abbildung 1.2:	Topologiemodell von P-Glykoprotein. ....	- 6 -
Abbildung 1.3:	Topologiemodell von MRP1 und MRP2. ....	- 8 -
Abbildung 1.4:	Topologiemodell von BCRP. ....	- 9 -
Abbildung 1.5:	Schematische Darstellung des ATP-Switch Modells, eines Transportzyklus von P-gp nach Higgins und Linton [48]. Durch Bindung des Substrates in <b>Schritt 1</b> werden zwei Moleküle ATP gebunden ( <b>Schritt 2</b> ). Nach dem Konformationswechsel der TMDs wird das Substrat extrazellulär freigegeben und die beiden ATPs hydrolysiert ( <b>Schritt 3</b> ). Am Ende des Zyklus nimmt somit das Protein wieder die basale Form ein ( <b>Schritt 4</b> ). .	- 10 -
Abbildung 1.6:	Pharmakophormodell von Hoechst 33342 modifiziert nach Pajeva <i>et al.</i> bestehend aus drei hydrophoben Zentren (H <sub>1,3</sub> ) und jeweils einer Wasserstoffbrücken-Donor (D) und Akzeptor Funktion (A). DS und AS sind die jeweiligen korrespondierenden Donor- und Akzeptor-Punkte [31]. ....	- 12 -
Abbildung 1.7:	Prominente Vertreter verschiedener Inhibitor Klassen. ....	- 14 -
Abbildung 2.1:	Ausgangspunkt synthetisierter Modulatoren. <b>2</b> und <b>3</b> erwiesen sich als Inhibitoren von P-gp & MRP1/2 und <b>1</b> als P-gp-Aktivator. Zusätzlich wurde für <b>3</b> eine inhibitorische Wirkung gegenüber MRP1 und MRP2 gefunden. ....	- 17 -
Abbildung 2.2:	Syntheseziele ausgehend von <b>QB11</b> und <b>Hoechst 33342</b> . Unten links: Modifikationen der <i>9H</i> -Imidazo[1,2-a]benzimidazole ( <b>4</b> ). Unten rechts: Minimierung des Hoechst 33342 Templates ( <b>5</b> ). ....	- 18 -
Abbildung 2.3:	Syntheseziele ausgehend von <b>3</b> . Mitte: Schematischer Aufbau der Verbindungsklasse. Rechts: Ableitung einer potentiellen Leitstruktur ( <b>6</b> ). ....	- 19 -
Abbildung 2.4:	Leitstruktur ( <b>8</b> ) etwaiger Inhibitoren für P-gp und BCRP. oben: Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib (links) und Nilotinib (rechts). Mitte: Schematischer Aufbau der Verbindungsklasse (dunkelgrau: Aromat; hellgrau: Linker). Unten: Grundstruktur synthetisierter Zwischenprodukte ( <b>7</b> ) mit Ableitung einer potentiellen Leitstruktur ( <b>8</b> ). ...	- 20 -
Abbildung 3.1:	Darstellung der wesentlichen Synthesestrategie. Oben: <i>2</i> -(Arylamino)- <i>1H</i> -benzimidazole ( <b>8</b> , Y= NH) und <i>2,3</i> -Dihydro- <i>1H</i> -benzimidazole ( <b>6</b> ) mit angestrebten inhibitorischen Eigenschaften. Mitte: Ausgangsverbindungen ( <b>9</b> , <b>12</b> ) bzw. Syntheseintermediate ( <b>9</b> ) und wichtige isolierte und charakterisierte Zwischenprodukte ( <b>10</b> , <b>11</b> ). Unten: <i>9H</i> -Imidazo[1,2-a]benzimidazole ( <b>13</b> ) und <i>2</i> -Aryl- <i>1H</i> -benzimidazole ( <b>5</b> ) mit aktivierendem Einfluss. ....	- 21 -
Abbildung 3.2:	Beschrittene Wege zur Reduktion einer Nitroverbindung ( <b>14</b> ): (i) 4 bar H <sub>2</sub> , Pd/C; MeOH oder THF; rt; 12 h (ii) Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; EtOH, H <sub>2</sub> O; refl.; 15-30 min. ....	- 22 -
Abbildung 3.3:	Zu erwartende Nebenreaktionen während der katalytischen Hydrierung von <b>A</b> : benzyliche Amine ( <b>16</b> ). <b>B</b> : Alkene ( <b>20</b> ). (i) H <sub>2</sub> 4 bar, Pd/C; MeOH oder THF; rt; 12 h. In den Klammern abgebildeten Moleküle ( <b>19</b> , <b>22</b> ) stellen die jeweiligen gewünschten Produkte dar. ....	- 23 -
Abbildung 3.4:	Synthese von Carbonsäurechloriden ( <b>24</b> ) und Amiden ( <b>25</b> ): (i) (COCl) <sub>2</sub> ; DCM/THF; rt; 3 h (ii) R <sup>2</sup> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> , TEA; THF; 0 °C/rt; 1 h/6-12 h. ....	- 23 -
Abbildung 3.5:	Isolierte und strukturell charakterisierte Amide. ....	- 24 -
Abbildung 3.6:	Darstellung von <i>o</i> -Nitroanilinen ( <b>10</b> ) mit anschließender Reduktion zu den korrespondierenden Diaminen ( <b>28</b> ): (i) R <sup>2</sup> NH <sub>2</sub> , NaHCO <sub>3</sub> ; THF; refl.; 12 h (ii) Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; THF, EtOH, H <sub>2</sub> O; ~15-30 min. ....	- 25 -

- Abbildung 3.7: Synthese von *o*-Nitroanilinen ausgehend von Chlornitroaromaten (**29**): (i) *N*-Methylpiperazin, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMF; 110 °C; 12 h..... - 25 -
- Abbildung 3.8: Syntheseprinzip zur mono-Alkylierung von Anilinen: (i) Acetanhydrid; THF; rt; 6 h (ii) NaH, ICH<sub>3</sub>; THF; 0 °C /refl.; 10 min/6 h (iii) 5 M HCl; EtOH; refl.; 12 h..... - 26 -
- Abbildung 3.9: Beschrittene Synthesewege zu *NI*-substituierten 2-Aminobenzimidazolen (**11**): (i) NaH/R<sup>2</sup>X; THF; 0 °C/refl.; 10 min/12 h (ii) BrCN; MeOH; rt; 24 h..... - 28 -
- Abbildung 3.10: Synthese von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen (**86**) ausgehend von *o*-Diaminen (**28**) und verschiedenen Kohlensäure-Derivaten: (a) 2 Äq. DSC; THF, DCM, DMF; rt; 24 h (b) COCl<sub>2</sub> 20% in Toluol, HCl 2 M; Hitze; 4 h (c) Harnstoff; Xylol; 140 °C; 12 h (d) CDI; THF; rt; 18 h..... - 30 -
- Abbildung 3.11: Synthesebeispiel von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen ausgehend von *o*-Halogenarylcabamaten und primären Aminen: i: R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, CuI/L-Proilin, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMSO; 50 °C/130 °C..... - 30 -
- Abbildung 3.12: Reaktionsprodukte **89** und **90** ausgehend von **88** bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen: (i) 1.5 Äq. CDI; THF; rt; 12 h. (ii) 2.0 Äq. CDI; THF; refl.; 12 h..... - 31 -
- Abbildung 3.13: Überlagerte <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **89** und **90** in DMSO-d<sub>6</sub>; A: **90**; B: **89**. Mitte B: Darstellung der postulierten Spiegelebenen bei **89** und **90**..... - 32 -
- Abbildung 3.14: Überlagerte APT-Spektren von **89** und **90** in DMSO-d<sub>6</sub> im Ausschnitt (0-200 ppm); A: **90**; B: **89**..... - 33 -
- Abbildung 3.15: oben: erfolglose Synthesewege zur Herstellung substituierter Dimere: (i) R<sup>1</sup>X, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMF; 60 °C; 12 h (ii) 2.0 Äq. CDI; THF; refl.; 12 h. unten: mögliche Stabilisierung des unsubstituierten Dimers über inter- bzw. intramolekulare Wasserstoffbrücken..... - 33 -
- Abbildung 3.16: oben: erfolgreiche Darstellung der 9*H*-Imidazo[1,2-*b*]benzthiazol-Analoga (**97**). unten: Synthese von Ethanon-Derivaten. (i) 2-Bromacetophenon-Derivat; Ethanol; refl.; 12 h. - 35 -
- Abbildung 3.17: Verbesserte Synthese der Ethanon-Derivate: (i) 2-Bromacetophenon-Derivat; Aceton; rt; 12 h..... - 36 -
- Abbildung 3.18: Umsetzung mit verschiedenen Alkylhalogeniden: (i) R<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>X; 2-Butanon; 80 °C; 48 h. - 38 -
- Abbildung 3.19: Reduktion der Ethanone (**98**) zu den korrespondierenden Alkoholen (**147**): (i) NaBH<sub>4</sub>; MeOH/THF; 0 °C/rt; 30 min/12 h..... - 39 -
- Abbildung 3.20: Alkylierung von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen (**157**): (i) R<sup>2</sup>X, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMF; 60 °C; 12 h..... - 40 -
- Abbildung 3.21: Synthese von 9*H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazolen (**13**): (i) 2-Bromacephenon-Derivat; Aceton; rt; 12 h (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; MeOH; refl.; 12-24 h..... - 41 -
- Abbildung 3.22: Übersicht möglicher Synthesen von 2-Aryl-benzimidazolen (**200**) nach Yang *et al.*. (A) Darstellung von Carbonsäureamiden (**197**) mit anschließender Kondensation/Zyklisierung. (B) Synthese von Amidinen (**198**) durch Reaktion mit Amidinen oder Nitrilen und anschließender Zyklisierung. (C) Synthese von Benzimidazolinen (**199**) durch Umsetzung mit Ketonen oder Aldehyden. Anschließend erfolgt die Zyklisierung unter oxidativen Bedingungen..... - 44 -
- Abbildung 3.23: Mögliche Variante zur Herstellung von 2-Alkyl-benzimidazolen (**200** [119]). (i) Benzoesäure; PPS; 120 °C; 12 h..... - 45 -
- Abbildung 3.24: Reduktive Zyklisierung zur Herstellung von 2-Alkylbenzimidazolen (**200**). (i) R<sup>3</sup>CHO, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; THF/EtOH; refl.; 12 h..... - 45 -
- Abbildung 3.25: Hoechst 33342 (rechts) und der Abkömmling (links, **210**)..... - 46 -
- Abbildung 3.26: Synthese von **210**: (i) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; DMSO; 110 °C; 12 h (ii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; THF, EtOH, H<sub>2</sub>O; refl.; 15 min (iii) (COCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; DCM; rt; 3 h (iv<sub>a</sub>) THF; 0 °C/rt; 1 h/12 h (iv<sub>b</sub>) 4 M HCl; THF; refl.; 24 h (v) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; THF/EtOH; refl.; 12 h. - 47 -

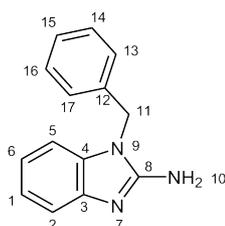
- Abbildung 3.27: Synthesevarianten zu Herstellung von 2-(Alkylamino)-*IH*-benzimidazolen: (i) Synthese von 1,3-Dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onen und anschließende Umsetzung mit POCl<sub>3</sub> (ii) Umsetzung mit einer Aminkomponente (iii-iv) Synthese eines Carbonsäureamids mit anschließender Reduktion mittels LiAlH<sub>4</sub>. ..... - 48 -
- Abbildung 3.28: Synthesewege zu 2-(Arylamino)-*IH*-benzimidazolen (**218**): (i) R<sup>3</sup>NCS; DMF; 60 °C; 30 min (ii) DCC; DMF; 60 °C; 12 h. .... - 49 -
- Abbildung 3.29: Erweiterung des aromatischen Systems: (i) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; EtOH, H<sub>2</sub>O; refl.; 15-30 min (ii<sub>a</sub>) 3,4-Dimethoxybenzoesäure, (COCl)<sub>2</sub>; DCM; rt; 3 h (ii<sub>b</sub>) THF; 0 °C/rt; 1 h/6-12 h. - 50 -
- Abbildung 3.30: Variation des Linkers: (i) 5 M HCl; THF; refl.; 12 h (ii) R<sup>1</sup>Y oder THF; 0 °C/rt; 1 h/6-12 h. .... - 50 -
- Abbildung 4.1: Links: Calcein-AM. Rechts: Calcein. .... - 54 -
- Abbildung 4.2: Das Prinzip des Calcein-AM Assays. .... - 54 -
- Abbildung 4.3: Links: Kinetik des Fluoreszenzanstieges exemplarisch für vier Konzentrationen Calcein-AM mit der Zelllinie A2780. Rechts: Lineare Regression der ermittelten Steigungen. - 55 -
- Abbildung 4.4: Links: Kinetik des Fluoreszenzanstieges mit verschiedenen Konzentrationen des P-gp-Inhibitors Verapamil. Rechts: Dosis-Wirkungskurve der ermittelten Steigungen. .... - 56 -
- Abbildung 4.5: Struktur von Hoechst 33342. .... - 56 -
- Abbildung 4.6: Das Prinzip des Hoechst 33342 Assays. .... - 57 -
- Abbildung 4.7: Links: Kinetik des Fluoreszenzanstieges mit vier exemplarischen Konzentrationen des BCRP-Inhibitors XR9577. Rechts: Aus Plateau-Fluoreszenz-Werten ermittelte Dosis-Wirkungskurve von zwölf eingeschlossenen XR9577-Konzentrationen. .... - 57 -
- Abbildung 5.1: Übersicht der verwendeten Strategien der 3D-Struktur-Wirkungs-Beziehungen. .... - 60 -
- Abbildung 5.2: Ausgewählte Templates. Links: **235** für P-gp; Rechts: **222** für BCRP. .... - 62 -
- Abbildung 6.1: Korrelation der methylierten *9H*-Imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-Analoga (**161-168**) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervall der P-gp-Aktivitätswerte des Daunorubicin Assay an A2780 Zellen gegen die  $\sigma$ -Hammett Werte; R<sup>2</sup>= 0,84. **239** wurde aus dieser Korrelation ausgeschlossen. .... - 67 -
- Abbildung 6.2: In KHP mit zugesetzten Membrananteil gemessenes Absorption- und Emissionsspektrum (Exzitation: 355 nm) von **210**. .... - 71 -
- Abbildung 6.3: Links: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **210** in KHP (gestrichelt) und KHP versetzt mit Membranpräparation (durchgezogen). Rechts: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **210** (durchgezogen) gegen Hoechst 33342 (gestrichelt) jeweils in KHP versetzt mit Membranpräparation. .... - 72 -
- Abbildung 6.4: Links: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **Hoechst 33342** in reinem KHP und Zellen (hier: MCF-7) in Abhängigkeit von der Konzentration, aufgenommen von Federico Marighetti [158]. Rechts: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **210** in reinem KHP und Zellen (hier: A2780) in Abhängigkeit von der Konzentration. .... - 72 -
- Abbildung 6.5: Darstellungen der Korrelationen der Aktivitätswerte zwischen P-gp, MRP1 und MRP2. Links: Korrelation von MRP1 mit P-gp (R<sup>2</sup>=0,60) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls. Rechts: Korrelation von MRP1 mit MRP2 (R<sup>2</sup>=0,95) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls. .... - 75 -
- Abbildung 6.6: Gegenüber MRP1 und MRP2 inaktive Verbindungen. .... - 78 -
- Abbildung 6.7: Übersicht der essentiellen Strukturen der 2,3-Dihydro-*IH*-benzimidazole als Inhibitoren von P-gp, MRP1 und MRP2. .... - 79 -
- Abbildung 6.8: Links: Alignment der für die 3D-QSAR verwendeten Verbindungen. Rechts: Beispiel der graphischen Auswertung des erhaltenen hydrophoben CoMSIA Modells der MRP1-Inhibitoren, einschließlich **117** als aktivste Verbindung. Blau: hydrophob ungünstig; rot: hydrophob begünstigt. .... - 79 -

- Abbildung 6.9: Korrelation der gemessenen gegen die vorhergesagten Aktivitätswerte der jeweils besten, nichtvalidierten Modelle. Links: P-gp; CoMFA; both; vier Komponenten;  $R^2=0,96$ . Mitte: MRP1; CoMSIA; hydrophob; sieben Komponenten;  $R^2=0,96$ . Rechts: CoMSIA; hydrophob; zehn Komponenten;  $R^2=0,97$ . ..... - 80 -
- Abbildung 6.10: Übersicht der essentiellen Strukturen der 2,3-Dihydro-*IH*-benzimidazole als Inhibitoren von P-gp, MRP1 und MRP2. .... - 83 -
- Abbildung 6.11: Darstellungen der Korrelationen der Aktivitätswerte zwischen P-gp, MRP1 und BCRP. Links: Korrelation von P-gp gegen BCRP ( $R^2=0,82$ ) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls. Rechts: Korrelation von MRP1 gegen BCRP ( $R^2=0,79$ ) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls. .... - 87 -
- Abbildung 6.12: Dosis-Wirkungskurven von **224**. Links: P-gp mittels des Calcein-AM Assays; Rechts: BCRP mittels des Hoechst 33342 Assays. .... - 89 -
- Abbildung 6.13: Darstellung der Korrelation zwischen den P-gp- und BCRP-Aktivitätswerten ( $R^2=0,81$ ) einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls. .... - 92 -
- Abbildung 6.14: Übersicht der essentiellen Strukturen der 2-Arylamino-*IH*-benzimidazole als Inhibitoren von BCRP. .... - 93 -
- Abbildung 6.15: links: Korrelation einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervalls der BCRP-Aktivitätswerte gegen die chemischen Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR an Position C2;  $R^2=0,62$ . rechts: Korrelation der BCRP-Aktivität gegen die  $\sigma$ -Hammett Konstanten;  $R^2=0,96$ . .... - 94 -
- Abbildung 6.16: Korrelation einschließlich des 95 %igen Konfidenzintervall der BCRP-Aktivitätswerte gegen die logP-Werte;  $R^2=0,89$ . .... - 95 -
- Abbildung 6.17: Alignment der gegenüber P-gp aktiven ( $\text{pEC}_{50} > 5$ ) Verbindungen. .... - 96 -
- Abbildung 6.18: Oben: Alignment A der gegenüber BCRP aktiven Verbindungen. Unten: Alignment B der gegenüber BCRP aktiven Verbindungen. .... - 96 -
- Abbildung 6.19: BCRP-Pharmakophor der 2-Arylamino-*IH*-benzimidazole. .... - 97 -
- Abbildung 6.20: P-gp-Pharmakophor der 2-Arylamino-*IH*-benzimidazole mit im Vergleich zum BCRP-Modell vergrößerten Abständen zwischen F7-Aro/Hyd, F2-Aro und F4-Aro. .... - 97 -
- Abbildung 6.21: Übersicht vorgeschlagener struktureller Variationen der neuen Inhibitorklasse. .... - 99 -
- Abbildung 7.1: Darstellung der beschrifteten Synthesewege der unterschiedlichen Modulatorklassen einschließlich ihrer Aktivität. Die unterstrichenen Positionen stellen die wichtigsten Aspekte der vorangegangenen Untersuchungen dar. .... - 101 -
- Abbildung 7.2: Neue Synthesestrategie zur Darstellung von asymmetrisch 1,3-disubstituierten 1,3-Dihydro-*IH*-benzimidazol-2-onen. (i) RX,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; DMF; 60 °C; 12 h. .... - 102 -
- Abbildung 10.1: Vergleich der Toxizität ( $n=1$ ) von **Hoechst 33342** ( $\text{pEC}_{50}=5,214$ ) und **210** ( $\text{pEC}_{50}=4,484$ ) mittels MTT-Assay im Vergleich zu den resistenten MCF-7 MX Zellen ( $\text{pEC}_{50}=3,757$ ). .... - 296 -
- Abbildung 10.2: Links: Vergleich der Fluoreszenzintensität in reinem KHP und KHP mit zugesetztem Membrananteil in Abhängigkeit von der **210** Konzentration, aufgenommen am Fluoreszenzspektrometer. Rechts: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **210** gemessen am Microplaterereader mit A2780 Zellen bei verschiedenen eingestellten Gain. Beispiel von vielen durchgeführten Versuchen. .... - 296 -

## 10.4 Auswertung aufgenommenener 2D-NMR-Spektren

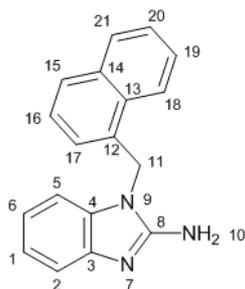
In den folgenden Tabellen sind die Auswertungen der HSQC, HMBC und  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Cosy-Spektren exemplarisch für Vertreter der wichtigsten Substanzklassen dargestellt.

Auswertung von **56**.

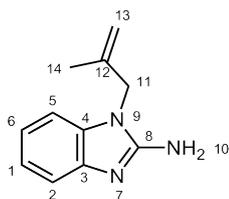


Position	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	HMBC-Korrelation
1	6.91	120.57	107.99, 114.89, 118.18, 143.04
2	7.13	114.89	118.18, 120.57, 134.31
3	-	143.04	-
4	-	134.31	-
5	7.03	118.18	107.99, 120.57, 143.04
6	6.80	107.99	114.89, 118.18, 120.57, 134.31
7	-	-	-
8	-	155.13	-
9	-	-	-
10	6.51	-	-
11	5.25	44.83	127.09, 134.31, 137.33, 155.13
12	-	137.33	-
13	7.19	127.09	44.83, 128.60
14	7.30	128.60	127.09, 127.35, 137.33
15	7.23	127.35	137.33
16	7.30	128.60	127.09, 127.35, 137.33
17	7.19	127.09	44.83, 128.60

Auswertung von 57.

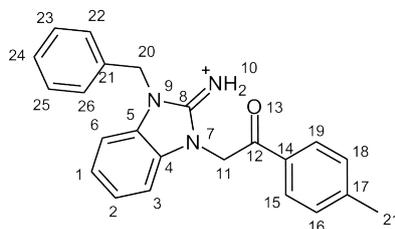


Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	HMBC-Korrelation
1	6.95	120.42	107.94, 118.04, 120.42, 142.94
2	7.20	114.80	107.94, 118.04, 120.42, 134.33
3	-	142.94	-
4	-	134.33	-
5	6.89	107.94	114.80, 120.42, 142.94
6	6.76	118.04	107.94, 114.80, 120.42, 134.33, 142.94
7	-	-	-
8	-	155.22	-
9	-	-	-
10	6.53	-	-
11	5.76	43.22	122.38, 130.29, 132.18, 134.33, 155.22
12	-	132.18	-
13	-	130.29	-
14	-	133.17	-
15	7.83	127.32	122.38, 130.29, 132.18, 133.17
16	7.35	125.32	122.38, 127.32, 130.29, 132.18
17	6.63	122.38	43.22, 127.32, 130.29
18	8.23	123.17	126.12, 128.41, 130.29, 133.17,
19	7.59	125.88	123.17, 126.12, 130.29, 133.17
20	7.64	126.12	123.17, 128.41, 130.29, 133.17
21	7.98	128.41	123.17, 126.12, 130.29, 133.17

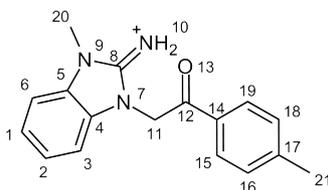
Auswertung von **58**.

Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	HMBC-Korrelation	<sup>1</sup> H <sup>1</sup> H-Cosy
<b>1</b>	6.92	120.42	107.94, 114.80, 118.08, 142.94	6.84, 7.15
<b>2</b>	7.15	114.80	107.94, 118.08, 120.42, 134.49	6.92
<b>3</b>	-	142.94	-	-
<b>4</b>	-	134.49	-	-
<b>5</b>	7.02	107.94	114.80, 118.08, 120.42, 142.94	6.84
<b>6</b>	6.84	118.08	107.94, 114.80, 118.08, 134.49, 142.94	6.92, 7.02
<b>7</b>	-	-	-	-
<b>8</b>	-	154.15	-	-
<b>9</b>	-	-	-	-
<b>10</b>	6.34	-	-	-
<b>11</b>	4.54	47.07	19.81, 111.12, 134.49, 140.94, 154.15	-
<b>12</b>	-	140.94	-	-
<b>13</b>	4.52	111.12	-	-
<b>13</b>	4.82	111.12	19.81	1.66
<b>14</b>	1.66	19.81	47.07, 111.12, 140.94	4.82

Auswertung von 2 und 3.

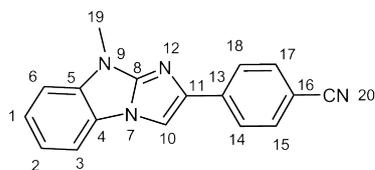


Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	HMBC-Korrelation
3	7.63	110.80	123.98, 129.47
6	7.50	110.88	123.98, 130.48
11	6.00	50.03	130.48, 150.86, 190.75
20	5.56	45.71	126.98, 129.47, 134.56, 150.86

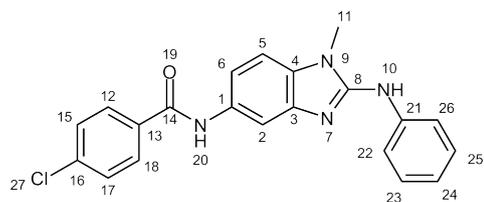


Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	HMBC-Korrelation	<sup>1</sup> H <sup>1</sup> H-Cosy
1	7.28	123.68	110.45, 110.56, 123.76	7.58
2	7.35	123.76	110.45, 110.56, 123.68	7.60
3	7.60	110.45	110.56, 123.68, 123.76	7.35
4	-	130.28	-	-
5	-	130.28	-	-
6	7.58	110.56	110.45, 123.68, 123.76	7.28
7	-	-	-	-
8	-	150.82	-	-
9	-	-	-	-
10	8.85	-	-	-
11	5.96	49.90	130.28, 150.82, 190.80	-
12	-	190.80	-	-
13	-	-	-	-
14	-	131.72	-	-
15	7.99	128.69	145.04, 190.80	7.45
16	7.45	129.48	21.45, 131.72	7.99
17	-	145.04	-	-
18	7.45	129.48	21.45, 131.72	7.99
19	7.99	128.69	145.04, 190.80	7.45
20	3.75	29.81	130.28, 150.82	-
21	2.43	21.45	129.48, 145.04	-

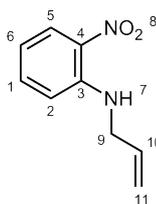
## Auswertung von 1.



Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	HMBC-Korrelation
1	7.35	123.85	110.38, 111.52, 120.28, 136.68
2	7.22	120.28	110.38, 123.77
3	7.76	111.52	123.85, 136.68
4	-	123.77	-
5	-	136.68	-
6	7.54	110.38	120.28, 123.77, 123.85
7	-	-	-
8	-	150.20	-
9	-	-	-
10	8.41	105.70	141.51, 150.20
11	-	141.51	-
12	-	-	-
13	-	139.74	-
14	8.01	125.03	108.46, 132.68, 141.51
15	7.81	132.68	119.31, 125.03, 139.74
16	-	108.46	-
17	7.81	132.68	119.31, 125.03, 139.74
18	8.01	125.03	108.46, 132.68, 141.51
19	3.76	29.17	136.68, 150.20
20	-	119.31	-

Auswertung von **225**.

Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	HMBC-Korrelation
1	-	132.92	-
2	7.81	109.28	113.76, 131.31
3	-	141.78	-
4	-	131.31	-
5	7.24	107.51	113.76, 132.92, 141.78
6	7.41	113.76	107.51, 109.28, 131.31
7	-	-	-
8	-	151.23	-
9	-	-	-
10	9.08	-	-
11	3.70	29.21	131.31, 151.23
12	8.01	129.69	164.13
13	-	134.26*	-
14	-	164.13	-
15	7.58	128.47	134.26, 136.12
16	-	136.12*	-
17	7.58	128.47	134.26, 136.12
18	8.01	129.69	164.13
19	-	-	-
20	10.26	-	-
21	-	141.18	-
22	7.86	118.04	121.01, 141.18
23	7.30	128.67	118.04, 141.18
24	6.93	121.01	118.04, 128.67
25	7.30	128.67	118.04, 141.18
26	7.86	118.04	121.01, 141.18
27	-	-	-

Auswertung von **44**.

Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	HMBC-Korrelation	<sup>1</sup> H <sup>1</sup> H-Cosy
<b>1</b>	7.50	136.46	114.99, 126.32, 145.15	6.68, 6.95
<b>2</b>	6.95	114.99	115.42, 131.26	7.50
<b>3</b>	-	145.15	-	-
<b>4</b>	-	131.26	-	-
<b>5</b>	8.05	126.32	131.26, 136.46, 145.15	6.68
<b>6</b>	6.68	115.42	126.32, 131.26, 136.46	7.50, 8.05
<b>7</b>	8.13	-	-	4.03
<b>8</b>	-	-	-	-
<b>9</b>	4.03	44.55	116.16, 134.60, 145.15	5.19, 5.90, 8.13
<b>10</b>	5.90	134.60	44.55	4.03, 5.19
<b>11</b>	5.19	116.16	44.55, 116.16, 134.60	4.03, 5.90

## 10.5 Charakterisierung des Hoechst 33342 Analogons.

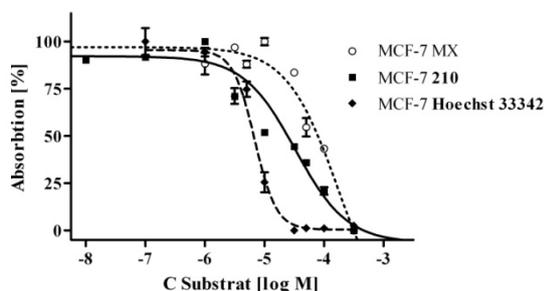


Abbildung 10.1: Vergleich der Toxizität ( $n=1$ ) von **Hoechst 33342** ( $pEC_{50}=5,214$ ) und **210** ( $pEC_{50}=4,484$ ) mittels MTT-Assay im Vergleich zu den resistenten MCF-7 MX Zellen ( $pEC_{50}=3,757$ ).

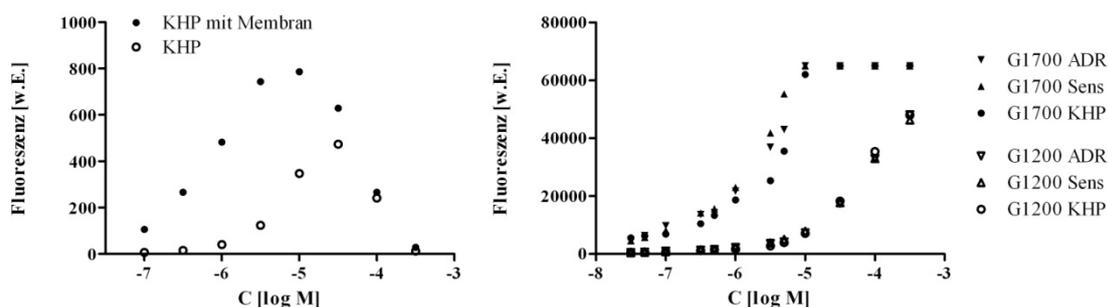


Abbildung 10.2: Links: Vergleich der Fluoreszenzintensität in reinem KHP und KHP mit zugesetztem Membrananteil in Abhängigkeit von der **210** Konzentration, aufgenommen am Fluoreszenzspektrometer. Rechts: Vergleich der Fluoreszenzintensität von **210** gemessen am Microplatereader mit A2780 Zellen bei verschiedenen eingestellten Gain. Beispiel von vielen durchgeführten Versuchen.

## 11 Publikationen

### Wissenschaftliche Originalarbeiten

Möllmann, L.; Wiese, M. 2-Arylamino-benzimidazoles as a new Class of selektive BCRP-Inhibitors. **2011**, (in Bearbeitung).

Sterz, K.; Möllmann, L.; Jacobs, A.; Baumert, D.; Wiese, M. Activators of P-glycoprotein: structureactivity relationships and investigation of their mode of action. *Chem. Med. Chem.* **2009**, *4*, 1879-1911.

### Abstrakta/Kongressbeiträge

Möllmann, L.; Sterz, K.; Wiese, M. Quantitative Structure Activity Relationship of Activators of MDR associated P-Glycoprotein. DPhG Jahrestagung **2008**, Bonn, Poster.

Leyers, S.; Moellmann, L.; Wiese, M. An Enzyme Kinetic Approach for Identifying Binding-Sites in Multidrug Resistance Associated Protein 2. DPhG Jahrestagung **2008**, Bonn, Poster.

Leyers, S.; Moellmann, L.; Wiese, M. Novel 2-imino-2,3-dihydro-benzimidazole Derivatives as Novel Inhibitors of MRP2 and Their Allosteric Interaction with Beta-Estradiol-17-(beta-D-glucuronide). FEBS Special Meeting **2008**, Innsbruck, Poster.

Sterz, K.; Möllmann, L.; Wiese, M. Evaluation of Novel Compounds able to activate Substrate Transport by P-Glykoprotein. DPhG Jahrestagung **2007**, Erlangen, Poster.







## Verfassererklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbständig und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Hilfsmittel verfasst zu haben, wobei ich die von mir verwendeten Quellen als solche gekennzeichnet habe.

Bonn, den

---

Lars Möllmann