

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Chemikalien

Alle für die Synthesen benötigten Lösungsmittel und Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Lancaster, Merck, Fluka, ABCR sowie Chempur bezogen. Das bei der Säulenchromatographie verwendete Kieselgel 60–200 wurde bei der Firma Merck erworben.

### 4.2 Geräte

#### Schmelzpunkte

Lindström-Gerät (unkorrigiert)

#### Elementaranalysen:

Perkin-Elmer Elementar vario EL

#### IR-Spektren

Perkin-Elmer 1420 Ratio Recording Infrared Spectrophotometer

Die Frequenzangaben erfolgen in  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Kernresonanzspektren

Bruker AC-300 und Bruker AVANCE DPX 400 in den angegebenen Lösungsmitteln mit TMS als internen Standard, die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in ppm nach der  $\delta_{\text{TMS}}$ -Skala.

Es gelten folgende Abkürzungen:

s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett vom Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett)

$^n\text{J}$  (Betrag der Kopplungskonstanten über n Bindungen)

Die Interpretation der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erfolgt nach Regeln für Spektren erster Ordnung [92].

#### Massenspektren

EI-MS: CH-7A-Varian MAT (70 eV)

FAB-MS: CH-5-DF-MAT-Varian (80 eV) in den angegebenen Lösungsmitteln, Reaktandgas: Xenon

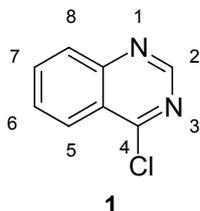
Hoch aufgelöste EI-MS: MAT 711 (80 eV, 8 kV)

Dünnschichtchromatographie:

DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Platten der Firma Merck

### 4.3 Synthesevorschriften und analytische Daten

#### 4-Chlorchinazolin (1)



1.70 g (11.60 mmol) Chinazolin-4-on werden mit 4.4 mL Phosphorylchlorid und 2.40 g Phosphorpentachlorid 2 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Phosphorylchlorid im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Eiswasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Das verbleibende Rohprodukt wird aus n-Hexan umkristallisiert.

**1:** Hellgelbes Pulver, Smp.: 91°C, Ausbeute: 0.63 g (3.83 mmol, 32.8 %) C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>

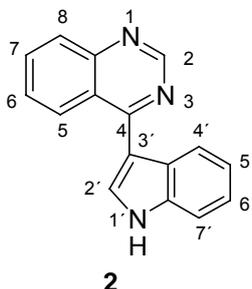
**MS (EI, 35°C):** m/z 164.1 (M<sup>+</sup>, 83.7 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3127.77 (CH arom.), 764.86 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 8.81 (s, 1H, H2), 8.19 (d, <sup>3</sup>J=7.80 Hz, 1H, H5), 7.94 (t, <sup>3</sup>J=7.62 Hz, 1H, H6), 7.83 (d, <sup>3</sup>J=8.20 Hz, 1H, H8), 7.65 (t, <sup>3</sup>J=7.53 Hz, 1H, H7)

**CHN:** ber.: C 58.38 H 3.06 N 17.02 gef.: C 58.43 H 3.25 N 16.98

#### 4-(Indol-3-yl)chinazolin (2)



0.25 g Magnesium-Späne und etwas Iod werden nach und nach mit einer Mischung aus 1.2 mL Methyljodid und 5 mL Diethylether unter Kühlung versetzt und 15 min gerührt. Dann wird eine Lösung aus 0.25 g (2.13 mmol) Indol in 15 mL Diethylether langsam zum Reaktionsansatz gegeben. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung mit 15 mL Diethylether versetzt und anschließend werden 0.30 g (1.82 mmol) **1** portionsweise dazugegeben. Der

Reaktionsansatz wird 60 min unter Rückfluss erhitzt und anschließend in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben. Nach der Extraktion mit Ethylacetat wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] gereinigt.

**2:** Gelbes Pulver, Smp.: 91°C, Ausbeute: 0.20 g (0.82 mmol, 45.1 %) C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

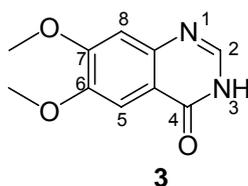
**MS (EI, 150°C):** m/z 245.0 (M<sup>+</sup>, 57.9 %)

**IR (KBr):** ν(cm<sup>-1</sup>) 3393.22 (NH), 3171.17 (CH arom.)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):** δ (ppm) 12.16 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.34 (s, 1H, H2), 8.58 (d, <sup>3</sup>J=8.44 Hz, 1H, H5), 8.34 (d, <sup>3</sup>J=6.90 Hz, 1H, H4'), 8.32 (d, J=2.88 Hz, 1H, H2'), 8.09 (t, <sup>3</sup>J=6.34 Hz, 1H, H6), 8.05 (d, <sup>3</sup>J=8.53 Hz, 1H, H8), 7.80 (t, <sup>3</sup>J=8.36 Hz, 1H, H7), 7.61 (d, <sup>3</sup>J=8.36 Hz, 1H, H7'), 7.32 (t, <sup>3</sup>J=8.06 Hz, 1H, H5'), 7.25 (t, <sup>3</sup>J=7.44 Hz, 1H, H6')

**CHN:** ber.: C 78.35 H 4.52 N 17.13 gef.: C 78.11 H 4.88 N 16.82

### 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on (3)



6.30 g (38.14 mmol) 2-Amino-4,5-dimethoxybenzoesäure und 8.50 g (81.65 mmol) Formamidinacetat werden in 100 mL Methoxyethanol 8 h rückfließend erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Ammoniak 10 % versetzt. Der Feststoff wird separiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

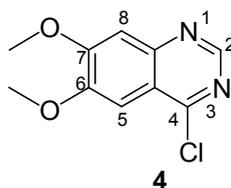
**3:** Rotbraunes Pulver, Smp.: 300°C, Ausbeute: 5.90 g (28.61 mmol, 89.5 %) C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**MS (EI, 150°C):** m/z 206.4 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):** ν(cm<sup>-1</sup>) 3432.06 (NH), 3013.76 (CH arom.), 2841.06 (OCH<sub>3</sub>), 1654.67 (C=O)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):** δ (ppm) 12.64 (s, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, H2), 7.44 (s, 1H, H5), 7.13 (s, 1H, H8) 3.89 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>)

**CHN:** ber.: C 58.25 H 4.89 N 13.59 gef.: C 58.21 H 4.89 N 13.64

4-Chlor-6,7-dimethoxychinazolin (4)

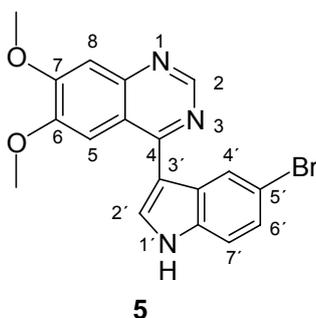
2.00 g (9.67 mmol) **3** werden mit 30 mL Thionylchlorid und 0.6 mL *N,N*-Dimethylformamid versetzt und 4 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Der verbleibende Feststoff wird getrocknet.

**4:** Hellbraunes Pulver, Ausbeute: 1.80 g (8.01 mmol, 82.8 %)  $C_{10}H_9ClN_2O_2$

**MS (EI, 50°C):**  $m/z$  223.9 ( $M^+$ , 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3065.31 (CH arom.), 2837.85 (OCH<sub>3</sub>), 796.74 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/*d*<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 8.89 (s, 1H, H2), 7.47 (s, 1H, H5), 7.41 (s, 1H, H8), 4.01 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>)

4-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (5)

Die Mischung aus 1.2 mL Methyljodid und 5 mL Diethylether wird nach und nach zu einem Gemisch aus 0.25 g Magnesium-Spänen und etwas Iod unter Kühlung gegeben und 15 min gerührt. Dann wird eine Lösung aus 0.50 g (2.55 mmol) 5-Bromindol in 15 mL Diethylether langsam zum Reaktionsansatz zugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung mit 15 mL Diethylether versetzt. Anschließend werden 0.70 g (3.11 mmol) **4** portionsweise dazugegeben. Der Reaktionsansatz wird 60 min rückfließend erhitzt und anschließend in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben. Nach Extrahieren mit Ethylacetat wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das

Rohprodukt wird SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] und durch anschließende Diffusionsumkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan gereinigt.

**5:** Gelbe Kristalle, Smp.: 256°C, Ausbeute: 0.15 g (0.38 mmol, 14.2 %) C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

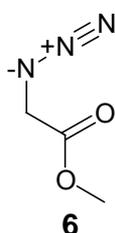
**MS (EI, 250°C):** m/z 383.1 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3429.24 (NH), 3026.63 (CH arom.), 2854.62 (OCH<sub>3</sub>), 651.68 (C-Br)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.08 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.09 (s, 1H, H2), 8.40 (d, 1H, <sup>4</sup>J=2.47 Hz, H4'), 8.39 (d, 1H, J=1.31 Hz, H2'), 7.68 (s, 1H, H5), 7.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.58 Hz, H7'), 7.38 (s, 1H, H8), 7.36 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=9.19 Hz, <sup>4</sup>J= 1.81 Hz, H6')

**CHN:** ber.: (mit 1,5 H<sub>2</sub>O) C 52.57 H 4.17 N 10.22 gef.: (mit 1,5 H<sub>2</sub>O) C 52.79 H 3.79 N 10.08

### Methylazidoacetat (6)



44.00 g (676.81 mmol) Natriumazid und 96.90 g (687.44 mmol) Methylbromacetat werden in *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung in Eiswasser gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt durch Vakuumdestillation.

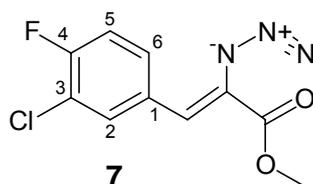
**6:** Farbloses Öl, Ausbeute: 64.20 g (557.79 mmol, 82.4 %) C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**MS (EI, 30°C):** m/z 115.1 (M<sup>+</sup>, 50.6 %)

**IR (Film):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  2958.33 (CH<sub>2</sub>), 2850.83 (OCH<sub>3</sub>), 2111.67 (N<sub>3</sub>), 1751.10 (C=O)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

### Methyl- $\alpha$ -azido-3-chlor-4-fluorcinnamat (7)



1.35 g Natrium werden in 30 mL Methanol unter Eiskühlung gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 4.65 g (29.33 mmol) 3-Chlor-4-fluorbenzaldehyd und 6.75 g (58.65 mmol) **6** in 10 mL Methanol langsam zum Natriummethanolat gegeben. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 2N Salzsäure neutralisiert. Anschließend wird das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei einer Temperatur von  $<40^{\circ}\text{C}$  vertrieben und der verbleibende Rückstand SC [Ethylacetat/n-Hexan (1:3)] gereinigt.

**7:** Weiße Kristalle, Smp.:  $58^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute: 4.55 g (17.80 mmol, 60.7 %)  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFN}_3\text{O}_2$

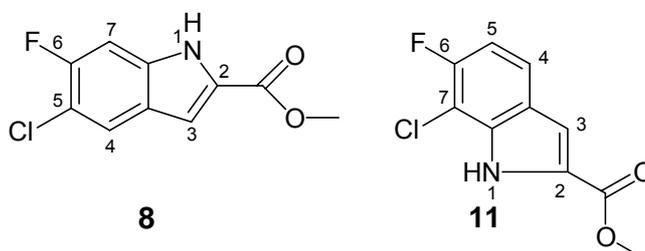
**MS (EI,  $45^{\circ}\text{C}$ ):**  $m/z$  255.1 ( $\text{M}^+$ , 6.8 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3064.76 (CH arom.), 2960.17 (CH aliph.), 2850.10 ( $\text{OCH}_3$ ), 2127.06 ( $\text{N}_3$ ), 1709.85 (C=O), 1303.12, 1242.47 (C-F), 1090.75, 818.23 (C-Cl)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO):**  $\delta$  (ppm) 8.13 (dd,  $^4J=2.16$  Hz,  $J_{\text{H-F}}=7.42$  Hz, 1H, H2), 7.90 (m, 1H, H6), 7.47 (t,  $^3J=9.01$  Hz, 1H, H5), 6.93 (s, 1H, CH aliph.), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )

**CHN:** ber.: C 46.98 H 2.76 N 16.44 gef.: C 47.05 H 2.99 N 16.36

Methyl-5-chlor-6-fluorindol-2-carboxylat (**8**) und Methyl-7-chlor-6-fluorindol-2-carboxylat (**11**)



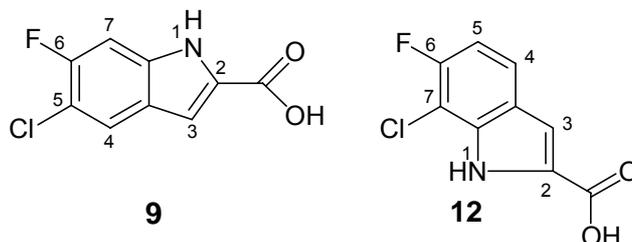
2.38 g (9.31 mmol) **7** in 180 mL Xylol werden 90 min unter Rückfluß erhitzt. Das Xylol wird nahezu vollständig entfernt und die verbleibende Suspension wird über Nacht bei  $8^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Das dabei anfallende Gemisch der beiden Ester **8** und **11** wird isoliert.

**8, 11:** Weiße Kristalle, Ausbeute: 1.80 g (7.91 mmol, 85.0 %)  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFNO}_2$

**MS (EI,  $60^{\circ}\text{C}$ ):**  $m/z$  227.0 ( $\text{M}^+$ , 72.9 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3327.69 (NH) 3013.62 (CH arom.), 2839.11 ( $\text{OCH}_3$ ), 1708.74 (C=O), 1291.91, 1260.26 (C-F), 1026.43, 766.10 (C-Cl)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.37 (s, 1H, NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ , **11**), 12.22 (s, 1H, NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ , **8**), 7.91 (d,  $J_{\text{H-F}}=7.47$  Hz, 1H, H4, **8**), 7.67 (m, 1H, H4, **11**), 7.35 (d,  $J_{\text{H-F}}=9.87$  Hz, 1H, H7, **8**), 7.29 (s, 1H, H3, **11**), 7.17 (t,  $^3J=9.20$  Hz, 1H, H5, **11**), 7.15 (s, 1H, H3, **8**), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )

5-Chlor-6-fluorindol-2-carbonsäure (9) und 7-Chlor-6-fluorindol-2-carbonsäure (12)

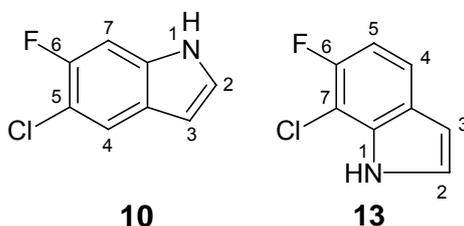
2.04 g (8.96 mmol) eines Gemisches von **8** und **11** werden in 90 mL Ethanol und 45 mL 2N Natronlauge suspendiert und 120 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Ethanols wird die verbleibende wässrige Suspension bis zum Erreichen eines sauren pH-Wertes mit 2N Salzsäure versetzt. Anschließend wird das anfallende Gemisch der beiden Carbonsäuren **9** und **12** isoliert.

**9, 12:** Weißes Pulver, Ausbeute: 1.8 g (8.43 mmol, 94.1 %) C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClFNO<sub>2</sub>

**MS (EI, 45°C):** m/z 212.9 (M<sup>+</sup>, 55.9 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3439.03 (NH), 3069.61 (COOH), 1679.65 (C=O), 1261.73, 1224.87 (C-F), 1020.47, 768.57 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 13.10 (s, 1H, COOH, **9, 12**) 12.18 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **12**), 12.02 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **9**), 7.88 (d, J<sub>H-F</sub>=7.48 Hz, 1H, H4, **9**), 7.65 (m, 1H, H4, **12**), 7.33 (d, J<sub>H-F</sub>=9.94 Hz, 1H, H7, **9**), 7.21 (s, 1H, H3, **12**), 7.13 (t, <sup>3</sup>J=9.07 Hz, 1H, H5, **12**), 7.08 (s, 1H, H3, **9**)

5-Chlor-6-fluorindol (10) und 7-Chlor-6-fluorindol (13)

1.92 g (8.99 mmol) des Gemisches aus **9** und **12** werden in 45 mL Diphenylether suspendiert und bei 260°C 4 h gerührt. Anschließend wird der Diphenylether SC [n-Hexan] entfernt. Nach dem Wechsel des Elutionsmittels [Toluol/n-Hexan (1:3)] wird auf derselben Säule das Gemisch aus **10** und **13** getrennt.

**10:** Weiße Kristalle, Smp.: 83°C, Ausbeute: 0.70 g (4.13 mmol, 45.9 %) C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClFN

**MS (EI, 30°C):** m/z 169.2 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3390.06 (NH), 3042.34 (CH arom.), 1317.99, 1223.33 (C-F), 1098.20, 760.15 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 11.32 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.70 (d, J<sub>H-F</sub>=7.40 Hz, 1H, H4), 7.41 (t, J=5.70 Hz, 1H, H2), 7.38 (d, J<sub>H-F</sub>=10.22 Hz, 1H, H7), 6.43 (t, J=5.02 Hz, 1H, H3)

**CHN:** ber.: C 56.66 H 2.97 N 8.26 gef.: C 56.67 H 3.06 N 8.24

**13:** Hellbraune Kristalle, Smp.: 42°C, Ausbeute: 0.40 g (2.36 mmol, 26.3 %) C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClFN

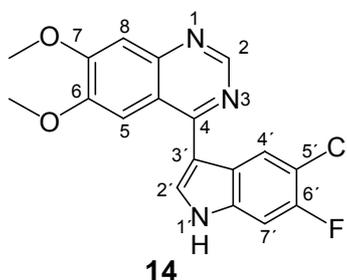
**MS (EI, 35°C):** m/z 169.1 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3409.68 (NH), 3117.61 (CH arom.), 1328.90, 1233.63 (C-F), 1094.27, 799.61 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 11.61 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.53 (m, 1H, H4), 7.42 (t, J=5.46 Hz, 1H, H2) 7.04 (t, <sup>3</sup>J=8.79 Hz, 1H, H5), 6.54 (t, J=4.94 Hz, 1H, H3)

**CHN:** ber.: C 56.66 H 2.97 N 8.26 gef.: C 56.63 H 3.09 N 8.17

4-(5-Chlor-6-fluor-indol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (**14**)



0.25 g Magnesium-Späne und etwas Iod werden nach und nach mit einer Mischung aus 1.2 mL Methyljodid und 5 mL Diethylether unter Eiskühlung versetzt und 15 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 0.50 g (2.99 mmol) **10** in 15 mL Diethylether langsam zum Reaktionsansatz getropft. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung mit 15 mL Diethylether versetzt, und es werden 0.70 g (3.11 mmol) **4** portionsweise dazugegeben. Der Reaktionsansatz wird 60 min rückfließend erhitzt und anschließend in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] und anschließende Diffusionsumkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan gereinigt.

**14:** Gelbe Kristalle, Smp.: 245°C, Ausbeute: 0.12 g (0.34 mmol, 12.7 %) C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

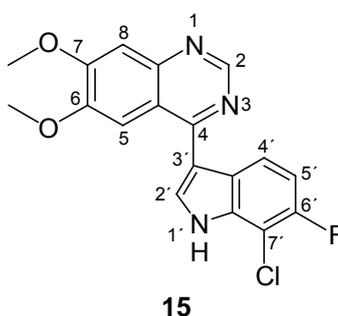
**MS (EI, 190°C):** m/z 357.2 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3432.69 (NH), 2837.89 (OCH<sub>3</sub>), 1333.31, 1237.77 (C-F), 1075.03, 824.57 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.09 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.09 (s, 1H, H2), 8.44 (d, 1H, J=2.70 Hz, H2'), 8.37 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=7.63 Hz, H4'), 7.68 (s, 1H, H5), 7.53 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=9.82 Hz, H7'), 7.39 (s, 1H, H8), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

**CHN:** ber.: (mit 2 H<sub>2</sub>O): C 54.90 H 4.35 N 10.67 gef. (mit 2 H<sub>2</sub>O): C 55.59 H 4.59 N 10.38

4-(7-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (15)



Das Gemisch aus 1.2 mL Methyljodid und 5 mL Diethylether wird portionsweise zu einer Mischung aus 0.25 g Magnesium-Spänen und etwas Iod unter Eiskühlung gegeben und 15 min gerührt. Dann wird eine Lösung aus 0.50 g (2.99 mmol) **13** in 15 mL Diethylether langsam zum Reaktionsansatz zugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung mit 15 mL Diethylether versetzt, und es werden 0.70 g (3.11 mmol) **4** nach und nach dazugegeben. Der Reaktionsansatz wird 60 min rückfließend erhitzt, dann in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] und durch anschließende Diffusionsumkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan gereinigt.

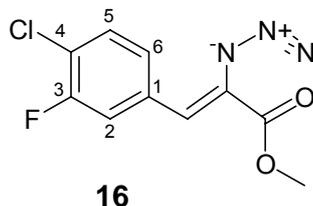
**15:** Braune Kristalle, Smp.: 247°C, Ausbeute: 0.10 g (0.28 mmol, 10.45 %) C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**MS (EI, 190°C):** m/z 357.2 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3432.40 (NH), 2854.58 (OCH<sub>3</sub>), 1333.96, 1238.92 (C-F), 1010.75, 803.49 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.44 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.09 (s, 1H, H2), 8.36 (d, 1H, J=2.60 Hz, H2'), 8.10 (m, 1H, H4'), 7.65 (s, 1H, H5), 7.40 (s, 1H, H8), 7.22 (t, <sup>3</sup>J= 9.33, 1H, H5'), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

**CHN:** ber.: C 60.43 H 3.66 N 11.75 gef.: C 60.30 H 3.97 N 11.54

Methyl- $\alpha$ -azido-4-chlor-3-fluorcinnamat (16)

Zu einer Natriummethanolat-Lösung aus 1.35 g Natrium in 30 mL Methanol wird eine Lösung aus 4.65 g (29.33 mmol) 4-Chlor-3-fluorbenzaldehyd und 6.75 g (58.65 mmol) **6** in 10 mL Methanol unter Eiskühlung langsam zugetropft. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 2N Salzsäure neutralisiert. Anschließend wird das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei einer Temperatur von  $<40^{\circ}\text{C}$  entfernt und der verbleibende Rückstand SC [Ethylacetat/n-Hexan (1:3)] aufgereinigt.

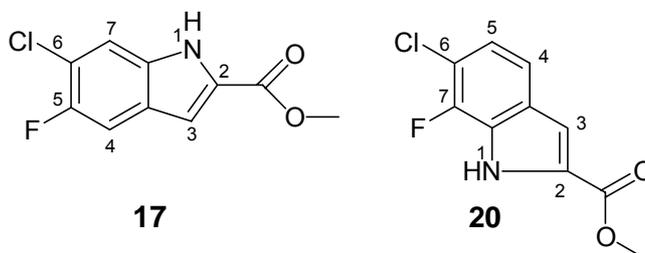
**16:** Hellgelbe Kristalle, Smp:  $61^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute: 3.70 g (14.47 mmol, 49.34 %)  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFN}_3\text{O}_2$

**MS (EI,  $35^{\circ}\text{C}$ ):**  $m/z$  255.1 ( $\text{M}^+$ ; 4.2 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3062.89 (CH arom.), 2958.01 (CH aliph.), 2117.42 ( $\text{N}_3$ ), 1707.54 (C=O), 1304.11, 1235.21 (C-F), 1090.29, 815.60 (C-Cl)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO):**  $\delta$  (ppm) 7.96 (dd,  $^4J=1.32$  Hz,  $J_{\text{H-F}}=11.16$  Hz, 1H, H2), 7.73 (dd,  $^3J=8.51$ ,  $^4J=1.07$  Hz, 1H, H6), 7.64 (t,  $J=8.12$  Hz, 1H, H5), 6.93 (s, 1H, CH aliph.), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )

Methyl-6-chlor-5-fluorindol-2-carboxylat (17) und Methyl-6-chlor-7-fluorindol-2-carboxylat (20)



2.38 g (9.31 mmol) **16** in 180 mL Xylol werden 90 min unter Rückfluß erhitzt. Das Xylol wird nahezu vollständig entfernt und die verbleibende Suspension über Nacht bei  $8^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Das dabei anfallende Gemisch der beiden Ester **17** und **20** wird isoliert.

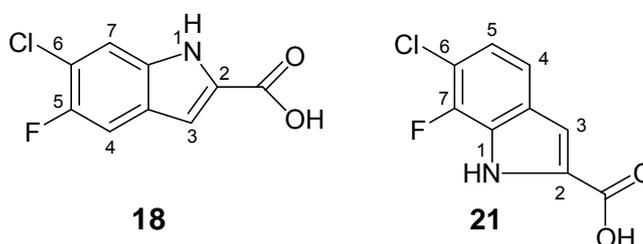
**17, 20:** Weiße Kristalle, Ausbeute: 1.07 g (4.71 mmol, 50.6 %) C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClFNO<sub>2</sub>

**MS (EI, 60°C):** m/z 227.1 (M<sup>+</sup>, 72.5 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3342.39 (NH) 3015.46 (CH arom.), 2841.23 (OCH<sub>3</sub>), 1711.06 (C=O), 1298.86, 1264.96 (C-F), 1036.65, 772.08 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.70 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **20**), 12.18 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **17**), 7.68 (d, J<sub>H-F</sub>=9.97 Hz, 1H, H4, **17**), 7.56 (d, J<sub>H-F</sub>=6.43 Hz, 1H, H7, **17**) 7.52 (d, <sup>3</sup>J=8.59 Hz, 1H, H4, **20**), 7.27 (m, 1H, H5, **20**), 7.19 (s, 1H, H3, **20**), 7.17 (s, 1H, H3, **17**)

6-Chlor-5-fluorindol-2-carbonsäure (**18**) und 6-Chlor-7-fluorindol-2-carbonsäure (**21**)



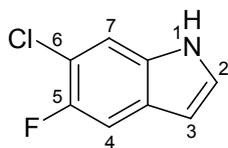
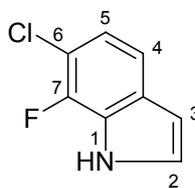
2.04 g (8.96 mmol) des Gemisches von **17** und **20** werden in 90 mL Ethanol und 45 mL 2N Natronlauge suspendiert und 120 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Ethanols wird die verbleibende wässrige Suspension bis zum Erreichen eines sauren pH-Wertes mit 2N Salzsäure versetzt. Anschließend wird das Gemisch der beiden Carbonsäuren **18** und **21** isoliert.

**18, 21:** Weißes Pulver, Ausbeute: 1.76 g (8.24 mmol, 92.0 %) C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClFNO<sub>2</sub>

**MS (EI, 40°C):** m/z 213.0 (M<sup>+</sup>, 50.4 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3445.32 (NH), 3055.09 (COOH), 1679.55 (C=O), 1269.02, 1199.94 (C-F), 1022.60, 770.29 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 13.21 (s, 1H, COOH, **18, 21**) 12.51 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **21**), 12.00 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **18**), 7.66 (d, J<sub>H-F</sub>=9.44 Hz, 1H, H4, **18**), 7.55 (d, J<sub>H-F</sub>=6.40 Hz, 1H, H7, **18**), 7.50 (d, <sup>3</sup>J=8.59 Hz, 1H, H4, **21**), 7.18 (m, 1H, H5, **21**), 7.15 (s, 1H, H3, **21**), 7.09 (s, 1H, H3, **18**)

6-Chlor-5-fluorindol (**19**) und 6-Chlor-7-fluorindol (**22**)**19****22**

1.92 g (8.99 mmol) des Gemisches aus **18** und **21** werden in 45 mL Diphenylether suspendiert und bei 260°C 4 h gerührt. Anschließend wird der Diphenylether SC [n-Hexan] entfernt. Nach dem Wechsel des Elutionsmittels [Toluol/n-Hexan (1:3)] wird auf derselben Säule das Gemisch aus **19** und **22** getrennt.

**19:** Elfenbeinfarbene Kristalle, Smp.: 85°C, Ausbeute: 0.70 g (4.13 mmol, 45.9 %) C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClFN

**MS (EI, 30°C):** m/z 169.1 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3390.22 (NH), 3047.43 (CH arom.), 1318.10, 1202.17 (C-F), 1012.43, 762.08 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 11.29 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.54 (d, J<sub>H-F</sub>=6.51 Hz, 1H, H7), 7.52 (d, J<sub>H-F</sub>=10.30 Hz, 1H, H4), 7.46 (t, J=5.05 Hz, 1H, H2) 6.45 (t, J=5.08 Hz, 1H, H3)

**CHN:** ber.: C 56.66 H 2.97 N 8.26 gef.: C 56.85 H 3.17 N 8.03

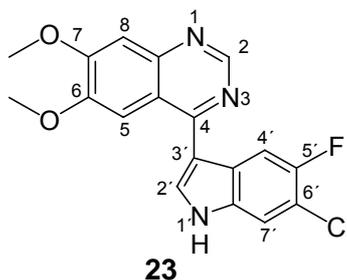
**22:** Rotbraune Kristalle, Smp.: 41°C, Ausbeute: 0.30 g (1.77 mmol, 19.7 %) C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClFN

**MS (EI, 30°C):** m/z 169.1 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3459.77 (NH), 3141.02 (CH arom.), 1337.06, 1262.09 (C-F), 1028.84, 801.13 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 11.83 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.45 (t, J=5.24 Hz, 1H, H2), 7.38 (d, <sup>3</sup>J=8.40 Hz, 1H, H4), 7.06 (m, 1H, H5), 6.54 (t, J=4.96 Hz, 1H, H3)

**CHN:** ber.: C 56.66 H 2.97 N 8.26 gef.: C 56.75 H 3.23 N 7.99

4-(6-Chlor-5-fluor-indol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (23)

0.25 g Magnesium-Späne und etwas Iod werden nach und nach mit einer Mischung von 1.2 mL Methyljodid und 5 mL Diethylether unter Eiskühlung versetzt und 15 min gerührt. Dann wird die Lösung aus 0.50 g (2.99 mmol) **19** in 15 mL Diethylether langsam zum Reaktionsansatz zugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung mit 15 mL Diethylether versetzt, und es werden 0.70 g (3.11 mmol) **4** portionsweise dazugegeben. Der Reaktionsansatz wird 60 min rückfließend erhitzt und anschließend in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] und durch nachfolgende Diffusionsumkristallisation mit Ethylacetat/n-Hexan gereinigt.

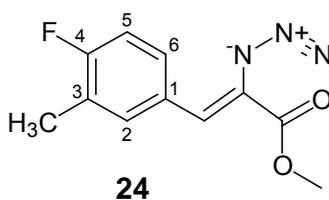
**23:** Gelbe Kristalle, Smp.: 219°C, Ausbeute: 0.10 g (0.28 mmol, 10.4 %) C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**MS (EI, 260°C):** m/z 357.1 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):** ν(cm<sup>-1</sup>) 3419.99 (NH), 2826.38 (OCH<sub>3</sub>), 1326.12, 1236.83 (C-F), 1061.07, 797.74 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):** δ (ppm) 12.14 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.14 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.54 (d, 1H, J=2.85 Hz, H<sub>2'</sub>), 8.20 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=10.71 Hz, H<sub>4'</sub>), 7.77 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=6.37 Hz, H<sub>7'</sub>), 7.73 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.45 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

**CHN:** ber.: C 60.43 H 3.66 N 11.75 gef.: C 60.28 H 3.84 N 11.61

Methyl-α-azido-4-fluor-3-methylcinnamat (24)

1.35 g Natrium werden in 30 mL Methanol unter Eiskühlung gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 4,65 g (30,08 mmol) 4-Fluor-3-methylbenzaldehyd und 6,75 g (58,65 mmol) **6** in 10 mL Methanol langsam zum Natriummethanolat zugetropft. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 2N Salzsäure neutralisiert. Anschließend wird das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei einer Temperatur von <math><40^{\circ}\text{C}</math> entfernt und der verbleibende Rückstand SC [Ethylacetat/n-Hexan (1:3)] aufgereinigt.

**24**: Hellgelbe Kristalle, Smp.:  $61^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute: 4.74 g (20.15 mmol, 66.99 %)  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$

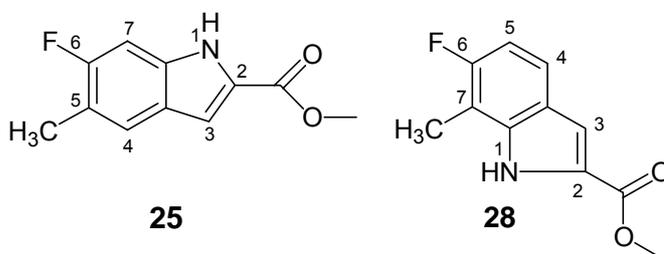
**MS (EI,  $20^{\circ}\text{C}$ )**:  $m/z$  235.3 ( $\text{M}^+$ , 6.8 %)

**IR (KBr)**:  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3067.26 (CH arom.), 2955.41 (CH aliph.), 2852.68 ( $\text{OCH}_3$ ), 2123.34 ( $\text{N}_3$ ), 1716.54 (C=O), 1307.34, 1242.12 (C-F)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO)**:  $\delta$  (ppm) 7.85 (dd,  $^4J=2.32$  Hz,  $J_{\text{H-F}}=7.69$  Hz, 1H, H2), 7.79 (m, 1H, H6), 7.22 (t,  $^3J=9.14$  Hz, 1H, H5), 6.93 (s, 1H, CH aliph.), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )

**CHN**: ber.: C 56.17 H 4.29 N 17.86 gef.: C 56.21 H 4.34 N 17.67

Methyl-6-fluor-5-methylindol-2-carboxylat (**25**) und Methyl-6-fluor-7-methylindol-2-carboxylat (**28**)



2.38 g (10.11 mmol) **24** in 180 mL Xylol werden 90 min unter Rückfluß erhitzt. Das Xylol wird nahezu vollständig entfernt und die verbleibende Suspension über Nacht bei  $8^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Das dabei anfallende Gemisch der beiden Ester **25** und **28** wird separiert.

**25, 28**: Weiße Kristalle, Ausbeute: 1.00 g (4.83 mmol, 47.8 %)  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$

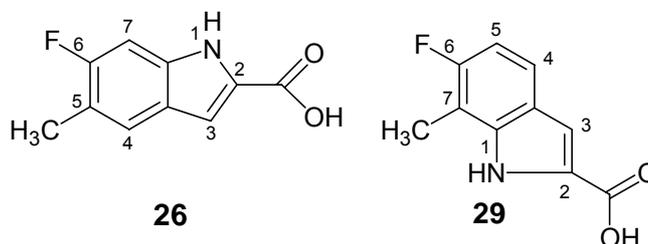
**MS (EI,  $60^{\circ}\text{C}$ )**:  $m/z$  207.3 ( $\text{M}^+$ , 68.9 %)

**IR (KBr)**:  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3353.22 (NH), 3030.54 (CH arom.), 2869.15 ( $\text{OCH}_3$ ), 1697.13 (C=O), 1288.94, 1248.54 (C-F)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO)**:  $\delta$  (ppm) 11.82 (s, 1H, NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ , **25**), 11.79 (s, 1H, NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ , **28**), 7.46 (d,  $J_{\text{H-F}}=8.37$  Hz, 1H, H4, **25**), 7.41 (m, 1H, H4, **25**), 7.10 (s, 1H, H3, **28**), 7.03 (d,  $J_{\text{H-F}}=10.73$  Hz, 1H, H7, **25**), 7.01 (s, 1H, H3, **25**), 6.85 (t,

$^3J=9.99$  Hz, 1H, H5, **28**), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 1H, CH<sub>3</sub>)

6-Fluor-5-methylindol-2-carbonsäure (**26**) und 6-Fluor-7-methylindol-2-carbonsäure (**29**)



2.04 g (9.85 mmol) des Gemisches von **25** und **28** werden in 90 mL Ethanol und 45 mL 2N Natronlauge suspendiert und 120 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Ethanols wird die verbleibende wässrige Suspension bis zum Erreichen eines sauren pH-Wertes mit 2N Salzsäure versetzt. Anschließend wird das Gemisch der beiden Carbonsäuren **26** und **29** isoliert.

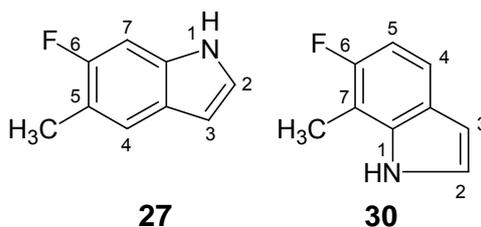
**26, 29:** Weißes Pulver, Ausbeute: 1.72 g (8.90 mmol, 90.4 %) C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub>

**MS (EI, 150°C):** m/z 193.5 (M<sup>+</sup>, 93.3 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3445.40 (NH), 3065.99 (COOH), 1668.19 (C=O), 1260.72, 1217.91 (C-F)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.91 (s, 1H, COOH, **26, 29**) 11.75 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **26**), 11.69 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **29**), 7.50 (d,  $J_{\text{H-F}}=8.09$  Hz, 1H, H4, **26**), 7.47 (m, 1H, H4, **29**), 7.10 (s, 1H, H3, **29**), 7.08 (d,  $J_{\text{H-F}}=10.97$  Hz, 1H, H7, **26**), 7.01 (s, 1H, H3, **26**), 6.91 (t,  $^3J=9.55$  Hz, 1H, H5, **29**), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

6-Fluor-5-methylindol (**27**) und 6-Fluor-7-methylindol (**30**)



1.92 g (9.94 mmol) des Gemisches aus **26** und **29** werden in 45 mL Diphenylether suspendiert und bei 260°C 4 h gerührt. Anschließend wird der Diphenylether durch Säulenchromatographie [n-Hexan] entfernt.

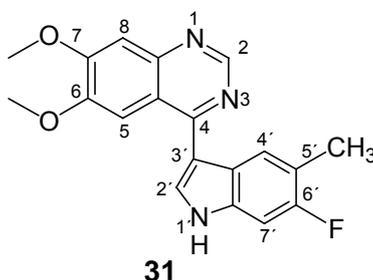
**27, 30:** Hellgelbe Kristalle, Ausbeute: 0.90 g (6.03 mmol, 60.7 %) C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FN

**MS (EI, 30°C):** m/z 149.1 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3420.08 (NH), 1242.74, 1212.83 (C-F)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 11.23 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **30**), 11.05 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O, **27**), 7.42 (d, J<sub>H-F</sub>=7.68 Hz, 1H, H4, **27**), 7.39 (m, 1H, H4, **30**), 7.38 (t, J=5.50 Hz, 1H, H2, **30**), 7.33 (t, J=5.48 Hz, 1H, H2, **27**), 7.16 (d, J<sub>H-F</sub>=10.88 Hz, 1H, H7, **27**), 6.87 (t, J=9.48 Hz, 1H, H5, **30**), 6.48 (t, J=4.98 Hz, 1H, H3, **30**), 6.40 (t, J=4.13 Hz, 1H, H3, **27**), 2.44 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 1H, CH<sub>3</sub>)

4-(6-Fluor-5-methyl-indol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (**31**)



Die Mischung aus 1.2 mL Methyljodid und 5 mL Diethylether wird portionsweise zu 0.25 g Magnesium-Spänen und etwas Iod unter Eiskühlung gegeben und 15 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 0.80 g (5.36 mmol) des Gemisches aus **27** und **30** in 15 mL Diethylether langsam zum Reaktionsansatz zugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung mit 15 mL Diethylether versetzt und es werden 0.70 g (3.11 mmol) **4** portionsweise dazugegeben. Der Reaktionsansatz wird 60 min rückfließend erhitzt und anschließend in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] und durch anschließende zweimalige Diffusionsumkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan gereinigt.

**31:** Gelbe Kristalle, Smp.: 251°C, Ausbeute: 0.24 g (0.71 mmol, 22.8 %) C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**MS (EI, 300°C):** m/z 337.0 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

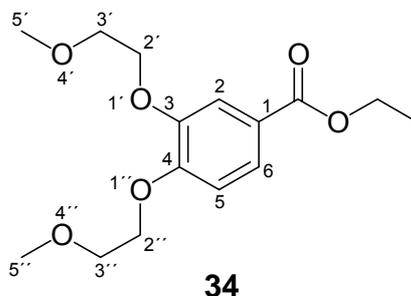
**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3399.62 (NH), 3069.54 (CH arom.), 2835.80 (OCH<sub>3</sub>), 1330.12, 1237.26 (C-F)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 11.86 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.12 (s, 1H, H2), 8.31 (d, 1H, J=2.62 Hz, H2'), 8.10 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=7.89 Hz, H4'), 7.73 (s, 1H, H5), 7.43

(s, 1H, H8), 7.32 (d, 1H,  $J_{H-F}=10.45$  Hz, H7'), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

**CHN:** ber.: C 67.65 H 4.78 N 12.46 gef.: C 67.58 H 4.74 N 12.41

Ethyl-3,4-di-(2-methoxyethoxy)benzoat (34)



7.29 g (40.02 mmol) Ethyl-3,4-dihydroxybenzoat, 11.3 mL Bromethylmethylether und 16.60 g Kaliumcarbonat werden in 100 mL Aceton 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erfolgt die Aufreinigung der Mischung durch Säulenchromatographie [n-Hexan/Ethylacetat (3+2)].

**34:** Farblose wachsartige Masse, Smp.: 53°C, Ausbeute: 10.00 g (33.52 mmol, 83.6 %) C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>

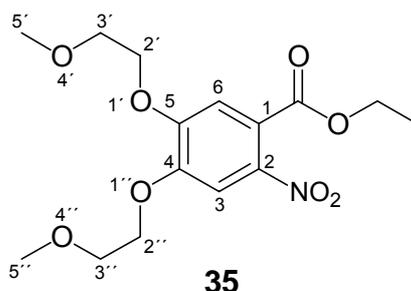
**MS (EI, 100°C):** m/z 298.5 (M<sup>+</sup>, 21.5 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3059.18 (CH arom.), 2935.11 (CH<sub>2</sub>), 2823.94 (OCH<sub>3</sub>), 1713.85 (C=O)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 7.57 (dd, <sup>4</sup>J=1.96 Hz, <sup>3</sup>J=8.46 Hz, 1H, H6), 7.47 (d, <sup>4</sup>J=1.95 Hz, 1H, H2), 7.09 (d, <sup>3</sup>J=8.50 Hz, 1H, H5), 4.25 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (t, 4H, H2', H2''), 4.13 (t, 4H, H3', H3''), 3.66 (m, 6H, H5', H5''), 1.28 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)

**CHN:** ber.: C 60.39 H 7.43 N 0.00 gef.: C 60.30 H 7.53 N 0.00

Ethyl-4,5-di-(2-methoxyethoxy)-2-nitrobenzoat (35)



6.15 g (20.62 mmol) **34** werden in einem Zeitraum von 30 min portionsweise zu 75 mL gekühlter Salpetersäure (65 %) gegeben. Die Mischung wird 2 h unter Kühlung gerührt,

danach in Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Vertreiben des Lösungsmittels erfolgt eine Aufreinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie [n-Hexan/Ethylacetat (3+2)].

**35:** Braunes Öl, Ausbeute: 6.90 g (20.09 mmol, 97.4 %)  $C_{15}H_{21}NO_8$

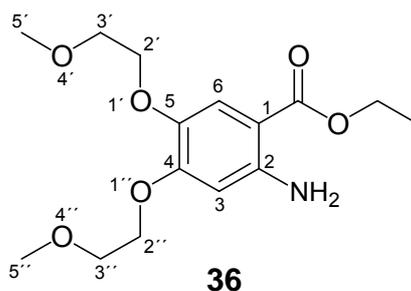
**MS (EI, 180°C):** m/z 343.0 ( $M^+$ , 14.6 %)

**IR (Film):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3061.97 (CH arom.), 2934.27 ( $\text{CH}_2$ ), 2822.70 ( $\text{OCH}_3$ ), 1730.61 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1526.05 ( $\text{NO}_2$ )

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO):**  $\delta$  (ppm) 7.67 (s, 1H, H3), 7.34 (s, 1H, H6), 4.27 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}2'$ ,  $\text{H}2''$ ,  $\text{H}3'$ ,  $\text{H}3''$ ), 3.68 (m, 6H,  $\text{H}5'$ ,  $\text{H}5''$ ), 1.26 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )

**CHN:** ber.: C 52.47 H 6.17 N 4.08 gef.: C 52.44 H 6.37 N 3.93

Ethyl-2-amino-4,5-di-(2-methoxyethoxy)benzoat (**36**)



7.30 g (21.26 mmol) **35** werden mit 2.80 g Palladium/Kohle (10%), 50 mL Cyclohexen und 500 mL Ethanol versetzt und 9 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird heiß filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird SC [n-Hexan/Ethylacetat (3+2)] aufgereinigt.

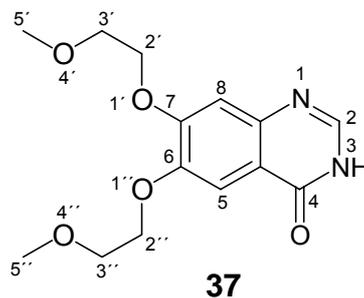
**36:** Braunes Öl, Ausbeute: 4.40 g (14.04 mmol, 66.0 %)  $C_{15}H_{23}NO_6$

**MS (EI, 120°C):** m/z 313.0 ( $M^+$ , 100.0 %)

**IR (Film):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3466.05, 3361.83 ( $\text{NH}_2$ ), 2926.15 ( $\text{CH}_2$ ), 2822.21 ( $\text{OCH}_3$ ), 1680.69 ( $\text{C}=\text{O}$ )

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO):**  $\delta$  (ppm) 7.20 (s, 1H, H3), 6.43 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.35 (s, 1H, H6), 4.20 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.05 (t, 2H,  $\text{H}2'$ ), 3.93 (t, 2H,  $\text{H}2''$ ), 3.67 (t, 2H,  $\text{H}3'$ ), 3.58 (t, 2H,  $\text{H}3''$ ), 3.40 (m, 3H,  $\text{H}5'$ ), 3.35 (m, 3H,  $\text{H}5''$ ), 1.27 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )

**CHN:** ber.: C 57.50 H 7.40 N 4.47 gef.: C 57.48 H 7.61 N 4.53

6,7-Di-(2-methoxyethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (37)

6.30 g (21.41 mmol) **36** und 8.50 g (81.65 mmol) Formamidinacetat werden in 100 mL 2-Methoxyethanol 8 h rückfließend erhitzt. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels erfolgt eine Aufreinigung des Rückstandes SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)].

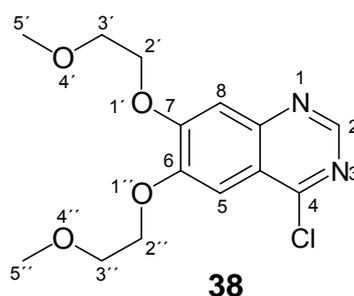
**37**: Weißes Pulver, Smp: 182°C, Ausbeute: 4.00 g (13.59 mmol, 63.5 %) C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

**MS (EI, 220°C)**: m/z 294.2 (M<sup>+</sup>, 40.8 %)

**IR (KBr)**:  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3433.74 (NH), 3055.73 (CH arom.), 2925.04 (CH<sub>2</sub>), 2822.64 (OCH<sub>3</sub>), 1683.52 (C=O)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO)**:  $\delta$  (ppm) 12.07 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, H2), 7.46 (s, 1H, H5), 7.16 (s, 1H, H8), 4.25 (t, 4H, H2', H2''), 4.19 (t, 4H, H3', H3''), 3.71 (m, 6H, H5', H5'')

**CHN**: ber.: C 57.13 H 6.17 N 9.52 gef.: C 57.23 H 5.94 N 9.65

4-Chlor-6,7-di-(2-methoxyethoxy)chinazolin (38)

2.00 g (6.80 mmol) **37** werden mit 30 mL Thionylchlorid und 0.6 mL *N,N*-Dimethylformamid versetzt und 4 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Diethylether gewaschen. Der Feststoff wird isoliert und getrocknet.

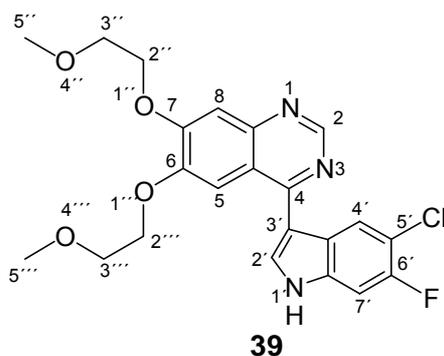
**38**: Hellbraunes Pulver, Ausbeute: 1.10 g (3.52 mmol, 51.8 %) C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**MS (EI, 180°C)**: m/z 312.2 (M<sup>+</sup>, 16.2 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3049.92 (CH arom.), 2936.52 (CH<sub>2</sub>) 2824.90 (OCH<sub>3</sub>), 803.25 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 8.88 (s, 1H, H2), 7.50 (s, 1H, H5), 7.46 (s, 1H, H8), 4.36 (m, 4H, H2', H2''), 3.76 (m, 4H, H3', H3''), 3.35 (m, 6H, H5', H5'')

4-(5-Chlor-6-fluor-indol-3-yl)-6,7-di-(2-methoxyethoxy)chinazolin (**39**)



0.25 g Magnesium-Späne und etwas Iod werden nach und nach mit einer Mischung von 1.2 mL Methyljodid und 5 mL Diethylether unter Eiskühlung versetzt und 15 min gerührt. Dann wird die Lösung aus 0.50 g (2.99 mmol) **10** in 15 mL Diethylether langsam zum Reaktionsansatz zugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung mit 15 mL Diethylether versetzt und es werden 0.70 g (2.24 mmol) **38** portionsweise hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wird 60 min unter Rückfluss erhitzt und anschließend in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] und durch anschließende Diffusionsumkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan gereinigt.

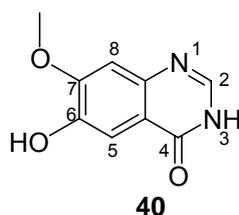
**39:** Gelbe Kristalle, Smp.: 197°C, Ausbeute: 0.10 g (0.22 mmol, 9.8 %) C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

**MS (EI, 190°C):** m/z 445.1 (M<sup>+</sup>, 27.3 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3395.52 (NH), 3042.64 (CH arom.), 2929.22 (CH<sub>2</sub>), 1333.63, 1239.12 (C-F), 1033.40, 825.71 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.11 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.09 (s, 1H, H2), 8.41 (d, 1H, J=3.01 Hz, H2'), 8.38 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=7.64 Hz, H4'), 7.73 (s, 1H, H5), 7.55 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=9.93 Hz, H7'), 7.41 (s, 1H, H8), 4.36 (t, 4H, H2'', H2'''), 4.32 (t, 4H, H3'', H3'''), 3.76 (m, 6H, H5'', H5''')

**CHN:** ber.: C 59.26 H 4.75 N 9.42 gef.: C 59.21 H 4.59 N 9.38

6-Hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on (40)

1.50 g (7.27 mmol) **3** und 1.25 g Methionin werden portionsweise zu 10 mL gerührter Methansulfonsäure gegeben und 6 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und mit Natronlauge 40 % neutralisiert. Der Niederschlag wird isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)] aufgereinigt.

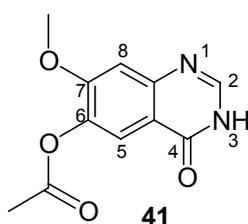
**40:** Farbloses Pulver, Smp.: 293°C, Ausbeute: 0.40 g (2.08 mmol, 28.6 %) C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**MS (EI, 90°C):** m/z 192.2 (M<sup>+</sup>, 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3404.54 (NH), 3259.96 (OH), 3058.67 (CH arom.), 2853.58 (OCH<sub>3</sub>), 1666.35 (C=O)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 11.92 (s, 1H, NH), 9.80 (s, 1H, OH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 7.90 (s, 1H, H2), 7.38 (s, 1H, H5), 7.09 (s, 1H, H8) 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

**CHN:** ber.: C 56.25 H 4.20 N 14.58 gef.: C 56.33 H 4.45 N 14.33

6-Acetoxy-7-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on (41)

6.75 g (35.13 mmol) **40** werden mit 55 mL Acetanhydrid und 6.7 mL Pyridin 2 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen und so lange intensiv gerührt, bis ein feindisperser Niederschlag entsteht. Dieser wird isoliert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und SC [Dichlormethan/Methanol (9+1)] aufgereinigt.

**41:** Farbloses Pulver, Smp.: 293°C, Ausbeute: 3.40 g (14.52 mmol, 41.3 %) C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

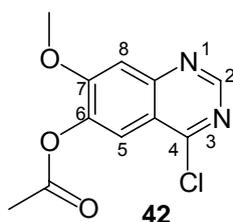
**MS (EI, 90°C):** m/z 234.1 (M<sup>+</sup>, 7.5 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3427.63 (NH), 3059.80 (CH arom.), 2842.88 (OCH<sub>3</sub>), 1756.35 (CH<sub>3</sub>COOR), 1683.66 (C=O)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.19 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 1H, H2), 7.75 (s, 1H, H5), 7.28 (s, 1H, H8) 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COOR)

**CHN:** ber.: C 56.41 H 4.30 N 11.96 gef.: C 56.53 H 4.56 N 11.82

4-Chlor-6-acetoxy-7-methoxychinazolin (42)



2.00 g (8.54 mmol) **41** werden mit 30 mL Thionylchlorid und 0.6 mL *N,N*-Dimethylformamid versetzt und 4 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Diethylether gewaschen. Der Feststoff wird separiert und im Vakuum getrocknet.

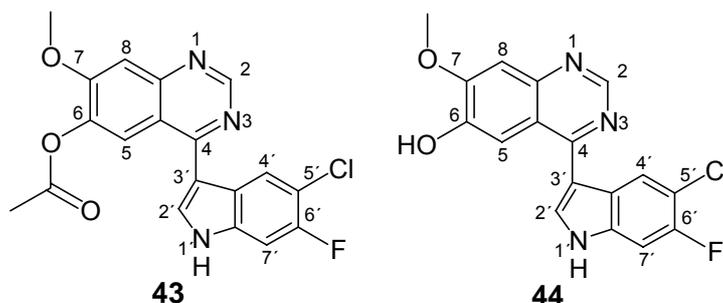
**42:** Beigefarbenes Pulver, Ausbeute: 1.70 g (6.73 mmol, 78.8 %) C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**MS (EI, 100°C):**  $m/z$  252.1 (M<sup>+</sup>, 11.4 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3068.51 (CH arom.), 2839.17 (OCH<sub>3</sub>), 1758.10 (CH<sub>3</sub>COOR), 810.94 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 9.02 (s, 1H, H2), 8.03 (s, 1H, H5), 7.65 (s, 1H, H8), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COOR)

4-(5-Chlor-6-fluor-indol-3-yl)-6-acetoxy-7-methoxychinazolin (43) und 4-(5-Chlor-6-fluor-indol-3-yl)-6-hydroxy-7-methoxychinazolin (44)



0.25 g Magnesium-Späne und etwas Iod werden nach und nach mit einer Mischung aus 1.2 mL Methyljodid und 5 mL Diethylether unter Eiskühlung versetzt und 15 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 0.50 g (2.99 mmol) **10** in 15 mL Diethylether langsam zum Reaktionsansatz zugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung mit 15 mL Diethylether versetzt und 0.70 g (2.77 mmol) **42** portionsweise hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wird 60 min unter Rückfluss erhitzt und anschließend in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das entstandene Gemisch aus **43** und **44** wird SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] getrennt.

**43:** Gelbe Kristalle, Smp.: 190°C, Ausbeute: 0.23 g (0.60 mmol, 21.7 %)  $C_{19}H_{13}ClFN_3O_3$

**MS (EI, 190°C):** m/z 385.1 ( $M^+$ , 65.2 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3425.81 (NH), 3058.36 (CH arom.), 2856.53 ( $\text{OCH}_3$ ), 1763.73 ( $\text{CH}_3\text{COOR}$ ), 1337.44, 1194.09 (C-F), 1080.95, 823.79 (C-Cl)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.28 (s, 1H, NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9.24 (s, 1H, H2), 8.44 (d, 1H,  $J_{\text{H-F}}=7.62$  Hz, H4'), 8.34 (d, 1H,  $J=2.88$  Hz, H2'), 8.23 (s, 1H, H5), 7.56 (d, 1H,  $J_{\text{H-F}}=10.00$  Hz, H7'), 7.55 (s, 1H, H8), 4.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COOR}$ )

**CHN:** ber. (mit 1 HCl, 1.75  $\text{H}_2\text{O}$ ): C 50.29 H 3.88 N 9.26 gef. (mit 1 HCl, 1.75  $\text{H}_2\text{O}$ ): C 50.64 H 4.04 N 9.08

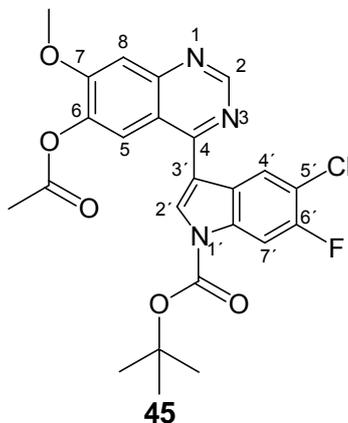
**44:** Gelbe Kristalle, Smp.: 203°C, Ausbeute: 0.07 g (0.20 mmol, 7.2 %)  $C_{17}H_{11}ClFN_3O_2$

**MS (EI, 330°C):** m/z 343.2 ( $M^+$ , 100.0 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3430.49 (NH, OH), 2852.26 ( $\text{OCH}_3$ ), 1328.06, 1157.81 (C-F), 1077.75, 823.54 (C-Cl)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.12 (s, 1H, NH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10.16 (s, 1H, OH, austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9.04 (s, 1H, H2), 8.35 (d, 1H,  $J_{\text{H-F}}=7.66$  Hz, H4'), 8.19 (d, 1H,  $J=2.70$  Hz, H2'), 7.72 (s, 1H, H5), 7.55 (d, 1H,  $J_{\text{H-F}}=9.82$  Hz, H7'), 7.36 (s, 1H, H8), 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )

**CHN:** ber. (mit 1  $\text{H}_2\text{O}$ ): C 56.40 H 3.60 N 11.62 gef. (mit 1  $\text{H}_2\text{O}$ ): C 56.88 H 3.96 N 11.61

Tert-butyl-3-(6-acetoxy-7-methoxychinazolin-4-yl)-5-chlor-6-fluorindol-1-carboxylat (45)

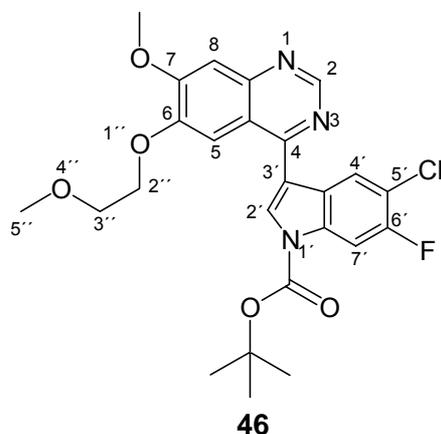
0.32 g (0.83 mmol) **43** und 0.35 g Di-tert-butylpyrocarbonat werden mit geringen Mengen 4-Dimethylaminopyridin und 70 mL Acetonitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und das Acetonitril im Vakuum entfernt.

**45:** Gelbe Kristalle, Ausbeute: 0.20 g (0.41 mmol, 49.4 %)  $C_{24}H_{21}ClFN_3O_5$

**MS (EI, 190°C):** m/z 484.8 ( $M^+$ , 1.2 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  2980.50 (CH arom.), 2854.81 ( $\text{OCH}_3$ ), 1747.16 ( $\text{CH}_3\text{COOR}$ ,  $\text{RCOOCH}(\text{CH}_3)_3$ ), 1353.19, 1151.20 (C-F), 1056.92, 849.67 (C-Cl)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz/ $d_6$ -DMSO):**  $\delta$  (ppm) 9.30 (s, 1H, H2), 8.32 (s, 1H, H2'), 8.21 (d, 1H,  $J_{\text{H-F}}=7.52$  Hz, H4'), 8.12 (s, 1H, H5), 8.05 (d, 1H,  $J_{\text{H-F}}=10.27$  Hz, H7'), 7.62 (s, 1H, H8), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COOR}$ ), 1.68 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

Tert-butyl-5-chlor-6-fluor-3-[7-methoxy-6-(2-methoxyethoxy)-chinazolin-4-yl]-indol-1-carboxylat (46)

0.20 g (0.41 mmol) **45** werden mit zwei Spatelspitzen Kaliumcarbonat, zwei Spatelspitzen 18-Krone-6, 5 mL Bromethylmethylether und 50 mL Acetonitril versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung filtriert. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] aufgereinigt.

**46:** Hellgelbe Kristalle, Smp.: 139°C, Ausbeute: 0.15 g (0.26 mmol, 63.4 %) C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

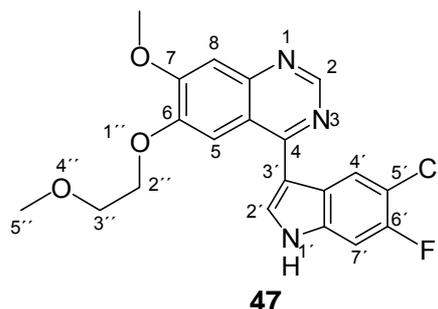
**MS (EI, 100°C):** m/z 501.0 (M<sup>+</sup>, 0.5 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3119.34 (CH arom.), 2932.24 (CH<sub>2</sub>), 2860.52 (OCH<sub>3</sub>), 1745.18 (RCOOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1354.97, 1153.35 (C-F), 1055.91, 851.64 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 9.18 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.49 (s, 1H, H<sub>2'</sub>), 8.28 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=7.52 Hz, H<sub>4'</sub>), 8.10 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=10.22 Hz, H<sub>7'</sub>), 7.67 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.45 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 4.27 (t, 2H, H<sub>2''</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (t, 2H, H<sub>3''</sub>), 3.33 (s, 3H, H<sub>5''</sub>), 1.67 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**CHN:** ber.: C 59.82 H 5.02 N 8.37 gef.: C 59.69 H 5.22 N 8.55

4-(5-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-7-methoxy-6-(2-methoxyethoxy)chinazolin (**47**)



0.15 g (0.26 mmol) **46** werden mit 30 mL Ameisensäure versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wird tropfenweise zu einer Triton B-Eis-Wasser-Mischung gegeben, wobei der pH-Wert der Lösung immer im alkalischen Bereich liegen muss. Anschließend wird das Gemisch mit Diethylether und Ethylacetat extrahiert und die Lösung 2 d über Molekularsieb (0,3 nm) getrocknet. Die Lösungsmittel werden eingedampft und der Rückstand SC [Ether/Ethylacetat/Methanol (3+1+1)] aufgereinigt. Abschließend wird das Produkt aus Ethylacetat/n-Hexan umkristallisiert.

**47:** Gelbe Kristalle, Smp.: 178°C, Ausbeute: 0.06 g (0.15 mmol, 57.7 %) C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**MS (EI, 200°C):** m/z 401.1 (M<sup>+</sup>, 78.0 %)

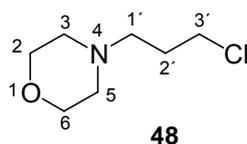
**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3431.57 (NH), 3047.45 (CH arom.), 2936.30 (CH<sub>2</sub>), 2837.90 (OCH<sub>3</sub>), 1329.41, 1159.89 (C-F), 1077.34, 823.21 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.10 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.09 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.42 (d, J=2.65 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 8.38 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=7.63 Hz, H<sub>4'</sub>), 7.70 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.54

(d, 1H,  $J_{H-F}=9.66$  Hz, H7'), 7.39 (s, 1H, H8), 4.31 (t, 2H, H2''), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (t, 2H, H3''), 3.33 (s, 3H, H5'')

**CHN:** ber.: C 59.78 H 4.26 N 10.46 gef.: C 59.37 H 4.28 N 10.22

4-(3-Chlorpropyl)morpholin (48)



52.2 mL Morpholin, 30 mL 1-Brom-3-chlorpropan und 180 mL Toluol werden 3 h auf 70°C erhitzt. Anschließend wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, das Filtrat mit Diethylether gewaschen und mit 3N Salzsäure extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10N Natronlauge versetzt und mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wird vertrieben und das verbleibende Öl durch Vakuumdestillation gereinigt.

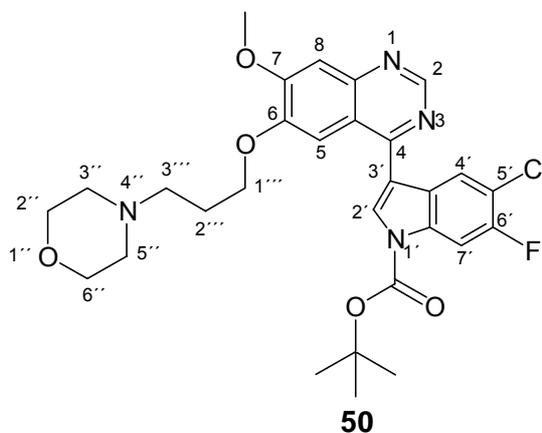
**48:** Farbloses Öl, Ausbeute: 35,50 g (0.22 mmol) C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>ClNO

**MS (EI, 120°C):** m/z 163.1 (M<sup>+</sup>, 5.7 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  2958.87 (CH<sub>2</sub>), 1118.52 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 3.66 (t, 2H, H3'), 3.56 (t, 4H, H2, H6), 2.38 (t, 2H, H1'), 2.33 (t, 4H, H3, H5), 1.86 (m, 2H, H2')

Tert-butyl-5-chlor-6-fluor-3-[7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-chinazolin-4-yl]-indol-1-carboxylat (50)



0.20 g (0.41 mmol) **45** werden mit zwei Spatelspitzen Kaliumcarbonat, zwei Spatelspitzen 18-Krone-6, 5 mL **48** und 50 mL Acetonitril versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt.

Anschließend wird die Mischung filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand SC [Ethylacetat/Ethanol (9+1)] aufgereinigt.

**50:** Hellgelbe Kristalle, Smp.: 156°C, Ausbeute: 0.22 g (0.39 mmol, 95.1 %) C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

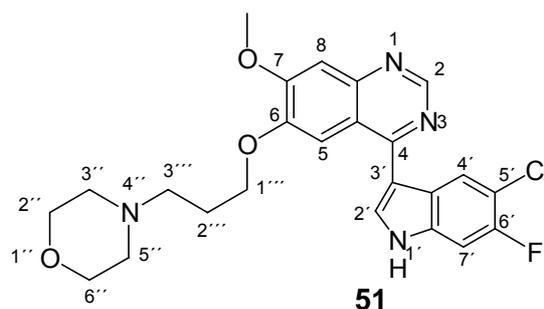
**MS (EI, 200°C):** m/z 570.9 (M<sup>+</sup>, 1.2 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  2933.78 (CH<sub>2</sub>), 2859.18 (OCH<sub>3</sub>), 1744.31 (RCOOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1358.45, 1153.30 (C-F), 1057.33, 849.89 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 9.17 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.46 (s, 1H, H<sub>2'</sub>), 8.26 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=7.52 Hz, H<sub>4'</sub>), 8.10 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=10.26 Hz, H<sub>7'</sub>), 7.61 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.45 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 4.16 (t, 2H, H<sub>1'</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (t, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 2.42 (t, 2H, H<sub>3'</sub>), 2.33 (t, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 1.96 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.67 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**CHN:** ber. (mit 1,5 H<sub>2</sub>O): C 58.24 H 5.90 N 9.36 gef. (mit 1,5 H<sub>2</sub>O): C 58.22 H 6.37 N 9.49

4-(5-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)chinazolin (**51**)



0.22 g (0.39 mmol) **50** werden mit 30 mL Ameisensäure versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wird tropfenweise zu einer Triton B-Eis-Wasser-Mischung gegeben, wobei der pH-Wert der Lösung immer im alkalischen Bereich liegen muss. Anschließend wird mit Diethylether und Ethylacetat extrahiert und 2 d über Molekularsieb (0,3 nm) getrocknet. Die organischen Lösungsmittel werden vertrieben und der Rückstand SC [Ether/Ethylacetat/Methanol (3+1+1)] aufgereinigt. Abschließend wird das Produkt aus Ethylacetat/n-Hexan umkristallisiert.

**51:** Gelbe Kristalle, Smp.: 186°C, Ausbeute: 0.04 g (0.08 mmol, 20.5 %) C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

**MS (EI, 320°C):** m/z 470.7 (M<sup>+</sup>, 10.2 %)

**IR (KBr):**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  3420.33 (NH), 3047.77 (CH arom.), 2955.98 (CH<sub>2</sub>), 2868.98 (OCH<sub>3</sub>), 1329.63, 1160.22 (C-F), 1075.86, 824.35 (C-Cl)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz/d<sub>6</sub>-DMSO):**  $\delta$  (ppm) 12.10 (s, 1H, NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O), 9.09 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.37 (d, J=2.74 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 8.33 (d, 1H, J<sub>H-F</sub>=7.59 Hz, H<sub>4'</sub>), 7.65 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.54

(d, 1H,  $J_{H-F}=10.00$  Hz, H7'), 7.39 (s, 1H, H8), 4.19 (t, 2H, H1'), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (t, 4H, H2, H6), 2.43 (t, 2H, H3'), 2.34 (t, 4H, H3, H5), 1.96 (m, 2H, H2')

**CHN:** ber.: C 61.21 H 5.14 N 11.90 gef.: C 61.31 H 5.28 N 12.10

## 4.4 Pharmakologische Testungen

### 4.4.1 Bestimmung der EGFR-TK-inhibitorischen Aktivität

Die inhibitorischen Aktivitäten an der EGFR-Tyrosinkinase wurden durch die Firma MDS Pharma Services – Discovery, Taiwan (R.O.C.), ermittelt.

Bei dem dazu durchgeführten Test handelt es sich um einen Enzymassay [93-95].

#### 4.4.1.1 Gewinnung des Enzyms

Als Quelle des Enzyms (aktive Tyrosinkinase des EGFR) werden humane A431-Zellen verwendet. Diese Zelllinie zeichnet sich durch eine Überexprimierung des EGF-Rezeptors (HER1) aus.

#### 4.4.1.2 Bestimmung der inhibitorischen Aktivität

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität wird das Enzym zusammen mit dem Substrat, der zu testenden Substanz und ATP in einem Puffer (50 mM HEPES, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, pH 7.4) 15 min bei 25°C vorinkubiert. Die anschließende Inkubation wird 60 min bei 25°C durchgeführt. Als Substrat wird ein Copolymer aus Glutaminsäure und Tyrosin (4:1) eingesetzt. Substanz, ATP und Substrat werden zuvor in DMSO gelöst und mit dem Inkubationspuffer so verdünnt, dass die DMSO-Konzentration ein Prozent beträgt [96].

Zur Berechnung der inhibitorischen Aktivität wird der Test unter gleichen Bedingungen ohne Inhibitor (→ Bestimmung der maximalen Phosphorylierungsrate  $PT_{MAX}$ ) und ebenfalls ohne Enzym (→ Bestimmung der minimalen Phosphorylierungsrate  $PT_{MIN}$ ) durchgeführt.

Zusätzlich wird unter gleichen Bedingungen die inhibitorische Aktivität von Tyrphostin 47 ( $IC_{50}<10$   $\mu$ M) bestimmt. Die für Tyrphostin 47 jeweils ermittelte inhibitorische Aktivität geht nicht in die Berechnung ein, sondern dient lediglich der Positivkontrolle. Alle Bestimmungen erfolgen jeweils zweimal. Die Quantifizierung des jeweils gebildeten Phosphotyrosins erfolgt mittels ELISA-Methode.

Die inhibitorische Aktivität der Testsubstanz wird wie folgt berechnet:

$$\text{Inhibition [\%]} = \frac{100\% - 100\% \times (PT_{\text{TEST}} - PT_{\text{MIN}})}{(PT_{\text{MAX}} - PT_{\text{MIN}})}$$

$PT_{\text{TEST}}$ : gebildetes Phosphotyrosin bei Anwesenheit von Inhibitor

$PT_{\text{MAX}}$ : gebildetes Phosphotyrosin bei Abwesenheit von Inhibitor

$PT_{\text{MIN}}$ : gebildetes Phosphotyrosin bei Abwesenheit von Enzym

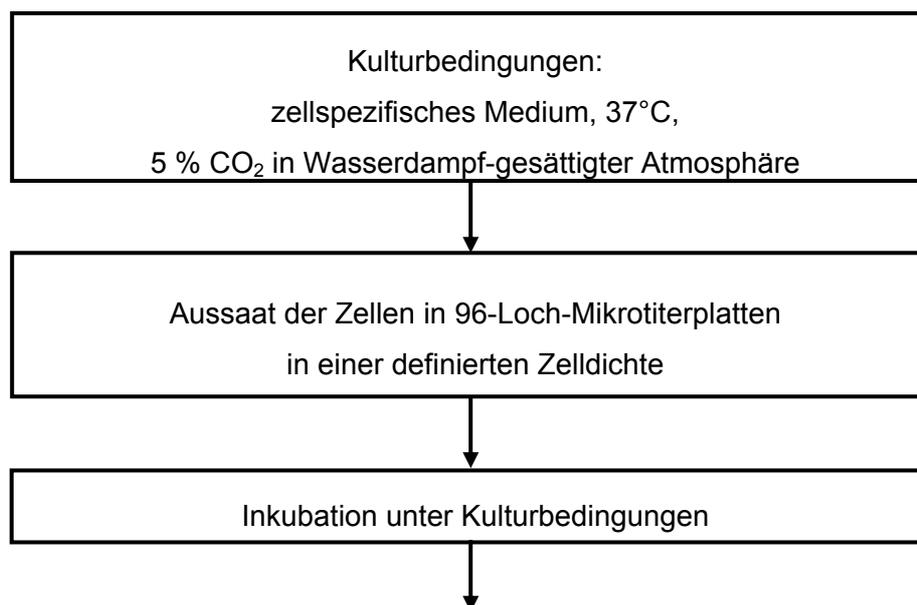
**Gleichung 1:** Gleichung zur Berechnung der EGFR-TK-inhibitorischen Aktivität

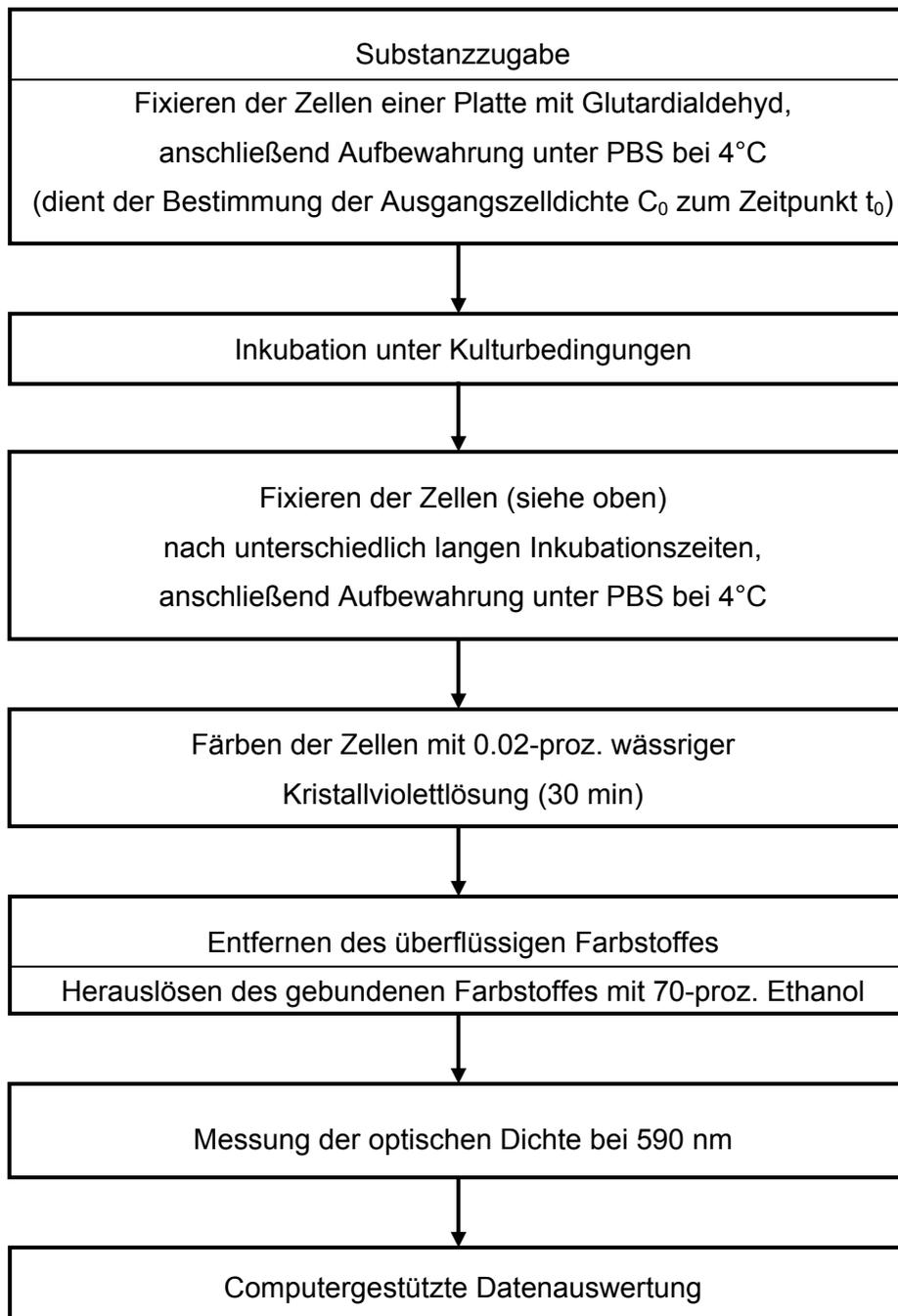
#### 4.4.2 Bestimmung der zytotoxischen Aktivität

Die Bestimmungen der zytotoxischen Aktivität wurden von Frau S. Bergemann (Arbeitskreis Prof. Dr. R. Gust) an der MCF-7-Zelllinie durchgeführt.

Bei dem verwendeten Testmodell handelt es sich um einen Kristallviolett-Essay in Mikrotiterplatten. Dabei wird das Wachstumsverhalten der Zellen in Abwesenheit und Anwesenheit der zu testenden Substanz untersucht. Zur Quantifizierung der zytotoxischen Wirkung muss die Änderung der Zellmenge in Bezug zur Ausgangszellmenge bestimmt werden.

Die Abbildung 131 zeigt die einzelnen Arbeitsschritte des Kristallviolett-Assays [97, 98].





**Abb. 131:** Flussdiagramm für den Testablauf des Kristallviolett-Essays

Die Aussaat der Zellen erfolgt in Mikrotiterplatten in einer definierten Zelldichte, die mikroskopisch pro Milliliter bestimmt wird. Gegebenenfalls wird die gewünschte Zelldichte durch Verdünnung mit dem Medium eingestellt.

Nach einer definierten Inkubationszeit erfolgt die Substanzzugabe. Dazu werden die Substanzen in frischem Medium gelöst und in verschiedenen Konzentrationen auf die Zellen pipettiert, nachdem das alte Medium entfernt wurde.

Zeitgleich werden die Kulturen einer kompletten Mikrotiterplatte auf dem Boden der Löcher fixiert. Die Fixierung erfolgt nach dem Entfernen des Kulturmediums mit Glutardialdehydlösung. Eventuell vorhandene tote Zellen werden mit dem Medium entfernt.

Im Anschluss werden die Zellen mit PBS (phosphate-buffered saline: 0.80 g NaCl, 0.20 g KCl, 1.44 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, 0.20 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/1000mL Aqua purificata) überschichtet und bei 4°C bis zur Aufarbeitung gelagert. Die durchschnittliche Zellmenge der Kulturen dieser Platte dient als Ausgangszellendichte C<sub>0</sub> bei der Testauswertung.

Nach unterschiedlichen Inkubationszeiten werden auch die Zellen der anderen Mikrotiterplatten fixiert und bis zur Aufarbeitung bei 4°C gelagert.

Auf jeder Mikrotiterplatte werden neben den behandelten Kulturen auch Kontrollkulturen mitgeführt, denen nur Medium mit Lösungsmittel zugeführt wird. Dies ist zur Ermittlung der antineoplastischen Aktivität der Testsubstanz (T/C<sub>korrr.</sub>-Werte) notwendig, da die daraus ermittelte Wachstumskinetik der Kontrollkulturen (C\*) neben der von den behandelten Kulturen (T\*) in die Berechnung einfließt.

Die Aufarbeitung erfolgt durch Anfärben der Zellen mit Kristallviolettlösung zeitgleich für alle Mikrotiterplatten.

Durch Kristallviolett werden vor allem Nukleoproteine angefärbt. Durch Wässern wird der überflüssige Farbstoff entfernt. Das in den Zellen gebundene Kristallviolett wird mit 70-prozentigem Ethanol herausgelöst und die Lösung anschließend vermessen.

Aus den Absorptionen der Kristallviolett-Lösungen (= Zelldichten, C<sub>0</sub>, C\*, T\*), die sehr gut mit der Zellzahl korrelieren, werden computergestützt die T/C<sub>korrr.</sub>-Werte (zytotoxischer Effekt in %) berechnet [97, 98].

$$T/C_{\text{korrr.}} = \left( \frac{(T^* - C_0)}{(C^* - C_0)} \right) \times 100 [\%]$$

C<sub>0</sub>: Mittelwert der optischen Dichte der Kulturen zum Zeitpunkt der Substanzzugabe

T\*: Mittelwert der optischen Dichte der behandelten Kulturen

C\*: Mittelwert der optischen Dichte der Kontrollkulturen

**Gleichung 2:** Gleichung zur Ermittlung des zytotoxischen Effektes

