
Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Krebs	1
1.2	Wachstumsfaktoren als attraktive Angriffspunkte für die Tumorkämpfung	2
1.3	Der humane Epidermale Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR)	2
1.3.1	Aufbau des EGF-Rezeptors	4
1.3.2	EGFR-Tyrosinkinase-abhängige Signalkaskaden	5
1.3.3	EGFR-Downstream-Signaling	5
1.3.3.1	MAPK-Signaling	6
1.3.3.2	Akt-Signaling	7
1.3.3.3	PL-Signaling	8
1.3.3.4	JAK/STAT-Signaling	9
1.4	Onkogene und Proto-Onkogene	9
1.5	Inhibition des gesteigerten EGFR-Signalings als Behandlungsoption in der Tumorthherapie	10
1.6	Entwicklung neuer EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren	12
2	Problemstellung	20
3	Chemisch-Pharmakologischer Teil	23
3.1	Syntheseverfahren für 4-(Indol-3-yl)chinazoline	23

3.1.1	Angedachte Hetarylierung unter Verwendung zinnorganischer Verbindungen	24
3.1.2	Versuch zur Herstellung der Modellsubstanz 2 unter Einsatz von Grignard-Verbindungen	25
3.2	Herstellung von 4-(Indol-3-yl)chinazolinen durch Hetarylierung von 4-Chlor-6,7-dimethoxychinazolin (4) mit verschiedenen, vorrangig halogensubstituierten Indolgrundkörpern	32
3.2.1	4-(5-Bromindol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (5)	32
3.2.1.1	Herstellung der Hetarylierungskomponente 4-Chlor-6,7-dimethoxychinazolin (4)	32
3.2.1.2	Herstellung der Verbindung 5 unter Verwendung von Grignard-Reagenz	33
3.2.2	4-(5-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (14)	37
3.2.2.1	Herstellung der Hetarylierungskomponente 5-Chlor-6-fluorindol (10) nach Hemetsberger-Knittel	38
3.2.2.2	Herstellung der Verbindung 14	47
3.2.3	4-(7-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (15)	52
3.2.4	4-(6-Chlor-5-fluorindol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (23)	55
3.2.4.1	Herstellung der Hetarylierungskomponente 6-Chlor-5-fluorindol (19) durch eine Hemetsberger-Knittel-Reaktion	55
3.2.4.2	Herstellung der Verbindung 23 mithilfe von Grignard-Reagenzien	59
3.2.5	4-(6-Fluor-5-methylindol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (31)	60
3.2.5.1	Herstellung der Hetarylierungskomponente 6-Fluor-5-methylindol (27) nach Hemetsberger-Knittel	61
3.2.5.2	Herstellung der Verbindung 31 unter Verwendung von Grignard-Reagenz	64
3.2.6	4-(5,6-Dimethoxyindol-3-yl)-6,7-dimethoxychinazolin (33)	66

3.3	Übersicht über die EGFR-TK-Inhibition synthetisierter 4-(Indol-3-yl)chinazoline mit variabler Indol-Grundstruktur	69
3.4	Herstellung von 4-(Indol-3-yl)chinazolinen durch Hetarylierung unterschiedlich substituierter Chinazolingrundkörper mit 5-Chlor-6-fluorindol (10)	71
3.4.1	4-(5-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-6,7-di-(2-methoxyethoxy)chinazolin (39)	71
3.4.1.1	Herstellung der Cross-coupling-Komponente 4-Chlor-6,7-di-(2-methoxyethoxy)chinazolin (38)	72
3.4.1.2	Herstellung der Verbindung 39 unter Einsatz einer Grignard-Verbindung	76
3.4.2	4-(5-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-7-methoxy-6-(2-methoxyethoxy)chinazolin (47)	80
3.4.2.1	Herstellung der Cross-coupling-Komponente 4-Chlor-6-acetoxy-7-methoxy-chinazolin (42)	80
3.4.2.2	Herstellung von Verbindung 47 mit nachfolgender Seitenketteneinführung	85
3.4.3	4-(5-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)chinazolin (51)	97
3.4.3.1	Herstellung der Cross-coupling-Komponente 5-Chlor-6-fluorindol (10)	98
3.4.3.2	Herstellung der Cross-coupling-Komponente 4-Chlor-6-acetoxy-7-methoxychinazolin (42)	98
3.4.3.3	Synthese von Verbindung 51 mit nachfolgender Seitenketteneinführung	99
3.4.3.4	Herstellung der Seitenkette 4-(3-Chlorpropyl)morpholin (48)	100
3.4.3.5	Versuche zur Einführung der Seitenkette 48 in die Verbindung 44	101
3.4.3.6	Schutz des Indol-Stickstoffes vor der Alkylierung	103
3.4.3.7	Abspaltung der Acetylschutzgruppe und nachfolgende Einführung der Seitenkette in Position 6 des Chinazolins	104
3.4.3.8	Abspaltung der BOC-Schutzgruppe zum Wunschprodukt 51	105
3.5	Übersicht über die EGFR-TK-Inhibition synthetisierter 4-(Indol-3-yl)chinazoline mit Chinazolin-Seitenketten, die von bekannten Arzneistoffen abgeleitet sind	119

3.6	Diskussion der Struktur der Tyrosinkinase-Domäne nach Bindung verschiedener Liganden	120
4	Experimenteller Teil	128
4.1	Chemikalien	128
4.2	Geräte	128
4.3	Synthesvorschriften an analytische Daten	130
4.4	Pharmakologische Testungen	156
4.4.1	Bestimmung der EGFR-TK-inhibitorischen Aktivität	156
4.4.1.1	Gewinnung des Enzyms	156
4.4.1.2	Bestimmung der inhibitorischen Aktivität	156
4.4.2	Bestimmung der zytotoxischen Aktivität	157
5	Zusammenfassung	160
5.1	Deutsche Zusammenfassung	160
5.2	English summary	173
6	Literaturverzeichnis	177
7	Abkürzungsverzeichnis	184
8	Publikationsverzeichnis	186
	Anhang	
	Lebenslauf	

