

2 Problemstellung

Aufgrund der überragenden Bedeutung von Rezeptor-Protein-Tyrosin-Kinasen (RPTK) für zahlreiche Arten von Tumoren hat sich in dem letzten Jahrzehnt die Inhibition von RPTKs zu einem wichtigen Forschungsgebiet der Medizinischen Chemie entwickelt. Mit Hilfe dieser Substanzen soll es gelingen, durch Proteinkinase-Signaling gesteuerte Prozesse zu hemmen und so unter anderem das Wachstum und die Metastasierung von Karzinomen zu unterbinden sowie die Apoptose von Tumorzellen zu induzieren. Bei Substanzen mit Proteinkinase-inhibitorischer Aktivität handelt es sich in der Regel um kleine Moleküle, die sowohl aus Naturprodukten isoliert, als auch synthetisch gewonnen werden können.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Substanzen hergestellt werden, die eine 4-Pyron- oder 4-Pyridon-Teilstruktur besitzen und eng an den Naturstoff Staurosporin angelehnt sind. Staurosporin gilt als einer der ersten erforschten Proteinkinase-Inhibitoren.

Des Weiteren wird an 2-Indolinon-Derivate gedacht, die in Position 3 Methyliden-verbrückte Heteroaromaten, wie z. B. 4-Pyrone, 4-Pyridone und Imidazole, besitzen und enge Verwandtschaft zu VEGF-Inhibitoren der Sugen/Pharmacia-Konzeption aufweisen. Diese Verbindungen sollen im Hinblick auf ihre VEGFR-TK-inhibitorische und zytotoxische Aktivität überprüft werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von 4-Chinazolinon- und 4-Anilinochinazolin-Derivaten als VEGFR- bzw. EGFR-Inhibitoren. Neben der Synthese neuer potenter Wirkstoffe sollen auch hier Untersuchungen zu Tyrosinkinase-inhibitorischen und zytotoxischen Aktivitäten durchgeführt werden.