

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Krebs	1
1.1.1	Proto-Onkogene und Onkogene	4
1.2	Der EGF-Rezeptor	6
1.2.1	Aufbau des EGF-Rezeptors	8
1.2.2	Durch den EGFR vermittelte Signalwege	11
1.3	Therapieansätze für die Behandlung von Krebserkrankungen	13
1.3.1	Proteinkinase-Inhibitoren als neue Therapiemöglichkeit	13
2	Problemstellung	20
3	Chemisch-Pharmakologischer Teil	23
3.1	Salicyloylindole mit zytotoxischer Wirkung	23
3.1.1	Entwicklung der Salicyloylindole	23
3.1.1.1	Herstellungsversuch von Verbindung SW 40	24
3.1.1.2	Salicyloylindole mit unsubstituiertem Indolanteil	25
3.1.1.3	Variationen der 3-Acylindole am Salicyloylteil	30
3.1.1.4	Variationen der 3-Acylindole am Indolteil	31
3.1.1.5	4`-Methoxysalicyloylindole	34
3.1.1.6	EGFR-TK-inhibitorische Aktivität der Salicyloylindole	36
3.1.2	Salicyloylindole als Produkte bei der Herstellung von Isoflavonderivaten	37

3.1.3	Mechanismus der Aminoisoflavon-Salicyloylindol-Ringtransformation	44
3.1.4	4`-Methylsalicyloylindole mit verschiedenen Substituenten am Indolring	45
3.1.4.1	Herstellung von (5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-methanon (2)	46
3.1.4.2	Zytotoxische Untersuchungen der Verbindungen 3-5	52
3.1.4.3	Herstellung von (2-Hydroxy-4-methylphenyl)(1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanon (14)	54
3.1.5	2-Amino-4-methylsalicyloylindol	56
3.2	Lavendustin A-Derivate mit EGFR-TK-inhibitorischer und zytotoxischer Wirkung	60
3.2.1	Salicylsäure-Derivate mit Lavendustin A-Teilstruktur	60
3.2.1.1	Herstellung der Verbindung 21	64
3.2.1.2	EGFR-TK-inhibitorische Aktivitäten der Lavendustin-Anilide RA 58-62 und des Esters RA 57	66
3.2.1.3	<i>in-vitro</i> und <i>in-vivo</i> Tests mit Ergebnissen von Verbindung 21	68
3.2.2	Isomere Verbindungen 26 und 33	70
3.2.2.1	Herstellung der Verbindung 26	71
3.2.2.2	Herstellung der Verbindung 33	73
3.2.2.3	EGFR-TK-inhibitorische Aktivitäten der drei isomeren Verbindungen 21, 26 und 33	78
3.2.2.4	Zytotoxische Aktivitäten der Lavendustin A-Derivate 21, 26 und 33	79
3.2.3	Methoxy-substituierte Lavendustin-Derivate	81
3.2.3.1	Herstellung der Verbindungen 34 und 35	82
3.2.3.2	EGFR-TK-inhibitorische Aktivitäten der Lavendustin A-Derivate im Vergleich	85
3.2.3.3	Zytotoxizitätstest der Verbindung 35	85
3.2.3.4	Tubulin-Radioligand-Binding-Assay der Verbindung 35	86

3.2.3.5	Hypothetisches Dimethoxy-Derivat der 3-Aminosalicylsäure	86
3.2.3.6	Diskussion der Farbigkeit der Azomethin-Vorstufen	87
3.2.4	Lavendustin A-Derivate mit verschiedenen N-haltigen Heterozyklen	89
3.2.4.1	Versuche zur Herstellung der verschiedenen N-haltigen heterozyklischen Lavendustin A-Derivate	90
3.2.5	Angestrebte reduzierte Verbindung 42	90
3.3	4-(Indol-3-yl)chinazoline mit EGFR-TK-inhibitorischer Aktivität und zytotoxischer Wirkung	93
3.3.1	Angedachter Syntheseweg für die Verbindung 64, ausgehend vom 6-Nitro-3,4-dihydrochinazolin (43).....	94
3.3.2	Syntheseversuch von Verbindung 64 eingeführter Amino-Schutzgruppe	98
3.3.3	Herstellung des Chinazolin-Teils 52 mit Lavendustin-Seitenkette	102
3.3.4	Geplanter Herstellungsweg von Verbindung 64 nach Veresterung der freien phenolischen Hydroxy-Gruppen	104
3.3.5	Syntheseversuch des exozyklischen Säureamids 54	105
3.3.6	Versuch zur Herstellung des 4-(Indol-3-yl)chinazolins 63	107
3.3.7	Versuch zur Herstellung von Verbindung 64	111
3.3.8	[4-(5-Chlor-6-fluor-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-chinazolin-6-yl]-(2,5-dimethoxy- benzyl)amin	113
3.4	4-(5-Chlor-6-fluorindol-3-yl)-6-methoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)- chinazolin (72)	119
3.4.1	Synthese der Verbindung 72	120

3.4.1.1	Synthese des 4-Hydroxy-3-methoxybenzoesäuremethylesters (65)	120
3.4.1.2	Herstellung der Seitenkette 66	122
3.4.1.3	Einführung der Seitenkette in Verbindung 65	122
3.4.1.4	Ethyl-4-(3-morpholinopropoxy)-3-methoxy-2-nitrobenzoat (68)	123
3.4.1.5	Reduktion der Nitro-Verbindung 68	125
3.4.1.6	Zyklisierung von 69 zum 7-(3-Morpholinopropoxy)-6-methoxy- chinazolin-4-(3 <i>H</i>)-on (70)	126
3.4.1.7	Chlorierung der Verbindung 70	127
3.4.1.8	Aufbau des Indolyl-chinazolins 72	128
3.4.2	Vergleich der EGFR-TK-inhibitorischen Aktivitäten der Verbindungen 72, LA 51 und LA 12.....	131
3.4.3	Die Verbindung 73 mit unsubstituiertem Chinazolinteil.....	134
4	Experimenteller Teil	137
4.1	Chemikalien	137
4.2	Geräte	137
4.3	Synthesevorschriften und analytische Daten	139
4.4	Pharmakologische Testungen	170
4.4.1	<i>In vitro</i> -Test auf EGFR-TK-inhibitorische Aktivität	170
4.4.2	Bestimmung der zytotoxischen Aktivität	171
4.4.3	<i>In vivo</i> -Test (Hollow fiber assay)	173
4.4.4	Zytotoxizitätstest (Kristallviolett-Assay in Mikrotiterplatten)	174
4.4.5	Colchicin Radioligand-Binding Assay	177

5	Zusammenfassung	178
5.1	Deutsche Zusammenfassung	178
5.2	English summary	190
6	Literaturverzeichnis	193
7	Abkürzungsverzeichnis	201
8	Publikationsverzeichnis	204
	Lebenslauf	