

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
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
<b>2</b>	<b>Problemstellung</b> .....	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Chemisch-Pharmakologischer Teil</b> .....	<b>23</b>
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
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>137</b>
4.1	Chemikalien .....	137
4.2	Geräte .....	137
4.3	Synthesvorschriften 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

---

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	178
5.1	Deutsche Zusammenfassung .....	178
5.2	English summary .....	190
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	193
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	201
<b>8</b>	<b>Publikationsverzeichnis</b> .....	204
	<b>Lebenslauf</b> .....	