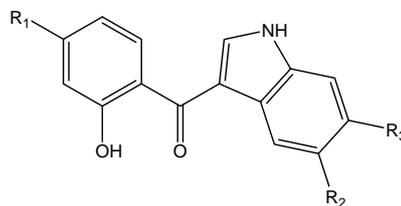


2 Problemstellung

Wie aus der Strukturformel des sekundären Pflanzenstoffs Genistein deutlich hervorgeht, spielt die Salicyloyl-Struktur generell eine wichtige Rolle bei der Entwicklung synthetischer EGFR-TK-Inhibitoren. Deshalb ist zunächst geplant, Wirkstoffe zu synthetisieren, die eine Salicyloyl-Partialstruktur aufweisen und eventuell EGFR-TK-inhibitorische Eigenschaften besitzen.

1. In erster Linie wird dabei an Salicyloylindole gedacht, zu denen schon vorhergehende Untersuchungen in unserer Arbeitsgruppe existieren. Die allgemeine Struktur der geplanten Salicyloylindole ist in der **Abb. 13** dargestellt.

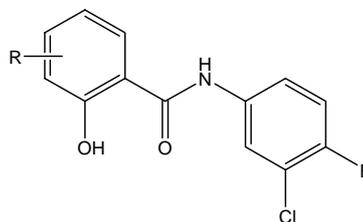


R₁: CH₃; R₂, R₃: Halogen

Abb. 13: Allgemeine Formel der Salicyloylindole

Hier wird besonders auf eine Variation der Substituenten R₂ und R₃ im Indolteil des Moleküls Wert gelegt. Außerdem soll der Rest R₁ im Salicyloyl-Teil variiert werden.

2. Die Salicyloyl-Struktur findet man in modifizierter Form des Weiteren in Verbindungen mit einem Lavendustin-Grundkörper, die sich grundsätzlich von verschiedenen Aminosalicylsäuren ableiten lassen (**Abb. 14**).



R: 2,5-Dihydroxy- (bzw. 2,5-Dimethoxy-)benzylamino-Rest

Abb. 14: Allgemeine Formel der Lavendustin-Derivate

In dieser Arbeit werden Variationen der allgemeinen Formel (**Abb. 14**) dahingehend angestrebt, dass die Positionierung des Restes R an drei unterschiedlichen Stellen des Salicyloyl-Teils vorgenommen wird.

3. Es besteht darüberhinaus die Möglichkeit, die ringoffenen Verbindungen in Abschnitt 1 und 2 in bioisostere ringgeschlossene Chinazoline zu überführen. Dabei könnten neue substituierte Chinazoline erhalten werden, die in Position 4 mit einem Indol verknüpft sind (**Abb. 15**).

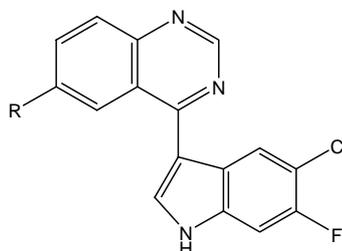


Abb. 15: Allgemeine Formel der Indolylchinazoline mit Lavendustin-Seitenkette

Hier werden insbesondere in Fortsetzung der Hypothese in Abschnitt 2 neue Indolylchinazoline angestrebt, die sich im Chinazolin-Teil durch eine Lavendustin-Teilstruktur auszeichnen. Im Indolteil soll auf die bewährte wirkrelevante Fluor-Chlor-Substitution zurückgegriffen werden. Auch eine Brom-Substitution käme als Modell in Frage.

4. Schließlich werden weitere Indolylchinazoline (Verbindungen **72** und **73**) konzipiert (**Abb. 16**), die unterschiedliche bzw. keine Substituenten am Chinazolin-Teil besitzen. Die Leitsubstanz, die dieser Idee zugrunde liegt, ist die in unserer Arbeitsgruppe synthetisierte hochwirksame Verbindung **LA 51**.

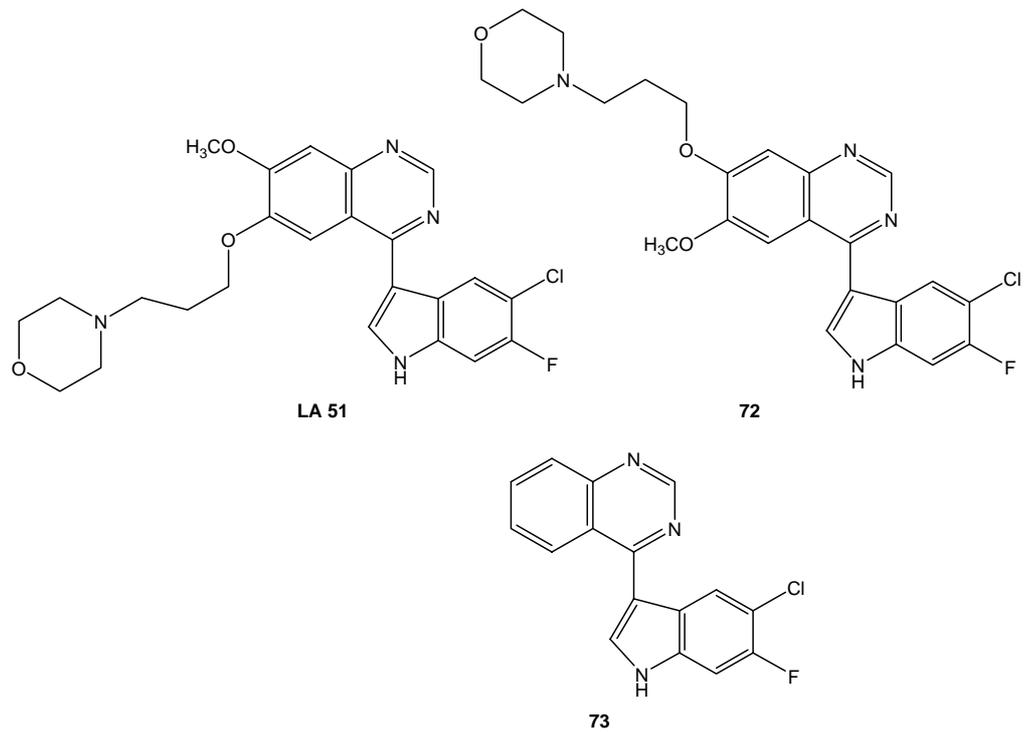


Abb. 16: Die drei 4-(Indol-3-yl)chinazoline **LA 51**, **72** und **73**

In der Verbindung **72** sind gegenüber **LA 51** die Methoxy- und Aminoalkoxy-Substituenten in den Positionen 6 und 7 vertauscht. Zudem soll in Verbindung **73** auf die Seitenketten verzichtet werden.