

Entwicklung, Synthese und biologische Evaluation neuartiger selektiver Proteinkinaseinhibitoren

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I
Biowissenschaften

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Herrn Martin Willi Herbert Krug

geb. am 09.11.1980 in Hannover

Gutachter:

1. PD Dr. Andreas Hilgeroth
2. Prof. Dr. Wolfgang Sippl
3. Prof. Dr. Detlef Briel

Halle (Saale), den 16.03.2009

Verteidigungsdatum: 14.08.2009

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich gemäß § 5 (2) b der Promotionsordnung der Naturwissenschaftlichen Fakultät I – Biowissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Ich erkläre ferner, dass diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form bisher keiner anderen Prüfbehörde zur Erlangung des Doktorgrades vorgelegt wurde.

Halle, im März 2009

Martin Krug

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von Oktober 2005 bis September 2008 am Institut für Pharmazie - Institutsbereich Pharmazeutische Chemie und Klinische Pharmazie - der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter der Betreuung von PD Dr. Andreas Hilgeroth angefertigt.

Mein Dank gilt vor allem Herrn PD Dr. Andreas Hilgeroth für die Überlassung des interessanten und vielseitigen Themas und für seine stetige Diskussionsbereitschaft.

Für die Anfertigung der Massenspektren danke ich Frau Manuela Woigk und Frau Elke Leißring, Frau Monika Lunow und Frau Heike Rudolf für die Aufnahme der IR-Spektren, Herrn Dr. Dieter Ströhl für die Aufnahme der NMR-Spektren. Frau Bärbel Brandt danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen. Herrn Dr. Frank Totzke und Herrn Dr. Christoph Schächtele von der ProQinase GmbH danke ich für die Durchführung des Proteinkinase-Assays. Herrn Prof. Dr. Josef Molnár von der Universität Szeged (Ungarn) und seinen Mitarbeitern danke ich für die Durchführung des Fluorescence-Uptake-Assays. Den Mitarbeitern des National Cancer Institutes (NCI) der USA danke ich für die Durchführung des 60-Cell-Line-Screenings. Herrn Prof. Dr. Wolfgang Sippl und Herrn Apotheker Marc Lindner danke ich für die Durchführung der Dockinguntersuchungen. Herrn Prof. Dr. Peter Imming danke ich für die großzügige Überlassung zahlreicher Chemikalien, die als Edukte für viele meiner Synthesen dienten. Herrn Dr. Matthias Schmidt danke ich für die Überlassung der beiden Abbildungen 10 und 11. Des Weiteren danke ich Frau Dipl.-Pharm. Christiane Baumert und Herrn Dipl.-Pharm. Ralf Lüpken für ihre synthetischen Arbeiten, die Eingang in diese Dissertation gefunden haben. Frau Monika Otto danke ich für die Synthese der Verbindungen **49c**, **49d** und **51c**. Herrn Dr. Burkhardt Voigt, Herrn Claudius Coburger, Frau Kathrin Bellmann-Sickert und Herrn Marcel Sickert danke ich für das profunde Korrekturlesen des Manuskripts.

Außerdem danke ich allen anderen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazie, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit mit Promotionsstipendien danke ich der Graduiertenförderung des Landes Sachsen-Anhalt und der Studienstiftung des deutschen Volkes.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Proteinkinasen.....	1
1.1.1. VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor).....	3
1.1.2. EGFR (epidermal growth factor receptor).....	3
1.1.3. TIE-Rezeptoren.....	4
1.1.4. PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).....	4
1.1.5. IGF-1-R (insulin-like growth factor 1 receptor).....	5
1.1.6. CDK (cyclin-dependent kinases, cyclin-abhängige Kinasen).....	5
1.1.7. GSK-3 (Glykogen-Synthase-Kinase 3).....	5
1.2. Kinaseinhibitoren.....	6
1.2.1. Imatinib und dessen Derivate.....	8
1.2.2. Anilinochinazoline.....	9
1.2.3. Pyridopyrimidine und Pyrrolotriazine.....	11
1.2.4. Vatalanib und dessen Derivate.....	12
1.2.5. Oxindole.....	13
1.2.6. Diphenylharnstoffe.....	14
1.2.7. Flavopiridol.....	16
1.2.8. Monoklonale Antikörper.....	16
1.3. Multidrug Resistance.....	18
1.3.1. P-Glykoprotein (P-gp).....	18
1.3.2. MDR-Modulatoren.....	20
1.4. 1-Aza-9-oxafluorene als Kinaseinhibitoren.....	21
2. Ziele dieser Arbeit.....	25
3. Ergebnisse und Diskussion.....	27
3.1. Synthesen.....	27
3.1.1. Synthese der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene.....	27
3.1.1.1. Syntheseplanung.....	27
3.1.1.2. Synthese der 3-Alkoxy-pyridine.....	28
3.1.1.3. Synthese der 1,4-Dihydropyridine.....	30
3.1.1.4. Umsetzung der 1,4-Dihydropyridine mit <i>p</i> -Benzochinon.....	32
3.1.2. Versuche zur Darstellung der 1 <i>H</i> -2-Pyridonderivate.....	34
3.1.2.1. Syntheseplanung.....	34
3.1.2.2. Versuche zur Synthese der 2-substituierten 1,4-Dihydropyridine.....	36
3.1.3. Synthese der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene und α -Carboline.....	41
3.1.3.1. Konzeption.....	41
3.1.3.2. Synthese der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene - Syntheseplanung.....	43
3.1.3.3. Synthese des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens.....	44
3.1.3.4. Umsetzung des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens mit Benzylaminen.....	47
3.1.3.5. Umsetzung des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens mit sekundären Aminen.....	48
3.1.3.6. Synthese der 4-substituierten α -Carboline - Syntheseplanung.....	49
3.1.3.7. Synthese des 4-Chlor- α -carbolins.....	51
3.1.3.8. Alternative Synthese des 2-Chlor- α -carbolins.....	53
3.1.3.9. Umsetzung des 4-Chlor- α -carbolins mit Benzylaminen.....	54
3.1.3.10. Umsetzung des 4-Chlor- α -carbolins mit aromatischen Aminen.....	56
3.1.3.11. Umsetzungen des 4-Chlor- α -carbolins mit weiteren Aminen.....	59
3.1.3.12. Modifikationen in der 6-Position der beiden Grundkörper.....	62
3.1.3.12.1. Vorbetrachtungen zur Synthese.....	62
3.1.3.12.2. Nitrierung.....	64
3.1.3.12.3. Halogenierung.....	66
3.1.3.12.4. Cyanierung.....	68
3.1.3.12.5. Friedel-Crafts-Acylierung.....	70
3.1.3.12.6. Sulfonierung und Chlorsulfonierung.....	72
3.2. Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen.....	75
3.2.1. Ergebnisse des Kinaseassays.....	75
3.2.1.1. 3,4-disubstituierte 1-Aza-9-oxafluorene.....	76
3.2.1.2. 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorene.....	78
3.2.1.3. 4-Benzylamino- α -carboline.....	79
3.2.1.4. Mit sekundären Aminen substituierte α -Carboline.....	82
3.2.1.5. 4-Phenylamino- α -carboline.....	82

3.2.2. Ergebnisse des 60-Cell-Line-Screenings.....	86
3.2.2.1. Ergebnisse des One-Dose-Screenings.....	89
3.2.2.2. Ergebnisse des Five-Dose-Screenings.....	90
3.2.3. Ergebnisse des Fluorescence-Uptake-Assays.....	95
3.3. Dockinguntersuchungen.....	99
4. Zusammenfassung.....	105
5. Summary.....	111
6. Ausblick.....	117
7. Experimenteller Teil.....	121
7.1. Synthetischer Teil.....	121
7.1.1. Allgemeine Angaben.....	121
7.1.2. Verwendete Messgeräte.....	122
7.1.3. Verwendete Reagenzien.....	124
7.1.4. Synthesen und analytische Daten.....	126
7.1.4.1. Synthese der 3-Benzoyloxy-pyridine.....	130
7.1.4.2. Synthese der 3-Alkoxy-pyridine.....	135
7.1.4.3. Synthese der <i>N</i> -Acetyl-1,4-dihydropyridine.....	140
7.1.4.4. Synthese der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene.....	161
7.1.4.5. Versuche zur Synthese von 2-Pyridonderivaten.....	196
7.1.4.6. Synthese des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens.....	208
7.1.4.7. Synthese des 4-Chlor- α -carbolins.....	214
7.1.4.8. Synthese des 2-Chlor- α -carbolins.....	218
7.1.4.9. Synthese der 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorene.....	222
7.1.4.10. Synthese der 4-Benzylamino- α -carboline.....	230
7.1.4.11. Synthese der 4-Phenylamino- α -carboline.....	241
7.1.4.12. Synthese der mit sekundären Aminen substituierten α -Carboline.....	257
7.1.4.13. Synthese der 6-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene und α -Carboline.....	262
7.2. Biologischer Teil.....	281
7.2.1. Kinaseassay.....	281
7.2.2. 60-Cell-Line-Screening.....	282
7.2.3. Fluorescence-Uptake-Assay.....	283
Anhang.....	285
Literaturverzeichnis.....	329

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Imatinib 1 , Dasatinib 2 und Nilotinib 3	8
Abb. 2: Erlotinib 4 , Gefitinib 5 und Lapatinib 6	9
Abb. 3: Vandetanib 7 , Cediranib 8 , Tivantinib 9 und Canertinib 10	10
Abb. 4: PKI-166 11 , AEE-788 12 , Brivanib Alaninat 13 und BMS-645737 14	11
Abb. 5: Vatalanib 15 , Telatinib 16 und Motesanib 17	12
Abb. 6: SU6668 18 , Semaxanib 19 und Sunitinib 20	13
Abb. 7: Sorafenib 21 und dessen Bindungsmodus an die Raf-Kinase.....	14
Abb. 8: Weitere Kinaseinhibitoren mit Diphenylharnstoffstruktur	15
Abb. 9: Flavopiridol 26 und Rohitukin 27	16
Abb. 10: Prinzip der Multidrug-Resistance (MDR).....	18
Abb. 11: Schematische Darstellung der Struktur von P-gp.....	19
Abb. 12: Tariquidar 28 , Zosuquidar 29 , Dofequidar 30 und Elacridar 31	20
Abb. 13: Zylokondensation von 1,4-Dihydropyridinen 32 mit <i>p</i> -Benzochinon.....	21
Abb. 14: Synthese der 1-Aza-9-oxafluorene 34 aus <i>N</i> -Acetyl-1,4-dihydropyridinen 32a	21
Abb. 15: 1-Aza-9-oxafluorene 34 mit proteinkinaseinhibitorischer Aktivität.....	22
Abb. 16: Einteilung der ATP-Bindungstasche.....	22
Abb. 17: Bindungsmodus der 1-Aza-9-oxafluorene 34 an EGFR.....	24
Abb. 18: Zielstrukturen des ersten Teils der Arbeit.....	25
Abb. 19: Zielstrukturen des zweiten Teils der Arbeit.....	26
Abb. 20: Plan zur Synthese der substituierten 1-Aza-9-oxafluorene 40	27
Abb. 21: Synthese der 3-Benzyloxy-pyridine 36a-e	28
Abb. 22: Synthese der 3-Alkoxy-pyridine 36f-j	29
Abb. 23: Synthese von 38a-l mit kommerziell verfügbaren Grignard-Reagenzien	30
Abb. 24: Synthese von 38m-u mit selbst hergestellten Grignard-Reagenzien.....	31
Abb. 25: Zylokondensation der 1,4-Dihydropyridine 38a-u mit <i>p</i> -Benzochinon	33
Abb. 26: Plan zur Synthese von 1 <i>H</i> -2-Pyridonderivaten 45 aus 2-Chlornicotinonitril 42a	34
Abb. 27: Plan zur alternativen Synthese von 1 <i>H</i> -2-Pyridonderivats 45	35
Abb. 28: Synthese von 42b und 42c aus 2-Chlornicotinonitril 42a	36
Abb. 29: Versuche zur Darstellung von 2-substituierten 1,4-Dihydropyridinen 43a-c	36
Abb. 30: Umsetzung von 42a-c mit Benzylbromid.....	37
Abb. 31: Mechanismus der Bildung des <i>N</i> -Benzyl-2-pyridons 48 aus 42b	37
Abb. 32: Plan zur Synthese von 45 über das <i>N</i> -Benzyl-2-pyridon 48	38
Abb. 33: Grignard-Addition an das <i>N</i> -Benzyl-2-pyridon 48	39
Abb. 34: Umsetzung von 49a mit <i>p</i> -Benzochinon.....	39
Abb. 35: Oxidation von 49a/c mit Mangandioxid.....	40
Abb. 36: Zielstrukturen des zweiten Teils der Arbeit.....	42
Abb. 37: Plan zur Synthese der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene.....	43
Abb. 38: Darstellung des 1-Aza-9-oxafluorengrundkörpers 59	44
Abb. 39: Bildung eines möglichen Nebenprodukts der Synthese von 59 durch Azokupplung.....	45
Abb. 40: Versuch zur Diazotierung von 55 mit Isoamylnitrit.....	45
Abb. 41: Darstellung des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens 62	46
Abb. 42: Umsetzung von 61 mit primären <i>N</i> -Nucleophilen.....	47
Abb. 43: Umsetzung von 61 mit Morpholin.....	48
Abb. 44: Syntheserouten für die Triazole 72a und 72b	49
Abb. 45: Mechanismus der Bildung von 79 aus 72a oder 72b	50
Abb. 46: Plan zur Darstellung der Zielverbindungen aus 79	50
Abb. 47: Darstellung des 1-Pyridin-2-ylbenzotriazols 72b aus 73 und 76	51
Abb. 48: Darstellung des α -Carbolins 79	51
Abb. 49: Darstellung des 4-Chlor- α -carbolins 84	52
Abb. 50: ¹ H-NMR-spektroskopische Unterschiede zwischen 82 und 84	52
Abb. 51: Darstellung von 84 aus 2,6-Dichlor-3-nitropyridin 85	53
Abb. 52: Umsetzung von 82 mit Benzylaminen.....	54
Abb. 53: Synthese des 2-substituierten α -Carbolins 90	55
Abb. 54: ¹ H-NMR-spektroskopische Unterschiede zwischen 89a und 90	55
Abb. 55: Umsetzung von 82 mit aromatischen Aminen.....	53
Abb. 56: Versuche zur Synthese von Diphenylharnstoffderivaten und Amiden auf Basis von 82	58
Abb. 57: Umsetzung von 82 mit zyklischen sekundären Aminen.....	59
Abb. 58: Darstellung des <i>N</i> -Benzylpiperazinderivats 100	59
Abb. 59: Versuche zur Synthese der α -Carbolinderivate 101 und 102	60

Abb. 60: Umsetzung von 82 mit Cyclohexylamin.....	60
Abb. 61: Versuch zur Darstellung des α -Carbolinderivats 107	61
Abb. 62: Mögliche Route zur Synthese von 6-substituierten α -Carbolinderivaten 113	63
Abb. 63: Mögliche Folgeprodukte der Nitrierung von 61 und 82	64
Abb. 64: Versuche zur Nitrierung von 61 und 82	65
Abb. 65: Mögliche Folgeprodukte von 121	67
Abb. 66: Synthese von 121	67
Abb. 67: Versuch zur Iodierung von 82	68
Abb. 68: Synthese von 123 aus 121	68
Abb. 69: Mögliche Folgeprodukte von 123	69
Abb. 70: Friedel-Crafts-Acylierung von 82 und mögliche Folgereaktionen.....	70
Abb. 71: Versuch zur Synthese des Enaminons 129	71
Abb. 72: Sulfonierung von 136 nach MUÑOZ.....	72
Abb. 73: Synthese von Sulfonamiden aus 82	72
Abb. 74: Chlorsulfonierung des β -Carbolins 140	73
Abb. 75: Chlorsulfonierung von 142 nach WANG.....	73
Abb. 76: Synthese des 6,8-disubstituierten α -Carbolins 144	74
Abb. 77: Synthese der Sulfonamide 145a-e aus 82	74
Abb. 78: Substanzen 34c und 40a-u	77
Abb. 79: Substanzen 68a-h	78
Abb. 80: Substanzen 89a-l und 121	80
Abb. 81: Substanzen 96c , 96d und 100	82
Abb. 82: Substanzen 91a-n	83
Abb. 83: Vom NCI für das 60-Cell-Line-Screening ausgewählte Substanzen.....	86
Abb. 84: Ergebnisse des One-Dose-Screenings von 91i	88
Abb. 85: Überlagerung der Wachstumskurven für das Screening von 89i und 91i	91
Abb. 86: Im Fluorescence-Uptake-Assay untersuchte Substanzen.....	96
Abb. 87: Ergebnis des Dockings von 89a an EGFR in der aktiven Konformation (1M17).....	99
Abb. 88: Bindungsmodus von 89a an EGFR in der aktiven Konformation.....	100
Abb. 89: Docking von 89a an EGFR in der aktiven Konformation (1M17).....	103
Abb. 90: Docking von 89a an EGFR in der inaktiven Konformation.....	103
Abb. 91: Docking von 89a an VEGFR-2 in der inaktiven Konformation.....	104
Abb. 92: Docking von 89a an VEGFR-2 in der inaktiven Konformation.....	104
Abb. 93: Schema zur Synthese der 1-Aza-9-oxafluorenderivate 40	105
Abb. 94: Einige der synthetisierten 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorenderivate.....	106
Abb. 95: Die Zielstruktur 45 und die 1 <i>H</i> -2-Pyridone 51a und 51c	107
Abb. 96: In dieser Arbeit synthetisierte 4-substituierte 1-Aza-9-oxafluorene.....	108
Abb. 97: Im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte α -Carboline.....	108
Abb. 98: Einige der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten α -Carbolinderivate.....	109
Abb. 99: In der 6-Position substituierte 1-Aza-9-oxafluoren- und α -Carbolinderivate.....	110
Abb. 100: Scheme for the synthesis of 1-aza-9-oxafluorene derivatives 40	111
Abb. 101: Some of the newly synthesized 3,4-disubstituted 1-aza-9-oxafluorene derivatives.....	112
Abb. 102: Target structure 45 and 1 <i>H</i> -2-pyridones 51a and 51c	113
Abb. 103: Newly synthesized 4-substituted 1-aza-9-oxafluorenes.....	114
Abb. 104: Newly synthesized 4-substituted α -carbolines.....	114
Abb. 105: Some of the newly synthesized α -carboline derivatives.....	115
Abb. 106: 1-Aza-9-oxafluorene and α -carboline derivatives substituted in position 6.....	116
Abb. 107: Syntheserouten zur Erschließung von 9 <i>H</i> -Pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridinen 152	118
Abb. 108: Syntheseroute zur Erschließung von 9 <i>H</i> -Pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridinen 157	119
Abb. 109: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 40s	289
Abb. 110: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 68d	290
Abb. 111: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 68f	291
Abb. 112: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 89a	292
Abb. 113: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 89e	293
Abb. 114: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 89i	294
Abb. 115: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91b	295
Abb. 116: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91e	296
Abb. 117: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91f	297
Abb. 118: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91g	298
Abb. 119: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91i	299
Abb. 120: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 96d	300

Abb. 121: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 100	301
Abb. 122: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 121	302
Abb. 123: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von 68f	303
Abb. 124: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 68f	304
Abb. 125: <i>in-vitro</i> -Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 68f	305
Abb. 126: Überlagerung aller Wachstumskurven für 68f	306
Abb. 127: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von 89I	307
Abb. 128: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 89I	308
Abb. 129: <i>in-vitro</i> -Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 89I	309
Abb. 130: Überlagerung aller Wachstumskurven für 89I	310
Abb. 131: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von 91b (erste Messung).....	311
Abb. 132: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 91b (erste Messung).....	312
Abb. 133: <i>in-vitro</i> -Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 91b (erste Messung).....	313
Abb. 134: Überlagerung aller Wachstumskurven für 91b (erste Messung).....	314
Abb. 135: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von 91b (zweite Messung).....	315
Abb. 136: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 91b (zweite Messung).....	316
Abb. 137: <i>in-vitro</i> -Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 91b (zweite Messung).....	317
Abb. 138: Überlagerung aller Wachstumskurven für 91b (zweite Messung).....	318
Abb. 139: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von 91i (erste Messung).....	319
Abb. 140: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 91i (erste Messung).....	320
Abb. 141: <i>in-vitro</i> -Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 91i (erste Messung).....	321
Abb. 142: Überlagerung aller Wachstumskurven für 91i (erste Messung).....	322
Abb. 143: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von 91i (zweite Messung).....	323
Abb. 144: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 91i (zweite Messung).....	324
Abb. 145: <i>in-vitro</i> -Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 91i (zweite Messung).....	325
Abb. 146: Überlagerung aller Wachstumskurven für 91i (zweite Messung).....	326

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Durch Umsetzung mit Benzylchloriden dargestellte 3-Alkoxyppyridine 36a-e	28
Tab. 2: Durch Umsetzung mit aliphatischen Halogeniden dargestellte 3-Alkoxyppyridine 36f-j	29
Tab. 3: Synthese der 1,4-Dihydropyridine 38a-l nach Methode A.....	30
Tab. 4: Synthese der 1,4-Dihydropyridine 38m-u nach Methode B.....	31
Tab. 5: Durch Reaktion mit <i>p</i> -Benzochinon dargestellte 1-Aza-9-oxafluorene 40a-u	33
Tab. 6: Produkte der Grignard-Addition an das <i>N</i> -Benzyl-2-pyridon 48	39
Tab. 7: Oxidation von 49a und c mit Mangandioxid.....	40
Tab. 8: Durch Umsetzung von 61 mit primären Aminen dargestellte 1-Aza-9-oxafluorene 68a-i	47
Tab. 9: Durch Umsetzung von 82 mit Benzylaminen dargestellte α -Carboline 89a-l	54
Tab. 10: Durch Umsetzung von 82 mit aromatischen Aminen dargestellte α -Carboline 91a-p	56
Tab. 11: Durch Umsetzung von 82 mit sekundären Aminen dargestellte α -Carboline 96a-d	59
Tab. 12: Ausgehend von 82 synthetisierte Sulfonamide 145a-e	64
Tab. 13: Substitutionsmuster von 34c und 40a-u	67
Tab. 14: Ergebnisse der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene 34c und 40a-u	67
Tab. 15: Substitutionsmuster von 68a-h	78
Tab. 16: Ergebnisse der 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorene 68a-h	78
Tab. 17: Substitutionsmuster von 89a-l und 121	80
Tab. 18: Ergebnisse der 4-Benzylamino- α -carboline 89a-l und 121	80
Tab. 19: Substitutionsmuster von 96c , 96d und 100	82
Tab. 20: Ergebnisse der mit sekundären Aminen substituierten α -Carboline 96c , 96d und 100	82
Tab. 21: Substitutionsmuster von 91a-n	83
Tab. 22: Ergebnisse der 4-Phenylamino- α -carboline 91a-n	83
Tab. 23: Ergebnisse des One-Dose-Screenings.....	89
Tab. 24: Ergebnisse des Five-Dose-Screenings.....	90
Tab. 25: Effekte der Testsubstanzen auf die drei sensitivsten Zelllinien.....	93
Tab. 26: Ergebnisse des Fluorescence-Uptake-Assays.....	96
Tab. 27: Ergebnisse des Fluorescence-Uptake-Assays von 40q bei niedrigen Konzentrationen.....	97
Tab. 28: Ergebnisse des Kinaseassays I.....	287
Tab. 29: Ergebnisse des Kinaseassays II.....	288

Abkürzungsverzeichnis

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
ABC	ATP binding cassette
abs.	absolut
Abb.	Abbildung
Abl	Abelson Kinase
Ac	Acetyl
aliph.	aliphatisch
arom.	aromatisch
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
ATP	5'-Adenosintriphosphat
aq.	aqueous, wässrig
Asp	Asparaginsäure
BEC	Biological Evaluation Committee
Bcr	breakpoint cluster region
Bn	Benzyl
ber.	berechnet
br	breit
bzw.	beziehungsweise
CDK	cyclin dependent kinase, cyclin-abhängige Kinase
CSF-1-R	colony stimulating factor 1 receptor
CML	chronische myeloische Leukämie
Cyc	Cyclohexan
	Cyclin
Cys	Cystein
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatografie/-chromatogramm
Def.	Deformation
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamiddimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DTP	Developmental Therapeutics Program
DTT	Dithiothreitol
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäurethylester
EGFR	epidermal growth factor receptor
EI	e i; Elektronenstoß-Ionisierung
eq.	equivalent, Äquivalentent(e)
ErbB2	erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
ESI	Electrospray-Ionisierung
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
FACS	fluorescence activated cell sorter
FAR	fluorescence activity ratio
FDA	Food And Drug Administration
FGFR	fibroblast growth factor receptor
Flt	fms-like tyrosine kinase
Flk	fetal liver kinase
FSC	forward scatter coefficient
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
gef.	gefunden

ges.	gesättigt
ggf.	gegebenenfalls
GI ₅₀	growth inhibition 50 %
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
Gly	Glycin
Glu	Glutaminsäure
GSH	Glutathion
GSK-3β	Glykogen Synthase Kinase-3β
GST	Glutathion-S-Transferase
h	Stunde(n)
HCC	hepatocellular carcinoma, hepatozelluläres Karzinom
HCl	Chlorwasserstoff, Salzsäure
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)ethansulfonsäure
Hept	Heptyl
HER	human epidermal growth factor receptor
Hex	Hexyl
Hrsg.	Herausgeber
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
IC ₅₀	inhibition concentration 50 %
IGF-1-R	insulin-like growth factor 1 receptor
IR	Infrarot
ISEL	Insulinrezeptor
<i>J</i>	Iressa survival evaluation in lung cancer
KDR	Kopplungskonstante
KOH	kinase insert domain containing receptor
konz.	Kaliumhydroxid
LC ₅₀	konzentriert
Leu	lethal concentration 50 %
Lit.	Leucin
M	Literaturangabe
m	molar
mCPBA	Multiplett
MDR	medium, mittel
MDR1	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	multidrug resistance
MeOH	multidrug resistance associated protein 1
Met	Methyl
MG-MID	Methanol
mg	Methionin
min	meangraph midpoint
ml	Milligramm
μl	Minute(n)
mmol	Milliliter
MS	Mikroliter
MW	Millimol
m/z	Massenspektrometrie
<i>v</i>	Mittelwert
NaOH	Masse/Ladungs-Verhältnis
NCI	Wellenzahl
nm	Natriumhydroxid
NMP	National Cancer Institute
NMR	Nanometer
NRTK	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
	nuclear magnetic resonance
	non-receptor tyrosine kinases

NSCLC	non small cell lung cancer
p	primär
PAR	parentale Zelllinie
PAGE	Polyacrylamid-Gelelektrophorese
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PE	Petrolether
PGF	placenta growth factor
P-gp	P-Glykoprotein
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
POCl ₃	Phosphoroxychlorid
PPA	polyphosphoric acid, Polyphosphorsäure
ppm	parts per million
Pr	Propyl
PTB	phosphotyrosine binding domain
q	Quartett
	quartär
quant.	quantitativ
Raf	rapidly growing fibrosarcoma
RCC	renal cell carcinoma, Nierenzellkarzinom
R _f	ratio of fronts
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
s	Singulett
	strong, stark
	sekundär
s.	siehe
S.	Seite
Schmp.	Schmelzpunkt
SDS	sodium dodecyl sulfate, Natriumdodecylsulfat
sept	Septett
SH-2	src homology 2
SSC	side scatter coefficient
t	Triplett
	tertiär
Tab.	Tabelle
TCA	trichloroacetic acid, Trichloressigsäure
TGI	total growth inhibition
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TIE-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains 2
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
Ts(Cl)	Toluolsulfonsäure(chlorid)
UV	Ultraviolett
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
vgl.	vergleiche
w	weak, schwach
	weight, Masse
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1. Proteinkinasen

Die posttranslationale Modifikation von Proteinen durch Proteinkinasen ist ein wesentlicher Mechanismus der Protein-Protein-Interaktion und spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation zahlreicher zellulärer Prozesse, wie etwa der Transkription, der Zellteilung sowie der intrazellulären Transduktion externer Signale. Zur Erfüllung dieser mannigfaltigen Funktionen existiert eine große Vielzahl von Proteinkinasen: Das menschliche Genom codiert für 518 verschiedene Proteinkinasen, deren Gene insgesamt etwa 1,7 % des humanen Genoms umfassen, und man schätzt, dass etwa 30 % aller Proteine durch Proteinkinasen modifiziert werden¹. Proteinkinasen modifizieren Proteine, indem sie den γ -Phosphatrest von 5'-Adenosintriphosphat (ATP) auf die funktionellen Gruppen der Seitenketten bestimmter Aminosäuren übertragen. Nach ihrer Substratspezifität können die Proteinkinasen grob in zwei Gruppen eingeteilt werden, die Serin-/Threoninkinasen und die Tyrosinkinasen, wobei sich letztere noch weiter in membranständige Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) und frei im Zytosol oder im Zellkern vorliegende nicht rezeptorassoziierte Tyrosinkinasen (NRTK, non-receptor tyrosine kinases) unterteilen lassen². Daneben existieren noch weitere Proteinkinasen, welche die Seitenketten anderer Aminosäuren, wie Arginin, Histidin, Lysin und Asparaginsäure modifizieren können³.

Die Phosphorylierung von Proteinen zeichnet sich durch mehrere Eigenschaften aus, die sie für eine entscheidende Funktion in der Regulation biologischer Prozesse prädestinieren: Durch die Aufbringung und Entfernung von Phosphatgruppen - funktionellen Gruppen mit hoher Ladungsdichte – auf die Oberfläche eines Proteins kann die Ladungsverteilung auf der Proteinoberfläche, und damit oft auch die Konformation des Proteins rasch geändert werden. Somit kann ein Protein durch die Phosphorylierung bzw. die nachfolgende Dephosphorylierung wie durch einen Schalter zwischen zwei definierten Zuständen hin- und hergeschaltet werden. Oftmals ist das Substrat einer Proteinkinase ebenfalls eine Proteinkinase, die durch die Phosphorylierung aktiviert wird und ihrerseits ein weiteres Protein phosphoryliert. Auf diese Weise können mehrere Kinasen sequenziell zu so genannten Kinasekaskaden hintereinander geschaltet werden. Dies ist vor allem bei der intrazellulären Signalweiterleitung der Fall. Da jede einzelne Kinase viele Exemplare ihres nachgeschalteten Substratproteins zu phosphorylieren vermag, kann das zu übertragende Signal entlang einer Kinasekaskade erheblich amplifiziert werden. Außerdem erlaubt die Hintereinanderschaltung von Kinasen in einer Kaskade auch die Regulation des betreffenden Signals auf jeder Ebene der Kaskade, beispielsweise durch ein

Rückkopplungssignal von der nachfolgenden Kinase sowie die Verschaltung unterschiedlicher Kinasekaskaden untereinander und mit anderen Signalwegen, was als Crosstalk bezeichnet wird⁴.

Die prominente Stellung der Proteinkinasen in der Signaltransduktion und der Regulation zellulärer Abläufe bringt es mit sich, dass die Fehlregulation oder die Überexpression dieser Enzyme fatale Folgen haben können und daher in ursächlichem Zusammenhang mit vielen Erkrankungen stehen, wie beispielsweise Diabetes, Psoriasis, Morbus Alzheimer und vor allem Krebs. Dieser Zusammenhang wurde zuerst im Fall der RTKs erkannt. Die physiologische Aufgabe der RTKs liegt in der Weiterleitung extrazellulärer Signale in das Zellinnere und in der damit verbundenen Auslösung nachgeschalteter, intrazellulärer Signalwege. Die RTKs sind Transmembranproteine, deren extrazellulärer N-terminaler Bereich der Bindung von Signalmolekülen dient, während sich im intrazellulär gelegenen C-terminalen Teil die katalytische Domäne befindet, welche die Kinaseaktivität besitzt. Bindet ein Signalmolekül – meist handelt es sich dabei um einen Wachstumsfaktor - an den extrazellulären Teil einer RTK, so induziert dies die Dimerisierung des Rezeptors, wodurch dieser aktiviert wird. In der Regel treten nach Bindung des Liganden zwei gleichartige Rezeptoren zusammen, es können sich jedoch auch Heterodimere aus zwei verschiedenen, aber verwandten Rezeptoren bilden. Nach der Dimerisierung des Rezeptors phosphoryliert dessen Kinasedomäne bestimmte Tyrosinreste im intrazellulären Bereich des Rezeptors, was als Autophosphorylierung bezeichnet wird. Diese Phosphotyrosinreste können von intrazellulären Signalproteinen erkannt werden, die über so genannte PTB-(phosphotyrosine binding)- oder SH2-(src-homology 2)-Domänen verfügen. Diese Signalproteine können dann nach der Bindung an die phosphorylierten RTKs weitere nachgelagerte Signalproteine durch Phosphorylierung aktivieren und damit verschiedene intrazelluläre Signalwege initiieren⁵. Eine Überexpression einer RTK oder deren Mutation kann zu einer dauerhaften Rezeptordimerisierung und damit zur konstitutiven Aktivität der Kinase führen, was die Zelle einem dauerhaften Wachstumsstimulus aussetzt. Dies wird als eine wesentliche Ursache für die Entstehung und das Fortschreiten von Krebserkrankungen gesehen. So machen die RTKs einen beträchtlichen Teil der heute bekannten Protoonkogene aus, und für etwa die Hälfte der im humanen Genom codierten RTKs ist bekannt, dass sie in Zellen verschiedener Tumorarten entweder überexprimiert oder in mutierter Form exprimiert werden⁶.

Neben den RTKs erlangen auch zunehmend Proteinkinasen aus der Gruppe der Serin-/Threoninkinasen Bedeutung als Target für die Tumorthherapie. Außer den cyclin-abhängigen Kinasen, die an der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt sind⁷, sind hier vor allem die Aurora-Kinasen⁸ und die Polo-like-Kinasen⁹ zu nennen. Die beiden letzteren Gruppen von Kinasen erfüllen wichtige Funktionen in der Regulation der Mitose.

Im Folgenden soll auf einige Proteinkinasen, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit eine Rolle spielen, näher eingegangen werden.

1.1.1. VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor)

Die Familie der VEGF-RTK umfasst drei Mitglieder: VEGFR-1 (Flt-1, fms-like tyrosine kinase 1), VEGFR-2 (KDR, kinase insert domain containing receptor oder Flk-1, fetal liver kinase 1) und VEGFR-3 (Flt-4)¹⁰. An diese Rezeptoren binden die Wachstumsfaktoren der VEGF-Familie, zu der neben VEGF(-A) auch dessen Varianten VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D sowie PGF (placenta growth factor) gehören¹¹. Die Aktivierung von VEGFR-2 initiiert die Neubildung von Blutgefäßen, die so genannte Angiogenese, wohingegen VEGFR-1 als ein negativer Regulator der Angiogenese fungiert¹². Den Prozess der Angiogenese, der physiologisch während der Embryogenese und der Wundheilung abläuft, kann sich ein Tumor zu Nutze machen, um einen Anschluss an den Blutkreislauf zu erlangen, der ihm die Versorgung mit Nährstoffen und somit ein weiteres Wachstum ermöglicht¹³. Der Prozess der Angiogenese fördert darüber hinaus auch die Streuung von Zellen aus dem Primärtumor, die Metastasierung¹⁴. Die Aktivierung von VEGFR-3 führt zur Neubildung von Lymphgefäßen, die dementsprechend als Lymphangiogenese bezeichnet wird. Nach neueren Erkenntnissen ist auch die Überexpression von VEGFR-3 in Krebszellen und die damit verbundene Lymphangiogenese von großer Bedeutung für das Tumorwachstum¹⁵.

1.1.2. EGFR (epidermal growth factor receptor)

Zu den EGF-RTK gehören neben EGFR (ErbB1, HER-1) die drei Homologen ErbB2 (HER-2), ErbB3 (HER-3) und ErbB4 (HER-4)¹⁶. Eine Aktivierung der EGF-Rezeptoren induziert die Proliferation und Differenzierung der betreffenden Zellen. Die EGFR-Familie stellt ein wichtiges Target in der Tumorthherapie dar, da ihre Mitglieder in vielen epidermalen Tumoren überexprimiert werden¹⁷. So beträgt die Anzahl der EGF-Rezeptoren in normalen Zellen ungefähr 40-100, wohingegen maligne Zellen bis zu zwei Millionen dieser Rezeptoren besitzen können¹⁸. Eine solche Überexpression liegt z. B. häufig beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non small cell lung carcinoma, NSCLC) und bei Plattenepithelkarzinomen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich vor¹⁹. Außerdem weisen Zellen, die EGFR überexprimieren, häufig auch eine Überexpression anderer Mitglieder der ErbB-Familie auf, wodurch die Bildung von Heterodimeren aus zwei unterschiedlichen Vertretern der Familie begünstigt und das Rezeptor-Signalling damit verstärkt wird²⁰. Die Überexpression von EGFR führt über eine Verminderung der Apoptoserate und eine Störung der Zellzykluskontrolle zu einer Verstärkung der Zellproliferation und trägt zudem zur Steigerung der Angiogenese bei²¹. Des Weiteren verursacht die Überexpression von EGFR eine Steigerung der Zellbeweglichkeit²² sowie eine Erhöhung der Adhäsions-²³ und Invasionsfähigkeit²⁴ von Tumorzellen. Diese Faktoren begünstigen das Entstehen von

Metastasen. Diese Sachverhalte verdeutlichen, dass die Überexpression von EGFR in den Zellen eines Tumors dessen rasches und aggressives Wachstum fördert, weswegen erhöhte EGFR-Level als ein Marker für eine fortgeschrittene Erkrankung mit schlechter Prognose gelten²⁵.

1.1.3. TIE-Rezeptoren

Zur Familie der TIE-(tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains)-Rezeptoren gehören zwei Mitglieder, die als TIE-1 und TIE-2 bezeichnet werden. Diese endothelspezifischen RTKs können vier verschiedene Liganden binden, die so genannten Angiopoietine Ang-1, Ang-2, Ang-3 und Ang-4²⁶. Die Aktivierung von TIE-2 durch Ang-1 und Ang-2 bewirkt - ähnlich wie im Fall von VEGFR-2 - die Neubildung und Reifung von Blutgefäßen und eine Progression des Tumorwachstums²⁷, weswegen eine Fehlregulation des Ang/TIE-Systems bedeutsam für das Fortschreiten von Krebserkrankungen ist²⁸. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass Ang-1, Ang-2 und TIE-2 in Magenkrebszellen häufig überexprimiert werden und dabei der Grad der Überexpression mit der Schwere der Krebserkrankung korreliert²⁹.

1.1.4. PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)

Der Wachstumsfaktor PDGF, von dem die Isoformen PDGF-A, -B, -C und -D existieren, bindet an die beiden strukturell eng verwandten Rezeptoren PDGFR- α und - β . Dadurch werden verschiedene Signalkaskaden, unter anderem der MAP-(mitogen-activated protein)-Kinase- und der PI₃-Kinase-Weg ausgelöst, über die zahlreiche Prozesse der embryonalen Entwicklung und der Organogenese stimuliert werden, wie etwa die Proliferation und Migration von Fibroblasten, glatten Muskelzellen und Endothelzellen³⁰. Die PDGFs und ihre Rezeptoren werden in verschiedenen Tumortypen überexprimiert, etwa in gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) sowie Gebärmutterhals- und Dickdarmtumoren. Das Zusammenspiel der PDGFs und ihrer Rezeptoren etabliert in den Krebszellen einen autokrinen Wachstumsimpuls, was die Krebszellen unabhängig von externen Wachstumssignalen werden lässt und wirkt antiapoptotisch. Zudem werden über das PDGF-Signalling Tumorfibroblasten rekrutiert, die ihrerseits proangiogene Faktoren und weitere Signalmoleküle ausschütten, welche die Zellmigration und damit die Metastasierung der Tumors befördern³¹.

1.1.5. IGF-1-R (insulin-like growth factor 1 receptor)

Zu dieser Familie gehören die drei Rezeptoren IGF-1-R, IGF-2-R und der Insulin-Rezeptor (IR). An diese Rezeptoren binden die Liganden IGF-1, IGF-2 und Insulin sowie sechs IGF-Bindungsproteine³². Eine Überexpression von IGF-1-R und seines Liganden IGF-1 führt zu einer verstärkten Proliferation und zur Blockade der Apoptose von Tumorzellen, wodurch die Widerstandsfähigkeit eines Tumors gegenüber Chemotherapeutika und radioaktiver Strahlung erhöht wird³³. Außerdem kann IGF-1-R Heterodimere mit EGFR bilden, was den durch EGFR vermittelten Wachstumsstimulus verstärkt. Zudem weisen EGFR-exprimierende Krebszellen bei gleichzeitiger Überexpression von IGF-1-R eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber EGFR-selektiven Proteinkinaseinhibitoren auf³⁴. Darüber hinaus führt eine Aktivierung von IGF-1-R zu einer indirekten Verstärkung der Angiogenese, indem sie die Ausschüttung von VEGF induziert³⁵.

1.1.6. CDK (cyclin-dependent kinases, cyclin-abhängige Kinasen)

Die cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) sind eine Gruppe von Serin-/Threoninkinasen, die an kleine regulatorische Proteine, so genannte Cycline binden, durch die sie aktiviert werden. Im humanen Genom sind 13 CDKs sowie 25 Proteine mit cyclin-artiger Struktur codiert, so dass eine große Anzahl an CDK-Cyclin-Kombinationen möglich ist. Einige CDKs - CDK1, -2, -3, -4 und -6 in Kombination mit den Cyclinen A, B, und E - sind maßgeblich an der Regulation des Zellzyklus beteiligt³⁶. Es ist bekannt, dass die Inaktivierung endogener CDK-Inhibitoren sowie eine Überexpression eines Cyclins und die damit verbundene Hyperaktivität der entsprechenden CDK zur Entstehung von Tumoren führen kann³⁷. Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden auf eine inhibitorische Wirkung an der CDK1 im Komplex mit Cyclin B untersucht.

1.1.7. GSK-3 (Glykogen-Synthase-Kinase 3)

GSK-3 ist eine Serin/Threonin-Kinase und gehört zur Superfamilie der mitogen-aktivierten-Proteinkinasen (MAP-Kinasen). Es existieren zwei Isoformen der GSK-3, GSK-3 α und GSK-3 β . Ihren Namen erhielt sie durch ihre Eigenschaft, die Glykogen-Synthase zu phosphorylieren, die als erstes Substrat der GSK-3 identifiziert werden konnte³⁸. Inzwischen ist bekannt, dass die GSK-3 neben der Glykogen-Synthase eine Reihe weiterer Substrate phosphoryliert und eine wichtige Rolle in der Entstehung verschiedener Krankheiten, wie Alzheimer³⁹ und Diabetes⁴⁰ spielt. Dies macht die GSK-3 β zu einem interessanten Target für die Arzneistoffentwicklung.

1.2. Kinaseinhibitoren

Nachdem die fundamentale Bedeutung der Proteinkinasen für die Entstehung von Krebserkrankungen erkannt worden war, avancierte die Entwicklung von Proteinkinaseinhibitoren als Tumorthapeutika zu einem wichtigen Forschungsgebiet⁴¹, so dass Proteinkinasen heute das nach den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zweitwichtigste Target für die Arzneistoffentwicklung darstellen⁴². Zur Inhibition von Proteinkinasen können verschiedene Strategien angewandt werden, so zum Beispiel die kompetitive oder irreversible Bindung einer niedermolekularen Verbindung an die ATP- oder Substratbindungstasche der Kinase, die Blockade des zugehörigen Rezeptors oder seines Liganden durch einen monoklonalen Antikörper oder die Verminderung der Expression des die Kinase codierenden Gens mittels Antisense-Oligonukleotiden oder RNA-Interferenz⁴³.

Den wichtigsten und am intensivsten verfolgten Ansatz stellt dabei die Entwicklung niedermolekularer, ATP-kompetitiver Inhibitoren dar. Angesichts der Tatsache, dass die Proteinkinasen mannigfaltige physiologische Aufgaben wahrnehmen, jedoch alle denselben Phosphatdonor – ATP – nutzen und die ATP-Bindungstasche der Proteinkinasen in hohem Maße konserviert ist, wurde zu Beginn der Entwicklung ATP-kompetitiver Inhibitoren das Design hochselektiver Inhibitoren angestrebt, die nach Möglichkeit nur eine einzige Kinase hemmen sollten. Dadurch sollte das Risiko schwer wiegender Nebenwirkungen minimiert werden. Dieses Ziel konnte mit den ersten hochpotenten, EGFR-selektiven Proteinkinaseinhibitoren vom 4-Anilinochinazolintyp, Erlotinib und Gefitinib (vgl. Abschnitt 1.2.2.) erreicht werden. In der klinischen Anwendung zeigten diese hochselektiven Kinaseinhibitoren jedoch nur eine relativ geringe Wirksamkeit, und auch die Ansprechraten waren mit 9-18 % niedrig⁴⁴.

Beachtet man, dass es sich bei der Entstehung und der Progression eines Tumors um ein multifaktorielles Geschehen handelt, das von zahlreichen Faktoren angetrieben wird, so wird verständlich, dass der Angriff an einem einzelnen Target leicht durch andere Wachstumsstimuli kompensiert werden kann und daher oftmals nicht zu einer nachhaltigen Hemmung des Tumorwachstums führt. Aus diesem Grund rückte in den letzten Jahren die Entwicklung von Kinaseinhibitoren in den Vordergrund, die nicht eine einzelne Kinase, sondern eine - mehr oder weniger klar - definierte Gruppe von tumorrelevanten Proteinkinasen hemmen⁴⁵. Diese Substanzen werden als Multikinaseinhibitoren bezeichnet und sollen den simultanen Angriff an mehreren für die Progression des Tumors relevanten Targets ermöglichen. Die Konzeption von Multikinaseinhibitoren kann nach zwei grundlegend verschiedenen Prinzipien erfolgen, die als vertikale und horizontale Strategie bezeichnet werden: Bei der vertikalen Strategie sollen mehrere Kinasen gehemmt werden,

die das Tumorwachstum über denselben Mechanismus befördern, indem sie z. B. die Angiogenese unterstützen. Durch dieses mehrfache Eingreifen in denselben Signalweg soll eine Verstärkung der inhibitorischen Wirkung erzielt und das Risiko der Resistenzbildung gemindert werden. Bei der horizontalen Strategie hingegen sollen Kinasen adressiert werden, die in unterschiedliche Bereiche der Krebsentstehung, wie die Angiogenese, die Zellproliferation oder die Metastasierung involviert sind, um auf diese Weise gleichzeitig in mehrere Signalwege der Tumorprogression einzugreifen und dadurch die antiproliferative Wirkung der Krebstherapie zu erhöhen.

Allerdings wäre zu erwarten, dass die Vorteile eines Mehrfachangriffs auf den Tumor mit häufiger auftretenden und stärker ausgeprägten unerwünschten Wirkungen erkauft werden müssen. Die klinische Prüfung der ersten Multikinaseinhibitoren, wie Sunitinib und Sorafenib (vgl. Abschnitte **1.2.5.** und **1.2.6.**) hat allerdings gezeigt, dass die Nebenwirkungen dieser Arzneistoffe geringer sind als zunächst befürchtet, allerdings ist es hier für ein abschließendes Urteil noch zu früh, weil die entsprechenden Arzneistoffe erst kurze Zeit auf dem Markt sind und somit insbesondere über selten auftretende, aber dennoch möglicherweise schwer wiegende Nebenwirkungen noch relativ wenig bekannt ist⁴⁶.

Um das Problem der geringen Selektivität und oftmals auch unzureichenden Affinität ATP-kompetitiver Proteinkinaseinhibitoren zu umgehen, wurden in der Vergangenheit auch einige substratkompetitive, niedermolekulare RTK-Inhibitoren entwickelt, die unter der Bezeichnung „Tyrphostine“ subsumiert werden. Da die Substratbindungsregion wesentlich weniger konserviert ist als die ATP-Bindungstasche, sollten substratkompetitive Inhibitoren eher eine selektive Inhibition einer einzelnen Kinase ermöglichen. Zudem müsste ein substratkompetitiver Inhibitor nicht mit dem in hoher Konzentration vorliegenden ATP um seine Bindungsstelle konkurrieren, so dass der gewünschte therapeutische Effekt schon mit einer relativ niedrigen Inhibitorkonzentration erreicht werden könnte. Während die ATP-Bindungstasche jedoch strukturell klar definiert ist und klare Ansatzpunkte für die Arzneistoffentwicklung bietet, weist die Substratbindungstasche meist eine offenerere Struktur auf, wodurch das zielgerichtete Design von potenten substratkompetitiven Inhibitoren erheblich erschwert wird. Aus diesem Grund gelang es bisher nicht, einen klinisch anwendbaren substratkompetitiven Proteinkinaseinhibitor zu entwickeln⁴⁷.

Im folgenden Abschnitt sollen kurz die wenigen, schon auf dem Markt befindlichen Proteinkinaseinhibitoren sowie einige ausgewählte Inhibitoren, die bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Arzneimittelentwicklung erreicht haben, vorgestellt werden.

1.2.1. Imatinib und dessen Derivate

Als erster Proteinkinaseinhibitor wurde im Jahr 2002 das Benzamid Imatinib (STI571, Glivec®) **1** von Novartis zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) bei Patienten zugelassen, bei denen das Philadelphia-Chromosom nachgewiesen wurde (Abb. 1)⁴⁸. Bei diesem handelt es sich um eine verkürzte Version des Chromosoms 22, die durch die Translokation eines Teilbereichs des Chromosoms 9 auf das Chromosom 22 entsteht. Dabei wird das für die Tyrosinkinase Abl (Abelson kinase) codierende Gen von Chromosom 9 mit einem Fragment des Bcr-(breakpoint cluster region)-Gens von Chromosom 22 verschmolzen. Infolgedessen wird in den betroffenen Zellen das so genannte Bcr-Abl-Fusionsprotein exprimiert, das eine wesentlich stärkere Tyrosinkinaseaktivität besitzt als Abl selbst und als ein wesentlicher Faktor für die Genese der CML gilt⁴⁹. Da Imatinib außer Bcr-Abl auch die Kinasen c-Kit und PDGFR inhibiert und diese in gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) häufig überexprimiert werden, wird Imatinib inzwischen auch erfolgreich zur Behandlung von GIST eingesetzt⁵⁰.

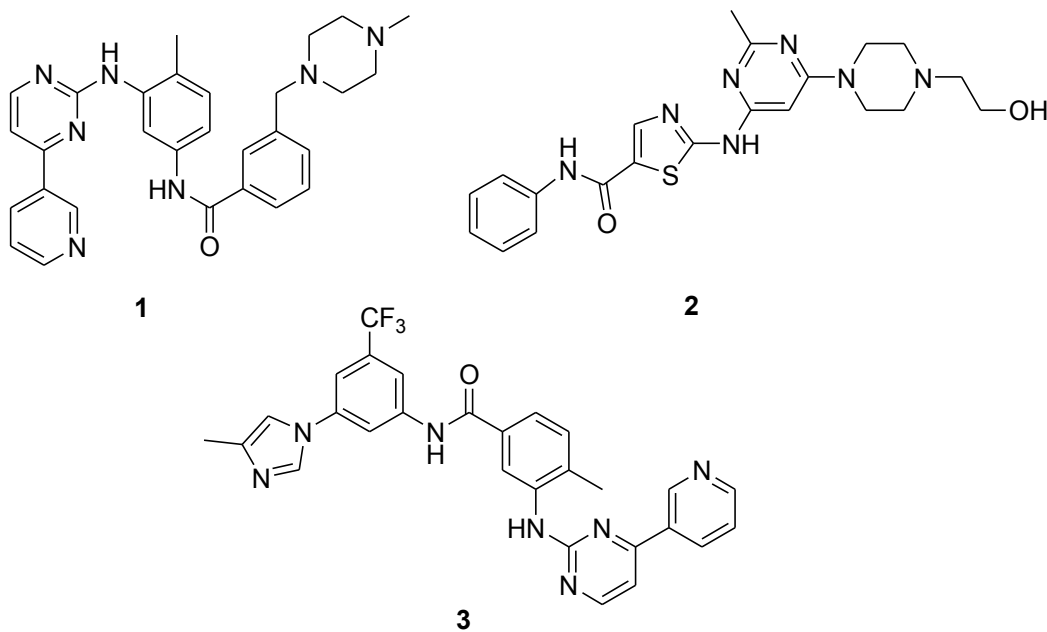


Abb. 1: Imatinib **1**, Dasatinib **2** und Nilotinib **3**

Die Verwendbarkeit von Imatinib wird jedoch durch die Tatsache eingeschränkt, dass es während der Therapie häufig zu einer raschen Bildung von Imatinib-resistenten Bcr-Abl-Mutanten kommt. Daher wurden einige Imatinib-Derivate entwickelt, die auch an die zahlreichen bekannten Mutanten von Bcr-Abl binden. Mit Dasatinib (BMS-354825, Sprycel®) **2**⁵¹ von Bristol-Myers Squibb und Nilotinib (AMN107, Tasigna®) **3**⁵² von Novartis befinden sich mittlerweile zwei dieser Derivate zur Behandlung der CML bei Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit im klinischen Einsatz.

1.2.2. Anilinochinazoline

Neben den Benzamidderivaten vom Imatinib-Typ haben die 4-Anilinochinazoline eine besondere Bedeutung als Leitstrukturen für die Entwicklung von Proteinkinaseinhibitoren erlangt. Einige Vertreter dieser Substanzklasse erwiesen sich als hochpotente und zugleich selektive Inhibitoren einzelner Proteinkinasen, insbesondere der Rezeptortyrosinkinase EGFR. Mit Erlotinib (OSI-774, Tarceva®) **4**⁵³ von Roche/Genentech zur Behandlung von NSCLC und fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs sowie Gefitinib (ZD1839, Iressa®) **5**⁵⁴ von AstraZeneca zur Therapie von NSCLC befinden sich in den USA seit 2003 bzw. 2004 zwei 4-Anilinochinazoline auf dem Markt (Abb. 2). In der EU ist Erlotinib seit 2005 für die second-line-Therapie des NSCLC und seit 2007 in Kombination mit dem Nukleosidanalogen Gemcitabin für die first-line-Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen⁵⁵.

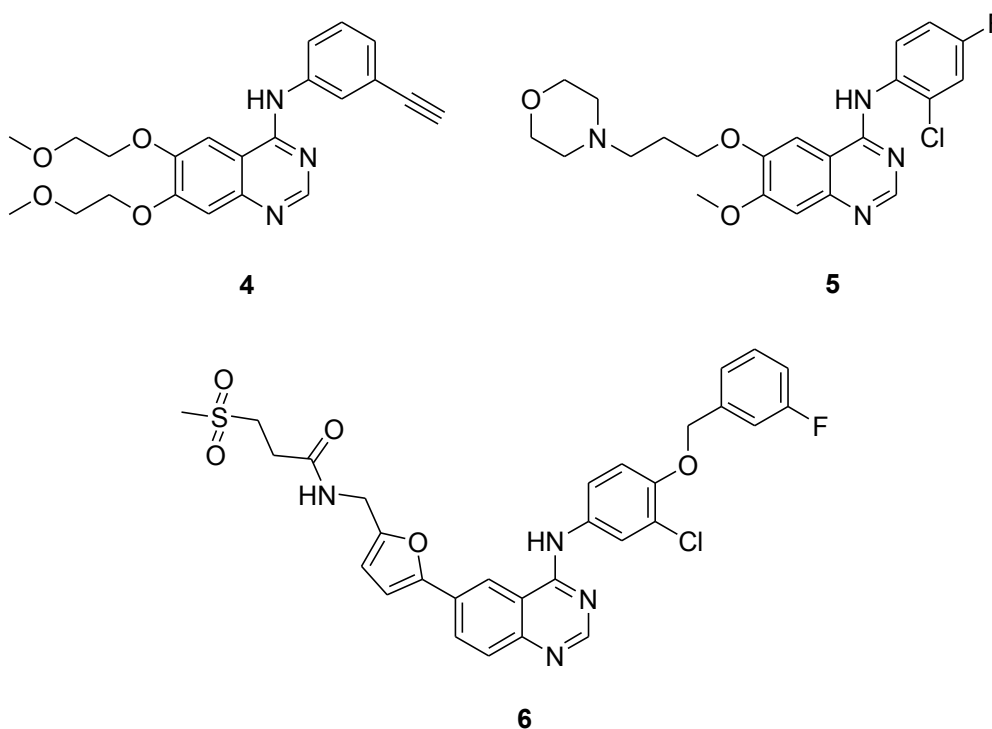


Abb. 2: Erlotinib **4**, Gefitinib **5** und Lapatinib **6**

Nachdem jedoch die groß angelegte, prospektive Studie ISEL (IRESSA survival evaluation in lung cancer) in den USA gezeigt hatte, dass Gefitinib im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten positiven Effekt auf das Gesamtüberleben der Patienten erkennen ließ, zog AstraZeneca den Zulassungsantrag für Gefitinib für die EU im Jahr 2004 zurück⁵⁶.

Außer zur Entwicklung von selektiven EGFR-Inhibitoren hat sich das 4-Anilinochinazolin-Grundgerüst auch beim Design von Multikinaseinhibitoren bewährt. Als erster 4-anilinochinazolinbasierter Multikinaseinhibitor wurde im Jahr 2007 Lapatinib (GW572016,

Tykerb®/Tyverb®) **6**⁵⁷ von GlaxoSmithKline zugelassen. Lapatinib inhibiert neben EGFR auch die Rezeptortyrosinkinase HER-2 (ErbB2) und wird zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen eingesetzt, die zuvor eine Therapie mit einem Taxan, einem Anthracyclin oder dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (s. Abschnitt 1.2.8.) erhalten haben.

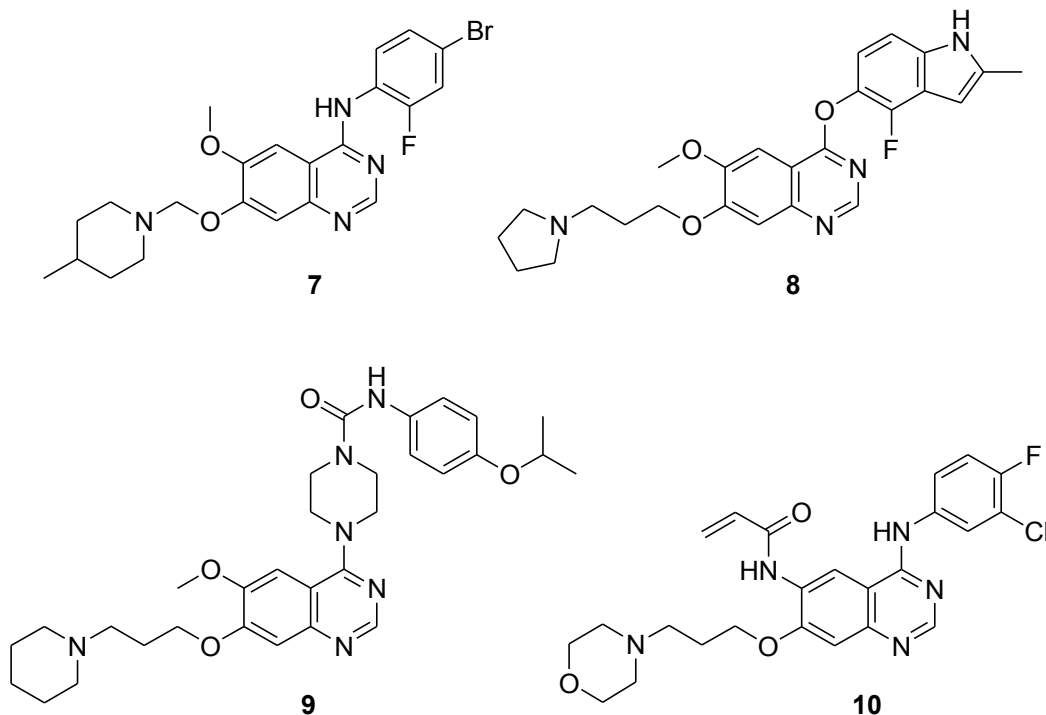


Abb. 3: Vandetanib **7**, Cediranib **8**, Tandutinib **9** und Canertinib **10**

Darüber hinaus befinden sich zur Zeit eine Reihe von Multikinaseinhibitoren, die sich vom 4-AnilinochinazolinGrundgerüst ableiten, im fortgeschrittenem Stadium der Entwicklung, darunter zwei Arzneistoffkandidaten von AstraZeneca, der VEGFR-2/3- und EGFR-Inhibitor Vandetanib (ZD6474, Zactima®) **7**⁵⁸ und das Indolderivat Cediranib (AZD2171, Recentin®) **8**⁵⁹, das VEGFR-1, -2 und -3 inhibiert und das Piperazinylchinazolin Tandutinib (MLN-518) **9**⁶⁰ von Millennium Pharmaceuticals, das eine inhibitorische Aktivität gegenüber den Rezeptor-Tyrosinkinasen PDGFR- β , c-Kit, Flt-3 und CSF-1-R (colony stimulating factor 1 receptor) aufweist (Abb. 3).

Neben den reversibel wirkenden ATP-kompetitiven Kinaseinhibitoren werden zur Zeit auch 4-Anilinochinazolinderivate untersucht, die irreversibel an die ATP-Bindungsstelle von Proteinkinasen binden. Ein solches Derivat ist der selektive EGFR-Inhibitor Canertinib (CI-1033) **10**⁶¹ von Pfizer. Befindet sich der Inhibitor in der ATP-Bindungstasche von EGFR, so kann die Thiolgruppe eines dort vorhandenen Cysteinrests im Sinne einer Michael-Addition kovalent an den Acrylrest des Inhibitors binden, wodurch das Zielenzym irreversibel blockiert wird. Inwiefern die dauerhafte Blockade von EGFR einen therapeutischen Vorteil

gegenüber den reversiblen Inhibitoren bietet, ist derzeit Gegenstand klinischer Untersuchungen⁶².

1.2.3. Pyridopyrimidine und Pyrrolotriazine

Als strukturelle Alternative zu den 4-Anilinochinazolinen wurden die beiden Pyridopyrimidine PKI-166 **11** und AEE-788 **12** von Novartis entwickelt (Abb. 4). PKI-166 inhibiert die RTKs EGFR und HER-2 mit IC₅₀-Werten im unteren nanomolaren Bereich sowie VEGFR-2 mit einem IC₅₀-Wert im submikromolaren Bereich. PKI-166 hemmt damit sowohl zwei Kinasen, die direkt in die Zellproliferation involviert sind, als auch mit VEGFR-2 eine Kinase, die für die Angiogenese verantwortlich ist. Im Tumor-Xenograft-Modell zeigte PKI-166 sowohl allein als auch in Kombination mit anderen, etablierten Zytostatika bei einer Reihe verschiedener Tumore eine Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasierung, unter anderem bei Karzinomen der Niere⁶³, des Pankreas⁶⁴, der Prostata⁶⁵ und der Zunge⁶⁶.

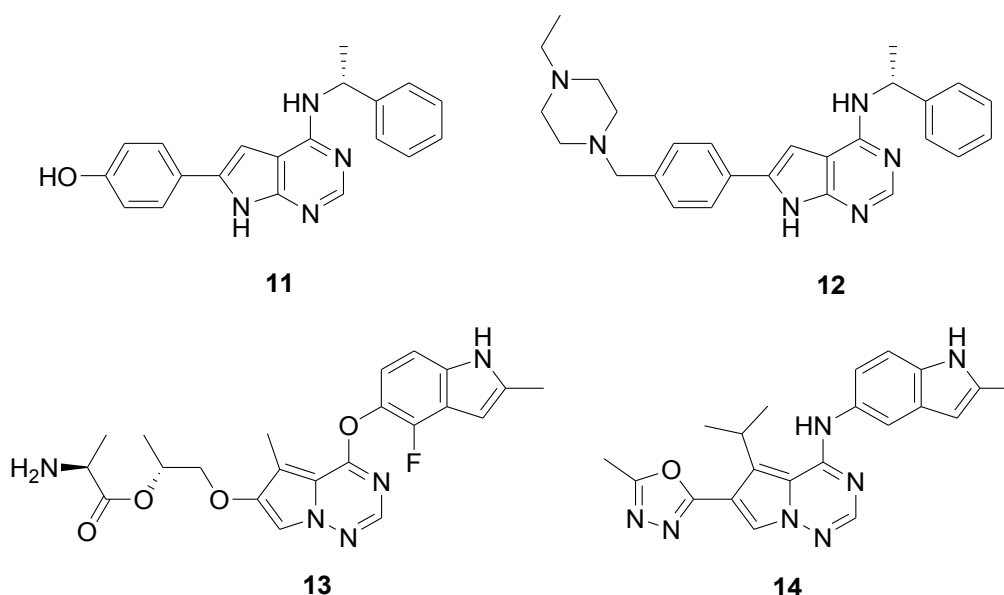


Abb. 4: PKI-166 **11**, AEE-788 **12**, Brivanib Alaninat **13** und BMS-645737 **14**

AEE-788 inhibiert gleichermaßen EGFR, HER-2 und VEGFR-2 sowie Flt-3⁶⁷ und hemmt im Mausmodell das Wachstum verschiedener Tumortypen, darunter Kopf-und-Hals-Krebs⁶⁸, Dickdarm-⁶⁹, Schilddrüsen-⁷⁰, Bauchspeicheldrüsen-⁷¹ und Speicheldrüsenkrebs⁷². Kürzlich konnte gezeigt werden, dass AEE-788 das Wachstum von Cholangiokarzinomzellen stärker hemmt als die EGFR-selektiven Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib⁷³. Auch in einem multidrug-resistenten murinen Prostatakrebsmodell erwies es sich als wirksam und führte zu einer Reduktion des Tumorgewichts und des Auftretens von Lymphknotenmetastasen⁷⁴. Die Multidrug-Resistenz des Prostatakrebsmodells beruhte dabei auf einer Überexpression von

P-Glykoprotein durch die Tumorzellen (vgl. Abschnitt 1.3.1.). Während sich PKI-166 in präklinischen Studien als zu hepatotoxisch für eine klinische Anwendung erwiesen hat⁷⁵, wird AEE-788 derzeit in einer Reihe von klinischen Studien untersucht⁷⁶. Als weitere Abwandlung der 4-Anilinochinazolinstruktur wurden in jüngster Zeit substituierte Pyrrolo[1,2-f]-[1,2,4]triazine synthetisiert⁷⁷. Aus dieser Gruppe von Verbindungen werden zur Zeit der FGFR-1- und VEGFR-2-Inhibitor Brivanib Alaninat (BMS-540215) **13**⁷⁸ von Bristol-Myers Squibb sowie das mit diesem eng verwandte Derivat BMS-645737 **14**⁷⁹ intensiver untersucht.

1.2.4. Vatalanib und dessen Derivate

Das disubstituierte Phthalazin Vatalanib (PTK787/ZK222584) **15** wurde im Rahmen eines high-throughput-screenings einer Novartis-Substanzbibliothek entdeckt (Abb. 5)⁸⁰. Es inhibiert die Kinasen VEGFR-1, -2 und -3, sowie die verwandten Kinasen PDGFR- β , c-Kit und CFS-1-R, beeinflusst jedoch andere, strukturell weniger verwandte Kinasen kaum⁸¹.

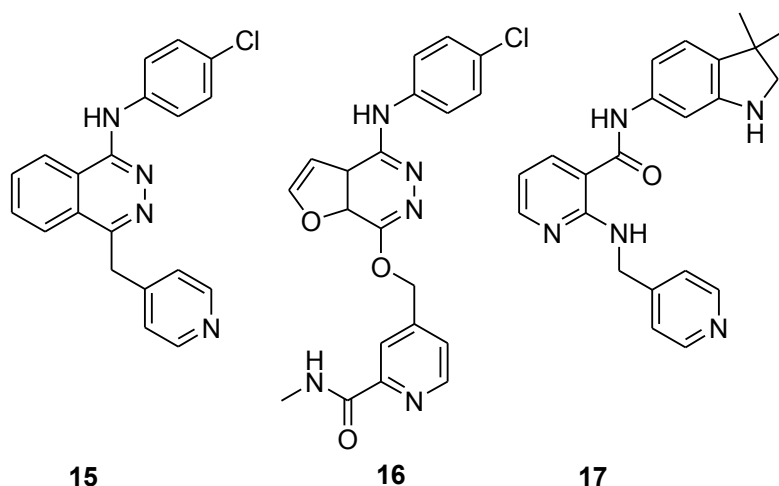


Abb. 5: Vatalanib **15**, Telatinib **16** und Motesanib **17**

In präklinischen Untersuchungen zeigte Vatalanib eine starke Hemmung der Angiogenese und in einer Reihe von Tumormodellen auch eine Hemmung des Tumorwachstums⁸². Kürzlich wurde Vatalanib in zwei klinischen Phase-III-Studien, CONFIRM-1 und -2, zur Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms untersucht. Die Ergebnisse blieben jedoch hinter den Erwartungen zurück: In CONFIRM-1 bewirkte die Gabe von Vatalanib zusätzlich zur FOLFOX-4-Therapie (einer Kombinationstherapie mit Fluoruracil, Oxaliplatin und Folinsäure) keine signifikante Erhöhung der Ansprechrate oder der progressionsfreien Überlebenszeit⁸³. In CONFIRM-2 wurde als primärer Endpunkt die Gesamtüberlebenszeit verwendet. Diese war im Vatalanib-Arm nur leicht höher als im Placeboarm, jedoch war diesmal die progressionsfreie Überlebenszeit im Vatalanib-Arm signifikant höher⁸⁴. Dennoch

wird Vatalanib in einer großen Anzahl klinischer Studien weiter untersucht⁸⁵. Neben Vatalanib werden zur Zeit auch zwei weitere, strukturell von diesem abgeleitete Verbindungen entwickelt, das Furopyridazin Telatinib (BAY-579352) **16**⁸⁶ von Bayer-Schering und das Nicotinsäureamid Motesanib (AMG-706) **17**⁸⁷ von Amgen.

1.2.5. Oxoindole

Ebenfalls sehr intensiv untersucht wurden in 3-Position substituierte 2-Oxo-1*H*-indole (Abb. 6)⁸⁸. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden zunächst zwei dieser Indolinonderivate, SU6668 **18**⁸⁹ und Semaxanib (SU5416) **19**⁹⁰ als potente Inhibitoren mehrerer angiogenese-assoziiertes Rezeptor-Tyrosinkinasen identifiziert, die jedoch unvorteilhafte pharmakokinetische Parameter aufwiesen und daher nicht zu Arzneistoffen weiterentwickelt werden konnten⁹¹. Diese Probleme konnten allerdings durch weitere Abwandlungen der Leitstruktur gelöst werden, die im weiteren Verlauf der Arzneistoffentwicklung zu dem Multikinaseinhibitor Sunitinib (SU11248, Sutent®) **20**⁹² von Pfizer führten.

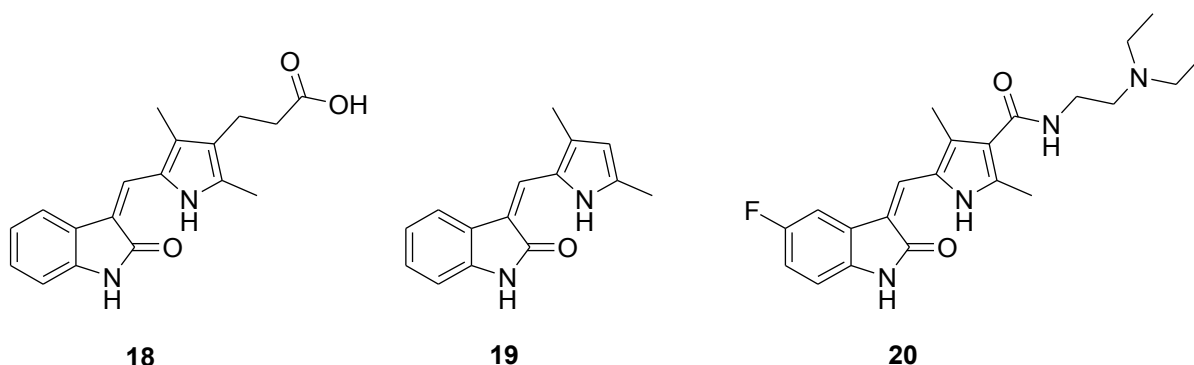


Abb. 6: SU6668 **18**, Semaxanib **19** und Sunitinib **20**

Sunitinib inhibiert die Kinasen PDGFR- α , PDGFR- β , VEGFR-2, c-Kit und Flt-3. Im Jahr 2006 wurde Sunitinib für die Behandlung von Imatinib-resistenten GIST und metastasierten Nierenzellkarzinomen (renal cell carcinoma, RCC) in der EU zugelassen und ist damit der erste Wirkstoff zur Krebstherapie, der gleichzeitig die Zulassung für zwei verschiedene Indikationsgebiete erhalten hat. Wegen der bislang überzeugenden Ergebnisse und der generell guten Verträglichkeit wird der Einsatz von Sunitinib zur Behandlung anderer Tumorerkrankungen intensiv untersucht, wobei für einige Indikationsgebiete, darunter metastasierter Brustkrebs⁹³, NSCLC⁹⁴ und inoperable neuroendokrine Tumore⁹⁵ bereits erste positive Studienergebnisse vorliegen. Zahlreiche weitere klinische Studien laufen derzeit⁹⁶.

1.2.6. Diphenylharnstoffe

Eine weitere wichtige Klasse von Multikinaseinhibitoren ist die der Diphenylharnstoffe. Als gemeinsames Merkmal haben diese Inhibitoren einen kleinen heterozyklischen Molekülteil, der die ATP-Bindungstasche okkupiert und zu den Aminosäureresten der hinge-Region eine oder mehrere Wasserstoffbrückenbindungen ausbildet sowie einen Diphenylharnstoffteil, der die hydrophobe Tasche, die sich an die eigentliche ATP-Bindungstasche anschließt, durchspannt und mit seinem Carbonylsauerstoffatom und den beiden NH-Funktionen drei Wasserstoffbrückenbindungen zu zwei Resten des DFG-Motivs der Kinase eingeht (Abb. 7, rechte Seite). Als erster Vertreter der Diphenylharnstoffe erreichte der Multikinaseinhibitor Sorafenib (BAY-439006, Nexavar®) **21**⁹⁷ von Bayer-Schering die klinische Anwendung. Sorafenib wurde ursprünglich als ein Inhibitor der Serin-/Threoninkinase Raf-1 (rapidly growing fibrosarcoma kinase 1) konzipiert, es inhibiert jedoch auch die Tyrosinkinasen PDGFR- β , VEGFR-2, VEGFR-3 und c-Kit und hemmt damit sowohl Kinasen, die einen direkten Einfluss auf die Deregulation der Zellproliferation haben, als auch solche, die an der Angiogenese beteiligt sind. Der Bindungsmodus von Sorafenib an die Raf-1-Kinase ist in Abb. 7 schematisch dargestellt⁹⁸. Er entspricht weit gehend demjenigen, den Imatinib und seine Derivate an Bcr-Abl einnehmen⁹⁹.

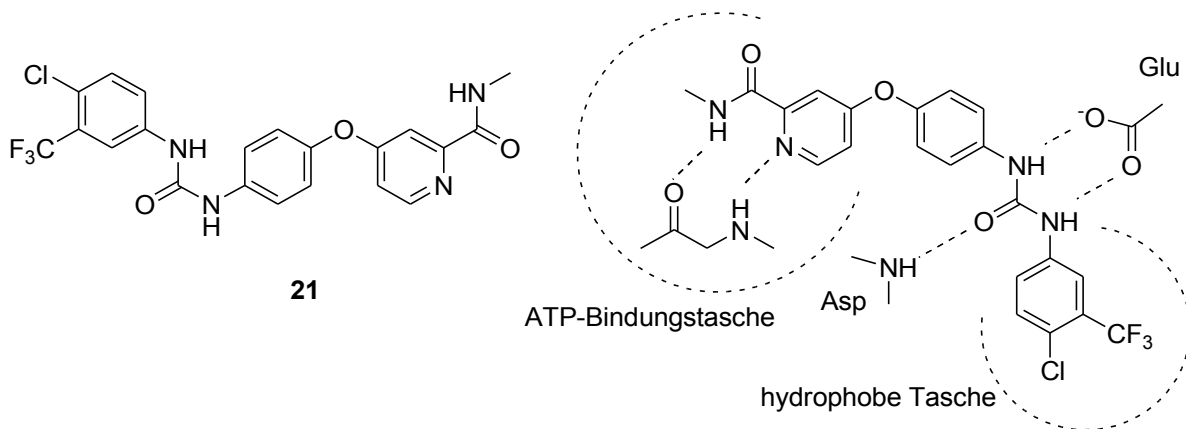


Abb. 7: Sorafenib **21** und dessen Bindungsmodus an die Raf-Kinase

Sorafenib wurde im Jahr 2006 zur Behandlung des metastasierten RCC¹⁰⁰ und 2007 für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) zugelassen, die häufigste Form des malignen Leberkrebses¹⁰¹. Darüber hinaus wird die Anwendung von Sorafenib zur Behandlung einer großen Anzahl anderer solider und hämatologischer Krebserkrankungen untersucht¹⁰². Für einige dieser Studien, in denen Sorafenib zur Therapie von Hautkrebs¹⁰³, Prostatakrebs¹⁰⁴ und Lungenkrebs¹⁰⁵ sowie der akuten myeloischen Leukämie¹⁰⁶ untersucht wurde, liegen bereits erste viel versprechende Ergebnisse vor.

Aufbauend auf dem Konzept der Kombination eines ATP-analogen Heterozyklus und einer Diphenylharnstoffeinheit ist in den letzten Jahren eine große Anzahl derartiger Verbindungen synthetisiert und auf ihre proteinkinaseinhibitorische Aktivität hin untersucht worden (Abb. 8).

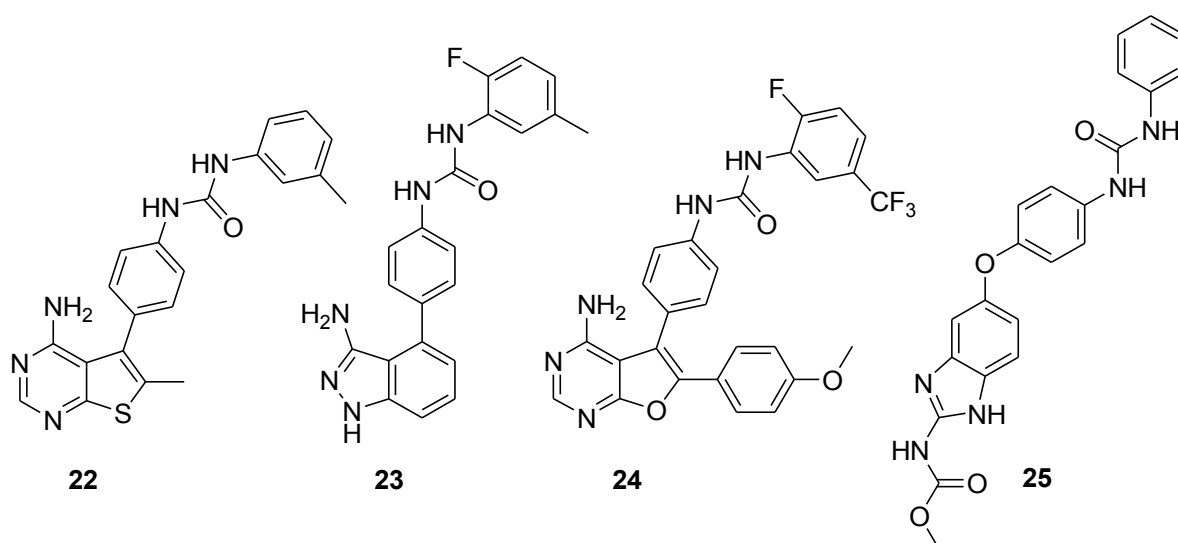


Abb. 8: Weitere Kinaseinhibitoren mit Diphenylharnstoffstruktur

Die Mehrzahl dieser Verbindungen hemmt mehrere tumorrelevante RTKs, wobei in den meisten Fällen eine deutliche Präferenz für die Kinasen der VEGFR-Familie und mit diesen eng verwandte Kinasen, wie den beiden PDGFRs und TIE-2 beobachtet wird. So inhibierten Diphenylharnstoffe mit einem Thienopyrimidinteil, wie beispielsweise das Derivat **22**, die Kinasen VEGFR-2 und TIE-2 sowie c-Kit mit IC_{50} -Werten im niedrigen nanomolaren Bereich und zeigten im Mausmodell eine deutliche Hemmung des Tumorwachstums¹⁰⁷.

Das 3-Aminoindazolderivat **23**¹⁰⁸ inhibiert alle Mitglieder der VEGFR- und PDGFR-Familie, ohne jedoch andere, strukturell weniger verwandte Kinasen zu hemmen. Auch **23** zeigt im Tiermodell eine gute Hemmung des Tumorwachstums und ist oral bioverfügbar. Verbindung **23** befindet sich zur Zeit unter der Bezeichnung ABT-869 in klinischen Phase-II-Studien zur Therapie verschiedener Krebserkrankungen¹⁰⁹.

Die Arbeiten auf dem Gebiet der Diphenylharnstoffe haben gezeigt, dass sowohl der heterozyklische Part der Inhibitoren als auch das Substitutionsmuster des terminalen Phenylrings der Diphenylharnstoffeinheit breit variiert werden kann. So kann etwa der Heterozyklus durch einen weiteren Phenylring ergänzt werden, wie dies bei dem 4-Aminofuropyrimidin **24**^{110,111} der Fall ist. Auch ist es möglich, in den Heterozyklus eine terminale Ester- oder Amidgruppe einzuführen, um so die physikochemischen Eigenschaften der Diphenylharnstoffderivate zu optimieren. Diese Variante wurde beispielsweise bei der Synthese des Benzimidazols **25** genutzt, das einen potenten dualen VEGFR- und TIE-2-Inhibitor darstellt¹¹².

1.2.7. Flavopiridol

Flavopiridol (Alvocidib) **26**, ein Derivat des aus der zur Familie der Mahagonigewächse (Meliaceae) gehörenden Pflanze *Dysoxylum binectariferum* isolierten Alkaloids Rohitukin **27** (Abb. 9), inhibiert die cyclin-abhängigen Kinasen CDK1, CDK2 und CDK4 im mikromolaren Bereich und bewirkt damit einen Arrest des Zellzyklus¹¹³, weist allerdings auch eine gewisse Aktivität gegenüber EGFR auf¹¹⁴. Flavopiridol war der erste CDK-Inhibitor, der in klinischen Studien erprobt wurde. Die Substanz wurde zunächst als Monotherapie untersucht. Allerdings zeigte sie als solches bei verschiedenen soliden und hämatologischen Krebserkrankungen nur eine geringe Wirksamkeit¹¹⁵.

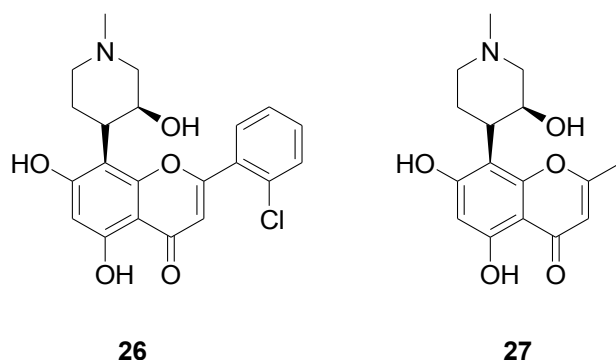


Abb. 9: Flavopiridol **26** und Rohitukin **27**

Zur Zeit werden weitere klinische Studien mit Kombinationen von Flavopiridol und anderen Chemotherapeutika durchgeführt¹¹⁶.

1.2.8. Monoklonale Antikörper

Als Alternative zu den niedermolekularen Kinaseinhibitoren sind in den vergangenen Jahren einige monoklonale Antikörper entwickelt worden, die entweder an einen Wachstumsfaktor oder dessen Rezeptor binden und so die Aktivierung des Rezeptors verhindern. Im Unterschied zu den niedermolekularen Kinaseinhibitoren, deren Target die intrazellulär gelegene Kinasedomäne des Rezeptors ist, binden die Antikörper an den extrazellulären Bereich des Rezeptors; sie müssen also nicht die Zellmembran passieren, um ihre therapeutische Wirkung entfalten zu können. Allerdings sind sie im Gegensatz zu den niedermolekularen Proteinkinaseinhibitoren nicht oral bioverfügbar und müssen daher parenteral appliziert werden.

Als erster Vertreter dieser Gruppe von Arzneistoffen wurde 1998 der humanisierte monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) von Roche/Genentech in den USA für die

Behandlung von metastasiertem Brustkrebs zugelassen, im Jahr 2000 erfolgte die Zulassung in der EU. Trastuzumab bindet an den EGF-Rezeptor ErbB2 (HER2/neu), der etwa bei einem Viertel der Mammakarzinome überexprimiert wird¹¹⁷. Nachdem sich in klinischen Studien gezeigt hatte, dass Trastuzumab auch beim nicht metastasierten, HER2-positiven Brustkrebs das Risiko eines Rezidivs senken kann¹¹⁸, wurde Trastuzumab 2006 in der EU auch für diese Indikation zugelassen. Zwar ruft die Therapie mit Trastuzumab vor allem im Vergleich mit den etablierten Chemotherapeutika deutlich weniger Nebenwirkungen hervor, doch wird in etwa vier Prozent der Fälle eine Schädigung des Herzmuskels beobachtet, weswegen die Herzfunktion der Patientinnen während der Trastuzumab-Therapie sorgfältig überwacht werden muss¹¹⁹.

Der chimäre monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbix[®]) von ImClone/Merck/Bristol-Myers Squibb bindet an die RTK EGFR. Cetuximab ist zur Therapie von metastasierten, Irinotecan-resistenten Kolorektalkarzinomen sowie von lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs zugelassen.

Wie Cetuximab bindet auch der humane monoklonale Antikörper Panitumumab (ABX-EGF, Vectibix[®]) von Amgen an EGFR. Panitumumab ist seit September 2006 in den USA zur Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen, die bedingte Zulassung in der EU erfolgte im Dezember 2007.

Der humanisierte monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]) von Roche wird in Kombination mit 5-Fluoruracil/Folinsäure oder 5-Fluoruracil/Folinsäure plus Irinotecan zur Therapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms eingesetzt. Des Weiteren wird Bevacizumab in Kombination mit platinhaltigen Chemotherapeutika zur Behandlung von inoperablem, fortgeschrittenen NSCLC, in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Brustkrebs verwendet. Bevacizumab bindet an den Wachstumsfaktor VEGF und unterbindet damit die Angiogenese¹²⁰. Auch der humanisierte rekombinante Antikörper Ranibizumab (Lucentis[®]) von Novartis bindet an VEGF-A und wird zur Behandlung der feuchten, altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) eingesetzt. Allerdings wird zur Therapie der AMD zunehmend an Stelle von Ranibizumab das deutlich kostengünstigere Bevacizumab eingesetzt, obwohl es für diese Indikation nicht zugelassen ist¹²¹.

1.3. Multidrug Resistance

1.3.1. P-Glykoprotein (P-gp)

Die Chemotherapie von Tumorerkrankungen wird oftmals durch die rasche Entstehung einer Resistenz der Tumorzellen gegen das verwendete Zytostatikum behindert. Der Resistenz der Tumorzellen können dabei unterschiedliche molekulare Ursachen zu Grunde liegen, etwa eine gesteigerte Inaktivierung reaktiver Zytostatika durch die Konjugation an Glutathion¹²², eine Veränderung des Arzneistofftargets durch Mutation oder eine verbesserte Fähigkeit zur Reparatur von Zytostatika-induzierten DNA-Schäden¹²³. Den bedeutendsten Mechanismus der Resistenzentwicklung stellt jedoch die Überexpression transmembranärer Transportproteine dar¹²⁴. Diese Proteine schleusen die in die Tumorzelle eingedrungenen Wirkstoffmoleküle durch aktiven Transport wieder aus der Zelle aus und senken dadurch die intrazelluläre Konzentration des Zytostatikums auf ein unwirksames Niveau ab (Abb. 10).

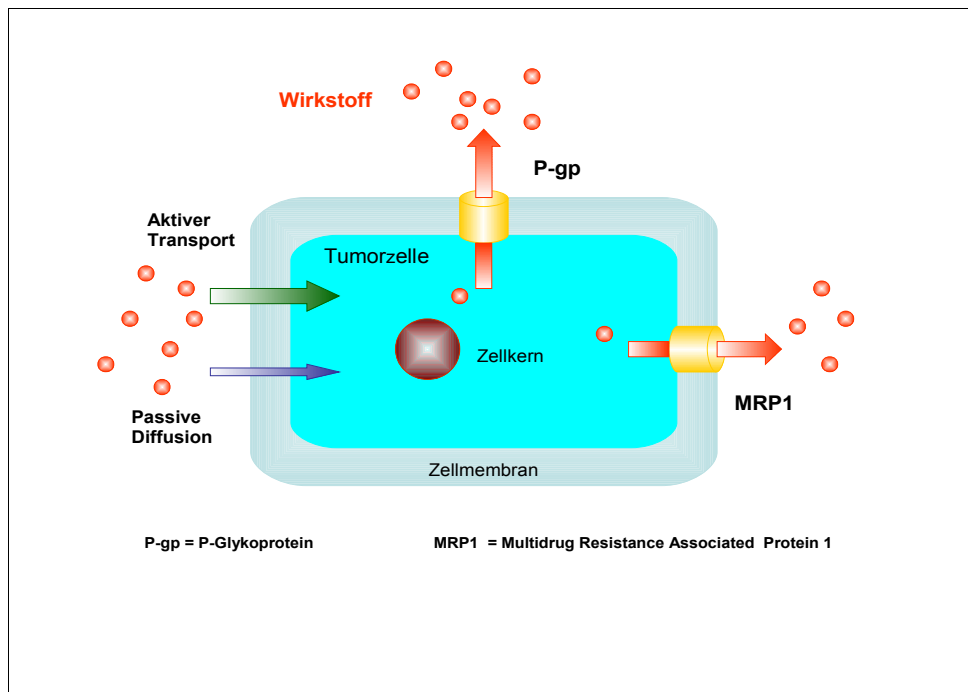


Abb. 10: Prinzip der Multidrug-Resistenz (MDR)

Tumorzellen, die eine Überexpression von Transportproteinen aufweisen, zeigen meist eine Resistenz gegen eine Vielzahl strukturell und mechanistisch diverser Krebstherapeutika¹²⁵, so dass man in diesem Fall von einer so genannten Multidrug-Resistenz (MDR) spricht.

Als erstes für die MDR relevantes Transportprotein wurde 1976 das P-Glykoprotein (P-gp), das Transkriptionsprodukt des MDR1-Gens, entdeckt¹²⁶, nachdem schon drei Jahre zuvor die aktive Ausschleusung von Daunorubicin aus resistenten Tumorzellen beobachtet worden war¹²⁷. P-gp gehört zur Gruppe der ATP-binding-cassette-(ABC)-Transporter, die für den

aktiven Transport ihrer Substrate benötigte Energie aus der Hydrolyse von ATP beziehen. Es ist aus zwei homologen Hälften aufgebaut, die jeweils sechs transmembranäre α -Helices enthalten, so dass P-gp die Zellmembran zwölfmal durchspannt. Auf der zytoplasmatischen Seite des Protein befindet sich die nukleotidbindende Domäne, die zwei ATP-Bindungsstellen beinhaltet¹²⁸. Wird ATP an diese Bindungsstellen gebunden und hydrolysiert, so wird dadurch eine Konformationsänderung im Bereich der transmembranären Helices induziert. Dadurch bildet sich im Inneren des Proteins ein Kanal, durch den das Substrat auf die extrazelluläre Seite der Zellmembran befördert wird (Abb. 11)¹²⁹.

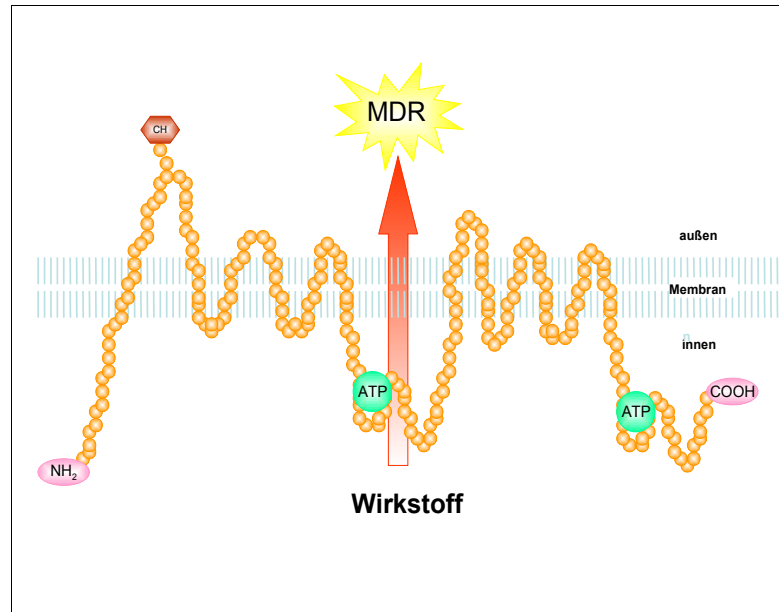


Abb. 11: Schematische Darstellung der Struktur von P-gp

Physiologisch wird P-gp in metabolisch aktiven Organen wie Leber, Niere und Darm¹³⁰ sowie in Geweben mit „Barrierefunktion“ - der Blut-Hirn-Schranke und Plazentaschranke¹³¹ - exprimiert, was vermuten lässt, dass seine natürliche Funktion die Entfernung von Xenobiotika und lipophiler endogener Substanzen ist. Zur Erfüllung dieser Aufgabe kann P-gp eine Vielzahl hydrophober, amphiphiler Substanzen mit einem Molekulargewicht zwischen 300 und 2000 Dalton transportieren¹³². Dazu zählen auch etliche Zytostatika, wie etwa die Anthracycline Doxorubicin und Daunorubicin, die Vincaalkaloide Vinblastin und Vincristin sowie Colchicin, Etoposid und Paclitaxel¹³³. Auch der Kinaseinhibitor Imatinib gehört zu den P-gp-Substraten¹³⁴.

Bis heute ist P-gp das wichtigste und am intensivsten untersuchte MDR-assoziierte Transportprotein, doch wird seit einigen Jahren in zunehmendem Maße deutlich, dass auch andere ABC-Transporter für die MDR von Relevanz sind, so zum Beispiel das multidrug resistance associated protein 1 (MRP1 oder ABCC1)¹³⁵ oder das breast cancer resistance protein (BCRP oder ABCG2, auch MXR, mitoxantrone-resistance gene genannt)¹³⁶.

1.3.2. MDR-Modulatoren

Um die während der Chemotherapie einer Krebserkrankung auftretende MDR zu überwinden, sind in den vergangenen Jahren zahlreiche MDR-Modulatoren entwickelt worden. Diese auch als Chemosensitizer bezeichneten Substanzen hemmen P-gp oder andere an der MDR beteiligte ABC-Transporter und ermöglichen so die Akkumulation eines gleichzeitig mit dem Modulator verabreichten Zytostatikums im Inneren der Tumorzellen. Die ersten Verbindungen, die als MDR-Modulatoren identifiziert werden konnten, waren bekannte Arzneistoffe wie Nifedipin¹³⁷, Verapamil¹³⁸, Chinin¹³⁹ und Ciclosporin A¹⁴⁰. Zwar zeigten diese Verbindungen bereits eine gute MDR-modulatorische Wirkung, doch verbot sich ein klinischer Einsatz dieser Substanzen, da die pharmakologische Hauptwirkung der Arzneistoffe bei den für die MDR-modulatorische Wirkung benötigten Konzentrationen toxische Effekte verursachte. Daher wurde versucht, durch synthetische Abwandlungen dieser MDR-Modulatoren der ersten Generation potentere und besser verträgliche Modulatoren zu erhalten. Aus diesen Arbeiten gingen Verbindungen wie PSC 833¹⁴¹, ein nicht immunsuppressives Analogon von Ciclosporin A und Dexverapamil¹⁴², das R-Enantiomer von Verapamil hervor.

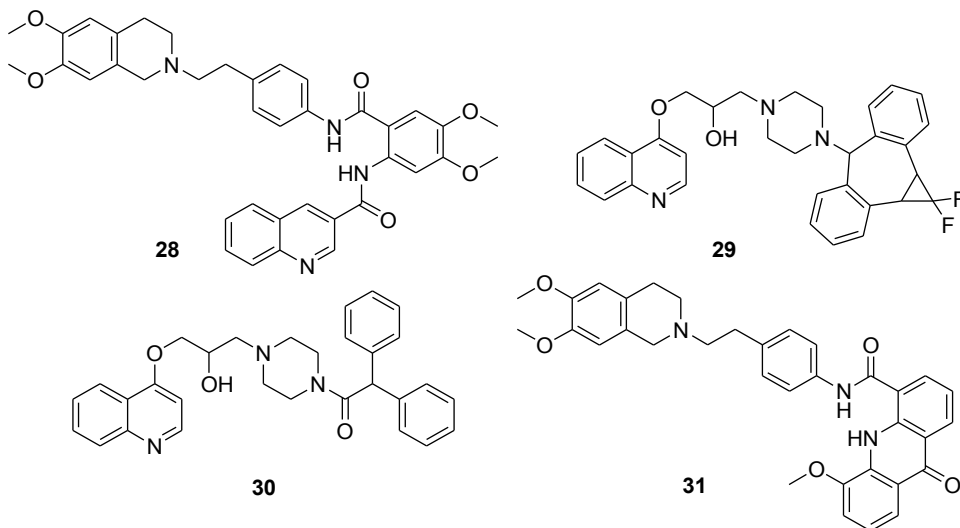


Abb. 12: Tariquidar **28**, Zosuquidar **29**, Dofequidar **30** und Elacridar **31**

Durch weitere Variationen der MDR-Modulator-Leitstrukturen konnte mittlerweile eine Reihe von hochpotenten MDR-Modulatoren entwickelt werden, die in klinischen Studien untersucht wurden. Dazu zählen beispielsweise die Modulatoren Tariquidar **28**¹⁴³, Dofequidar **29**¹⁴⁴, Zosuquidar **30**¹⁴⁵ und Elacridar **31**¹⁴⁶ (Abb. 12). In klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass diese MDR-Modulatoren in vielen Fällen die Pharmakokinetik der Zytostatika nachteilig beeinflussen und dadurch die toxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie erhöhen oder nicht in der Lage waren, die Resistenz der Tumorzellen nachhaltig zu überwinden. Daher steht bis heute kein MDR-Modulator für den klinischen Einsatz zur Verfügung.

1.4. 1-Aza-9-oxafluorene als Kinaseinhibitoren

HILGEROTH stellte bei Oxidationsversuchen von symmetrisch substituierten 1,4-Dihydropyridinen **32** mit *p*-Benzochinon fest, dass das *p*-Benzochinon, statt die Dihydropyridine zu oxidieren, mit diesen in einer Art Zylokondensationsreaktion reagierte, wodurch 6-Hydroxy-1,4,4a,9a-tetrahydro-1-aza-9-oxafluorene **33** gebildet wurden (Abb. 13)¹⁴⁷.

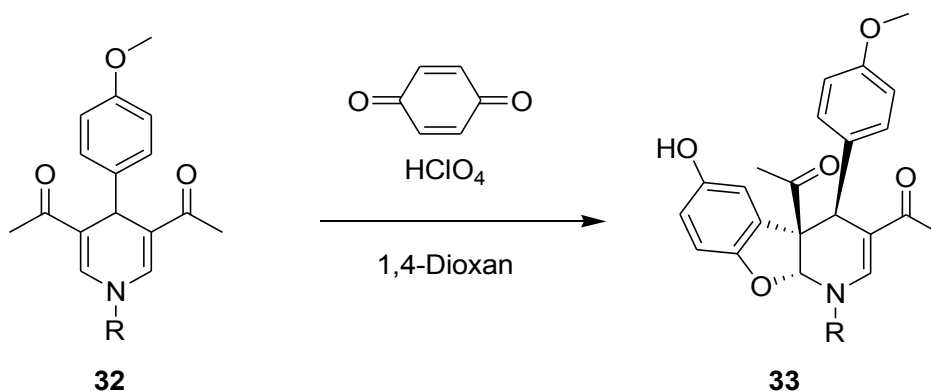


Abb. 13: Zylokondensation von 1,4-Dihydropyridinen **32** mit *p*-Benzochinon

Weiter führende Untersuchungen zeigten, dass bei der entsprechenden Umsetzung von asymmetrisch substituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen **32a** zunächst ebenfalls Tetrahydro-1-aza-9-oxafluorene **33a** gebildet wurden, welche dann durch einen Überschuss *p*-Benzochinon zu planaren 1-Aza-9-oxafluorenen **34** oxidiert wurden (Abb. 14)¹⁴⁸.

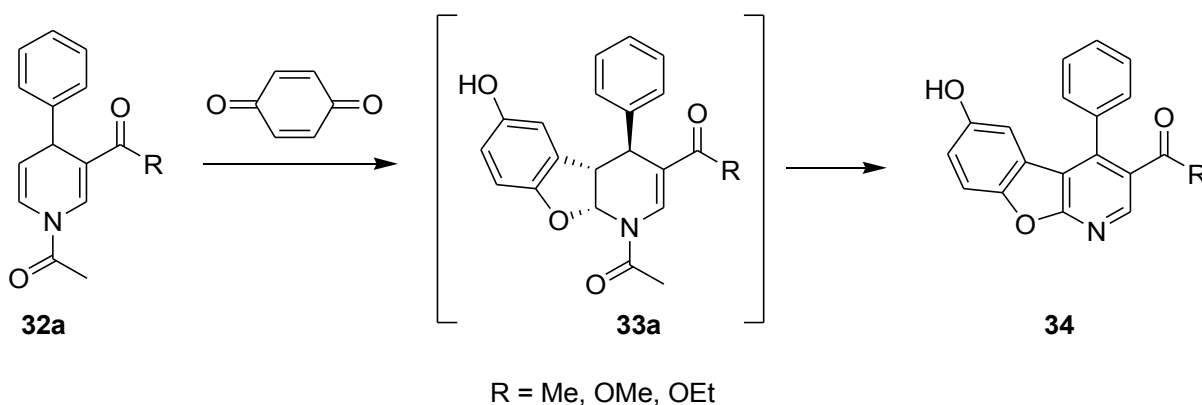


Abb. 14: Synthese der 1-Aza-9-oxafluorene **34** aus *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen **32a**

Es stellte sich heraus, dass einige dieser 1-Aza-9-oxafluorene **34** eine moderate zytostatische Aktivität aufweisen. Wegen der Planarität des 1-Aza-9-oxafluorengrundgerüsts wurde zunächst vermutet, dass diese Wirkung durch die Interkalation der 1-Aza-9-oxafluorene in die DNA verursacht würde, jedoch zeigten nachfolgende Untersuchungen der Substanzen in einem Ethidiumbromid-Verdrängungsassay, dass diese

Substanzen nicht an DNA binden. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass einige 1-Aza-9-oxafluorenderivate **34** eine inhibitorische Wirkung gegenüber den cyclin-abhängigen Kinasen CDK1 und CDK5 sowie gegenüber GSK-3 β mit IC₅₀-Werten im niedrigen mikromolaren bzw. submikromolaren Bereich aufweisen, wie zum Beispiel das 3-Acetylderivat **34a** oder das 3-Methoxy- **34b** und das 3-Benzoyloxyderivat **34c** (Abb. 15)¹⁴⁹.

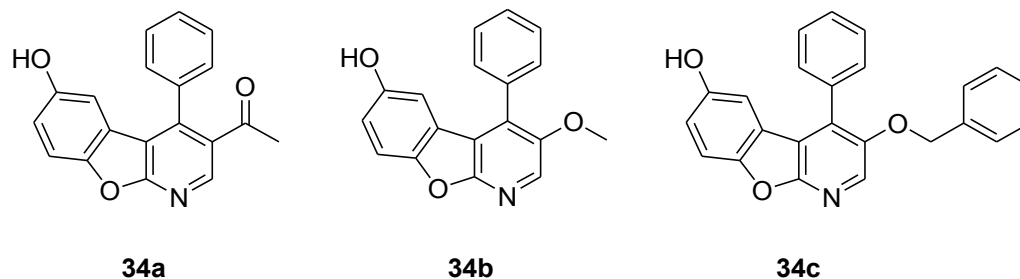


Abb. 15: 1-Aza-9-oxafluorene **34** mit proteinkinaseinhibitorischer Aktivität

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die 1-Aza-9-oxafluorene **34** die genannten Proteinkinasen ATP-kompetitiv hemmen. Für die zielgerichtete Strukturoptimierung der Substanzen wurde deren Bindungsmodus an der ATP-Bindungsstelle durch Dockinguntersuchungen aufgeklärt¹⁵⁰. Zum besseren Verständnis der Ergebnisse dieser Dockinguntersuchungen wird an dieser Stelle kurz auf die Struktur der ATP-Bindungstasche von Proteinkinasen eingegangen. Diese lässt sich nach VULPETTI¹⁵¹ in mehrere Regionen unterteilen (Abb. 16): Im Zentrum der ATP-Bindungstasche befindet sich die Adenin-Bindungsregion, die den Purin-Teil des ATP aufnimmt. Das Puringrundgerüst kann dabei drei Wasserstoffbrückenbindungen zu den Aminosäureresten ausbilden, welche diesen Teil der ATP-Bindungstasche flankieren.

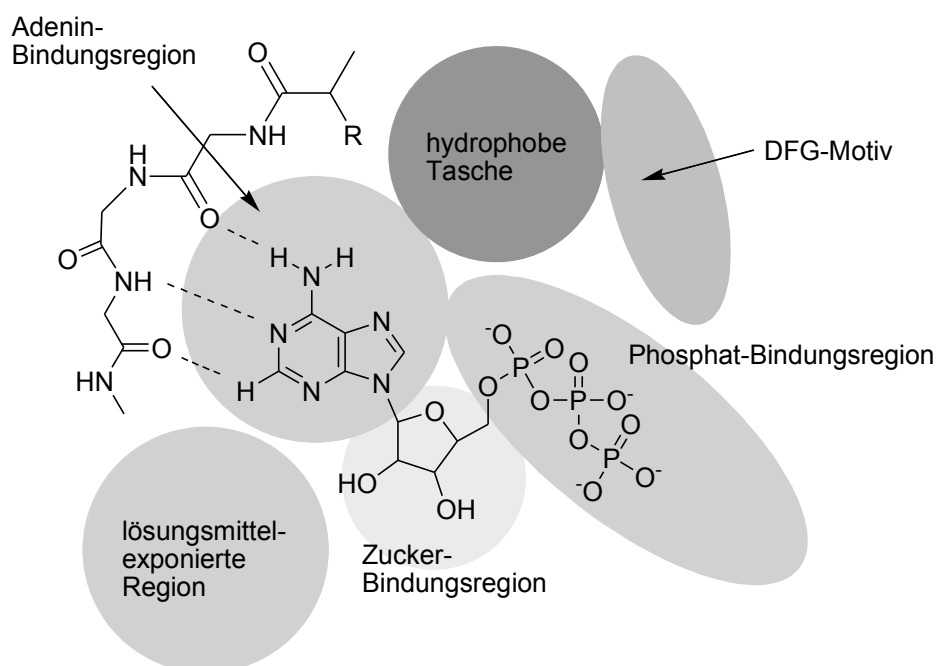


Abb. 16: Einteilung der ATP-Bindungstasche (modifiziert nach VULPETTI)

Dieser Bereich einer Kinase wird auch als hinge-(„Scharnier“)-Region bezeichnet, weil er die beiden Domänen der Kinase, welche die ATP-Bindungstasche umschließen und nach oben und unten begrenzen, wie ein Scharnier zusammenhält. Es ist dabei hervorzuheben, dass nur zwei der drei Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Puringrundgerüst und den Aminosäureresten der hinge-Region dem klassischen Bild einer solchen Interaktion entsprechen, nämlich diejenigen, die vom Stickstoffatom in der Position 1 des Purins und von der Aminogruppe ausgehen. Bei der dritten Wasserstoffbrückenbindung handelt es sich um eine atypische Interaktion des Wasserstoffatoms einer CH-Bindung mit dem Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe. Durch die Auswertung von Kristallstrukturen von Kinasen im Komplex mit Inhibitoren und *ab-initio*-Rechnungen konnte von PIERCE¹⁵² gezeigt werden, dass solche atypischen Wasserstoffbrückenbindungen möglich sind, wenn sich die CH-Gruppe in einem Heterozyklus in Nachbarschaft zum Heteroatom befindet und dass diese Art von Interaktion in Proteinkinase-Inhibitor-Komplexen häufig anzutreffen ist.

An die Adenin-Bindungsregion schließt sich eine hydrophobe Tasche an, die für die Bindung von ATP nicht benötigt wird. Daher kann sie von ATP-kompetitiven Inhibitoren genutzt werden, um die Affinität und die Selektivität des Inhibitors zu der Kinase zu erhöhen. Dies ist zum Beispiel bei den 4-Anilinochinazolininen wie Erlotinib **4** und Gefitinib **5** der Fall, deren 4-Phenylaminosubstituent bei der Bindung an die ATP-Bindungsstelle in die hydrophobe Tasche hineinragt. Am Eingang zur hydrophoben Tasche befindet sich ein Aminosäurerest, der als „Gatekeeper“ bezeichnet wird, weil dieser durch die Größe seiner Seitenkette die Zugänglichkeit der hydrophoben Tasche für Kinaseinhibitoren entscheidend beeinflusst und somit von großer Bedeutung für die Entwicklung selektiver Inhibitoren ist¹⁵³. Die hydrophobe Tasche wird durch einen Bereich begrenzt, der das so genannte DFG-Motiv beinhaltet. Das DFG-Motiv ist eine hoch konservierte Abfolge der drei Aminosäuren Asparaginsäure (D), Phenylalanin (F) und Glycin (G), die an der Übertragung des terminalen Phosphatrests von ATP auf das Substrat beteiligt sind. Die drei Reste des DFG-Motivs werden von einigen Kinaseinhibitoren, wie etwa Imatinib **1**, Vatalanib **15** und Sorafenib **21** für die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen genutzt. Dem Bereich des DFG-Motivs benachbart ist die Phosphat-Bindungsregion, die den Triphosphatteil des ATP aufnimmt. In der Phosphat-Bindungsregion befinden sich vorwiegend polare Aminosäurereste, darunter je ein hoch konservierter Glutaminsäure- und Lysinrest. Diese beiden Reste bilden Wasserstoffbrückenbindungen zum Triphosphatteil des ATP aus und sind ebenfalls an der Übertragung der γ -Phosphatgruppe auf das Substrat beteiligt. Auch sie werden von einigen Kinaseinhibitoren adressiert, beispielsweise von Imatinib **1** und den Diphenylharnstoffderivaten. An die Phosphat-Bindungsregion schließt sich die Zucker-Bindungsregion an, die den Riboserest von ATP aufnimmt. Auch dieser Bereich der ATP-Bindungstasche wird von einer Reihe polarer Aminosäurereste ausgekleidet, wobei einer dieser Reste eine Wasserstoffbrückenbindung zu einer der Hydroxylgruppen der Ribose

ausbildet. In den meisten Fällen handelt es sich bei diesem Aminosäurerest um Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glutamin oder Serin. Bei den Kinasen der EGFR-Familie übernimmt diese Aufgabe jedoch ein Cysteinrest. Dieser kann für die Addition an einen irreversiblen, EGFR-selektiven Inhibitor wie Canertinib **10** genutzt werden (vgl. Abschnitt **1.2.2.**). Zur Oberfläche des Proteins hin geht die ATP-Bindungstasche in die so genannte lösungsmittlexponierte Region über. Auch diese wird nicht durch die Bindung von ATP in Anspruch genommen. Die Belegung dieser Region mit Teilen eines Kinaseinhibitors hat im Allgemeinen keinen großen Einfluss auf die kinaseinhibitorischen Eigenschaften der Substanz, sie kann allerdings für die Platzierung von Gruppen genutzt werden, welche die physikochemischen und pharmakokinetischen Parameter des Inhibitors beeinflussen sollen. Da zum Zeitpunkt der Durchführung der Dockinguntersuchungen bereits erste Ergebnisse des Kinaseassays vorlagen, die zeigten, dass das 3-Benzoyloxyderivat **34c** auch eine inhibitorische Aktivität gegenüber der Rezeptor-Tyrosinkinase EGFR besitzt (vgl. Abschnitt **3.2.1.1.**), wurde für das Docking eine Kristallstruktur von EGFR verwendet¹⁵⁴, in die **34c** gedockt wurde. Die Dockinguntersuchungen ergaben, dass das 1-Aza-9-oxafluorengrundgerüst die Adenin-Bindungsregion besetzt, wobei das Stickstoffatom des 1-Aza-9-oxafluorens eine Wasserstoffbrückenbindung zur NH-Funktion des Methioninrests der hinge-Region von EGFR ausbildet. Darüber hinaus ist auch eine polare Interaktion der CH-Gruppe in der 2-Position der benachbarten Carbonylgruppe der hinge-Region denkbar. Bei dieser Wechselwirkung würde es sich um eine der bereits erwähnten atypischen CH-O-Wasserstoffbrückenbindungen handeln.

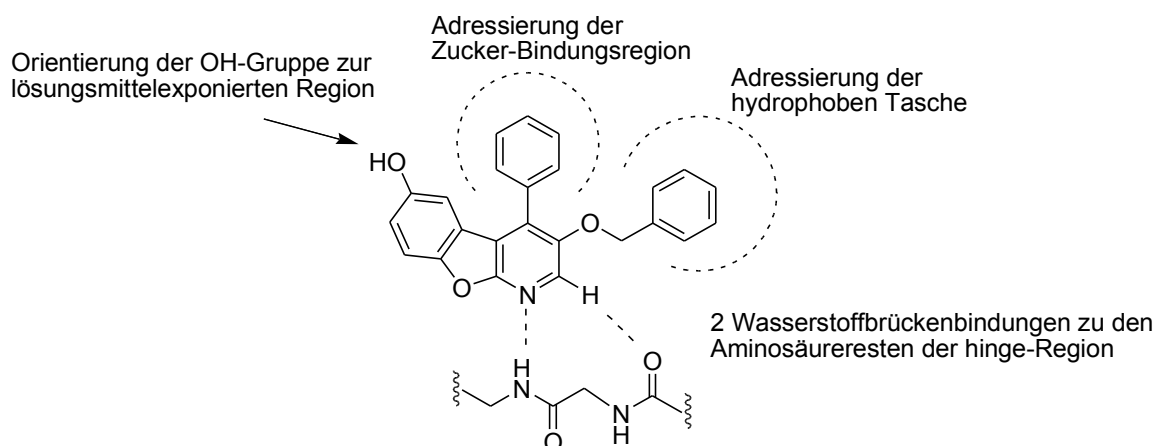


Abb. 17: Bindungsmodus der 1-Aza-9-oxafluorene **34** an EGFR

Der 3-Benzoyloxyrest des 1-Aza-9-oxafluorens belegt die hydrophobe Tasche, während sich der 4-Phenylrest in der Zucker-Bindungsregion befindet. Die Hydroxylgruppe in der 6-Position des 1-Aza-9-oxafluorengrundgerüsts schließlich ist der lösungsmittlexponierten Region zugewandt und könnte daher möglicherweise eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Wassermolekül ausbilden, das sich im Eingangsbereich der ATP-Bindungstasche befinden könnte.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollten die im ersten Teil synthetisierten Kinaseinhibitoren weiter entwickelt und im Hinblick auf eine Erhöhung der Affinität und der Selektivität optimiert werden. Dazu sollte eine Reihe von 1-Aza-9-oxafluorenderivaten **IV** synthetisiert werden, die in der 4-Position über eine sekundäre Aminogruppe und ein Verbindungselement (Spacer) aus n Methylengruppen mit einem aromatischen Rest verbunden sind (Abb. 19). Innerhalb dieser Reihe sollten der aromatische Rest durch die Einführung von Substituenten R oder durch die Ersetzung des Phenyl- durch einen Pyridylrest in Bezug auf Größe, Lipophilie, Polarität und Wasserstoffbrückenbindungspotenzial variiert werden. Außerdem sollte die Zahl der Methylengruppen des Spacers variiert werden.

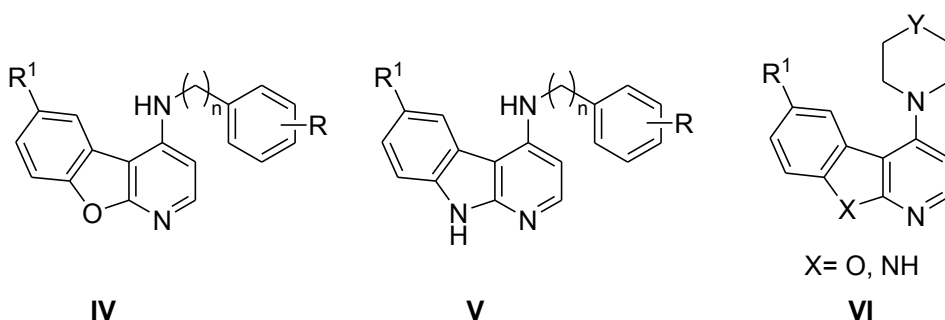


Abb. 19: Zielstrukturen des zweiten Teils der Arbeit

Um die Ausbildung einer zweiten Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem trizyklischen Inhibitorgrundgerüst und der hinge-Region der ATP-Bindungstasche zu ermöglichen, sollte außerdem das Ringsauerstoffatom des 1-Aza-9-oxafluorens durch eine NH-Funktion ersetzt werden. Daher sollte eine Reihe von α -Carbolinderivaten **V** synthetisiert werden, die in ihrem Substitutionsmuster den 1-Aza-9-oxafluorenen **IV** entsprechen. Ferner sollten auch Derivate **VI** des 1-Aza-9-oxafluorens ($X = O$) und des α -Carbolins ($X = NH$) synthetisiert werden, die in der 4-Position mit einem zyklischen sekundären Amin substituiert sind. Damit sollte untersucht werden, ob sich durch die Einführung dieses Substituenten die Zucker-Bindungsregion der ATP-Bindungstasche adressieren lässt und ob dadurch eine starke Inhibition der Zielenzyme erreicht werden kann. Schließlich sollte untersucht werden, inwiefern sich in die 6-Position der beiden Trizyklen weitere Substituenten R^1 einführen lassen, die geeignet sind, die physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Verbindungen für weiterführende pharmakologische Untersuchungen zu modulieren.

Auch die im zweiten Teil der Arbeit synthetisierten Verbindungen sollten in Kooperation mit den oben genannten Partnern auf ihre kinaseinhibitorischen, MDR-modulatorischen und antiproliferativen Eigenschaften hin untersucht werden. Zusätzlich sollte die Interaktion der dargestellten Inhibitoren mit den Kinasen durch Dockingstudien näher charakterisiert werden. Diese Untersuchungen sollten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wolfgang Sippl am Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Synthesen

3.1.1. Synthese der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene

3.1.1.1. Syntheseplanung

Zur Synthese der neuen 1-Aza-9-oxafluorenderivate sollte die von VOIGT etablierte, mehrstufige Syntheseroute¹⁵⁵ verwendet und weiterentwickelt werden. Zur Darstellung der Zielstrukturen sollte zunächst 3-Hydroxypyridin **35** unter Verwendung geeigneter elektrophiler Reagenzien – Benzylchlorid, substituierte Benzylchloride und aliphatische Alkylhalogenide – in die entsprechenden 3-Alkoxyppyridine **36** überführt werden (Abb. 20). Diese sollten dann durch Acetylierung mit Acetylchlorid und nachfolgende Addition einer Phenyl-Grignard-Verbindung an das intermediär gebildete *N*-Acetylpyridiniumsalz **37** zu den entsprechenden *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen **38** umgesetzt werden.

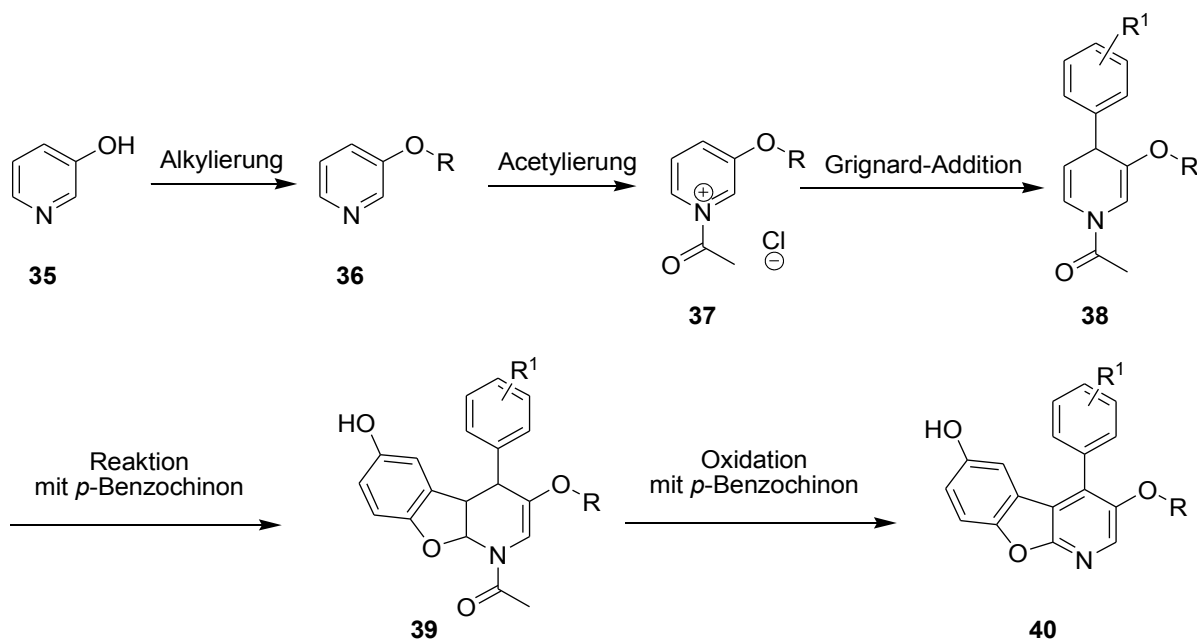


Abb. 20: Plan zur Synthese der substituierten 1-Aza-9-oxafluorene **40**

Neben den bereits von VOIGT zur Synthese von *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen verwendeten, kommerziell erhältlichen Grignard-Reagenzien Phenylmagnesiumchlorid und 4-Methoxyphenylmagnesiumchlorid sollten dabei auch durch Ummetallierung von Isopropylmagnesiumchlorid mit iodierten Aromaten nach der Methode von KNOCHEL¹⁵⁶

hergestellte Grignard-Reagenzien zum Einsatz kommen, um die Substitutionsmöglichkeiten für den Phenylrest in der 4-Position zu erweitern. Die auf diese Weise erhaltenen 1,4-Dihydropyridine **38** sollten dann mit *p*-Benzochinon zu den jeweiligen Tetrahydro-1-aza-9-oxafluorenen **39** umgesetzt werden, welche dann ohne Isolation dieser Zwischenstufe durch die Zugabe weiteren *p*-Benzochinons zu den gewünschten 1-Aza-9-oxafluorenen **40** oxidiert werden sollten.

3.1.1.2. Synthese der 3-Alkoxyppyridine

Zur Synthese der 3-benzyloxysubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene **40** wurden zunächst die entsprechenden 3-Benzyloxyppyridine **36** dargestellt. Dies erfolgte durch die Veretherung von 3-Hydroxyppyridin **35** mit den entsprechend substituierten Benzylchloriden in THF unter Verwendung von festem Kaliumhydroxid als Base und einer katalytischen Menge Tetrabutylammoniumbromid (Abb. 21). Das Tetrabutylammoniumbromid beschleunigt dabei die Etherbildung, indem es das Benzylchlorid im Sinne einer Finkelstein-Reaktion in das reaktivere Bromid überführt.

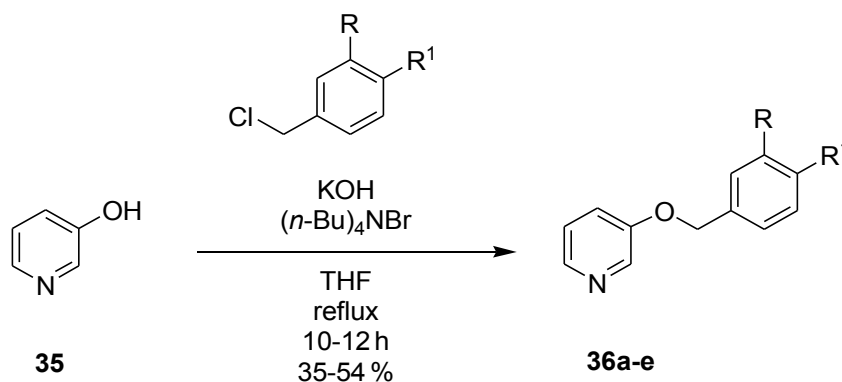


Abb. 21: Synthese der 3-Benzyloxyppyridine **36a-e**

Elektrophil	Produkt	R	R ¹
Benzylchlorid	36a	H	H
3-OMe-Benzylchlorid	36b	OMe	H
4-OMe-Benzylchlorid	36c	H	OMe
3-Cl-Benzylchlorid	36d	Cl	H
4-Cl-Benzylchlorid	36e	H	Cl

Tab. 1: Durch Umsetzung mit Benzylchloriden dargestellte 3-Alkoxyppyridine **36a-e**

Während die in Tab. 1 aufgeführten Benzyloxyppyridine **36a-e** auf diese Weise nach säulenchromatografischer Reinigung in moderaten bis guten Ausbeuten von 35-54 % erhalten werden konnten, scheiterten Versuche, **35** mit reaktiveren Elektrophilen (Allylbromid, 3-Brombenzylbromid und 4-Brombenzylbromid) umzusetzen. In diesen Fällen wurden komplexe Produktgemische gebildet, aus denen die gewünschten Produkte durch die säulenchromatografische Reinigung nicht abgetrennt werden konnten.

Die 3-Alkoxyppyridine mit aliphatischer Seitenkette **36f-j** wurden durch Umsetzung von **35** mit dem entsprechenden Alkylbromid in DMSO mit Natriumhydroxid als Base dargestellt (Abb. 22). Mit dieser Methode konnten die gewünschten Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten von 73-100 % erhalten werden (Tab. 2). Eine Reinigung der Produkte war nicht notwendig. Jedoch gelang es auch mit dieser Methode nicht, **35** mit den oben genannten, reaktiveren Alkylierungsmitteln zu den gewünschten 3-Alkoxyppyridinen umzusetzen.

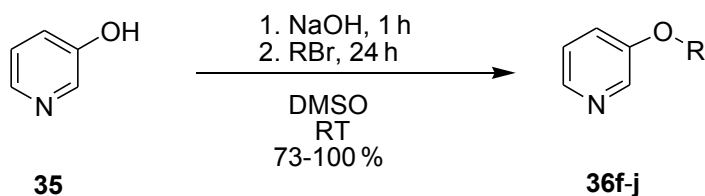


Abb. 22: Synthese der 3-Alkoxyppyridine **36f-j**

Elektrophil	Produkt	R
<i>n</i> -Propylbromid	36f	<i>n</i> -Pr
<i>n</i> -Butylbromid	36g	<i>n</i> -Bu
Isopropylbromid	26h	<i>i</i> -Pr
<i>n</i> -Hexylbromid	36i	<i>n</i> -Hex
<i>n</i> -Heptylbromid	36j	<i>n</i> -Hept

Tab. 2: Durch Umsetzung mit aliphatischen Halogeniden dargestellte 3-Alkoxyppyridine **36f-j**

3.1.1.3. Synthese der 1,4-Dihydropyridine

A. Umsetzung mit kommerziell erhältlichen Grignard-Reagenzien

Zur Synthese der 1,4-Dihydropyridine **38** wurden die 3-Alkoxy-pyridine **36a-j** zunächst in abs. THF bei -40 °C mit Acetylchlorid zu den entsprechenden *N*-Acetylpyridiniumsalzen **37a-j** umgesetzt. Diese wurden ohne Isolation in Gegenwart von katalytischen Mengen Kupfer(I)-iodid und Lithiumchlorid mit einer Lösung des entsprechenden Grignard-Reagenzes (Phenyl- oder 4-Methoxyphenylmagnesiumchlorid) in abs. THF versetzt. Dadurch wurden die 1,4-Dihydropyridine **38a-l** nach säulenchromatografischer Reinigung in moderaten bis guten Ausbeuten von 24-67 % erhalten (Abb. 23, Tab. 3).

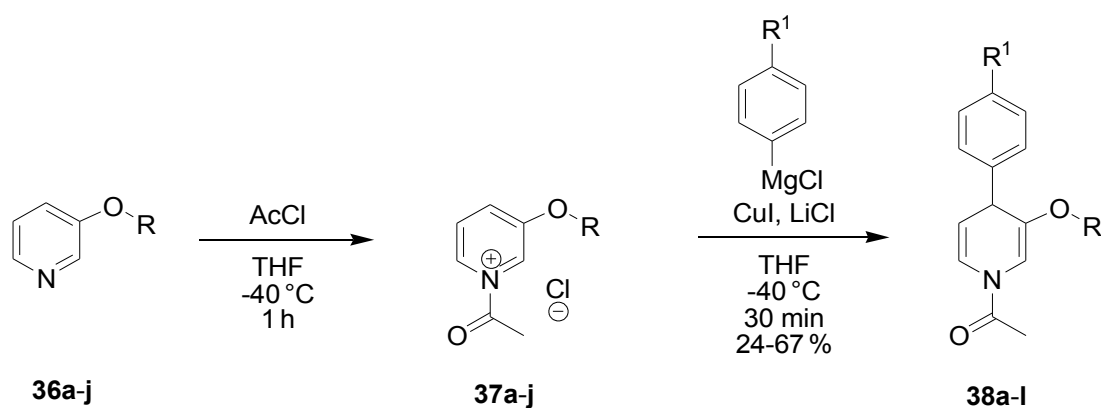


Abb. 23: Synthese von **38a-l** mit kommerziell verfügbaren Grignard-Reagenzien

Edukt	Produkt	R	R ¹
36f	38a	<i>n</i> -Pr	H
36g	38b	<i>n</i> -Bu	H
36h	38c	<i>i</i> -Pr	H
36i	38d	<i>n</i> -Hex	H
36j	38e	<i>n</i> -Hept	H
36a	38f	Bn	OMe
36b	38g	3-OMe-Bn	H
36c	38h	4-OMe-Bn	H
36d	38i	3-Cl-Bn	H
36d	38j	3-Cl-Bn	OMe
36e	38k	4-Cl-Bn	H
36e	38l	4-Cl-Bn	OMe

Tab. 3: Synthese der 1,4-Dihydropyridine **38a-l** nach Methode A

B. Umsetzung mit *via* Halogen-Metall-Austausch dargestellten Grignard-Reagenzien

Um auch 1,4-Dihydropyridine **38** mit 3-methoxy- und chlosubstituiertem 4-Phenylrest synthetisieren zu können, war es notwendig, zunächst die dafür benötigten Grignard-Reagenzien herzustellen, weil diese nicht kommerziell erhältlich waren. Dies geschah, indem das entsprechend substituierte Iodbenzol in abs. THF für 1 h bei -40 °C mit Isopropylmagnesiumchlorid umgesetzt wurde. Dadurch wurde im Sinne eines Halogen-Metall-Austauschs das entsprechende Phenyl-Grignard-Reagenz gebildet (Abb. 24).

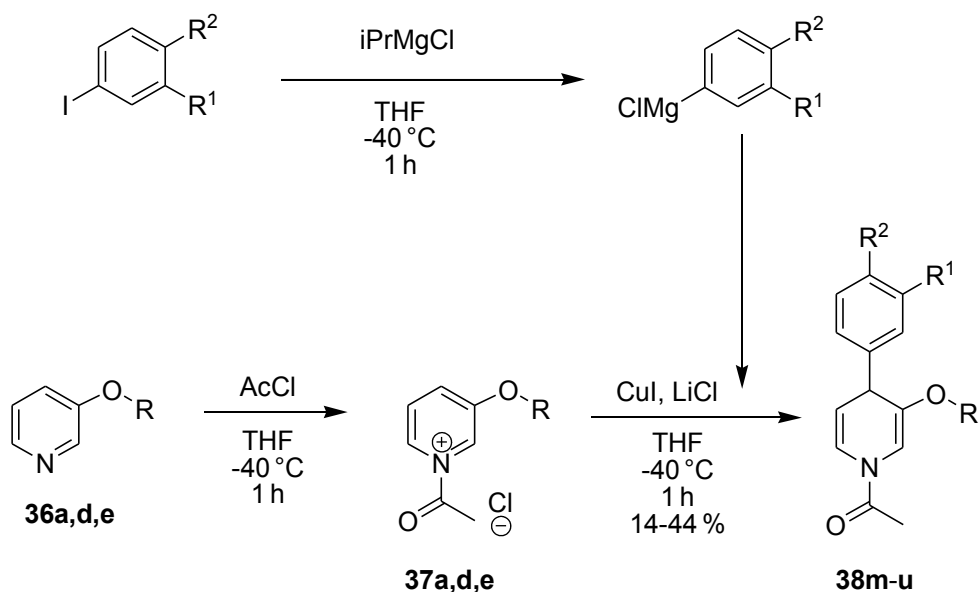


Abb. 24: Synthese von **38m-u** mit selbst hergestellten Grignard-Reagenzien

Edukt	umgesetzt mit	Produkt	R	R ¹	R ²
36a	1-I-3-OMe-benzol	38m	Bn	OMe	H
36a	1-Cl-3-I-benzol	38n	Bn	Cl	H
36a	1-Cl-4-I-benzol	38o	Bn	H	Cl
36d	1-I-3-OMe-benzol	38p	3-Cl-Bn	OMe	H
36e	1-I-3-OMe-benzol	38q	4-Cl-Bn	OMe	H
36d	1-Cl-3-I-benzol	38r	3-Cl-Bn	Cl	H
36d	1-Cl-4-I-benzol	38s	3-Cl-Bn	H	Cl
36e	1-Cl-3-I-benzol	38t	4-Cl-Bn	Cl	H
36e	1-Cl-4-I-benzol	38u	4-Cl-Bn	H	Cl

Tab. 4: Synthese der 1,4-Dihydropyridine **38m-u** nach Methode B

Die Lösung des Grignard-Reagenzes wurde dann zu der Lösung des Pyridiniumsalzes **37a**, **37d** oder **37e** gegeben, das zuvor durch Acetylierung des jeweiligen 3-Alkoxypyridins **36a**, **36d** oder **36e** in THF bei -40 °C dargestellt worden war (Abb. 24). Auf diese Weise konnten

die gewünschten 1,4-Dihydropyridine **38m-u** nach säulenchromatografischer Reinigung in moderaten Ausbeuten von 14-44 % erhalten werden (Tab. 4). Die im Vergleich zu den 1,4-Dihydropyridinen **38a-l** geringeren Ausbeuten sind auf das Entstehen kleiner Mengen von Nebenprodukten zurückzuführen, die zwar per DC detektiert, nicht jedoch in ihrer Struktur aufgeklärt werden konnten. Alle im Rahmen dieser Arbeit dargestellten 1,4-Dihydropyridine **38a-u** erwiesen sich als ausgesprochen oxidationsempfindlich und wurden bei Raumtemperatur rasch durch Luft zu den entsprechenden 4-Phenylpyridinen **41** oxidiert (s. u.), ließen sich jedoch im Tiefkühlschrank unter Argonatmosphäre problemlos über mehrere Wochen lagern.

3.1.1.4. Umsetzung der 1,4-Dihydropyridine mit *p*-Benzochinon

Die Darstellung der 1-Aza-9-oxafluorene **40** erfolgte durch Reaktion der 1,4-Dihydropyridine **38a-u** mit *p*-Benzochinon nach der Methode von VOIGT¹⁵⁵. Dazu wurden die 1,4-Dihydropyridine zusammen mit *p*-Benzochinon in 1,4-Dioxan gelöst, dann wurde 75 %ige Perchlorsäure bis zum Erreichen einer Endkonzentration von 5 Vol.-% zugetropft. Die Ansätze wurden bis zur vollständigen Abreaktion der Edukte **38a-u** (DC-Kontrolle, ca. 2 d) bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde jeweils ein Gemisch des gewünschten 1-Aza-9-oxafluorens **40** und des durch die Oxidation des 1,4-Dihydropyridins entstandenen 4-Phenylpyridins **41** erhalten (Abb. 25, Tab. 5). Diese beiden Produkte konnten problemlos mittels Säulenchromatografie getrennt werden. Allerdings überwog die Oxidation der 1,4-Dihydropyridine **38** zu den Pyridinen **41** in allen Fällen deutlich, so dass die gewünschten 1-Aza-9-oxafluorene **40** nur in geringen Ausbeuten erhalten werden konnten, wohingegen die 4-Phenylpyridine **41** teilweise in wesentlich höheren Ausbeuten anfielen. Bei den Umsetzungen der 3-Alkoxy-1,4-dihydropyridine **38c**, **38d** und **38e** mit *p*-Benzochinon konnten die jeweiligen 1-Aza-9-oxafluorene **40c**, **40d** und **40e** zwar anhand des für diese Substanzklasse typischen R_f -Wertes und ihrer charakteristischen blauen Fluoreszenz auf der DC-Platte detektiert werden, es gelang jedoch nicht, wägbare Mengen dieser Produkte zu isolieren, während die entsprechenden 4-Phenylpyridine **41c**, **41d** und **41e** auch in diesen Fällen in moderaten bis guten Ausbeuten von 47-62 % erhalten wurden. Bei der Umsetzung der beiden 1,4-Dihydropyridine **38g** und **38h**, die im 3-Benzoyloxyrest mit Methoxygruppen substituiert sind, wurde ein anderes Reaktionsverhalten beobachtet: In beiden Fällen waren die Edukte bereits nach jeweils 2 h komplett umgesetzt (DC-Kontrolle), und die DC der beiden Reaktionsgemische zeigten nicht je einen blau fluoreszierenden Spot für das 1-Aza-9-oxafluoren **40** und einen UV-löschenden für das 4-Phenylpyridin **41**, wie dies bei allen anderen Reaktionen dieser Art beobachtet worden war, sondern eine Vielzahl von UV-löschenden oder schwach blau fluoreszierenden Spots. Da die vollständige

säulenchromatografische Reinigung der einzelnen Komponenten der beiden Produktgemische nicht gelang, konnte die Identität der bei diesen Reaktionen entstandenen Produkte nicht geklärt werden.

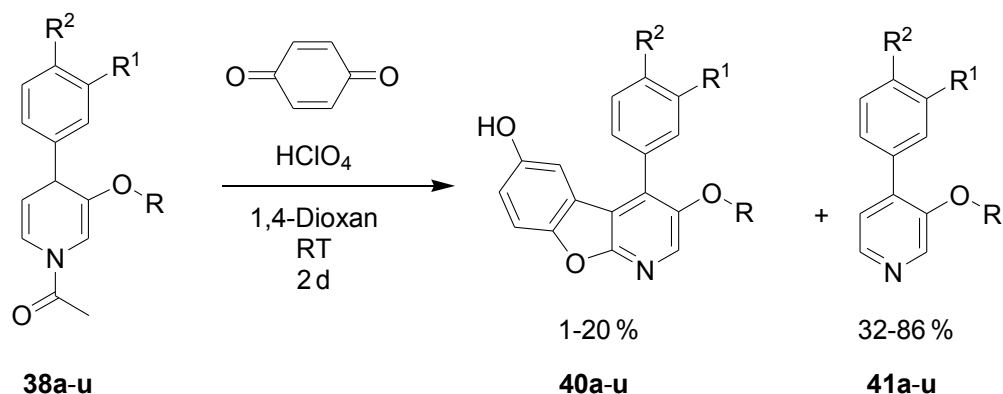


Abb. 25: Zykl Kondensation der 1,4-Dihydropyridine **38a-u** mit *p*-Benzochinon

Edukt	Produkt	Produkt	R	R ¹	R ²
38a	40a	41a	<i>n</i> -Pr	H	H
38b	40b	41b	<i>n</i> -Bu	H	H
38c	40c	41c	<i>i</i> -Pr	H	H
38d	40d	41d	<i>n</i> -Hex	H	H
38e	40e	41e	<i>n</i> -Hept	H	H
38f	40f	41f	Bn	H	OMe
38g	40g	41g	3-OMe-Bn	H	H
38h	40h	41h	4-OMe-Bn	H	H
38i	40i	41i	3-Cl-Bn	H	H
38j	40j	41j	3-Cl-Bn	H	OMe
38k	40k	41k	4-Cl-Bn	H	H
38l	40l	41l	4-Cl-Bn	H	OMe
38m	40m	41m	Bn	OMe	H
38n	40n	41n	Bn	Cl	H
38o	40o	41o	Bn	H	Cl
38p	40p	41p	3-Cl-Bn	OMe	H
38q	40q	41q	4-Cl-Bn	OMe	H
38r	40r	41r	3-Cl-Bn	Cl	H
38s	40s	41s	3-Cl-Bn	H	Cl
38t	40t	41t	4-Cl-Bn	Cl	H
38u	40u	41u	4-Cl-Bn	H	Cl

Tab. 5: Durch Reaktion mit *p*-Benzochinon dargestellte 1-Aza-9-oxafluorene **40a-u**

Verbindungen sollten dann zu den entsprechenden 2-Alkoxy-1,4-dihydropyridinen **43b** und **43c** umgesetzt werden, aus denen dann durch Zykl kondensation mit *p*-Benzochinon die jeweiligen 2-Alkoxy-1-aza-9-oxafluorene **44b** und **44c** synthetisiert werden sollten. Aus diesen beiden Verbindungen sollte anschließend die gewünschte Zielstruktur **45** erhalten werden, was im Fall von **44b** durch die Spaltung des Methylethers mit Bortribromid, im Fall von **44c** durch katalytische Hydrogenolyse des Benzylethers geschehen sollte.

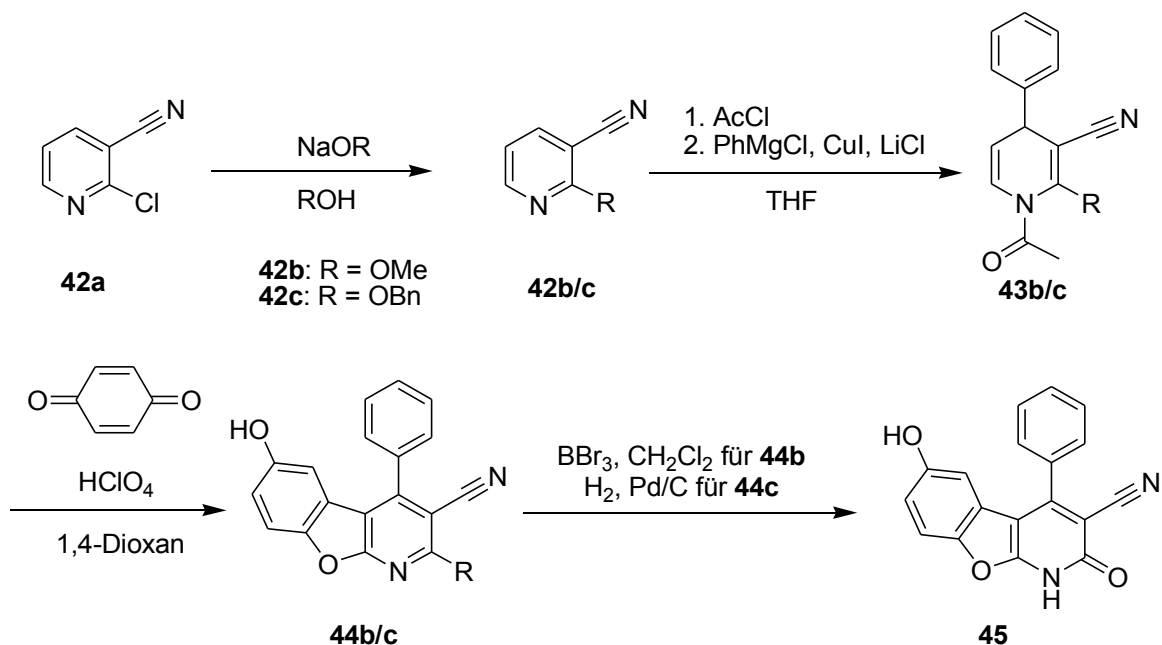


Abb. 27: Plan zur alternativen Synthese von 1*H*-2-Pyridonderivats **45**

Die Syntheserouten sollten zun\u00e4chst am Beispiel des 2-Chlornicotinonitrils **42a** erprobt werden. Nach erfolgreicher Etablierung der Synthesen sollte der Substituent in 3-Position von **45** variiert werden, beispielsweise indem das Nitril durch einen Carbons\u00e4uremethyl- oder -ethylester ersetzt werden sollte, ferner sollte der Phenylring in der 4-Position von **45** durch Verwendung verschiedener Grignard-Reagenzien variiert werden.

3.1.2.2. Versuche zur Synthese der 2-substituierten 1,4-Dihydropyridine

Zur Synthese der 1,4-Dihydropyridine **43a-c** wurde zunächst das 2-Chlornicotinonitril **42a** durch Erhitzen mit Natriummethanolat in Methanol bzw. Natriumbenzylalkoholat in Benzylalkohol in das 2-Methoxynicotinonitril **42b** bzw. das 2-Benzoxynicotinonitril **42c** überführt. Beide Verbindungen wurden in guten Ausbeuten erhalten (Abb. 28).

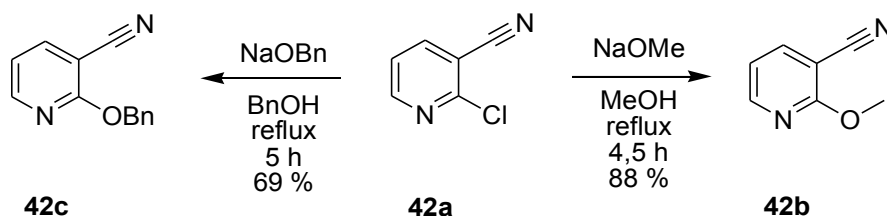


Abb. 28: Synthese von **42b** und **42c** aus 2-Chlornicotinonitril **42a**

Anschließend wurde untersucht, ob sich die drei Nicotinonitrile **42a-c** entsprechend der bei den 3-Alkoxy-pyridinen **36** angewandten Vorgehensweise mit Acetylchlorid acylieren und dann mit Phenylmagnesiumchlorid zu den 1,4-Dihydropyridinen **43a-c** umsetzen lassen. Hierbei wurden jedoch nicht die gewünschten Produkte erhalten, vielmehr wurde in allen Fällen als Produkt der Reaktionssequenz aus Acetylierung und Grignard-Zugabe Acetophenon **46** erhalten, außerdem wurde das jeweilige Edukt **42a-c** reisoliert (Abb. 29). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur oder eine Verlängerung der Reaktionszeit nach Zugabe des Acetylchlorids änderten an diesem Ergebnis nichts.

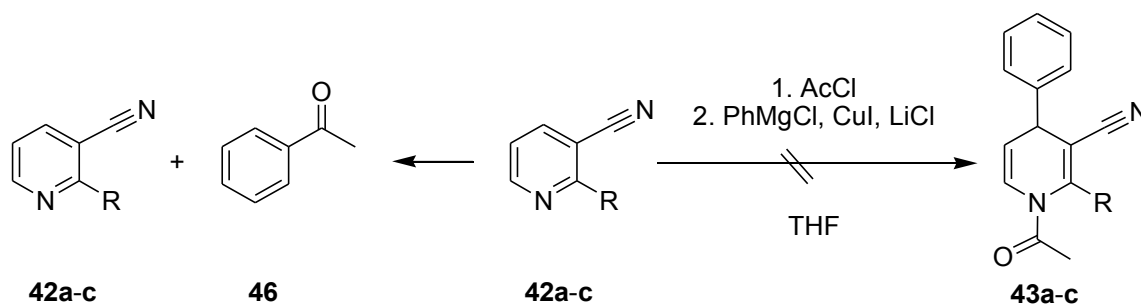


Abb. 29: Versuche zur Darstellung von 2-substituierten 1,4-Dihydropyridinen **43a-c**

Dies weist darauf hin, dass in allen drei Fällen das Vorhandensein des Substituenten in der 2-Position die Acetylierung des Pyridin-Stickstoffatoms verhinderte und das somit noch unumgesetzte Acetylchlorid mit dem nachfolgend zugegebenen Phenylmagnesiumchlorid unter Bildung von **46** reagierte.

Um dieses Problem zu umgehen, sollte zunächst untersucht werden, ob es möglich ist, statt der *N*-Acetyl- die entsprechenden *N*-Benzyl-1,4-dihydropyridine darzustellen. Diese sollten dann als Edukte für die weiteren Synthesestufen verwendet werden. Zur Darstellung der *N*-Benzyl-1,4-dihydropyridine sollten zunächst die entsprechenden *N*-Benzylpyridiniumsalze

47a-c synthetisiert werden (Abb. 30). Dazu wurden die drei Edukte **42a-c** mit Benzylbromid erhitzt. Während bei **42a** und **42c** auch nach längerem Erhitzen keine Reaktion beobachtet werden konnte, reagierte **42b** mit dem Benzylbromid rasch zu einem einheitlichen Produkt. Bei diesem Produkt handelte es sich jedoch nicht um das gewünschte *N*-Benzylpyridiniumsalz **47b**, sondern um das 1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxopyridin-3-carbonitril **48**.

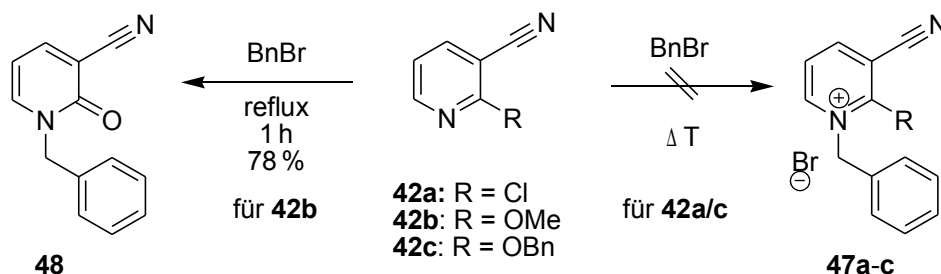


Abb. 30: Umsetzung von **42a-c** mit Benzylbromid

Die Entstehung dieses Produkts lässt sich folgendermaßen erklären: Zwar war durch den initialen Angriff des Benzylbromids am Pyridinstickstoff zunächst das *N*-Benzylpyridiniumsalz **47b** entstanden, dieses unterlag jedoch einem nukleophilen Angriff des freigesetzten Bromidions an der Methylgruppe, wodurch unter Abspaltung von Brommethan das *N*-Benzyl-2-pyridon **48** gebildet wurde (Abb. 31).

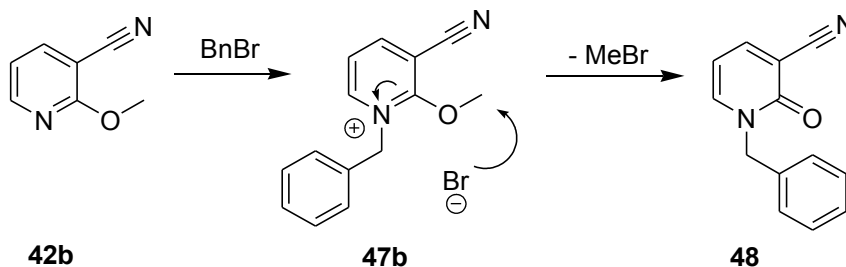


Abb. 31: Mechanismus der Bildung des *N*-Benzyl-2-pyridons **48** aus **42b**

Ein Literaturrecherche ergab, dass ähnliche Transformationen von 2-Methoxypyridinen mit Alkylhalogeniden schon früher von MATSUMOTO beobachtet worden waren¹⁵⁸.

Zwar gelang auf diese Weise die Synthese der gewünschten *N*-Benzylpyridiniumsalze **47a-c** nicht, doch stellt das stattdessen erhaltene Produkt **48** eine $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Carbonylverbindung dar, an die grundsätzlich C-Nukleophile wie beispielsweise Grignard-Verbindungen addierbar sein sollten und die somit ähnlich wie das *N*-Benzylpyridiniumsalz **47b** zur Synthese eines 4-substituierten 1,4-Dihydropyridins geeignet sein sollte. Allerdings würde in diesem Fall als Produkt der Grignard-Addition eine Verbindung **49** erhalten, die in der 2-Position eine Carbonyl- statt einer Methoxygruppe besäße und somit als *N*-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-on zu bezeichnen wäre (Abb. 32). **49** sollte sich mit

p-Benzoquinon zum zugehörigen 1-Aza-9-oxafluoren **50** umsetzen lassen, welches nach hydrogenolytischer Abspaltung der *N*-Benzylgruppe ebenfalls das gewünschte Endprodukt **45** liefern sollte. In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für solche Additionsreaktionen an *N*-Alkyl-2-pyridonsysteme, darunter die Addition von Triethylamin¹⁵⁹, Pyrrolen¹⁶⁰ und Silylketenacetalen¹⁶¹ sowie von Organolithium-Verbindungen¹⁶² und Grignard-Reagenzien¹⁶³.

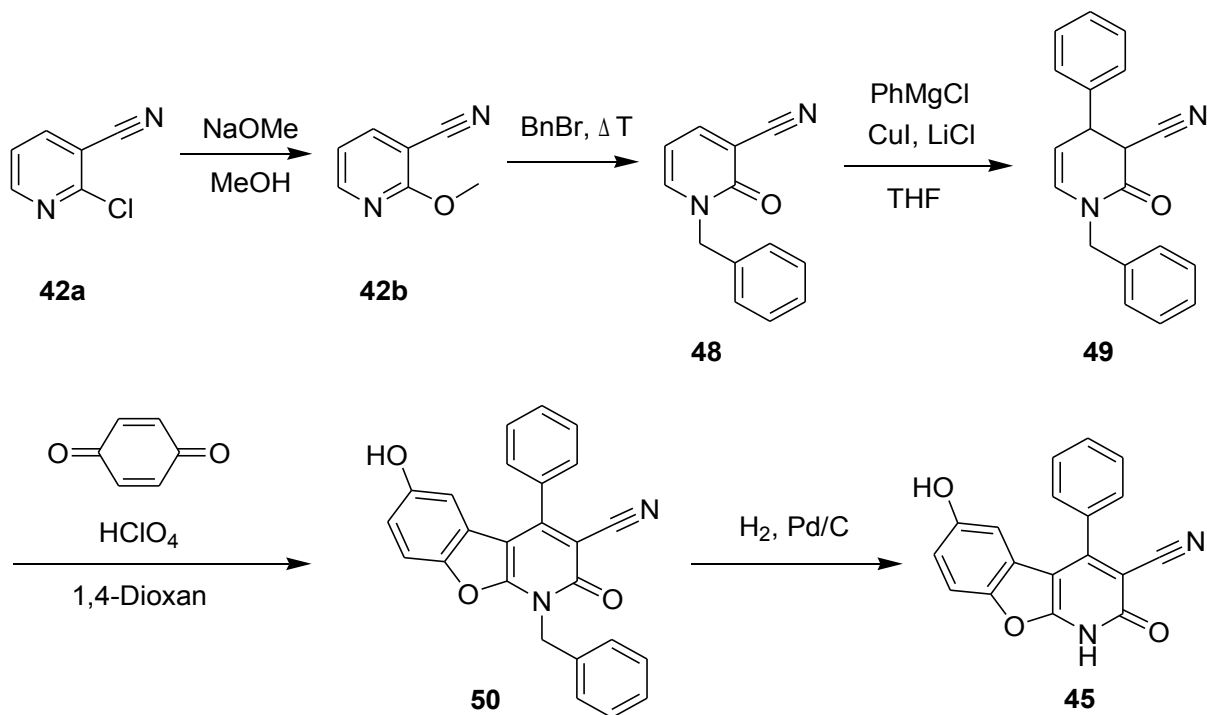


Abb. 32: Plan zur Synthese von **45** über das *N*-Benzyl-2-pyridon **48**

Daher wurde versucht, **48** unter den für die Synthese der 1,4-Dihydropyridine **38** angewandten Bedingungen mit Phenylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid und Lithiumchlorid zu dem gewünschten 1,4-Additionsprodukt **49** umzusetzen. Als Produkt dieser Reaktion wurde ein Gemisch der beiden regioisomeren 1,4- und 1,6-Additionsprodukte **49a** und **49b** erhalten (Abb. 33, Tab. 6). Die beiden Regioisomere konnten säulenchromatografisch leicht voneinander getrennt werden, auf die Trennung der beiden Diastereomere von **49a** wurde verzichtet. Weil **49a** und **49b** auch nach der säulenchromatografischen Reinigung noch durch geringe Mengen anderer Nebenprodukte verunreinigt waren, wurden zur eindeutigen analytischen Charakterisierung der beiden Regioisomere zusätzlich die beiden 4- und 6-benzylsubstituierten Derivate **49c** und **49d** synthetisiert. Diese konnten nach der säulenchromatografischen Reinigung in hoher Reinheit erhalten werden. In beiden Fällen fand die Addition der Grignard-Verbindung bevorzugt in der 4-Position des Pyridonrings statt, so dass das 1,4-Additionsprodukt jeweils in einer deutlich höheren Ausbeute als das 1,6-Additionsprodukt erhalten wurde (Tab. 6).

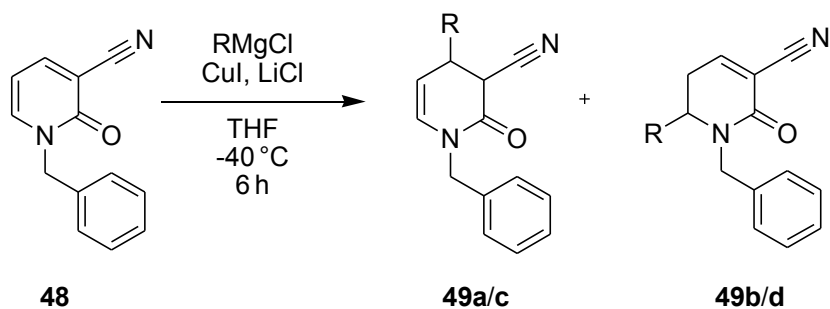


Abb. 33: Grignard-Addition an das *N*-Benzyl-2-pyridon **48**

Produkt	R = Phenyl	Produkt	R = Benzyl
49a	51 %	49c	56 %
49b	27 %	49d	19 %

Tab. 6: Produkte der Grignard-Addition an das *N*-Benzyl-2-pyridon **48**

Anschließend wurde versucht, **49a** unter den zuvor zur Synthese der 1-Aza-9-oxafluorene **40** angewandten Bedingungen mit *p*-Benzochinon zu kondensieren. Durch die dünnschichtchromatografische Verfolgung des Reaktionsverlaufs konnte festgestellt werden, dass sich die beiden Edukte innerhalb von 4 Tagen vollständig zu einem UV-löschenden und einem auf der DC-Platte blau fluoreszierenden Produkt umsetzten (Abb. 34).

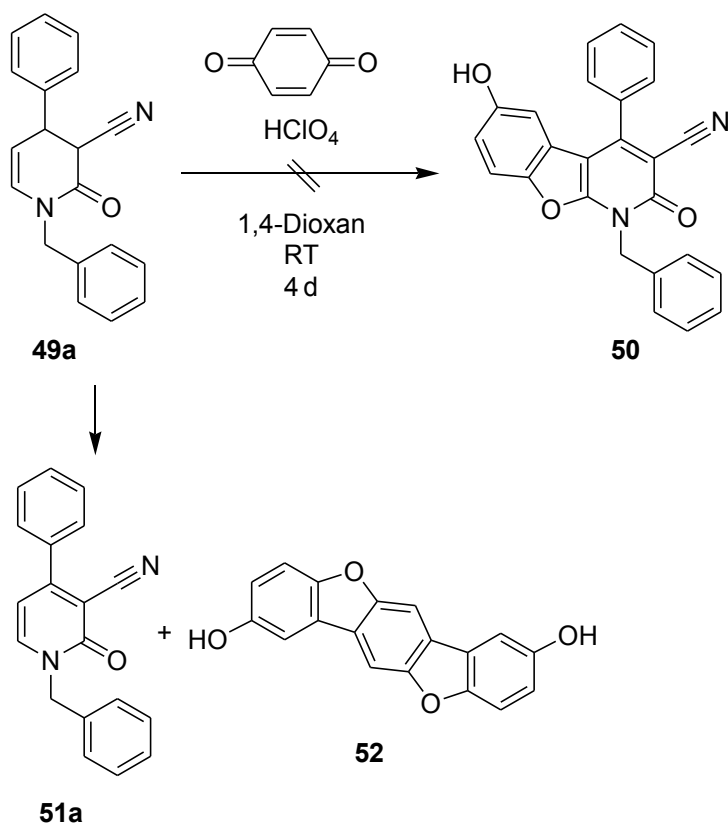


Abb. 34: Umsetzung von **49a** mit *p*-Benzochinon

Die spektroskopische Untersuchung nach der säulenchromatografischen Trennung dieser beiden Produkte ergab, dass es sich bei der UV-löschenden Verbindung um das Produkt der Oxidation von **49a**, das 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril **51a** handelte, während die blau fluoreszierende Verbindung als der Pentazyklus **52** identifiziert werden konnte, der durch die oxidative Kondensation von drei Molekülen *p*-Benzochinon entsteht. Die letztere Verbindung ist bereits seit längerer Zeit bekannt und wurde erstmals 1933 durch ERDTMAN beschrieben¹⁶⁴. Das gewünschte Produkt **50** konnte jedoch auf diese Weise nicht erhalten werden. Auch eine Veränderung des Verhältnisses von **49a** zu *p*-Benzochinon sowie eine Variation der Säurekonzentration änderten an diesem Ergebnis nichts. Es wurden daher keine weiteren Versuche zur Reaktion von **49a** mit *p*-Benzochinon unternommen. Zur Strukturabsicherung wurden die beiden 1,4-Tetrahydropyridone **49a** und **49c** mit Mangandioxid zu den entsprechenden Pyridonen **51a** und **51c** oxidiert (Abb. 35). Diese Oxidationprodukte wurden dadurch in zufrieden stellenden Ausbeuten von 55 % und 47 % erhalten (Tab. 7).

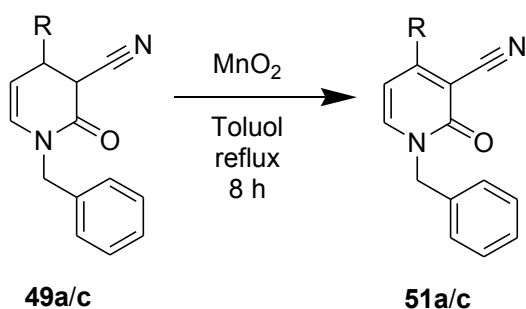


Abb. 35: Oxidation von **49a/c** mit Mangandioxid

Edukt	Produkt	R
49a	51a	Phenyl
49c	51c	Benzyl

Tab. 7: Oxidation von **49a** und **c** mit Mangandioxid

Damit bleibt abschließend festzuhalten, dass es im Rahmen dieser Arbeit nicht gelang, das angestrebte 1*H*-2-Pyridon **45** und dessen Derivate zu synthetisieren. Stattdessen konnte jedoch im Verlauf der Untersuchungen zur Synthese von **45** ein leichter und effizienter Zugang zu 1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridinen **51** gefunden werden. Diese Substanzen stellen im Hinblick auf eine mögliche MDR-modulatorische Wirkung interessante Strukturen dar. Daher wurden im Rahmen einer Diplomarbeit in unserer Arbeitsgruppe weitere Derivate von **51** synthetisiert, wozu die hier etablierte Syntheseroute verwendet wurde. Diese Derivate werden zur Zeit in Kooperation mit der Universität Szeged (Ungarn) auf ihre MDR-modulatorischen Eigenschaften untersucht.

3.1.3. Synthese der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene und α -Carboline

3.1.3.1. Konzeption

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Weiterentwicklung der im ersten Teil synthetisierten Kinaseinhibitoren. Dabei sollte die Struktur der Verbindungen auf der Grundlage der Ergebnisse der Dockinguntersuchungen, die mit dem 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluoren **34c** an EGFR erhalten worden waren (vgl. Abschnitt 1.4.), optimiert werden, um die Affinität zu den Targetproteinen und die Selektivität der Inhibitoren zu verbessern.

Das trizyklische Grundgerüst sollte als zentrales Element beibehalten werden. Allerdings sollte wegen der leichteren synthetischen Zugänglichkeit und der Ähnlichkeit zu den Kinaseinhibitoren vom 4-Anilinochinazolintyp (vgl. Abschnitt 1.2.2.) nun statt der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorenderivate eine Serie von 1-Aza-9-oxafluorenen **IV** synthetisiert werden, die in der 4-Position über ein sekundäres Amin und ein Verbindungselement aus n Methylengruppen mit einem aromatischen Rest verbunden sind.

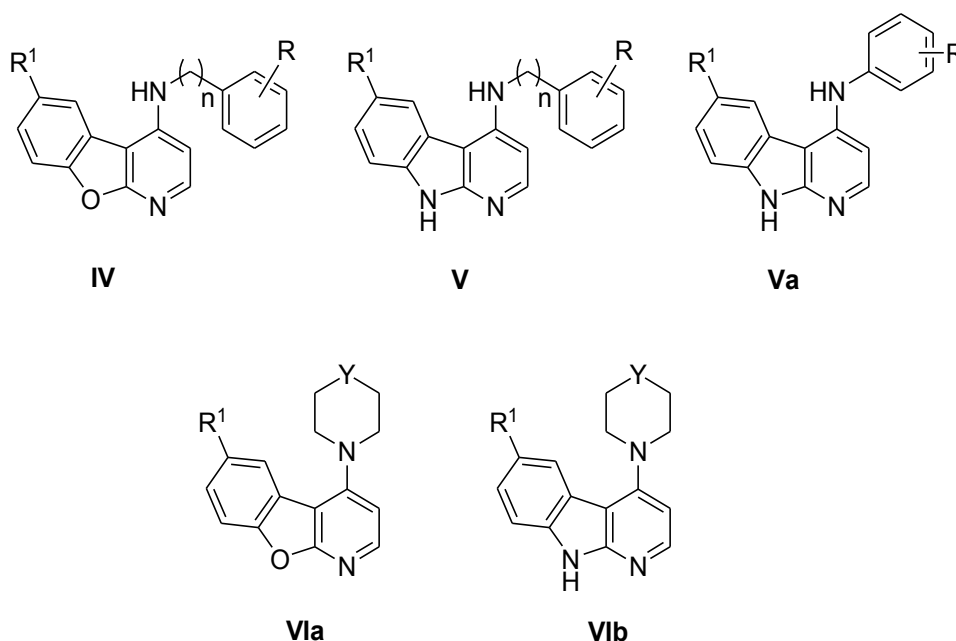


Abb. 36: Zielstrukturen des zweiten Teils der Arbeit

Legt man für die Verbindungen **IV** denselben Bindungsmodus zu Grunde, wie er in den Dockinguntersuchungen für **34c** an EGFR beobachtet worden war, so sollte dieser aromatische Rest die hydrophobe Tasche des katalytischen Zentrums okkupieren und es sollte somit möglich sein, durch eine Variation des Aromaten die Affinität und Selektivität der Inhibitoren zu der jeweiligen Kinase zu modulieren. Daher sollte der Aromat durch die Einführung eines Restes R - wobei hierfür Chlor- und Methoxygruppen in Erwägung gezogen wurden - sowie durch die Ersetzung des Phenylrests durch einen Naphthyl- oder

Pyridylrest in Bezug auf Größe, Lipophilie, Polarität und Wasserstoffbrückenbindungspotenzial variiert werden. Darüber hinaus sollte auch die Anzahl der Methylengruppen des Verbindungselements ($n = 0, 1, 2$) variiert werden. Um neben dem Stickstoffatom in 1-Position und dem Proton der CH-Gruppe in 2-Position ein drittes Zentrum zur Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Inhibitorgrundgerüst und der hinge-Region der ATP-Bindungstasche zu schaffen und damit die Affinität der Inhibitoren zu erhöhen, sollte außerdem eine Reihe von Inhibitoren synthetisiert werden, bei denen das Ringsauerstoffatom in der 9-Position des 1-Aza-9-oxafluorens durch eine NH-Funktion ersetzt ist. Auf der Basis des daraus resultierenden α -Carbolins (9*H*-Pyrido[2,3-*b*]indols) sollte eine Reihe von 4-aminosubstituierten Verbindungen **V** dargestellt, deren Seitenketten ebenso wie zuvor bei den entsprechenden 1-Aza-9-oxafluorenen **IV** variiert werden sollte. Da sich insbesondere der 4-Phenylaminosubstituent bei der Entwicklung von hochpotenten Kinaseinhibitoren vom 4-Anilinochinazolintyp bewährt hat (vgl. Abschnitt **1.2.2.**), sollte bei der Synthese der α -Carbolinderivate **IV** die Einführung von 4-Phenylaminosubstituenten besondere Beachtung finden.

Die Verwendung des α -Carbolin-Grundkörpers bot sich auch deshalb an, weil bekannt ist, dass das unsubstituierte α -Carbolin sowie seine Derivate eine moderate zytostatische Aktivität besitzen¹⁶⁵. Auf Grund der Planarität des α -Carbolins wurde diese Wirkung zunächst auf eine mögliche DNA-Interkalation zurückgeführt, die jedoch bislang nur für einige wenige 1-Alkyl- α -Isocarboline (1-Alkyl-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole) nachgewiesen wurde¹⁶⁶. In jüngster Zeit hat sich hingegen gezeigt, dass das α -CarbolinGrundgerüst auch zur Entwicklung von Kinaseinhibitoren genutzt werden kann¹⁶⁷. Als ein weiteres Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit sollte eine Reihe von 1-Aza-9-oxafluorenen **Vla** und α -Carbolinen **Vlb** synthetisiert werden, die in der 4-Position mit einem zyklischen sekundären Amin substituiert sind (Abb. 36). Dieser Molekülteil sollte die Zucker-Bindungsregion der ATP-Bindungstasche adressieren und somit ebenfalls zu einer Erhöhung der Bindungsaffinität der Inhibitoren beitragen können. Zur Synthese dieser Verbindungen sollte eine Reihe von sechsgliedrigen zyklischen Aminen verwendet werden, die sich durch das Ringelement bzw. den Substituenten Y in der 4-Position des Amins unterscheiden. Angesichts der hohen Polarität der Zucker-Bindungsregion sollten dabei bevorzugt Amine mit einem polaren Strukturelement Y, wie Morpholin (Y = O), Methylpiperazin (Y = NMe) oder 2-Hydroxyethylpiperazin (Y = NCH₂CH₂OH) verwendet werden. Schließlich sollten in die 6-Position der beiden Grundkörper, die der lösungsmittlexponierten Region der ATP-Bindungstasche zugewandt sein sollte, unterschiedliche Reste R¹ eingeführt werden. Diese sollten die Anknüpfung weiterer Gruppen zur Modulation der physikochemischen oder pharmakokinetischen Parameter, wie etwa der Wasserlöslichkeit oder der Membrangängigkeit der Substanzen ermöglichen.

3.1.3.2. Synthese der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene - Syntheseplanung

Die Synthese der in 4-Position substituierten 1-Aza-9-oxafluorene sollte nach der Vorschrift von COCKER¹⁶⁸ in sechs Stufen ausgehend von 2-Chlor-3-nitropyridin **53** erfolgen (Abb. 37). Dazu sollte **53** über eine nukleophile Substitution des Chloratoms und die nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe über das 3-Nitro-2-phenoxy-pyridin **54** zum 3-Amino-2-phenoxy-pyridin **55** umgesetzt werden. Dieses sollte dann im eigentlichen Schlüsselschritt, einer kupfervermittelten Pschorr-Reaktion¹⁶⁹ zum 1-Aza-9-oxafluoren **59** zyklisiert werden. Dazu sollte **55** zunächst in das entsprechende Diazoniumsalz **56** überführt und dieses dann mit elementarem Kupfer umgesetzt werden. Durch einen Enelektronenübertrag vom Kupfer auf das unter Stickstoffabspaltung zerfallende Diazoniumsalz **56** entsteht das Arylradikal **57**, das sich zum trizyklischen Radikal **58** umlagert. Aus diesem wird dann durch die Rückübertragung des Elektrons auf das Kupfer und die Abstraktion eines Protons das 1-Aza-9-oxafluoren **59** gebildet.

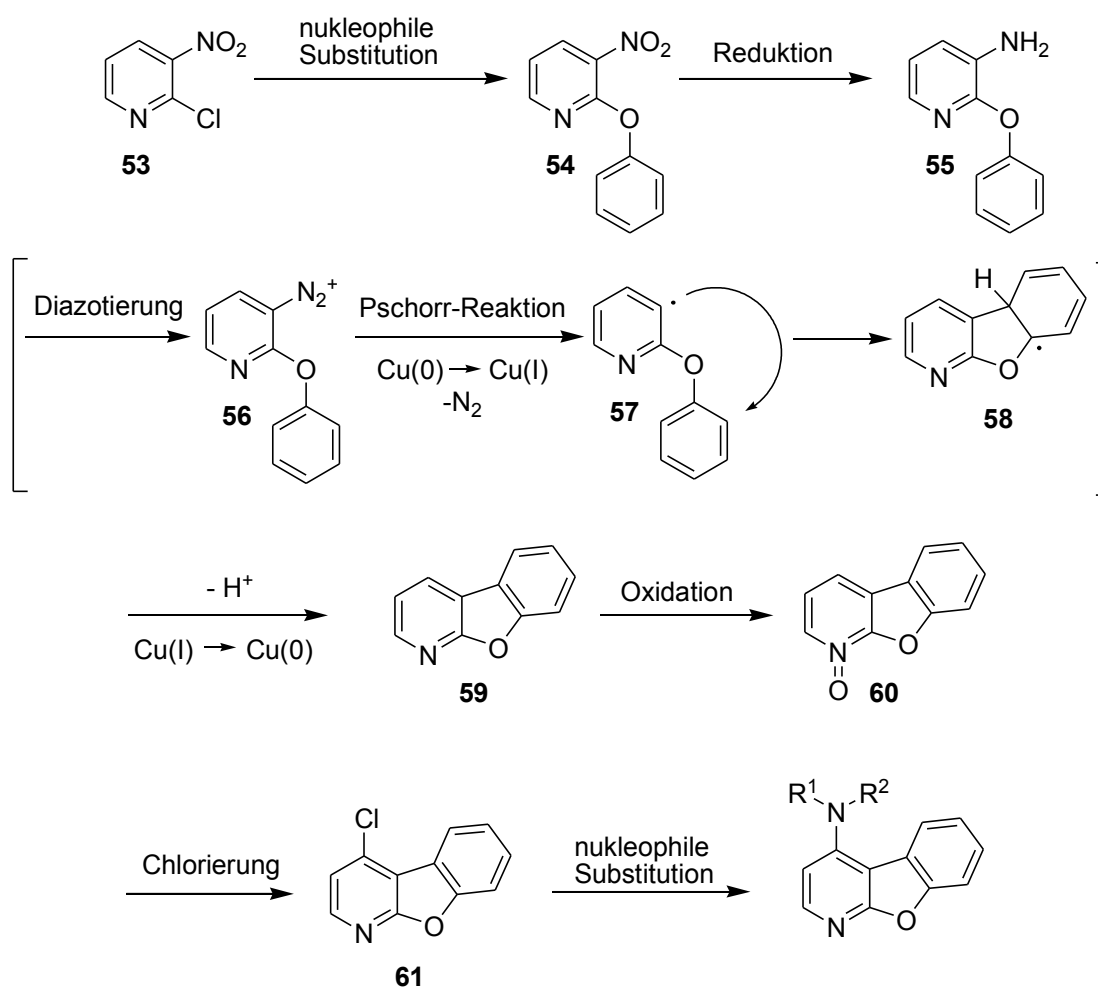


Abb. 37: Plan zur Synthese der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene

Mechanistisch ähnelt diese Reaktion der Ullmann-Kupplung¹⁷⁰ von Iodaromaten und der zur Synthese von Arylcyaniden und -halogeniden aus aromatischen Aminen verwendeten Sandmeyer-Reaktion¹⁷¹. **59** sollte dann am Stickstoffatom oxidiert werden, wodurch das *N*-Oxid **60** erhalten werden sollte. Anschließend sollte **60** durch Chlorierung in der 4-Position unter *N*-Deoxygenierung zum 4-Chlorderivat **61** umgesetzt werden, welches anschließend mit verschiedenen primären und sekundären Aminen umgesetzt werden sollte.

3.1.3.3. Synthese des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens

Zur Darstellung des unsubstituierten 1-Aza-9-oxafluorengrundkörpers **59** wurde zunächst **53** mit Natriumphenolat umgesetzt, das aus Phenol und Natriumhydrid erzeugt wurde (Abb. 38). Dabei wurde das gewünschte 2-Phenoxy-3-nitropyridin **54** in quantitativer Ausbeute erhalten, eine Reinigung des Produkts war nicht erforderlich.

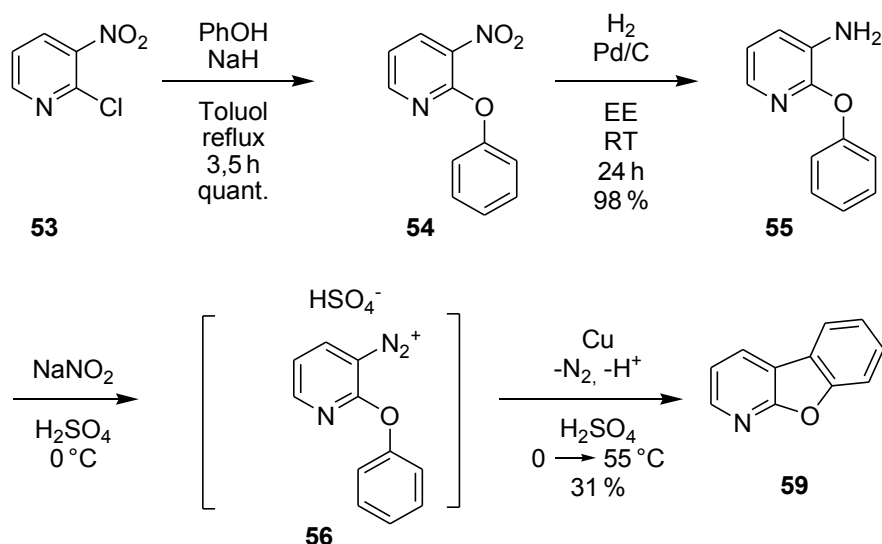


Abb. 38: Darstellung des 1-Aza-9-oxafluorengrundkörpers **59**

54 wurde anschließend durch Reduktion der Nitrogruppe mit molekularem Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle in nahezu quantitativer Ausbeute in das 3-Amino-2-phenoxy-pyridin **55** überführt. **55** erwies sich als empfindlich gegenüber Luftsauerstoff, was sich beim Stehenlassen an Luft an einer allmählich eintretenden Braunfärbung des ursprünglich nur leicht gelblich gefärbten Produkts bemerkbar machte. Bei Aufbewahrung im Tiefkühlschrank unter Argonatmosphäre ließ sich das Produkt jedoch längere Zeit ohne merkliche Zersetzung lagern. Zur Zyklisierung zum 1-Aza-9-oxafluoren **59** wurde **55** unter gelindem Erwärmen in 5 %iger Schwefelsäure gelöst und anschließend mit wässriger Natriumnitritlösung diazotiert. Die Lösung des dadurch gebildeten Diazoniumsalzes **56** wurde mit Kupferpulver versetzt und anschließend auf 50-55 °C erhitzt.

wurde **55** in verschiedenen wassermischbaren organischen Lösungsmitteln – DMF, Aceton, THF, Propionsäure, Methanol und Ethanol - gelöst und nach Ansäuern mit Schwefelsäure mit Isoamylnitrit als diazotierendem Reagenz behandelt (Abb. 40). Bei der anschließenden Zugabe von Kupferpulver kam es schon ohne Erhitzen zu einer kräftigen Gasentwicklung. Das nach der Reaktion isolierte einzige Produkt dieser Reaktionen konnte als das 2-Phenoxypyridin **66** identifiziert werden. Statt unter Abgabe eines Protons zum 1-Aza-9-oxafluoren **59** zu zyklisieren, war **55** also unter formaler Aufnahme eines Hydridions reaktiv dediazotiert worden. Weil **55** in allen untersuchten Lösungsmitteln ausschließlich zu **66** reagierte und in keinem Fall das gewünschte 1-Aza-9-oxafluoren **59** erhalten werden konnte, wurde die Pschorr-Reaktion im weiteren Verlauf der Arbeit in der ursprünglichen Weise in wässriger Schwefelsäure durchgeführt.

Zur Einführung eines Substituenten in die 4-Position wurde **59** durch Erhitzen mit *m*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) in Chloroform und in quantitativer Ausbeute in das entsprechende *N*-Oxid **60** überführt (Abb. 41).

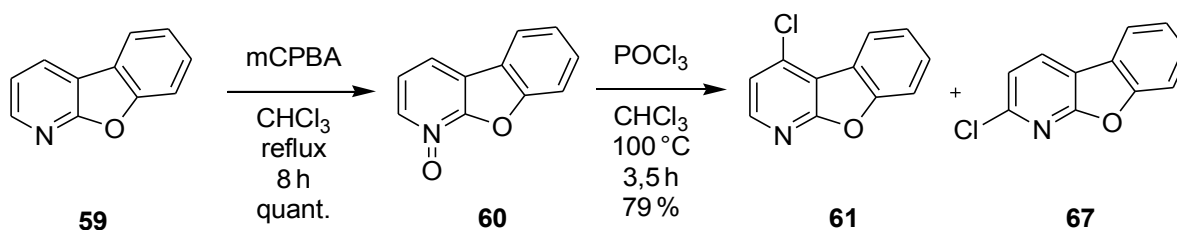


Abb. 41: Darstellung des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens **62**

Dieses wurde anschließend mit Phosphoroxychlorid zum 4-Chlor-1-aza-9-oxafluoren **61** umgesetzt. Als für die Praxis am günstigsten erwies es sich dabei, das Edukt **60** in ein wenig Chloroform zu lösen und zu dieser Lösung bei 0 °C einen Überschuss Phosphoroxychlorid langsam zuzugeben, bevor das Reaktionsgemisch zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach säulenchromatografischer Reinigung des Rohprodukts wurde ein homogener, kristalliner, weißer Feststoff erhalten. NMR-spektroskopische Untersuchungen dieser Substanz ergaben, dass es sich dabei um das gewünschte Produkt **61** handelte, das allerdings einen kleinen Anteil (ca. 5 %) des nicht erwünschten 2-Chlor-1-aza-9-oxafluorens **67** enthielt. Da sich diese Verunreinigung weder säulenchromatografisch noch durch Umkristallisation von **61** abtrennen ließ, wurde **61** mitsamt der Verunreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

3.1.3.4. Umsetzung des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens mit Benzylaminen

Zur Darstellung der 4-substituierten Zielverbindungen wurde **61** mit den in Tab. 8 aufgeführten Aminen umgesetzt (Abb. 42). Dazu wurde **61** mit einem Überschuss des jeweiligenamins unter Argonatmosphäre erhitzt, wobei sich eine Temperatur von 130-145 °C als optimal erwies. Unter diesen Bedingungen reagierte **61** innerhalb von 17-24 h vollständig ab. Durch eine Erhöhung der Temperatur ließ sich zwar der Fortschritt der Reaktion beschleunigen, allerdings wurde dann auch eine verstärkte Bildung von Nebenprodukten beobachtet. Bei einer Temperatur von weniger als 120 °C hingegen fand keine Reaktion statt. Nach wässriger Aufarbeitung der Ansätze ließen sich die gewünschten Produkte **68a-i** in allen Fällen säulenchromatografisch vom überschüssigen Amin abtrennen und konnten auf diese Weise als kristalline Feststoffe in Ausbeuten von 42-65 % erhalten werden. Das im Edukt **61** enthaltene Nebenprodukt **67** müsste theoretisch ebenfalls mit den Aminen zu den entsprechenden 2-substituierten Produkten reagiert haben. Die dünnschichtchromatografische Detektion oder gar die Isolierung dieser Produkte gelang jedoch, vermutlich auf Grund der geringen Mengen, nicht.

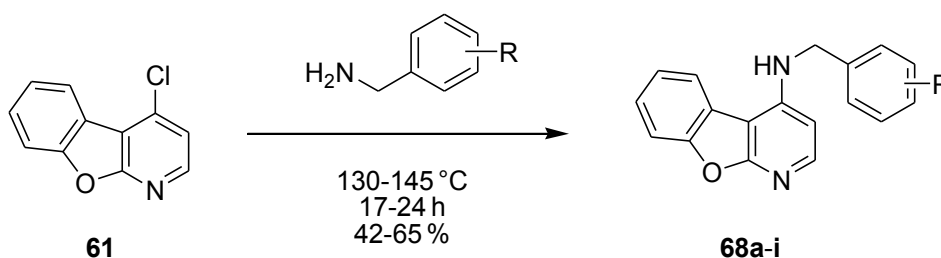


Abb. 42: Umsetzung von **61** mit primären *N*-Nucleophilen

Nukleophil	Produkt
Benzylamin	68a
2-Phenylethylamin	68b
1-(Aminomethyl)naphthalin	68c
4-Methoxybenzylamin	68d
3-Chlorbenzylamin	68e
4-Chlorbenzylamin	68f
2-Picolylamin	68g
3-Picolylamin	68h
4-Picolylamin	68i

Tab. 8: Durch Umsetzung von **61** mit primären Aminen dargestellte 1-Aza-9-oxafluorene **68a-i**

3.1.3.5. Umsetzung des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens mit sekundären Aminen

Um neben den *N*-benzylsubstituierten 1-Aza-9-oxafluorenen **68a-i** auch einen Vertreter dieser Substanzklasse zu erhalten, dessen Seitenkette nur die Zuckerbindungsregion der ATP-Bindungstasche belegt und nicht, wie im Fall der *N*-benzylsubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene **68a-i** in die hydrophobe Region im hinteren Teil der ATP-Bindungstasche hineinragen kann, sollte **61** außerdem mit sekundären zyklischen Aminen umgesetzt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde auf Grund der begrenzten Menge an **61**, die für die Syntheseveruche zur Verfügung stand, nur eine Umsetzung dieser Art durchgeführt. Dabei wurde **61** exemplarisch mit Morpholin umgesetzt (Abb. 43). Die für diese Reaktion verwendeten Bedingungen entsprachen den für die Synthese der *N*-benzylsubstituierten Verbindungen **68a-i**.

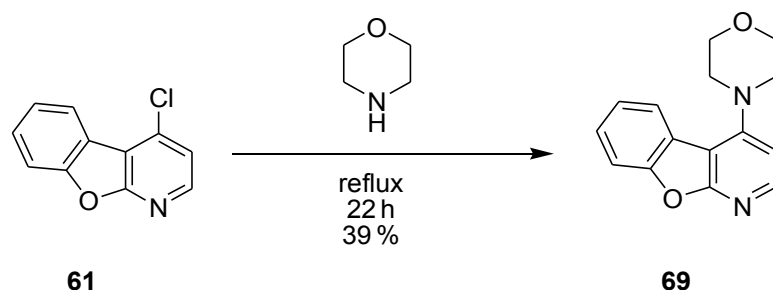


Abb. 43: Umsetzung von **61** mit Morpholin

Das gewünschte Produkt **69** konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von 39 % erhalten werden, es wurde also eine etwas geringere Ausbeute als bei den Umsetzungen mit den Benzylaminen erzielt. Dies bedeutet, dass die im Vergleich zu den Benzylaminen größere sterische Hinderung des sekundären Amins nur eine geringe Minderung der Reaktivität zur Folge hatte.

3.1.3.6. Synthese der 4-substituierten α -Carboline - Syntheseplanung

Die Synthese der 4-substituierten α -Carboline sollte in ähnlicher Weise wie die Synthese der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene **68a-i** und **69** erfolgen. Auch hier sollte zunächst der unsubstituierte Grundkörper dargestellt werden, in welchen anschließend via Chlorierung und nukleophile Substitution des Chloratoms die gewünschten Substituenten eingeführt werden sollten. Als Edukt für die Synthese des α -Carbolingrundkörpers sollte entweder das 3-Phenyltriazolopyridin **72a** oder das 1-Pyridin-2-ylbenzotriazol **72b** dienen, die über verschiedene Routen zugänglich sind (Abb. 44): **72a** kann durch eine dreistufige Synthese aus 2-Chlor-3-nitropyridin **53** erhalten werden, indem dieses in das 2-Phenylaminoderivat **70** überführt wird, welches dann durch Reduktion der Nitrogruppe zum Amin **71** umgesetzt wird. **71** kann dann durch Diazotierung zu **72a** zyklisiert werden. In gleicher Weise kann **72b** aus 2-Brompyridin **73** erhalten werden, indem dieses mit *o*-Phenylendiamin **74** zu **75** umgesetzt und dieses dann mittels Diazotierung zu **72b** zyklisiert wird (Abb. 44, Route a.). Alternativ kann **72b** auch direkt durch Umsetzung von **73** mit 1-*H*-Benzotriazol **76** erhalten werden (Abb. 44, Route b.). Auf Grund der Einfachheit der Synthese und des geringen Preises der Edukte **73** und **76** wurde als Edukt zur Synthese des α -Carbolingrundkörpers das 1-Pyridin-2-ylbenzotriazol **72b** und zu dessen Darstellung die Methode b. gewählt.

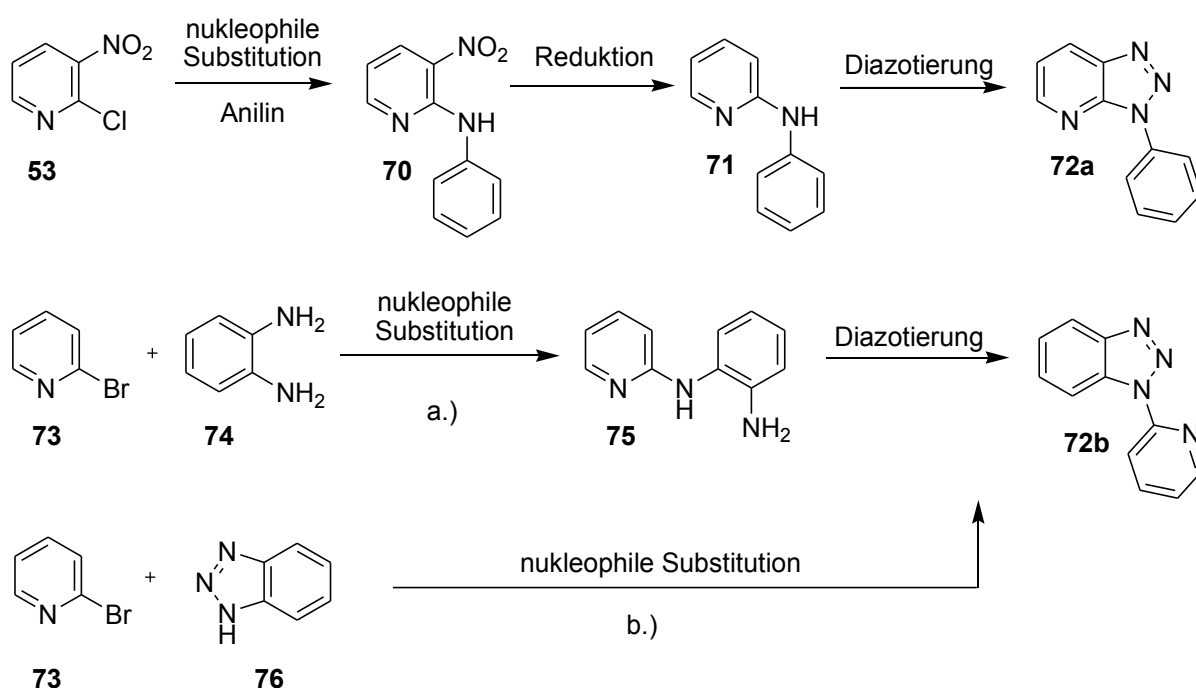


Abb. 44: Syntheserouten für die Triazole **72a** und **72b**

Sowohl **72a** als auch **72b** können über eine Graebe-Ullmann-Reaktion¹⁷³ in das gewünschte α -Carbolin **79** überführt werden. Dazu wird das jeweilige Edukt in einem Überschuss Polyphosphorsäure (PPA) erhitzt (Abb. 45).

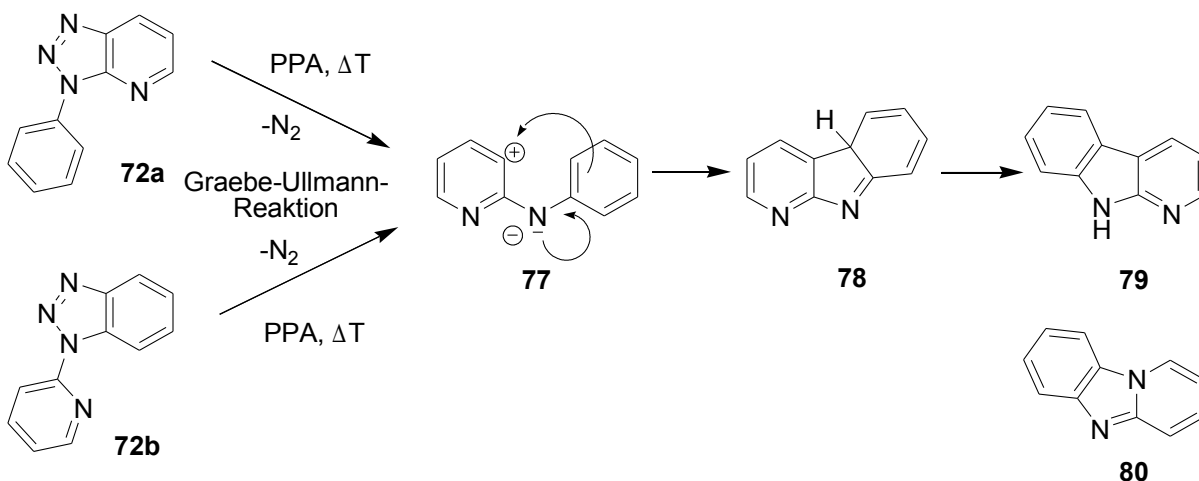


Abb. 45: Mechanismus der Bildung von **79** aus **72a** oder **72b**

In beiden Fällen wird unter Freisetzung von molekularem Stickstoff zunächst das gleiche zwitterionische Zwischenprodukt **77** gebildet, welches durch Zyklisierung und unter intramolekularer Rekombination zum Intermediat **78** reagiert, das durch Tautomerie in das gewünschte Produkt **79** übergeht¹⁷⁴. Erfolgt die Zyklisierung des Intermediats **77** nicht über die 3-Position des Pyridinrings, sondern über das Stickstoffatom des Pyridins, so kann alternativ das Pyrido[1,2-*a*]benzimidazol **80** gebildet werden. **80** wird bei der photochemischen Zersetzung der Triazole **72a** und **72b** als Hauptprodukt erhalten, entsteht jedoch bei der thermischen Graebe-Ullmann-Reaktion nur in geringen Mengen¹⁷⁵.

Zur Einführung der Substituenten in die 4-Position des α -Carbolingrundkörpers **79** sollte dieser wie im Falle des 1-Aza-9-oxafluorens **59** zunächst in das *N*-Oxid **81** überführt werden, das dann zum 4-Chlor- α -carbolin **82** umgesetzt werden sollte (Abb. 46). **82** sollte dann mit verschiedenen primären oder sekundären Aminen umgesetzt werden, um die gewünschten Zielverbindungen zu erhalten.

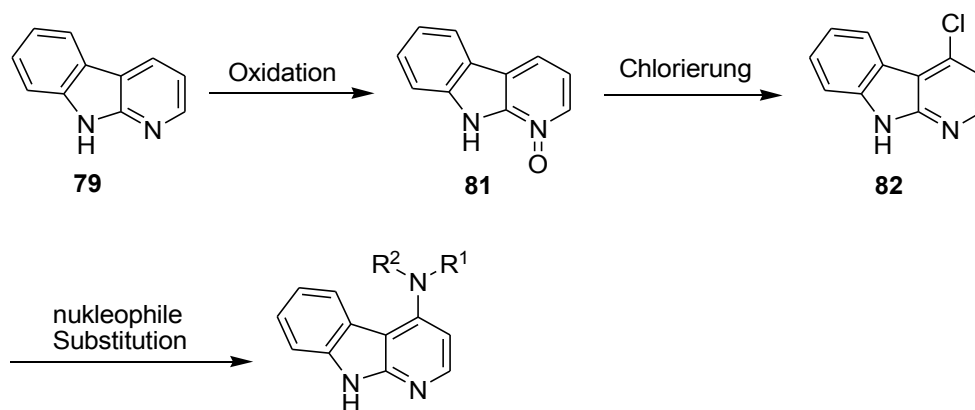


Abb. 46: Plan zur Darstellung der Zielverbindungen aus **79**

3.1.3.7. Synthese des 4-Chlor- α -carbolins

Zur Darstellung des α -Carbolingrundkörpers wurde zunächst das Edukt für die Graebe-Ullmann-Reaktion, das 1-Pyridinylbenzotriazol **72b** dargestellt. Dazu wurde nach der Methode von KATRITZKY¹⁷⁶ 2-Brompyridin **73** durch Erhitzen mit 1H-Benzotriazol **76** in Toluol zum 1-Pyridin-2-ylbenzotriazol **72b** umgesetzt, das auf diese Weise in nahezu quantitativer Ausbeute (97 %) erhalten wurde (Abb. 47). Durch die Nutzung dieser Methode konnte das Entstehen des isomeren 2-Pyridinyl-2H-benzotriazols **83** vermieden werden, dessen Auftreten als Nebenprodukt dieser Reaktion mehrfach in der Literatur beschrieben wurde¹⁷⁷.

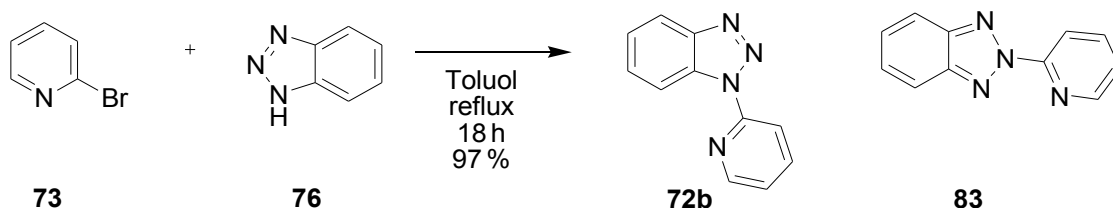


Abb. 47: Darstellung des 1-Pyridin-2-ylbenzotriazols **72b** aus **73** und **76**

Anschließend wurde **72b** gemäß der Vorschrift von WITKOP^{173b} durch Erhitzen in Polyphosphorsäure zum α -Carbolin **79** umgesetzt (Abb. 48). Das aus der Reaktion hervorgegangene schwarze Öl konnte durch Suspendieren in Wasser mittels mehrfacher Behandlung im Ultraschallbad und Zugabe von 10 M Natronlauge zur Kristallisation gebracht werden, wodurch **79** in einer zwar nur moderaten Ausbeute von 47 %, jedoch in hoher Reinheit erhalten werden konnte, so dass eine weitere Reinigung des Produktes nicht notwendig war. Die Bildung des alternativen Zyklisierungsproduktes **80** (s. o.) wurde bei dieser Reaktion nicht beobachtet.

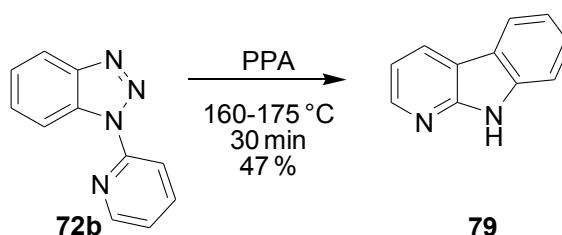


Abb. 48: Darstellung des α -Carbolins **79**

79 wurde anschließend wie zuvor das 1-Aza-9-oxafluoren **59** in das *N*-Oxid **81** überführt. Die Synthese von **81** erfolgte wegen der geringen Löslichkeit von **79** in apolaren Lösungsmitteln nicht wie im Fall von **59** mit mCPBA in Chloroform, sondern nach der Methode von ELKS und STEPHENSON¹⁷⁸ durch Erhitzen von **79** mit 30 %iger wässriger Wasserstoffperoxidlösung in Essigsäure (Abb. 49). Anschließend wurde **81** durch Erhitzen mit Phosphor-

oxychlorid chloriert, wodurch das gewünschte 4-Chlor- α -carbolin **82** erhalten wurde. Anders als bei dem 4-Chlor-1-aza-9-oxafluoren **61** wies das DC des Rohprodukts der Reaktion von **81** mit Phosphoroxychlorid zwei deutlich unterscheidbare Flecken auf. Diese beiden Substanzen konnten säulenchromatografisch getrennt, NMR-spektroskopisch charakterisiert und als die beiden regioisomeren 2- bzw. 4-Chlor- α -carboline **82** bzw. **84** identifiziert werden.

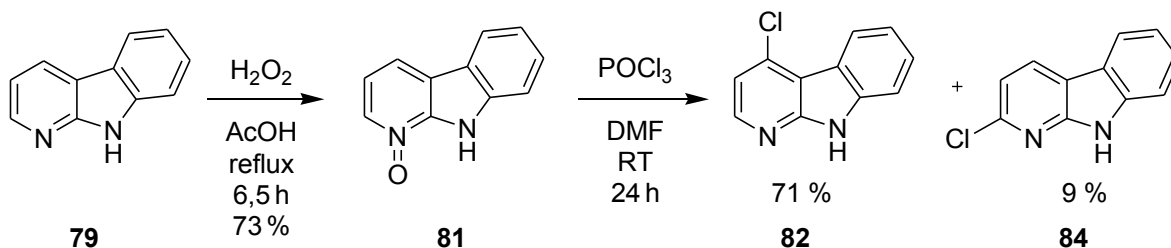


Abb. 49: Darstellung des 4-Chlor- α -carbolins **84**

Die ^1H - und ^{13}C -Spektren von **82** und **84** unterschieden sich nur wenig voneinander, der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Verbindungen bestand in der Kopplungskonstante zwischen den beiden Protonen im Pyridinring: Während die Kopplungskonstante $J_{2,3}$ zwischen dem H-2 und dem H-3 von **82** 5,3 Hz betrug, war die Kopplungskonstante $J_{3,4}$ zwischen dem H-3 und dem H-4 von **84** mit 8,0 Hz deutlich größer. Anhand der chemischen Verschiebung dieser beiden Protonen war hingegen keine sichere Unterscheidung der beiden Regioisomeren möglich, weil die chemischen Verschiebungen der beiden H-3 $\delta_{\text{H}3}$ mit 7,27 ppm in **82** bzw. 7,25 ppm in **84** nahezu identisch waren, während sich die chemische Verschiebung des H-2 $\delta_{\text{H}2}$ von **82** mit 8,33 ppm ebenfalls nur wenig von derjenigen des H-4 $\delta_{\text{H}4}$ von **84** unterschied, die 8,53 ppm betrug (Abb. 50).

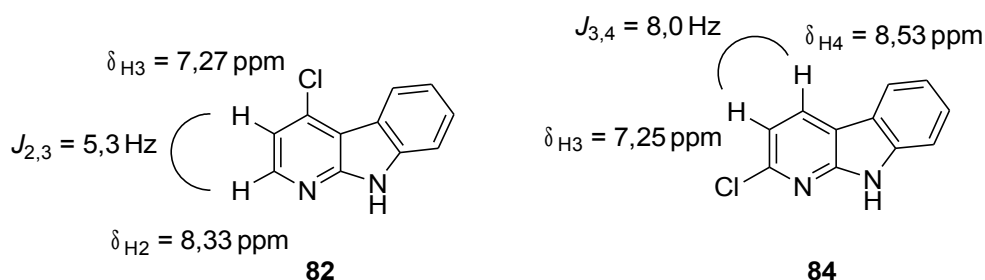


Abb. 50: ^1H -NMR-spektroskopische Unterschiede zwischen **82** und **84**

Durch Erhitzen von **81** mit einem Überschuss Phosphoroxychlorid ließ sich **82** nur in einer unbefriedigenden Ausbeute von 27 % erhalten, außerdem wurden dabei 12 % des Nebenprodukts **84** isoliert. Als wesentlich günstiger erwies sich die Umsetzung von **81** mit Phosphoroxychlorid bei Raumtemperatur in DMF nach der Methode von ELKS und STEPHENSON¹⁷⁸. Auf diese Weise konnte das Produkt **82** mit einer guten Ausbeute von 71 % erhalten werden. Auch fielen dabei nur 9 % des Nebenprodukts **84** an (Abb. 49).

3.1.3.8. Alternative Synthese des 2-Chlor- α -carbolins

Um die korrekte Zuordnung der beiden chlorierten Regioisomere **82** und **84** abzusichern, sollte das 2-Chlor- α -carbolin **84** durch Gegensynthese regioselektiv dargestellt werden. Dazu wurde 2,6-Dichlor-3-nitropyridin **85** nach der Methode von SCHMID¹⁷⁹ mit Anilin in Ethanol unter Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als Base umgesetzt. Dabei konnte das gewünschte Monosubstitutionsprodukt **86** in guter Ausbeute (69 %) erhalten werden, eine Substitution des Chloratoms in 6-Position wurde nicht beobachtet. Anschließend wurde **86** an Palladium auf Aktivkohle hydriert, wodurch das Aminopyridin **87** in nahezu quantitativer Ausbeute und hoher Reinheit erhalten wurde (Abb. 51).

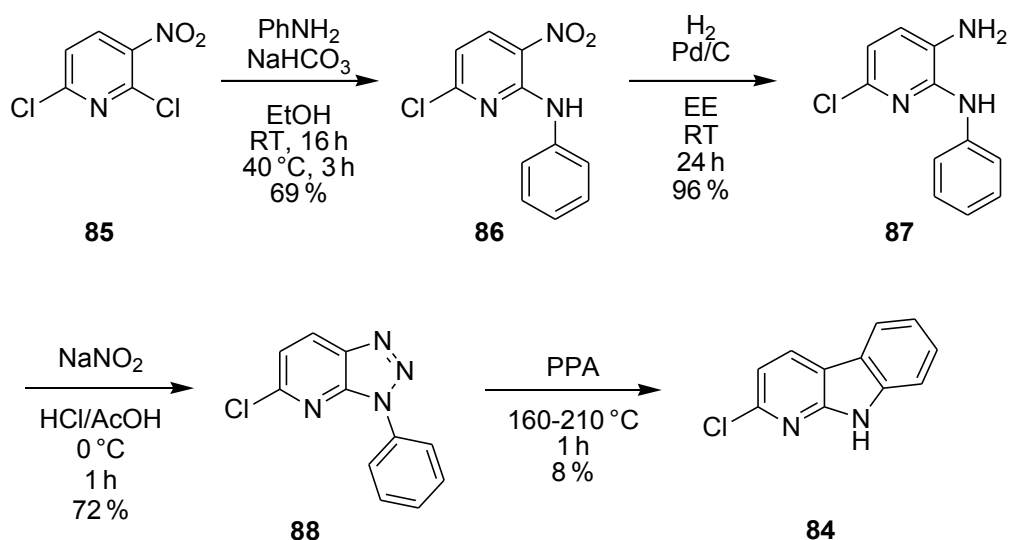


Abb. 51: Darstellung von **84** aus 2,6-Dichlor-3-nitropyridin **85**

Wie schon das zuvor dargestellte Aminopyridin **55** erwies sich auch **87** als oxidationsempfindlich und wurde nach der Synthese umgehend durch Diazotierung zum Triazolopyridin **88** zyklisiert. Dazu wurde die Reaktionslösung der Hydrierung, die das Produkt **87** enthielt, nach Beendigung der Reaktion filtriert, um den Palladiumkatalysator abzutrennen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende dunkelolivgrüne Feststoff in einem Essigsäure/Salzsäure-Gemisch wieder aufgenommen. Nach Diazotierung mit Natriumnitrit bei 0 °C konnte **88** durch Extraktion der Reaktionslösung mit Chloroform und anschließende chromatografische Reinigung in guter Ausbeute (72 %) isoliert werden. Im Gegensatz zum zuvor dargestellten Pyridylbenzotriazol **75**, das sich in Polyphosphorsäure oberhalb von 160 °C rasch unter Stickstoffentwicklung zersetzte und das gewünschte α -Carboline **79** lieferte, erwies sich das Phenyltriazolopyridin **88** als wesentlich stabiler. Beim Erhitzen von **88** in Polyphosphorsäure ließ sich erst ab einer Temperatur von 205-210 °C eine Gasentwicklung beobachten. Vermutlich auf Grund der höheren Temperatur verlief die Reaktion unter Bildung mehrerer tiefdunkel gefärbter

Nebenprodukte, von denen das gewünschte Produkt **84** säulenchromatografisch abgetrennt werden musste. **84** konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von 8 % erhalten werden. Auf eine Optimierung dieser Reaktion wurde verzichtet, weil die geringe Ausbeute an **84** zur spektroskopischen Charakterisierung ausreichte. Die spektroskopische Untersuchung des aus dieser Reaktionssequenz erhaltenen Produkts **84** bestätigte die korrekte Zuordnung der beiden Regioisomere **82** und **84**, die aus der Chlorierung von **81** hervorgegangen waren (vgl. Abb. 49).

3.1.3.9. Umsetzung des 4-Chlor- α -carbolins mit Benzylaminen

Zur Darstellung der in 4-Position mit Benzylaminen substituierten α -Carboline **89a-l** wurde **82** mit den in Tab. 9 aufgeführten *N*-Nukleophilen umgesetzt (Abb. 52).

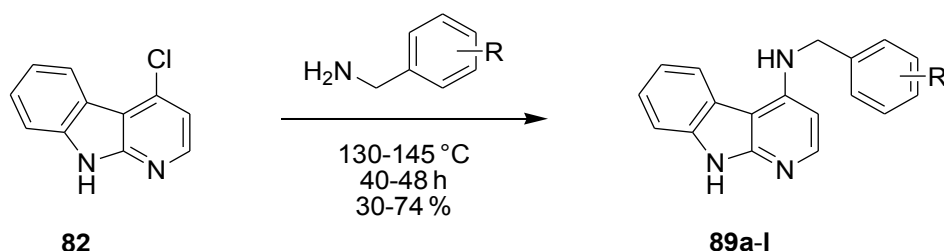


Abb. 52: Umsetzung von **82** mit Benzylaminen

Nukleophil	Produkt
Benzylamin	89a
2-Phenylethylamin	89b
1-(Aminomethyl)naphthalin	89c
3-Methoxybenzylamin	89d
4-Methoxybenzylamin	89e
3-Chlorbenzylamin	89f
4-Chlorbenzylamin	89g
2-Picolylamin	89h
3-Picolylamin	89i
4-Picolylamin	89j
D(+)- α -Methylbenzylamin	89k
L(-)- α -Methylbenzylamin	89l

Tab. 9: Durch Umsetzung von **82** mit Benzylaminen dargestellte α -Carboline **89a-l**

Es wurde dabei dieselbe Methode wie bei der Umsetzung des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens **61** angewandt, allerdings musste die Reaktionszeit in allen Fällen auf 40-48 h verlängert werden, um eine vollständige Umsetzung von **82** zu den gewünschten Produkten zu erreichen. Auch hier erwies sich eine Reaktionstemperatur von 130-145 °C als optimal. Wie bei der Synthese der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene **68a-i** wurden die 4-substituierten α -Carboline **89a-l** nach der wässrigen Aufarbeitung säulenchromatografisch gereinigt und konnten so in moderaten bis guten Ausbeuten von 30-74 % erhalten werden. Eine Ausnahme bildete hierbei das 3-Picolylaminderivat **89i**, das ohne zusätzliche Reinigung aus dem nach der Aufarbeitung erhaltenen Gemisch beim Stehenlassen über Nacht rein auskristallisierte und nicht weiter gereinigt werden musste.

In gleicher Weise wurde auch das 2-Chlor- α -carbolin **84** mit Benzylamin umgesetzt, um das 2-substituierte Derivat **90** zu erhalten (Abb. 53). Dieses Produkt sollte zusammen mit seinem Regioisomer **89a** dem Vergleich der spektroskopischen Eigenschaften der beiden Verbindungen dienen.

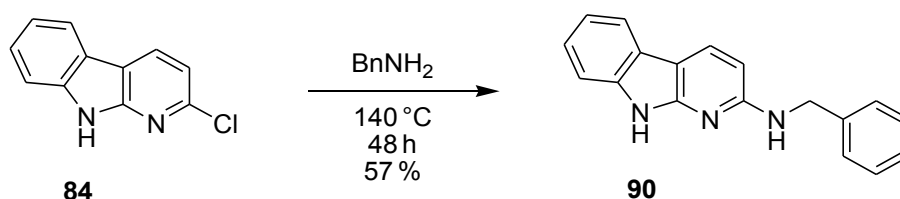


Abb. 53: Synthese des 2-substituierten α -Carbolins **90**

Während sich die ^{13}C -NMR-Spektren der beiden Verbindungen **89a** und **90**, ebenso wie die Spektren der beiden Edukte **82** und **84**, nur wenig voneinander unterschieden, war auch hier der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Verbindungen die Kopplungskonstante zwischen den beiden Protonen des Pyridinrings: In diesem Fall betrug die Kopplungskonstante $J_{2,3}$ zwischen den Protonen H-2 und H-3 von **89a** 5,8 Hz, die Kopplungskonstante $J_{3,4}$ zwischen den Protonen H-3 und H-4 von **90** 8,4 Hz (Abb. 54).

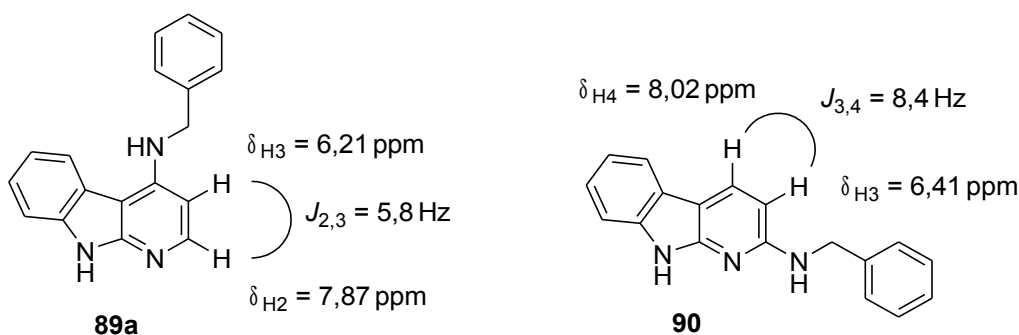


Abb. 54: ^1H -NMR-spektroskopische Unterschiede zwischen **89a** und **90**

3.1.3.10. Umsetzung des 4-Chlor- α -carbolins mit aromatischen Aminen

Um die Länge des Spacers, der den zentralen Heterozyklus mit dem kleineren lipophilen Rest verbindet, weiter zu variieren, sollte eine Reihe von α -Carbolinderivaten synthetisiert werden, die in der 4-Position mit einem substituierten Phenylaminorest substituiert sind. Die Synthese dieser Verbindungen sollte durch Erhitzen von **82** mit einem Überschuss des betreffenden Anilins auf 130-145 °C erfolgen. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch keine Reaktion von **82** mit den beiden zuerst verwendeten Anilinderivaten, 4-Anisidin und 4-Toluidin, beobachtet werden, was auf die im Vergleich mit den Benzylaminen geringere Nucleophilie und damit auch geringere Reaktivität der Aniline zurückzuführen sein dürfte.

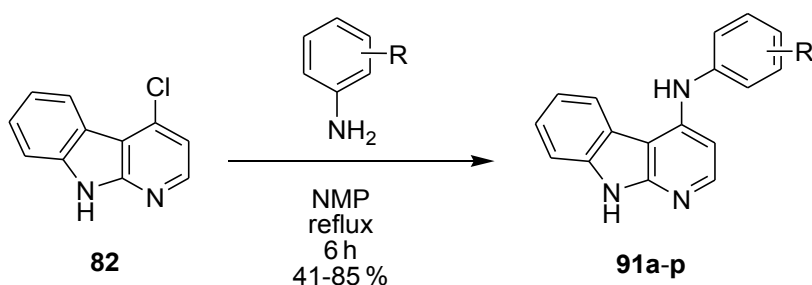


Abb. 55: Umsetzung von **82** mit aromatischen Aminen

Nukleophil	Produkt
3-Anisidin	91a
4-Anisidin	91b
2-Toluidin	91c
4-Toluidin	91d
3-Chloranilin	91e
4-Chloranilin	91f
1-Naphthylamin	91g
2-Naphthylamin	91h
3-Aminophenol	91i
3-Aminobenzotrifluorid	91j
4-Fluoranilin	91k
3-Chlor-4-methylanilin	91l
3-Chlor-4-fluoranilin	91m
3-(Methylmercapto)anilin	91n
4-Butylanilin	91o
3,5-Dichloranilin	91p

Tab. 10: Durch Umsetzung von **82** mit aromatischen Aminen dargestellte α -Carboline **91a-p**

Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur bis zum Siedepunkt der beiden Anilinderivate und eine Verlängerung der Reaktionszeit über 48 h hinaus führten ebenfalls nicht zur Bildung der gewünschten Produkte, sondern lediglich zur allmählichen Zersetzung von **82**. Daher wurde versucht, die Reaktion in einem geeigneten, hochsiedenden Lösungsmittel durchzuführen. Von den in Frage kommenden Lösungsmitteln vermochten DMF, Diphenylether und Xylol **82** nicht in ausreichendem Maße zu lösen, in DMSO löste sich **82** zwar gut, zersetzte sich darin jedoch beim Erhitzen zum Rückfluss rasch. Beim Erhitzen von **82** mit einem Überschuss an 4-Anisidin bzw. 4-Toluidin in *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) wurde hingegen eine vollständige Umsetzung von **82** zu den gewünschten Produkten innerhalb von 6 h festgestellt. Unter diesen Bedingungen konnte **82** mit einer Vielzahl von in 3- und/oder 4-Position substituierten Anilinen umgesetzt werden (Abb. 55, Tab. 10). In allen Fällen konnten die gewünschten Produkte säulenchromatografisch vom Überschuss des betreffenden Anilins abgetrennt und in überwiegend guten Ausbeuten (41-85 %) rein erhalten werden. Außer mit den in 3- und/oder 4-Position substituierten Anilinen wurde **82** auch mit mehreren in 2-Position substituierten Anilinen umgesetzt, nämlich mit 2-Toluidin, 2,4-Dichloranilin, 2-Methyl-3-fluoranilin und 2-Amino-3-chlorbenzotrifluorid. Von diesen reagierte jedoch nur 2-Toluidin in der erwarteten Weise mit **82**, die anderen drei Anilinderivate reagierten hingegen nicht. Es ist zu vermuten, dass die durch den *o*-Substituenten verursachte sterische Hinderung zusammen mit dem negativen induktiven Effekt der Halogensubstituenten die Reaktivität der drei Aniline soweit absenkte, dass eine Reaktion mit **82** unmöglich wurde.

Bei der Auswahl der für die Synthese verwendeten Anilinderivate wurde das Hauptaugenmerk zunächst auf die Variation der Lipophilie und der Größe des substituierten Phenylrings gelegt, weswegen vorwiegend Anilinderivate mit einem oder mehreren lipophilen Substituenten (Halogene, Methyl- und Methoxygruppen) sowie 1- und 2-Naphthylamin zum Einsatz kamen. Eine Ausnahme stellte dabei die Verwendung von 3-Aminophenol dar, das für die Synthese des Derivats **91i** verwendet wurde. Mit der Einführung des 3-Hydroxyphenylaminosubstituenten war die Absicht verbunden, die Möglichkeit zur Ausbildung von einer oder zwei weiteren Wasserstoffbrückenbindungen mit den Resten der ATP-Bindungstasche zu schaffen. In der Literatur lassen sich Beispiele von potenten Kinaseinhibitoren mit 4-Anilinochinazolinstruktur und 4-Anilinochinolinstruktur finden, deren Aminophenylsubstituent in 3-Position eine Hydroxygruppe trägt¹⁸⁰. Durch röntgenkristallografische Untersuchungen dieser Inhibitoren in Komplex mit ihren Targets ist bekannt, dass diese Hydroxygruppe mit der Carboxygruppe des konservierten Glutaminsäurerests und der ϵ -Aminogruppe des konservierten Lysinrests, welche sich in der Phosphat-Bindungsregion der ATP-Bindungstasche befinden (vgl. Abschnitt **1.4.**), und dem Asparaginsäure- und Glycinrest des DFG-Motivs interagiert und eine bzw. zwei Wasserstoffbrückenbindungen zu diesen Resten ausbilden kann. Daher sollte durch die

Synthese und pharmakologische Untersuchung von **91i** überprüft werden, ob ein solcher Effekt auch bei den 4-Phenylamino- α -carbolinen beobachtet werden kann und welchen Einfluss dieser auf die Aktivität und Selektivität dieser Substanzklasse haben würde.

Neben der Einführung des 3-Hydroxyphenylaminosubstituenten wurde außerdem versucht, **82** in gleicher Weise mit einer Reihe weiterer polarer Anilinderivate - 3- und 4-Nitranilin, 3- und 4-Phenylendiamin, sowie 3- und 4-Aminobenzoesäure - umzusetzen. Die Einführung dieser funktionellen Gruppen sollte die Synthese von Diphenylharnstoffderivaten **93** bzw. von Benzamiden **95** ermöglichen (Abb. 56). Beide Substanzklassen sollten ebenso wie das 3-Hydroxyphenylderivat **91i** zur Ausbildung von weiteren Wasserstoffbrückenbindungen zu den Aminosäureresten der ATP-Bindungs tasche befähigt sein und könnten damit verbesserte Bindungseigenschaften aufweisen (vgl. auch Abschnitt 1.2.6., Abb. 7).

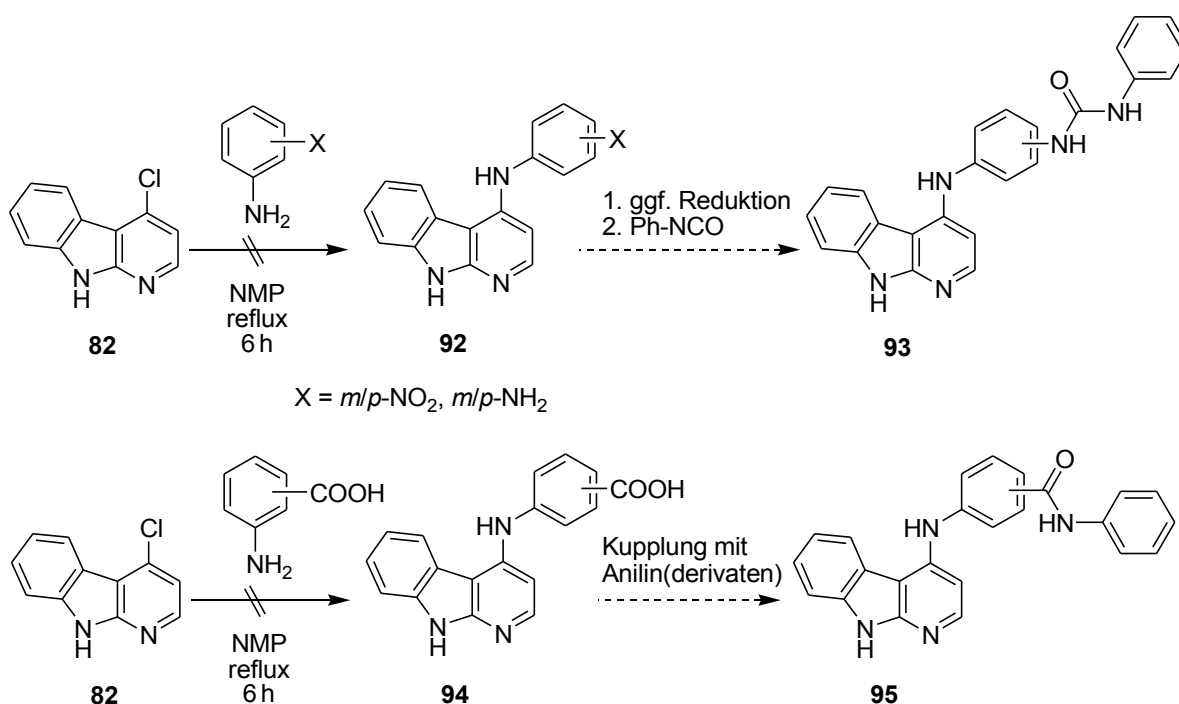


Abb. 56: Versuche zur Synthese von Diphenylharnstoffderivaten und Amiden auf Basis von **82**

Allerdings wurde bei den Versuchen zur der Synthese der nitro- und aminosubstituierten Derivate **92** und der carboxysubstituierten α -Carboline **94** per DC die Bildung zahlreicher Nebenprodukte beobachtet. Es gelang nicht, die gewünschten Produkte aus den komplexen Gemischen zu isolieren, so dass die sehr interessante Substanzklasse der Diphenylharnstoffe bzw. Benzamide im Rahmen dieser Arbeit nicht erschlossen werden konnte. Als Alternativmethode zur Darstellung von **92** und **94** wäre eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung der entsprechenden Aniline mit **82** nach BUCHWALD und HARTWIG denkbar¹⁸¹. In den letzten Jahren wurden bereits mehrere solcher Kupplungen von substituierten Anilinen an 4-Chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinderivate publiziert¹⁸², was darauf hindeutet, dass eine Kupplung von Anilinen an **82** mit dieser Methode möglich sein könnte.

3.1.3.11. Umsetzungen des 4-Chlor- α -carbolins mit weiteren Aminen

Neben der Umsetzung von **82** mit Benzylamin- und Anilinderivaten, wodurch ein hydrophober aromatischer Rest eingeführt werden sollte, der die hydrophobe Tasche der ATP-Bindungsregion besetzen sollte, sollte **82** auch mit zyklischen sekundären Aminen umgesetzt werden, um auf diese Weise einen Substituenten einzuführen, der die Zucker-Bindungsregion des aktiven Zentrums adressieren könnte. Daher wurde **82** entsprechend dem zuvor zur Synthese von **89a-I** angewandten Verfahren mit einer Reihe solcher Amine umgesetzt, wodurch die in Tab. 11 aufgeführten Produkte **96a-d** erhalten wurden (Abb. 57).

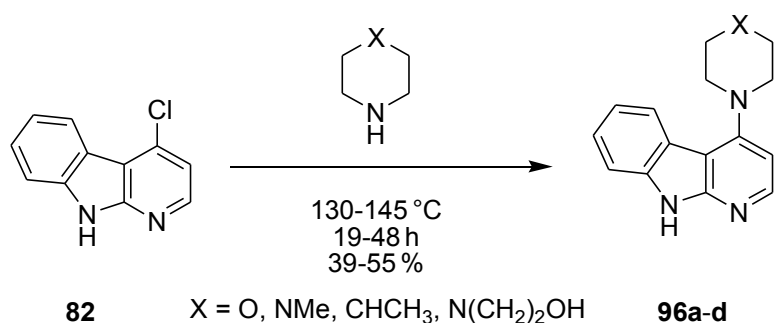


Abb. 57: Umsetzung von **82** mit zyklischen sekundären Aminen

Nukleophil	Produkt
Morpholin	96a
<i>N</i> -Methylpiperazin	96b
γ -Pipicolin	96c
2-(Piperazin-1-yl)ethanol	96d

Tab. 11: Durch Umsetzung von **82** mit sekundären Aminen dargestellte α -Carboline **96a-d**

Um die Länge des Verbindungselements zwischen dem Trizyklus und dem Phenylring weiter zu variieren und zusätzlich ein Löslichkeitsverbesserndes Element einzuführen, wurde als ein

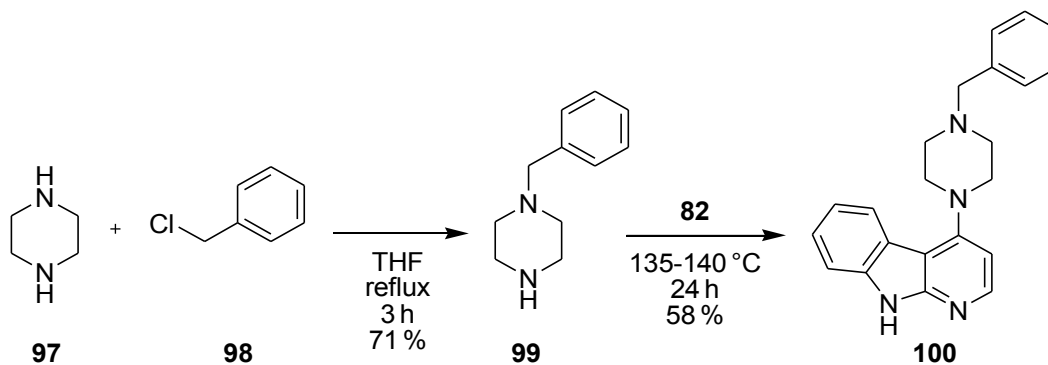


Abb. 58: Darstellung des *N*-Benzylpiperazinderivats **100**

weiteres Nukleophil 1-Benzylpiperazin **99** eingesetzt, welches aus Piperazin **97** und Benzylchlorid **98** dargestellt wurde (Abb. 58). Durch die Umsetzung von **82** mit **99** wurde dann das entsprechend substituierte α -Carbolin **100** erhalten.

Außer mit den zyklischen sekundären Aminen sollte **82** auch mit den beiden azyklischen sekundären Aminen 2-Benzylaminoethanol und Dibenzylamin zu den beiden Produkten **101** bzw. **102** umgesetzt werden (Abb. 59). Mit **101** sollte ein α -Carbolinderivat dargestellt werden, das gegenüber den anderen benzylaminosubstituierten Derivaten **89** eine verbesserte Wasserlöslichkeit aufweisen dürfte, während mit dem dibenzylaminosubstituierten Derivat **102** die Möglichkeit geschaffen werden sollte, gleichzeitig sowohl die hydrophobe Tasche als auch die Zucker-Bindungsregion der ATP-Bindungstasche zu adressieren. In beiden Fällen führte die Reaktion von **82** mit dem jeweiligen Amin jedoch zu einem komplexen Produktgemisch, aus dem die gewünschte Zielverbindung nicht isoliert werden konnte.

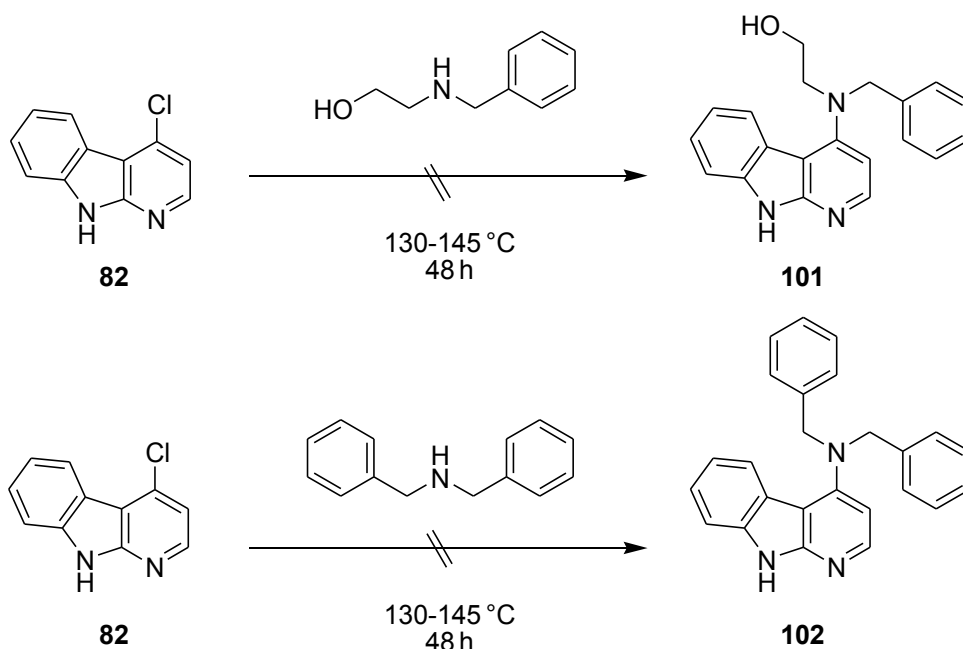


Abb. 59: Versuche zur Synthese der α -Carbolinderivate **101** und **102**

Hingegen war es problemlos möglich, **82** durch Erhitzen mit Cyclohexylamin zum Rückfluss in das α -Carbolinderivat **103** zu überführen (Abb. 60). Allerdings war die Ausbeute in diesem

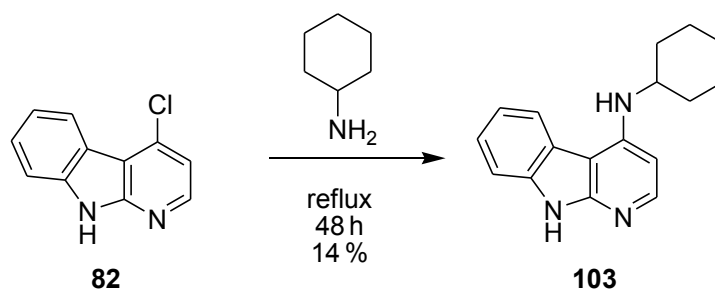


Abb. 60: Umsetzung von **82** mit Cyclohexylamin

Fall mit 14 % recht gering, was auf die Tatsache zurückzuführen sein dürfte, dass wegen des vergleichsweise niedrigen Siedepunktes von Cyclohexylamin (133 °C) der für die Substitutionsreaktion optimale Temperaturbereich von etwa 130-145 °C nur knapp erreicht wurde und dass das Cyclohexylamin als α -verzweigtes primäres Amin eine größere sterische Hinderung aufweist als die sonst verwendeten Benzylamine.

Um weitere Substitutionsmöglichkeiten für die Benzylaminokomponente zu erschließen, sollte untersucht werden, inwiefern sich kommerziell erhältliche, substituierte Benzylhalogenide in die entsprechenden Amine überführen und für die Reaktion mit **82** verwenden lassen. Für diese Versuche wurde exemplarisch *p*-Nitrobenzylbromid **104** ausgewählt, weil die Einführung der *p*-Nitrogruppe in den Benzylring der 4-Benzylamino- α -Carboline **89** perspektivisch die Synthese entsprechend substituierter Diphenylharnstoff- und Benzamidderivate ermöglichen sollte (vgl. Abschnitt 3.1.3.10., Abb. 56). Die Synthese des *p*-Nitrobenzylamins erfolge mittels der Ing-Manske-Variante¹⁸³ der klassischen Gabriel-Synthese¹⁸⁴, bei der das Benzylbromid **104** zunächst durch Umsetzung mit dem Kaliumsalz des Phthalimids in das entsprechende Imid **105** überführt wird, aus dem dann das gewünschte Benzylamin **106** durch Erhitzen mit Hydrazin Hydrat in Ethanol freigesetzt wird (Abb. 61). Zwar gelang diese zweistufige Synthese leicht und mit guten Ausbeuten, jedoch erwies sich **106** als recht instabil und zersetzte sich selbst bei Aufbewahrung unter Argonatmosphäre im Tiefkühlschrank innerhalb weniger Tage.

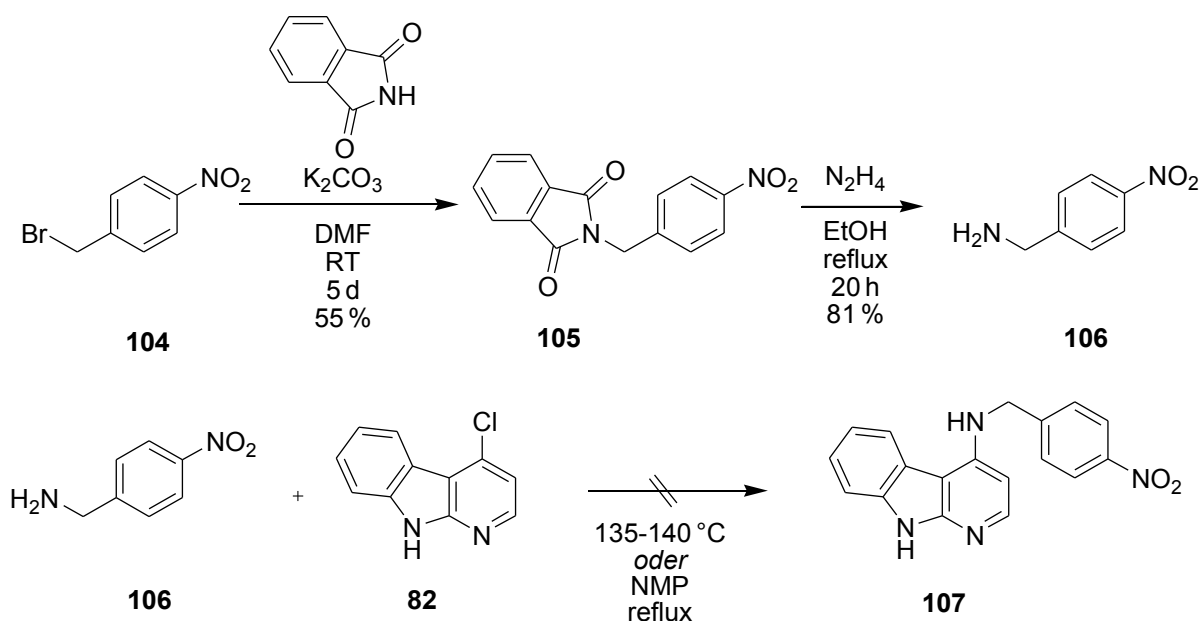


Abb. 61: Versuch zur Darstellung des α -Carbolinderivats **107**

Vermutlich auf Grund dieser Instabilität blieben die nachfolgenden Versuche, frisch hergestelltes **106** mit **82** zum entsprechend substituierten α -Carbolinderivat **107** umzusetzen, erfolglos. Sowohl beim direkten Erhitzen von **82** mit einem Überschuss an **106**

als auch beim gemeinsamen Erhitzen von **106** und **82** in NMP wurde per DC eine rasche Zersetzung von **106** beobachtet, ohne dass eine Reaktion mit **82** erfolgte, welches in beiden Fällen aus den Ansätzen reisoliert werden konnte. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine weiteren Versuche unternommen, substituierte Benzylamine aus Benzylhalogeniden zu synthetisieren. Wegen der großen Vielfalt an kommerziell erhältlichen, substituierten Benzylhalogeniden wäre es jedoch von Interesse, in weiterführenden Arbeiten über die hier angewandte Route geeignet substituierte Benzylamine zu synthetisieren und bei ausreichender Stabilität der Amine diese für die Synthese von α -Carbolinderivaten einzusetzen.

3.1.3.12. Modifikationen in der 6-Position der beiden Grundkörper

3.1.3.12.1. Vorbetrachtungen zur Synthese

Ein weiteres Ziel der synthetischen Arbeiten war es, die Möglichkeiten zur Einführung von Substituenten in die 6-Position des 1-Aza-9-oxafluoren- bzw. α -Carbolingrundgerüsts zu untersuchen. Legt man den in den Dockingstudien gefundenen Bindungsmodus von **34c** zu Grunde (vgl. Abschnitt **1.4.**), so ist davon auszugehen, dass die 6-Position der beiden Heterozyklen zur lösungsmittel exponierten Region der ATP-Bindungstasche hinweist. Damit wäre es sinnvoll, in diesen Molekülbereich unterschiedliche Gruppen einzuführen, um die physikochemischen Eigenschaften der Substanzen, wie z. B. die Wasserlöslichkeit zu verbessern. Ein signifikanter Beitrag zur Bindungsaffinität oder Selektivität der Verbindungen wäre von Substituenten, die in dieser Position eingeführt werden, hingegen nicht zu erwarten. Zur Einführung von Substituenten in die 6-Position bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten: Entweder führt man den Substituenten bereits während der Synthese des Trizyklus durch Verwendung entsprechend substituierter Edukte ein, oder man führt diesen durch elektrophile aromatische Substitution in den fertigen Trizyklus ein. Beide Strategien haben verschiedene Vor- und Nachteile, die gegeneinander abgewogen werden müssen: Die Neusynthese der Trizyklen böte vor allem den Vorteil der regioselektiven Einführung des Substituenten. Auch könnte zur Synthese der 6-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene die bewährte Reaktionssequenz der Zyklisierung durch Diazotierung beibehalten werden (vgl. Abb. 38), man würde lediglich statt des unsubstituierten Phenols die entsprechenden 4-substituierten Phenole verwenden. Allerdings würde die bewährte Syntheseroute die Zahl der verwendbaren Substituenten stark einschränken: So wären 4-Nitro- und 4-Aminophenole nicht einsetzbar, da diese die Reduktion bzw. die Diazotierung nicht überstehen würden.

Carbonsäureester würden durch die Reaktion mit Natriumphenolat umgeestert, während Ketone durch die Oxidation mit mCPBA zu den entsprechenden Estern oxidiert würden (Bayer-Villiger-Oxidation). Ferner wären Substituenten, welche die Wasserlöslichkeit des Aminopyridins **55** herabsetzen (etwa Alkyl- oder Halogensubstituenten) und damit dessen Diazotierung erschweren, zu vermeiden. Auch wären Gruppen, die einen starken positiven mesomeren Effekt auf den Phenolring ausüben (wie etwa Hydroxy- und Alkoxy-substituenten) ungünstig, da sie vermutlich die Bildung der Pyridobenzoxadiazepinole **62** durch intramolekulare Azokupplung befördern würden (vgl. Abb. 39).

Die Synthese der 6-substituierten α -Carboline **113** könnte hingegen nicht der bewährten Route folgen, weil die dazu benötigten substituierten Derivate des Benzotriazols **76** kommerziell nicht erhältlich sind. Man müsste stattdessen von 2-Chlor-3-nitropyridin **53** und den entsprechend substituierten Anilinen ausgehen (Abb. 62, vgl. Abb. 44). Dies würde die Synthese um eine Stufe verlängern. Auch hier gilt, dass 4-Nitroanilin und *p*-Phenylendiamin wegen der Reduktion und der Diazotierung nicht verwendbar wären. Günstiger erschien daher die nachträgliche Einführung des Substituenten in die 6-Position durch elektrophile aromatische Substitution.

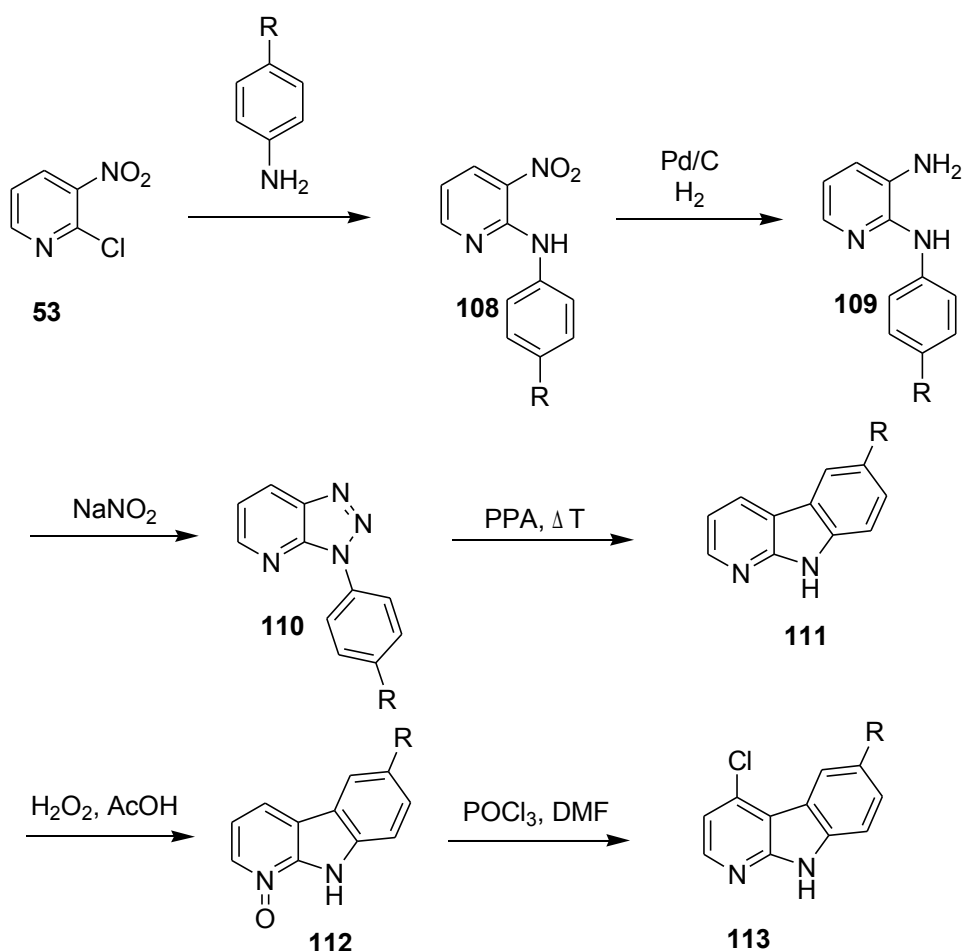


Abb. 62: Mögliche Route zur Synthese von 6-substituierten α -Carbolinderivaten **113**

Wegen der *p*-Stellung zum O-9 des 1-Aza-9-oxafluorens bzw. zum N-9 des α -Carbolins und der strukturellen Analogie zum Benzofuran bzw. zum Indol war davon auszugehen, dass eine selektive Substitution in der 6-Position der Trizyklen mit den gängigen Methoden der elektrophilen aromatischen Substitution möglich sein sollte. Daher sollte untersucht werden, ob und unter welchen Bedingungen die elektrophile aromatische Substitution mittels Nitrierung, Halogenierung, Friedel-Crafts-Acylierung und Sulfonierung möglich ist. Ziel dieser Untersuchungen war es, das Potenzial der einzelnen Substitutionsreaktionen zur weiteren Strukturoptimierung der Kinaseinhibitoren für zukünftige Arbeiten auszuloten.

3.1.3.12.2. Nitrierung

Als Erstes sollten die Nitroderivate **114a** (X = O) und **114b** (X = NH) synthetisiert werden, um daraus die beiden 4-benzylaminosubstituierten Produkte **115a** und **115b** zu erhalten, welche dann zu den Aminen **116a** und **116b** reduziert werden sollten (Abb. 63).

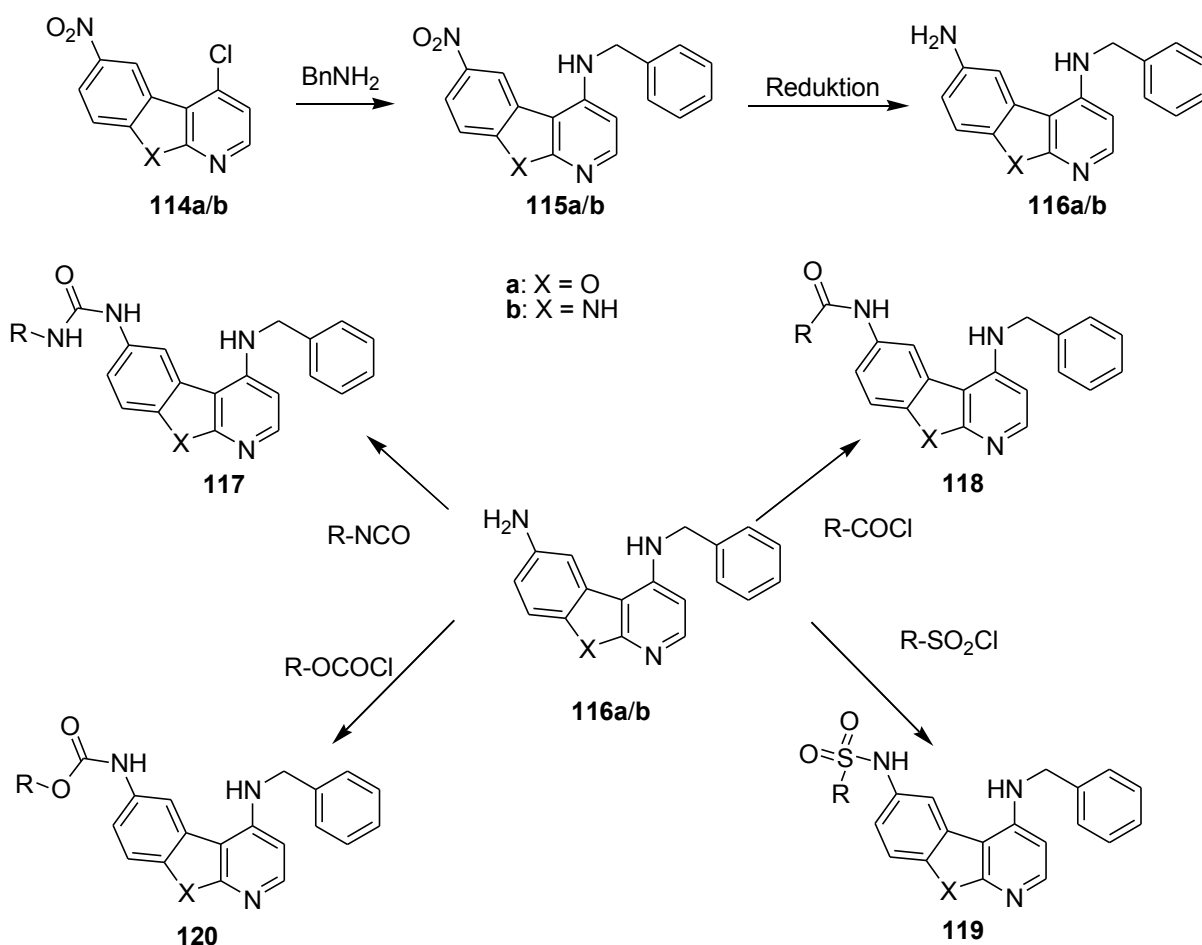


Abb. 63: Mögliche Folgeprodukte der Nitrierung von **61** und **82**

Schon die Einführung der primären Aminogruppe sollte eine Verbesserung der Wasserlöslichkeit gegenüber den 6-unsubstituierten Verbindungen bewirken, darüber hinaus sollte die Aminogruppe auch für die einfache Anknüpfung weiterer hydrophiler Reste genutzt werden, um etwa durch die Umsetzung mit Isocyanaten zu Harnstoffen **117**, durch die Reaktion mit Carbonsäure- und Sulfonsäurechloriden zu Carbonsäureamiden **118** bzw. Sulfonamiden **119**, oder durch die Umsetzung mit Chlorameisensäureestern zu Carbamaten **120** zu gelangen (Abb. 63).

Die regioselektive Nitrierung von **61** gelang durch langsame Zugabe von **61** zu einem Überschuss an roter, rauchender Salpetersäure bei 0 °C und anschließendem Rühren bei dieser Temperatur für 2 h, wodurch das gewünschte Produkt **114a** in einer moderaten Ausbeute von 42 % erhalten werden konnte. Mit konz. Salpetersäure erfolgte unter denselben Bedingungen hingegen keine Reaktion. **114a** konnte anschließend problemlos mit Benzylamin zur Nitroverbindung **115a** umgesetzt werden, die dann durch Erhitzen mit Zinn(II)-chlorid in 10 %iger Salzsäure in das entsprechende Amin **116a** überführt werden konnte (Abb. 64).

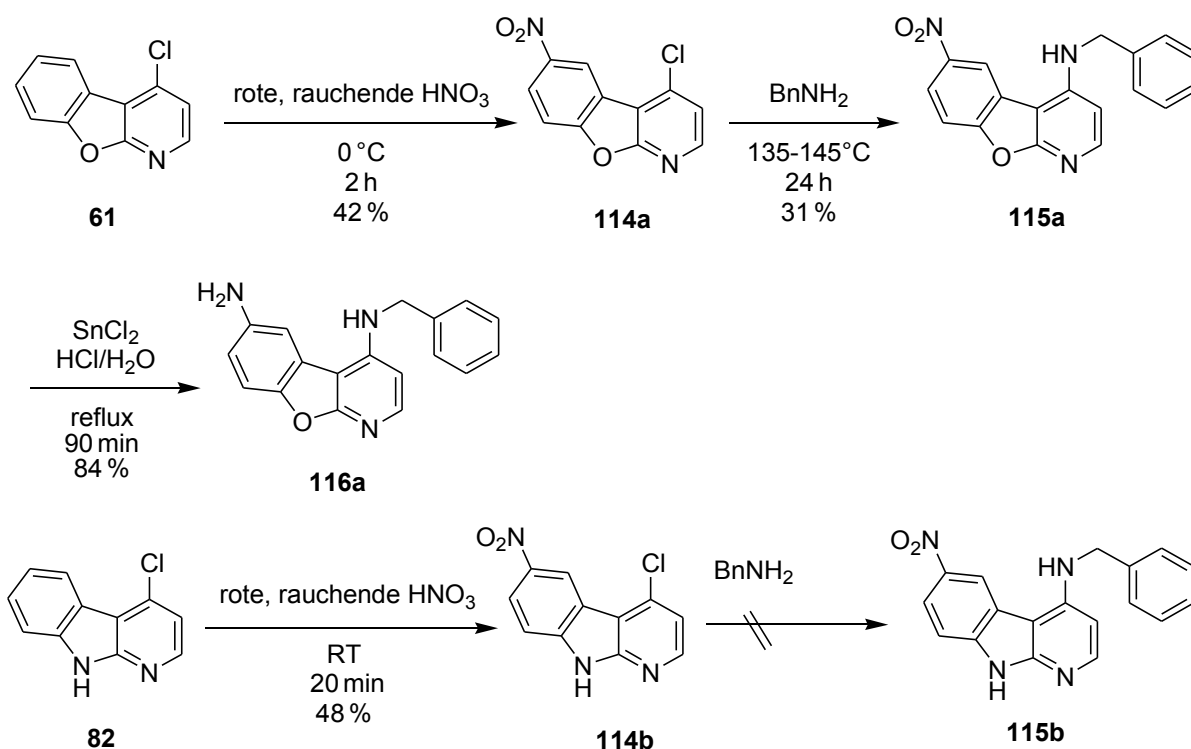


Abb. 64: Versuche zur Nitrierung von **61** und **82**

In derselben Art und Weise gelang auch die selektive Mononitrierung von **82** mit roter, rauchender Salpetersäure, während auch hier beim Rühren mit konz. Salpetersäure bei Raumtemperatur innerhalb von 48 h keine Reaktion beobachtet werden konnte. Dies ist insofern interessant, als dass BURTNER die regioselektive Mononitrierung des unsubstituierten α -Carbolins **79** in 6-Position mit konz. Salpetersäure bei RT beschreibt¹⁸⁵.

Offensichtlich verringert der Chlorsubstituent in der 4-Position die Reaktivität von **82** gegenüber **79** so sehr, dass eine Nitrierung von **82** mit konz. Salpetersäure nicht mehr möglich ist.

Es stellte sich allerdings heraus, dass die Einführung der Nitrogruppe in den α -Carbolin-Grundkörper **82** eine drastische Verringerung der Löslichkeit zur Folge hatte. **114b** erwies sich als nahezu unlöslich in allen zur Verfügung stehenden organischen Lösungsmitteln. Die geringe Löslichkeit von **114b** in Benzylamin und NMP hatte daher auch zur Folge, dass sowohl beim direkten Erhitzen von **114b** in Benzylamin als auch beim gemeinsamen Erhitzen dieser beiden Edukte in NMP keine Reaktion beobachtet werden konnte.

Somit kann zusammenfassend festgestellt werden, dass die Nitrierung von **61** und die nach der Substitution des Chloratoms erfolgende Reduktion der Nitrogruppe eine gute Möglichkeit bieten, um 6-aminosubstituierte 1-Aza-9-oxafluorenderivate wie **116a** als Endprodukte oder auch als Zwischenprodukte für weitere Derivatisierungen zu synthetisieren, wohingegen die Nitrierung von **82** mit der Nitroverbindung **114b** ein Produkt liefert, das für weitere Umsetzungen im Sinne des hier angewandten Konzeptes (vgl. Abb. 63) nicht geeignet ist.

3.1.3.12.3. Halogenierung

Ein weiteres Ziel der Untersuchungen zur elektrophilen aromatischen Substitution war die Halogenierung der beiden Grundkörper in 6-Position, wobei insbesondere die Bromierung und Iodierung von großem synthetischen Interesse waren. Neben der Darstellung der entsprechenden 6-halogenierten Zielverbindungen, wie beispielsweise des bromierten 4-Benzylamino- α -carbolins **121** würde die Einführung eines Brom- oder Iodsubstituenten in die 6-Position auch die Möglichkeit zur Durchführung weiterer Reaktionen eröffnen: Zum einen könnten diese Substituenten für die direkte Anknüpfung polarer Heterozyklen, etwa eines Thiophen- oder Furanrings mittels palladiumkatalysierter Kupplungsreaktionen wie der Suzuki-Kupplung¹⁸⁶ genutzt werden, was zu den Zielverbindungen **122a** bzw. **122b** führen würde (Abb. 65), zum anderen könnten sie im Zuge einer Rosenmund-von-Braun-Reaktion¹⁸⁷ mit Kupfer(I)-cyanid in DMF gegen ein Nitril ausgetauscht werden, wodurch man das Carbonitril **123** erhalten würde.

Zunächst wurde die Bromierung von **82** untersucht. Wegen der guten Löslichkeit von **82** in THF und Dichlormethan wurde als Erstes untersucht, ob sich **82** in diesen beiden Lösungsmitteln mit 1 eq. elementarem Brom bei RT umsetzen lässt. In beiden Fällen erfolgte die Bromierung selektiv in der 6-Position, jedoch schritt die Reaktion nur langsam voran und erreichte nach 24 h nur einen Umsatz von etwa 50 %, wie eine NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab. Die Zugabe einer katalytischen

Menge Eisen(III)-chlorid oder die Erhöhung der Brommenge beschleunigten die Reaktion nicht nennenswert. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C führte zwar in beiden Lösungsmitteln zu einer Beschleunigung der Reaktion, jedoch auch zur verstärkten Bildung von Nebenprodukten.

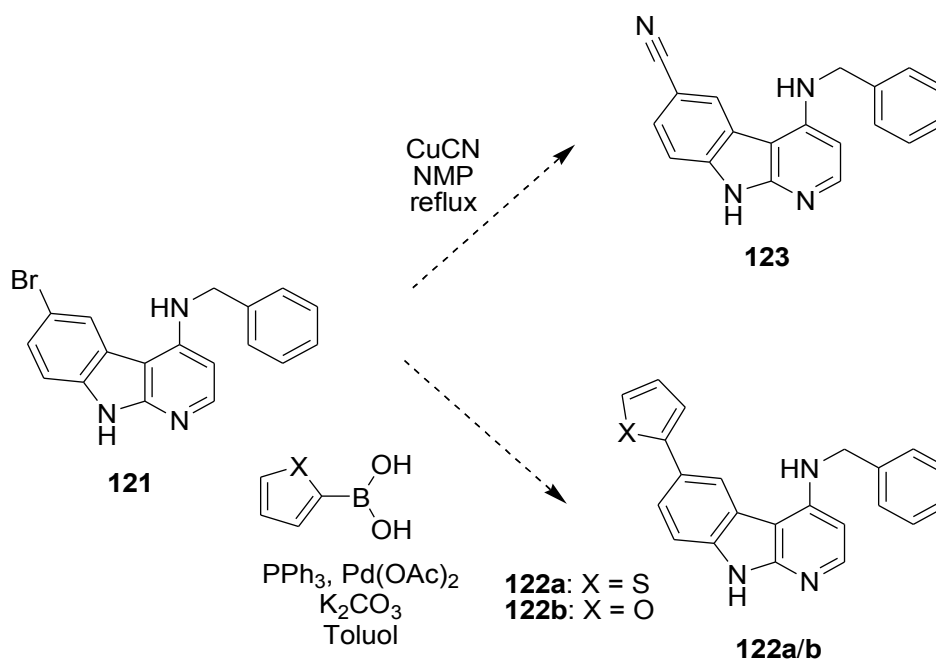


Abb. 65: Mögliche Folgeprodukte von **121**

Günstiger verlief die Bromierung bei Raumtemperatur in Eisessig. Bei Verwendung von 1,5 eq. Brom in Eisessig konnte nach einer Reaktionszeit von 24 h eine vollständige Umsetzung von **82** erzielt und das gewünschte Produkt **124** in einer guten Ausbeute von 69 % isoliert werden (Abb. 66). Eine Mehrfachbromierung wurde dabei nicht beobachtet. **82** konnte anschließend problemlos mit Benzylamin zur Zielverbindung **121** umgesetzt werden.

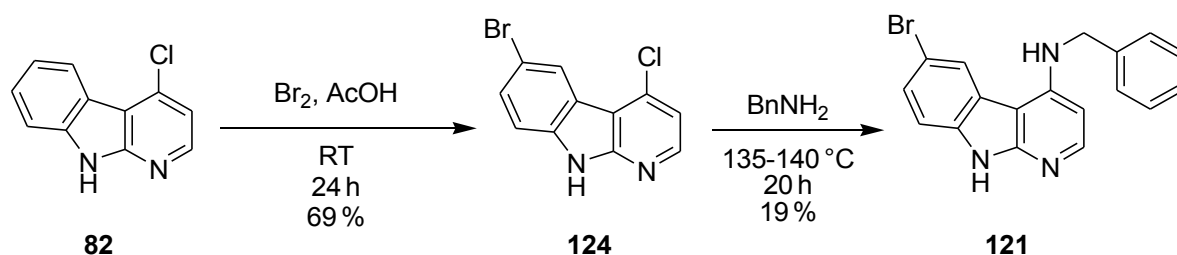


Abb. 66: Synthese von **121**

Die direkte Iodierung von Aromaten mit elementarem Iod ist wegen der geringen Reaktivität des Iods nicht möglich. Die Iodierung gelingt jedoch oftmals mit *in situ* erzeugtem Iod, das durch Umsetzung von Kaliumiodid mit Kaliumiodat in saurer Lösung generiert wird. Wurde **82** mit je 1 eq. Kaliumiodid und Kaliumiodat in Eisessig zum Rückfluss erhitzt, so reagierte **82** innerhalb von 90 min zu einem Produktgemisch ab, dessen DC hauptsächlich zwei UV-

löschende Spots aufwies. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab, dass das Produktgemisch hauptsächlich das monoiodierte α -Carbolin **125a** und das diiodierte α -Carbolin **125b** im Verhältnis von etwa 3 : 2 enthielt (Abb. 67).

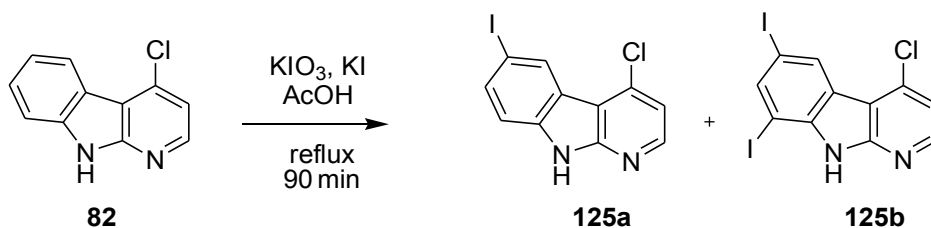


Abb. 67: Versuch zur Iodierung von **82**

Versuche, durch eine Verringerung der Kaliumiodid- und Kaliumiodatmengen oder ein Absenken der Reaktionstemperatur die Bildung von **125b** zurückzudrängen, verliefen erfolglos. Weil sich das Gemisch der beiden Produkte **125a** und **125b** weder säulenchromatografisch noch durch Umkristallisation trennen ließ, wurde versucht, das Produktgemisch nach einmaliger säulenchromatografischer Vorreinigung mit Benzylamin umzusetzen und die beiden daraus resultierenden 4-Benzylamino- α -carboline anschließend zu trennen. Es stellte sich jedoch heraus, dass sich die Produkte dieser Reaktion ebenso wenig trennen ließen wie zuvor das Gemisch der beiden Edukte **125a** und **125b**. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde die Iodierung von **82** nicht weiter untersucht.

3.1.3.12.4. Cyanierung

Zur weiteren Derivatisierung von **121** wurde dieses mittels einer Rosenmund-von-Braun-Reaktion durch Erhitzen mit Kupfer(I)-cyanid in NMP zum entsprechenden nitrilsubstituierten α -Carbolinderivat **123** umgesetzt, das in einer sehr guten Ausbeute von 87 % erhalten werden konnte (Abb. 68).

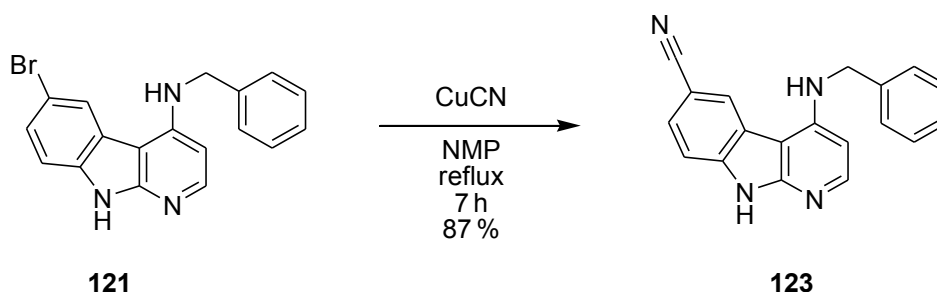


Abb. 68: Synthese von **123** aus **121**

Auch **123** könnte als Edukt für interessante Folgereaktionen dienen: So könnte **123** zur entsprechenden Carbonsäure **126** hydrolysiert oder in einer 1,3-dipolaren Zykladdition mit Natriumazid zum Tetrazol **127** umgesetzt werden (Abb. 69). Beide Zielverbindungen wären vom Standpunkt der medizinischen Chemie betrachtet interessant, weil Tetrazole in der Regel eine ähnliche Acidität wie die entsprechenden Carbonsäuren besitzen, gleichzeitig jedoch eine höhere Lipophilie als diese aufweisen, was für die Membrangängigkeit der Verbindungen von Vorteil sein könnte.

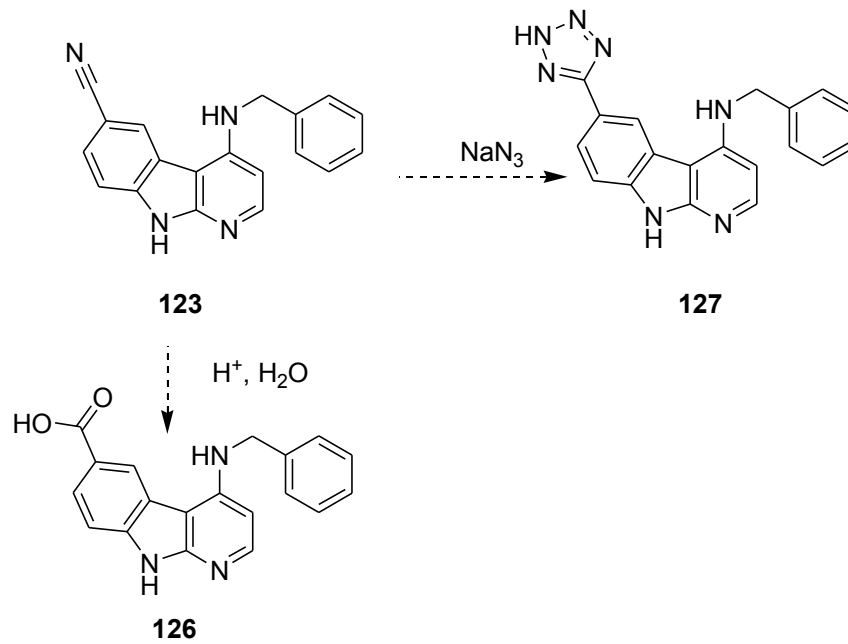


Abb. 69: Mögliche Folgeprodukte von **123**

3.1.3.12.5. Friedel-Crafts-Acylierung

Mittels der klassischen Friedel-Crafts-Acylierung sollte in die 6-Position von **82** eine Acetylgruppe eingeführt werden. Diese sollte anschließend durch eine Aldolkondensation mit *N,N*-Dimethylformamidimethylacetal in das entsprechende 3-(Dimethylamino)propenon **129** umgewandelt werden (Abb. 70). Da 3-(Dimethylamino)propenone in ihren chemischen

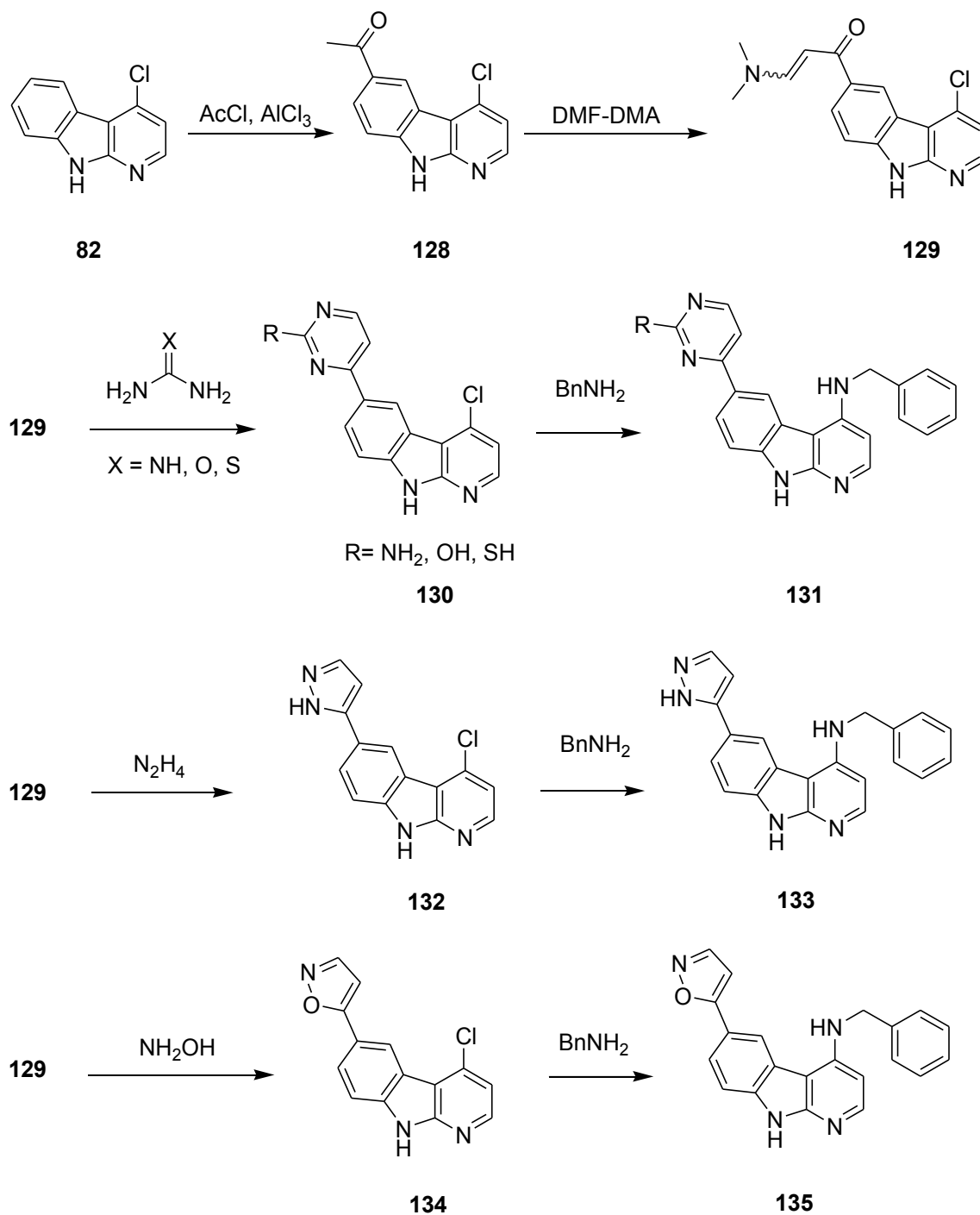


Abb. 70: Friedel-Crafts-Acylierung von **82** und mögliche Folgereaktionen

Eigenschaften 1,3-Dicarbonylverbindungen ähneln und bekanntermaßen zur Synthese zahlreicher fünf- und sechsgliedriger Heterozyklen verwendet werden können, sollte die Darstellung von **129** somit die Möglichkeit eröffnen, durch Kondensation des 3-(Dimethylamino)propenon-Fragments mit unterschiedlichen Nucleophilen verschiedene hydrophile Heterozyklen in die 6-Position des α -Carbolingrundgerüsts einzuführen. Denkbar wäre etwa die Einführung von 2-Hydroxy-, 2-Amino-, oder 2-Mercaptoprimidinen **131**¹⁸⁸ sowie von Pyrazolen **133**¹⁸⁹ und Isoxazolen **135**¹⁹⁰ (Abb. 70). Die Friedel-Crafts-Acylierung von **82** gelang durch Umsetzung mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid in Dichlormethan, wodurch das gewünschte Produkt **128** in sehr guter Ausbeute (89 %) und hoher Reinheit erhalten werden konnte. Eine Mehrfachacylierung des α -Carbolingrundkörpers oder eine Acylierung des N-9 wurden nicht beobachtet (Abb. 71).

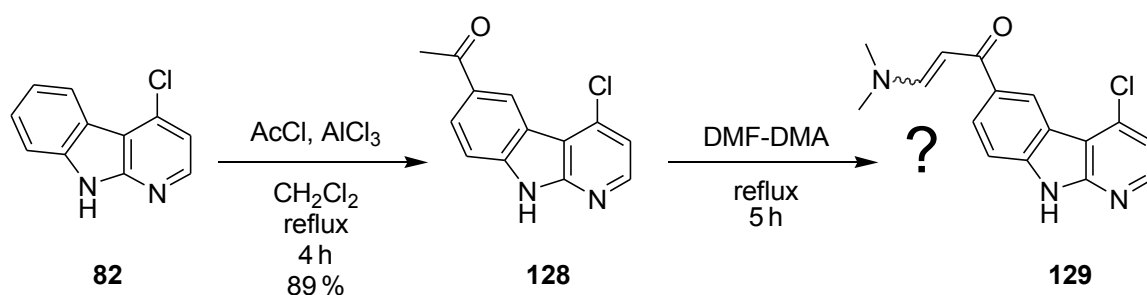


Abb. 71: Versuch zur Synthese des Enaminons **129**

Anschließend wurde versucht, **128** analog zu literaturbekannten Verfahren¹⁹¹ durch Erhitzen in *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal in das entsprechende Dimethylaminoprop-2-en-1-on **129** zu überführen (Abb. 71). Durch die Verfolgung des Reaktionsverlaufs per DC konnte festgestellt werden, dass sich das Edukt **128** innerhalb von 5 h vollständig zu zwei Produkten umgesetzt hatte, die unterschiedliche R_f -Werte aufwiesen. Es wurde vermutet, dass es sich dabei um das *E*- und das *Z*-Isomer des gewünschten Enaminons **129** handeln könnte. Während des Abkühlens fiel aus dem Reaktionsgemisch ein dunkelbrauner Feststoff aus, der leicht durch Absaugen über einen Büchnertrichter isoliert werden konnte. Allerdings konnte das so erhaltene Produkt wegen seiner geringen Löslichkeit in den zur Verfügung stehenden deuterierten Lösungsmitteln CDCl_3 , Aceton- d^6 , CD_3OD und $\text{DMSO-}d^6$ nicht identifiziert werden. Daher konnte nicht geklärt werden, ob die Umsetzung von **128** mit *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal zu dem gewünschten Produkt **129** geführt hatte. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine weiteren Untersuchungen zur Synthese von α -Carbolinderivaten mit Hilfe der Friedel-Crafts-Acylierung mehr durchgeführt.

3.1.3.12.6. Sulfonierung und Chlorsulfonierung

Als weitere Variationsmöglichkeit sollte die Einführung einer Sulfonsäuregruppe in Position 6 des α -Carbolingrundgerüsts untersucht werden. Dies sollte neben der Synthese der freien Sulfonsäure auch der Einführung von hydrophilen Sulfonamiden dienen, welche die lösungsmittlexponierte Region der ATP-Bindungstasche okkupieren sollten. Für die Sulfonierung von α -Carbolen existiert in der Literatur kein Beispiel, als ähnlichste literaturbekannte Reaktion wurde die regioselektive Sulfonierung des Methyl- β -carbolins **136** nach MUÑOZ gefunden¹⁹². Dabei wird **136** mit einem Überschuss konz. Schwefelsäure bei RT zur Sulfonsäure **137** umgesetzt (Abb. 72).

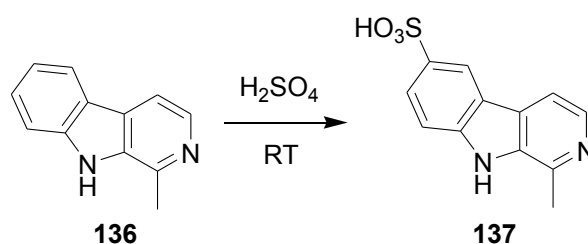


Abb. 72: Sulfonierung von **136** nach MUÑOZ

Daher sollte versucht werden, **82** mit konz. Schwefelsäure in 6-Position zu sulfonieren. Beim Rühren von **82** in konz. Schwefelsäure bei RT konnte jedoch per DC kein Reaktionsfortschritt festgestellt werden. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C und dann weiter auf 75 °C bewirkte ebenfalls keine Reaktion, wohingegen eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 100 °C die allmähliche Bildung eines komplexen Produktgemisches zur Folge hatte. Diese Art der Sulfonierungsreaktion wurde daher nicht weiterverfolgt. Als alternative Methode zur direkten Sulfonierung von **82** mit Schwefelsäure war auch die Umsetzung von **82** mit Chlorsulfonsäure denkbar, wodurch zunächst das betreffende Sulfonsäurechlorid **138** erhalten würde, das dann mit unterschiedlichen Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden umgesetzt werden könnte (Abb. 73).

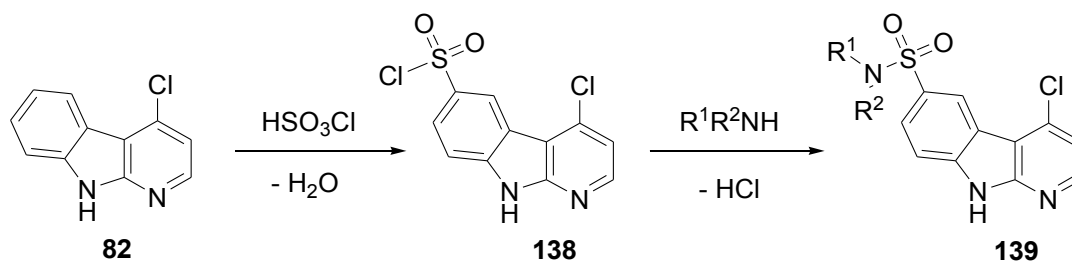


Abb. 73: Synthese von Sulfonamiden aus **82**

Auch für die Chlorsulfonierung von α -Carbolinen existiert kein Beispiel in der Literatur, doch ist bekannt, dass das von NEEF synthetisierte β -Carbolin **140** einer solchen Chlorsulfonierungs-/Aminierungsreaktion leicht zugänglich ist¹⁹³. Dabei wird eine Lösung von **140** in Dichlormethan bei 0 °C mit Chlorsulfonsäure versetzt, 2 h bei 25 °C gerührt, bevor die Aminierung mit wässriger Dimethylaminlösung erfolgt (Abb. 74).

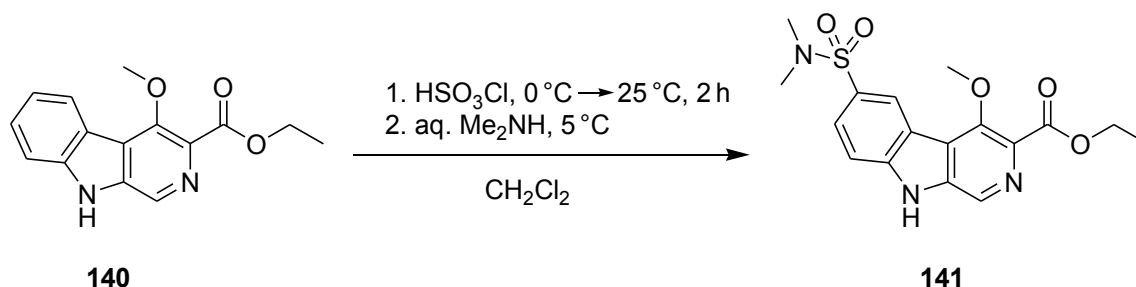


Abb. 74: Chlorsulfonierung des β -Carbolins **140**

Daher wurde zunächst versucht, **82** unter diesen Bedingungen mit Chlorsulfonsäure umzusetzen. Beim Erwärmen von **82** mit Chlorsulfonsäure in Dichlormethan auf 25 °C konnte jedoch per DC keine Reaktion festgestellt werden. Auch ein Erhöhung der Reaktionstemperatur bis zum Rückfluss und eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 6 h änderte an diesem Ergebnis nichts. Offenbar werden drastischere Reaktionsbedingungen benötigt, um die Sulfonsäurechloridgruppe in den Phenylring von **82** einzuführen. Als Beispiel für die Durchführung einer solchen Chlorsulfonierungsreaktion unter drastischeren Bedingungen konnte in der Literatur die selektive Monochlorsulfonierung des Pyrimidoindols **142** mit Chlorsulfonsäure bei 100 °C durch WANG gefunden werden (Abb. 75)¹⁹⁴.

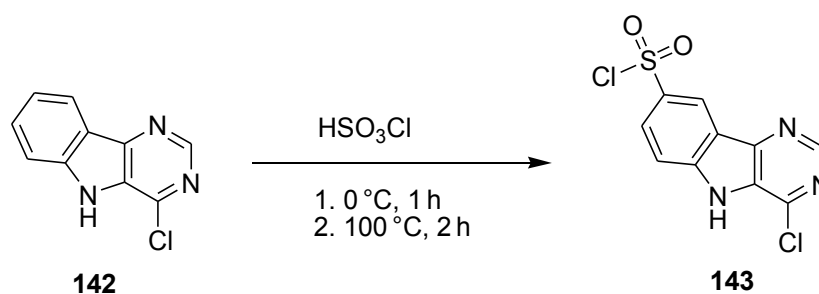


Abb. 75: Chlorsulfonierung von **142** nach WANG

Da das von WANG verwendete Edukt **142** dem 4-Chlor- α -carboline **82** strukturell recht ähnlich ist, wurde als Nächstes versucht, **82** unter den dort verwendeten Bedingungen mit Chlorsulfonsäure zur Reaktion zu bringen. Nachdem **82** für 1 h bei 0 °C gerührt worden war, zeigte die Untersuchung per DC, dass der größte Teil von **82** noch im Reaktionsgemisch vorhanden war, während sich bereits eine kleine Menge eines polareren Produkts gebildet

hatte. Nach dem anschließenden Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 100 °C für 2 h zeigte das DC hingegen die vollständige Umsetzung von **82** zu einem einheitlichen Produkt an. Dieses Produkt wurde isoliert und ohne analytische Charakterisierung mit einem Überschuss *N*-Methylpiperazin umgesetzt, um das entsprechende Sulfonamid zu erhalten. Das auf diese Weise erhaltene Produkt erwies sich jedoch als das 6,8-disubstituierte α -Carbolin **144** (Abb. 76), das angestrebte monosubstituierte Produkt konnte unter diesen Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden.

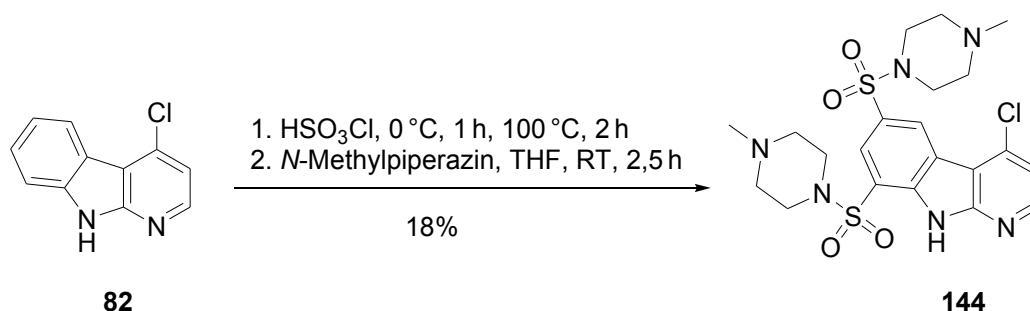


Abb. 76: Synthese des 6,8-disubstituierten α -Carbolins **144**

Um die Bildung des zweifach chloresulfonylierten Produkts **144** nach Möglichkeit zu vermeiden, wurde in den nachfolgenden Umsetzungsversuchen auf das Erhitzen des Reaktionsgemisches verzichtet, stattdessen wurde nach Zugabe der Chloresulfonsäure bis zur vollständigen Umsetzung von **82** bei RT gerührt, dann wurde das entstandene Sulfonsäurechlorid isoliert und das Rohprodukt mit dem jeweiligen Amin weiter umgesetzt. (Abb. 77). Auf diese Weise konnten die in Tab. 12 aufgelisteten Sulfonamide **145a-e** in moderaten Ausbeuten von 35-50 % und hoher Reinheit erhalten werden.

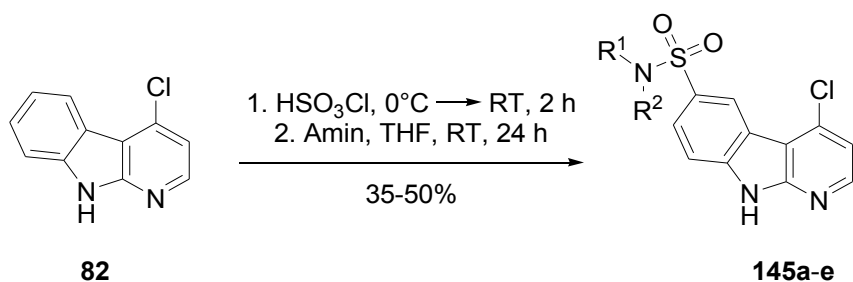


Abb. 77: Synthese der Sulfonamide **145a-e** aus **82**

Amin	Produkt	Amin	Produkt
<i>N</i> -Methylpiperazin	145a	<i>N</i> -2-Hydroxyethylpiperazin	145d
Morpholin	145b	Dimethylamin	145e
Piperazin	145c		

Tab. 12: Ausgehend von **82** synthetisierte Sulfonamide **145a-e**

3.2. Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

3.2.1. Ergebnisse des Kinaseassays

Ein Großteil der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Zielverbindungen wurde in Zusammenarbeit mit der Firma ProQinase GmbH (Freiburg i. Br., www.proqinase.com) auf eine mögliche kinaseinhibitorische Wirkung untersucht. Für diese Untersuchungen wurde der von der ProQinase GmbH entwickelte, radiometrische ³³PanQinase®-Activity-Assay verwendet. In diesem Assay wird ein Peptidsubstrat mit der zu untersuchenden Kinase inkubiert, wobei als Phosphat-Donor radioaktiv markiertes [γ -³³P]-ATP verwendet wird. Mit Hilfe eines Szintillationszählers wird der Einbau von radioaktivem ³³P-Phosphat in das Substrat quantifiziert und damit die Aktivität der Kinase bestimmt. Zur Ermittlung der proteinkinaseinhibitorischen Aktivität der zu untersuchenden Verbindungen wurde der Assay in Gegenwart der jeweiligen Testverbindung in zehn unterschiedlichen Konzentrationen im Bereich von 3 nM bis 100 μ M und zur Kontrolle in Abwesenheit der Testverbindung („high control“) sowie ohne Kinase („low control“) durchgeführt. Anschließend wurde für jede Konzentration die prozentuale Restaktivität der Kinase gemäß der Gleichung 1 berechnet.

$$\text{prozentuale Restaktivität} = \frac{\text{Messwert} - \text{low control}}{\text{high control} - \text{low control}} * 100$$

Gleichung 1: Berechnung der prozentualen Restaktivität

Durch die grafische Auftragung der zehn für eine Substanz erhaltenen Restaktivitätswerte gegen die Substanzkonzentration wurde eine sigmoide Kurve erhalten, aus der dann mit Hilfe der Software *Quattro Workflow* der IC₅₀-Wert (inhibition concentration 50 %) bestimmt wurde. Der IC₅₀-Wert gibt diejenige Konzentration der Testsubstanz an, bei der die halbmaximale Aktivität der jeweiligen Kinase beobachtet wird und gilt als Maß für die Stärke der inhibitorischen Wirkung der Testsubstanz.

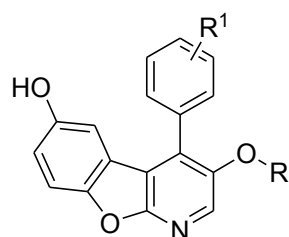
Im Kinaseassay wurde eine repräsentative Auswahl der in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen untersucht: Aus der Gruppe der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene wurden die Vertreter **40a**, **40b** und **40f** sowie **40i-u** getestet, zum Vergleich wurde außerdem das bereits von VOIGT synthetisierte Derivat **34c**¹⁵⁵ getestet. Von den 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorenen wurden die Verbindungen **68a-f** und **68h** untersucht. Aus der Reihe der 3-Benzylamino- α -carboline wurden die Verbindungen **89a-c**, **89e-g**, **89i**, **89k**, und **89l** sowie das 6-Bromderivat **121** getestet. Von den in der 4-Position mit sekundären Amin substituierten α -Carbolinen wurden die drei Vertreter **96c**, **96d** und **100** getestet, von den 4-Phenylamino- α -carbolinen wurden die Substanzen **91a**, **91b**, **91e-j** und **91l-n** untersucht. Die Substanzen wurden an den RTKs PDGFR- β , TIE-2, EGFR, IGF-1-R, VEGFR-2 und

VEGFR-3, sowie an den Serin-/Threoninkinasen CDK1/CycB und GSK-3 β getestet. Die Bestimmung der IC₅₀-Werte erfolgte - außer bei den entsprechend gekennzeichneten Substanzen - durch Doppelbestimmungen. In den folgenden Abschnitten **3.2.1.1.** bis **3.2.1.5.** sind die Ergebnisse dieses Assays nach Substanzgruppen geordnet dargestellt. Die in den entsprechenden Tabellen (Tab. 14, 16, 18, 20 und 22) angegebenen IC₅₀-Werte stellen dabei jeweils den arithmetischen Mittelwert der beiden für eine Substanz ermittelten Einzelwerte dar, ergänzt um die absolute Abweichung der beiden Einzelwerte vom Mittelwert. Die für die Substanzen im Kinaseassay jeweils erhaltenen Einzelwerte sind im Anhang (Tab. 28 und 29) aufgelistet.

3.2.1.1. 3,4-disubstituierte 1-Aza-9-oxafluorene

Die Untersuchung der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene (vgl. Abschnitt **3.1.1.4.**) ergab, dass alle getesteten Vertreter dieser Substanzklasse eine oder mehrere der untersuchten Kinasen mit IC₅₀-Werten im mittleren bis unteren zweistelligen mikromolaren Bereich inhibierten, in einigen Fällen wurde auch der einstellige mikromolare Bereich erreicht (Abb. 78, Tab. 13 und 14). Trotz der großen strukturellen Homogenität innerhalb der Reihe der Testverbindungen konnte kein einheitliches Selektivitätsprofil beobachtet werden, vielmehr scheinen auch geringe strukturelle Veränderungen eine mitunter deutliche Veränderung des Selektivitätsprofils bewirken zu können, wobei sich keine allgemeinen Tendenzen zur Entwicklung der inhibitorischen Aktivität gegenüber einzelnen Kinasen in Abhängigkeit von Art und Position des Substituenten erkennen lassen. Auffällig ist jedoch, dass die meisten der Verbindungen - mit Ausnahme von **40f** - die RTK EGFR recht potent hemmten. An dieser Kinase erreichten die meisten Substanzen einstellige mikromolare IC₅₀-Werte und unterschritten den IC₅₀-Wert von **34c** deutlich. Das zweifach chloresubstituierte Derivat **40s** erreicht dabei mit einem IC₅₀-Wert von 0,969 \pm 0,097 μ M den submikromolaren Bereich.

Betrachtet man die Testergebnisse für die Substanzen **40** insgesamt, so kann man feststellen, dass durch die Einführung von Chlor- und Methoxygruppen in den 3-Benzoyloxy- und den 4-Phenylrest von **34c** sowie durch die Ersetzung des 3-Benzoyloxyrests durch aliphatische Ether zum Teil eine deutliche Verbesserung der inhibitorischen Potenz gegenüber der Stammverbindung **34c** erreicht werden konnte. So konnte die inhibitorische Wirkung gegenüber EGFR, gemessen am IC₅₀-Wert, um etwa Faktor 50 gesteigert werden - von 49,1 μ M im Fall von **34c** auf 0,969 \pm 0,097 μ M im Fall von **40s**. Allerdings muss auch festgestellt werden, dass mit dieser Steigerung der inhibitorischen Potenz keine entsprechende Steigerung der Kinaseselektivität einherging.



34c, 40a-u

Abb. 78: Substanzen **34c** und **40a-u**

R	R ₁	Substanz
Bn	H	34c
<i>n</i> -Pr	H	40a
<i>n</i> -Bu	H	40b
Bn	4-OMe	40f
3-Cl-Bn	H	40i
3-Cl-Bn	4-OMe	40j
4-Cl-Bn	H	40k
4-Cl-Bn	4-OMe	40l
Bn	3-OMe	40m
Bn	3-Cl	40n
Bn	4-Cl	40o
3-Cl-Bn	3-OMe	40p
4-Cl-Bn	3-OMe	40q
3-Cl-Bn	3-Cl	40r
3-Cl-Bn	4-Cl	40s
4-Cl-Bn	3-Cl	40t
4-Cl-Bn	4-Cl	40u

Tab. 13: Substitutionsmuster von **34c** und **40a-u**

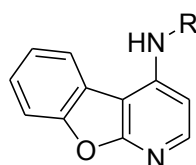
	IC ₅₀ -Werte [µM]							
	CDK1/CycB	GSK-3β	PDGFR-β	TIE-2	EGFR	IGF-1-R	VEGFR-2	VEGFR-3
34c	> 100	> 100	> 100	> 100	49,1 [*]	> 100	58,0 ± 14,4	76,8 ± 11,2
40a	37,3 ± 7,9	14,7 ± 3,3	18,9 ± 7,22	13,7 ± 0,8	14,4 ± 0,1	10,2 ± 0,2	6,65 ± 1,55	7,08 ± 0,97
40b	16,1 ± 0,2	25,2 ± 10,9	10,4 ± 1,4	30,7 ± 4,1	27,7 ± 5,05	11,7 ± 0,4	5,17 ± 0,02	5,04 ± 0,12
40f	> 100	> 100	75,0 ± 2,4	> 100	64,8 [*]	> 100	> 100	84,5 ± 9,4
40i	7,17 ± 0,47	> 100	1,05 ± 0,19	8,22 ± 0,24	2,69 ± 0,06	99,4 ± 1,0	5,22 ± 1,70	5,18 ± 1,19
40j	> 100	> 100	> 100	26,3 ± 2,6	8,22 [*]	> 100	15,5 ± 0,5	> 100
40k	8,45 ± 3,07	> 100	16,2 ± 1,3	9,9 ± 0,5	2,68 ± 0,02	> 100	3,71 ± 0,33	4,22 ± 0,98
40l	>100	>100	>100	>100	23,6 [*]	>100	>100	>100
40m	> 100	> 100	72,9 ± 15,2	28,5 ± 4,13	19,1 [*]	88,6 ± 12,6	35,1 ± 1,0	29,4 ± 4,0
40n	17,3 ± 4,4	11,1 ± 0,6	40,9 ± 12,5	31,9 ± 3,1	9,82 ± 5,33	> 100	> 100	> 100
40o	> 100	> 100	71,0 ± 3,1	54,1 ± 9,2	18,9 ± 1,7	> 100	51,6 ± 7,4	> 100
40p	> 100	> 100	54,5 ± 3,4	37,2 ± 1,1	10,7 [*]	> 100	> 100	> 100
40q	> 100	98,4 [*]	59,8 ± 0,9	22,3 ± 0,2	12,8 [*]	> 100	> 100	84,2 ± 0,3
40r	10,6 ± 0,1	13,5 ± 0,3	20,9 ± 3,8	18,3 ± 0,9	7,34 ± 2,94	26,1 ± 0,3	> 100	91,5 ± 22,3
40s	> 100	> 100	4,81 ± 1,15	15,0 ± 8,3	0,969 ± 0,097	1,03 ± 0,01	1,03 ± 0,08	1,42 ± 0,48
40t	1,49 ± 0,51	23,4 ± 0,4	10,2 ± 0,2	7,61 ± 1,89	1,27 ± 0,03	1,37 ± 0,23	4,25 ± 3,28	1,76 ± 0,26
40u	6,35 ± 1,62	> 100	> 100	3,50 ± 0,02	2,87 ± 0,04	6,04 ± 0,02	7,62 ± 2,49	9,86 ± 2,06

Tab. 14: Ergebnisse der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene **34c** und **40a-u**

* = Messung wurde nur einmal durchgeführt

3.2.1.2. 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorene

Die sieben untersuchten 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorene (vgl. Abschnitt 3.1.3.4.) zeigten in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der 4-Benzylaminoseitenkette unterschiedliche Hemmeigenschaften. Die unsubstituierte Stammverbindung aus der Reihe der 4-benzylaminosubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene, **68a**, wies eine relativ starke Hemmung der Kinasen CDK1/CycB, EGFR, IGF-1-R, VEGFR-2 und VEGFR-3 auf (Abb. 79, Tab. 15 und 16). Diese wurden mit IC_{50} -Werten im einstelligen mikromolaren Bereich inhibiert, während die Aktivität an PDGFR- β und TIE-2 etwas schwächer ausfiel und GSK-3 β von **68a** gar nicht gehemmt wurde. Dieses Selektivitätsprofil wurde durch die Einführung eines Chlorsubstituenten in die Benzylseitenkette (**68e** und **68f**) erheblich verändert, wobei sich auch die Position des Chlorsubstituenten stark auf die Hemmeigenschaften auswirkte: Das 3-chlorbenzylaminosubstituierte Derivat **68e** zeigte nur noch bei drei Kinasen - CDK1/CycB, GSK-3 β und IGF-1-R - eine Hemmung, wobei IGF-1-R am stärksten inhibiert wurde.



68a-h

Abb.79: Substanzen **68a-h**

R	Substanz
Bn	68a
2-Phenylethyl	68b
1-(Naphthyl)methyl	68c
4-OMe-Bn	68d
3-Cl-Bn	68e
4-Cl-Bn	68f
3-Picolyl	68h

Tab. 15: Substitutionsmuster von **68a-h**

	IC_{50} -Werte [μ M]							
	CDK1/CycB	GSK-3 β	PDGFR- β	TIE-2	EGFR	IGF-1-R	VEGFR-2	VEGFR-3
68a	8,04 \pm 0,05	>100	19,8 \pm 0,2	16,0 \pm 5,7	2,11 \pm 0,147	2,59 \pm 0,04	2,57 \pm 0,35	3,32 \pm 0,37
68b	>100	>100	69,7 \pm 36,3	>100	12,4 \pm 0,6	14,7 \pm 2,2	10,9 \pm 0,6	2,83 \pm 0,88
68c	13,4 \pm 4,3	>100	13,3 \pm 0,6	8,35 \pm 0,02	2,45 \pm 0,145	3,98 \pm 0,317	1,62 \pm 0,03	3,31 \pm 0,19
68d	13,8 \pm 10,7	>100	>100	>100	1,43 \pm 0,13	1,03 \pm 0,03	>100	>100
68e	36,3 \pm 1,0	22,5 \pm 3,5	>100	>100	>100	4,03 \pm 1,77	>100	>100
68f	3,14 \pm 0,54	>100	5,86 \pm 0,33	3,29 \pm 0,38	1,80 \pm 0,08	0,799 \pm 0,031	0,988 \pm 0,159	2,07 \pm 0,227
68h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

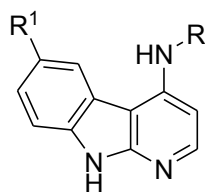
Tab. 16: Ergebnisse der 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorene **68a-h**

Befand sich der Chlorsubstituent hingegen in der 4-Position des Benzylrests (**68f**), konnte keine Inhibition von CDK1/CycB und GSK-3 β mehr festgestellt werden, während alle anderen Kinasen durch **68f** etwas stärker gehemmt wurden als durch **68a**. Besonders ausgeprägt war die Wirkungsverstärkung an den Kinasen IGF-1-R, die mit einem IC_{50} -Wert von 799 \pm 31 nM gehemmt wurde, und VEGFR-2, die mit einem IC_{50} -Wert von 988 \pm 159 nM

gehemmt wurde. Damit wies **68f** in der Gruppe der 4-benzylaminosubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene die stärksten kinaseinhibitorischen Eigenschaften auf. Das 4-Methoxybenzylderivat **68d** zeigte ebenfalls eine relativ starke Hemmung von IGF-1-R und EGFR, die mit IC_{50} -Werten von $1,03 \pm 0,03 \mu\text{M}$ bzw. $1,43 \pm 0,13 \mu\text{M}$ inhibiert wurden. Die Vergrößerung des Benzylsubstituenten zum 1-Naphthylmethylrest (**68c**) beeinflusste das Selektivitätsprofil hingegen kaum. Die Verlängerung der Benzylseitenkette um eine Methylengruppe (**68b**) führte zu einem deutlichen Verlust der Hemmung von CDK1/CycB, PDGFR- β und TIE-2, während die inhibitorische Wirkung an den übrigen Kinasen nur leicht abgeschwächt wurde. Die Ersetzung des Benzylrests durch einen 3-Picolylrest (**68h**) schließlich führte zum vollständigen Verlust der Wirkung an allen untersuchten Kinasen.

3.2.1.3. 4-Benzylamino- α -carboline

Die neun untersuchten 4-Benzylamino- α -carboline (vgl. Abschnitt **3.1.3.9.**) und das 6-Bromderivat **121** (vgl. Abschnitt **3.1.3.12.3.**) wiesen zum Teil erheblich stärkere Inhibitionseigenschaften auf als die korrespondierenden 1-Aza-9-oxafluorene. Das 4-Benzylamino- α -carbolin **89a** hemmte die drei Kinasen EGFR, VEGFR-2 und VEGFR-3 mit IC_{50} -Werten im dreistelligen nanomolaren Bereich, wohingegen die Affinität von **89a** zu den fünf anderen Kinasen wesentlich geringer war. Hier lagen die IC_{50} -Werte durchweg im zweistelligen mikromolaren Bereich (Abb. 80, Tab. 17 und 18). Der direkte Vergleich von **89a** mit dem entsprechenden 1-Aza-9-oxafluoren **68a** (vgl. Tab. 16) macht deutlich, dass die NH-Funktion in der Position 9 des α -Carbolins essentiell für die potente Inhibition von EGFR und VEGFR-2/3 ist. Es ist zu vermuten, dass diese NH-Funktion eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung zu einem Aminosäurerest der hinge-Region der ATP-Bindungstasche dieser Kinasen eingeht und so für eine festere Bindung des Inhibitors an die jeweilige Kinase sorgt. Dies scheint jedoch nicht für alle Kinasen zu gelten, schließlich war die Affinität von **89a** zu den Kinasen PDGFR- β und IGF-1-R sogar niedriger als diejenige von **68a**. Die Ersetzung der Benzylaminogruppe durch 3-Picolylamin (**89i**) führte - ähnlich wie im Fall des entsprechenden 1-Aza-9-oxafluorens **68h** - zu einem deutlichen Verlust der Bindungsaffinität, allerdings nur für sechs der acht untersuchten Kinasen (CDK1/CycB, GSK-3 β , PDGFR- β , EGFR und VEGFR-2/3), während an TIE-2 und IGF-1-R eine Zunahme der Hemmwirkung (Abnahme des IC_{50} -Werts) um mehr als Faktor 2 zu verzeichnen war.



89a-I, 121

Abb. 80: Substanzen **89a-I** und **121**

R	R ₁	Substanz
Bn	H	89a
2-Phenylethyl	H	89b
1-(Naphthyl)methyl	H	89c
4-OMe-Bn	H	89e
3-Cl-Bn	H	89f
4-Cl-Bn	H	89g
3-Picolyl	H	89i
D(+)- α -Methylbenzyl	H	89k
L(-)- α -Methylbenzyl	H	89l
Bn	Br	121

Tab. 17: Substitutionsmuster von **89a-I** und **121**

	IC ₅₀ -Werte [μ M]							
	CDK1/CycB	GSK-3 β	PDGFR- β	TIE-2	EGFR	IGF-1-R	VEGFR-2	VEGFR-3
89a	34,2 \pm 2,2	79,7 \pm 16,5	90,0 \pm 34,6	35,3 \pm 10,9	0,317 \pm 0,001	54,5 \pm 1,9	0,280 \pm 0,028	0,614 \pm 0,028
89b	13,6 \pm 6,4	39,7 \pm 29,4	9,07 \pm 0,64	3,97 \pm 0,13	1,63 \pm 0,02	1,26 \pm 0,14	3,48 \pm 0,50	7,18 \pm 2,50
89c	27,9 \pm 14,6	> 100	9,07 \pm 4,22	1,73 \pm 0,06	1,29 \pm 0,11	1,02 \pm 0,08	2,24 \pm 0,49	2,11 \pm 0,13
89e	9,45 \pm 5,55	> 100	3,57 \pm 0,14	1,73 \pm 0,06	1,63 \pm 0,15	9,35 \pm 0,18	2,12 \pm 0,26	2,30 \pm 1,00
89f	41,6 \pm 27,0	> 100	13,4 \pm 8,6	4,29 \pm 0,31	0,358 \pm 0,012	1,22 \pm 0,06	0,560 \pm 0,024	2,34 \pm 0,67
89g	51,9 \pm 21,6	> 100	> 100	15,2 \pm 0,7	5,09 \pm 0,09	3,02 \pm 0,01	> 100	> 100
89i	> 100	> 100	> 100	13,7 \pm 4,3	13,7 \pm 2,3	23,9 \pm 3,2	22,4 \pm 2,1	21,1 \pm 1,1
89k	14,1 \pm 3,7	24,3 \pm 13,4	7,81 \pm 0,79	4,22 \pm 0,06	3,04 \pm 0,04	2,94 \pm 0,23	6,90 \pm 0,27	0,956 \pm 0,264
89l	13,5 \pm 3,0	> 100	6,08 \pm 0,03	7,72 \pm 0,29	0,110 \pm 0,031	5,39 \pm 0,25	0,135 \pm 0,019	0,0364 \pm 0,0071
121	4,78 \pm 0,06	> 100	2,03 \pm 0,04	4,00 \pm 1,04	0,157 \pm 0,022	0,236 \pm 0,066	2,74 \pm 1,17	4,87 \pm 2,17

Tab. 18: Ergebnisse der 4-Benzylamino- α -carboline **89a-I** und **121**

Die Verlängerung des Verbindungselements zwischen dem α -Carbolingrundkörper und dem Phenylring der Seitenkette um eine Methylengruppe (**89b**) und die Vergrößerung dieses Phenylrings zu einem Naphthylring (**89c**) führten zu einer Verminderung der Wirkung an EGFR und VEGFR-2/3 und gleichzeitig zu einer deutlichen Verstärkung der Inhibition der übrigen Kinasen. Beide Strukturvariationen bewirkten also auch hier einen weitgehenden Verlust der Selektivität. Einen ähnlichen Effekt hatte auch die Einführung einer Methoxygruppe in die 4-Position des Benzylsubstituenten (**89e**). Die Einführung eines Chlorsubstituenten in den Phenylring der Benzylseitenkette hatte je nach Position des Substituenten unterschiedliche Auswirkungen: Während das 3-chlorsubstituierte Derivat **89f** noch eine relativ starke Hemmung von EGFR und VEGFR-2 zeigte, führte die Einführung eines Chlorsubstituenten in die 4-Position (**89g**) zu einem deutlicheren Verlust der Hemmung von EGFR und zu einem vollständigen Verlust der Inhibition von VEGFR-2 und VEGFR-3. In beiden Fällen wurde allerdings auch eine Abnahme der Selektivität beobachtet, weil parallel

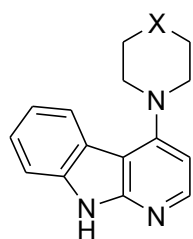
zur Abschwächung der Hemmwirkung an EGFR und VEGFR-2/3 eine Zunahme der Aktivität an TIE-2, IGF-1-R und – im Fall von **89f** – auch an PDGFR- β beobachtet wurde.

Auch bei der Einführung einer Methylgruppe in die Methylengruppe der Benzylseitenkette konnte je nach stereochemischer Orientierung dieses Substituenten ein unterschiedlicher Effekt auf die Bindungsaffinität des jeweiligen α -Carbolins beobachtet werden: Während das (S)-1-phenylethyl-substituierte α -Carbolin **89i** eine deutliche Steigerung der Hemmung von EGFR, VEGFR-2 und vor allem VEGFR-3 aufwies – an der letztgenannten Kinase erreichte der IC₅₀-Wert den sehr niedrigen Wert von 36 ± 7 nM –, zeigte das entsprechende R-Enantiomer **89k** an diesen drei Kinasen eine deutlich geringere Hemmwirkung als **89a**. Die Ursache für die gegenteiligen Effekte ist vermutlich in einer unvorteilhaften Interaktion der Methylgruppe von **89k** mit der Seitenkette der Gatekeeper-Aminosäure der Kinasen zu sehen, während bei der in **89i** anders orientierten Methylgruppe dieses Problem nicht auftritt und diese Gruppe möglicherweise durch zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen zu einer Erhöhung der Bindungsaffinität beiträgt (vgl. Diskussion der Dockingergebnisse in Abschnitt 3.3.).

Das zu **89a** korrespondierende 6-Bromderivat **121** wies im Vergleich zu diesem eine um etwa Faktor 2 gesteigerte Affinität zu EGFR auf und war damit nur wenig schwächer als **89i**. Auffallend war jedoch, dass **121** eine wesentlich geringere Affinität zu VEGFR-2 und VEGFR-3 als **89a** aufwies, jedoch anders als dieses IGF-1-R stark hemmte. Die Affinität von **121** zu den drei Kinasen CDK1/CycB, PDGFR- β und TIE-2 war ebenfalls höher als im Fall von **89a**, hier erreichte der IC₅₀-Wert den nanomolaren Bereich jedoch nicht. Damit kann **121** als potenter dualer Inhibitor der beiden RTKs EGFR und IGF-1-R gelten. Eine simultane Inhibition dieser beiden RTKs könnte von Interesse für die Therapie von Tumoren sein, die EGFR überexprimieren, weil bekannt ist, dass EGFR zum Rezeptor-“Crosstalk“ mit IGF-1-R befähigt ist und diese Verschaltung von EGFR mit IGF-1-R eine Hauptursache der Resistenz von EGFR-überexprimierenden Tumorzellen gegen EGFR-selektive Kinaseinhibitoren darstellt¹⁹⁵. Die gleichzeitige Inhibition beider Rezeptor-Tyrosinkinase könnte daher helfen, die Ausbildung dieser Resistenz zu verhindern. Die deutliche Verschiebung der Inhibitorselektivität durch die Einführung des 6-Bromsubstituenten ist allerdings erstaunlich, weil auf Grund der strukturellen Vorüberlegungen (vgl. Beschreibung der ATP-Bindungstasche in Abschnitt 1.4.) eigentlich zu erwarten gewesen wäre, dass die Einführung eines relativ kleinen Substituenten in die 6-Position des α -Carbolingrundkörpers, die von den Aminosäureresten der ATP-Bindungstasche abgewandt ist, keinen großen Einfluss auf die pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanz haben sollte.

3.2.1.4. Mit sekundären Aminen substituierte α -Carboline

Die drei in der 4-Position mit sekundären Aminen substituierten α -Carboline **96c**, **96d** und **100** (vgl. Abschnitt 3.1.3.11.) zeigten eine wesentlich schwächere Hemmung der untersuchten Kinasen als die 4-Benzylaminosubstituierten Derivate. Während für das mit γ -Pipicolin substituierte α -Carbolin **96c** keinerlei Inhibition der acht Kinasen beobachtet werden konnte, zeigten das mit 2-Hydroxyethylpiperazin substituierte Derivat **96d** und das mit 1-Benzylpiperazin substituierte Derivat **100** eine moderate Hemmung von jeweils sieben der acht untersuchten Kinasen (Abb. 81, Tab. 19 und 20).



96c, 96d, 100

X	Substanz
CH-Me	96c
N-(CH ₂) ₂ -OH	96d
N-Bn	100

Tab. 19: Substitutionsmuster von **96c**, **96d** und **100**

Abb. 81: Substanzen **96c**, **96d** und **100**

	IC ₅₀ -Werte [μ M]							
	CDK1/CycB	GSK-3 β	PDGFR- β	TIE-2	EGFR	IGF-1-R	VEGFR-2	VEGFR-3
96c	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
96d	25,3 \pm 10,2	79,7 \pm 29,4	41,7 \pm 4,6	19,3 \pm 2,8	>100	56,6 \pm 2,7	10,8 \pm 1,2	7,09 \pm 0,39
100	23,4 \pm 3,4	>100	10,2 \pm 0,0	8,65 \pm 0,25	4,56 \pm 0,42	3,40 \pm 0,31	8,91 \pm 0,07	8,91 \pm 1,45

Tab. 20: Ergebnisse der mit sekundären Aminen substituierten α -Carboline **96c**, **96d** und **100**

Diese Ergebnisse zeigen klar, dass die Adressierung der hydrophoben Tasche mit einem aromatischen (Benzyl-)Substituenten für eine starke Hemmung der untersuchten Kinasen - zumindest bei Nutzung des α -CarbolinGrundgerüsts – unabdingbar ist.

3.2.1.5. 4-Phenylamino- α -carboline

Bei der Untersuchung der elf 4-Phenylamino- α -carboline (vgl. Abschnitt 3.1.3.10.) war bei den meisten Derivaten eine sehr ausgeprägte Hemmung einzelner Kinasen zu verzeichnen (Abb. 82, Tab. 21 und 22). Das 3-methoxyphenylsubstituierte Derivat **91a** zeigte eine starke Inhibition von EGFR, VEGFR-2 und VEGFR-3, während es CDK1/CycB, PDGFR- β und IGF-1-R wesentlich schwächer und GSK-3 β und TIE-2 gar nicht hemmte. Das Selektivitätsprofil von **91a** ähnelte damit den Profilen der drei 4-Benzylamino- α -carboline **89a**, **89f** und **89i**.

Befand sich die Methoxygruppe in der 4-Position des Phenylrings (**91b**), so wurde keine Inhibition der fünf Kinasen CDK1/CycB, GSK-3 β , PDGFR- β , TIE-2 und IGF-1-R mehr beobachtet. Auch wies **91b** eine gegenüber **91a** um etwa Faktor 100 verminderte Affinität zu EGFR auf, wohingegen die Affinität zu VEGFR-2 und VEGFR-3 nur geringfügig niedriger ausfiel. Damit stellt **91b** einen potenten und zugleich selektiven Inhibitor der beiden VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase dar.

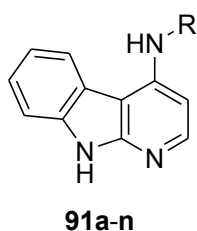


Abb. 82: Substanzen **91a-n**

R	Substanz
3-OMe-Ph	91a
4-OMe-Ph	91b
3-Cl-Ph	91e
4-Cl-Ph	91f
1-Naphthyl	91g
2-Naphthyl	91h
3-OH-Ph	91i
3-CF ₃ -Ph	91j
3-Cl-4-Me-Ph	91l
3-Cl-4-F-Ph	91m
3-SMe-Ph	91n

Tab. 21: Substitutionsmuster von **91a-n**

	IC ₅₀ -Werte [μM]							
	CDK1/CycB	GSK-3 β	PDGFR- β	TIE-2	EGFR	IGF-1-R	VEGFR-2	VEGFR-3
91a	> 100	>100	17,9 ± 2,9	>100	0,241 ± 0,019	17,9 ± 3,0	0,098 ± 0,001	0,100 ± 0,002
91b	>100	>100	>100	>100	23,6 ± 1,5	>100	0,143 ± 0,018	0,145 ± 0,034
91e	> 100	>100	47,6 ± 1,9	>100	0,042 ± 0,009	10,8 ± 3,0	0,268 ± 0,019	0,461 ± 0,027
91f	23,7 ± 0,4	25,5 ± 2,0	40,7 ± 6,7	>100	0,244 ± 0,031	11,1 ± 0,5	0,052 ± 0,006	0,174 ± 0,039
91g	23,4 ± 9,7	38,6 ± 0,9	4,05 ± 0,71	1,88 ± 0,07	0,232 ± 0,006	23,8 ± 1,0	0,126 ± 0,005	0,238 ± 0,010
91h	14,0 ± 2,6	>100	6,12 ± 0,16	21,0 ± 2,1	0,380 ± 0,024	3,06 ± 1,71	0,107 ± 0,018	0,245 ± 0,044
91i	14,9 ± 12,3	26,6 ± 2,6	0,242 ± 0,044	0,423 ± 0,059	0,194 ± 0,010	16,1 ± 0,1	0,0042 ± 0,0002	0,0089 ± 0,0020
91j	12,3 ± 4,6	> 100	19,7 ± 6,8	15,2 ± 0,2	1,03 ± 0,24	3,35 ± 0,40	18,0 ± 15,3	> 100
91l	>100	>100	>100	>100	0,085 ± 0,015	>100	0,041 ± 0,001	0,150 ± 0,050
91m	>100	>100	>100	>100	0,069 ± 0,009	4,50 ± 0,72	0,385 ± 0,038	1,75 ± 0,25
91n	64,6 ± 16,4	36,0 ± 0,8	30,2 ± 6,6	25,9 ± 12,8	1,25 ± 0,04	5,82 ± 0,92	4,58 ± 0,70	6,44 ± 0,42

Tab. 22: Ergebnisse der 4-Phenylamino- α -carboline **91a-n**

Die chloresubstituierten Derivate **91e** und **91f** wiesen eine ähnliche Präferenz für EGFR und VEGFR-2/3 wie **91a** auf, wobei auch hier Unterschiede zwischen den beiden Regioisomeren festgestellt werden konnten: Während das 3-chloresubstituierte Derivat **91e** EGFR deutlich stärker hemmte als VEGFR-2 und VEGFR-3, inhibierte sein 4-chloresubstituiertes Pendant **91f** VEGFR-3 und vor allem VEGFR-2 deutlich stärker als dies bei **91e** der Fall war, wohingegen die Aktivität an EGFR etwas schwächer ausfiel. Die übrigen untersuchten Kinasen wurden von beiden Substanzen deutlich weniger beeinflusst als EGFR und VEGFR-

2/3. Die beiden naphthylaminosubstituierten Verbindungen **91g** und **91h** besaßen ein ähnliches Selektivitätsprofil wie **91f**, auch hier wurde der größte inhibitorische Effekt an VEGFR-2 erzielt, und auch VEGFR-3 und EGFR wurden mit IC₅₀-Werten im nanomolaren Bereich gehemmt, während alle anderen Kinasen wesentlich schwächer inhibiert wurden.

Eine deutliche Verstärkung der inhibitorischen Wirkung konnte durch die Einführung der Hydroxylgruppe in die 3-Position des Phenylrings erzielt werden: Das entsprechend substituierte Derivat **91i** inhibierte VEGFR-2 und VEGFR-3 mit den außerordentlich niedrigen IC₅₀-Werten von $4,2 \pm 0,2$ nM bzw. $8,9 \pm 2,0$ nM. Auch EGFR wurde mit einem IC₅₀-Wert von 194 ± 10 nM durch **91i** stark gehemmt. Außerdem wies **91i** als einzige der untersuchten Verbindungen auch eine starke Affinität zu PDGFR- β und TIE-2 auf, auch diese wurden mit IC₅₀-Werten im nanomolaren Bereich inhibiert.

Das Derivat **91l**, dessen 4-Phenylaminorest in 3-Position einen Chlorsubstituenten und in 4-Position eine Methylgruppe trägt, zeigte eine ähnlich starke Hemmung der drei Kinasen EGFR, VEGFR-2 und VEGFR-3, wobei keinerlei Aktivität gegenüber den anderen fünf Kinasen beobachtet wurde.

Etwas schwächer ausgeprägt war diese Selektivität bei dem mit 3-Chlor-4-fluorphenylamin substituierten Derivat **91m**, dieses zeigte neben der Aktivität gegenüber EGFR und VEGFR-2 und -3 auch eine deutliche Hemmung von IGF-1-R. Auch war die Wirkung von **91m** auf VEGFR-3 mit einem IC₅₀-Wert von $1,75 \pm 0,25$ μ M etwas schwächer als bei den zuvor besprochenen Inhibitoren. Die beiden Derivate **91j** und **91n** schließlich, deren 4-Phenylaminorest in der 3-Position mit einem Mercaptomethyl- bzw. Trifluormethylrest substituiert ist, wiesen eine wesentlich geringere inhibitorische Aktivität gegenüber EGFR, VEGFR-2 und VEGFR-3 auf als alle anderen 4-Phenylamino- α -carboline und zeigten an keiner der untersuchten Kinasen mehr eine Hemmung mit IC₅₀-Werten im nanomolaren Bereich.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit den α -Carbolinderivaten **89a**, **89l**, **91a**, **91e-i** sowie **91l** und **91m** potente Inhibitoren der drei Rezeptor-Tyrosinkinasen EGFR, VEGFR-2 und VEGFR-3 identifiziert werden konnten. Auf Grund dieses Selektivitätsprofils dürfte der Einsatz der α -Carbolinderivate in der Tumorthherapie von Interesse sein, da sie mit EGFR eine Kinase inhibieren, die für die Proliferation der Krebszellen wesentlich ist, während VEGFR-2 und VEGFR-3 die wesentlichen Triebfedern der Angiogenese bzw. der Lymphangiogenese darstellen. Somit sollten die oben genannten α -Carbolinderivate die Möglichkeit bieten, simultan in zwei unterschiedliche Wege der Tumorprogression therapeutisch eingreifen zu können.

Zur Zeit befindet sich noch kein Multikinaseinhibitor auf dem Markt, der sowohl EGFR als auch VEGFR-2 und VEGFR-3 adressiert. Allerdings wird derzeit ein potenter Inhibitor dieser

drei Kinasen, das 4-Anilinochinazolin Vandetanib **7**, in klinischen Studien untersucht (vgl. Abschnitt **1.2.2.**). Vandetanib weist gegenüber den drei Kinasen IC_{50} -Werte im zwei- bis dreistelligen nanomolaren Bereich auf (EGFR: $IC_{50} = 500$ nM; VEGFR-2: $IC_{50} = 40$ nM; VEGFR-3: $IC_{50} = 110$ nM)¹⁹⁶. Damit ist seine inhibitorische Potenz gegenüber den drei Kinasen geringer als die des potentesten Vertreters der hier dargestellten 4-Phenylamino- α -carboline, dem 3-Hydroxyphenylaminoderivat **91i** (EGFR: $IC_{50} = 194 \pm 10$ nM; VEGFR-2: $IC_{50} = 4,2 \pm 0,2$ nM; VEGFR-3: $IC_{50} = 8,9 \pm 2,0$ nM). Vergleicht man die Aktivität von **91i** mit den beiden bereits zugelassenen Multikinaseinhibitoren - die allerdings andere Selektivitätsprofile als **91i** aufweisen - , so stellt man fest, dass **91i** VEGFR-2 und VEGFR-3 stärker hemmt als Sorafenib **21** (VEGFR-2: $IC_{50} = 90$ nM; VEGFR-3: $IC_{50} = 20$ nM)^{97a}, und seine Aktivität gegenüber VEGFR-2 derjenigen von Sunitinib **20** (VEGFR-2: $K_i = 9$ nM, keine Hemmung von VEGFR-3 beschrieben)¹⁹⁷ in etwa entspricht (vgl. Abschnitte **1.2.5.** und **1.2.6.**).

3.2.2. Ergebnisse des 60-Cell-Line-Screenings

Einige der in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen wurden im Rahmen des 60-Cell-Line-Screenings des Developmental Therapeutics Programs (DTP) des National Cancer Institutes (NCI, Bethesda, MD, USA) auf eine mögliche zytostatische Wirkung an humanen Tumorzelllinien untersucht. Die vom NCI auf der Grundlage der im Kinaseassay beobachteten Aktivität ausgewählten Substanzen sind in Abb. 83 dargestellt.

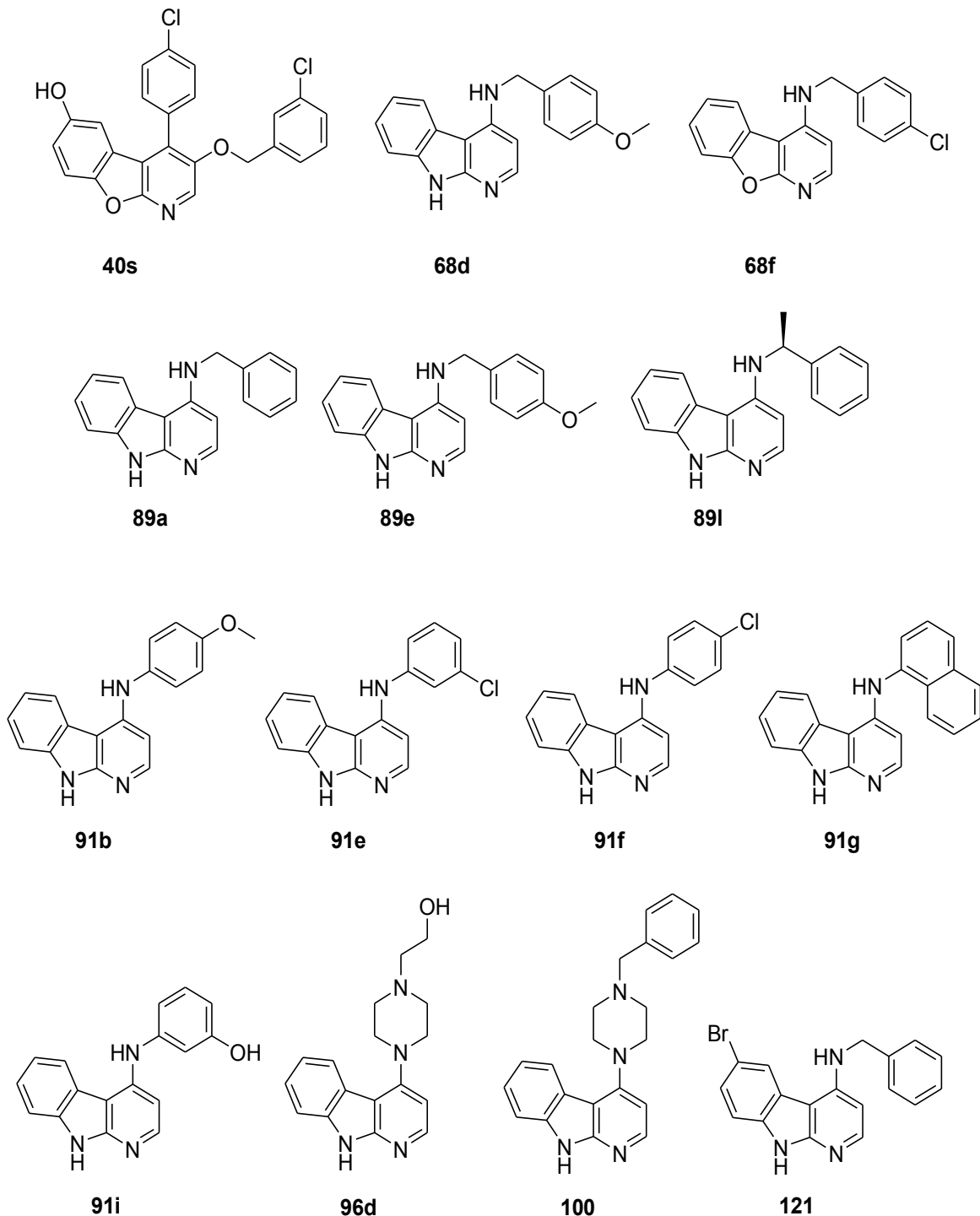


Abb. 83: Vom NCI für das 60-Cell-Line-Screening ausgewählte Substanzen

Das 60-Cell-Line-Screening des NCI umfasst 60 verschiedene Tumorzelllinien, die neun unterschiedlichen Organen bzw. Tumorarten entstammen (Lunge, Dickdarm, Brustdrüse, Ovarien, Niere, Prostata, ZNS, sowie Melanom und Leukämie). Das Screening besteht aus zwei Stufen: In der ersten Stufe des Screenings, dem One-Dose-Screening, werden Zellen jeder Zelllinie für 48 h mit der jeweiligen Testsubstanz in einer Konzentration von 10 μM inkubiert. Anschließend wird das zwischenzeitliche Wachstum der Zellen jeder Zelllinie bestimmt und zum Wachstum der Zelllinie ohne Inhibitor (Kontrolle) in Bezug gesetzt. Diese Relation wird als prozentualer Wert (Growth Percent) angegeben. Dabei bedeutet ein Wert von weniger als 100, dass die Substanz eine hemmende Wirkung auf das Wachstum der jeweiligen Zelllinie ausübt, wohingegen ein Wert von mehr als 100 auf eine wachstumsstimulierende Wirkung hinweist. Ist der Wert negativ, so bedeutet dies, dass die Zellzahl während der Inkubation mit der Testsubstanz geschrumpft ist und die Testsubstanz auf die Zellen der jeweiligen Zelllinie somit einen zytotoxischen Effekt ausübt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Wirkung auf die einzelnen Zelllinien wird außer dem Growth-Percent-Wert auch die mittlere Zellwachstumsrate (Mean Growth Percent) angegeben, die den Mittelwert der Growth-Percent-Werte repräsentiert. Zur Erleichterung der Auswertung und zur anschaulichen Darstellung der Testergebnisse werden der Mean-Growth-Percent-Wert und die Abweichung der Growth-Percent-Werte der einzelnen Zelllinie von diesem Wert in einem Balkendiagramm dargestellt. In Abb. 84 ist exemplarisch das Balkendiagramm des One-Dose-Screenings von Verbindung **91i** abgebildet. In diesem Diagramm bildet der Mean-Growth-Percent-Wert die zentrale senkrechte Achse des Diagramms. Nach rechts weisende Balken zeigen an, dass die jeweilige Zelllinie sensitiver gegenüber der Testsubstanz ist als der Durchschnitt, nach links zeigende Balken stehen dementsprechend für eine geringere Empfindlichkeit der betreffenden Zelllinie. Die Länge der Balken ist dabei der Größe der Abweichung des jeweiligen Wertes vom Mittelwert proportional. Anhand der in der ersten Stufe des Screenings erhaltenen Daten entscheidet das NCI, ob die jeweilige Testsubstanz in der nächsten Screeningstufe, dem Five-Dose-Screening, untersucht wird. Ist die Entscheidung positiv, so wird die Testsubstanz erneut in der oben beschriebenen Weise an den 60 Zelllinien getestet, jedoch mit dem Unterschied, dass die Substanz diesmal in fünf unterschiedlichen Konzentrationen (10 nM bis 100 μM) appliziert und damit für jede Zelllinie eine Dosis-Wirkungs-Kurve bestimmt wird. Aus jeder Dosis-Wirkungs-Kurve werden dann drei charakteristische Parameter berechnet, der GI_{50} -Wert (growth inhibition 50 %), der die molare Konzentration der Testsubstanz beschreibt, die eine 50 %ige Hemmung des Zellwachstums bewirkt, der TGI-Wert (total growth inhibition), der die Konzentration der Testsubstanz beschreibt, die eine vollständige Hemmung des Zellwachstums bewirkt, und der LC_{50} -Wert (lethal concentration 50 %), der die Konzentration der Testsubstanz beschreibt, die das Absterben von 50 % der anfänglich vorhandenen Zellen bewirkt. Diese drei Werte werden in ihre dekadischen Logarithmen umgerechnet und es wird für jeden der

drei Parameter der Mittelwert über alle Zelllinien berechnet, der als Meangraph Midpoint (MG-MID) bezeichnet wird. Für den GI₅₀-, den TGI- und den LC₅₀-Wert wird anschließend je eines der oben beschriebenen Balkendiagramme erstellt, wobei diesmal der jeweilige MG-MID-Wert die zentrale Senkrechte des Diagramms bildet und die waagerechten Balken die Abweichung vom MG-MID-Wert widerspiegeln.

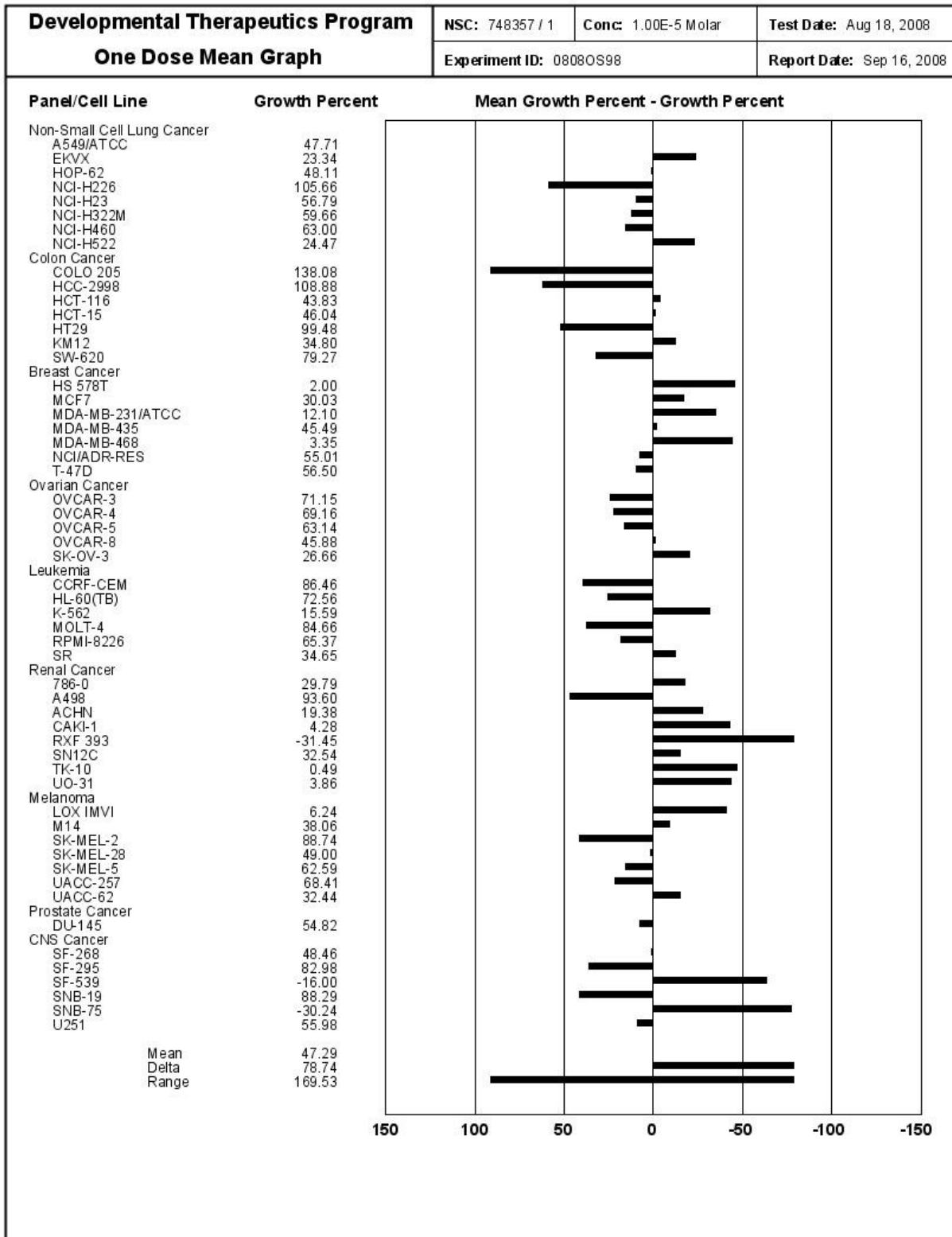


Abb. 84: Ergebnisse des One-Dose-Screenings von 91i

3.2.2.1. Ergebnisse des One-Dose-Screenings

In Tab. 23 sind die Mean-Growth-Percent-Werte für die 14 im One-Dose-Screening untersuchten Substanzen dargestellt. Die im Durchschnitt stärksten zytostatischen Effekte waren hier für die Verbindungen **89l**, **91b**, **91g** und **91i** zu verzeichnen, die sich zuvor auch im Kinaseassay als besonders potent erwiesen hatten. Die beiden mit zyklischen sekundären Aminen substituierten Derivate **96d** und **100**, die im Kinaseassay nur eine geringe inhibitorische Wirkung gezeigt hatten, erwiesen sich auch im One-Dose-Screening als inaktiv, während für die Verbindungen **40s**, **68d**, **68f**, **89a** und **89e**, die im Kinaseassay überwiegend moderate kinaseinhibitorische Aktivitäten gezeigt hatten, ebenfalls moderate zytostatische Eigenschaften festgestellt wurden. Allerdings zeigte das 6-Bromderivat **121**, das im Kinaseassay eine potente Hemmung von EGFR und IGF-1-R aufgewiesen hatte, im One-Dose-Screening keinerlei zytostatische Aktivität, und auch die beiden chloresubstituierten 4-Phenylamino- α -carboline **91e** und **91f**, die im Kinaseassay eine sehr starke Inhibition von EGFR und VEGFR-2/3 aufgewiesen hatten, zeigten im One-Dose-Screening lediglich eine moderate zytostatische Aktivität.

Substanz	Mean Growth Percent	weiter untersucht
40s	72,12	nein
68d	71,37	nein
68f	62,80	ja
89a	81,18	nein
89e	89,41	nein
89l	53,63	ja
91b	50,22	ja
91i	47,29	ja
91e	73,46	nein
91f	64,95	nein
91g	27,37	ja
96d	100,12	nein
100	97,71	nein
121	103,39	nein

Tab. 23: Ergebnisse des One-Dose-Screenings

Beim Vergleich der Mean-Growth-Percent-Werte muss allerdings beachtet werden, dass diese Durchschnittswerte die antiproliferative Wirkung der Testsubstanzen nur bedingt widerspiegeln, weil die einzelnen Zelllinien des Screening-Systems recht unterschiedlich auf die Testsubstanzen ansprachen. So hemmten fast alle untersuchten Substanzen das Wachstum einiger Zelllinien deutlich stärker, als es ihrem Mean-Growth-Percent-Wert entsprach (vgl. Diagramme aller getesteten Substanzen im Anhang, Abb. 109 bis 122).

3.2.2.2. Ergebnisse des Five-Dose-Screenings

Auf der Grundlage der im One-Dose-Screening erhaltenen Ergebnisse wurden die Substanzen **68f**, **89i**, **91b**, **91g** und **91i** vom NCI für das Five-Dose-Screening ausgewählt. Die im Five-Dose-Screening für diese vier Substanzen bestimmten Parameter $\log GI_{50}$, $\log TGI$ und $\log LC_{50}$ sind in Tab. 24 zusammengestellt. Für die Substanz **91g** lag zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch kein Ergebnis des Five-Dose-Screenings vor. In Tab. 24 sind außerdem zum Vergleich die entsprechenden Werte für acht zugelassene Zytostatika aufgeführt. Diese Arzneistoffe waren bereits zuvor im Five-Dose-Screening getestet worden. Die dabei für die drei Parameter ermittelten Werte konnten über die Internetseite des DTP bezogen werden¹⁹⁸. Um die drei Parameter anschaulicher zu gestalten, sind neben den logarithmischen Werten auch die jeweiligen entlogarithmierten Daten angegeben.

Substanz	MG-MID					
	$\log GI_{50}$	GI_{50}	$\log TGI$	TGI	$\log LC_{50}$	LC_{50}
68f	- 4,47	33,9 μ M	- 4,02	95,5 μ M	> - 4,00	>100 μ M
89i	- 5,47	3,39 μ M	- 4,82	15,1 μ M	- 4,33	46,8 μ M
91b*	-5,33 / -5,16	4,68 / 6,91 μ M	-4,06 / -4,07	87,1 / 85,1 μ M	> -4,00 / > -4,00	>100 / >100 μ M
91i*	- 5,49 / -5,58	3,25 / 2,63 μ M	-4,79 / -4,74	16,2 / 18,2 μ M	- 4,24 / -4,18	57,5 / 66,1 μ M
Etoposid	- 4,41	38,9 μ M	- 4,01	97,7 μ M	> - 4,00	>100 μ M
Melphalan	- 4,84	14,5 μ M	- 4,28	52,5 μ M	- 4,04	91,2 μ M
Irinotecan	- 4,85	14,1 μ M	- 4,22	60,3 μ M	- 4,02	95,5 μ M
Cisplatin	- 5,68	2,09 μ M	- 5,62	2,40 μ M	- 5,60	2,51 μ M
Bleomycin	- 5,89	1,29 μ M	- 4,90	12,6 μ M	- 4,63	23,4 μ M
Amsacrin	- 6,22	603 nM	- 5,33	4,68 μ M	- 4,83	14,8 μ M
Paclitaxel	- 7,62	24 nM	- 6,34	457 nM	- 6,05	891 nM
Vincristin	- 8,35	4 nM	- 6,19	646 nM	- 5,19	6,46 μ M

Tab. 24: Ergebnisse des Five-Dose-Screenings

* **91b** und **91i** wurden zweimal getestet

Während das 1-Aza-9-oxafluoren **68f** einen GI_{50} -Wert von 33,9 μ M erreichte, erwiesen sich die drei α -Carboline **89i**, **91b** und **91i** mit GI_{50} -Werten im einstelligen mikromolaren Bereich als etwas wirksamer. Des Weiteren ist festzustellen, dass der TGI-Wert für die beiden Verbindungen **68f** und **91b** im oberen zweistelligen mikromolaren Bereich lag, während die Verbindungen **89i** und **91i** mit 15,1 μ M bzw. 16,2 μ M deutliche niedrigere TGI-Werte erreichten. Ähnliches gilt für den LC_{50} -Wert, der für **89i** und **91i** im mittleren zweistelligen mikromolaren Bereich lag, im Fall von **68f** und **91b** jedoch mehr als 100 μ M betrug. Darüber hinaus lässt sich aus dem Verlauf der Gesamtheit der Dose-Response-Kurven, die für die Wirkung der vier Testsubstanzen auf die 60 Zelllinien des Screeningsystems erhalten

wurden, ersehen, dass innerhalb der vier Verbindungen auch qualitative Unterschiede in der Wirksamkeit bestehen: Während die Substanzen **68f** und **91b** in einer Konzentration von 100 μM vorwiegend zytostatisch wirkten (prozentuales Zellwachstum im Bereich zwischen 0 und 100%), wirkten **89i** und **91i** bei dieser Konzentration überwiegend zytotoxisch (prozentuales Zellwachstum im Bereich zwischen 0 und -100%).

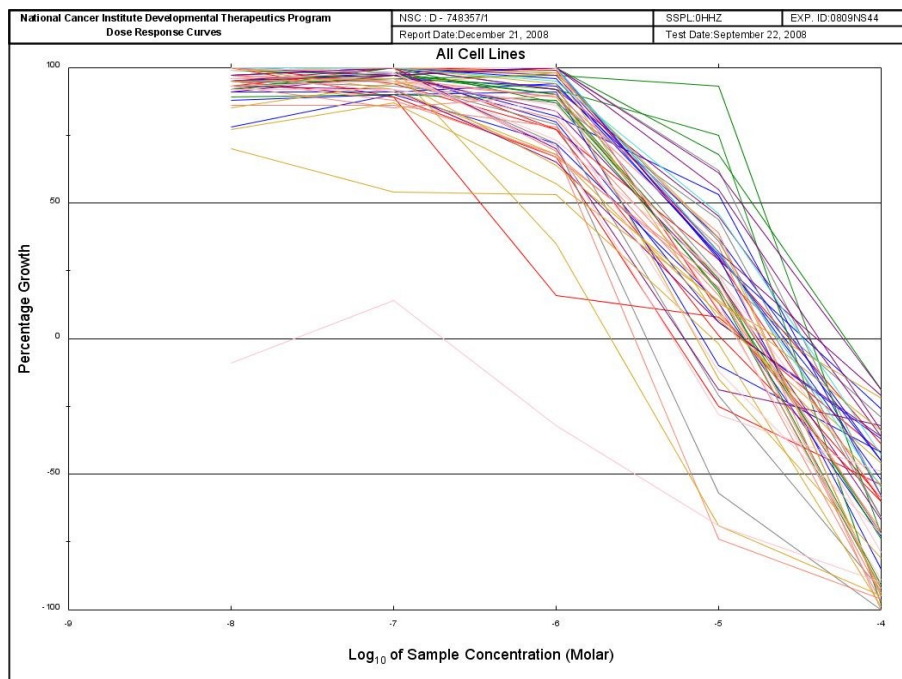
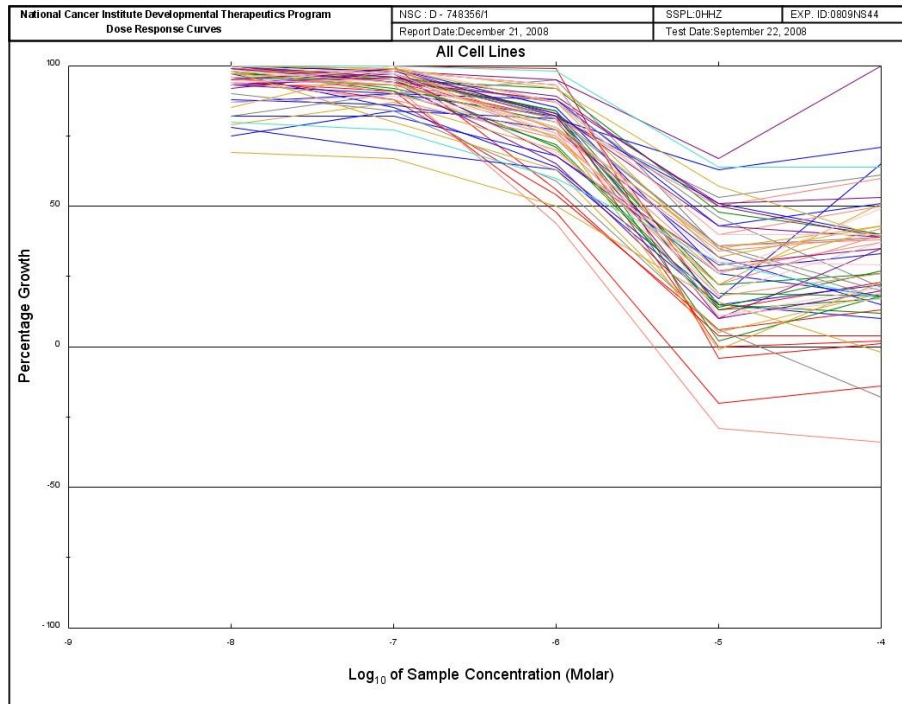


Abb. 85: Überlagerung der Wachstumskurven für **89i** (oben) und **91i** (unten; erste Messung)

Dies ist exemplarisch für die Substanzen **89I** und **91i** in Abb. 85 dargestellt. (vgl. auch die Dose-Response-Kurven für alle untersuchten Substanzen im Anhang, Abb. 123, 127, 131, 135, 139 und 143 sowie Abb. 126, 130, 134, 138, 142 und 146). Dieser Befund kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass die antiproliferative Wirkung der Substanzen **68f** und **91b** einerseits sowie **89I** und **91i** andererseits trotz der großen strukturellen Ähnlichkeit auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen könnte.

Die acht in Tab. 24 aufgeführten, etablierten Zytostatika erreichten im Five-Dose-Screening für die drei Parameter GI_{50} , TGI und LC_{50} sehr unterschiedliche Werte: Während der Topoisomerase-II-Inhibitor Etoposid mit einem durchschnittlichen GI_{50} -Wert von 38,9 μ M relativ schwach wirksam war, erreichten die Mitosehemmstoffe Paclitaxel und Vincristin mit 24 nM bzw. 4 nM durchschnittliche GI_{50} -Werten, die um drei bzw. vier Größenordnungen niedriger liegen. Allerdings erwiesen sich die letzteren beiden Substanzen mit LC_{50} -Werten von 891 nM bzw. 6,46 μ M auch als wesentlich toxischer als die im Screening weniger wirksamen Zytostatika. Diese Daten spiegeln das generelle, bisher nicht gelöste Problem der klassischen, vorwiegend an der DNA angreifenden Zytostatika wider: Statt selektiv das Wachstum der Tumorzellen zu hemmen, wirken diese Arzneistoffe weit gehend unselektiv, so dass sie immer auch andere, sich rasch teilende Zellen schädigen und besitzen damit nur eine geringe therapeutische Breite. Letzteres wird besonders im Fall des Platin-Komplexes Cisplatin deutlich, dessen drei MG-MID-Werte sich mit 2,09 μ M für den GI_{50} -, 2,40 μ M für den TGI- und 2,51 μ M für den LC_{50} -Wert kaum voneinander unterscheiden. Um dieses Problem zu umgehen, werden in zunehmendem Maße Anstrengungen unternommen, targetbasierte Antitumorwirkstoffe zu entwickeln, die nicht unselektiv zytotoxisch, sondern durch den Angriff an definierte, tumorspezifische Targets zytostatisch wirken sollen¹⁹⁹.

Die hier untersuchten Testsubstanzen wiesen in dieser Hinsicht im Five-Dose-Screening ein etwas günstigeres Profil als die oben genannten, klassischen Zytostatika auf: Die Wirksamkeit der drei α -Carbolinderivate **89I**, **91b** und **91i** bewegte sich - gemessen am durchschnittlichen GI_{50} -Wert - in etwa auf dem Niveau von Bleomycin und Cisplatin. Die drei α -Carbolinderivate erwiesen sich jedoch als weniger zytotoxisch als diese beiden etablierten Tumortheraeutika, wie an den entsprechend höheren LC_{50} -Werten der drei α -Carbolinderivate abzulesen ist. Ob sich dieser Vorteil jedoch auch in einer geringeren Toxizität *in vivo* äußern würde und ob sich die α -Carbolinderivate somit eher zur Tumortheraeutik eignen könnten als klassische, DNA-schädigende Krebstherapeutika, lässt sich anhand der in diesem Screeningsystem erhaltenen Daten selbstverständlich nicht vorhersagen.

Schließlich ist festzuhalten, dass die im Five-Dose-Screening für die vier Testsubstanzen **68f**, **89I**, **91b** und **91i** erhaltenen Selektivitätsprofile in der MG-MID-Darstellung wesentlich geringere „Ausschläge“ nach rechts und links aufwiesen als dies im One-Dose-Screening der Fall war, vielmehr lagen hier die meisten für die einzelnen Zelllinien erhaltenen Werte

recht nahe am jeweiligen Parametermittelwert (vgl. Balkendiagramme aller getesteten Substanzen im Anhang, Abb. 124, 128, 132, 136, 140 und 144). Dennoch reagierten bei drei der vier untersuchten Substanzen (nicht jedoch bei **89i**) einzelne Zelllinien zum Teil deutlich empfindlicher, als dies dem jeweiligen MG-MID-Wert entsprechen würde.

Um dies zu verdeutlichen, sind in Tab. 25 für jede Testsubstanz exemplarisch die drei sensitivsten Zelllinien, deren GI₅₀-, TGI- und LC₅₀-Werte, sowie die Tumorart, der diese Zellen entstammen (Panel) angegeben.

Substanz	Zelllinie	Krebsart	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
68f	MDA-MB-468	Mammakarzinom	437 nM	4,78 µM	> 100 µM
	RPMI-8226	Leukämie	492 nM	> 100 µM	> 100 µM
	SK-MEL-5	Melanom	576 nM	> 100 µM	> 100 µM
89i	EKVX	NSCLC	1,07 µM	6,38 µM	27,7 µM
	IGROV1	Ovarialkarzinom	1,07 µM	11,5 µM	44,9 µM
	RPMI-8226	Leukämie	1,20 µM	5,57 µM	> 100 µM
91b	MDA-MB-435	Melanom	739 nM	3,95 µM	> 100 µM
	SR	Leukämie	910 nM	5,15 µM	> 100 µM
	CAKI-1	Nierenzellkarzinom	1,00 µM	81,1 µM	> 100 µM
91i	HS 578T	Mammakarzinom	< 10 nM	---*	3,06 µM
	K-562	Leukämie	344 nM	14,3 µM	> 100 µM
	RXF 393	Nierenzellkarzinom	599 nM	2,15 µM	6,50 µM

Tab. 25: Effekte der Testsubstanzen auf die drei sensitivsten Zelllinien

Für die Substanzen **91b** und **91i** wurde nur die jeweils erste Messung berücksichtigt

* TGI wurde nicht bestimmt

Besonders hervorzuheben ist dabei die Brustkrebszelllinie MDA-MB-468, die sich mit einem GI₅₀-Wert von 437 nM und einem TGI-Wert von 4,78 µM als recht sensitiv gegenüber **68f** erwies. **68f** wirkte dabei nicht zytotoxisch (LC₅₀ > 100 µM). Es ist bekannt, dass MDA-MB-468-Zellen eine starke Überexpression von EGFR aufweisen²⁰⁰. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sowohl die Autophosphorylierung von EGFR in diesen Zellen als auch das Zellwachstum durch den EGFR/VEGFR-Inhibitor PKI-166 (vgl. Abschnitt 1.2.3.) effektiv gehemmt werden können²⁰¹. Die im Screening beobachtete Wachstumshemmung der MDA-MB-468-Zellen könnte daher auf eine Inhibition von EGFR durch **68f** in diesen Zellen hindeuten.

Des Weiteren ist in diesem Zusammenhang die Brustkrebszelllinie HS 578T zu erwähnen, die sich mit einem GI₅₀-Wert von < 10 nM als äußerst sensitiv gegenüber **91i** erwies, allerdings zeigten sich bei dieser Zelllinie schon bei relativ niedrigen Konzentrationen von **91i** zytotoxische Effekte, wie der vergleichsweise niedrige LC₅₀-Wert von 3,06 µM anzeigt. Aus der Literatur bekannte Untersuchungen an HS 578T-Zellen legen nahe, dass das Wachstum dieser Zellen maßgeblich durch ein autokrines Signal angetrieben wird, das über EGFR

vermittelt wird und mit einem EGFR-selektiven Kinaseinhibitor gezielt unterdrückt werden kann²⁰². Auch in diesem Fall könnte also die kinaseinhibitorische Wirkung der Testsubstanz **91i** in ursächlichem Zusammenhang mit dem an den Zellen beobachteten wachstumshemmenden Effekt stehen. Für die übrigen Zelllinien, die sich besonders sensitiv gegenüber den Testsubstanzen gezeigt hatten, ließen sich jedoch in der Literatur keine Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Wachstumshemmung und der kinaseinhibitorischen Wirkung finden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Evaluation der Testsubstanzen im Screeningsystem des NCI nur einen groben Überblick über das zytostatische Potenzial und das Wirkprofil der Substanzen geben kann. Insbesondere liefert dieses System keine konkreten Informationen über den Mechanismus, welcher der beobachteten antiproliferativen Wirkung zu Grunde liegt. Derartige Informationen können nur durch weiter führende Untersuchungen geliefert werden, welche die strukturellen und biochemischen Eigenheiten der einzelnen Zelllinien, wie etwa deren Genexpressionsprofil und Enzymausstattung mit in Betracht ziehen.

Auf der Grundlage der im 60-Cell-Line-Screening erhaltenen Daten wurde die Substanz **91i** an das „Biological Evaluation Committee“ (BEC) des NCI weitergeleitet, das über mögliche weitere Untersuchungen zur Charakterisierung der zytostatischen Potenz und des Wirkungsmodus dieser Substanz berät.

3.2.3. Ergebnisse des Fluorescence-Uptake-Assays

Einige Substanzen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, wurden auf mögliche MDR-modulatorische Eigenschaften hin untersucht. Diese Untersuchungen wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. Josef Molnár an der Medizinischen Fakultät der Universität von Szeged (Ungarn) durchgeführt. Als Testsystem diente dabei ein so genannter Fluorescence-Uptake-Assay²⁰³. Dieser Assay arbeitet mit zwei Zelllinien, einer parentalen murinen Lymphomzelllinie (PAR) und ihrer multidrug-resistenten Variante (MDR), die mit dem humanen MDR-Gen transfiziert ist und daher P-gp überexprimiert. Beide Zelllinien werden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin 123 behandelt, welcher in die Zellen aufgenommen wird. Weil Rhodamin 123 ein Substrat des P-gp ist, wird es aus den Zellen der MDR-Subzelllinie wieder herausgeschleust. Daher stellt sich in den Zellen der MDR-Subzelllinie eine geringere Rhodamin-123-Konzentration als in den Zellen der parentalen Zelllinie ein. Zur Untersuchung einer Testsubstanz werden beide Zellen jeweils in Anwesenheit und Abwesenheit (Kontrolle) der Substanz mit Rhodamin 123 behandelt. Inhibiert die Testsubstanz P-gp, so kommt es auch in den Zellen der MDR-Subzelllinie zu einer verstärkten Akkumulation des Rhodamin 123. Die Bestimmung der intrazellulären Rhodamin-123-Konzentration erfolgt durch Messung der Fluoreszenz mittels FACS (fluorescence activated cell sorter). Dazu werden die in einer Pufferlösung suspendierten Zellen einzeln nacheinander durch eine Kapillare geleitet und mit einem Laser bestrahlt, der Licht der Wellenlänge 488 nm emittiert und so das Rhodamin 123 zur Fluoreszenz anregt. Die Intensität der Fluoreszenz der Zellen wird anschließend detektiert. Sie ist der intrazellulären Rhodamin-123-Konzentration proportional. Neben der Fluoreszenz werden noch zwei weitere Parameter erfasst, die die Vorwärtsstreuung (FSC, forward scatter coefficient) und die Seitwärtsstreuung des Messlichts (SSC, side scatter coefficient) beschreiben. Während FSC ein Maß für die Größe der Zellen darstellt, dient SSC als Maß für die Granularität der Zelle, also der Größe und Struktur des Zellkerns. Mit diesen beiden Parametern lassen sich verschiedene Zellpopulationen sowie lebendige und tote Zellen voneinander unterscheiden²⁰⁴. Für jede Testsubstanz wurden Messungen mit der MDR- und der PAR-Zelllinie durchgeführt, die beide mit Rhodamin 123 und der Testsubstanz behandelt worden waren. Zur Kontrolle wurden außerdem die nur mit Rhodamin 123 behandelten Zellen der MDR- und der PAR-Zelllinie vermessen. Aus den Fluoreszenzintensitäten, die für die beiden Zelllinien und die beiden Kontrollen erhalten wurden, wurde gemäß Gleichung 2 die so genannte fluorescence activity ratio (FAR) berechnet:

$$\text{FAR} = \frac{(\text{MDR}_{\text{behandelt}} - \text{MDR}_{\text{Kontrolle}})}{(\text{PAR}_{\text{behandelt}} - \text{PAR}_{\text{Kontrolle}})}$$

Gleichung 2: Berechnung der FAR

Der FAR-Wert dient als Maß für die MDR-modulatorische Wirkung der Testsubstanz. Substanzen, mit denen FAR-Werte von unter 1,1 erzielt werden, gelten dabei als inaktiv, Werte oberhalb von 1,1 zeigen eine MDR-modulatorische Aktivität an. Die Berücksichtigung beider Zelllinien und der beiden Kontrollen sowie die Verwendung der mit dem MDR-Gen transfizierten Subzelllinie stellen dabei sicher, dass die im Experiment beobachtete Änderung der Fluoreszenzintensität nur durch eine Interaktion der Testsubstanz mit P-gp verursacht sein kann²⁰⁵. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in zwei Durchgängen getestet, wobei jede Substanz in zwei verschiedenen Konzentrationen – 1 μM und 10 μM – getestet wurde. Als Referenzsubstanz diente bei allen Messungen der Calcium-Antagonist und MDR-Modulator Verapamil. Die Strukturen der untersuchten Verbindungen sind in Abb. 86 dargestellt, die Ergebnisse der beiden Testdurchgänge sind in Tab. 26 in der linken bzw. rechten Spalte wiedergegeben.

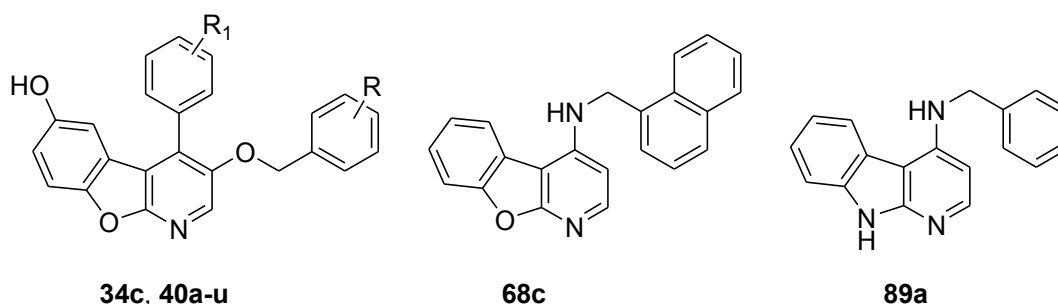


Abb. 86: Im Fluorescence-Uptake-Assay untersuchte Substanzen

Substanz	R	R ₁	c [μM]	FAR	Substanz	R	R ₁	c [μM]	FAR
Verapamil	---	---	2,2	--	Verapamil	---	---	2,2	4,54 ± 0,01
			22	12,09 ± 1,98				22	5,74 ± 2,82
40f	Bn	4-OMe	1	2,04 ± 0,33	40i	3-Cl-Bn	H	1	12,7 ± 0,01
			10	35,85 ± 5,83				10	75,61 ± 37,11
40j	3-Cl-Bn	4-OMe	1	2,98 ± 0,49	40k	4-Cl-Bn	H	1	1,23 ± 0,01
			10	42,14 ± 6,86				10	74,86 ± 36,74
40l	4-Cl-Bn	4-OMe	1	1,63 ± 0,27	40n	Bn	3-Cl	1	1,35 ± 0,01
			10	34,78 ± 5,66				10	10,47 ± 5,14
40m	Bn	3-OMe	1	4,13 ± 0,67	40o	Bn	4-Cl	1	3,04 ± 0,01
			10	41,82 ± 6,80				10	125,86 ± 61,77
40p	3-Cl-Bn	3-OMe	1	3,64 ± 0,59	40r	3-Cl-Bn	3-Cl	1	1,00 ± 0,00
			10	32,65 ± 5,31				10	17,14 ± 8,41
40q	4-Cl-Bn	3-OMe	1	27,38 ± 4,45	40t	4-Cl-Bn	3-Cl	1	1,81 ± 0,01
			10	49,87 ± 8,11				10	2,61 ± 0,61
40s	3-Cl-Bn	4-Cl	1	1,53 ± 0,25	40u	4-Cl-Bn	4-Cl	1	1,11 ± 0,01
			10	21,48 ± 3,50				10	5,92 ± 2,87
34c	Bn	H	1	1,75 ± 0,29	68c	---	---	1	2,24 ± 0,01
			10	34,49 ± 5,61				10	3,74 ± 0,72
89a	---	---	1	0,83 ± 0,00	89a	---	---	1	0,83 ± 0,00
			10	2,76 ± 1,36				10	2,76 ± 1,36

Tab. 26: Ergebnisse des Fluorescence-Uptake-Assays

Bei der Betrachtung der linken Spalte von Tab. 26 fällt auf, dass alle in diesem ersten Durchgang getesteten Verbindungen bereits bei der niedrigeren Testkonzentration von 1 μM FAR-Werte erreichten, die über 1,1 lagen, womit das Kriterium für eine MDR-modulatorische Aktivität durchgehend erfüllt war. Allerdings überschritt die Mehrzahl der Verbindungen bei 1 μM diese Grenze mit FAR-Werten zwischen $1,53 \pm 0,25$ für **40s** bis $4,13 \pm 0,67$ für **40m** nur wenig, **40q** hingegen übertraf mit $27,38 \pm 4,45$ den FAR-Wert von Verapamil bei 22 μM deutlich. Bei der Testkonzentration von 10 μM wiesen alle Substanzen wesentlich höhere FAR-Werte auf, die ausnahmslos deutlich über dem Referenzwert von Verapamil lagen. Auch hier erreichte **40s** mit $21,48 \pm 3,50$ den geringsten, **40q** mit $49,87 \pm 8,11$ den höchsten Wert, wobei die Aktivitätssteigerung gegenüber dem bei 1 μM erreichten FAR-Wert für **40q** deutlich geringer ausfiel als bei allen anderen Verbindungen. Um das MDR-modulatorische Potenzial von **40q** genauer auszuloten, wurde diese Substanz zusätzlich bei einigen weiteren, niedrigeren Konzentrationen getestet. Dazu wurde eine **40q**-Stammlösung mit einer Konzentration von 0,01 mg/ml hergestellt, welche dann zur Einstellung von vier weiteren Substanzkonzentrationen verwendet wurde. Die in den vier Ansätzen verwendeten Volumina der **40q**-Stammlösung, die daraus resultierenden Substanzkonzentrationen und die damit erreichten FAR-Werte sind in Tab. 27 zusammengestellt. Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass der FAR-Wert für eine Substanzkonzentration von $4,6 \cdot 10^{-10}$ M zwar deutlich geringer ist als der Referenzwert für Verapamil, jedoch mit 3,70 immer noch deutlich über der Definitionsgrenze für die MDR-modulatorische Aktivität liegt. Der FAR-Wert sinkt zwar wie erwartet mit sinkender Substanzkonzentration, unterschreitet die Definitionsgrenze für die MDR-modulatorische Aktivität ($\text{FAR} > 1,1$) jedoch selbst bei der niedrigsten getesteten Konzentration von $4,6 \cdot 10^{-11}$ M nicht.

Volumen [μl]	Konzentration [M]	FAR
20	$4,6 \cdot 10^{-10}$	3,70
10	$2,3 \cdot 10^{-10}$	3,40
5	$1,2 \cdot 10^{-10}$	2,03
2	$4,6 \cdot 10^{-11}$	2,07

Tab. 27: Ergebnisse des Fluorescence-Uptake-Assays von **40q** bei niedrigen Konzentrationen

Die im zweiten Durchgang untersuchten Verbindungen erbrachten stärker differierende Ergebnisse: Auch hier überschritten bei einer Konzentration von 1 μM fast alle Verbindungen die Definitionsgrenze von 1,1 knapp, nur **89a** verfehlte diese mit einem FAR-Wert von $0,83 \pm 0,00$. Während **40o**, **40k** und **40i** bei einer Konzentration von 10 μM wesentlich höhere FAR-Werte aufwiesen als bei 1 μM , erfuhren **89a**, **68c**, **40n** und **40r** nur eine geringe und **40t** gar keine Steigerung des FAR-Werts gegenüber dem bei 1 μM gemessenen Wert. Die Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen für die MDR-modulatorische Wirkung der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene **40f-u** aus den in diesem Assay erhaltenen

Ergebnissen ist nur in eingeschränktem Maße möglich. Vielmehr zeigt sich auch hier, dass bereits geringe Modifikationen der Molekülstruktur zu deutlichen Änderungen der im Assay beobachteten biologischen Aktivität führten, ohne dass dabei eindeutige, einem einzelnen Substituenten zuzuschreibende Effekte klar erkennbar wären, wie schon bei der Bewertung der Kinaseassayergebnisse für diese Substanzgruppe deutlich wurde (vgl. Abschnitt **3.2.1.1.**). Dennoch lassen sich für die MDR-modulatorischen Eigenschaften zumindest einige allgemeine Trends erkennen: Während die zweifach mit Chloratomen substituierten Derivate **40r**, **40s**, **40t** und **40u** vergleichsweise niedrige FAR-Werte erzielten und - insbesondere bei 10 µM - weniger wirksam als die unsubstituierte Stammverbindung **34c** waren, erreichten die nur einen Chlorsubstituenten tragenden Verbindungen **40i**, **40k** und vor allem **40o** im Durchschnitt höhere FAR-Werte als **34c**. Dabei scheint sich die Einführung des Chlorsubstituenten in den 4-Phenylring (**40o**) etwas günstiger als die Chlorsubstitution im 3-Benzylring (**40i** und **40k**) auszuwirken. Man könnte nun vermuten, dass sich die durch die Einführung eines Chloratoms gegenüber **34c** ein wenig gesteigerte Lipophilie günstig auf die MDR-modulatorischen Eigenschaften der 1-Aza-9-oxafluorene auswirkt, eine weitere Steigerung der Lipophilie, die durch die Einführung eines weiteren Chloratoms verursacht wird, hingegen eine Abschwächung der MDR-modulatorischen Wirkung mit sich bringt. Gegen diese Vermutung spricht indes, dass das ebenfalls mit nur einem Chloratom substituierte Derivat **40n** dem eben genannten Trend nicht folgte und mit $10,47 \pm 5,14$ einen deutlich niedrigeren FAR-Wert als **34c** erzielte. Die mit einer Methoxygruppe im 4-Phenylring substituierten 1-Aza-9-oxafluorene **40f**, **40j**, **40l**, **40m**, **40p** und **40q** erzielten mit $32,65 \pm 5,31$ bis $49,78 \pm 8,11$ FAR-Werte, die in etwa denjenigen der Stammverbindung **34c** entsprechen. Dabei scheint sich die Position der Methoxygruppe innerhalb des 4-Phenylrings (3- bzw. 4-Position) nicht bestimmend auf die MDR-modulatorische Wirkung der jeweiligen Testsubstanz auszuwirken. Desgleichen scheinen bei diesen Derivaten auch weder die zusätzliche Anwesenheit eines Chlorsubstituenten im 3-Benzylring, noch die Position dieses Substituenten innerhalb des 3-Benzylrings einen entscheidenden Einfluss auf die MDR-modulatorische Wirkung auszuüben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass einige der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene eine starke MDR-modulatorische Wirkung besitzen und diese Eigenschaft bereits bei sehr niedrigen Substanzkonzentrationen deutlich hervortritt. Eine Etablierung aussagekräftiger Struktur-Wirkungsbeziehungen würde jedoch erst durch die Untersuchung weiterer, strukturell diverser Derivate dieser Substanzgruppe ermöglicht werden. Ferner wäre es von Interesse, in weiteren Untersuchungen zu klären, ob der MDR-modulatorischen Wirkung ein substratkompetitiver oder ein allosterischer Inhibitionsmechanismus zu Grunde liegt und ob sich die modulatorische Wirkung der 1-Aza-9-oxafluorene auf P-gp beschränkt oder auch an anderen für die MDR relevanten Transportproteinen beobachtet werden kann.

3.3. Dockinguntersuchungen

Im Anschluss an die Synthese der ersten 4-substituierten Zielverbindungen **68a-i** und **89a-l** und deren Evaluation im Kinaseassay sollte die Interaktion der Substanzen mit dem aktiven Zentrum der betreffenden Kinasen durch Dockinguntersuchungen näher charakterisiert werden. Ziel dieser Arbeiten war es, detaillierte Erkenntnisse über den möglichen Bindungsmodus der Substanzen zu gewinnen, um die unterschiedliche inhibitorische Aktivität der Verbindungen zu erklären und gezielt Vorschläge zur weiteren strukturellen Optimierung der Substanzen zu erarbeiten. Die Dockinguntersuchungen wurden von Marc Lindner in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wolfgang Sippl am Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Für die Untersuchungen wurden die Verbindungen **68a-i** und **89a-l** verwendet, die exemplarisch an drei Röntgenkristallstrukturen von EGFR und VEGFR-2 gedockt werden sollten. Dabei handelte es sich um die Kristallstrukturen 1M17²⁰⁶ (EGFR im Komplex mit Erlotinib **4**), 1XKK²⁰⁷ (EGFR im Komplex mit Lapatinib **6**) und 1YWN²⁰⁸ (VEGFR-2 im Komplex mit dem 4-Aminofuropyrimidin **24**). Die beiden unterschiedlichen Kristallstrukturen von EGFR wurden ausgewählt, weil die Kinase in 1M17 in der aktiven, in 1XKK hingegen in der inaktiven Konformation vorliegt. Für das Docking wurden die kokristallisierten Liganden aus den Kristallstrukturen entfernt und die Konformationsenergie der Kristallstrukturen wurde mit dem Programm MOE unter Nutzung einer Kraftfeldmethode minimiert. Dann wurden die Verbindungen **68a-i** und **89a-l** mit Hilfe des Docking-Programms GOLD 3.2, das für das Docking einen genetischen Algorithmus nutzt²⁰⁹, in das aktive Zentrum der drei Kinasen gedockt. Anschließend wurden die Ergebnisse des Dockings mit der Software MOE²¹⁰ auf verschiedene Weise visualisiert. In Abb. 87 ist das Ergebnis des Dockings von **89a** in das aktive Zentrum von EGFR (Kristallstruktur 1M17) zu sehen.

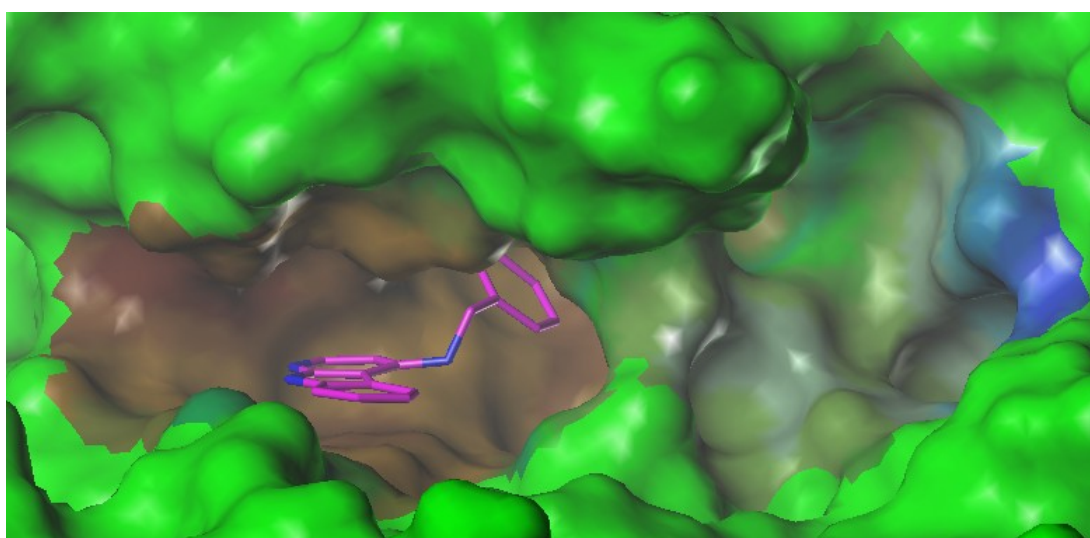


Abb. 87: Ergebnis des Dockings von **89a** an EGFR in der aktiven Konformation (1M17)

Darin sind die hydrophoben Bereiche der Kinase in braun, hydrophile in blau und Bereiche mittlerer Polarität in grün dargestellt. Die gewählte Ansicht entspricht einem Blick von der Außenseite der Kinase in die ATP-Bindungstasche, wobei die links im Bild zu sehende hydrophobe Kavität die Adenin-Bindungsregion darstellt, während sich die Substratbindungstasche auf der rechten Seite befindet. Der Abb. 87 lässt sich entnehmen, dass der α -Carbolingrundkörper von **89a** die Adenin-Bindungsregion besetzt, wobei die beiden Ringstickstoffatome (in blau dargestellt) zur hinge-Region der Bindungstasche hinweisen. Die 6- und 7-Position des Grundkörpers weisen zur lösungsmittlexponierten Region der Bindungstasche, während sich der Benzylrest in die hydrophobe Tasche im hinteren Teil der Bindungstasche erstreckt. Diese Orientierung wurde ausnahmslos bei allen gedockten α -Carbolin-Derivaten beobachtet, während für die 1-Aza-9-oxafluorenderivate auch Lösungen gefunden wurden, bei denen der Grundkörper um 180° gedreht war, so dass der Benzylring dann zur lösungsmittlexponierten Region der Bindungstasche hin ausgerichtet war. Eine genauere Analyse des Bindungsmodus von **89a** ermöglicht Abb. 88, die eine Draufsicht auf die Bindungstasche „von oben“ zeigt.

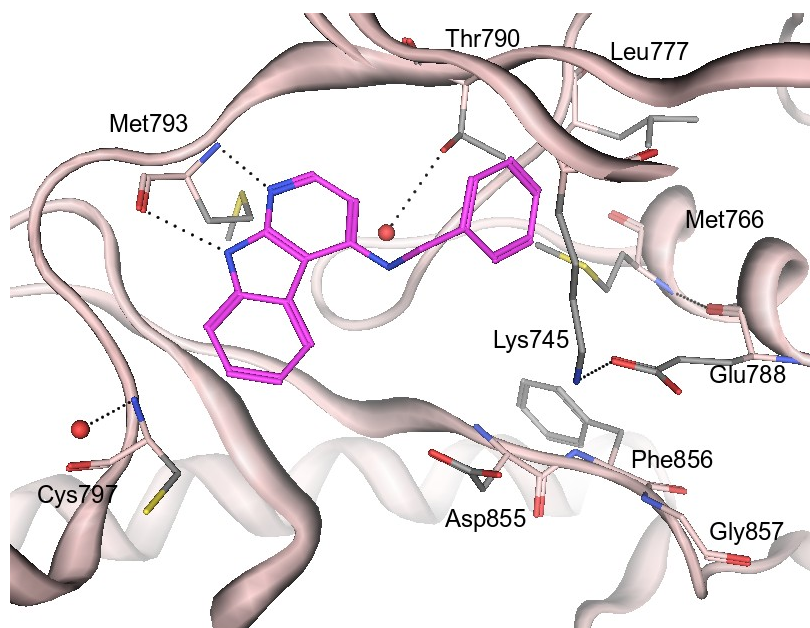


Abb. 88: Bindungsmodus von **89a** an EGFR in der aktiven Konformation

Das Peptidrückgrat des Proteins ist hier als Band dargestellt, zusätzlich sind die Seitenketten der für die Bindung wesentlichen Aminosäurereste eingeblendet. Es ist zu erkennen, dass die beiden Ringstickstoffatome von **89a** zwei Wasserstoffbrückenbindungen zum Carbonylsauerstoffatom und zur NH-Gruppe des Methioninrests Met793 der hinge-Region ausbilden. Die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem N-1 des Grundkörpers und der NH-Gruppe von Met793 wurde auch beim Docking der 1-Aza-9-oxafluorenderivate **68a-i** gefunden, und zwar in beiden beobachteten Orientierungen, sie fungiert hierbei

sozusagen als Dreh- und Angelpunkt des Moleküls, das durch Drehung um diese Bindung um 180 °C von einer Orientierung in die andere übergehen kann. Durch das Vorhandensein der zweiten Wasserstoffbrückenbindung bei den α -Carbolinderivaten **89a-l** werden diese hingegen in einer fixen Orientierung gehalten. Dieser Befund erklärt, weswegen für diese Verbindungen nur eine Orientierung in der Bindungstasche gefunden wurde. Die im Vergleich mit den 1-Aza-9-oxafluorenderivaten **68** höhere inhibitorische Aktivität der 4-Benzylamino- α -carbolinderivate **89** deutet zudem darauf hin, dass die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem NH-9 des α -Carbolins und dem Carbonylsauerstoffatom von Met793 einen signifikanten Beitrag zur Bindungsaffinität leistet. Des Weiteren ist der Abb. 88 zu entnehmen, dass der Benzylrest von **89a** eine Reihe von hydrophoben Wechselwirkungen mit den Seitenketten von Lys745, Met766, Leu777, Glu788 und Thr790 eingeht. Der Phenylring des Benzylrests schließt dabei mit der Ebene des α -Carbolingrundgerüsts einen Winkel von etwa 45° ein (vgl. Abb. 87), womit sich erklären lässt, weswegen das (*S*)-1-Phenylethyl-substituierte α -Carbolin **89l** eine höhere Affinität zu EGFR als **89a** aufweist, das (*R*)-1-Phenylethyl-substituierte Derivat **89k** hingegen eine geringere: Unterstellt man für **89l** exakt denselben Bindungsmodus wie für **89a**, so müsste die zusätzliche Methylgruppe von **89l** ins Innere der Bindungstasche weisen und damit eine zusätzliche Fläche für hydrophobe Wechselwirkungen schaffen, wohingegen die Methylgruppe von **89k** zum Gatekeeper Thr790 hin orientiert wäre, was sich wegen der dabei auftretenden sterischen Hinderung negativ auf die Affinität auswirken dürfte. Von Interesse ist ferner das konservierte Wassermolekül (rote Kugel) das über eine Wasserstoffbrückenbindung zur Hydroxygruppe des Gatekeepers Thr790 in seiner Position gehalten wird. Aus der zum Docking verwendeten Kristallstruktur 1M17 ist ersichtlich, dass dieses Wassermolekül eine Wasserstoffbrückenbindung zu dem N-3-Stickstoffatom des ursprünglichen Liganden Erlotinib ausbildet, so dass dieser eine über das Wassermolekül vermittelte „indirekte“ Wasserstoffbrückenbindung zu Thr790 eingeht – das gleiche gilt auch für Lapatinib in der Kristallstruktur 1XKK. Diese „indirekte“ Wasserstoffbrückenbindung wird neben der dort ebenfalls vorhandenen Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Chinazolin-N-1 und der NH-Gruppe von Met793 als essenziell für die hochaffine Bindung der Chinazoline an EGFR angesehen, da die Ersetzung des Chinazolingrundgerüsts durch Chinolin oder andere stickstoffhaltige Bizeklen zu einer Verminderung der Bindungsaffinität führt²¹. Für **89a** scheint dies jedoch nicht zu gelten: Hier wird das Fehlen der „indirekten“ Wasserstoffbrückenbindung zur 3-Position des Inhibitors offenbar durch die direkte Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem NH-9 und dem Carbonylsauerstoffatom von Met793 kompensiert. Dieses Ergebnis ist insofern interessant, als dass bekannt ist, dass eine Mutation von Thr790 zu Valin, Isoleucin oder Methionin und der damit verbundene Verlust der „indirekten“ Wasserstoffbrückenbindung zur Seitenkette von Thr790 zu einer

drastischen Abnahme der Sensitivität von EGFR gegenüber den Inhibitoren vom 4-Anilinochinazolintyp führt²¹². Die Mutation von Thr790 zu Methionin wurde auch während der Therapie von Lungenkrebspatienten mit Erlotinib und Gefitinib beobachtet und führte dort zur Resistenz des Tumors gegen diese Wirkstoffe und damit zum Versagen der Therapie²¹³. Ob diese Resistenz tatsächlich durch den Wegfall der „indirekten“ Wasserstoffbrückenbindung oder den größeren sterischen Anspruch der Methioninseitenkette zurückzuführen ist, konnte bislang nicht geklärt werden, zumal die besagte EGFR-Mutante zwar resistent gegen Erlotinib **4** und Gefitinib **5** ist, nicht jedoch gegen irreversibel bindende 4-Anilinochinazolinderivate wie Canertinib **10**, die jedoch denselben Bindungsmodus wie Erlotinib und Gefitinib aufweisen und insofern genauso von der Resistenz der Kinase betroffen sein sollten²¹⁴. Dieser Widerspruch zeigt, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um diese Art der Resistenzentwicklung vollständig zu verstehen. Die α -Carbolinderivate **89** könnten möglicherweise ein Werkzeug darstellen, um die Effekte des Austausches von Thr790 weiter zu untersuchen, da sie eine ähnliche Affinität zu EGFR und einen ähnlichen sterischen Anspruch wie die Chinazolinderivate aufweisen, jedoch keine „indirekte“ Wasserstoffbrückenbindung zu Thr790 ausbilden.

Ein weiterer Gegenstand der Dockinguntersuchungen war die Frage, ob die Inhibitoren **89** an die aktive oder die inaktive Konformation der Kinasen binden. Diese Fragestellung sollte beispielhaft anhand der beiden Kristallstrukturen von EGFR mit den Inhibitoren Erlotinib **4** und Lapatinib **6** untersucht werden. Es ist bekannt, dass **4** an die aktive, **6** hingegen an die inaktive Konformation von EGFR bindet und dass dieser Unterschied die Intensität der Interaktion maßgeblich beeinflusst: **6** dissoziiert nach erfolgter Bindung wesentlich langsamer vom Rezeptor ab als **4** und blockiert diesen damit effizienter²¹⁵. Um zu eruieren, welche Rezeptorkonformation die α -Carbolinderivate **89** bevorzugen, wurde **89a** in die beiden Kristallstrukturen 1M17 und 1XKK gedockt; das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Abb. 89 und Abb. 90 dargestellt: Während in der aktiven Konformation die hydrophobe Tasche im hinteren Bereich der Adenin-Bindungsregion durch die Seitenkette von Phe856 eng begrenzt ist und durch den Benzylsubstituenten nahezu vollständig ausgefüllt wird, steht dort in der inaktiven Konformation in Folge einer Konformationsänderung des DFG-Motivs und eines damit verbundenen Schwenks der Seitenkette von Phe856 sehr viel mehr Platz zur Aufnahme eines hydrophoben Molekülteils zur Verfügung. Neben dem Benzylrest von **89a** befindet sich damit ein ungenutzter hydrophober Hohlraum, der leicht durch die Vergrößerung des Benzylrests ausgefüllt werden könnte. Dementsprechend wäre zu erwarten, dass eine *p*- oder *m*-Substitution des Benzylrests, eine Verlängerung des Linkers oder eine Vergrößerung des Aromaten eine Erhöhung der Affinität zu EGFR bewirken sollten. Das Gegenteil war jedoch der Fall: Mit Ausnahme des 3-chlorsubstituierten Derivats **89f**, dessen IC₅₀-Wert nur unwesentlich über dem von **89a** lag, wiesen alle anderen

entsprechend vergrößerten Derivate – **89g**, **89c**, **89b** und **89e** eine geringere Affinität zu EGFR als **89a** auf. Dies deutet darauf hin, dass die α -Carbolinderivate **89** an die aktive Konformation von EGFR binden, in der die dort kleinere hydrophobe Tasche eine Vergrößerung des Benzylsubstituenten nicht toleriert.

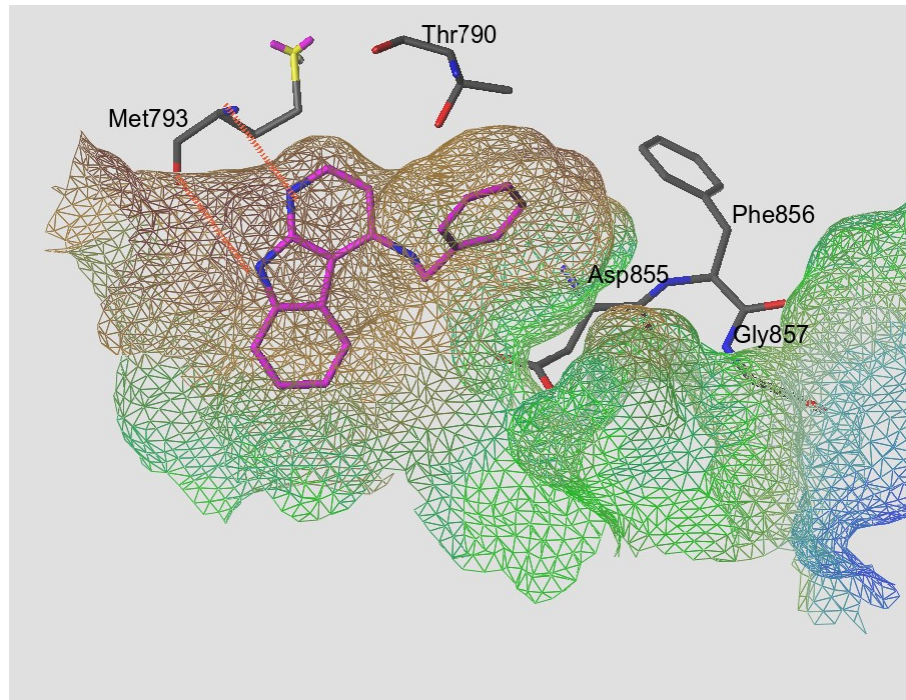


Abb. 89: Docking von **89a** an EGFR in der aktiven Konformation (1M17)

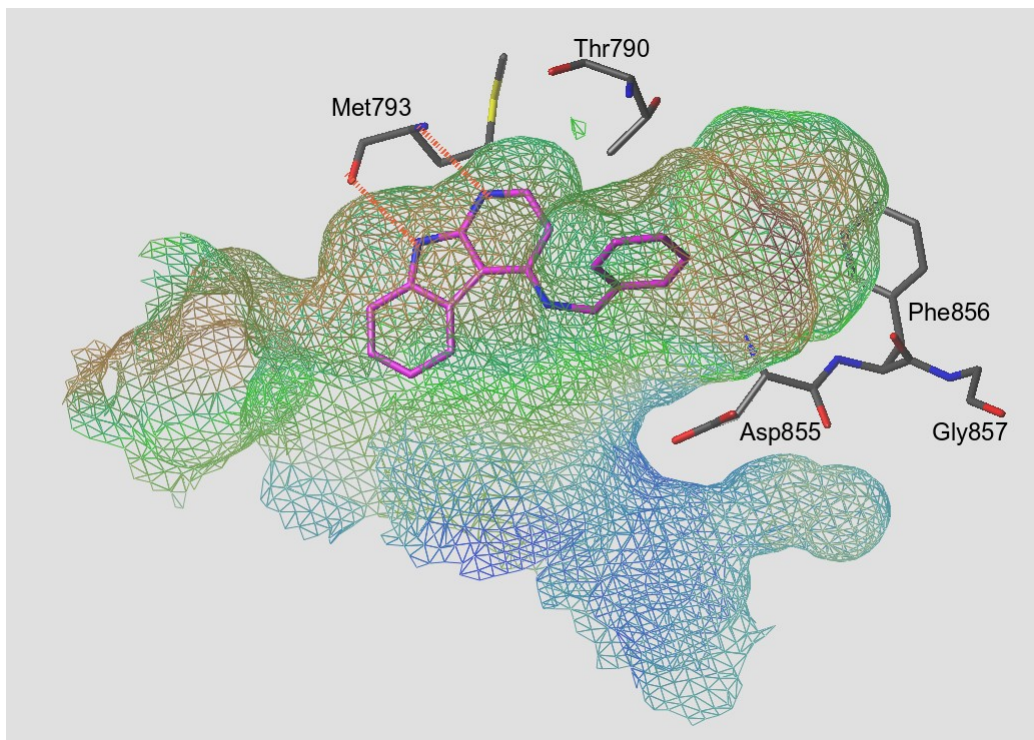


Abb. 90: Docking von **89a** an EGFR in der inaktiven Konformation

Das Docking von **89a** an die Kristallstruktur 1YWN von VEGFR-2 erbrachte im Wesentlichen den gleichen Bindungsmodus, der auch an EGFR beobachtet worden war. Das α -Carbolingrundgerüst bildet in diesem Fall zwei Wasserstoffbrückenbindungen zu dem Cysteinrest der hinge-Region, Cys919 aus, während die Benzylseitenkette von **89a** die hydrophobe Tasche in gleicher Weise wie bei EGFR besetzt (Abb. 91 und 92).

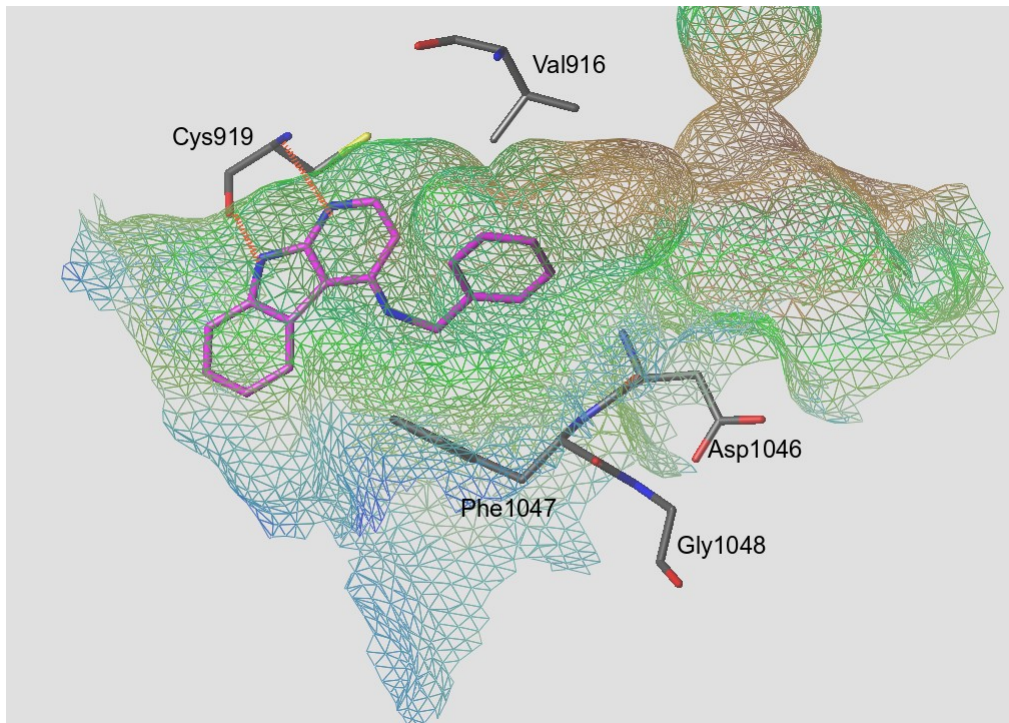


Abb. 91: Docking von **89a** an VEGFR-2 in der inaktiven Konformation

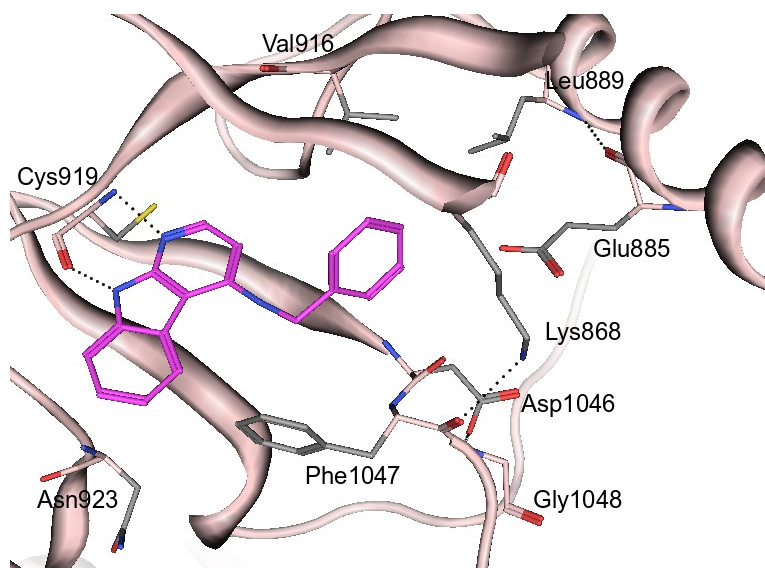


Abb. 92: Docking von **89a** an VEGFR-2 in der inaktiven Konformation

4. Zusammenfassung

Proteinkinasen nehmen in zahlreichen zellulären Prozessen wichtige regulatorische Funktionen wahr und stellen damit wichtige Targets für die Entwicklung von Arzneistoffen dar. In einer vorangegangenen Arbeit von VOIGT¹⁵⁵ war bereits das 1-Aza-9-oxafluoren **34c** (Abb. 93) als potenter Inhibitor der Kinase GSK-3 β identifiziert worden. Im Rahmen dieser Arbeit sollten weitere Derivate dieser Substanzgruppe synthetisiert und auf eine mögliche kinaseinhibitorische Wirkung untersucht werden.

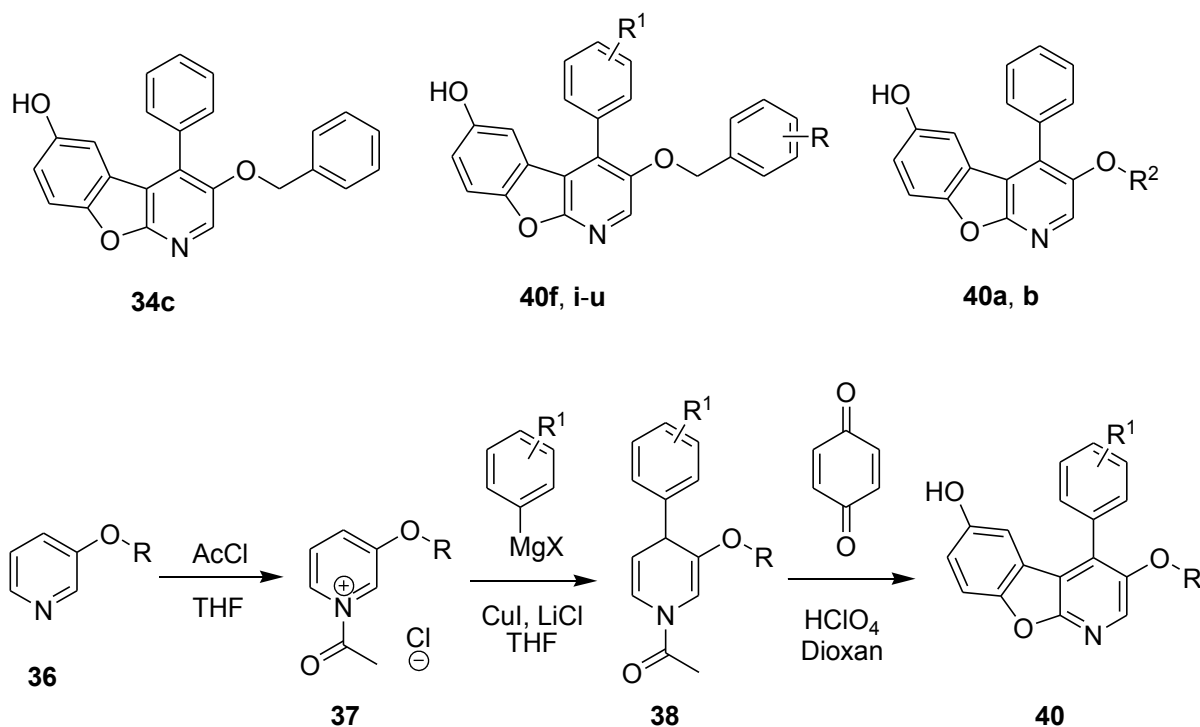


Abb. 93: Schema zur Synthese der 1-Aza-9-oxafluorenderivate **40**

Die Synthese der Zielstrukturen erfolgte ausgehend von 3-Alkoxy pyridinen **36**, die zunächst in die jeweiligen *N*-Acetylpyridiniumsalze **37** überführt wurden (Abb. 93). Die regioselektive Addition einer Phenyl-Grignard-Verbindung an diese Pyridiniumsalze lieferte dann die entsprechenden *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine **38** (Abb. 93). Zur Darstellung der *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine kamen dabei sowohl kommerziell erhältliche als auch durch Halogen-Metall-Austausch aus den entsprechenden Iodbenzolen dargestellte Phenyl-Grignard-Reagenzien zum Einsatz. Die *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine wurden mit p -Benzochinon zu den 1-Aza-9-oxafluorenderivaten **40** umgesetzt. Über diese Syntheseroute wurden sowohl vierzehn Derivate mit 3-Benzoyloxyseitenkette (**40f** und **40i-u**; Abb. 93) als auch zwei mit Alkylseitenkette (**40a** und **40b**; Abb. 93) dargestellt.

Die neu synthetisierten Verbindungen wurden in Kooperation mit der ProQinase GmbH auf mögliche inhibitorischen Eigenschaften an den Rezeptor-Tyrosinkinasen PDGFR- β , TIE-2,

EGFR, IGF-1-R, VEGFR-2 und VEGFR-3, sowie an den Serin-/Threoninkinasen CDK1/CycB und GSK-3 β getestet. Alle Vertreter dieser Substanzgruppe hemmten eine oder mehrere der untersuchten Kinasen mit IC₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich, wobei einige der untersuchten Verbindungen eine Präferenz für EGFR aufwiesen. So hemmte das Derivat **40s** (Abb. 94) EGFR mit einem IC₅₀-Wert von 0,969 \pm 0,097 μ M.

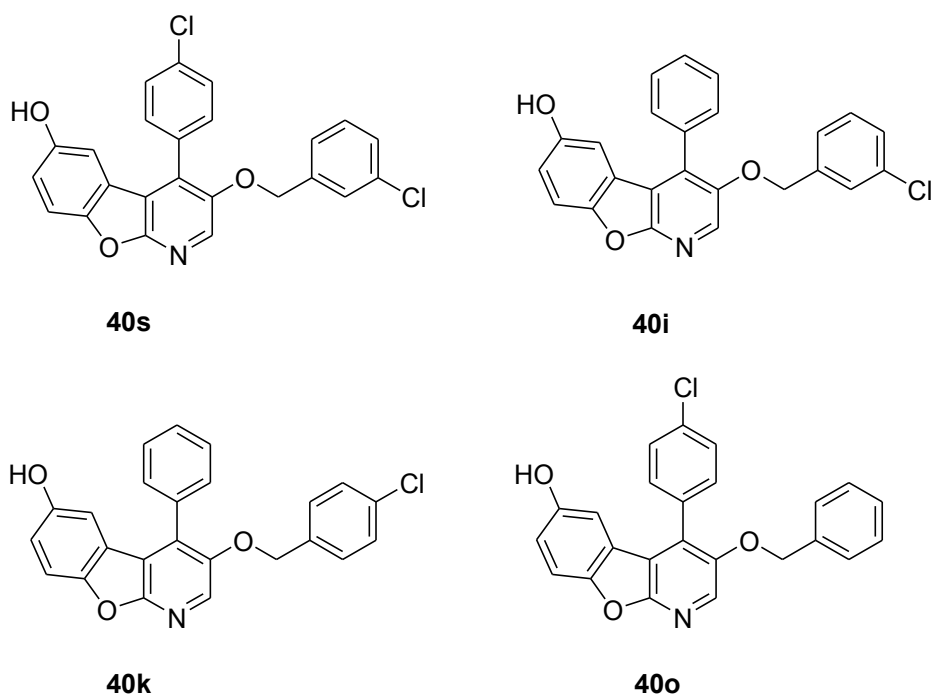


Abb. 94: Einige der synthetisierten 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorenderivate

Da sich bereits die Verbindung **34c** als wirksamer Modulator der Multidrug-Resistance (MDR) erwiesen hatte¹⁵⁵, wurde ein Großteil der 1-Aza-9-oxafluorene **40** an der Universität von Szeged (Ungarn) in einem Fluorescence-Uptake-Assay auf mögliche MDR-modulatorische Eigenschaften untersucht. In diesem Assay erwiesen sich die meisten der untersuchten Verbindungen als potente MDR-Modulatoren. Insbesondere die mit einem Chloratom substituierten Derivate **40i**, **40k** und **40o** (Abb. 94) zeigten sehr gute MDR-modulatorische Eigenschaften und übertrafen die modulatorische Wirkungen der Referenzsubstanz Verapamil und der Verbindung **34c** deutlich.

Zur weiteren Modifikation der Zielstrukturen war geplant, Derivate des 1-Aza-9-oxafluorens zu synthetisieren, die in der 2-Position eine Carbonylgruppe aufweisen (Abb. 95, **45**). Die Darstellung dieser Verbindungen sollte durch eine Variation der zuvor verwendeten Syntheseroute erfolgen. Im Verlauf der dazu durchgeführten Untersuchungen stellte sich jedoch heraus, dass die gewünschten Zielverbindungen durch die angewandten Synthesemethode nicht zugänglich sind. Allerdings konnte im Rahmen dieser Untersuchungen ein leichter und effizienter Zugang zu dem 1*H*-2-Pyridon **51a** und dessen 4-Benzylderivat **51c** etabliert werden (Abb. 95). Da auch dieses 1*H*-2-Pyridon **51a** im

Fluorescence-Uptake-Assay deutliche MDR-modulatorische Eigenschaften zeigte, wurden im Rahmen einer Diplomarbeit mit der hier etablierten Synthesemethode weitere Derivate von **51a** und **51c** dargestellt, die derzeit im Fluorescence-Uptake-Assay auf mögliche MDR-modulatorische Eigenschaften untersucht werden.

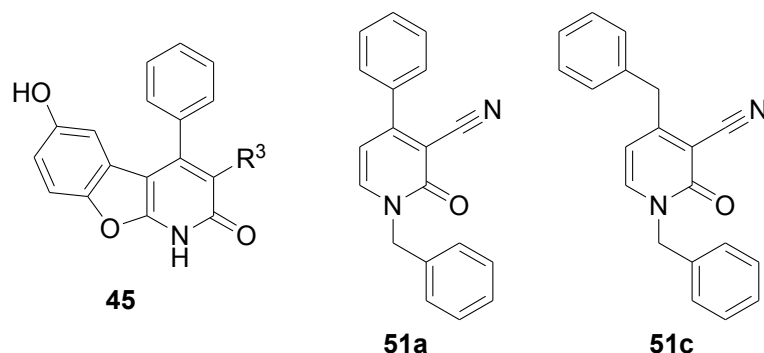


Abb. 95: Die Zielstruktur **45** und die 1H-2-Pyridone **51a** und **51c**

Der Schwerpunkt des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit war die Synthese weiterer potenzieller Kinaseinhibitoren vom 1-Aza-9-oxafluorentyp, deren Trizyklus in der 4-Position über ein sekundäres Amin und einen Spacer aus *n* Methylengruppen mit einem aromatischen Rest verbunden sein sollte (vgl. Abb. 96). Es sollte eine Reihe von Verbindungen dargestellt werden, deren aromatische Reste sich in Bezug auf Größe, Lipophilie und Polarität unterscheiden, außerdem sollte die Länge des Spacers variiert werden. Des Weiteren sollte eine diesen 1-Aza-9-oxafluorenderivaten analoge Reihe von α -Carbolinderivaten synthetisiert werden (Abb. 97). Damit sollte das Ringsauerstoffatom des 1-Aza-9-oxafluoren-Grundgerüsts formal durch eine NH-Funktion ersetzt, um so die Möglichkeit zur Ausbildung einer weiteren Wasserstoffbrückenbindung mit den Aminosäureresten der ATP-Bindungstasche zu schaffen. Darüber hinaus sollten sowohl 1-Aza-9-oxafluoren- als auch α -Carbolinderivate synthetisiert werden, die in der 4-Position mit einem zyklischen sekundären Amin substituiert sind (vgl. Abb. 96 und 97)

Zur Synthese der 1-Aza-9-oxafluorenderivate wurde zunächst das 4-Chlor-1-aza-9-oxafluoren **61** dargestellt (Abb. 96). Durch Umsetzung von **61** mit substituierten Benzylaminen wurde eine Reihe von 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorenen **68a-i** erhalten, durch die entsprechende Reaktion von **61** mit Morpholin wurde das Derivat **69** dargestellt (Abb. 96).

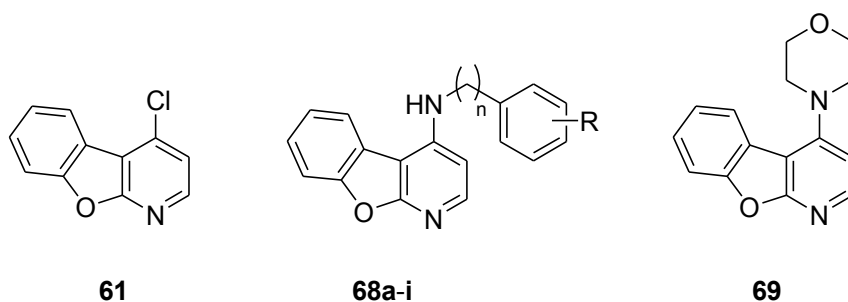


Abb. 96: In dieser Arbeit synthetisierte 4-substituierte 1-Aza-9-oxafluorene

Für die Synthese der α -Carbolinderivate wurde von dem 4-Chlor- α -carbolin **82** ausgegangen. Dieses Zwischenprodukt wurde mit substituierten Benzylaminen zu zwölf 4-Benzylamino- α -carbolinen **89a-l** umgesetzt. Die Reaktion mit zyklischen sekundären Aminen lieferte die Verbindungen **90a-d** und **100** (Abb. 97).

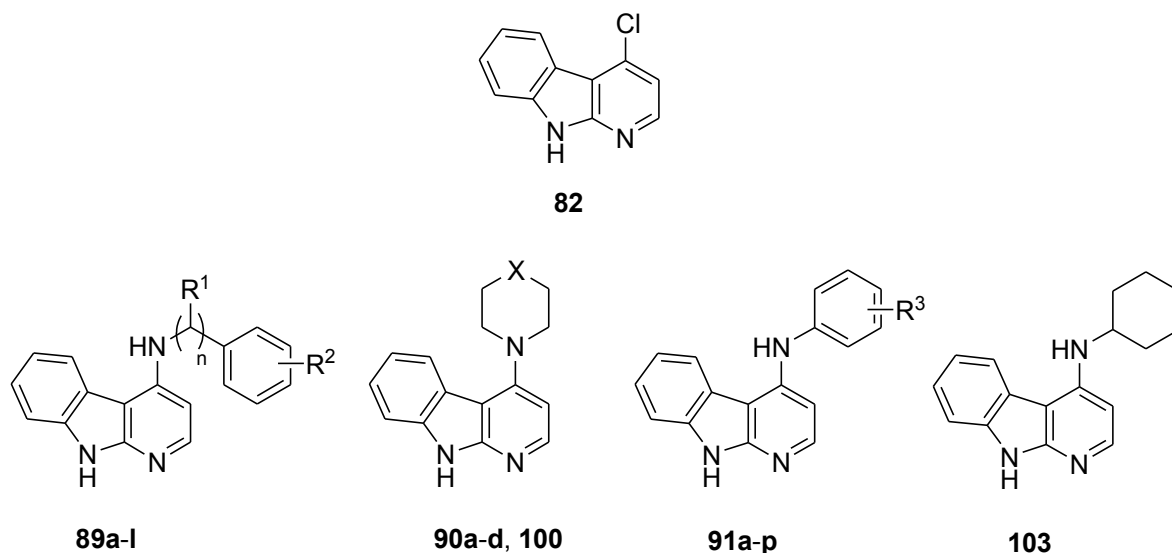


Abb. 97: Im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte α -Carboline

Außerdem wurde **82** durch Reaktion mit Cyclohexylamin in das α -Carbolinderivat **103** überführt. Schließlich konnten durch die Umsetzung von **82** mit substituierten Anilinderivaten in *N*-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP) 16 4-Phenylamino- α -carboline **91a-p** synthetisiert werden (Abb. 97).

Eine breite Auswahl dieser 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluoren- und α -Carbolinderivate wurde ebenfalls auf eine mögliche kinaseinhibitorische Wirkung gegenüber den acht oben genannten Proteinkinasen untersucht. Während die 1-Aza-9-oxafluorenderivate im Kinaseassay nur moderate Hemmeigenschaften zeigten, erwiesen sich einige α -Carbolinderivate, namentlich **89a**, **89l**, **91a**, **91e-i** sowie **91l** und **91m**, als potente und selektive Inhibitoren der drei Rezeptor-Tyrosinkinasen EGFR, VEGFR-2 und VEGFR-3.

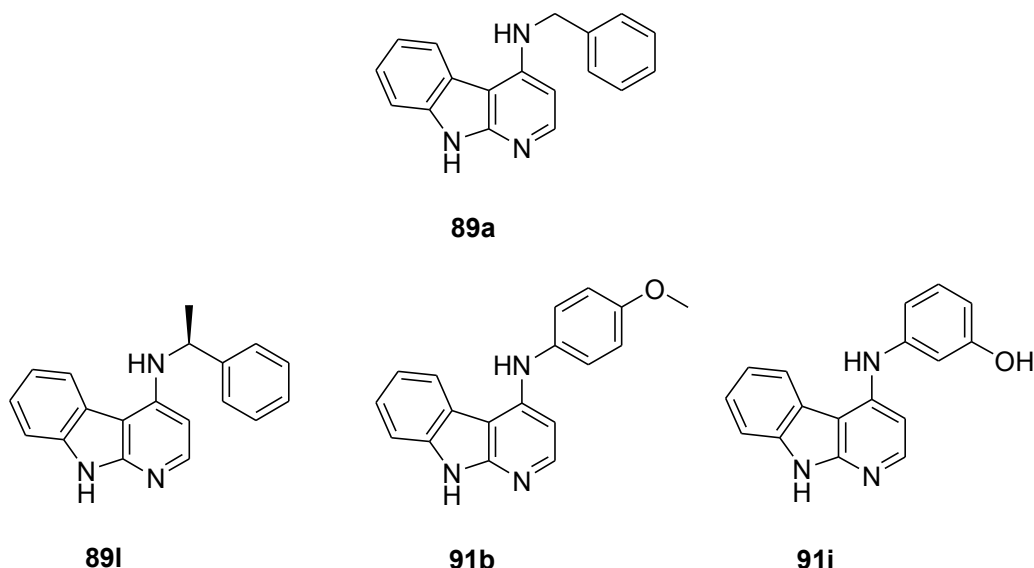


Abb. 98: Einige der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten α -Carbolinderivate

Insbesondere das Derivat **91i** (Abb. 98) konnte als hochpotenter Inhibitor dieser drei Kinasen identifiziert werden. (EGFR: $IC_{50} = 194 \pm 10$ nM; VEGFR-2: $IC_{50} = 4,2 \pm 0,2$ nM; VEGFR-3: $IC_{50} = 8,9 \pm 2,0$ nM).

Um Informationen über den Bindungsmodus der synthetisierten Inhibitoren an ihre Targets zu erhalten, wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wolfgang Sippl (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) Docking-Untersuchungen durchgeführt. Darin wurde exemplarisch das 4-Benzylamino- α -carboline **89a** (Abb. 98) an die aktive und inaktive Konformation von EGFR gedockt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weisen darauf hin, dass **89a** die aktive Konformation der Kinase adressiert.

Einige der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden im 60-Cell-Line-Screening des National Cancer Institutes (NCI) der USA auf eine mögliche Antitumoraktivität untersucht. Die in dem Screening bestimmten mittleren $\log GI_{50}$ -Werte lagen für die drei Verbindungen **89i**, **91b** und **91i** (Abb. 98) unter -5.00 (mittlerer $GI_{50} < 10$ μ M), womit diese Substanzen eine ähnliche zytostatische Aktivität wie die etablierten Zytostatika Cisplatin und Bleomycin besitzen, jedoch eine geringere Zytotoxizität als diese beiden Arzneistoffe aufweisen.

Schließlich wurden Untersuchungen zur Einführung von weiteren Substituenten in die 6-Position der beiden tricyklischen Grundkörper durchgeführt. Damit sollte eine Möglichkeit geschaffen werden, in diese Position Gruppen einzufügen, mit denen sich die pharmakokinetischen und physikochemischen Parameter der Substanzen optimieren lassen. Zur Einführung der gewünschten Substituenten wurden einige klassische Reaktionen der elektrophilen aromatischen Substitution erprobt. Dabei konnten insbesondere die Nitrierung, die Bromierung und die Chlorsulfonierung als synthetisch wertvolle Reaktionen identifiziert werden. So konnte durch die Nitrierung des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens **62** und die

anschließend Umsetzung mit Benzylamin die Nitroverbindung **115a** erhalten und aus dieser das 6-Aminoderivat **116a** synthetisiert werden (Abb. 99). In ähnlicher Weise wurde durch die Bromierung von **82** und die nachfolgende Umsetzung mit Benzylamin die bromierte Zielverbindung **121** erhalten. Aus dieser konnte als weitere Zielverbindung das 6-Cyanoderivat **123** synthetisiert werden. Ferner wurde durch die Chlorsulfonierung des 4-Chlor- α -carbolins **82** und die anschließende Reaktion mit sekundären Aminen eine Reihe von Sulfonamiden **145a-e** dargestellt (Abb. 99), die als Edukte zur Synthese weiterer α -Carbolinderivate mit einer verbesserten Wasserlöslichkeit dienen können.

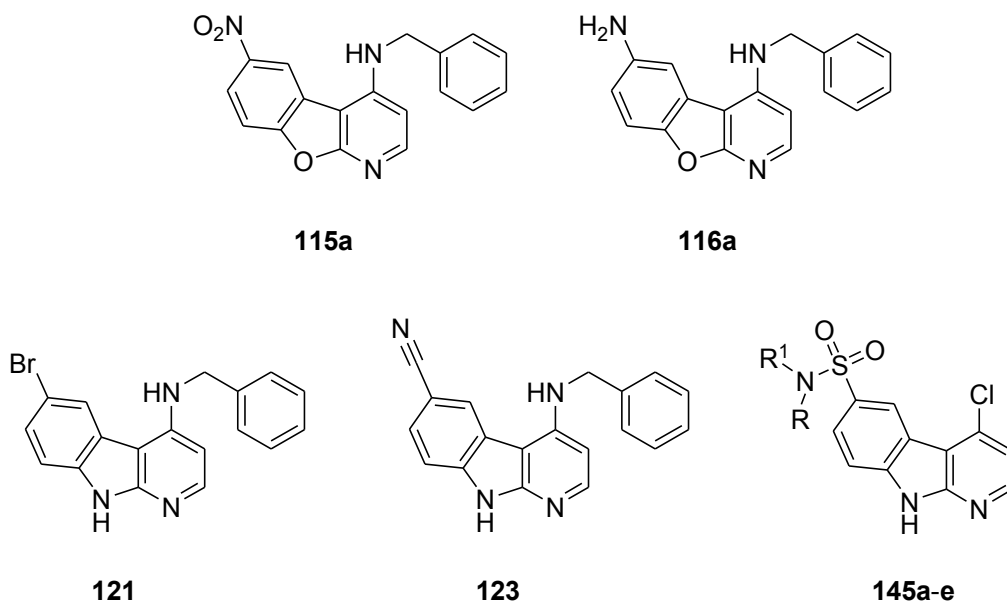


Abb. 99: In der 6-Position substituierte 1-Aza-9-oxafluoren- und α -Carbolinderivate

Diese Beispiele zeigen, dass durch die elektrophile aromatische Substitution in der 6-Position des 1-Aza-9-oxafluorens und α -Carbolins eine Reihe von Intermediaten zugänglich ist. Diese sollten die Erschließung weiterer, strukturoptimierter Derivate im Rahmen weiterführender Arbeiten ermöglichen.

5. Summary

Protein kinases execute regulatory functions in numerous cellular processes. Hence, they represent promising targets for the development of new drugs. In a preceding study conducted by VOIGT¹⁵⁵, the 1-aza-9-oxafluorene **34c** had been identified as a potent inhibitor of the kinase GSK-3 β (Fig. 100). Therefore, the objective of this work was to synthesize derivatives of this compound and to evaluate their kinase inhibitory properties.

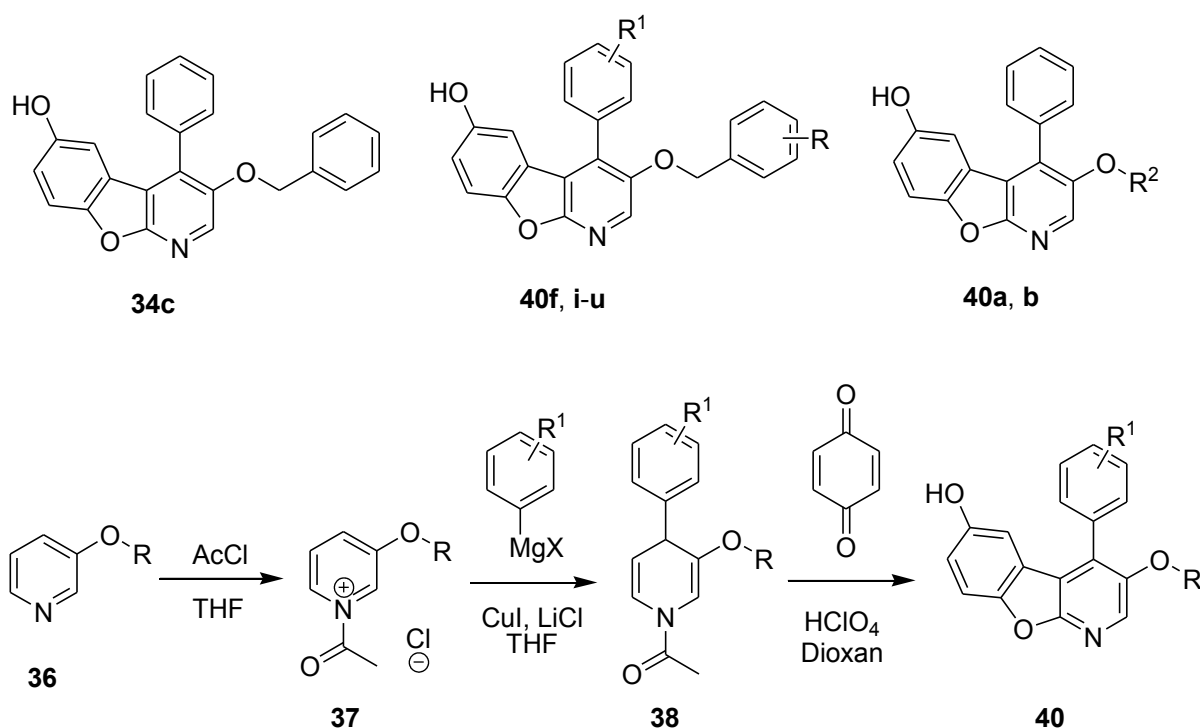


Fig. 100: Scheme for the synthesis of 1-aza-9-oxafluorene derivatives **40**

The synthesis of the target structures was accomplished starting from 3-alkoxypyridines **36**, which were converted into the corresponding *N*-acetylpyridinium salts **37** (Fig. 100). Regioselective addition of phenyl Grignard reagents to these pyridinium salts furnished the corresponding *N*-acetyl-1,4-dihydropyridines **38** (Fig. 100). For the synthesis of these dihydropyridines, commercially available Grignard reagents were used as well as those which had been obtained from the respective iodobenzenes via halogen metal exchange reactions. The *N*-acetyl-1,4-dihydropyridines were then converted into the desired final products. By using this method, fourteen 1-aza-9-oxafluorenes substituted with a benzyloxy moiety in the 3-position were synthesized (Fig. 100). Likewise, the two derivatives **40a** and **40b** that bear an aliphatic alkoxy substituent in that position (R = *n*-Pr, *n*-Bu), were obtained.

In cooperation with ProQinase GmbH, the newly synthesized compounds were evaluated for a potential inhibitory activity against the receptor tyrosine kinases PDGFR- β , TIE-2, EGFR, IGF-1-R, VEGFR-2, and VEGFR-3, as well as against the serine-/threonine kinases CDK1/CycB and GSK-3 β . All tested compounds displayed moderate inhibitory activity against one or more of the aforementioned protein kinases, with IC₅₀ values in the low micromolar range. Some of the test compounds preferentially inhibited the kinase EGFR, derivative **40s** (Fig. 101) inhibited this kinase with an IC₅₀ value of 0.969 \pm 0.097 μ M.

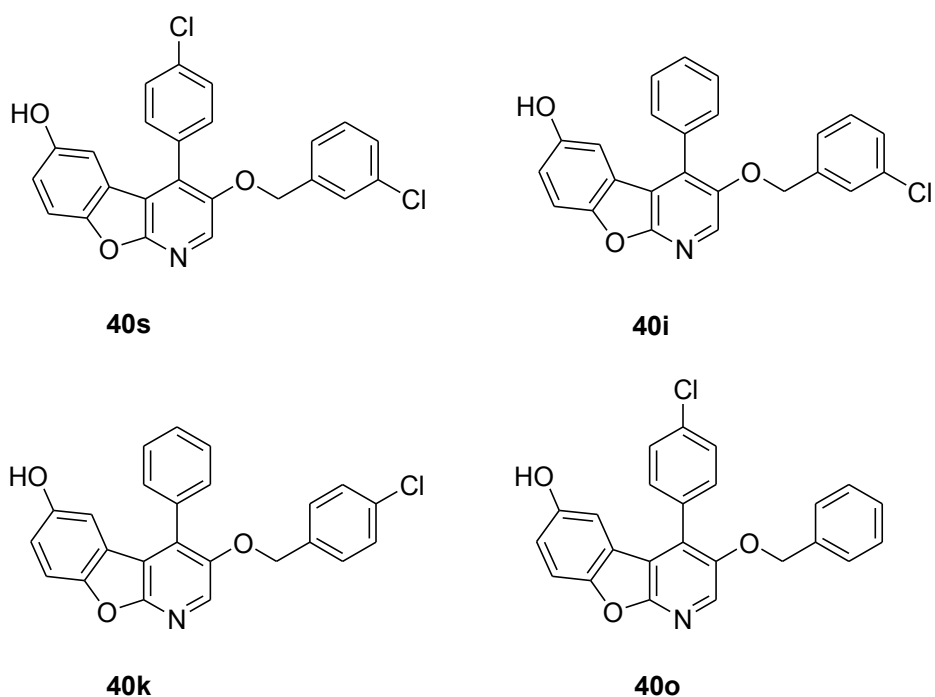


Fig. 101: Some of the newly synthesized 3,4-disubstituted 1-aza-9-oxafluorene derivatives

Since compound **34c** had already been found to exert a modulatory effect on multidrug resistant (MDR) cells¹⁵⁵, the majority of the 1-aza-9-oxafluorenes **40** synthesized in the present work were evaluated for a MDR-modulatory activity using a fluorescence uptake assay. This investigation was performed in cooperation with the University of Szeged (Hungary). Most of the compounds evaluated showed a strong MDR-modulatory activity. Especially with the derivatives bearing a single chloro atom, **40i**, **40k**, and **40o** (Fig. 101), an excellent MDR-modulatory activity was observed. The modulatory effect observed with these substances markedly exceeded that seen with both compound **34c** and the reference substance verapamil.

To further modify the structure of the target compounds, the synthesis of 1-aza-9-oxafluorene derivatives **45** that possess a carbonyl group in the 2-position of the core tricycle was envisioned (Fig. 102). The synthesis of this target structure should be accomplished by a variation of the synthetic strategy applied to the synthesis of the

1-aza-9-oxafluorene derivatives **40**. However, during the synthetic works conducted for the synthesis of the desired compounds, it became apparent that the target compounds could not be obtained via this route. Nevertheless, the synthetic approach turned out to provide an easy and efficient entry towards two novel, 4-substituted 1*H*-2-pyridones, **51a** and **51c** (Fig. 102). As these two 1*H*-2-pyridones also displayed marked MDR-modulatory activity in the fluorescence uptake assay, the synthetic approach established in this work was employed to synthesize further derivatives of **51a** and **51c** in the course of a diploma thesis. The evaluation of these compounds in the fluorescence uptake assay is currently under way.

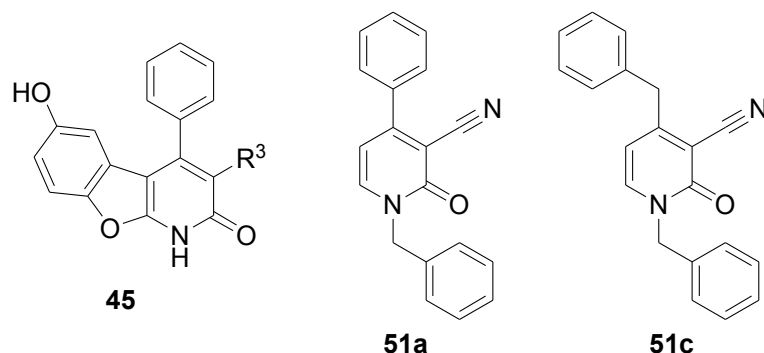


Fig. 102: Target structure **45** and 1*H*-2-pyridones **51a** and **51c**

Another main topic of the present work was the synthesis of further potential kinase inhibitors of the 1-aza-9-oxafluorene type. The tricyclic core of these target structures should be linked with an aromatic ring via a secondary amine and a linker consisting of *n* methylene groups (Fig. 103). In this part of the present work, a series of compounds should be synthesized number which should vary in the molecular properties of the aromatic residue with respect to size, lipophilicity, and polarity. Moreover, the length of the spacer should be varied. In addition, a series of α -carboline derivatives should be prepared which correspond to the afore synthesized 1-aza-9-oxafluorenes. This series of compounds should represent analogues of the 1-aza-9-oxafluorene in which the oxygen atom contained in the tricycle had formally been replaced by NH function (Fig. 104). Finally, a group of 1-aza-9-oxafluorene and α -carboline derivatives should be synthesized that are substituted in position 4 with a cyclic secondary amine (Fig. 103, Fig. 104).

For the synthesis of the envisaged 1-aza-9-oxafluorene derivatives, the 4-chloro-1-aza-9-oxafluorene **61** was prepared (Fig. 103). Thereafter, reaction of this intermediate with a variety of substituted benzyl amines furnished the desired series of 4-benzylamino-1-aza-9-oxafluorenes **68a-i**. By reaction of **61** with morpholine, derivative **69** was prepared (Fig. 103).

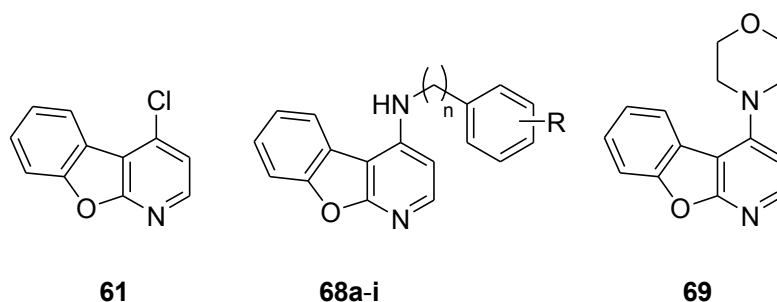


Fig. 103: Newly synthesized 4-substituted 1-aza-9-oxafluorenes

Likewise, the 4-chloro- α -carboline **82** was prepared to serve as key intermediate for the synthesis of the desired α -carboline derivatives. Reaction of **82** with several substituted benzyl amines gave rise to the final products **89a-l**. Furthermore, **82** was converted into the target compounds **90a-d** and **100** by reaction with cyclic secondary amines (Fig 104).

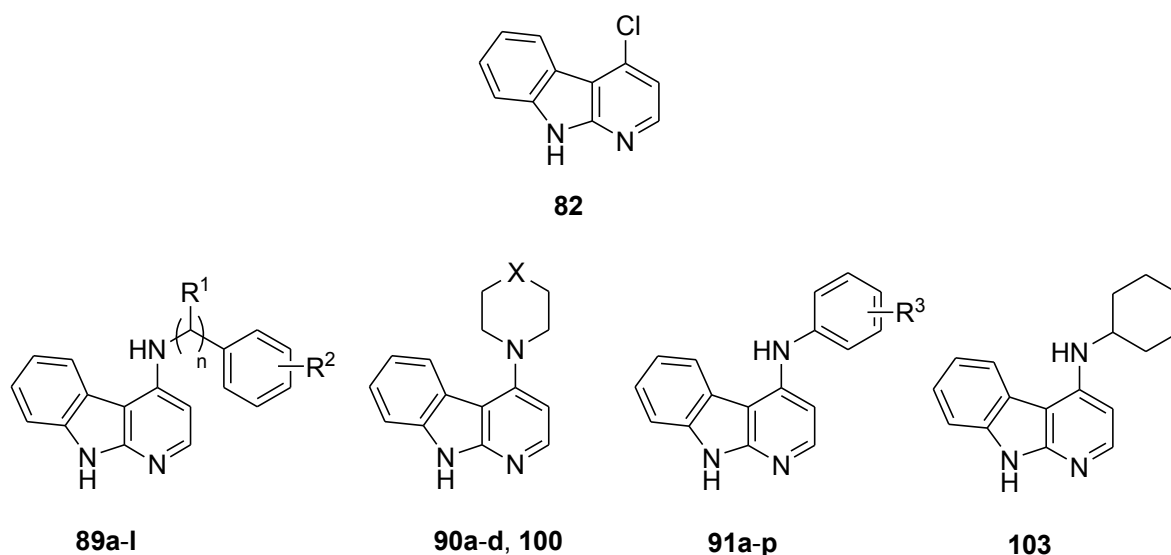


Fig. 104: Newly synthesized 4-substituted α -carbolines

Reaction of **82** with cyclohexyl amine furnished the α -carboline derivative **103**. Finally, sixteen 4-phenylamino- α -carbolines **91a-p** were synthesized by reacting **82** with substituted anilines using (*N*-methyl-2-pyrrolidinon) NMP as solvent (Fig. 104).

A broad selection of the 4-substituted 1-aza-9-oxafluorene and α -carboline derivatives were also evaluated for a potential kinase inhibitory activity against the eight abovementioned protein kinases. While the 1-aza-9-oxafluorene derivatives showed only moderate activity against these kinases, a number of α -carboline derivatives, namely compounds **89a**, **89i**, **91a**, **91e-i**, as well as **91l** and **91m** could be identified as potent and selective inhibitors of the three receptor tyrosine kinases EGFR, VEGFR-2, and VEGFR-3.

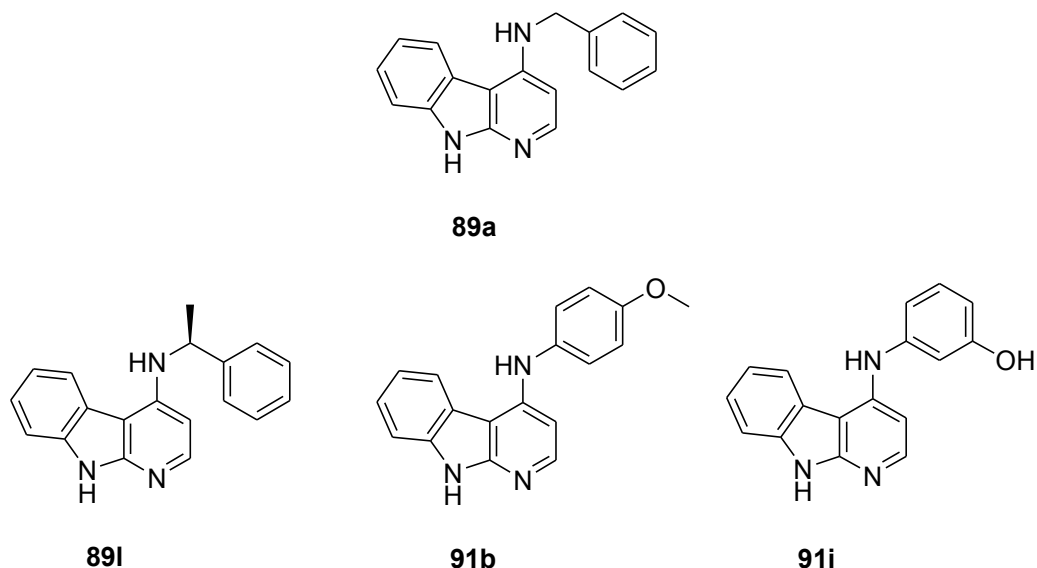


Fig. 105: Some of the newly synthesized α -carboline derivatives

Particularly the 3'-hydroxyl substituted α -carboline derivative **91i** (Fig. 105) proved to be a highly potent inhibitor of these three kinases (EGFR: $IC_{50} = 194 \pm 10$ nM; VEGFR-2: $IC_{50} = 4.0 \pm 0.2$ nM; VEGFR-3: $IC_{50} = 8.9 \pm 2.0$ nM).

To obtain further information on the binding mode of the synthesized inhibitors to their targets, a number of docking studies was conducted in cooperation with the group of Prof. Dr. Wolfgang Sippl (Martin Luther University Halle-Wittenberg). In the course of these studies, the 4-benzylamino- α -carboline **89a** (Fig. 105) was docked into both the active and the inactive conformation of EGFR. The results of this investigation indicate that **89a** presumably addresses the active conformation of this kinase.

Some of the compounds synthesized in the present work were also evaluated for a potential antitumor activity in the 60 cell line screening system of the National Cancer Institute (NCI) of the USA. In this screening, the three α -carboline derivatives **89l**, **91b**, and **91i** (Fig. 105) reached averaged $\log GI_{50}$ values below -5.00 (which corresponds to an averaged $GI_{50} < 10$ μ M). Thus, these compounds displayed a cytostatic activity comparable to that observed with the established antitumor agents cisplatin and bleomycin. Beyond this, the three carbolines showed a lesser degree of cytotoxicity than the two approved drugs in this screening.

Finally, the introduction of further substituents into position 6 of the two tricycles was investigated. These substitution reactions should provide a possibility to attach a variable element to this position through which physicochemical and pharmacokinetic parameters of the target compounds could be modified. To achieve this, a number of classical electrophilic aromatic substitution reactions were tested. As a result of these studies, nitration, bromination, and chlorosulfonation proved to be valuable synthetic tools for the introduction

of the desired substituents. Nitration of the 4-chloro-1-aza-9-oxafluorene **62** followed by reaction with benzyl amine led to the nitro-substituted compound **115a** which was then further processed to the 6-amino derivative **116a** (Fig. 106). Similarly, bromination of **82** and subsequent reaction with benzyl amine gave the target compound **121** which was itself converted into the 6-cyano substituted derivative **123**. Chlorosulfonation of **82** and consecutive reaction with secondary amines yielded a series of sulfonamides **145a-e** which could serve as starting material of the synthesis of further, more hydrophilic α -carboline derivatives (Fig. 106).

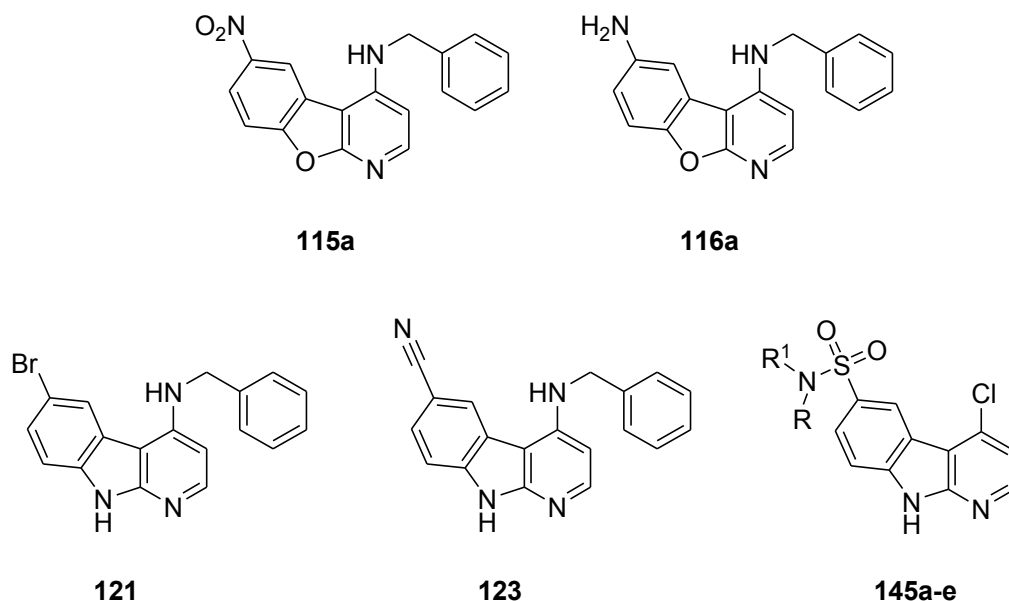


Fig. 106: 1-Aza-9-oxafluorene and α -carboline derivatives substituted in position 6

In conclusion, the results of these investigations clearly demonstrate that by using electrophilic substitution reactions, a number of 6-substituted 1-aza-9-oxafluorene and α -carboline intermediates can be prepared. These intermediates could offer a possibility to synthesize further, structurally optimized derivatives in future studies.

6. Ausblick

Einige 4-Benzylamino- und 4-Phenylamino- α -carboline zeigen im *in-vitro*-Kinaseassay eine starke kinaseinhibitorische Aktivität. Daher sollen die biologischen Effekte dieser Verbindungen in weiterführenden Arbeiten eingehender untersucht werden. In Kooperation mit der ProQinase GmbH soll die inhibitorische Wirkung einiger Verbindungen auf die Autophosphorylierung der betreffenden Rezeptoren in zellulären Systemen evaluiert werden, außerdem soll die Antitumorwirkung ausgewählter Verbindungen im Mausmodell untersucht werden. Des Weiteren werden in unserer Arbeitsgruppe derzeit Untersuchungen zu den zytotoxischen Effekten einiger 4-Phenylamino- α -carboline **91** an Zellkulturen durchgeführt. Da im Rahmen dieser Arbeit nur ein α -Carbolinderivat – das 4-Benzylamino- α -carbolin **89a** – auf seine MDR-modulatorischen Eigenschaften hin untersucht wurde und dabei eine moderate modulatorische Wirkung festgestellt werden konnte, sollen diese Untersuchungen auf weitere α -Carbolinderivate ausgedehnt werden. Dabei sollen die Substanzen in einem zellulären Assaysystem, das zur Zeit in unserer Arbeitsgruppe etabliert wird, auf ihre MDR-modulatorischen Wirkungen in P-gp-exprimierenden Zellen untersucht werden und es soll festgestellt werden, ob die Testsubstanzen selbst durch P-gp transportiert werden. Perspektivisch sollen diese Untersuchungen auch auf andere für die MDR relevante ABC-Transporter ausgedehnt werden.

Im Hinblick auf eine weitere strukturelle Optimierung der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wäre es ferner von Interesse, die Substitutionsmöglichkeiten des Phenylaminorests der 4-Phenylamino- α -carboline weiter zu untersuchen, weil sich in der Reihe der bislang synthetisierten 4-Phenylamino- α -carboline bereits deutliche Unterschiede bezüglich der Aktivität und der Selektivität der Verbindungen gezeigt haben und einige Vertreter dieser Substanzklasse exzellente kinaseinhibitorische Eigenschaften aufweisen. Bei den synthetischen Arbeiten wäre das Hauptaugenmerk vor allem auf die Einführung polarer funktioneller Gruppen in den Phenylring zu legen, um weitere Interaktionsmöglichkeiten mit den drei Aminosäureresten des DFG-Motivs und dem hoch konservierten Glutaminsäure- und Lysinrest der ATP-Bindungstasche zu ermöglichen (vgl. Abschnitt **1.4.**) und die Inhibitoren durch Folgereaktionen dieser funktionellen Gruppen zu Diphenylharnstoffen und verwandten Strukturen weiter entwickeln zu können (vgl. Abschnitt **3.1.3.9.**). Darüber hinaus sollte auch die Einführung von Gruppen in die 6-Position des trizyklischen Grundgerüsts weiter untersucht werden. Hierbei wäre insbesondere die Umsetzung der bereits synthetisierten α -Carbolinsulfonamide **145a-e** mit substituierten Anilinen oder Benzylaminderivaten wünschenswert (vgl. Abschnitt **3.1.12.6.**). Auch die Variation der 6-brom- und 6-cyanosubstituierten α -Carbolinderivate wie **121** und **123** durch Folgereaktionen dieser Substituenten eröffnet interessante Entwicklungsperspektiven (vgl.

Abschnitt 3.1.3.12.3. und Abschnitt 3.1.3.12.4). Für die synthetische Weiterentwicklung der Substanzen wäre auch die Modifikation des α -Carbolingrundgerüsts interessant, beispielsweise die Einführung eines dritten Ringstickstoffatoms in die Position 8 des Trizyklus, die zu 9*H*-Pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*b*]pyridinen **152** führen würde (Abb. 107). Weil auch dieses Stickstoffatom in dieser Position zur hinge-Region der Proteinkinasen hinweisen würde, wäre die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zu den dort befindlichen Aminosäureresten denkbar. Dies könnte zu einer Erhöhung der Bindungsaffinität beitragen.

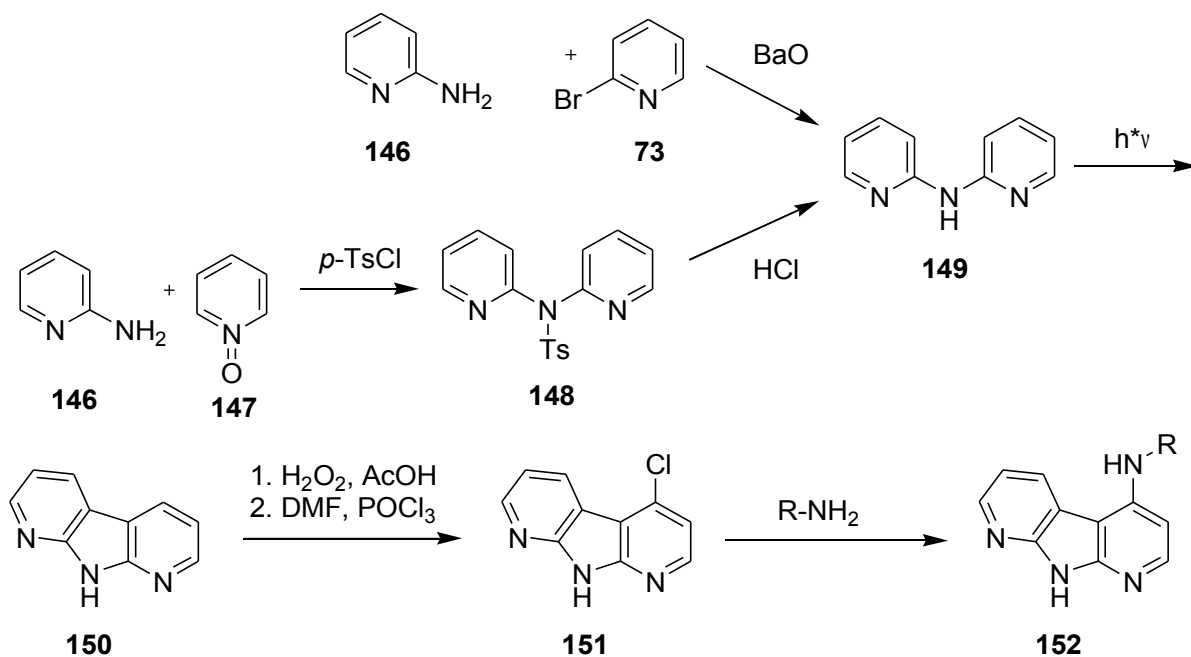


Abb. 107: Syntheserouten zur Erschließung von 9*H*-Pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*b*]pyridinen **152**

Zur Synthese von **152** könnte von Dipyridin-2-ylamin **149** ausgegangen werden, welches durch die BaO-katalysierte Umsetzung von 2-Brompyridin **73** mit 2-Aminopyridin **146** nach KAPLAN²¹⁶ oder durch *p*-Toluolsulfonsäurechlorid-vermittelte Aminierung von Pyridin-*N*-oxid **147** mit 2-Aminopyridin **146** mit anschließender saurer Hydrolyse des Di(pyridin-2-yl)sulfonamids **148** nach SOLEKHOVA²¹⁷ erhalten werden könnte. **149** könnte anschließend nach WEBB²¹⁸ photochemisch zum unsubstituierten Pyridopyrrolopyridin **150** zyklisiert werden, welches dann in der bekannten Weise durch *N*-Oxidation, Chlorierung und nukleophile Substitution über das Zwischenprodukt **151** zu den gewünschten Produkten **152** umgesetzt werden würde. Des Weiteren wäre auch die Einführung eines dritten Ringstickstoffatoms in der 6-Position von Interesse, wodurch man Pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-*b*]pyridine **157** erhalten würde (Abb. 108).

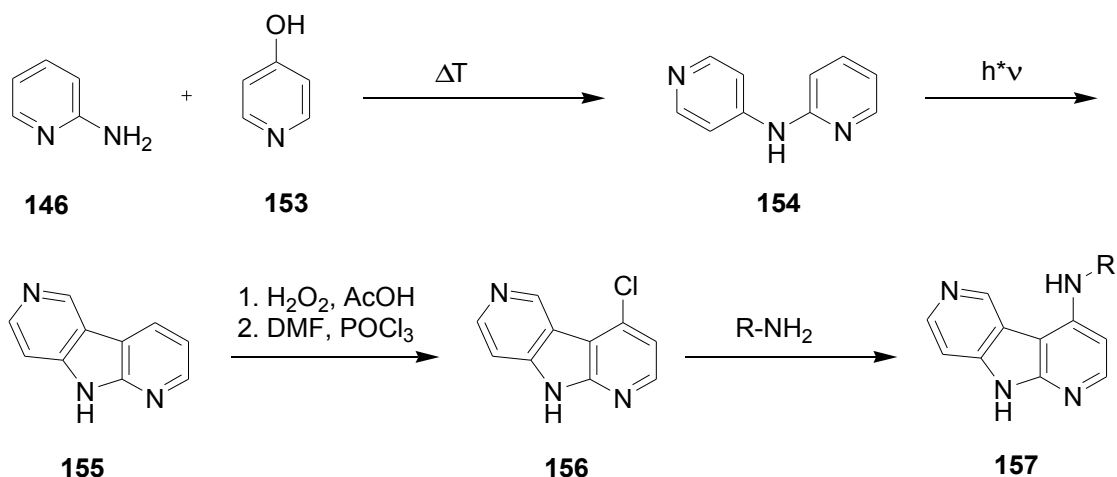


Abb. 108: Syntheseroute zur Erschließung von 9H-Pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-b]pyridinen **157**

Das zusätzliche Ringstickstoffatom in der 6-Position würde zu der dem Lösungsmittel zugewandten Seite der ATP-Bindungstasche weisen und könnte daher eine Wasserstoffbrückenbindung zu dort vorhandenen Wassermolekülen ausbilden und so die Löslichkeit der Substanz erhöhen. Die Synthese von **157** würde analog zu der oben beschriebenen Darstellung von **152** durch photochemische Zyklisierung des *N*-(Pyridin-4-yl)pyridin-2-amins **154** nach CLARK²¹⁹ und anschließender *N*-Oxidation, Chlorierung und nukleophiler Substitution erfolgen. Die Darstellung des Edukts **154** sollte durch Erhitzen von 2-Aminopyridin **146** mit 4-Hydroxypyridin **153** möglich sein, was bereits 1955 von ZWART²²⁰ beschrieben wurde.

7. Experimenteller Teil

7.1. Synthetischer Teil

7.1.1. Allgemeine Angaben

Alle feuchtigkeits- und/oder luftempfindlichen Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre in unter Vakuum ausgeheizten Apparaturen durchgeführt.

Lösungsmittel:

Die verwendeten Lösungsmittel wurden bei Bedarf destilliert und nach literaturbekannten Methoden²²¹ getrocknet.

Dünnschichtchromatografie:

Für die dünnschichtchromatografischen Analysen wurden DC-Alufolien mit Fluoreszenzindikator der Firma *Merck KGaA* (Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht bei 254 nm bzw. 366 nm. Angegeben sind die R_F-Werte (Laufhöhe relativ zur Lösungsmittelfront). Als Laufmittel wurden die in den Versuchsvorschriften angegebenen Gemische verwendet.

Säulenchromatografie:

Die säulenchromatografischen Trennungen wurden bei Normaldruck an Kieselgel 60 (Korngröße 0,063 – 0,200 mm) der Firma *Merck KGaA* durchgeführt. Als Eluent wurden die in den Versuchsvorschriften angegebenen Gemische verwendet.

7.1.2. Verwendete Messgeräte

NMR-Spektren:

Die NMR-Spektren wurden an einem „Gemini-2000“ (400/100 MHz) bzw. an einem „INOVA-500“ (500 MHz) der Firma „Varian“ gemessen. Als innerer Standard diente das Restresonanzsignal des jeweiligen deuterierten Lösungsmittels. Die Interpretation der NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Spektrensimulationstools der Programme „ACD/Labs 7.00“ (Advanced Chemistry Development Inc.) und „ChemDraw Ultra 9.0“ (CambridgeSoft). Die Zuordnung der Signale wurde gegebenenfalls durch die Aufnahme geeigneter 2-D-NMR-Spektren (H,H-COSY bzw. C,H-COSY) abgesichert.

¹H-NMR:

Es sind die Senderfrequenz und das verwendete deuterierte Lösungsmittel angegeben. Die chemischen Verschiebungen δ sind in parts per million (ppm) angegeben. In Klammern folgt dann die Multiplizität des Signals. Dabei bedeuten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qu = Quintett, sep = Septett, m = Multipllett und b = verbreitertes Signal. Kombinationen von Multiplizitäten, z. B. dd = Dublett von Dubletts, sind gegebenenfalls aufgeführt. Des Weiteren sind die integrierte Protonenanzahl, die Kopplungskonstante J und die chemische Interpretation des Signals angegeben.

¹³C-NMR:

Die ¹³C-NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen. Es sind die Senderfrequenz, das verwendete deuterierte Lösungsmittel sowie die chemischen Verschiebungen δ in parts per million (ppm) angegeben. In Klammern folgt die chemische Interpretation der Signale. Die Abkürzungen bedeuten dabei: p = primäres C-Atom, s = sekundäres C-Atom, t = tertiäres C-Atom und q = quartäres C-Atom.

IR-Spektren:

Die ATR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer „IFS 28“ der Firma „Bruker“, die KBr-Spektren an einem FT-IR-Spektrometer „Spectrum BX“ der Firma „Perkin-Elmer“ gemessen. Für jedes Signal ist die Wellenzahl ν in cm^{-1} , die Intensität und die chemische Interpretation angegeben. Die Abkürzungen bedeuten dabei: s = strong (stark), m = medium (mittel) und w = weak (schwach), br = broad steht für ein verbreitertes Signal.

Massenspektren:

Die ESI-Massenspektren wurden an einem „Finnigan LCQ Classic“ der Firma „Thermo Electron“ gemessen. Die Probe wurde direkt injiziert. Die EI-Massenspektren wurden an einem „AMD 402“ der Firma „AMD intectra GmbH“ gemessen. Die Ionisierungsenergie betrug 70 eV. Die Interpretation der EI-Massenspektren erfolgte mit Hilfe des Spektrensimulationstools „ACD/MS Fragmenter“ (Advanced Chemistry Development Inc.).

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden an einem Boetius-Mikroheiztisch der Firma „VEB Wägetechnik Rapido Radebeul/VEB Kombinat NAGEMA“ gemessen und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen:

Der Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffgehalt der Substanzen wurde an einem „CHNS-932“-Analysenautomaten der Firma „LECO Corporation“ im automatischen Mikroverfahren bestimmt. Der Halogengehalt wurde titrimetrisch im Halbmikroverfahren bestimmt.

7.1.3. Verwendete Reagenzien

Zur Synthese der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden die folgenden Lösungsmittel und Reagenzien verwendet:

Aceton (<i>Roth</i>)	4-Chloriodbenzol (<i>Sigma-Aldrich</i>)
Acetylchlorid (<i>Lancaster</i>)	3-Chlor-4-methylanilin (<i>Merck</i>)
3-Aminobenzotrifluorid (<i>Merck</i>)	2-Chlornicotinsäurenitril (<i>Sigma-Aldrich</i>)
2-Amino-5-chlorbenzotrifluorid (<i>Riedel-deHaen</i>)	2-Chlor-3-nitropyridin (<i>Acros Organics</i>)
6-Amino-3-fluortoluol (<i>Riedel-deHaen</i>)	Chloroform (<i>Roth</i>)
1-(Aminomethyl)naphthalin (<i>Sigma-Aldrich</i>)	Cyclohexan (<i>Roth</i>)
3-Aminophenol (<i>Merck</i>)	Cyclohexylamin (<i>Riedel-deHaen</i>)
Ammoniak, konz. (<i>Roth</i>)	3-Chlorperoxybenzoesäure (<i>Acros Organics</i>)
Ammoniumchlorid (<i>Roth</i>)	Chlorsulfonsäure (<i>Acros Organics</i>)
Amylnitrit (<i>Sigma-Aldrich</i>)	2,4-Dichloranilin (<i>Sigma-Aldrich</i>)
3-Anisidin (<i>Chemapol Czechoslovakia</i>)	Dichlormethan (<i>Roth</i>)
4-Anisidin (<i>Laborchemie Apolda</i>)	2,6-Dichlor-3-nitropyridin (<i>Acros Organics</i>)
<i>p</i> -Benzochinon (<i>Sigma-Aldrich</i>)	Diethylether (<i>Kraemer und Martin</i>)
1 <i>H</i> -Benzotriazol (<i>Acros Organics</i>)	Dimethylamin (40 %ige Lösung in Wasser) (<i>Acros Organics</i>)
Benzylamin (<i>Fluka</i>)	<i>N,N</i> -Dimethylformamid (<i>Laborchemie Apolda</i>)
2-Benzylaminoethanol (<i>Merck</i>)	Dimethylsulfoxid (<i>Roth</i>)
Benzylbromid (<i>Sigma-Aldrich</i>)	1,4-Dioxan (<i>BASF</i>)
Benzylchlorid (<i>Merck</i>)	Diphenylether (<i>Acros Organics</i>)
Brom (<i>Merck</i>)	Essigsäureethylester (<i>Roth</i>)
4-Bromanilin (<i>Chemapol Czechoslovakia</i>)	Ethanol (<i>Roth</i>)
2-Brompyridin (<i>Acros Organics</i>)	4-Fluoranilin (<i>Riedel-deHaen</i>)
4-Butylanilin (<i>Merck</i>)	Heptylbromid (<i>Gerhard Schönert GmbH</i>)
Butylbromid (<i>Berlin-Chemie</i>)	Hexylbromid (<i>Merck</i>)
Chloracetylchlorid (<i>Merck</i>)	Hydrazin Hydrat (<i>Sigma-Aldrich</i>)
3-Chloranilin (<i>Riedel-deHaen</i>)	3-Hydroxypyridin (<i>Sigma-Aldrich</i>)
4-Chloranilin (<i>Ferak</i>)	Isopropylbromid (<i>Acros Organics</i>)
3-Chlorbenzylamin (<i>Acros Organics</i>)	Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) (<i>Sigma-Aldrich</i>)
4-Chlorbenzylamin (<i>Acros Organics</i>)	Kaliumcarbonat (<i>Merck</i>)
3-Chlorbenzylchlorid (<i>Sigma-Aldrich</i>)	Kaliumhydroxid (<i>Roth</i>)
4-Chlorbenzylchlorid (<i>Sigma-Aldrich</i>)	Kaliumiodat (<i>Germed</i>)
3-Chlor-4-fluoranilin (<i>Riedel-deHaen</i>)	Kaliumiodid (<i>Grüssing</i>)
3-Chloriodbenzol (<i>Sigma-Aldrich</i>)	

Kupfer(I)-cyanid (<i>Sigma-Aldrich</i>)	2-Phenylethylamin (<i>Acros Organics</i>)
Kupfer(I)-iodid (<i>Sigma-Aldrich</i>)	(R)-1-Phenylethylamin (<i>Sigma-Aldrich</i>)
Kupferpulver (<i>Chemapol Chechoslovakia</i>)	(S)-1-Phenylethylamin (<i>Sigma-Aldrich</i>)
Lithiumchlorid (<i>Roth</i>)	Phenylmagnesiumchloridlösung
Methanol (<i>Roth</i>)	(2 M in THF) (<i>Sigma-Aldrich</i>)
3-Methoxybenzylamin (<i>Sigma-Aldrich</i>)	Phosphoroxychlorid (<i>Sigma-Aldrich</i>)
4-Methoxybenzylamin (<i>Acros Organics</i>)	Phthalimid (<i>Berlin-Chemie</i>)
3-Methoxybenzylchlorid (<i>Sigma-Aldrich</i>)	2-Picolylamin (<i>Acros Organics</i>)
4-Methoxyphenylmagnesiumchloridlösung	3-Picolylamin (<i>Acros Organics</i>)
(0,5 M in THF) (<i>Sigma-Aldrich</i>)	4-Picolylamin (<i>Sigma-Aldrich</i>)
<i>N</i> -Methylpiperazin (<i>Sigma-Aldrich</i>)	γ -Pipicolin (<i>Ferak</i>)
<i>N</i> -Methylpyrrolidin-2-on (<i>Sigma-Aldrich</i>)	Piperazin (<i>Fluka</i>)
3-(Methylthio)anilin (<i>Ferak</i>)	2-(Piperazin-1-yl)ethanol (<i>Riedel-deHaen</i>)
Morpholin (<i>Merck</i>)	Polyphosphorsäure (<i>Acros Organics</i>)
1-Naphthylamin (<i>Merck</i>)	Propionsäure (<i>Laborchemie Apolda</i>)
2-Naphthylamin (<i>Schuchardt</i>)	Propylbromid (<i>Berlin-Chemie</i>)
Natrium (<i>Riedel-deHaen</i>)	Pyridin (<i>Grüssing</i>)
Natriumcarbonat (<i>Germed</i>)	Salzsäure (<i>Roth</i>)
Natriumchlorid (<i>Grüssing</i>)	Salpetersäure (<i>DMK Chemikalien GmbH</i>)
Natriumhydrid, 60 %ig in Öl (<i>Acros Organics</i>)	Schwefelsäure (<i>DMK Chemikalien GmbH</i>)
Natriumhydrogencarbonat (<i>Isocommerz</i>)	Seesand (<i>Laborchemie Apolda</i>)
Natriumhydroxid (<i>Roth</i>)	Tetrabutylammoniumbromid (<i>Acros Organics</i>)
Natriumnitrit (<i>Acros Organics</i>)	Tetrahydrofuran (<i>Roth</i>)
Natriumsulfat (<i>Grüssing</i>)	2-Toluidin (<i>Laborchemie Apolda</i>)
4-Nitrobenzylbromid (<i>Merck</i>)	4-Toluidin (<i>Riedel-deHaen</i>)
Palladium (10 % auf Aktivkohle) (<i>Fluka</i>)	Wasserstoffperoxid (<i>AcrosOrganics</i>)
Perchlorsäure, 70 %ig (<i>Laborchemie Apolda</i>)	Zinn(II)-chlorid (<i>Sigma-Aldrich</i>)
Phenol (<i>Berlin-Chemie</i>)	

7.1.4. Synthesen und analytische Daten

AAV 1: Darstellung der 3-Benzoyloxyppyridine 36a-e

Eine Lösung von 1 eq. 3-Hydroxypyridin **35**, 2,1 eq. festem KOH, 0,05 eq. Tetrabutylammoniumbromid und 1,6 eq. des betreffenden Benzylchlorids in 150 ml THF wurde 10-12 h zum Rückfluss erhitzt. Mittels DC wurde auf Vollständigkeit der Umsetzung des Edukts **35** geprüft. Der Ansatz wurde zweimal mit jeweils 100 ml 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäss. Phasen wurden mit 25 %iger NaOH alkalisiert (pH 8-9) und anschließend einmal mit 50 ml und zweimal mit 25 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit CHCl₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 (v/v/v) als Eluent gereinigt.

AAV 2: Darstellung der 3-Alkyloxyppyridine 36f-j

Zu einer Lösung von 1 eq. 3-Hydroxypyridin **35** in 100 ml DMSO wurde unter Rühren 1 eq. fein gepulvertes Natriumhydroxid gegeben. Es wurde 1 h bei RT gerührt, dann wurden 1,2 eq. des Alkylierungsmittels zugegeben. Der Ansatz wurde 24 h bei RT weiter gerührt. Anschließend wurden 100 ml Diethylether und 100 ml 10 %ige NaOH zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde zweimal mit jeweils 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV 3: Darstellung der 1,4-Dihydropyridine 38a-l (direkte Methode)

Zu einer Lösung von 1 eq. 3-Alkoxyppyridin **36a-j** in 100 ml abs. THF wurden unter Argonatmosphäre 0,1 eq. CuI und 0,2 eq. LiCl gegeben. Der Ansatz wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend im Methanol/Isopropanol/Trockeneis-Bad auf – 40 °C abgekühlt. Dann wurden 1,1 eq. Acetylchlorid langsam zugetropft und es wurde 15 min bei – 40 °C gerührt. Dann wurden mit einer Spritze 1,1 eq. des Grignard-Reagenzes als Lösung in THF langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde 30 min bei - 40 °C gerührt. Dann wurde das Kühlbad entfernt und es wurde 15 min bei RT weiter gerührt. Anschließend wurden jeweils 50 ml 20 %iger Ammoniumchloridlösung und Diethylether zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde einmal mit 50 ml und zweimal mit je

25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit jeweils 50 ml 20 %iger ammoniakalischer Ammoniumchloridlösung (100 g Ammoniumchlorid in 500 ml Wasser und 500 ml konz. Ammoniak), Wasser, 10 %iger Salzsäure (2x), Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt (der Eluent ist jeweils angegeben). Das so erhaltene Produkt wurde aus abs. MeOH kristallisiert.

AAV 4: Darstellung der 1,4-Dihydropyridine 38m-u (durch Halogen-Metall-Austausch)

Zu einer Lösung von 1 eq. 3-Benzyloxy pyridin **36a**, **d** oder **e** in 100 ml abs. THF wurden unter Argonatmosphäre 0,1 eq. CuI und 0,2 eq. LiCl gegeben. Der Ansatz wurde 30 min bei RT gerührt und anschließend im Methanol/Isopropanol/Trockeneisbad auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es wurden 1,1 eq. Acetylchlorid langsam zugetropft und es wurde 15 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Währenddessen wurden in einem zweiten Kolben 1,2 eq. des entsprechend substituierten Iodbenzols (3-Chloriodbenzol, 4-Chloriodenzol oder 3-Iodanisol) unter Argonatmosphäre in 50 ml abs. THF gelöst. Der Ansatz wurde im Methanol/Isopropanol/Trockeneis-Bad auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und es wurden mit einer Spritze 1,1 eq. Isopropylmagnesiumbromid als Lösung in THF langsam zugetropft. Der Ansatz wurde 1 h bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde dieser unter Argonatmosphäre in einen Tropftrichter mit Doppelmantel umgefüllt, der mit MeOH/Isopropanol/Trockeneis-Mischung auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wurde. Dieser Tropftrichter wurde auf den Kolben, der das Pyridiniumsalz enthielt, gesetzt und der Inhalt des Tropftrichters wurde langsam und unter Rühren in den Kolben getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde 30 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde das Kühlbad entfernt und es wurde 15 min bei RT weiter gerührt. Anschließend wurden jeweils 50 ml 20 %iger Ammoniumchloridlösung und Diethylether zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde einmal mit 50 ml und zweimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit jeweils 50 ml 20 %iger ammoniakalischer Ammoniumchloridlösung (100 g Ammoniumchlorid 500 ml Wasser und 500 ml konz. Ammoniak), Wasser, 10 %iger Salzsäure (2x), Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der dunkle ölige Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt (der Eluent ist jeweils angegeben). Das so erhaltene Produkt wurde aus abs. MeOH kristallisiert.

AAV 5: Darstellung der 1-Aza-9-oxafluorene durch Zykl kondensation 40a-u

Zu einer Lösung von 1 eq. 1,4-Dihydropyridin **38** und 1,2 eq. *p*-Benzochinon in 20 ml abs. 1,4-Dioxan wurde 1 ml 75 %iger Perchlorsäure langsam zugetropft. Anschließend wurde 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M NaOH alkalisiert (pH 8-10) und dreimal mit jeweils 30 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 75 : 25 als Eluent gereinigt und das so erhaltene Produkt aus abs. Diethylether kristallisiert.

AAV 6: Darstellung der 4-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene 68a-i und 115a

1 eq. des betreffenden 4-Chlor-1-Aza-9-oxafluorens (**61** bzw. **114a**) wurde in der jeweils angegebenen Menge des betreffenden Amins suspendiert und unter Rühren und Argonatmosphäre erhitzt. Die Reaktionsbedingungen (Reaktionszeit und -temperatur) sind jeweils angegeben. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 25 ml ges. Kaliumcarbonatlösung gegossen und mit 50 ml EE versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde dreimal mit jeweils 25 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der ölige Rückstand an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt. Der verwendete Eluent ist jeweils angegeben.

AAV 7: Darstellung der 4-substituierten α -Carboline 89a-l und 121

1 eq. des betreffenden 4-Chlor- α -carbolins (**82** bzw. **124**) wurde in der jeweils angegebenen Menge des betreffenden Amins suspendiert und unter Rühren und Argonatmosphäre erhitzt. Die Reaktionsbedingungen sind jeweils angegeben. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 25 ml ges. Kaliumcarbonatlösung gegossen und mit 50 ml EE versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde dreimal mit jeweils 25 ml EE extrahiert. Schied sich dabei an der Phasengrenze ein Feststoff ab, so wurde dieser durch Zugabe von etwas MeOH wieder in Lösung gebracht. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend entfernt, der Rückstand an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt. Der verwendete Eluent ist jeweils angegeben.

AAV 8: Darstellung der 4-substituierten α -Carboline 91a-p

1 eq. 4-Chlor- α -carbolin **82** und 10 eq. des betreffenden Amins wurden in 5 ml wasserfreiem NMP gelöst, die Lösung wurde im Vakuum entgast und anschließend unter Argonatmosphäre für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 50 ml EE gegossen und mit 25 ml H₂O versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde dreimal mit jeweils 25 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt. Der verwendete Eluent ist jeweils angegeben.

AAV 9: Darstellung der Sulfonamide 145a-e

1 eq. 4-Chlor- α -carbolin **82** wurden in einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Gasableitung vorgelegt und auf dem Eisbad abgekühlt. Anschließend wurden unter Rühren mit einer Glasspritze (keine Kunststoffspritze verwenden!) 1,5 ml (2,625 g, 59,14 mmol) Chlorsulfonsäure langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Dann wurde der Ansatz erneut auf dem Eisbad abgekühlt und die überschüssige Chlorsulfonsäure durch Zugabe von zerstoßenem Eis hydrolysiert. Der ausgefallene Feststoff wurde rasch über einen Büchnertrichter abgesaugt, kurz mit kaltem Wasser gewaschen und 5 min auf dem Büchnertrichter trockengesaugt. Der Feststoff wurde in 25 ml THF resuspendiert und unter Rühren mit 10 eq. des betreffenden Amins versetzt (im Fall des Dimethylamins wurde die 40 %ige Lösung in Wasser verwendet). Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde 24 h bei RT gerührt, dann wurde der ausgefallene Feststoff über einen Büchnertrichter abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

7.1.4.1. Synthese der 3-Benzoyloxyppyridine

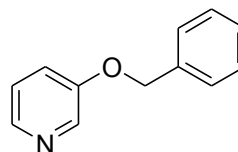
3-(Benzyloxy)pyridin 36a¹⁵⁵

Summenformel:

C₁₂H₁₁NO

Molmasse:

185,08 g/mol



Ansatz: Es wurden 10 g (105,15 mmol, 1 eq.) 3-Hydroxypyridin **35** gemäß **AAV 1** mit Benzylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit CHCl₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 (v/v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 10,23 g (55,27 mmol, 53 %) bräunliches Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,45
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,53
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,64

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 5,19 (s, 2H, CH₂); 7,19-7,42 (m, 7H, 5 x H im Benzylring, H-4 & H-5); 8,17 (dd, *J* = 4,6 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H, H-6); 8,36 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 70,7 (s, CH₂); 119,9 (t, C-4); 124,0 (t, C-5); 127,1 (t, C-2' & C-6'); 127,7 (t, C-4'); 129,0 (t, C-3' & C-5'); 135,2 (q, C-1'); 137,7 (t, C-2); 141,2 (t, C-6); 156,1 (q, C-3).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3062 (w, Aryl-CH-Valenz); 2931 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2872 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1574 (s, C=C-Valenz); 1475 (m, CH-Def.); 1454 (m, CH-Def.); 1424 (s, CH-Def.); 1227 (s, C-O-Valenz, arom. Ether); 1260 (s, C-O-Valenz, arom. Ether); 1048 (m, arom. Ether).

MS: [ESI-positiv] m/z = 186,1 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 77,81; H: 5,99; N: 7,56
gef.: C: 76,50; H: 6,16; N: 7,12

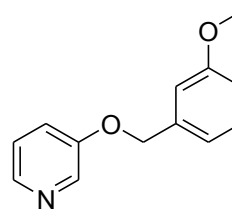
3-(3-Methoxybenzyloxy)pyridin 36b

Summenformel:

C₁₂H₁₀ClNO

Molmasse:

215,09 g/mol



Ansatz: Es wurden 5 g (52,14 mmol) 3-Hydroxypyridin **35** gemäß **AAV 1** mit 3-Methoxybenzylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit CHCl₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 (v/v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 5,15 g (23,94 mmol, 46 %) bräunliches Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v/v]	0,32
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,86
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,58

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 3,79 (s, 3H, CH₃); 5,06 (s, 2H, CH₂); 6,83 (ddd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,3 Hz, *J* = 0,5 Hz, 1H, H-4); 6,89-7,00 (m, 2H, H-2' & H-4'); 7,17 (ddd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 4,5 Hz, *J* = 0,7 Hz, 1H, H-5); 7,20-7,31 (m, 2H, H-5' & H-6'); 8,20 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H, H-6); 8,36 (dd, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-2).

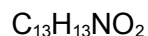
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 55,1 (p, CH₃); 70,0 (s, CH₂); 112,8 (t, C-2'); 113,5 (t, C-4'); 119,4 (t, C-6'); 121,4 (t, C-4); 123,6 (t, C-5); 129,6 (t, C-5'), 137,5 (q, C-1'); 138,1 (t, C-2); 142,1 (t, C-6); 154,7 (q, C-3); 159,7 (q, C-4').

IR: (Nujol) ν (cm⁻¹) = 3056 (w, Aryl-CH-Valenz); 3003 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2939 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2836 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1603 (m, C=C-Valenz); 1587 (m, C=C-Valenz); 1491 (m, C=C-Valenz); 1270 (m, C-O-Valenz); 783 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 216,2 [M+H]⁺

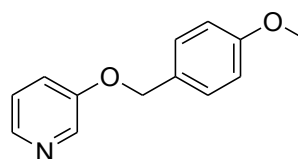
3-(4-Methoxybenzyloxy)pyridin 36c

Summenformel:



Molmasse:

215,09 g/mol



Ansatz: Es wurden 10 g (105,15 mmol) 3-Hydroxypyridin **35** gemäß **AAV 1** mit 4-Methoxybenzylchlorid umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit CHCl_3 : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 (v/v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 7,74 g (35,99 mmol; 35 %) gelbliches Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v/v]	0,34
	[CHCl_3 : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,69
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,56

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl_3] δ (ppm) = 3,80 (s, 3H, CH_3); 5,01 (s, 2H, CH_2); 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3' & H-5'); 7,18 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H, H-5); 7,22 (ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-4); 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-2' & H-6'); 8,20 (dd, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-6); 8,35 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl_3] δ (ppm) = 55,0 (p, CH_3); 69,9 (s, CH_2); 113,9 (t, C-3' & C-5'); 121,4 (t, C-4); 123,6 (t, C-5); 128,0 (q, C-1'), 129,0 (t, C-2' & C-6'); 138,1 (t, C-2); 141,9 (t, C-6); 154,7 (q, C-3); 159,4 (q, C-4').

IR: (Nujol) ν (cm^{-1}) = 2941 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2907 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2859 (s, Alkyl-CH-Valenz); 1612 (w, C=C-Valenz); 1515 (w, C=C-Valenz); 1464 (m, C=C-Valenz); 1250 (m, C-O-Valenz); 805 (m, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] $m/z = 216,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

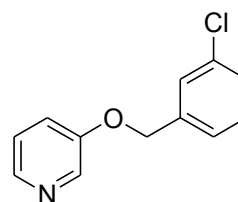
3-(3-Chlorbenzyloxy)pyridin 36d

Summenformel:

C₁₂H₁₀ClNO

Molmasse:

219,05 g/mol



Ansatz: Es wurden 10 g (105,15 mmol) 3-Hydroxypyridin **35** gemäß **AAV 1** mit 3-Chlorbenzylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit CHCl₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 (v/v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 5,87 g (26,81 mmol, 51 %) öligor orangefarbener Feststoff

Schmp.: ~ RT

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,39
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,52
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,60

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 5,22 (s, 2H, CH₂); 7,28 (ddd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 4,6 Hz, *J* = 0,5 Hz, 1H, H-4); 7,35-7,47 (m, 4H, Benzytring); 7,52-7,55 (m, 1H, H-5); 8,18 (dd, *J* = 5,8 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-6); 8,37 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 69,3 (s, CH₂); 121,4 (t, C-4); 123,6 (t, C-5); 125,1 (t, C-6'); 127,2 (t, C-2'); 128,1 (t, C-4'); 129,7 (t, C-5'); 134,3 (q, C-Cl); 137,9 (t, C-2); 138,0 (q, C-1'); 142,3 (t, C-6); 154,3 (q, C-3).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3059 (w, Aryl-CH-Valenz); 2932 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2877 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1573 (s, C=C-Valenz); 1474 (s, CH-Def.); 1423 (s, CH-Def.); 1376 (m, CH-Def.); 1259 (s, C-O-Valenz, arom. Ether); 1227 (s, C-O-Valenz, arom. Ether); 1187 (m, C-O-Valenz, arom. Ether); 1096 (m, Cl-Valenz); 1078 (m, Cl-Valenz); 1049 (m, arom. Ether); 870 (w, 1,3 disubs. Aromat (isoliertes H)); 836 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 795 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 776 (s, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 220,2 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 65,61; H: 4,59; N: 6,38
gef.: C: 64,53; H: 4,81; N: 6,00

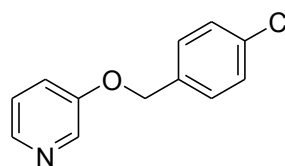
3-(4-Chlorbenzyloxy)pyridin 36e

Summenformel:

C₁₂H₁₀ClNO

Molmasse:

219,05 g/mol



Ansatz: Es wurden 10 g (105,15 mmol) 3-Hydroxypyridin **35** gemäß **AAV 1** mit 4-Chlorbenzylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit CHCl₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 (v/v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 6,22 g (28,39 mmol, 54 %) bräunliches Öl

R_f:

[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,38
[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,51
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,61

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 5,21 (s, 2H, CH₂); 7,28 (ddd, J = 8,4 Hz, J = 4,6 Hz, J = 0,6 Hz, 1H, H-4); 7,40 (ddd, J = 8,4 Hz, J = 4,3 Hz, J = 1,3 Hz H-5); 7,43 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2,0 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,43 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,0 Hz, 2H, H-3' & H-5'); 8,2 (dd J = 4,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H, H-6); 8,35 (d, J = 2,9 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 69,6 (s, CH₂); 121,5 (t, C-4); 123,8 (t, C-5); 128,7 (t, C-2' & C-6'); 128,8 (t, C-3' & C-5'); 134,0 (q, C-4'), 134,7 (q, C-1'); 138,2 (t, C-2); 142,5 (t, C-6); 154,6 (q, C-3).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3056 (w, Aryl-CH-Valenz); 2926 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2873 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1599 (w, C=C-Valenz); 1584 (m, C=C-Valenz); 1573 (s, C=C-Valenz); 1491 (s, CH-Def.); 1475 (s, CH-Def.); 1376 (w, CH-Def.); 1262 (s, C-O-Valenz, arom. Ether); 1227 (s, C-O-Valenz, arom. Ether); 1187 (m, C-O-Valenz, arom. Ether); 1086 (m, Cl-Valenz); 1050 (m, arom. Ether); 870 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat) 807 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat).

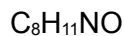
MS: [ESI-positiv] m/z = 220,3 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 65,61; H: 4,59; N: 6,38
gef.: C: 64,70; H: 4,96; N: 5,73

7.1.4.2. Synthese der 3-Alkoxyppyridine

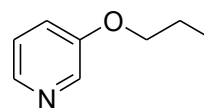
3-Propyloxyppyridin 36f

Summenformel:



Molmasse:

137,08 g/mol



Ansatz: Es wurden 10 g (105,15 mmol) 3-Hydroxyppyridin **35** gemäß **AAV 2** mit Propylbromid umgesetzt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 5,35 g (39,03 mmol; 37 %) bräunliches Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v/v]	0,58
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,65
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,53

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,80 (tq, *J* = 7,4 Hz, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 3,94 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, O-CH₂); 7,12-71,9 (m, 2H, H-4 & H-5); 8,17 (dd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H-6); 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-2).

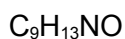
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 10,5 (p, CH₃); 22,6 (s, CH₂-CH₃); 69,8 (s, O-CH₂); 120,8 (t, C-4); 123,6 (t, C-5); 138,0 (t, C-2); 141,7 (t, C-6); 155,1 (q, C-3).

IR: (Nujol) ν (cm⁻¹) = 3057 (w, Aryl-CH-Valenz); 2967 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2939 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2879 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1574 (s, C=C-Valenz); 1474 (s, C=C-Valenz); 1279 (s, C-O-Valenz); 799 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 707 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 138,4 [M+H]⁺

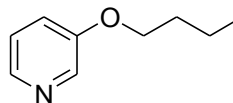
3-Butyloxypyridin 36g

Summenformel:



Molmasse:

151,10 g/mol



Ansatz: Es wurden 10 g (105,15 mmol) 3-Hydroxypyridin **35** gemäß **AAV 2** mit Butylbromid umgesetzt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 11,50 g (76,11 mmol; 73 %) rötliches Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v/v]	0,54
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,78
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,70

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,47 (tq, *J* = 7,4 Hz, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1,76 (tt, *J* = 6,5 Hz, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 3,98 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, O-CH₂); 7,11-7,19 (m, 2H, H-4 & H-5); 8,16 (dd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-6); 8,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-2).

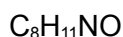
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 13,9 (p, CH₃); 19,2 (s, CH₂-CH₃); 31,3 (s, CH₂-CH₂-CH₂); 68,1 (s, O-CH₂-CH₂); 120,9 (t, C-4); 123,6 (t, C-5); 138,0 (t, C-2); 141,7 (t, C-6); 155,2 (q, C-3).

IR: (Nujol) ν (cm⁻¹) = 3057 (w, Aryl-CH-Valenz); 2959 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2935 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2874 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1575 (s, C=C-Valenz); 1473 (s, C=C-Valenz); 1279 (s, C-O-Valenz); 799 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 708 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 152,2 [M+H]⁺

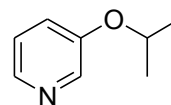
3-Isopropoxyppyridin 36h

Summenformel:



Molmasse:

137,18 g/mol



Ansatz: Es wurden 5 g (52,58 mmol) 3-Hydroxypyridin **35** gemäß **AAV 2** mit Isopropylbromid umgesetzt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 6,39 g (46,58 mmol, 89 %) bräunliches Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v/v]	0,60
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,67
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,69

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 1,32 (d, $J = 4,4$ Hz, 6H, 2 x CH₃); 4,54 (sept, $J = 4,4$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂); 7,14-7,16 (m, 2H, H-4 & H-5); 8,15 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-6); 8,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-2).

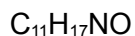
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 21,7 (p, 2 x CH₃); 70,3 (t, CH-(CH₃)₂); 122,1 (t, C-4); 123,5 (t, C-5); 139,2 (t, C-2); 141,6 (t, C-6); 153,8 (q, C-3).

IR: (NaCl-Scheiben) ν (cm⁻¹) = 3031 (w, Aryl-CH-Valenz); 2979 (s, Alkyl-CH-Valenz); 1584 (m, C=C-Valenz); 1572 (s, C=C-Valenz); 1474 (s, C=C-Valenz); 1425 (s, C=C-Valenz); 1277 (s, C-O-Valenz); 1230 (s, C-O-Valenz); 803 (m, CH-Def.); 709 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] $m/z = 138,2$ [M+H]⁺

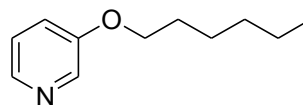
3-Hexyloxyppyridin 36i

Summenformel:



Molmasse:

179,13 g/mol



Ansatz: Es wurden 5 g (52,58 mmol) 3-Hydroxyppyridin **35** gemäß **AAV 2** mit Hexylbromid umgesetzt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 9,44 g (52,69 mmol, quant.) dunkelrotes Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,58
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,85
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,64

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 0,70-0,78 (m, 3H, CH₃); 1,12-1,23 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,25-1,36 (m, 2H, CH₂); 1,59-1,68 (m, 2H, CH₂); 3,84 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, O-CH₂); 6,99-7,06 (m, 2H, H-4 & H-5); 8,02 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H, H-6); 8,14 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 13,7 (p, CH₃); 22,2 (s, CH₂-CH₃); 25,3 (s, γ -CH₂); 28,8 (s, β -CH₂); 31,2 (s, δ -CH₂); 68,1 (s, α -CH₂); 120,5 (t, C-4); 123,4 (t, C-5); 137,8 (t, C-2); 141,4 (t, C-6); 154,9 (q, C-3).

IR: (NaCl-Scheiben) ν (cm⁻¹) = 3032 (w, Aryl-CH-Valenz); 2956 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2932 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2860 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1586 (m, C=C-Valenz); 1575 (m, C=C-Valenz); 1471 (m, C=C-Valenz); 1426 (m, C=C-Valenz); 1279 (s, C-O-Valenz); 1231 (m, C-O-Valenz); 802 (m, CH-Def.); 708 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] $m/z = 180,1$ [M+H]⁺

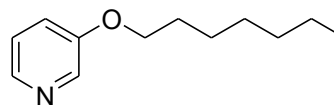
3-Heptyloxyppyridin 36j

Summenformel:

C₁₂H₁₉NO

Molmasse:

193,29 g/mol



Ansatz: Es wurden 5 g (52,58 mmol) 3-Hydroxypyridin **35** gemäß **AAV 2** mit Heptylbromid umgesetzt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 8,26 g (42,76 mmol, 81 %) dunkelrotes Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,52
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,83
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,59

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH₃); 1,21-1,38 (m, 8H, 8 x H aus CH₂-Gruppen), 1,39-1,49 (m, 2H, CH₂); 3,98 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, O-CH₂); 7,11-7,19 (m, 2H, H-4 & H-5); 8,16 (dd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-6); 8,28 (dd, *J* = 2,6 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 13,9 (p, CH₃); 22,4 (s, CH₂-CH₃); 25,8 (s, γ-CH₂); 28,8 (s, δ-CH₂); 29,0 (s, β-CH₂); 31,6 (s, ε-CH₂); 68,1 (s, α-CH₂); 120,7 (t, C-4); 123,5 (t, C-5); 137,9 (t, C-2); 141,6 (t, C-6); 155,0 (q, C-3).

IR: (NaCl-Scheiben) ν (cm⁻¹) = 3057 (w, Aryl-CH-Valenz); 2930 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2858 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1586 (m, C=C-Valenz); 1575 (m, C=C-Valenz); 1471 (m, C=C-Valenz); 1426 (m, C=C-Valenz); 1279 (s, C-O-Valenz); 1264 (m, C-O-Valenz); 231 (m, C-O-Valenz); 801 (m, CH-Def.); 708 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 194,7 [M+H]⁺
m/z = 580,5 [3M+H]⁺

7.1.4.3. Synthese der N-Acetyl-1,4-dihydropyridine

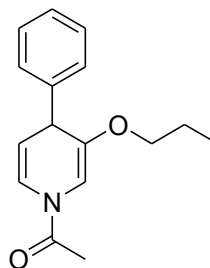
1-Acetyl-3-propyloxy-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38a

Summenformel:

C₁₆H₁₉NO₂

Molmasse:

257,14 g/mol



Ansatz: Es wurden 2,5 g (137,18 mmol) **36f** gemäß **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 70 : 30 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 2,96 g (11,51 mmol, 63 %) weiße Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 68-74 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 70 : 30 v/v]	0,60
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,74
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,91

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 0,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 6H, CH₂-CH₃ **A/B**); 1,54 (m, 4H, CH₂-CH₃ **A/B**); 2,24 (s, 3H, CO-CH₃ **A**); 2,77 (s, 3H, CO-CH₃ **B**); 3,50-3,62 (m, 2H, 1 x O-CH₂ **A/B**); 3,66-3,80 (m, 2H, 1 x O-CH₂ **A/B**); 4,23 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 5,00 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,10 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,36 (s, 1H, H-2 **B**); 6,83 (s, 1H, H-2 **A**); 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-6 **A**); 7,16-7,31 (m, 12H, 11 x H im Phenylring **A/B** & H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 2964 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2935 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2877 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1670 (m, C=O-Valenz); 1633 (s, C=O-Valenz); 1376 (s, CH₃-Def.); 1315 (s, CH₃-Def.); 1212 (m, C-O-Valenz).

MS: [EI] *m/z* = 257 (34, M⁺); 214 (10, M⁺-C₂H₃O); 180 (62, M⁺-C₆H₅); 172 (39, C₁₁H₁₀NO⁺); 156 (4, C₁₁H₁₀N⁺); 144 (21, C₁₁H₁₂⁺); 138 (100, C₇H₈NO₂⁺); 127 (7, C₆H₉NO₂⁺); 115 (29, C₉H₇⁺); 96 (72, C₅H₆NO⁺); 89 (5, C₇H₅⁺); 77 (6, C₆H₅⁺); 65 (2, C₅H₅⁺).

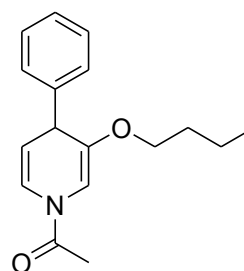
1-Acetyl-3-butyloxy-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38b

Summenformel:

C₁₇H₂₁NO₂

Molmasse:

271,16 g/mol



Ansatz: Es wurden 2,5 g (16,53 mmol) **36g** gemäß **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 2,47 g (9,11 mmol, 55 %) weiße Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 69-74 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,82
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,90
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,72

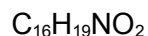
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 0,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 6H, CH₂-CH₃ **A/B**); 1,23 (tq, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,4 Hz, 4H, CH₂-CH₃ **A/B**); 1,46-57 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₃ **A/B**); 2,24 (s, 3H, CO-CH₃ **A**); 2,77 (s, 3H, CO-CH₃ **B**); 3,52-3,67 (m, 2H, 1 x O-CH₂ **A/B**); 3,70-3,84 (m, 2H, 1 x O-CH₂ **A/B**); 4,23 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 5,00 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,10 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,36 (s, 1H, H-2 **B**); 6,83 (s, 1H, H-2 **A**); 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-6 **A**); 7,16-7,30 (m, 11H, 10 x arom. H **A/B** & H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 2957 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2932 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2871 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1673 (m, C=O-Valenz); 1635 (s, C=O-Valenz); 1377 (s, Alkyl-CH-Def.); 1316 (s, Alkyl-CH-Def.); 1213 (m, C-O-Valenz).

MS: [EI] *m/z* = 271 (29, M⁺); 228 (8, M⁺-C₂H₃O); 194 (29, M⁺-C₆H₅); 171 (39, C₁₁H₉NO⁺); 151 (100, C₉H₁₃NO⁺); 138 (10, C₇H₈NO₂⁺); 127 (4, C₆H₉NO₂⁺); 115 (21, C₉H₇⁺); 96 (50, C₅H₆NO⁺); 89 (4, C₇H₅⁺); 77 (4, C₆H₅⁺); 57 (6, C₄H₉⁺).

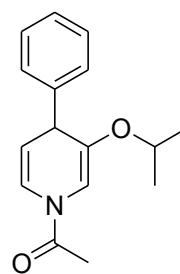
1-Acetyl-3-isopropoxy-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38c

Summenformel:



Molmasse:

257,14 g/mol



Ansatz: Es wurden 3 g (21,87 mmol) **36h** gemäß **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 3,76 g (14,63 mmol, 67 %) leicht gelbliches Öl

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,92
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,88
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,77

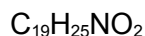
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 6H, 2 x CH₃ **B**); 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H, 2 x CH₃ **A**); 4,18 (d, J = 4,1 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,21-4,35 (m, 1H, CH(CH₃)₂ **A**); 4,58-4,72 (m, 1H, CH(CH₃)₂ **B**); 5,00 (dd, J = 8,1 Hz, J = 4,3 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,10 (dd, J = 8,2 Hz, J = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,42 (s, 1H, H-2 **B**); 6,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,89 (s, 1H, H-2 **A**); 7,13-7,68 (m, 13H, 5 x arom. H **A/B** & H-6 **B**).

IR: (NaCl-Scheiben) ν (cm⁻¹) = 3061 (w, Aryl-CH-Valenz); 3030 (w, Aryl-CH-Valenz); 2978 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2934 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1684 (s, C=O-Valenz); 1636 (m, C=C-Valenz); 1375 (m, Alkyl-CH-Def.); 1266 (m, Alkyl-CH-Def.); 1212 (m, C-O-Valenz); 762 (m, CH-Def.); 741 (m, CH-Def.); 700 (m, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 257 (27, M⁺); 214 (18, M⁺-C₂H₃O); 180 (49, M⁺-C₆H₅); 172 (32, C₁₁H₁₀NO⁺); 138 (100, C₇H₈NO₂⁺); 127 (9, C₆H₉NO₂⁺); 115 (35, C₉H₇⁺); 77 (5, C₆H₅⁺).

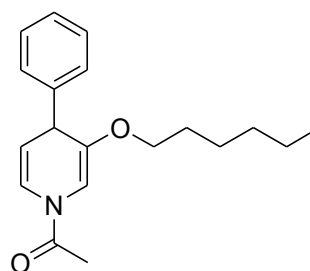
1-Acetyl-3-hexyloxy-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38d

Summenformel:



Molmasse:

299,41 g/mol



Ansatz: Es wurden 3 g (16,75 mmol) **36i** nach **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 80 : 20 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 2,11 g (7,03 mmol, 42 %) orangefarbenes Öl

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,53

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 0,72-0,85 (m, 6H, CH₃ **A/B**); 1,02-1,35 (m, 8H, 2 x CH₂ **A/B**), 1,37-1,47 (m, 4H, CH₂ **A/B**); 1,53-1,69 (m, 4H, CH₂ **A/B**); 3,66-4,16 (m, 4H, CH₂-O **A/B**); 4,24 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 5,01 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,10 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,37 (s, 1H, H-2 **B**); 6,84 (s, 1H, H-2 **A**); 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-6 **A**); 7,06-7,67 (m, 11H, 5 x arom. H **A/B** & H-6 **B**).

IR: (NaCl-Scheiben) ν (cm⁻¹) = 3061 (w, Aryl-CH-Valenz); 3031 (w, Aryl-CH-Valenz); 2955 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2931 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2859 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1686 (s, C=O-Valenz); 1359 (m, Alkyl-CH-Def.); 1266 (s, Alkyl-CH-Def.); 1215 (m, C-O-Valenz); 760 (m, CH-Def.); 739 (m, CH-Def); 700 (m, CH-Def); 691 (m, CH-Def).

MS: [EI] *m/z* = 299 (32, M⁺); 256 (12, M⁺-C₂H₃O); 222 (29, M⁺-C₆H₅); 180 (100, C₁₁H₁₈NO⁺); 127 (11, C₆H₉NO₂⁺); 115 (24, C₉H₇⁺); 91 (9, C₇H₇⁺); 77 (5, C₆H₅⁺).

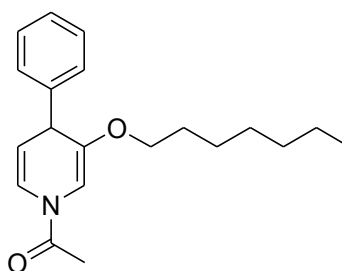
1-Acetyl-3-heptyloxy-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38e

Summenformel:

$C_{20}H_{27}NO_2$

Molmasse:

313,43 g/mol



Ansatz: Es wurden 3 g (15,52 mmol) **36j** gemäß **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 80 : 20 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 1,71 g (5,46 mmol, 35 %) orangefarbenes Öl

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,49

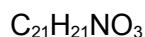
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 0,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H, CH₃ **A/B**); 1,15-1,34 (m, 16H, 4 x CH₂ **A/B**), 1,49-1,59 (m, 4H, CH₂ **A/B**); 1,53-1,69 (m, 4H, CH₂ **A/B**); 2,25 (s, 6H, CH₃CO **A/B**); 3,49-3,67 (m, 2H, 1 x H aus CH₂-O **A/B**); 3,71-3,85 (m, 2H, 1 x H aus CH₂-O **A/B**); 4,24 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 5,01 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,11 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,37 (s, 1H, H-2 **B**); 6,84 (s, 1H, H-2 **A**); 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-6 **A**); 7,16-7,39 (m, 11H, 5 x arom. H **A/B** & H-6 **B**).

IR: (NaCl-Scheiben) ν (cm⁻¹) = 3061 (w, Aryl-CH-Valenz); 3031 (w, Aryl-CH-Valenz); 2955 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2929 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2857 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1686 (s, C=O-Valenz); 1360 (m, Alkyl-CH-Def.); 1266 (m, Alkyl-CH-Def.); 1214 (m, C-O-Valenz); 760 (m, CH-Def.); 739 (m, CH-Def.); 692 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 313 (38, M⁺); 270 (7, M⁺-C₂H₃O); 236 (34, M⁺-C₆H₅); 194 (100, C₁₂H₂₀NO⁺); 172 (30, C₁₁H₁₀NO⁺); 144 (14, C₁₁H₁₂⁺); 127 (4, C₆H₉NO₂⁺); 115 (21, C₉H₇⁺); 96 (71, C₅H₆NO⁺); 91 (5, C₇H₇⁺); 77 (4, C₆H₅⁺); 57 (20, C₄H₉⁺).

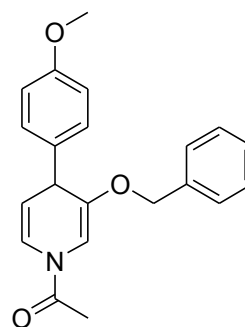
1-Acetyl-3-(benzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin 38f

Summenformel:



Molmasse:

335,15 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (5,40 mmol) **36a** gemäß **AAV 3** mit 4-Methoxyphenylmagnesiumchloridlösung (0,5 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 652 mg (1,95 mmol, 36 %) weißer Feststoff aus abs. MeOH

Schmp.: 104-110 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,56
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,90
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,26

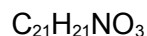
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 2,20 (s, 3H, CH₃CO **B**); 2,24 (s, 3H, CH₃CO **A**); 3,75 (s, 3H, CH₃O **A**); 3,81 (s, 3H, CH₃O **A**); 4,27 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 4,78 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 4,85 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 4,90 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 5,01 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,11 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,46 (s, 1H, H-2 **B**); 6,93 (s, 1H, H-2 **A**); 6,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-6 **A**); 7,01 (dd, *J* = 12,2 Hz, *J* = 8,7 Hz, 8H, 4 x H im 4-Phenylring **A/B**); 7,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-6 **B**); 7,20-7,30 (m, 10H, 5 x H im Benzylring **A/B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3004 (w, Aryl-CH-Valenz); 3031 (w, Aryl-CH-Valenz); 3063 (w, Aryl-CH-Valenz); 2930 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2952 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2835 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1672 (s, C=O-Valenz); 1634 (s, C=C-Valenz); 1608 (m, C=C-Valenz); 1508 (s, C=C-Valenz); 1454 (w, CH-Def.); 1410 (m, CH-Def.); 1377 (s, CH-Def.); 1272 (w, C-O-Valenz); 1218 (m, C-O-Valenz); 1173 (m, C-O-Valenz); 827 (w, CH-Def.); 669 (w, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 336,3 [M+H]⁺

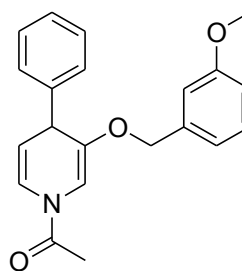
1-Acetyl-3-(3-methoxybenzyloxy)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38g

Summenformel:



Molmasse:

335,15 g/mol



Ansatz: Es wurden 3 g (13,95 mmol) **36b** gemäß **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 70 : 30 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 2,62 g (7,82 mmol, 56 %) orangefarbenes Öl

R_f: [Cyc : EE 70 : 30 v/v] 0,45

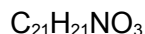
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 2,22 (s, 3H, CO-CH₃ **B**); 2,25 (s, 3H, CO-CH₃ **A**); 3,69 (s, 3H, OCH₃ **A**); 3,77 (s, 3H, OCH₃ **B**); 4,35 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, 1 x CH₂ **A**); 4,78 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, 1 x CH₂ **B**); 4,84 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, 1 x CH₂ **A**); 4,89 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, 1 x CH₂ **B**); 5,04 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,13 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,49 (s, 1H, H-2 **B**); 6,73-6,82 (m, 2H, H-3' & H-5' **B**); 6,87-6,99 (m, 4H, H-3' & H-5' **A**, H-6 **B** & H-2 **A**); 14-7,53 (m, 8H, 4 x H im Phenylring **A/B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3127 (w, Aryl-CH-Valenz); 3061 (w, Aryl-CH-Valenz); 3028 (w, Aryl-CH-Valenz); 3002 (w, Aryl-CH-Valenz); 2927 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2851 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1674 (s, C=O-Valenz); 1635 (s, C=C-Valenz); 1602 (s, C=C-Valenz); 1587 (s, C=C-Valenz); 1414 (s, Alkyl-CH-Def.); 1378 (s, Alkyl-CH-Def.); 1318 (s, Alkyl-CH-Def.); 1266 (s, Alkyl-CH-Def.); 1169 (m, C-O-Valenz); 840 (m, CH-Def.); 784 (m, CH-Def.); 700 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 335 (25, M⁺); 291 (6, M⁺-C₂H₄O); 214 (47, M⁺-C₈H₉O); 186 (4, C₁₂H₁₂NO⁺); 172 (100, C₁₁H₁₀NO⁺); 144 (51, C₁₁H₁₂⁺); 127 (3, C₈H₉NO₂⁺); 121 (56, C₈H₉O⁺); 115 (16, C₉H₇⁺); 91 (16, C₇H₇⁺); 78 (9, C₆H₆⁺); 65 (7, C₄H₅⁺).

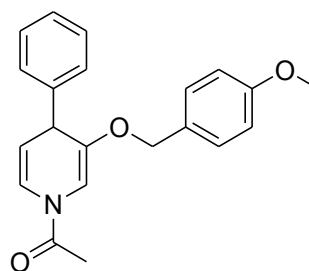
1-Acetyl-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38h

Summenformel:



Molmasse:

335,15 g/mol



Ansatz: Es wurden 3 g (13,95 mmol) **36c** gemäß **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 70 : 30 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 2,68 g (7,99 mmol, 57 %) gelbliche Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 92-99 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 70 : 30 v/v]	0,47
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,72
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,65

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 2,23 (s, 3H, CO-CH₃ **B**); 2,25 (s, 3H, CO-CH₃ **A**); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 4,30 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,66 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, 1 x CH₂ **A**); 4,71 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, 1 x CH₂ **B**); 4,78 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, 1 x CH₂ **A**); 4,83 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, 1 x CH₂ **B**); 5,03 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,12 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **A**); 6,49 (s, 1H, H-2 **B**); 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H, H-3' & H-5' im Benzylring **A/B**); 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,97 (s, 1H, H-2 **A**); 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H, H-2' & H-6' im Benzylring **A/B**); 7,18-7,33 (m, 11H, 5 x im 4-Phenylring **A/B** & H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 1671 (m, C=O-Valenz); 1634 (s, C=O-Valenz); 1514 (s, C=C-Valenz); 1376 (s, CH-Def.); 1316 (s, CH-Def.); 1213 (m, C-O-Valenz). 839 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 823 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 335 (4, M⁺); 293 (1, M⁺-CH₃O); 214 (11, M⁺-C₈H₉O); 172 (15, C₁₁H₁₀NO⁺); 144 (27, C₁₁H₁₂⁺); 127 (4, C₆H₉NO₂⁺); 121 (100, C₈H₉O⁺); 115 (28, C₉H₇⁺); 106 (3, C₇H₆O⁺); 91 (17, C₇H₇⁺); 77 (26, C₆H₅⁺); 65 (7, C₄H₅⁺).

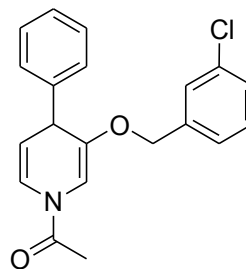
1-Acetyl-3-(3-chlorbenzyloxy)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38i

Summenformel:



Molmasse:

339,10 g/mol



Ansatz: Es wurden 3 g (13,66 mmol) **36d** gemäß **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 70 : 30 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 2,57 g (7,58 mmol, 55 %) fliederfarbene Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 88-96 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 70 : 30 v/v]	0,42
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,85
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,74

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 2,22 (s, 3H, CH₃ **B**); 2,25 (s, 3H, CH₃ **A**); 4,33 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,74 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x CH₂ **A**); 4,79 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, 1 x CH₂ **B**); 4,86 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x CH₂ **A**); 4,91 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, 1 x CH₂ **B**); 5,03 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,13 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,50 (s, 1H, H-2 **A**); 6,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,94 (s, 1H, H-2 **B**); 7,16-7,49 (m, 19H, 9 x arom. H **A/B** & H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 1673 (m, C=O-Valenz); 1636 (s, C=O-Valenz); 1432 (s, C=C-Valenz); 1377 (s, CH-Def.); 1316 (s, CH-Def.); 1217 (m, C-O-Valenz); 1203 (m, C-O-Valenz); 1090 (w, C-Cl-Valenz); 1070 (w, C-Cl-Valenz); 840 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 811 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 339 (8, M⁺); 220 (3, C₁₂H₁₁ClNO⁺); 214 (28, M⁺-C₇H₆Cl); 186 (6, C₁₂H₁₂NO⁺); 172 (100, C₁₁H₁₀NO⁺); 144 (66, C₁₁H₁₂⁺); 125 (36, C₇H₆Cl⁺); 115 (21, C₉H₇⁺); 99 (2, C₅H₄Cl⁺); 89 (9, C₇H₅⁺); 77 (2, C₆H₅⁺); 63 (3, C₅H₃⁺).

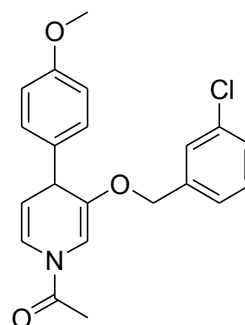
1-Acetyl-3-(3-chlorbenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin 38j

Summenformel:



Molmasse:

369,11 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,57 mmol) **36d** gemäß **AAV 3** mit 4-Methoxyphenylmagnesiumchloridlösung (0,5 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 590 mg (1,60 mmol, 35 %) beigefarbener Feststoff aus abs. MeOH

Schmp.: 85-89 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,55
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,91
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,23

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 2,25 (s, 6H, CH₃CO **A/B**); 3,77 (s, 6H, CH₃O **A/B**); 4,29 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,75-4,95 (m, 4H, CH₂ **A/B**); 5,06 (dd *J* = 4,2 Hz *J* = 3,8 Hz, 1H, H-5 **A/B**); 6,40 (s, 1H, H-2 **B**); 6,90 (s, 1H, H-2 **A**); 6,93 (m, 8H, 4 x H im 4-Phenylring **A/B**); 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H-6 **A**); 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H-6 **B**); 7,25 (m, 8H, 4 x H im Benzylring **A/B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3122 (w, Aryl-CH-Valenz); 3004 (w, Aryl-CH-Valenz); 2954 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2931 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2835 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1673 (s, C=O-Valenz); 1635 (s, C=C-Valenz); 1608 (m, C=C-Valenz); 1508 (s, C=C-Valenz); 1410 (m, CH-Def.); 1377 (s, CH-Def.); 1317 (s, CH-Def.); 1252 (m, C-O-Valenz, arom. Ether); 1174 (m, C-O-Valenz, arom. Ether); 1096 (w, Cl-Valenz); 1034 (m; arom. Ether); 876 (w, CH-Def. 1,3 disubs. Aromat); 850 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 810 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 784 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 3670,2 [M+H]⁺

EA: ber.: C 68,20; H 5,45; N 3,79; Cl 9,59
gef.: C 68,50; H 5,42; N 3,52; Cl 9,59

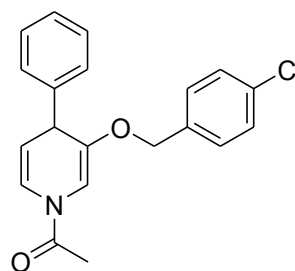
1-Acetyl-3-(4-chlorbenzyloxy)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin 38k

Summenformel:



Molmasse:

339,10 g/mol



Ansatz: Es wurden 3 g (13,66 mmol) **36e** gemäß **AAV 3** mit Phenylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 70 : 30 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 2,65 g (7,81 mmol, 57 %) gelbliche Kristalle aus abs. Methanol

Schmp.: 68-72 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 70 : 30 v/v]	0,46
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,87
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,79

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 2,22 (s, 3H, CH₃ **B**); 2,25 (s, 3H, CH₃ **A**); 4,36 (d, J = 4,2 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,74 (d, J = 12,5 Hz, 1H, 1 x CH₂ **A**); 4,83 (d, J = 12,5 Hz, 1H, 1 x CH₂ **B**); 4,89 (d, J = 12,6 Hz, 1H, 1 x CH₂ **A**); 4,94 (d, J = 12,4 Hz, 1H, 1 x CH₂ **B**); 5,04 (dd, J = 8,1 Hz, J = 4,2 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,14 (dd, J = 8,2 Hz, J = 4,2 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,50 (s, 1H, H-2 **A**); 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,94 (s, 1H, H-2 **B**); 7,13-7,37 (m, 19H, 9 x arom. H & H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 1672 (m, C=O-Valenz); 1635 (s, C=O-Valenz); 1411 (s, C=C-Valenz); 1376 (s, Alkyl-Def.); 1315 (s, Alkyl-Def.); 1216 (m, C-O-Valenz); 1174 (m, C-O-Valenz); 1070 (w, C-Cl-Valenz); 840 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 700 (w, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 339 (7, M⁺); 295 (5, M⁺-CH₃O); 220 (7, C₁₂H₁₁CINO⁺); 214 (30, C₁₃H₁₂NO₂⁺); 186 (4, C₁₂H₁₂NO⁺); 172 (100, C₁₁H₁₀NO⁺); 144 (63, C₁₁H₁₂⁺); 125 (51, C₇H₆Cl⁺); 115 (29, C₉H₇⁺); 107 (7, C₇H₇O⁺); 99 (4, C₅H₄Cl⁺); 89 (19, C₇H₅⁺); 77 (10, C₆H₅⁺); 69 (6, C₅H₉⁺); 63 (7, C₅H₃⁺); 57 (3, C₄H₉⁺).

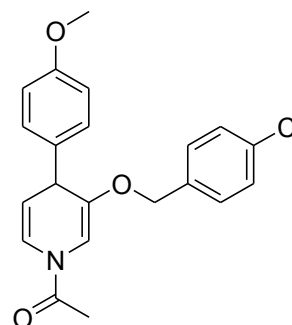
1-Acetyl-3-(4-chlorbenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin 38l

Summenformel:



Molmasse:

369,11 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,57 mmol) **36e** gemäß **AAV 3** mit 4-Methoxyphenylmagnesiumchloridlösung (0,5 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 404 mg (1,10 mmol, 24 %) beigefarbener Feststoff aus abs. MeOH

Schmp.: 124-129 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,53
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,89
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,22

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 2,21 (s, 3H, CH₃CO **B**); 2,25 (s, 3H, CH₃CO **A**); 3,76 (s, 3H, CH₃O **A**); 3,81 (s, 3H, CH₃O **A**); 4,27 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,75(d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 4,80(d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 4,87 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 4,91 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 5,02 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,11 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,47 (s, 1H, H-2 **B**); 6,91 (s, 1H, H-2 **A**); 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-6 **B**); 7,15-7,27 (m, 8H, 4 x H im 4-Phenylring **A/B**); 7,29-7,33 (m, 8H, 4 x H im Benzyllring **A/B**).

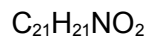
IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3124 (w, Aryl-CH-Valenz); 3031 (w, Aryl-CH-Valenz); 3002 (w, Aryl-CH-Valenz); 2953 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1671 (s, C=O-Valenz); 1635 (s, C=C-Valenz); 1608 (m, C=C-Valenz); 1508 (s, C=C-Valenz); 1409 (s, CH-Def.); 1377 (s, CH-Def.); 1317 (s; CH-Def.); 1202 (m, C-O-Valenz); 1173 (s, C-O-Valenz); 824 (m, CH-Def.); 811 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 370,2 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 68,20; H: 5,45; N: 3,79; Cl: 9,59
gef.: C: 68,15; H: 5,68; N: 3,47; Cl: 9,22

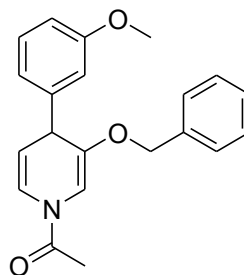
1-Acetyl-3-(benzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin 38m

Summenformel:



Molmasse:

335,15 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (5,40 mmol) **36a** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 3-Iodanisol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 436 mg (1,30 mmol, 24 %) gelblicher Feststoff aus abs. MeOH

Schmp.: 95-102 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,47
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,32
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,63

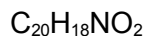
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 2,22 (s, 3H, CH₃CO **B**); 2,25 (s, 3H, CH₃CO **A**); 3,75 (s, 3H, CH₃O **B**); 3,77 (s, 3H, CH₃O **A**); 4,31 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,75-4,91 (m, 4H, CH₂ **A/B**); 5,04 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,13 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,50 (s, 1H, H-2 **B**); 6,85 (s, 1H, H-2 **A**); 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-6 **A**); 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-6 **B**); 6,87-7,19 (m, 8H, 4 x H im 4-Phenylring **A/B**); 7,26-7,37 (m, 10H, 5 x H im Benzylring **A/B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3062 (m, Aryl-CH-Valenz); 3030 (m, Aryl-CH-Valenz); 3004 (m, Aryl-CH-Valenz); 2953 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2935 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2835 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1671 (s, C=O-Valenz); 1634 (s, C=C-Valenz); 1595 (s, C=C-Valenz); 1583 (s, C=C-Valenz); 1453 (s, CH-Def.); 1410 (s, CH-Def.); 1376 (s, CH-Def.); 1261 (s, C-O-Valenz); 1215 (s, C-O-Valenz); 1898 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 874 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 833 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 784 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 735 (m, CH-Def. monosubs. Aromat); 695 (s, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 336,3 [M+H]⁺

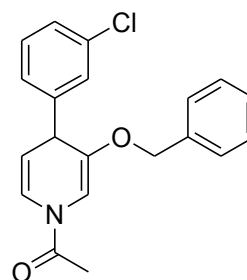
1-Acetyl-3-(benzyloxy)-4-(3-chlorophenyl)-1,4-dihydropyridin 38n

Summenformel:



Molmasse:

339,10 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (2,70 mmol) **36a** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 3-Chloriodbenzol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 183 mg (0,54 mmol, 20 %) weiße Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 61-67 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,53

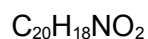
¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 2,17 (s, 3H, CH₃ **A**); 2,27 (s, 3H, CH₃ **B**); 4,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,78 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 4,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 4,88 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 5,02 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,10 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,11 (s, 1H, H-2 **B**); 6,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,98 (s, 1H, H-2 **A**); 7,11-7,15 (m, 4H, 2 x arom. H **A/B**); 7,20-7,23 (m, 4H, 2 x arom. H **A/B**); 7,25-7,31 (m, 6H, 3 x H arom. H **A/B**); 7,34-7,37 (m, 5H, 2 x arom. H **A/B** & H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3031 (w, Aryl-CH-Valenz); 2926 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1673 (s, C=O-Valenz); 1635 (s, C=O-Valenz); 1496 (m, C=C-Valenz); 1376 (s, CH-Def.); 1319 (s, CH-Def.); 1217 (m, C-O-Valenz); 1070 (s, C-Cl-Valenz); 786 (s, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 744 (m, CH-Def. monosubs. Aromat); 695 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 339 (11, M⁺); 296 (2, M⁺-C₂H₂O); 248 (18, M⁺-C₇H₇); 220 (11, C₁₂H₁₁CINO⁺); 206 (100, C₁₁H₉CINO⁺); 178 (56, C₁₁H₁₀Cl⁺); 143 (21, C₁₁H₁₀⁺); 115 (23, C₉H₇⁺); 91 (72, C₇H₇⁺).

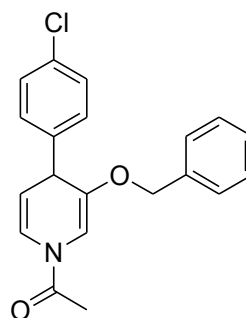
1-Acetyl-3-(benzyloxy)-4-(4-chlorophenyl)-1,4-dihydropyridin 38o

Summenformel:



Molmasse:

339,10 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (2,70 mmol) **36a** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 4-Chloriodbenzol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 320 mg (0,95 mmol, 35 %) beigefarbene Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 74-77 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,50

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 2,17 (s, 3H, CH₃ **A**); 2,27 (s, 3H, CH₃ **B**); 4,29 (d, J = 4,3 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,71 (d, J = 11,7 Hz, 2H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 4,79 (d, J = 11,6 Hz, 2H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 5,01 (dd, J = 8,2 Hz, J = 4,2 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,10 (dd, J = 8,3 Hz, J = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,10 (s, 1H, H-2 **B**); 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,97 (s, 1H, H-2 **A**); 7,10-7,14 (m, 14H, 7 x arom. H **A/B**); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 4 H, 2 x arom. H **A/B**); 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3061 (w, Aryl-CH-Valenz); 2930 (w, alkyl-CH-Valenz); 1674 (s, C=O-Valenz); 1635 (s, C=O-Valenz); 1495 (m, C=C-Valenz); 1376 (s, CH-Def.); 1317 (s, CH-Def.); 1217 (m, C-O-Valenz); 1068 (s, C-Cl-Valenz); 786 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 695 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 339 (11, M⁺); 296 (2, M⁺-C₂H₂O); 248 (18, M⁺-C₇H₇); 220 (11, C₁₂H₁₁ClNO⁺); 206 (100, C₁₁H₉ClNO⁺); 178 (56, C₁₁H₁₀Cl⁺); 143 (21, C₁₁H₁₀⁺); 115 (23, C₉H₇⁺); 91 (72, C₇H₇⁺).

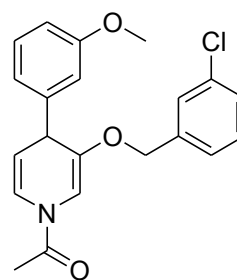
1-Acetyl-3-(3-chlorbenzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin 38p

Summenformel:



Molmasse:

369,11 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,57 mmol) **36d** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 3-Iodanisol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 253 mg (0,68 mmol, 15 %) weißer Feststoff aus abs. MeOH

Schmp.: 103-105 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,55
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,90
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,22

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 2,22 (s, 3H, CH₃CO **B**); 2,25 (s, 3H, CH₃CO **A**); 3,76 (s, 6H, CH₃O **A/B**); 4,34 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H, H-4, **A/B**); 4,79 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 4,84 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 4,90 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 4,95 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 5,04 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 3,9 Hz, 1H, 5-H **A**); 5,14 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 3,9 Hz, 1H, 5-H **B**); 6,51 (s, 1H, 2-H **B**); 6,94 (s, 1H, 2-H **A**); 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-6 **B**); 6,78-6,87 (m, 8H, 4 x arom. H **A/B**); 7,18-7,3 (m, 8H, 4 x arom. H **A/B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3122 (w, Aryl-CH-Valenz); 3060 (w, Aryl-CH-Valenz); 3004 (w, Aryl-CH-Valenz); 2936 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2835 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1673 (s C=O-Valenz); 1635 (s, C=C-Valenz); 1599 (m, C=C-Valenz); 1484 (m, C=C-Valenz); 1262 (m, CH-Def.); 1217 (m, CH-Def.); 1178 (w, C-O-Valenz); 1070 (w, Cl-Valenz); 887 (w, CH-Def.); 781 (w, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 370,0 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 68,20; H: 5,45; N: 3,79; Cl: 9,59
gef.: C: 67,59; H: 5,39; N: 3,71; Cl: 9,65

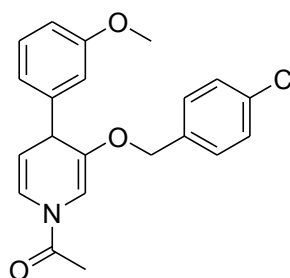
1-Acetyl-3-(4-chlorbenzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin 38q

Summenformel:

C₂₁H₂₀ClNO₃

Molmasse:

369,11 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,57 mmol) **36e** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 3-Iodanisol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 236 mg (0,64 mmol, 14 %) weiße Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 115-117 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,52
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,90
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,27

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 2,23 (s, 3H, CH₃CO **B**); 2,25 (s, 3H, CH₃CO **A**); 3,75 (s, 6H, CH₃O **A/B**); 4,32 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,77 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A**); 4,82 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 4,88 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 x H, 1H aus CH₂ **A**); 4,93 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **B**); 5,04 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,13 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,51 (s, 1H, H-2 **B**); 6,94 (s, 1H, H-2 **A**); 6,79 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,81 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-6 **B**); 6,83-6,90 (m, 4H, 2 x arom. H **A/B**); 7,19-7,27 (m, 12H, 6 x arom. H **A/B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3126 (w, Aryl-CH-Valenz); 3048 (w, Aryl-CH-Valenz); 3004 (w, Aryl-CH-Valenz); 2958 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2933 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2836 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1673 (s, C=O-Valenz); 1636 (s, C=C-Valenz); 1598 (m, C=C-Valenz); 1486 (m, CH-Def.); 1411 (m, CH-Def.); 1377 (s, CH-Def.); 1262 (m, C-O-Valenz); 1218 (w, C-O-Valenz); 1179 (w, C-O-Valenz); 1070 (w, C-Cl-Valenz); 903 (w, CH-Def.); 811 (w, CH-Def.); 773 (w, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 370,2 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 68,20; H: 5,45; N: 3,79; Cl: 9,59
gef.: C: 67,14; H: 5,39; N: 3,62; Cl: 9,56

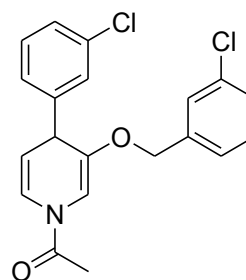
1-Acetyl-3-(3-chlorbenzyloxy)-4-(3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin 38r

Summenformel:

C₂₁H₁₇Cl₂NO₂

Molmasse:

373,06 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,57 mmol) **36d** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 3-Chloriodbenzol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 443 mg (1,19 mmol, 26 %) weiße Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 88-92 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,50

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 2,19 (s, 3H, CH₃ **A**); 2,28 (s, 3H, CH₃ **B**); 4,30 (d, J = 4,1 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,70 (d, J = 12,1 Hz, 2H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 4,78 (d, J = 12,1 Hz, 2H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 5,02 (dd, J = 8,2 Hz, J = 4,2 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,11 (dd, J = 8,2 Hz, J = 4,2 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,09 (s, 1H, H-2 **B**); 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,94 (s, 1H, H-2 **A**); 6,69-7,04 (m, 2H, 1 x arom. H **A/B**); 7,06-7,10 (m, 2H, 1 x arom. H **A/B**); 7,11-7,16 (m, 2H, 1 x arom. H **A/B**); 7,19-7,29 (m, 10H, 5 x arom. H **A/B**); 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3126 (w, Aryl-CH-Valenz); 2923 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1674 (s, C=O-Valenz); 1635 (s, C=O-Valenz); 1487 (m, C=C-Valenz); 1376 (s, CH-Def.); 1316 (s, CH-Def.); 1217 (m, C-O-Valenz); 1071 (s, C-Cl-Valenz); 784 (s, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 373 (6, M⁺); 331 (2, M⁺-C₂H₂O); 248 (18, M⁺-C₇H₆Cl); 220 (9, C₁₂H₁₁ClNO⁺); 206 (100, C₁₁H₉ClNO⁺); 178 (40, C₁₁H₁₀Cl⁺); 143 (14, C₁₁H₁₀⁺); 125 (29, C₇H₆Cl⁺); 115 (18, C₉H₇⁺).

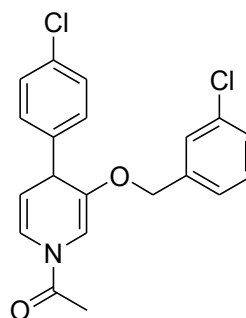
1-Acetyl-3-(3-chlorbenzyloxy)-4-(4-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin 38s

Summenformel:

$C_{20}H_{17}Cl_2NO_2$

Molmasse:

373,06 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,57 mmol) **36d** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 4-Chloriodbenzol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 750 mg (2,01 mmol, 44 %) weiße Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 63-70 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,52

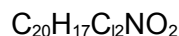
¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 2,18 (s, 3H, CH₃ **A**); 2,27 (s, 3H, CH₃ **B**); 4,30 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H, H-4); 4,68 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 4,77 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 5,01 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 4,2$ Hz, 1H, H-5 **B**); 5,11 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 4,1$ Hz, 1H, H-5 **A**); 6,07 (s, 1H, H-2 **A**); 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-6 **B**); 6,93 (s, 1H, H-2 **B**); 6,97-7,01 (m, 2H, 1 x H im Benzylring **A/B**); 7,03-7,07 (m, 2H, 1 x H im Benzylring **A/B**); 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring **A/B**); 7,19-7,21 (m, 2H, 1 x H im Benzylring **A/B**); 7,22-7,25 (m, 2H, 1 x H im Benzylring **A/B**); 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring **A/B**); 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3123 (w, Aryl-CH-Valenz); 2924 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1675 (s, C=O-Valenz); 1636 (s, C=O-Valenz); 1487 (m, C=C-Valenz); 1376 (s, CH-Def.); 1317 (s, CH-Def.); 1217 (m, C-O-Valenz); 1068 (s, C-Cl-Valenz); 820 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 782 (s, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 373 (10, M⁺); 331 (2, M⁺-C₂H₂O); 248 (18, M⁺-C₇H₆Cl); 220 (9, C₁₂H₁₁ClNO⁺); 206 (100, C₁₁H₉ClNO⁺); 178 (47, C₁₁H₁₀Cl⁺); 143 (18, C₁₁H₁₀⁺); 125 (38, C₇H₆Cl⁺); 115 (20, C₉H₇⁺).

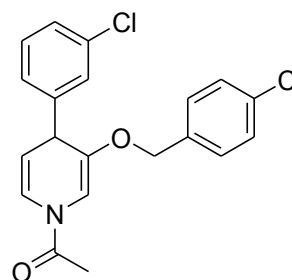
1-Acetyl-3-(4-chlorbenzyloxy)-4-(3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin 38t

Summenformel:



Molmasse:

373,06 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,57 mmol) **36e** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 3-Chloriodbenzol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 460 mg (1,23 mmol, 27 %) weiße Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 88-93 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,52

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 2,24 (s, 3H, CH₃ **A**); 2,26 (s, 3H, CH₃ **B**); 4,39 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,78 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 4,89 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 5,04 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,14 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,55 (s, 1H, H-2 **B**); 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,96 (s, 1H, H-2 **A**); 7,21-7,32 (m, 16H, 8 x H im Benzylring & 4-Phenylring); 7,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-6 **B**).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3125 (w, Aryl-CH-Valenz); 2870 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1674 (s, C=O-Valenz); 1634 (s, C=O-Valenz); 1491 (m, C=C-Valenz); 1376 (s, CH-Def.); 1318 (s, CH-Def.); 1218 (m, C-O-Valenz); 1070 (s, C-Cl-Valenz); 812 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 751 (s, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 373 (23, M⁺); 331 (2, M⁺-C₂H₂O); 248 (32, M⁺-C₇H₆Cl); 220 (11, C₁₂H₁₁ClNO⁺); 206 (100, C₁₁H₉ClNO⁺); 178 (45, C₁₁H₁₀Cl⁺); 143 (17, C₁₁H₁₀⁺); 125 (42, C₇H₆Cl⁺); 115 (23, C₉H₇⁺).

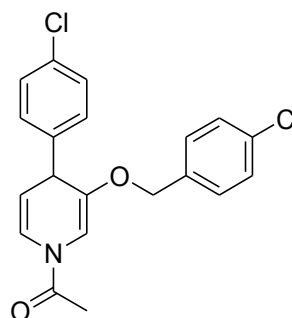
1-Acetyl-3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(4-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin 38u

Summenformel

C₂₀H₁₇Cl₂NO₂

Molmasse

374,26 g/mol



Ansatz: Es wurden 1 g (4,57 mmol) **36u** gemäß **AAV 4** mit Isopropylmagnesiumchloridlösung (2 M in THF) und 4-Chloriodbenzol umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 530 mg (1,42 mmol, 31 %) weiße Kristalle aus abs. MeOH

Schmp.: 93-97 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v/v] 0,52

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 2,18 (s, 3H, CH₃ **B**); 2,27 (s, 3H, CH₃ **A**); 4,27 (d, J = 3,2 Hz, 2H, H-4 **A/B**); 4,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 4,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H, 1 x H aus CH₂ **A/B**); 5,01 (dd, J = 8,2 Hz, J = 4,2 Hz, 1H, H-5 **A**); 5,10 (dd, J = 8,4 Hz, J = 4,0 Hz, 1H, H-5 **B**); 6,08 (s, 1H, H-2 **A**); 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-6 **A**); 6,94 (s, 1H, H-2 **B**); 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 4H, H-2' & H-6' im Benzylring **A/B**); 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 4H, H-3' & H-5' im Benzylring **A/B**); 7,22-7,28 (m, 8H, 4 x H im 4-Phenylring **A/B**); 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-6 **B**).

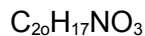
IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3120 (w, Aryl-CH-Valenz); 2860 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1673 (s, C=O-Valenz); 1636 (s, C=O-Valenz); 1488 (m, C=C-Valenz); 1377 (s, CH-Def.); 1316 (s, CH-Def.); 1217 (m, C-O-Valenz); 1012 (s, C-Cl-Valenz); 814 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 374 (10, M⁺); 331 (2, M⁺-C₂H₂O); 248 (20, M⁺-C₇H₆Cl); 220 (11, C₁₂H₁₁ClNO⁺); 206 (100, C₁₁H₉ClNO⁺); 178 (54, C₁₁H₁₀Cl⁺); 143 (28, C₁₁H₁₀⁺); 125 (52, C₇H₆Cl⁺); 115 (23, C₇H₆Cl⁺).

7.1.4.4. Synthese der 3,4-disubstituierten 1-Aza-9-oxafluorene

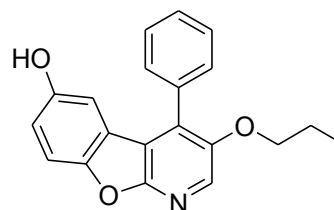
3-Propyloxy-4-phenyl[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40a

Summenformel:



Molmasse:

319,12 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (3,89 mmol) **38a** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 58 mg (0,18 mmol, 5 %) aus abs. Diethylether

Schmp.: 175-180 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,78
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,72
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,29

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,56 (tq, *J* = 7,4 Hz, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 3,98 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-5); 6,91 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-7); 7,44-7,60 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5' & H-6'); 7,48 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H-8); 8,21 (s, 1H, H-2); 9,43 (s, 1H, OH).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3401 (br, OH-Valenz); 2958 (m, Aryl-CH-Valenz); 2932 (m, Aryl-CH-Valenz); 2872 (m, Aryl-CH-Valenz); 1590 (m, C=C-Valenz); 1505 (m, C=C-Valenz); 1468 (s, C=C-Valenz); 1446 (s, C=C-Valenz); 1364 (m, CH-Def.); 1276 (s, C-O-Valenz); 1181 (s, C-O-Valenz); 1040 (w, arom. Ether); 761 (m, CH-Def. monosubs. Aromat); 701 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 320,7 [M+H]⁺
[ESI-negativ] *m/z* = 318,5 [M-H]⁻

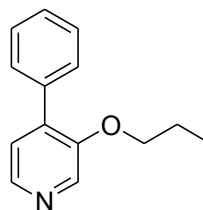
3-Propyloxy-4-phenylpyridin 41a

Summenformel:

C₁₄H₁₅NO

Molmasse:

213,23 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40a** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 448 mg (2,11 mmol, 54 %) bräunliches Öl

R_f: [Cyc : EE 75 : 25 v/v] 0,38

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,66 (tq, *J* = 7,4 Hz, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 3,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, O-CH₂); 7,15 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-5); 7,25-7,30 (m, 1H, H-4'); 7,31-7,36 (m, 2H, H-3' & H-5'); 7,50-7,54 (m, 2H, H-2' & H-6'); 8,20 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,28 (s, 1H, H-2).

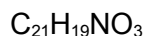
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 10,2 (p, CH₃); 22,3 (s, CH₂-CH₃); 70,4 (s, O-CH₂); 124,0 (t, C-5); 127,7 (t, C-4'); 127,8 (t, C-2' & C-6'); 128,8 (t, C-3' & C-5'); 135,2 (t, C-2); 135,4 (q, C-1'); 137,4 (q, C-4); 142,3 (t, C-6); 151,8 (q, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 2965 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2936 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2877 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1587 (m, C=C-Valenz); 1471 (m, C=C-Valenz); 1413 (s, C=C-Valenz); 1070 (m, C-O-Valenz); 972 (m, CH-Def.); 831 (m, CH-Def.); 740 (m, CH-Def.); 695 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 214,4 [M+H]⁺

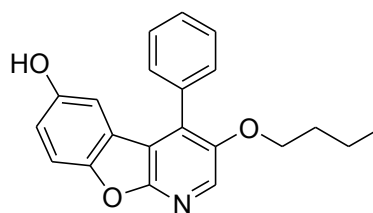
3-Butyloxy-4-phenyl[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40b

Summenformel:



Molmasse:

333,38 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (3,69 mmol) **38b** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 16 mg (0,05 mmol, 2 %) aus abs. Diethylether

Schmp.: 223-227 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,65
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,74
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,74

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,24 (tq, *J* = 7,4 Hz, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1,24 (tt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 4,01 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, O-CH₂); 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-5); 6,91 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-7); 7,47-7,61 (m, 5H, 5 x H im 4-Phenylring); 7,48 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H-8); 8,22 (s, 1H, H-2); 9,39 (s, 1H, OH).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3040 (br, OH-Valenz); 2965 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2937 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2876 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1590 (m, C=C-Valenz); 1466 (s, C=C-Valenz); 1444 (s, C=C-Valenz); 1365 (s, OH-Def.); 1274 (s, C-O-Valenz); 1178 (s, C-O-Valenz); 946 (m, CH-Def.); 819 (m, CH-Def.); 702 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 334,6 [M+H]⁺
[ESI-negativ] *m/z* = 332,4 [M-H]⁻

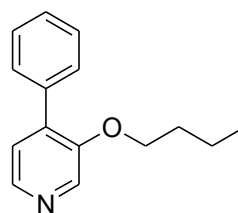
3-Butyloxy-4-phenylpyridin 41b

Summenformel:

C₁₅H₁₇NO

Molmasse:

227,30 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40b** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 434 mg (1,91 mmol, 49 %) bräunliches Öl

R_f: [Cyc : EE 75 : 25 v/v] 0,41

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,36 (tq, *J* = 7,4 Hz, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1,61-1,69 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 3,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, O-CH₂); 7,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-5); 7,28-7,33 (m, 1H, H-4'); 7,33-7,38 (m, 2H, H-3' & H-5'); 7,51-7,56 (m, 2H, H-2' & H-6'); 8,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,30 (s, 1H, H-2).

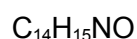
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 13,4 (p, CH₃); 22,3 (s, CH₂-CH₃); 30,9 (s, CH₂-CH₂-CH₃); 68,7 (s, O-CH₂); 124,0 (t, C-5); 127,7 (t, C-2' & C-6'); 127,8 (t, C-4'); 128,8 (t, C-3' & C-5'); 135,2 (t, C-2); 135,4 (q, C-1'); 137,6 (q, C-4); 142,1 (t, C-6); 151,9 (q, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 2958 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2934 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2872 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1588 (m, C=C-Valenz); 1472 (m, C=C-Valenz); 1413 (s, C=C-Valenz); 1071 (m, C-O-Valenz); 967 (w, CH-Def.); 830 (m, CH-Def.); 740 (m, CH-Def.); 695 (s, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 228,5 [M+H]⁺
m/z = 453,7 [2M+H]⁺

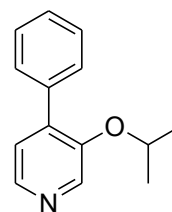
3-Isopropoxy-4-phenylpyridin 41c

Summenformel:



Molmasse:

213,28 g/mol



Ansatz: Es wurden 1,5 g **38c** (5,83 mmol) gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 698 mg (3,27 mmol, 56 %) dunkelbraunes Öl

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,56

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 1,15-1,22 (m, 6H, 2 x CH₃); 4,61 (sep, 1H, CH-(CH₃)₂); 7,26-7,33 (m, 1H, H-5); 7,34-7,46 (m, 3H, H-3', H-4' & H-5'); 7,52-7,60 (m, 2H, H-2' & H-6'); 8,17-8,26 (m, 1H, H-6); 8,40 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 22,3 (p, 2 x CH₃); 71,9 (t, CH-(CH₃)₂); 124,9 (t, C-5); 128,6 (t, C-4'); 128,6 (t, C-2' & C-6'); 129,4 (t, C-3' & C-5'); 136,1 (q, C-4); 138,1 (q, C-1'); 138,5 (t, C-2); 143,0 (t, C-6); 150,9 (t, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3055 (m, Aryl-CH-Valenz); 3032 (m, Aryl-CH-Valenz); 2978 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2932 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1586 (m, C=C-Valenz); 1478 (s, C=C-Valenz); 1416 (s, C=C-Valenz); 1277 (s, Alkyl-CH-Def.); 1232 (s, C-O-Valenz); 777 (m, CH-Def.); 745 (m, CH-Def.); 698 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 214,1 [M+H]⁺

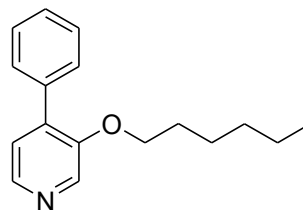
3-(Hexyloxy)-4-phenylpyridin 41d

Summenformel:

C₁₇H₂₁NO

Molmasse:

255,35 g/mol



Ansatz: Es wurden 2 g **38d** (6,68 mmol) gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 801 mg (3,14 mmol, 47 %) dunkelbraunes Öl

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,52

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 0,85-0,91 (m, 3H, CH₃); 1,20-1,42 (m, 6H, 6 x H aus CH₂-Gruppen), 1,44-1,51 (m, 2H, CH₂); 4,10 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, O-CH₂); 7,24-7,30 (m, 1H, H-5); 7,36-7,45 (m, 3H, H-3', H-4' & H-5'); 7,64-7,69 (m, 2H, H-2' & H-6'); 8,24-8,27 (m, 1H, H-6); 8,40 (s, 1H, H-2).

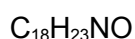
¹³C-NMR: [100 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 14,5 (p, CH₃); 23,3 (s, CH₂-CH₃); 23,5 (s, γ-CH₂); 26,8 (s, β-CH₂); 32,6 (s, δ-CH₂); 69,1 (s, α-CH₂); 124,9 (t, C-5); 128,9 (t, C-4'); 128,9 (t, C-2' & C-6'); 130,0 (t, C-3' & C-5'); 136,9 (q, C-4); 138,9 (q, C-1'); 142,5 (t, C-2); 143,5 (t, C-6); 153,0 (t, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3032 (m, Aryl-CH-Valenz); 2929 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2857 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1595 (m, C=C-Valenz); 1512 (s, C=C-Valenz); 1473 (m, C=C-Valenz); 1365 (m, Alkyl-CH-Def.); 1282 (m, Alkyl-CH-Def.); 1242 (s, C-O-Valenz); 1195 (s, C-O-Valenz); 833 (m, CH-Def.); 808 (m, CH-Def.); 759 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 256,5 [M+H]⁺

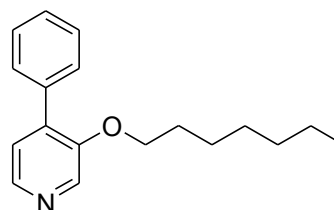
3-(Heptyloxy)-4-phenylpyridin 41e

Summenformel:



Molmasse:

269,38 g/mol



Ansatz: Es wurden 2 g (6,38 mmol) **38e** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 1,07 g (3,96 mmol, 62 %) hellbraunes Öl

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,51

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 0,83-0,91 (m, 3H, CH₃); 1,18-1,53 (m, 8H, 8 x H aus CH₂-Gruppen); 1,67-1,82 (m, 2H, CH₂); 4,12 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, O-CH₂); 7,22-7,27 (m, 1H, H-5); 7,35-7,48 (m, 3H, H-3', H-4' & H-5'); 7,60-7,65 (m, 2H, H-2' & H-6'); 8,25-8,28 (m, 1H, H-6); 8,40 (s, 1H, H-2).

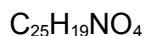
¹³C-NMR: [100 MHz, Aceton-*d*⁶] δ (ppm) = 14,2 (p, CH₃); 22,2 (s, CH₂-CH₃); 23,1 (s, γ -CH₂); 27,6 (s, δ -CH₂); 28,5 (s, β -CH₂); 31,9 (s, ϵ -CH₂); 68,7 (s, α -CH₂); 124,1 (t, C-5); 128,3 (t, C-4'); 128,5 (t, C-2' & C-6'); 129,2 (t, C-3' & C-5'); 137,3 (q, C-4); 138,2 (q, C-1'); 141,7 (t, C-2); 142,3 (t, C-6); 151,9 (t, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3057 (w, Aryl-CH-Valenz); 2929 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2857 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1588 (m, C=C-Valenz); 1575 (m, C=C-Valenz); 1470 (m, C=C-Valenz); 1416 (m, C=C-Valenz); 1379 (w, Alkyl-CH-Def.); 1280 (s, Alkyl-CH-Def.); 1231 (m, C-O-Valenz); 778 (w, Alkyl-CH-Def.); 742 (m, Alkyl-CH-Def.); 698 (m, Alkyl-CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 270,2 [M+H]⁺

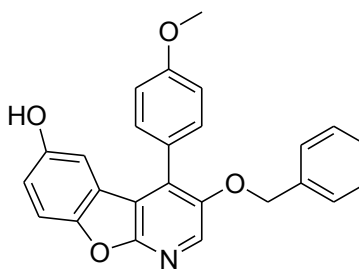
3-(Benzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40f

Summenformel:



Molmasse:

397,13 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (1,49 mmol) **38f** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 6 mg (0,15 mmol, 1 %) bräunlicher Feststoff aus abs. Diethylether

Schmp.: 155–160 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,48
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,61
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,46

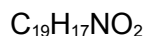
¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 3,78 (s, 3H, CH₃); 5,16 (s, 2H, CH₂); 6,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-5); 6,92 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,02-7,13 (m, 3H, 3 x H im Benzylring); 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-8) 7,47-7,53 (m, 2H, 2 x H im Benzylring); 8,28 (s, 1H, H-2); 9,35 (s, 1H, OH).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3150 (br, OH); 3065 (m, Aryl-CH-Valenz); 3034 (m, Aryl-CH-Valenz); 3007 (m, Aryl-CH-Valenz); 2957 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2930 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2837 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1610 (m, C=C-Valenz); 1591 (w, C=C-Valenz); 1517 (s, C=C-Valenz); 1464 (s, CH-Def.); 1453 (s, CH-Def.); 1362 (m, OH-Def.); 1276 (m, C-O-Valenz); 1248 (s, C-O-Valenz); 1181 (s, arom. Ether); 1084 (w, arom. Ether); 808 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 753 (w, CH-Def. monosubs. Aromat); 734 (w, CH-Def. monosubs. Aromat); 697 (w, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 398,3 [M+H]⁺

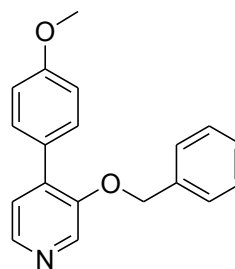
3-(Benzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)pyridin 41f

Summenformel:



Molmasse:

291,34 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40f** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 291 mg (0,99 mmol, 67 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 103–106,5 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,29
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,44
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,62

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 3,83 (s, 3H, CH₃); 5,15 (s, 2H, CH₂); 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 7,27-7,38 (m, 3H, 3 x H im Benzylring); 7,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-5); 7,41-7,45 (m, 2H, 2 x H im Benzylring); 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 8,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,45 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 55,4 (p, CH₃); 71,5 (s, CH₂); 113,8 (t, C-3' & C-5' im 4-Phenylring); 124,2 (t, C-5); 127,1 (t, 2 x arom. C); 127,9 (t, C-4' im Benzylring); 128,5 (t, 2 x arom. C); 130 (q, C-4); 130,5 (t, 2 x arom. C); 136,4 (q, arom. C); 136,7 (t, C-2); 138,0 (q, arom. C); 143,4 (t, C-6); 151,8 (q, C-3'); 159,7 (q, C-OCH₃).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3010 (m, Aryl-CH-Valenz); 2912 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2837 (m, CH-Valenz der Methoxy-Gruppe); 1610 (m, C=C-Valenz); 1516 (s, C=C-Valenz); 1497 (s, CH-Def.); 1419 (s, CH-Def.); 1291 (s, C-O-Valenz); 1230 (s, C-O-Valenz); 1181 (m, C-O-Valenz); 1032 (m, arom. Ether); 838 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 819 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 698 (w, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 292,3 [M+H]⁺

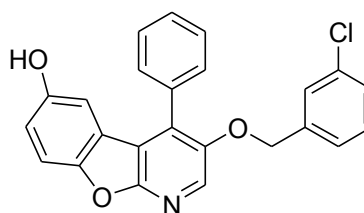
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-phenyl[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40i

Summenformel:



Molmasse:

401,08 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (2,95 mmol) **38i** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 164 mg, 0,41 mmol (14 %) ockerfarbene Kristalle

Schmp.: 222-226 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,53
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,74
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,33

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 5,13 (s, 2H, CH₂); 6,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-5); 6,90 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,24-7,27 (m, 5H, 4 x H im Benzylring & 1 x H im 4-Phenylring); 7,47 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-8); 7,49-7,49 (m, 4H, 4 x H im 4-Phenylring); 8,28 (s, 1H, H-2); 9,34 (s, 1H, OH).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3392 (br, OH-Valenz); 2926 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2859 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1598 (m, C=C-Valenz); 1493 (s, C=C-Valenz); 1470 (s, C=C-Valenz); 1354 (s, OH-Def.); 1257 (m, C-O-Valenz); 1089 (m, C-O-Valenz); 810 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 760 (w, CH-Def. monosubs. Aromat); 702 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 402,8 [M+H]⁺
[ESI-negativ] *m/z* = 400,8 [M-H]⁻
m/z = 801,5 [2M-H]⁻

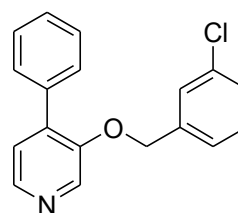
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-phenylpyridin 41i

Summenformel:

C₁₈H₁₄ClNO

Molmasse:

295,76 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40i** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 513 mg (1,73 mmol, 59 %) bräunlicher Feststoff

Schmp.: 81-85 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,55

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,07 (s, 2H, CH₂); 7,18-7,25 (m, 2H, 1 x H im Benzylring & H-5); 7,26-7,30 (m, 3H, H-2', H-4' & H-6' im 4-Phenylring); 7,30 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 1,9 Hz, 2H, 2 x H im Benzylring); 7,38-7,46 (m, 1H, 1 x H im Benzylring); 7,55-7,60 (m, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 8,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,36 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 70,3 (s, CH₂); 123,8 (t, C-5); 125,2 (t, C-6' im Benzylring); 127,1 (t, C-4' im 4-Phenylring); 127,3 (t, C-2' im Benzylring); 127,9 (t, C-2' & C-6' im 4-Phenylring); 128,3 (t, C-3' & C-5' im 4-Phenylring); 129,1 (t, C-4' im Benzylring); 129,7 (t, C-5' im Benzylring); 134,7 (q, C-Cl); 135,1 (q, C-4); 136,9 (q, C-1' im 4-Phenylring); 137,0 (t, C-2); 138,1 (q, C-1' im Benzylring); 143,1 (t, C-6); 151,4 (q, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3054 (m, Aryl-CH-Valenz); 2927 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1593 (m, C=C-Valenz); 1492 (s, C-H-Def.); 1416 (s, C-H-Def.); 1085 (s, C-O-Valenz); 1012 (s, C-Cl-Valenz); 807 (m, CH-Def. 1,2-disubs. Aromat); 740 (w, CH-Def. monosubs Aromat); 697 (m, CH-Def. monosubs Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 296,6 [M+H]⁺

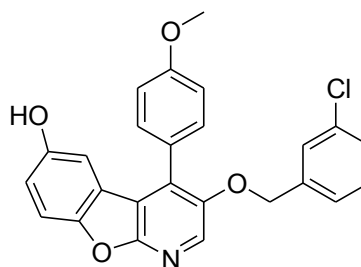
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40j

Summenformel:

C₂₅H₁₈ClNO₄

Molmasse:

431,09 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 g (1,35 mmol) **38j** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 46 mg (0,11 mmol, 8 %) gelbbraune Kristalle aus abs. Diethylether

Schmp.: 222–224 °C

R_f:

[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,47
[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,61
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,44

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 3,87 (s, 3H, CH₃); 5,17 (s, 2H, CH₂); 6,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-5); 6,92 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 7,22-7,25 (m, 1H, 1 x H im Benzylring); 7,26-7,29 (m, 1H, 1 x H im Benzylring); 7,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 7,48-7,52 (m, 3H, 2 x H im Benzylring & H-8); 8,29 (s, 1H, H-2); 9,37 (s, 1H, OH).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3172 (br, OH); 3072 (m, Aryl-CH-Valenz); 3006 (w, Aryl-CH-Valenz), 2956 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2926 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2855 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2838 (w, CH-Valenz); 1517 (m, C=C-Valenz); 1466 (m, CH-Def.); 1448 (m, CH-Def.); 1375 (m, OH-Def.); 1363 (m, OH-Def.); 1249 (s, C-O-Valenz); 1182 (s, C-O-Valenz); 1082 (w, Cl-Valenz); 1030 (w, arom. Ether); 866 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 846 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat) 831 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 815 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 780 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 432,2 [M+H]⁺

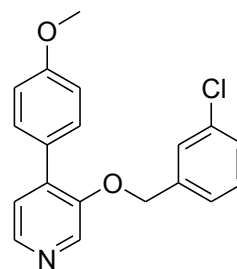
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)pyridin 41j

Summenformel:

C₁₉H₁₆ClNO₂

Molmasse:

325,79 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40j** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 229 mg (0,70 mmol, 52 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 95–105 °C

R_f:

[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,27
[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,40
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,58

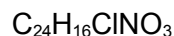
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 3,85 (s, 3H, CH₃); 5,28 (s, 2H, CH₂); 7,02 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 7,33 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, H-5); 7,34-7,40 (m, 4H, 4 x H im Benzylring); 7,63 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 8,26 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, H-6); 8,46 (s, 1H, H-2).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3064 (m, Aryl-CH-Valenz); 2954 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2925 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2869 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1598 (m, C=C-Valenz); 1511 (m, C=C-Valenz); 1495 (m, CH-Def.); 1461 (m, CH-Def.); 1377 (w, CH-Def.); 1289 (m, C-O-Valenz, arom. Ether); 1250 (m, C-O-Valenz, arom. Ether); 1177 (m, C-O-Valenz, arom. Ether); 1079 (w, Cl-Valenz); 1040 (w, arom. Ether); 828 (m, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 792 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 326,7 [M+H]⁺

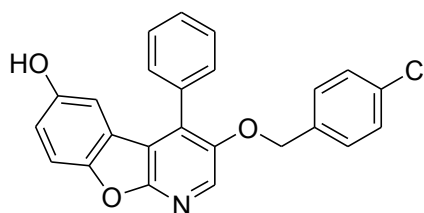
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-phenyl[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40k

Summenformel:



Molmasse:

401,08 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (2,94 mmol) **38k** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 231 mg (0,58 mmol, 20 %) bräunlicher Feststoff

Schmp.: 208-211 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 70 : 30 v/v]	0,38
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,73
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,32

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 5,19 (s, 2H, CH₂); 6,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-5); 7,01 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,29-7,35 (m, 5H, 5 x arom. H); 7,46 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-8); 7,57-7,62 (m, 4H, 4 x arom. H); 8,36 (s, 1H, H-2); 9,40 (s, 1H, OH).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3429 (br, OH-Valenz); 2929 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2876 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1593 (m, C=C-Valenz); 1472 (s, C=C-Valenz); 1354 (s, OH-Def.); 1184 (s, C-O-Valenz); 1080 (m, m, Aryl-C); 1079 (m, arom. Ether); 813 (m, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 779 (m, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 700 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 402,8 [M+H]⁺
[ESI-negativ] *m/z* = 400,8 [M-H]⁻

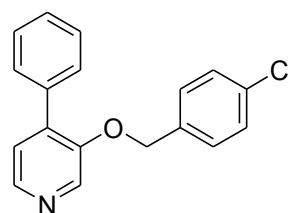
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-phenylpyridin 41k

Summenformel:

C₁₈H₁₄ClNO

Molmasse:

295,76 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40k** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 466 mg (1,68 mmol, 57 %) bräunlicher Feststoff

Schmp.: 72-74 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,55

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,09 (s, 2H, CH₂); 7,13-7,18 (m, 1H, 1 x arom. H); 7,22-7,25 (m, 2H, 2 x arom. H); 7,26-7,31 (m, 1H, 1 x arom. H); 7,27 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-5); 7,36-7,42 (m, 1H, 1 x arom. H); 7,42-7,47 (m, 2H, 2 x arom. H); 7,56-7,60 (m, 2H, 2 x arom. H); 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,37 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 70,7 (s, CH₂); 124,7 (t, arom. C); 124,9 (t, arom. C); 127,1 (t, arom. C); 128,1 (t, arom. C); 128,3 (t, 2 x arom. C); 128,5 (t, arom. C); 129,2 (t, 2 x arom. C); 129,8 (t, arom. C); 134,5 (q, arom. C); 135,5 (q, arom. C); 136,6 (t, C-2); 138,4 (q, arom. C); 138,7 (q, arom. C); 143,6 (t, C-6); 151,6 (q, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3055 (m, Aryl-CH-Valenz); 2926 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1589 (m, C=C-Valenz); 1479 (s, C=C-Valenz); 1415 (s, C=C-Valenz); 1076 (m, C-O-Valenz); 1014 (m, C-Cl-Valenz); 834 (m, CH-Def.); 776 (w, CH-Def.); 698 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 296,6 [M+H]⁺

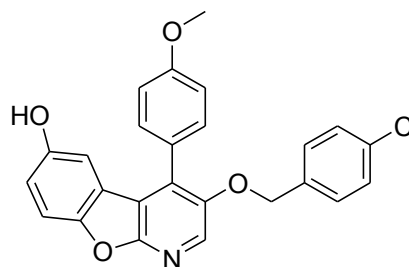
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40l

Summenformel:

C₂₅H₁₈ClNO₄

Molmasse:

431,09 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (1,35 mmol) **38l** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 23 mg (0,05 mmol, 4 %) leicht bräunlicher Feststoff aus abs. Diethylether

Schmp.: 205–210 °C

R_f:

[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,47
[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,61
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,44

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 3,29 (s, 3H, CH₃); 4,15 (s, 2H, CH₂); 6,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-5); 6,92 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-3 & H-5 im 4-Phenylring); 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-2' & H-6' im Benzylring); 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3' & H-5' im Benzylring); 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H-8); 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, H-2 & H-6 im 4-Phenylring); 8,27 (s, 1H, H-2); 9,35 (s, 1H, OH).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3184 (br, OH-Valenz); 3094 (w, Aryl-CH-Valenz); 2955 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2924 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2869 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2854 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1610 (w, C=C-Valenz); 1517 (w, C=C-Valenz); 1464 (m, CH-Def.); 1493 (m, CH-Def.); 1376 (w, OH-Def.); 1248 (m, C-O-Valenz); 1182 (m, C-O-Valenz); 1083 (w, C-Cl); 1031 (w, arom. Ether); 865 (w, 1,3-disubs. Aromat); 841 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 810 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 432,2 [M+H]⁺

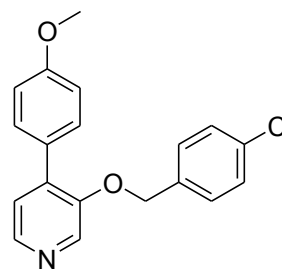
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)pyridin 41I

Summenformel:

C₁₉H₁₆ClNO₂

Molmasse:

325,79 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40I** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 198 mg (0,61 mmol, 45 %) leicht beigefarbener Feststoff

Schmp.: 94-106 °C

R_f:

[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,23
[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,39
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,59

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 3,84 (s, 3H, CH₃); 5,26 (s, 2H, CH₂); 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 7,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-5); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-2' & H-6' im Benzylring); 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-3' & H-5' im Benzylring); 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 8,25 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,46 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 55,4 (p, CH₃); 70,9 (s, CH₂); 113,8 (t, C-3' & C-5' im 4-Phenylring); 124,3 (t, C-5); 127,8 (q, C-4); 128,5 (t, 2 x arom. C); 128,7 (t, 2 x arom. C); 130,5 (t, 2 x arom. C); 133,8 (q, arom. C); 134,9 (q, arom. C); 136,6 (t, C-2); 138,2 (q, arom. C); 143,5 (t, C-6); 151,6 (q, C-3'); 159,8 (q, C-OCH₃).

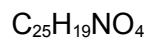
IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3056 (w, Aryl-CH-Valenz); 3035 (w, Aryl-CH-Valenz); 2942 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2910 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2838 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1610 (m, C=C-Valenz); 1517 (m, C=C-Valenz); 1497 (m, CH-Def.); 1466 (m, CH-Def.); 1420 (m, CH-Def.); 1294 (m, C-O-Valenz); 1251 (s, C-O-Valenz); 1177 (m, C-O-Valenz); 1088 (w, Cl-Valenz); 1044 (m, arom. Ether); 1031 (m, arom. Ether); 882 (w, CH-Def.); 852 (w, CH-Def.); 810 (m, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 326,5 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 70,05; H: 4,95; N: 4,30; Cl: 10,88
gef.: C: 70,03; H: 4,95; N: 4,06; Cl: 10,71

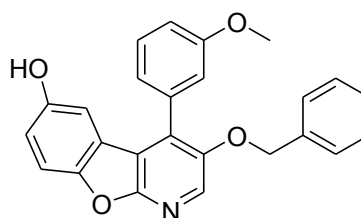
3-(Benzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40m

Summenformel:



Molmasse:

397,13 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (1,49 mmol) **38m** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 18 mg (0,04 mmol, 3 %) rötlicher Feststoff aus abs. Diethylether

Schmp.: 225–229 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,50
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,63
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,44

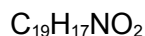
¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 3,78 (s, 3H, CH₃); 5,17 (s, 2H, CH₂); 6,58 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-5); 6,92 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,10-7,48 (m, 4H, 4 x H im 4-Phenylring); 7,30-7,39 (m, 5H, 5 x H im Benzylring); 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-8); 8,31 (s, 1H, H-2); 9,37 (s, 1H, OH).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3173 (br, OH-Valenz); 3066 (m, Aryl-CH-Valenz); 3033 (m, Aryl-CH-Valenz); 2956 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2925 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2870 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1591 (m, C=C-Valenz); 1464 (s, CH-Def.); 1454 (s, CH-Def.); 1361 (m, OH-Def.); 1182 (s, C-O-Valenz); 1040 (w, arom. Ether); 810 (w 1,3-disubs. Aromat); 782 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 699 (w, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 398,1 [M+H]⁺

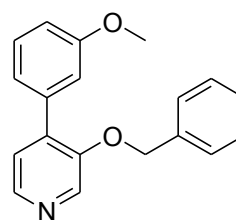
3-(Benzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)pyridin 41m

Summenformel:



Molmasse:

291,34 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40m** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 295 mg (1,01 mmol, 68 %) leicht bräunlicher Feststoff

Schmp.: 95–102 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,47
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,32
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,63

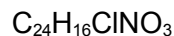
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 3,77 (s, 3H, CH₃); 5,27 (s, 2H, CH₂); 6,95 (ddd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,6 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, 1 x H im 4-Phenylring); 7,19-7,25 (m, 2H, 2 x H im 4-Phenylring); 7,30-39 (m, 5H, 4 x H im Benzylring & H-5); 7,43-7,46 (m, 2H, 1 x H im 4-Phenylring & 1 x H im Benzylring); 8,23 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H-6); 8,5 (s, 1H, H-2).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3062 (m, Aryl-CH-Valenz); 2953 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2835 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1651 (m, C=C-Valenz); 1582 (s, C=C-Valenz); 1418 (s, CH-Def.); 1373 (m, CH-Def.); 1291 (s, C-O-Valenz); 1217 (s, C-O-Valenz); 1177 (s, C-O-Valenz); 1032 (m, arom. Ether); 819 (w, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 760 (w, CH-Def. monosubs. Aromat); 732 (w, CH-Def. monosubs. Aromat); 698 (w, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 292,4 [M+H]⁺

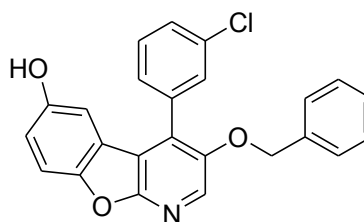
3-(Benzyloxy)-4-(3-chlorphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40n

Summenformel:



Molmasse:

401,84 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (2,94 mmol) **38n** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 24 mg (0,06 mmol, 2 %) leicht beigefarbene Kristalle aus abs. Diethylether

Schmp.: 215-217 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,61
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v] 0,43

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 5,19 (s, 2H, CH₂); 6,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-5); 6,94 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-7); 7,25-7,35 (m, 5H, 5 x H im Benzylring); 7,49-7,55 (m, 2H, 1 x H im 4-Phenylring & H-8); 7,61-7,65 (m, 3H, 3 x H im 4-Phenylring); 8,35 (s, 1H, H-2); 9,40 (s, 1H, OH)

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3132 (br, OH-Valenz); 2867 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1499 (m, C=C-Valenz); 1472 (s, C=C-Valenz); 1186 (s, C-O-Valenz); 1110 (m, C-Cl-Valenz); 782 (m, 1,3-disubs. Aromat); 738 (m, CH-Def. monosubs. Aromat); 693 (w, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 402,6 [M+H]⁺
[ESI-negativ] *m/z* = 400,7 [M-H]⁻
m/z = 801,2 [2M-H]⁻

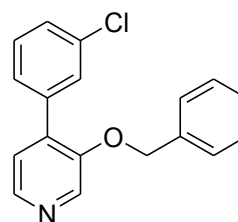
3-(Benzyloxy)-4-(3-chlorphenyl)pyridin 41n

Summenformel:

C₁₈H₁₄ClNO

Molmasse:

295,76 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40n** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 557 mg (1,88 mmol, 64 %) leicht bräunlicher Feststoff

Schmp.: 78-80 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,34
[CHCl₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v] 0,81

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,16 (s, 2H, CH₂); 7,23-7,26 (m, 2H, arom. H); 7,28-7,38 (m, 4H, arom. H); 7,44-7,48 (m, 2H, arom. H); 7,60-7,63 (m, 1H, H-5); 8,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,41 (s, 1H, H-2).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3059 (m, Aryl-CH-Valenz); 2854 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1588 (m, C=C-Valenz); 1470 (s, C=C-Valenz); 1085 (s, C-O-Valenz); 1015 (s, C-Cl-Valenz); 795 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 732 (m, CH-Def. monosubs. Aromat); 695 (w, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 296,4 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 73,10; H: 4,77; Cl: 11,99; N: 4,74
gef.: C: 72,18; H: 4,74; Cl: 12,90; N: 4,32

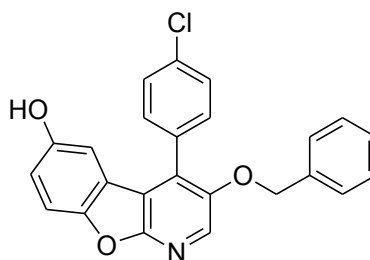
3-(Benzyloxy)-4-(4-chlorophenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40o

Summenformel:

C₂₄H₁₆ClNO₃

Molmasse:

401,84 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (2,94 mmol) **38o** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 556 mg (1,88 mmol, 2 %) weißer Feststoff

Schmp.: 211-214 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,62
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v] 0,48

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 5,18 (s, 2H, CH₂); 6,55 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-5); 6,92 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-7); 7,25-7,37 (m, 5H, 5 x H im Benzylring); 7,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-8); 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 8,33 (s, 1H, H-2); 9,39 (s, 1H, OH).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3140 (br, OH-Valenz); 3059 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1497 (m, C=C-Valenz); 1472 (s, C=C-Valenz); 1185 (s, C-O-Valenz); 1090 (m, C-Cl-Valenz); 841 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 735 (m, CH-Def. monosubs. Aromat); 735 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 402,6 [M+H]⁺
[ESI-negativ] *m/z* = 400,4 [M-H]⁻

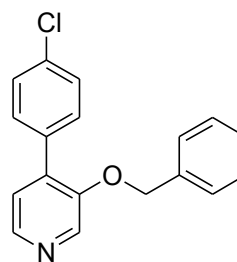
3-(Benzyloxy)-4-(4-chlorphenyl)pyridin 41o

Summenformel:

C₁₈H₁₄ClNO

Molmasse:

295,76 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40o** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 712 mg (2,41 mmol, 82 %) bräunlicher Feststoff

Schmp.: 51-56 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,30
[CHCl₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v] 0,78

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,15 (s, 2H, CH₂); 7,27-7,36 (m, 5H, 4 x H im 3-Benzylring & H-5); 7,38 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H, H-2 & H-6 im 4-Phenylring); 7,53 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H, H-3 & H-5 im 4-Phenylring); 7,44-7,48 (m, 1H, 1 x H im 3-Benzylring); 8,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, H-6); 8,41 (s, 1H, H-2).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3060 (m, Aryl-CH-Valenz); 2926 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1598 (s, C=C-Valenz); 1481 (s, C=C-Valenz); 1092 (s, C-O-Valenz); 1011 (m, C-Cl-Valenz); 822 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 735 (m, CH-Def. monosubs. Aromat); 696 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 296,3 [M+H]⁺

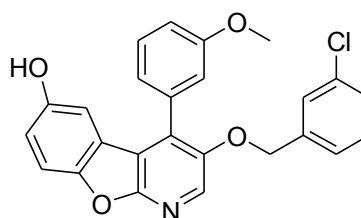
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40p

Summenformel:

C₂₅H₁₈ClNO₄

Molmasse:

431,09 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 g (1,35 mmol) **41p** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 6 mg (0,01 mmol, 1 %) rotbrauner Feststoff aus abs. Diethylether

Schmp.: 230–234 °C

R_f:

[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,50
[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,64
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,48

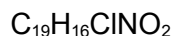
¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 3,79 (s, 3H, CH₃); 5,18 (s, 2H, CH₂); 6,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H-5); 6,93 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, H-7); 7,09-7,15 (m, 3H, 3 x H im 4-Phenylring); 7,21-7,27 (m, 1H, 1 x H im 4-Phenylring); 7,29-7,38 (m, 3H, 3 x H im Benzylring); 7,47-7,52 (m, 1H, 1 x H im Benzylring); 7,52 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, H-8); 8,32 (s, 1H, H-2); 9,38 (s, 1H, OH).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3191 (br, OH-Valenz); 3072 (m, Aryl-CH-Valenz); 2956 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2926 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2868 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1591 (m, C=C-Valenz); 1466 (s, CH-Def.); 1375 (m, OH-Def.); 1286 (s, C-O-Valenz); 1182 (s, C-O-Valenz); 1096 (m, C-Cl); 1037 (w, arom. Ether); 861 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 819 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 782 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 432,4 [M+H]⁺

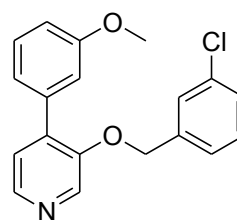
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)pyridin 41p

Summenformel:



Molmasse:

325,79 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40p** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 211 mg (0,65 mmol, 48 %) dunkelbrauner Feststoff

Schmp.: 82-84 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,28
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,44
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,62

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 3,80 (s, 3H, CH₃); 5,29 (s, 2H, CH₂); 7,36 (d, J = 4,6 Hz, 1H, H-5); 6,92 (dd, J = 8,3 Hz, J = 2,6 Hz, 1H, 1 x H im 4-Phenylring); 7,18-7,24 (m, 2H, 2 x H im 4-Phenylring); 7,32-7,40 (m, 5H, 4 x H im Benzylring & H-5); 7,47-7,49 (m, 1H, 1 x H im 4-Phenylring); 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,51 (s, 1H, H-2).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3058 (w, Aryl-CH-Valenz); 2937 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2834 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1588 (s, C=C-Valenz); 1503 (s, C=C-Valenz); 1478 (s, CH-Def.); 1411 (s, CH-Def.); 1291 (s, C-O-Valenz); 1212 (s, C-O-Valenz); 1168 (w, C-O-Valenz); 1095 (w, Cl-Valenz); 1078 (w, Cl-Valenz); 1052 (w, arom. Ether); 1029 (w, arom. Ether); 893 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 873 (w, 1,3-disubs. Aromat); 831 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 782 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 717 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 326,5 [M+H]⁺

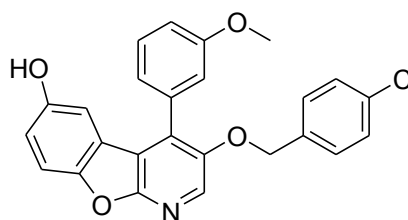
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40q

Summenformel:

C₂₅H₁₈ClNO₄

Molmasse:

431,09 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (1,35 mmol) **38q** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 6 mg (0,01 mmol, 1 %) bräunlicher Feststoff aus abs. Diethylether

Schmp.: 194–197 °C

R_f:

[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,50
[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,64
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,50

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 3,78 (s, 3H, CH₃); 5,15 (s, 2H, CH₂); 6,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-5); 6,92 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,07-7,14 (m, 3H, 3 x H im 4-Phenylring); 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-2 & H-6 im Benzylring); 7,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H-3 & H-5 im Benzylring); 7,47 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-8); 7,47-7,52 (m, 1H, 1 x H im 4-Phenylring); 8,29 (s, 1H, H-2); 9,32 (s, 1H, OH).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3159 (br, OH-Valenz); 3071 (m, Aryl-CH-Valenz); 3004 (m, Aryl-CH-Valenz); 2954 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2936 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2870 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2835 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1591 (s, C=C-Valenz); 1492 (s, C=C-Valenz); 1361 (s, OH-Def.); 1284 (s, C-O-Valenz); 1181 (s, C-O-Valenz); 1089 (m, Cl-Valenz); 1039 (w, arom. Ether); 860 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 842 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat); 808 (m, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 782 (w, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-negativ] *m/z* = 430,0 [M-H]⁻

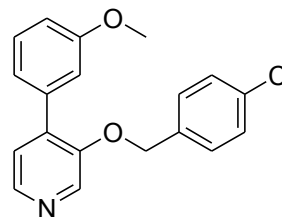
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)pyridin 41q

Summenformel:

C₁₉H₁₆ClNO₂

Molmasse:

325,79 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40q** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 141mg (0,43 mmol, 32 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 116–121 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,25
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,56
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,62

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 3,78 (s, 3H, CH₃); 5,15 (s, 2H, CH₂); 6,92 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,9 Hz, 1H, 1 x H im 4-Phenylring); 7,07-7,13 (m, 2H, 2 x H im 4-Phenylring); 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-2 & H-6 im Benzylring); 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-3 & H-5 im Benzylring); 7,46-7,52 (m, 1H, 1 x H im 4-Phenylring); 7,49 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, H-5); 8,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,37 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 55,4 (p, CH₃); 70,9 (s, CH₂); 114,1 (t, arom. C); 114,8 (t, arom. C); 121,6 (t, arom. C); 124,6 (t, C-5); 128,5 (t, 2 x arom. C); 128,7 (t, 2 x arom. C); 129,3 (t, C-2); 133,9 (q, arom. C); 134,8 (q, arom. C); 136,7 (q, arom. C); 136,8 (t, C-2); 138,4 (q, arom. C); 143,5 (q, C-6); 151,6 (q, C-3); 159,4 (q, C-OCH₃).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3056 (w, Aryl-CH-Valenz); 3000 (w, Aryl-CH-Valenz); 2955 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2935 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2834 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1598 (s, C=C-Valenz); 1503 (m, C=C-Valenz); 1478 (s, CH-Def.); 1411 (s, CH-Def.); 1290 (s, C-O-Valenz); 1214 (s, C-O-Valenz); 1086 (w, Cl-Valenz); 1029 (m, arom. Ether); 861 (w, CH-Def.); 790 (w, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] m/z = 326,6 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 70,05; H: 4,95; N: 4,30
gef.: C: 68,60; H: 4,89; N: 3,65

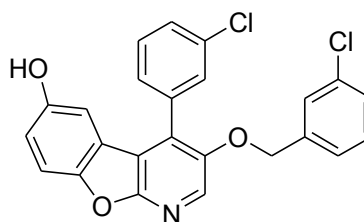
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-(3-chlorphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40r

Summenformel:



Molmasse:

436,29 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (2,68 mmol) **38r** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 21 mg (0,05 mmol, 2 %) beigefarbene Kristalle aus abs. Diethylether

Schmp.: 199-202 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,60

[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v] 0,44

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 5,22 (s, 2H, CH₂); 6,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-5); 6,94 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H, H-7); 7,21-7,26 (m, 1H, 1 x H im Benzylring); 7,28-7,31 (m, 1H, 1 x H im Benzylring); 7,34-7,36 (m, 2H, 2 x H im Benzylring); 7,50-7,56 (m, 2H, 1 x H im 4-Phenylring & H-8); 7,63-7,67 (m, 3H, 3 x H im 4-Phenylring); 8,36 (s, 1H, H-2); 9,40 (s, 1H, OH).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3175 (br, OH-Valenz); 2900 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1625 (m, C=C-Valenz); 1580 (s, C=C-Valenz); 1470 (s, C=C-Valenz); 1190 (s, C-O-Valenz); 1110 (m, C-Cl-Valenz); 774 (s, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] $m/z = 437,5$ [M+H]⁺

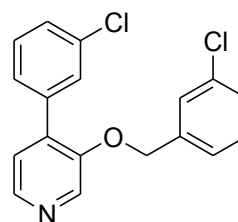
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-(3-chlorphenyl)pyridin 41r

Summenformel:

C₁₈H₁₃Cl₂NO

Molmasse:

330,21 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40r** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 619 mg (1,88 mmol, 70 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 93-95 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,28

[CHCl₃: EE : MeOH 85 : 15 : 0,5] 0,78

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,12 (s, 2H, CH₂); 7,22-7,23 (m, 2H, arom. H); 7,26-7,28 (m, 1H, arom. H); 7,29-7,32 (m, 2H, arom. H); 7,35-7,37 (m, 2H, arom. H); 7,42-7,44 (m, 1H, arom. H); 7,58-7,60 (m, 1H, H-5); 8,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,39 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 70,7 (s, CH₂); 124,3 (t, C-5); 125,0 (t, arom. C); 127,1 (t, arom. C); 127,3 (t, arom. C); 128,3 (t, arom. C); 128,5 (t, arom. C); 129,4 (t, arom. C); 129,6 (t, arom. C); 129,9 (t, arom. C); 134,3 (q, arom. C); 134,6 (q, arom. C); 136,6 (t, C-2); 137,0 (q, arom. C); 137,2 (q, arom. C); 138,1 (q, arom. C); 143,7 (t, C-6); 151,4 (q, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3060 (m, Aryl-CH-Valenz); 2964 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1588 (s, C=C-Valenz); 1464 (s, C=C-Valenz); 1098 (s, C-O-Valenz); 1036 (m, C-Cl-Valenz); 782 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 331,2 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 65,47; H: 3,97; Cl: 21,47; N: 4,24

gef.: C: 65,64; H: 4,24; Cl: 21,00; N: 4,20

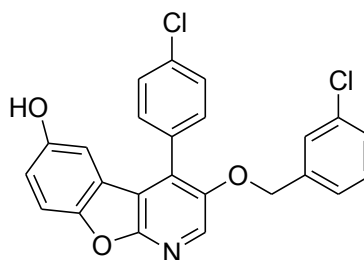
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-(4-chlorophenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40s

Summenformel:



Molmasse:

436,29 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (2,68 mmol) **38s** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 47 mg (0,11 mmol, 4 %) leicht beigefarbener Feststoff aus abs. Diethylether

Schmp.: 228-232 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,58
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v] 0,46

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 5,19 (s, 2H, CH₂); 6,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-5); 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-4); 6,93 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,21-7,27 (m, 2H, 2 x H im Benzylring); 7,31-7,39 (m, 2H, 2 x H im Benzylring); 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-8); 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-3 & H-5 im 4-Phenylring); 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-2 & H-6 im 4-Phenylring); 8,69 (s, 1H, H-2); 9,40 (s, 1H, OH).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3100 (br, OH-Valenz); 1506 (s, C=C-Valenz); 1472 (s, C=C-Valenz); 1187 (s, C-O-Valenz); 1086 (m, Cl-Valenz); 820 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 780 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat)

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 437,5 [M+H]⁺;
[ESI-negativ] *m/z* = 434,4 [M-H]⁻;
m/z = 870,9 [2M-H]⁻

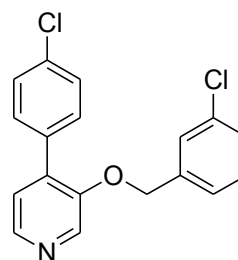
3-(3-Chlorbenzyloxy)-4-(4-chlorphenyl)pyridin 41s

Summenformel:

C₁₈H₁₃Cl₂NO

Molmasse:

330,21 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40s** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 504 mg (1,53 mmol, 57 %) weißer Feststoff

Schmp.: 77-82 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,30

[CHCl₃: EE : MeOH 85 : 15 : 0,5] 0,79

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,11 (s, 2H, CH₂); 7,14-7,18 (m, 1H, 1 x H im Benzylring); 7,25-7,28 (m, 3H, 3 x H im Benzylring); 7,41 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,1 Hz, 2H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 7,52 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 8,33 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H, H-6); 8,38 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 70,0 (s, CH₂); 124,3 (t, C-5); 125,0 (t, arom. C); 127,2 (t, arom. C); 128,3 (t, arom. C); 128,6 (t, 2 x arom. C); 129,9 (t, arom. C); 130,5 (t, 2 x arom. C); 133,9 (q, arom. C); 134,6 (q, arom. C); 136,6 (t, C-2); 137,3 (q, arom. C); 138,2 (q, arom. C); 143,7 (t, C-6); 151,4 (q, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3058 (m, Aryl-CH-Valenz); 2930 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1601 (s, C=C-Valenz); 1472 (s, C=C-Valenz); 1094 (s, C-O-Valenz); 1012 (m, C-Cl-Valenz); 821 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 762 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 331,2 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 65,47; H: 3,97; Cl: 21,47; N: 4,24

gef.: C: 65,37; H: 4,07; Cl: 20,98; N: 4,08

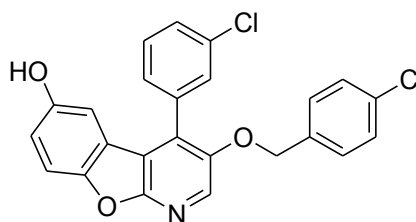
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(3-chlorophenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40t

Summenformel:

C₂₄H₁₅Cl₂NO₃

Molmasse:

436,29 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (2,68 mmol) **38t** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 15 mg (0,03 mmol, 1 %) beigefarbene Kristalle aus abs. Diethylether

Schmp.: 209-212 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,60
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v] 0,38

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 5,17 (s, 2H, CH₂); 6,54 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-5); 6,91 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-7); 7,17-7,24 (m, 2H, 2 x H im 4-Phenylring); 7,30-7,36 (m, 2H, 2 x H 4-Phenylring); 7,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-8); 7,57 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 8,31 (s, 1H, H-2); 9,38 (s, 1H, OH)

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3088 (br, OH-Valenz); 2870 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1600 (m, C=C-Valenz); 1499 (s, C=C-Valenz); 1471 (s, C=C-Valenz); 1185 (s, C-O-Valenz); 1019 (s, C-Cl-Valenz); 840 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 814 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 437,4 [M+H]⁺

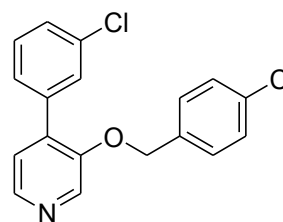
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(3-chlorphenyl)pyridin 41t

Summenformel:

C₁₈H₁₃Cl₂NO

Molmasse:

330,21 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40t** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 761 mg (2,3 mmol, 86 %) leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 111-115 °C

<u>R_f:</u>	[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,30
	[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,79
	[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,54

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,12 (s, 2H, CH₂); 7,22-7,23 (m, 2H, arom. H); 7,26-7,28 (m, 1H, arom. H); 7,29-7,32 (m, 2H, arom. H); 7,35-7,37 (m, 2H, arom. H); 7,42-7,44 (m, H, arom. H); 7,58-7,60 (m, 1H, H-5); 8,33 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,39 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 70,8 (s, CH₂); 124,3 (t, C-5); 127,3 (t, arom. C); 128,4 (t, 2 x arom. C); 128,8 (t, 2 x arom. C); 129,4 (t, arom. C); 129,5 (t, arom. C); 134,0 (q., arom. C), 134,2 (q., arom. C); 134,5 (q. arom. C); 136,6 (t, C-2); 137,0 (q, arom. C); 137,3 (q, arom. C); 143,7 (t, C-6); 151,4 (q, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3069 (m, Aryl-CH-Valenz); 2927 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1589 (m, C=C-Valenz); 1492 (s, C=C-Valenz); 1466 (s, C=C-Valenz); 1085 (s, C-O-Valenz); 1032 (s, C-Cl-Valenz); 807 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 787 (m, CH-Def. 1,3-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 331,1 [M+H]⁺

EA: ber.: C: 65,47; H: 3,97; Cl: 21,47; N: 4,24
gef.: C: 65,68; H: 4,17; Cl: 21,41; N: 3,99

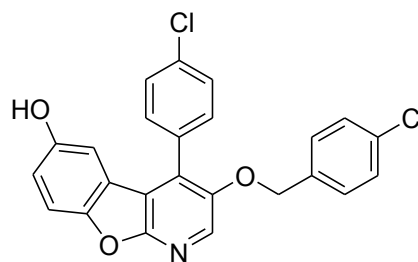
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(4-chlorphenyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-6-ol 40u

Summenformel:



Molmasse:

436,29 g/mol



Ansatz: Es wurden 1 mg (2,68 mmol) **38u** gemäß **AAV 5** mit *p*-Benzochinon umgesetzt.

Ausbeute: 23 mg (0,05 mmol, 2 %) weiße Kristalle aus abs. Diethylether

Schmp.: 219-222 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,58
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v] 0,42

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 5,18 (s, 2H, CH₂); 6,55 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-5); 6,93 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-7); 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-2 & H-6 im Benzylring); 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-3' & H-5' im Benzylring); 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-8); 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 8,33 (s, 1H, H-2); 9,39 (s, 1H, OH)

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3079 (br, OH-Valenz); 2860 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1600 (m, C=C-Valenz); 1495 (s, C=C-Valenz); 1495 (s, C=C-Valenz); 1182 (s, C-O-Valenz); 1025 (s, C-Cl-Valenz); 801 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 437,5 [M+H]⁺
[ESI-negativ] *m/z* = 434,6 [M-H]⁻
m/z = 871,1 [2M-H]⁻

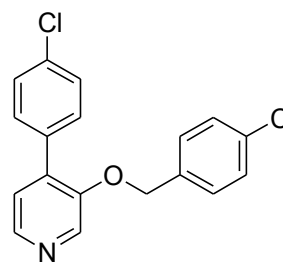
3-(4-Chlorbenzyloxy)-4-(4-chlorphenyl)pyridin 41u

Summenformel:

C₁₈H₁₄Cl₂N

Molmasse:

330,21 g/mol



Ansatz: Das Produkt fiel bei der Darstellung von **40u** als Nebenprodukt an und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 257 mg (0,78 mmol, 29 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 107-110 °C

R_f:

[Cyc : EE 60 : 40 v/v]	0,27
[CHCl ₃ : EE : MeOH 85 : 15 : 0,5 v/v/v]	0,79
[Toluol : MeOH 90 : 10 v/v]	0,58

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,10 (s, 2H, CH₂); 7,21 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,9 Hz, 2H, H-2' & H-6' im Benzyling); 7,30 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 1,9 Hz, 2H, H-3' & H-5' im Benzyling); 7,39 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H, H-2' & H-6' im 4-Phenylring); 7,50 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H, H-3' & H-5' im 4-Phenylring); 8,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-6); 8,38 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 70,8 (s, CH₂); 124,3 (t, C-5); 128,4 (t, 2 x arom. C); 128,5 (t, 2 x arom. C); 128,8 (t, 2 x arom. C); 130,5 (t, 2 x arom. C); 134,0 (q, arom. C); 134,0 (q, arom. C); 134,5 (q, arom. C); 134,6 (q, arom. C); 136,5 (t, C-2); 137,2 (q, C-4); 143,6 (t, C-6); 151,4 (q, C-3).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3052 (m, Aryl-CH-Valenz); 2928 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1596 (m, C=C-Valenz); 1493 (s, C=C-Valenz); 1093 (s, C-O-Valenz); 1070 (s, C-Cl-Valenz); 831 (s, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] m/z = 331,3 [M+H]⁺

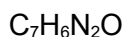
EA:

ber.:	C: 65,47; H: 3,97; N: 4,24; Cl: 21,47
gef.:	C: 66,11; H: 4,20; N: 3,95; Cl: 20,81

7.1.4.5. Versuche zur Synthese von 2-Pyridonderivaten

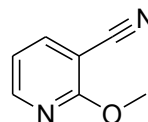
2-Methoxynicotinonitril 42b

Summenformel:



Molmasse:

134,14 g/mol



Ansatz: Zu 100 ml abs. MeOH (79,10 g, 2,47 mol, 17 eq.) wurden unter Rühren 3,65 g (158,76 mmol, 1,1 eq.) Natrium gegeben. Nach dem vollständigen Auflösen des Natriums wurden 20 g (144,35 mmol, 1 eq.) 2-Chlornicotinsäurenitril zugegeben. Anschließend wurde das Gemisch 4,5 h zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in ein Gemisch aus 200 ml Wasser und 200 ml EE gegeben, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde dreimal mit jeweils 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 75 : 25 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 16,95 g (126,48 mmol, 88 %) weiße Kristalle

Schmp.: 74-75 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,58

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 4,06 (s, 3H, CH₃); 7,16 (dd, J = 7,8 Hz, J = 5,0 Hz, 1H, H-5); 8,12 (d, J = 7,8 Hz, J = 1,9 Hz, 1H, H-4); 8,43 (dd, J = 5,0 Hz, J = 1,9 Hz, 1H, H-6).

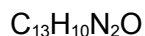
¹³C-NMR: [100 MHz, Aceton-d₆] δ (ppm) = 55,0 (p, CH₃); 97,5 (q, C-3); 115,8 (q, CN); 117,9 (t, C-5); 144,4 (t, C-4); 152,4 (t, C-6); 164,9 (q, C-2).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3097 (w, CH-Valenz); 3073 (w, CH-Valenz); 2966 (w, CH-Valenz); 2228 (s, CN-Valenz); 1590 (m, C=C-Valenz); 1579 (m, C=C-Valenz); 1475 (s, C=C-Valenz), 1410 (m, C=C-Valenz).

MS: [EI] m/z = 134 (70, M⁺); 104 (100, M⁺-OCH₃); 77 (69, C₆H₅⁺); 65 (29, C₅H₅⁺).

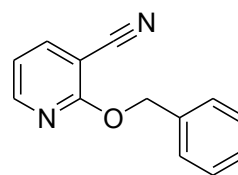
2-(Benzyloxy)nicotinonitril 42c

Summenformel:



Molmasse:

210,23 g/mol



Ansatz: Zu 100 ml abs. Benzylalkohol (104,5 g, 966,32 mol, 13,4 eq.) wurden unter Rühren 1,83 g (79,38 mmol, 1,1 eq.) Natrium gegeben. Nach dem vollständigen Auflösen des Natriums wurden 10 g (72,16 mmol, 1 eq.) 2-Chlornicotinsäurenitril zugegeben. Anschließend wurde das Gemisch 5 h zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in ein Gemisch aus 100 ml Wasser und 100 ml EE gegeben, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde dreimal mit jeweils 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 75 : 25 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 10,46 g (49,79 mmol, 69 %) gelbe Kristalle

Schmp.: 36-43 °C

R_f: [Cyc : EE 75 : 25 v/v] 0,67

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 5,54 (s, 2H, CH₂); 7,16 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 5,0 Hz, 1H, H-5); 7,29-7,43 (m, 3H, H-3', H-4' & H-5'); 7,48-7,53 (m, 2H, H-2' & H-6'); 8,13 (d, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H-4); 8,43 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H-6).

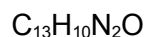
¹³C-NMR: [100 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 69,3 (s, CH₂); 97,7 (q, C-3); 115,7 (q, CN); 117,7 (t, C-5); 128,5 (t, C-3' & C-5'); 129,4 (t, C-4'); 129,9 (t, C-2' & C-6'); 137,5 (q, C-1'); 144,4 (t, C-4); 152,4 (t, C-6); 164,2 (q, C-2).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3065 (w, Aryl-CH-Valenz); 3034 (w, Aryl-CH-Valenz); 2954 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2230 (m, CN-Valenz); 1585 (s, C=C-Valenz); 1574 (s, C=C-Valenz); 1433 (s, C=C-Valenz).

MS: [EI] *m/z* = 210 (7, M⁺); 181 (5, M⁺-CN); 105 (7, M⁺-C₇H₆O⁺); 91 (100, C₇H₇⁺); 77 (3, C₆H₅⁺); 65 (20, C₅H₅⁺).

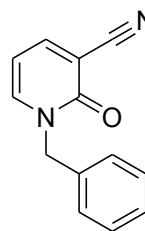
1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxopyridin-3-carbonitril 48

Summenformel:



Molmasse:

210,23 g/mol



Ansatz: Ein Gemisch von 3 g (22,38 mmol, 1 eq.) **42b** und 3 ml (4,29 g, 25,06 mmol, 1,1 eq.) Benzylbromid wurde 1 h zum schwachen Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei allmählich dunkel. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit etwas Petrolether versetzt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der entstandene beigefarbene Feststoff wurde auf einer Glasfritte mehrfach mit etwas Cyc digeriert und anschließend 90 min auf der Fritte trockengesaugt. Das Rohprodukt wurde aus Cyc/EE umkristallisiert.

Ausbeute: 3,6634 g (17,43 mmol, 78 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 111-115 °C

R_f: [Cyc : EE 75 : 25 v/v] 0,15

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 5,21 (s, 2H, CH₂); 6,42 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 6,9 Hz, 1H, H-5); 7,27-7,37 (m, 5H, 5 x H im Benzylring); 8,01-8,03 (m, 1H, H-4); 8,03-8,04 (m, 1H, H-6).

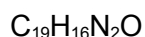
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 52,9 (s, CH₂); 105,5 (t, C-5); 105,9 (q, C-3); 115,5 (q, CN); 128,4 (t, C-2' & C-6'); 128,6 (t, C-4'); 129,1 (t, C-3' & C-5'); 134,8 (q, C-1'); 142,3 (t, C-6); 146,9 (t, C-4); 159,6 (q, C=O).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3076 (w, Aryl-CH-Valenz); 3034 (w, Aryl-CH-Valenz); 2231 (m, CN-Valenz); 1661 (s, C=O-Valenz); 1547 (m, C=C-Valenz); 758 (m, CH-Def.); 703 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 210 (25, M⁺); 181 (2, M⁺-CHO); 105 (2, M⁺-C₇H₇N); 91 (100, C₇H₇⁺); 77 (2, C₆H₅⁺); 65 (11, C₅H₅⁺).

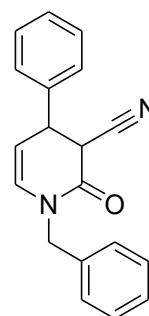
1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-carbonitril 49a

Summenformel:



Molmasse:

288,34 g/mol



Ansatz: 5 g (23,80 mmol, 1 eq.) **48** wurden unter Argonatmosphäre in 30 ml abs. THF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 907 mg CuI (4,76 mmol, 0,2 eq.) und 202 mg (4,76 mmol, 0,2 eq.) LiCl gegeben, dann wurde die Lösung auf -40 °C abgekühlt. Mit einer Spritze wurden langsam 19,5 ml (38,81 mmol, 1,6 eq.) einer 2 M Phenylmagnesiumchloridlösung in THF zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 6 h weiter gerührt, wobei sich der Ansatz allmählich auf RT erwärmte. Anschließend wurden jeweils 50 ml 20 %ige Ammoniumchloridlösung und Diethylether zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde einmal mit 50 ml und zweimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit jeweils 50 ml 20 %iger ammoniakalischer Ammoniumchloridlösung (100 g Ammoniumchlorid in 500 ml Wasser und 500 ml konz. Ammoniak), Wasser, 10 %iger Salzsäure (2 x), Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der dunkle, ölige Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 75 : 25 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 3,466 g (12,02 mmol, 51%) gelbes Öl

Diastereomer 1

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 4,08 (dt, $J = 6,5$ Hz, $J = 0,5$ Hz, 1H, H-4); 4,56 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-3); 4,62 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H, 1 x CH₂); 4,96 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H, 1 x CH₂); 5,47 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 5,9$ Hz, 1H, H-5); 6,58 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 0,5$ Hz, 1H, H-6); 7,11-7,48 (m, 10H, 2 x Phenyl).

Diastereomer 2

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 4,19 (dt, $J = 11,7$ Hz, $J = 2,9$ Hz, 1H, H-4); 4,28 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H, H-3); 4,77 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H, 1 x H aus CH₂); 4,82 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H, 1 x H aus CH₂); 5,28 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 3,1$ Hz, 1H, H-5); 6,51 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-6); 7,11-7,48 (m, 10H, 2 x Phenyl).

IR: (KBr) ν (cm^{-1}) = 3062 (w, Aryl-CH-Valenz); 3030 (w, Aryl-CH-Valenz); 2926 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2235 (w, CN-Valenz); 1665 (s, C=O-Valenz); 1495 (m, C=C-ValenzDef.); 1452 (m, CH-Def.); 749 (m, CH-Def.); 701 (m, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = (31, M^+); 211 (11, $\text{M}^+\text{-C}_6\text{H}_5$); 197 (13, $\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7$); 184 (17, $\text{C}_{12}\text{N}_{10}\text{NO}^+$); 154 (12, $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}^+$); 115 (12, C_9H_7^+); 91 (100, C_7H_7^+); 77 (9, C_6H_5^+); 65 (12, C_5H_5^+).

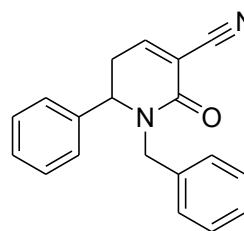
1-Benzyl-2-oxo-6-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril 49b

Summenformel:

C₁₉H₁₆N₂O

Molmasse:

288,34 g/mol



Ansatz: Das Produkt wurde als Nebenprodukt bei der Synthese von **49a** erhalten und säulenchromatografisch von diesem abgetrennt.

Ausbeute: 188 mg (0,65 mmol, 27 %) gelbliches Öl

R_f: [Cyc : EE 70 : 30 v/v] 0,32

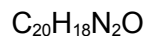
¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 2,85 (ddd, *J* = 19,5 Hz, *J* = 6,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H, 1 x CH₂-5); 3,22 (ddd, *J* = 19,5 Hz, *J* = 7,8 Hz, *J* = 2,8 Hz, 1H, 1 x CH₂-5); 3,72 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H, 1 x Benzyl-CH₂); 4,88 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-6); 5,39 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H, 1 x Benzyl-CH₂); 7,21-7,44 (m, 11H, 10 x Phenyl & H-4).

¹³C-NMR: [100 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 33,8 (s, C-5); 49,1 (s, Benzyl-CH₂); 58,0 (t, C-6); 113,3 (q, C-3); 115,4 (q, CN); 127,1 (t, 2 x Phenyl-C); 128,1 (t, Phenyl-C); 128,2 (t, 2 x Phenyl-C); 128,5 (t, 2 x Phenyl-C); 128,6 (t, Phenyl-C); 129,6 (t, 2 x Phenyl-C); 137,9 (q, Phenyl-C); 140,4 (q, Phenyl-C); 153,5 (t, C-4); 159,7 (q, C=O).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 289,4 [M+H]⁺

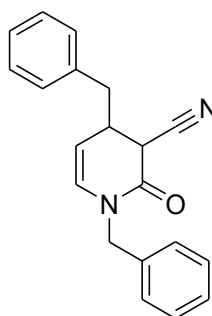
1,4-Dibenzyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-carbonitril 49c

Summenformel:



Molmasse:

302,37 g/mol



Ansatz: 1 g (4,76 mmol, 1 eq.) **48** wurden unter Argonatmosphäre in 20 ml abs. THF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 181 mg CuI (0,96 mmol, 0,2 eq.) und 40 mg (0,96 mmol, 0,2 eq.) LiCl gegeben, dann wurde die Lösung auf -40 °C abgekühlt. Mit einer Spritze wurden langsam 3,8 ml (7,60 mmol, 1,6 eq.) einer 2 M Benzylmagnesiumchloridlösung in THF zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 6 h weiter gerührt, wobei man den Ansatz allmählich auf RT erwärmen ließ. Anschließend wurden jeweils 50 ml 20 %ige Ammoniumchloridlösung und Diethylether zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde einmal mit 50 ml und zweimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit jeweils 50 ml 20 %iger ammoniakalischer Ammoniumchloridlösung (100 g Ammoniumchlorid in 500 ml Wasser und 500 ml konz. Ammoniak), Wasser, 10 %iger Salzsäure (2 x), Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der dunkle, ölige Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc :EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 805 mg (2,66 mmol, 56 %) farbloses Öl

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,62

Diastereomer 1:

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 2,77 (dd, *J* = 13,6 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H, 1 x H aus 4-CH₂); 2,90-3,02 (m, 1H, 1 x H aus 4-CH₂); 3,02-3,11 (m, 1H, H-4); 3,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-3); 4,61 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H, 1 x H aus N-CH₂); 4,69 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H, 1 x H aus N-CH₂); 5,12 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 3,7 Hz, 1H, H-5); 6,05 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-6); 7,09-7,16 (m, 2H, 2 x arom. H); 7,18-7,36 (m, 8H, 8 x arom. H).

Diasteromer 2:

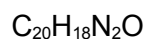
¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 2,69 (dd, $J = 15,6$ Hz, $J = 11,0$ Hz, 1H, 1 x H aus 4-CH₂); 2,90-3,02 (m, 2H, 1 x H aus 4-CH₂ & H-4); 3,49 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-3); 4,61 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H, 1 x H aus N-CH₂); 4,69 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H, 1 x H aus N-CH₂); 5,06 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 3,9$ Hz, 1H, H-5); 6,09 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H, H-6); 7,09-7,16 (m, 2H, 2 x arom. H); 7,18-7,36 (m, 8H, 8 x arom. H).

IR: (Nujol) ν (cm⁻¹) = 3086 (m, Aryl-CH-Valenz); 3063 (m, Aryl-CH-Valenz); 3030 (m, Aryl-CH-Valenz); 2253 (m, CN-Valenz); 1682 (s, C=O-Valenz); 1604 (m, C=C-Valenz); 1496 (m, C=C-Valenz); 1454 (s, CH-Def.); 14010 (s, CH-Def.); 736 (s, CH-Def.); 701 (s, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 302 (11, M⁺); 211 (67, M⁺-C₇H₇); 185 (14, M⁺-C₈H₇N); 91 (100, C₇H₇⁺); 65 (7, C₅H₅⁺).

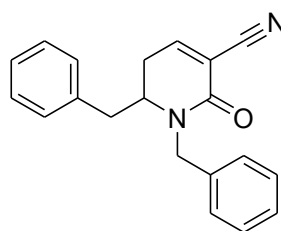
1,6-Dibenzyl-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril 49d

Summenformel:



Molmasse:

302,37 g/mol



Ansatz: Das Produkt wurde bei der Synthese von **49c** als Nebenprodukt erhalten und konnte säulenchromatografisch von diesem abgetrennt werden.

Ausbeute: 273 mg (0,90 mmol, 19 %) weißer Feststoff

Schmp.: 140 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,60

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 2,36 (ddd, $J = 19,3$ Hz, $J = 6,5$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, 1 x H-5) 2,51 (ddd, $J = 19,3$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 1 x H-5); 2,74 (dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H, 1 x H aus 6-CH₂); 2,92 (dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H, 1 x H aus 6-CH₂); 3,63-3,70 (m, 1H, H-6); 3,76 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H, 1 x H aus N-CH₂); 5,32 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H, 1 x H aus N-CH₂); 7,01-7,05 (m, 2H, arom. H); 7,16-7,20 (m, 1H, H-4); 7,21-7,36 (m, 8H, arom. H).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3085 (w, Aryl-CH-Valenz); 3064 (w, Aryl-CH-Valenz); 3028 (m, Aryl-CH-Valenz); 2924 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2896 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2853 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2236 (m, CN-Valenz); 1660 (s, C=O-Valenz); 1611 (m, C=C-Valenz); 1466 (m, C=C-Valenz); 1454 (m, CH-Def.); 1361 (m, CH-Def.); 746 (m, CH-Def.); 702 (s, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 302 (1, M⁺); 211 (35, M⁺-C₇H₇); 91 (100, C₇H₇⁺); 65 (6, C₅H₅⁺).

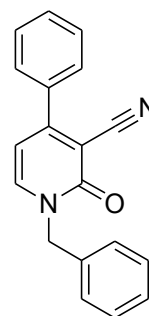
1-Benzyl-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril 51a

Summenformel:

C₁₉H₁₄N₂O

Molmasse:

286,11 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 400 mg (1,34 mmol, 1 eq.) **49a** in 10 ml Toluol wurden 243 mg (2,80 mmol, 2 eq.) Braunstein gegeben, der zuvor durch Erhitzen im Trockenschrank auf 120 °C 12 h aktiviert worden war. Das Gemisch wurde 8 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen filtriert und der Filterkuchen dreimal mit EE gewaschen. Die Waschlösungen wurden mit dem Filtrat vereinigt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 219 mg (0,76 mmol, 55 %) gelblicher Feststoff

Schmp: 112 °C

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 5,16 (s, 2H, CH₂); 6,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-5); 7,31-7,60 (m, 11H, 2 x Phenyl & H-6).

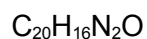
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 52,6 (s, CH₂); 102,6 (q, C-3); 107,2 (t, C-5); 115,4 (q, CN); 127,9 (t, 2 x arom. C); 128,5 (t, 3 x arom. C); 128,8 (t, 2 x arom. C); 129,0 (t, 2 x arom. C); 130,6 (t, arom. C); 135,0 (q, arom. C); 135,3 (q, arom. C); 140,7 (t, C-6); 159,5 (t, C-4); 160,4 (q, C=O).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3063 (w, Aryl-CH-Valenz); 3032 (w, Aryl-CH-Valenz); 2962 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2926 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2222 (m, CN-Valenz); 1649 (s, C=O-Valenz); 1603 (s, C=C-Valenz); 1516 (s, C=C-Valenz); 803 (m, CH-Def.); 699 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 286 (53, M⁺); 257 (2, M⁺-CHO); 209 (1, M⁺-C₆H₅); 183 (9, C₁₂H₉NO⁺); 127 (2, C₉H₅N⁺); 91 (100, C₇H₇⁺); 77 (2, C₆H₅⁺); 65 (9, C₅H₅⁺).

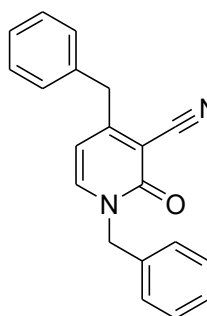
1,4-Dibenzyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril 51c

Summenformel:



Molmasse:

300,35 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 404 mg (1,34 mmol, 1eq.) **49c** in 40 ml Toluol wurden 233 mg (2,68 mmol, 2 eq.) Braunstein gegeben, der zuvor durch Erhitzen im Trockenschrank auf 120 °C 12 h aktiviert worden war. Das Gemisch wurde 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch filtriert und der Filterkuchen dreimal mit EE gewaschen. Die Waschlösungen wurden mit dem Filtrat vereinigt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 50 : 50 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 189 mg (0,63 mmol, 47 %) leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 110 °C

R_f: [Cyc : EE 50 : 50 v/v] 0,54

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 4,02 (s, 2H, 4-CH₂); 5,08 (s, 2H, 1-CH₂); 5,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H-5); 7,19-7,37 (m, 11H, 2 x Phenyl & H-6).

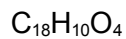
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 40,6 (s, 4-CH₂); 52,5 (s, 1-CH₂); 104,5 (q, C-3); 107,1 (t, C-5); ; 115,0 (q, CN); 127,4 (t, arom. C); 128,6 (t, 3 x arom. C); 129,0 (t, 2 x arom. C); 129,0 (t, 2 x arom. C); 129,1 (t, 2 x arom. C); 134,9 (q, arom. C); 136,2 (q, arom. C); 140,5 (t, C-6); 159,9 (q, C=O); 161,5 (q, C-4).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3064 (w, Aryl-CH-Valenz); 3085 (w, Aryl-CH-Valenz); 3030 (w, Aryl-CH-Valenz); 2924 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2852 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2223 (m, CN-Valenz); 1651 (s, CO-Valenz); 1602 (m, C=C-Valenz); 1531 (m, C=C-Valenz); 734 (s, CH-Def.); 698 (s, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 300 (51, M⁺); 223 (9, M⁺-C₆H₅); 209 (1, M⁺-C₇H₇); 194 (6, M⁺-C₇H₈N); 166 (2, M⁺-C₈H₈NO); 91 (100, C₇H₇⁺); 77 (1, C₆H₄⁺); 65 (7, C₅H₅⁺).

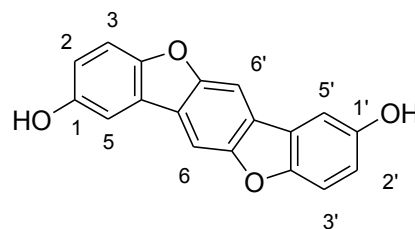
Benzo[1,2-b:4,5-b']bisbenzofuran-2,8-diol 52

Summenformel:



Molmasse:

290,27 g/mol



Ansatz: Das Produkt wurde als Nebenprodukt der Umsetzung von 100 mg **49a** mit *p*-Benzochinon erhalten.

R_f: [Cyc : EE 70 : 30 v/v] 0,65

Schmp.: 293-301 °C

¹H-NMR: [400 MHz, Aceton-d⁶] δ (ppm) = 7,14 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,5 Hz, 2H, H-2 & H-2'); 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-3 & H-3'); 7,71 (s, 2H, H-6 & H-6'); 7,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H, H-5 & H-5'); 8,60 (s, 2H, OH).

MS: [EI] *m/z* = 290 (100, M⁺); 261 (9, M⁺-CHO); 145 (9, C₉H₅O₂⁺); 91 (13, C₆H₃O⁺).

7.1.4.6. Synthese des 4-Chlor-1-aza-9-oxafluorens

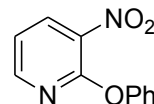
Darstellung von 3-Nitro-2-phenoxyppyridin 54

Summenformel:



Molmasse:

216,19 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 7,42 g (78,84 mmol, 1 eq.) Phenol in 250 ml abs. Toluol wurden unter Rühren 4,10 g (102,50 mmol, 1,3 eq.) Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Mineralöl) gegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden unter Rühren 12,50 g (78,84 mmol, 1 eq.) 2-Chlor-3-nitropyridin **53** zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3,5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 150 ml Wasser versetzt und erst einmal mit 150 ml, dann dreimal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 100 ml ges. Kaliumcarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene Produkt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 17,4 g (80,48 mmol, quant.) orangefarbene Kristalle

Schmp.: 88-91 °C

R_f: [Cyc : EE 90 : 10 v/v] 0,42

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 7,13 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-5); 7,15-7,20 (m, H-2' & H-6'); 7,24-7,29 (m, 1H, H-4'); 7,40-7,46 (m, 2H, H-3' & H-5'); 8,32 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-6); 8,34 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 118,3 (t, C-5); 121,7 (t, C-2' & C-6'); 125,7 (t, C-4'); 129,7 (t, C-3' & C-5'); 134,7 (q, C-3); 135,3 (t, C-4); 151,6 (t, C-6); 152,6 (q, C-1'); 155,7 (q, C-2).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3065 (m, Aryl-CH-Valenz); 1585 (m, C=C-Valenz); 1573 (m, C=C-Valenz); 1516 (m, asymm. N=O-Valenz); 1489 (m, C=C-Valenz); 1348 (m, symm. N=O-Valenz); 759 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 216 (100, M⁺); 171 (21, M⁺-NO₂); 143 (28, M⁺-C₂H₃NO₂); 115 (50, M⁺-C₄H₇NO₂); 97 (19, M⁺-C₇H₅NO); 91 (20, M⁺-C₆H₇NO₂); 77 (51, C₆H₅⁺); 57 (29, C₃H₇N⁺).

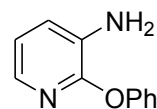
Darstellung von 3-Amino-2-phenoxyppyridin 55¹⁶⁸

Summenformel:

C₁₁H₁₀N₂O

Molmasse:

186,21 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 17 g (78,63 mmol, 1 eq.) **54** in 250 ml EE wurden 1,7 g Palladiumkatalysator (10 % auf Aktivkohle) gegeben. Der Ansatz wurde über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 14,3 g (76,80 mmol, 98 %) gelblicher Feststoff

Schmp.: 100-102 °C [Lit.: 104-105 °C]

R_f: [Cyc : EE 70 : 30 v/v] 0,52

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 3,93 (br, 2H, NH₂); 6,83 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 4,9 Hz, 1H, H-5); 7,01 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H, H-4); 7,09-7,18 (m, 3H, H-2', H-4' & H-5'); 7,33-7,39 (m, 2H, H-3' & H-5'); 7,56 (dd, *J* = 4,9 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-6).

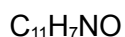
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 119,4 (t, C-5); 120,5 (t, C-2' & C-6'); 122,0 (t, C-4); 124,0 (t, C-4'); 129,3 (t, C-3' & C-5'); 131,9 (q, C-3); 135,4 (t, C-6); 151,4 (q, C-1'); 154,2 (q, C-2).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3471 (m, asymm. NH-Valenz); 3334 (m, symm. NH-Valenz); 3194 (w, Aryl-CH-Valenz); 3062 (w, Aryl-CH-Valenz); 1583 (m, C=C-Valenz); 1490 (m, C=C-Valenz); 741 (w, monosubs. Aromat); 691 (w, monosubs. Aromat).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 187,5 [M+H]⁺

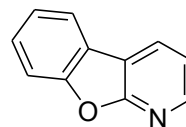
1-Aza-9-oxafluoren 59¹⁶⁸

Summenformel:



Molmasse:

169,18 g/mol



Ansatz: 5 g (26,85 mmol, 1 eq.) **55** wurden unter gelindem Erwärmen in 400 ml 5 %iger Schwefelsäure gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde rasch auf 0 °C abgekühlt, dann wurde langsam unter Rühren eine Lösung von 1,85 g (26,85 mmol, 1 eq.) Natriumnitrit in 40 ml Wasser zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 45 min bei 0-5 °C weiter gerührt. Dann wurden 20 g (314,76 mmol, 11,7 eq.) Kupferpulver zugegeben, der Ansatz wurde auf 50-55 °C erwärmt und 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 100 ml CHCl₃ zugegeben und der Feststoff wurde durch Absaugen über eine Fritte abgetrennt. Die beiden Phasen des Filtrats wurden getrennt und die wäss. Phase wurde dreimal mit jeweils 50 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene dunkle Öl wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 90 : 10 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 1,41 g (8,34 mmol, 31 %) gelbliche Nadeln

Schmp.: 57-61 °C [Lit.: 63-64 °C]

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,36

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 7,31 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 4,9 Hz, 1H, H-3); 7,36 (ddd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 7,6 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-6); 7,50 (ddd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H, H-7); 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-8); 7,92 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 0,5 Hz, 1H, H-4); 8,26 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H, H-5); 8,43 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 112,1 (t, C-8); 116,9 (q, C-4a); 119,1 (t, C-3); 121,2 (t, C-5); 122,4 (q, C-4b); 123,3 (t, C-6); 128,3 (t, C-7); 129,6 (t, C-4); 146,4 (t, C-2); 154,5 (q, C-8a); 163,2 (q, C-9a).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3062 (w, Aryl-CH-Valenz); 1590 (m, C=C-Valenz); 1582 (m, C=C-Valenz); 1469 (m, C=C-Valenz).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 170,5 [M+H]⁺

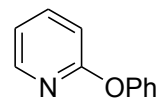
2-Phenoxyppyridin 66

Summenformel:



Molmasse:

171,20 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 500 mg (2,69 mmol, 1 eq.) **55** in 10 ml Propionsäure wurden bei 0 °C unter Rühren 430 µl (377 mg, 3,22 mmol, 1,2 eq.) Amylnitrit langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 1 h bei 0-5 °C gerührt, dann wurden 2 g (31,47 mmol, 11,7 eq.) Kupferpulver zugegeben, wobei sofort eine starke Gasentwicklung auftrat. Der Ansatz wurde auf 40 °C erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Wasser und 25 ml CHCl₃ verdünnt und filtriert. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde dreimal mit jeweils 25 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene bräunliche Öl wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 80 : 20 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 236 mg (1,39 mmol, 52 %) gelblicher Feststoff

Schmp.: 34-38 °C

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,44

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-3); 6,97 (ddd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 5,0 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-5); 7,09-7,14 (m, 2H, H-2' & H-6'); 7,15-7,20 (m, 1H, H-4'); 7,35-7,41 (m, 2H, H-3' & H-5'); 7,66 (ddd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, H-4); 8,19 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-6).

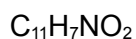
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 111,4 (t, C-3); 118,3 (t, C-5); 121,0 (t, C-2' & C-6'); 124,5 (t, C-4'); 129,5 (t, C-3' & C-5'); 139,2 (t, C-4); 147,6 (t, C-6); 154,1 (q, C-1'); 163,6 (q, C-2).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 1586 (m, C=C-Valenz); 1569 (m, C=C-Valenz); 1490 (m, C=C-Valenz).

MS: [ESI-positiv] *m/z* = 172,5 [M+H]⁺

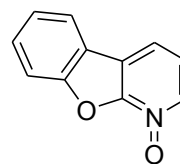
1-Aza-9-oxafluoren-N-oxid 60¹⁶⁸

Summenformel:



Molmasse:

185,05 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 2,7 g (15,95 mmol, 1 eq.) **59** in 25 ml CHCl_3 wurden portionsweise 5,90 g (23,93 mmol, 1,5 eq.) mCPBA (70 %ig) gegeben. Das Gemisch wurde unter Argonatmosphäre 8 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Dann wurde der Ansatz mit 25 ml Wasser verdünnt und mit ges. Kaliumcarbonatlösung auf pH 9 gebracht. Anschließend wurden 25 ml CHCl_3 zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde dreimal mit jeweils 30 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 3,04 g (16,44 mmol, quant.) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 176-178 °C [Lit.: 178-179 °C]

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl_3] δ (ppm) = 7,28 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-3); 7,45 (ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H, H-6); 7,59 (ddd, $J = 8,5$ Hz, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-7); 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-8); 7,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-4); 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5); 8,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H, H-2).

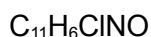
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl_3] δ (ppm) = 112,7 (t, C-8); 119,2 (q, C-4a); 119,8 (t, C-3); 121,8 (t, C-5); 123,2 (q, C-4b); 124,6 (t, C-6); 129,6 (t, C-4 & C-7); 137,2 (t, C-2); 146,2 (q, C-8a); 154,4 (q, C-9a).

IR: (ATR) ν (cm^{-1}) = 1589 (m, C=C-Valenz); 1581 (m, C=C-Valenz); 1469 (m, C=C-Valenz); 1187 (m, N=O-Valenz).

MS: [ESI-positiv] $m/z = 186,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

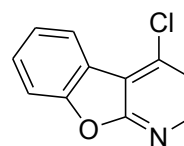
4-Chlor-1-aza-9-oxafluoren 61¹⁶⁸

Summenformel:



Molmasse:

203,62 g/mol



Ansatz: Eine Lösung von 2 g (10,81 mmol, 1 eq.) **60** in 5 ml CHCl_3 wurde auf dem Eisbad abgekühlt und es wurden unter Rühren 20 ml (33 g, 215,22 mmol, 20 eq.) POCl_3 zugetropft. Das Gemisch wurde unter Argonatmosphäre 3,5 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Phosphoroxychlorid unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 10 ml CHCl_3 aufgenommen und mit 20 ml Eiswasser versetzt. Dann wurden langsam 60 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Anschließend wurden 40 ml CHCl_3 zugegen, die Phasen getrennt und die wäss. Phase wurde viermal mit jeweils 30 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene bräunliche Feststoff wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 90 : 10 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 1,75 g (8,57 mmol, 79 %) weiße Kristalle

Schmp.: 78-79 °C [Lit.: 84-85 °C]

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,54

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl_3] δ (ppm) = 7,32 (dd, $J = 5,4$ Hz, 1H, H-3); 7,42 (ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,4$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, H-7); 7,59 (ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H, H-6); 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-8); 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-5); 8,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d_6] δ (ppm) = 111,8 (t, C-8); 114,3 (q, C-4a); 120,2 (t, C-3); 120,4 (q, C-4b); 122,5 (t, C-5); 123,9 (t, C-6); 129,2 (t, C-7); 137,6 (q, C-4); 146,8 (t, C-2); 153,4 (q, C-8a); 162,6 (q, C-9a).

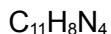
IR: (KBr) ν (cm^{-1}) = 3064 (w, Aryl-CH-Valenz); 1581 (s, C=C-Valenz); 1574 (s, C=C-Valenz); 1469 (m, C=C-Valenz); 1447 (s, C=C-Valenz); 945 (s, C-Cl-Valenz); 783 (m, CH-Def.); 747 (s, CH-Def.).

MS: [ESI-positiv] $m/z = 204,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

7.1.4.7. Synthese des 4-Chlor- α -carbolins

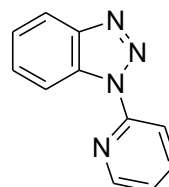
1-(Pyridin-2-yl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol 72b¹⁷⁶

Summenformel:



Molmasse:

196,21 g/mol



Ansatz: Eine Suspension von 25 g (158,23 mmol, 1 eq.) 1H-Benzo[1,2,3]triazol **76** und 38 g (316,46 mmol, 2 eq.) 2-Brompyridin **73** in 110 ml Toluol wurde 18 h zum Rückfluss erhitzt. Dabei bildete sich zunächst eine klare, gelbliche Lösung, später begann ein weißer Feststoff auszufallen. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in 500 ml EE gegossen, wobei der weiße Feststoff durch Zugabe von 50 ml 10 %iger wäss. Kaliumhydroxidlösung in Lösung gebracht wurde. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde zweimal mit je 150 ml 10 %iger wäss. Kaliumhydroxidlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 30 g (152,88 mmol, 97 %) weißer Feststoff

Schmp.: 109-110 °C [Lit.: 110-111 °C]

R_f: [Cyc : EE 75 : 25 v/v] 0,76

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 7,30 (ddd, $J = 7,4$ Hz, $J = 4,9$ Hz, $J = 0,7$ Hz, 1H, H-5'); 7,43 (ddd, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, H-5); 7,58 (ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 5,7$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H, H-6); 7,92 (ddd, $J = 7,6$ Hz, $J = 5,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-4'); 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-4); 8,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-3'); 8,60 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, H-6'); 8,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 114,4 (t, C-7); 114,8 (t, C-3'); 119,8 (t, C-5'); 122,2 (t, C-4); 124,8 (t, C-5); 128,7 (t, C-6); 131,6 (q, C-7a); 138,7 (t, C-4'); 146,8 (q, C-3a); 148,3 (t, C-6'); 151,7 (q, C-2').

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3113 (w, Aryl-CH-Valenz); 3067 (w, Aryl-CH-Valenz); 1477 (s, C=C-Valenz); 1443 (s, C=C-Valenz); 785 (s, CH-Def.); 768 (s, CH-Def.); 752 (s, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 196 (24, M⁺); 168 (100, M⁺-N₂); 142 (12, C₈H₄N₃⁺); 117 (9, M⁺-C₅H₅N); 102 (2, C₆H₂N₂⁺); 90 (2, C₅H₂N₂⁺); 78 (77, M⁺-C₆H₄N₃).

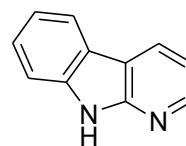
9-H-pyrido[2,3-b]indol 79^{173b}

Summenformel:



Molmasse:

168,19 g/mol



Ansatz: 25 g Polyphosphorsäure wurden in einem 250-ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Blasenähler auf 175 °C erwärmt. Dann wurden unter kräftigem Rühren 10 g (50,97 mmol) **72b** portionsweise zugegeben, wobei die Temperatur des Gemisches bei 150-160 °C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde weiter bei 160 °C gerührt, bis die Gasentwicklung zum Erliegen gekommen war. Während des Abkühlens wurde das dunkelbraune, zähflüssige Gemisch vorsichtig mit 50 ml Wasser verdünnt und anschließend durch langsame Zugabe von 10 M NaOH alkalisiert (pH>10). Das Gemisch wurde anschließend solange bei 50 °C im Ultraschallbad behandelt, bis die dunkelbraune Masse vollständig suspendiert war. Die entstandene Suspension wurde in 250 ml Wasser gegossen und auf dem Eisbad abgekühlt. Es wurde 20 min gerührt, dann wurde der ausgefallene Feststoff über einen Büchnertrichter abgesaugt, zweimal gründlich mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 4,03 g (23,96 mmol, 47 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 210-212 °C [Lit.: 211 °C]

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,38

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 7,15 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-3); 7,16-7,20 (m, 1H, H-6); 7,38-7,44 (m, 1H, H-7); 7,47 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-8); 8,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 8,37 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-2); 8,44 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-4); 11,72 (br, 1H, NH).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 111,2 (t, C-8); 114,8 (t, C-3); 115,1 (q, C-4a); 119,3 (t, C-6); 120,3 (q, C-5); 121,0 (t, C-4b); 126,4 (t, C-7); 128,2 (t, C-4); 138,7 (q, C-8a); 145,9 (t, C-2); 151,8 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3434 (br, NH-Valenz); 3139 (m, Aryl-CH-Valenz); 3078 (m, Aryl-CH-Valenz); 1603 (m, C=C-Valenz); 1457 (m, C=C-Valenz).

MS: [EI] m/z = 168 (100, M⁺); 140 (32, M⁺-CH₂N); 114 (19, M⁺-C₃H₄N).

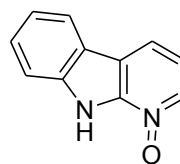
9H-Pyrido[2,3-b]indol-1-oxid 81¹⁷⁸

Summenformel:



Molmasse:

184,19 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 10 g (59,46 mmol, 1 eq.) **79** in 80 ml Eisessig wurden unter Rühren 8 ml wäss. Wasserstoffperoxidlösung (35 %ig, 7,95 g, 94,55 mmol, 1,6 eq.) getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 4 h zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden weitere 2 ml wäss. Wasserstoffperoxidlösung (35 %ig, 2,27 g, 27,01 mmol, 0,5 eq.) zugetropft und das Gemisch wurde noch einmal 2,5 h zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde solange unter Schwenken tropfenweise mit ges. Kaliumcarbonatlösung versetzt, bis das Gemisch einen pH-Wert von 8 aufwies. Dann wurde das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene, orangefarbene Feststoff über einen Büchnertrichter abgesaugt, mit Wasser gewaschen, über Nacht an der Luft getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 8,75 g (43,18 mmol, 73 %) orangefarbener Feststoff

Schmp.: 234-238 °C [Lit.: 236-238 °C]

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 7,22 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 6,3$ Hz, 1H, H-3); 7,28 (dd, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, H-6); 7,52 (dd, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-8); 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-7); 8,16-8,20 (m, 2H, H-2 & H-5); 8,34 (dd, $J = 6,3$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H, H-4); 10,25 (br, 1H, NH).

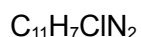
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 112,4 (t, C-8); 115,8 (t, C-6); 119,6 (q, C-4b); 119,7 (t, C-3); 120,7 (t, C-5); 120,9 (q, C-4a); 121,8 (t, C-4); 127,7 (t, C-7); 134,5 (t, C-2); 138,3 (q, C-8a); 141,9 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3420 (br, NH-Valenz); 3095 (m, Aryl-CH-Valenz); 1604 (m, C=C-Valenz); 1509 (m, C=C-Valenz).

MS: [EI] m/z = 184 (100, M⁺); 168 (47, M⁺-O); 140 (43, M⁺-CH₂N); 113 (13, M⁺-C₃H₃N); 102 (9, M-C₄H₄NO); 92 (5, M-C₆H₄O); 63 (9, 7, C₅H₃⁺).

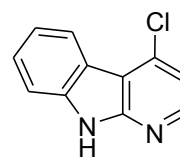
4-Chlor-9H-pyrido[2,3-b]indol 82¹⁷⁸

Summenformel:



Molmasse:

202,64 g/mol



Ansatz: 25 g (135,73 mmol, 1 eq.) **81** wurden in einem 500-ml-Dreihalskolben unter Argonatmosphäre in 100 ml abs. DMF suspendiert. Die Suspension wurde auf dem Eisbad abgekühlt und anschließend wurden unter Rühren bei 0 °C 30 ml (49,35 g, 321,85 mmol, 2,4 eq.) POCl₃ mit einer Spritze langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 24 h bei RT gerührt, dann wurde der Ansatz vorsichtig in 250 ml Wasser gegossen. Dieses Gemisch wurde auf dem Eisbad abgekühlt und anschließend durch langsames Zutropfen von 10 %iger Kaliumhydroxidlösung alkalisiert (pH 8-10). Das Gemisch wurde 15 min bei 0 °C gerührt, dann wurde der ausgefallene Feststoff durch Absaugen über einen Büchnertrichter isoliert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Der Feststoff wurde in Aceton wiederaufgenommen, an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 80 : 20 (v/v) als Eluent gereinigt. Neben dem Hauptprodukt **82** wurden 2,48 g (12,22 mmol, 9 %) des 2-Chlor- α -carbolins **84** isoliert.

Ausbeute: 19,53 g (96,37 mmol, 71 %) beigefarbene Kristalle

R_f: [Cyc : EE 50 : 50 v/v] 0,50

Schmp.: 231-234 °C [Lit.: 232-235 °C]

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 7,24-7,29 (m, 1H, H-6); 7,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H, H-3); 7,48-7,55 (m, 2H, H-7 & H-8); 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-5); 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H, H-2); 12,14 (br, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 112,0 (t, C-8); 113,1 (q, C-4a); 116,0 (t, C-3); 119,5 (q, C-4b); 120,5 (t, C-6); 122,9 (t, C-5); 127,7 (t, C-7); 136,9 (q, C-4); 139,3 (q, C-8a); 146,9 (t, C-2); 153,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 3262 (s, Aryl-CH-Valenz); 3090 (m, Aryl-CH-Valenz); 1624 (m, NH-Valenz); 1597 (s, C=C-Valenz); 1573 (s, C=C-Valenz); 1456 (s, C=C-Valenz); 788 (m, CH-Def.); 736 (s, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 202 (100, M⁺); 167 (22, M⁺-Cl); 140 (22, M⁺-C₂H₃Cl); 113 (11, C₉H₅⁺); 101 (8, C₈H₅⁺).

7.1.4.8. Synthese des 2-Chlor- α -carbolins

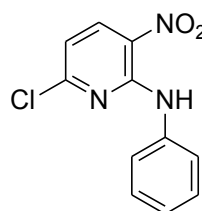
6-Chlor-3-nitro-N-phenylpyridin-2-amin 86¹⁷⁹

Summenformel:

C₁₁H₈ClN₃O₂

Molmasse:

249,65 g/mol



Ansatz: Zu einer Suspension von 10 g (51,82 mmol, 1 eq.) 2,6-Dichlor-3-nitropyridin **85** und 4,80 g (57,13 mmol, 1,1 eq.) Natriumhydrogencarbonat in 120 ml EtOH wurden langsam 4,4 ml (4,31 g, 46,26 mmol, 0,9 eq.) frisch destilliertes Anilin getropft. Der Ansatz wurde 16 h bei RT gerührt, dann wurde 3 h auf 40 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in ein Gemisch von 200 ml EE und 100 ml Wasser gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäss. Phase wurde dreimal mit jeweils 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene rote Feststoff wurde säulenchromatografisch an Kiesegel mit Cyc : EE 90 : 10 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 8,9 g (66,49 mmol, 69 %) orangefarben-rote Kristalle

Schmp.: 100-105 °C [Lit.: 102-104 °C]

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,74

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 6,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H-4); 7,15-7,21 (m, 1H, H-4'); 7,36-7,42 (m, 2H, H-3' & H-5'); 7,61-7,66 (m, 2H, H-2' & H-6'); 8,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H-5); 10,24 (br, 1H, NH).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 114,0 (t, C-5); 122,0 (t, C-2' & C-6'); 125,1 (t, C-4'); 127,2 (q, C-3); 129,0 (t, C-3' & C-5'); 137,2 (q, C-1'); 137,8 (t, C-4); 149,2 (q, C-2); 156,2 (q, C-6).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3480 (br, NH-Valenz); 1611 (s, C=C-Valenz); 1589 (s, asymm. N-O-Valenz); 1450 (s, C=C-Valenz); 1489 (m, C=C-Valenz); 1389 (m, symm. N-O-Valenz); 757 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 249 (100, M⁺); 232 (18, M⁺-N₂); 215 (6, M⁺-Cl); 202 (45, M⁺-HNO₂); 180 (3, C₉H₈ClN₂⁺); 168 (34, C₁₁H₈N₂⁺); 156 (3, M⁺-C₆H₄N₃); 119 (4, C₇H₇N₂⁺); 114 (4, C₅H₃ClN⁺); 91 (4, C₅H₃N₂⁺); 77 (43, C₆H₅⁺).

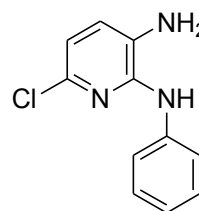
6-Chlor-N²-phenylpyridin-2,3-diamin 87

Summenformel:

C₁₁H₁₀ClN₃

Molmasse:

219,67 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 4,5 g (18,03 mmol, 1 eq.) **86** in 25 ml EE wurden 450 mg Palladiumkatalysator (10 % auf Aktivkohle) gegeben. Der Ansatz wurde über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 3,8 g (17,30 mmol, 96 %) olivgrüner Feststoff

Schmp.: 101-106 °C

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,16

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 3,16 (br, 2H, NH₂); 6,38 (br, 1H, NH); 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-5); 6,94-6,99 (m, 1H, H-4'); 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-4); 7,25-7,33 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' & H-6').

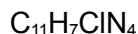
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 115,9 (t, C-5); 118,4 (t, C-2' & C-6'); 121,9 (t, C-4'); 126,6 (t, C-4); 128,9 (t, C-3' & C-5'); 129,0 (q, C-3); 139,3 (q, C-6); 140,4 (q, C-1'); 145,3 (q, C-2).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3361 (m, NH-Valenz); 3304 (s, NH-Valenz); 3100 (w, Aryl-CH-Valenz); 3045 (w, Aryl-CH-Valenz); 1598 (s, C=C-Valenz); 1498 (s, C=C-Valenz); 1447 (s, C=C-Valenz); 1148 (m, C-Cl-Valenz); 749 (s, CH-Def.); 691 (s, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 219 (100, M⁺); 204 (6, M⁺-NH); 184 (10, M⁺-Cl); 167 (6, M⁺-C₄H₄); 140 (2, M⁺-C₆H₇); 104 (19, C₅H₂N₃⁺); 77 (29, C₆H₅⁺).

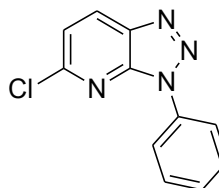
5-Chlor-3-phenyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin 88

Summenformel:



Molmasse:

230,65 g/mol



Ansatz: Eine Lösung von 3,8 g (17,30 mmol, 1 eq.) **87** in einem Gemisch von 60 ml 2 M Salzsäure und 60 ml Essigsäure wurde auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde langsam unter Rühren eine Lösung von 1,29 g (18,73 mmol, 1,1 eq.) Natriumnitrit in 50 ml Wasser zugetropft. Der Ansatz wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Eisbad entfernt und nachdem sich der Ansatz auf RT erwärmt hatte, wurde dieser dreimal mit jeweils 100 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene dunkelbraune Feststoff wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 90 : 10 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 2,89 g (12,53 mmol, 72 %) weißer Flaum

Schmp.: 117-120 °C

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,64

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-6); 7,43-50 (m, 1H, H-4'); 7,55-7,63 (m, 2H, H-3' & H-5'); 8,19-8,25 (m, 2H, H-2' & H-6'); 8,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-7).

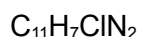
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 121,3 (t, C-4'); 121,4 (t, C-2' & C-6'); 128,6 (t, C-6); 129,6 (t, C-3' & C-5'); 130,9 (t, C-7); 136,0 (q, C-5); 136,8 (q, C-1'); 144,6 (q, C-7a); 152,5 (q, C-3a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3055 (m, Aryl-CH-Valenz); 1590 (s, C=C-Valenz); 1505 (s, C=C-Valenz); 1430 (m, C=C-Valenz); 753 (m, CH-Def., monosubs. Aromat); 688 (m, CH-Def., monosubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 230 (17, M⁺); 202 (67, M⁺-N₂); 167 (25, C₁₁H₇N₂⁺); 140 (32, M⁺-C₆H₄N); 77 (100, C₆H₅⁺).

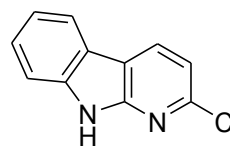
2-Chlor-9H-pyrido[2,3-b]indol 84

Summenformel:



Molmasse:

202,64 g/mol



Ansatz: Zu 25 g Polyphosphorsäure wurden bei 160 °C unter Rühren 2,5 g (10,84 mmol) **88** portionsweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Temperatur langsam auf 210 °C erhöht, und das Gemisch wurde bei dieser Temperatur weiter gerührt, bis die Gasentwicklung zum Erliegen kam. Nach dem Abkühlen wurde das zähflüssige Gemisch sorgfältig mit 50 ml Wasser vermischt und anschließend durch langsame Zugabe von 10 M NaOH alkalisiert (pH>10). Der Ansatz wurde 10 min gerührt, dann wurde der ausgefallene grünlich-braune Feststoff über einen Büchnertrichter filtriert, auf dem Büchnertrichter trockengesaugt und säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 85 : 15 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 183 mg (0,90 mmol, 8 %) weiße Flocken

Schmp.: 225-230 °C

R_f: [Cyc : EE 85 : 15 v/v] 0,54

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 7,22-7,27 (m, 1H, H-6); 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-3); 7,44-7,49 (m, 1H, H-7); 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 8,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-4); 12,01 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 111,4 (t, C-8); 114,1 (q, C-4a); 114,3 (t, C-3); 114,3 (q, C-4b); 119,8 (q, C-4b); 119,9 (t, C-6); 121,1 (t, C-5); 126,7 (t, C-7); 131,2 (t, C-4); 138,7 (q, C-8a); 146,1 (q, C-9a); 150,9 (q, C-2).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 3245 (s, Aryl-CH-Valenz); 1622 (m, NH-Valenz); 1594 (s, C=C-Valenz); 1569 (m, C=C-Valenz); 1457 (s, C=C-Valenz); 803 (m, CH-Def.); 777 (m, CH-Def.); 738 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 202 (100, M⁺); 166 (100, M⁺-HCl); 140 (21, M⁺-C₂H₃Cl); 114 (19, M⁺-C₄H₅Cl).

7.1.4.9. Synthese der 4-Benzylamino-1-aza-9-oxafluorene

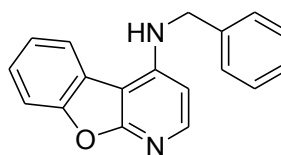
N-Benzyl[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 68a

Summenformel:

C₁₈H₁₄N₂O

Molmasse:

274,32 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **61** gemäß **AAV 6** mit 2,7 ml (2,647 g, 24,7 mmol, 20 eq.) Benzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 135 °C, 20 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 172 mg (0,63 mmol, 51 %) gelbliche Kristalle

Schmp.: 197-200 °C

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,14

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 4,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 6,48 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-3); 7,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-4'); 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,38-7,51 (m, 5H, H-6, H-7, H-3', H-5' & NH); 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-8); 7,91 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-2); 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 46,3 (s, CH₂); 100,7 (q, C-4a); 102,5 (t, C-3); 111,4 (t, C-8); 122,1 (t, C-5); 122,9 (q, C-4b); 123,4 (t, C-6); 126,3 (t, C-7); 127,2 (t, C-2' & C-6'); 127,3 (t, C-4'); 128,9 (t, C-3' & C-5'); 139,5 (q, C-1'); 147,4 (t, C-2); 150,5 (q, C-4); 152,3 (q, C-8a); 164,4 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 3061 (w, Aryl-CH-Valenz); 3033 (w, Aryl-CH-Valenz); 2926 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1580 (s, C=C-Valenz); 1514 (m, C=C-Valenz); 1465 (m, C=C-Valenz); 803 (m, CH-Def.); 748 (s, CH-Def.); 699 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 274 (100, M⁺); 197 (3, M⁺-C₆H₅); 183 (4, M⁺-C₇H₇); 168 (6, M⁺-C₇H₈N); 156 (10, M⁺-C₈H₆O); 140 (9, C₉H₄N₂⁺); 128 (4, C₉H₆N⁺); 113 (5, C₉H₅⁺); 101 (4, C₈H₅⁺); 91 (87, C₇H₇⁺); 77 (4, C₆H₅⁺); 65 (14, C₅H₅⁺).

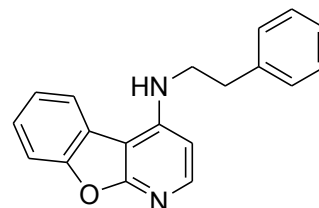
N-(2-Phenylethyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 68b

Summenformel:

C₁₉H₁₆N₂O

Molmasse:

288,34 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,22 mmol, 1 eq.) **61** gemäß **AAV 6** mit 2,5 ml (2,41 g, 19,85 mmol, 16 eq.) 2-Phenylethylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 130 °C, 19 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 70 : 30 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 220 mg (0,76 mmol, 62 %) gelbliche Kristalle

Schmp.: 157-162 °C

R_f: [Cyc : EE 70 : 30 v/v] 0,30

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 2,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ph-CH₂); 3,61 (dt, *J* = 7,6 Hz, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂-NH); 6,70 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-3); 6,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH); 7,17-7,24 (m, 1H, H-4'); 7,26-7,34 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' & H-6'); 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-6); 7,44 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-7); 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-8); 8,01 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-2); 8,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 34,6 (s, CH₂-Ph); 43,9 (s, CH₂-NH); 99,8 (q, C-4a); 101,2 (t, C-3); 110,6 (t, C-8); 121,2 (t, C-5); 122,1 (q, C-4b); 122,5 (t, C-6); 125,5 (t, C-7); 125,9 (t, C-4'); 128,1 (t, C-3' & C-5'); 128,4 (t, C-2' & C-6'); 138,9 (q, C-1'); 146,9 (t, C-2); 149,7 (q, C-4); 151,5 (q, C-8a); 163,7 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3306 (br, NH-Valenz); 3063 (m, Aryl-CH-Valenz); 3024 (m, Aryl-CH-Valenz); 2928 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1580 (s, C=C-Valenz); 1518 (s, C=C-Valenz); 1467 (s, C=C-Valenz); 748 (s, CH-Def. monosubs. Aromat); 702 (s, CH-Def. monosubs. Aromat).

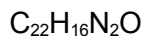
MS: [EI] *m/z* = 288 (50, M⁺); 197 (100, M⁺-C₇H₇); 169 (58, M⁺-C₈H₉N); 140 (15, C₉H₄N₂⁺); 113 (8, C₉H₅⁺); 91 (16, C₇H₇⁺); 77 (4, C₅H₃N⁺); 65 (6, C₅H₅⁺).

EA: ber.: C: 79,71; H: 5,69; N: 9,30

gef.: C: 79,03; H: 5,56; N: 9,38

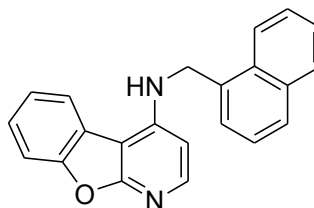
N-(Naphthalen-1-ylmethyl)benzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 68c

Summenformel:



Molmasse:

324,38 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **61** gemäß **AAV 6** mit 2,5 ml (2,68 g, 17,06 mmol, 14 eq.) umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 130 °C, 17 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 70 : 30 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 235 mg (0,73 mmol, 60 %) beigefarbene Flocken

Schmp.: 196-198 °C

R_f: [Cyc : EE 70 : 30 v/v] 0,41

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 5,13 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂); 6,47 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-3); 7,39-7,55 (m, 5H, H-6, H-7, H-3', H-6' & NH); 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-2'); 7,61 (dd, 1H, H-7'); 7,66 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 15 Hz, 1H, H-8); 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-5); 7,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-2); 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-5'); 8,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-8') 8,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-4').

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 44,5 (s, CH₂); 100,8 (q, C-4a); 102,6 (t, C-3); 111,4 (t, C-8); 122,1 (t, C-5); 122,9 (q, C-4b); 123,4 (t, C-6); 123,6 (t, C-2'); 124,3 (t, C-8'); 125,9 (t, C-7'); 126,3 (t, C-7); 126,4 (q, C-4a'); 126,7 (t, C-3'); 127,8 (t, C-5'); 129,1 (t, C-4'); 131,2 (q, C-8a'); 133,9 (t, C-6'); 134,1 (t, C-1'); 147,5 (t, C-2); 150,7 (q, C-4); 152,3 (q, C-8a); 164,5 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 3051 (w, Aryl-CH-Valenz); 2925 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2852 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1580 (s, C=C-Valenz); 1513 (m, C=C-Valenz); 1466 (m, C=C-Valenz); 804 (m, CH-Def.); 768 (m, CH-Def.); 746 (m, CH-Def.); 734 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 324 (29, M⁺); 185 (1, C₁₁H₉N₂O⁺); 168 (2, M⁺-C₁₁H₁₂N); 156 (2, C₁₁H₁₀N⁺); 141 (100, C₁₁H₉⁺); 128 (3, C₁₀H₈⁺); 101 (1, C₈H₅⁺).

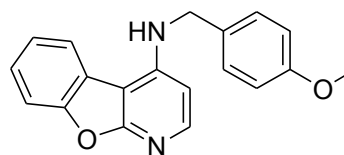
N-(4-Methoxybenzyl)benzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 68d

Summenformel:

C₁₉H₁₆N₂O₂

Molmasse:

304,3 g/mol



Ansatz: Es wurden 220 mg (1,08 mmol, 1 eq.) **61** gemäß **AAV 6** mit 2,5 ml (2,38 g, 17,35 mmol, 16 eq.) 4-Methoxybenzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 135 °C, 24 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 201 mg (0,66 mmol, 61 %) beigefarbene Flocken

Schmp.: 148-154 °C

R_f: [Cyc : EE 75 : 25 v/v] 0,28

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 3,09 (s, 3H, CH₃); 4,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 6,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-3); 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-3' & H-5'); 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,37-7,48 (m, 3H, H-6, H-7 & NH); 7,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 7,91 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-2); 8,43 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 45,8 (s, CH₂); 55,6 (p, CH₃); 100,6 (q, C-4a); 102,5 (t, C-3); 111,4 (t, C-8); 114,4 (t, C-3' & C-5'); 122,0 (t, C-5); 122,8 (q, C-4b); 123,4 (t, C-6); 126,3 (t, C-7); 128,5 (t, C-2' & C-6'); 131,3 (q, C-1'); 147,4 (t, C-2); 150,5 (q, C-4); 152,2 (q, C-8a); 158,7 (q, C-4'); 164,4 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3319 (br, NH-Valenz); 3058 (w, Aryl-CH-Valenz); 2995 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2932 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2935 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1604 (s, C=C-Valenz); 1584 (s, C=C-Valenz); 1514 (s, C=C-Valenz); 1467 (s, C=C-Valenz); 746 (CH-Def. 1,4-disubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 304 (14, M⁺); 168 (1, M⁺-C₈H₁₀NO); 121 (100, C₈H₉O⁺); 91 (6, C₇H₇⁺); 77 (9, C₅H₃N⁺).

EA: ber.: C: 74,98; H: 5,30; N: 9,20

gef.: C: 74,31; H: 5,41; N: 8,71

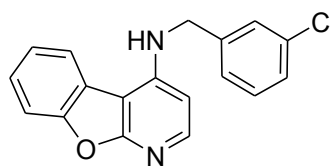
N-(3-Chlorbenzyl)benzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 68e

Summenformel:

C₁₈H₁₃ClN₂O

Molmasse:

308,76 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **61** gemäß **AAV 6** mit 2,5 ml (2,88 g, 20,30 mmol, 17 eq.) 3-Chlorbenzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 24 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 50 : 50 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 158 mg (0,51 mmol, 42 %) weiße Kristalle

Schmp.: 240-243 °C

R_f: [EE : MeOH 80 : 20 v/v] 0,34
[Cyc : EE 50 : 50 v/v] 0,52

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 4,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂); 6,49 (d, J = 5,9 Hz, 1H, H-3); 7,26-7,31 (m, 1H, CH₂-NH); 7,32-7,53 (m, 6H, 4 x H im Benzylring, H-6 & H-7); 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-8); 7,93 (d, J = 5,9 Hz, 1H, H-2); 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 45,8 (s, CH₂); 100,8 (q, C-4a); 102,4 (t, C-3); 111,4 (t, C-8); 122,1 (t, C-5); 122,7 (q, C-4b); 123,4 (t, C-6); 126,0 (t, C-4'); 126,5 (t, C-6'); 127,1 (t, C-7); 127,3 (t, C-5'); 130,8 (t, C-2'); 133,6 (q, C-3'); 142,3 (q, C-1'); 147,5 (t, C-2); 150,3 (q, C-4); 152,3 (q, C-8a); 164,4 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3308 (br, NH-Valenz); 3059 (w, Aryl-CH-Valenz); 2868 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1604 (m, C=C-Valenz); 1583 (m, C=C-Valenz); 1517 (m, C=C-Valenz); 1466 (m, C=C-Valenz); 803 (m, 1,3-disubs. Aromat); 748 (m, 1,3-disubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 308 (84, M⁺); 273 (12, M⁺-Cl); 197 (9, M⁺-C₆H₄Cl); 183 (5, M⁺-C₇H₆Cl); 169 (9, M⁺-C₈H₇Cl); 156 (11, C₁₀H₈N₂⁺); 140 (9, C₇H₇ClN⁺); 125 (100, C₇H₆Cl⁺); 113 (6, C₉H₅⁺); 101 (6, C₈H₅⁺); 89 (16, C₇H₅⁺); 77 (5, C₅H₃N⁺); 63 (6, C₅H₃⁺).

EA: ber.: C: 70,02; H: 4,24; Cl: 11,48; N: 9,07
gef.: C: 69,11; H: 4,01; Cl: 11,53; N: 8,87

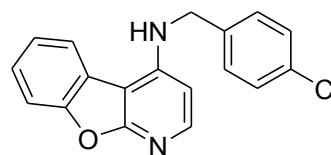
N-(4-Chlorbenzyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 68f

Summenformel:

C₁₈H₁₃ClN₂O

Molmasse:

308,76 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **61** gemäß **AAV 6** mit 2 ml (2,32 g, 15,38 mmol, 13 eq.) 4-Chlorbenzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 135 °C, 19 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 70 : 30 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 193 mg (0,63 mmol, 51 %) weiße Kristalle

Schmp.: 201-205 °C

R_f: [Cyc : EE 70 : 30 v/v] 0,45

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 4,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 6,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-3); 7,36-7,40 (m, 2H, H-2' & H-6'); 7,40-7,51 (m, 3H, H-3', H-5' & H-6); 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-7); 7,92 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-2); 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-8); 8,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 44,9 (s, CH₂); 100,0 (q, C-4a); 101,7 (t, C-3); 110,7 (t, C-8); 121,3 (t, C-5); 122,0 (q, C-4b); 122,6 (t, C-6); 125,6 (t, C-7); 128,1 (t, C-3' & C-5'); 128,4 (t, C-2' & C-6'); 131,1 (q, C-4'); 137,8 (q, C-1'); 146,7 (t, C-2); 149,6 (q, C-4); 151,5 (q, C-8a); 163,7 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3435 (br, NH-Valenz); 3057 (w, Aryl-CH-Valenz); 2926 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1580 (s, C=C-Valenz); 1513 (m, C=C-Valenz); 1467 (m, C=C-Valenz); 1130 (m, C-Cl-Gerüstschwingung); 807 (m, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 308 (61, M⁺); 273 (6, M⁺-Cl); 197 (4, M⁺-C₆H₄Cl); 183 (3, M⁺-C₇H₆Cl); 169 (5, M⁺-C₇H₆CIN); 140 (11, M⁺-C₁₁H₆NO); 125 (100, C₇H₆Cl⁺); 113 (6, C₉H₅⁺); 101 (5, C₈H₅⁺); 89 (16, C₇H₅⁺); 77 (5, C₅H₃N⁺).

EA: ber.: C: 70,02; H: 4,24; N: 9,07; Cl: 11,48

gef.: C: 70,05; H: 4,75; N: 8,24; Cl: 11,88

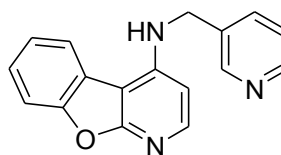
N-(Pyridin-3-ylmethyl)[1]benzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 68h

Summenformel:

C₁₇H₁₃N₃O

Molmasse:

275,30 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **61** gemäß **AAV 6** mit 2,5 ml (2,65 g, 24,50 mmol, 20 eq.) 3-Picolylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 133 °C, 20 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit EE : MeOH 90 : 10 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 220 mg (0,80 mmol, 65 %) schwach gelbliche Kristalle

Schmp.: 193-196 °C

R_f: [EE : MeOH 90 : 10 v/v] 0,38

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 4,67 (d, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 6,55 (t, J = 5,9 Hz, 1H, H-3); 7,34 (dd, J = 7,9 Hz, J = 4,8 Hz, 2H, H-5'); 7,41 (dd, J = 8,3 Hz, J = 7,4 Hz, 1H, H-7); 7,44-7,51 (m, 2H, H-6 & NH); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-8); 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-5); 7,94 (d, J = 5,9 Hz, 1H, H-2); 8,41-8,46 (m, 2H, H-4' & H-6'); 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-2').

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 43,3 (s, CH₂); 100,1 (q, C-4a); 101,7 (t, C-3); 110,7 (t, C-8); 121,4 (t, C-5); 122,0 (q, C-4b); 122,7 (t, C-6); 123,2 (t, C-5'); 125,7 (t, C-7); 134,2 (q, C-3'); 134,4 (t, C-4'); 146,8 (t, C-2); 147,9 (t, C-2'); 148,3 (t, C-6'); 149,5 (q, C-4); 151,6 (q, C-8a); 163,7 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3321 (br, NH-Valenz); 3048 (m, Aryl-CH-Valenz); 2935 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1580 (s, C=C-Valenz); 1513 (s, C=C-Valenz); 1466 (s, C=C-Valenz); 811 (s, CH-Def.); 748 (s, CH-Def.); 711 (s, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 275 (100, M⁺); 197 (8, M⁺-C₅H₄N); 183 (9, M⁺-C₆H₄O); 169 (8, M⁺-C₆H₆N₂); 140 (6, C₉H₄N₂⁺); 128 (4, C₉H₆N⁺); 113 (5, C₉H₅⁺); 101 (5, C₈H₅⁺); 92 (66, C₆H₆N⁺).

EA: ber.: C: 74,17; H: 4,76; N: 15,23

gef.: C: 73,79; H: 4,52; N: 15,00

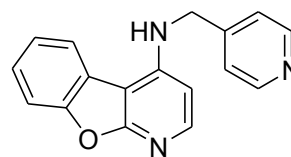
N-(Pyridin-4-ylmethyl)benzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 68i

Summenformel:

C₁₇H₁₃N₃O

Molmasse:

275,30 g/mol



Ansatz: Es wurden 200 mg (0,98 mmol, 1 eq.) **61** gemäß **AAV 6** mit 2 ml (2,13 g, 19,07 mmol, 20 eq.) 4-Picolylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 132 °C, 24 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit EE : MeOH als Eluent (Gradient, erst 95 : 5 (v/v), dann 80 : 20 (v/v)) gereinigt.

Ausbeute: 133 mg (0,48 mmol, 49 %) weiße Kristalle

Schmp.: 217-221 °C

R_f: [EE : MeOH 80 : 20 v/v] 0,72
[EE : MeOH 95 : 5 v/v] 0,58

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 4,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 6,40 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-3); 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-6); 7,36 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, H-3' & H-5') 7,39 (ddd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1H, H-7); 7,45 (ddd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H, H-8); 7,48 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H, NH); 7,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, H-2); 8,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5); 8,47 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, H-2' & H-6').

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 44,7 (s, CH₂); 100,3 (q, C-4a); 101,8 (t, C-3); 110,9 (t, C-8); 121,5 (t, C-5); 121,9 (t, C-2' & C-6'); 122,1 (q, C-4b); 122,9 (t, C-6); 126,0 (t, C-7); 147,0 (t, C-2); 148,1 (q, C-4); 149,5 (t, C-3' & C-5'); 149,7 (q, C-1'); 151,8 (q, C-8a); 163,9 (q, C-9a).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3312 (br, NH-Valenz); 3075 (w, Aryl-CH-Valenz); 3038 (w, Aryl-CH-Valenz); 2896 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1605 (s, C=C-Valenz); 1514 (m, C=C-Valenz); 1464 (m, C=C-Valenz); 814 (m, CH-Def. 1,4-disubs Aromat); 751 (m, 1,2-disubs Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 275 (100, M⁺); 246 (4, M⁺-HCN); 197 (27, M⁺-C₆H₄N); 183 (14, M⁺-C₆H₆N); 169 (21, M⁺-C₆H₆N₂); 156 (21, C₉H₆N₃⁺); 140 (11, C₁₀H₆N⁺); 128 (7, C₉H₆N⁺); 113 (6, C₇HN₂⁺); 92 (, C₆H₆N⁺); 65 (6, C₅H₅N⁺).

7.1.4.10. Synthese der 4-Benzylamino- α -carboline

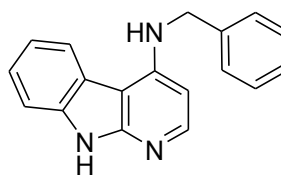
N-Benzyl-9*H*-pyrido[2,3-*b*]indol-4-amin 89a

Summenformel:

$C_{18}H_{15}N_3$

Molmasse:

273,33 g/mol



Ansatz: Es wurden 200 mg (0,98 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2,5 ml (2,45 g, 22,87 mmol, 23 eq.) Benzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 40 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 50 : 50 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 192 mg (0,71 mmol, 71 %) weiße Flocken

Schmp.: 249-251 °C

R_f: [Cyc : EE 25 :75 v/v] 0,34

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 4,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂); 6,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H, H-3); 7,07 (t, J = 6,1 Hz, 1H, CH₂-NH); 7,12-7,34 (m, 6H, 5 x H im Benzylring & H-6); 7,35-7,41 (m, 2H, H-7 & H-8); 7,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H, H-2); 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-5); 11,40 (s, 1H, H-9).

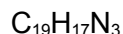
¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 45,5 (s, CH₂); 97,8 (t, C-3); 100,1 (q, C-4a); 110,2 (t, C-8); 118,6 (t, C-5); 120,5 (q, C-4b); 121,1 (t, C-6); 123,8 (t, C-7); 126,5 (t, C-4'); 126,6 (t, C-2' & C-6'); 128,1 (t, C-3' & C-5'); 136,8 (q, C-8a); 139,5 (q, C-1'); 146,7 (t, C-2); 149,0 (q, C-4); 152,9 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3455 (br, NH-Valenz); 3141 (m, Aryl-CH-Valenz); 3060 (w, Aryl-CH-Valenz); 3033 (m, Aryl-CH-Valenz); 2977 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2839 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2762 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1597 (s, C=C-Valenz); 1514 (s, C=C-Valenz); 1452 (m, C=C-Valenz); 729 (s, CH-Def. monosubs. Aromat, 5).

MS: [EI] m/z = 273 (100, M⁺); 196 (9, M⁺-C₆H₅); 182 (6, M⁺-C₇H₇); 168 (6, M⁺-C₇H₇N); 155 (22, C₉H₅N₃⁺); 140 (8, C₉H₄N₂⁺); 128 (6, C₉H₆N⁺); 113 (4, C₉H₅⁺); 101 (3, C₈H₅⁺); 91 (59, C₇H₇⁺); 77 (3, C₆H₅⁺); 65 (7, C₅H₅⁺).

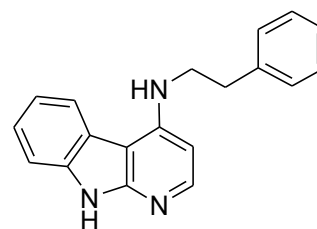
N-Phenethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89b

Summenformel:



Molmasse:

287,36 g/mol



Ansatz: Es wurden 200 mg (0,98 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2,5 ml (2,41 g, 19,85 mmol, 20 eq.) 2-Phenylethylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 138 °C, 46 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch mit Cyc : EE 20 : 80 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 153 mg (0,53 mmol, 54 %) weißer Feststoff

Schmp.: 232-236 °C

R_f: [Cyc : EE 20 : 80 v/v] 0,36

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂); 3,59 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂-NH); 6,38 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂-NH); 6,47 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-3); 7,14 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 7,4 Hz; 1H, H-6); 7,17-7,24 (m, 1H, H-7); 7,27-7,36 (m, 5H, 5 x H im Phenylring); 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 8,03 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-2); 8,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 11,42 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 35,5 (s, Ph-CH₂); 44,5 (s, CH₂-NH); 97,8 (t, C-3); 100,7 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 119,2 (t, C-5); 121,0 (q, C-4b); 121,5 (t, C-6); 124,3 (t, C-7); 126,6 (t, C-4'); 128,8 (t, C-2' & C-6'); 129,2 (t, C-3' & C-5'); 137,4 (q, C-8a); 139,9 (q, C-1'); 147,6 (t, C-2); 149,6 (q, C-4); 153,5 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3306 (br, NH-Valenz); 3063 (m, Aryl-CH-Valenz); 3024 (m, Aryl-CH-Valenz); 2928 (m, Alkyl-CH-Valenz); 3063 (m, Aryl-CH-Valenz); 1580 (s, C=C-Valenz); 1518 (s, C=C-Valenz); 1467 (s, C=C-Valenz); 748 (s, monosubs. Aromat); 702 (s, monosubs. Aromat).

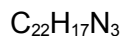
MS: [EI] *m/z* = 287 (56, M⁺); 196 (100, M⁺-C₇H₇); 168 (24, M⁺-C₈H₉N); 155 (29, C₉H₅N₃⁺); 140 (13, C₉H₄N₂⁺); 113 (4, C₇HN₂⁺); 91 (10, C₇H₇⁺); 77 (1, C₆H₅⁺); 65 (2, C₅H₅⁺).

EA: ber.: C: 79,41; H: 5,96; N: 14,62

gef.: C: 77,40; H: 5,96; N: 13,95

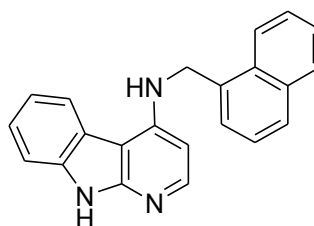
N-(Naphthalen-1-ylmethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89c

Summenformel:



Molmasse:

323,39 g/mol



Ansatz: Es wurden 200 mg (0,98 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2,5 ml (2,68 g, 17,06 mmol, 17,5 eq.) Naphthalin-1-ylmethanamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 49 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch mit Cyc : EE 30 : 70 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 98 mg (0,30 mmol, 30 %) beigefarben-grauer Feststoff

Schmp.: 242-247 °C

R_f: [Cyc : EE 20 : 80 v/v] 0,72

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 5,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, CH₂); 6,20 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-3); 7,10 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, CH₂-NH); 7,16 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-6); 7,31 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-7); 7,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Naph.-H); 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Naph.-H); 7,46 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-8); 7,52 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H, Naph.-H); 7,58 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 6,9 Hz, 1H, Naph.-H); 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Naph.-H); 7,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-2); 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-5'); 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-5); 8,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-4'); 11,43 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 44,3 (s, CH₂); 98,5 (t, C-3); 100,8 (q, C-4a); 110,9 (t, C-8); 119,3 (t, C-5); 121,1 (q, C-4b); 121,7 (t, C-6); 123,6 (t, C-2'); 124,3 (t, C-8'); 124,5 (t, C-7); 125,9 (t, C-7'); 126,2 (q, C-4a'); 127,6 (t, C-5'); 129,1 (q, C-4'); 131,2 (q, C-8a'); 133,9 (t, C-6'); 134,8 (q, C-1'); 137,5 (q, C-8a); 147,4 (t, C-2); 149,8 (q, C-4); 153,5 (q, C-9a).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3449 (br, NH-Valenz); 3060 (w, Aryl-CH-Valenz); 2925 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2846 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1596 (s, C=C-Valenz); 1512 (m, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz).

MS: [EI] *m/z* = 323 (15, M⁺); 196 (4, M⁺-C₁₀H₇); 167 (3, M⁺-C₁₁H₁₀N); 155 (6, C₉H₅N₃⁺); 141 (100, C₁₁H₉⁺); 128 (4, C₉H₆N⁺); 115 (18, C₈H₅N⁺); 91 (2, C₆H₅N⁺); 77 (2, C₅H₃N⁺).

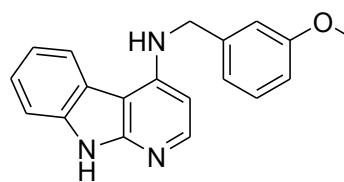
N-(3-Methoxybenzyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89d

Summenformel:

C₁₉H₁₇N₃O

Molmasse:

303,36 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 1 g (7,29 mmol, 5 eq.) 3-Methoxybenzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 48 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit EE als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 265 mg (0,87 mmol, 59 %) leicht begefärbener Feststoff

Schmp.: 173-175 °C

R_f: [EE] 0,49

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 3,69 (s, 3H, CH₃); 4,60 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂); 6,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-3); 6,73-6,84 (m, 1H, H-2'); 6,95-7,00 (m, 1H, H-4'); 7,07 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, CH₂-NH); 7,15-7,25 (m, 2H, H-5' & H-6'); 7,33 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-7); 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 7,90 (d, d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-3); 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 11,42 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [125 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 45,5 (s, CH₂); 54,9 (p, CH₃), 98,0 (t, C-3); 100,2 (q, C-4a); 110,2 (t, C-8); 111,8 (t, C-2'); 112,6 (t, C-4'); 118,7 (t, C-5); 118,9 (t, C-6'); 120,5 (q, C-4b); 121,2 (t, C-6); 123,9 (t, C-7); 129,4 (t, C-5'); 136,9 (q, C-8a); 141,5 (q, C-1'); 146,9 (t, C-2); 149,1 (q, C-4); 153,0 (q, C-9a); 159,4 (q, C-3').

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3445 (br, NH-Valenz); 3293 (m, Aryl-CH-Valenz); 3144 (m, Aryl-CH-Valenz); 3069 (m, Aryl-CH-Valenz); 2924 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2836 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2760 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1596 (s, C=C-Valenz); 1457 (s, C=C-Valenz); 1260 (s, C-O-Valenz); 782 (m, CH-Def., 1,2-disubs. Aromat); 745 (m, CH-Def.); 729 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 303 (72, M⁺); 288 (3, M⁺-CH₃); 272 (4, M⁺-CH₃O); 196 (7, M⁺-C₇H₇O); 182 (4, M⁺-C₈H₉NO); 168 (6, C₉H₆N₂⁺); 140 (8, C₉H₄N₂⁺); 136 (11, C₈H₁₀NO⁺); 121 (100, C₈H₁₀NO⁺); 91 (16, C₆H₅N⁺); 65 (3, C₆H₅⁺).

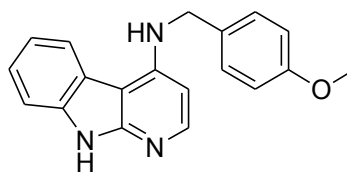
N-(4-Methoxybenzyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89e

Summenformel:

C₁₉H₁₇N₃O

Molmasse:

303,36 g/mol



Ansatz: Es wurden 200 mg (0,98 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 1,3 ml (1,344 g, 9,80 mmol, 10 eq.) 4-Methoxybenzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 42 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit EE als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 153 mg (0,50 mmol, 52 %) leicht beigefarbener Feststoff

Schmp.: 258-262 °C

R_f: [EE] 0,34

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 3,69 (s, 3H, CH₃); 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂); 6,25 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-3); 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C-3' & C-5'), 7,02 (t, *J* = 6,0 Hz, CH₂-NH); 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, H-6); 7,29-7,35 (m, 3H, C-2', C-6' & H-7); 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-8); 7,89 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-2); 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 11,39 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 45,1 (s, CH₂); 55,3 (p, CH₃); 100,2 (q, C-4a); 101,3 (t, C-3); 111,2 (t, C-8); 114,8 (t, C-3' & C-5'); 121,9 (t, C-5); 122,2 (q, C-4b); 123,1 (t, C-6); 125,5 (t, C-7); 128,4 (t, C-2' & C-6'); 132,2 (q, C-1'); 146,7 (t, C-2); 149,7 (q, C-4); 151,0 (q, C-8a); 158,5 (q, C-4'); 164,0 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3449 (br, NH-Valenz); 3145 (w, Aryl-CH-Valenz); 3077 (w, Aryl-CH-Valenz); 2994 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2908 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2834 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1603 (s, C=C-Valenz); 1571 (m, C=C-Valenz); 1513 (s, C=C-Valenz); 1456 (s, C=C-Valenz); 1246 (s, C-O-Valenz); 822 (m, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 797 (m, CH-Def.); 749 (m, CH-Def. 1,2-disubs. Aromat); 738 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 303 (25, M⁺); 182 (1, M⁺-C₈H₉O); 167 (2, M⁺-C₈H₁₀NO); 155 (6, C₉H₅N₃⁺); 140 (3, C₉H₄N₂⁺); 128 (1, C₉H₆N⁺); 121 (100, C₈H₉O⁺); 105 (1, C₇H₅O⁺); 91 (3, C₇H₇⁺); 77 (3, C₅H₃N⁺).

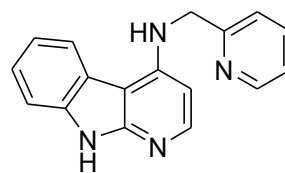
N-(Pyridin-2-ylmethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89h

Summenformel:

C₁₇H₁₄N₄

Molmasse:

274,32 g/mol



Ansatz: Es wurden 200 mg (0,98 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2,5 ml (2,60 g, 24,04 mmol, 24,5 eq.) 2-Picolylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 145 °C, 43 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit EE : MeOH 90 : 10 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 130 mg (0,47 mmol, 48 %) ockerfarbener Feststoff

Schmp.: 240-244 °C

R_f: [EE : MeOH 90 : 10 v/v] 0,74

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 4,67 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂); 6,21 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-3); 7,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH₂-NH); 7,17 (ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-6); 7,20-7,26 (m, 1H, H-5'); 7,31 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-7); 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-3'); 7,69 (ddd, *J* = 9,4 Hz, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-4'); 7,89 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-2); 8,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 8,51-8,55 (m, 1H, H-6'); 11,42 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 48,2 (s, CH₂); 98,4 (t, C-3); 100,8 (q, C-4a); 111,0 (t, C-8); 119,4 (t, C-5); 121,0 (q, C-4b); 121,5 (t, C-6 & C-5'); 122,6 (t, C-3'); 124,5 (t, C-7); 137,2 (t, C-4'); 137,5 (q, C-8a); 147,5 (t, C-2); 149,4 (t, C-6'); 149,4 (q, C-4) 153,5 (q, C-9a); 159,2 (q, C-2').

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3392 (br, NH-Valenz); 3236 (w, Aryl-CH-Valenz); 3143 (w, Aryl-CH-Valenz); 3072 (w, Aryl-CH-Valenz); 2913 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2842 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2760 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1598 (s, C=C-Valenz); 1570 (s, C=C-Valenz); 1518 (s, C=C-Valenz); 1476 (s, C=C-Valenz); 795 (m, CH-Def.); 748 (m, CH-Def.); 734 (m, CH-Def.).

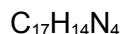
MS: [EI] *m/z* = 274 (100, M⁺); 259 (6, M⁺-NH); 246 (5, M⁺-HCN); 196 (45, M⁺-C₅H₄N); 181 (1, M⁺-C₆H₇N); 168 (16, M⁺-C₆H₆N₂); 155 (14, C₉H₅N₃⁺); 140 (15, C₉H₄N₂⁺); 128 (5, C₉H₆N⁺); 113 (7, C₇HN₂⁺); 107 (11, C₆H₇N₂⁺); 65 (4, C₅H₅⁺).

EA: ber.: C: 74,43; H: 5,14; N: 20,42

gef.: C: 74,01; H: 5,07; N: 20,07

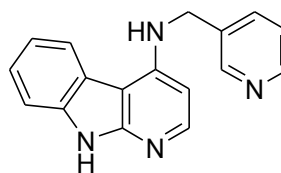
N-(Pyridin-3-ylmethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89i

Summenformel:



Molmasse:

274,32 g/mol



Ansatz: Es wurden 200 mg (0,98 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2,5 ml (2,65 g, 24,50 mmol, 25 eq.) 3-Picolylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 145 °C, 46 h). Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt, mehrmals mit Cyc und Diethylether gewaschen und *in vacuo* getrocknet.

Ausbeute: 162 mg (0,99 mmol, 60 %) leicht gelbliche Kristalle

Schmp.: 213-216 °C

R_f: [EE : MeOH 80 : 20 v/v] 0,60

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 4,67 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 6,29 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-3); 7,12 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H, CH₂-NH); 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5'); 7,29-7,36 (m, 2H, H-6 & H-7); 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-3'); 7,93 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-2); 8,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5); 8,42 (dd, *J* = 4,7 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H, H-6'); 8,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-2'); 11,46 (s, 1H, H-9).

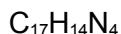
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 43,9 (s, CH₂); 98,4 (t, C-3); 100,9 (q, C-4a); 110,9 (t, C-8); 119,2 (t, C-5); 121,0 (q, C-4b); 121,7 (t, C-6); 123,9 (t, C-5'); 124,5 (t, C-7); 135,1 (q, C-4'); 135,6 (q, C-8a); 137,5 (, C-3'); 147,4 (t, C-2); 148,4 (t, C-2'); 149,0 (t, C-6'); 149,3 (q, C-9a); 153,4 (q, C-4).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3392 (br, NH-Valenz); 3205 (w, Aryl-CH-Valenz); 3143 (w, Aryl-CH-Valenz); 3062 (m, Aryl-CH-Valenz); 2982 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2761 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1598 (s, C=C-Valenz); 1515 (m, C=C-Valenz); 1457 (m, C=C-Valenz); 737 (m, monosubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 274 (100, M⁺); 259 (7, M⁺-NH); 246 (2, M⁺-CHN); 196 (10, M⁺-C₅H₄N); 182 (19, M⁺-C₆H₅N); 168 (8, M⁺-C₇H₇N); 155 (47, C₉H₅N₃⁺); 140 (9, M⁺-C₉H₁₁N); 128 (8, C₉H₆N⁺); 113 (6, C₉H₅⁺); 101 (4, C₈H₅⁺); 92 (19, C₆H₆N⁺); 80 (3, C₅H₆N⁺); 65 (12, C₅H₅⁺).

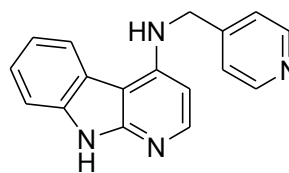
N-(Pyridin-4-ylmethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89j

Summenformel:



Molmasse:

274,32 g/mol



Ansatz: Es wurden 200 mg (0,98 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2 ml (2,13 g, 19,70 mmol, 20 eq.) 4-Picolylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 143 °C, 41 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit EE : MeOH 90 : 10 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 179 mg (0,66 mmol, 67 %) gelblicher Feststoff

Schmp.: 198-201 °C

R_f: [EE : MeOH 80 : 20 v/v] 0,62

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 4,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 6,36 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-3); 7,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH₂-NH); 7,19 (ddd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-6); 7,31 (ddd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H, H-7); 7,36 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, H-3' & H-5'); 7,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-8); 7,89 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-2); 8,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-5); 8,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 11,27 (s, 1H, H-9).

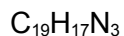
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 43,9 (s, CH₂); 98,2 (t, C-3); 100,3 (q, C-4a); 111,2 (t, C-8); 119,0 (t, C-5); 121,0 (q, C-4b); 121,2 (t, C-6); 121,5 (t, C-2' & C-6'); 124,5 (t, C-7); 135,8 (q, C-8a); 146,9 (t, C-2); 149,1 (t, C-3' & C-5'); 149,5 (q, C-9a); 149,7 (q, C-1'); 153,1 (q, C-4).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3387 (br, NH-Valenz); 3200 (w, Aryl-CH-Valenz); 3152 (w, Aryl-CH-Valenz); 3063 (m, Aryl-CH-Valenz); 2987 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2760 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1582 (s, C=C-Valenz); 1517 (m, C=C-Valenz); 1440 (m, C=C-Valenz); 745 (m, monosubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 274 (100, M⁺); 196 (12, M⁺-C₅H₄N); 182 (27, M⁺-C₆H₅N); 168 (7, M⁺-C₇H₇N); 155 (32, C₉H₅N₃⁺); 140 (2, M⁺-C₉H₁₁N); 128 (3, C₉H₆N⁺); 113 (19, C₉H₅⁺); 101 (2, C₈H₅⁺); 92 (20, C₆H₆N⁺); 65 (5, C₅H₅⁺).

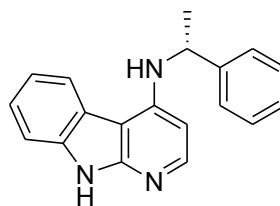
(R)-N-(1-Phenylethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89k

Summenformel:



Molmasse:

287,36 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2,5 ml (2,35 g, 19,39 mmol, 13 eq.) (*R*)-1-Phenylethylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 48 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 25 : 75 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 272 mg (0,96 mmol, 64 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 195-199 °C

R_f: [EE] 0,49

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 4,85 (dt, *J* = 7,1 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H, CH₃-CH-NH); 6,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-3); 6,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, CH₃-CH-NH); 7,14-7,21 (m, 2H, 2 x H im Benzylring); 7,25-7,30 (m, 2H, H-6 & 1 x H im Benzylring); 7,32 (ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, H-7); 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, 2 x H im Benzylring); 7,84 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-2); 8,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 11,41 (b, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-*d*⁶] δ (ppm) = 24,7 (p, CH₃); 52,8 (t, CH₃-CH-NH); 99,5 (t, C-3); 101,0 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 119,2 (t, C-5); 121,0 (q, C-4b); 122,1 (t, C-6); 124,5 (t, C-4'); 126,4 (t, C-2' & C-6'); 127,1 (t, C-7); 128,8 (t, C-3' & C-5'); 137,4 (q, C-8a); 145,5 (q, C-1'); 147,2 (t, C-2); 149,1 (q, C-4); 153,5 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3446 (br, NH-Valenz); 3146 (m, Aryl-CH-Valenz); 3029 (m, Aryl-CH-Valenz); 2925 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2765 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1596 (s, C=C-Valenz); 1512 (s, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 734 (s, CH-Def.); 700 (s, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 287 (64, M⁺); 272 (46, M⁺-CH₃); 210 (4, M⁺-C₆H₅); 194 (4, M⁺-C₇H₉); 183 (78, M⁺-C₈H₈); 167 (9, M⁺-C₈H₁₀N); 155 (19, C₉H₅N₃⁺); 140 (11, C₉H₄N₂⁺); 128 (4, C₇H₇N⁺); 113 (5, C₇HN₂⁺); 105 (4, C₇H₇N⁺); 91 (2, C₆H₅N⁺); 77 (12, C₆H₅⁺).

EA: ber.: C: 79,41; H: 5,96; N: 14,62
gef.: C: 78,99; H: 5,90; N: 14,95

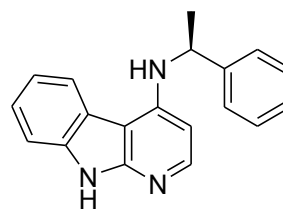
(S)-N-(1-Phenylethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 89I

Summenformel:

C₁₉H₁₇N₃

Molmasse:

287,36 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2,5 ml (2,35 g, 19,39 mmol, 13 eq.) (S)-1-Phenylethylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 145 °C, 46 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 25 : 75 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 316 mg (1,10 mmol, 74 %) leicht beigefarbener Feststoff

Schmp.: 198-201 °C

R_f: [Cyc : EE 25 : 75 v/v] 0,34

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 4,86 (dt, J = 7,1 Hz, J = 6,8 Hz, 1H, CH₃-CH-NH); 6,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H, H-3); 6,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H, CH₃-CH-NH); 7,12-7,21 (m, 2H, H-3' & H-5'); 7,23-7,30 (m, 2H, H-6 & H-4'); 7,32 (ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, J = 0,9 Hz, 1H, H-7); 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-8); 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,85 (d, J = 5,7 Hz, 1H, H-2); 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-5); 11,43 (br, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 24,7 (p, CH₃); 52,8 (t, CH₃-CH-NH); 99,5 (t, C-3); 101,0 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 119,2 (t, C-5); 121,0 (q, C-4a); 122,1 (t, C-6); 124,6 (t, C-4'); 126,4 (t, C-2' & C-6'); 127,1 (t, C-7); 128,8 (t, C-3' & C-5'); 137,4 (q, C-8a); 145,5 (q, C-1'); 147,2 (t, C-2); 149,1 (q, C-4); 153,5 (q, C-9a).

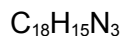
IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3445 (br, NH-Valenz); 3239 (m, Aryl-CH-Valenz); 3060 (m, Aryl-CH-Valenz); 3029 (m, Aryl-CH-Valenz); 2978 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2924 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2845 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2766 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1595 (s, C=C-Valenz); 1512 (m, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 700 (m, monosubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 287 (84, M⁺); 272 (66, M⁺-NH); 210 (4, M⁺-C₆H₅); 194 (5, M⁺-C₇H₉); 183 (81, M⁺-C₈H₈); 167 (10, C₁₁H₇N₂⁺); 155 (24, C₉H₅N₃⁺); 140 (14, C₉H₄N₂⁺); 105 (100, C₈H₉⁺); 77 (12, C₆H₅⁺).

EA: ber.: C: 79,41; H: 5,96; N: 14,62
gef.: C: 78,78; H: 6,10; N: 14,47

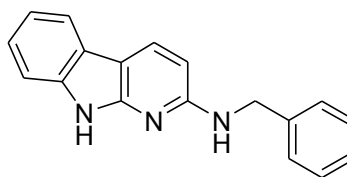
N-Benzyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-2-amin 90

Summenformel:



Molmasse:

273,33 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (2,47 mmol, 1 eq.) **84** gemäß **AAV 7** mit 2,7 ml (2,647 g, 24,7 mmol, 10 eq.) Benzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 48 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : Diethylether 90 : 10 (v/v) gereinigt.

Ausbeute: 385 mg (1,41 mmol, 57 %) orangefarben-bräunlicher Feststoff

Schmp.: 248-253 °C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH₂); 6,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-3); 7,05 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Benzyl-NH); 7,12-7,41 (m, 8H, 5 x Phenyl-H, H-6, H-7, & H-8); 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-5); 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-4); 11,21 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 45,0 (s, CH₂); 102,0 (t, C-3); 105,1 (q, C-4a); 110,9 (t, C-8); 118,8 (t, C-6); 119,3 (t, C-5); 122,5 (q, C-4b); 123,3 (t, C-4'); 126,9 (t, C-4); 127,7 (t, C-3' & C-5'); 128,6 (t, C-2' & C-6'); 130,1 (t, C-7); 137,3 (q, C-1'); 141,1 (q, C-9a); 152,3 (q, C-8a); 158,2 (q, C-2).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 3170 (s, Aryl-CH-Valenz); 3093 (m, Aryl-CH-Valenz); 3060 (m, Aryl-CH-Valenz); 2924 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2853 (w, Aryl-CH-Valenz); 2761 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1602 (s, C=C-Valenz); 1579 (m, C=C-Valenz); 1568 (m, C=C-Valenz); 1458 (s, C=C-Valenz); 1420 (s, CH-Def.); 776 (s, CH-Def. monosubs. Aromat, 5 benachbarte H); 734 (s, CH-Def. monosubs. Aromat, 5 benachbarte H).

MS: [EI] m/z = 273 (100, M⁺); 196 (19, M⁺-C₆H₅); 182 (9, M⁺-C₇H₇); 155 (30, M⁺-C₉H₁₀); 140 (6, M⁺-C₉H₁₁N); 91 (21, C₇H₇⁺); 77 (2, C₆H₅⁺); 65 (5, C₅H₅⁺).

7.1.4.11. Synthese der 4-Phenylamino- α -carboline

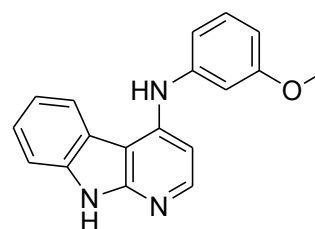
N-(3-Methoxyphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91a

Summenformel:

C₁₈H₁₅N₃O

Molmasse:

289,33 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,519 g (12,34 mmol, 10 eq.) 3-Anisidin umgesetzt.

Ausbeute: 191 mg (0,66 mmol, 54 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 224-225 °C

R_f: [EE] 0,51

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 3,70 (s, 3H, CH₃); 6,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H-2'); 6,79-6,89 (m, 3H, H-4', H-6' & H-3); 7,11 (dd, J = 7,1 Hz, J = 7,1 Hz, 1H, H-6); 7,21 (dd, J = 8,0 Hz, J = 7,2 Hz, 1H, H-5'); 7,33 (dd, J = 7,4 Hz, J = 7,2 Hz, 1H, H-7); 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H-8); 8,01-8,11 (m, 2H, H-5 & H-2); 8,45 (s, 1H, Anilin-H); 11,59 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 55,6 (p, CH₃); 102,8 (t, C-3); 104,2 (q, C-4a); 107,1 (t, C-2'); 108,6 (t, C-4'); 110,9 (t, C-8); 113,5 (t, C-6'); 119,2 (t, C-5); 120,5 (q, C-4b); 123,2 (t, C-6); 125,3 (t, C-7); 130,3 (t, C-5'); 138,1 (q, C-8a); 143,2 (q, C-1'); 146,4 (q, C-4); 147,2 (t, C-2); 154,2 (q, C-9a); 160,5 (q, C-3').

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3441 (br, NH-Valenz); 3145 (w, Aryl-CH-Valenz); 3076 (w, Aryl-CH-Valenz); 2971 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2925 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2838 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2763 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1598 (s, C=C-Valenz); 1511 (m, C=C-Valenz); 1493 (s, C=C-Valenz); 1458 (s, C=C-Valenz); 1264 (s, C=C-Valenz); 1160 (s, C-O-Valenz); 856 (m, CH-Def.); 801 (m, CH-Def.); 732 (m, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 289 (100, M⁺); 274 (9, M⁺-CH₃); 258 (6, M⁺-CH₃O); 140 (3, C₉H₄N₂⁺); 129 (2, C₇H₃N₃⁺); 122 (4, C₇H₈NO⁺); 113 (2, C₇HN₂⁺).

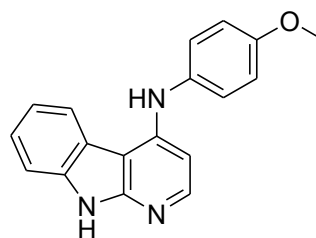
N-(4-Methoxyphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91b

Summenformel:

C₁₈H₁₅N₃O

Molmasse:

289,33 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,823 g (14,80 mmol, 12 eq.) 4-Anisidin umgesetzt.

Ausbeute: 215 mg (0,74 mmol, 61 %) brauner Feststoff

Schmp.: 236-240 °C

R_f: [EE] 0,53

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 3,77 (s, 3H, CH₃); 6,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-3); 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H-3' & H-5'); 7,14 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-6); 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,34 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-7); 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 7,99 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-2); 8,19 (s, 1H, Anilin-NH); 8,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5); 11,53 (s, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 55,9 (p, CH₃); 100,6 (t, C-3); 102,4 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 115,0 (t, C-3' & C-5'); 119,2 (t, C-5); 120,8 (q, C-4b); 122,7 (t, C-6); 124,9 (t, C-7); 125,6 (t, C-2' & C-6'); 134,1 (q, C-1'); 137,8 (q, C-8a); 147,2 (t, C-2); 148,3 (q, C-4); 154,0 (q, C-9a); 156,4 (q, C-4').

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3425 (br, NH-Valenz); 3208 (w, Aryl-CH-Valenz); 3143 (m, Aryl-CH-Valenz); 3075 (m, Aryl-CH-Valenz); 3000 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2910 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2835 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2762 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1593 (s, C=C-Valenz); 1508 (s, C=C-Valenz); 1456 (s, C=C-Valenz); 1263 (s, C=C-Def.); 1241 (s, C-O-Valenz); 816 (m, CH-Def.); 799 (m, CH-Def.).

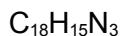
MS: [EI] *m/z* = 289 (100, M⁺); 274 (64, M⁺-CH₃); 257 (4, M⁺-CH₄O); 167 (2, C₁₁H₇N₂⁺); 140 (4, C₉H₄N₂⁺); 122 (3, C₇H₈NO⁺); 113 (1, C₇HN₂⁺).

EA: ber.: C: 74,72; H: 5,23; N: 14,52

gef.: C: 74,17; H: 5,34; N: 14,20

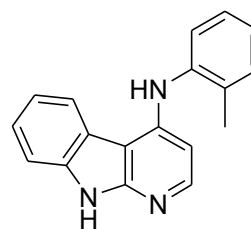
N-o-Tolyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91c

Summenformel:



Molmasse:

273,33 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,322 g (12,34 mmol, 10 eq.) 2-Toluidin umgesetzt.

Ausbeute: 206 mg (0,76 mmol, 61 %) leicht beigefarbener Feststoff

Schmp.: 215-218 °C

R_f: [EE] 0,47

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,20 (s, 3H, CH₃); 6,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,09 (ddd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,7 Hz, 1H, H-6); 7,13-7,25 (m, 3H, H-4', H-5' & H-6'); 7,31 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-7), 7,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, H-3'); 7,40 (d, *J* = 8,0, 1H, H-8); 7,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,00 (s, 1H, Anilin-H); 8,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5), 11,52 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 18,4 (p, CH₃); 100,9 (t, C-3); 102,1 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 119,3 (t, C-5); 120,8 (q, C-4b); 122,6 (t, C-6); 124,9 (t, C-7); 126,1 (t, C-6'); 126,8 (t, C-4'); 127,3 (t, C-5'); 131,4 (t, C-3'); 134,5 (q, C-2'); 137,8 (q, C-8a); 139,4 (q, C-1'); 147,2 (t, C-2); 148,2 (q, C-4); 154,0 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3422 (br, NH-Valenz); 3252 (m, Aryl-CH-Valenz); 3144 (w, Aryl-CH-Valenz); 3073 (w, Aryl-CH-Valenz); 2984 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2842 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2764 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1692 (m, NH-Def.); 1593 (s, C=C-Valenz); 1507 (s, C=C-Valenz); 1458 (s, C=C-Valenz); 1263 (s, C=C-Def.); 998 (m, CH-Def.); 808 (m, CH-Def.); 736 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 273 (100, M⁺); 258 (43, M⁺-CH₃); 181 (1, M⁺-C₇H₈); 155 (2, C₉H₅N₃⁺); 140 (3, C₉H₄N₂⁺); 129 (3, C₇H₃N₃⁺); 91 (1, C₇H₇⁺).

EA: ber.: C: 79,10; H: 5,53; N: 15,37
gef.: C: 77,66; H: 6,56; N: 14,48

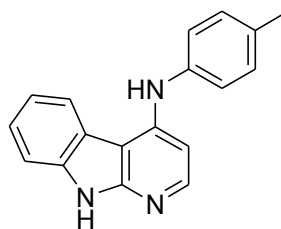
N-p-Tolyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91d

Summenformel:

C₁₈H₁₅N₃

Molmasse:

273,33 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,586 g (14,80 mmol, 12 eq.) 4-Toluidin umgesetzt.

Ausbeute: 267 mg (0,98 mmol, 80 %) leicht bräunlicher Feststoff

Schmp.: 216-218 °C

R_f: [EE] 0,57

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 2,30 (s, 3H, CH₃); 6,66 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-3); 7,13 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-6); 7,16-7,23 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' & H-6'); 7,34 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-6); 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 8,03 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-2); 8,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-5); 8,32 (s, 1H, Anilin-NH); 11,57 (s, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 21,1 (p, CH₃); 101,5 (t, C-3); 103,2 (q, C-4a); 110,9 (t, C-8); 119,2 (t, C-5); 120,7 (q, C-4b); 122,7 (t, C-2' & C-6'); 123,0 (t, C-6); 125,1 (t, C-7); 130,1 (t, C-3' & C-5'); 132,6 (q, C-4'); 137,9 (q, C-8a); 138,9 (q, C-1'); 147,1 (t, C-2); 147,3 (q, C-4); 154,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3435 (br, NH-Valenz); 3144 (w, Aryl-CH-Valenz); 3075 (m, Aryl-CH-Valenz); 2985 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2921 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2851 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2762 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1694 (m, NH-Def.); 1593 (s, C=C-Valenz); 1509 (s, C=C-Valenz); 1458 (s, C=C-Valenz); 1263 (s, C=C-Def.); 805 (m, CH-Def.); 799 (m, CH-Def.); 736 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 273 (100, M⁺); 257 (11, M⁺-CH₄); 245 (1, M⁺-CH₂N); 155 (3, C₉H₅N₃⁺); 140 (4, C₉H₄N₂⁺); 129 (6, C₇H₃N₃⁺); 113 (1, C₇HN₂⁺); 91 (2, C₇H₇⁺).

EA: ber.: C: 79,10; H: 5,53; N: 15,37

gef.: C: 78,60; H: 5,67; N: 15,07

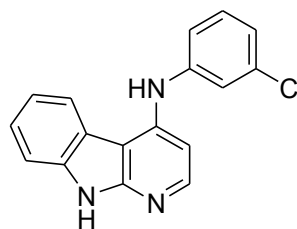
N-(3-Chlorphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91e

Summenformel:

C₁₇H₁₂ClN₃

Molmasse:

293,75 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,889 g (14,80 mmol, 10 eq.) 3-Chloranilin umgesetzt.

Ausbeute: 337 mg (1,15 mmol, 78 %) leicht bräunlicher Feststoff

Schmp.: 241-244 °C

R_f: [EE] 0,56

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 6,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,02 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-6'); 7,11 (ddd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-6); 7,19 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-4'); 7,25 (dd, *J* = 1,8 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H-1'); 7,31 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-3'); 7,34 (ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-7); 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-8); 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-5); 8,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,68 (s, 1H, Anilin-H); 11,66 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 103,5 (t, C-3); 104,9 (q, C-4a); 111,1 (t, C-8); 118,6 (t, C-2'); 119,3 (t, C-5); 119,9 (t, C-6'); 120,3 (q, C-4b); 122,0 (t, C-4'); 123,3 (t, C-6); 125,6 (t, C-7); 131,1 (t, C-5'); 134,0 (q, C-1'); 138,2 (q, C-8a); 143,9 (q, C-3'); 145,4 (q, C-4); 147,3 (t, C-2); 154,2 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3412 (br, NH-Valenz); 3238 (w, Aryl-CH-Valenz); 3141 (w, Aryl-CH-Valenz); 3072 (w, Aryl-CH-Valenz); 1698 (w, NH-Def.); 1584 (s, C=C-Valenz); 1506 (s, C=C-Valenz); 1457 (s, C=C-Valenz); 1258 (s, C=C-Def.); 878 (w, CH-Def.); 807 (w, CH-Def.); 750 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 293 (100, M⁺); 257 (24, M⁺-HCl); 155 (4, C₉H₅N₃⁺); 140 (6, C₉H₄N₂⁺); 129 (11, C₇H₃N₃⁺); 113 (3, C₇HN₂⁺); 75 (1, C₆H₃⁺).

EA: ber.: C: 69,51; H: 4,12; Cl: 12,07; N: 14,30
gef.: C: 69,71; H: 4,14; Cl: 12,00; N: 14,06

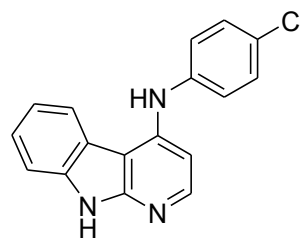
N-(4-Chlorphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91f

Summenformel:

C₁₇H₁₂ClN₃

Molmasse:

293,75 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,889 g (14,80 mmol, 10 eq.) 4-Chloranilin umgesetzt.

Ausbeute: 276 mg (0,94 mmol, 64 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 274-277 °C

R_f: [EE] 0,45

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 6,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,11 (ddd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-6); 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,31-7,37 (m, 3H, H-7, H-3' & H-5'); 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5); 8,09 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,55 (s, 1H, Anilin-NH); 11,63 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 102,2 (t, C-3); 103,8 (q, C-4a); 110,4 (t, C-8); 118,7 (t, C-5); 119,8 (q, C-4b); 122,0 (t, C-2' & C-6'); 122,6 (t, C-6); 124,8 (t, C-7); 125,7 (q, C-4'); 128,9 (t, C-3' & C-5'); 137,6 (q, C-8a); 140,5 (q, C-1'); 145,5 (q, C-4); 146,7 (t, C-2); 153,6 (q, C-9a).

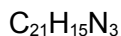
IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3424 (br, NH-Valenz); 3142 (w, Aryl-CH-Valenz); 3073 (m, Aryl-CH-Valenz); 1588 (s, C=C-Valenz); 1493 (s, C=C-Valenz); 1457 (s, C=C-Valenz); 1261 (s, C=C-Def.); 877 (w, CH-Def.); 796 (m, CH-Def.); 731 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 293 (100, M⁺); 257 (18, M⁺-HCl); 155 (1, C₉H₅N₃⁺); 140 (2, C₉H₄N₂⁺); 129 (2, C₇H₃N₃⁺); 113 (1, C₇HN₂⁺).

EA: ber.: C: 69,51; H: 4,12; N: 14,30; Cl: 12,07
gef.: C: 69,55; H: 4,09; N: 14,36; Cl: 12,17

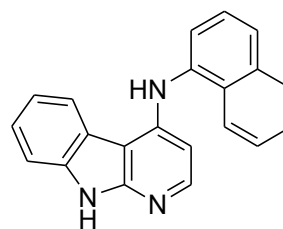
N-(Naphthalen-1-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91g

Summenformel:



Molmasse:

309,36 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,766 g (12,34 mmol, 10 eq.) 1-Naphthylamin umgesetzt.

Ausbeute: 187 mg (0,60 mmol, 49 %) leicht orangefarbener Feststoff

Schmp.: 246-249 °C

R_f: [EE] 0,47

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 6,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,06 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-6); 7,29-7,36 (m, 2H, 1 x H im Naphthylring & H-7); 7,41-7,56 (m, 4H, 3 x H im Naphthylring & H-8); 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, 1 x H im Naphthylring); 7,93 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 7,95-8,02 (m, 1H, 2 x H im Naphthylring); 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5); 8,60 (s, 1H, Anilin-H); 11,59 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 102,5 (t, C-3); 102,8 (q, C-4a); 110,9 (t, C-8); 119,3 (t, C-5); 120,8 (q, C-4b); 122,4 (t, Naphthyl-C); 123,0 (t, C-6); 123,8 (t, Naphthyl-C); 125,1 (t, C-7); 125,8 (t, Naphthyl-C); 126,4 (t, Naphthyl-C); 126,6 (t, Naphthyl-C); 126,7 (t, Naphthyl-C); 128,7 (t, Naphthyl-C); 129,7 (q, Naphthyl-C); 134,8 (q, Naphthyl-C); 137,4 (q, Naphthyl-C); 138,0 (q, C-8a); 147,1 (q, C-2); 148,7 (q, C-4); 154,0 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3425 (br, NH-Valenz); 3058 (w, Aryl-CH-Valenz); 3008 (m, Aryl-CH-Valenz); 1592 (s, C=C-Valenz); 1576 (s, C=C-Valenz); 1508 (s, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 1265 (s, C=C-Valenz); 999 (w, CH-Def.); 789 (m, CH-Def.); 737 (m, CH-Def.).

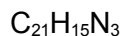
MS: [EI] *m/z* = 309 (100, M⁺); 294 (4, M⁺-NH); 154 (7, C₁₀H₆N₂⁺); 140 (4, C₉H₄N₂⁺); 127 (2, C₁₀H₇⁺); 115 (3, C₈H₅N⁺).

EA: ber.: C: 81,53; H: 4,89; N: 13,58

gef.: C: 79,56; H: 4,99; N: 12,75

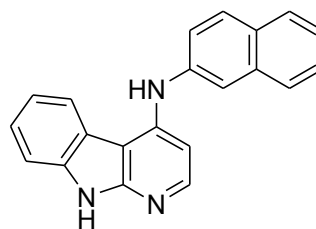
N-(Naphthalen-2-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91h

Summenformel:



Molmasse:

309,36 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 2,119 g (14,80 mmol, 10 eq.) 2-Naphthylamin umgesetzt.

Ausbeute: 212 mg (0,68 mmol, 46 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 280-283 °C

R_f: [EE] 0,46

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 6,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,09 (ddd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-6); 7,33 (ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-7); 7,35 (ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-6'); 7,41 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-7'); 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 7,52 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-3'); 7,65 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, H-1'); 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-8'); 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-5'); 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H-4'); 8,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 8,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,71 (s, 1H, Anilin-H); 11,63 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 102,9 (t, C-3); 104,3 (q, C-4a); 111,0 (t, C-8); 116,4 (t, C-1'); 119,3 (t, C-6); 120,5 (q, C-4b); 122,5 (t, H-3'); 123,3 (t, C-5); 124,6 (t, H-7'); 125,3 (t, C-7); 126,8 (t, C-6'); 127,2 (t, H-8'); 128,0 (t, C-5'); 129,3 (t, C-4'); 129,9 (q, C-4a'); 134,4 (q, C-8a'); 138,2 (q, C-8a); 139,4 (q, C-2'); 146,4 (q, C-4); 147,3 (t, C-2); 154,2 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3415 (br, NH-Valenz); 3054 (w, Aryl-CH-Valenz); 1588 (s, C=C-Valenz); 1507 (s, C=C-Valenz); 1458 (s, C=C-Valenz); 1264 (m, C=C-Def.); 740 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 309 (100, M⁺); 294 (1, M⁺-NH₂); 281 (2, M⁺-CH₂N); 154 (5, C₁₀H₆N₂⁺); 140 (2, C₉H₄N₂⁺); 127 (1, C₁₀H₇⁺); 115 (1, C₈H₅N⁺).

EA: ber.: C: 81,53; H: 4,89; N: 13,58
gef.: C: 80,04; H: 5,11; N: 13,04

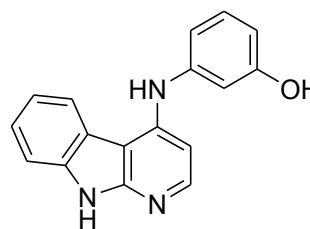
3-(9H-Pyrido[2,3-b]indol-4-ylamino)phenol 91i

Summenformel:

C₁₇H₁₃N₃O

Molmasse:

275,30 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,347 g (12,34 mmol, 10 eq.) 3-Aminophenol umgesetzt.

Ausbeute: 140 mg (0,51 mmol, 41 %) gelber Feststoff

Schmp.: 225-227 °C

R_f: [EE] 0,30

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 6,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-4'); 6,64-6,72 (m, 2H, H-2' & H-6'), 6,78 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-2); 7,06-7,13 (m, 2H, H-3' & H-6); 7,32 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-7); 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-5); 8,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,35 (s, 1H, Anilin-NH o. OH); 9,33 (s, 1H, Anilin-NH o. OH); 11,58 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 102,8 (t, C-3); 104,0 (q, C-4a); 108,5 (t, C-2'); 110,4 (, C-6'); 110,9 (t, C-8); 112,4 (t, C-4'); 119,2 (t, C-5); 120,6 (q, C-4b); 123,2 (t, C-6); 125,2 (t, C-7); 130,2 (t, C-5'); 138,1 (q, C-8a); 143,0 (q, C-1'); 146,7 (q, C-4); 147,1 (t, C-2); 154,1 (q, C-9a); 158,5 (q, C-3').

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3420 (br, NH- & OH-Valenz); 3056 (w, Aryl-CH-Valenz); 1694 (m, NH-Def.); 1595 (s, C=C-Valenz); 1505 (s, C=C-Valenz); 1458 (s, C=C-Valenz); 1264 (m, C=C-Def.); 808 (w, CH-Def.); 739 (m, CH-Def.); 733 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 275 (100, M⁺); 257 (7, M⁺-H₂O); 167 (1, C₉H₄N₂⁺); 155 (2, C₉H₅N₃⁺); 140 (4, C₉H₄N₂⁺); 128 (3, C₉H₆N⁺); 113 (2, C₇HN₂⁺).

EA: ber.: C: 69,61; H: 5,15; N: 14,33

gef.: C: 69,91; H: 5,15; N: 14,43

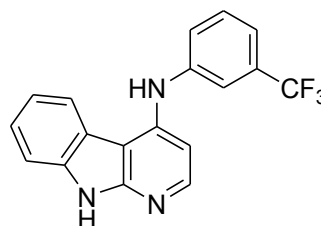
N-(3-(Trifluormethyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91j

Summenformel:

C₁₈H₁₂F₃N₃

Molmasse:

327,30 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,347 g (12,34 mmol, 10 eq.) 3-Aminobenzotrifluorid umgesetzt.

Ausbeute: 215 mg (0,66 mmol, 53 %) leicht gelborangefarbener Feststoff

Schmp.: 229-231 °C

R_f: [EE] 0,65

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 6,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,11 (ddd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-6); 7,27-7,32 (m, 1H, H-6'); 7,35 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-7); 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 7,49-7,57 (m, 3H, H-2', H-4' & H-5'); 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 8,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,83 (s, 1H, Anilin-NH); 11,70 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 103,3 (t, C-3); 104,9 (q, C-4); 111,1 (t, C-8); 116,4 (q, C-2'); 118,5 (t, C-4'); 119,3 (t, C-5); 120,2 (q, C-4b); 123,3 (t, C-6); 123,5 (t, C-6'); 125,6 (t, C-7); 128,2 (q, *J* = 440,3 Hz; CF₃); 130,7 (t, C-3' & C-5'); 138,3 (q, C-8a); 143,1 (q, C-1'); 145,3 (q, C-4); 147,3 (t, C-2); 154,2 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3381 (m, NH-Valenz); 3213 (w, Aryl-CH-Valenz); 3144 (w, Aryl-CH-Valenz); 3078 (w, Aryl-CH-Valenz); 1699 (s, NH-Def.); 1586 (s, C=C-Valenz); 1511 (m, C=C-Valenz); 1458 (m, C=C-Valenz); 1334 (s, C-F-Valenz); 799 (m, CH-Def.); 743 (m, CH-Def.); 699 (m, CH-Def.).

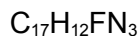
MS: [EI] *m/z* = 327 (100, M⁺); 257 (9, M⁺-HCF₃); 140 (4, C₉H₄N₂⁺); 129 (4, C₇H₃N₃⁺); 69 (1, CF₃⁺).

EA: ber.: C: 66,05; H: 3,70; N: 12,84

gef.: C: 65,49; H: 3,75; N: 12,47

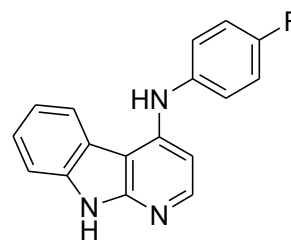
N-(4-Fluorphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91k

Summenformel:



Molmasse:

277,30 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,371 g (12,34 mmol, 10 eq.) 4-Fluoranilin umgesetzt.

Ausbeute: 225 mg (0,88 mmol, 72 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 156-158 °C

R_f: [EE] 0,46

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 6,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,11 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-6); 7,15-7,22 (m, 2H, H-3' & H-5'); 7,27-7,36 (m, 3H, H-7, H-2' & H-6'); 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 8,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5); 8,40 (s, 1H, Anilin-NH); 11,59 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 101,5 (t, C-3); 103,3 (q, C-4a); 110,9 (t, C-8); 116,3 (t, *J* = 22,3 Hz, C-3' & C-5'); 119,3 (t, C-5); 120,5 (q, C-4b); 123,0 (t, C-6); 124,4 (t, *J* = 8,1 Hz, C-2' & C-6'); 125,2 (t, C-7); 138,0 (q, C-8a); 147,1 (q, C-1'); 147,2 (q, C-4); 154,1 (q, C-8a); 158,7 (q, *J* = 230,2 Hz, C-4').

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3408 (br, NH-Valenz); 3213 (w, Aryl-CH-Valenz); 3142 (w, Aryl-CH-Valenz); 3073 (w, Aryl-CH-Valenz); 1607 (m, NH-Def.); 1588 (s, C=C-Valenz); 1508 (s, C=C-Valenz); 1457 (m, C=C-Valenz); 1216 (m, C-F-Valenz); 806 (m, CH-Def.); 749 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 277 (100, M⁺); 155 (3, C₉H₅N₃⁺); 95 (1, C₆H₄F⁺).

EA: ber.: C: 73,63; H: 4,36; N: 15,15

gef.: C: 71,54; H: 4,27; N: 14,33

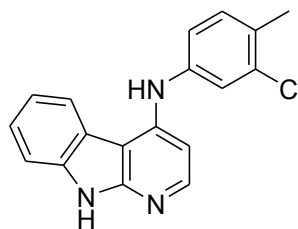
N-(3-Chlor-4-methylphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 911

Summenformel:

C₁₈H₁₄ClN₃

Molmasse:

307,78 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,747 g (12,34 mmol, 10 eq.) 3-Chlor-4-methylanilin umgesetzt.

Ausbeute: 306 mg (0,99 mmol, 81 %) leicht beigefarben-grauer Feststoff

Schmp.: 226-227 °C

R_f: [EE] 0,60

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 2,27 (s, 3H, CH₃); 6,75 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,09-7,18 (m, 2H, H-6 & H-6'); 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-5'); 7,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-2'); 7,33 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-7); 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-5); 8,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,50 (s, 1H, Anilin-NH); 11,63 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 19,5 (p, CH₃); 102,5 (t, C-3); 104,2 (q, C-4a); 111,0 (t, C-8); 119,3 (t, C-5); 120,0 (t, C-6'); 120,4 (q, C-4b); 121,4 (t, C-2'); 123,1 (t, C-6); 125,4 (t, C-7); 129,4 (q, C-4'); 131,9 (t, C-5'); 133,9 (q, C-3'); 138,1 (q, C-8a); 141,2 (q, C-1'); 146,1 (q, C-4); 147,2 (t, C-2); 154,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3433 (br, NH); 3078 (w, Aryl-CH-Valenz); 2985 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2921 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2842 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2764 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1695 (w, NH-Def.); 1590 (s, C=C-Valenz); 1505 (s, C=C-Valenz); 1458 (m, C=C-Valenz); 802 (m, CH-Def.); 734 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 307 (100, M⁺); 292 (2, M⁺-CH₃); 272 (16, M⁺-Cl); 155 (4, C₉H₅N₃⁺); 140 (7, C₇H₇ClN⁺); 113 (4, C₅H₄ClN⁺).

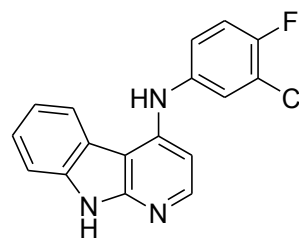
N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91m

Summenformel:

C₁₇H₁₁ClFN₃

Molmasse:

311,74 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,796 g (12,34 mmol, 10 eq.) 3-Chlor-4-fluoranilin umgesetzt.

Ausbeute: 329 mg (1,05 mmol, 85 %) sandfarbener Feststoff

Schmp.: 252-254 °C

R_f: [EE] 0,51

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 6,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,15 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-6); 7,26-7,30 (m, 1H, H-5'); 7,34-7,42 (m, 2H, H-2' & H-7); 7,42-7,48 (m, 2H, H-6' & H-8); 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,60 (s, 1H, Anilin-NH); 11,69 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 102,4 (q, C-4a); 104,1 (t, C-3); 111,0 (t, C-8); 117,7 (t, *J* = 21,7 Hz, C-6'); 119,3 (t, C-5); 120,1 (q, *J* = 18,5 Hz, C-3'); 120,3 (q, C-4b); 121,6 (t, *J* = 6,9 Hz, C-5'); 122,9 (t, C-6); 123,0 (t, *J* = 18,0 Hz, C-2'); 125,4 (t, C-7); 138,1 (q, C-8a); 139,3 (q, *J* = 2,7 Hz, C-1'); 146,1 (q, C-4); 147,3 (t, C-2); 153,4 (q, *J* = 241,1 Hz, C-4'); 154,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3435 (br, NH-Valenz); 3077 (w, Aryl-CH-Valenz); 2986 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2924 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2838 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2764 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1695 (s, NH-Def.); 1586 (s, C=C-Valenz); 1499 (s, C=C-Valenz); 1458 (m, C=C-Valenz); 1257 (m, C=C-Def.); 801 (m, CH-Def.); 737 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 311 (100, M⁺); 275 (25, M⁺-HCl); 256 (2, M⁺-HCIF); 155 (5, C₉H₅N₃⁺); 113 (4, C₉H₅⁺).

EA: ber.: C: 65,50; H: 3,56; N: 13,48

gef.: C: 64,06; H: 3,78; N: 12,94

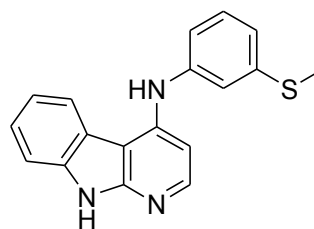
N-(3-(Methylthio)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91n

Summenformel:

C₁₈H₁₅N₃S

Molmasse:

305,40 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,718 g (12,34 mmol, 10 eq.) 3-(Methylthio)anilin umgesetzt.

Ausbeute: 298 mg (0,98 mmol, 79 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 257-260 °C

R_f: [EE] 0,38

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 2,43 (s, 3H, CH₃); 6,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-4'); 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-6'); 7,14 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6); 7,18 (s, 1H, H-2'); 7,27 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-5'); 7,36 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-7); 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5); 8,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,54 (s, 1H, Anilin-NH); 11,65 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 15,3 (p, CH₃); 102,8 (t, C-3); 104,2 (q, C-4a); 111,0 (t, C-8); 117,5 (t, C-2'); 118,3 (t, C-6'); 119,3 (t, C-5); 120,3 (q, C-4b); 120,4 (t, C-4'); 123,2 (t, C-6); 125,3 (t, C-7); 129,9 (t, C-5'); 138,1 (q, C-8a); 139,5 (q, C-3'); 142,5 (q, C-1'); 146,2 (q, C-4); 147,2 (t, C-2); 154,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3437 (br, NH-Valenz); 3073 (w, Aryl-CH-Valenz); 2983 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2922 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2841 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2761 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1581 (s, C=C-Valenz); 1511 (s, C=C-Valenz); 1481 (m, C=C-Valenz); 1458 (m, C=C-Valenz); 1263 (m, C=C-Valenz); 730 (m, CH-Def.).

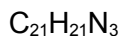
MS: [EI] *m/z* = 305 (100, M⁺); 290 (5, M⁺-NH); 272 (9, M⁺-SH); 257 (54, M⁺-CH₄S); 155 (2, C₉H₅N₃⁺); 140 (5, C₉H₄N₂⁺); 129 (8, C₇H₃N₃⁺); 122 (3, C₆H₄NS⁺); 113 (4, C₉H₅⁺); 77 (1, C₆H₅⁺).

EA: ber.: C: 70,79; H: 4,95; N: 13,76; S: 10,50

gef.: C: 69,89; H: 4,89; N: 13,18; S: 10,36

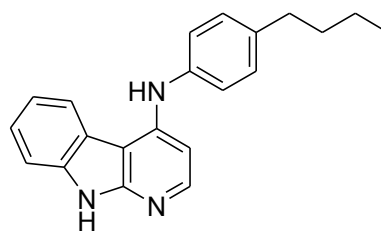
N-(4-Butylphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91o

Summenformel:



Molmasse:

315,41 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,23 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 1,841 g (12,34 mmol, 10 eq.) 4-Butylanilin umgesetzt.

Ausbeute: 307 mg (1,01 mmol, 82 %) olivgrüner Feststoff

Schmp.: 125-127 °C

R_f: [EE] 0,20

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃); 1,25-1,37 (m, 2H, CH₃-CH₂); 1,50-1,61 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ph-CH₂); 6,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,12 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-6); 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-3' & H-5'); 7,34 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-8); 7,43 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 8,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5); 8,34 (s, 1H, Anilin-NH); 11,59 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 14,4 (p, CH₃); 22,3 (s, CH₂-CH₃); 33,8 (s, CH₂-CH₂-CH₂); 34,9 (s, Ph-CH₂); 101,6 (t, C-3); 103,2 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 119,2 (t, C-5); 120,6 (q, C-4b); 122,5 (t, C-2' & C-6'); 123,0 (t, C-6); 125,0 (t, C-7); 129,4 (t, C-3' & C-5'); 137,6 (q, C-8a); 138,0 (q, C-4'); 139,1 (q, C-1'); 147,1 (t, C-2); 147,3 (q, C-4); 154,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3430 (br, NH-Valenz); 3140 (m, Aryl-CH-Valenz); 3067 (m, Aryl-CH-Valenz); 2958 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2927 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2853 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2760 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1692 (m, NH-Def.); 1593 (s, C=C-Valenz); 1508 (s, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 1261 (s, C=C-Valenz); 732 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 315 (59, M⁺); 272 (100, M⁺-C₃H₇); 257 (6, M⁺-C₄H₁₀); 168 (4, C₁₁H₈N₂⁺); 155 (1, C₉H₅N₃⁺); 140 (4, C₉H₄N₂⁺); 113 (1, C₉H₅⁺).

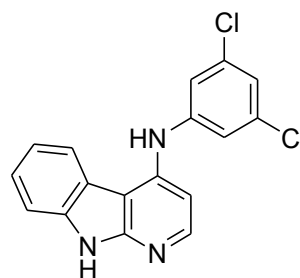
N-(3,5-Dichlorphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 91p

Summenformel:

C₁₇H₁₁Cl₂N₃

Molmasse:

328,20 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 8** mit 2,383 g (14,80 mmol, 10 eq.) 3,5-Dichloranilin umgesetzt.

Ausbeute: 306 mg (0,93 mmol, 68 %) beigefarben-bräunlicher Feststoff

Schmp.: 276-278 °C

R_f: [EE] 0,56

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 6,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-3); 7,09 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-4'); 7,13 (ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-6); 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H, H-3' & H-5'); 7,37 (ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-7); 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5); 8,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-2); 8,93 (s, 1H, Anilin-NH); 11,76 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 104,2 (t, C-3); 105,2 (q, C-4a); 110,6 (t, C-8); 116,6 (t, C-2' & C-6'); 118,9 (t, C-4'); 119,4 (q, C-4b); 120,1 (t, C-5); 122,8 (t, C-6); 125,3 (t, C-7); 134,3 (q, C-3' & C-5'); 137,8 (q, C-8a); 143,6 (q, C-1'); 144,7 (q, C-4); 146,8 (t, C-2); 153,6 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3383 (s, NH-Valenz); 3212 (m, Aryl-CH-Valenz); 3146 (m, Aryl-CH-Valenz); 3086 (m, Aryl-CH-Valenz); 1697 (s, NH-Def.); 1596 (s, C=C-Valenz); 1503 (s, C=C-Valenz); 1459 (s, C=C-Valenz); 1111 (m, C-Cl-Valenz); 812 (m, CH-Def.); 803 (m, CH-Def.); 735 (m, CH-Def.); 661 (m, CH-Def.).

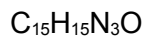
MS: [EI] *m/z* = 328 (100, M⁺); 291 (18, M⁺-HCl); 257 (21, M⁺-Cl₂); 167 (4, M⁺-C₆H₄Cl₂N); 155 (8, C₉H₅N₃⁺); 140 (13, C₉H₄N₂⁺); 128 (12, C₉H₆N⁺); 113 (8, C₇HN₂⁺).

EA: ber.: C: 62,21; H: 3,38; N: 12,80; Cl: 21,60
gef.: C: 61,44; H: 3,90; N: 12,53; Cl: 21,71

7.1.4.12. Synthese der mit sekundären Aminen substituierten α -Carboline

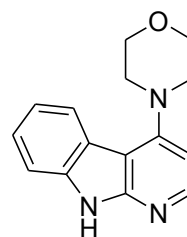
4-(9H-Pyrido[2,3-b]indol-4-yl)morpholin 96a

Summenformel:



Molmasse:

253,30 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol) **82** in 5 ml (4,95 g, 56,81 mmol, 38 eq.) frisch destilliertem Morpholin 48 h unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 25 ml Wasser gegossen. Nach 3 h wurde der ausgefallene Feststoff über einen Büchnertrichter filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und säulenchromatografisch an Kieselgel mit EE : MeOH 80 : 20 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 206 mg (0,81 mmol, 55 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 261-265 °C

R_f: [EE : MeOH 80 : 20 v/v] 0,88

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 3,19 (t, J = 4,4 Hz, 4H, 2 x CH₂-N); 3,90 (t, J = 4,4 Hz, 4H, 2 x CH₂-N); 6,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-3); 7,21 (ddd, J = 7,9 Hz, J = 7,0 Hz, J = 0,9 Hz, 1H, H-6); 7,37 (ddd, J = 7,9 Hz, J = 7,2 Hz, J = 0,8 Hz, 1H, H-7); 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-8); 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-5); 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2); 11,71 (br, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 50,3 (s, 2 x CH₂-N); 66,0 (s, 2 x CH₂-O); 103,7 (t, C-3); 105,9 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 119,3 (t, C-6); 119,4 (q, C-4b); 122,3 (t, C-5); 125,0 (t, C-7); 137,8 (q, C-8a); 147,1 (t, C-2); 153,4 (q, C-9a); 154,2 (q, C-4).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3430 (br, NH-Valenz); 3062 (m, Aryl-CH-Valenz); 2967 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2891 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2849 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1585 (s, C=C-Valenz); 1567 (s, C=C-Valenz); 1453 (m, C=C-Valenz); 1116 (m, C-O-Valenz); 902 (m, CH-Def.); 729 (s, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [EI] m/z = 253 (100, M⁺); 238 (7, M⁺-NH); 222 (16, M⁺-CH₃O); 208 (14, M⁺-C₂H₅O); 195 (90, M⁺-C₃H₆O); 181 (5, M⁺-C₄H₈O); 168 (61, M⁺-C₄H₇NO); 140 (34, C₉H₄N₂⁺); 128 (2, C₉H₆N⁺); 113 (11, C₇HN₂⁺).

4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indol 96b

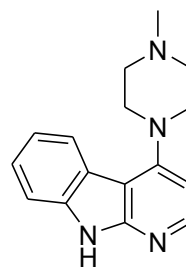
△

Summenformel:

C₁₆H₁₈N₄

Molmasse:

266,34 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (1,48 mmol) **82** gemäß **AAV 7** mit 5 ml 1-Methylpiperazin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: Rückfluss, 48 h). Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 25 ml Wasser gegossen und der ausgefallene Feststoff nach 3 h über einen Büchnertrichter filtriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und *in vacuo* getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (428 mg, 65%) wurde säulenchromatografisch an Kiesegel mit EE : MeOH 50 : 50 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 277 mg (1,04 mmol, 42 %) leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 246-251 °C

R_f: [EE : MeOH 80 : 20 v/v] 0,16

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,28 (s, 3H, CH₃); 2,62 (br, 4H, 2 x CH₂); 3,20 (br, 4H, 2 x CH₂); 6,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-3); 7,21 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6); 7,36 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-7); 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-8); 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-5); 8,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-2); 11,70 (br, 1H, 1H, H-9).

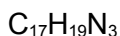
¹³C-NMR: [125 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 45,7 (p, CH₃); 49,7 (s, 2 x CH₂-N); 54,6 (s, 2 x CH₂-N); 104,0 (t, C-3); 105,9 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 119,3 (t, C-6); 119,5 (q, C-4b); 122,4 (t, C-5); 125,0 (t, C-7); 137,8 (q, C-8a); 147,2 (t, C-2); 153,5 (q, C-9a); 154,4 (q, C-4).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3422 (br, NH-Valenz); 3140 (m, Aryl-CH-Valenz); 3075 (m, Aryl-CH-Valenz); 2976 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2937 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2840 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2792 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1586 (s, C=C-Valenz); 1568 (m, C=C-Valenz); 1455 (m, C=C-Valenz); 1010 (m, C-N-Valenz); 751 (s, CH-Def. monosubs. Aromat); 751 (s, CH-Def. monosubs. Aromat);.

MS: [EI] *m/z* = 266 (92, M⁺); 251 (28, M⁺-CH₃); 222 (11, M⁺-C₂H₃N); 209 (17, M⁺-C₃H₇N); 196 (100, C₁₂H₁₀N₃⁺); 181 (18, M⁺-C₅H₁₁N); 168 (32, M⁺-C₅H₁₀N₂); 140 (29, C₉H₄N₂⁺); 113 (12, C₇HN₂⁺); 99 (2, C₅H₁₁N₂⁺); 85 (3, C₅H₁₁N⁺); 71 (57, C₄H₉N⁺); 56 (6, C₃H₆N⁺).

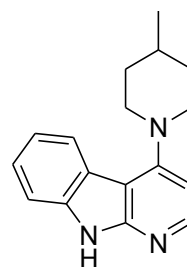
4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indol 96c

Summenformel:



Molmasse:

265,35 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 5 ml (4,20 g, 42,35 mmol, 29 eq.) frisch destilliertem γ -Pipicolin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: Rückfluss, 30 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 25 : 75 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 155 mg (0,58 mmol, 39 %) leicht beigefarbener Feststoff

Schmp.: 276-282 °C

R_f: [Cyc : EE 25 : 75 v/v] 0,45

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 1,04 (d, J = 5,9 Hz, 3H, CH₃); 1,43-1,56 (m, 2H, je 1 x CH₂-CH in 3'- & 5'-Position); 1,56-1,69 (m, 1H, CH-CH₃); 1,78-1,88 (m, 2H, 1 x CH₂-CH in 3'- & 5'-Position); 2,70-2,85 (m, 2H, je 1 x CH₂-N in 2'- & 6'-Position); 3,54-3,69 (m, 2H, je 1 x CH₂-N in 2'- & 6'-Position); 6,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H, H-3); 7,23 (t, J = 7,2 Hz, H-6); 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H, H-7); 7,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H, H-8); 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H, H-5); 8,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H, H-2); 11,66 (s, 1H, H-9).

Die Aufnahme eines ¹³C-NMR-Spektrums gelang wegen der geringen Löslichkeit der Substanz in DMSO-d⁶ nicht.

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 3224 (w, Aryl-CH-Valenz); 3137 (w, Aryl-CH-Valenz); 3074 (w, Aryl-CH-Valenz); 2951 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2914 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2829 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1604 (m, C=C-Valenz); 1585 (m, C=C-Valenz); 1504 (m, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 750 (m, CH-Def.); 743 (m, CH-Def.).

MS: 265 (100, M⁺); 250 (4, M⁺-CH₃); 236 (2, M⁺-C₂H₅); 222 (13, M⁺-C₃H₇); 210 (6, C₁₃H₁₂N₃⁺); 167 (16, M⁺-C₆H₁₂N); 140 (16, C₉H₄N₂⁺); 13 (5, C₇HN₂⁺); 97 (1, C₆H₁₁N⁺).

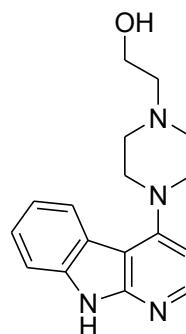
2-(4-(9H-Pyrido[2,3-b]indol-4-yl)piperazin-1-yl)ethanol 96d

Summenformel:

C₁₇H₂₀N₄O

Molmasse:

296,37 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 7** mit 2,5 g (19,20 mmol, 13 eq.) 2-(Piperazin-1-yl)ethanol umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 19 h) und säulenchromatografisch an Kieselgel mit EE : MeOH 50 : 50 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 170 mg (0,57 mmol, 39 %) leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 214-218 °C

R_f: [EE : MeOH 50 : 50 v/v] 0,55

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,51 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-OH); 2,73 (br, 4H, 2 x CH₂-N); 3,20 (br, 4H, 2 x CH₂-N); 3,55 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-OH); 4,52 (br, 1H, OH); 6,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-3); 7,21 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-6); 7,36 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H, H-7); 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-8); 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-5); 8,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-2); 11,73 (s, 1H, H-9).

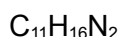
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 50,5 (s, 2 x CH₂-N); 53,7 (s, 2 x CH₂-N); 59,2 (s, CH₂-CH₂-OH); 60,9 (s, CH₂-CH₂-OH); 104,4 (t, C-3); 106,5 (q, C-4a); 111,4 (t, C-8); 119,8 (t, C-6); 120,1 (q, C-4b); 122,9 (t, C-5); 125,4 (t, C-7); 138,3 (q, C-8a); 147,6 (t, C-2); 154,0 (q, C-9a); 154,8 (q, C-4).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3413 (br, NH-Valenz); 3230 (m, Aryl-CH-Valenz); 3066 (m, Aryl-CH-Valenz); 2942 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2825 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1586 (s, C=C-Valenz); 1466 (m, C=C-Valenz); 1455 (m, C=C-Valenz); 810 (m, CH-Def.); 740 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 296 (41, M⁺); 278 (2, M⁺-H₂O); 265 (100, M⁺-CH₃O); 250 (20, M⁺-C₂H₆O); 181 (8, M⁺-C₈H₅N); 168 (15, C₁₁H₈N₂⁺); 140 (18, C₉H₄N₂⁺).

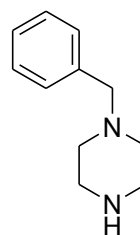
1-Benzylpiperazin 99²²²

Summenformel:



Molmasse:

176,26 g/mol



Ansatz. Zu einer Suspension von 28,5 g (86,14 mmol, 6 eq.) Piperazin **97** in 120 ml abs. THF wurden unter Rühren 6,3 ml (7,0 g, 55,00 mmol, 1 eq.) Benzylchlorid **98** mit einer Spritze langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 3 h zum Rückfluss erhitzt, wobei sich allmählich ein weißer Feststoff abschied. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch filtriert und der Filterkuchen mehrmals mit THF und EE gewaschen. Das Filtrat wurde mit den Waschlösungen vereinigt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 50 ml CH₂Cl₂ wiederaufgenommen und in 100 ml Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit 10 ml ges. NaCl-Lösung versetzt und mit 10 %iger Kaliumhydroxidlösung alkalisiert (pH 12). Die Phasen wurden getrennt, und die wäss. Phase wurde erst zweimal mit jeweils 50 ml CH₂Cl₂, dann zweimal mit jeweils 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit MeOH : EE 2 : 1 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 6,89 g (39,07 mmol, 71 %) gelbliches Öl

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 1,93 (br, 1H, NH); 2,22 (br, 4H, 2 x CH₂-N); 2,63 (t, J = 4,8 Hz; 4H, 2 x CH₂-N); 3,38 (s, 2H, Ph-CH₂); 7,16-7,21 (m, 1H, H-4'); 7,22-7,29 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' & 6'-H).

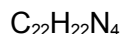
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 45,5 (s, 2 x CH₂-N); 54,0 (s, 2 x CH₂-N); 62,8 (s, Ph-CH₂); 126,6 (t, C-4'); 127,9 (t, C-2' & C-6'); 128,6 (t, C-3' & C-5'); 138,1 (q, C-1').

IR: (NaCl-Scheiben) ν (cm⁻¹) = 3280 (br, NH-Valenz); 3028 (m, Aryl-CH-Valenz); 2940 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2808 (s, Alkyl-CH-Valenz); 1494 (m, C=C-Valenz); 1454 (m, C=C-Valenz).

MS: [ESI-positiv] m/z = 177,5 [M+H]⁺

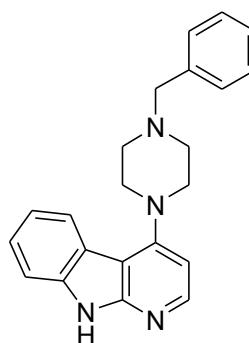
4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indol 100

Summenformel:



Molmasse:

342,44 g/mol



Ansatz. Es wurden 500 mg (2,47 mmol, 1 eq.) **82** mit 7,1 g **99** (24,7 mmol, 10 eq.) gemäß **AAV 7** umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 24 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel erst mit EE, dann mit EE : MeOH 50 : 50 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 486 mg (1,42 mmol, 58 %) leicht beigefarbener Feststoff

Schmp.: 196-201 °C

R_f: [EE : MeOH 50 : 50 v/v] 0,76

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,68 (br, 4H, 2 x CH₂-N); 3,21 (br, 4H, 2 x CH₂-N); 3,58 (s, 2H, Ph-CH₂); 6,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-3); 7,16-7,39 (m, 7H, 5 x H im Phenylring, H-6 & H-7); 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, H-8); 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, H-5); 8,20 (d, *J* = 5,5 Hz, H-2); 11,69 (br, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 49,9 (s, 2 x CH₂-N); 52,6 (s, 2 x CH₂-N); 62,1 (s, Ph-CH₂); 104,0 (t, C-3); 105,9 (q, C-4a); 110,8 (t, C-8); 119,3 (t, C-6); 119,5 (q, C-4b); 122,4 (t, C-5); 125,0 (t, C-7); 127,0 (t, C-4'); 128,2 (t, C-3' & C-5'); 128,9 (t, C-2' & C-6'); 137,8 (t, C-8a); 138,0 (q, C-1'); 147,2 (t, C-2); 153,5 (q, C-9a); 154,4 (q, C-4).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3435 (br, NH-Valenz); 3142 (m, Aryl-CH-Valenz); 3062 (w, Aryl-CH-Valenz); 2933 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2822 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1584 (s, C=C-Valenz); 1514 (s, C=C-Valenz); 1455 (m, C=C-Valenz); 740 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 342 (100, M⁺); 327 (18, M⁺-NH); 314 (3, M⁺-CH₂N); 91 (16, C₇H₇⁺); 65 (3, C₅H₅⁺).

EA: ber.: C: 77,16; H: 6,48; N: 16,36
gef.: C: 76,56; H: 6,56; N: 15,92

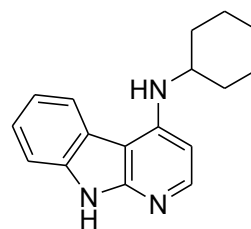
N-Cyclohexyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 103

Summenformel:

C₁₇H₁₉N₃

Molmasse:

265,35 g/mol



Ansatz: Es wurden 300 mg (1,48 mmol) **82** gemäß **AAV 7** mit 3 ml (2,6 g, 26,21 mmol, 18 eq.) Cyclohexylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: Rückfluss, 48 h). Das Produkt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 25 : 75 (v/v) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 54 mg (0,20 mmol, 14 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 217-220 °C

R_f: [Cyc : EE 25 : 75 v/v] 0,27

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 1,13-1,17 (m, 1H, 1 x Alkyl-CH); 1,33-1,57 (m, 4H, 4 x Alkyl-CH); 1,60-1,69 (m, 1H, 1 x Alkyl-CH); 1,72-1,82 (m, 2H, 2 x Alkyl-CH); 1,98-2,06 (m, 1H, 1 x Alkyl-CH); 3,49-3,61 (m, 1H, (CH₂)₂-CH-NH); 5,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H, (CH₂)₂-CH-NH); 6,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H, H-3); 7,14 (ddd, J = 7,9 Hz, J = 7,1 Hz, J = 0,8 Hz, 1H, H-6); 7,14 (ddd, J = 7,8 Hz, J = 7,3 Hz, J = 0,7 Hz, 1H, H-7); 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-8); 8,00 (d, J = 5,8 Hz, 1H, H-2); 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-5); 11,40 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 25,4 (s, 2 x CH₂); 26,0 (s, CH₂); 32,9 (s, 2 x CH₂); 51,5 (t, (CH₂)₂-CH-NH); 98,2 (t, C-3); 100,6 (q, C-4a); 110,7 (t, C-8); 119,1 (t, C-6); 121,0 (q, C-4b); 121,7 (t, C-5); 124,3 (t, C-7); 137,3 (q, C-8a); 147,5 (t, C-2); 149,1 (q, C-4); 153,6 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3441 (br, NH-Valenz); 3239 (m, Aryl-CH-Valenz); 3144 (m, Aryl-CH-Valenz); 3073 (m, Aryl-CH-Valenz); 2928 (s, Alkyl-CH-Valenz); 2853 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2760 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1598 (s, C=C-Valenz); 1513 (s, C=C-Valenz); 1456 (s, C=C-Valenz); 795 (m, CH-Def.); 732 (m, CH-Def.).

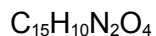
MS: [EI] m/z = 265 (86, M⁺); 236 (3, M⁺-C₂H₅); 222 (100, M⁺-C₃H₇); 208 (15, M⁺-C₄H₉); 183 (35, M⁺-C₆H₁₀); 167 (6, M⁺-C₆H₁₂N); 128 (3, C₉H₆N⁺); 155 (12, C₉H₅N₃⁺); 140 (9, C₉H₄N₂⁺).

EA: ber.: C: 76,95; H: 7,22; N: 15,84

gef.: C: 76,45; H: 7,35; N: 15,19

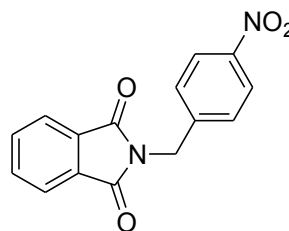
2-(4-Nitrobenzyl)isoindolin-1,3-dion 105

Summenformel:



Molmasse:

282,25 g/mol



Ansatz: Zu einer Suspension von 20 g (92,58 mmol, 1 eq.) 4-Nitrobenzylbromid **104** und 17,7 g (120,35 mmol, 1,3 eq.) Phthalimid in 150 ml abs. DMF wurden unter Rühren 16,6 g (120,35 mmol, 1,3 eq.) Kaliumcarbonat gegeben. Das Gemisch wurde 5 d unter Argonatmosphäre bei RT gerührt, wobei es sich erst magentafarben, dann kirschrot färbte. Der Ansatz wurde in 300 ml Wasser gegossen und es wurde 15 min bei RT gerührt, dann wurde der entstandene Niederschlag über einen Büchnertrichter filtriert, mehrfach gründlich mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 14,5 g (51,37 mmol, 55 %) leicht orangefarbener Feststoff

Schmp.: 167-170 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,43

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 4,90 (s, 2H, CH₂); 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,83-7,94 (m, 4H, 4 x H im Phthalimidring); 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-3' & H-5').

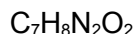
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 40,3 (s, CH₂); 123,1 (t, C-3' & C-5'); 123,5 (t, C-4 & C-7); 128,4 (t, C-2' & C-6'); 131,4 (q, C-3a & C-7a); 134,5 (t, C-5 & C-6); 144,1 (q, C-1'); 146,7 (q, C-4'); 167,4 (q, 2 x C=O).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3076 (w, Aryl-CH-Valenz); 2944 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1715 (s, C=O-Valenz); 1513 (s, NO-Valenz); 1607 (m, C=C-Valenz); 1345 (s, NO-Valenz); 945 (m, CH-Def.); 726 (m, CH-Def.)

MS: [EI] *m/z* = 282 (100, M⁺); 265 (53, M⁺-OH); 254 (4, M⁺-CO); 235 (35, M⁺-HNO₂); 218 (6, C₁₅H₈NO⁺); 160 (9, C₉H₆NO₂⁺); 130 (16, C₈H₄NO⁺); 89 (9, C₇H₅⁺); 76 (14, C₆H₄⁺).

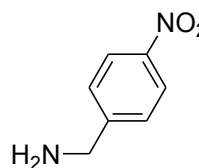
4-Nitrobenzylamin 106

Summenformel:



Molmasse:

152,15 g/mol



(in Anlehnung an die Methode von ANDREWS²²³)

Ansatz: Zu einer Suspension von 7 g (24,80 mmol, 1 eq.) **105** in 300 ml EtOH wurden unter Rühren 5,5 ml (5,3 g 105,33 mmol, 4,2 eq.) Hydrazin Hydrat getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 20 h unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 500 ml Wasser resuspendiert. Das Gemisch wurde mit Essigsäure angesäuert und 15 min bei RT gerührt, dann wurde vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde auf dem Eisbad abgekühlt und unter Rühren durch portionsweise Zugabe von festem NaOH auf pH 12 eingestellt. Die trübe Lösung wurde in zwei gleich große Aliquote geteilt und beide wurden dreimal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 3,05 g (20,05 mmol, 81 %) rötliches Öl, das im Kühlschrank allmählich fest wird

Schmp.: ~RT

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 1,75 (s, 2H, NH₂); 3,92 (s, 2H, CH₂); 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-2 & H-6); 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-3 & H-5).

¹³C-NMR: [100 MHz, CDCl₃] δ (ppm) = 45,7 (s, CH₂); 123,6 (t, C-3 & C-5); 127,7 (t, C-2 & C-6); 146,9 (q, C-4); 150,5 (q, C-1).

MS: [EI] m/z = 151 (26, M-H⁺); 136 (16, M-NH₂⁺); 106 (100, M-NO₂⁺); 89 (37, C₇H₅⁺).

7.1.4.13. Synthese der 6-substituierten 1-Aza-9-oxafluorene und α -Carboline

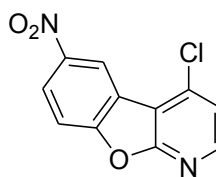
4-Chlor-6-nitrobenzofuro[2,3-b]pyridin 114a

Summenformel:



Molmasse:

248,62 g/mol



Ansatz: 10 ml roter, rauchender Salpetersäure wurden in einem 50 ml-Rundkolben auf dem Eisbad abgekühlt. Dann wurden unter Rühren langsam portionsweise 2,5 g (12,27 mmol) **61** zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 2 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde das Gemisch auf Eis gegossen und es wurden 40 ml Wasser zugegeben. Nach 30 min wurde der ausgefallene Feststoff über einen Büchnertrichter abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend *in vacuo* über P₂O₅ getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Isopropanol/EE umkristallisiert.

Ausbeute: 1,29 g (5,19 mmol, 42 %) weißer Feststoff

Schmp.: 189-193 °C

R_f: [Cyc : EE 80 : 20 v/v] 0,48

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H, H-3); 8,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H-8); 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H, H-2); 8,54 (dd, J = 9,1 Hz, J = 2,5 Hz, 1H, H-7); 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 113,2 (t, C-8); 113,8 (q, C-4a); 118,0 (t, C-3); 121,2 (s, C-5); 121,3 (q, C-4b); 124,7 (t, C-7); 138,6 (q, C-4); 143,8 (q, C-6); 148,6 (t, C-2); 156,5 (q, C-8a); 163,6 (q, C-9a).

IR: (ATR) ν (cm⁻¹) = 3097 (w, Aryl-CH-Valenz); 2925 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2856 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1606 (m, C=C-Valenz); 1586 (m, C=C-Valenz); 1526 (s, NO-Valenz); 1347 (s, NO-Valenz); 793 (m, CH-Def.); 750 (m, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 248 (100, M⁺); 202 (39, M⁺-NO₂); 167 (8, C₁₁H₅NO⁺).

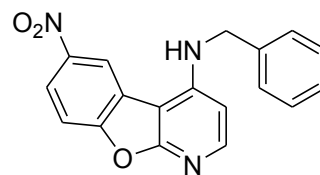
N-Benzyl-6-nitrobenzofuro[2,3-b]pyridin-4-amin 115a

Summenformel:

C₁₈H₁₃N₃O₃

Molmasse:

319,31 g/mol



Ansatz: Es wurden 250 mg (1,01 mmol) **114a** gemäß **AAV 7** mit 1,1 ml (1,08 g, 10,1 mmol, 10 eq.) frisch destilliertem Benzylamin umgesetzt und säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 60 : 40 (v/v) als Eluent gereingt. Das so erhaltene intensiv gelb gefärbte Produkt (176 mg, 0,55 mmol, 54 %) wurde aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 101 mg (0,32 mmol, 31 %) gelbe Kristalle

Schmp.: 225-228 °C

R_f: [Cyc : EE 60 : 40 v/v] 0,67

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 4,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 6,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H-3); 7,15-7,47 (m, 5H, 5 x H im Benzylring), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H-8); 7,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H-2); 7,95 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-7); 9,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 46,3 (s, CH₂); 99,8 (q, C-4a); 103,1 (t, C-3); 112,0 (t, C-8); 117,9 (t, C-5); 122,3 (t, C-7); 123,6 (q, C-4b); 127,2 (t, C-2' & C-6'); 127,4 (t, C-4'); 128,9 (t, C-3' & C-5'); 139,1 (q, C-6); 144,2 (q, C-1'); 148,6 (t, C-2); 150,8 (q, C-4); 155,7 (q, C-8a); 165,5 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3432 (br, NH-Valenz); 3092 (w, Aryl-CH-Valenz); 1611 (s, C=C-Valenz); 1518 (m, C=C-Valenz); 1475 (m, C=C-Valenz); 1454 (m, C=C-Valenz); 1343 (s, NO-Valenz); 810 (m, CH-Def. 1,4-disubs. Aromat); 751 (m, CH-Def. monosubs. Aromat); 698 (m, CH-Def. monosubs. Aromat).

MS: [EI] *m/z* = 319 (53, M⁺); 272 (3, M⁺-HNO₂); 242 (1, M⁺-C₆H₅); 228 (1, M⁺-C₇H₇); 105 (2, C₇H₇N⁺); 91 (100, C₇H₇⁺); 65 (7, C₅H₅⁺).

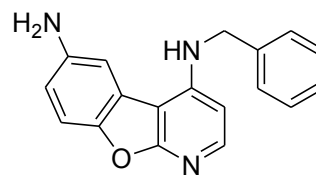
N⁴-Benzylbenzofuro[2,3-b]pyridin-4,6-diamin 116a

Summenformel:

C₁₈H₁₅N₃O

Molmasse:

289,33 g/mol



Ansatz: Zu einer Suspension von 225 mg (0,70 mmol, 1 eq.) **115a** in 15 ml 10 %iger Salzsäure wurden 800 mg (4,21 mmol, 6 eq.) Zinn(II)-chlorid gegeben. Das Gemisch wurde 75 min unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 25 ml Wasser gegossen und mit 10 M NaOH auf pH 12 gebracht. Die wäss. Lösung wurde fünfmal mit jeweils 25 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 171 mg (0,59 mmol, 84 %) gelbbrauner Feststoff

Schmp.: 216-223 °C

R_f: [Cyc : EE 50 : 50 v/v] 0,29

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 4,58 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 4,88 (br, 2H, NH₂); 6,36 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H-3); 6,71 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-7); 7,20 (m, 2H, H-3' & H-5'); 7,25-7,32 (m, 3H, H-4', NH & H-6); 7,37 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, H-5); 7,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 46,2 (s, CH₂); 101,3 (q, C-4a); 102,0 (t, C-3); 106,6 (t, C-5); 111,3 (t, C-7); 113,8 (t, C-8); 123,2 (t, C-4b); 127,3 (t, C-2' & C-6'); 127,3 (t, C-4'); 128,9 (t, C-3' & C-5'); 139,6 (q, C-1'); 145,0 (q, C-6); 145,1 (t, C-2); 146,9 (q, C-8a); 150,1 (q, C-4); 164,7 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3382 (s, NH-Valenz); 3236 (m, NH-Valenz); 3062 (w, Aryl-CH-Valenz); 3030 (w, Aryl-CH-Valenz); 2930 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2885 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2845 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1607 (s, NH-Def.); 1480 (s, C=C-Valenz); 799 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 289 (100, M⁺); 273 (3, M⁺-O o. -NH₂); 260 (2, M⁺-CNH₃); 212 (7, M⁺-C₆H₅); 198 (24, M⁺-C₇H₈); 184 (6, M⁺-C₇H₇N); 91 (70, C₇H₇⁺); 77 (2, C₅H₆⁺); 65 (5, C₅H₅⁺).

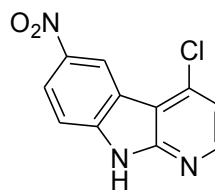
4-Chlor-6-nitro-9H-pyrido[2,3-b]indol 114b

Summenformel:



Molmasse:

247,64 g/mol



Ansatz: 15 ml rote, rauchende Salpetersäure wurden in einem 50-ml-Rundkolben vorgelegt und auf dem Eisbad abgekühlt. Anschließend wurden bei 0 °C unter Rühren 2,5 g (12,33 mmol) **82** portionsweise zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und der Ansatz 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis gegossen. Es wurden 50 ml Wasser zugegeben, dann wurde das Gemisch durch tropfenweise Zugabe von ges. Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen, dann wurde der ausgefallene Feststoff durch Filtrieren über einen Büchnertrichter isoliert, mit Wasser gewaschen, auf dem Büchnertrichter einige min lang trocken gesaugt und anschließend an der Luft getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus DMF umkristallisiert und anschließend über P₂O₅ im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,47 g (5,93 mmol, 48 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: >320 °C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 7,41 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-3); 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H-8); 8,35 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-7); 8,46 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-2); 9,00 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-5); 12,87 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 112,5 (t, C-8); 113,2 (t, C-5); 117,5 (t, C-7); 118,9 (t, C-3); 123,2 (q, C-4a); 131,0 (q, C-4b); 137,8 (q, C-4); 141,1 (q, C-8a); 143,0 (q, C-9a); 148,8 (t, C-2); 154,1 (q, C-6).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 1630 (m, NH-Def.); 1604 (m, C=C-Valenz); 1577 (m, C=C-Valenz); 1527 (m, NO-Valenz); 1490 (m, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 1341 (s, NO-Valenz); 796 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 247 (100, M⁺); 201 (39, M⁺-NO₂); 174 (20, C₉H₃ClN₂⁺); 166 (39, C₁₁H₆N₂⁺).

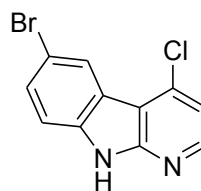
6-Brom-4-chlor-9H-pyrido[2,3-b]indol 124

Summenformel:



Molmasse:

281,54 g/mol



Ansatz: Zu einer Lösung von 1 g (4,93 mmol, 1 eq.) **82** in 30 ml Eisessig wurden unter Rühren 300 μl (942 mg, 4,93 mmol, 1,2 eq.) elementares Brom getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 24 h bei RT gerührt. Dann wurde es vorsichtig in 50 ml 1 M Natriumthiosulfatlösung gegeben. Das Gemisch wurde auf dem Eisbad abgekühlt, durch tropfenweise Zugabe von konz. Ammoniaklösung alkalisiert, dreimal mit jeweils 50 ml CHCl_3 und dreimal mit jeweils 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 952 mg (3,38 mmol, 69 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 200-208 °C (Zersetzung)

R_f: [Cyc : EE 75 : 25 v/v] 0,43

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO- d_6] δ (ppm) = 7,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H, H-3); 8,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-8); 8,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-7); 8,39 (s, 1H, H-5); 8,40 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO- d_6] δ (ppm) = 111,6 (q, C-4a); 111,7 (q, C-6); 113,5 (t, C-8); 115,8 (t, C-3); 120,6 (q, C-4b); 124,2 (t, C-5); 129,6 (t, C-7); 136,8 (q, C-4); 137,4 (q, C-8a); 147,3 (t, C-2); 152,6 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm^{-1}) = 3436 (br, NH-Valenz); 3224 (m, Aryl-CH-Valenz); 3137 (m, Aryl-CH-Valenz); 3074 (m, Aryl-CH-Valenz); 1619 (m, NH-Def.); 1585 (s, C=C-Valenz); 1566 (s, C=C-Valenz); 1456 (s, C=C-Valenz); 750 (m, CH-Def.); 643 (m, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 282 (100, M^+); 245 (4, $\text{M}^+\text{-Cl}$); 219 (8, $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrN}_2^+$); 202 (90, $\text{M}^+\text{-Br}$); 174 (16, $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}^+$); 166 (41, $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2^+$); 113 (14, $\text{C}_8\text{H}_3\text{N}^+$); 87 (11, $\text{C}_3\text{H}_2\text{ClN}^+$).

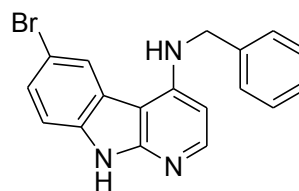
N-Benzyl-6-brom-9H-pyrido[2,3-b]indol-4-amin 121

Summenformel:

C₁₈H₁₄BrN₃

Molmasse:

352,23 g/mol



Ansatz: Es wurden 900 mg (4,93 mmol, 1 eq.) **124** gemäß **AAV 7** mit 10 ml (9,8 g, 91,46 mmol, 18,5 eq.) Benzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen: 140 °C, 20 h), säulenchromatografisch an Kieselgel mit Cyc : EE 20 : 80 (v/v) als Eluent gereinigt und anschließend aus Diethylether/EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 330 mg (0,94 mmol, 19 %) weißer Feststoff

Schmp.: 295-303 °C (Zersetzung)

R_f: [EE] 0,58

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 4,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂); 6,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3); 7,21 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, CH₂-NH); 7,24-7,34 (m, 3H, H-3', H-4' & H-5'); 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-8); 7,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-2' & H-6'); 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-7); 7,92 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2); 8,66 (s, 1H, H-5); 11,61 (s, 1H, H-9).

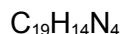
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 45,4 (s, CH₂); 98,0 (t, C-3); 99,4 (q, C-4a); 111,1 (t, C-8); 112,0 (t, C-6); 122,3 (t, C-5); 123,1 (t, C-7); 126,3 (q, C-4b); 126,6 (t, C-2', C-4' & C-6'); 128,2 (t, C-3' & C-5'); 135,6 (q, C-8a); 139,5 (q, C-1'); 147,5 (t, C-2); 149,1 (q, C-4); 153,2 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3453 (br, NH-Valenz); 3031 (w, Aryl-CH-Valenz); 2925 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2852 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1596 (s, C=C-Valenz); 1514 (m, C=C-Valenz); 1451 (m, C=C-Valenz); 876 (m, CH-Def.); 795 (m, CH-Def.)

MS: [EI] *m/z* = 351 (88, M⁺); 272 (27, M⁺-C₆H₇); 260 (4, M⁺-C₆H₇); 233 (8, C₉H₄BrN₃⁺); 194 (6, C₈H₅BrN⁺); 180 (2, C₁₁H₅N₃⁺); 167 (5, C₁₁H₇N₂⁺); 113 (2, C₈H₃N⁺); 91 (100, C₇H₇⁺); 77 (2, C₆H₅⁺); 65 (6, C₅H₅⁺).

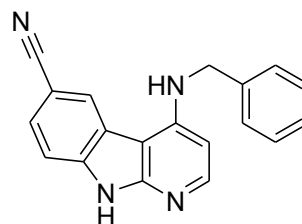
4-(Benzylamino)-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-carbonitril 123

Summenformel:



Molmasse:

298,34 g/mol



Ansatz: Eine Lösung von 500 mg (1,42 mmol, 1 eq.) **121** und 344 mg (3,83 mmol, 2,7 eq.) Kupfer(I)cyanid in 15 ml NMP wurde 7 h unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 100 ml EE gegossen. Diese Lösung wurde mit 50 ml 20 %iger Ammoniaklösung gewaschen und die Waschlösung viermal mit jeweils 50 ml EE reextrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der feste Rückstand wurde mit 50 ml Wasser gewaschen, über einen Büchnertrichter filtriert und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 370 mg (1,24 mmol, 87 %) ockerfarbener Feststoff

Schmp.: >320 °C

R_f: [EE] 0,55

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 4,64 (s, 2H, CH₂); 6,36 (s, 1H, H-3); 7,21 (t, J = 6,5 Hz, 1H, CH₂-NH); 7,26-7,34 (m, 3H, H-3', H-4' & H-5'); 7,36-7,45 (m, 3H, H-2', H-6' & H-8); 7,71 (s, 1H, H-2); 8,02 (br, H-5); 11,96 (s, 1H, H-9).

Die Aufnahme eines ¹³C-NMR-Spektrums gelang wegen der geringen Löslichkeit der Substanz in den zur Verfügung stehenden deuterierten Lösungsmitteln nicht.

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3417 (br, NH-Valenz); 3029 (w, Aryl-CH-Valenz); 2927 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2852 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2219 (m, CN-Valenz); 1596 (s, C=C-Valenz); 1518 (m, C=C-Valenz); 1488 (m, C=C-Valenz); 898 (m, CH-Def.); 799 (m, CH-Def.); 738 (m, CH-Def.).

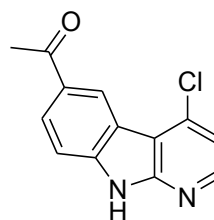
1-(4-Chlor-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl)ethanon 128

Summenformel:

C₁₃H₉ClN₂O

Molmasse:

244,68 g/mol



Ansatz: Eine Suspension von 3 g (14,80 mmol, 1 eq.) **82** und 8,88 g (66,62 mmol, 4,5 eq.) Aluminiumtrichlorid in 75 ml abs. CH₂Cl₂ wurde auf dem Eisbad abgekühlt. Anschließend wurden unter Rühren 2,1 ml (2,32 g, 29,61 mmol, 2 eq.) Acetylchlorid mit einer Spritze langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 4 h unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz auf dem Eisbad abgekühlt und es wurden unter Rühren langsam 120 ml Wasser zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 15 min bei RT gerührt, dann wurde der ausgefallene Feststoff über einen Büchnertrichter filtriert, mit Wasser gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 3,122 g (12,76 mmol, 86 %) leicht gelblicher Feststoff

Schmp.: 297-302 °C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 2,65 (s, 3H, CH₃); 7,38 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-3); 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-8); 8,13 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H, H-7); 8,42 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-2); 8,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H-5); 12,58 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 27,2 (p, CH₃); 111,8 (t, C-8); 113,4 (q, C-4a); 116,9 (t, C-3); 119,3 (q, C-4b); 123,7 (t, C-5); 128,1 (t, C-7); 129,9 (q, C-6); 137,3 (q, C-4); 142,2 (q, C-8a); 147,8 (t, C-2); 153,8 (q, C-9a); 197,0 (q, C=O).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3435 (br, NH-Valenz); 3209 (m, Aryl-CH-Valenz); 3124 (m, Aryl-CH-Valenz); 3004 (m, Aryl-CH-Valenz); 2959 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2836 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2769 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1671 (s, C=O-Valenz); 1574 (s, C=C-Valenz); 1299 (s, C=C-Def.); 1218 (s, C=C-Def.); 967 (m, CH-Def.); 890 (m, CH-Def.); 734 (m, CH-Def.); 584 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 244 (40, M⁺); 229 (100, M⁺-CH₃); 201 (39, M⁺-C₂H₃O); 174 (11, C₁₀H₅ClN⁺); 166 (21, C₁₁H₆N₂⁺); 114 (4, C₇H₂N₂⁺); 87 (3, C₃H₂ClN⁺).

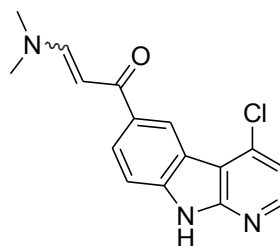
1-(4-Chlor-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on 129

Summenformel:



Molmasse:

299,75 g/mol



Ansatz: 7 ml (6,23 g, 52,28 mmol, 25,5 eq.) DMF-DMA wurden in einem 25-ml-Rundkolben vorgelegt. Unter Rühren wurden 500 mg (2,04 mmol, 1 eq.) **128** zugegen. Anschließend wurde das Gemisch unter Argonmosphäre 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen begann ein dunkelbrauner Feststoff auszufallen. Durch die Zugabe von 40 ml Diethylether wurde die Fällung vervollständigt und der Feststoff nach 30 min durch Filtrieren über einen Büchnertrichter isoliert und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 275 mg dunkelbrauner Feststoff

Schmp.: >320 °C

Die Aufnahme von ^1H - und ^{13}C -Spektren gelang wegen der geringen Löslichkeit der Substanz in den zur Verfügung stehenden deuterierten Lösungsmitteln nicht.

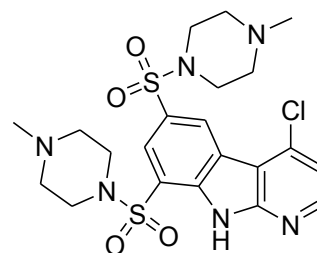
4-Chlor-6,8-bis(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol 144

Summenformel:



Molmasse:

526,12 g/mol



Ansatz: 500 mg (2,47 mmol, 1 eq.) **82** wurden mit 1,5 ml (2,6 g 22,21 mmol, 9 eq.) Chlorsulfonsäure versetzt und anschließend unter Argonatmosphäre 6 h auf 110-120 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die überschüssige Chlorsulfonsäure durch vorsichtige Zugabe von zerstoßenem Eis hydrolysiert, der ausgefallene Feststoff über einen Büchnertrichter filtriert, in 25 ml THF resuspendiert und unter Rühren mit 6,8 ml (6,2 g, 61,69 mmol, 25 eq.) 1-Methylpiperazin versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 2,5 h bei RT gerührt, dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde nach 24 h abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 234 mg (0,44 mmol, 18 %) weißer Feststoff

Schmp.: 120-123 °C

R_f: [EE : MeOH 80 : 20 v/v] 0,13

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,09 (s, 3H, CH₃); 2,12 (s, 3H, CH₃); 2,34 (m, 4H, 2 x CH₂); 2,38 (m, 4H, 2 x CH₂); 3,00 (m, 4H, 2 x CH₂); 3,16 (m, 4H, 2 x CH₂); 7,58 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-3); 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-7); 8,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-2); 8,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-5); 12,05 (s, 1H, H-9).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 2941 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2851 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2800 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1624 (m, NH-Def.); 1589 (s, C=C-Valenz); 1456 (s, C=C-Valenz); 1354 (m, Sulfonamid); 1165 (s, Sulfonamid); 951 (m, CH-Def.); 861 (m, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 526 (6, M⁺); 462 (2, C₂₀H₂₄N₅O₄S₂⁺); 456 (9, C₁₈H₁₆ClN₄O₄S₂⁺); 433 (2, C₁₉H₂₁N₄O₄S₂⁺); 298 (2, C₁₁H₆ClN₂O₂S₂⁺); 205 (1, C₁₀H₈NO₂S⁺); 99 (100, C₅H₁₁N₂⁺); 70 (9, C₄H₈N⁺).

EA: ber.: C: 47,86; H: 5,16; Cl: 6,73; N: 15,95; S: 12,17
gef.: C: 47,79; H: 5,17 ; Cl: 6,95; N: 15,41; S: 11,64

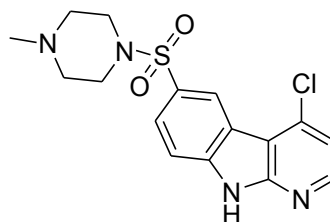
4-Chlor-6-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol 145a

Summenformel:

C₁₆H₁₇ClN₄O₂S

Molmasse:

364,85 g/mol



Ansatz: Es wurden 500 mg (2,47 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 9** mit 1,5 ml (2,625 g, 59,14 mmol, 24 eq.) Chlorsulfonsäure und 2,7 ml (2,474 g, 24,70 mmol, 10 eq.) 1-Methylpiperazin umgesetzt.

Ausbeute: 332 mg (0,91 mmol, 37 %) weißer Feststoff

Schmp.: 259-262 °C

R_f: [EE : MeOH 50 : 50 v/v] 0,54

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,07 (s, 3H, CH₃); 2,33 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H, 2 x CH₂-N-CH₃); 2,89 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H, 2 x CH₂-N-SO₂); 7,42 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-3); 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-8); 7,85 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-7); 8,46 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-2), 8,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-5); H-9 nicht detektiert.

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 45,1 (p, CH₃); 45,7 (s, 2 x CH₂-N); 53,4 (s, 2 x CH₂-N); 112,1 (t, C-8); 112,2 (q, C-4a); 116,5 (t, C-3); 118,6 (q, C-4b); 122,2 (t, C-5); 126,2 (t, C-7); 126,3 (q, C-6); 137,1 (q, C-4); 141,1 (q, C-8a); 147,9 (t, C-2); 153,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3435 (br, NH-Valenz); 2941 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2852 (w, Alkyl-CH-Valenz); 2804 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1624 (m, NH-Def.); 1596 (s, C=C-Valenz); 1570 (m, C=C-Valenz); 1456 (s, C=C-Valenz); 1306 (s, Sulfonamid); 1153 (s, Sulfonamid); 947 (m, CH-Def.); 742 (s, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 364 (4, M⁺); 201 (5, M-C₅H₁₁N₂O₂S⁺); 174 (4, C₁₀H₅ClN⁺); 166 (4, C₁₁H₆N₂⁺); 99 (100, C₅H₁₁N₂⁺); 70 (8, C₄H₈N⁺); 56 (23, C₃H₆N⁺).

EA: ber.: C: 52,67; H: 4,70; Cl: 9,72; N: 15,36; S: 8,79

gef.: C: 52,23; H: 4,68; Cl: 9,75; N: 15,16; S: 8,37

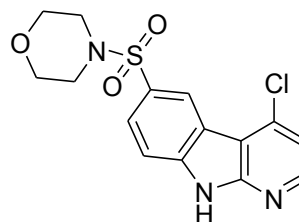
4-(4-Chlor-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-ylsulfonyl)morpholin 145b

Summenformel:

C₁₅H₁₄ClN₃O₃S

Molmasse:

351,81 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,94 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 9** mit 1,5 ml (2,625 g, 59,14 mmol, 12 eq.) Chlorsulfonsäure und 4,3 ml (4,304 g, 49,40 mmol, 10 eq.) Morpholin umgesetzt.

Ausbeute: 602 mg (1,71 mmol, 35 %) beigefarbener Feststoff

Schmp.: 285-292 °C

R_f: [EE] 0,51

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 2,87 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H, 2 x CH₂-N); 3,60 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H, 2 x CH₂-O); 7,42 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-3); 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-8); 7,86 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-7); 8,46 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, H-2), 8,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-5); 12,21 (s, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 45,9 (s, 2 x CH₂-N); 65,2 (s, 2 x CH₂-O); 112,1 (t, C-8); 112,2 (q, C-4a); 116,5 (t, C-3); 118,7 (q, C-4b); 122,4 (t, C-5); 125,7 (q, C-6); 126,2 (t, C-7); 137,1 (q, C-4); 141,2 (q, C-8a); 148,0 (t, C-2); 153,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3428 (br, NH-Valenz); 3208 (m, Aryl-CH-Valenz); 3128 (m, Aryl-CH-Valenz); 2963 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2897 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2860 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1624 (m, NH-Def.); 1598 (s, C=C-Valenz); 1570 (s, C=C-Valenz); 1455 (s, C=C-Valenz); 1306 (s, Sulfonamid); 1160 (s, Sulfonamid); 1114 (s, CH-Valenz); 943 (s, CH-Def.); 742 (s, CH-Def.); 560 (s, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 351 (24, M⁺); 265 (21, M⁺-C₅H₁₁N₂O₂S); 216 (19, C₉H₁₄NO₃S⁺); 201 (51, M⁺-C₇H₃ClN₂); 174 (14, C₁₀H₅ClN⁺); 166 (26, C₁₁H₆N₂⁺); 86 (100, C₄H₈NO⁺); 56 (30, C₃H₄O⁺).

EA: ber.: C: 51,21; H: 4,01; Cl: 10,08; N: 11,94; S: 9,11

gef.: C: 51,06; H: 4,10; Cl: 10,18; N: 11,77; S: 8,51

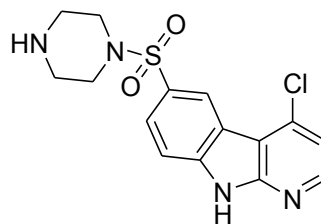
4-Chlor-6-(piperazin-1-ylsulfonyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol 145c

Summenformel:

C₁₅H₁₅ClN₄O₂S

Molmasse:

350,82 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,94 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 9** mit 1,5 ml (2,625 g, 59,14 mmol, 12 eq.) und 4,254 g (49,40 mmol, 10 eq.) Piperazin umgesetzt.

Ausbeute: 789 mg (2,25 mmol, 50 %) leicht beigefarbener Feststoff

Schmp.: >320 °C

R_f: [EE : MeOH 50 : 50 v/v] 0,29

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,68-2,75 (m, 4H, 2 x CH₂-NH); 2,78-2,84 (m, 4H, 2 x CH₂-N-SO₂); 3,06 (br, 1H, NH); 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H, H-3); 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-8); 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-8); 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H, H-2); 8,62 (s, 1H, H-5), H-9 nicht detektiert.

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 44,6 (s, 2 x CH₂-NH); 46,7 (s, 2 x CH₂-N-SO₂); 112,0 (t, C-8); 112,2 (q, C-4a); 116,5 (t, C-3); 118,6 (q, C-4b); 122,2 (t, C-5); 126,2 (q, C-6); 126,3 (t, C-7); 137,1 (q, C-4); 141,0 (q, C-8a); 147,9 (t, C-2); 153 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3323 (br, NH-Valenz); 3121 (m, Aryl-CH-Valenz); 2949 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2856 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2743 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1624 (m, NH-Def.); 1596 (s, C=C-Valenz); 1570 (s, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 1306 (s, Sulfonamid); 1159 (s, Sulfonamid); 945 (m, C-Cl-Valenz); 740 (s, CH-Def.).

MS: [EI] m/z = 350 (4, M⁺); 265 (1, M⁺-C₄H₉N₂); 201 (8, M⁺-C₄H₉N₂O₂S); 174 (3, M⁺-C₄H₅ClN₂); 166 (6, C₁₁H₆N₂⁺); 85 (100, C₄H₉N₂⁺); 56 (26, C₃H₆N⁺).

EA: ber.: C: 51,35; H: 4,31; Cl: 10,11; N: 15,97; S: 9,14

gef.: C: 50,80; H: 3,97; Cl: 10,30; N: 15,05; S: 9,15

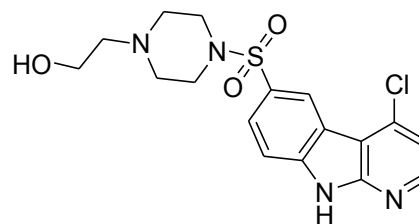
2-(4-(4-Chlor-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-ylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethanol 145d

Summenformel:

C₁₇H₁₉ClN₄O₃S

Molmasse:

394,88 g/mol



Ansatz: Es wurde 1 g (4,94 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 9** mit 1,5 ml (2,625 g, 59,14 mmol, 12 eq.) und ml (g, mmol, 10 eq.) 2-Hydroxyethylpiperazin umgesetzt.

Ausbeute: 941 mg (2,38 mmol, 48 %) leicht beigefarbener Feststoff

Schmp.: 213-215 °C

R_f: [EE : MeOH 50 : 50 v/v] 0,66

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 2,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-OH); 2,44-2,50 (m, 4H, 2 x CH₂-N-CH₂-CH₂-OH); 2,84-2,95 (m, 4H, 2 x CH₂-N-SO₂); 3,28-3,40 (m, 2H, CH₂-OH); 4,29 (br, 1H, OH); 7,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, H-3); 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-8); 7,87 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H, H-7); 8,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, H-2); 8,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, H-5); 12,59 (br, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) = 45,9 (s, 2 x CH₂-N-SO₂); 51,9 (s, 2 x CH₂-N-CH₂-CH₂-OH); 58,3 (s, N-CH₂-CH₂-OH); 59,4 (s, N-CH₂-CH₂-OH); 112,1 (t, C-8); 112,2 (q, C-4a); 116,5 (t, C-3); 118,6 (q, C-4b); 122,3 (t, C-5); 125,9 (q, C-6); 126,2 (t, C-7); 137,1 (q, C-4); 141,1 (q, C-8a); 147,9 (t, C-2); 153,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3430 (br, NH-Valenz); 2947 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2822 (m, Alkyl-CH-Valenz); 1624 (m, NH-Def.); 1596 (m, C=C-Valenz); 1569 (m, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 1306 (s, Sulfonamid); 1161 (s, Sulfonamid); 743 (s, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 394 (6, M⁺); 363 (82, M⁺-CH₄O); 265 (6, M⁺-C₆H₁₃N₂O); 201 (36, M⁺-C₆H₁₃N₂O₃S); 166 (18, C₁₁H₆N₂⁺); 129 (100, C₆H₁₃N₂O⁺); 111 (2, C₆H₁₁N₂⁺); 70 (11, C₄H₈N⁺).

EA: ber.: C: 51,71; H: 4,85; Cl: 8,98; N: 14,19; S: 8,12

gef.: C: 50,44; H: 5,00; Cl: 8,55; N: 13,59; S: 8,50

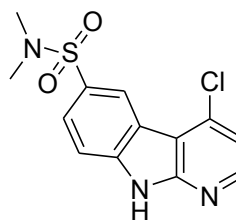
4-Chlor-N,N-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-sulfonamid 145e

Summenformel:

C₁₃H₁₂ClN₃O₂S

Molmasse:

309,77 g/mol



Ansatz: Es wurden 750 mg (3,70 mmol, 1 eq.) **82** gemäß **AAV 9** mit 1,5 ml (2,625 g, 59,14 mmol, 18 eq.) und 5,4 ml (37,00 mmol, 10 eq.) 40 %iger wäss. Dimethylaminlösung umgesetzt.

Ausbeute: 500 mg (1,61 mmol, 44 %) leicht rosafarbener Feststoff

Schmp.: 312-314 °C

R_f: [EE] 0,55

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 2,63 (s, 6H, 2 x CH₃); 7,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, H-3); 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-8); 7,90 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-7); 8,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, H-2); 8,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-5); 12,74 (br, 1H, H-9).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d⁶] δ (ppm) = 37,6 (p, 2 x CH₃); 112,1 (t, C-8); 112,2 (q, C-4a); 116,5 (t, C-3); 118,6 (q, C-4b); 122,2 (t, C-5); 126,1 (q, C-6); 126,2 (t, C-7); 137,1 (q, C-4); 140,9 (q, C-8a); 147,9 (t, C-2); 153,1 (q, C-9a).

IR: (KBr) ν (cm⁻¹) = 3436 (br, NH-Valenz); 3212 (m, Aryl-CH-Valenz); 3128 (m, Aryl-CH-Valenz); 3009 (m, Aryl-CH-Valenz); 2963 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2875 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2842 (m, Alkyl-CH-Valenz); 2771 (w, Alkyl-CH-Valenz); 1624 (m, NH-Def.); 1596 (m, C=C-Valenz); 1572 (m, C=C-Valenz); 1456 (m, C=C-Valenz); 1307 (m, Sulfonamid); 1156 (s, Sulfonamid); 953 (m, C-Cl-Valenz); 739 (s, CH-Def.).

MS: [EI] *m/z* = 309 (38, M⁺); 265 (38, M⁺-C₂H₆N); 249 (5, M⁺-C₂HCl); 201 (100, M⁺-C₂H₆NO₂S); 174 (15, C₁₀H₅ClN⁺); 166 (29, C₁₁H₆N₂⁺); 122 (4, C₃H₈NO₂S⁺).

EA: ber.: C: 50,40; H: 3,90; Cl: 11,44; N: 13,56; S: 10,35

gef.: C: 50,77; H: 3,81; Cl: 11,68; N: 13,27; S: 10,00

7.2. Biologischer Teil

7.2.1. Kinaseassay

Die kinaseinhibitorische Aktivität der synthetisierten Verbindungen wurde im radiometrischen ³³PanQinase®-Activity-Assay-System der *ProQinase GmbH* (Freiburg im Breisgau, www.proqinase.com) ermittelt. Die in dem Assay verwendeten acht Proteinkinasen CDK1/CycB, GSK-3 β , PDGFR- β , TIE-2, EGFR, IGF-1-R, VEGFR-2 und VEGFR-3 wurden über ein Baculovirus-Expressionssystem als rekombinante GST-Fusionsproteine in Sf9-Insektenzellen exprimiert und anschließend durch Affinitätschromatografie an GSH-Agarose (*Sigma*) gereinigt. Die Reinheit und Identität der Kinasen wurde durch SDS-PAGE mit anschließender Silberfärbung und Westernblot-Analysen mit spezifischen Antikörpern überprüft. Als Kinasesubstrate wurden die synthetischen Peptide RBER-CHKtide (für CDK1/CycB und GSK-3 β), Poly(Ala,Glu,Lys,Tyr)_{6:2:5:1} (für PDGFR- β), Poly(Glu,Tyr)_{4:1} (für TIE-2, EGFR, IGF-1-R, VEGFR-2 und VEGFR-3) verwendet. Von jeder der zu untersuchenden Verbindungen wurde eine 10 mM Stammlösung in DMSO hergestellt. Von dieser Lösung wurde durch serielles halblogarithmisches Verdünnen mit DMSO eine Reihe von zehn Lösungen im Konzentrationsbereich von 100 nM bis 10 mM hergestellt. 5 μ l dieser Lösungen wurden mit jeweils 45 μ l H₂O verdünnt, so dass eine Verdünnungsreihe mit Konzentrationen von 30 nM bis 10 mM (jeweils in 10 %iger wäss. DMSO-Lösung) erhalten wurde.

Zur Durchführung des Assays wurden jeweils 5 μ l einer solchen Testverbindungslösung sowie 20 μ l Standardpuffer, 5 μ l ATP-Lösung (in H₂O) und 20 μ l einer Substrat/Enzym-Lösung in die Vertiefungen von 96-well-FlashPlates™ (*Perkin Elmer/NEN*) gegeben. Das gesamte Reaktionsvolumen betrug damit 50 μ l. Die Reaktionsgemische enthielten jeweils HEPES-NaOH (60 mM, pH 7,5), MgCl₂ (3 mM), MnCl₂ (3 mM), Natriumorthovanadat (3 μ M), DTT (1,2 mM), PEG20000 (50 μ g/ml) und [γ -³³P]-ATP (15 μ M, ca. $8 \cdot 10^5$ cpm pro well). Die DMSO-Endkonzentration im Reaktionsgemisch betrug 1 %.

Die Lösungen wurden 80 min bei 30 °C inkubiert. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von H₃PO₄ (50 μ l, 2 % (v/v)) gestoppt. Die Lösung wurde abgesaugt und die Platten wurden zweimal mit jeweils 200 μ l NaCl-Lösung (0,9 % (v/v)) gewaschen. Die Inkorporation von ³³P_i in das Substrat wurde mit einem Microplate-Szintillationszähler (*Wallac MicroBeta*) bestimmt. Alle Assays wurden in einem *BeckmanCoulter/Sagian*-Automatiksystem ausgeführt. Aus den prozentualen Restaktivitäten, die für jede Konzentration erhalten wurden, wurden die IC₅₀-Werte mit Hilfe der Software Workflow 2.2.6.6 (*Quattro Research GmbH*) berechnet.

7.2.2. 60-Cell-Line-Screening

Das 60-Cell-Line-Screening des *Developmental Therapeutics Programs* (DTP) des *National Cancer Institutes* (NCI, Bethesda, MD, USA) ist in der Literatur im Detail beschrieben²²⁴, weswegen im Folgenden nur kurz der Versuchsablauf und die Berechnung der Ergebnisparameter dargestellt werden sollen: Die humanen Tumorzelllinien des Screeningsystems wurden in RPMI-1640-Medium kultiviert, das 5 % fetales Kälberserum und 2 mM L-Glutamin enthielt. Für ein Screening-Experiment wurden die Zellen mit jeweils 100 µl Medium in die Vertiefungen (wells) von 96-well-Mikrotiterplatten gegeben, so dass in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit der Zelllinien eine Belegungsdichte von 5000 - 40000 Zellen pro well erreicht wurde. Die Mikrotiterplatten wurden bei 37 °C und 100 % relativer Luftfeuchtigkeit unter 5 %iger CO₂-Atmosphäre inkubiert. Nach 24 h wurden zwei Platten pro Zelllinie mit Trichloressigsäure (TCA) *in situ* fixiert. Diese Proben dienten als Referenz für die Population jeder Zelllinie bei Zugabe der Testsubstanzen (T_z). Von den Testsubstanzen wurden Stammlösungen mit dem 400fachen der höchsten beabsichtigten Assaykonzentration in DMSO hergestellt und eingefroren. Vor Beginn des Versuchs wurde ein Aliquot der Testsubstanz-Stammlösung aufgetaut und mit dem Medium, das 50 µg/ml Gentamicin enthielt, auf das Doppelte der höchsten vorgesehenen Assaykonzentration verdünnt. Von dieser Lösung wurde eine Verdünnungsreihe mit den fünf Assaykonzentrationen im Bereich von 10 nM bis 100 µM und eine Kontrollprobe hergestellt und es wurden jeweils 100 µl dieser Lösungen in die entsprechenden wells der Mikrotiterplatten gegeben. Die Mikrotiterplatten wurden erneut für 48 h bei 37 °C und 100 % relativer Luftfeuchtigkeit unter 5 %iger CO₂-Atmosphäre inkubiert. Im Falle von adhärenenten Zellen wurden dann 50 µl 50 %iger (w/v) TCA zugegeben, um die Zellen *in situ* zu fixieren. Anschließend wurden die Platten für 60 min bei 4 °C inkubiert. Anschließend wurden der Überstand verworfen, die Zellen wurden fünfmal mit Leitungswasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Dann wurden in jedes well 100 µl einer 0,4 %igen (w/v) Sulforhodamin-B-Lösung in 1 %iger Essigsäure gegeben und die Platten wurden für 10 min bei RT inkubiert. Dann wurden die Platten einmal mit 1 %iger Essigsäure gewaschen, der in den wells verbliebene Farbstoff wurde durch Zugabe von 10 mM Tris-Puffer in Lösung gebracht und anschließend mit einem Plattenreader bei 515 nm spektrophotometrisch quantifiziert. Für Zellsuspensionen wurde im Wesentlichen dieselbe Methode verwandt, mit dem Unterschied, dass die Zellen durch die Zugabe von 50 µl 80 %iger TCA fixiert wurden. Für jede Zelllinie wurden sieben Messungen durchgeführt (je eine für die Referenzpopulation bei Zugabe der Testsubstanzen T_z, die Wachstumskontrolle in Abwesenheit der Testsubstanz C, und für die fünf Ansätze mit der Testsubstanz in der jeweiligen Konzentration T_i) und aus den damit erhaltenen Ergebnissen wurde für jede Konzentration der Testsubstanz die prozentuale Wachstumsrate G an Hand der folgenden beiden Formeln berechnet:

$$G = [(T_i - T_z)/(C - T_z)] \times 100 \quad \text{für } T_i \geq T_z$$

$$G = [(T_i - T_z)/T_z] \times 100 \quad \text{für } T_i < T_z$$

Anschließend wurden die drei Parameter GI_{50} (growth inhibition 50 %), TGI (total growth inhibition) und LC_{50} (lethal concentration 50 %) berechnet. Dabei beschreibt der GI_{50} -Wert diejenige Konzentration der Testsubstanz, die eine 50 %ige Reduzierung des Zellwachstums verursacht. Der TGI-Wert beschreibt diejenige Konzentration der Testsubstanz, die eine vollständige Hemmung des Zellwachstums bewirkt, und der LC_{50} -Wert beschreibt diejenige Konzentration der Testsubstanz, die eine Reduzierung der Ausgangszellmasse um 50 % bewirkt:

$$GI_{50}: [(T_i - T_z)/(C - T_z)] \times 100 = 50$$

$$TGI: T_i = T_z$$

$$LC_{50}: [(T_i - T_z)/T_z] \times 100 = -50$$

7.2.3. Fluorescence-Uptake-Assay

In den Versuchen wurden die Maus-T-Lymphomzelllinie NCI-L5178Y (PAR) und die aus ihr erzeugte MDR-Zelllinie L5178YvMDR (MDR) verwendet. L5178YvMDR ging aus NCI-L5178Y durch primäre Infektion mit dem pHa MDR/A Retrovirus und nachfolgende Selektion der MDR-transfizierten Zellen durch Zugabe von 60 ng/ml Colchicin zum Nährmedium hervor. Die gleichmäßige Expression von Pgp170 innerhalb der L5178YvMDR-Zelllinie wurde durch Inkubation mit dem monoklonalen Antikörper MRK-16-FITC und anschließende FACS-Analyse abgesichert. Beide Zelllinien wurden in modifiziertem McCoy's 5A Medium unter einer 5 %igen CO_2 -Atmosphäre bei 37 °C kultiviert.

Sowohl die PAR- als auch die MDR-Zellen wurden auf eine Zellzahl von 2×10^6 pro ml eingestellt. 0,5 ml dieser Suspensionen wurden in 24 für die Testreihe durchnummerierte Eppendorfgefäße gegeben. Die Gefäße 1 und 2 wurden mit PAR-Zellen, die übrigen mit MDR-Zellen befüllt. Den Proben 5-22 wurden die zum Erreichen der Zielkonzentrationen nötigen Volumina der Substanzstammlösungen zugegeben, zu Probe 23 wurde als Kontrolle das entsprechende Volumen DMSO ohne gelöste Substanz gegeben. Probe 4 wurde mit 5 μ l der Verapamil-Stammlösung versetzt und als Positivkontrolle verwendet. Nach einer Inkubationszeit von 10 min wurden zu den Proben 1 und 3-24 je 10 μ l der Rhodaminstammlösung gegeben. Probe 2 blieb als Vergleichswert für die Eigenfluoreszenz

der Zellen unbehandelt, die Proben 3 und 24 dienten als Vergleichswerte für ungehemmte, Probe 1 für vollständig unterdrückte P-gp-Aktivität. Nach 20 min Inkubationszeit bei 37 °C wurden die Zellen zweimal bei 2000 U/min zentrifugiert und mit PBS gewaschen: Nach dem zweiten Waschschrift wurden die Zellen in PBS resuspendiert, in FACS-Probenröhrchen überführt und in einem Becton-Dickinson-FACScanner analysiert. Für jede Probe wurden 104 Zellen vermessen und an Hand der Parameter SSC und FSC nur die gut erhaltenen Zellen erfasst. Aus den ermittelten Werten für die Fluoreszenz der Zellen wurde das Fluoreszenz-Aktivitätsverhältnis FAR nach folgender Formel ermittelt:

$$\text{FAR} = \frac{(\text{MDR}_{\text{behandelt}} - \text{MDR}_{\text{Kontrolle}})}{(\text{PAR}_{\text{behandelt}} - \text{PAR}_{\text{Kontrolle}})}$$

Anhang

Ergebnisse des Kinaseassays

	IC50 [µM]											
	CDK1/CycB			GSK-3-β			PDGFR-β			TIE2		
	1	2	MW	1	2	MW	1	2	MW	1	2	MW
40f	>100	---	---	>100	---	---	72,6	77,5	75,0	>100	96,8	>100
40m	>100	---	---	>100	---	---	57,7	88,2	72,9	32,7	24,4	28,5
40j	>100	---	---	>100	---	---	>100	>100	>100	23,7	28,8	26,3
40l	>100	---	---	>100	---	---	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40p	>100	---	---	>100	---	---	51,2	57,9	54,5	38,3	36,1	37,2
40q	>100	---	---	98,4	---	---	58,8	60,7	59,8	22,2	22,5	22,3
40a	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40b	>100	>100	>100	25,3	59,2	42,3	58,4	34,0	46,2	26,6	34,9	30,7
40u	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40t	19,6	18,4	19,0	>100	34,4	73,4	27,0	19,0	23,0	14,7	10,6	12,6
40s	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40r	10,6	10,5	10,6	13,8	13,2	13,5	17,1	24,6	20,9	19,1	17,4	18,3
40o	>100	75,8	>100	>100	36,3	>100	74,1	67,8	71,0	63,3	45,0	54,1
40n	12,9	21,7	17,3	11,7	10,5	11,1	28,4	53,3	40,9	28,8	34,9	31,9
40k	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40i	9,0	8,6	8,8	>100	>100	>100	45,8	41,5	43,6	9,37	9,77	9,57
68b	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
68f	13,1	>100	95,3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	18,2	14,6	16,4
68h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
68a	75,8	14,4	45,1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	40,9	40,9
68c	15,5	28,7	22,1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	15,4	15,6	15,5
89a	>100	42,9	42,9	>100	79,7	79,7	>100	>100	>100	46,1	26,7	36,4
	EGFR			IGF-1-R			VEGF-R2			VEGF-R3		
	1	2	MW	1	2	MW	1	2	MW	1	2	MW
40f	64,8	---	---	>100	>100	>100	88,9	>100	>100	75,1	93,8	84,5
40m	19,1	---	---	>100	76,0	88,6	34,1	36,2	35,1	33,4	25,3	29,4
40j	8,22	---	---	>100	>100	>100	14,9	16,0	15,5	>100	>100	>100
40l	23,6	---	---	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40p	10,7	---	---	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40q	12,8	---	---	>100	>100	>100	>100	>100	>100	84,0	84,5	84,2
40a	17,1	15,8	16,4	50,2	34,3	42,2	11,6	6,34	8,96	12,4	14,3	13,3
40b	14,3	18,9	16,6	25,3	40,0	32,6	5,46	5,55	5,50	6,16	7,55	6,86
40u	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40t	2,77	3,12	2,95	7,06	9,53	8,29	17,3	6,10	11,7	20,4	25,0	22,7
40s	5,20	>100	57,5	29,2	>100	94,5	8,38	>100	63,8	82,7	>100	>100
40r	4,40	10,3	7,34	26,4	25,8	26,1	>100	>100	>100	>100	69,1	91,5
40o	17,3	20,6	18,9	>100	>100	>100	44,3	59,0	51,6	99,3	>100	>100
40n	4,48	15,2	9,82	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40k	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40i	4,05	4,64	4,35	>100	98,5	98,5	28,9	18,9	23,9	43,5	36,1	39,8
68b	12,0	13,2	12,6	13,0	17,2	15,1	11,9	10,9	11,4	37,1	27,4	32,3
68f	9,81	15,1	12,4	5,85	10,9	8,39	4,56	>100	4,56	>100	69,1	69,1
68h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
68a	4,61	2,89	3,75	4,71	6,30	5,50	4,44	2,87	3,65	31,8	15,6	23,7
68c	4,33	4,99	4,66	36,3	44,5	40,4	2,31	2,28	2,30	49,5	50,1	49,8
89a	2,27	2,03	2,15	52,6	56,5	54,5	9,56	7,69	8,62	>100	>100	>100

Tab. 28: Ergebnisse des Kinaseassays I

* wurde nur einmal getestet

IC50 [μ M]												
	CDK1/CycB			GSK-3 β			PDGFR- β			TIE-2		
	1	2	MW	1	2	MW	1	2	MW	1	2	MW
68d	24,5	3,05	13,8	>100	50,0	50,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
68e	35,3	37,3	36,3	25,9	19,0	22,5	>100	>100	>100	>100	34,7	34,7
89b	7,23	20,1	13,64	10,3	69,0	39,7	9,72	8,43	9,07	3,84	4,09	3,97
89c	13,3	42,5	27,93	>100	>100	>100	13,3	4,86	9,07	1,79	1,67	1,73
89e	15,0	3,90	9,45	>100	>100	>100	3,43	3,71	3,57	1,78	1,67	1,73
89f	14,6	68,6	41,62	>100	>100	>100	22,0	4,7	13,4	4,59	3,98	4,29
89g	73,5	30,3	51,9	>100	>100	>100	>100	>100	>100	15,9	14,5	15,2
89i	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	9,44	18,0	13,71
89k	10,4	17,8	14,1	37,7	10,9	24,3	7,03	8,60	7,81	4,27	4,16	4,22
89l	16,5	10,6	13,5	21,7	>100	21,7	6,11	6,05	6,08	7,42	8,01	7,72
91a	59,8	>100	59,8	>100	>100	>100	15,1	20,8	17,9	100	>100	100
91b	>100	4,60	4,60	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
91e	68,4	>100	68,4	>100	75,2	75,2	49,5	45,8	47,6	>100	>100	>100
91f	24,1	23,3	23,7	23,5	27,5	25,5	47,4	34,1	40,7	>100	97,2	97,2
91g	13,8	33,1	23,4	39,5	37,7	38,6	4,75	3,34	4,05	1,95	1,81	1,88
91h	11,4	16,6	14,0	>100	20,0	20,0	6,29	5,96	6,12	18,9	23,1	21,0
91i	2,61	27,3	14,9	24,0	29,2	26,6	0,199	0,286	0,242	0,364	0,481	0,423
91j	7,74	17,0	12,3	>100	33,3	33,3	12,9	26,5	19,7	15,0	15,4	15,2
91l	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
91m	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
91n	81,0	48,2	64,6	36,8	35,2	36,0	36,8	23,7	30,2	13,2	38,7	25,9
96d	35,4	15,1	25,25	88,9	30,0	59,4	46,3	37,0	41,7	16,5	22,1	19,3
100	26,8	20,0	23,4	>100	>100	>100	10,2	10,2	10,2	8,90	8,40	8,65
121	4,72	4,84	4,78	9,99	>100	9,99	1,99	2,07	2,03	2,96	5,04	4,00
	EGFR			IGF-1-R			VEGF-R2			VEGF-R3		
	1	2	MW	1	2	MW	1	2	MW	1	2	MW
68d	1,30	1,56	1,43	1,00	1,05	1,03	>100	>100	>100	>100	>100	>100
68e	>100	>100	>100	5,81	2,26	4,03	>100	>100	>100	>100	>100	>100
89b	1,65	1,61	1,63	1,39	1,12	1,26	3,98	2,98	3,48	9,68	4,67	7,18
89c	1,18	1,40	1,29	1,10	0,941	1,02	1,75	2,72	2,24	2,24	1,98	2,11
89e	1,48	1,77	1,62	0,756	1,11	0,935	1,86	2,39	2,12	3,29	1,31	2,30
89f	0,346	0,370	0,358	1,29	1,16	1,22	0,585	0,536	0,560	3,01	1,68	2,34
89g	5,00	5,18	5,09	3,30	3,02	3,16	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
89i	16,1	11,4	13,7	20,7	27,1	23,9	16,4	12,1	14,3	4,99	2,89	3,94
89k	2,96	3,04	3,00	3,17	2,71	2,94	7,17	6,63	6,90	1,22	0,692	0,956
89l	0,142	0,078	0,110	5,63	5,15	5,39	1,53	1,16	1,35	0,044	0,029	0,036
91a	0,223	0,260	0,241	20,9	15,0	17,9	0,096	0,099	0,098	0,098	0,102	0,100
91b	38,2	9,05	23,6	>100	99,7	99,7	0,125	0,161	0,143	0,179	0,111	0,145
91e	0,033	0,051	0,042	7,8	13,8	10,8	0,288	0,249	0,268	0,487	0,434	0,461
91f	0,213	0,275	0,244	11,6	10,6	11,1	0,059	0,046	0,052	0,213	0,135	0,174
91g	0,029	0,017	0,023	1,36	3,41	2,38	0,130	0,121	0,126	0,229	0,248	0,238
91h	0,404	0,357	0,380	1,35	4,77	3,06	0,090	0,125	0,107	0,289	0,201	0,245
91i	0,185	0,204	0,194	16,0	16,2	16,1	0,004	0,004	0,004	0,011	0,007	0,009
91j	0,792	1,27	1,03	2,95	3,76	3,35	0,266	33,4	18,0	>100	38,8	38,8
91l	0,100	0,070	0,085	>100	>100	>100	0,042	0,040	0,041	0,200	0,100	0,150
91m	0,060	0,079	0,069	3,78	5,21	4,50	0,347	0,422	0,385	2,00	1,51	1,75
91n	0,120	1,29	1,25	6,74	4,9	5,82	3,88	5,28	4,58	6,03	6,86	6,44
96d	> 100	> 100	> 100	59,4	53,9	56,6	12,0	9,6	10,8	7,47	6,70	7,09
100	4,98	4,14	4,56	3,71	3,09	3,40	8,97	8,84	8,91	10,4	7,47	8,91
121	0,135	0,178	0,157	0,302	0,170	0,236	15,7	39,2	27,4	7,04	2,71	4,87

Tab. 29: Ergebnisse des Kinaseassays II

Ergebnisse des NCI-60-Cell-Line-Screenings

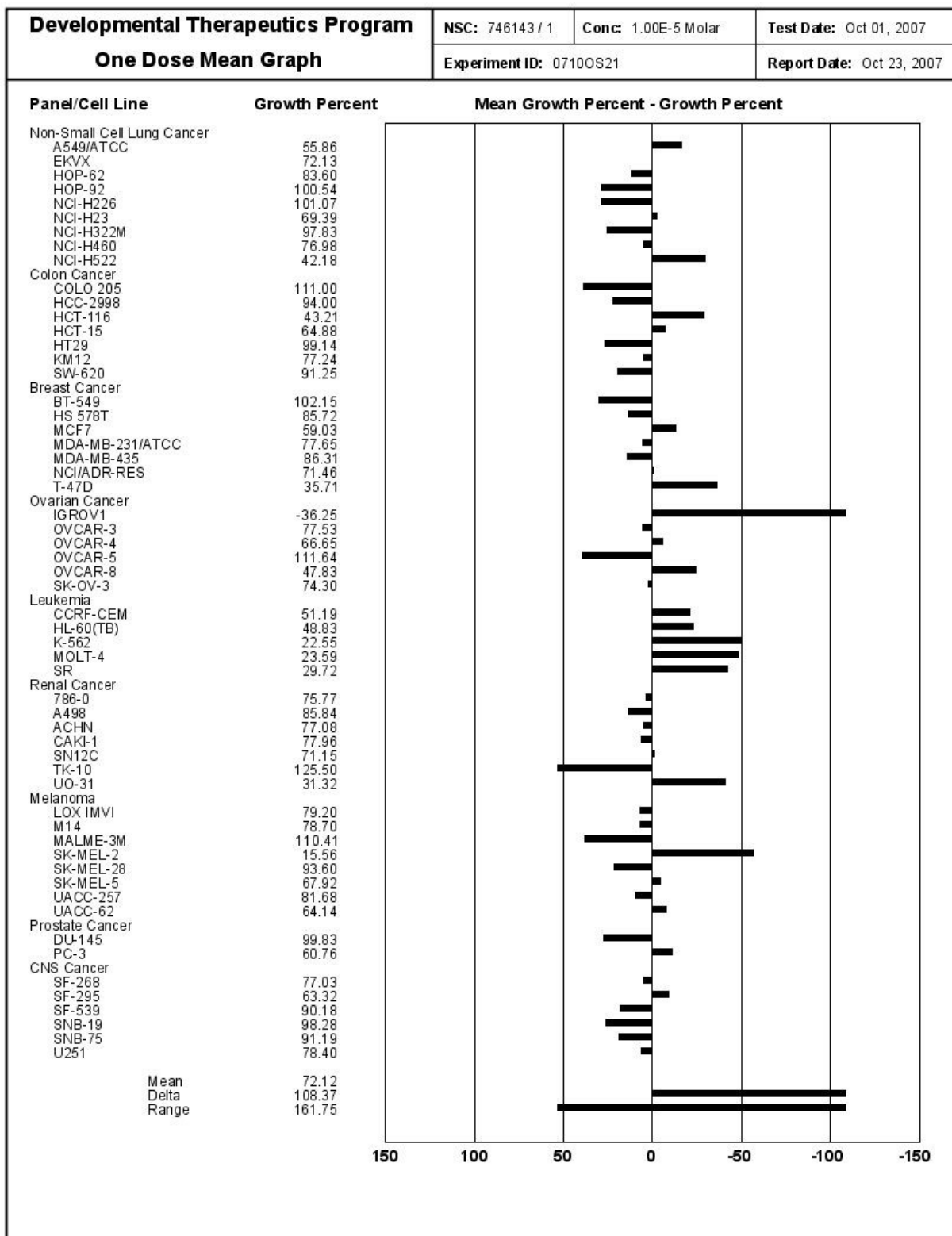


Abb. 109: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 40s

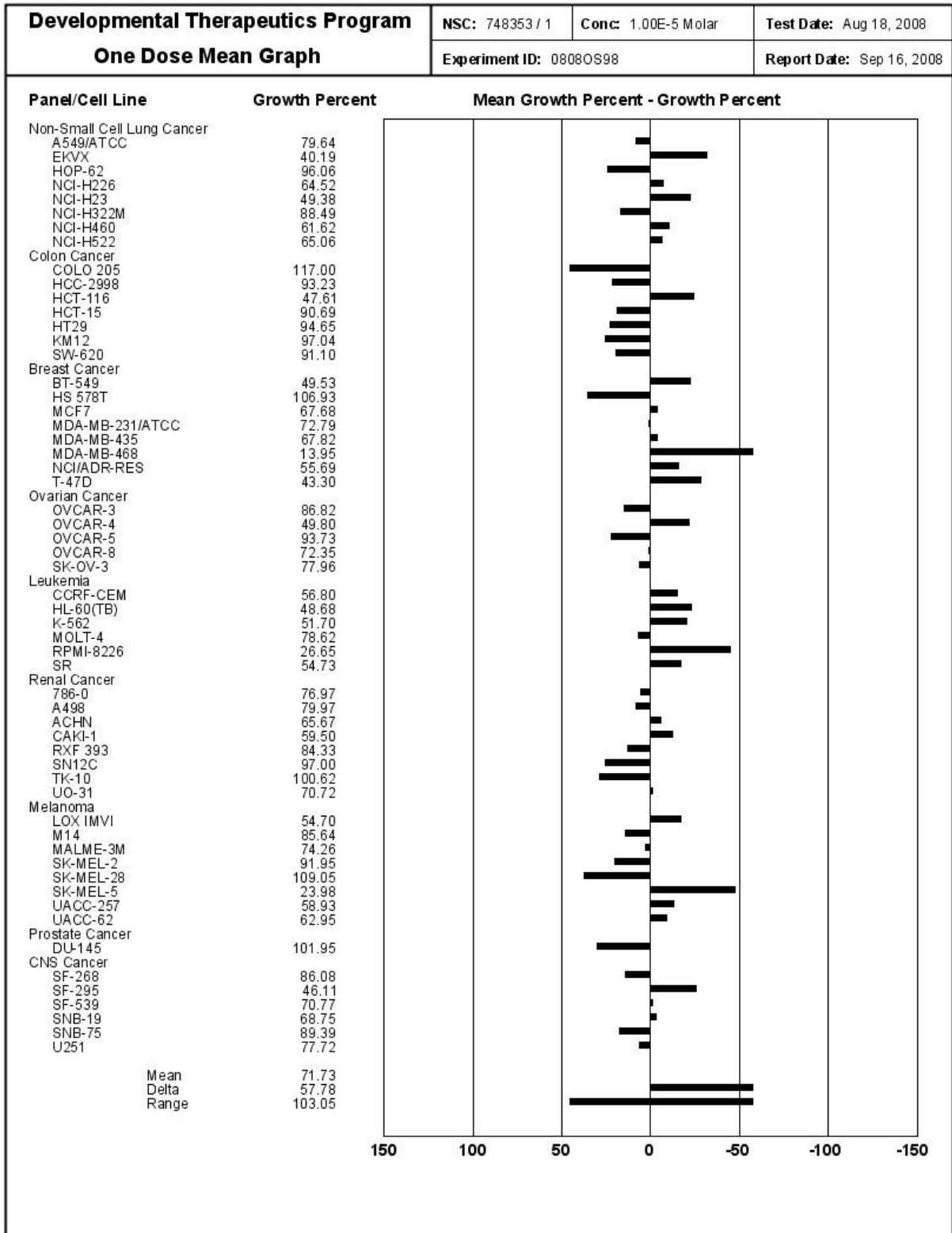


Abb. 110: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 68d

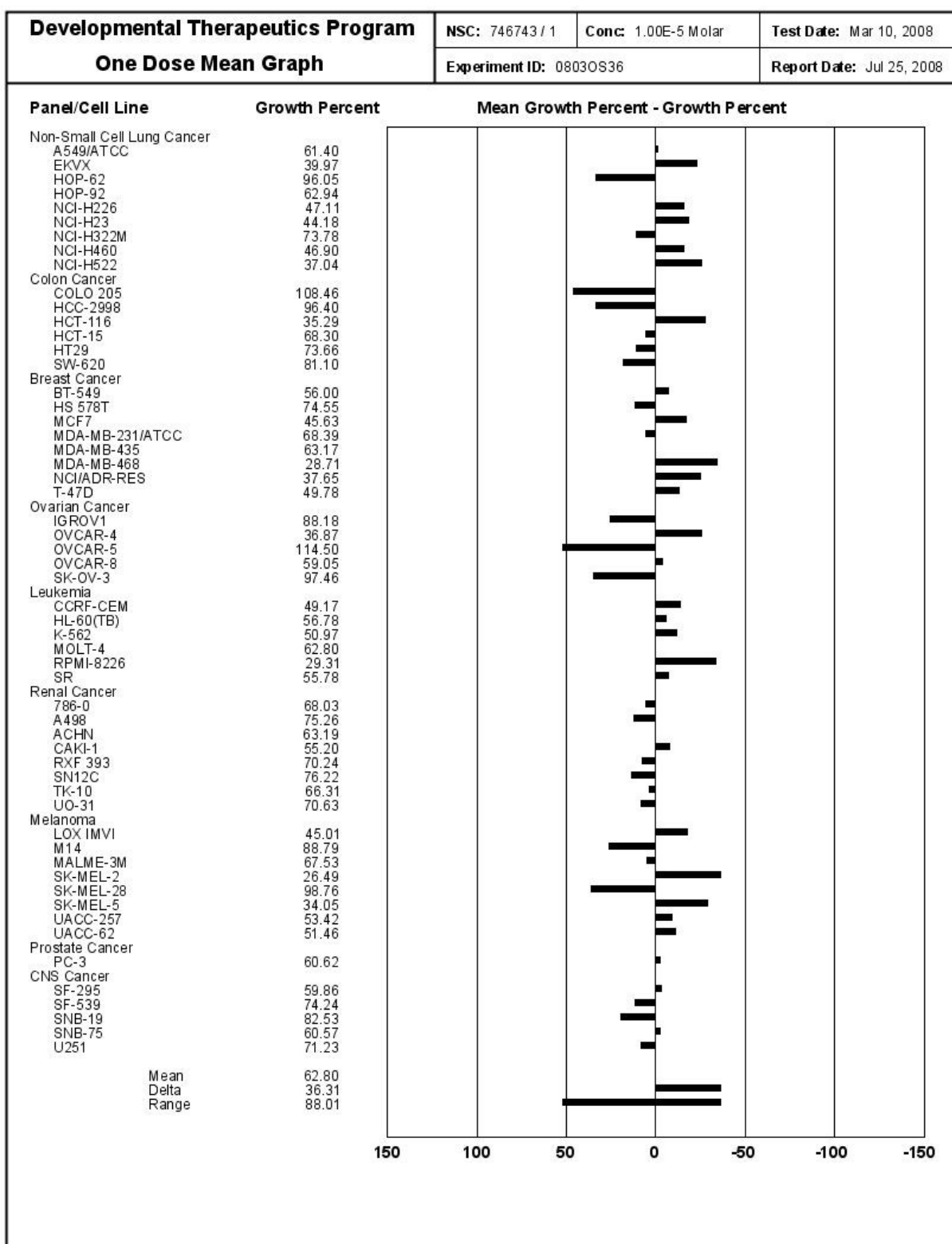


Abb. 111: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 68f

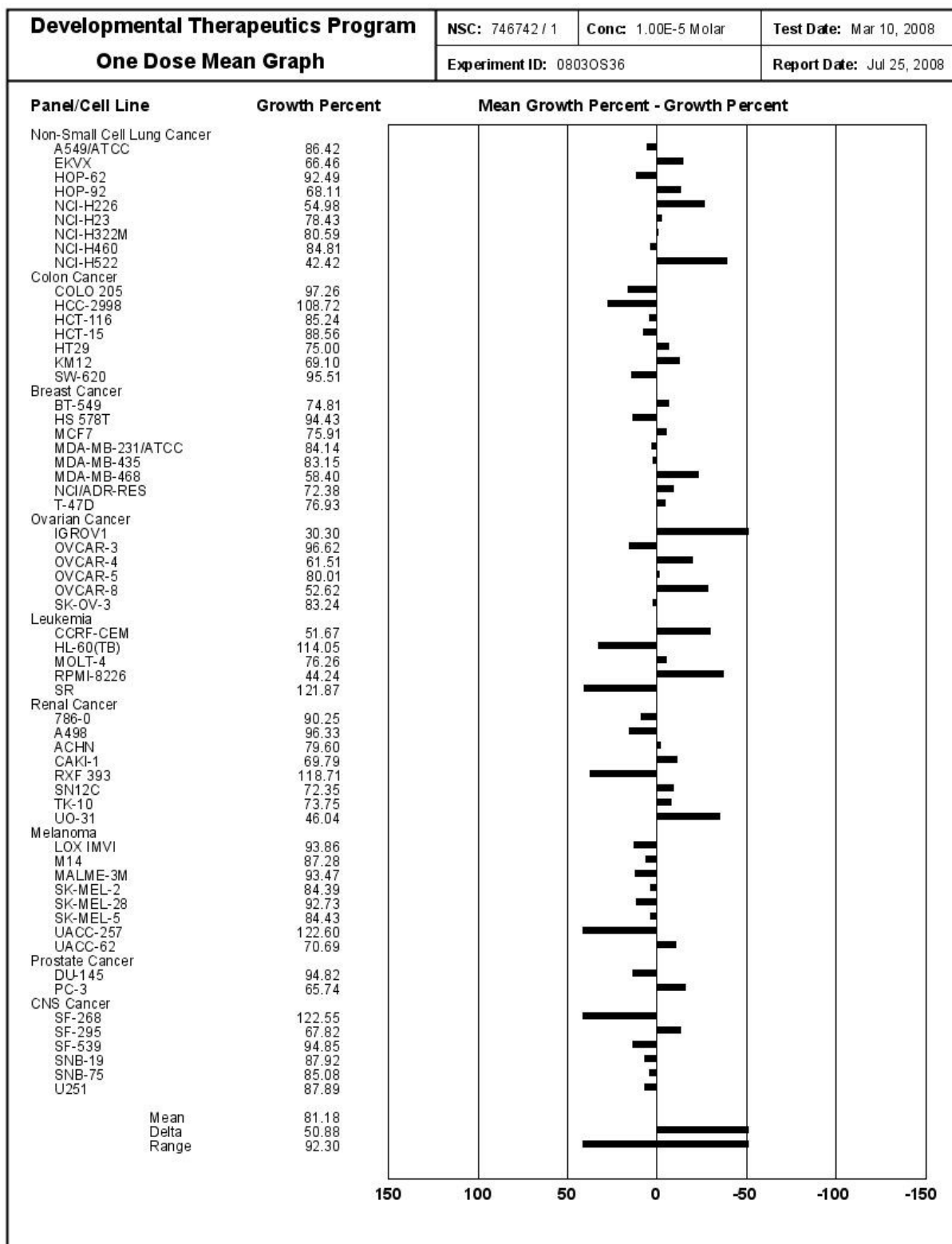


Abb. 112: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 89a

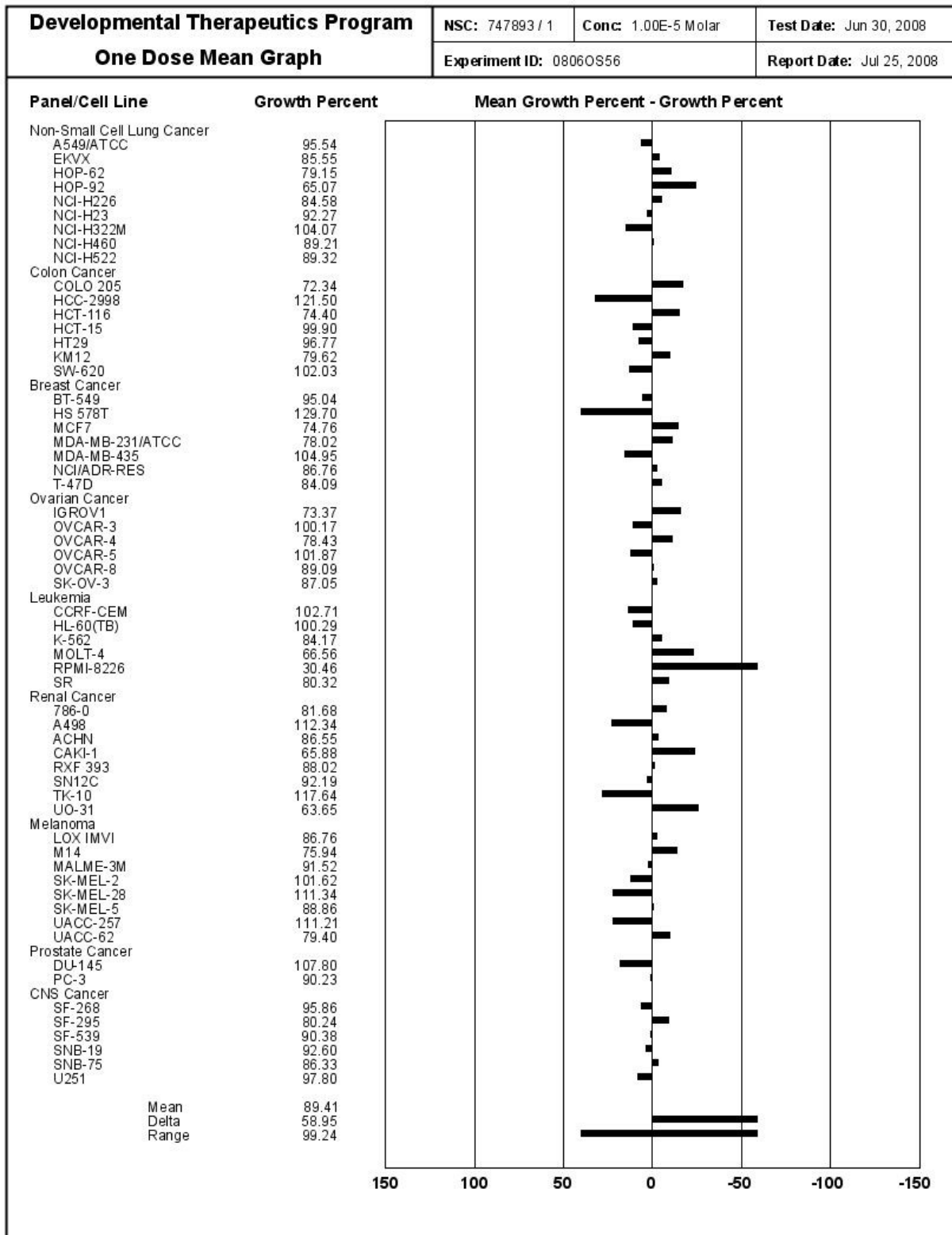


Abb. 113: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 89e

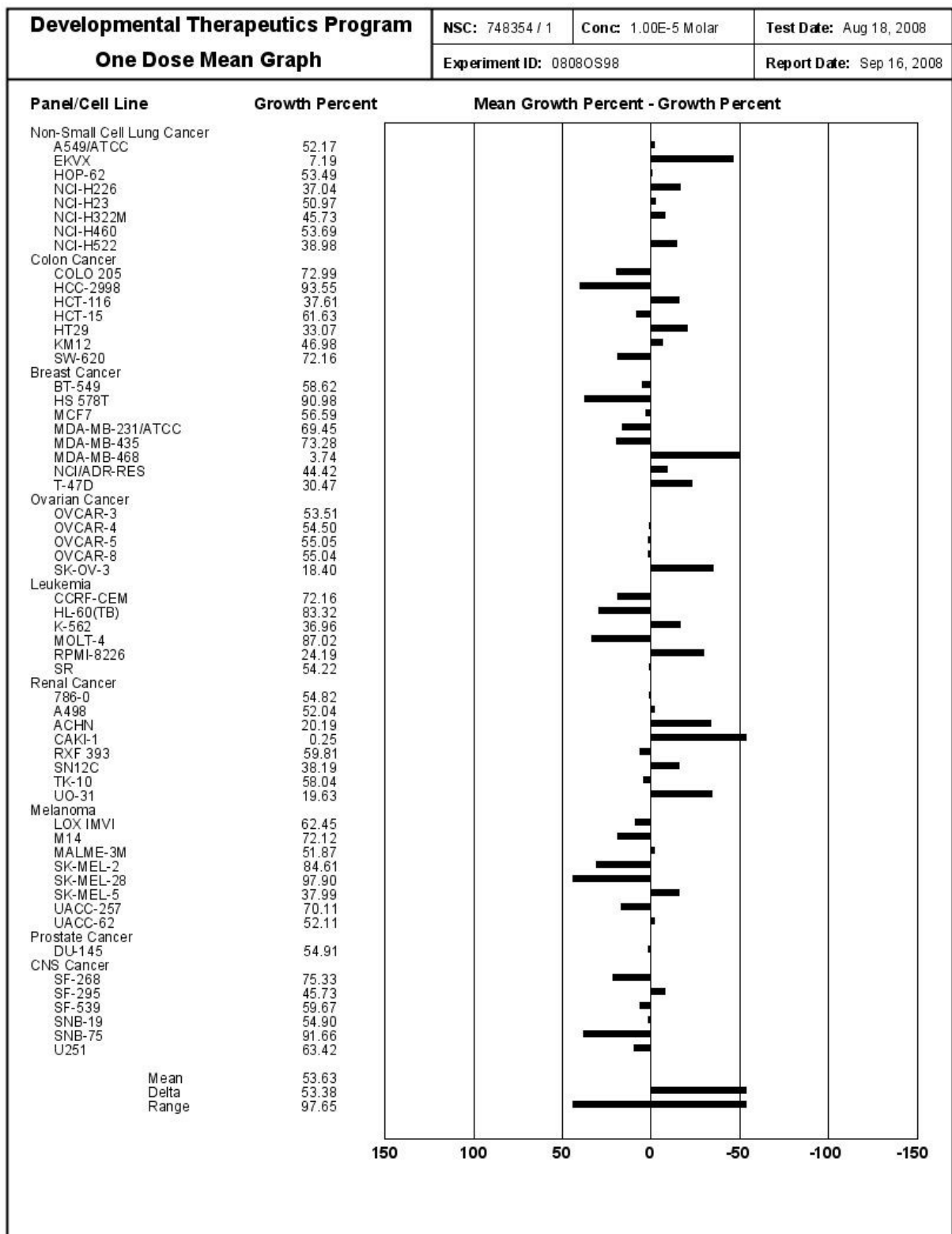


Abb. 114: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 891

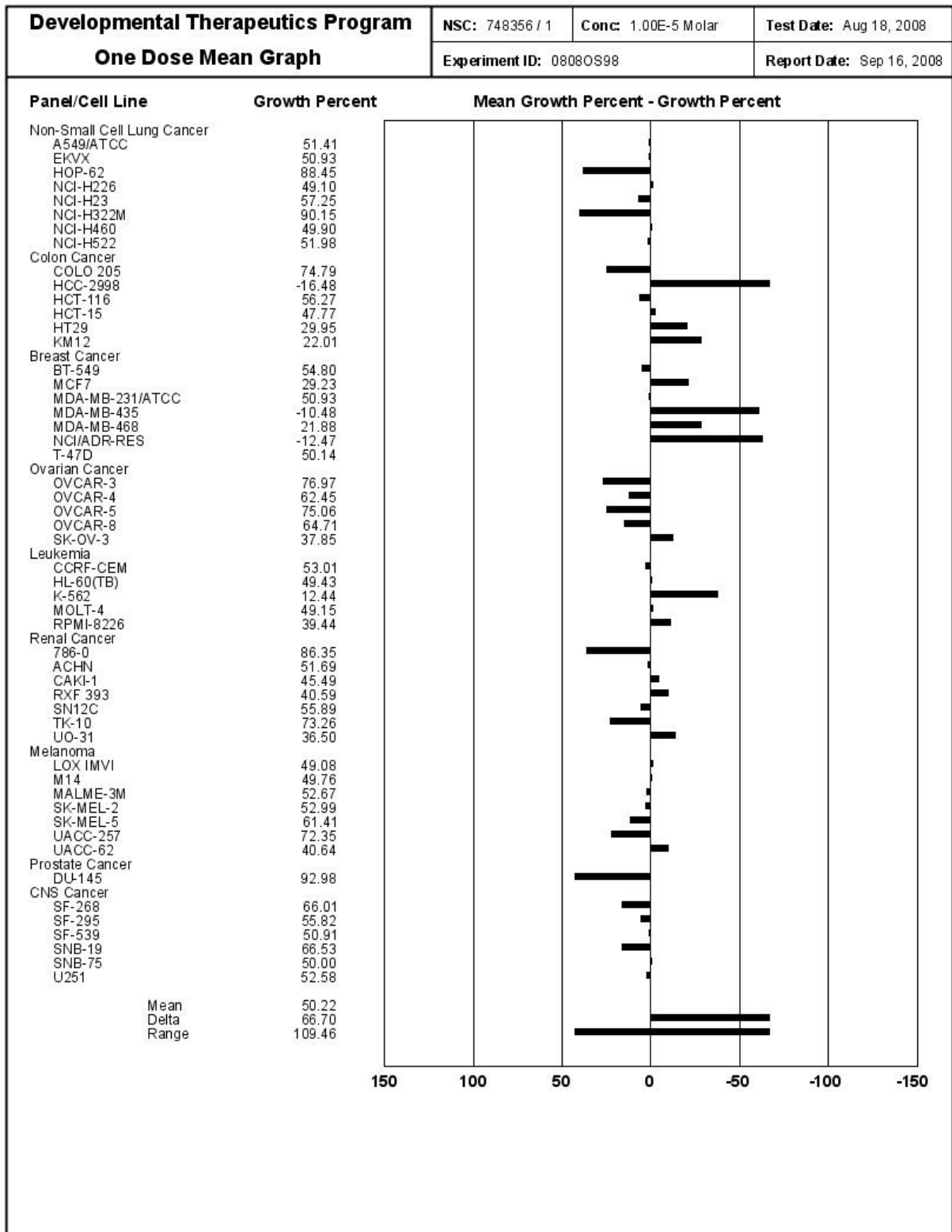


Abb. 115: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91b

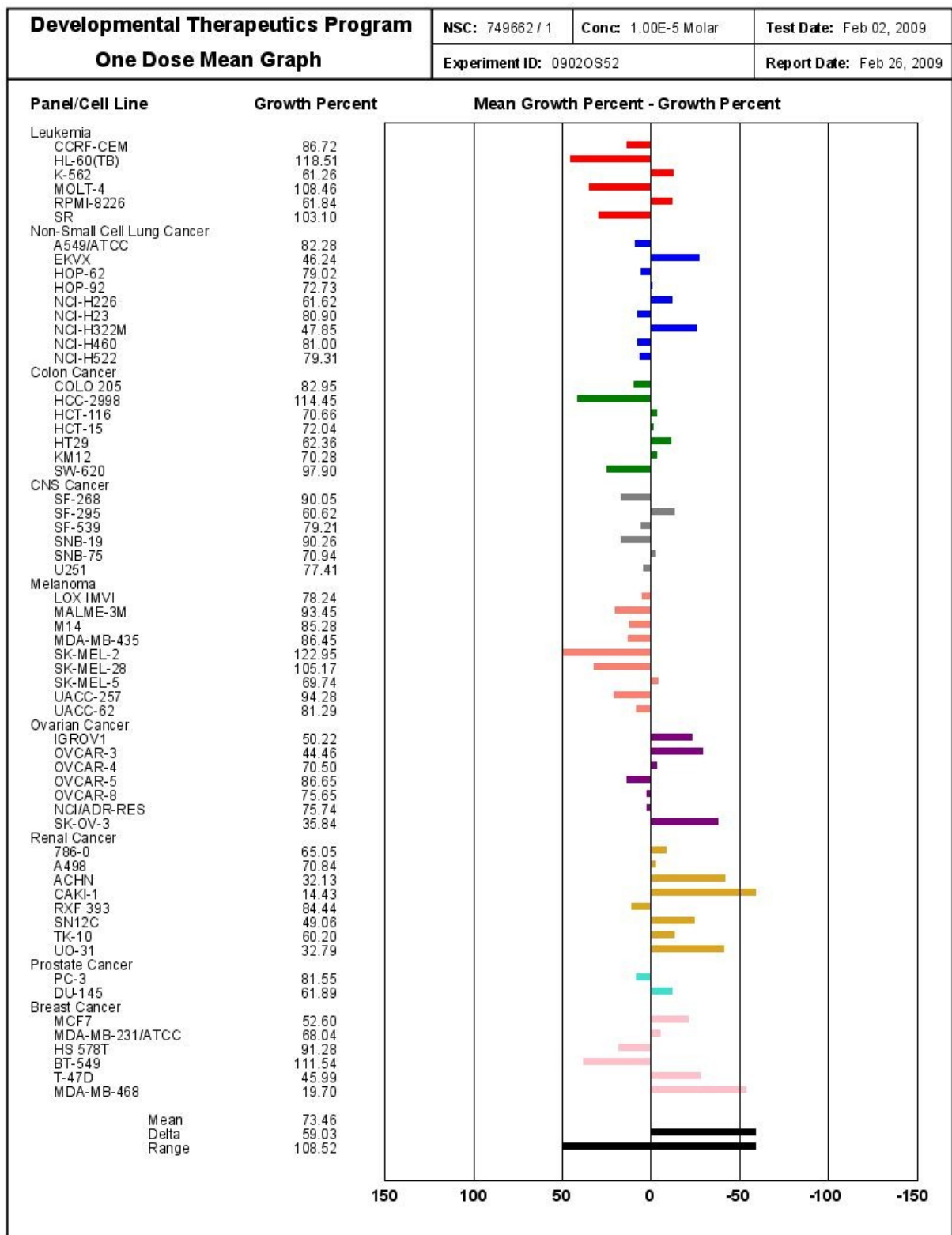


Abb. 116: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91e

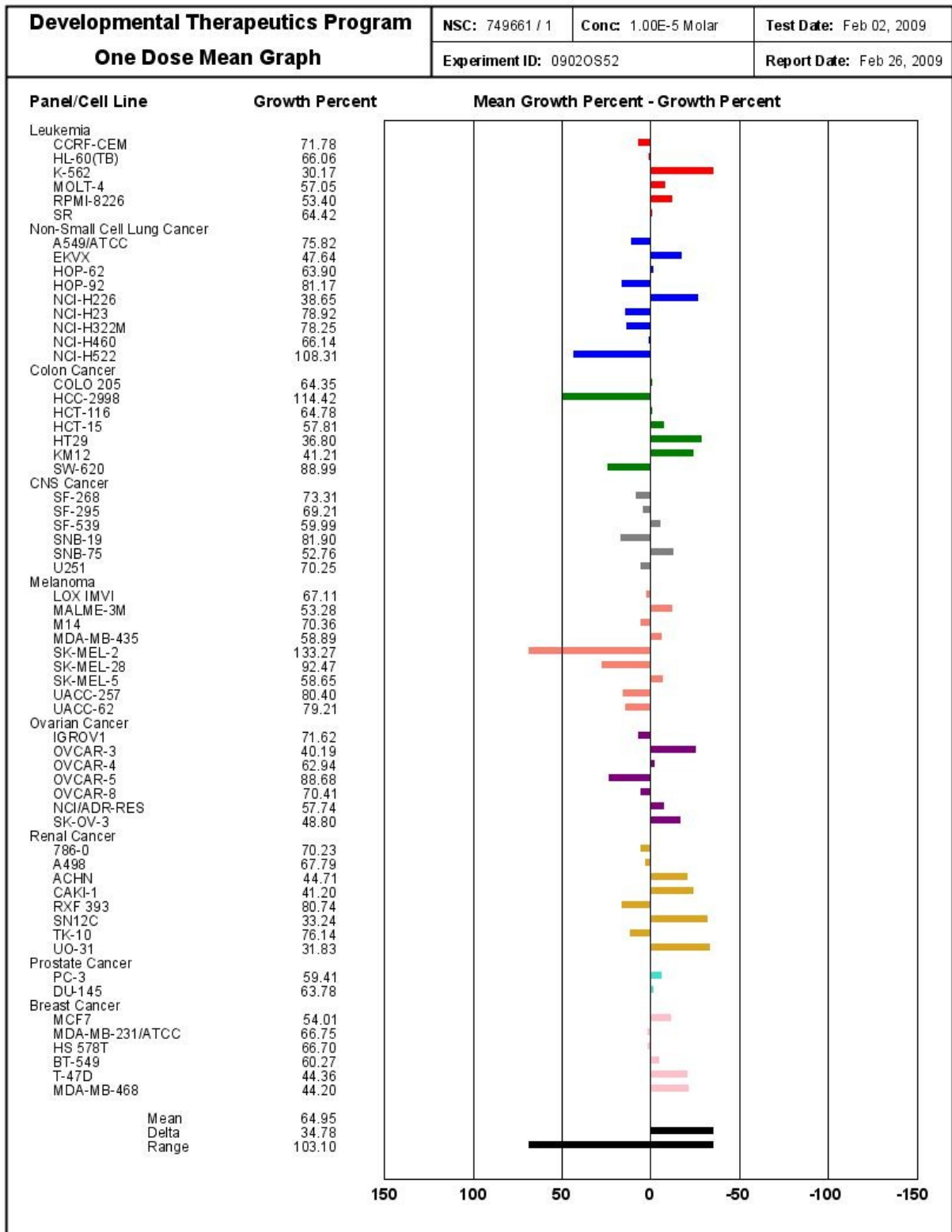


Abb. 117: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91f

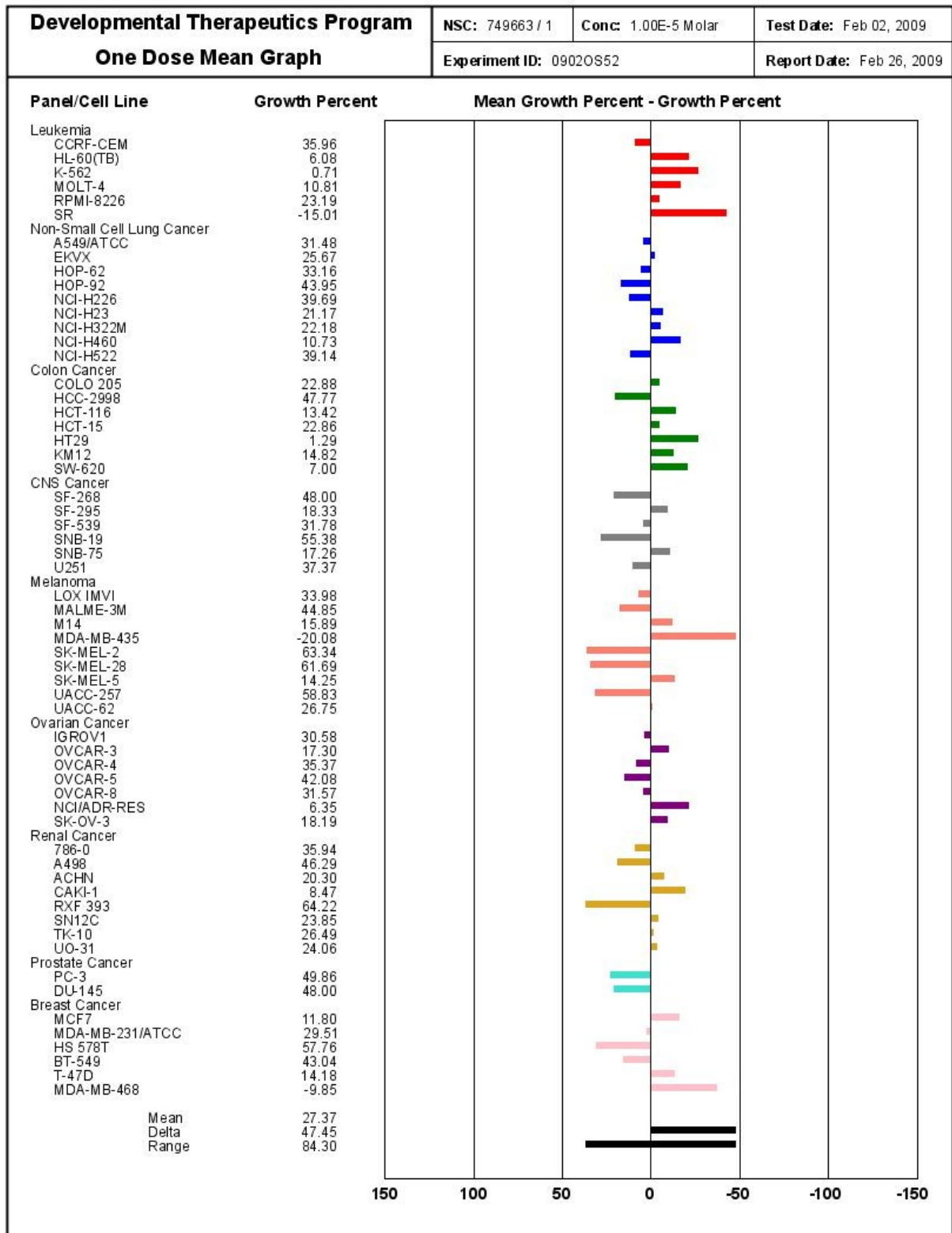


Abb. 118: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91g

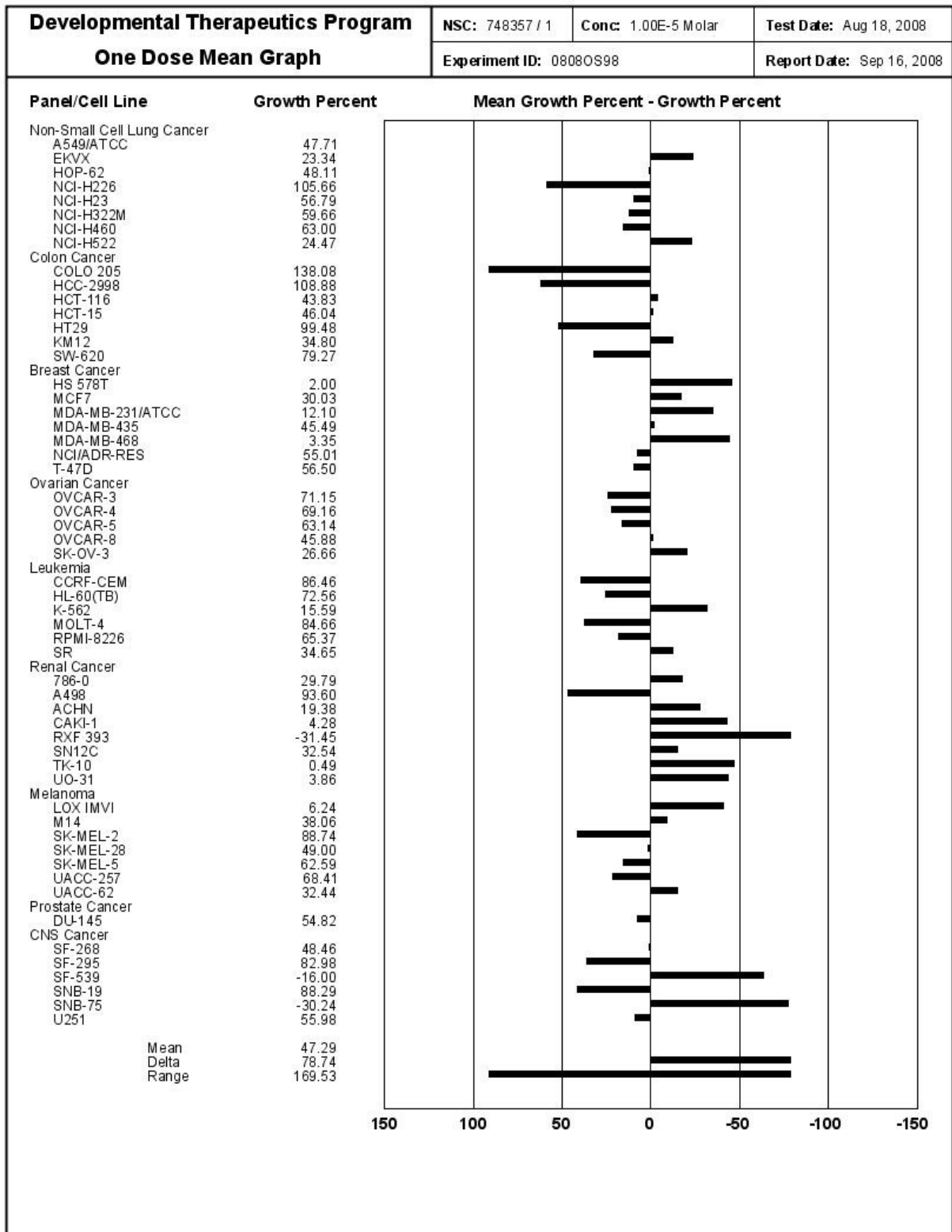


Abb. 119: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 91i

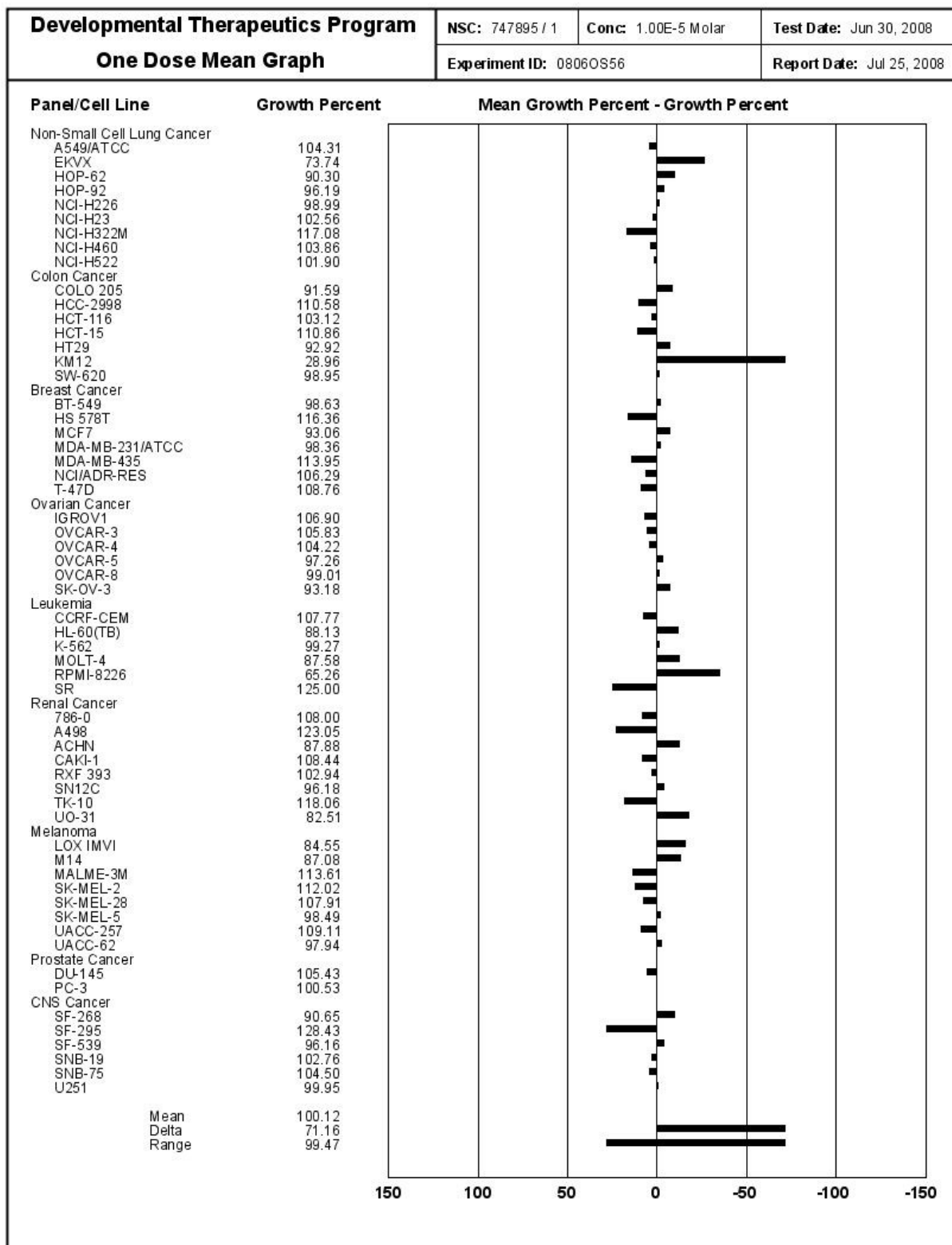


Abb. 120: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 96d

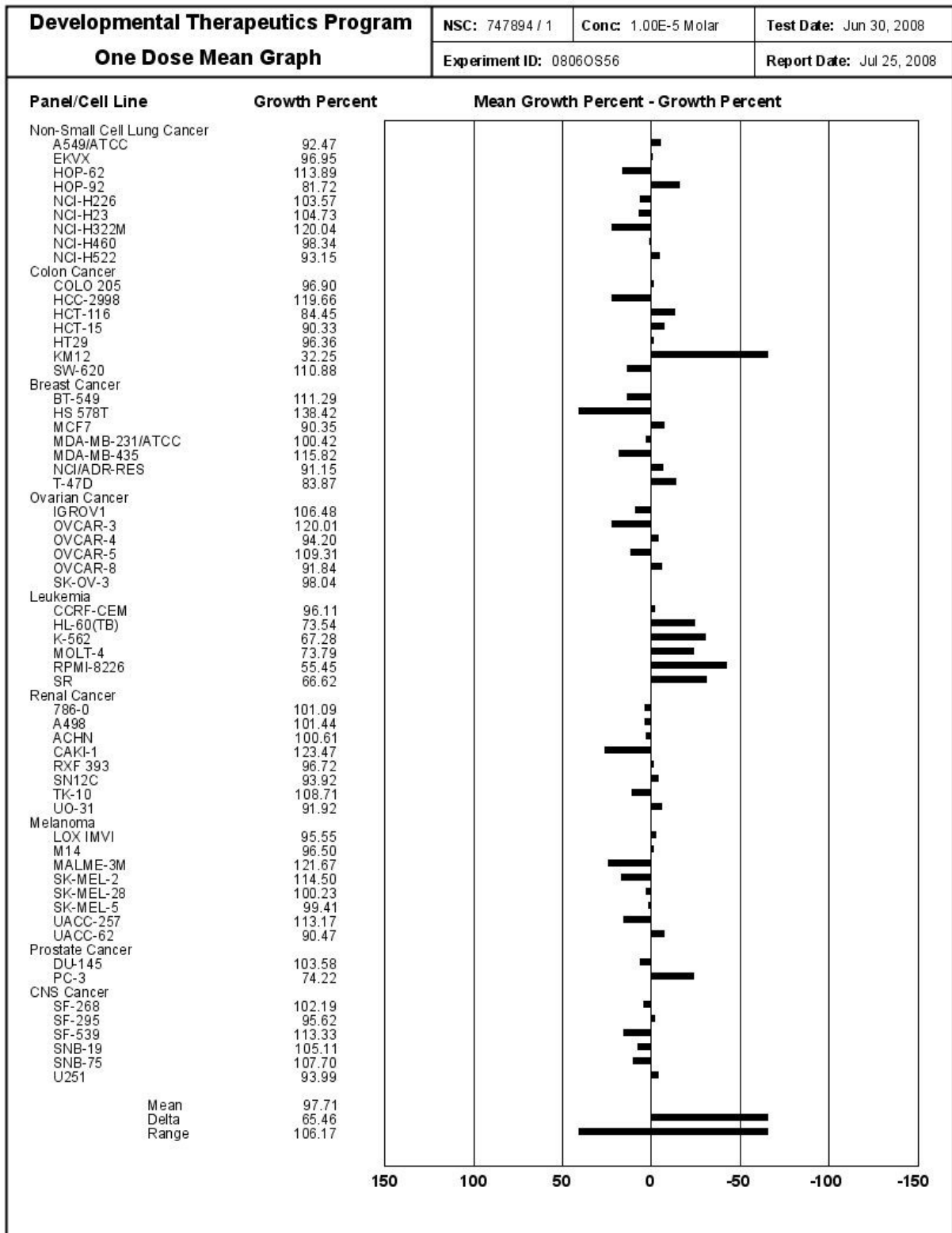


Abb. 121: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 100

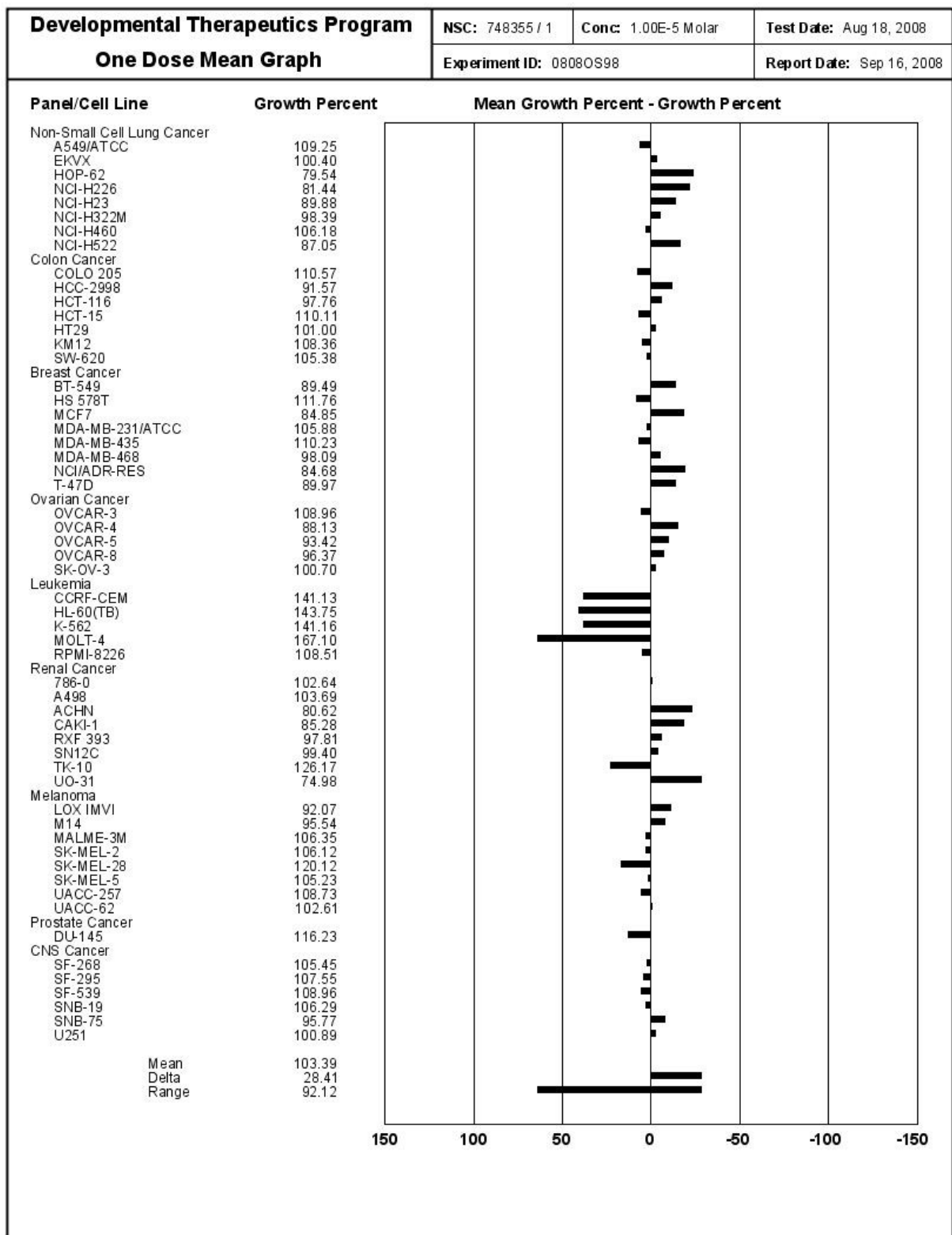


Abb. 122: Mean Graph des One-Dose-Screenings von 121

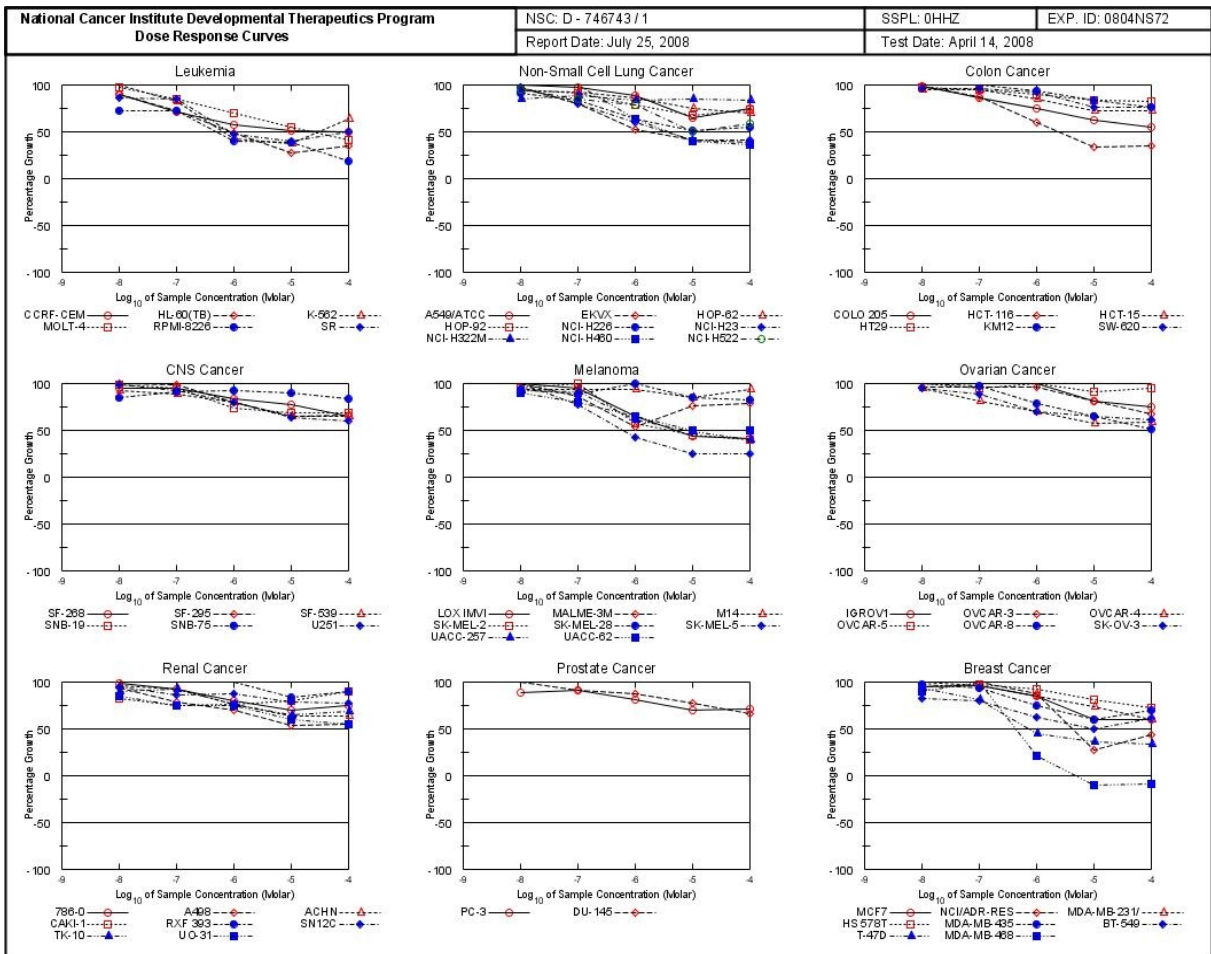


Abb. 123: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von 68f

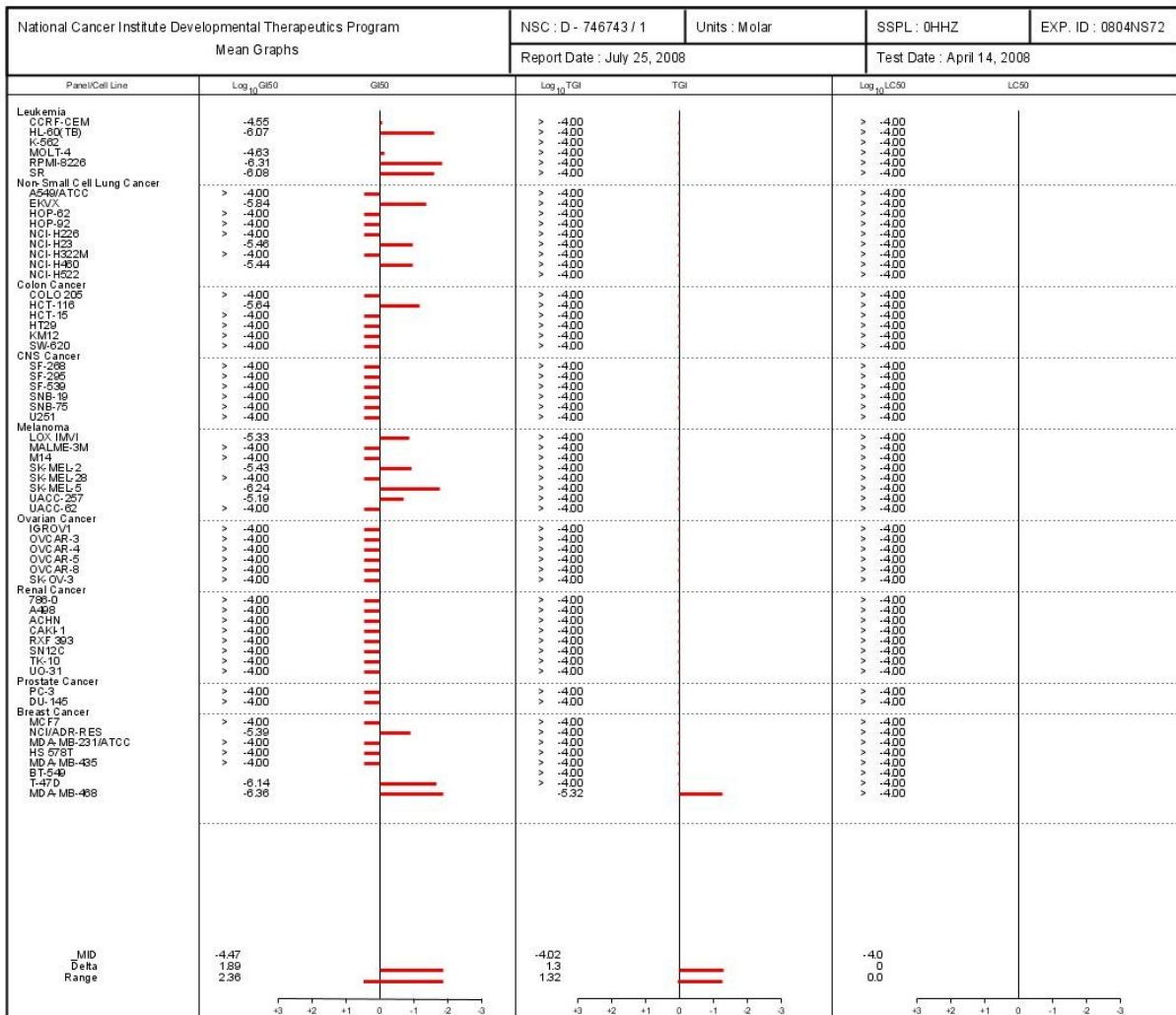


Abb. 124: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 68f

**National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program
In-Vitro Testing Results**

NSC : D - 746743 / 1		Experiment ID : 0804NS72					Test Type : 08					Units : Molar				
Report Date : July 25, 2008		Test Date : April 14, 2008					QNS :					MC :				
COM1 : MK-76 (71562)		Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 0HHZ									
Panel/Cell Line	Time Zero	Log10 Concentration							Percent Growth					GI50	TGI	LC50
		Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0				
Leukemia																
CCRF-CEM	0.173	0.630	0.585	0.496	0.434	0.406	0.396	90	71	57	51	49	283E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HL-60(TB)	0.504	1.617	1.509	1.310	1.042	0.808	0.891	90	72	48	27	35	8.50E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
K-562	0.166	0.887	0.922	0.759	0.467	0.430	0.618	105	82	42	37	63		> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MOLT-4	0.325	1.031	1.012	0.922	0.814	0.716	0.615	97	85	69	55	41	2.37E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RPMI-8226	0.211	0.480	0.404	0.405	0.319	0.313	0.259	72	72	40	38	18	4.92E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SR	0.209	0.600	0.545	0.540	0.393	0.361	0.402	86	85	47	39	49	8.31E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549(ATCC)	0.302	1.274	1.329	1.246	1.156	0.925	1.030	106	97	88	64	75	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
EKVX	0.691	2.167	2.125	1.852	1.453	1.302	1.257	97	79	52	41	38	1.45E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-62	0.465	1.445	1.374	1.371	1.312	1.192	1.155	93	92	86	74	70	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-92	0.529	1.051	1.028	1.004	0.934	0.882	0.909	95	91	78	67	73	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H226	0.670	1.661	1.572	1.490	1.299	1.178	1.202	91	83	63	51	54	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H23	0.546	1.617	1.586	1.398	1.188	0.990	0.985	97	80	60	41	41	3.45E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H322M	0.668	1.736	1.584	1.612	1.561	1.579	1.557	85	88	83	85	83	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H460	0.111	0.904	0.950	0.918	0.810	0.427	0.398	106	102	63	40	36	3.60E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H522	0.896	1.922	1.864	1.780	1.700	1.402	1.496	94	84	78	49	58	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Colon Cancer																
COLO 205	0.130	0.468	0.460	0.420	0.384	0.338	0.315	98	86	75	62	55	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-116	0.160	1.167	1.146	1.041	0.759	0.494	0.507	98	87	59	33	34	2.29E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-15	0.250	1.272	1.211	1.212	1.112	0.960	0.983	94	94	84	72	72	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HT29	0.193	1.057	1.031	1.010	0.958	0.915	0.904	97	95	89	83	82	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
KM12	0.235	0.964	0.997	0.985	0.915	0.837	0.789	105	103	93	83	76	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SW-620	0.142	1.067	1.026	1.027	0.994	0.848	0.842	96	96	92	76	76	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CNS Cancer																
SF-268	0.423	1.356	1.307	1.306	1.199	1.144	1.025	95	95	83	77	65	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-295	0.396	1.437	1.423	1.418	1.212	1.055	1.084	99	98	79	64	66	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-539	0.724	1.988	1.885	1.839	1.729	1.538	1.546	92	88	79	64	65	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-19	0.501	1.429	1.408	1.374	1.182	1.129	1.134	98	94	73	68	68	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-75	0.425	0.790	0.731	0.757	0.763	0.751	0.727	84	91	92	89	83	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
U251	0.240	1.128	1.106	1.054	0.939	0.799	0.770	98	92	79	63	60	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Melanoma																
LOX IMVI	0.275	1.671	1.721	1.606	1.171	0.874	0.843	104	95	64	43	41	4.64E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MALME-3M	0.562	0.930	0.933	0.877	0.758	0.841	0.848	101	86	53	76	78	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
M14	0.333	0.985	0.940	0.939	0.941	0.878	0.936	93	93	93	84	93	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-2	1.073	2.140	2.075	2.125	1.686	1.547	1.484	94	99	57	44	39	3.71E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-28	0.300	1.045	0.990	0.956	1.038	0.937	0.908	93	88	99	85	82	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-5	0.617	2.141	2.150	1.784	1.252	0.887	0.982	101	77	42	24	24	5.76E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-257	0.860	1.835	1.762	1.753	1.459	1.334	1.266	92	91	61	48	40	6.50E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-62	0.745	1.921	1.794	1.673	1.497	1.339	1.337	89	79	64	50	50	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.413	1.190	1.232	1.240	1.193	1.043	0.998	105	106	100	81	75	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVC AR-3	0.272	0.765	0.744	0.743	0.746	0.670	0.601	96	96	96	81	67	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVC AR-4	0.359	0.970	0.933	0.856	0.782	0.709	0.715	94	81	69	57	58	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVC AR-5	0.544	1.067	1.079	1.034	1.071	1.021	1.039	102	94	101	91	95	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVC AR-8	0.557	2.031	2.047	1.987	1.713	1.514	1.312	101	97	78	65	51	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-OV-3	0.733	1.802	1.562	1.495	1.329	1.296	1.266	95	88	69	64	61	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Renal Cancer																
789-O	0.621	2.110	2.081	1.995	1.803	1.646	1.736	98	92	79	69	75	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
A498	0.836	1.759	1.693	1.558	1.486	1.322	1.332	93	78	70	53	54	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
ACHN	0.291	1.196	1.159	1.121	0.978	0.861	0.859	96	92	78	63	63	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CAKI-1	0.362	0.723	0.655	0.632	0.634	0.649	0.687	82	75	78	80	90	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RXF 393	0.514	0.779	0.826	0.793	0.801	0.734	0.749	118	105	108	83	89	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SN12C	0.395	1.370	1.313	1.232	1.244	1.156	1.140	94	86	87	78	77	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
TK-10	0.488	1.241	1.185	1.180	1.063	0.971	1.001	90	92	76	64	68	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UO-31	0.541	1.407	1.267	1.195	1.191	1.063	1.014	84	75	75	60	55	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Prostate Cancer																
PC-3	0.164	0.520	0.478	0.489	0.454	0.413	0.419	88	91	81	70	71	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
DU-145	0.188	0.689	0.710	0.642	0.626	0.573	0.517	104	91	87	77	66	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Breast Cancer																
MCF7	0.181	0.863	0.826	0.836	0.758	0.682	0.585	94	96	85	59	59	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI/ADR-RES	0.420	1.024	1.089	1.129	0.948	0.880	0.677	111	117	87	27	43	4.12E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-231(ATCC)	0.414	0.949	0.947	0.931	0.869	0.806	0.735	100	96	85	73	60	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HS 578T	0.401	1.255	1.202	1.229	1.184	1.097	1.017	94	97	92	81	72	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-435	0.463	1.921	1.878	1.818	1.547	1.327	1.466	97	93	74	59	69	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
BT-549	0.888	1.988	1.793	1.769	1.565	1.428	1.554	82	80	62	49	61	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
T-47D	0.542	1.246	1.197	1.113	0.858	0.797	0.776	93	81	46	36	33	7.19E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-468	0.425	0.691	0.665	0.694	0.482	0.382	0.386	90	101	21	-10	-9	4.37E-7	4.78E-6	> 1.00E-4	

Abb. 125: *in-vitro*-Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 68f

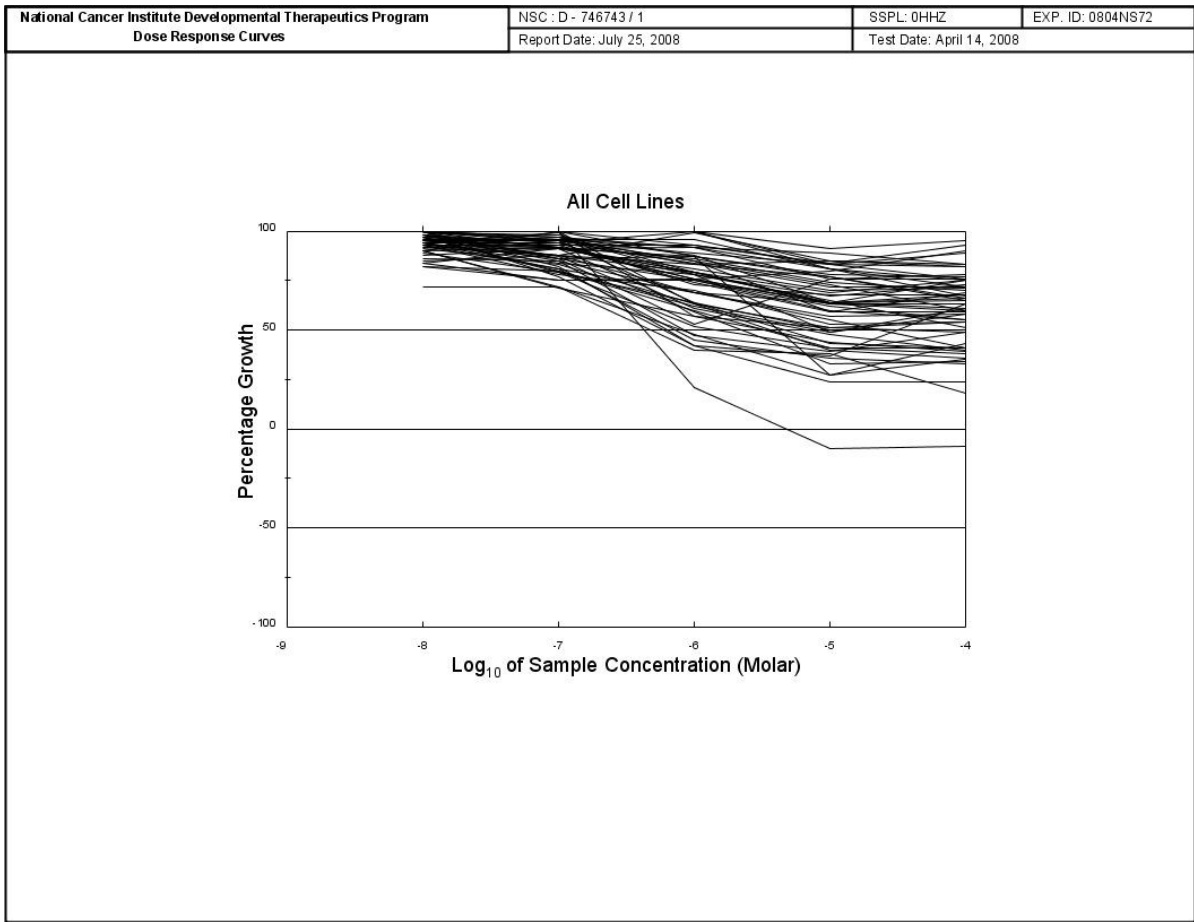


Abb. 126: Überlagerung aller Wachstumskurven für **68f**

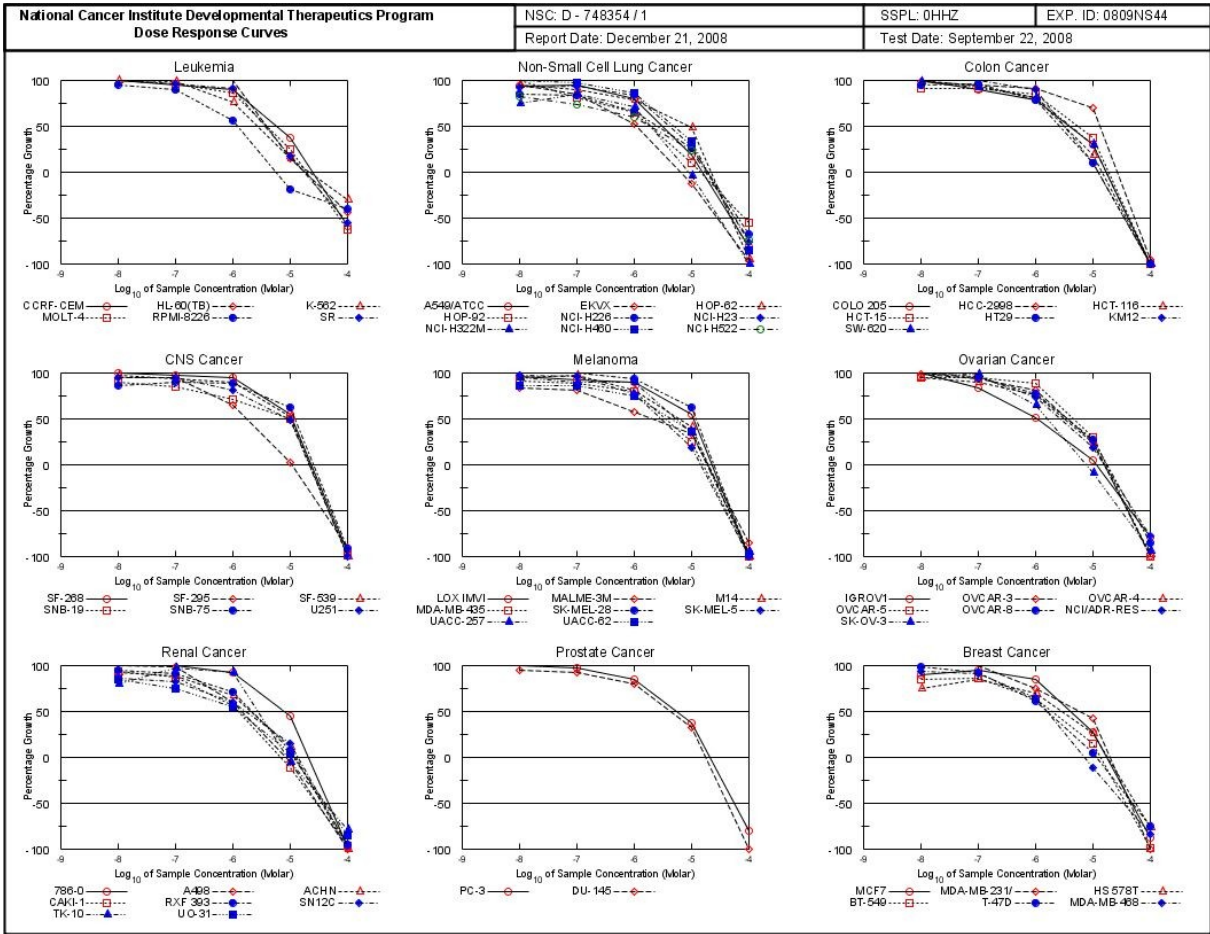


Abb. 127: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von 891

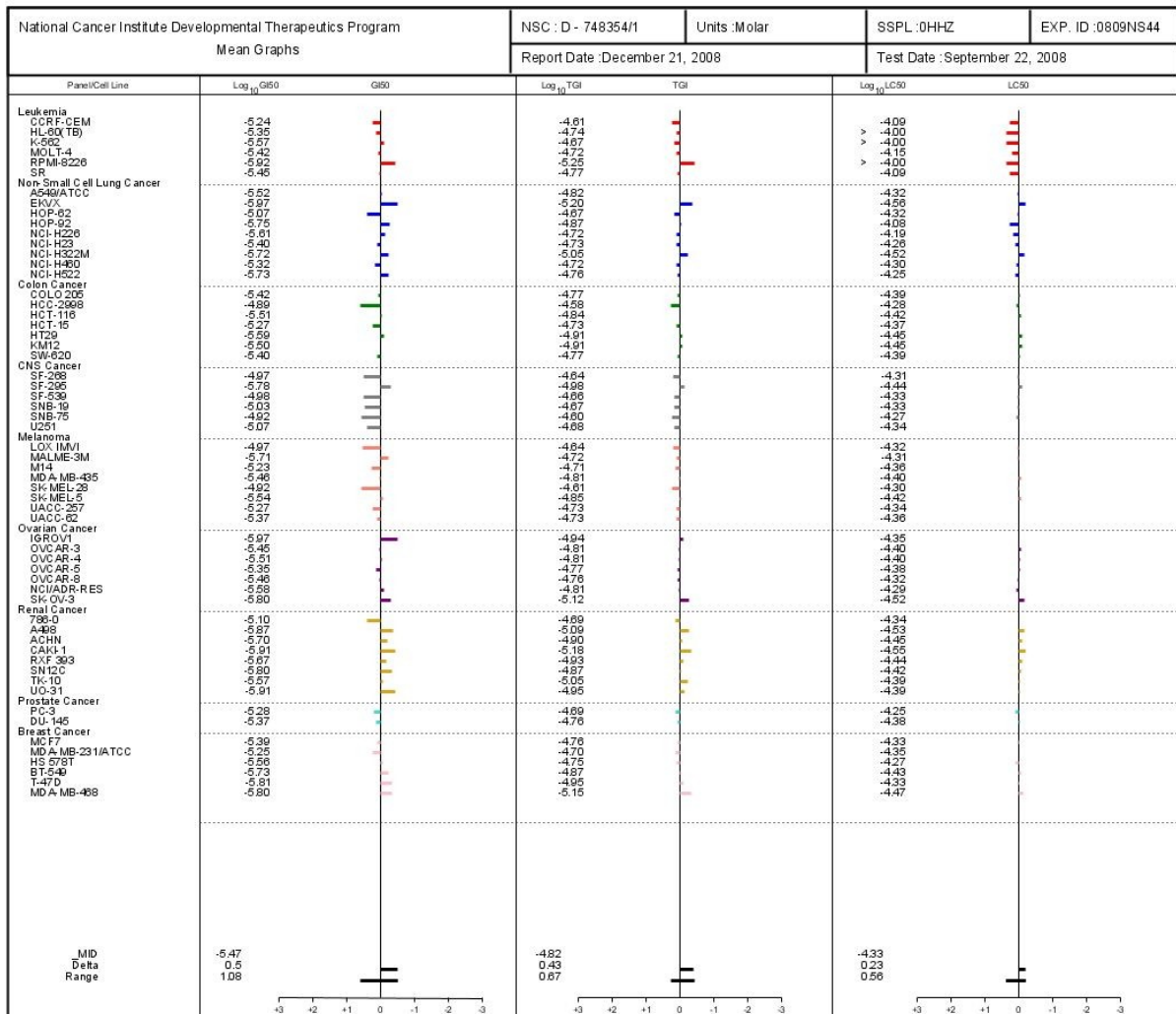


Abb. 128: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 891

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results

NSC : D - 748354 / 1		Experiment ID : 0809NS44					Test Type : 08					Units : Molar				
Report Date : December 21, 2008		Test Date : September 22, 2008					QNS :					MC :				
COMI : MK-127 (78446)		Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 0HHZ									
Panel/Cell Line	Time	Log10 Concentration							Percent Growth				GI50	TGI	LC50	
		Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	Mean Optical Densities -6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0				-4.0
Leukemia																
CCRF-CEM	0.262	0.744	0.745	0.714	0.697	0.442	0.108	100	94	90	37	-59	5.75E-6	2.44E-5	8.07E-5	
HL-60(TB)	0.894	2.062	2.077	2.223	2.218	1.067	0.491	101	114	113	15	-44	4.44E-6	1.81E-5	> 1.00E-4	
K-562	0.308	1.893	1.678	1.672	1.362	0.521	0.211	99	98	76	15	-31	2.89E-6	2.13E-5	> 1.00E-4	
MOLT-4	0.334	1.060	1.103	1.028	0.955	0.511	0.124	106	96	86	24	-63	3.81E-6	1.90E-5	7.12E-5	
RPML-8226	0.511	1.318	1.281	1.230	0.962	0.414	0.299	95	89	56	-19	-41	1.20E-6	5.57E-6	> 1.00E-4	
SR	0.399	1.227	1.232	1.198	1.150	0.537	0.175	101	96	91	17	-58	3.54E-6	1.89E-5	8.20E-5	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.387	1.338	1.288	1.287	1.135	0.562	0.069	93	95	79	18	-82	2.99E-6	1.52E-5	4.78E-5	
EKVX	0.765	1.876	1.811	1.710	1.341	0.689	0.022	94	85	52	-13	-97	1.07E-6	6.38E-6	2.77E-5	
HOP-62	0.599	1.302	1.259	1.220	1.141	0.914	0.027	94	99	78	48	-95	8.43E-6	2.16E-5	4.93E-5	
HOP-92	0.425	0.882	0.882	0.795	0.719	0.484	0.192	100	81	64	9	-55	1.80E-6	1.36E-5	8.36E-5	
NCI-H226	0.919	1.594	1.491	1.477	1.362	1.084	0.294	85	83	66	26	-68	2.47E-6	1.89E-5	6.43E-5	
NCI-H23	0.551	1.509	1.431	1.442	1.345	0.819	0.125	92	83	83	28	-77	3.86E-6	1.84E-5	5.50E-5	
NCI-H322M	0.764	1.467	1.304	1.386	1.261	0.734	-0.003	74	85	71	-4	-100	1.88E-6	8.84E-6	3.01E-5	
NCI-H460	0.325	2.650	2.671	2.589	2.323	1.093	0.048	101	97	86	33	-85	4.76E-6	1.90E-5	5.03E-5	
NCI-H622	0.572	1.373	1.226	1.165	1.053	0.759	0.147	82	73	60	23	-74	1.87E-6	1.73E-5	5.64E-5	
Colon Cancer																
COLO 205	0.311	1.124	1.128	1.035	0.948	0.549	-0.013	100	89	78	29	-100	3.78E-6	1.68E-5	4.10E-5	
HCC-2998	0.701	2.069	2.036	1.965	1.946	1.641	0.029	98	95	81	69	-96	1.30E-5	2.61E-5	5.28E-5	
HCT-116	0.224	1.810	1.818	1.685	1.502	0.517	-0.026	101	93	81	18	-100	3.11E-6	1.43E-5	3.78E-5	
HCT-15	0.170	0.952	0.883	0.886	0.838	0.469	-0.003	91	91	85	37	-100	5.38E-6	1.86E-5	4.31E-5	
HT29	0.199	1.208	1.151	1.169	0.986	0.301		94	96	78	10	-100	2.58E-6	1.24E-5	3.51E-5	
KM12	0.294	1.225	1.225	1.229	1.137	0.389	-0.005	100	100	90	10	-100	3.19E-6	1.24E-5	3.52E-5	
SW-620	0.127	0.886	0.676	0.640	0.580	0.292	-0.009	98	92	81	30	-100	4.01E-6	1.89E-5	4.11E-5	
CNS Cancer																
SF-288	0.242	0.773	0.766	0.760	0.749	0.528	0.011	99	97	95	54	-96	1.06E-5	2.29E-5	4.95E-5	
SF-295	0.937	2.397	2.308	2.329	1.986	0.961	0.004	94	95	64	2	-90	1.86E-6	1.04E-5	3.68E-5	
SF-539	0.775	2.443	2.386	2.321	2.281	1.649	-0.008	97	93	90	52	-100	1.04E-5	2.21E-5	4.70E-5	
SNB-19	0.551	1.541	1.447	1.385	1.255	1.039	0.004	90	84	71	49	-99	9.29E-6	2.15E-5	4.68E-5	
SNB-75	0.689	1.270	1.189	1.213	1.200	1.047	0.053	86	90	88	62	-92	1.18E-5	2.51E-5	5.31E-5	
U251	0.292	1.373	1.311	1.305	1.165	0.807	-0.011	94	94	81	48	-100	8.46E-6	2.10E-5	4.59E-5	
Melanoma																
LOX IMVI	0.334	1.815	1.753	1.696	1.647	1.152	-0.005	96	92	89	55	-100	1.08E-5	2.27E-5	4.76E-5	
MALME-3M	0.697	1.168	1.087	1.077	0.961	0.846	0.093	83	81	57	33	-86	1.94E-6	1.89E-5	4.95E-5	
M14	0.435	1.500	1.434	1.470	1.302	0.867	-0.002	94	97	81	41	-100	5.87E-6	1.94E-5	4.41E-5	
MDA-MB-435	0.667	2.332	2.177	2.135	1.996	1.069	0.001	91	88	80	24	-100	3.43E-6	1.57E-5	3.96E-5	
SK-MEL-28	0.474	1.098	1.110	1.120	1.043	0.854	0.006	104	106	93	62	-99	1.19E-5	2.43E-5	4.98E-5	
SK-MEL-5	0.463	2.856	2.789	2.780	2.307	0.878	-0.014	97	96	77	18	-100	2.86E-6	1.41E-5	3.76E-5	
UAACC-257	0.466	0.801	0.785	0.785	0.768	0.578	0.024	95	90	90	35	-95	5.38E-6	1.87E-5	4.53E-5	
UAACC-62	0.682	2.348	2.119	2.109	1.907	1.280	0.013	86	86	74	36	-98	4.22E-6	1.85E-5	4.37E-5	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.313	0.931	0.940	0.829	0.831	0.344	0.065	101	83	51	5	-79	1.07E-6	1.15E-5	4.49E-5	
OVCAR-3	0.343	1.056	1.039	1.006	0.922	0.516	-0.009	98	93	81	24	-100	3.53E-6	1.57E-5	3.96E-5	
OVCAR-4	0.488	1.233	1.190	1.154	1.048	0.639	0.010	94	90	76	23	-98	3.12E-6	1.56E-5	4.02E-5	
OVCAR-5	0.423	0.917	0.894	0.894	0.857	0.668	0.002	95	95	88	29	-100	4.43E-6	1.89E-5	4.12E-5	
OVCAR-8	0.628	1.911	1.927	1.842	1.613	0.976	0.087	101	95	77	27	-86	3.46E-6	1.74E-5	4.80E-5	
NCI/ADR-RES	0.528	1.471	1.515	1.434	1.216	0.698	0.116	105	96	73	18	-78	2.61E-6	1.54E-5	5.11E-5	
SK-OV-3	0.848	1.766	1.770	1.734	1.435	0.774	0.050	102	98	65	-9	-94	1.59E-6	7.65E-6	3.05E-5	
Renal Cancer																
789-O	0.685	2.148	2.200	2.162	2.027	1.347	0.011	104	101	92	46	-98	7.89E-6	2.08E-5	4.60E-5	
A498	0.999	1.426	1.469	1.417	1.249	0.943	0.001	110	98	59	-6	-100	1.36E-6	8.16E-6	2.95E-5	
ACHN	0.303	1.033	0.973	0.943	0.792	0.382	-0.014	92	88	67	11	-100	2.00E-6	1.25E-5	3.54E-5	
CAKI-1	0.858	2.144	2.051	1.971	1.581	0.754	0.027	93	87	56	-12	-97	1.23E-6	6.83E-6	2.79E-5	
RXF 393	0.988	1.463	1.461	1.447	1.347	1.024	0.053	94	91	71	7	-95	2.14E-6	1.18E-5	3.64E-5	
SN12C	0.515	1.937	1.745	1.688	1.348	0.728	0.015	86	82	59	15	-97	1.57E-6	1.36E-5	3.80E-5	
TK-10	0.592	1.005	0.923	0.893	0.971	0.664	0.124	80	97	92	-5	-79	2.70E-6	8.91E-6	4.06E-5	
UO-31	0.607	1.471	1.336	1.255	1.076	0.646	0.089	84	75	54	4	-85	1.22E-6	1.12E-5	4.04E-5	
Prostate Cancer																
PC-3	0.248	0.730	0.737	0.718	0.657	0.425	0.051	101	97	85	37	-80	5.27E-6	2.08E-5	5.56E-5	
DU-145	0.291	1.017	0.971	0.956	0.875	0.526	-0.021	94	92	80	32	-100	4.29E-6	1.75E-5	4.19E-5	
Breast Cancer																
MC F7	0.236	1.537	1.411	1.465	1.345	0.692	0.028	90	94	85	27	-88	4.06E-6	1.72E-5	4.66E-5	
MDA-MB-231/ATCC	0.462	1.222	1.251	1.220	1.032	0.780	0.001	104	100	75	42	-100	5.88E-6	1.97E-5	4.45E-5	
HS 578T	0.484	0.846	0.806	0.623	0.598	0.527	0.109	74	84	69	26	-77	2.76E-6	1.79E-5	5.43E-5	
B.T-549	1.068	1.646	1.559	1.564	1.432	1.152	0.016	85	86	63	14	-99	1.84E-6	1.34E-5	3.72E-5	
T-47D	0.793	1.660	1.647	1.590	1.319	0.830	0.198	98	92	81	4	-76	1.54E-6	1.13E-5	4.71E-5	
MDA-MB-468	0.676	1.412	1.358	1.346	1.155	0.596	0.106	93	91	65	-12	-84	1.57E-6	7.00E-6	3.36E-5	

Abb. 129: *in-vitro*-Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von **891**

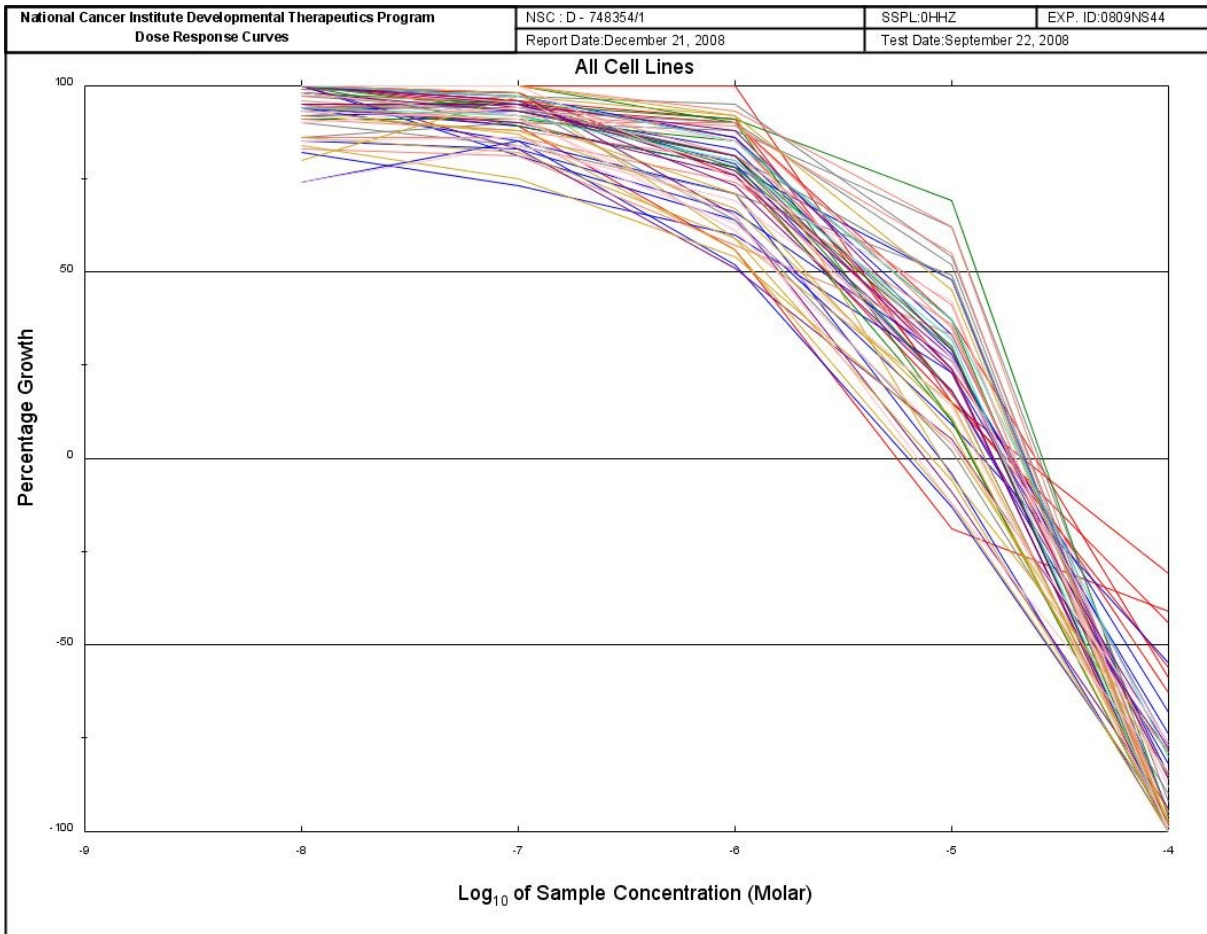


Abb. 130: Überlagerung aller Wachstumskurven des für **89I**

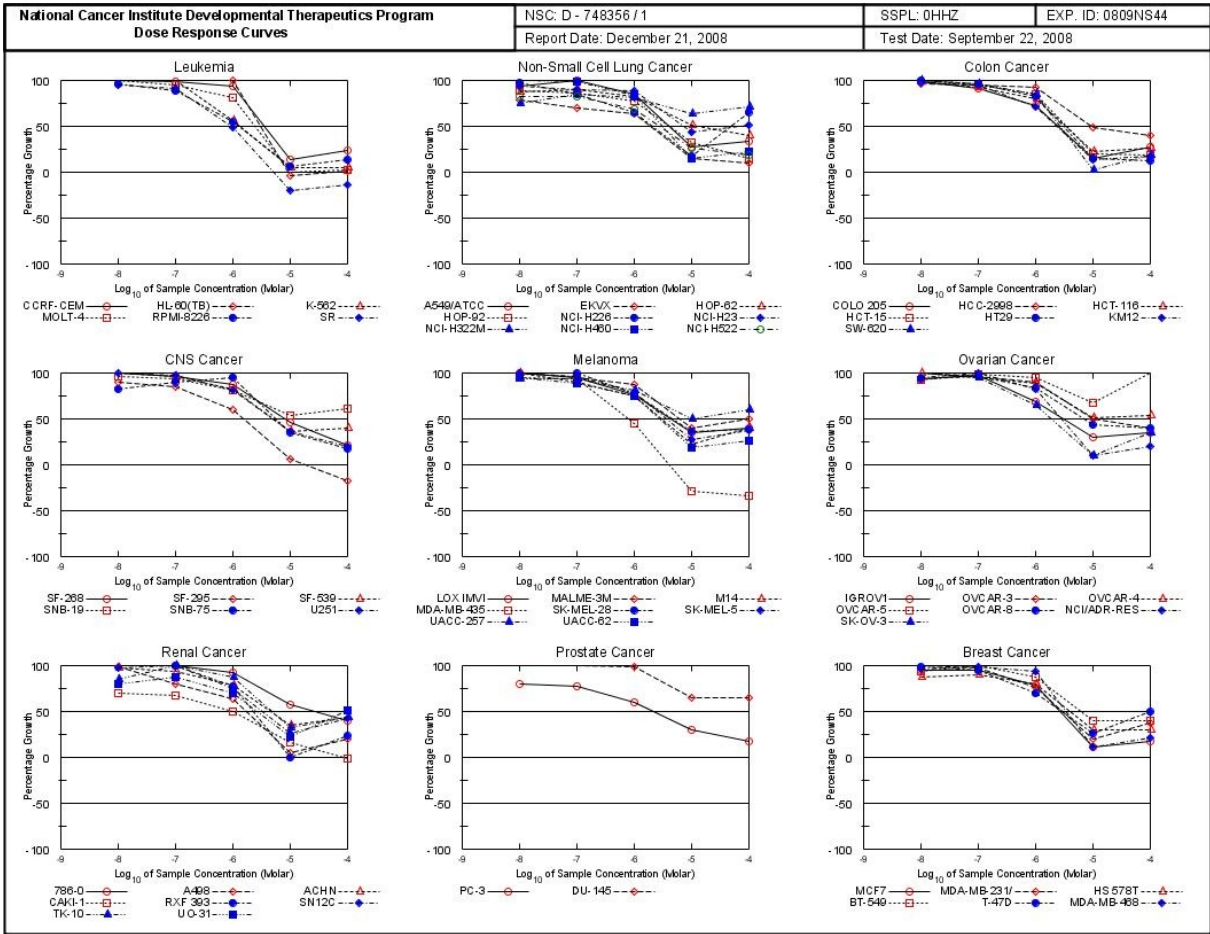


Abb. 131: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von **91b** (erste Messung)

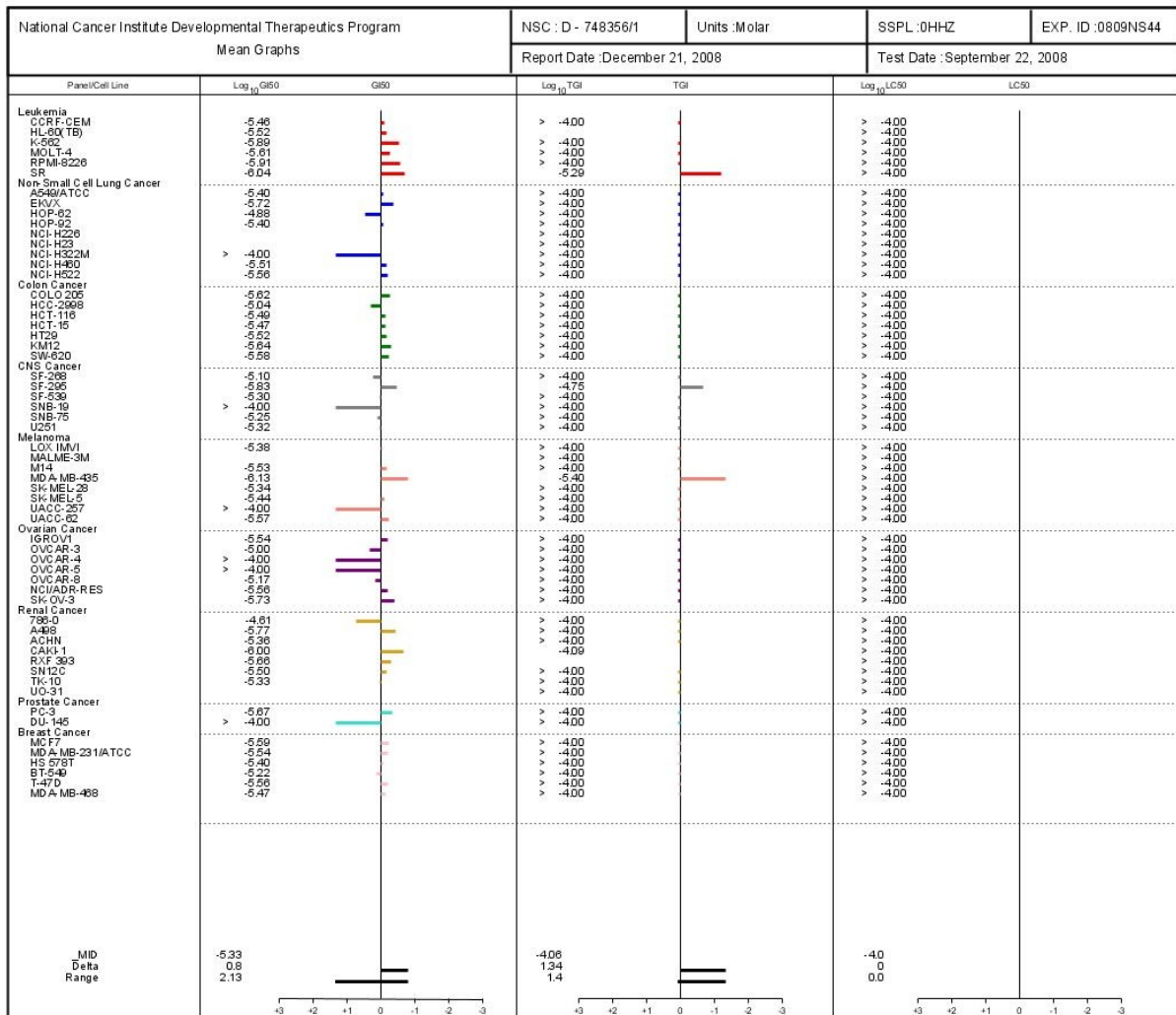


Abb. 132: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von **91b** (erste Messung)

**National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program
In-Vitro Testing Results**

NSC : D - 748356 / 1		Experiment ID : 0809NS44					Test Type : 08					Units : Molar				
Report Date : December 21, 2008		Test Date : September 22, 2008					QNS :					MC :				
COMI : MK-133 (78822)		Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 0HHZ									
Panel/Cell Line	Time	Log10 Concentration						Percent Growth						GI50	TGI	LC50
		Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia																
CCRF-CEM	0.262	0.722	0.728	0.715	0.690	0.321	0.368	101	98	93	13	23	3.45E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HL-60(TB)	0.894	2.258	2.297	2.379	2.248	0.846	0.904	103	109	99	-4	1	2.99E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
K-562	0.308	1.799	1.870	1.834	1.142	0.374	0.366	105	102	56	4	4	1.30E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MOLT-4	0.334	1.098	1.134	1.054	0.954	0.337	0.351	105	94	81	.	2	2.43E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RPML-8226	0.511	1.304	1.273	1.213	0.943	0.559	0.613	96	88	54	6	13	1.24E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SR	0.399	1.300	1.249	1.223	0.834	0.321	0.344	94	91	48	-20	-14	9.10E-7	5.15E-6	> 1.00E-4	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.397	1.502	1.425	1.494	1.339	0.683	0.750	93	99	85	27	33	4.00E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
EKVX	0.785	2.170	1.856	1.748	1.655	0.974	0.912	78	70	63	15	10	1.89E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-62	0.599	1.277	1.196	1.202	1.151	0.928	0.848	87	90	82	51	40	1.32E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-92	0.425	0.821	0.774	0.765	0.729	0.553	0.483	88	88	77	32	15	3.99E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H226	0.919	1.401	1.385	1.327	1.226	1.001	1.235	97	85	64	17	65	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H23	0.551	1.436	1.372	1.346	1.327	0.930	1.004	93	80	88	43	51	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H322M	0.764	1.743	1.500	1.584	1.553	1.378	1.459	75	84	81	63	71	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H460	0.325	2.600	2.711	2.609	2.267	0.884	0.850	102	98	83	15	22	3.08E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H522	0.572	1.511	1.346	1.347	1.215	0.820	0.740	82	82	66	26	18	2.75E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Colon Cancer																
COLO 205	0.311	1.213	1.197	1.135	0.962	0.438	0.555	98	91	72	14	27	2.41E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCC-2998	0.701	1.991	1.936	1.927	1.695	1.322	1.221	96	95	92	48	40	9.07E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-116	0.224	1.770	1.737	1.643	1.466	0.558	0.634	98	92	80	22	26	3.24E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-15	0.170	1.010	1.022	0.966	0.876	0.333	0.325	101	95	84	19	18	3.36E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HT29	0.199	1.201	1.187	1.161	1.023	0.352	0.321	99	96	82	15	12	3.03E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
KM12	0.294	1.318	1.282	1.263	1.021	0.423	0.488	97	95	71	13	17	2.29E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SW-620	0.127	0.702	0.698	0.680	0.611	0.138	0.230	99	96	84	2	18	2.61E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CNS Cancer																
SF-288	0.242	0.788	0.785	0.762	0.713	0.492	0.356	100	96	87	46	21	7.94E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-295	0.937	2.504	2.350	2.250	1.962	1.033	0.787	90	84	59	6	-18	1.48E-6	1.79E-5	> 1.00E-4	
SF-539	0.775	2.288	2.275	2.208	2.007	1.312	1.360	100	98	82	36	39	4.90E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-19	0.551	1.488	1.451	1.418	1.310	1.045	1.120	96	93	81	53	61	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-75	0.689	1.246	1.147	1.189	1.217	0.883	0.786	82	90	95	35	17	5.57E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
U251	0.292	1.405	1.389	1.367	1.192	0.689	0.519	99	97	81	36	20	4.81E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Melanoma																
LOX IMVI	0.334	1.923	1.901	1.822	1.546	0.870	0.953	99	94	76	34	39	4.14E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MALME-3M	0.697	1.416	1.408	1.381	1.323	0.976	1.053	99	95	87	40	50	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
M14	0.435	1.484	1.478	1.383	1.224	0.663	0.857	99	90	75	22	40	2.96E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-435	0.697	2.283	2.196	2.166	1.371	0.471	0.440	95	93	44	-29	-34	7.39E-7	3.95E-6	> 1.00E-4	
SK-MEL-28	0.474	1.145	1.145	1.137	0.987	0.716	0.729	100	99	77	36	38	4.53E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-5	0.463	2.752	2.722	2.672	2.255	1.083	1.315	99	96	78	27	37	3.80E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-257	0.466	0.972	0.936	0.936	0.875	0.715	0.788	93	93	81	50	60	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-62	0.682	2.162	2.077	1.985	1.775	0.955	1.072	94	88	74	18	26	2.89E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.313	0.951	0.906	0.934	0.746	0.497	0.536	93	97	88	29	35	2.86E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-3	0.348	1.054	1.097	1.027	0.976	0.667	0.617	106	96	89	50	39	9.90E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-4	0.498	1.134	1.124	1.092	1.052	0.806	0.818	99	94	88	51	53	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-5	0.423	0.892	0.852	0.884	0.869	0.739	0.950	92	98	95	67	112	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-8	0.628	1.993	1.901	1.941	1.764	1.218	1.166	93	96	83	43	39	6.77E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI/ADR-RES	0.528	1.404	1.359	1.393	1.245	0.617	0.704	95	99	82	10	20	2.78E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-OV-3	0.846	1.891	1.709	1.644	1.394	0.927	1.141	102	94	65	10	35	1.86E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Renal Cancer																
789-D	0.685	2.175	2.233	2.165	2.058	1.538	1.262	104	99	92	57	39	2.46E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
A498	0.999	1.571	1.559	1.466	1.361	1.030	1.108	98	80	63	5	19	1.89E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
ACHN	0.303	1.089	1.064	1.037	0.913	0.575	0.644	97	93	78	35	43	4.39E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CAKI-1	0.888	2.462	1.971	1.932	1.661	1.120	0.844	69	67	50	16	-2	1.00E-6	8.11E-5	> 1.00E-4	
RXF 393	0.988	1.605	1.607	1.602	1.461	0.982	1.132	100	99	77	-1	23	2.21E-6	.	> 1.00E-4	
SN12C	0.515	1.709	1.689	1.695	1.395	0.828	1.019	97	99	74	26	42	3.16E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
TK-10	0.592	1.279	1.177	1.271	1.190	0.813	0.887	85	99	87	32	43	4.73E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UO-31	0.607	1.566	1.365	1.445	1.275	0.815	1.088	79	87	70	22	51	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Prostate Cancer																
PC-3	0.248	0.717	0.626	0.611	0.529	0.391	0.327	80	77	60	30	17	2.15E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
DU-145	0.291	0.998	1.035	1.028	0.984	0.746	0.746	105	104	98	64	64	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Breast Cancer																
MC F7	0.236	1.397	1.329	1.339	1.136	0.396	0.429	94	95	78	11	17	2.60E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-231/ATCC	0.462	1.080	1.136	1.059	0.934	0.680	0.692	109	97	76	19	37	2.88E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HS 578T	0.484	1.367	1.270	1.284	1.208	0.752	0.750	87	89	60	30	29	3.85E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
B.T-549	1.068	1.753	1.703	1.753	1.665	1.341	1.341	93	100	87	40	40	6.09E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
T-47D	0.793	1.695	1.679	1.645	1.417	1.025	1.237	98	94	69	26	49	2.75E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-468	0.676	1.375	1.347	1.362	1.329	0.756	0.626	96	98	93	11	21	3.36E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	

Abb. 133: *in-vitro*-Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von **91b** (erste Messung)

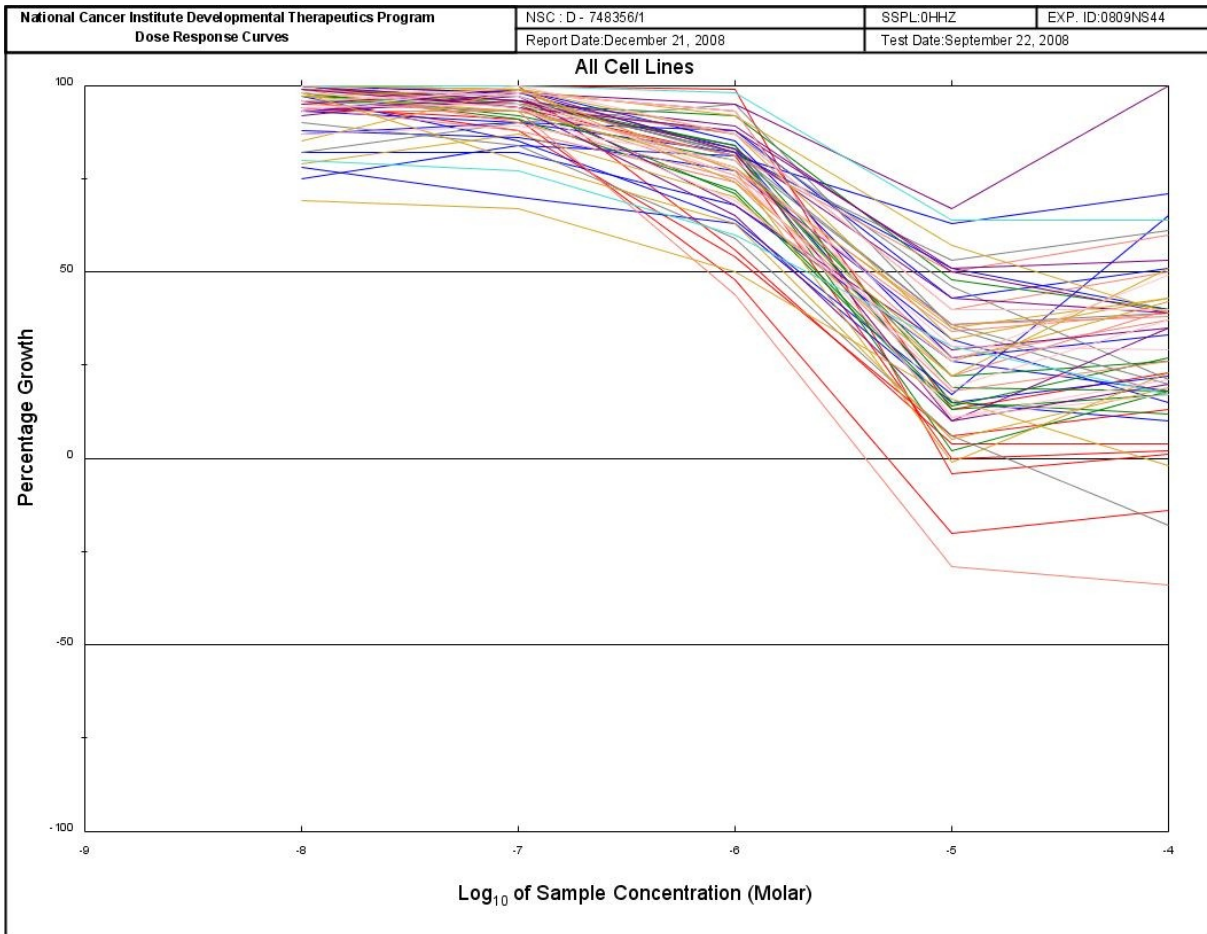


Abb. 134: Überlagerung aller Wachstumskurven für **91b** (erste Messung)

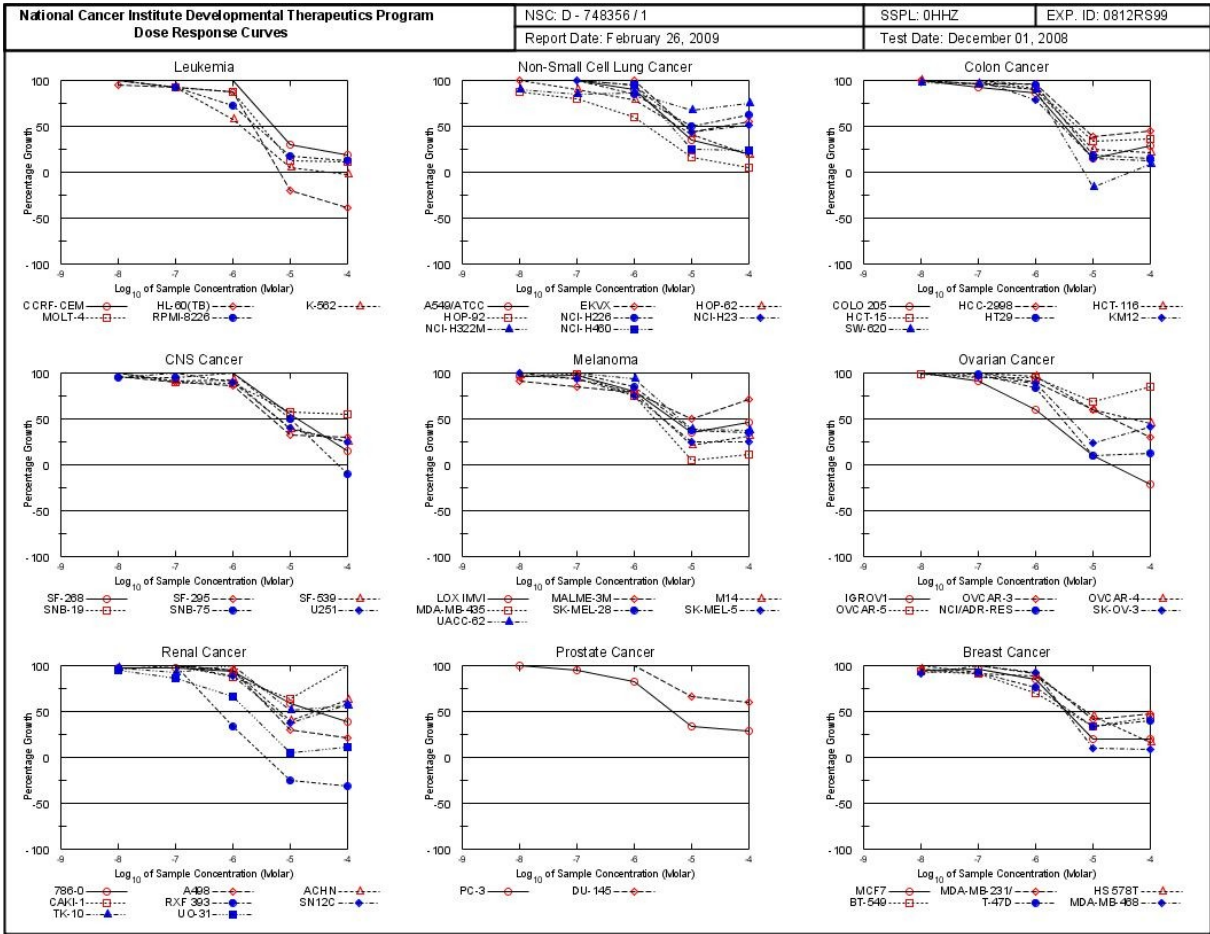


Abb. 135: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von **91b** (zweite Messung)

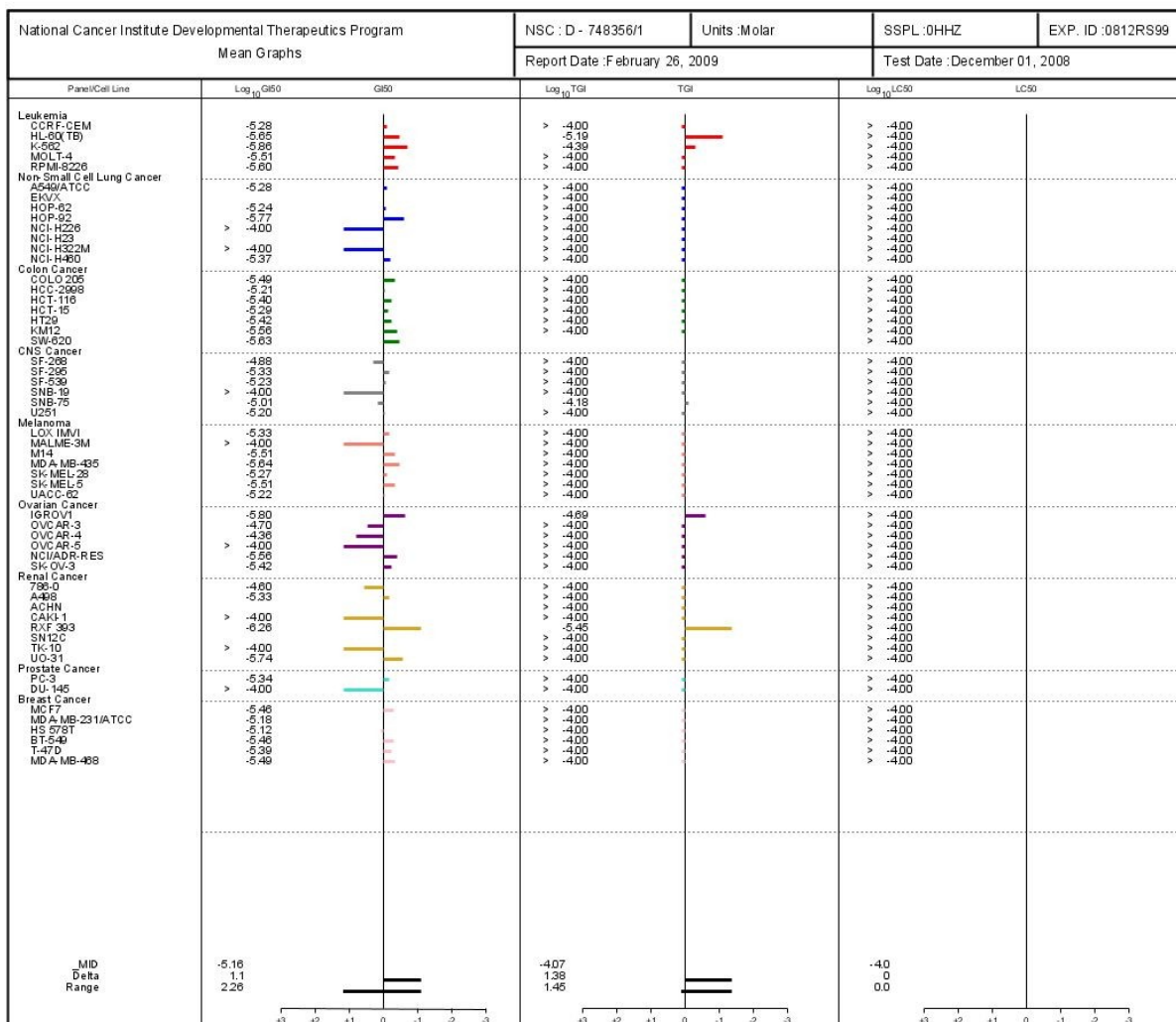


Abb. 136: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von **91b** (zweite Messung)

**National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program
In-Vitro Testing Results**

NSC : D - 748356 / 1		Experiment ID : 0812RS99					Test Type : 08					Units : Molar				
Report Date : February 26, 2009		Test Date : December 01, 2008					QNS :					MC :				
COMI : MK-133 (78822)		Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 0HHZ									
Panel/Cell Line	Time	Log10 Concentration							Percent Growth					G150	TGI	LC50
		Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia																
CCRF-CEM	0.171	0.777	0.823	0.804	0.798	0.349	0.279	108	105	104	29	18	5.27E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HL-60(TB)	0.272	1.373	1.302	1.290	1.231	0.218	0.166	94	92	87	-20	-39	2.22E-6	6.52E-6	> 1.00E-4	
K-562	0.085	0.825	0.830	0.789	0.509	0.119	0.083	101	92	57	5	-3	1.38E-6	4.07E-5	> 1.00E-4	
MOLT-4	0.309	1.359	1.354	1.272	1.225	0.435	0.427	100	92	87	12	11	3.13E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RPMI-8226	0.348	1.189	1.204	1.119	0.952	0.462	0.445	102	92	72	17	12	2.50E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549(ATCC)	0.221	1.097	1.105	1.102	1.008	0.526	0.398	101	101	90	35	20	5.30E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
EKVX	0.715	2.011	1.996	2.019	1.995	1.279	1.420	99	101	99	43	54	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-62	0.580	1.418	1.422	1.327	1.230	0.927	0.729	100	89	78	41	18	5.76E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-92	0.608	1.025	0.969	0.943	0.859	0.674	0.624	87	80	60	16	4	1.89E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H226	0.567	1.412	1.456	1.452	1.282	0.990	1.094	105	105	85	50	62	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H23	0.421	1.837	1.651	1.629	1.567	0.946	1.037	101	99	94	43	51	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H322M	0.821	2.077	1.954	1.888	1.907	1.681	1.761	90	85	86	67	75	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H460	0.302	2.626	2.640	2.641	2.488	0.855	0.831	101	101	94	24	23	4.24E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Colon Cancer																
COLO 205	0.173	0.733	0.762	0.686	0.654	0.259	0.332	105	92	86	15	28	3.23E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCC-2998	0.593	2.071	2.052	2.016	2.013	1.152	1.251	99	96	96	38	45	6.17E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-116	0.209	1.748	1.728	1.691	1.575	0.682	0.532	99	96	89	24	21	3.98E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-15	0.129	1.008	1.028	1.008	0.932	0.420	0.447	102	100	91	33	36	5.12E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HT29	0.190	1.293	1.355	1.300	1.234	0.390	0.380	106	101	95	18	15	3.83E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
KM12	0.298	1.402	1.484	1.473	1.160	0.453	0.427	106	106	78	14	12	2.75E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SW-620	0.179	1.159	1.132	1.118	1.047	0.149	0.259	97	96	89	-17	8	2.32E-6	.	> 1.00E-4	
CNS Cancer																
SF-268	0.315	0.937	0.987	1.047	0.934	0.656	0.401	108	118	100	55	14	1.31E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-295	0.690	2.172	2.106	2.030	1.964	1.164	1.123	96	90	86	32	29	4.64E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-539	0.638	1.917	1.940	1.807	1.814	1.122	0.959	102	91	92	38	25	5.96E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-19	0.474	1.364	1.376	1.271	1.261	0.866	0.953	101	89	88	57	54	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-75	0.405	0.809	0.789	0.787	0.808	0.605	0.390	95	95	100	49	-11	9.72E-6	6.55E-5	> 1.00E-4	
U251	0.132	0.983	0.940	1.027	0.890	0.476	0.340	95	105	89	40	24	6.34E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Melanoma																
LOX IMVI	0.212	1.694	1.630	1.645	1.395	0.732	0.898	96	97	80	35	46	4.64E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MALME-3M	0.495	0.967	0.927	0.898	0.864	0.732	0.832	91	85	78	50	71	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
M14	0.322	1.189	1.161	1.131	0.998	0.508	0.595	97	93	78	21	31	3.13E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-435	0.489	2.028	2.022	1.990	1.650	0.555	0.662	100	98	75	4	11	2.28E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-28	0.290	0.780	0.806	0.780	0.700	0.473	0.464	105	100	84	37	35	5.33E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-5	0.258	2.081	2.058	1.946	1.619	0.697	0.709	99	93	75	24	25	3.07E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-62	0.509	1.823	1.841	1.863	1.735	1.004	0.995	101	103	93	38	37	6.00E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.198	0.505	0.525	0.477	0.384	0.228	0.155	106	91	60	10	-22	1.80E-6	2.03E-5	> 1.00E-4	
OVCAR-3	0.290	0.845	0.902	0.905	0.783	0.616	0.465	110	111	89	59	30	1.99E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-4	0.339	0.994	1.047	1.008	0.970	0.727	0.632	108	102	96	59	45	4.33E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-5	0.410	1.094	1.083	1.050	1.058	0.873	0.984	98	94	95	68	84	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI/ADR-RES	0.467	1.647	1.659	1.625	1.441	0.561	0.599	101	98	83	9	12	2.77E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-OV-3	0.507	1.057	1.073	1.034	0.991	0.633	0.734	103	96	88	23	41	3.84E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Renal Cancer																
786-O	0.628	2.174	2.124	2.121	2.073	1.518	1.223	97	97	93	58	38	2.49E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
A498	0.662	1.262	1.323	1.286	1.226	0.834	0.788	110	104	94	29	21	4.71E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
ACHN	0.306	1.463	1.530	1.632	1.390	0.766	1.022	107	116	95	40	62	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CAKI-1	0.522	0.703	0.706	0.706	0.680	0.637	0.747	102	102	87	63	124	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RXF 393	0.558	0.711	0.705	0.711	0.609	0.411	0.378	96	100	33	-26	-32	5.54E-7	3.59E-6	> 1.00E-4	
SN12C	0.534	1.964	1.961	2.015	1.788	1.062	1.351	100	104	88	37	57	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
TK-10	0.685	1.360	1.343	1.309	1.380	1.030	1.066	97	92	103	51	56	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UO-31	0.181	0.691	0.668	0.622	0.517	0.202	0.236	95	86	66	4	11	1.80E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Prostate Cancer																
PC-3	0.247	1.256	1.250	1.193	1.070	0.585	0.527	99	94	82	33	28	4.53E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
DU-145	0.212	0.794	0.885	0.874	0.874	0.598	0.557	116	114	114	66	59	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Breast Cancer																
MC F7	0.280	1.801	1.728	1.734	1.576	0.577	0.586	95	96	85	20	20	3.43E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-231(ATCC)	0.472	1.223	1.265	1.237	1.155	0.781	0.825	106	102	91	41	47	6.62E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HS 578T	0.432	0.868	0.881	0.857	0.841	0.642	0.506	96	91	88	46	16	7.61E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
BT-549	0.990	1.839	1.776	1.761	1.587	1.267	1.358	93	91	70	33	43	3.45E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
T-47D	0.396	0.913	0.921	0.873	0.791	0.567	0.599	102	92	76	33	39	4.07E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-468	0.248	0.662	0.625	0.689	0.628	0.286	0.280	91	102	92	9	8	3.20E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	

Abb. 137: *in-vitro*-Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von **91b** (zweite Messung)

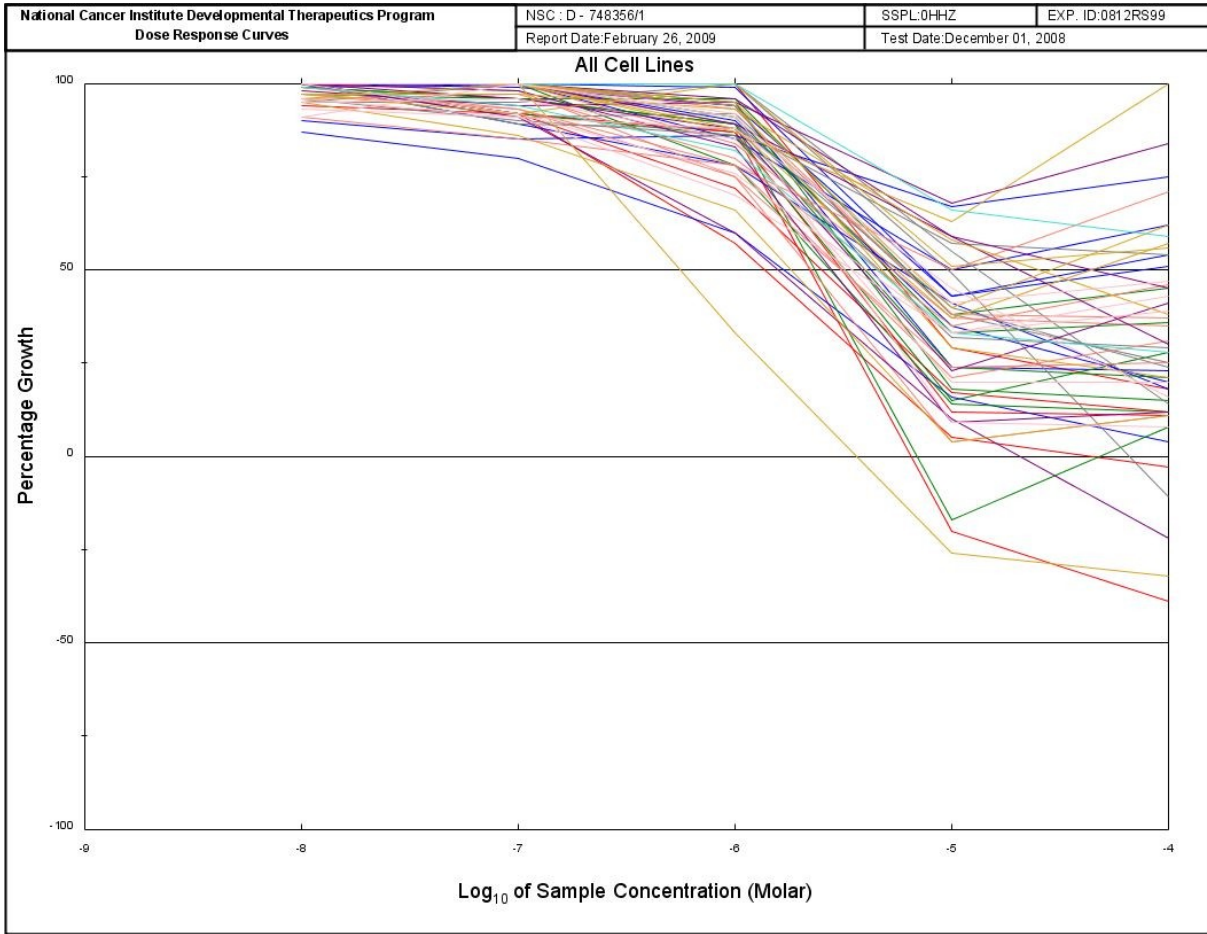


Abb. 138: Überlagerung aller Wachstumskurven für **91b** (zweite Messung)

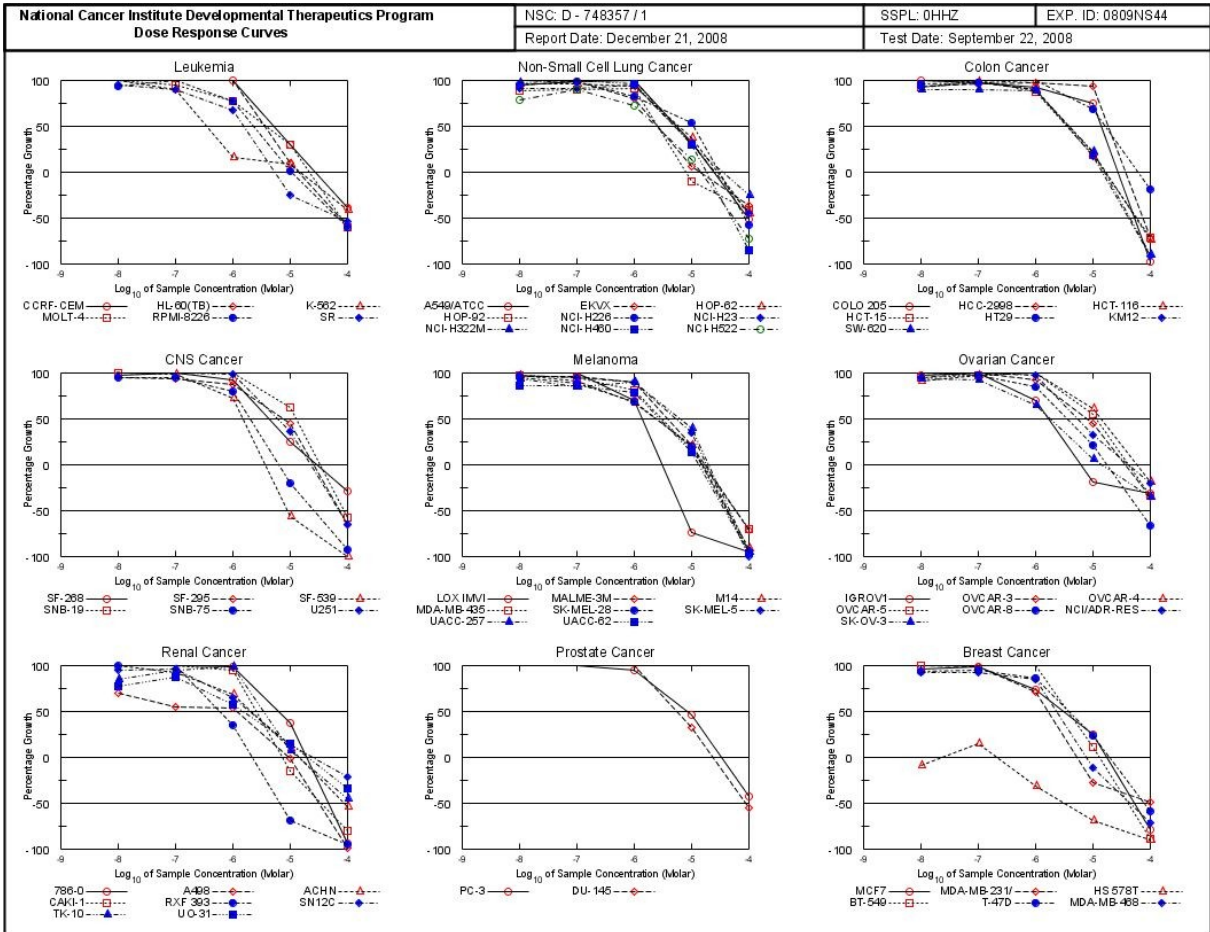


Abb. 139: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von **91i** (erste Messung)

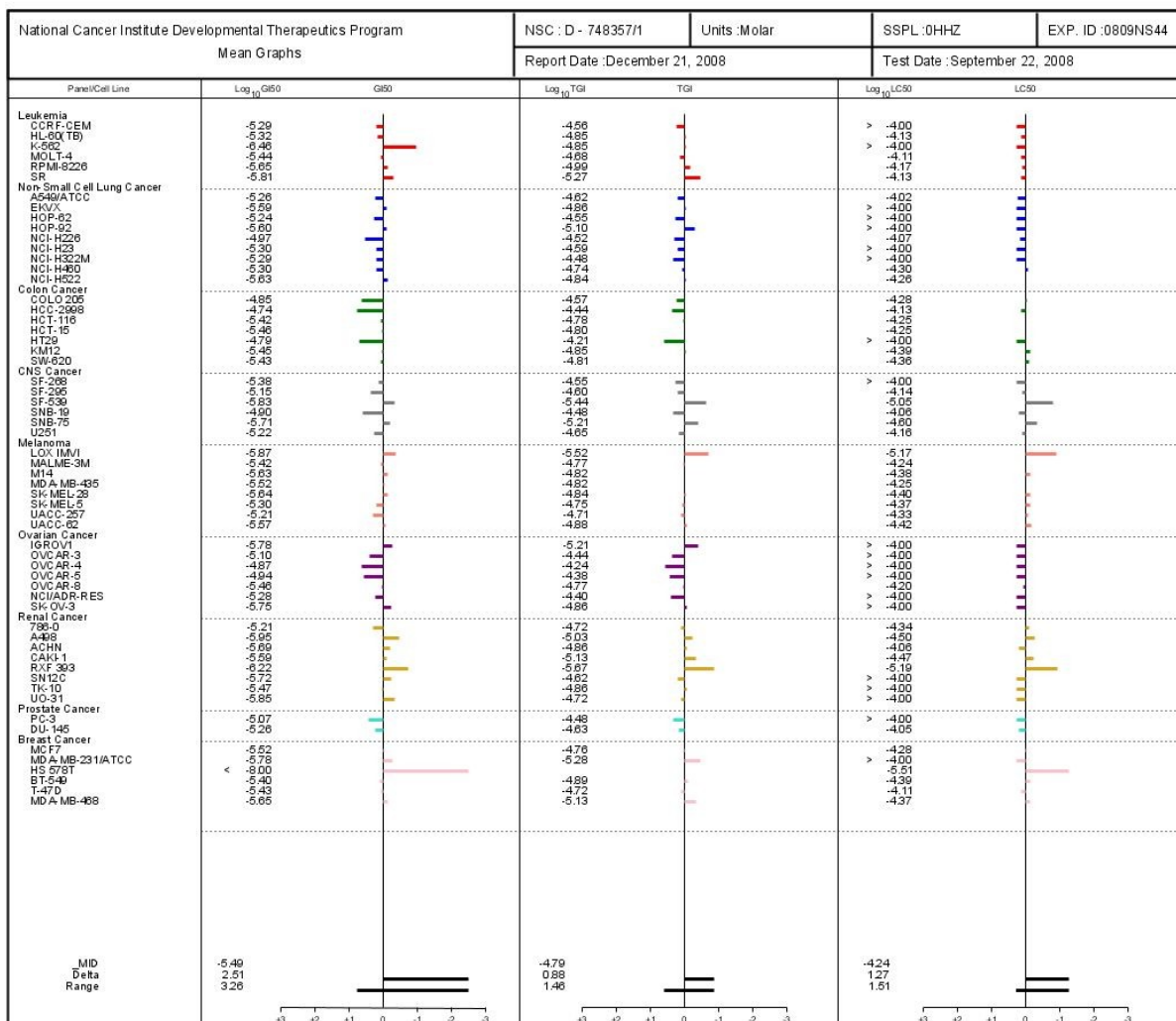


Abb. 140: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 91i (erste Messung)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program																
In-Vitro Testing Results																
NSC : D - 748357 / 1					Experiment ID : 0809NS44					Test Type : 08		Units : Molar				
Report Date : December 21, 2008					Test Date : September 22, 2008					QNS :		MC :				
COMI : MK-138 (78824)					Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 0HHZ						
Panel/Cell Line	Time	Log10 Concentration								Percent Growth				GI50	TGI	LC50
		Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	Mean	Optical	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0			
Leukemia																
CCRF-CEM	0.262	0.712	0.744	0.780	0.706	0.397	0.180	107	111	99	30	-39	5.11E-6	2.72E-5	> 1.00E-4	
HL-60(TB)	0.894	2.268	2.402	2.520	2.738	1.025	0.361	110	118	134	10	-59	4.76E-6	1.40E-5	7.38E-5	
K-562	0.308	1.809	1.817	1.646	0.653	0.423	0.179	101	89	16	8	-42	3.44E-7	1.43E-5	> 1.00E-4	
MOLT-4	0.334	1.043	1.050	1.004	0.881	0.539	0.134	101	94	77	29	-60	3.64E-6	2.11E-5	7.71E-5	
RPMI-8226	0.511	1.323	1.263	1.372	1.134	0.518	0.204	93	106	77	1	-60	2.25E-6	1.03E-5	6.83E-5	
SR	0.399	1.258	1.214	1.163	0.978	0.301	0.185	95	89	67	-25	-54	1.56E-6	5.41E-6	7.50E-5	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549(ATCC)	0.387	1.464	1.410	1.447	1.497	0.727	0.186	95	98	103	32	-52	5.52E-6	2.39E-5	9.48E-5	
EK1X	0.785	1.920	1.971	1.897	1.687	0.837	0.484	104	98	80	8	-37	2.54E-6	1.40E-5	> 1.00E-4	
HOP-62	0.559	1.280	1.230	1.229	1.208	0.816	0.306	96	98	93	37	-45	5.77E-6	2.80E-5	> 1.00E-4	
HOP-92	0.425	0.888	0.813	0.825	0.827	0.381	0.245	88	90	91	-10	-42	2.53E-6	7.90E-6	> 1.00E-4	
NCI-H226	0.919	1.533	1.502	1.521	1.421	1.247	0.387	95	98	82	53	-58	1.07E-5	6.48E-5	6.48E-5	
NCI-H23	0.551	1.448	1.367	1.371	1.360	0.829	0.304	91	91	94	31	-45	4.97E-6	2.56E-5	> 1.00E-4	
NCI-H322M	0.764	1.713	1.684	1.718	1.724	1.038	0.564	97	101	101	29	-26	5.10E-6	3.34E-5	> 1.00E-4	
NCI-H460	0.325	2.504	2.555	2.511	2.407	0.885	0.049	102	100	96	30	-85	4.99E-6	1.63E-5	4.98E-5	
NCI-H622	0.572	1.463	1.256	1.361	1.205	0.690	0.157	78	90	72	13	-73	2.36E-6	1.43E-5	5.46E-5	
Colon Cancer																
COLO 205	0.311	1.178	1.165	1.151	1.111	0.982	0.007	99	97	92	75	-98	1.40E-5	2.72E-5	5.29E-5	
HCC-2998	0.701	1.927	1.838	1.880	1.887	1.842	0.199	93	96	97	93	-72	1.83E-5	3.67E-5	7.39E-5	
HCT-116	0.224	1.712	1.738	1.681	1.663	0.630	0.059	102	98	90	21	-74	3.77E-6	1.65E-5	5.61E-5	
HCT-15	0.170	0.977	0.909	0.993	0.876	0.318	0.047	92	102	87	18	-72	3.48E-6	1.59E-5	5.67E-5	
HT29	0.199	1.214	1.171	1.180	1.241	0.890	0.162	96	97	103	68	-19	1.62E-5	6.10E-5	> 1.00E-4	
KM12	0.294	1.293	1.210	1.286	1.191	0.463	0.023	92	97	90	17	-92	3.52E-6	1.43E-5	4.10E-5	
SW-620	0.127	0.780	0.665	0.670	0.657	0.258	0.012	89	90	88	22	-91	3.72E-6	1.56E-5	4.35E-5	
CNS Cancer																
SF-288	0.242	0.767	0.754	0.768	0.723	0.370	0.172	97	100	92	24	-29	4.15E-6	2.85E-5	> 1.00E-4	
SF-295	0.937	2.485	2.410	2.373	2.278	1.613	0.323	95	93	87	44	-66	7.11E-6	2.51E-5	7.21E-5	
SF-539	0.775	2.192	2.206	2.162	1.793	0.338	-0.009	101	98	72	-57	-100	1.48E-6	3.62E-6	8.87E-6	
SNB-19	0.551	1.500	1.489	1.536	1.612	1.138	0.234	99	104	112	62	-58	1.26E-5	3.30E-5	6.85E-5	
SNB-75	0.689	1.234	1.207	1.205	1.121	0.542	0.049	95	95	79	-21	-93	1.85E-6	6.13E-6	2.51E-5	
U251	0.282	1.374	1.377	1.394	1.347	0.685	0.099	100	102	98	36	-66	5.97E-6	2.26E-5	6.94E-5	
Melanoma																
LOX IMVI	0.334	1.848	1.875	1.875	1.379	0.087	0.012	102	102	89	-74	-96	1.36E-6	3.03E-6	6.79E-6	
MALME-3M	0.687	1.222	1.201	1.200	1.164	0.801	0.191	96	96	89	21	-72	3.78E-6	1.69E-5	5.79E-5	
M14	0.435	1.500	1.489	1.405	1.151	0.656	0.033	97	91	67	21	-92	2.34E-6	1.52E-5	4.22E-5	
MDA-MB-435	0.687	2.184	2.136	2.107	1.902	0.905	0.191	97	95	81	16	-71	3.00E-6	1.51E-5	5.67E-5	
MEL-MEL-28	0.474	1.284	1.242	1.185	1.022	0.625	0.023	95	88	68	19	-95	2.29E-6	1.48E-5	4.01E-5	
SK-MEL-5	0.463	2.680	2.607	2.562	2.434	1.200	-0.003	97	95	89	34	-100	5.05E-6	1.78E-5	4.22E-5	
UACC-257	0.466	0.988	0.935	0.894	0.916	0.658	0.024	93	85	90	39	-95	6.18E-6	1.97E-5	4.64E-5	
UACC-62	0.682	2.192	1.986	1.988	1.980	0.885	0.022	86	86	78	13	-97	2.71E-6	1.32E-5	3.76E-5	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.313	1.037	1.014	1.065	0.819	0.254	0.213	97	104	70	-19	-32	1.67E-6	6.11E-6	> 1.00E-4	
OVCAR-3	0.343	1.032	1.065	1.066	0.978	0.656	0.220	105	105	92	45	-36	7.92E-6	3.61E-5	> 1.00E-4	
OVCAR-4	0.498	1.183	1.117	1.163	1.187	0.897	0.370	91	97	101	61	-19	1.35E-5	5.74E-5	> 1.00E-4	
OVCAR-5	0.423	0.906	0.882	0.893	0.943	0.688	0.279	95	97	108	55	-34	1.14E-5	4.14E-5	> 1.00E-4	
OVCAR-8	0.628	1.950	1.950	1.911	1.739	0.901	0.205	100	97	84	21	-67	3.44E-6	1.72E-5	6.35E-5	
NCI/ADR-RES	0.528	1.423	1.375	1.452	1.394	0.814	0.418	95	103	97	32	-21	5.27E-6	4.02E-5	> 1.00E-4	
SK-OV-3	0.846	1.727	1.665	1.655	1.416	0.899	0.538	93	92	65	8	-36	1.78E-6	1.39E-5	> 1.00E-4	
Renal Cancer																
786-O	0.685	2.169	2.220	2.202	2.140	1.236	0.038	103	102	98	37	-94	6.14E-6	1.91E-5	4.59E-5	
A498	0.999	1.589	1.411	1.320	1.309	0.984	0.011	70	54	53	-2	-99	1.11E-6	9.36E-6	3.15E-5	
ACHN	0.303	1.070	1.073	1.006	0.828	0.372	0.141	100	92	68	9	-54	2.03E-6	1.39E-5	8.75E-5	
CAKI-1	0.858	1.946	1.951	1.989	1.884	0.733	0.159	101	104	94	-15	-81	2.55E-6	7.35E-6	3.39E-5	
RXF 393	0.988	1.557	1.553	1.579	1.185	0.302	0.054	99	104	35	-89	-95	5.99E-7	2.15E-6	6.50E-6	
SN12C	0.515	1.747	1.687	1.697	1.307	0.678	0.404	95	96	64	13	-22	1.90E-6	2.39E-5	> 1.00E-4	
TK-10	0.592	1.193	1.101	1.157	1.181	0.636	0.323	85	94	98	7	-46	3.38E-6	1.38E-5	> 1.00E-4	
UO-31	0.607	1.568	1.337	1.435	1.146	0.736	0.398	77	87	57	14	-34	1.43E-6	1.92E-5	> 1.00E-4	
Prostate Cancer																
PC-3	0.248	0.678	0.690	0.738	0.657	0.448	0.142	103	114	95	46	-43	8.42E-6	3.31E-5	> 1.00E-4	
DU-145	0.291	1.035	1.038	1.066	1.054	0.528	0.132	100	104	103	32	-55	5.53E-6	2.33E-5	8.84E-5	
Breast Cancer																
MC F7	0.236	1.352	1.307	1.334	1.054	0.609	0.050	96	98	73	24	-79	3.00E-6	1.73E-5	5.26E-5	
MDA-MB-231(ATCC)	0.462	1.108	1.112	1.066	0.923	0.335	0.235	101	98	71	-28	-49	1.64E-6	5.26E-6	> 1.00E-4	
HS 578T	0.484	1.300	1.441	0.585	0.330	0.150	0.047	-9	14	-32	-69	-90	< 1.00E-8	3.08E-6	3.08E-6	
B.T-549	1.068	1.866	1.860	2.023	1.944	1.154	0.117	99	120	110	11	-89	4.01E-6	1.28E-5	4.08E-5	
T-47D	0.793	1.862	1.625	1.650	1.565	1.000	0.329	93	95	86	23	-59	3.72E-6	1.92E-5	7.85E-5	
MDA-MB-468	0.676	1.394	1.333	1.337	1.279	0.594	0.187	92	92	84	-12	-72	2.25E-6	7.47E-6	4.24E-5	

Abb. 141: *in-vitro*-Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 91i (erste Messung)

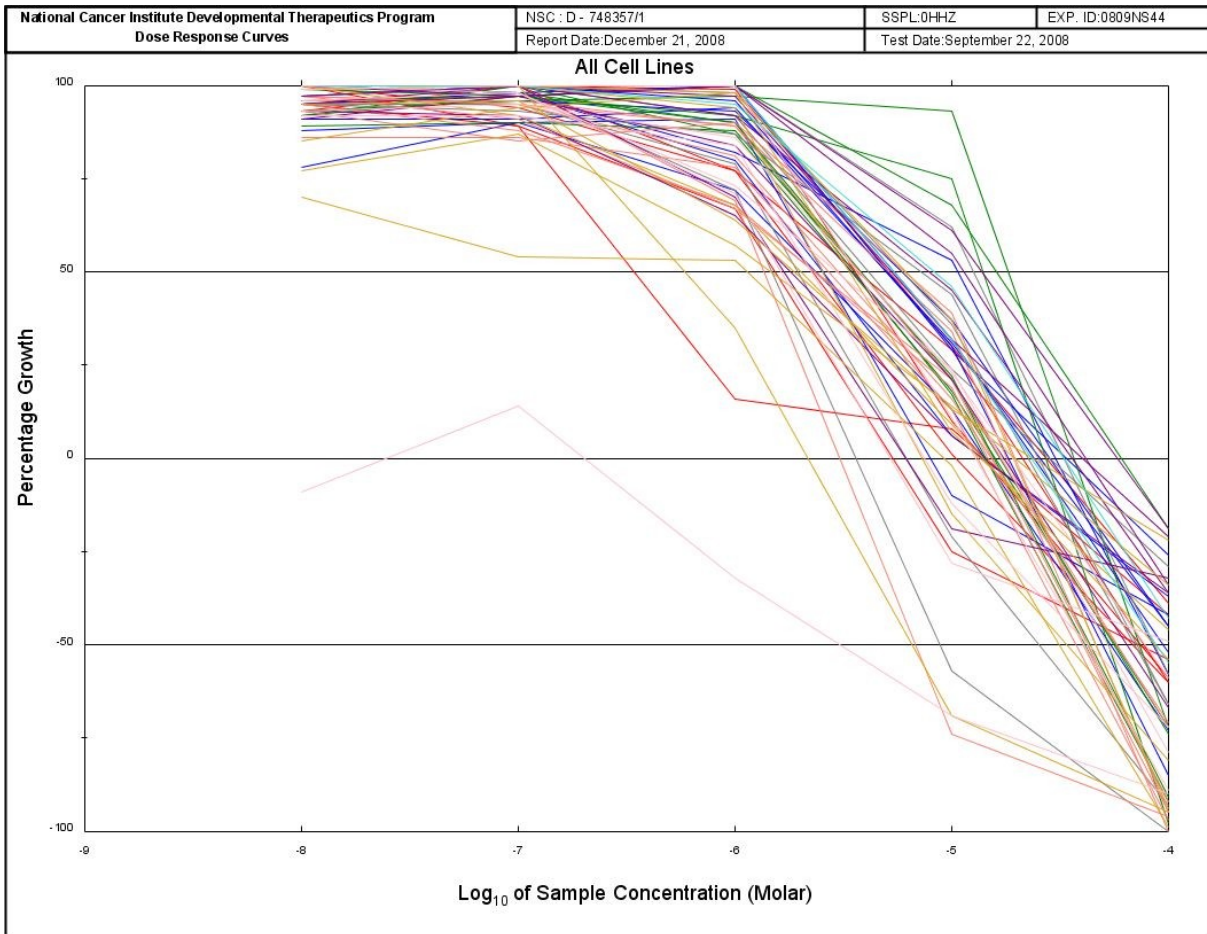


Abb. 142: Überlagerung aller Wachstumskurven für **91i** (erste Messung)

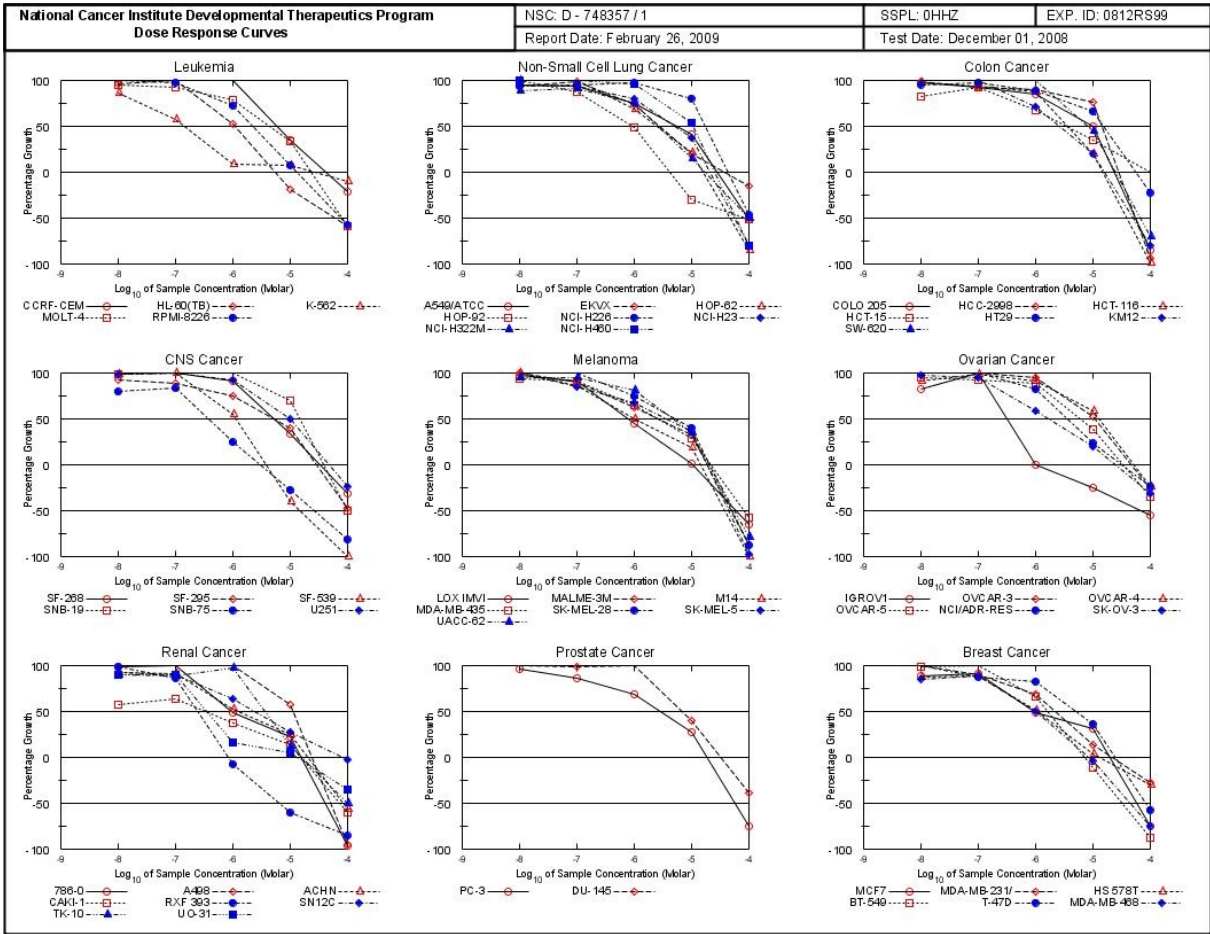


Abb. 143: Dosis-Wirkungs-Kurven des Five-Dose-Screenings von **91i** (zweite Messung)

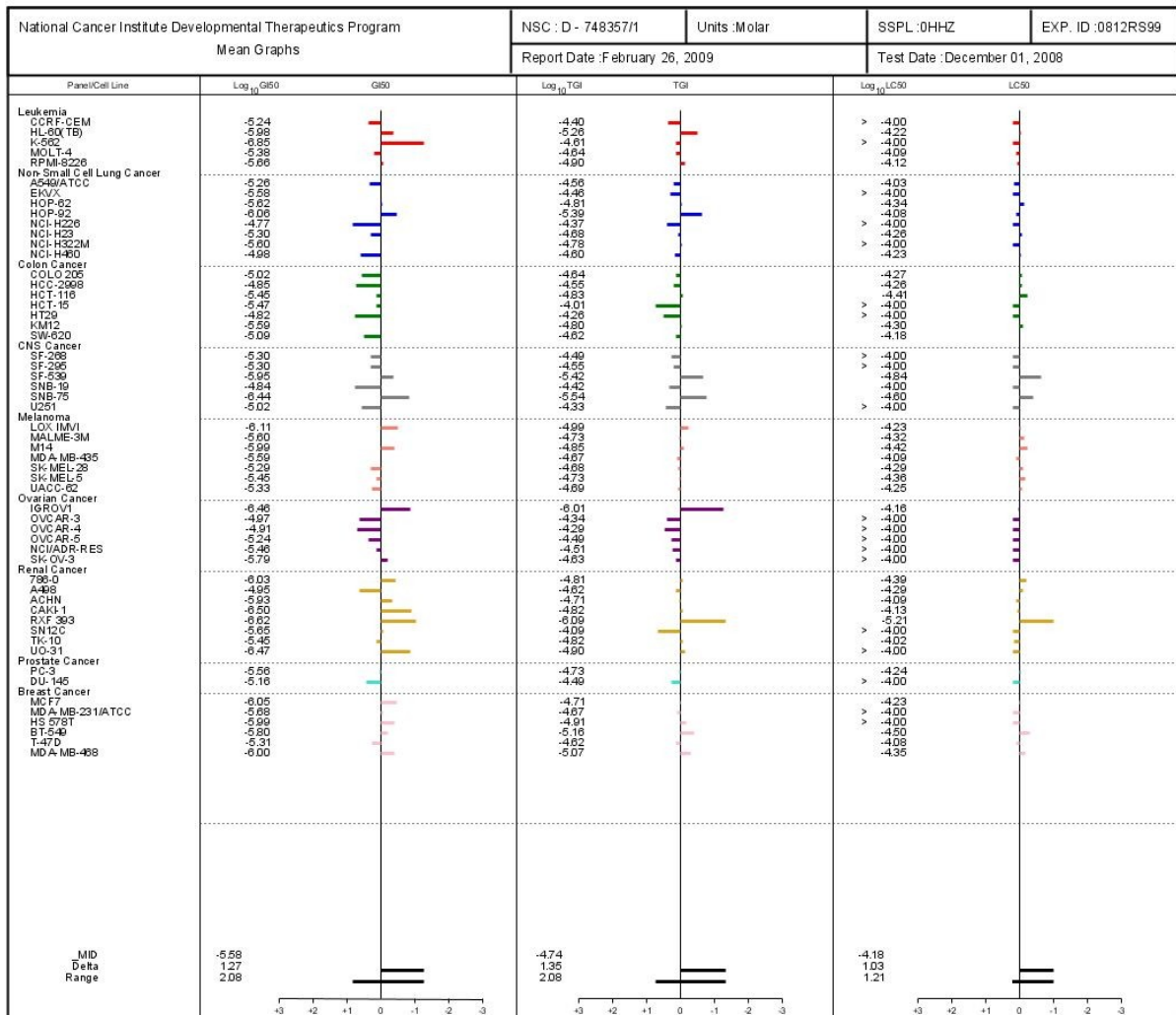


Abb. 144: Mean Graphs des Five-Dose-Screenings von 91i (zweite Messung)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results

NSC : D - 748357 / 1		Experiment ID : 0812RS99					Test Type : 08					Units : Molar			
Report Date : February 26, 2009		Test Date : December 01, 2008					QNS :					MC :			
COMI : MK-138 (78824)		Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 0HHZ								
Panel/Cell Line	Time	Log10 Concentration						Percent Growth				GI50	TGI	LC50	
		Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0				-5.0
Leukemia															
CCRF-CEM	0.171	0.743	0.743	0.757	0.746	0.365	0.133	100	102	101	34	-22	5.73E-6	4.01E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.272	1.557	1.500	1.795	0.937	0.222	0.112	96	118	52	-19	-59	1.06E-6	5.44E-6	5.99E-5
K-562	0.085	0.907	0.791	0.557	0.155	0.141	0.076	86	57	8	7	-11	1.42E-7	2.46E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.309	1.385	1.316	1.304	1.145	0.663	0.128	94	92	78	33	-59	4.14E-6	2.29E-5	8.08E-5
RPML-8226	0.348	1.218	1.235	1.194	0.979	0.405	0.146	102	97	72	7	-58	2.19E-6	1.26E-5	7.51E-5
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549(ATCC)	0.221	1.070	1.021	1.014	0.949	0.573	0.105	94	93	74	41	-52	5.46E-6	2.76E-5	9.41E-5
EKVX	0.715	2.001	1.906	1.977	1.651	0.956	0.602	93	98	73	19	-16	2.64E-6	3.48E-5	> 1.00E-4
HOP-62	0.580	1.430	1.418	1.437	1.161	0.755	0.081	99	101	68	21	-86	2.42E-6	1.56E-5	4.59E-5
HOP-92	0.608	1.039	1.045	0.985	0.814	0.426	0.293	101	87	48	-30	-52	8.78E-7	4.12E-6	8.27E-5
NCI-H226	0.567	1.436	1.373	1.389	1.410	1.259	0.301	93	95	97	80	-47	1.71E-5	4.26E-5	> 1.00E-4
NCI-H23	0.421	1.805	1.541	1.522	1.357	0.884	0.085	95	93	79	37	-80	4.98E-6	2.08E-5	5.58E-5
NCI-H322M	0.821	1.994	1.851	1.883	1.688	0.981	0.415	88	91	74	14	-50	2.46E-6	1.64E-5	> 1.00E-4
NCI-H460	0.302	2.673	2.654	2.694	2.590	1.554	0.060	99	101	96	53	-80	1.05E-5	2.50E-5	5.93E-5
Colon Cancer															
COLO 205	0.173	0.721	0.704	0.679	0.631	0.444	0.024	97	92	84	49	-86	9.65E-6	2.31E-5	5.40E-5
HCC-2998	0.593	2.052	2.016	1.933	1.889	1.703	0.035	98	92	89	78	-94	1.42E-5	2.80E-5	5.50E-5
HCT-116	0.209	1.783	1.733	1.679	1.574	0.521	0.002	97	93	87	20	-99	3.54E-6	1.47E-5	3.88E-5
HCT-15	0.129	1.047	0.881	0.970	0.745	0.448	0.129	82	92	67	35	.	3.38E-6	9.75E-5	> 1.00E-4
HT29	0.190	1.351	1.291	1.312	1.211	0.953	0.146	95	97	88	68	-23	1.50E-5	5.46E-5	> 1.00E-4
KM12	0.298	1.401	1.418	1.401	1.081	0.523	0.059	102	100	71	20	-80	2.59E-6	2.08E-5	4.99E-5
SW-620	0.179	1.190	1.243	1.269	1.307	0.623	0.053	105	108	112	44	-71	8.13E-6	2.42E-5	6.60E-5
CNS Cancer															
SF-268	0.315	1.000	1.004	1.029	0.937	0.540	0.215	101	104	91	33	-32	5.06E-6	3.22E-5	> 1.00E-4
SF-295	0.690	2.212	2.093	2.031	1.822	1.290	0.359	92	88	74	39	-48	4.97E-6	2.82E-5	> 1.00E-4
SF-539	0.638	1.953	1.930	1.934	1.364	0.382	0.002	98	99	55	-40	-100	1.13E-6	3.79E-6	1.48E-5
SNB-19	0.474	1.445	1.421	1.545	1.499	1.148	0.235	98	110	105	69	-51	1.45E-5	3.79E-5	9.90E-5
SNB-75	0.405	0.803	0.720	0.734	0.502	0.291	0.072	79	83	24	-28	-82	3.64E-7	2.91E-6	2.54E-5
U251	0.132	0.945	0.926	0.949	0.880	0.533	0.100	98	101	92	49	-24	9.65E-6	4.68E-5	> 1.00E-4
Melanoma															
LOX IMVI	0.212	1.633	1.586	1.510	0.850	0.226	0.074	97	91	45	1	-65	7.76E-7	1.03E-5	5.87E-5
MALME-3M	0.495	0.953	0.950	0.902	0.777	0.643	0.057	99	89	62	32	-88	2.46E-6	1.85E-5	4.80E-5
M14	0.322	1.179	1.174	1.061	0.754	0.479	-0.001	99	86	50	18	-100	1.03E-6	1.43E-5	3.78E-5
MDA-MB-435	0.489	2.145	2.034	1.991	1.571	0.954	0.207	93	91	65	28	-58	2.58E-6	2.13E-5	8.14E-5
SK-MEL-28	0.290	0.809	0.825	0.830	0.675	0.500	0.036	103	104	74	40	-88	5.19E-6	2.07E-5	5.07E-5
SK-MEL-5	0.258	2.063	2.091	1.776	1.475	0.901	0.005	102	84	67	36	-98	3.53E-6	1.85E-5	4.37E-5
UACC-62	0.509	1.814	1.745	1.746	1.570	0.961	0.109	95	95	81	35	-79	4.68E-6	2.02E-5	5.58E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.198	0.611	0.535	0.648	0.196	0.148	0.090	82	109	-1	-25	-55	3.44E-7	9.79E-7	7.00E-5
OVCAR-3	0.290	0.813	0.821	0.901	0.784	0.565	0.211	101	117	94	52	-27	1.07E-5	4.55E-5	> 1.00E-4
OVCAR-4	0.339	0.968	0.937	0.986	0.940	0.720	0.259	91	98	91	58	-24	1.24E-5	5.11E-5	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.410	1.078	1.047	1.026	0.999	0.662	0.264	95	92	88	38	-36	5.72E-6	3.27E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.457	1.630	1.645	1.639	1.417	0.728	0.348	101	101	82	23	-24	3.48E-6	3.10E-5	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.507	1.064	1.050	1.036	0.830	0.613	0.343	97	95	58	19	-32	1.80E-6	2.35E-5	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-O	0.628	2.276	2.239	2.327	1.424	0.995	0.021	98	103	48	22	-97	9.30E-7	1.54E-5	4.05E-5
A498	0.662	1.230	1.314	1.317	1.283	0.886	0.035	115	115	109	57	-95	1.11E-5	2.38E-5	5.07E-5
ACHN	0.306	1.531	1.428	1.424	0.943	0.594	0.131	92	91	52	24	-57	1.17E-6	1.96E-5	8.15E-5
CAKI-1	0.522	0.785	0.662	0.675	0.612	0.555	0.211	57	63	37	13	-60	3.15E-7	1.52E-5	7.37E-5
RXF 393	0.558	0.693	0.690	0.674	0.513	0.216	0.081	98	86	-8	-61	-86	2.42E-7	8.21E-7	6.14E-6
SN12C	0.534	2.040	1.919	1.870	1.479	0.936	0.520	92	89	63	27	-3	2.25E-6	8.08E-5	> 1.00E-4
TK-10	0.685	1.372	1.304	1.288	1.350	0.764	0.336	90	88	97	12	-51	3.54E-6	1.53E-5	9.63E-5
UO-31	0.181	0.721	0.668	0.659	0.266	0.203	0.116	90	89	16	4	-36	3.39E-7	1.26E-5	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.247	1.321	1.276	1.171	0.975	0.542	0.062	96	86	68	27	-75	2.76E-6	1.86E-5	5.71E-5
DU-145	0.212	0.883	0.922	0.872	0.889	0.482	0.130	106	98	101	40	-39	6.90E-6	3.23E-5	> 1.00E-4
Breast Cancer															
MC F7	0.280	1.854	1.662	1.706	1.035	0.764	0.071	88	91	48	31	-75	8.96E-7	1.96E-5	5.84E-5
MDA-MB-231(ATCC)	0.472	1.182	1.182	1.109	0.952	0.567	0.342	100	90	68	13	-28	2.11E-6	2.12E-5	> 1.00E-4
HS 578T	0.432	0.879	0.823	0.827	0.658	0.446	0.298	87	88	51	3	-31	1.03E-6	1.23E-5	> 1.00E-4
BT-549	0.990	1.820	1.804	1.885	1.536	0.868	0.117	98	108	66	-12	-88	1.59E-6	6.95E-6	3.13E-5
T-47D	0.396	0.928	0.953	0.857	0.831	0.586	0.168	105	87	82	36	-58	4.88E-6	2.41E-5	8.29E-5
MDA-MB-468	0.248	0.670	0.608	0.621	0.458	0.239	0.063	85	88	50	-4	-75	9.89E-7	8.55E-6	4.48E-5

Abb. 145: *in-vitro*-Testergebnisse des Five-Dose-Screenings von 91i (zweite Messung)

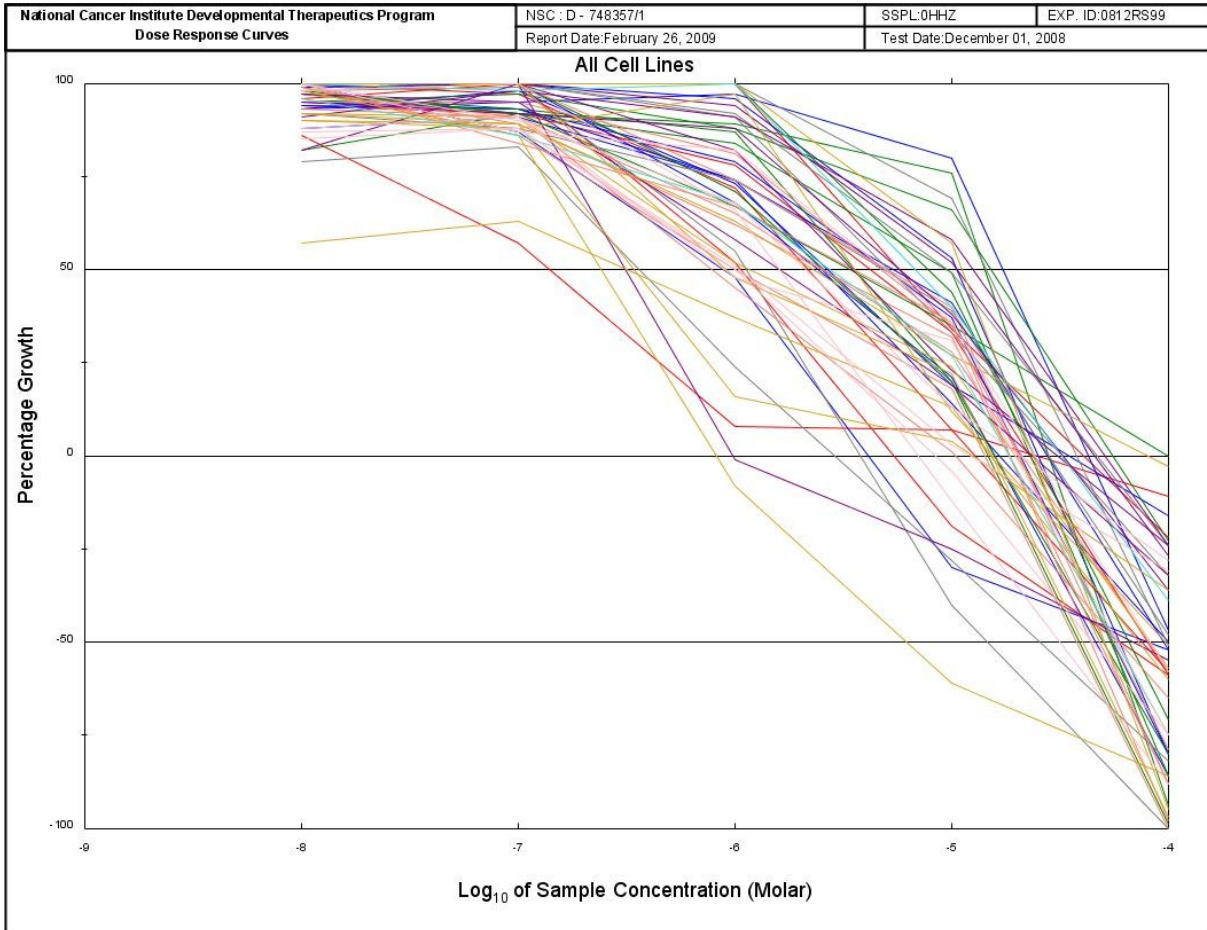


Abb. 146: Überlagerung aller Wachstumskurven für **91i** (zweite Messung)

Lebenslauf

Name: Martin Willi Herbert Krug
Geburtsdatum: 09.11.1980
Geburtsort: Hannover

1987-1990 Grundschule in Schneeren/Neustadt a. Rbge.

1990-1991 Grundschule Eschede

1991-1993 Orientierungsstufe Eschede

1993-2000 Hölty-Gymnasium Celle

2000-2005 Studium der Chemie (Diplomstudiengang) an der Universität Leipzig

25.07.2002 Abschluss der Diplom-Vorprüfung, Gesamtnote „Sehr gut“ 1,0

19.08.2003 Abschlussprüfung des Basisstudiums, Gesamtnote „Sehr gut“

04-07/2004 Studiensemester an der Ohio University, Athens, OH, USA

20.10.2004 Abschluss der Diplom-Hauptprüfung, Gesamtnote „Sehr gut“
11/2004-06/2005 Anfertigung der Diplomarbeit bei Prof. Dr. A. Giannis am Institut für
Organische Chemie der Universität Leipzig, Note „Sehr gut“ (1,0)

10/2005-09/2008 Anfertigung der Dissertation bei PD Dr. habil. A. Hilgeroth am Institut
für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

ab 09/2006 Postgradualstudium Toxikologie an der Universität Leipzig

ab 11/2008 ACA-pharma concept GmbH Leipzig
 wissenschaftlicher Mitarbeiter
 Arzneimittelzulassung/Chemikalienbewertung

Publikationsliste

Artikel:

- Voigt, B.; Krug, M.; Schächtele, C.; Totzke, F.; Hilgeroth, A.
„*Probing Novel 1-Aza-9-oxafluorenes as Selective GSK-3 β -Inhibitors*“
ChemMedChem **2008**, 3, 120-126.
- Krug, M.; Hilgeroth A.
„*Recent Advances in the Development of Multi-Kinase Inhibitors*“
Mini-Rev. Med. Chem. **2008**, 8, 1312-1327.
- Coburger, C.; Wollmann, J.; Baumert, C.; Krug, M.; Molnár, J.; Lage, H.; Hilgeroth A.
„*Novel Insight in SAR and Bioanalysis of P-Glycoprotein Targeting Highly Potent Tetrakis-hydroxymethyl Substituted 3,9-Diazatetraasteranes*“
J. Med. Chem. **2008**, 51, 5871-5874.

Tagungsbeiträge:

- Krug, M.; Baumert, C.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Hilgeroth, A.
„*Novel Selective EGFR Inhibitors*“
(Vortrag) DPhG Joint Meeting, Marburg, 4.-7.10.2006.
- Krug, M.; Lindner, M.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Sippl, W.; Hilgeroth, A.
„*Developing Fluorene Derivatives as Highly Active and Selective Receptor Tyrosine Kinase „Inhibitors*“
(Vortrag) DPhG Jahrestagung, Bonn, 09.10.2008.

Literaturverzeichnis

- 1 Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912-1934.
- 2 Sachsenmaier, C. *Onkologie* **2001**, *24*, 346-355.
- 3 a.) Matthews, H. R. *Pharmacol. Ther.* **1995**, *67*, 323-350. b.) Hunter, T. *Methods Enzymol.* **1991**, *200*, 3-37. c.) Wei, Y. F. *Methods Enzymol.* **1991**, *200*, 388-414.
- 4 G. Hardie, G.; Hanks, S. *The Protein Kinase Facts Book: Protein-Serine Kinases* **1995**, Academic Press, London, 27-35.
- 5 Schlessinger, J. *Cell* **2000**, *103*, 211-225.
- 6 Blume-Jensen, P.; Hunter, T. *Nature* **2001**, *411*, 355-365.
- 7 a.) Malumbres, M.; Pevarello, P.; Barbacid, M.; Bischoff, J. R. *Trends Pharm. Sci.* **2008**, *29*, 16-21. b.) Shapiro, G. I. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 1770-1783.
- 8 a.) Fu, J.; Bian, M.; Jiang, Q.; Zhang, C. *Mol. Cancer Res.* **2007**, *5*, 1-10. b.) Carvajal, R. D.; Tse, A.; Schwartz, G. K. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 6869-6875. c.) Warner, S. L.; Gray, P. J.; Von Hoff, D. D. *Semin. Oncol.* **2006**, *33*, 436-448.
- 9 a.) Strebhardt, K.; Ullrich, A. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 321-330. b.) Eckerdt, F.; Yuan, J.; Strebhardt, K. *Oncogene* **2005**, *24*, 267-276.
- 10 a.) Korpelainen, E. I.; Alitalo, K. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1998**, *10*, 159-164. b.) Pepper, M. S. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 462-468. c.) Neufeld, G.; Cohen, T.; Gengrinovitch, S.; Poltorak, Z. *FASEB J.* **1999**, *13*, 9-22.
- 11 Ferrara, N.; Davis-Smyth, T. *Endocrin. Rev.* **1997**, *18*, 4-25.
- 12 Shibuya, M. *Angiogenesis* **2006**, *9*, 225-230.
- 13 Yancopoulos, G. D.; Davis, S.; Gale, N. W.; Rudge, J. S.; Wiegand, S. J.; Holash, J. *Nature* **2000**, *407*, 242-248.
- 14 Kerbel, R.; Folkman, J. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 727-739.
- 15 a.) Tammela, T.; Zarkada, G.; Wallgard, E.; Murtomäki, A.; Suchting, S.; Waltari, M.; Wirzenius, M.; Hellström, M.; Schomber, T.; Peltonen, R.; Freitas, C.; Duarte, A.; Isoniemi, H.; Laakkonen, P.; Christofori, G.; Ylä-Herttuala, S.; Shibuya, M.; Pytowski, B.; Eichmann, A.; Betsholtz, C.; Alitalo, K. *Nature* **2008**, *454*, 656-660. b.) Padera, T. P.; Kuo, A. H.; Hoshida, T.; Liao, S.; Lobo, J.; Kozak, K. R.; Dai Fukumura, D.; Jain, R. K. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 2272-2279. c.) Heckman, C. A.; Holopainen, T.; Wirzenius, M.; Kesitalo, S.; Jeltsch, M.; Ylä-Herttuala, S.; Wedge, S. R.; Jürgensmeier, J. M.; Alitalo, K. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 4754-4762. d.) Su, J. L.; Yen, C. J.; Chuang, S. E.; Hong, C. C.; Kuo, I. H.; Chen, H. Y.; Hung, M. C.; Kuo, M. L. *Brit. J. Cancer* **2007**, *96*, 514-545.
- 16 a.) Spencer, K. S.; Graus-Porta, D.; Leng, J.; Hynes, N. E.; Klemke, R. L. *J. Cell. Biol.* **2000**, *148*, 385-397. b.) Russell, K. S.; Stern, D. F.; Polverini, P. J.; Bender, J. R. *Am. J. Physiol.* **1999**, *277*, 2205-2211.
- 17 Hong, W. K.; Ullrich, A. *Oncol. Biother.* **2000**, *1*, 2-6.
- 18 Pederson, M. W.; Poulson, H. S. *Sci. Med.* **2002**, 32-43.
- 19 Ranson, M. *Brit. J. Cancer* **2004**, *90*, 2250-2255.

- 20 Salomon, D. S.; Brandt, R.; Ciardello, F.; Normanno, N. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **1995**, *19*, 183-232.
- 21 a.) Gibson, S.; Tu, S.; Oyer, R.; Anderson, S. M.; Johnson, G. L. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 17612-17618. b.) Giordano, A.; Rustum, Y. M.; Wenner, C. E. *J. Cell Biochem.* **1998**, *70*, 1-7. c.) de Jong, J. S.; van Diest, P. J.; van der Valk, P.; Baak, J. P. A. *J. Pathol.* **1998**, *284*, 53-57.
- 22 Wells, A. *Adv. Cancer Res.* **2000**, *78*, 31-101.
- 23 Hazan, R. B.; Norton, L. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 9078-9084.
- 24 Damstrup, L.; Rude-Voldborg, B.; Spang-Thomsen, M.; Brunner, N.; Poulsen, H. S. *Brit. J. Cancer* **1998**, *78*, 631-640.
- 25 a.) Buchdunger, E.; O'Reilly, T.; Woods-Cock, K.; Furet, P.; Traxler, P. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **2000**, *41*, 481. b.) Dullea, R. G.; Barbacci, E. G.; Miller, P. E.; Moyer, J. D. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **2000**, *41*, 401.
- 26 Thurston, G. *Cell. Tissue. Res.* **2003**, *314*, 61-68.
- 27 Lin, P.; Polverini, P.; Dewhirst, M.; Shan, S.; Rao, P. S.; Peters, K. *J. Clin. Invest.* **1997**, *100*, 2072-2078.
- 28 Teichert-Kuliszewska, K.; Maisonpierre, P. C.; Jones, N.; Campbell, A. I.; Master, Z.; Bendeck, M. P.; Alitalo, K.; Dumont, D. J.; Yancopoulos, G. D.; Stewart, D. J. *Cardiovasc. Res.* **2001**, *49*, 659-670.
- 29 a.) Moon, W. S.; Park, H. S.; Yu, K. H.; Jang, K. Y.; Kang, M. J.; Park, H.; Tarnawski, A. S. *J. Korean Med. Sci.* **2006**, *21*, 272-278. b.) Wang, J.; Wu, K.; Zhang, D.; Tang, H.; Xie, H.; Hong, L.; Pan, Y.; Lan, M.; Hu, S.; Ning, X.; Fan, D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *337*, 386-393.
- 30 Andrae, J.; Gallini, R.; Betsholtz, C. *Genes & Dev.* **2008**, *22*, 1276-1312.
- 31 Yu, J.; Carolyn Ustach, C.; Choi Kim, H. R. *J. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *36*, 49-59.
- 32 Velcheti, V.; Govindan, R. *J. Thorac. Oncol.* **2006**, *1*, 607-610.
- 33 Ryan, P. D.; Goss, P. E. *Oncologist* **2008**, *13*, 16-24.
- 34 a.) Barnes, C. J.; Ohshiro, K.; Rayala, S. K.; El-Naggar, A. K.; Kumar, R. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 4291-4299. b.) Morgillo, F.; Woo, J. K.; Kim, E. S.; Hong, W. K.; Lee, H. Y. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 10100-10111.
- 35 a.) Reinmuth, N.; Fan, F.; Liu, W.; Parikh, A. A.; Stoeltzing, O.; Jung, Y. D.; Bucana, C. D.; Radinsky, R.; Gallick, G. E.; Ellis, L. M. *Lab. Invest.* **2002**, *82*, 1377-1389. b.) Warren, R. S.; Yuan, H.; Matli, M. R.; Ferrara, N.; Donner, D. B. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 29483-29488.
- 36 Huwe, A.; Mazitschek, R.; Giannis, A. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2170-2187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2122-2138.
- 37 Stewart, Z. A.; Westfall, M. D.; Pietenpol, J.A. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 139-145.
- 38 Embi, N.; Rylatt, D. B.; Cohen, P. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *107*, 519-527.
- 39 Hooper, C.; Killick, R.; Lovestone, S. *J. Neurochem.* **2008**, *104*, 1433-1439. b.) Takashima, A. *J. Alzheimer's Dis.* **2006**, *9 Suppl. 3*, 309-317.
- 40 Henriksen, E. J.; Dokken, B. B. *Curr. Drug Targets* **2006**, *7*, 1435-1441.
- 41 a.) Gschwind, A.; Fischer, O. M.; Ullrich, A. *Cancer* **2004**; *4*, 361-670. b.) Dancey, J.; Sausville, E. A.

- Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 296-312.
- 42 a.) Pelech, S. *BIOforum Europe* **2008**, *12*, 36-38. b.) Vlahovic, G.; Crawford, J. *Oncologist* **2003**, *8*, 531-538. c.) Cohen, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 309-316.
- 43 Melnikova, I.; Golden, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 993-994.
- 44 de Jonge, M. J. A.; Verweij, J. *Eur. J. Cancer* **2006**, *42*, 1351-1356.
- 45 a.) Petrelli, A.; Giordano, S. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 422-432. b.) Faivre, S.; Djelloul, S.; Raymond, E. *Semin. Oncol.* **2006**, *33*, 407-420.
- 46 a.) Bhojani, N.; Jeldres, C.; Patard, J. J.; Perrotte, P.; Suardi, N.; Hutterer, G.; Patenaude, F.; Oudard, S.; Karakiewicz, P. I. *Eur. Urol.* **2008**, *53*, 917-930. b.) Robert, C.; Soria, J. C.; Spatz, A.; Le Cesne, A.; Malka, D.; Pautier, P.; Wechsler, J.; Lhomme, C.; Escudier, B.; Boige, V.; Armand, J. P.; Le Chevalier, T. *Lancet Oncol.* **2005**, *6*, 491-500. c.) Richetta, A. G.; Maiani, E.; Carboni, V.; Carlomagno, V.; Cimillo, M.; Mattozzi, C.; Calvieri, S. *Eur. J. Dermatol.* **2007**, *17*, 549-550. d.) Cumurciuc, R.; Martinez-Almoyna, L.; Henry, C.; Husson, H.; de Broucker, T. *Rev Neurol.* **2008**, *164*, 605-607. e.) ten Freyhaus, K.; Homey, B.; Bieber, T.; Wilsmann-Theis, D. *Brit. J. Dermatol.* **2008**, *159*, 242-243.
- 47 a.) Levitzki, A.; Mishani, E. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 93-109. b.) Blum, G.; Gazit, A.; Levitzki, A. *Biochemistry* **2000**, *39*, 15705-15712.
- 48 Deininger, M.; Buchdunger, E.; Druker, B. *Blood* **2004**, *105*, 2640-2653.
- 49 Kurzrock, R.; Kantarjian, H. M.; Druker, B. J.; Talpaz, M. *Ann. Int. Med.* **2003**, *138*, 819-830.
- 50 Siddiqui, M.; Asif, A.; Scott, L. J. *Drugs* **2007**, *67*, 805-820.
- 51 Talpaz, M.; Shah, N.; Kantarjian, H.; Donato, N.; Nicoll, J.; Paquette, R.; Cortes, J.; O'Brien, S.; Nicaise, C.; Bleickardt, E.; Blackwood-Chirchir, M.; Iyer, V.; Chen, T.; Huang, F.; Decillis, A.; Sawyers, C. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 2531-2541.
- 52 Kantarjian, H.; Giles, F.; Wunderle, L.; Bhalla, K.; O'Brien, S.; Wassmann, B.; Tanaka, C.; Manley, P.; Rae, P.; Mietlowski, W.; Bochinski, K.; Hochhaus, A.; Griffin, J. D.; Hoelzer, D.; Albitar, M.; Dugan, M.; Cortes, J.; Alland, L.; Ottmann, O. G. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 2542-2551.
- 53 Dowell, J.; Minna, J. D.; Kirkpatrick, P. *Nature Rev. Drug Disc.* **2004**, *4*, 13-14.
- 54 a.) Blackledge, G.; Averbuch, S. *Brit. J. Cancer* **2004**, *90*, 566-572. b.) Kris, M.; Natale, R.; Herbst, R.; Lynch, T.; Prager, D.; Belani, D.; Schiller, J.; Kelly, K.; Spiridonidis, H.; Sandler, A.; Albain, K.; Cella, D.; Wolf, M.; Averbuch, S.; Ochs, J.; Kay, A. *JAMA* **2003**, *290*, 2149-2158.
- 55 http://www.roche.de/presse/index.htm?presselD=421&meld=Alle&start_meld=1
- 56 Chang, A.; Parikh, P.; Thongprasert, S.; Tan, E. H.; Perng, R. P.; Ganzon, D.; Yang, C. H.; Tsao, C. J.; Watkins, C.; Botwood, N.; Thatcher, N. *J. Thorac. Oncol.* **2006**, *1*, 847-855.
- 57 a.) Moy, B.; Kirkpatrick, P.; Kar, S.; Goss, P. *Nat. Rev. Drug Dis.* **2007**, *6*, 431-432. b.) Nelson, M.; Dolder, C. *Ann. Pharmacother.* **2006**, *40*, 261-269. c.) Burris, H. A.; Hurwitz, H. I.; Dees, E. C. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 5305-5313. d.) Burris, H. *Oncologist* **2004**, *9* (Suppl 3), 10-15.
- 58 a.) Heymach, J. V.; Johnson, B. E.; Prager, D.; Csada, E.; Roubec, J.; Pesek, M.; Spasova, I.; Belani, C. P.; Bodrogi, I.; Gadgeel, S.; Kennedy, S. J.; Hou, J.; Herbst, R. S. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*,

4270-4277. b.) Arnold, A. M.; Seymour, L.; Smylie, M.; Ding, K.; Ung, Y.; Findlay, B.; Lee, C. W.; Djurfeldt, M.; Whitehead, M.; Ellis, P.; Goss, G.; Chan, A.; Meharchand, J.; Alam, Y.; Gregg, R.; Butts, C.; Langmuir, P.; Shepherd, F. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 4278-4284. c.) Holden, S. N.; Eckhardt, S. G.; Basser, R.; de Boer, R.; Rischin, D.; Green, M.; Rosenthal, M. A.; Wheeler, C.; Barge, A.; Hurwitz, H. I. *Ann. Oncol.* **2005**, *16*, 1391-1397. d.) Miller, K. D.; Trigo, J. M.; Wheeler, C.; Barge, A.; Rowbottom, J.; Sledge, G.; Baselga, J. *J. Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 3369-3376. e.) Kovacs, M. J.; Reece, D. E.; Marcellus, D.; Meyer, R. M.; Mathews, S.; Dong, R. P.; Eisenhauer, E. *Invest. New Drugs* **2006**, 529-535. f.) Hennequin, L. F.; Stokes, E. S. E.; Thomas, A. P.; Johnstone, C.; Plé, P. A.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Wedge, S. R.; Kendrew, J.; Curwen, J. O. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1300-1312.

59 a.) Laurie, S. A.; Gauthier, I.; Arnold, A.; Shepherd, F. A.; Ellis, P. M.; Chen, E.; Goss, G.; Powers, J.; Walsh, W.; Tu, D.; Robertson, J.; Puchalski, T. A.; Seymour, L. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 1871-1878. b.) Sorbera, L. A.; Serradell, N.; Rosa, E.; Bolos, J.; Bayes, M. *Drugs Fut.* **2007**, *32*, 577-589. c.) Drevs, J.; Siegert, P.; Medinger, M.; Mross, K.; Strecker, R.; Zirrgiebel, U.; Harder, J.; Blum, H.; Robertson, J.; Jurgensmeier, J. M.; Puchalski, T. A.; Young, H.; Saunders, O.; Unger, C. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 3045-3054. d.) Smith, N. R.; James, N. H.; Oakley, I.; Wainwright, A.; Copley, C.; Kendrew, J.; Womersley, L. M.; Juergensmeier, J. M.; Wedge, S. R.; Barry, S. T. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 2198-2208. e.) Ryan, C. J.; Stadler, W. M.; Roth, B.; Hutcheon, D.; Conry, S.; Puchalski, T.; Morris, C.; Small, E. J. *Invest. New Drugs* **2007**, *25*, 445-451. f.) Gomez-Rivera, F.; Santillan-Gomez, A. A.; Younes, M. N.; Kim, S.; Fooshee, D.; Zhao, M.; Jasser, S. A.; Myers, J. N. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 4519-4527. g.) Wedge, S. R.; Kendrew, J.; Hennequin, L. F.; Valentine, P. J.; Barry, S. T.; Brave, S. R.; Smith, N. R.; James, N. H.; Dukes, M.; Curwen, J. O.; Chester, R.; Jackson, J. A.; Boffey, S. J.; Kilburn, L. L.; Barnett, S.; Richmond, G. H. P.; Wadsworth, P. F.; Walker, M.; Bigley, A. L.; Taylor, S. T.; Cooper, L.; Beck, S.; Juergensmeier, J. M.; Ogilvie, D. J. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 4389-4400.

60 a.) Brownlow, N.; Vaid, M.; Dibb, N. J. *Leukemia* **2008**, *22*, 1452-1453. b.) DeAngelo, D. J.; Stone, R. M.; Heaney, M. L.; Nimer, S. D.; Paquette, R. L.; Klisovic, R. B.; Caligiuri, M. A.; Cooper, M. R.; Lecerf, J. M.; Karol, M. D.; Sheng, S.; Holford, N.; Curtin, P. T.; Druker, B. J.; Heinrich, M. C. *Blood* **2006**, *108*, 3674-3681. c.) Deininger, M. W. N. *Haematologica Reports*, **2005**, *1*, 81-83. d.) Kelly, L. M.; Yu, J. C.; Boulton, C. L.; Apatira, M.; Li, J.; Sullivan, C. M.; Williams, I.; Amaral, S. M.; Curley, D. P.; Duclos, N.; Neuberg, D.; Scarborough, R. M.; Pandey, A.; Hollenbach, S.; Abe, K.; Lokker, N. A.; Gilliland, G. D.; Giese, N. A. *Cancer Cell* **2002**, *1*, 421-432.

61 a.) Ako, E.; Yamashita, Y.; Ohira, M.; Yamazaki, M.; Hori, T.; Kubo, N.; Sawada, T.; Hirakawa, K. *Oncol. Rep.* **2007**, *17*, 887. b.) Chiappori, A. A.; Ellis, P. M.; Hamm, J. T.; Bitran, J. D.; Eiseman, I.; Lovalvo, J.; Burnett, D.; Olson, S.; Lenehan, P.; Zinner, R. G., *J. Thoracic Oncol.*, **2006**, *1*, 1010-1019. c.) Garland, L. L.; Hidalgo, M.; Mendelson, D. S.; Ryan, D. P.; Arun, B. K.; Lovalvo, J. L.; Eiseman, I. A.; Olson, S. C.; Lenehan, P. F.; Eder, J. P. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 4274-4282. d.) Skvortsov, S.; Skvortsova, I.; Sarg, B.; Loeffler-Ragg, J.; Lindner, H.; Lukas, P.; Tabernero, J.; Zwierzina, H. *Apoptosis* **2005**, *10*, 1175-1186. e.) Campos, S.; Hamid, O.; Seiden, M. V.; Oza, A.;

Plante, M.; Potkul, R. K.; Lenehan, P. F.; Kaldjian, E. P.; Varterasian, M. L.; Jordan, C.; Charbonneau, C.; Hirte, H. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 5597-5604. f.) Murakami, M.; Sasaki, T.; Yamasaki, S.; Kuwahara, K.; Miyata, H.; Chayama, K. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2004**, *319*, 114-119. g.) Nyati, M. K.; Maheshwari, D.; Hanasoge, S.; Sreekumar, A.; Rynkiewicz, S. D.; Chinnaiyan, A. M.; Leopold, W. R.; Ethier, S. P.; Lawrence, T. S. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 691-700. h.) Slichenmyer, W. J.; Elliott, W. L.; Fry, D. W. *Semin. Oncol.* **2001**, *28*, 80-85. i.) Erlichman, C.; Boerner, S. A.; Hallgren, C. G.; Spieker, R.; Wang, X. Y.; James, C. D.; Scheffer, G. L.; Maliepaard, M.; Ross, D. D.; Bible, K. C.; Kaufmann, S. H. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 739-748.

62 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=canertinib>.

63 a.) Kedar, D.; Baker, C. H.; Killion, J. J.; Dinney, C. P. N.; Fidler, I. J. *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 3592-3600. b.) Weber, K. L.; Doucet, M.; Price, J. E.; Baker, C.; Kim, S. J.; Fidler, I. J. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 2940-2947.

64 a.) Bruns, C.J.; Solorzano, C. C.; Harbison, M. T.; Ozawa, S.; Tsan, R.; Fan, D.; Abbruzzese, J.; Traxler, P.; Buchdunger, E.; Radinsky, R.; Fidler, I. J. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 2926-2935. b.) Solorzano, C. C.; Baker, C. H.; Tsan, R.; Traxler, P.; Cohen, P.; Buchdunger, E.; Killion, J. J.; Fidler, I. J. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 2563-2572.

65 a.) Mellinshoff, I. K.; Tran, C.; Sawyers, C. L. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5254-5259. b.) Kim, S. J.; Uehara, H.; Karashima, T.; Shepherd, D. L.; Killion, J. J.; Fidler, I. J. *Clin. Cancer Res.*, **2003**, *9*, 1200-1210. c.) Onn, A.; Isobe, T.; Wu, W.; Itasaka, S.; Shintani, T.; Shibuya, K.; Kenji, Y.; O'Reilly, M. S.; Fidler, I. J.; Herbst, R. S. *Clin. Cancer Res.*, **2004**, *10*, 8613-8619.

66 Holsinger, F. C.; Doan, D. D.; Jasser, S. A.; Swan, E. A.; Greenberg, J. S.; Schiff, B. A.; Bekele, B. N.; Younes, M. N.; Bucana, C. D.; Fidler, I. J.; Myers, J. N. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 3183-3189.

67 Traxler, P.; Allegrini, P. R.; Brandt, R. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 4931-4941.

68 a.) Yigitbasi, O. G.; Younes, M. N.; Doan, D.; Jasser, S. A.; Schiff, B. A.; Bucana, C. D.; Bekele, B. N.; Fidler, I. J.; Myers, J. N. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 7977-7984. b.) Park, Y. W.; Younes, M. N.; Jasser, S. A.; Yigitbasi, O. G.; Zhou, G.; Bucana, C. D.; Bekele, B. N.; Myers, J. N. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 1963-1973.

69 Yokoi, K.; Thaker, P. H.; Yazici, S.; Rebhun, R. R.; Nam, D. H.; He, J.; Kim, S. J.; Abbruzzese, J. L.; Hamilton, S. R.; Fidler, I. J. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 3716-3725.

70 a.) Younes, M. N.; Yazici, Y. D.; Kim, S.; Jasser, S. A.; El-Naggar, A. K.; Myers, J. N. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 3425. b.) Younes, M. N.; Yigitbasi, O. G.; Park, Y. W.; Kim, S. J.; Jasser, S. A.; Hawthorne, V. S.; Yazici, Y. D.; Mandal, M.; Bekele, B. N.; Bucana, C. D.; Fidler, I. J.; Myers, J. N. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 4716-4727. c.) Kim, S.; Schiff, B. A.; Yigitbasi, O. G.; Doan, D.; Jasser, S. A.; Bekele, B.; Nebiyu, M.; Myers, J. N. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 632-640. d.) Hoffmann, S.; Burchert, A.; Wunderlich, A.; Maschuw, K.; Celik, I.; Zielke, A. *Chir. Forum Exp. Klin. Forsch.* **2006**, 425-428. e.) Thaker, P. H.; Yazici, S.; Nilsson, M. B.; Yokoi, K.; Tsan, R. Z.; He, J.; Kim, S. J.; Fidler, I. J.; Sood, A. K. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 4923-4933.

71 Yokoi, K.; Sasaki, T.; Bucana, C. D.; Fan, D.; Baker, C. H.; Kitadai, Y.; Kuwai, T.; Abbruzzese, J. L.;

- Fidler, I. J. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 10371-10380.
- 72 Younes, M. N.; Park, Y. W.; Yazici, Y. D.; Gu, M.; Santillan, A. A.; Nong, X.; Kim, S.; Jasser, S. A.; El-Naggar, A. K.; Myers, J. N. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 2696-2705.
- 73 Wiedmann, M.; Feisthammel, J.; Bluethner, T.; Tannapfel, A.; Kamenz, T.; Kluge, A.; Moessner, J.; Caca, K. *Anti-Cancer Drugs* **2006**, *17*, 783-795.
- 74 Busby, J. E.; Kim, S. J.; Yazici, S.; Nakamura, T.; Kim, J. S.; He, J.; Maya, M.; Wang, X.; Do, K. A.; Fan, D.; Fidler, I. J. *Prostate* **2006**, *66*, 1788-1798.
- 75 Takada, T.; Weiss, H. M.; Kretz, O.; Gross, G.; Sugiyama, Y. *Drug Metab. Disp.* **2004**, *32*, 1272-1278.
- 76 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=AEE-788>
- 77 a.) Borzilleri, R. M.; Cai, Z. W.; Ellis, C.; Fagnoli, J.; Fura, A.; Gerhardt, T.; Goyal, B.; Hunt, J. T.; Mortillo, S.; Qian, L.; Tokarski, J.; Vyas, V.; Wautlet, B.; Zheng, X.; Bhide, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1429-1433. b.) Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Qian, L.; Ellis, C.; Cai, Z. W.; Wautlet, B. S.; Mortillo, S.; Jeyaseelan, R.; Kukral, D. W.; Fura, A.; Kamath, A.; Vyas, V.; Tokarski, J. S.; Barrish, J. C.; Hunt, J. T.; Lombardo, L. J.; Fagnoli, J.; Bhide, R. S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3991-4008.
- 78 a.) Huynh, H.; Ngo, V. C.; Fagnoli, J.; Ayers, M.; Soo, K. C.; Koong, H. N.; Thng, C. H.; Ong, H. S.; Chung, A.; Chow, P.; Pollock, P.; Byron, S.; Tran, E. *Clin Cancer Res.* **2008**, *61*, 46-53. b.) Cai, Z.; Zhang, Y.; Borzilleri, R. M.; Qian, L.; Barbosa, S.; Wei, D.; Zheng, X.; Wu, L.; Fan, J.; Shi, Z.; Wautlet, B. S.; Mortillo, S.; Jeyaseelan, R.; Kukral, D. W.; Kamath, A.; Marathe, P.; D'Arienzo, C.; Derbin, G.; Barrish, J. C.; Robl, J. A.; Hunt, J. T.; Lombardo, L. J.; Fagnoli, J.; Bhide, R. S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1976-1980. c.) Bhide, R. S.; Cai, Z.; Zhang, Y. Z.; Qian, L.; Wei, D.; Barbosa, S.; Lombardo, L. J.; Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Wu, L. I.; Barrish, J. C.; Kim, S. H.; Leavitt, K.; Mathur, A.; Leith, L.; Chao, S.; Wautlet, B.; Mortillo, S.; Jeyaseelan, R.; Kukral, D.; Hunt, J. T.; Kamath, A.; Fura, A.; Vyas, V.; Marathe, P.; D'Arienzo, C.; Derbin, G.; Fagnoli, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2143-2146.
- 79 Ruel, R.; Thibeault, C.; L'Heureux, A.; Martel, A.; Cai, Z. W.; Wei, D.; Qian, L.; Barrish, J. C.; Mathur, A.; D'Arienzo, C.; Hunt, J. T.; Kamath, A.; Marathe, P.; Zhang, Y.; Derbin, G.; Wautlet, B.; Mortillo, S.; Jeyaseelan, R.; Henley, B.; Tejwani, R.; Bhide, R. S.; Trainor, G. L.; Fagnoli, J.; Lombardo, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2985-2989.
- 80 Bold, G.; Altmann, K. H.; Frei, J.; Lang, M.; Paul, W. Manley, P. W.; Traxler, P.; Wietfeld, B.; Brügggen, J.; Buchdunger, E.; Cozens, R.; Ferrari, S.; Furet, P.; Hofmann, F.; Martiny-Baron, G.; Mestan, J.; Rösel, J.; Sills, M.; Stover, D.; Acemoglu, F.; Boss, E.; Emmenegger, R.; Lässer, L.; Masso, E.; Roth, R.; Schlachter, C.; Vetterli, W.; Wyss, D.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2310-2323.
- 81 Wood, J.; Bold, G.; Buchdunger, E.; Cozens, R.; Ferrari, S.; Frei, J.; Hofmann, F.; Mestan, J.; Mett, H.; O'Reilly, T.; Persohn, E.; Rösel, J.; Schnell, C.; Stover, D.; Theuer, A.; Towbin, H.; Wenger, F.; Woods-Cook, K.; Menrad, A.; Siemeister, G.; Schirner, M.; Thierauch, K. H.; Schneider, M. R.; Dreves, J.; Martiny-Baron, G.; Totzke, F.; Marmé, D. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 2178-2189.
- 82 Hess-Stumpp, H.; Haberey, M.; Thierauch, K. H. *Chem. Bio. Chem.* **2005**, *6*, 550-557.

- 83 Tyagi, P. *Clin. Colorectal Cancer*, **2005**, *5*, 24-26.
- 84 a.) Los, M.; Roodhart, J. M. L.; Voest, E. E. *Oncologist*, **2007**, *12*, 443-450. b.) Koehne, C.; Bajetta, E.; Lin, E.; van Cutsem, E.; Hecht, J.; Douillard, J.; Moore, M.; Germond, C.; Laurent, D.; Jacques, C. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, **2006**, *24*, 3508. c.) Major, P.; Trarbach, T.; Lenz, H.; Kerr, D.; Pendergrass, K.; Douillard, J.; Chen, B.; Laurent, D.; Jacques, C.; van Cutsem, E. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, **2006**, *24*, 3529.
- 85 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vatalanib>
- 86 a.) Strumberg, D.; Schultheis, B.; Adamietz, I. A.; Christensen, O.; Buechert, M.; Kraetzschar, J.; Rajagopalan, P.; Ludwig, M.; Frost, A.; Steinbild, S.; Scheulen, M. E.; Mross, K. *Brit. J. Cancer* **2008**, *10*, 1579-1585. b.) Gelderblom, H.; Verweij, J.; Steeghs, N.; de Koning, E.; van Erkel, A.; van Doorn, L.; Zuehlsdorf, M.; Rajagopalan, P.; Christensen, O.; Eskens, F. *Eur. J. Cancer Suppl.* **2006**, *4*, 26. c.) Strumberg, D.; Christensen, O.; Strecker, R.; Scheulen, M. E.; Frost, A.; Rajagopalan, P.; Voliotis, D.; Mross, K. *Eur. J. Cancer Suppl.* **2006**, *4*, 17.
- 87 a.) Sherman, S. I.; Wirth, L. J.; Droz, J. P.; Hofmann, M.; Bastholt, L.; Martins, R. G.; Licitra, L.; Eschenberg, M. J.; Sun, Y. N.; Juan, T.; Stepan, D. E.; Schlumberger, M. J. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 31-42. b.) Rosen, L. S.; Kurzrock, R.; Mulay, M.; Van Vugt, A.; Purdom, M.; Ng, C.; Silverman, J.; Koutsoukos, A.; Sun, Y. N.; Bass, M. B.; Xu, R. Y.; Polverino, A.; Wiezorek, J. S.; Chang, D. D.; Benjamin, R.; Herbst, R. S. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 2369-2376. c.) Sorbera, L. A.; Serradell, N.; Bolos, J.; Bozzo, J.; Bayes, M. *Drugs Fut.* **2006**, *31*, 847-853. d.) Polverino, A.; Coxon, A.; Starnes, C.; Diaz, Z.; DeMelfi, T.; Wang, L.; Bready, J.; Estrada, J.; Cattley, R.; Kaufman, S.; Chen, D.; Gan, Y.; Kumar, G.; Meyer, J.; Neervannan, S.; Alva, G.; Talvenheimo, J.; Montestruque, S.; Tasker, A.; Patel, V.; Radinsky, R.; Kendall, R. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 8715.
- 88 a.) Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Tang, F.; Rice, A.; Schreck, R.; Waltz, K.; Laura K. Shawver, L. K.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5120-5130. b.) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588-2603. c.) Cavert, W.; Notermans, D. W.; Staskus, K.; Wietgreffe, S. W.; Zupancic, M.; Gebhard, K.; Henry, K.; Zhang, Z. Q.; Mills, R.; McDade, H.; Goudsmit, J.; Danner, S. A.; Haase, A. T. *Science* **1997**, *276*, 955-960.
- 89 Fabbro, D.; Manley, P. W. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2001**, *2*, 1142-1148.
- 90 Sakamoto, K. M. *IDrugs* **2001**, *4*, 1061-1067.
- 91 a.) Hoff, P. M.; Wolff, R. A.; Bogaard, K.; Waldrum, S.; Abbruzzese, J. L. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2006**, *36*, 100-103. b.) Kuenen, B. C.; Giaccone, G.; Ruijter, R.; Kok, A.; Schalkwijk, C.; Hoekman, K.; Pinedo, H. M. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 6240-6246.
- 92 a.) Izzedine, H.; Buhaescu, I.; Rixe, O.; Deray, G. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *60*, 357-364. b.) Debiec-Rychter, M. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **2007**, *4*, 342-343. c.) Chouhan, J. D.; Zamarripa, D. E.; Lai, P. H.; Oramasionwu, C. U.; Grabinski, J. L. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2007**, *13*, 5-16. d.) Chow, L. Q.; Eckhardt, S. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 884-896.
- 93 Burstein, H. J.; Elias, A. D.; Rugo, H. S.; Cobleigh M. A.; Wolff, A. C.; Eisenberg, P. D.; Lehman, M.; Adams, B. J.; Bello, C. L.; DePrimo, S. E.; Baum, C. M.; Miller, K. D. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 1810-

1816.

- 94 Socinski, M. A.; Novello, S.; Brahmer, J. R.; Rosell, R.; Sanchez, J. M.; Belani, C. P.; Govindan, R.; Atkins, J. N.; Gillenwater, H. H.; Pallares, C.; Tye, L.; Selaru, P.; Chao, R. C.; Scagliotti, G. V. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 650-656.
- 95 Kulke, M. H.; Lenz, H. J.; Meropol, N. J.; Posey, J.; Ryan, D. P.; Picus, J.; Bergsland, E.; Stuart, K.; Tye, L.; Huang, X.; Li, J. Z.; Baum, C. M.; Fuchs, C. S. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 3403-3410.
- 96 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Sunitinib>
- 97 a.) Wilhelm, S.; Carter, C.; Lynch, M.; Lowinger, T.; Dumas, J.; Smith, R. A.; Schwartz, B.; Simantov, R.; Kelley, S. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2006**, *5*, 835. b.) Strumberg, D. *Drugs Today* **2005**, *41*, 773-784.
- 98 Wan, P. T.; Garnett, M. J.; Roe, S. M.; Lee, S.; Niculescu-Duvaz, D.; Good, V. M.; Jones, C. M.; Marshall, C. J.; Springer, C. J.; Barford, D.; Marais, R. *Cell* **2004**, *116*, 855-867.
- 99 Mol, C. D.; Dougan, D. R.; Schneider, T. R.; Skene, R. J.; Kraus, M. L.; Scheibe, D. N.; Snell, G. P.; Zou, H.; Sang, B. C.; Wilson, K. P. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 31655-31663.
- 100 Escudier, B.; Eisen, T.; Stadler, W. M.; Szczylik, C.; Oudard, S.; Siebels, M.; Negrier, S.; Chevreau, C.; Solska, E.; Desai, A. A.; Rolland, F.; Demkow, T.; Hutson, T. E.; Gore, M.; Freeman, S.; Schwartz, B.; Shan, M.; Simantov, R.; Bukowski, R. M. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *356*, 125-134.
- 101 a.) Llovet, J. M.; Ricci, S.; Mazzaferro, V.; Hilgard, P.; Gane, E.; Blanc, J. F.; Cosme de Oliveira, A.; Santoro, A.; Raoul, J. L.; Forner, A.; Schwartz, M.; Porta, C.; Zeuzem, S.; Bolondi, L.; Greten, T. F.; Galle, P. R.; Seitz, J. F.; Borbath, I.; Häussinger, D.; Giannaris, T.; Shan, M.; Moscovici, M.; Voliotis, D.; Bruix, J. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 378-390. b.) Abou-Alfa, G. K.; Schwartz, L.; Ricci, S.; Amadori, D.; Santoro, A.; Figer, A.; De Greve, J.; Douillard, J. Y.; Lathia, C.; Schwartz, B.; Taylor, I.; Moscovici, M.; Saltz, L. B. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 4293-4300.
- 102 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sorafenib>.
- 103 a.) McDermott, D. F.; Sosman, J. A.; Gonzalez, R.; Hodi, F. S.; Linette, G. P.; Richards, J.; Jakub, J. W.; Beeram, M.; Tarantolo, S.; Agarwala, S.; Frenette, G.; Puzanov, I.; Cranmer, L.; Lewis, K.; Kirkwood, J.; White, J. M.; Xia, C.; Patel, K.; Hersh, E. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 2178-2185. b.) Escudier, B.; Lassau, N.; Angevin, E.; Soria, J. C.; Chami, L.; Lamuraglia, M.; Zafarana, E.; Landreau, V.; Schwartz, B.; Brendel, E.; Armand, J. P.; Robert, C. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 1801-1809.
- 104 a.) Chi, K. N.; Ellard, S. L.; Hotte, S. J.; Czaykowski, P.; Moore, M.; Ruether, J. D.; Schell, A. J.; Taylor, S.; Hansen, C.; Gauthier, I.; Walsh, W.; Seymour, L. *Ann. Oncol.* **2008**, *19*, 746-751. b.) Dahut, W. L.; Scripture, C.; Posadas, E.; Jain, L.; Gulley, J. L.; Arlen, P. M.; Wright, J. J.; Yu, Y.; Cao, L.; Steinberg, S. M.; Aragon-Ching, J. B.; Venitz, J.; Jones, E.; Chen, C. C.; Figg, W. D. *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 209-214. c.) Steinbild, S.; Mross, K.; Frost, A.; Morant, R.; Gillissen, S.; Dittrich, C.; Strumberg, D.; Hochhaus, A.; Hanauske, A. R.; Edler, L.; Burkholder, I.; Scheulen, M. *Brit. J. Cancer* **2007**, *97*, 1480-1485.
- 105 a.) Gridelli, C.; Rossi, A.; Mongillo, F.; Bareschino, M.; Maione, P.; Ciardiello, F. *Clin. Lung Cancer* **2007**, *8*, 396-398. b.) Adjei, A. A.; Molina, J. R.; Mandrekar, S. J.; Marks, R.; Reid, J. R.; Croghan, G.; Hanson, L. J.; Jett, J. R.; Xia, C.; Lathia, C.; Simantov, R. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 2684-

2691.

- 106Zhang, W.; Konopleva, M.; Shi, Y.; McQueen, T.; Harris, D.; Ling, X.; Estrov, Z.; Quintas-Cardama, A.; Small, D.; Cortes, J.; Andreeff, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **2008**, *100*, 184-198.
- 107a.) Dai, Y.; Guo, Y.; Frey, R. R.; Ji, Z.; Curtin, M. L.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Arnold, L.; Arries, S. S.; Barlozzari, T.; Bauch, J. L.; Bouska, J. J.; Bousquet, P. F.; Cunha, G. A.; Glaser, K. B.; Guo, J.; Li, J.; Marcotte, P. A. Marsh, K. C.; Moskey, M. D.; Pease, L. J.; Stewart, K. D.; Stoll, V. S.; Tapang, P.; Wishart, N.; Davidsen, S. K.; Michaelides, M. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6066-6083. b.) Ji, Z.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Bouska, J. J.; Bousquet, P. F.; Cunha, G. A.; Glaser, K. B.; Guo, J.; Li, J.; Marcotte, P. A.; Moskey, M. D.; Pease, L. J.; Stewart, K. D.; Yates, M.; Davidsen, S. K.; Michaelides, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4326-4330.
- 108Dai, Y.; Hartandi, K.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Bauch, J. L.; Bouska, J. J.; Bousquet, P. F.; Cunha, G. A.; Glaser, K. B.; Harris, C. M.; Hickman, D.; Guo, J.; Li, J.; Marcotte, P. A.; Marsh, K. C.; Moskey, M. D.; Martin, R. L.; Olson, A. M.; Osterling, D. J.; Pease, L. J.; Soni, N. B.; Stewart, K. D.; Stoll, V. S.; Tapang, P.; Reuter, D. R.; Davidsen, S. K.; Michaelides M. R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1584.
- 109a.) Jasinghe, V. J.; Xie, Z.; Zhou, J.; Khng, J.; Poon, L. F.; Senthilnathan, P.; Glaser, K. B.; Albert, D. H.; Davidsen, S. K.; Chen, C. S. *J. Hepatol.* **2008**, *49*, 985-997. b.) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ABT-869>.
- 110Miyazaki, Y.; Matsunaga, S.; Tang, J.; Maeda, Y.; Nakano, M.; Philippe, R. J.; Shibahara, M.; Liu, W.; Sato, H.; Wang, L.; Nolte, R. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2203-2207.
- 111Miyazaki, Y.; Tang, J.; Maeda, Y.; Nakano, M.; Wang, L.; Nolte, R. T.; Sato, H.; Sugai, M.; Okamoto, Y.; Truesdale, A. T.; Hassler, D. F.; Nartey, E. N.; Patrick, D. R.; Ho, M. L.; Ozawa, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1773-1778.
- 112a.) Hasegawa, M.; Nishigaki, N.; Washio, Y. Kano, K.; Harris, P. A.; Sato, H.; Mori, I.; West, R. I.; Shibahara, M.; Toyoda, H.; Wang, L.; Nolte, R. T.; Veal, J. M.; Cheung, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4453-4470. b.) Potashman, M. H.; Bready, J.; Coxon, A.; DeMelfi, T. M.; DiPietro, L.; Doerr, N.; Elbaum, D.; Estrada, J.; Gallant, P.; Germain, J.; Gu, Y.; Harmange, J. C.; Kaufman, S. A.; Kendall, R.; Kim, J. L.; Kumar, G. N.; Long, A. M.; Neervannan, S.; Patel, V. F.; Polverino, A.; Rose, P.; van der Plas, S.; Whittington, D.; Zanon, R.; Zhao, H. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4351-4373.
- 113Kaur, G.; Stetler-Stevenson, M.; Sebers, S.; Worland, P.; Sedlacek, H.; Myers, C.; Czech, J.; Naik, R.; Sausville, E. *J. Nat. Cancer Inst.* **1992**, *84*, 1736-1740.
- 114Kelland, L. R. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 2903-2911.
- 115a.) Dispenzieri, A.; Gertz, M. A.; Lacy, M. Q.; Geyer, S. M.; Fitch, T. R.; Fenton, R. G.; Fonseca, R.; Isham, C. R.; Ziesmer, S. C.; Erlichman, C.; Bible, K. C. *Haematologica* **2006**, *91*, 390-393. b.) Van Veldhuizen, P. J.; Faulkner, J. R.; Lara, P. N.; Gumerlock, P. H.; Goodwin, J. W.; Dakhil, S. R.; Gross, H. M.; Flanigan, R. C.; Crawford, E. D. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *56*, 39-45. c.) Byrd, J.C., Peterson, B. L.; Gabrilove, J.; Odenike, O. M.; Grever, M. R.; Rai, K.; Larson, R. A. *Clin Cancer Res.* **2005**, *11*, 3971-3973. d.) Liu, G.; Gandara, D. R.; Lara, P. N.; Raghavan, D.; Doroshow, J. H.; Twardowski, P.; Kantoff, P.; Oh, W.; Kim, K. M.; Wilding, G. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 924-928.

- 116a.) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=flavopiridol> b.) Kouroukis, C. T.; Belch, A.; Crump, M.; Eisenhauer, E.; Gascoyne, R. D.; Meyer, R.; Lohmann, R.; Lopez, P.; Powers, J.; Turner, R.; Connors, J. M. *J. Clin. Oncol.* **2003**, *21*, 1740-1745.
- 117Bange, J.; Zwicke, E.; Ullrich, A. *Nat. Medicine*, **2001**, *7*, 548-552.
- 118a.) Romond, E. H.; Perez, E. A.; Bryant, J.; Suman, V. J.; Geyer, C. E.; Davidson, N. E.; Tan-Chiu, E.; Martino, S.; Paik, S.; Kaufman, P. A.; Swain, S. M.; Pisansky, T. M.; Fehrenbacher, L.; Kutteh, L. A.; Vogel, V. G.; Visscher, D. W.; Yothers, G.; Jenkins, R. B.; Brown, A. M.; Dakhil, S. R.; Mamounas, E. P.; Lingle, W. L.; Klein, P. M.; Ingle, J. N.; Wolmark, N. N. *Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1673-1684. b.) Piccart-Gebhart, M. J.; Procter, M.; Leyland-Jones, B.; Goldhirsch, A.; Untch, M.; Smith, I.; Gianni, L.; Baselga, J.; Bell, R.; Jackisch, C.; Cameron, D.; Dowsett, M.; Barrios, C. H.; Steger, G.; Huang, C. S.; Andersson, M.; Inbar, M.; Lichinitser, M.; Láng, I.; Nitz, U.; Iwata, H.; Thomssen, C.; Lohrich, C.; Suter, T. M.; Rüschoff, J.; Sütö, T.; Greatorex, V.; Ward, C.; Straehle, C.; McFadden, E.; Dolci, M. S.; Gelber, R. D. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1659-1672.
- 119Seidman, A.; Hudis, C.; Pierri, M. K.; Shak, S.; Paton, V.; Ashby, M.; Murphy, M.; Stewart, S. J.; Keefe, D. *J. Clin. Oncol.* **2002**, *20*, 1215-1221.
- 120Muhsin, M.; Graham, J.; Kirkpatrick, P.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 995-996.
- 121Bartz-Schmidt, K. U.; Holz, F. G. *Ophthalmologe* **2006**, *103*, 461-462.
- 122Zhang, K.; Mack, T.; Kim, P. W. *Int. J. Oncol.* **1998**, *12*, 871-882.
- 123Nitiss, J. L.; Beck, W. T. *Eur. J. Cancer* **1996**, *32*, 958-966.
- 124Krishna, R.; Mayer, L. D. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *11*, 265-283.
- 125Kane, S. E. *Adv. Drug. Res.* **1996**, *28*, 182-252.
- 126Juliano, R.; Ling, V. *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, *455*, 152-162.
- 127Danø, K. *Biochim. Biophys. Acta* **1973**, *323*, 466-483.
- 128German, U. *Eur. J. Cancer* **1996**, *32*, 927-944.
- 129Pajeva, I.; Globisch, C.; Wiese, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2523-2533.
- 130Gottesmann, M.; Pastan, I. *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, *62*, 385-427.
- 131Lin, J.; Yamazaki, M. *Clin. Pharmacokinet.* **2003**, *42*, 59-98.
- 132Kimura, Y.; Matsuo, M.; Takahashi, K.; Saeki, T.; Kioka, N.; Amachi, T.; Ueda, K. *Curr. Drug. Metab.* **2004**, *5*, 1-10.
- 133Avenidaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159-193.
- 134Mahon, F. X.; Belloc, F.; Lagarde, V.; Chollet, C.; Moreau-Gaudry, F.; Reiffers, J.; Goldman, J. M.; Melo, J. V. *Blood* **2003**, *101*, 2368-2373.
- 135Munoz, M.; Henderson, M.; Haber, M.; Norris, M. *IUBMB Life* **2007**, *59*, 752-757.
- 136Hardwick, L. J. A.; Velamakanni, S.; van Veen, H. W. *Brit. J. Pharmacol.* **2007**, *151*, 163-174.
- 137Philip, P. A.; Joel, S.; Monkman, S. C.; Dolega-Ossowski, E.; Tonkin, K.; Carmichael, J.; Idle, J. R.; Harris, A. L. *Brit. J. Cancer* **1992**, *65*, 267-270.
- 138a.) Belpomme, D.; Gauthier, S.; Pujade-Lauraine, E.; Facchini, T.; Goudier, M.-J.; Krakowski, I.; Netter-Pinon, G.; Frenay, M.; Gousset, C.; Marié, F. N.; Benmiloud, M.; Sturtz, F. *Ann. Oncol.* **2000**, *11*, 1471-1476. b.) Millward, M. J.; Cantwell, B. M.; Munro, N. C.; Robinson, A.; Corris, P. A.; Harris,

- A. L. *Brit. J. Cancer* **1993**, *67*, 1031-1035.
- 139a.) Solary, E.; Witz, B.; Caillot, D.; Moreau, P.; Desablens, D.; Cahn, J. Y.; Sadoun, A.; Pignon, B.; Berthou, C.; Maloisel, F.; Guyotat, D.; Casassus, P.; Ifrah, N.; Lamy, Y.; Audhuy, B.; Colombat, P.; Harousseau, J. L. *Blood* **1996**, *88*, 1198-1205. b.) Solary, E.; Caillot, D.; Chauffert, B.; Casasnovas, R. O.; Dumas, M.; Maynadie, M.; Guy, H. *J. Clin. Oncol.* **1992**, *10*, 1730-1736.
- 140a.) List, A. F.; Kopecky, K. J.; Willman, C. L.; Head, D. R.; Persons, D. L.; Slovak, M. L.; Dorr, R.; Karanes, C.; Hynes, H. E.; Doroshow, J. H.; Shurafa, M.; Appelbaum, F. R. *Blood* **2001**, *98*, 3212-3220. b.) Dahl, G. V.; Lacayo, N. J.; Brophy, N.; Dunussi-Joannopoulos, K.; Weinstein, H. J.; Chang, M.; Sikic, B. I.; Arceci, R. J. *J. Clin. Oncol.* **2000**, *18*, 1867-1875. c.) Sarris, A. H.; Younes, A.; McLaughlin, P.; Moore, D.; Hagemester, F.; Swan, F.; Rodriguez, M. A.; Romaguera, J.; North, L.; Mansfield, P.; Callendar, D.; Mesina, O.; Cabanillas, F. *J. Clin. Oncol.* **1996**, *14*, 233-239.
- 141a.) Licovitch, M.; Lavie, Y. *IDrugs* **2002**, *5*, 349-355. b.) Boesch, D.; Gavériaux, C.; Jachez, B.; Poutier-Manzanedo, A.; Bollinger, P.; Loor, F. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4226-4233.
- 142a.) Warner, E.; Hedley, D.; Andrulis, I.; Myers, R.; Trudeau, M.; Warr, D.; Pritchard, K. I.; Blackstein, M.; Goss, P. E.; Franssen, E.; Roche, K.; Knight, S.; Webster, S.; Fraser, R. A.; Oldfield, S.; Hill, W.; Kates, R. *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*, 1451-1457. b.) Wilson, W. H.; Bates, S. E.; Fojo, A.; Bryant, G.; Zhan, Z.; Regis, J.; Wittes, R. E.; Jaffe, E. S.; Steinberg, S. M.; Herdt, J. *J. Clin. Oncol.* **1995**, *13*, 1995-2004. c.) Motzer, R. J.; Lyn, P.; Fischer, P.; Lianes, P.; Ngo, R. L.; Cordon-Cardo, C.; O'Brien, J. P. *J. Clin. Oncol.* **1995**, *13*, 1958-1965.
- 143a.) Puztai, L.; Wagner, P.; Ibrahim, N.; Rivera, E.; Theriault, R.; Booser, D.; Symmans, F. W.; Wong, F.; Blumenschein, G.; Fleming, D. R.; Rouzier, R.; Boniface, G.; Hortobagyi, G. N. *Cancer* **2005**, *104*, 682-691. b.) Di Nicolantonio, F.; Knight, L. A.; Glaysher, S.; Whitehouse, P. A.; Mercer, Stuart J.; Sharma, S.; Mills, L.; Prin, A.; Johnson, P.; Charlton, P. A.; Norris, D.; Cree, I. A. *Anti-Cancer Drugs* **2004**, *15*, 861-869. c.) Walker, J.; Martin, C.; Callaghan, R. *Eur. J. Cancer* **2004**, *40*, 594-605. d.) Mistry, P.; Stewart, A. J.; Dangerfield, W.; Okiji, S.; Liddle, C.; Bootle, D.; Plumb, J. A.; Templeton, D.; Charlton, P. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 749-758. e.) Stewart, A.; Steiner, J.; Mellows, G.; Laguda, B.; Norris, D.; Bevan, P. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 4186-4191. f.) Martin, C.; Berridge, G.; Mistry, P.; Higgins, C.; Charlton, P.; Callaghan, R. *Brit. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 403-411. g.) Roe, M.; Folkes, A.; Ashworth, P.; Brumwell, J.; Chima, L.; Hunjan, S.; Pretswell, I.; Dangerfield, W.; Ryder, H.; Charlton, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 595-600.
- 144a.) Saeki, T.; Nomizu, T.; Toi, M.; Ito, Y.; Noguchi, S.; Kobayashi, T.; Asaga, T.; Minami, H.; Yamamoto, N.; Aogi, K.; Ikeda, T.; Ohashi, Y.; Sato, W.; Tsuruo, T. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 411-417. b.) Dieras, V.; Bonnetterre, J.; Laurence, V.; Degardin, M.; Pierga, J.Y.; Bonnetterre, M.E.; Marreaud, S.; Lacombe, D.; Fumoleau, P. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 6256-6260. c.) Naito, M.; Matsuba, Y.; Sato, S.; Hirata, H.; Tsuruo, T. *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 582-588. d.) Narasaki, F.; Mikio Oka, M.; Fukuda, M.; Nakano, R.; Ikeda, K.; Takatani, H.; Terashi, K.; Soda, H.; Osamu Yano, O.; Nakamura, T.; Doyle, L. A. Tsuruo, T.; Kohno, S. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, *40*, 425-432. e.) Sato, W.; Fukazawa, N.; Nakanishi, O.; Baba, M.; Suzuki, T.; Yano, O.; Naito, M.; Tsuruo, T. *Cancer*

Chemother. Pharmacol. **1995**, *35*, 271-277.

- 145a.) Morschhauser, F.; Zinzani, P. L.; Burgess, M.; Sloots, L.; Bouafia, F.; Dumontet, C. *Leuk. Lymphoma* **2007**, *48*, 708-715. b.) Le, L. H.; Moore, M. J.; Siu, L. L.; Oza, A. M.; MacLean, M.; Fisher, B.; Chaudhary, A.; de Alwis, D. P.; Slapak, C.; Seymour, L. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *56*, 154-160. c.) Sandler, A.; Gordon, M.; de Alwis, D. P.; Pouliquen, I.; Green, L.; Marder, P.; Chaudhary, A.; Fife, K.; Battiato, L.; Sweeney, C.; Jordan, C.; Burgess, M.; Slapak, C. A. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 3265-3272. d.) Fracasso, P. M.; Goldstein, L. J.; de Alwis, D. P.; Rader, J. S.; Arquette, M. A.; Goodner, S. A.; Wright, L. P.; Fears, C. L.; Gazak, R. J.; Andre, V. A. M.; Burgess, M. F.; Slapak, C. A.; Schellens, J. H. M. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 7220-7228. e.) Gerrard, G.; Payne, E.; Baker, R. J.; Jones, D. T.; Potter, M.; Prentice, H. G.; Ethell, M.; McCullough, H.; Burgess, M.; Mehta, A. B.; Ganeshaguru, K. *Haematologica* **2004**, *89*, 782-790. f.) Dantzig, A. H.; Shepard R. L.; Cao, J.; Law, K. L.; Ehlhardt, W. J.; Baughman, T. M.; Bumol T. F.; Starling, J. J. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 4171-4179.
- 146a.) Isa, E. L. M.; Kuppens, I. E. L. M.; Witteveen, E. O.; Jewell, R. C.; Radema, S. A.; Paul, E. M.; Mangum, S. G.; Beijnen, J. H.; Voest, E. E.; Schellens, J. H. M. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 3276-3285. b.) Planting, A. S. T.; Sonneveld, P.; Van Der Gaast, A.; Sparreboom, A.; Burg, M. E. L.; Luyten, G. P. M.; Leeuw, K.; De Boer-Dennert, M.; Wissel, P. S.; Jewell, R. C.; Paul, E. M.; Purvis, N. B., Jr.; Verweij, J. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *55*, 91-99. c.) Malingré, M. M.; Beijnen, J. H.; Rosing, H.; Koopman, F. J.; Jewell, R. C.; Paul, E. M.; ten Bokkel Huinink, W. W.; Schellens, J. H. M. *Brit. J. Cancer* **2001**, *84*, 42-47. d.) Evers, R.; Kool, M.; Smith, A. J.; van Deemter, L.; de Haas, M.; Borst, P. *Brit. J. Cancer* **2000**, *83*, 366-374. e.) Wallstab, A.; Koester, M.; Böhme, M.; Keppler, D. *Brit. J. Cancer* **1999**, *79*, 1053-1060.
- 147a.) Hilgeroth, A.; Kuna, K.; Kuckländer, U. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1649-1658. b.) Hilgeroth, A.; Kuna, K.; Kuckländer, U. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 551-553.
- 148Hilgeroth, A.; Brachwitz, K.; Baumeister, U. *Heterocycles* **2001**, *55*, 661-669.
- 149Voigt, B.; Meijer, L.; Lozach, O.; Schächtele, C.; Totzke, F.; Hilgeroth, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 823-825.
- 150Lindner, M.; Sippl, W. MLU Halle-Wittenberg, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 151Vulpetti, A.; Bosotti, R. *Farmaco* **2004**, *59*, 759-765.
- 152Pierce, A. C.; Sandretto, K. L.; Bemis, G. W. *Proteins* **2002**, *49*, 567-576.
- 153a.) Noble, M. E. M.; Endicott, J. A.; Johnson, L. N. *Science* **2004**, *303*, 1800-1805. b.) Kraybill, B. C.; Elkin, L. L.; Blethrow, J. D.; Morgan, D. O.; Shokat, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12118-12128.
- 154bezogen von www.rcsb.org, PDB-Code 1XKK.
- 155Voigt, B. *Dissertation*, MLU Halle-Wittenberg, **2007**.
- 156Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438-4456, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.
- 157a.) Blackburn, C.; LaMarche, M. J.; Brown, J.; Che, J. L.; Cullis, C. A.; Lai, S.; Maguire, M.; Marsilje, T.; Geddes, B.; Govek, E.; Kadambi, V.; Doherty, C.; Dayton, B.; Brodjian, S.; Marsh, K. C.; Collins,

- C. A.; Kym, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2621-2627. b.) Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6633-6636.
- 158Matsumoto, K.; Ikemi, Y.; Suda, M.; Iida, H.; Hamana, H. *Heterocycles* **2007**, *72*, 187-190.
- 159Ohmiya, S.; Noguchi, M.; Chen, C. Y.; Murakoshi, I.; Otomasu, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2516-2518.
- 160a.) Ohmiya, S.; Noguchi, M.; Ina, S.; Kubo, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 854-957. b.) Sakurai, N.; Ohmiya, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, *3*, 297-298.
- 161Hiroya, K.; Kawamoto, K.; Sakamoto, T. *Synlett* **2006**, *16*, 2636-2640.
- 162Sośnicki, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4295-4298.
- 163a.) Follmann, M.; Rösch, A.; Klegraf, E.; Kunz, H. *Synlett* **2001**, *10*, 1569-1570. b.) Klegraf, E.; Follmann, M.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *15*, 3346-3360. c.) Klegraf, E.; Knauer, S.; Kunz, H. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2685-2688, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2623-2626. d.) Tsai, T. H.; Chung, W. H.; Chang, J. K.; Hsu, R. T.; Chang, N. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9825-9835.
- 164a.) Erdtman, H. *Proc. R. Soc. Lond. (A)* **1933**, *143*, 223-228. b.) Erdtman, H. *Proc. R. Soc. Lond. (A)* **1933**, *143*, 228-241. c.) Erdtman, H.; Stjernstrom, N. *Acta Chem. Scand.* **1959**, *13*, 653-658. d.) White, C.; Jones, L.; Li, N. *Fuel* **1983**, *62*, 1397-1403.
- 165a.) Liger, F.; Popowycz, F.; Besson, T.; Picot, L.; Galmarini, C.; Joseph, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5615-5619. b.) Peczyńska-Czoch, W.; Mordarski, M.; Kaczmarek, L.; Nantka-Namirski, P. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **1986**, *34*, 327-331. c.) Wieczorek, J.; Peczyńska-Czoch, W.; Mordarski, M.; Kaczmarek, L.; Nantka-Namirski, P. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **1986**, *34*, 315-321. d.) Kaczmarek, L.; Nantka-Namirski, P. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **1981**, *33*, 121-127. e.) Nantka-Namirski, P.; Kaczmarek, L. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **1978**, *30*, 569-572.
- 166Pogodaeva, N. N.; Shagun, V. A.; Semenov, A. A. *Pharm. Chem. J.* **1985**, *19*, 596-598.
- 167a.) Arvanitis, A. G.; Rodgers, J. D.; Storace, L.; Folmer, B. *PCT Int. Appl. Nr. WO 2008079965* **2008**, Chem. Abstr. 149, 128847. b.) Brown, J. W.; Dong, Q.; Paraselli, B. R.; Stafford, J. A.; Wallace, M. B.; Wijesekera, H. *PCT Int. Appl. Nr. WO 2008054956* **2008**, Chem. Abstr. 148, 495928. c.) Brown, J. W.; Dong, Q.; Paraselli, B. R.; Stafford, J. A.; Wallace, M. B. *PCT Int. Appl. Nr. WO 2008045834* **2008**, Chem. Abstr. 148, 472012. d.) Hepperle, M. E.; Liu, J. F.; Rowland, R. S.; Vitharana, D. *PCT Int. Appl. Nr. WO 2007097981* **2007**, Chem. Abstr. 147, 322959. e.) Das, S.; Brown, J. W.; Dong, Q.; Gong, X.; Kaldor, S. W.; Liu, Y.; Paraselli, B. R.; Scorah, N.; Stafford, J. A.; Wallace, M. B. *PCT Int. Appl. Nr. WO 2007044779* **2007**, Chem. Abstr. 146, 441771. f.) Joseph, J.; Meijer, L.; Liger, F. *französisches Patent Nr. 2876377*, **2006**, Chem. Abstr. 144, 390900.
- 168Cocker, J. D.; Gregory, G. I. *deutsches Patent Nr. 2022024*, **1970**, Chem. Abstr. 74, 141731.
- 169a.) Pschorr, R. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 496-501. b.) Gray, A. P.; McClellan, W. J.; Dipinto, V. M. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1981**, *18*, 507-519.
- 170Ullmann, F. *Liebigs Ann.* **1904**, *332*, 38-81.
- 171Sandmeyer, T. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2650-2653.

- 172 Eatough, J. J.; Fuller, L. S.; Good, R. H.; Smalley, R. K. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 13, 1874-1878.
- 173a.) Graebe, C.; Ullmann, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1896**, 291, 16-17. b.) Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3361-3370. c.) Nantka-Namirski, P. *Acta. Pol. Pharm.* **1961**, 18, 449-460. d.) Vera-Luque, P.; Alajarín, R.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 415-418.
- 174 Semenov, A.; Tolstikhina, V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1984**, 20, 345-356.
- 175a.) Hubert, A. J. *J. Chem. Soc. (D) Chem. Comm.* **1969**, 7, 328. b.) Hubert, A. J. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 10, 1334-1336.
- 176 Katritzky, A. R.; Wu, J. *Synthesis* **2006**, 4, 629-632.
- 177a.) Märky, M.; Schmid, H.; Hansen, H. *Helv. Chim. Acta.* **1979**, 62, 2129-2153. b.) Mathias, I.; Burkett, D. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4709-4712. c.) Bergmann, J., Sand, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1957-1960. d.) Claramunt, R.; Elguero, J.; Garceran, R. *Heterocycles*, **1985**, 23, 2895-2906.
- 178a.) Elks, J.; Webb, J. B.; Gregory, G. J.; Cocker, J. D. *deutsches Patent Nr. 1913124*, **1970**, Chem. Abstr. 72, 43636. b.) Stephenson, L.; Warburton, W. K.; Gregory, G. J.; Cocker, J. D.; Clark, M. V. *britisches Patent Nr. 1268771*; **1972**, Chem. Abstr. 77, 48432. c.) Stephenson, L.; Warburton, W. K.; Gregory, G. J.; Cocker, J. D.; Clark, M. V. *deutsches Patent Nr. 1913120*; **1971**, Chem. Abstr. 74, 13126.
- 179a.) Schmid, S.; Roettgen, M.; Thewalt, U.; Austel, V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3408-3421. b.) v. Bebenburg, W.; Steinmetz, G.; Thiele, K. *Chem.-Ztg.* **1979**, 103, 387-399.
- 180a.) Shewchuk, L.; Hassell, A.; Wisely, B.; Rocque, W.; Holmes, W.; Veal, J.; Kuyper, L. F. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 133-138. b.) Borzilleri, R. M.; Cai, Z.; Ellis, C.; Fagnoli, J.; Fura, A.; Gerhardt, J.; Goyal, B.; Hunt, J. T.; Mortillo, S.; Qian, L.; Tokarski, J.; Vyas, V.; Wautlet, B.; Zheng, X.; Bhide, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1429-1433. c.) Bamborough, P.; Angell, R. M.; Bhamra, I.; Brown, D.; Bull, J.; Christopher, J. A.; Cooper, W. J.; Fazal, L. H.; Giordano, I.; Hind, I.; Patel, V. K.; Ranshaw, L. E.; Sims, M. J.; Skone, P. A.; Smith, K. J.; Vickerstaff, E.; Washington, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4363-4368. d.) Robinett, R. G.; Freerman, A. J.; Skinner, M. A.; Shewchuk, L.; Lackey, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5886-5893.
- 181a.) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969-5970. b.) Anil, S.; Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901-7902.
- 182a.) Guillard, J.; Decrop, M.; Gallay, N.; Espanel, C.; Boissier, E.; Herault, O.; Viaud-Massuard, M. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1934-1937. b.) Thutewohl, M.; Schirok, H.; Bennabi, S.; Figueroa-Perez, S. *Synthesis* **2006**, 4, 629-632.
- 183 Ing, H. R.; Manske, R. F. H. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348-2351.
- 184 Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 2095-3443.
- 185 Burtner, R. R. *US Patent Nr. 2690441*, **1955**. Chem. Abstr., 49, 13297.
- 186 Wu, T. Y. H.; Schultz, P. G. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4033-4036.
- 187a.) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2909-2919. b.) Rosenmund, K. W.; Struck, E. *Chem. Ber.* **1916**, 52,

- 1749-1756. c.) von Braun, J.; Manz, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *488*, 111-126.
- 188a.) Al-Shiekh, M.; El-Din, A.; Hafez, E.; Elnagdi, M. *J. Chem. Research* **2004**, *3*, 174-179. b.) Dormagala, J. M.; Peterson, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1119-1129. c.) *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1147-1158. d.) Al-Omran, N.; Al-Awadi, A.; El-Khair, A.; Elnagdi, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 285-292.
- 189Kealey, S.; Long, N. J.; Miller, P. W.; White, A. J. P.; Hitchcock, P. B.; Gee, A. *Dalton Trans.* **2007**, *26*, 2823-2832.
- 190a.) Ghosh, T.; Saha, S.; Bandyopadhyay, C. *Synthesis* **2005** *11*, 1845-1849. b.) Gregory, W.; Brittelli, D.; Wang, C.; Kezar, H.; Carlson, R.; Park, C.; Corless, P.; Miller, S.; Rajagopalan, P.; Wuonola, M.; McRipley, R.; Eberly, V.; See, A.; Forbes, M. *J. Med. Chem.* **1990** *33*, 2569-2578. c.) *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1147-1158. d.) Lin, Y.; Lang, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4857-4860. e.) *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 345-347.
- 191a.) Powell, D.; Gopalsamy, A.; Wang, Y.; Zhang, N.; Miranda, M.; McGinnis, J.; Rabindran, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1641-1645. b.) Ioachim, E.; Medlycott, E.; Polson, M.; Hanann G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *17*, 3775-3780. c.) Nakamura, T.; Sato, M.; Kakinuma, H.; Miyata, N.; Taniguchi, K.; Bando, K.; Koda, A.; Kameo, K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5416-5427.
- 192a.) Muñoz, M. A.; Balón, M.; Carmona, C.; Hidalgo, J.; Lopez Poveda, M. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2067-2070. b.) Carmona Guzmán, M.C.; Balón Almeida, M.; Hidalgo Toledo, J.; Munoz Perez, M. A.; Lopez Poveda, M. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 720-726.
- 193a.) Neef, G.; Eder, U.; Huth, A.; Rahtz, D.; Schmiechen, R.; Seidelmann, D. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1295-313. b.) Neef, G.; Eder, U.; Schmiechen, R.; Huth, A.; Rathz, D.; Seidelmann, D.; Kehr, W.; Palenschat, D.; Braestrup, C. T.; Christensen, J. A.; Engelstraff, M. *Eur. Pat. Appl.* **54.507** **1982**, Chem. Abstr. 98, 16663.
- 194Hancox, T.; Baker, S.; Folkes, A.; Wilson, F.; Thompson, D.; Cocks, S.; Farmer, H.; Boyce, A.; Freathy, C.; Broadbridge, J.; Scott, J.; Depledge, P.; Faint, R.; Mistry, P.; Charlton, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1339-1350.
- 195a.) Gilmore, A. P.; Valentijn, A. J.; Wang, P.; Ranger, A. M.; Bundred, N.; O'Hare, M. J.; Wakeling, A.; Korsmeyer, S. J.; Streuli, C. H. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 27643-27650. b.) Chakravarti, A.; Loeffler, J. S.; Dyson, N. J. *Cancer. Res.* **2002**, *62*, 200-207.
- 196Wedge, S. R.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Kendrew, J.; Chester, R.; Jackson, J. A.; Boffey, S. J.; Valentine, P. J.; Curwen, J. O.; Musgrove, H. L.; Graham, G. A.; Hughes, G. D.; Thomas, A. P.; Stokes, E. S. E.; Curry, B.; Richmond, G. H. P.; Wadsworth, P. F.; Bigley, A. L.; Hennequin, L. F. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 4645-4655.
- 197Mendel, D. B.; Laird, A. L.; Xin, X.; Louie, S. G.; Christensen, J. G.; Li, G.; Schreck, R. E.; Abrams, T. J.; Ngai, T. J.; Lee, L. B.; Murray, L. J.; Carver, J.; Chan, E.; Moss, K. G.; Haznedar, J. O.; Sukbuntherng, J.; Blake, R. A.; Sun, L. Tang, C.; Miller, T.; Shirazian, S.; McMahon, G.; Cherrington, J. M. *Clin. Cancer. Res.* **2003**, *9*, 327-337.
- 198http://dtp.nci.nih.gov/docs/dtp_search.html

- 199a.) Kummar, S.; Gutierrez, M.; Doroshow, J. H.; Murgo, A. J. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *62*, 15-26. b.) Stadler, W. M.; Ratain, M. J. *Invest. New Drugs* **2000**, *18*, 7-16.
- 200Filmus, J.; Pollack, M. N.; Cailleau, R.; Buick, R. N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *128*, 898-905.
- 201Lev, D. C.; Kim, L. S.; Melnikova, V.; Ruiz, M.; Ananthaswamy, H. N.; Price, J. E. *Brit. J. Cancer* **2004**, *91*, 795-802.
- 202Nicholson, K. M.; Streuli, C. H.; Anderson, N. G. *Breast Cancer Res. Treat.* **2003**, *81*, 117-128.
- 203Lee, J.; Paull, K.; Alvarez, M.; Hose, C.; Monks, A.; Grever, M.; Fojo, A.; Bates, S. *Mol. Pharm.* **1994**, *46*, 627-638.
- 204Herzenberg, L. A.; Parks, D.; Sahaf, B.; Perez, O.; Roederer, M. *Clin. Chem.* **2002**, *48*, 1819-1827.
- 205Wollmann, J.; Richter, M.; Molnár, J.; Hilgeroth, A. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1353-1356.
- 206bezogen von www.rcsb.org; Stamos, J.; Sliwkowski, M.; Eigenbrot, C. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 46265-46272.
- 207bezogen von www.rcsb.org; Wood, E.; Truesdale, A.; McDonald, O.; Yuan, D.; Hassell, A.; Dickerson, S.; Ellis, B.; Pennisi, C.; Horne, E.; Lackey, K.; Alligood, K.; Rusnak, D.; Gilmer, T.; Shewchuk, L. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 6652-6659.
- 208bezogen von www.rcsb.org; vgl. Referenz 110
- 209a.) Jones, G.; Willett, P.; Glen, R. *J. Mol. Biol.* **1995**, *245*, 43-53. b.) Jones, G.; Willett, P.; Glen, R.; Leach, A.; Taylor, R. *J. Mol. Biol.* **1997**, *267*, 727-748. c.) Verdonk, M.; Chessari, G.; Cole, J.; Hartshorn, M.; Murray, C.; Nissink, J.; Taylor, R.; Taylor, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6504-6515.
- 210Version 2007.09; Chemical Computing Group, Montreal, Quebec, Canada
- 211Rewcastle, G.; Denny, W.; Bridges, A.; Zhou, H.; Cody, D.; McMichael, A.; Fry, D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3482-3487.
- 212a.) Levitzki, A.; Gazit, A. *Science* **1995**, *267*, 1782-1788. b.) Blencke, S.; Ullrich, A.; Daub, H. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 15435-15440. c.) Yun, C.; Mengwasser, K.; Toms, A.; Woo, M.; Greulich, H.; Wong, K.; Meyerson, M.; Eck, M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *105*, 2070-2075.
- 213Kobayashi, S.; Boggon, T.; Dayaram, T.; Jänne, P.; Kocher, O.; Meyerson, M.; Johnson, B.; Eck, M.; Tenen, D.; Halmos, B. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 786-792.
- 214a.) Kwak, E.; Sordella, R.; Bell, D.; Godin-Heymann, N.; Okimoto, R.; Brannigan, B.; Harris, P.; Driscoll, D.; Fidias, P.; Lynch, T.; Rabindran, S.; McGinnis, J.; Wissner, A.; Sharma, S.; Isselbacher, K.; Settleman, J.; Haber, D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 7665-7670. b.) Yuza, Y.; Glatt, K.; Jiang, J.; Greulich, H.; Minami, Y.; Woo, M.; Shimamura, T.; Shapiro, G.; Lee, J.; Ji, H.; Feng, W.; Chen, T.; Yanagisawa, H.; Wong, K.; Meyerson, M. *Cancer Biol. Ther.* **2007**, *6*, 661-667.
- 215Wood, E.; Truesdale, A.; McDonald, O.; Yuan, D.; Hassell, A.; Dickerson, S.; Ellis, B.; Pennisi, C.; Horne, E.; Lackey, K.; Alligood, K.; Rusnak, D.; Gilmer, T.; Shewchuk, L. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 6652-6659.
- 216Kaplan, G.; Frolov, A.; Eltsov, A. *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*, 201-206.
- 217a.) Solekhova, M.; Kurbatov, Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 128-130. b.) Solekhova, M.;

- Kurbatov, Y. V.; Otroshchenko, O.; Sadykov, A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1976**, *2*, 198-200.
- 218a.) Webb, G.; Gregory, G.; Cocker, J. *südafrikanisches Patent Nr. 19700928*, **1970**, Chem. Abstr. 75, 36109. b.) Webb, G.; Gregory, G.; Cocker, J. *deutsches Patent Nr. 1916011*, **1970**, Chem. Abstr. 72:100748.
- 219a.) Clark, V.; Gregory, G.; Cocker, J. *deutsches Patent Nr. 1916050*, **1969**, Chem. Abstr. 72, 55489. b.) Jonckers, T.; Maes, B.; Lemiere, G.; Rombouts, G.; Pieters, L.; Haemers, A.; Dommissie, R. *Synlett.* **2003**, *5*, 615-618.
- 220Zwart, C.; Wibaut, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, *74*, 1081-1084.
- 221Becker, H. G. O.; Beckert, R.; Domschke, G.; Fanghänel, E.; Habicher, W. D.; Metz, P.; Pavel, D.; Schwetlick, K. *Organikum*, **2000**, *21. Auflage*, 741.
- 222Putt, K. S.; Chen, G. W.; Pearson, J. M.; Sandhorst, J. S.; Hoagland, M. S.; Kwon, J. T.; Hwang, S. K.; Jin, H.; Churchwell, M. I.; Cho, M. H.; Doerge, D. R.; Helferich, W. G.; Hergenrother, P. J. *Nature Chem. Biol.* **2006**, *2*, 543-550, S543/1-S543/29.
- 223Andrews, A. F.; Smith, D. M.; Hodson, H. F.; Thorogood, P. B. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1982**, 2995-3006.
- 224a.) Grever, M. R.; Schepartz, S. A.; Chabner, B. A. *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 622-638. b.) Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757-766. c.) Monks, A.; Scudiero, D. A.; Johnson, G. S.; Paull, K. D.; Sausville, E. A. *Anti-Cancer Drug Des.* **1997**, *12*, 533-541. d.) Weinstein, J. N.; Myers, T. G.; O'Connor, P. M.; Friend, S. H.; Fornace Jr., A. J.; Kohn, K. W.; Fojo, T.; Bates, S. E.; Rubinstein, L. V.; Anderson, N. L.; Buolamwini, J. K.; van Osdol, W. W.; Monks, A. P.; Scudiero, D. A.; Sausville, E. A.; Zaharevitz, D. W.; Bunow, B.; Viswanadhan, V. N.; Johnson, G. S.; Wittes, R. E.; Paull, K. D. *Science* **1997**, *275*, 343-349. e.) Paull, K. D.; Shoemaker, R. H.; Hodes, L.; Monks, A.; Scudiero, D. A.; Rubinstein, L.; Plowman, J.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, *81*, 1088-1092. f.) Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91-109. g.) Shoemaker, R. H. *Nat. Rev.* **2006**, *6*, 813-823.