



universität
wien

DISSERTATION / DOCTORAL THESIS

Titel der Dissertation /Title of the Doctoral Thesis

„Synthese und biologische Evaluierung neuer tetra-
cyclischer Isochinolinone mit zytotoxischer Wirkung“

verfasst von / submitted by

Mag. pharm. Mag. art. Manochehr SHAHABI MOHAMMAD SHAHI

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Doktor der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on the student
record sheet:

A 091 449

Dissertationsgebiet lt. Studienblatt /
field of study as it appears on the student record sheet:

Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer

Diese Arbeit möchte ich meiner Mutter Malakeh Ardehali und meinem verstorbenen Vater Seyfolah Shahabi widmen, die mich und meine Geschwister immer zu mehr Bildung motiviert haben.

Vorwort und Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Dept. für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien durchgeführt. Zum Erstellen dieser Dissertation haben viele Personen beigetragen, bei denen ich mich auf diesem Weg herzlich bedanken möchte.

An erster Stelle möchte ich mich bei ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer aufrichtig und herzlich bedanken. Einerseits für die interessante Themenstellung, die kollegiale wissenschaftliche und ausgezeichnete Betreuung, für die großzügige Hilfestellung sowie für die vielen wertvollen Anregungen und Kommentare bei der Durchführung in allen Phasen dieser Arbeit, andererseits für die kompetente Anleitung, einhergehend mit einem besonders freundlichen und menschlichen Arbeitsklima.

Ebenfalls gilt mein Dank ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Norbert Haider für seine Hilfe und freundliche Unterstützung bei allen auftretenden EDV-Fragen; ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Wolfgang Holzer danke ich für die Aufnahme von 2D- und NOE- Spektren und die Hilfe bei der professionellen Analyse derselbigen, Mag. Dr. Leopold Jirovetz danke ich für die oftmalige Durchführung massenspektroskopischer Bestimmungen und bei Ing. Peter Unteregger bedanke ich mich für die Aufnahme von HR-MS-Spektren.

Außerdem möchte ich mich bei allen Freunden und Arbeitskollegen für die gute Zusammenarbeit und das hervorragende Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft bedanken: Mag. Dr. Rita Slanz, Mag. Dr. Heike Knafl, Mag. Dr. Eva Wulz, Mag. Dr. Sabine Leber, Dr. Nipawan Pongprom und Mag. Dr. Birgit Bornatowicz. Mein besonderer Dank gilt Angelika Ebner, Mag. Dr. Eva Schirmer und Mag. Dr. Karem Shanab für ihre Unterstützung und das Korrekturlesen.

Am Ende möchte ich mich selbstverständlich bei meiner Frau Ing. Mona Amiri und bei meiner Familie, insbesondere bei Martina Stiehl und bei meinen Freunden, vor allem bei Dipl. Ing. Nasser Alizadeh bedanken, die mich in intensiven Phasen meiner Arbeit unterstützt haben und mir zur Seite gestanden sind.

ENGLISH SUMMARY

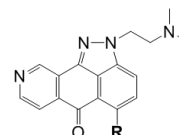
„Synthese und biologische Evaluierung neuer tetracyclischer Isochinolinone mit zytotoxischer Wirkung“

The aim of the present dissertation was the synthesis of three classes of substances which are considered to be DNA intercalators on the basis of their planarity and in consequence exhibit cytotoxic effects.

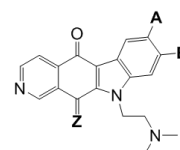
For the first class the core structure of Topixantron, indazolo[3,4-gh]isoquinoline (a derivative of pixantrone) described by Krapcho *et al* was substituted with unsaturated side chains (alkynes, cis and trans-alkenes) and side chains with various S-inertions (sulfide, sulfoxide, sulfone). The resulting products 47, 48, 49, 52, 53, 57, 60, 61, 63 have been evaluated in regard to their cytotoxic effects.

This series of indazolo[3,4-gh]isoquinolines exhibited excellent antiproliferative activity against at least 4 different cancer cell lines. For the second class of substances a series of ellipticinquinones was synthesized. The effects of the most promising compounds 69, 73, 74, 79, 80, 81 on different cancer cell lines were evaluated. First antiproliferative studies exceeded expected results. During the synthesis of these compounds the preparation method of 5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione was optimized and found advantageous over the method of Ketcha and Gribble regarding duration, yield and economy. The third class of compounds was prepared from the product of the reaction of dichloroazanaphthoquinone with 2-aminopyridine to give products 101 to 106, which were investigated regarding their cytotoxic properties. In

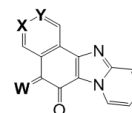
comparison to mitoxantrone and doxorubicin these compounds showed satisfactory activity and can therefore serve as starting point for a new series of cytotoxic compounds with a triazo[a]fluorene core.



Verb.	R
47	HN-CH ₂ -CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₂ -OH
48	HN-CH ₂ -CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₂ -OSO ₂ CH ₃
49	HN-CH ₂ -CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₂ -N
52	HN-CH ₂ -CH ₂ - $\begin{matrix} \text{C}=\text{C} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{matrix}$ -CH ₂ -CH ₂ -OSO ₂ CH ₃
53	HN-CH ₂ -CH ₂ - $\begin{matrix} \text{C}=\text{C} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{matrix}$ -CH ₂ -CH ₂ -N
57	HN-CH ₂ -CH ₂ - $\begin{matrix} \text{C}=\text{C} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{matrix}$ -CH ₂ -CH ₂ -N
60	HN-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -OH
61	HN-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
63	N(CH ₃) ₂



Verb.	A	B	Z
69	Cl	H	O
73	OCH ₃	H	O
74	OCH ₃	H	N-O-CH ₂ -CH ₂ -OH
79	H	F	O
80	H	F	N-O-CH ₂ -CH ₂ -OH
81	H	F	N-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂

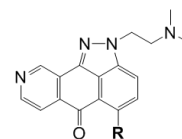


Verb.	X	Y	W
101	N	C	O
102	C	N	O
103	N	C	N-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
104	N	C	N-O-CH ₂ -CH ₂ -OH
105	C	N	N-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
106	C	N	N-O-CH ₂ -CH ₂ -OH

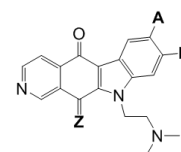
ZUSAMMENFASSUNG

„Synthese und biologische Evaluierung neuer tetracyclischer Isochinolinone mit zytotoxischer Wirkung“

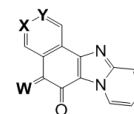
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von drei Substanzklassen, bei denen auf Grund ihrer Planarität von DNA-Interkalation und in Folge von Zytotoxizität ausgegangen werden kann. In der ersten Serie wurde der auf Basis der Arbeiten von Krapcho et al. hergestellte Indazolo[3,4-gh]isochinolin Grundkörper von Topixantron, das sich vom Pixantron abgeleitet, mit ungesättigten Seitenketten (Alkin, cis- und trans-Alken) und Seitenketten mit diversen S-Inertionen (Sulfid, Sulfoxid, Sulfon) versehen. Es wurden die Substanzen 47, 48, 49, 52, 53, 57, 60, 61, 63 synthetisiert und biologisch evaluiert. Bei der zweiten Serie handelt es sich um Indazolo[3,4-gh]isochinoline, von denen einige Vertreter eine markante antiproliferative Aktivität gegen mindestens 4 verschiedene Krebszelllinien aufwiesen. Die Verbindungen lassen sich strukturell als Ellipticinchinone bezeichnen. Hier wurden die Strukturen 69, 73, 74, 79, 80, 81 hergestellt und biologisch evaluiert. Erste antiproliferative Untersuchungen bestätigten jedenfalls die Erwartungen und zeigten befriedigende Resultate. Im Zuge der Synthese dieser Verbindungen konnte auch eine optimierte Methode für die Synthese von 5H-Pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion gefunden werden, welche sich im Vergleich zur Methode von Ketcha und Gribble bezüglich Dauer, Ausbeute und Wirtschaftlichkeit tatsächlich als vorteilhaftere Variante erwies. In der dritten Serie wurde aus dem Produkt der Umsetzung von dichlorsubstituierten Azanaphthochinon mit 2-Aminopyridin die Verbindungen 101 bis 106 zugänglich gemacht und betreffend Zytotoxizität untersucht. In Vergleich zu Mitoxantron und Doxorubicin zeigten die untersuchten Verbindungen eine befriedigende Aktivität und können daher als Ausgangsprodukt für eine neue Serie von zytotoxischen Verbindungen mit einem Triazo[a]fluoren Grundkörper dienen.



Verb.	R
47	····HN-CH ₂ -CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₂ -OH
48	····HN-CH ₂ -CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₂ -OSO ₂ CH ₃
49	····HN-CH ₂ -CH ₂ -C≡C-CH ₂ -CH ₂ -N
52	····HN-CH ₂ -CH ₂ - $\begin{matrix} \text{H} & \text{C} & \text{H} \\ \parallel & & \parallel \\ \text{H} & & \text{H} \end{matrix}$ -CH ₂ -CH ₂ -OSO ₂ CH ₃
53	····HN-CH ₂ -CH ₂ - $\begin{matrix} \text{H} & \text{C} & \text{H} \\ \parallel & & \parallel \\ \text{H} & & \text{H} \end{matrix}$ -CH ₂ -CH ₂ -N
57	····HN-CH ₂ -CH ₂ - $\begin{matrix} \text{H} & \text{C} & \text{H} \\ \parallel & & \parallel \\ \text{H} & & \text{H} \end{matrix}$ -CH ₂ -CH ₂ -N
60	····HN-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -OH
61	····HN-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
63	····N(CH ₃) ₂



Verb.	A	B	Z
69	Cl	H	O
73	OCH ₃	H	O
74	OCH ₃	H	N-O-CH ₂ -CH ₂ -OH
79	H	F	O
80	H	F	N-O-CH ₂ -CH ₂ -OH
81	H	F	N-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂



Verb.	X	Y	W
101	N	C	O
102	C	N	O
103	N	C	N-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
104	N	C	N-O-CH ₂ -CH ₂ -OH
105	C	N	N-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
106	C	N	N-O-CH ₂ -CH ₂ -OH

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
	Krebs und die Entwicklung therapeutischer Möglichkeiten - eine Zeitreise	1
1.1	Was ist Krebs?	1
1.2	Die ältesten Beschreibungen von Krebs	2
1.3	Die Herkunft des Wortes Krebs	2
1.4	Zeitalter der Renaissance	3
1.5	Neunzehntes Jahrhundert	3
1.6	Ursachen für Krebs: Theorien durch die Geschichte	4
1.7	Ursachen von Krebs: Aktueller Wissensstand	5
1.8	Zellzyklus	8
1.8.1.	Apoptose	10
1.9	Chemische und virale Karzinogene	11
1.9.1.	Chemische Kanzerogene	11
1.9.2.	Krebs im Zusammenhang mit Viren	13
1.10	Krebsepidemiologie	14
1.11	Früherkennung	15
1.12	Behandlung von Krebs	16
1.12.1.	Krebsbehandlung durch Operationen	17
1.12.2.	Krebsbehandlung durch Hormontherapie	20
1.12.3.	Krebsbehandlung durch Strahlung	21
1.12.4.	Krebsbehandlung durch Chemotherapie	22
1.12.5.	Krebsbehandlung durch Immunotherapie	37
1.12.6.	Wenn nur mehr die Stammzelle überlebt	38
1.13	Die 5-Jahres-Überlebensrate	38
1.14	Der Zellzyklus mit den Angriffspunkten der jeweiligen Zytostatika- Einteilung nach Wirkungsmechanismen	40
1.14.1.	Schädigung der DNA	42
1.14.1.1.	Kovalente Bindung an die DNA	42
1.14.1.2.	Interkalierende Zytostatika	45
1.14.1.3.	Topoisomerase-Hemmung	47
1.14.2.	Interferenz mit der DNA-Synthese	48
1.14.2.1.	Hemmung der Synthese von DNA-Baustein	48

1.14.2.2. Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase.....	49
1.14.3. Einschleusung falscher DNA-Bausteine	50
1.14.3.1. Purin-Antimetabolite	50
1.14.3.2. Pyrimidin- Antimetabolite.....	51
1.14.4. Interferenz mit Mikrotubuli (Mitosespindel)	52
1.14.4.1. Hemmung der Tubulin-Polymerisation.....	52
1.14.4.2. Hemmung der Mikrotubulus-Depolymerisation.....	52
1.14.5. Gezielter wirkende zytostatische Wirkstoffe.....	53
1.14.5.1. Nutzung Tumor-spezifischer abnormer Zellfunktionen.....	53
1.14.5.2. Beeinflussung körpereigener Steuerungswege	57
1.14.6. Weitere Prinzipien	59
1.14.6. Photodynamische Therapie.....	61
1.15. Ausblick: „The Hallmarks of Cancer: The Next Generation“	61
2. METHODEN UND UNTERSUCHUNGSVERLAUF.....	63
2.1. Problem- und Aufgabenstellung	63
2.2. Synthesen	67
2.3. Synthese der Azaanthrapyrazole.....	67
2.3.1. Synthese der ungesättigten aliphatischen Seitenketten.....	68
2.3.1.1. 6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-in-1-amin (6).....	68
2.3.1.2. (3Z)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-amin.....	69
2.3.1.3. (3E)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-amin	70
2.3.2. Synthese der schwefelhaltigen Seitenketten	72
2.3.2.1. 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfanyl]ethanamin.....	72
2.3.2.2. 2-[(2-Aminoethyl)sulfanyl]-N,N-dimethylethanamin	73
2.3.2.3. 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfinyl]ethanol.....	74
2.3.2.4. 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfonyl]ethanamin.....	75
2.3.2.5. Versuche zur Synthese von 2-[(2-Aminoethyl)sulfonyl]-N,N-dimethylethanamin	76
2.3.2.6. Synthese von 2-[5-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-thiophen-2-yl]ethan.....	77
2.3.2.7. 2-[5-(2-Aminoethyl)thiophen-2-yl]-N,N-dimethylethanamin	78
2.3.3. Synthese von 5-Chlor-2-(3-methylbutyl)indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on	79
2.3.4. Verknüpfung des Grundkörpers mit den Seitenketten.....	81
2.1.4.1. Synthese von:.....	81
2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(6-hydroxyhex-3-in-1-yl)amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (47)	81

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[[3Z]-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (51)	81
2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[[3E]-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (55)	81
2.1.4.2. Synthese von:	82
6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (48)	82
3Z)-6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (52)	82
(3E)-6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (56)	82
2.1.4.3. Synthese von:	84
5-[[6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (49)	84
5-[[3Z)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (53)	84
5-[[3E)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (57)	84
2.1.4.4. Synthese von:	85
2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-({2-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]ethyl}amino)indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on	85
2.1.4.5. Synthese von:	86
2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-([2-([2-(dimethylamino)ethyl)sulfanyl]ethyl)amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on	86
2.1.4.6. Synthese von:	87
5-({2-([2-([tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)sulfinyl]ethyl}amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on	87
5-({2-([2-([tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)sulfonyl]ethyl}amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on	87
2.1.5. Biologische Evaluierung	89
2.4. Einführung zu Pyridocarbazol-Srukturen (Isoellipticinchinone)	99
2.4.1. Synthese von 7-Chlor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion	99
2.4.1.1. Synthese von 7-Chlor-10-[2-(dimethylamino)ethyl]-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)dion	101
2.4.2. Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)dion	102
2.4.2.1. Synthese von (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)dion-11-[O-(2hydroxyethyl)oxim]	103
2.4.3. Synthese von 8-Fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion	103

2.4.3.1.	Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion.....	104
2.4.3.2.	(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim].....	105
2.4.3.3.	(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}.....	105
2.4.4.	Versuche zur Synthese von 4-{[5-Nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carbonsäure.....	106
2.4.5.	Neue Synthesemethode für 5H-Pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion.....	107
2.4.6.	Biologische Evaluierung.....	110
2.4.7.	Pyrimidocarbazole-Strukturen.....	111
2.4.7.1.	Synthese von 7-(Phenylamino)chinazolin-5,8-dion und 7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion.....	111
2.4.7.2.	Versuche zu Cyclisierung von:.....	113
	7-[(4-Nitrophenyl)amino]isochinolin-5,8-dion.....	113
	7-(Phenylamino)chinazolin-5,8-dion.....	113
	7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion.....	113
2.5.	Ketocyclische o-Chinonstrukturen.....	115
2.5.1.	Versuche zur Synthese von 7-(Pyridin-2-ylamino) isochinolin-5,8-dion.....	115
2.5.2.	Synthese von:.....	120
	(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}.....	120
	(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}.....	120
2.5.3.	Synthese von:.....	122
	(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]....	122
	(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]....	122
2.5.4.	Biologische Evaluierung.....	123
3.	EXPERIMENTELLER TEIL.....	128
3.1.	Allgemeines.....	128
3.2.	Synthese der aliphatischen Seitenketten.....	129
3.2.1.	Synthese von tert-Butyl(but-3-in-1-yloxy)diphenylsilan (2).....	129
3.2.2.	Synthese von 6-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}hex-3-in-1-ol (3).....	129
3.2.3.	Synthese von 2-(6-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}hex-3-in-1-yl)-1H-isindol-1,3-(2H)-dion (3a).....	130
3.2.4.	Synthese von 6-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}hex-3-in-1-yl methansulfonat (4).....	130
3.2.5.	Synthese von [(6-Azidohex-3-in-1-yl)oxy](tert-butyl)diphenylsilan (5).....	131

3.2.6.	Synthese von 6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-in-1-amin (6)	131
3.2.7.	Synthese von (3Z)-6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-en-1-amin (7)	132
3.2.8.	Synthese von (3E)-6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-en-1-ol (10)	133
3.2.9.	Synthese von (E)-3-Hexen-1,6-diol (9)	133
3.2.10.	Synthese von (3E)-6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-en-1-ylmethansulfonat (11).....	134
3.2.11.	Synthese von {{(3E)-6-Azidohex-3-en-1-yl}oxy}(tert-butyl)diphenylsilan (11a).....	135
3.2.12.	Synthese von (3E)-6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-en-1-amin (12)	135
3.2.13.	Synthese von (3E)-Hex-3-en-1,6-diylldimethansulfonat (9a).....	136
3.2.14.	Synthese von (3E)-6-(Dimethylamino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (9b)	136
3.2.15.	Synthese von (3E)-N,N-Dimethylhex-3-en-1,6-diamin (9c)	136
3.2.16.	Synthese von 6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}-N,N-dimethylhex-3-in-1-amin (1c) ...	137
3.2.17.	Synthese von 6-(Dimethylamino)hex-3-in-1-ol (1b)	138
3.2.18.	Synthese von 6-Chlor-N,N-dimethylhex-3-in-1-amin (1e).....	138
3.2.19.	Synthese von 6-(Dimethylamino)hex-3-in-1-ylmethansulfonat (1f)	139
3.2.20.	Synthese von N,N-Dimethylhex-3-in-1,6-diamin.....	139
3.3.	Synthese der schwefelhaltigen Seitenketten	139
3.3.1.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethanol (14)	140
3.3.2.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethylmethansulfonat	140
3.3.3.	Synthese von tert-Butyl{2-[(2-chlorethyl)sulfanyl]ethoxy}diphenylsilan (15).....	140
3.3.4.	Synthese von {2-[(2-Azidoethyl)sulfanyl]ethoxy}(tert-butyl)diphenylsilan (15a).....	141
3.3.5.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethanamin (16).....	141
3.3.6.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]-N,N-dimethylethanamin (17)	142
3.3.7.	Synthese von 2-{{2-(Dimethylamino)ethyl}sulfanyl}ethanol (18)	142
3.3.8.	Synthese von 2-[(2-Aminoethyl)sulfanyl]-N,N-dimethylethanamin (19)	142
3.3.9.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)disulfanyl]ethanol (ds1).....	143
3.3.10.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)disulfanyl]ethylmethansulfonat (ds2).....	144
3.3.11.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)disulfanyl] ethanamin (ds3). 144	
3.3.12.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)disulfanyl]-N,N-dimethylethanamin (ds4).....	145
3.3.13.	Synthese von 2-{{2-(Dimethylamino)ethyl}disulfanyl}ethanol (ds5)	145
3.3.14.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethanol (20)	146
3.3.15.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfinyl]ethylmethansulfonat (21).....	146

3.3.16.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfinyl]ethanamin (22).....	147
3.3.17.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfinyl]-N,N-dimethylethanamin (2c).....	147
3.3.18.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfonyl]ethanol (24).....	148
3.3.19.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfonyl]ethylmethansulfonat (25)	148
3.3.20.	Synthese von {2-[(2-Azidoethyl)sulfonyl]ethoxy}(tert-butyl)diphenylsilan	149
3.3.21.	Synthese von 2-{2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfonyl]ethyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (24a)	149
3.3.22.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfonyl]ethanamin (26).....	149
3.3.23.	Synthese von 2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfonyl]-N,N-dimethylethanamin (27).....	150
3.3.24.	Synthese von 2-{[2-(Dimethylamino)ethyl]sulfonyl}ethanol (28)	150
3.3.25.	Synthese von 2-{[2-(Dimethylamino)ethyl]sulfonyl}ethylmethansulfonat (29).....	151
3.3.26.	Synthese von 2-[(2-Chlorethyl)sulfonyl]-N,N-dimethylethanamin (30).....	151
3.3.27.	Synthese von 2-[2-(Thiophen-2-yl)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (31a)	152
3.3.28.	Synthese von 2-{5-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]thiophen-2-yl}ethanol (32)	152
3.3.29.	Synthese von 2-{5-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]thiophen-2-yl}ethylmethansulfonat (32a).....	153
3.3.30.	Synthese von 2-{5-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]thiophen-2-yl}ethanamin (33)	153
3.3.31.	Synthese von N, N-Dimethyl-2-{5-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-thiophen-2-yl}ethanamin (34)	154
3.3.32.	Synthese von tert-Butyl (diphenyl) [2-(thiophen-2-yl)ethoxy]silan (35).....	154
3.3.33.	Synthese von 2-[5-(2-{{tert-Butyl (diphenyl)silyl}oxy}ethyl)thiophen-2-yl]ethanol	155
3.3.34.	Synthese von 2-[5-(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)thiophen-2-yl]-N,N-dimethylethanamin (36).....	155
3.3.35.	Synthese von 2-{5-[2-(Dimethylamino)ethyl]thiophen-2-yl}ethanol (37)	156
3.4.	Synthese des Grundkörpers	156
3.4.1.	Synthese von 3-Chlorpyridin-4-carbonsäure.....	156
3.4.2.	Synthese von Methyl-3-chlorpyridin-4-carboxylat (39).....	157
3.4.3.	Synthese von 2-(Brommethyl)-4-chlor-1-fluorbenzol (41).....	157
3.4.4.	Synthese von Methyl-3-(5-chlor-2-fluorbenzyl)pyridin-4-carboxylat (42).....	157
3.4.5.	Synthese von 3-(5-Chlor-2-fluorbenzyl)pyridin-4-carbonsäure (42a)	158
3.4.6.	Synthese von 6-Chlor-9-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dion (43)	158
3.4.7.	Synthese von 2-Hydrazinyl-N,N-dimethylethanamin (44)	159

3.4.8.	Synthese von 5-Chlor-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (45).....	159
3.4.8.1.	Synthese von 5-[(6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-in-1-yl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (46)	159
3.4.8.2.	Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(6-hydroxyhex-3-in-1-yl)amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (47)	160
3.4.8.3.	Synthese von 6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-in-1-ylmethansulfonat (48)	161
3.4.8.4.	Synthese von 5-{{6-(Aziridin-1-yl)hex-3-in-1-yl}amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (49)	161
3.4.8.5.	Synthese von 5-{{(3Z)-6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-en-1-yl}amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (50)	162
3.4.8.6.	Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-{{(3Z)-6-hydroxyhex-3-en-1-yl}amino}indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (51)	163
3.4.8.7.	Synthese von (3Z)-6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (52)	163
3.4.8.8.	Synthese von 5-{{(3Z)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl}amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (53)	164
3.4.8.9.	Synthese von 5-{{(3E)-6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-en-1-yl}amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (54).....	165
3.4.8.10.	Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-{{(3E)-6-hydroxyhex-3-en-1-yl}amino}indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (55)	166
3.4.8.11.	Synthese von (3E)-6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (56)	166
3.4.8.12.	Synthese von 5-{{(3E)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl}amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (57)	167
3.4.8.13.	Synthese von 5-({2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfanyl]ethyl}amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (59).....	168
	Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-({2-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]ethyl}amino)indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (60)	168
3.4.8.16.	Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(2-{{2-(dimethylamino)-ethyl}sulfanyl}ethyl)amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (61).....	170
3.4.8.17.	Synthese von 5-({2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfinyl]ethyl}amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (62)	170
3.4.8.18.	Synthese von 5-({2-[(2-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)sulfonyl]ethyl}amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (64).....	171
3.4.8.19.	Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-({2-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]ethyl}amino)indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on	172
3.5.1.	Synthese von 5-Chlor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol (65a)	172
3.5.2.	Synthese von 4-{{5-Chlor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl}carbonyl}pyridin-3-carbonsäure (66).....	173

3.5.3.	Synthese von Ethyl-4-{{[5-chlor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carboxylat (67)	173
3.5.4.	Synthese von 7-Chlor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (68).....	174
3.5.5.	Synthese von 7-Chlor-10-[2-(dimethylamino)ethyl]-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (69)	175
3.5.6.	Synthese von 5-Methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol.....	175
3.5.7.	Synthese von 3-Iod-5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol	176
3.5.8.	Synthese von 4-{{[5-Methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carbonsäure (71)	176
3.5.9.	Synthese von Ethyl-4-{{[5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carboxylat (71a).....	177
3.5.10.	Synthese von 7-Methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (72).....	177
3.5.11.	Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (73)	178
3.5.12.	Synthese von (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim] (74).....	178
3.5.13.	Synthese von 6-Fluor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol.....	179
3.5.14.	Synthese von 4-{{[6-Fluor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carbonsäure (76)	179
3.5.15.	Synthese von Ethyl-4-{{[6-fluor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carboxylat (77)	180
3.5.16.	Synthese von 8-Fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (78)	181
3.5.17.	Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (79)	181
3.5.18.	Synthese von (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim] (80)	182
3.5.19.	Synthese von (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-{{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim} (81)	183
3.5.20.	Synthese von 5-Nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol.....	183
3.5.21.	Synthese von 3-Iod-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol.....	184
3.5.22.	Synthese von 4-{{[5-Nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carbonsäure (83)	184
3.5.23.	Synthese von 7-Nitro-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (83a).....	185
3.5.24.	Synthese von Isochinolin-5,8-dion (85)	185
3.5.25.	Synthese von 7-[(4-Nitrophenyl)amino]isochinolin-5,8-dion (86)	185
3.5.26.	Synthese von 7-(Phenylamino)isochinolin-5,8-dion (87)	186
3.5.27.	Synthese von 5H-Pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (88)	186
3.5.28.	Synthese von 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzolcarbaldehyd (89)	188
3.5.29.	Synthese von N,N'-[(3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiy]ldiformamid (90).....	188

3.5.30.	Synthese von 5,8-Dimethoxychinazolin (90a).....	189
3.5.31.	Synthese von Chinazolin-5,8-dion (91)	189
3.5.32.	Synthese von 7-(Phenylamino)chinazolin-5,8-dion (92)	189
3.5.33.	Synthese von 5H-Pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dion	190
3.5.34.	Synthese von 7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion (93).....	190
3.5.35.	Synthese von 7-Nitro-5H-pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dion	191
3.5.36.	Synthese von 1-(Phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	191
3.5.37.	Synthese von 4-[[1-(Phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (95)	192
3.5.38.	Synthese von 7-(Pyridin-2-ylamino) isochinolin-5,8-dion (97).....	192
3.5.39.	Synthese von 6,7-Dichlorisochinolin-5,8-dion (98)	192
3.5.40.	Synthese von Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-g]isochinolin-5,12-dion (113)	193
3.5.41.	Synthese von 6-Chlor-7-(pyridin-2-ylamino)isochinolin-5,8-dion (100).....	193
	Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion (101)	193
	Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion (102).....	194
3.5.42.	Synthese von (5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim] (104).....	194
3.5.43.	Synthese von (5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim] (106).....	195
3.5.44.	Synthese von (5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim} (103).....	196
3.5.45.	Synthese von (5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim} (105).....	196
4.	LITERATURVERZEICHNIS	198
5.	ANHANG	204
5.1.	Abkürzungen	204
5.2.	Abbilungsverzeichnis:	209
5.3.	Tabelleverzeichnis:.....	211
5.4.	Namensindex	212
5.5.	Spektren.....	214

1. EINLEITUNG

Krebs und die Entwicklung therapeutischer Möglichkeiten - eine Zeitreise

Den Ergebnissen einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nach zu schließen, könnten weltweit bis 2025 jährlich 20 Millionen Menschen an Krebs erkranken - rund 40 Prozent mehr als derzeit. In den kommenden zwei Jahrzehnten droht sogar ein Plus von rund 70 Prozent. Entsprechend dem Weltkrebsbericht 2014 hatte es im Jahr 2012 weltweit 14 Millionen neue Krebsfälle gegeben. [1] In diesem Jahr wurden 8,2 Millionen Krebstote sowie 32,6 Millionen Personen, die seit fünf Jahren mit der Diagnose Krebs leben, gezählt. [2] Davon ereigneten sich 57% (8 Millionen) der Neuerkrankungen und 65% (5,3 Millionen) der Todesfälle sowie 48% (15,6 Millionen) der Personen, die seit fünf Jahren mit der Diagnose Krebs leben in den weniger entwickelten Regionen der Welt. [3]

In Österreich erkranken gemäß Statistik Austria (2015) jährlich etwa 39.000 Menschen an Krebs. So wurden im Jahr 2012 bei 39.014 Menschen Krebsneuerkrankungen dokumentiert (20.172 Männer und 18.842 Frauen) und 20178 (10.673 Männer und 9.505 Frauen) starben an den Folgen ihrer Krebserkrankung. Einem Viertel der jährlichen Todesfälle geht also eine Krebserkrankung voraus. Tendenziell gehen aber Neuerkrankungs- und Sterblichkeitsrisiko zurück. [4]

Dennoch sind diese Zahlen nicht befriedigend und so wird der Kampf gegen den Krebs wird auch weiterhin für Wissenschaft und Medizin eine Herausforderung bleiben. Trotz aktueller Erkenntnisse über die Entstehung von Krebszellen, kleiner Etappensiege gegen die Krankheit und begrenzter Therapiemöglichkeiten, bleibt Krebs ein Alptraum für jeden Betroffenen, denn diese Krankheit verändert alles, prägt das Leben während der Zeit der Behandlung und führt zu massiver Unsicherheit und großer Angst um das eigene Leben.

1.1 Was ist Krebs?

Krebs beginnt, wenn das Zellwachstum in einem Körperteil außer Kontrolle gerät. Auch wenn es viele Arten von Krebs gibt, ist doch allen gemeinsam, dass am Beginn ein

außer Kontrolle geratenes Wachstum einer Zelle steht. Krebs ist die zweithäufigste Todesursache in den meisten Industrieländern. So werden zum Beispiel die Hälfte aller Männer und ein Drittel aller Frauen in den Vereinigten Staaten im Laufe ihres Lebens an Krebs erkranken. Millionen von Menschen leben heutzutage mit Krebs oder haben schon einmal Krebs gehabt.

1.2 Die ältesten Beschreibungen von Krebs

Seit Beginn der Geschichtsschreibung sind Krebserkrankungen bei Menschen bekannt. Es ist also nicht verwunderlich, dass schon seit jeher Aufzeichnungen über diese Erkrankung existieren. Einige der frühesten Nachweise von Krebs findet man in versteinerten Knochentumoren, menschlichen Mumien im alten Ägypten und antiken Schriften. Knochenreste von Mumien zeigen ein Wachstum, das auf den Knochenkrebs Osteosarkom hindeutet. Ebenso wurden knochige Schädelzerstörungen gefunden, wie sie bei Hirn- und Nackentumoren vorkommen. Unsere älteste Beschreibung von Krebs (obwohl das Wort Krebs nicht benutzt wurde) wurde in Ägypten gefunden und datiert auf etwa 1600 v. Chr. Jenes Schriftstück wird als *Edwin Smith Papyrus* bezeichnet und ist die Kopie eines Teiles eines antiken ägyptischen Lehrbuches über Traumatologie. Es beschreibt acht Fälle von Tumoren oder Geschwüren der Brust, die durch Ausbrennen mit einem Werkzeug namens „Fire Drill“ behandelt wurden. Die Schrift sagt über die Krankheit „es gibt keine Heilung“. [5]

1.3 Die Herkunft des Wortes Krebs

Die Herkunft des Wortes „Krebs“ wird dem sogenannten „Vater der Medizin“, dem griechischen Arzt *Hippokrates* (430 – 370 v. Chr.) zugeschrieben. Hippocrates benutzte die Worte *carcinus* und *carcinoma*, um sowohl geschwürbildende als auch nichtgeschwürbildende Tumore zu beschreiben. Auf Griechisch stehen die Worte für eine Krabbe, und wurden höchstwahrscheinlich so genannt, da die fingerartigen Auswüchse eines Krebsgeschwürs an eine Krabbe erinnern. Der römische Arzt *Celsus* (50 – 28 v. Chr.) übersetzte später den griechischen Ausdruck in das lateinische Wort für Krebs. *Galen* (130 – 200 n. Chr.), ebenfalls ein römischer Arzt, benutzte das Wort *oncos* (griechisch für Schwellung), um Tumore zu beschreiben. Obwohl die Krabbenanalogie

von *Hippokrates* und *Celsus* immer noch für bösartige Tumore benutzt wird, ist *Galens* Ausdruck noch heute in der Bezeichnung für Krebspezialisten – den „Onkologen“ – zu finden. [5]

1.4 Zeitalter der Renaissance

Während der Renaissance, beginnend im 15. Jahrhundert, haben Wissenschaftler in Italien ein besseres Verständnis für den menschlichen Körper entwickelt. Wissenschaftler wie *Galileo* und *Newton* begannen wissenschaftliche Methoden zu entwickeln, welche später auch für die Erforschung von Krankheiten benutzt wurde. Die Autopsien von *Harvey* (1628) haben es erstmals ermöglicht, das Rätsel der Blutzirkulation durch Herz und Körper zu verstehen. *Giovanni Morgagni* hat 1761 als Erster etwas getan, was heutzutage Routine ist – er hat Autopsien durchgeführt, um die Krankheit eines Patienten mit den pathologischen Befunden nach seinem Tod in Verbindung zu bringen. Das hat auch die Grundlage für die wissenschaftliche Onkologie, das Studium von Krebs, gelegt. Der berühmte schottische Chirurg *John Hunter* (1728 – 1793) schlug vor, dass einige Krebsarten durch chirurgische Eingriffe geheilt werden könnten und beschrieb Entscheidungshilfen dafür, welche Krebsarten ein Chirurg operieren könne. Wenn der Tumor noch nicht in das umgebende Gewebe eingedrungen und daher „bewegbar“ ist, erklärt er, sei es „nicht unangebracht ihn zu entfernen“. Ein Jahrhundert später erlebte die Chirurgie durch die Entwicklung der Anästhesie einen Aufschwung und klassische Krebsoperationen wie radikale Brustentfernungen wurden entwickelt. [5]

1.5 Neunzehntes Jahrhundert

Das 19. Jahrhundert sah die Geburt der wissenschaftlichen Onkologie mit der Benutzung moderner Mikroskope bei der Untersuchung erkrankter Gewebe. *Rudolf Virchow*, vielfach als Begründer der zellularen Pathologie genannt, erstellte die wissenschaftliche Basis für die moderne pathologische Erforschung von Krebs. So wie *Giovanni Morgagni* die mit bloßem Auge gewonnenen Autopsie-Ergebnisse mit dem klinischen Verlauf von Krankheiten verknüpfte, stellte *Virchow* die Verbindung in der mikroskopischen

Pathologie her. Diese Methode erlaube es nicht nur, den durch Krebs entstandenen Schaden besser zu verstehen, sie legte auch die Grundlage für die Entwicklung der Krebschirurgie. Ein vom Chirurgen entferntes Körpergewebe konnte nun für eine präzise Diagnose untersucht werden. Der Pathologe konnte dem Chirurgen auch mitteilen, ob der Krebs vollständig durch die Operation entfernt wurde. [5]

1.6 Ursachen für Krebs: Theorien durch die Geschichte

Seit Anbeginn der Zeit haben sich Ärzte über die Ursachen von Krebs unterschiedlichste Theorien entwickelt. So haben die Ägypter zum Beispiel die Götter für Krebs verantwortlich gemacht. [5]

Humorale Theorie: *Hippokrates* glaubte, dass der Körper vier Humore (Körperflüssigkeiten) hätte – Blut, Schleim, gelbe Galle und schwarze Galle. Eine Person war gesund, wenn ihre Körperflüssigkeiten ausgeglichen waren. Ein Überschuss an schwarzer Galle in verschiedenen Körperregionen wurde als Auslöser für Krebs verantwortlich gemacht. Diese Krebstheorie wurde von den Römern übernommen und durch die einflussreiche Lehre von *Galen* anerkannt. Diese Theorie blieb 1300 Jahre lang, bis zum Ende des Mittelalters der unangefochtene Standard. Studien am menschlichen Körper, darunter auch Autopsien, waren in dieser Zeit aus religiösen Gründen untersagt, was nur ein sehr eingeschränktes Wissen zuließ. [5]

Lymphtheorie: Eine der Theorien, die die Humorale Theorie ersetzten, beschrieb die Bildung von Krebs durch eine andere Flüssigkeit, die sogenannte Lymphflüssigkeit. Man glaubte, dass das Leben aus der kontinuierlichen und angemessenen Bewegung der Körperflüssigkeiten durch die festen Körperteile bestand. Als wichtigste aller Flüssigkeiten galten das Blut und die Lymphflüssigkeit. *Stahl* und *Hoffman* nahmen an, dass Krebsgeschwüre aus fermentierter und degenerierter Lymphflüssigkeit, welche in Dichte, Säure- und Basengehalt variierte. Die Lymphtheorie erhielt eine rapid anwachsende Unterstützung. Der bedeutende Chirurg *John Hunter* (1723 – 1792) stimmte zu, dass Tumore aus Lymphflüssigkeit entstanden, die unentwegt aus dem Blut abgeschieden wurde. [5]

Blastem-Theorie: Der deutsche Pathologe *Johannes Müller* hat 1838 nachgewiesen, dass Krebsgeschwüre nicht aus Lymphflüssigkeit, sondern aus Zellen bestanden, aber er

glaubte, dass Krebszellen nicht aus normalen Zellen entstehen. Müller schlug vor, dass Krebszellen aus „Wachstumsknospen“ (Blastem) zwischen normalem Gewebe entstehen. Sein Student, der berühmte deutsche Pathologe *Rudolf Virchow* (1821 – 1902), stellte fest, dass alle Zellen, auch Krebszellen, aus anderen Zellen entstehen. [5]

Theorie der chronischen Schädigung: *Virchow* schlug vor, dass chronische Schädigungen der Grund für Krebs seien, glaubte aber fälschlicherweise, dass sich Krebs „wie eine Flüssigkeit ausbreitet“. Der deutsche Chirurg *Karl Thiersch* zeigte, dass Krebsgeschwüre durch die Verbreitung bösartiger Zellen und nicht durch eine unbekannte Flüssigkeit metastasieren. [5]

Traumatheorie: Trotz aller Fortschritte im Verständnis von Krebs gab und gibt es nach wie vor die Vorstellung, dass Traumata oder bestimmte Persönlichkeitsmerkmale einer Krebserkrankung förderlich sein könnten. Diese Vorstellung, so verbreitet sie auch sein mag, hat sich bislang als haltlos erwiesen. [5]

Infektionskrankheiten-Theorie: Im 17. und 18. Jahrhundert kam die Idee auf, Krebs könnte ansteckend sei. Tatsächlich musste das erste Krebshospital in Frankreich seinen ursprünglichen Standort inmitten einer Stadt aufgeben, da man befürchtete, dass sich der Krebs in der gesamten Stadt ausbreiten könne. Obwohl Krebs selbst beim Menschen nicht ansteckend ist, weiß man heute, dass bestimmte Viren, Bakterien und Parasiten das Risiko, an Krebs zu erkranken, erhöhen können. [5]

1.7 Ursachen von Krebs: Aktueller Wissensstand

Auch wenn die Karzinogenese in Ihren grundlegenden Abläufen noch immer nicht in allen Details geklärt ist, besteht zumindest darüber Einigkeit, dass offensichtlich eine physiologisch nicht mehr erforderliche Zellproliferation unkontrolliert weiterläuft. Dies wird auch durch die Tatsache gestützt, dass Tumorzellen auf wachstumshemmende Zell-Zell-Interaktionen bzw. Mediatoren nicht in entsprechendem Maße reagieren. [6]

In der Mitte des 20. Jahrhunderts standen endlich die erforderlichen Methoden zur Verfügung, um die komplexen Fragestellungen der Chemie und Biologie zu lösen. *James Watson* und *Francis Crick*, erhielten 1962 den Nobelpreis für die Strukturaufklärung der DNA und man fand heraus, dass sie die Grundlage des genetischen Codes ist, der alle Zellen steuert. Nachdem sie diesen Code entschlüsselt hatten, konnten in der Folge

Wissenschaftler verstehen, wie Gene funktionieren und wie diese durch Mutationen geschädigt werden können. Diese modernen Techniken der Biologie und Chemie haben viele komplexe Fragen über Krebs beantworten können. Wissenschaftler wussten bereits, dass Krebs durch Chemikalien, Strahlung und Viren verursacht werden kann, und dass Krebs in manchen Familien gehäuft aufzutreten scheint. Als sich aber die Kenntnisse über die Funktionen der DNA und der Gene präzisierten, wurde ihnen klar, dass es die Schädigung der DNA durch Chemikalien oder Strahlung, oder das Einsetzen neuer DNA-Sequenzen durch Viren war, was oft zur Entstehung von Krebs führte. Es war nun möglich, den genauen Ort der Beschädigung auf einem bestimmten Gen zu lokalisieren. Wissenschaftler entdeckten, dass fehlerhafte Gene häufig vererbt werden, und dass diese vererbten Gene manchmal genau an den Stellen fehlerhaft sind, an denen auch Chemikalien angreifen. In anderen Worten, die meisten Auslöser von Krebs (die sogenannten Karzinogene) verursachen einen genetischen Schaden (Mutationen), und diese Mutationen führen zu abnormen Zellgruppen (Zellklone). Diese Klone entwickeln sich über die Zeit zu noch bösartigeren Klonen und im Laufe der Zeit setzt sich der Krebs durch immer mehr genetische Fehler und Mutationen weiter fort. Normale Zellen mit geschädigter DNA sterben ab, Krebszellen mit geschädigter DNA tun das jedoch nicht. Die Entdeckung dieses entscheidenden Unterschieds beantwortete viele Fragen, die Wissenschaftler über viele Jahre beschäftigt hatten. Während der 1970er Jahre haben Wissenschaftler zwei wichtige Genfamilien entdeckt: die Onkogene und die Tumorsuppressorgene. [5]

Onkogene sind mutierte Formen von Genen, die in normalen Zellen unkontrolliertes Wachstum auslösen und diese zu Krebszellen werden lassen können. Sie sind Mutationen von Proto-onkogenen, bestimmter normaler Gene der Zelle. Protoonkogene sind jene Gene, die normalerweise bestimmen, wie oft sich eine gesunde Zelle teilt, und bis zu welchem Ausmaß sie sich differenziert (oder spezialisiert). [5]

Tumorsuppressorgene sind normale Gene die den Prozess der Zellteilung verlangsamen, Fehler in der DNA reparieren und der Zelle mitteilen, wann sie sterben soll (ein Prozess, der Apoptose oder programmierter Zelltod genannt wird). Wenn Tumorsuppressorgene nicht normal funktionieren, kann Zellwachstum außer Kontrolle geraten und zu Krebs führen. [5]

Ein maligner Tumor wächst ständig (unkontrolliert) und hält sich nicht an Gewebsgrenzen, sondern infiltrierte Organe und Gefäße. Bei diesem Wachstum wird das

ursprüngliche Gewebe destruiert und es werden an anderen Stellen des Organismus Metastasen gebildet. Da Krebszellen von körpereigenen Zellen abstammen, müssen sie grundlegende Änderungen hinsichtlich ihres Genotyps und ihrer Zellphysiologie (besondere ihrer Signaltransduktion) durchgemacht haben: Am Beginn der Entstehung eines Tumors steht der Verlust der genomischen Stabilität sowie der Kontrolle der zellulären Proliferation. Die Krebszelle verliert ihre Differenzierung und beginnt autonom zu wachsen, sie vernichtet so schließlich den Organismus. [7]

Nach und nach wurden die Onkogene und Tumorsuppressorgene, die durch Chemikalien und Strahlung beschädigt werden, identifiziert, ebenso wie die Gene, die bei Vererbung zu Krebs führen können. So hat zum Beispiel in den 1990er Jahren die Entdeckung zweier Gene, die Brustkrebs auslösen können, BRCA1 und BRCA2, beträchtliche Hoffnungen geweckt, da die Kenntnis über das Vorhandensein dieser Gene genutzt werden kann, um Frauen mit erhöhter Brustkrebsgefahr zu identifizieren. Auch bei Dick- und Enddarmkrebs, Nierenkrebs, Eierstockkrebs, Schilddrüsenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Hautmelanomen deuten immer mehr Untersuchungen darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko vererbbar sein könnte. Vererbbarer Krebs ist viel seltener als spontaner Krebs. Er macht weniger als 15 % aller Krebsfälle aus. Trotzdem ist es wichtig, diese Krebsarten zu verstehen, da damit stark gefährdete Personen erkannt werden können und entsprechende Gegenmaßnahmen ergriffen werden können. Sobald die Bedeutung spezifischer genetischer Veränderungen erkannt war, haben Wissenschaftler mit der Entwicklung zielgerichteter Therapien (Medikamente oder Substanzen, die mit speziellen Molekülen wechselwirken) begonnen, um die Auswirkungen dieser Veränderungen in Tumorsuppressorgenen und vor allem in Onkogenen zu bekämpfen. [5]

Laut WHO sind die Ursachen von Krebs bestimmte Veränderungen, welche das Ergebnis der Interaktion zwischen den genetischen Faktoren einer Person und drei verschiedenen Kategorien von äußeren Einwirkungen sind, einschließlich der:

- Physikalischen Karzinogene (z.B. UV und ionisierende Strahlung)
- Chemischen Karzinogene (wie Asbest, Komponente von Tabakrauch, Aflatoxine in verdorbenen Nahrungsmitteln, Arsen als Trinkwasserverunreinigung)
- Biologische Karzinogene, wie Infektionen, bestimmte Viren, Bakterien oder Parasiten.

Ein eigener Risikofaktor ist das Lebensalter. Auf Grund akkumulierter Zellschäden und offensichtlich nachlassender Reparaturmechanismen nimmt mit steigendem Lebensalter auch die Krebsinzidenz zu. [8]

1.8 Zellzyklus

Die Grundlage für die höhere Teilungsrate von Krebszellen liegt nicht in einer beschleunigten Teilung sondern ist durch die Tatsache begründet, dass die Teilungen öfters erfolgen. Der Ablauf der Zellteilung entspricht dem normalen Zellteilungszyklus. Beim sog. Zellzyklus wird zwischen der Mitosephase und Interphase unterschieden. Die Interphase wird noch einmal unterteilt in die:

- sich an die Mitosephase (M-phase) anschließende G_1 -Phase (Wachstumsphase)
- S-Phase (Synthesephase)
- G_2 -Phase (Wachstumsphase 2)

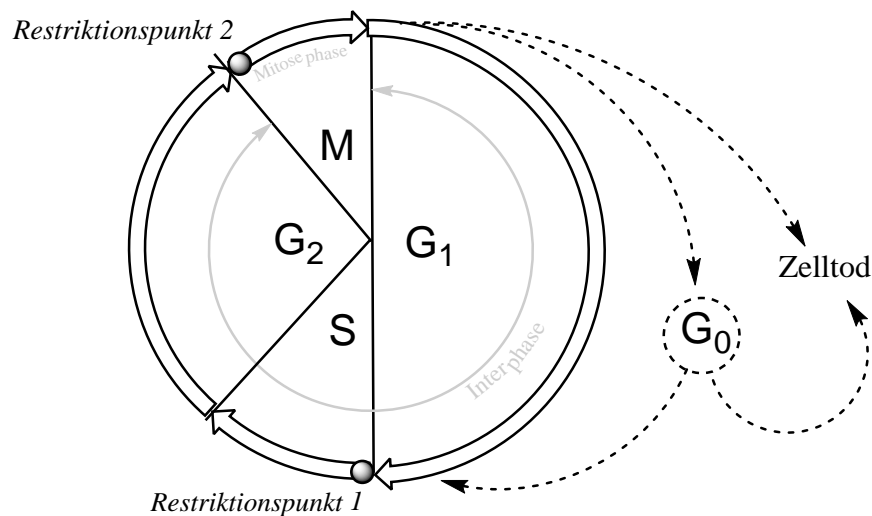


Abbildung 1: Zellzyklus

Die G_1 -Phase benötigt am meisten Zeit und in dieser Phase werden vornehmlich Ribonukleinsäuren und Proteine synthetisiert, die Zelle wächst und bestimmte Zytoplasmastrukturen differenzieren aus. Die Zeitdauer kann variieren und von Stunden (z. B. bei Knochenmarkstammzellen) bis zu Wochen (z. B. bei Leberzellen und Basalzellen der Haut) reichen. Zwischenzeitlich ist es auch möglich, dass in die Ruhephase (G_0 -Phase)

gewechselt wird, in der keine mitotische Aktivität auftritt. An die G_1 -Phase schließt die weniger lang dauernde Periode der S-Phase an. In der relativ kurzen S-Phase wird die Neubildung der Desoxyribonukleinsäure der Chromosomensatz verdoppelt und damit die Zellteilung vorbereitet.

Auf die S-Phase folgt die postsynthetische Wachstumsphase (G_2 -Phase). In ihr liegen die Chromosomen bereits in Form von Chromatiden vor. Von den insgesamt vorhandenen Zellen ist nur ein Teil in diesem Teilungszyklus, der Rest befindet sich in der sog. G_0 -Phase, der Ruhephase. Bei soliden Tumoren befinden sich oftmals ca. 90% aller Tumorzellen, bei einigen malignen Systemerkrankungen hingegen nur 10%, in der Ruhephase. Nach der G_2 -Phase beginnt die eigentliche Mitose, die M-Phase. Im Anschluss an die Mitose kann sowohl eine aber auch beide der Tochterzellen erneut in die G_1 -Phase wechseln oder nach Verlassen des Zellzyklus den Weg in die Differenzierung zur funktionellen Endzelle einschlagen oder sterben. Wie erwähnt, entspricht die intermitotische Spanne bei Krebszellen, also die Zeit zwischen den beiden M-Phasen, der Zeitspanne von Normalzellen. Krebszellen neigen aber nach der Mitose dazu, rascher entweder wieder in den Zyklus der Zellteilung einzutreten oder abzusterben. Dies ist auch der Grund für die Tatsache, dass das Tumorgewebe sich in folgenden Punkten auszeichnet:

- große Anzahl sich teilender Zellen (bzw. Zellen im Zellzyklus)
- größere Anzahl toter Zellen (schnelles Wachstum verschlechtert Versorgung)
- geringere Anzahl differenzierter Zellen

Erwartungsgemäß zeichnet sich das Tumorgewebe durch eine reduzierte Zahl an ruhenden Zellen (G_0 -Phase) aus. All die angeführten Änderungen der Zellstadien führen letztlich zu einem rascheren Wachstum des Krebsgewebes (kürzere Dauer der Verdoppelung von Zellzahl und Gewebavolumen). Da auch die Zelldifferenzierung betroffen ist, kann sich dies in überdurchschnittlich starker Ausprägung sowohl der normalen als auch der anormalen Eigenschaften und Funktion manifestieren. In der Regel kommt es zu einem Zusammenbruch spezifischer Funktionen (fehlende Differenzierung). [6] [7]

Das Durchlaufen des Zellzyklus unterliegt positiven Regulatoren (Proteinen, die den Übergang in die nächste Phase auslösen) und negativen Regulatoren (Proteinen, die das weitere Fortschreiten des Zyklus blockieren). Die positiven Regulatoren sind neben den Wachstumsfaktoren, wie dem Transformierenden Wachstumsfaktor β (TGF- β) insbesondere die an Cyclin-abhängige Kinasen (cdk) bindenden Cycline. Durch negative

Regulatoren kann der Zellzyklus an definierten Punkten angehalten werden, um die Proliferation von Zellen zu kontrollieren, beispielsweise wird im Falle einer DNA-Schädigung zu Reparaturzwecken die Replikation zu unterbrochen. Dies geschieht typischerweise beim Übergang von der G₁-Phase in die S-Phase (Checkpoint 1; Restriktionspunkt 1) sowie beim Übergang von der G₂-Phase in die M-Phase (Checkpoint 2; Restriktionspunkt 2). Der Restriktionspunkt 1 wird wesentlich durch das Protein P53 kontrolliert, das zu den Tumorsuppressorproteinen (Produkt der Tumorsuppressorgene) gehört. [7]

1.8.1. Apoptose

Der programmierte Zelltod bedient sich der einer jeden Zelle vorhandenen Möglichkeit, zu einem definierten Zeitpunkt durch ein spezifisches Signal nicht benötigte oder geschädigte Zellen gezielt zu eliminieren und stellt damit einen wichtigen Schutzmechanismus dar. Morphologisch kommt es im Rahmen der Apoptose zu stark geschrumpften, kugelförmigen Zellen mit aufgestülpten Zellmembranen. Die Filamente des Zytoskeletts aggregieren, und der Zellkern fragmentiert. Durch Einwirkung einer Caspase-aktivierten DNase entstehen DNA-Bruchstücke definierter Größe, die in der Gelelektrophorese das charakteristische Bild einer Leiter ergeben. Die Zellfragmente bilden sog. Apoptosekörper. [7]

Es gibt zwei verschiedene Wege der Apoptoseinduktion:

Beim ersten Weg wird ein extrazelluläres Signal durch sog. Todesrezeptoren intrazellulär vermittelt. Ein Beispiel für solche Apoptose-induzierenden Effektor-Rezeptor-Komplexe sind der Tumor-Nekrose-Faktor mit einem seiner Rezeptoren oder der Fas-Ligand mit dem Fas-Rezeptor. Die Besetzung dieses Rezeptors mit seinem Liganden führt zur Bindung von Adapterproteinen an die intrazellulären Todesdomänen der Rezeptoren. Als Folge werden kaskadenartig Proteasen (Caspasen) aktiviert, die den programmierten Zelltod einleiten.

Ein zweiter Apoptoseweg, der durch Zytostatika oder Strahlenbehandlung initiiert werden kann, beginnt unabhängig von den Todesrezeptoren mit einer mitochondrialen Freisetzung von Cytochrom C, das dann seinerseits Caspasen aktiviert. [7]

1.9 Chemische und virale Karzinogene

Krebs wurde durch eine Chemikalie zum ersten Mal im Jahr 1915 bei Labortieren durch *Katsusaburo Yamagiwa* und *Koichi Ichikawa* der Universität Tokyo ausgelöst, indem sie Kohlenteer auf Kaninchenhaut auftrugen. Das war 150 Jahre nachdem der Arzt eines Londoner Krankenhauses *John Hill* Tabak als ein Karzinogen erkannt hatte. Es dauerte jedoch noch eine geraume Zeit, bis einwandfrei nachgewiesen werden konnte, dass Zigarettenrauch als eine der wichtigsten Krebsursachen bezeichnet werden konnte. Heute kennen und vermeiden wir nach Möglichkeit den Kontakt mit vielen krebs-erregenden Substanzen. Eine Vielzahl von Strahlungsquellen, einschließlich der Sonnenstrahlung, sind als krebserregend erkannt worden. Daher haben Regierungen für viele dieser Krebsauslöser Grenzwerte vorgeschrieben, um die Bevölkerung zu schützen. [5]

1.9.1. Chemische Kanzerogene

Chemische Kanzerogene sind operativ definiert als Substanzen, die Krebs induzieren, d.h. verantwortlich sind für die Induktion von Tumoren sowie für die erhöhte Inzidenz von Tumoren, die in Kontrolltieren gesehen werden. [9]

Als Karzinome werden dabei Tumoren epithelialen Ursprungs, als Sarkome Tumore mesenchymalen Ursprungs bezeichnet. Die chemischen Karzinogene können aufgrund ihrer chemischen und biologischen Wirkungen grundsätzlich in zwei Gruppen klassifiziert werden:

- DNA-reaktive, gentoxische Substanzen
- Epigenetische, nicht-gentoxische Substanzen

1) **Gentoxische Kanzerogene: Mutagenese**

Diese Substanzen interagieren mit zellulären Makromolekülen und insbesondere der DNA, sie sind mutagen wirksam. Man kann diese Substanzen in zwei Gruppen unterteilen: Direkte Kanzerogene (aktiv ohne metabolische Aktivierung) und indirekte Kanzerogene (aktiv nach metabolischer Aktivierung). Zur ersten Gruppe gehören halogenierte KW, Epoxide, Nitrosamine und Nitrosoharnstoff-Derivate. Diese Substanzen sind chemisch reaktiv (elektrophil) und reagieren spontan mit zellulären

Makromolekülen, insbesondere mit der DNA unter Bildung von DNA-Addukten. Zur zweiten Gruppe zählt die überwiegende Anzahl der genotoxischen Kanzerogene. Da die Aktivierung dieser Substanzen individuell und obendrein spezies- und organspezifisch ist, zeigen diese Substanzen hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung oft eine ausgesprochene Spezies- und Organspezifität.

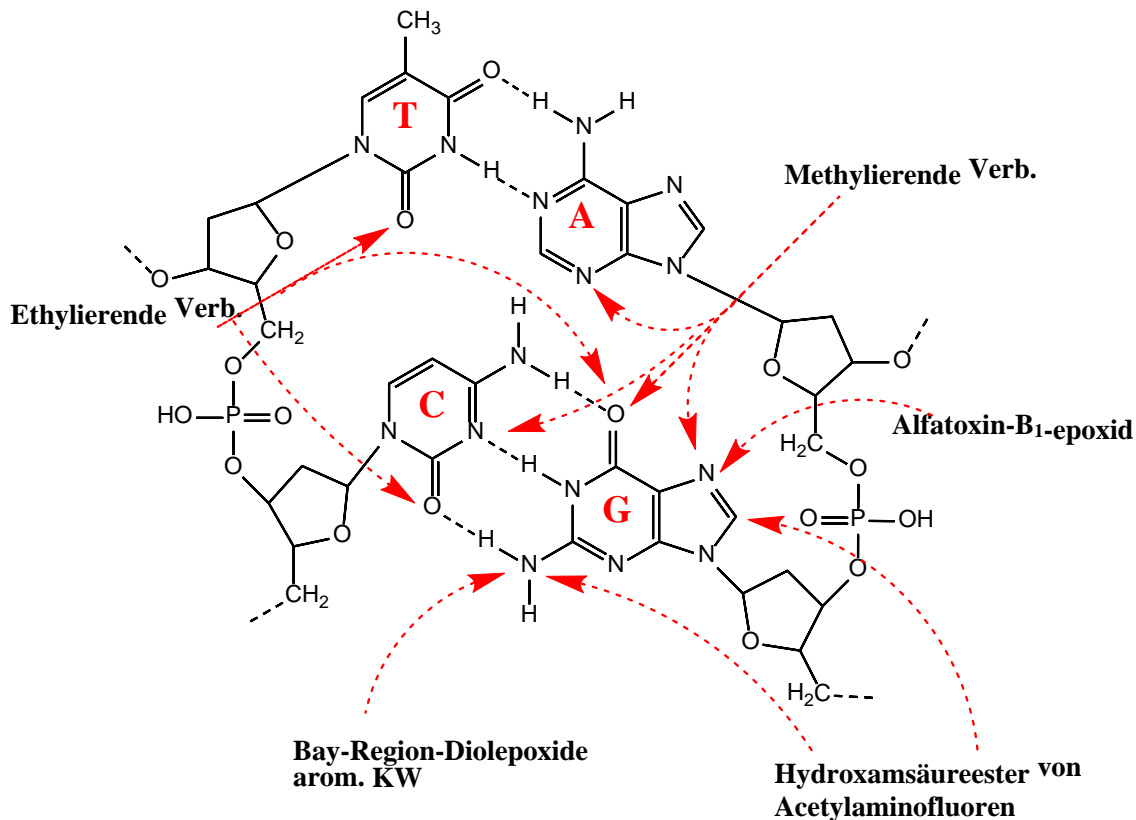


Abbildung 2: Möglichkeiten einer kovalenten Bindung genotoxischer Stoffe an die DNA [10]

Sie sind mit Ausnahme der durch polyzyklische KW induzierten Hauttumore überwiegend systemisch kanzerogen wirksam. Zu dieser Klasse gehören viele synthetische Verbindungen und Naturstoffe. [9]

Zu den wichtigsten dieser Gruppe gehören:

- Polyzyklische aromatische KW: Diese Stoffe sind lipophil und entstehen als Produkt der unvollständigen Verbrennung organischen Materials. Die metabolische Aktivierung erfolgt über einen mehrstufigen Prozess, der besonders regioselektiv verläuft.
- Polyzyklische aromatische Nitroverbindungen: Diese Stoffe sind potente Mutagene (Nitropyren, Nitrobenzanthron) und entsprechend kanzerogen im

Tierversuch. Die metabolische Aktivierung erfolgt reduktiv unter Bildung von Hydroxylamin und O-Acetyl-Produkten.

- Aromatische Amine: Arylamine bestehen aus aromatischen KW, die Aminogruppen als Substituenten enthalten. Die metabolische Aktivierung erfolgt zuerst durch die oxidative Umwandlung von Aminogruppen zu N-Hydroxylamin. Die Konjugation mit Sulfat oder Acetat führt zum höchstreaktiven Nitrenium-Ion.
- N-Nitrosamine: Diese stellen eine der stärksten chemischen Karzinogene dar. Sie entstehen durch Nitrosierung sekundärer Aminoverbindungen. Diese Reaktion kann sowohl exogen als auch endogen im sauren Milieu des Magens aus Nitrit oder durch Stickstoffmonoxid entstehen. Stickstoffmonoxid ist ein wichtiger zellulärer Botenstoff, der durch NO-Synthetasen gebildet wird. Nitrosamine werden durch Oxidation an einem der Aminogruppe benachbarten C-Atom metabolisch aktiviert. Durch die enzymatische C-Hydroxylierung in der α -Position und spontane Abspaltung von N_2 entstehen überaus reaktive elektrophile Metaboliten als Kanzerogene (Carbeniumionen). [9]

2) Epigenetische, nicht-gentoxische Kanzerogene

Unter epigenetischen oder nicht-gentoxischen Kanzerogenen werden Krebs erzeugende Substanzen verstanden, für die eine DNA-Reaktion nicht nachweisbar ist und die andere biologische Wirkungen besitzen, die die Basis für ihre Kanzerogenität darstellen könnten. Zu dieser Gruppe können Hormone, Arzneimittel, Infektionserreger, chemische Substanzen in Form von Gemischen, physikalische Faktoren und chemische Entzündungen gerechnet werden. [9]

1.9.2. Krebs im Zusammenhang mit Viren

Peyton Rous hat 1911 am Rockefeller Institut in New York eine Krebsart (Sarkom) bei Hühnern beschrieben, die durch den später nach ihm benannten Rous Sarkoma Virus ausgelöst wird. Heute werden einige Viren auch bei Menschen mit Krebs in Verbindung gebracht:

- Eine lang anhaltende Leberinfektion mit Hepatitis B oder C Viren kann zu Leberkrebs führen.

- Eine Variante des Herpes-Virus, der Epstein-Barr-Virus, verursacht infektiöses Pfeiffersches Drüsenfieber und konnte mit non-Hodgkin Lymphomen und Nasenrachenkrebs in Verbindung gebracht werden.
- Der Immunschwäche-Virus (HIV) wird mit einem erhöhten Risiko der Erkrankung an mehreren Krebsarten in Verbindung gebracht, darunter besonders mit dem non-Hodgkin Lymphom und dem Kaposi-Sarkom.
- Papillomaviren (HPV) stehen in Zusammenhang mit vielen Krebsarten, besonders solche des Gebärmutterhalses, der Vulva, der Vagina und des Penis. Einige Krebsarten an Kopf und Nacken (vor allem an Zunge und Mandeln) könnten ebenfalls durch Hochrisikotypen der HPV ausgelöst werden. Ein Nachweis für HPV-Typen des Gebärmutterhalskrebses wurde 2003 von der FDA für den klinischen Gebrauch genehmigt und steht seitdem für ein Screening für Gebärmutterhalskrebs zur Verfügung. Der erste Impfstoff (Gardasil®) gegen zwei HPV Typen wurde 2006 von der FDA zur Krebsvorbeugung freigegeben. Ein zweiter Impfstoff (Cervarix®) wurde 2009 freigegeben, eine Weiterentwicklung (Gardasil9®) wurde jüngst eingeführt. 2010 hat die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC) der Weltgesundheitsorganisation über 100 chemische, physikalische und biologische Karzinogene identifiziert. Bei vielen war die krebserregende Wirkung schon lange bekannt, auch als die Wissenschaft die zu Grunde liegenden Mechanismen noch nicht verstanden hatte. Durch kontinuierliche Forschung kommen heutzutage immer neue krebserregende Stoffe zu dieser Liste hinzu, aber es wächst auch das Verständnis darüber, wie diese Stoffe wirken und wie man die Entstehung von Krebs verhindern kann. [5]

1.10 Krebsepidemiologie

Das Feld der Krebsepidemiologie (Epidemiologie: Die Wissenschaft der Ursachen, der räumlichen Verteilung und der Eindämmung von Krankheiten) entstand im 18. Jahrhundert durch drei wichtige Beobachtungen. [5]

- Der italienischer Arzt *Bernadino Ramazzini* berichtete 1713 von seiner Beobachtung, dass bei Nonnen praktisch kaum Gebärmutterhalskrebs, aber relativ häufig Brustkrebs auftritt und überlegte, ob dies mit deren enthaltsamen

Lebensstil zusammenhängen könnte. Diese Beobachtung war ein wichtiger Schritt, um die Bedeutung von Hormonen (und Veränderungen im Hormonhaushalt wie z.B. bei einer Schwangerschaft) und von sexuell übertragbaren Infektionen für die Entstehung von Krebs zu erkennen.

- *Percival Pott* von Saint Bartholomew's Hospitals in London beschrieb 1775 Hodenkrebs als Berufskrankheit bei Kaminkehrern, die durch Rußansammlungen am Hoden entstand. Diese Studie führte zu einer ganzen Reihe von weiterführenden Untersuchungen, durch die weitere zahlreiche berufsbedingte Krebsrisiken erkannt wurden und schließlich zu Maßnahmen für die öffentliche Gesundheit am Arbeitsplatz führten.
- *John Hill* aus London war der erste, der die Gefahren des Tabaks erkannte. Er schrieb 1761, nur wenige Jahrzehnte nachdem Tabak in London populär geworden war, ein Buch mit dem Titel „Vorsicht vor dem übermäßigen Gebrauch von Schnupftabak“.
- In den 1950er und frühen 1960er Jahren wurden Ergebnisse von epidemiologischen Studien bekannt, die Rauchen als Ursache für Lungenkrebs nachwiesen, und die 1964 zum Bericht „Rauchen und Gesundheit“ der US-Gesundheitsbehörde führten. Epidemiologen suchen auch weiterhin nach Faktoren, die Krebs verursachen (wie Tabak, Adipositas, UV-Strahlung) oder vor ihm schützen (wie körperliche Aktivität und eine gesunde Ernährung). Diese Studien geben Hinweise für Empfehlungen und Vorschriften zur öffentlichen Gesundheit. Da in der Molekularbiologie immer mehr über die Faktoren der Krebsentstehung und -prävention entdeckt wird, werden diese Informationen für Studien der molekularen Epidemiologie genutzt, die die Interaktion zwischen Genen und externen Faktoren erforscht. [5]

1.11 Früherkennung

Früherkennung bezieht sich auf Tests und Untersuchungen, die darauf abzielen, eine Erkrankung, wie zum Beispiel Krebs, bei Personen aufzudecken, die noch keine Symptome zeigen, was naturgemäß die Heilungschancen erhöht. Der erste umfangreich genutzte Test zur Krebsvorsorge war der Pap-Test. Der Test wurde von *George*

Papanicolaou als Methode entwickelt, um den Menstruationszyklus zu untersuchen. *Papanicolaou* erkannte aber schnell das Potential als Nachweis für Gebärmutterhalskrebs und veröffentlichte 1923 seine Ergebnisse. Anfangs waren die meisten Ärzte jedoch skeptisch, und erst nachdem in den 1960er Jahren die American Cancer Society (ACS) für den Test warb, wurde er in größerem Maße genutzt. Seitdem ist in den Vereinigten Staaten die Sterberate bei Gebärmutterhalskrebs um 70 % zurückgegangen. Moderne Brustkrebsuntersuchungen wurden Ende der 1960er Jahre entwickelt und 1976 erstmals offiziell von der ACS empfohlen. Aktuelle ACS-Richtlinien beinhalten Testmethoden auf Gebärmutterhals-, Brust-, Dickdarm-, Enddarm-, Endometrium- und Prostatakrebs, sowie krebsbezogene Vorsorgeuntersuchungen, die je nach Geschlecht und Alter der untersuchten Person Untersuchungen auf Schilddrüsen, Mundhöhlen-, Haut-, Lymphknoten-, Hoden- und Eierstockkrebs beinhalten können. [5]

1.12 Behandlung von Krebs

Das oberste Ziel einer Therapie ist die vollständige Heilung, d.h. die Eradikation sowohl des Tumors als auch sämtlicher Tumorzellen, was allerdings nur bei bestimmten Tumoren möglich ist. Erfolgreiche Beispiele sind ALL (akute lymphatische Leukämie) bei Kindern, M. Hodgkin oder das Chorion- oder Hodenkarzinom. Leider bewirkt die Therapie häufig nur eine vorübergehende Remission, einhergehend jedoch mit einer massiven Reduktion der Tumorzellen. In fortgeschrittenen Krebsstadien sind aber derartige Erfolge oftmals nur noch marginal. Sie stehen dann in keinem rationalen Verhältnis mehr zu den Risiken der Therapie und der damit einhergehenden verminderten Lebensqualität. Man wechselt dann oftmals zu einer reinen Palliativtherapie, bei der die Lebensqualität des Patienten im Mittelpunkt steht. [6]

Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts waren nur jene Krebsgeschwüre heilbar, die klein und ausreichend genau lokalisierbar waren, um durch einen chirurgischen Eingriff vollständig entfernt werden zu können. Später wurde Strahlung genutzt, um nach einer Operation das Wachstum kleiner Tumore zu kontrollieren, die durch den Eingriff nicht entfernt werden konnten. Schließlich kam die Chemotherapie hinzu, die das Tumorstadium verhindern sollte, wenn Krebszellen außerhalb der Reichweite des Chirurgen und Radiologen entstanden sind. Der Einsatz von Chemotherapie, um nach einer

Operation die wenigen im Körper verbliebenen Krebszellen zu zerstören, wird Zusatztherapie genannt. Die Zusatztherapie wurde erstmals beim Brustkrebs erfolgreich angewandt. Später kam sie auch bei Dickdarmkrebs, Hodenkrebs und anderen Krebsarten zur Anwendung. [5]

1.12.1. Krebsbehandlung durch Operationen

Ärzte und Chirurgen der Antike wussten, dass Krebs nach einer chirurgischen Entfernung in der Regel wieder ausbrechen würde. Der römische Arzt *Celsus* schrieb: „Nach der Entfernung, sogar nach Bildung einer Narbe, ist die Krankheit trotzdem zurückgekehrt.“ *Galen* war ein römischer Arzt des zweiten Jahrhunderts, dessen Bücher über Jahrhunderte weitergegeben wurden, und der für über eintausend Jahre als höchste medizinische Autorität galt. Sein Verständnis für Krebs glich dem des *Hippokrates*, und seine Ansichten prägten über Jahrhunderte den Umgang mit Krebs: Ein Patient mit der Diagnose Krebs war für ihn unheilbar. Obwohl die Medizin in einigen antiken Hochkulturen durchaus aufblühte und Fortschritte machte, gab es kaum Fortschritte in der Krebsbehandlung. Der Zugang zu Krebs war größtenteils hippokratisch (oder galenisch). Zu einem gewissen Teil hat sich diese Ansicht sogar bis in die heutige Zeit gehalten. Dadurch hält sich auch bei den meisten Menschen eine sehr tief gehende Angst vor dieser Krankheit. Bis heute assoziieren viele Menschen Krebs mit einer unheilbaren, tödlichen Erkrankung. Die Behandlung von Krebs hat einen sehr langsamen Entwicklungsverlauf hinter sich. Im Altertum hatte man erkannt, dass, wenn der Krebs einmal angefangen hat sich auszubreiten, ein Eingriff möglicherweise sogar gefährlicher ist als überhaupt keine Behandlung. *Galen* schrieb jedoch bereits über die Möglichkeit einer chirurgischen Heilung von Brustkrebs, wenn der Tumor in einem frühen Stadium vollständig entfernt werden kann. Erst im 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts gab es größere Fortschritte in der allgemeinen und in der Krebschirurgie. Bereits vor der Entdeckung der Anästhesie gab es herausragende Chirurgen. *John Hunter*, *Astley Cooper* und *John Warren* haben sich mit ihren schnellen und präzisen Operationen einen bleibenden Respekt verschafft. Als aber 1846 die Anästhesie verfügbar wurde, hatte dies die Entstehung vieler großartiger Chirurgen zur Folge, deren Arbeit die Kunst der Chirurgie so schnell voranbrachte, dass die nächsten einhundert Jahre als das „Jahrhundert der Chirurgie“

bekannt wurden. Drei Chirurgen stachen aufgrund ihrer Beiträge zur Wissenschaft und Kunst der Krebschirurgie besonders heraus: *Billroth* in Deutschland, *Handley* in London und *Halsted* in Baltimore. Ihre Arbeit führte zu „Krebsoperationen“, die darauf angelegt waren, den kompletten Tumor einschließlich der Lymphknoten in dessen Umgebung zu entfernen. *William Steward Halsted*, Professor der Chirurgie an der John Hopkins Universität, entwickelte in der letzten Dekade des 19. Jahrhunderts die radikale Brustamputation. Seine Arbeit basierte teilweise auf der des Londoner Chirurgen *W. Sampson Handley*, der annahm, dass Krebs sich invasiv vom ursprünglichen Entstehungsort ausbreitet. *Halsted* glaubte nicht, dass sich Krebs normalerweise über die Blutbahnen ausbreitet: „Obwohl es ohne Frage vorkommt, bin ich mir nicht sicher, dass ich bei Brustkrebs jemals Metastasen gesehen habe, die sich definitiv über die Blutgefäße verbreitet haben.“ Er glaubte, dass ein gründliches lokales Entfernen des Tumors den Krebs heilt. Trat der Krebs später an einer anderen Stelle auf, war es für ihn ein neuer Prozess. Dieser Glaube führte ihn zur Entwicklung der radikalen Brustamputation bei Brustkrebs. Dies war die Grundlage der Krebschirurgie für fast ein ganzes Jahrhundert, bis in den 1970er Jahren moderne klinische Arbeiten gezeigt haben, dass weniger großflächige Operationen bei den meisten Frauen mit Brustkrebs genauso effektiv sind. Heute werden radikale Brustamputationen fast gar nicht mehr durchgeführt, „modifizierte radikale Brustamputationen“ deutlich seltener; den meisten Frauen mit Brustkrebs wird nur der primäre Tumor lokal entfernt (Lumpektomie) und dazu wird eine Strahlentherapie durchgeführt. Zur gleichen Zeit, als *Halsted* und *Handley* ihre radikalen Operationen entwickelten, fragte sich ein anderer Chirurg „Was entscheidet, welche Organe im Falle eines sich ausbreitenden Krebsgeschwürs betroffen sind?“ *Stephen Paget*, ein englischer Chirurg, schlussfolgerte, dass sich Krebszellen über den Blutkreislauf in alle Organe des Körpers verteilen, aber in nur ein paar wenigen Organen wachsen können. In einem brillanten Gedankensprung zog er den Vergleich zwischen Krebsmetastase und Samen, die „in alle Himmelsrichtungen verteilt werden, aber nur überleben und wachsen können, wenn sie auf fruchtbare Erde fallen.“ *Pagets* Conclusio, dass Zellen eines primären Tumors sich durch den Blutkreislauf verbreiten, aber nur in bestimmten, und nicht allen, Organen wachsen können, war eine akkurate und sehr fortgeschrittene Hypothese, die fast einhundert Jahre später mit den Methoden der modernen molekularen Zellbiologie bestätigt wurde. Dieses Verständnis der Metastase wurde zu einem Schlüsselfaktor, um die Grenzen der Krebschirurgie zu verstehen. Es ermöglichte schließlich Ärzten einerseits

systemische Behandlungen zu entwickeln, um nach einer Operation Zellen, die sich im Körper verteilt hatten, zu bekämpfen und andererseits bei der Behandlung vieler Krebsarten weniger schwerwiegende Eingriffe vorzunehmen. Heute können diese systemischen Therapien auch vor einer Operation angewandt werden. Chirurgen entwickelten in den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts eine größere Expertise darin, den entfernten Anteil gesunden Gewebes bei einer Krebsoperation noch weiter zu minimieren. Vergleichbar mit dem Trend von der radikalen Brustamputation zur Lumpektomie (darunter versteht man die brusterhaltende chirurgische Tumorentfernung) gab es auch Fortschritte bei der Entfernung von Knochen und Gewebetumoren der Arme und Beine, ohne dass in den meisten Fällen eine Amputation nötig war, sowie bei der Vermeidung eines künstlichen Dickdarmausganges bei Enddarmkrebs. Diese Fortschritte beruhten aber nicht nur auf dem besseren Verständnis der Krankheit Krebs und der besseren chirurgischen Methoden, sondern auch auf der Kombination von Chirurgie mit Strahlen- und/oder Chemotherapie. Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts waren für eine Krebsdiagnose „diagnostische Eingriffe“ nötig, bei denen das Abdomen (Bauch) oder die Brust für die Entnahme von Gewebeprobe geöffnet werden mussten. Seit den 1970er Jahren haben jedoch Fortschritte im Bereich Ultraschall (Sonographie), Computertomographie (CT), Magnetresonanz (MRI) und Positronenemissionstomographie (PET) bis heute die meisten diagnostischen Eingriffe ersetzt. CT und Ultraschall können genutzt werden, um Biopsienadeln in Tumore einzuführen und Gewebeprobe zu entnehmen. Mit der Glasfasertechnologie und mittels Miniaturkameras können Ärzte in den Körper geradezu „hineinschauen“. Chirurgen können mit speziellen chirurgischen Instrumenten durch in den Körper eingebrachte Schläuche arbeiten. Die endoskopische Chirurgie kann Tumore durch Schläuche in Körperöffnungen aus dem Dickdarm, der Speiseröhre oder der Blase entfernen. Vergleichbare Instrumente können durch kleine Schnitte in die Haut genutzt werden, um im Bauch- (Laparoskopische Chirurgie) oder Brustbereich (Thoroskopische Chirurgie) zu arbeiten. Weniger invasive Wege werden erforscht oder bereits genutzt, um Tumore zu zerstören ohne sie entfernen zu müssen. Die Kryochirurgie (auch Kryotherapie oder Kryoablation genannt) nutzt flüssigen Stickstoff oder eine sehr kalte Sonde um abnormale Zellen einzufrieren und abzutöten. Laser können eingesetzt werden, um Gewebe zu durchtrennen (anstelle eines Skalpells) oder um Krebs in Gebärmutterhals, Kehlkopf, Leber, Enddarm und anderen Organen zu vaporisieren (verbrennen und zerstören).

Radiofrequenzablation sendet Radiowellen zu einer kleinen, im Tumor platzierten Antenne um die Krebszellen durch Erhitzen zu zerstören. [5]

1.12.2. Krebsbehandlung durch Hormontherapie

Eine andere Entdeckung des 19. Jahrhunderts führte zu einer wichtigen, modernen Methode, um Brustkrebs zu behandeln. *Thomas Beatson* graduierte 1874 an der Universität Edinburgh und entwickelte ein großes Interesse am Zusammenhang zwischen den Eierstöcken und der Milchproduktion in den Brüsten, möglicherweise weil er nahe einer großen Schaffarm im ländlichen Schottland aufgewachsen war. Im Jahr 1878 entdeckte er, dass die Brüste von Hasen keine Milch mehr produzierten, nachdem er die Eierstöcke entfernt hatte. Im Jahr 1896 berichtete er der Edinburgh Medico-Chirurgical Society von seiner Entdeckung: „Diese Tatsache scheint mir von großer Bedeutung zu sein, denn sie weist darauf hin, dass ein Organ die Kontrolle über Ausscheidung eines anderen und eigenständigen Organs hat.“ Da die Brust von den Eierstöcken „kontrolliert“ wurde, entschied sich *Beatson* die Entfernung der Eierstöcke bei fortgeschrittenem Brustkrebs zu studieren. Er fand heraus, dass eine derartige Oophorectomie oft in einem verbesserten Zustand der Brustkrebspatientinnen resultierte. Er vermutete auch, dass „die Eierstöcke die stimulierende Ursache von Karzinomen“ in der Brust sein könnten. Damit hatte er den stimulierenden Effekt des weiblichen Eierstockhormons (Östrogen) auf Brustkrebs entdeckt, bevor das Hormon selbst entdeckt wurde. Seine Arbeit bildete die Grundlage für den modernen Einsatz der Hormontherapie, wie zum Beispiel mit **Tamoxifen**, um Brustkrebs zu behandeln und vorzubeugen. Ein halbes Jahrhundert nach *Beatsons* Entdeckung berichtete *Charles Huggins*, ein Urologe an der Universität von Chicago, von einem dramatischen Rückgang von Prostatakrebskrankungen, nachdem die Hoden entfernt worden waren. Später hat man herausgefunden, dass Wirkstoffe, die die männlichen Hormone unterdrücken, ein effektives Heilmittel gegen Prostatakrebs darstellen. Heute untersucht man diese Wirkstoffe, ob sie eine Rolle bei der Prävention von Prostatakrebs spielen könnten. Neue Wirkstoffklassen, wie unter anderem Aromatasehemmer, LHRH-[luteinizing hormone-releasing hormone]-Analoga und Blocker haben die Behandlung von Prostata- und Brustkrebs stark verändert. Die Erforschung des Einflusses von Hormonen auf das Krebswachstum hat die Entwicklung

und Verschreibung neuer Medikamente für die Krebstherapie vorangetrieben und hilft nach neuen Wegen zu suchen, um das Risiko von Prostata- und Brustkrebs zu verringern. [5]

1.12.3. Krebsbehandlung durch Strahlung

Am Ende des 19. Jahrhunderts, im Jahr 1896, hielt der deutsche Physikprofessor *Wilhelm Conrad Röntgen* einen bemerkenswerten Vortrag mit dem Titel „Betreffend einer neuen Art von Strahlung“. Röntgen nannte sie „X-Strahlen“, mit dem X als das algebraische Zeichen für eine unbekannte Größe. Innerhalb von Monaten gab es Systeme, mit denen Röntgenstrahlung zur Diagnose genutzt werden konnten und innerhalb von drei Jahren wurde Strahlung als Behandlung von Krebs eingesetzt. *Röntgen* erhielt 1901 den ersten Nobelpreis für Physik. Strahlentherapie begann mit Radium und relativ spannungsarmen Diagnoseapparaten. Einen großen Durchbruch gab es in Frankreich, als man erkannte, dass eine tägliche Strahlendosis die Chancen auf eine Heilung der Patienten deutlich erhöhte. Durch zunehmende Präzision erfolgt die Therapie zunehmend mit geringeren Folgeschäden am umliegenden gesunden Gewebe. Anfangs des 20. Jahrhunderts, kurz nachdem man mit der Verwendung von Strahlung für Therapie und Diagnose begonnen hatte, stellte man fest, dass Strahlung nicht nur heilen sondern auch Krebs auslösen konnte. Viele der ersten Radiologen nutzten die Haut ihres Arms und die Stärke ihres Strahlentherapie-Apparates zu testen. Sie suchten die Dosis, die eine Hautrötung (Erythem) ähnlich dem Sonnenbrand hervorrief. Diese wurde die „Erythemdosis“ genannt und galt als die ungefähr benötigte tägliche Strahlendosis. Im Nachhinein ist es nicht erstaunlich, dass viele von ihnen an Leukämie erkrankten. Die Entwicklung der Strahlenphysik und der Computertechnologie im letzten Quartal des 20. Jahrhunderts ermöglichte eine präzisere Anwendung von Strahlung. Winkelgetreue Strahlentherapie (Conformal Radiation Therapy, CRT) benutzt CT-Bilder und aufwändige Rechenverfahren, um den Ort eines Tumors sehr genau dreidimensional zu lokalisieren. Der Patient wird in einer Plastikform oder einem Gips fixiert. Die Strahlung wird der Form des Tumors angepasst und aus verschiedenen Richtungen auf den Tumor gestrahlt. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie funktioniert wie CRT, aber mit zusätzlichen Photonenstrahlen aus verschiedenen Richtungen, auch die Intensität (Stärke) der Strahlen

kann verändert werden. Dadurch kann die Strahlung, die gesundes Gewebe trifft, noch weiter verringert werden, während gleichzeitig eine höhere Dosis auf den Krebs angewandt werden kann. Eine verwandte Technik, die Konformale Protonenstrahl-Strahlentherapie, benutzt einen ähnlichen Ansatz, um die Strahlung auf den Tumor zu fokussieren. Anstelle von Röntgenstrahlung verwendet diese Methode allerdings Protonenstrahlung. Protonen verursachen nur sehr geringen Schaden am Gewebe, welches sie durchdringen, sind allerdings sehr effektiv beim Abtöten von Zellen am „Ende ihres Weges“. Das bedeutet, dass Protonenstrahlen eine noch höhere Strahlungsintensität im Tumor bei gleichzeitiger Schadensverringern im umliegenden Gewebe zulassen. Stereotaktische Strahlenchirurgie und stereotaktische Strahlentherapie sind Begriffe, die verschiedene Techniken umschreiben, um eine große, präzise Strahlendosis auf einen kleinen Tumor anwenden zu können. Der Begriff Chirurgie könnte verwirrend sein, da natürlich kein Schnitt gemacht wird. Gewöhnlich wird mit dieser Technik im Gehirn gearbeitet. Der Linearbeschleuniger, oder eine spezielle Maschine, bekannt als Gammamesser, wird für diese Behandlung verwendet. Zurzeit werden Geräte entwickelt, um auch andere Stellen als im Gehirn behandeln zu können. Intraoperative Strahlentherapie (IORT) ist eine Behandlungsmethode, die Strahlung während einer Operation einsetzt. Die Strahlung kann direkt auf den Tumor oder nach dessen Entfernung auf das umliegende Gewebe angewandt werden. Sie wird häufiger bei Unterleibs- und Beckentumoren eingesetzt, sowie bei Krebsarten, die zum Wiederauftreten neigen (Rückkehr nach Behandlung). IORT minimiert die Menge an Gewebe, die der Strahlung ausgesetzt wird, da gesundes Gewebe während der Operation aus dem Weg geräumt und gegen Strahlung abgeschirmt werden kann, was wiederum eine höhere Dosis auf das Krebsgewebe erlaubt. Chemische Modifizierer und Strahlungssensibilisierer sind Substanzen, die Krebsgewebe anfälliger gegen Strahlung machen ohne allerdings das gesunde Gewebe zu beeinflussen. [5]

1.12.4. Krebsbehandlung durch Chemotherapie

Die Entwicklung und Anwendung von Chemotherapeutika haben über die Jahre hinweg zur erfolgreichen Behandlung vieler an Krebs erkrankten Menschen geführt. Über langfristige Remissionen und sogar Heilung vieler Patienten mit Hodgkin-Syndrom und Kinder-ALL (akute lymphatische Leukämie) mit synthetischen Zytostatika wurde schon

in den 1960er Jahren berichtet. Heilmittel gegen Hodenkrebs wurden im darauffolgenden Jahrzehnt entwickelt. Viele andere Krebsarten können mit Zytostatika über lange Zeiträume hinweg kontrolliert werden, auch wenn sie nicht heilbar sind. [5]

In den frühen 1900er Jahren plante der berühmte deutsche Chemiker *Paul Ehrlich* die Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Infektionskrankheiten. Er war derjenige, der den Begriff „Chemotherapie“ prägte. Nach seiner Definition ist Chemotherapie die Verwendung von Chemikalien, um Krankheiten zu behandeln. Er war auch der erste, der die Ergebnisse von Tiermodellen dokumentierte, um eine Reihe von Chemikalien auf ihre mögliche Wirksamkeit gegen Krankheiten zu überprüfen, eine Leistung, die große Auswirkungen auf die Entwicklung von Krebswirkstoffen hatte. Im Jahr 1908 führte seine Verwendung des Kaninchen-Modells für Syphilis zur Entwicklung der Arsentherapie. Ehrlich war auch an Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs interessiert, einschließlich den Anilinfarben und den ersten primitiven Alkylierungsmitteln, aber anscheinend war er selbst nicht überzeugt, was deren Erfolg betraf. In seinem Labor gab es ein Schild über der Tür, auf dem zu lesen war: "Gebt alle Hoffnung auf, die ihr eintretet." Chirurgie und Strahlentherapie dominierte das Gebiet der Krebstherapie bis in die 1960er Jahre. Damals wurde klar, dass die Heilungsraten nach immer radikaleren lokalen Behandlungen bei etwa 33% stagnierten, was auf das Vorhandensein von bis dahin nicht richtig eingeschätzten Mikrometastasen zurückgeführt wurde. Neuere Daten zeigten, dass eine Kombinationschemotherapie Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen Krebserkrankungen heilen konnte. Letztere Beobachtung führte zunächst bei Patientinnen mit Brustkrebs zur Applikation von Medikamenten in Verbindung mit Chirurgie und/oder Strahlentherapie, um mit dem Problem der Mikrometastasen fertig zu werden. Das Gebiet der adjuvanten Chemotherapie war geboren, eines kombinierten Therapieverfahrens, das durch optimales Zuschneiden jeder der drei Verfahren die Antitumor-Wirkung maximierte und gleichzeitig die Toxizität gegenüber den normalen Geweben minimierte. Dies wurde zum Standard der klinischen Praxis. [11]

1.12.1.1 Die frühe Epoche der Entwicklung der Krebs-Arzneistoffe

Eine ausgewählte Geschichte und Chronologie der Ereignisse und die damit verbundene Entwicklung der Krebs-Chemotherapie sind in Abbildung 3 dargestellt. Die ersten vier Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts wurden in erster Linie der Entwicklung von

Molekülstrukturen gewidmet. Die größten Herausforderungen der Arzneimittelentwicklung waren zweierlei: Erstens die Entwicklung von Molekülstrukturen, welche eine Wirksamkeit gegen Krebs beim Menschen haben könnten und zweitens der Zutritt zu klinischen Einrichtungen, um solche Mittel zu prüfen. Ein wichtiger Durchbruch bei der Moleküleentwicklung gelang 1910, als *George Clowes* vom *Roswell Park Memorial Institute (RPMI)* in Buffalo, New York, die ersten transplantierbaren Tumorsysteme in Nagetieren entwickelte. Dieser Fortschritt erlaubte die Standardisierung der Modellsysteme und die Prüfung von größeren Mengen von Chemikalien. Erhebliche Anstrengungen wurden bei der darauffolgenden Identifikation des idealen Modellsystems für die Prüfung von Krebs-Chemotherapeutika gemacht, welche dann zu einem großen Schub der Forschung in den nächsten Jahrzehnten führte. Die ersten entwickelten Modellsysteme bezogen sich auf Sarkom 37 (S37), Sarkom 180 (S180), Walker 256 und den Ehrlich-Ascites-Tumor, alles karzinogeninduzierte Tumore in Mäusen. [11]

Murray Shear vom *United States Public Health Service (USPHS)* entwickelte mit dem *National Cancer Institute NCI* im Jahr 1935 ein Programm, das ein Vorbild für die Krebs-Arzneimittel Forschung wurde. *Shear*'s Programm war das erste, das eine breite Palette von Verbindungen, einschließlich natürlicher Produkte, testete. Es hatte sowohl inter-institutionelle als auch internationale Mitarbeiter. *Shaer* überprüfte schließlich über 3.000 chemische Verbindungen mit dem Maus-S37 Modell-System. Das Programm wurde allerdings im Jahr 1953 aufgelöst, da es nur zwei Arzneimittel in die klinische Prüfung geschafft hatten und schließlich wegen unannehmbare Toxizität fallengelassen wurden.

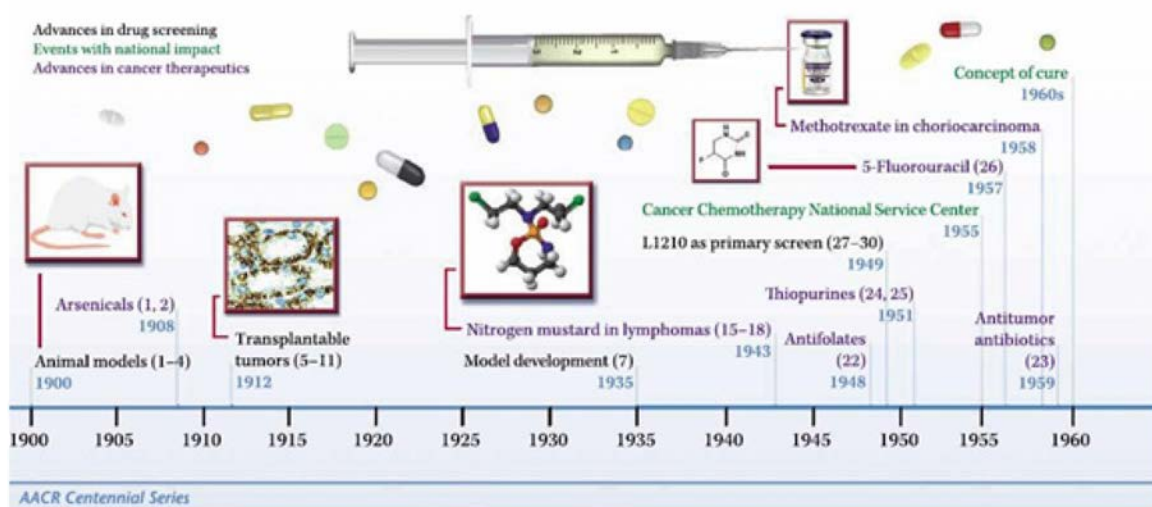
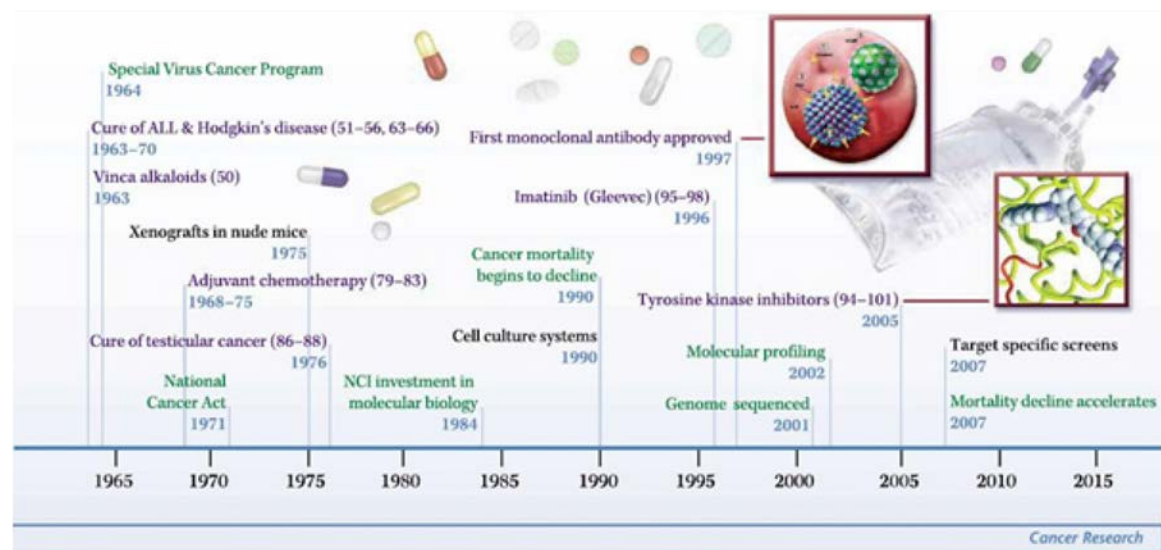


Abbildung 3: Die wichtigsten Fortschritte in der Geschichte der Chemotherapie [11]

Dieses Scheitern war zum Teil auf die Antipathie gegen das Testen von Medikamenten zur Behandlung von Krebs, zum Teil auf den Mangel an Information und Erfahrung, wie man potenziell giftige Chemikalien am Menschen testet, zurückzuführen. Die größte Aufregung in dieser Ära wurde durch die Einführung der Hormontherapie hervorgerufen. Basierend auf einer früheren Beobachtung über die Wirkung von Östrogenen auf den Brustkrebs durch *Thomas Beatson* aus dem Jahre 1896, behandelte *Charles Huggins* im Jahr 1939 Männer mit Prostatakrebs mit Hormonen und war dadurch in der Lage, eine Antwort durch den Rückgang der sauren Phosphatase zu zeigen. Obwohl diese spannende Arbeit eine wichtige Ergänzung zur systemischen Behandlung von Krebs war, und *Charles Huggins* den Nobelpreis erhielt, wurde sie nicht mit der Frage, ob Chemikalien jemals Krebs kontrollieren könnten, in Verbindung gebracht. [11]

1.12.1.2 Der Zweite Weltkrieg und die unmittelbare Nachkriegszeit

Im Zweiten Weltkrieg wurde ein nicht unbeträchtlicher Teil der Kriegsforschung hautschädigenden Kampfgasen gewidmet. Die Erfahrungen des Ersten Weltkrieges und die Folgen eines unbeabsichtigten Verschüttens von **S-Lost** auf Truppen eines ausgebombten Schiffes im Hafen von Bari, Italien, im Zweiten Weltkrieg, führten zu der Beobachtung, dass bei den Männern, die dem Senfgas ausgesetzt waren, sowohl Knochenmark als auch Lymphknoten deutlich geschädigt waren. Folglich erhielt *Milton Winternitz* aus Yale, der mit Senfgas im Ersten Weltkrieg experimentiert hatte, einen Auftrag vom *US Office of Scientific Research and Development*, die chemischen



Verbindungen des Senfgases zu studieren. Er bat zwei prominente Yale Pharmakologen, *Alfred Gilman* und *Louis Goodman*, die möglichen therapeutischen Wirkungen dieser Chemikalien zu untersuchen. *Goodman* und *Gilman* führten Experimente an Mäusen durch, in denen sie transplantierte lymphatische Tumore mit einer Verbindung, nämlich **Stickstoff-Lost**, angriffen. Als sie deutliche Rückgänge beobachteten, überzeugten sie ihren Kollegen *Gustaf Lindskog*, einen Thoraxchirurgen, Stickstoff-Lost einem Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom und schwerer Atemwegsobstruktion zu verabreichen. Es waren tatsächlich deutliche Rückgänge an diesem und anderen Lymphom-Patienten zu beobachten. Die erste Studie wurde im Jahre 1943 durchgeführt, aber wegen der Geheimhaltung des damit verbundenen Kampfgas-Programms, wurden die Ergebnisse erst 1946 veröffentlicht. Die Ergebnisse von 1943 setzten eine große Befürwortung für die Synthese und das Testen von mehreren verwandten alkylierenden Verbindungen, einschließlich oraler Derivate, wie **Chlorambucil** und **Cyclophosphamid** in Gang. Die Verwendung von Stickstoff-Senf für Lymphome breitete sich nach der Veröffentlichung des *Lindskog* Artikels im Jahr 1946 rasch in den gesamten Vereinigten Staaten aus. Es gab eine Euphorie darüber, dass vielleicht Medikamente Patienten mit Krebs heilen könnten. Leider stellte sich heraus, dass die vorübergehende Besserung nur kurz und unvollständig war. [11]

Etwa zur Zeit des Zweiten Weltkriegs fanden Diätologen einen Bestandteil in Blattgemüse, welcher als sehr wichtig für die Knochenmarksfunktion erkannt wurde. Es stellte sich heraus, dass es sich dabei um **Folsäure** handelte, welche erstmals 1937 synthetisiert wurde. Es wurde später gezeigt, dass Mangel an Folsäure an Knochenmark ähnliche Effekte erzeugen konnte wie Stickstoff-Lost. *Farber*, *Heinle*, und *Welch* testeten Folsäure bei Leukämie und kamen zu dem Schluss, dass sie tatsächlich Leukämiezellwachstum beschleunigte. Obwohl später bewiesen wurde, dass diese Beobachtung falsch ist, arbeitete *Farber* mit *Harriet Kille* von Lederle Laboratories zusammen, um eine Reihe von Folsäure-Analoga zu entwickeln, die tatsächlich **Folat-Antagonisten** waren. Diese Verbindungen enthielten **Aminopterin** und **Amethopterin**, jetzt besser bekannt als **Methotrexat**. Daraufhin testete *Farber* Antifolat Verbindungen bei Kindern mit Leukämie und zeigte 1948 einwandfrei Remissionen. Gegen Ende der 40er Jahre wurde in den USA in großem Umfang die Untersuchung von Fermentationsprodukten der pharmazeutischen Industrie durchgeführt, um Antibiotika zu isolieren und zu produzieren, um Wundinfektionen zu behandeln, basierend auf den Beobachtungen von

Penicillin. Antitumor-Effekte wurden auch für einige Wirkstoffe untersucht. Ursprünglich dachte man, dass Penicillin auch Antitumor-Eigenschaften hätte, diese wurden allerdings nie bestätigt. Das Antibiotikum **Actinomycin D**, entstammte diesem Programm. Es hatte bedeutsame Antitumor-Eigenschaften und erfuhr in den 1950er und 1960er Jahren beachtliche Verwendung bei pädiatrischen Tumoren. Dieses Medikament etablierte das anfängliche Interesse an der Suche nach weiteren aktiven Antitumor-Antibiotika und brachte eine Reihe von aktiven Antitumor-Antibiotika hervor, welche heute noch in Gebrauch sind. [11]

Die frühe Verwendung von **Stickstoff-Lost** und **Methotrexat** lieferte einen großen Anreiz für die Synthese von anderen Wirkstoffen, zusätzlich zu den **Alkylierungsmitteln** und **Folsäure-Antagonisten**. Im Jahr 1948, somit im selben Jahr, in dem *Farber* die Antifolat-Aktivität von Methotrexat bei Leukämie im Kindesalter zeigte, isolierten *Hitchings* und *Elion* eine Substanz, die den Adenin-Stoffwechsel hemmt. Bis 1951 hatten sie zwei Wirkstoffe entwickelt, die später eine wichtige Rolle bei der Behandlung von akuter Leukämie spielen würden: **6-Thioguanin** und **6-Mercaptopurin**. Diese Thiopurine und andere verwandte Wirkstoffe wurden weit verbreitet genutzt, nicht nur bei akuten Leukämien sondern auch bei anderen Krankheiten, wie z. B. Gicht und Herpesvirusinfektionen, aber auch bei der Einsparung von Immunsuppressiva bei der Organtransplantation. Als Ergebnis dieser zukunftssträchtigen Arbeit bekamen die Forscher im Jahre 1988 den Nobelpreis für Medizin. Mitte der 1950er Jahre entwickelten *Charles Heidelberger* und seine Kollegen an der Universität von Wisconsin ein Medikament, das gegen hämatologische Krebserkrankungen gerichtet war. Sie entdeckten ein einzigartiges biochemisches Prinzip des Stoffwechsels in Hepatomzellen von Ratten, nämlich dass diese eine größere Aufnahme und Verwendung von Uracil in Vergleich zu normalem Gewebe aufwiesen. Basierend auf dieser Beobachtung „markierte“ *Heidelberger* diesen biochemischen Weg, indem er ein Fluor-Atom in Position 5 des Pyrimidinringes von Uracil positionierte, welches zur Synthese des **Fluoropyrimidin, 5-Fluorouracil (5-FU)** führte. Es wurde festgestellt, dass dieses Mittel ein breites Spektrum an Aktivitäten gegen eine Reihe von massiven Tumoren hat. Bis zum heutigen Tag ist 5-FU ein Eckpfeiler bei der Behandlung von Darmkrebs. Rückblickend repräsentiert dieses Mittel das erste Beispiel einer zielgerichteten Therapie, welche heutzutage im Fokus großer Aufmerksamkeit der aktuellen Antitumor-Wirkstoff-Entwicklung steht, obwohl das Ziel in diesem Fall ein biochemischer Weg und nicht ein Targetmolekül war. Diese

klinischen Beobachtungen erhöhten das Interesse an der Chemotherapie und beschleunigten den Bau der *R. B. Jackson Laboratories*, die eine führende Rolle bei der Etablierung von tierischen Spezialzüchtungen (Inzuchtmäuse) aber auch Tumorgewebezüchtungen (z.B. Transplantationstumore) einnahmen und so einen entscheidenden Anstoß zum Aufbau von vielen Screening-Programmen in zahlreichen Ländern lieferten. [11]

In den 50er Jahren zum Beispiel herrschte wegen der enttäuschten Erwartungen an N-Lost in erster Linie Pessimismus vor. Diese negative Sichtweise wurde auch ein wenig durch die Entdeckung von Kortikosteroiden ausgelöst, die bei Krebspatienten eingesetzt werden sollten. Man fand aber schnell heraus, dass die Wirkung nur kurz anhielt, wenn sie allein verwendet wurden. Obwohl 5-FU bereits im Jahr 1958 in die Klinik eingeführt wurde, gab es über viele Jahre nur wenige substantielle Daten über die Verwendbarkeit dieses Arzneimittels.

Als Reaktion auf das Ansprechen von Kindern mit akuter Leukämie auf Methotrexat und aufgrund der Verfügbarkeit neuer Screening-Systeme wurde im Jahr 1955 das *Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC)* gegründet. Bis 1974 waren das *CCNSC* und seine Nachfolger auf ein jährliches Budget von 68 Millionen Dollar gewachsen und produzierten fast drei Millionen Mäuse, die eingepflanzte Tumore in sich trugen. Weiters überprüften sie über 40.000 Präparate pro Jahr, bis diese Aktivitäten teilweise von der Pharmaindustrie verdrängt wurden, als diese einen aufstrebenden Markt für Krebs-Arzneimittel erkannte. Dennoch war die klinische Nützlichkeit der Chemotherapie gegen Krebs in den 1950er Jahren von Skepsis umgeben. Ein Großteil der finanziellen Mittel wurde in kontroverse Bestrebungen, Arzneimittel zu entwickeln, investiert, jedoch gab es noch keine definitiven Beweise, dass Arzneimittel tatsächlich heilen konnten, trotz einiger beeindruckenden antitumoralen Therapieeffekten. Der sehr seltene Plazentatumor Choriocarcinoma war der erste Tumor, der geheilt werden konnte. Die vorläufigen Resultate dieses einzigartigen Behandlungsprogramms wurden 1958 veröffentlicht. Der Studienleiter dieser Behandlung, bei der **Methotrexat** in einer für diese Zeit ungewöhnlichen Weise eingesetzt wurde, war *Min Chiu Li*. [11] Für ihn war HCG im Blut der entscheidende Marker. Erst wenn dieser nicht mehr nachgewiesen werden konnte, beendete er die Chemotherapie. Verbissen verabreichte er eine Dosis nach der anderen. [12] *Li* wurde auch davon unterrichtet, dass er seine Position im neueröffneten klinischen Zentrum verlieren würde, wenn er darauf beharrte, weiter seine radikale Behandlung an-

zuwenden. Er blieb hartnäckig und wurde daher wegen „unnützer Patientenquälerei“ entlassen. Später, als der „Lasker Prize“ 1972 an Forscher, die an Studien zur Heilung von Schwangerschaftstumoren teilgenommen hatten, verliehen wurde, teilte *Li* den Preis mit dem Institutsleiter, auf dessen Betreiben er entlassen wurde. [11] Erst Jahre später bemerkte dieser, dass die verlängerte Erhaltungsstrategie tatsächlich die Patientinnen vor einem Rückfall bewahrte. [12]

Er entwickelte später erste effektive Programme einer Kombinationschemotherapie für metastasierenden Hodenkrebs. All dies bedeutete einen markanten Fortschritt: *Min Chiu Li* war die erstmalige Heilung mittels Chemotherapie gelungen. [11]

1.12.1.3 Die 1960er – Das Konzept der Heilung

Eine bedeutende Entdeckung war die Erkenntnis, dass der gleichzeitige Einsatz verschiedener chemotherapeutischer Wirkstoffe in Form einer Kombinationschemotherapie gegenüber der Monotherapie in vielen Fällen vorteilhaft ist. Einige Typen von sehr schnell wachsenden Leukämien und Lymphknotentumoren sprachen sehr gut auf die Kombinationschemotherapie an und in klinischen Studien konnten die Wirkstoffkombinationen allmählich immer weiter optimiert werden. Viele dieser Tumore können heute mit der richtigen Kombinationschemotherapie geheilt oder zumindest sehr lange Remissionszeiten erreicht werden. Die Herangehensweise bei Patientenbehandlungen wurde durch die Einführung von klinischen Studien auf einer breiten Basis weltweit deutlich „wissenschaftlicher“ im Sinne einer „evidence based medicine“. Diese klinischen Studien vergleichen neue Behandlungsformen mit gängigen Behandlungen und tragen zu einem besseren Verständnis von Nutzen und Risiken der Therapieformen bei. Klinische Studien überprüfen neue Theorien über Krebs, die in den Labors der Grundlagenwissenschaftler aufgestellt worden sind und untersuchen auch neue Ideen, die aus der klinischen Beobachtung von Krebspatienten entstanden sind. Sie sind für den ununterbrochenen Fortschritt notwendig. [5]

In den 1960er Jahren existierte medizinische Onkologie nicht als klinisches Fachgebiet. Jene, die in den meisten medizinischen Zentren die Aufgabe bekamen, Chemotherapie zu verabreichen, wurden bestenfalls als „underachievers“ betrachtet. Der z.B. meist diskutierte Punkt war, ob Krebsarzneimittel mehr Schaden anrichten als Gutes

zu bewirken, und die Diskussion über die Heilung von Krebs durch Arzneimittel wurde als nicht kompatibel mit einem gesunden Verstand erachtet. Die vorherrschende Einstellung zur Anwendung von Chemotherapie kann nur als feindselig beschrieben werden. [11]

1960 wurde das L1210 Leukämie System begründet, als das primäre „Screening“ und als Modell für die Behandlung von akuter Leukämie. Die Arbeit an L1210, akuter Kindheitsleukämie und an der Hodgkins Krankheit erfolgte parallel. Mit Ende der 60er Jahre wurden vollständige Remissionen von Leukämie bei 25% der betroffenen Kinder erreicht, bei Monotherapie aber waren sie nur von kurzer Dauer, oftmals lediglich einige Monate. Mehrere Institutionen kooperierten in Protokollen mit einem Plan, der auf die Heilung und nicht auf die Linderung abzielte. Mit der Entdeckung der Aktivität von alkalioder Inhaltsstoffe von *Vinca rosea* in der „Eli Lilly Company“ und der Entdeckung der Wirksamkeit von „**Ibenzmethylin**“ bei Hodgkin’s Krankheit (das bald zu **Procarbazin** umbenannt werden sollte) durch *Brunner, Young* und *DeVita* und Kollegen erfolgte ein bedeutender Durchbruch. *Furth* und *Kahn* hatten in ihrer Studie gezeigt, dass eine einzelne implantierte leukämische Zelle genug war, um den Tod eines Tieres zu verursachen. Am „Southern Research Institute“ hatte *Skipper* vorgeschlagen, dass es notwendig sei, auch die letzte leukämische Zelle zu zerstören, um L1210 zu heilen, da Rückschlüsse von Überlebenden der Behandlung eben vermuten ließen, dass eine einzige überlebende Zelle ausreichen würde, um eine Maus zu töten. Er prägte die „Cell Kill“ Hypothese, die besagte, dass eine gegebene Dosis Medikamente nicht eine beständige Anzahl, sondern eine beständige Fraktion von Tumorzellen vernichtete, und dass daher der Erfolg von der Anzahl der Zellen am Beginn jeder Behandlung abhängen würde. Diese Beobachtung veränderte die bestehende Herangehensweise bei Dosierungen in der Klinik zugunsten einer aggressiveren Anwendung der Chemotherapie. Es stellte sich heraus, dass bei L1210 der Zeitplan von Medikamentenverabreichung auch eine wichtige Rolle spielte. Schlussendlich war eine Kombination von Medikamenten, das sogenannte Anathema in der Medizin dieser Zeit, einzelnen Wirkstoffen überlegen. Während *Skipper* diese Ansätze bei Mäusen mit L1210 testete, machten *Frei, Freireich* und andere dasselbe bei Kindern mit Leukämie, wobei sie sich das neuentdeckte *Vinca* Alkaloid, **Vincristin**, zu Nutze machten um das „VAMP“ (**vincristine, amethopterin, 6-mercaptopurine, und prednisone**)-Programm zu entwickeln. Dies war die erste einer Reihe von zyklisch verabreichten Behandlungen, die schrittweise die Rückbildungsrate und -dauer um bis zu

60% bis zum Ende des Jahrzehnts erhöhte. Gemessen in Jahren dauerte die Hälfte der Remissionen überdurchschnittlich lange an und war demnach einer Heilung fast schon gleichzusetzen. Scharfsinnige Kliniker machten Behandlungen ebenfalls einfacher, indem sie Defizienzen, die von der Krankheit und von der Giftigkeit der Chemotherapie verursacht wurden, überwandten. Dabei setzten sie z. B. Blutplättchen-Transfusionen ein, um Blutungen zu verhindern. Mit der aggressiven Anwendung der Kombinationen von neuen und alten Antibiotika konnten sie gewöhnliche und ungewöhnliche Infektionen behandeln, um die Patienten bei der Rigorosität der Kombinationschemotherapie hindurch zu unterstützen. 1964 verkündete *Skipper* die Heilung von L1210 bei Mäusen, die erste kurative Behandlung von Mausleukämie mit Arzneimitteln. Bis 1970 befanden die meisten Forscher Teile der Kindheitsleukämie als heilbar. Heute wird die Mehrheit der Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie durch die aggressive Anwendung von Kombinationschemotherapie-Programmen geheilt. In den frühen 1960er Jahren war die fortgeschrittene Hodgkin's Krankheit fatal und wurde mit einzelnen alkylierenden Mitteln behandelt. Obwohl Remissionen, wie bei der akuten Kindheitsleukämie, bei bis zu 25% der Patienten erzielbar waren, waren sie kurzzeitig und für gewöhnlich unvollständig. *DeVita*, *Moxley* und *Frei* machten sich die Verfügbarkeit des *Vinca* Alkaloids und der Daten über **Procarbazin**, das bei Morbus Hodgkin eingesetzt wurde, zunutze, um zuerst das MOMP Programm zu entwickeln, das **Stickstoff-Lost** mit **Vincristin**, **Methotrexat** und **Prednison** kombinierte. Schließlich entwickelten sie das MOPP Programm, welches Methotrexat wegließ und die Verfügbarkeit von Procarbazin nutzte, um die Grundsätze der Kombinationschemotherapie bei fortgeschrittenem, zuvor unbehandeltem Morbus Hodgkin zu testen. [11]

Die Resultate waren erstaunlich. Die vollständige Remissionsrate ging von beinahe Null auf 80% hinauf, und anders als bei der schrittweisen Steigerung der Remissionsdauer, die über das Jahrzehnt bei akuter Kindheitsleukämie festgestellt wurde, hatten ungefähr 60% der Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Hodgkin, die bereits eine komplette Remission in der ursprünglichen MOPP Studie (mit Nachuntersuchungen bis ins 40. Lebensjahr), nie einen Rückfall. Bis 1970 wurde auch die fortgeschrittene Hodgkins Krankheit mit Arzneimitteln als heilbar betrachtet und lieferte das erste Beispiel eines fortgeschrittenen Krebses eines Hauptorgansystems bei Menschen, der mit Chemotherapie geheilt werden konnte. Heutzutage ist Morbus Hodgkin in 90% der Fälle heilbar. Für Krankheiten im Anfangsstadium wird Chemotherapie auch mit Strahlentherapie

kombiniert. Patienten mit dem damals genannten „diffusen histiozytären Lymphom“ (heute großflächiges diffuses B-Zellen Lymphom) wurden ebenfalls mit denselben Programmen behandelt. 1975 verkündeten NCI-Forscher die Heilung von großflächigen diffusen B-Zellen Lymphom mit einem Therapieregime, das als C-MOPP bezeichnet wurde und das Stickstoff-Lost durch **Cyclophosphamid** ersetzte. Wie bei der Leukämie wurden die Ergebnisse des MOPP Programms rasch bestätigt. Bis 1984 ist in den USA die nationale Sterblichkeitsrate bei Kindheitsleukämie und Morbus Hodgkin auf 65% gesunken, da die neuen Therapien schnell angewendet wurden. Bis Ende der 1960er hatte sich das fehlende Bindeglied des Chemotherapie-Programms eingegliedert und es war nun unbestreitbar, dass Antikrebs-Arzneimittel Krebs tatsächlich heilen konnten. 1973 war hiermit das Feld der medizinischen Onkologie offiziell etabliert als Unterspezialisierung der internen Medizin mit Chemotherapie als Handwerkszeug. [11]

1.12.1.4 Die 1970er: Das Zeitalter der adjuvanten Chemotherapie

Das Konzept der Heilung hatte einen bemerkenswerten permissiven Effekt auf die Anwendung von Chemotherapie bei Frühstadien von Krebs. Zum Beispiel zeigen sich 90% der Patientinnen mit Brustkrebs mit lokoregionaler Krankheit. Dennoch werden sich bei der Mehrheit Wiedererkrankungen entwickeln, wenn nicht die beste lokoregionale Behandlung angewendet wird. Ähnliche Umstände existierten bei anderen soliden Tumoren, wie beim Dickdarmkrebs. Aber ein signifikanter Teil der Patienten mit lokoregionaler Krankheit wird nur nach einer regionalen Behandlung frei von Tumoren sein. Würde Chemotherapie als Zusatz zu lokalen Behandlungen eingesetzt werden, wären viele andere Patienten den potentiellen Nebenwirkungen der Arzneimittel unnötig ausgesetzt, daher dieses Dilemma. Um Chemotherapie zusätzlich zur Operation oder Strahlentherapie anzuwenden, bräuchte man Beweise dafür, dass erstens die Rückfallquote eher bei der (nur) behandelten Population höher war, und dass zweitens das Programm, das bei Patienten mit demselben Tumortyp in seinem fortgeschrittenen Stadium angewendet wird, effektiv ist, und drittens bräuchte man etwas Zuversicht, dass eine nicht zu übermäßig toxische Chemotherapie vielleicht das Potential habe, Patienten mit Mikrometastasen zu heilen. Die Demonstration, dass die Kombinationschemotherapie ein paar Typen von fortgeschrittenem Krebs heilen könnte, gab Hoffnung, dass die gleichen Resultate unter idealen Umständen auch für gewöhnlichere solide Tumore erzielt

werden können. Darüber hinaus suggerierte *Skippers* „Cell kill“ Hypothese und die unveränderlich invertierte Beziehung zwischen der Anzahl der Zellen und der Heilbarkeit, dass Arzneimittel, die bei fortgeschrittenen Krankheiten effektiv sind, eventuell besser unterstützend in einer Situation funktionieren, in der man es nur mit Mikrometastasen zu tun hatte. In den späten 1960er Jahren wendeten Forscher die Kombinationschemotherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs an und es zeigten sich einige vielversprechende Resultate. Im klinischen Zentrum des NCI wurden zwei Programme konzipiert und praktisch erprobt: Das Programm mit **L-Phenylalanin Lost** (L-PAM), das alleine angewendet wurde, und das CMF-Schema, eine Kombination aus **Cyclophosphamid, Methotrexat** und **5-Fluorouracil**, das speziell für die Anwendung einer unterstützenden Chemotherapie entwickelt wurde. Beide Programme wurden bei PatientInnen mit metastasenbildendem Krebs eingesetzt, aber die Erfolge mit dem CMF Programm, konstruiert nach dem Vorbild des MOPP-Behandlungsschemas (mustargen, oncovin, procarbazine, prednison) bei Hodgkin Erkrankungen, waren für diese Zeit beeindruckend. Insgesamt war die Ansprechquote bei über 50% und ungefähr 20% der PatientInnen erzielten tatsächlich Remissionen. [11]

Trotz der Begeisterung über die Ergebnisse der neuen Chemotherapie, waren die meisten Chirurgen in den USA immer noch abgeneigt, an klinischen Versuchsstudien zur postoperativen Anwendung teilzunehmen. Der mutige *Bernhard Fischer* und seine Gruppe hatten eine frühe, unterstützende Studie durchgeführt, in der sie postoperativ den Nutzen des alkylierenden Wirkstoffes **Thiotepa** testeten, um Krebszellen zu töten, die bei einer Operation entfernt wurden. Sie waren in der Position, die Chemotherapie zu testen und zugleich ihren gegenwärtigen Stand anzuzweifeln, indem sie die Notwendigkeit der radikalen Mastektomie und postoperativen Strahlentherapie infrage stellten. *Paul Carbone* vom NCI kontaktierte *Bernhard Fisher* und stimmte zu, L-PAM in einem kontrollierten stichprobenartigen Versuch zu testen. Dennoch war keine Person oder Institution in den USA dazu bereit, die Kombinationschemotherapie als Zusatz zum chirurgischen Eingriff bei Brustkrebs zu testen. Also kontaktierte *Paul Carbone* den Wissenschaftler *Gianni Bonadonna* vom „Istituto Nazionale Tumori“ in Mailand, bezüglich der Ausführung der Studie. Unter der Leitung des chirurgischen Pioniers *Umberto Veronesi*, behandelte das „Istituto“ eine große Anzahl von Brustkrebspatientinnen, und ebenso wie *Fisher* untersuchte auch er den Nutzen von weniger invasiven Operationen als es die radikale Mastektomie war. Diese Studien waren positiv,

und die Ergebnisse lösten eine Kaskade von hilfreichen Studien über Brustkrebs und andere Tumortypen aus, einschließlich des Dickdarmkrebses, mit aufregenden Resultaten, die zu einem signifikanten Rückgang der nationalen Sterbefälle bei Brust- und Dickdarmkrebs beitrugen. Im Jahr 1974, anknüpfend an die Arbeit zur akuten Leukämie, dem Lymphom und Brustkrebs und basierend auf der anfänglichen Arbeit von *M.C. Li* vom „Memorial Hospital“, begannen *Lawrence Einhorn* und seine Gruppe, eine Reihe von Studien. Diese führten durch die Anwendung der Kombination von **Cisplatin**, **Vinblastin** und **Bleomycin** beim metastatischen Hodenkrebs zu einer ansteigenden Heilungsrate, von 10% auf 70% bis 1978. Demnach wurde ein weiterer solider Tumor bei Erwachsenen durch die Anwendung der Kombinationschemotherapie besiegt. Heutzutage wird Chemotherapie für alle Stadien dieses Tumors angewendet, und Hodenkrebs kann bei den meisten Patienten tatsächlich geheilt werden. [11]

1.12.1.5 Von 1971 bis in die Gegenwart

Das Aufkommen von monoklonalen Antikörpern verbesserte die Effekte der Chemotherapie. 1975 wurden Hybridoma (unsterbliche Zelllinien) beschrieben und monoklonale Antikörper wurden ab Mitte der 90er Jahre klinisch eingesetzt. Obwohl sie keine Chemotherapie per se sind, erzielten sie oftmals die besten Heilungsraten, wenn sie in Verbindung mit Chemotherapie verwendet werden, wie es exemplarisch bei **Trastuzumab** (Brustkrebs), **Cetuximab** und **Bevacizumab** (Dickdarmkrebs), sowie **Rituximab** (Non-Hodgkin-Lymphom) der Fall ist. Alle sind sie ein wesentlicher Bestandteil des Chemotherapie-Regimes für diese geläufigen Tumore und in Wirklichkeit ist Chemotherapie in das Zeitalter der „gezielten Therapie“ übergegangen. Die Geschichte führt, an diesem Punkt angelangt, wieder in die 1960er zurück, zu einem scheinbar zusammenhangslosen Programm – dem „Special Virus Cancer Program“ (SVCP). Es wurde 1964 gegründet, um Viren zu finden, die mit Krebs assoziiert wurden. Als es misslang, tatsächliche Viren zu identifizieren, verwandelte es sich in ein Programm der Molekularbiologie, um Gene zu untersuchen, die von Tumoviren vereinnahmt waren. Das SVCP identifizierte Onkogene, Suppressor-Onkogene und signalisierende Leitungsbahnen, die essentiell für die entwicklungsorientierte Biologie selbst waren. Diese Arbeit führte schlussendlich zur Identifikation der meisten neuen Arzneimittelziele,

die gegenwärtig im Fokus der Entwicklung von Krebstherapeutika sind. Die Technologie, die sich in diesem Programm ebenfalls entwickelte, ermöglichte die Sequenzierung des Erbguts. [11]

Das erste und beste Beispiel gezielter Therapie (targeted therapy) ist die Entwicklung des **Bcr-Abl-Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib** für die Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie. Die Translokation, bekannt als das Philadelphia-Chromosom, wurde bereits 1961 das erste Mal von *Nowel* und *Hungerford* identifiziert. Dennoch wurde es erst wesentlich später möglich, ein Arzneimittel zu entwickeln, welches in die ATP-Bindungsstelle des Bcr-Abl Proteins passt, und das die Funktion dieser fatal wirkenden Kinase hemmt. Das Therapiemanagement und die Folgen von chronisch myeloischer Leukämie (CML) wurden folglich drastisch verändert. Die Ergebnisse bei CML erbrachten somit den Machbarkeitsbeweis für das therapeutische Potential der Erkenntnisse von molekularen Zielen, genauso wie es auch die anfänglichen Heilungen von Leukämie und Morbus Hodgkin taten. Daten der Erbgutsequenz suggerierten auch, dass viele der Anomalien, die mit Krebs assoziiert werden, auf anomale Funktionen von Proteinkinasen zurückzuführen sind. Ein bedeutender Vorstoß der gegenwärtigen Ära von Zytostatika war, eine Vielzahl an Kinase-Inhibitoren zu entwickeln. Zahlreiche dieser kleinen Moleküle (small molecules) wurden nun für die Behandlung von Nierenzellkrebs, Leberzellkrebs und gastrointestinalem Stromatumor eingesetzt- Krebsarten, die bislang resistent gegenüber die Standardchemotherapie waren. Zweifellos sind diese Mittel sehr vielversprechend, wenn es darum geht, ein breites Spektrum an soliden und hämatologischen bösartigen Tumoren zu behandeln. Krebschemotherapie ist wirksam bei einem Teil der PatientInnen mit fortgeschrittener Krankheit, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphom, akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie, Keimzellkrebs, kleinzelligem Lungenkrebs, Eierstockkrebs und Choriocarcinom. Bei pädiatrischen Patienten umfassen die heilbaren Krebsarten akute Leukämien, das Burkitt-Lymphom, den Wilms-Tumor und das embryonale Rhabdomyosarkom. Die Bedeutung der Chemotherapie, ein breites Spektrum an soliden Tumoren zu behandeln, wächst und obwohl Behandlungen bei diesen Krebsarten nicht immer wirksam sind, gab es einen signifikanten Fortschritt beim progressionsfreien Überleben. Darüber hinaus werden zahlreiche der aktivsten Chemotherapie-Regime, von denen manche mit den neuartig gezielten Therapien kombiniert werden, in neoadjuvanten Settings angewendet, um die Größe des Primärtumors zu reduzieren und so ein

verbessertes chirurgisches Ergebnis zu erzielen, sowie um lebensnotwendige Organe zu bewahren. In den vergangenen Jahren wurde die unterstützende Chemotherapie häufig bei mehreren Krebsarten angewendet. Die aktiven Chemotherapie-Schemata für metastatische und lokal fortgeschrittene Tumore wurden nun auf eine steigende Anzahl an häufigeren soliden Tumoren ausgeweitet, mit anschließender chirurgischer Resektion mit heilendem Effekt. Mit der ständig zunehmenden und raschen Entwicklung von aktiven zytotoxischen und biologischen Wirkstoffen wird erwartet, dass die Liste von Krebsarten, die durch die Anwendung von kombinierten Modalitäten effektiv behandelt und geheilt werden können, auch weiterhin wachsen wird. Schlussendlich begann 1990 das Auftreten von Krebserkrankungen und die Mortalität durch Krebs National (USA) abzunehmen. Die Sterblichkeit ist seit den 1990ern jedes Jahr kontinuierlich zurückgegangen. 2005 haben die Gesamttodesfälle durch Krebs, trotz der älteren und größeren US Population, abgenommen. 2007 hat sich die Rückgangsrate sogar verdoppelt. Während die Hälfte dieses Rückgangs auf Prävention und frühe Diagnose zurückzuführen ist, ist die andere Hälfte hauptsächlich auf die Fortschritte von Krebsbehandlungen beziehungsweise auf die Einbeziehung von Chemotherapie in den meisten Behandlungsprogrammen zurückzuführen. [11]

Aktuell werden mehrere Ansätze verfolgt, um die Wirksamkeit der Chemotherapie zu erhöhen und deren Nebenwirkungen zu reduzieren. Dazu gehören:

- Neue Wirkstoffe, neue Wirkstoffkombinationen und neue Liberationstechniken.
 - Neuartige Ansätze, um Wirkstoffe spezifischer für Krebszellen zu machen (wie Liposomal- und monoklonale Antikörpertherapie) und die Nebenwirkungen zu verringern.
 - Wirkstoffe, um Nebenwirkungen zu reduzieren, wie koloniestimulierende Faktoren, chemoprotektive Wirkstoffe (wie **Dexrazoxan** und **Amifostin**) und Antiemetika.
 - Substanzen, mit denen multiple Wirkstoffresistenzen überwunden werden können.
- Liposomaltherapie ist eine neue Technik, bei der Wirkstoffe in Liposomen (künstliche Fettglobuli) eingeschlossen werden. Die Liposome (Fettüberzüge) helfen, Krebszellen selektiver zu durchdringen und verringern mögliche Nebenwirkungen (wie Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen). Beispiele liposomaler Wirkstoffe sind **Doxil** (die verkapselte Form von **Doxorubicin**) und **DaunoXome®** (die eingekapselte Form von **Daunorubicin**). [5]

1.12.5. Krebsbehandlung durch Immunotherapie

Ein besseres Verständnis der Biologie der Krebszellen hat zur Entwicklung von biologischen Wirkstoffen geführt, die einige der natürlichen Signalstoffe nachahmen, mit denen der Körper Wachstum kontrolliert. Klinische Studien haben gezeigt, dass diese Art der Krebsbehandlung, *biological response modifier (BRM) Therapie*, biologische Therapie oder auch Immunotherapie genannt, bei einer Reihe von Krebsarten wirksam ist. Einige dieser biologischen Wirkstoffe, die ganz natürlich im Körper vorkommen, können nun im Labor hergestellt werden. Beispiele sind Interferone, Interleukine und andere Zytokine. Diese Wirkstoffe verabreicht man Patienten, um die natürliche Immunreaktion nachzuahmen oder zu beeinflussen, entweder über einen direkten Einfluss auf das Krebszellenwachstum oder indirekt durch die Unterstützung gesunder Zellen bei der Krebsbekämpfung. Eine der spannendsten Anwendungen der biologischen Therapie entstand durch die Identifikation bestimmter Antigene und durch den Einsatz von Antikörpern gegen diese Ziele. Diese Methode wurde zuerst genutzt, um Tumore für die Diagnose zu entdecken, und neuerdings auch um Krebszellen anzugreifen. Wissenschaftler können nun mit Methoden aus den 1970er Jahren monoklonale Antikörper, die spezifisch an Oberflächenproteinen von Krebszellen binden, in großen Mengen herstellen. Verbesserungen dieser Methoden durch den Einsatz rekombinanter DNA Technologie haben die Wirksamkeit erhöht und die Nebenwirkungen vermindert. Die ersten therapeutischen monoklonalen Antikörper, **Rituximab** (Rituxan) und **Trastuzumab** (Herceptin) wurden in den späten 1990er Jahren für den Einsatz gegen Lymphknotenkrebs und Brustkrebs zugelassen. Seitdem vergrößert sich die Palette an monoklonalen Antikörpern gegen diverse Krebsarten jährlich. Ein aktueller, überaus innovativer Ansatz zur Therapie des malignen Melanoms stellt **Ipilimumab** (Yervoy) dar. Dieses blockiert das Oberflächenprotein CTLA-4 von T-Zellen und löst dadurch eine massive Immunstimulation aus, denen vorwiegend die Krebszellen zum Opfer fallen. Weiters untersucht man auch Impfstoffe, die die Immunantwort des Körpers auf Krebszellen erhöhen. So wurden zum Beispiel 2009 in einer Studie über die Behandlung von Lymphknotenkrebs personalisierte Impfstoffe aus dem Tumorgewebe jedes Patienten untersucht. Ermutigende Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die den Impfstoff erhielten, länger lebten als die, die ihn nicht erhielten. [5]

1.12.6. Wenn nur mehr die Stammzelle überlebt

Mit dem letzten Beispiel soll übergeleitet werden, auf die Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie mittels CD-20-Antikörper. **Rituximab** (MabThera, Rituxan), **Ofatumumab** (Arzerra, HuMax-CD20), **Obinutuzumab** (Gazyvaro) binden an dieses Oberflächenprotein, das sowohl auf normalen als auch malignen B-Zellen vorkommt und lösen in der Folge deren Zerstörung durch Immunstimulierung und/oder direkten Zelltod aus. Lediglich die Blutstammzellen im Knochenmark exprimieren dieses Protein nicht und können wieder eine normale B-Zell-Kultur aufbauen. Mit Hilfe dieser monoklonalen Antikörper, die in diversen Kombinationsschemata eingesetzt werden, sowie dem CD-52-Antikörper **Alemtuzumab** (Mab Campath) und den Kinasehemmern **Ibrutinib** (Imbruvica) **Idelalisib** (Zydelig) gelang es, die Überlebenszeit bei dieser Erkrankung auf vormals ungeahnte Weise zu verlängern.

1.13 Die 5-Jahres-Überlebensrate

Der Begriff „**Überlebensrate**“ stammt aus der Epidemiologie und widerspiegelt die Wahrscheinlichkeit, ab Diagnosestellung eine bestimmte Zeitspanne zu überleben und erlaubt daher eine rational fundierte Prognose. [13] Damit ist der Begriff indirekt auch ein Indikator für die Qualität der Versorgung. Die Überlebensrate kann auf verschiedene Arten ausgedrückt werden und so gibt es auch für ihre Berechnung mehrere Methoden. Die Überlebensrate ist das Verhältnis zwischen der Anzahl Todesfälle in einem bestimmten Zeitraum (ein Jahr, fünf Jahre...) und den unter einer bestimmten Krankheit leidenden Personen. [14] Den Begriff Überlebensrate unterteilt man in die absolute und relative Überlebensrate. Während die **absolute Überlebensrate** den Anteil der Tumorpatienten angibt, die nach einer vorher definierten Zeitspanne noch leben (Inzidenz und absolute Überlebensrate lassen somit auch einen Schluss auf die Prävalenz einer Krankheit in einer definierten Bevölkerung zu), ist die **relative Überlebensrate** die Folge der Relation des Überlebens der Tumorpatienten im Vergleich zum Überleben von Menschen der allgemeinen Bevölkerung. Letzteres kann leicht mittels Sterbetafeln bestimmt werden. Die absolute Überlebensrate stellt somit einen Bezug zu Inzidenz und Prävalenz her. [13]

Die **5-Jahres-Überlebensrate** bezieht sich auf die Krebspatienten, die fünf Jahre nach der Krankheitsdiagnose noch nicht verstorben sind. Klarerweise hängt in der Onkologie die 5-Jahres-Überlebensrate stark vom Typus der Krebserkrankung ab, wobei die prognostische Aussagekraft dieses Wertes vielfach auch problematisch gesehen wird, da er letztlich nicht alle Faktoren ausreichend berücksichtigen kann. Relevant für eine Bewertung des Krankheitsverlaufs wäre der Zeitpunkt des erstmaligen Ausbruchs der Krankheit im Verhältnis zum Zeitpunkt der erstmaligen Diagnostizierung der Erkrankung. Der Zeitpunkt der Diagnose, also ob sie beispielweise in der Anfangs- oder Endphase der Erkrankung auftritt, hat klarerweise einen hohen Einfluss auf die genannte Aussage. Ebenfalls offen bleibt, wie viele KrebspatientInnen nach Ablauf der 5-Jahres-Überlebensrate und in welchem Zeitraum danach sterben/überleben. [15]

Mit der oben beschriebenen Entwicklung wurde ein Bogen geschlagen, der den Weg von den ersten Krebstherapeutika zu allerneuesten Entwicklungen nachvollziehbar macht. Auch wenn noch viele Fragen offen sind und für eine Reihe von Krebsarten nach wie vor unbefriedigende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, hat sich für Personen mit der Diagnose Krebs die 5-Jahres-Überlebenszeit in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. In den 1970er Jahren überlebte nur etwa eine von zwei mit Krebs diagnostizierten Personen länger als fünf Jahre, während man derzeit von zwei Überlebenden bei drei Krebsdiagnosen ausgeht. Aktuelle Zahlen betreffend die 5-Jahres-Überlebensrate bei einigen ausgewählten Krebsarten sollen zeigen, dass Krebs nicht á priori eine „Todesdiagnose“ darstellt:

Krebs bei Kindern	83 %
Darmkrebs	53-63%
Kehlkopfkrebs	58-70%
Mammakarzinom	83-87 %
Gebärmutterhalskrebs	63-71 %
Prostatakrebs	83-94 %
Hodenkrebs	95 %
Schilddrüsenkrebs	90 (weibl.); 80 % (männl.)

1.14 Der Zellzyklus mit den Angriffspunkten der jeweiligen Zytostatika-Einteilung nach Wirkungsmechanismen

Im Folgenden soll eine Übersicht der Zytostatika, eingeteilt nach deren Wirkungsmechanismen gegeben werden:

- 1) Schädigung der DNA
 - i) Kovalente Bindung an die DNA (Alkylantien)
 - ii) Interkalation
 - iii) Topoisomerase-Hemmung
- 2) Interferenz bzw. Hemmung der Synthese von DNA-Bausteinen
 - i) Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase
 - ii) Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase
- 3) Einschleusung falscher DNA-Bausteine
 - i) Purin-Antimetabolite
 - ii) Pyrimidin-Antimetabolite
- 4) Interferenz mit Mikrotubuli (Mitosespindel)
 - i) Hemmung der Tubulin-Polymerisation
 - ii) Bildung anormaler Mikrotubuli und Hemmung der Depolymerisation
- 5) Gezielter wirkende zytostatische Wirkstoffe richten sich gegen tumorbezogene Besonderheiten
 - i) Ausnutzung abnormer Zellfunktionen
 - ii) Antikörper gegen Neoplasie-charakteristische Proteine
 - iii) Beeinflussung körpereigener Steuerungswege [16]

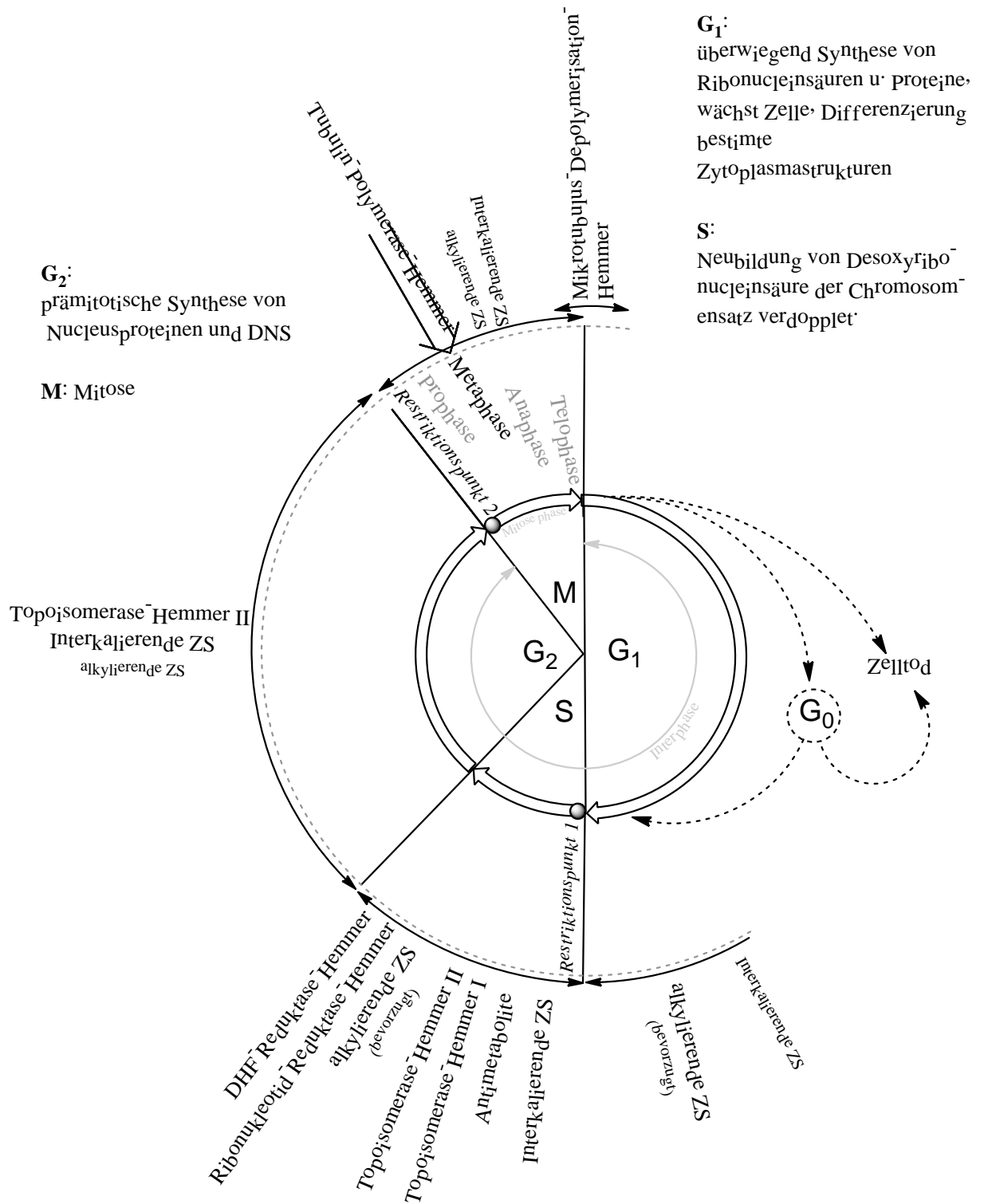


Abbildung 4: Zellzyklus mit den Angriffsbereichen der Zytostatika

1.14.1. Schädigung der DNA

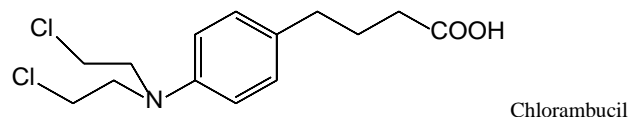
1.14.1.1. Kovalente Bindung an die DNA

Das Wirkungsprinzip der Alkylantien beruht auf der intrazellulären Bildung hochreaktiver, intermediärer Metaboliten, die eine große Affinität zu freien Elektronenpaaren chemischer Verbindungen aufweisen und mit diesen unter Ausbildung einer kovalenten Bindung (Alkylierung) reagieren. [6] Alkylierende Substanzen sind chemisch hochreaktiv und übertragen Alkyl-Reste auf körpereigene Strukturen, bevorzugt auf den Guanin-Teil der DNA und lösen eine Reihe von DNA-Veränderungen aus. Dadurch werden die Nukleinsäure-Reduplikation und in der Folge die Zellteilung beeinträchtigt. [7]

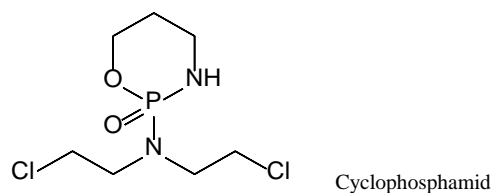
Aus dieser Veränderung der DNA ergeben sich aber auch die kanzerogenen und teratogenen Nebenwirkungen. Die alkylierenden Molekülteile sind Chlorethyl-Reste (in der sog. Lost-Verbindung), labile Methylreste oder unter Spannung stehende Aziridinium-Ionen. Entsteht ein Aziridinium-Ion, so reagiert es mit nucleophilen Zentren der DNA (meistens mit der 7-Position des Guanin und den 1-Position des Adenins und Cytosins). Durch Verringerung der Basizität des Stickstoffs so sinkt die alkylierende Reaktivität [17]. Die Wirkung ist zyklusspezifisch (bevorzugt späte G1- und S-Phase). [6]

Beispiele für zytostatisch wirkende Alkylantien [17]:

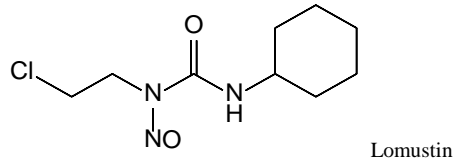
- **Chlorambucil** und das nahe Verwandte **Melphalan**,



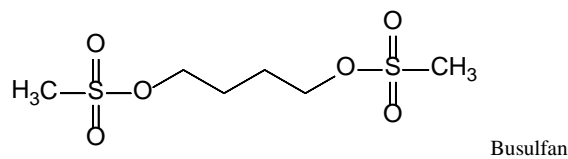
- **Cyclophosphamid** und seine Analoga **Ifosfamid** und **Trofosfamid**



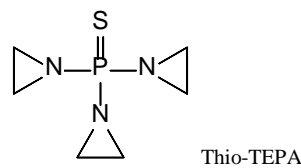
- Die Harnstoff-Lost-Verbindungen **Lomustin**, **Carmustin** und **Nimustin**



- **Busulfan**, eine Verbindung mit labilen Methylgruppen



- **Thio-TEPA** enthält drei Aziridinringe



- **Temozolomid** ist ein Triazin, das bei physiologischem pH-Wert spontan hydrolysiert, decarboxyliert und nach einem weiteren Zwischenschritt ein Methyl diazonium-Ion freisetzt, das seinerseits DNA-Addukte mit guaninreichen DNA-Sequenzen bildet. [7]

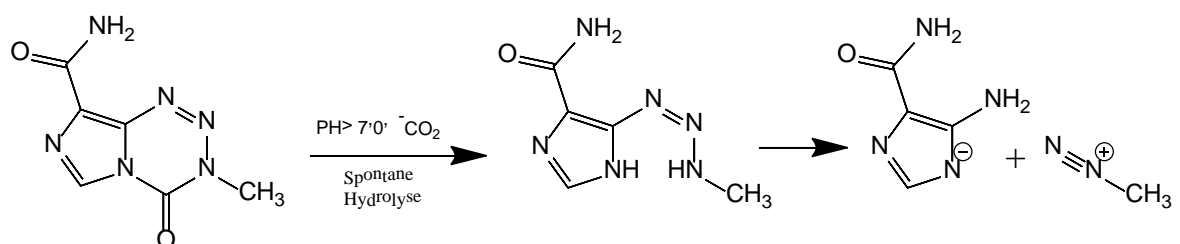
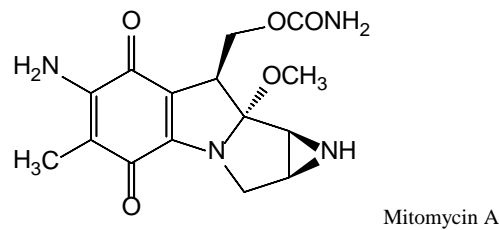


Abbildung 5: Verhalten von Temozolomid bei physiolog. pH-Wert [7]

- Das Antibiotikum **Mitomycin A** enthält zusätzlich zum Aziridinring eine p-Benzoquinon- sowie Urethangruppe als weitere potentiell zytotoxisch wirksame Strukturelemente.



Allerdings ist das Molekül sogar im sauren Milieu chemisch stabil und wird erst durch enzymatische Reduktion der Chinonstruktur und anschließende Abspaltung der Methoxygruppe bioaktiviert. Als Wirkungsmechanismus findet man daher, wie bei allen bifunktionellen Zytostatika, neben der DNA-Alkylierung auch die Kettenvernetzung. [17]

Zytostatische Platin-Verbindungen:

Cisplatin hat einen planaren Bau, wobei an das zweiwertige Platin koordinativ einerseits zwei Amino-Gruppen (cis-Diamin) und andererseits zwei Chlor-Atome gebunden sind. Ähnlich wie bei den alkylierenden Zytostatika bildet sich eine cis-Platin-Brücke zwischen oder innerhalb der DNA-Moleküle aus. Es werden beide Chloratome durch H₂O-Moleküle ersetzt. Dies geschieht besonders intrazellulär, weil hier die Chloridionenkonzentration niedriger ist als extrazellulär. Im nun 2fach positiv geladenen Komplex (elektrophiler Aquo-Komplex) bindet sich das reaktive Platin unter Mitnahme der beiden NH₂-Gruppen an Nucleinsäure-Untereinheiten, was schließlich zum zytostatischen Effekt führt.

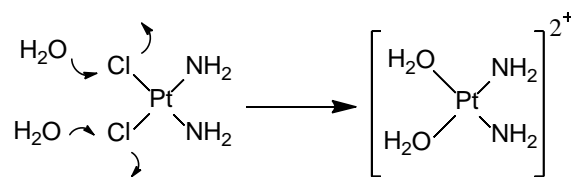


Abbildung 6: Intrazelluläres Cisplatin Verhalten

In der DNA reagiert hauptsächlich Guanin an N-7, und es bilden sich Verknüpfungen zwischen benachbarten DNA-Strängen (interstrand cross linking), zwischen DNA und Proteinen, vor allem aber zwischen benachbarten Guanin-Resten innerhalb eines DNA-Stranges (intrastrand cross linking) aus. Die Ausbildung von „cross links“ hemmt die Zellteilung und wirkt sich vor allem in der S-Phase aus. [10]

Carboplatin hat einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Cisplatin, allerdings scheint die Aktivierung der Moleküle der geringeren Reaktivität langsamer abzulaufen. Diese Verbindung besitzt eine deutlich reduzierte Nephro- und Ototoxizität als Cisplatin. [7]

Oxaliplatin wird wie Cisplatin und Carboplatin durch den Ersatz von Moleküleinheiten durch H_2O bioaktiviert. Im Unterschied zu Cisplatin trägt Oxaliplatin anstelle von NH_3 -Gruppen eine Diaminocyclohexan-Gruppe. [7]

1.14.1.2. Interkalierende Zytostatika

Viele dieser Substanzen werden von Streptomyces- oder Actinomyces-Arten gebildet, wie Actinomycine und Anthracyclin-Derivate. Die sich bildenden Komplexe sind oft sehr stabil und werden zusätzlich durch ionische Wechselwirkungen, durch eine positiv geladene Gruppe am Interkalator und das negativ geladene Phosphatrückgrat stabilisiert. [18] Der Wirkungsmechanismus beruht darauf, dass das in der Regel 3- bis 4-gliedrige planare Ringsystem nach Einlagerung in die DNA-Stränge Strangbrüche auslöst. Zudem kann auch noch eine Wechselwirkung mit der Topoisomerase II eine wichtige Rolle spielen. [16]

Die genannten Substanzklassen wirken v. a. auf Zellen in der S- oder G2-Phase, jedoch können die Substanzen grundsätzlich in allen Stadien des Zellzyklus wirksam sein. [16]

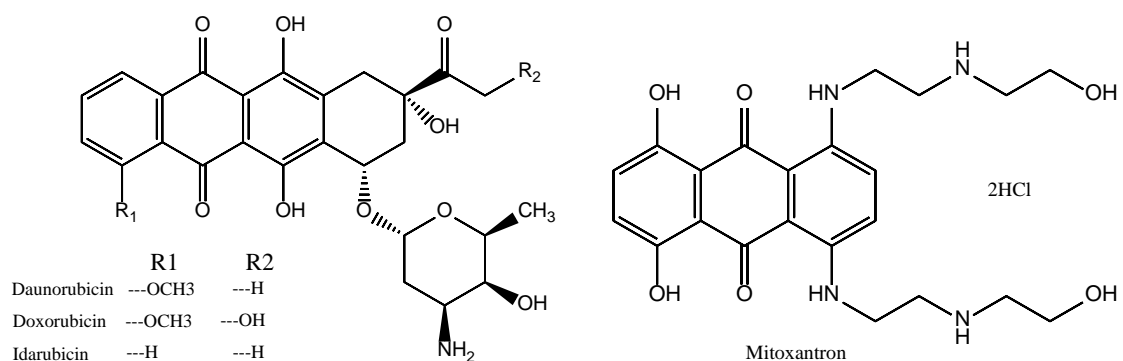


Abbildung 7: Anthracyclin-Derivate

Aus der Gruppe der **Actinomycine** wird **Dactinomycin** therapeutisch verwendet.

Anthracycline sind eine Gruppe von Antibiotika zu dem **Daunorubicin** und **Doxorubicin** gehören. Deren größter Nachteil ist die Kardiotoxizität, vor allem die

kumulative Kardiotoxizität erweist sich als schwerer Therapienachteil. Akut können Herzrhythmusstörungen auftreten, später dann eine Digitalis-resistente Myokardinsuffizienz. Versuche zu weniger kardiotoxischen Verbindungen zu gelangen, führten zu **Epirubicin**, **Idarubicin**, und **Mitoxantron**, konnten aber diese Problematik auch nicht befriedigend lösen. [16]

Der Eisenchelator **Dexrazoxan** soll den kardiotoxischen Effekten der Anthracycline vorbeugen. Seine Wirkung scheint darauf zu beruhen, dass der Chelator im Inneren der Herzzellen Fe^{3+} -Ionen abfängt. [7] Dadurch soll die Bildung freier Sauerstoffradikale durch Anthracycline entscheidend reduziert werden. [19]

Um die kardiotoxische Nebenwirkung zu minimieren wurden viele strukturelle Veränderungen an Mitoxantron versucht. So wurde auf Grund der Vermutung, dass vor allem 5,8-Dihydroxy-Substitution für Kardiomyopathie verantwortlich ist, diesem Ring besondere Aufmerksamkeit zuteil. Versuche, den 5,8-dihydroxysubstituierten Phenylring u.a. durch einen Pyridinring zu ersetzen brachten tatsächlich hinsichtlich der kardiotoxischen Nebenwirkungsproblematik einen wesentlichen Vorteil und führten zur Entwicklung von **Pixantron** (Pixuvri). [20] [21]

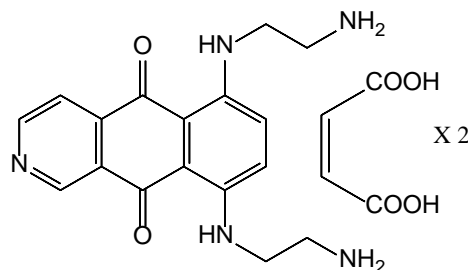


Abbildung 8: Pixantron-Dimaleat

Anders als die Anthracycline, wie Doxorubicin, und Anthracendione ist Pixantron nur ein schwacher Topoisomerase-II-Hemmstoff, bildet stabile DNA-Addukte und induziert Doppelstrangbrüche. [22]

Bleomycin ist ein Gemisch von basischen Glykopeptiden, das mit Fe^{2+} und mit noch höherer Affinität Cu^{2+} -Chelate bildet. In Anwesenheit von Sauerstoff und einem Reduktionsmittel, werden die Metallkomplexe aktiviert und verhalten sich wie mischfunktionelle Oxygenasen. Es werden Sauerstoffradikalanionen erzeugt, die für die Erzeugung von Strangbrüchen, Translokationen und DNA-Fragmenten verantwortlich gemacht werden. [10]

Amsacrin ist ein planares Anilino-acridin-Derivat

Trabectedin ist ebenfalls ein DNA-Interkalator und wird synthetisch hergestellt.

1.14.1.3. Topoisomerase-Hemmung

Hemmstoffe der Topoisomerase II

Phasenspezifische Wirkung (S- und G2-Phase) [6]

Etoposid und **Teniposid** (wie Etoposid, hat aber im glykosidischen Teil es statt einer Methylgruppe einen Thiophenring) sind mit glykosidisch verknüpften Substituenten versehene Derivate von Podophyllotoxin. Dieser Naturstoff stammt aus der Alraune und ist ein Mitosehemmstoff. Die zytostatische Wirkung der beiden Derivate beruht jedoch nicht auf einer Schädigung der Mitosespindel, sondern der Hemmung der Topoisomerase II, welche beide DNA-Stränge spaltet, umlagert und wieder verschließt. Da die Wiederverknüpfung gehemmt wird, bleiben Strangbrüche zurück. Peroxidasen aktivieren die genannten Moleküle zu Phenoxyradikalen, es werden aber nach oxidativer Demethylierung auch o-Chinone, über die reaktionsfähiger Sauerstoff gebildet werden kann, gebildet. [7] [10]

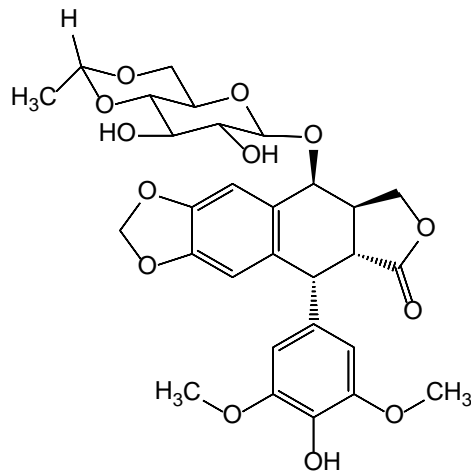


Abbildung 9: Etoposid

Hemmstoffe der Topoisomerase I

Phasenspezifische Wirkung (S-Phase) [6]

Topotecan ist ein semisynthetisches Derivat des Alkaloids Camptothecin aus den Früchten des chinesischen Baumes *Camptotheca acuminata*. Topotecan ist weniger toxisch und besser wasserlöslich als die Muttersubstanz. Es hemmt Topoisomerase I, welche nur einen der beiden Stränge der DNA-Doppelhelix spaltet (nicht beide wie bei der Topoisomerase II) und bei der Umlagerung wieder zusammenfügt. Topotecan lässt die Spaltung zu, unterbindet aber das Zusammenfügen, so dass Strangbrüche manifest bleiben. [16]

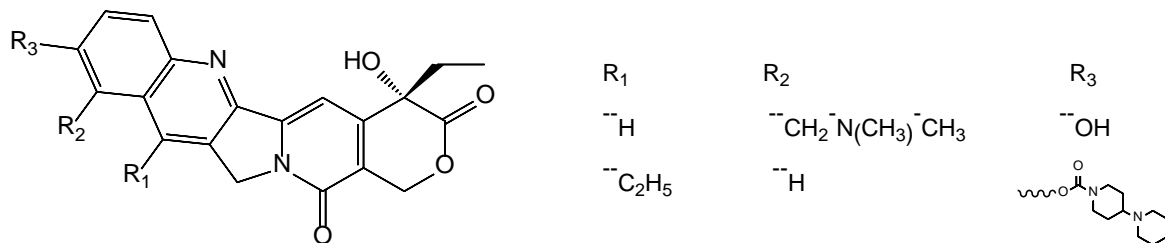


Abbildung 10: Topotecan und Irinotecan

Irinotecan ist ein weiteres Camptothecin-Derivat, das ähnlich wie Topotecan wirkt. [16] Die Blockade der Dissoziation der Topoisomerasen von der DNA führt dazu, dass stabilisierte Komplex aus Topoisomerase und DNA Strangbrüche hervorrufen und deswegen der Replikationsprozess abgebrochen wird und die Zelle abstirbt. In vielen Tumoren ist die Aktivität der Topoisomerasen erhöht, so dass Topoisomerase-Hemmer eine gewisse Tumorselektivität besitzen. Negativ ist, dass insbesondere Hemmstoffe der Topoisomerase II die Entwicklung von Zweitumoren und Zweitleukämien begünstigen. [7]

1.14.2. Interferenz mit der DNA-Synthese

1.14.2.1. Hemmung der Synthese von DNA-Baustein

Phasenspezifische Wirkung (S-Phase) [6]

- Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase

Methotrexat ist ein falsches Substrat für die Enzym Dihydrofolsäure-Reduktase und hat eine 10⁵mal höhere Affinität zur Dihydrofolat-Reduktase als das natürliche Substrat Dihydrofolsäure. Dieses Enzym ist am Bau der Tetrahydrofolsäure beteiligt, die

wiederum für die Bildung von Purinkörpern und Thymidin notwendig ist. Es lagert sich an die Dihydrofolsäure-Reduktase an und hemmt damit die Proliferation von Zellen. Außerdem hemmt Methotrexat direkt Enzyme für die Synthese von Purinen und Tymidin.

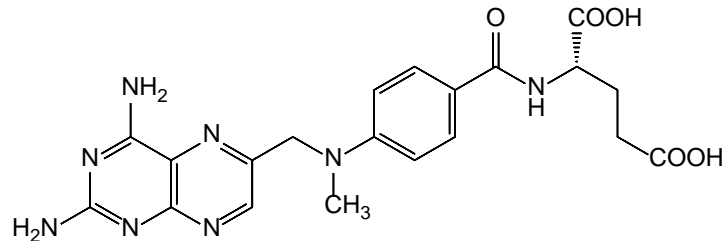


Abbildung 11: Methotrexat

Problematisch ist eine Methotrexatresistenz, die sich auf mehreren Wegen entwickeln kann: Verminderte Aufnahme in die Zelle, vermehrte Bildung der Dihydrofolatreduktase oder die Synthese einer anderen Dihydrofolatreduktase mit geringerer Affinität für Methotrexat. [16] [10]

Pemetrexed ist strukturell mit Methotrexat verwandt und ähnelt diesem auch in seiner Wirkung. [16]

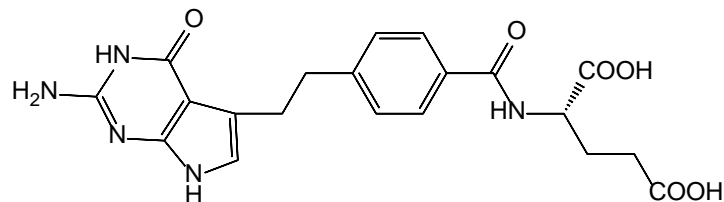
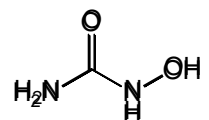


Abbildung 12: Pemetrexed

1.14.2.2. Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase

Hydroxycarbamid ist eine schon lang bekannte zytostatische Verbindung, die die Umwandlung der Ribonukleotide in Desoxyribonukleotide hemmt. [16] (Blockierung den Übergang von G1- in die S-Phase) [6]



1.14.3. Einschleusung falscher DNA-Bausteine

In dieser Gruppe werden Abwandlungsprodukte natürlicher Stoffe zusammengefasst, die aufgrund ihrer Affinität zu Enzymen der Biosynthese von Nukleinsäurebasen wirken. Sie wirken vor allem in der S-Phase, weil dort ein besonderer Bedarf an Nukleotiden für die DNA-Synthese besteht. [10]

Phasenspezifische Wirkung (S-Phase, Ausnahme Fluorouracil) [6]

1.14.3.1. Purin-Antimetabolite

Bei **6-Mercaptopurin** und **Thioguanin** handelt es sich um Prodrugs, die nach Verknüpfung mit Desoxyribose und anschließender Phosphorylierung in die eigentlichen Wirkstoffe umgewandelt werden. Sie haben daher die Funktion fremder Nukleobasen, die in die DNA- und RNA-Synthese eingeschleust werden.

Azathioprin ist eine Vorstufe, aus der in der Leber 6-Mercaptopurin entsteht. [16]

Fludarabin ist ein modifiziertes Nukleosid mit Fluor-substituiertem Adenin und Zucker Arabinosen

Nelarabin und **Clofarabin** weisen im Basen- und Zuckerteil Modifikationen auf

Cladribin enthält ein chlosubstituiertes Adenin

Pentostatin ist ein Antimetabolit mit „falscher Purinbase“, der von *Streptomyces antibioticus* stammt. Er hemmt die Adenosinaminase, welche Adenosin und Desoxy-Adenosin in das entsprechende Inosinnukleotid umwandelt. Es kommt zu Hemmung der Synthese der DNA sowie der RNA und außerdem zu Einbau des Pentostatintriphosphats in die DNA. [16]

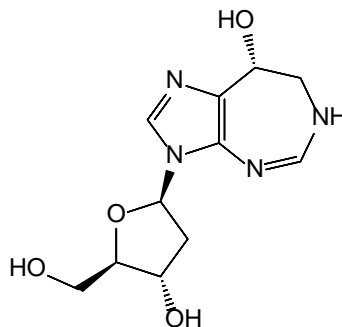


Abbildung 13: **Pentostatin**

1.14.3.2. Pyrimidin- Antimetabolite

Cytrarabin ist ein Cytosin, das statt mit Ribose mit Arabinose verknüpft ist.

Gemcitabin enthält als Base ebenfalls Cytosin, als abnormen Zucker aber eine fluor-substituierte Desoxyribose. Es wird durch Phosphorylierung aktiviert. Das Diphosphat hemmt die Ribonukleotidreduktase, besonders betroffen ist die Bildung von Desoxycytidin. Das Triphosphat von Gemcitabin kann in die DNA eingebaut werden. Danach wird der DNA-Strang noch um ein weiteres Nukleotid verlängert, anschließend bricht die DNA-Synthese ab. Diese Form des Kettenabbruchs verhindert die Reparatur des Schadens durch Exonukleasen.

5-Fluorouracil zeigt im Organismus erst nach Verknüpfung mit Ribose bzw. Desoxyribose und anschließender Phosphorylierung Wirksamkeit.

Capecitabin und **Tegafur** sind peroral wirksame Analoga von Fluorouracil.

Capecitabin enthält abgewandeltes Cytosin und einen abnormen Zucker.

Tegafur wird nach peroraler Zufuhr in der Leber zu Fluorouracil umgewandelt. Es wird in fixer Kombination mit Uracil verabreicht, das die enzymatische Inaktivierung von Fluorouracil in der Leber hemmt und einen länger anhaltenden Wirkspiegel gewährleistet.

Azacitidin enthält einen verfremdeten Pyrimidinkörper, aber eine korrekte Ribose. [16]

Decitabin wirkt wie Azacitidin und enthält als Zucker eine Desoxyribose.

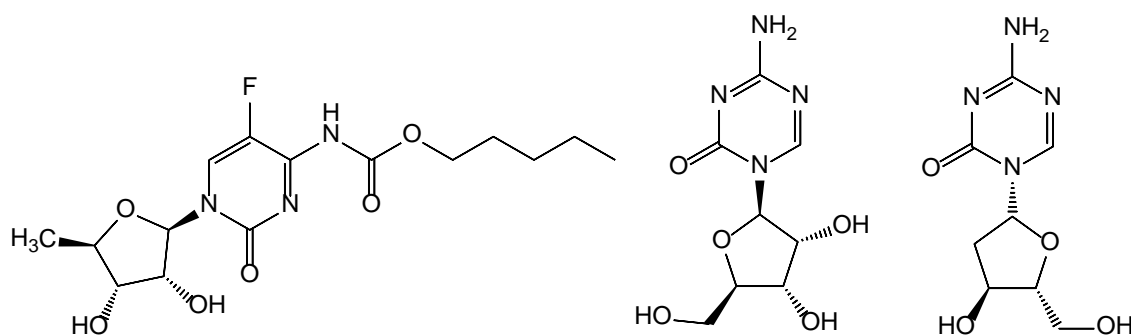


Abbildung 14: Capecitabin, Azacitidin und Decitabin

1.14.4. Interferenz mit Mikrotubuli (Mitosespindel)

Mikrotubuli stellen röhrenförmig aggregierte Proteine dar, wobei man zwischen α - und β -Tubulin unterscheidet. Die Mikrotubuli zeigen durch Anlagerung von Tubulinuntereinheiten ein ungerichtetes Wachstum, das von den Polen der Mitosespindel und von den Chromosomen ihren Ausgang nimmt. Es verbleiben aber letztlich nur jene Mikrotubuli, die Kontakt mit einer Zielstruktur erlangen, alle anderen werden abgebaut. Die Abbauprodukte werden allerdings für den Aufbau neuer Mikrotubuli „recycelt“. Hemmt man also die Desintegration von Mikrotubuli, kommt es zu einer massiven Interferenz beim Aufbau der Mitosespindel. [16]

1.14.4.1. Hemmung der Tubulin-Polymerisation

Phasenspezifische Wirkung (Metaphase der Mitose)

Colchicin ist ein Alkaloid der Herbstzeitlosen, das seit langem gegen die akuten Anfälle von Gicht mit Erfolg verwendet wird. Darüber hinaus beeinflusst Colchicin die Zellteilungsvorgänge. Es arretiert die Mitosen in der Metaphase, so dass besonders in Geweben mit schneller Zellteilung histologisch zahlreiche Spindeln in diesem Stadium sichtbar gemacht werden können. [16]

Vinca-Alkaloide, aus *Vinca rosea*, einer Immergrün-Art, werden zwei miteinander verwandte Alkaloide gewonnen: Vinblastin und Vincristin. Vindesin, Vinorelbin und Vinflunin sind semisynthetisch hergestellte Vincaalkaloide. [16]

1.14.4.2. Hemmung der Mikrotubulus-Depolymerisation

Eribulin Mesylat ist ein strukturell vereinfachtes synthetisches Analogon des natürlich in *Halichondria okadai* vorkommenden Halichondrin B. Eribulin ist ein Nicht-Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik und dieses Zytostatikum wird in der Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingesetzt. [23] Eribulin unterscheidet sich von bekannten Mikrotubuli-Inhibitoren wie Taxanen und Vinca-Alkaloiden durch die Bindungsstelle an den Mikrotubuli; zudem hat es keinen Einfluss auf deren Verkürzung. Dies erklärt die Wirksamkeit des neuen

Zytostatikums in taxanresistenten Tumorzelllinien mit bestimmten Tubulinmutationen. [24]

Paclitaxel besitzt eine sehr komplexe Struktur und ist ein Inhaltsstoff der Rinde der pazifischen Eibe. Die Gewinnung erfolgt heute auf partialsynthetischem Wege aus den Inhaltsstoffen anderer Eibenarten.

Paclitaxel lagert sich an die β -Tubulinuntereinheiten der Mikrotubuli an, auf diese Weise hemmt es deren Polymerisation und führt zur Bildung atypischer Mikrotubuli. Daraus resultiert eine Mitosehemmung.

Docetaxel gehört ebenfalls zur Gruppe der Taxane und ist strukturell sowie hinsichtlich seiner Wirkungsweise analog zu Paclitaxel. [16]

Cabazitaxel gehört auch zur Gruppe der Taxane. Die Gewinnung erfolgt halbsynthetisch aus dem Naturstoff 10-Deacetylbaaccatin III, der aus den Nadeln von Eiben gewonnen werden kann. Cabazitaxel wird u.a. zur Behandlung des hormonrefraktären metastasierenden Prostatakarzinoms eingesetzt. [25] [26]

1.14.5. Gezielter wirkende zytostatische Wirkstoffe

Gezielter wirkende zytostatische Wirkstoffe richten sich gegen tumorbezogene Besonderheiten. Chromosomale Veränderungen können zu abnormen Enzymen führen, Rezeptoren für einen Wachstumsfaktor können zu überexprimiert sein, das Tumorstadium kann durch ein Hormon besonders stimuliert sein; solide Tumoren benötigen das Einwachsen neuer Blutgefäße und/oder der Verlust einer Stoffwechselleistung zieht eine besondere Abhängigkeit von einem extrazellulären Nährstoffangebot nach sich. [16]

1.14.5.1. Nutzung Tumor-spezifischer abnormer Zellfunktionen

Kinase-Inhibitoren

Durch molekularbiologische Untersuchungen konnte eine Reihe tumorspezifischer Signaltransduktionskaskaden, an denen Kinasen maßgeblich beteiligt sind, identifiziert werden. Hieraus ergaben (und ergeben) sich nicht zuletzt auch in Kombination mit konventionellen Zytostatika vollkommen neue Therapieansätze. [7]

Kinasen katalysieren die Phosphorylierung von Proteinen und steuern so deren Funktion. Über diesen Mechanismus werden kaskadenartig intrazelluläre Signaltransduktionswege kontrolliert, die letztlich in eine Zellteilung münden.

In die Zytoplasmamembran eingelagert finden sich Rezeptortyrosinkinasen, die auf ihrer extrazellulären Seite von bestimmten Wachstumsfaktoren besetzt werden und daraufhin auf ihrer zytosolischen Seite die Kinaseaktivität anschalten. Infolgedessen werden Tyrosinreste der Substratproteine an ihren Hydroxygruppen mit Phosphorsäure-Resten versehen. Intrazellulär finden sich neben Tyrosinkinasen auch Serin/Threoninkinasen, welche Phosphatreste auf die Hydroxygruppen dieser beiden Aminosäuren übertragen. Kinasen besitzen eine Bindungsstelle für das zu phosphorylierende Zielprotein und eine für ATP, aus dem der Phosphorsäurerest übernommen wird. In entarteten, rasch proliferierenden Zellen sind kinaseabhängige Signalwege überaktiv. Die Hemmung dieser Kinasen bremst dementsprechend das Tumorwachstum. Die verfügbaren Kinaseinhibitoren docken typischerweise an der ATP-Bindungsstelle an, können aber durchaus eine beachtliche Substratspezifität erreichen. [16]

Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und **Ponatinib** hemmen intrazelluläre Tyrosinkinasen. Sie haben antiproliferative Eigenschaften welche auf der Hemmung der BCR-ABL-Kinase beruhen und bei chronisch myeloischer Leukämie eingesetzt werden können.

Die extrazelluläre Ligandenbindungsstelle des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor kann durch den Antikörper Cetuximab besetzt und blockiert werden. Die in das Zellinnere gerichtete Tyrosinkinasedomäne ist aber ein zweiter potenzieller Wirkungsort für Pharmaka. **Erlotinib** blockiert reversibel deren ATP-Bindungsstelle. Weitere verwandte Substanzen sind **Gefitinib, Lapatinib**. **Cabozantinib** ist ein Multikinase-Hemmer und wird zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt. **Lenvatinib** und **Vandetanib** haben ähnliche Struktur wie Cabozantinib und sie werden beim Schilddrüsenkarzinom angewendet. **Vemurafenib** und **Dabrafenib** hemmen die mutierte Serin-Threonin-Kinase BRAF V600E. Sie finden beim metastasierendem Melanom eine Anwendung. **Ibrutinib** ist ein nicht-kompetitiver (irreversibler) Hemmer der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und dies wird zur Behandlung des Mantelzelllymphoms und der chronisch lymphatischen Leukämie eingesetzt. **Idelalisib** ist ein Hemmer der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 δ und kann beim rezidivierenden folliculären Lymphom und chronisch lymphatischer B-Zell Leukämie (B-CLL) eingesetzt werden. **Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib** und sein Fluorderivate **Regorafenib** und

Axitinib besitzen antitumorale und antiangiogenetische Eigenschaften. Diese Substanzen sind Multikinasehemmer. Sorafenib wird bei Leber-, Nieren- und Schilddrüsenkarzinomen angewandt. Regorafenib kann beim metastasierten kolorektalen Karzinom und bei gastrointestinalen Stromatumoren eingesetzt werden. Axitinib wird bei Nierenzellkarzinom eingesetzt. **Ruxolitinib** hemmt die Januskinasen JAK 1 und JAK 2, die bei der Erythrozytensynthese und dem Immunsystem eine wichtige Funktion haben. Ruxolitinib findet bei Myelofibrose Anwendung. Weitere Kinasehemmer sind **Crizotinib, Bosutinib, Tofacitinib, Trametinib, Afatinib, Ceritinib, Nintedanib** und **Palbociclib**. [27] [28]

Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper gegen das HER2-Protein (ein humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor). Dieser Rezeptor wird bei etwa 30% der Fälle bei metastasierendem Mamakarzinom überexprimiert. [16]

Trastuzumab-Emtansin ist ein zytotoxisches Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das ebenfalls gegen HER2 gerichtet ist [30], während **Pertuzumab** ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper ist, der als Nachfolger für **Trastuzumab** entwickelt wurde. [31] **Panitumumab** ist ein vollständig humaner Antikörper gegen HER1. **Bevacizumab** ist ein humanisierter IgG-Antikörper, der den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) besetzt und inaktiviert. Dieser Wachstumsfaktor wird in soliden Tumoren freigesetzt und fördert die Gefäßeinsprossung im Malignom. Wird dieser Vorgang gehemmt, wächst das Malignom langsamer. [16] **Ramucirumab** bindet an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (VEGFR-2) und wodurch die Angiogenese und das Zellwachstum der Endothelzellen gehemmt wird. [32] **Cetuximab** ist ein rekombinanter chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, er wirkt antineoplastisch und bindet an die extrazelluläre Domäne, wodurch die Bindung von EGFR blockiert wird. [33] **Obinutuzumab** und **Ofatumumab** binden an das B-Lymphozyten-Antigen CD20. [34]

Weitere Antikörper dieser Klasse sind **Alemtuzumab, Rituximab** und **Catumaxomab**. [16]

Kinase-Inhibitoren in chronologischen Reihenfolgen [29] in Abbildung 15:

01 **Imatinib**
Gleevec NOVARTIS
BCR-Abi, KIT, PDGFR
2001 May
Multiple Cancers

CN1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(cc2)Nc3ccc(cc3)N4C=NC(=C4)N5C=CC=C5

02 **Gefitinib**
Iressa AstraZeneca
EGFR
2003 May
Multiple Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

03 **Erlotinib**
Tarceva Otsuka Pharmaceuticals
EGFR
2004 Nov
Multiple Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

04 **Sorafenib**
Nexavar Bayer
VEGFR, PDGFR, C-Kit, B-Raf
2005 Dec
Multiple Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

05 **Sunitinib**
Sunit Pfizer
VEGFR, PDGFR, KIT, RET, etc.
2006 Jan
Multiple Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

06 **Dasatinib**
Sprycel Bristol-Myers Squibb
BCR-Abi, Src, etc.
2006 Jun
Multiple Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

07 **Lapatinib**
Tykerb Schering-Plough
EGFR, ErbB2
2007 Mar
Breast Cancer

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

08 **Nilotinib**
Tasigna NOVARTIS
BCR-Abi, PDGFR, KIT, etc.
2007 Oct
Chronic Myelogenous Leukemia (CML)

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

09 **Pazopanib**
Votrient GSK
VEGFR, PDGFR, FGFR, KIT
2009 Oct
Renal Cell Carcinoma, Soft Tissue Sarcoma

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

10 **Vandetanib**
Capreela AstraZeneca
VEGFR, EGFR
2011 Apr
Multiple Endocrine Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

11 **Vemurafenib**
Zelboraf Roche
B-Raf
2011 Aug
Thyroid Tumor, Melanoma

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

12 **Crizotinib**
Xalkori Pfizer
ALK, C-Met, HGF
2011 Aug
Multiple Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

13 **Ruxolitinib**
Jakafi Incyte
JAK1, JAK2
2011 Nov
Myelofibrosis, Polycythemia Vera

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

14 **Axitinib**
Inlyta Pfizer
VEGFRs, KIT, PDGFR, etc.
2012 Jan
Renal Cell Carcinoma

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

15 **Bosutinib**
Bosulif Wyeth
BCR-Abi, Src, etc.
2012 Sep
CML

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

16 **Regorafenib**
Stivarga Bayer
VEGFR, etc.
2012 Sep
Multiple Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

17 **Tofacitinib**
Xeljanz Pfizer
JAK2, JAK3, etc.
2012 Nov
Rheumatoid Arthritis

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

18 **Cabozantinib**
Cometriq Ariad
VEGFR2, C-Met
2012 Nov
Thyroid Cancer

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

19 **Ponatinib**
Iclusig ATAD
BCR-Abi
2012 Dec
CML, Acute Lymphoblastic Leukemia

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

20 **Trametinib**
Mekinist GSK
MEK1, MEK2
2013 May
Metastatic Melanoma

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

21 **Dabrafenib**
Tafinlar GSK
B-Raf
2013 May
Metastatic Melanoma

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

22 **Afatinib**
Gilear Boehringer Ingelheim
EGFR, HER2
2013 Jul
Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

23 **Ibrutinib**
Imbruvica Pharmaceuticals
BTK
2013 Nov
CLL, mantle cell Lymphoma

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

24 **Ceritinib**
Zykadia NOVARTIS
ALK, etc.
2014 Apr
NSCLC

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

25 **Idelalisib**
Zydelig GILEAD
PI3Kδ
2014 Jul
Multiple Cancers

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

26 **Nintedanib**
OFEV Boehringer Ingelheim
VEGFRs, EGFRs, PDGFRs, etc.
2014 Oct
Idiopathic Pulmonary Fibrosis

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

27 **Palbociclib**
Ibrance Pfizer
CDK4, CDK6
2015 Feb
Breast Cancer

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

28 **Lenvatinib**
Lenvima Eli Lilly
VEGFRs, PDGFR, etc.
2015 Feb
Thyroid Cancer

COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC=C45C=CC=C5

Radioaktive Isotope

^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, ist ein Radiotherapeutikum, welches mit einem Immuntherapeutikum zur Behandlung von Tumorerkrankungen kombiniert ist. Der Wirkstoff, in dem der β -Strahler **$^{90}\text{Yttrium}$** mittels eines Chelators stabil an einen anti-CD20-Antikörper (Ibritumomab) gebunden ist, wird bei therapierefraktären CD20-positiven Non-Hodgin-Lymphomen eingesetzt. [7] Ein muriner Antikörper gegen das CD20-Antigen ist kovalent verbunden mit dem Chelatbildner Tiuxetan, welche seinerseits das $^{90}\text{Yttrium}$ -Isotop trägt. Dieses Isotop sendet eine Beta-(Elektronen)Strahlung mit einer Reichweite von 5 mm aus. [16]

Radium-223 liegt im Arzneimittel als $^{223}\text{RaCl}_2$ vor und wird im Laufe von sechs Schritten zu ^{207}Pb umgewandelt. Als α -Teilchen-Emittent löst ^{223}Ra DNA-Doppelstrangbrüche in den Tumorzellen aus. Die Basis für die lokale Wirksamkeit bildet die kurze Reichweite der emittierten α -Teilchen (max. 100 Mikrometer), was auch die Nebenwirkungen reduziert. Auf Grund des Calcium-ähnlichen Verhaltens im menschlichen Organismus wird ^{223}Ra im Knochen in einem hohen Maß in den Metastasen inkorporiert. Die typische Anwendung erfolgt beim Prostatakarzinom und bei Knochenmetastasen. [35]

1.14.5.2. Beeinflussung körpereigener Steuerungswege

Hormone

Hormone und Hormonantagonisten sind keine Zytostatika im eigentlichen Sinn, sie können aber mit Erfolg bei solchen Tumoren eingesetzt werden, deren Wachstum hormonabhängig ist. Dies trifft in hohem Prozentsatz u. a. für Prostata-, Mamma- und Karzinome des Uterus zu, sofern deren Entdifferenzierung nicht zu weit fortgeschritten ist, d. h. die Tumorzellen noch Hormonrezeptoren besitzen. Bei der Behandlung dieser sexualhormonabhängigen Tumore unterscheidet man zwischen folgenden Therapieformen:

- Ablative Therapie: die Keimdrüsen werden entfernt oder ihre Hormonproduktion medikamentös ausgeschaltet.

- Additive Therapie: Hormone werden appliziert, die in den hormonellen Regelkreis eingreifen und so die endogene Hormonproduktion hemmen.
- Kompetitive Therapie: Behandlung mit Hormonantagonisten

Der Hormonentzug unterdrückt die Zellproliferation und ist für einen Teil der Tumorzellen zusätzlich das Signal, Apoptose auszulösen. [7]

Letrozol ist ein nichtsteroidaler Aromatasehemmer, der zur Behandlung von Mammakarzinomen eingesetzt werden. [36]

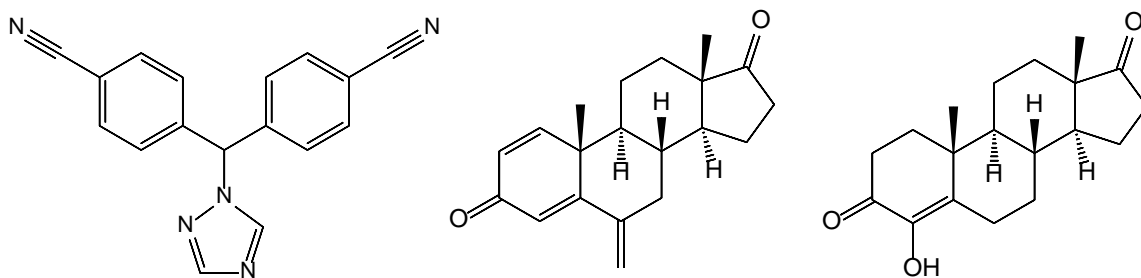


Abbildung 16: Letrozol, Exemestan und Formestan

Histrelin (wie Leuprorelin und Buserelin) ist ein synthetisches Analogon des natürlichen Gonadotropin-Releasing-Hormons (Gonadorelin, GnRH) zur Behandlung von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakrebs. [37] **Exemestan** ist ein irreversibler steroidal Aromatasehemmer. Durch die Hemmung dieses Enzyms wird der Östrogenspiegel in der Zirkulation gesenkt, wodurch den Tumorzellen weniger Hormone für das Wachstum zur Verfügung stehen. [38] **Formestan** ist ein Estrogenrezeptorantagonist zur Behandlung von fortgeschrittenem Mammkarzinom. Bei **Abarelix** handelt es sich um ein synthetisches Dekapeptid, das als Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonist (GnRH-Antagonist) zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms eingesetzt. Der Wirkmechanismus beruht auf der kompetitiven Rezeptorblockade. [39] **Degarelix** ist ebenso ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonist, welcher vom Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) abgeleitet ist und er wird wie Abarelix angewendet. [40] **Enzalutamid** findet als nicht-steroidales Antiandrogen zur medikamentösen Therapie des metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms Verwendung. Neben seiner antagonistischen Wirkung, interferiert es auch im Androgen-Rezeptor-Signalweg. [41]

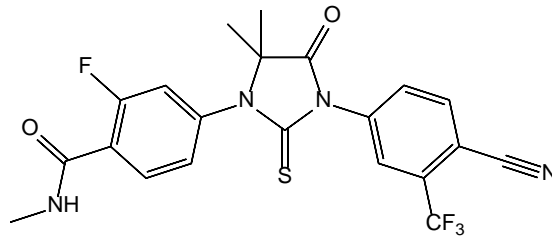


Abbildung 17: Enzalutamid

Interferone besitzen neben ihrer antiviralen Wirkung auch proliferationshemmende und immunmodulierende Effekte. Zugelassen sind inzwischen Interferon- α (2a und 2b) und Interleukin-2 (IL-2) bei bestimmten Tumorarten. [10]

Interleukine

Aldesleukin ist ein modifiziertes, rekombinantes Interleukin-2 und wird bei metastasierendem Nierenkarzinom (bei nephrektomierten Patienten) eingesetzt. [42]

1.14.6. Weitere Prinzipien

Bortezomib ist ein borhaltiges Pyridincarboxamid, das als Proteasominhibitor wirkt. Die Aufgabe der Proteasomen besteht darin:

- + fehlerhafte synthetisierte Proteine unschädlich zu machen
- + Die vorübergehend für bestimmte Abschnitte des Zellzyklus benötigten Cycline zu aktivieren
- + eine adäquate Konzentration von Proliferationsbremsen herzustellen.

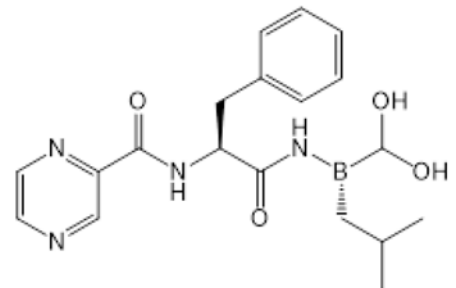


Abbildung 18: Bortezomib

Bortezomib lagert sich an die proteolytische Region des Proteasoms an und blockiert diese reversibel. Die Hemmung des Abbaus intrazellulärer Steuer- und Signalmoleküle führt zum Zelltod. [7] [16]

Lenalidomid ist ein strukturell nahe verwandtes Derivat von Thalidomid. Letzteres wurde als Schlafmittel eingesetzt und erlangte traurige Berühmtheit als Auslöser der Contergan-Affäre. Beide stehen jetzt für eine ganz andere Indikation zur Verfügung,

nämlich zur Behandlung des multiplen Myeloms. Vielfältige Wirkungen auf Zellen der Hämatopoese und auf das unspezifische und spezifische Immunsystem werden ausgelöst.

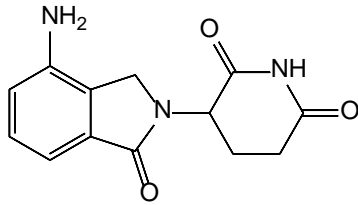


Abbildung 19: Lenalidomid

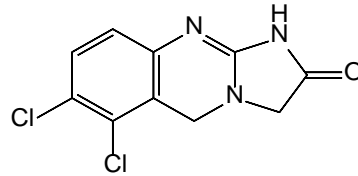


Abbildung 20: Anagrelid

Anagrelid verringert bei myeloproliferativen Erkrankungen die Thrombozytenzahl im Blut. Die Substanz hemmt die Phosphodiesterase 3, jedoch ist nicht vollständig geklärt, wie dies den therapeutischen Effekt erklären kann.

Miltefosin ist ein Alkylphosphocholin, das als ein abnormes Phosphocholinrudiment aufgefasst werden kann. Es lagert sich in den Zellmembranen ein und schädigt Membranfunktionen bzw. membranständige Enzyme. [16]

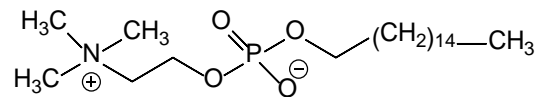


Abbildung 21: Miltefosin

Olaparib gehört zu den PARP-Inhibitoren, und findet zur Therapie des Ovarialkarzinoms Verwendung. PARP-Enzyme sind unter anderem an der DNA-Reparatur beteiligt. [43]

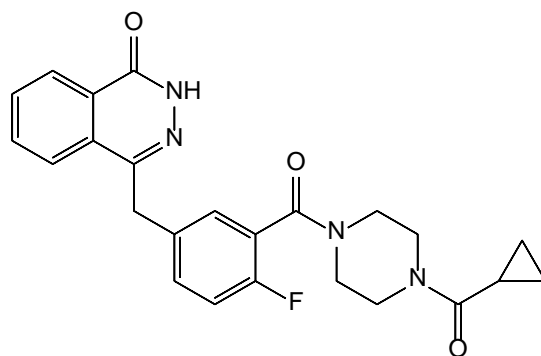


Abbildung 22: Olaparib

Tasonermin entspricht dem rekombinanten Tumor-Nekrose-Faktor- α -1a (TNF α -1a). Dies wird zur Behandlung von nichtresezierbaren Weichteilsarkomen in Kombination mit Melphalan eingesetzt. [44]

Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR (mammalian Target of Rapamycin) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. [45]

Vismodegib ist ein chloriertes Methylsulfonylbenzamid-Derivat. Die Wirkungen beruhen auf der Hemmung des Hedgehog-Signalwegs durch Bindung an das Membranprotein Smoothed. Dies führt zu einer Transkriptionshemmung von Genen, welche beim Tumorwachstum eine wichtige Rolle spielen. Vismodegib wird zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Basalkarzinom eingesetzt. [46]

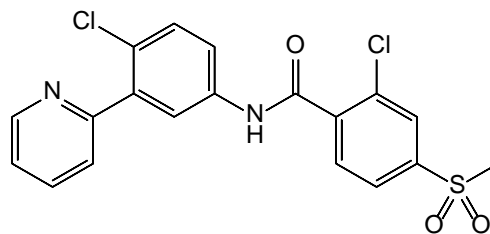


Abbildung 23: Vismodegib

1.14.6. Photodynamische Therapie

Es werden Wirkstoffe eingesetzt, die unter Lichteinwirkung gewebetoxische Effekte hervorrufen. Durch eine gezielte Lichteinwirkung gelingt es, den toxischen Effekt regional zu begrenzen: **Porfimer**, **Temoporfin**, **Methyl-5-amino-4-oxopentanoat**. [16]

1.15. Ausblick: „The Hallmarks of Cancer: The Next Generation“

Mit der oben angeführten Beschreibung der Entwicklung von Krebstherapeutika wurde eine „Zeitreise“ von den ersten effizienten Versuchen bis in die Gegenwart nachvollzogen. Gerade die letzten 10 bis 15 Jahre zeichnen sich geradezu durch eine Vielzahl an innovativen Ansätzen aus, u.a. auch in der personalisierten Krebstherapie, deren Beschreibung den hier vorgegebenen Rahmen sprengen würde.

Im Jahre 2011 erschien in der Zeitschrift Cell ein viel beachteter Artikel von Hanahan und Weinberg mit einer Analyse künftiger Therapiekonzepte.

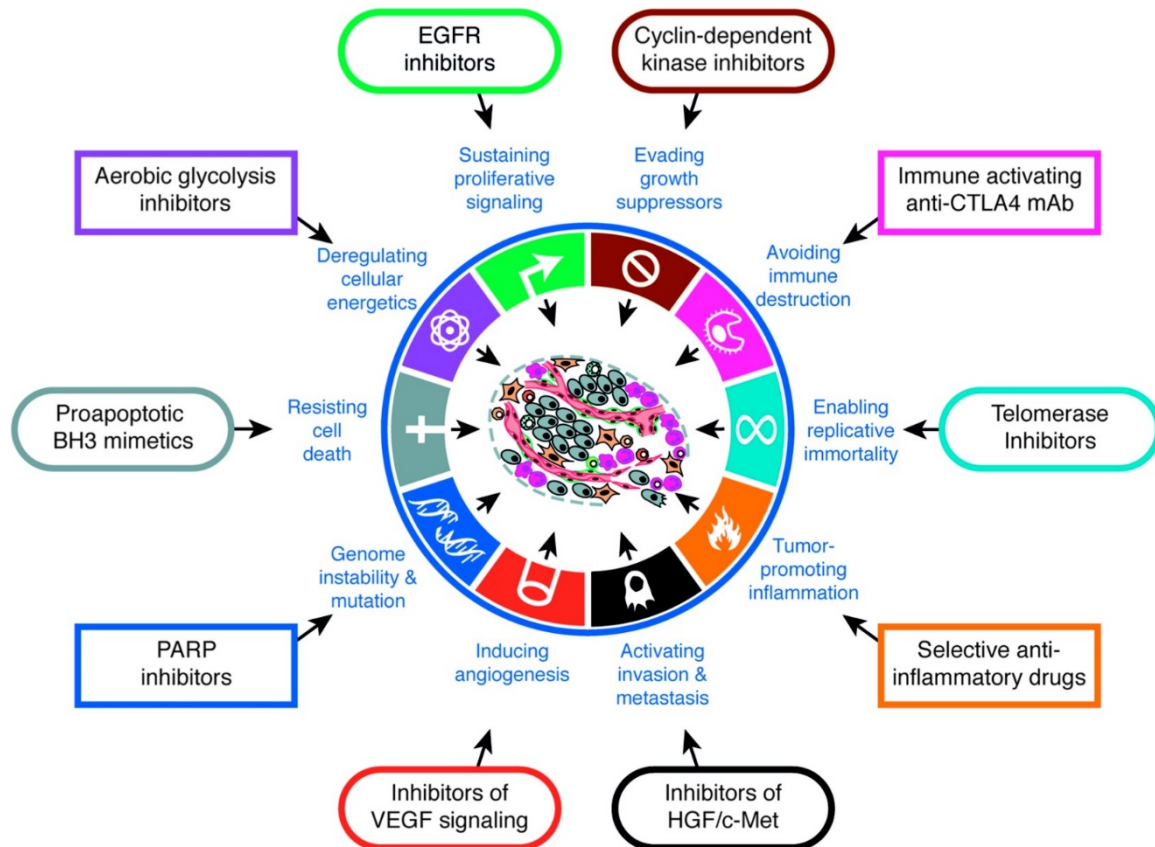


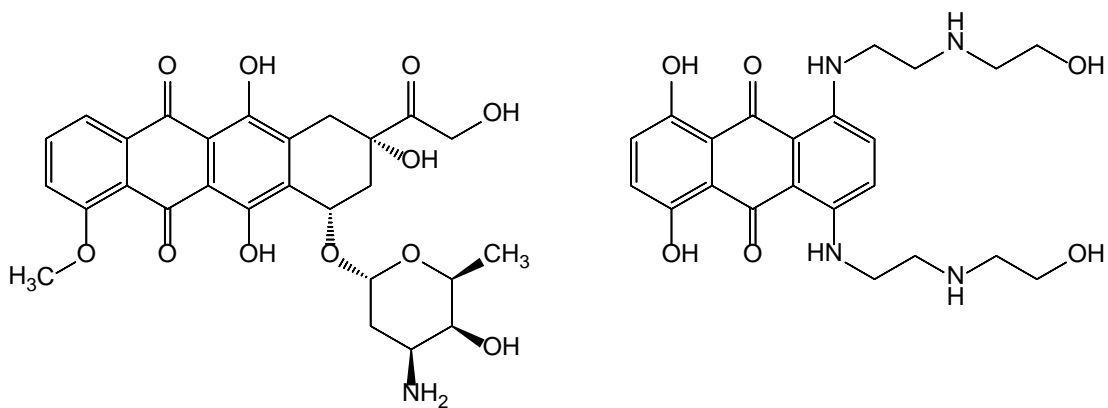
Abbildung 24: Therapeutic targeting of Hallmarks of Cancer

Neue Krebsmedikamente werden also mit immer höherer molekularer Treffsicherheit die Heilungschancen bzw. die Überlebensraten steigern. Vor allem die Genomforschung wird die Kenntnis über die Kausalität der Krebserkrankung weiter fördern, sodass Krebs künftig immer mehr zu einer individuellen Erkrankung wird, die entsprechend dem jeweiligen Biomarkerprofil eine zunehmend individuelle Therapiewahl möglich machen wird. [47]

2. METHODEN UND UNTERSUCHUNGSVERLAUF

2.1. Problem- und Aufgabenstellung

Die aus Streptomyces-Arten isolierbaren und teilweise abgewandelten Anthracycline stellen Zytostatika mit sehr breiten Wirkungsspektren dar. Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist Doxorubicin. Doxorubicin und verwandte Anthracycline (Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin etc.) üben zwar eine Reihe von Wirkungsmechanismen aus, am herausragendsten erscheinen aber Hemmung der Topoisomerase II und die Interkalation. Diese wird ausgelöst, indem ein planarer Wirkstoff in die Doppelhelix zwischen benachbarte Basenpaarungen der DNA eingeführt wird. Diese Einlagerung führt zu einer Veränderung der DNA-„Schraubenhöhe“ und in der Folge werden die Replikations- und Transkriptionsprozesse massiv gestört. Neben dem Vorzug eines breiten Wirkungsspektrums auf viele Krebszellen hat Doxorubicin aber auch einen massiven Nachteil, nämlich die Kardiotoxizität. So ist bei Langzeittherapie die dosisabhängige Myokardschädigung zu berücksichtigen.



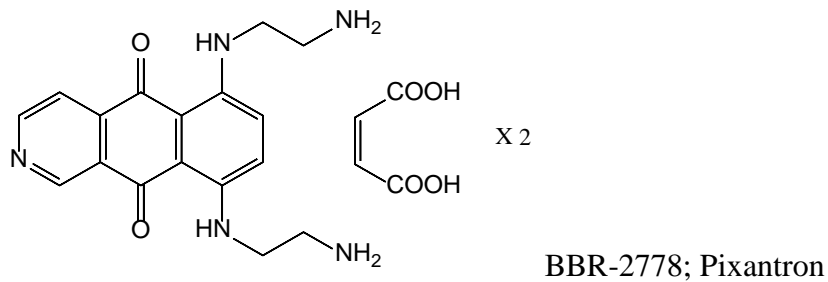
Doxorubicin

Mitoxantron

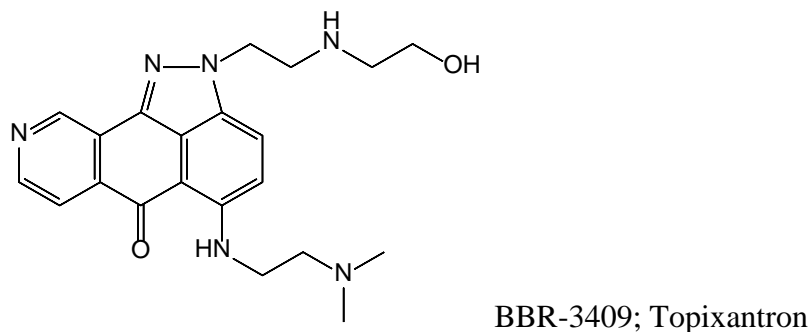
Das synthetische tricyclische Mitoxantron ist im Vergleich zwar weniger kardiotoxisch, eine echte Lösung dieser Problematik stellt aber auch Mitoxantron nicht dar. In der Tat scheint die Suche nach einem optimierten Doxorubicin nach wie vor dringend und auf Grund der medizinischen Bedeutung nach wie vor lohnenswert. [48]

In einer systematischen Untersuchung über Struktur-Wirkungs- bzw. Struktur-Nebenwirkungsbeziehungen zeigten Krapcho u. Mentha, dass der Ersatz des 5,8-Dihydroxyphenyl-Rings in Mitoxantron durch π -Elektronenmangelaromaten wie Pyridin,

Pyrimidin, Pyrazin oder Pyridazin in experimentellen Studien zu einer deutlichen Abnahme bzw. gar zu einem gänzlichen Verlust der Kardiotoxizität führt. Dies leitete letztlich die Entwicklung von BBR 2778 ein, das 2012 (Pixantron, Pixuvri®) zur Monotherapie bei Erwachsenen mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen zugelassen wurde:

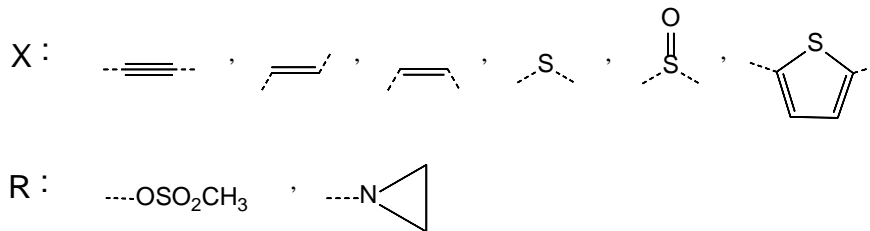
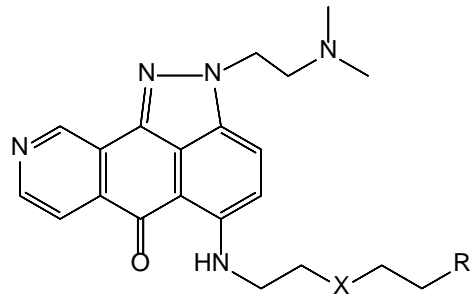


In weiteren Untersuchungen wurde auch das Naphthochinonsystem überbrückt, sodass letztlich ein tetracyclisches System resultierte. Auch für diese Wirkstoffgruppe gilt, dass die Kardiotoxizität massiv reduziert werden konnte. Ein Vertreter dieser Gruppe, BBR 3409 (Topixantron), befindet sich dzt. in Phase II Prüfung zwecks Anwendung gegen diverse Krebsarten.

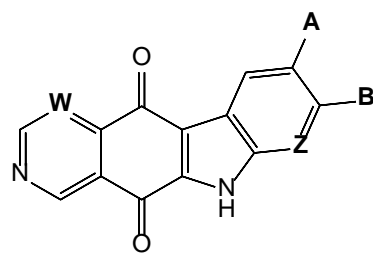


Abgeleitet aus diesen Ergebnissen sollten letztlich in der vorliegenden Arbeit drei Fragestellungen bearbeitet werden:

Fragestellung 1: Können mit weiteren Strukturanaloga, die sich von BBR-3409 (Topixantron) ableiten, besonders interessante Zytostatika gefunden werden? Es sollten folgende Strukturen angepeilt und auf deren Wirkung geprüft werden:

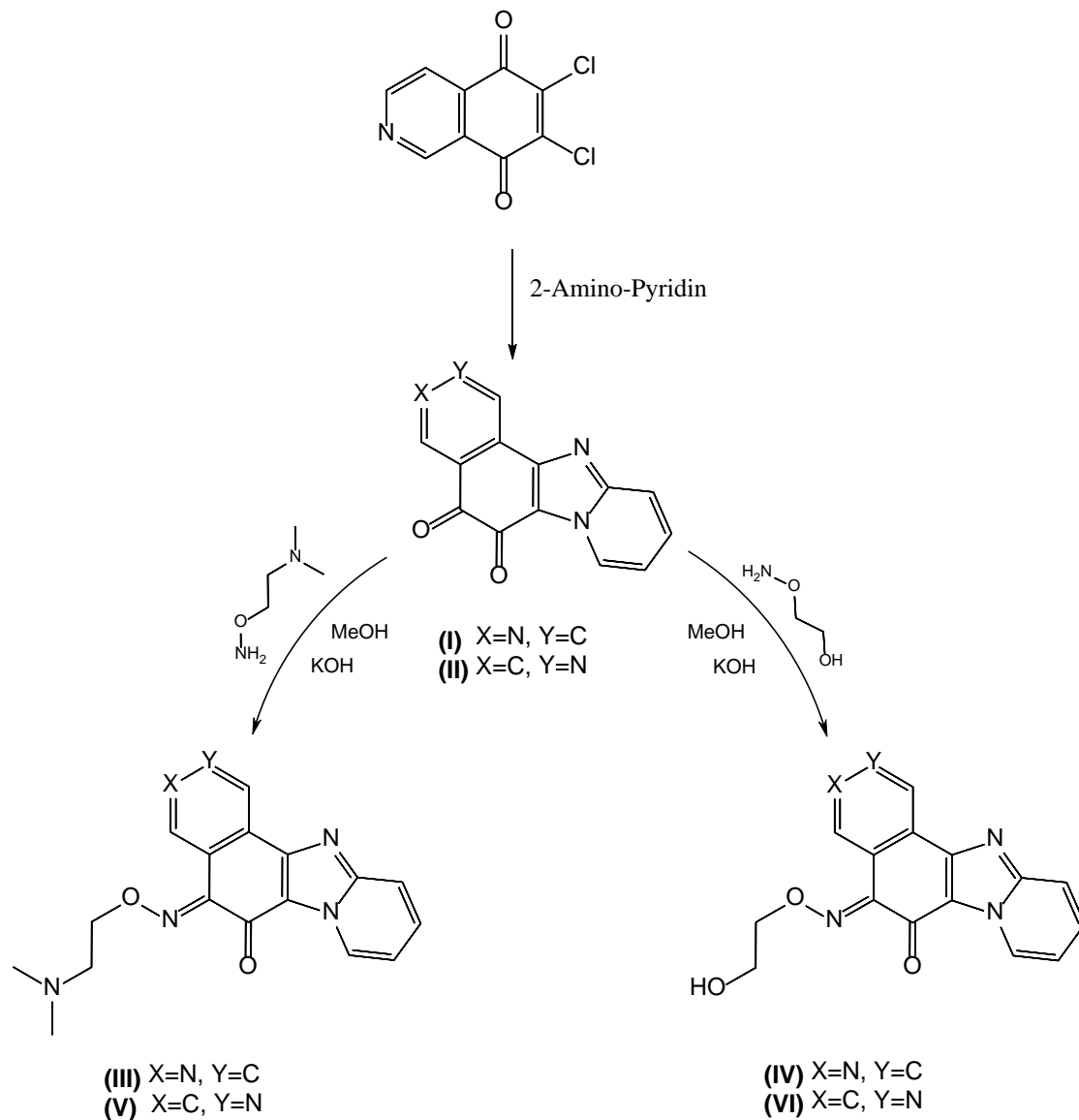


Fragestellung 2: Da die beiden Diaminosubstituenten in Pixantron einem +M-Effekt ausüben, wäre zu überprüfen, ob der Ersatz durch einen Indolbaustein, dessen „Pyrrol-Ring“ ja gleichfalls einen π -Elektronenüberschuss aufweist, zu wirksamen zytotoxischen Strukturen führt. In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der Ersatz lediglich durch Pyrrol zwar auch zu zytotoxischen Verbindungen führt, diese trizyklischen Strukturen jedoch mit Sicherheit nicht interkalieren. Der Ersatz des diaminosubstituierten Phenylringes durch einen Indolbaustein würde somit ein tetracyclisches Gerüst ergeben, das alle Voraussetzungen für eine Interkalation hätte.



A:	B:	W:	Z:
Cl	H	H	H
OCH ₃	H	H	H
H	F	H	H
NO ₂	H	H	H
H	H	N	H
NO ₂	H	N	H
H	H	H	N

Fragestellung 3: Geht man von dichlorsubstituierten Azanaphthochinen aus, sollte die Umsetzung mit 2-Aminopyridinen einen Zugang zu neuen tetracyclischen Tri- und Tetraazafluorenen ermöglichen. Auch hier gilt es zu prüfen, ob auf diesem Wege geeignete zytotoxische Verbindungen zugänglich gemacht werden können.

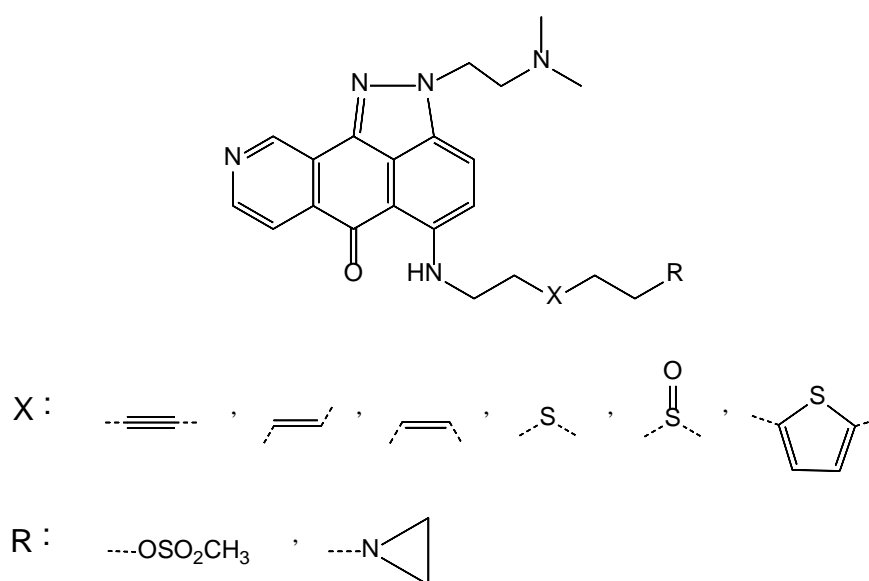


Gemeinsam wäre somit allen drei Substanzklassen ein Azanaphthochinon-Motiv, das in den oben angeführten Studien sich hinsichtlich Kardiotoxizität als vorteilhaft erwiesen hat. Darüber hinaus kann bei allen drei Substanzklassen auf Grund deren Planarität von einer Interkalationsfähigkeit und somit einer grundlegenden Zytotoxizität ausgegangen werden. Für alle drei Substanzklassen sollten deren zytotoxische Wirkungen evaluiert werden, sodass die vorliegende Arbeit einen brauchbaren Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen bilden sollte.

2.2. Synthesen

2.3. Synthese der Azaanthrapyrazole

Den angepeilten Zielstrukturen liegen die Arbeiten von Krapcho et al. [49] zu Grunde, in denen gezeigt wurde, dass bei Indazolo[3,4-gh]isochinolinen die Kardiotoxizitätsproblematik nicht mehr vorhanden ist oder zumindest stark reduziert wurde. Die angestrebten Verbindungen zeichnen sich somit durch das fehlende Dihydroxysubstitutionsmuster (wie es Mitoxantron hat) aus und tragen stattdessen ein N-Atom im Anthrapyrazolchromophor. Auch wenn in den Arbeiten von Krapcho et. al. eine Vielzahl an Strukturen synthetisiert und biologisch evaluiert wurde, erschien es doch interessant, auch Seitenketten mit Ungesättigtheit (Alkin, cis- und trans-Alken) und diversen S-Insertionen (Sulfid, Sulfoxid, Sulfon), die eventuell für die Ausbildung von H-Brücken dienen könnten, herzustellen. Zudem sollten diese Seitenketten entweder reaktive Mesylat- oder Aziridingruppen tragen, die mit DNA-Strukturen über eine nukleophile Substitution zu einer irreversiblen DNA-Interkalator-Bindung führen und damit hochreaktive Zielstrukturen liefern sollten oder eine basische Aminofunktion besitzen, die über eine Wechselwirkung mit dem „Phosphatrückgrat“ der DNA für eine reversible Verankerung des interkalierenden Strukturteils sorgen sollte.



2.3.1. Synthese der ungesättigten aliphatischen Seitenketten

2.3.1.1. 6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-in-1-amin (**6**)

Der für die Synthese des gewünschtenamins **6** benötigte Alkohol **3** wird über den von *Labelle* [50] beschriebenen Weg synthetisiert. Die Hydroxygruppe der Ausgangsverbindung 3-Butin-1-ol **1** wurde mit t-Butyldiphenylsilylchlorid geschützt, um eine Kettenverlängerung durch Ethylenoxid am C-4 des geschützten Butinols **2** zu erreichen. Nach *Labelle* wurde **2** in Ammoniak gelöst und mit n-Butyllithium und Ethylenoxid versetzt. Doch auf diesem Weg konnte der gewünschte Alkohol **3** nicht synthetisiert werden. Die Herstellung des Alkohols **3** gelang jedoch nach *Collins* [51]: Das geschützte 3-Butinol **2** wurde mit Methylmagnesiumbromid-Lsg. in das entsprechende Grignard-Reagens überführt und anschließend mit Ethylenoxid zum Alkohol **3** umgesetzt (53 % Ausbeute).

Die Überführung der Hydroxyfunktion in die Aminogruppe sollte über eine reduktive Aminierung des Alkohols **3** nach *Mitsunobu* [52] realisiert werden. Zu diesem Zweck wurde der Alkohol **3** mit Phthalimid, Triphenylphosphin und DIAD zum entsprechenden Phthalimid (96 % Ausbeute) **3a** umgesetzt. Die anschließende Reaktion mit 33 %iger ethanolischer Methylamin-Lösung nach *Sen* [53] lieferte jedoch nicht das gewünschte primäre Amin **6**. Erfolgreich verlief hingegen die reduktive Spaltung nach *Osby* [54], wobei das Phthalimid **3a** in Isopropanol mit Natriumborhydrid Amin **6** (41% Ausbeute) lieferte. Alternativ wurde auch der Weg über das Mesylat **4** (94 % Ausbeute) versucht, wobei das daraus zugängliche Azid **5** (53 % Ausbeute) nach *Konuzi* [55] mit Triphenylphosphin zum gewünschten Amin **6** führte. Am einfachsten erwies sich aber der direkte Weg nach *Wu* [56], wobei das Mesylat **4** in einer geschlossenen Apparatur mit ethanolischer Ammoniak-Lösung bei 80°C erhitzt wurde und in 58%iger Ausbeute Amin **6** lieferte. Die Vorteile dieser Methode waren sowohl der kürzere Reaktionsweg, die bessere Ausbeute und letztlich auch die wesentlich leichtere Isolierung des Produkts, da das Amin lediglich über eine Kieselgel-Säule gereinigt werden musste, wobei sich die Zugabe von 0.3% Triethylamin, zu dem Fließmittelgemisch von Dichlormethan und Methanol als vorteilhaft erwies. Die Identität des entstandenenamins wurde mit dem im MS gefundenen Molekülionenpeak (M^+ 351.25), der für ein primäres Amin charakteristischen IR-Bande bei 3368 cm^{-1} und dem für die NH_2 -Gruppe typischen Singulett bei 1.82 ppm im $^1\text{H-NMR}$ bestätigt.

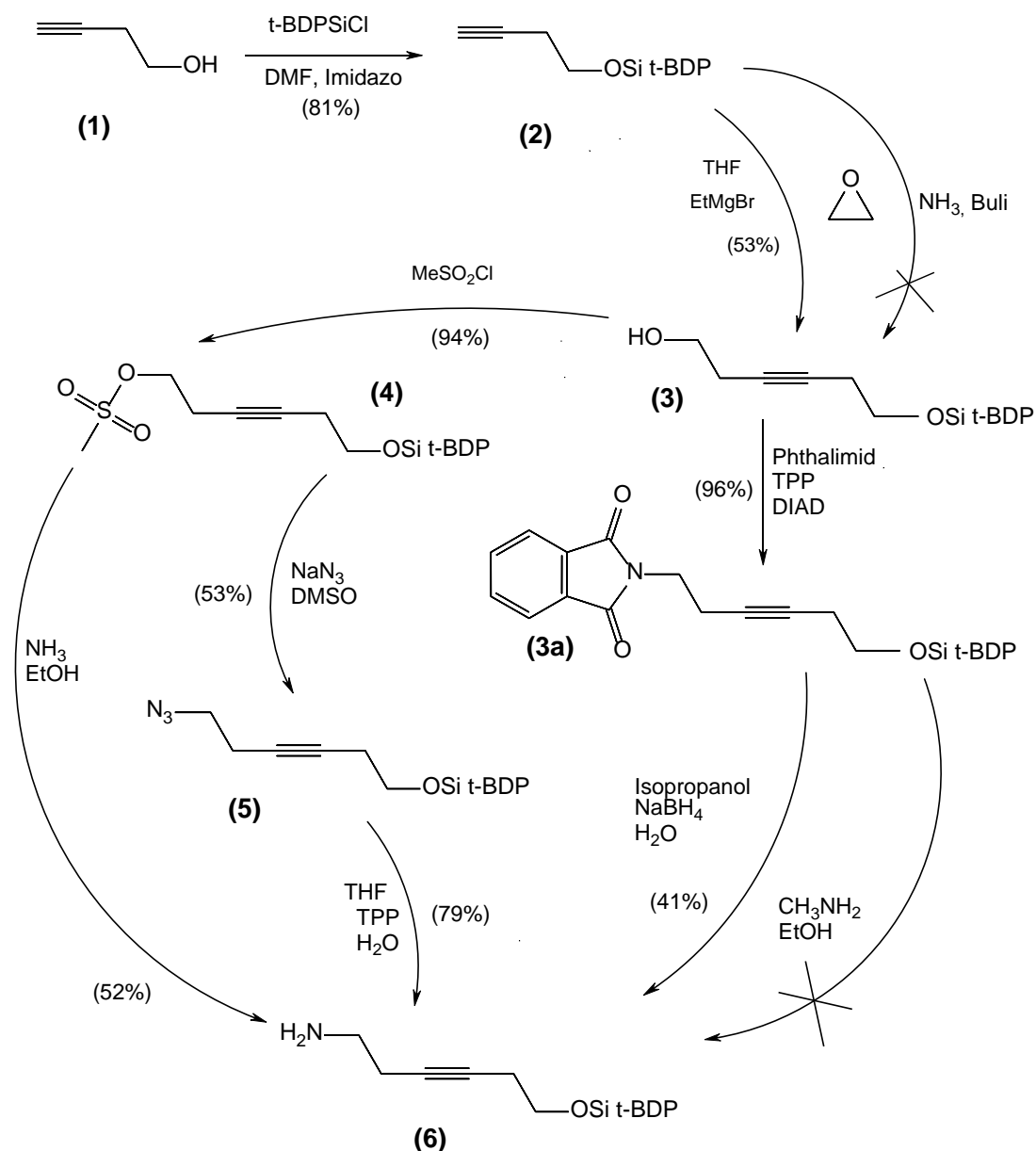


Abbildung 25: Synthese von 6

2.3.1.2. (3Z)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-amin

Für die Synthese des (Z)-Amins **7**, wurde die bewährte Methode nach *Lee* [57] herangezogen und lieferte erwartungsgemäß ein sehr gutes Ergebnis. Das Amin **6**, dessen OH-Gruppe als *t*-Butyldiphenylether geschützt war, wurde in Ethanol mit Lindlar-Katalysator selektiv in das (Z)-Isomer **7** übergeführt (99 % Ausbeute).

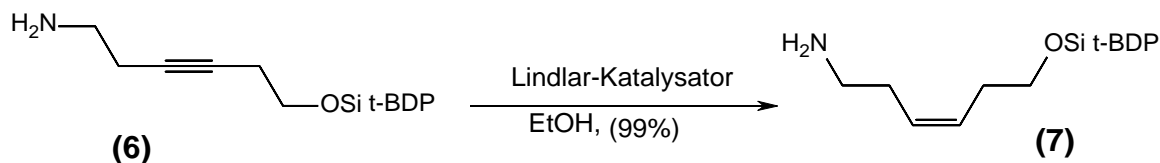


Abbildung 26: Synthese von 7

Neben dem im MS gefundenem Molekülionenpeak (M^+ , 354.00), zeigten die NMR-Daten des isolierten Amins die gelungene Reduktion von Hex-3-in zu Hex-3-en. Im ^{13}C -NMR-Spektrum wurden die beiden Signale, der tertiären Kohlenstoffe der Doppelbindung, bei 128.0 ppm und 128.6 ppm, im aromatischen Bereich, detektiert. Im ^1H -NMR-Spektrum zeigten die beiden (Z)-H der cis-Doppelbindung ein Multiplett im Bereich von 5.34 ppm bis 5.58 ppm.

2.3.1.3. (3E)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-amin

Entgegen den Erwartungen war die Synthese des (E)-Amins **12** durch direkte Reduktion von **6** nicht möglich. Es wurden Versuche nach *Sondheimer* [58] und nach *Doolittle* [59] durchgeführt. So wurde einer Reaktionsmischung von Natrium in Ammoniak das Amin **6** zugefügt und bei verschiedenen Reaktionsbedingungen (Konzentration, Zeit und Temperatur) gerührt, doch das erwünschte (E)-konfigurierte Reduktionsprodukt konnte nicht isoliert werden. Auch der Einsatz von Alkohol **4** führte nicht zu dem erwünschten Ergebnis. Die nach *Morimoto* [60] beschriebene Methode brachte bei oben genannten Bedingungen, mit *t*-Butanol als Lösungsmittel, auch kein positives Resultat.

Eine weitere Alternative bot die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Nach *Lee* [57], wurde zu einer Lösung von Amin **6** in THF, 1 M LiAlH_4 -Lösung zugetropft und schließlich 18 Stunden, unter Rückfluss, gerührt. Diese Reaktion, aber auch die gleiche Umsetzung mit Alkohol **4** führte nur teilweise zur Reduktion der Dreifachbindung zur (E)-Doppelbindung und das entstandene Substanzgemisch konnte auf Grund der nahezu identen R_f -Werte nur mühsam getrennt werden. Aus diesem Grund wurde Dihydroxymuconsäure (**8**) als neue Ausgangsverbindung gewählt. Die Überführung zu (E)-3-Hexen-1,6-diol (**9**) nach *Eya* [61] mit LiAlH_4 konnte erfolgreich realisiert werden. Befriedigende Ausbeuten wurden allerdings erst nach Dauerextraktion erzielt.

Im nächsten Schritt sollte eine der beiden Hydroxygruppen des Diols mit *t*-Butyldiphenylsilylchlorid geschützt werden, was erwartungsgemäß gelang. Da für die Umwandlung der zweiten Hydroxyfunktion zum primären Amin die Reaktion nach *Mitsunobu* nicht erfolgreich war, wurde wie bei Amin **12** nach *Konuzi* [55] weitergearbeitet. Dabei wurde wieder die Alkoholfunktion via Mesylat **11** in das Azid **13** und dieses schließlich mittels Triphenylphosphin in das gewünschte *E*-konfigurierte Amin **12** umgewandelt. Der Erfolg dieser Synthese wurde mit dem im MS gefundenen Molekülionenpeak (M^+ , 354), dem Singulett für die NH_2 -Gruppe bei 1.33 ppm im 1H -NMR und der für ein primäres Amin charakteristischen IR-Bande bei 3363 cm^{-1} , gezeigt.

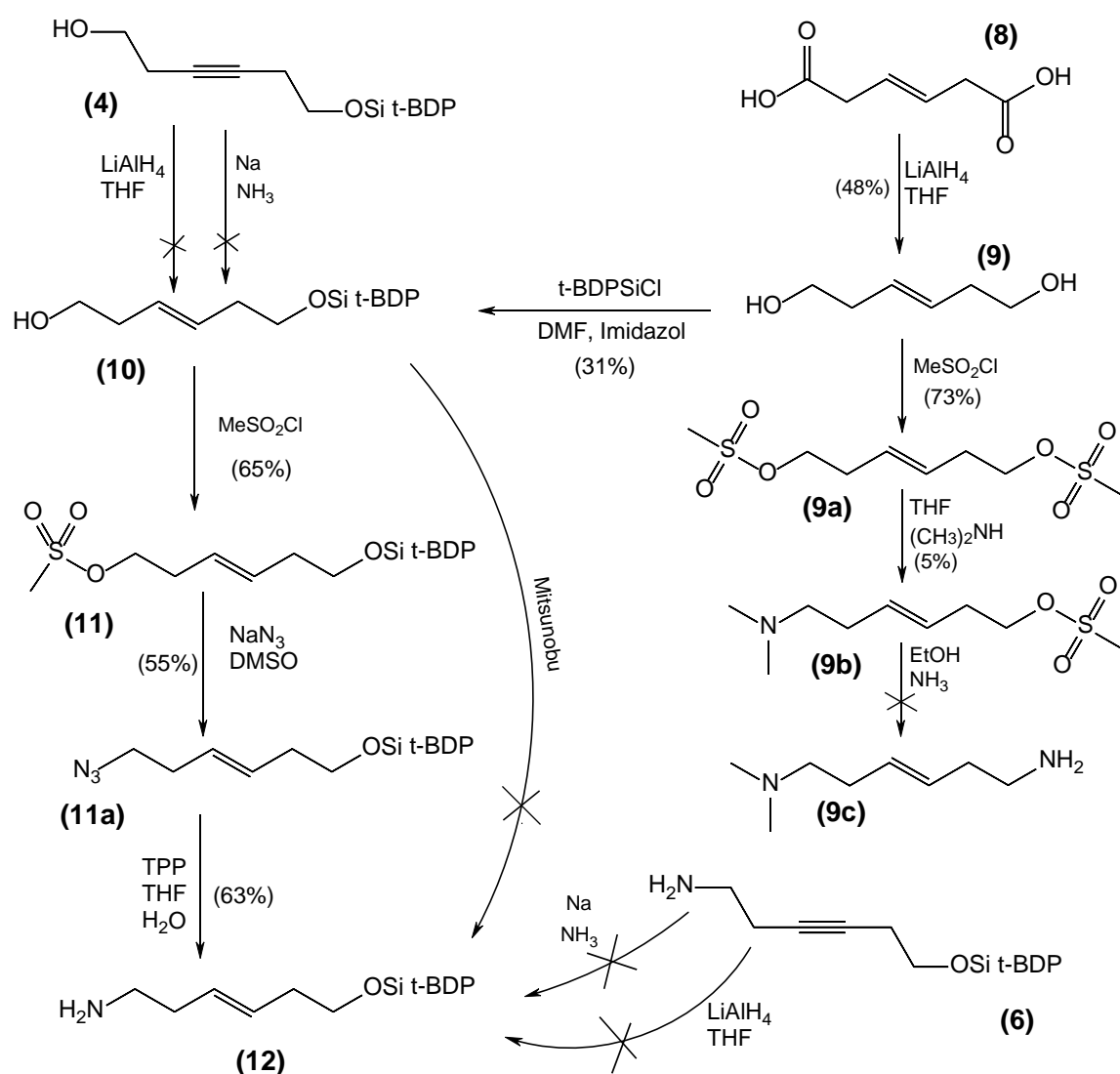
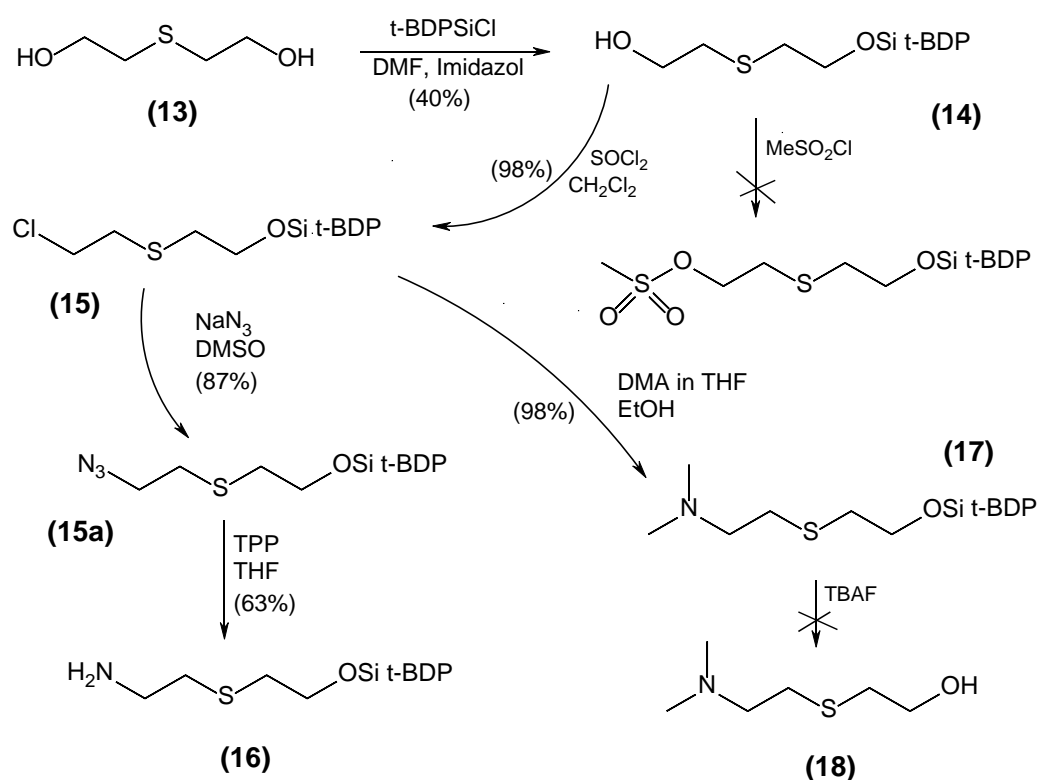


Abbildung 27: Synthese von 12

2.3.2. Synthese der schwefelhaltigen Seitenketten

2.3.2.1. 2-[(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfanyl]ethanamin

2,2'-Sulfandioldiethanol (**13**) wurde wie bei *Boulos* [62] beschrieben, in den monogeschütztem Alkohol **14** übergeführt. Entsprechend der vorangegangenen Erfahrungen mit den aliphatischen ungesättigten Verbindungen sollte zunächst die freie Alkoholfunktion mesyliert werden.

Abbildung 28: Synthese von **16** und **18**

Wider Erwarten konnte der Alkohol weder unter Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel noch nach der von *Mutsou* [63] beschriebenen Methode mit Pyridin als Lösungsmittel, in das entsprechende Mesylat übergeführt werden. Der alternative Weg via Chlorid **15** stellte sich letztlich sowohl wegen der Ausbeute als auch der Reinheit als erfolgreiche Lösung dar. Für die Chlorierung wurde eine Reihe von Lösungsmittel versucht, wobei die Löslichkeit der Ausgangsverbindung entscheidend war. *Gilman* [64]

verwendete Pyridin, *Dowson* [65] Ether, *Peck* [66] Chloroform-Hexan, *Grant* [66] Chloroform, *Desper* [68] Dichlormethan. Die beste Ausbeute mit 98% wurde bei Verwendung von Dichlormethan erzielt, da nach dessen Entfernung der Rückstand spektroskopisch de facto reines Chlorid **15** lieferte. Nach erfolgreicher Umwandlung des Chlorids, in das entsprechende Azid **15a**, wurde durch Reduktion mit Triphenylphosphin das erwünschte Amin **16** erhalten.

Die Identität von **16** bestätigte sich durch den im MS gefundenen Molekülionenpeak (M^+ , 360), der für ein primäres Amin charakteristischen IR-Bande bei 3359 cm^{-1} und dem Singulett bei 1.41 ppm für die NH_2 -Gruppe.

2.3.2.2. 2-[(2-Aminoethyl)sulfanyl]-N,N-dimethylethanamin

Für die Synthese der bekannten Verbindung **19** wurde zunächst das Chlorid in **15** mit Dimethylamin in sehr guter Ausbeute substituiert. Anschließend sollte die O-Silylschutzgruppe mit TBAF abgespalten werden, was zwar gelang, aber dennoch konnte der Aminoalkohol **18** nicht isoliert werden, da das aus TBAF gebildete Tributylamin den gleichen R_f -Wert hatte.

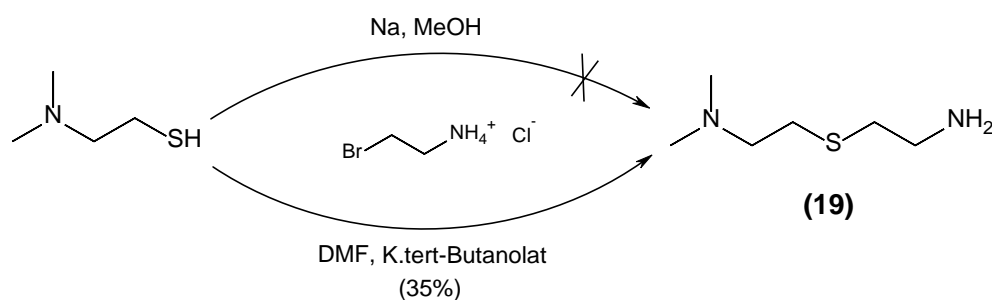


Abbildung 29: Synthese von **19**

Aus diesem Grund wurde zur Synthese von *Clinton* [69] gewechselt: Durch Zusatz von Natriummethanolat zu einer Mischung von 2-Bromoethylamin-hydrochlorid und 2-Dimethylaminoethanthiol konnte das erwünschte Diamin nicht zugänglich gemacht werden. Erfolgreich hingegen verlief die Reaktion nach *Ohno* [70] mit 2-Bromethylamin-hydrochlorid in DMF und Kalium-t-butylat, die glatt zur gewünschten Verbindung **19** führte.

2.3.2.3. 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfinyl]ethanol

Der Katalysator F₂₀TPPFe (5, 10, 15, 20- Tetrakis-(pentafluor-phenyl)-porphyrin-Eisen-(III)-chlorid) kann zum Entgiften von Senfgas (Bis(2-chlorethyl)sulfid) durch Umwandlung in nicht toxische Oxidationsprodukte wie Sulfoxid und Sulfon eingesetzt werden. [71]

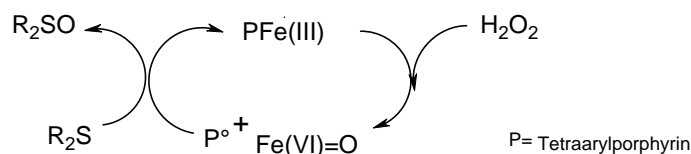
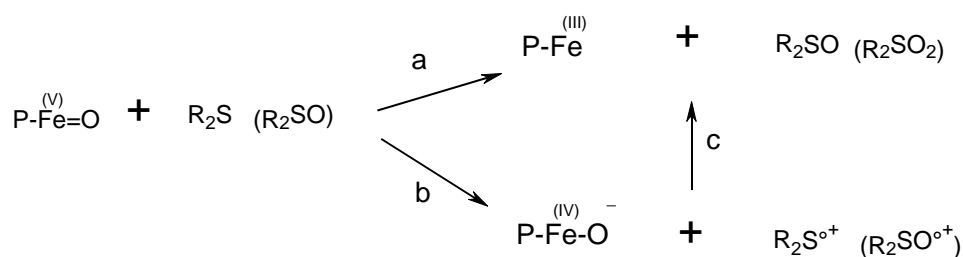


Abbildung 30: Oxidation von Sulfid zu Sulfoxid [72]

Dies zog *Baciacchi* [72] in Betracht und beschrieb eine Reihe von Reaktionen, bei denen Sulfide unter Einwirkung dieses Katalysators selektiv zu Sulfoxiden oxidiert wurden. Für den Mechanismus der Bildung des Eisen-Oxo-Komplexes Bildung wurde eher Variante (a), wonach Sauerstoff auf den Schwefel übertragen wird und nicht die Varianten (b/c) via Elektronentransfer für wahrscheinlich gehalten. [73]



[73]

Für die Oxidation zum Sulfoxid wurde eine Konzentration des Katalysators von 0.03-0.09% und für die Oxidation zum Sulfon von 0.09-0.25% beschrieben und die Ausbeute im Bereich von 90-95% angegeben.

Für die Sulfoxidbildung, wurde zu einer Lösung von Sulfid **14** in Ethanol, eine verdünnte ethanolische Lösung von F₂₀TPPFe zugegeben, um einen Gehalt von 0.03-0.09%, bezogen auf das Sulfid, zu erreichen. Es wurde äquimolar zum Substrat ethanolische Wasserstoffperoxydlösung zugegeben und 1 Minute lang gerührt. Die isolierten Kristalle konnten als Sulfoxid **20** charakterisiert werden. Der Erfolg der Oxidation konnte durch

eine deutliche Sulfoxid-Bande im IR-Spektrum bei 1098 cm^{-1} und die chemische Verschiebung der benachbarten Kohlenstoffe des Sulfoxids bei 55.3 ppm im Gegensatz zur chemischen Verschiebung der des Sulfids bei 33.5 ppm bzw. 35.3 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ bestätigt werden.

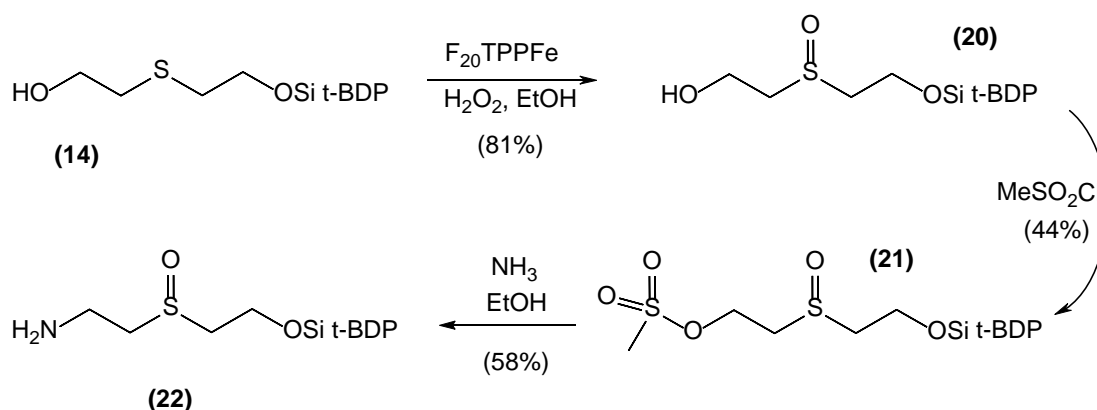


Abbildung 31: Synthese von 22

Nach problemloser Mesylierung der Alkoholfunktion und Charakterisierung des Mesylats **21** wurde wieder mit wasserfreier ethanolischer Ammoniak-Lösung untr Rückfluss erhitzt und letztlich Amin **22** erhalten. Die Umwandlung wurde auch hier durch die spektroskopischen Daten bestätigt.

2.3.2.4. 2-[(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfonyl]ethanamin

Die käuflich erhältliche Ausgangsverbindung Bis(2-hydroxyethyl)-sulfon (**23**) stand als wässrige Lösung zur Verfügung und wurde mit Dichlormethan am Wasserabscheider getrocknet. Nach Entfernung des Dichlormethans wurde auf Grund der hohen Polarität, Pyridin als Lösungsmittel verwendet und eine Alkoholfunktion mittels *t*-Butyldiphenylsilylchlorid geschützt und **24** erhalten. Das Produkt konnte in Form weißer, nadelförmiger Kristalle isoliert werden. Für die Umwandlung der Alkoholfunktion zum primären Amin standen drei unter 2.1.1.1. bereits diskutierte Wege zu Verfügung.

Nach der Methode *Konuzi* [55] konnte die Azid-Stufe nicht zugänglich gemacht werden. Die reduktive Aminierung nach *Mitsunobu* [52] war eine weitere Alternative und hier konnte das erwünschte Amin **26** mit mäßiger Ausbeute isoliert werden. [74] Wie bei der Synthese von Amin **6** war die Methode nach *Wu* [56], bei der im wasserfreien

Lösungsmittel das Mesylat durch die Aminogruppe substituiert wird, durch hohe Ausbeute (99%) und saubere Produktbildung gekennzeichnet.

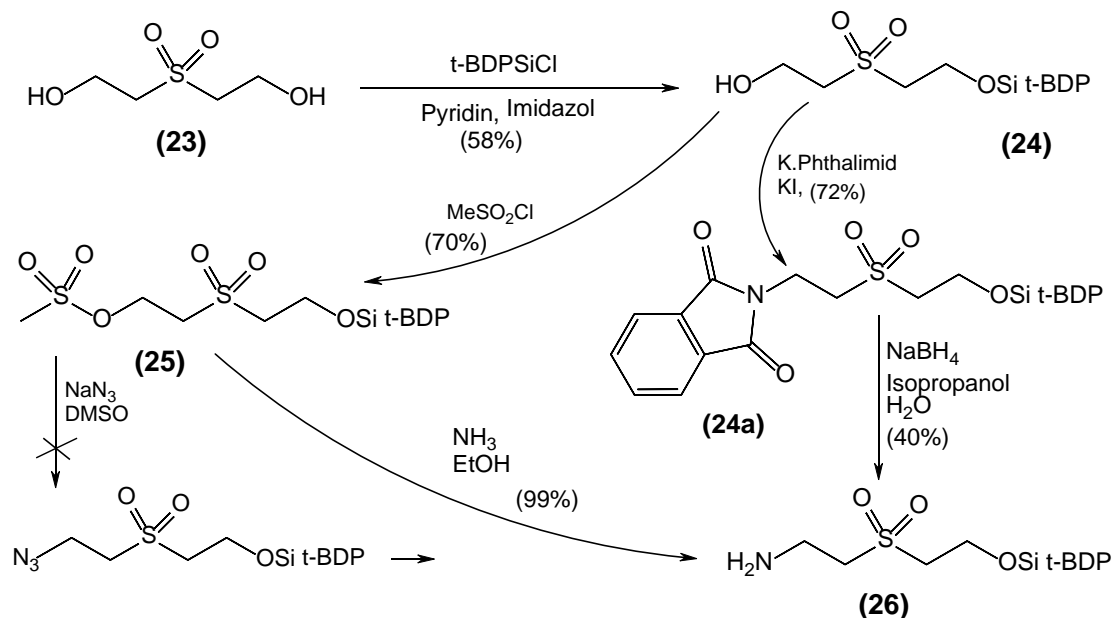
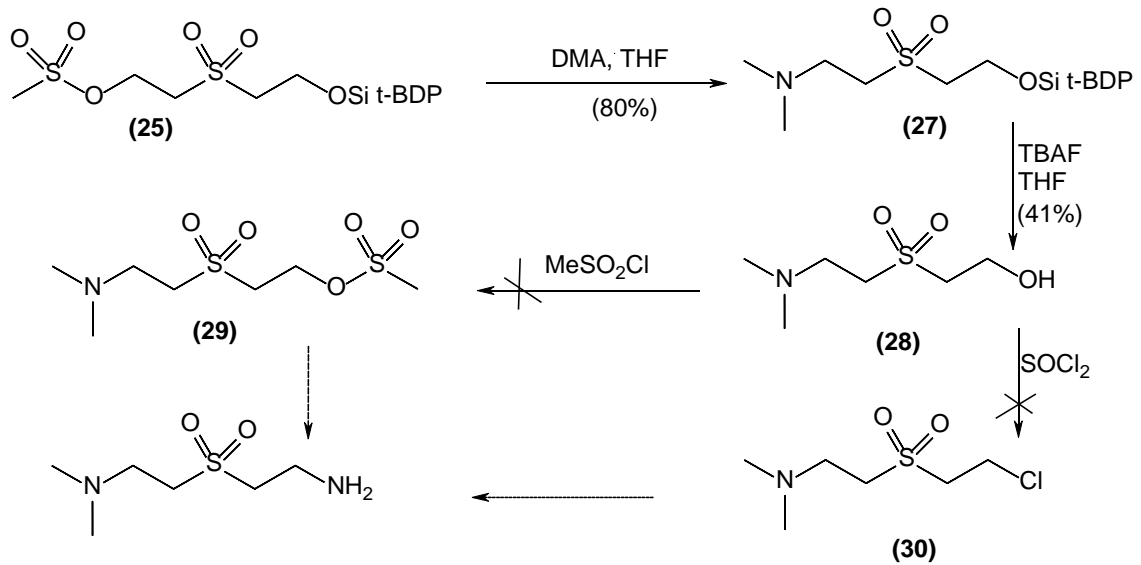


Abbildung 32: Synthese von **26**

2.3.2.5. Versuche zur Synthese von 2-[(2-Aminoethyl)sulfonyl]-N,N-dimethylethanamin

Hier wurde in Analogie wie bei Mesylat **25** durch nukleophile Substitution mit Dimethylamin Verbindung **27** erhalten und anschließend die Schutzgruppe wiederum mittels TBAF abgespalten und auf diesem Wege Aminoalkohol **28** mit mittlerer Ausbeute isoliert. Dieser konnte mittels Molekülionenpeak (M^+ , 181), typischem Hydroxysignal bei 3.63 ppm im $^1\text{H-NMR}$ sowie dem Methylen-Signal mit bei 57.3 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ bestätigt werden.

Die beiden Methoden zur Bildung des primärenamins waren nicht erfolgreich. Weder die Substitution der Hydroxygruppe durch Chlor mittels Thionylchlorid **29** noch die Mesylierung **30** zeigten Erfolg. Das Chlorid wurde erst gar nicht gebildet und das Mesylat konnte nicht isoliert werden.



2.3.2.6. Synthese von 2-[5-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-thiophen-2-yl]ethan

Da die Reaktion nach *Kiuchi* [75] versagte, wurde die Methode nach *Naka* [76] gewählt. Es wurde zunächst die Hydroxyfunktion von 2-Thiophenethanol (**31**) mit 3,4-Dihydro-2H-pyran geschützt. *Naka* hatte, im Gegensatz zu *Kiuchi* eine tiefere Reaktionstemperatur (0°C) gewählt und statt nur 10% insgesamt fünf Äquivalente PPTS zugefügt. Für die Alkylierung des Thiophens hatte *Kiuchi* als Base $n\text{-BuLi}$ gewählt. Da ein Hydroxyethyl-Rest am Thiophen gewünscht war, wurde Ethylenoxid als Reaktionspartner eingesetzt. Der gewünschte Alkohol **32** wurde auf diesem Weg tatsächlich mit guter Ausbeute isoliert.

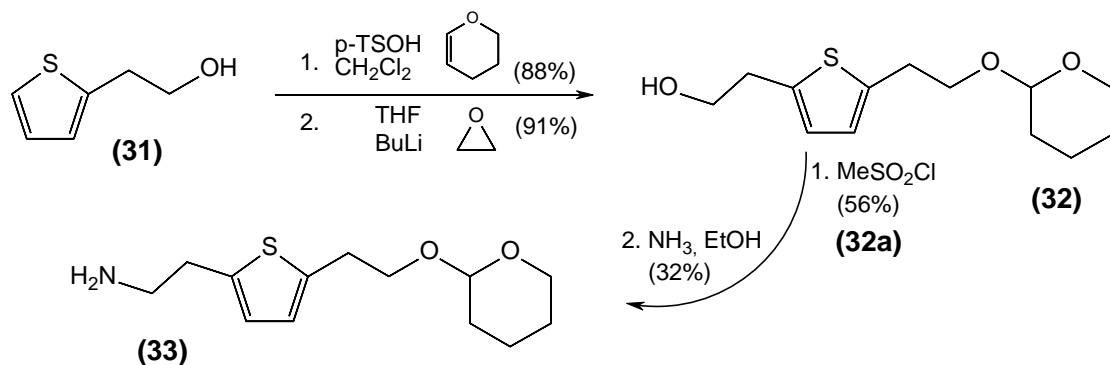


Abbildung 33: Synthese von **33**

Die Charakterisierung nach Auswertung der spektroskopischen Daten, wie der Hydroxybande im IR, dem Molekülionenpeak (M^+ , 256) im MS und den vier H-Signalen der neuen Methylengruppen bei 3.03 und 3.78 ppm im $^1\text{H-NMR}$.

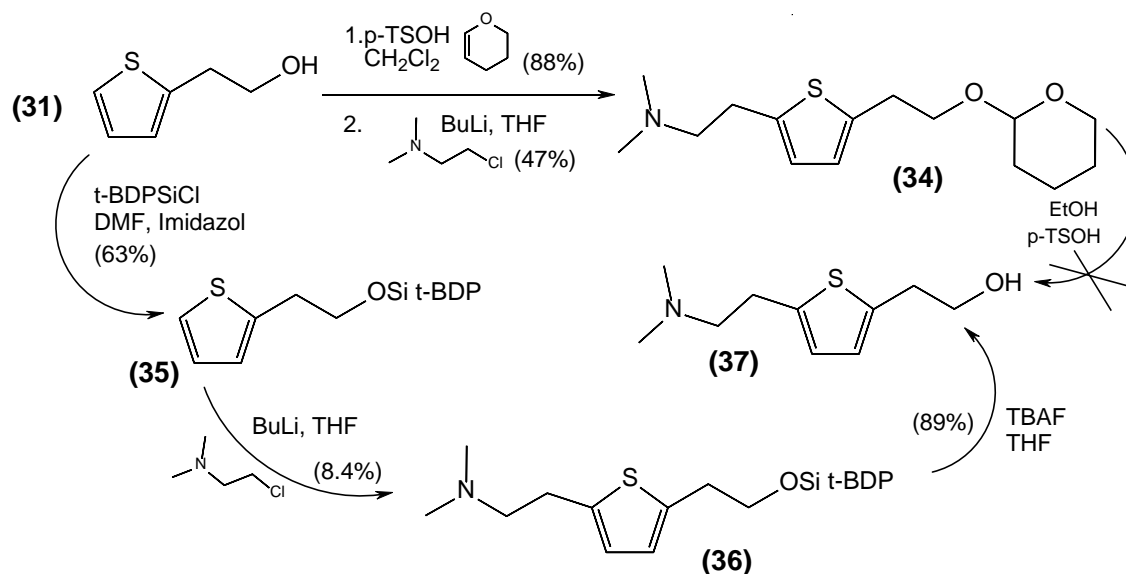
Die OH-Funktion des hergestellten Alkohols wurde mesyliert und lieferte **32a**, das wieder durch ethanolische Ammoniak-Lösung in das primäre Amin **33** übergeführt werden konnte.

2.3.2.7. 2-[5-(2-Aminoethyl)thiophen-2-yl]-N,N-dimethylethanamin

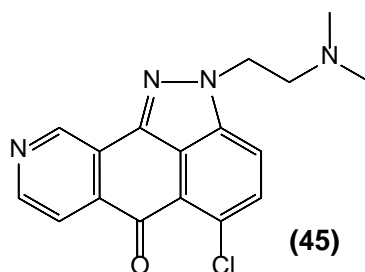
Wie bei *Kiuchi* wurde der geschützte 2-Thiophenethanol bei -78°C mit n-BuLi versetzt und dann bei 0°C eine Stunde gerührt, wobei die Farbe der Lösung in tiefrot überging. Nach der Zugabe von 2-Chlor-N,N-dimethylethylamin änderte sich die Farbe allmählich zu gelb und es wurde noch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das disubstituierte Thiophen **34** konnte mit mäßiger Ausbeute isoliert werden. Anhand des Molekülionenpeaks (283^+ , M), der Methyl-Signale bei 45.1 ppm und der Signale der neuen Methylengruppen bei 61.7 ppm und 28.3 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ konnte die Struktur von **34** bestätigt werden.

In der Folge wurde die THP-Schutzgruppe abgespalten. In der Regel sollte die Abspaltung im leicht sauren Milieu [77] [78] erfolgen, doch konnte dies unter Verwendung von p-TSOH selbst in unterschiedlichen Konzentrationen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Die Ausbeute an **37** war ebenso unbefriedigend wie auch die Reinigung bzw. Isolierung.

Als Alternative wurde aus diesem Grund 2-Thiophenethanol mittel t-Butyldiphenylsilylchlorid geschützt (**35**), doch die anschließende Alkylierung mit 2-Chlor-N,N-dimethylethylamin zu **36** war erneut enttäuschend. Eine Steigerung der Ausbeute konnte allerdings nicht erreicht werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe durch TBAF erfolgte anschließend aber de facto quantitativ und lieferte den angestrebten Alkohol **37**. Die Verbindung zeigte unter anderem das Hydroxypeak-Singulett bei 3.14 ppm im $^1\text{H-NMR}$ und der Alkoholbande bei 3369 cm^{-1} im IR.

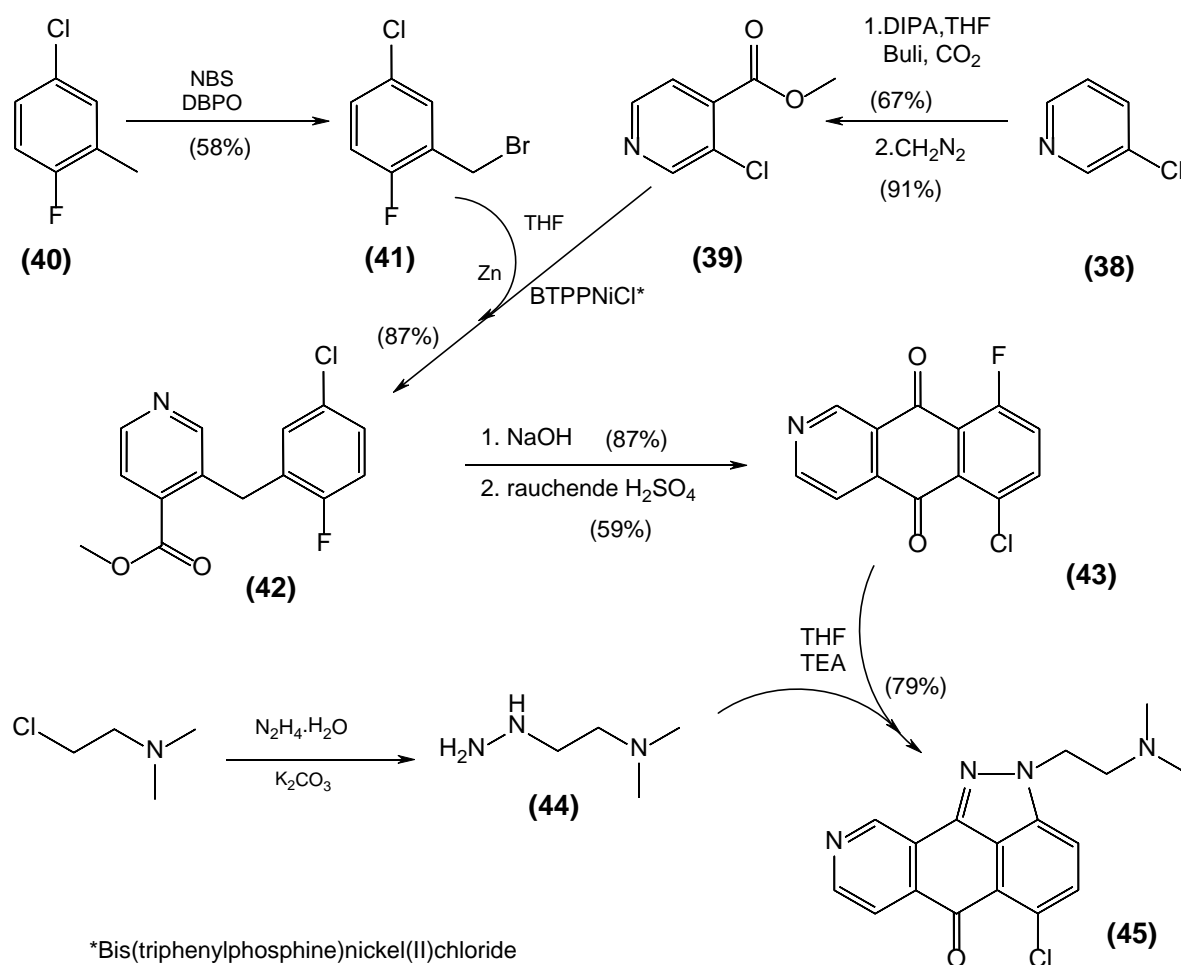
Abbildung 34: Synthese von **37**

2.3.3. Synthese von 5-Chlor-2-(3-methylbutyl)indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on



Die Herstellung des 9-Aza-anthrapyrazol-Grundkörpers **45** folgte der von *Krapcho* [79] entwickelten Syntheseroute. Für das erste benötigte Edukt wurde 3-Chlorpyridin (**38**) mittels LDA und Reaktion mit Kohlendioxid(gas) in 3-Chlorisonicotinsäure umgewandelt und diese mit Diazomethan zu **39** verestert.

Für das zweite benötigte Edukt wurde die Methylgruppe von 2-Fluor-6-chlortoluol (**40**) durch N-Bromsuccinimid unter Einwirkung von Dibenzoylperoxid bromiert und lieferte **41**.

Abbildung 35: Synthese von **45**

Dann wurden diese zwei Ausgangsverbindungen gekoppelt, wobei für diesen entscheidenden Schritt nach *Ruzicka* [80] unbedingt frisch aktiviertes Zinkpulver [81] verwendet werden musste. Dabei wird **41** in eine Organo-Zink-Verbindung übergeführt und in dieser aktivierten Form zu einer Suspension von **39** und Bis(triphenylphosphin)-nickel(II)chlorid in THF zugefügt. Der Ester **42** wurde dann mit Lauge zur Säure hydrolysiert und unter Einwirkung von rauchender Schwefelsäure erfolgte letztlich der Ringschluss zum Benzoisochinolin **43**. Schließlich wurde durch Reaktion mit N,N-Dimethylaminoethylhydrazin (**44**) der Ringschluss unter Bildung des Pyrazolrings vorgenommen.

2.3.4. Verknüpfung des Grundkörpers mit den Seitenketten

2.1.4.1. Synthese von:

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(6-hydroxyhex-3-in-1-yl)amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (**47**)

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(3Z)-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (**51**)

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(3E)-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (**55**)

Die Amine (**K**) wurden jeweils im Überschuss zu einer Lösung des 9-Aza-anthrapyrazol-Grundkörpers zugetropft [82]. Während der Synthese wurde beobachtet, dass der Grundkörper bei höheren Temperaturen stabil ist und das Rühren in Pyridin, unter Rückfluss zu guter Ausbeute führte. Die neuen Produkte wurden als intensiv gefärbte Öle isoliert und spektroskopisch umfassend charakterisiert. Die wichtigsten Charakteristika für die erfolgreich Verknüpfung waren neben dem Molekülionenpeak im MS, das Signal der Verknüpfungsstelle C⁵ am Grundkörper im ¹³C-NMR:

bei **46**, 149.5 ppm

bei **50** und **54** 150.0 ppm.

Im ¹H-NMR erschienen ein schwaches (-NH-) Triplett im Bereich von:

9.18-9.24 ppm bei **46**

9.13-9.18 ppm bei **50**

9.11-9.16 ppm bei **54**.

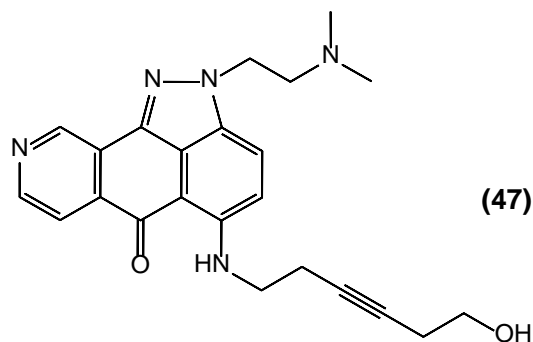
Dann wurden unter Einwirkung von TBAF, durch Abspaltung der Schutzgruppen die Alkohole [83] freigesetzt. Die Alkohole (in Form oranger Kristalle) **57**, **51**, **55** wurden nach Isolierung durch den charakteristischen Molekülionenpeak im MS und deutlicher ¹³C-NMR Signale des primären Alkohols (-CH₂-OH) in der Struktur bestätigt.

61.0 ppm bei **47**

61.7 ppm bei **51**

62.1 ppm bei **55**

Der Alkohol **47** wurde bezüglich zytotoxischer Wirkungen untersucht und in der Folge in die Mesylate (**48**, **52**, **56**) sowie Aziridine (**49**, **53**, **57**) übergeführt.



2.1.4.2. Synthese von:

6-((2-([2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl)amino)hex-3-in-1-ylmethansulfonat (**48**)

3Z)-6-((2-([2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl)amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (**52**)

(3E)-6-((2-([2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl) amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (**56**)

Die Alkohole wurden im wasserfreien Milieu durch Methansulfonsäurechlorid zu Mesylaten umgewandelt [84]. Die Mesylate wurden einerseits hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivitäten untersucht bzw. in weiterer Folge in die Aziridine (**49**, **53**, **57**) übergeführt, die gleichfalls getestet wurden.

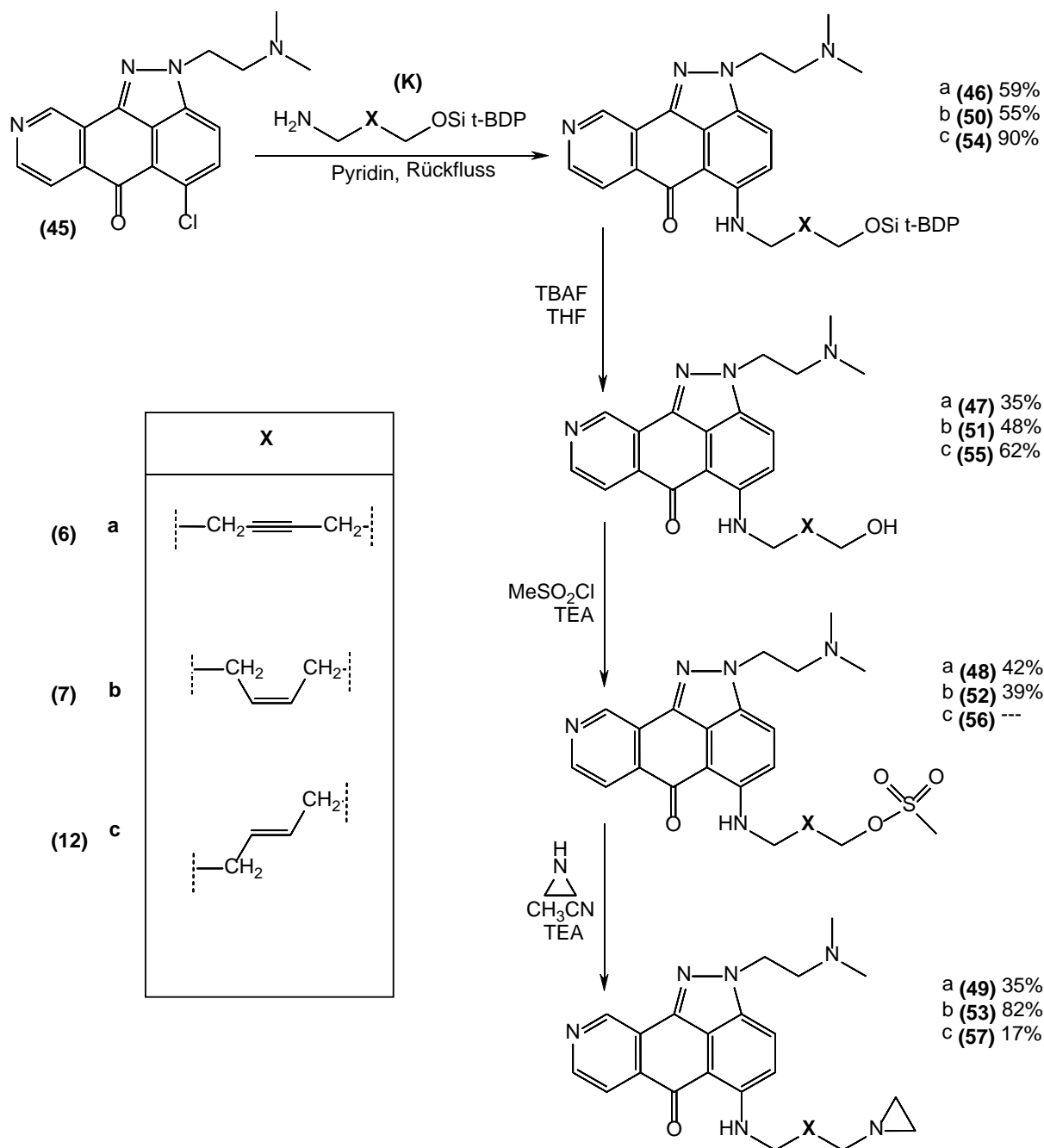


Abbildung 36: Synthese von 47 bis 57

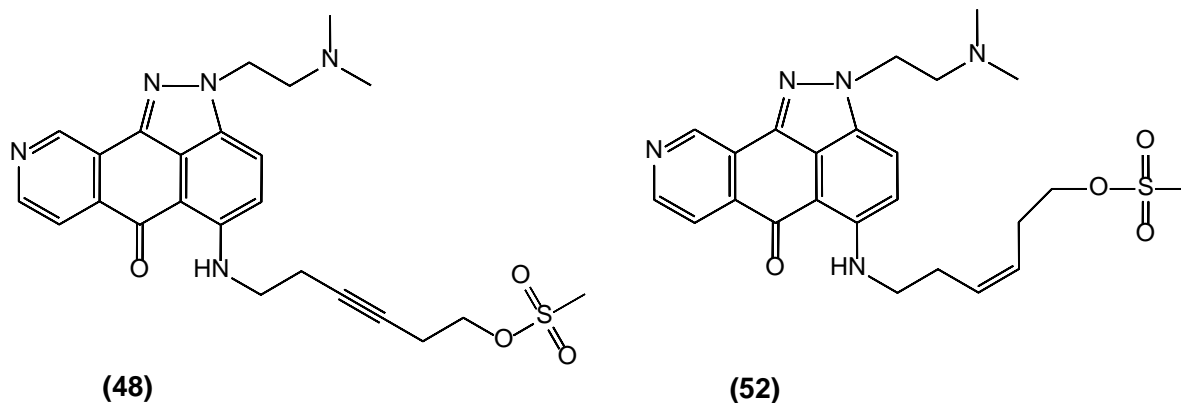
Die Mesylate **48** und **52** konnte in Form intensiv rot-orange gefärbter Kristalle isoliert werden. Erstaunlicherweise war das Mesylat **56** nicht stabil und zersetzte sich während der Reinigung. Es gelang aber, durch rasche Umsetzung des Rohprodukts von **56**, dieses für die folgende Aziridinsynthese einzusetzen.

Die Bildung der Zielverbindungen konnte eindeutig im NMR durch die Signale der Methylsulfonyl-Gruppe belegt werden:

$^1\text{H-NMR}$: Singulett 3.01 ppm bei **48**, 2.97 ppm bei **52**, 2.95 ppm bei **56** und im

$^{13}\text{C-NMR}$: 37.4 ppm bei **48**, 37.2 ppm bei **52**.

Die Mesylate **48** und **52** wurden auf zytotoxische Wirkungen untersucht.



2.1.4.3. Synthese von:

5-[[6-(Aziridin-1-yl)hex-3-in-1-yl]amino]-2-[2(dimethylamino)ethyl]-indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (**49**)

5-[[3Z]-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (**53**)

5-[[3E]-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (**57**)

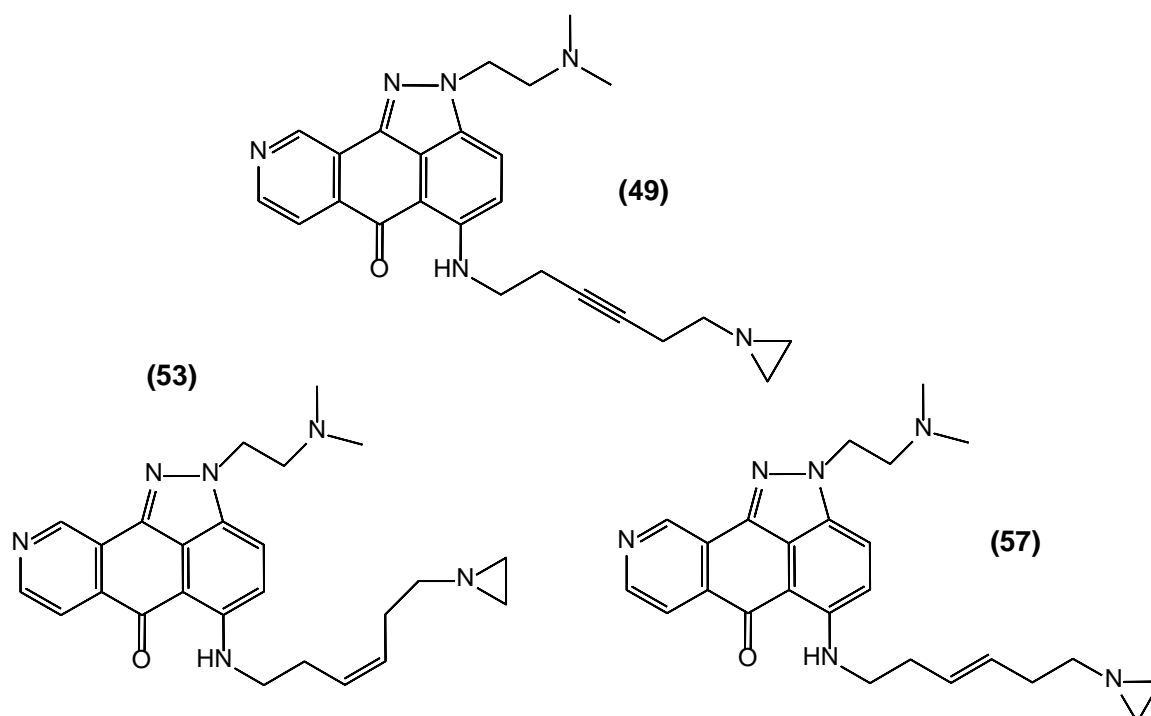
Die Mesylate wurden nach *Zablocki* [85] unter milden Bedingungen in Acetonitril und mit frisch synthetisiertem Triethylamin mit Ethylimin [86] für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung und das Entfernen des Lösungsmittels sollte schonend erfolgen und die Produkte nicht durch hohe Temperaturen belastet werden. Die Substitutionen verliefen meistens ohne Probleme mit unterschiedlicher Ausbeute. Nach der Reinigung der Produkte über Aluminiumoxid Aktivitätsstufe 3, wurden **49** und **53** als dunkelrote Kristalle isoliert. Das Produkt **57** konnte als wachsartiger, brauner Feststoff isoliert werden.

Die Ausbeuten von **49** und **53** waren im Gegensatz zu **57** befriedigend. Die geringe Ausbeute von **57** konnte als Folge der Instabilität des Mesylats **56** interpretiert werden.

Im MS konnten die Molekülionenpeaks bei allen Verbindungen detektiert werden und die Identifizierung der Ethylenimin-Reste erfolgte durch NMR-Spektroskopie. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum zeigte die beiden, für die Aziridin-Gruppe charakteristischen, Triplets:

anti zum Ionenpaar:	1.12 - 1.44 ppm	syn zu Ionenpaar:	1.70 - 1.73 ppm bei 49
	0.94 - 0.96 ppm		1.56 - 1.58 ppm bei 53
	1.03 - 1.04 ppm		1.65 - 1.66 ppm bei 57

Die Verbindungen **49**, **53** und **57** wurden auf zytotoxische Wirkungen untersucht.



2.1.4.4. Synthese von:

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-({2-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]ethyl}amino)indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on

Die Seitenkette **16** wurde wie oben beschrieben durch 24stündiges Erhitzen unter Rückfluss an den Grundkörper **45** gekoppelt. Die Isolierung der neuen Verbindung **59**

verlief nicht optimal. So wurde auf die weitere Reinigung verzichtet, um einen weiteren Ausbeuteverlust von **59** zu vermeiden. Die Verknüpfung konnte durch die chemische Verschiebung bei 149.5 ppm des C⁵ des Grundkörpers, im ¹³C-NMR und dem Signal für (-NH-) bei 9.24 ppm im ¹H-NMR festgestellt werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgte durch TBAF. Der Alkohol **60** konnte mit ausreichender Ausbeute als orange Kristalle isoliert werden. Der Molekülionenpeak vom MS und die charakteristische Hydroxybande im IR-Spektrum bei 3266 cm⁻¹ waren charakteristisch für Alkohol **60**.

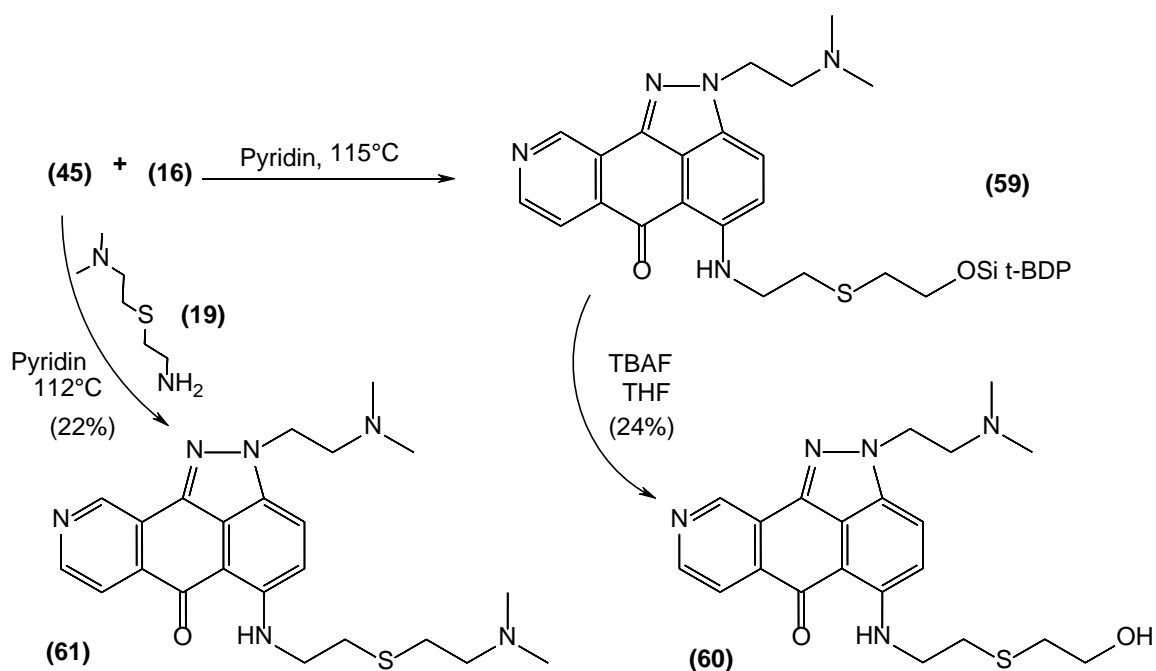


Abbildung 37: Synthese von **60** und **61**

2.1.4.5. Synthese von:

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(2-[[2-(dimethylamino)ethyl]sulfanyl]-ethyl)amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on

Dieser Alkohol wurde mit Methansulfonsäurechlorid in wasserfreiem Milieu zum Mesylat umgesetzt und die Entstehung bis zur quantitativen Umsetzung im DC-Monitoring verfolgt. Doch bei der Aufarbeitung wurde das Mesylat wie bei der Verbindung **56** in eine rote, wasserlösliche Verbindung zersetzt und konnte nicht isoliert

werden. Der geplante Weg zu Folgeprodukten mit anderen Substituenten, wie z.B. in **61** oder mit einem Aziridinyl-Rest war über das Mesylat nicht möglich.

Für die misslungene Synthese von **61** konnte eine befriedigende alternative Methode gefunden werden: Die Diaminkette **19** wurde wie oben beschrieben synthetisiert und in Pyridin nach 15-stündiger Reaktionszeit an den Grundkörper **45** gekoppelt. Die Verbindung **61** konnte in der Folge in Form oranger Kristalle isoliert werden. Die Identifizierung der Methylreste des neuen Substituenten, zeigte den Erfolg der Synthese. Neben dem Molekülionenpeak konnten weitere Beweise für die Struktur von **61**, wie z.B. ein starkes Singulett für die Methyl Gruppen bei 2.30 ppm im $^1\text{H-NMR}$ und bei 45.0 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ erbracht werden.

Die Verbindungen **60** und **61** wurden auf zytotoxische Wirkungen untersucht.

2.1.4.6. Synthese von:

5-({2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfinyl]ethyl}amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on

5-({2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfonyl]ethyl}amino)-2-[2-(dimethyl amino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on

Die Reaktion für die Kopplung von Amin **22** mit Sulfoxidfunktion an **45** führte erstaunlicherweise nicht zu dem gewünschten Produkt **62**. Stattdessen wurde ein rot-kristallines Produkt isoliert und in der Folge als Hauptprodukt **63** der Reaktion charakterisiert. Die Verbindung **63** wurde durch die Bestimmung des Molekülionenpeaks (M^+ , 335) und die Auswertung der NMR-Spektren identifiziert. Die NMR Spektren zeigten eine sehr große Ähnlichkeit mit **45**, der Unterschied zu **45** zeigte sich durch einen neuen Dimethylaminrest am C^5 und als Singulett für die (6H) bei 3.18 ppm im $^1\text{H-NMR}$ erschien, sowie der chemischen Verschiebung von 43.8 ppm, der neuen Methyl-Gruppen im $^{13}\text{C-NMR}$. Nachträglich konnte auch festgestellt werden, dass diese Verbindung auch bei der Synthese von **61** als Nebenprodukt entstand. Dieses Phänomen wurde bei den Kopplungsreaktionen mit den Seitenketten **6**, **7**, **12** nicht beobachtet.

Bei der Reaktion von **45** mit dem Amin **26** mit Sulfonfunktion wurde neben dem Produkt **64** die Entstehung des gleichen Nebenproduktes **63** in geringerer Menge beobachtet. Bei der Analyse der Nebenprodukte wurde die bekannte Verbindung **63a** entdeckt, dies lässt

darauf schließen, dass die Sulfonylgruppe **26** während der Reaktion in Pyridin cyclisierte. Verbindung **63a** zeigte 2 symmetrische Triplets, jeweils für (4H) in den Bereichen von 3.03-3.08 ppm und 3.32-3.37 ppm sowie ein (-NH-) bei 2.33 ppm im $^1\text{H-NMR}$. Im $^{13}\text{C-NMR}$ zeigten sich die Methylengruppen bei 53.1 und 44.5 ppm.

Die Isolierung von Produkt **64** gelang allerdings nicht, da einige Nebenprodukte gleiche R_f -Werte aufwiesen. Daher wurde mit TBAF behandelt, um es möglicherweise als Alkohol isolieren zu können. Doch auch der Alkohol erwies sich als instabil und konnte nicht isoliert werden

Das Nebenprodukt **63** wurde bezüglich möglicher zytotoxischer Wirkungen untersucht.

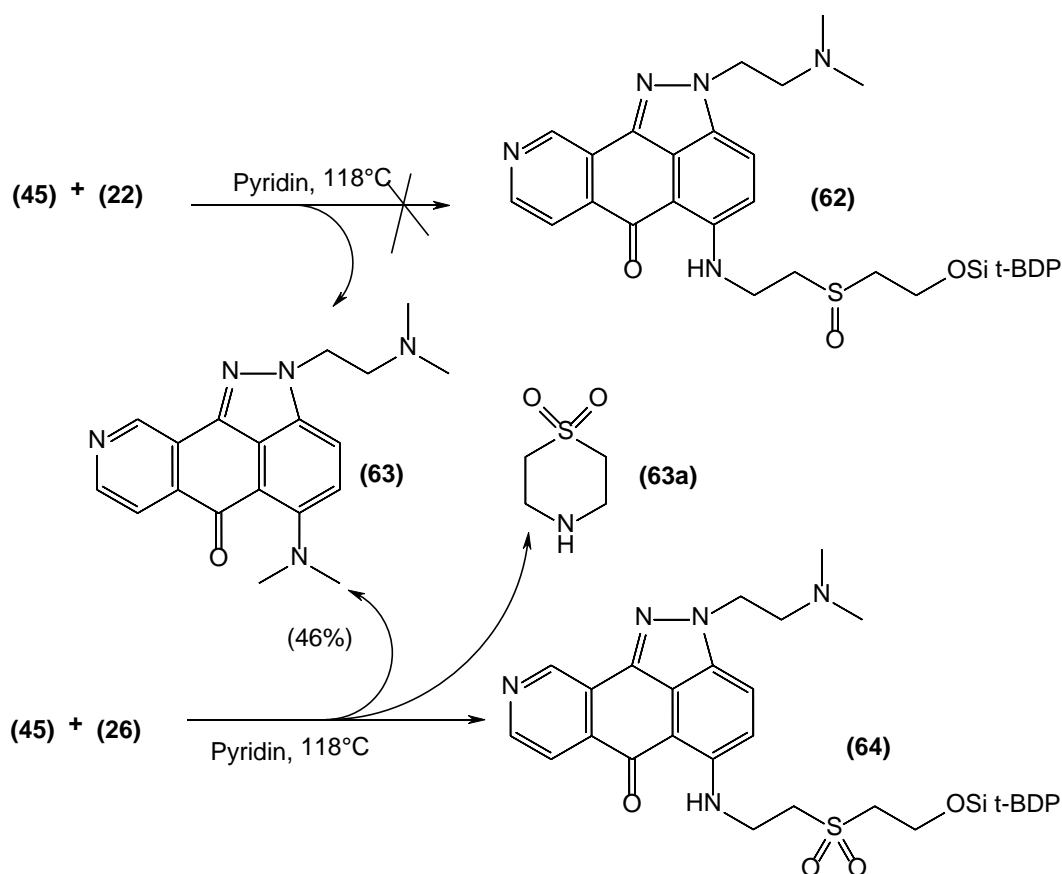


Abbildung 38: Synthese von **62** und **64**

2.1.5. Biologische Evaluierung

Die Verbindungen **47**, **48**, **49**, **52**, **53**, **57**, **60**, **61**, **63** wurden auf ihre zytotoxische/antiproliferative Aktivität gegen verschiedene Zelllinien untersucht, nämlich KB/HeLa (cervical carcinoma), SKOV-3 (ovarian carcinoma), SF-268 (CNS, glioma), NCI-H460 (non-small cell lung carcinoma (NSCLC)) und RKOp27 (colon adenocarcinoma). Die mittlere Inhibitionskonzentration (EC_{50}) dieser Verbindung, die die Teilungsfähigkeit der Zellen nach 48 Stunden zu 50% hemmt, wurde mittels nicht linearer Regression (GraphPad Prism™) errechnet. Zu diesem Zweck wurden Daten von mindestens zwei voneinander unabhängigen Zytotoxizitätsassays herangezogen. Die Ergebnisse der Zytotoxizitätsanalyse werden detailliert in folgender Tabelle gezeigt.

Ein erster Vergleich der getesteten Indazolo-isochinoline und der Referenzverbindung Mitoxantron zeigt eine exzellente antiproliferative Aktivität dieser Substanzklasse. Im Folgenden werden die Aktivitätswerte von EC_{50} (NCI.H460) als Referenz herangezogen. Basierend auf diesen Aktivitäten ist eine Verbesserung um den Faktor 2 in Bezug auf Mitoxantron für **49** (EC_{50} (NCI-H460): 0.062 μ M) zu beobachten. Die Verbindungen **60** zeigt eine ähnliche antiproliferative Aktivität (EC_{50} (NCI-H460): 0.151 μ M).

Auf Grund der Ähnlichkeit der Indazoloisochinoline und der Referenzverbindung Mitoxantron wurde DNA-Interkalation als wahrscheinlicher Wirkungsmechanismus für eine ausgewählte Gruppe von Verbindungen angenommen und dann auch evaluiert.

<u>Kreb.zel</u> Verb.	KB/Hela (cervix)	SKOV-3 (ovarian)	SF-268 (CNS)	NCI-H460 ^b (NSCLC)	RKOp27 (colon)	RKOp27IND (colon)
47	1.39	1.21 \pm 0.00 (2)	3.45 ^d	0.68 \pm 0.14 (2)	1.63	3.23 ^d
48	0.39	0.75 \pm 0.07 (2)	0.75	0.411 \pm 0.08 (2)	0.47	0.98
49	0.14	0.31 \pm 0.10 (2)	0.24	0.06 \pm 0.00 (2)	0.07	0.35
52	0.75	5.38	3.07 ^d	2.18	0.63	2.61
53	0.43 \pm 0.21 (3)	1.77 \pm 1.11 (3)	1.71 \pm 0.53 (3)	0.59 \pm 0.37 (3)	0.29 \pm 0.15 (3)	1.20 \pm 0.49
57	1.22	3.22 ^d	2.99	0.69 \pm 0.10 (2)	0.72	2.78
60	0.96	0.40 \pm 0.00 (2)	0.66	0.15 + 0.03 (2)	0.55	1.06
61	0.75	0.70 \pm 0.00 (2)	2.37	0.31 \pm 0.05 (2)	0.92	1.79
63	2.19	2.08 \pm 0.30 (2)	1.34	0.77 \pm 0.07 (2)	2.63	3.06 ^d
Mitoxantron	0.36 \pm 0.14 (5)	0.12 \pm 0.04 (3)	0.32 \pm 0.21 (3)	0.12 \pm 0.01 (3)	0.09 \pm 0.01 (3)	0.79 \pm 0.20

Tabelle 1: Zytotoxische/ antiproliferative Aktivität von Zielverbindungen.

Die DNA-interkalierende Aktivität der getesteten Indazolo-isochinoline wurde sie der von Aceridin und Mitoxantron verglichen. Dabei konnte eine deutliche interkalierende Wirkung der Indazolo-isochinoline demonstriert werden. Mitoxantron bewegt den am meisten blau-verschobenen Peak um 19 nm (z.B. bei 662 nm) während die getesteten Indazolo-isochinoline stets eine Peakverschiebung um 6-8 nm zeigen (Tabelle 2).

Verbindung	DNA-Intrekation
47	505 --> 512 nm
49	505 --> 512 nm
60	505 --> 513 nm
63	491 --> 499 nm
Aceridin	492 --> 502 nm
Mitoxantron	662 --> 681 nm

Tabelle 2: Darstellung der DNA-Interkalation ausgewählter Verbindungen durch Verschiebung des am meisten blau-verschobenen Peaks

Ein Vergleich der Aktivitäten der Indazolo-isochinolinone gegen RKOp27 mit oder ohne p27 induzierten Arrest des Zellzyklus lässt darauf schließen, dass eine Progression des Zellzyklus für den Wirkmechanismus für manche aber nicht alle der untersuchten Verbindungen nötig ist. Um die Effekte der Verbindungen am Zellzyklus durch FACS Analyse untersuchen zu können, wurden sich exponentiell teilende KB/Hela Zellen 48 Stunden mit unterschiedlichen Konzentrationen ausgewählten Verbindungen lang behandelt und mit unbehandelten Kontrollgruppen verglichen.

Diesen Zellzyklusstudien zeigten jedoch inhomogenen Ergebnisse. Dies wird ersichtlich bei Verbindungen **49**(*v*-hexinyl spacer), **53**(cis *v*-hexen spacer, 0.594 μ M), **57** (trans *v*-hexen spacer, 0.691 μ M), veranschaulicht in folgender Tabl:

Verbindung	Zellzyklus
49	Kein Arrest des Zellzyklus
53	Gesteigerte S-Phase unter 6 μ M mit inverser Dosisabhängigkeit
57	Gesteigerte S-Phase unter 6 μ M mit inverser Dosisabhängigkeit

Tabelle 3: Zellzyklusarrestergebnisse für aziridine, 49, 53 und 57

Aziridin **49** welches die beste NCI-H460 Aktivität innerhalb der Serie zeigt, verursacht keinerlei Hemmung des Zellzyklus in KB/Hela-Zellen. Während jedoch die anderen Aziridine mit einer C6-Kette dies mit einstelligen mikromolaren EC₅₀-Werten tun.

Eine eher selten anzutreffende Eigenschaft konnte bei den Verbindungen **53** und **57** beobachtet werden: Die Hemmung der S-Phase stand in einem reversen Verhältnis zur Dosierung. Weitere Experimente werden nötig sein, um diesen ungewöhnlichen Effekt zu erklären.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass von der hergestellten Serie von Indazolo[4,3-gh]isochinolinonen eine markante antiproliferative Aktivität gegen mindestens 4 verschiedene Krebszelllinien gemessen wurde.

Zellzyklusarrest-Studien ergaben komplexe Resultate einschließlich eines Arrests der Induktion der S-Phase mit einer umgekehrten Dosisabhängigkeit. Diese Resultate geben jedoch Anlass für weitere Struktur-Wirkungs-Untersuchungen dieser Substanzklasse.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl

Synthesis and biological evaluation of new cytotoxic indazolo[4,3-*gh*]isoquinolinone derivatives

Manochehr Shahabi^a, Eva Schirmer^a, Karem Shanab^a, Theerachart Leepasert^a, Jana Ruzicka^a, Wolfgang Holzer^a, Helmut Spreitzer^{a,*}, Babette Aicher^b, Peter Schmidt^b, Lars Blumenstein^b, Gilbert Müller^b, Eckhard Günther^b

^a Department of Drug and Natural Product Synthesis, University of Vienna, Althanstraße 14, 1090 Vienna, Austria

^b AeternaZentaris GmbH, Weismuellerstrasse 50, 60314 Frankfurt, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 September 2012

Revised 2 January 2013

Accepted 4 January 2013

Available online 23 January 2013

Keyword:

Anticancer compounds

ABSTRACT

A series of indazolo[4,3-*gh*]isoquinolinones derivatives have been synthesized to decrease cardiotoxic side effects in comparison to Mitoxantrone. The antiproliferative effects of different side chains were investigated and tested on at least four different cell lines of cervix, ovarian, CNS, NSCLC (non-small-cell lung cancer) and colon carcinoma. In addition to antiproliferative activities, influence on cell cycle and intercalation behavior have been tested.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Mitoxantrone is used for fighting a wide range of cancerous diseases.¹ Unfortunately, its applicability is strongly limited due to cardiotoxic adverse effects. The search for antitumor antibiotics led to Pixantrone which was developed to reduce heart damage related to treatment while retaining efficacy. Pixantrone (BBR 2778) is currently in phase III of clinical trials in patients with Non-Hodgkin's lymphoma.²

Based on the work of Krapcho et al.³ we developed a series of new cytotoxic indazolo[4,3-*gh*]isoquinolinones to eliminate cardiotoxicity. The new derivatives, lacking hydroxy substitution and bearing a nitrogen atom in the anthrapyrazole chromophore, should be less susceptible to biological reduction to anionic radicals which are responsible for cardiotoxicity, as for inhibition of topoisomerase II enzyme.⁴ A wider range of activity and reduced side effects were the aims of the reported study.

In this letter, we present another series of novel cytotoxic compounds with different side chains attached on the key structure shown in Figure 1.

As previously reported by the authors,^{5–7} the position of the nitrogen(s) in annelated rings are also essential for cytotoxic activity. All of the synthesized indazolo[4,3-*gh*]isoquinolinones were tested for cytotoxicity against a panel of five cancer cell lines.

In addition to the antiproliferative effects, we also investigated DNA intercalation behavior and the influence on cell cycle arrest. Furthermore, data on metabolic stability, pH stability and physico-

chemical properties are reported. Docking studies are discussed to rationalize the observed cytotoxic activities.

We report the synthesis of 23 different N-substituted compounds (shown in Table 1) and their precursors derived from the key structure shown in Figure 1.

For the synthesis of the tetracyclic nucleus 11 commercially available 3-chloropyridine 2 was treated with lithium diisopropylamide (LDA) and carbon dioxide to give 3-chloroisonicotinic acid 3 which was converted into methyl ester 4 using diazomethane. The key step for this synthesis lies in the nickel mediated coupling of ester 4 and compound 7. This organo zinc bromide 7 was prepared by treating 6 with zinc dust in tetrahydrofuran (THF). Benzylbromide 6 was obtained by reacting 5-fluoro-2-chlorotoluene 5 with *N*-bromosuccinimide (NBS) in carbon tetrachloride. The addition of a solution of 7 in THF to methyl ester 4 in the presence of bis(triphenylphosphine)nickel(II) chloride led to coupled product 8. Basic hydrolysis of 8 afforded carboxylic acid 9, which was cyclized and oxidized to 10 by fuming sulfuric acid. The incorporation of the pyrazole ring was accomplished by reacting 10 with *N,N*-dimethylethylhydrazine to give 11 in good yields (Scheme 1).

Compounds 12–17 were prepared by nucleophilic aromatic substitution of chlorine of precursor 11 with an appropriate commercially available amine (Scheme 2).

Aziridines 21–23 were prepared from mesylates 18–20, which in turn were obtained by treatment of corresponding alcohols 41–43 with mesyl chloride/triethylamine. Alcohols 41–43 were synthesized by introducing the appropriate O-protected hydroxyl amine

* Corresponding author. Tel.: +43 1427755621; fax: +43 142779556.

E-mail address: helmut.spreitzer@univie.ac.at (H. Spreitzer).

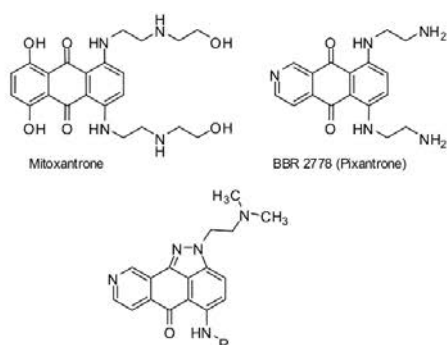


Figure 1. Structures of Mitoxantrone, Pixantrone and novel indazolo[4,3-g]isoquinolinones.

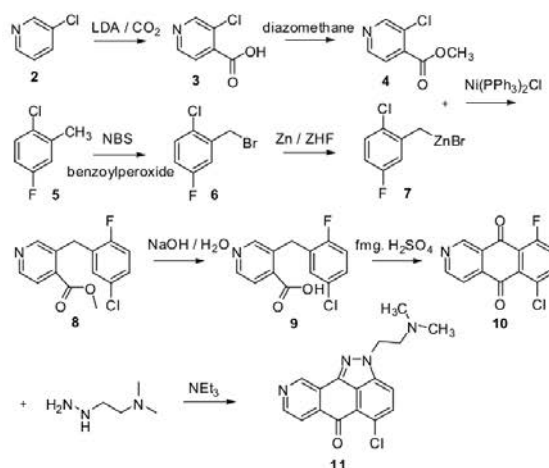
35–37 by nucleophilic aromatic substitution of chlorine in precursor **11** and subsequent cleavage *t*-butyldiphenylsilyl (TBDPS) protecting group by tetrabutylammonium fluoride (Scheme 3).

O-TBDPS-protected aminohexynol **44** and aminohexenols **45** and **46** were reacted with **11** to give **47**, **48**, and **49** respectively, which were then treated with TBAF to liberate alcohols **24**, **50**, and **51**. Aziridines **26**, **28**, and **29** were prepared from mesylates **25**, **27**, and **52**, which were obtained by reacting mesyl chloride with compounds **24**, **50**, and **51** (Table 2).

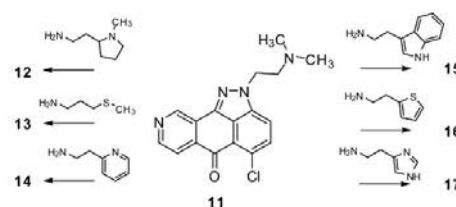
Compound **54** was prepared from **11** and *O*-TBDPS-protected aminoethylthioethanol **53** in pyridine. Deprotection was carried out with TBAF in tetrahydrofuran to afford target compound **30** (Scheme 4).

Compound **31** was prepared straightforwardly by nucleophilic aromatic substitution of chlorine of precursor **11** with 2-(2-aminoethylthio)-*N,N*-dimethyl-ethanamine **55**⁸ (Scheme 5).

The first step of the synthesis of **32** and **33** was the reaction of precursor **11** with side chains **56**¹⁵ and **57**¹⁵ in pyridine to afford compounds **58** and **59**, which were subsequently deprotected by treatment with TBAF to give alcohols **60** and **61**. After mesylation of alcohols **60** and **61**, chlorides **32** and **33** were obtained by treat-



Scheme 1.

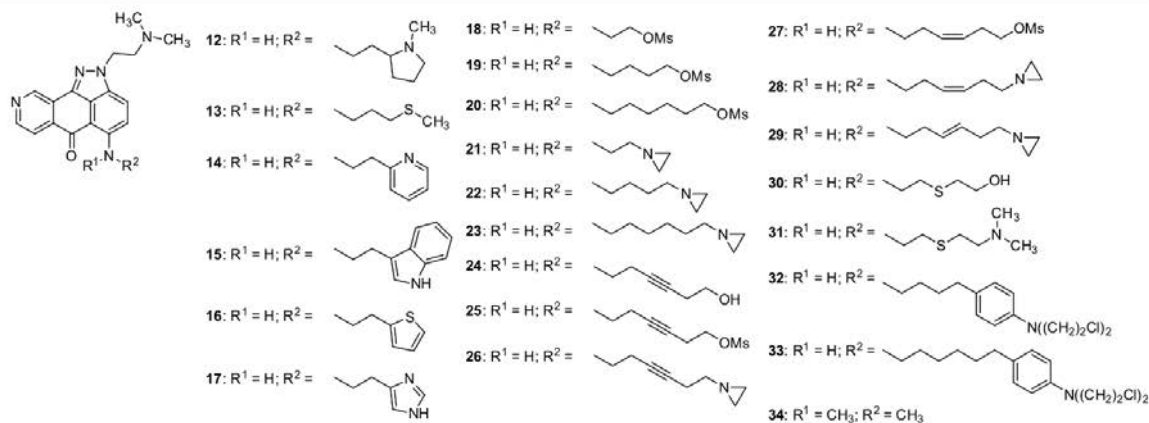


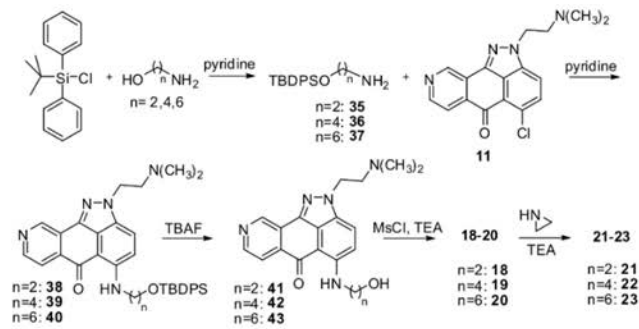
Scheme 2.

ing mesylates **62** and **63**, with lithium chloride in *N,N*-DMF (Scheme 6).

In a Grignard reaction *O*-TBDPS-protected butynol **64**⁹ was converted into **65** which served as starting material for two different

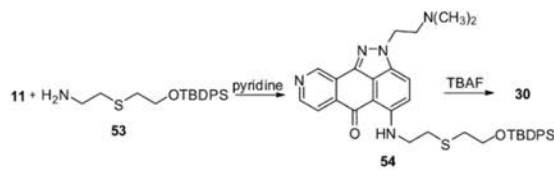
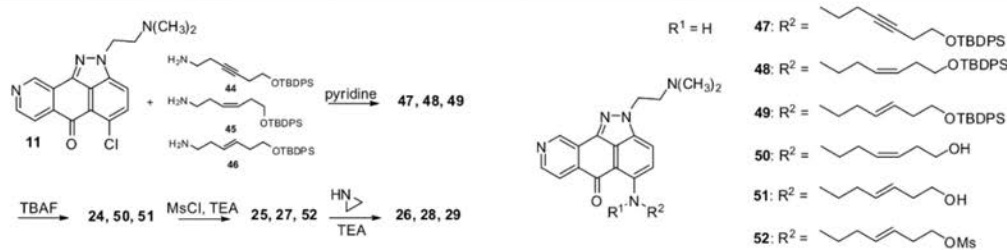
Table 1
Structures of novel indazolo[4,3-g]isoquinolinones **12–34**



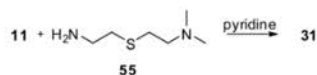


Scheme 3.

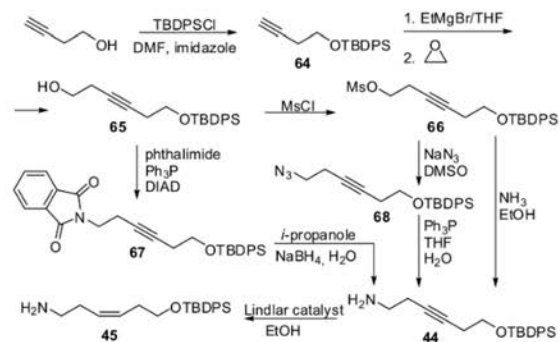
Table 2
Synthesis of target compounds 24–29



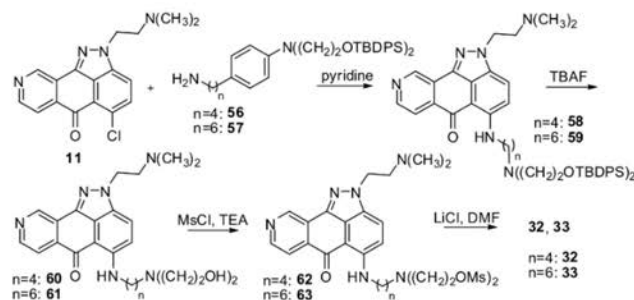
Scheme 4.



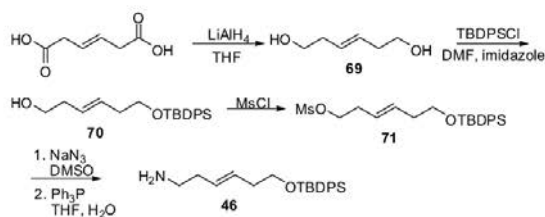
Scheme 5.



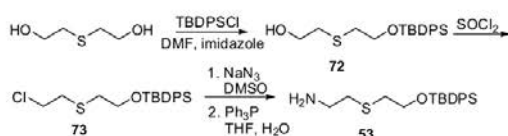
Scheme 7.



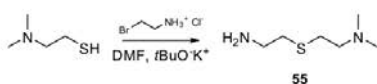
Scheme 6.



Scheme 8.



Scheme 9.



Scheme 10.

pathways to obtain intermediate **44**. In the first pathway amine **44** was introduced by Gabriel synthesis via intermediate **67**. In the second pathway alcohol **65**¹⁰ was reacted with mesyl chloride to give **66**¹¹ which was either reacted with ammonia in ethanol to give amine **44** directly or with sodium azide and subsequent reduction of **68–44**. Finally, *O*-TBDPS-protected (*Z*)-hexenamine **45** was obtained by partial reduction using a lindlar catalyst (Scheme 7).

Attempts to prepare **46** from **44** by partial reduction with sodium/liquid ammonia or lithium aluminum hydride failed. Thus, another four-step approach was carried out starting with reduction of 2-butene-1,4-dicarboxylic acid to give diol **69**.¹² This product

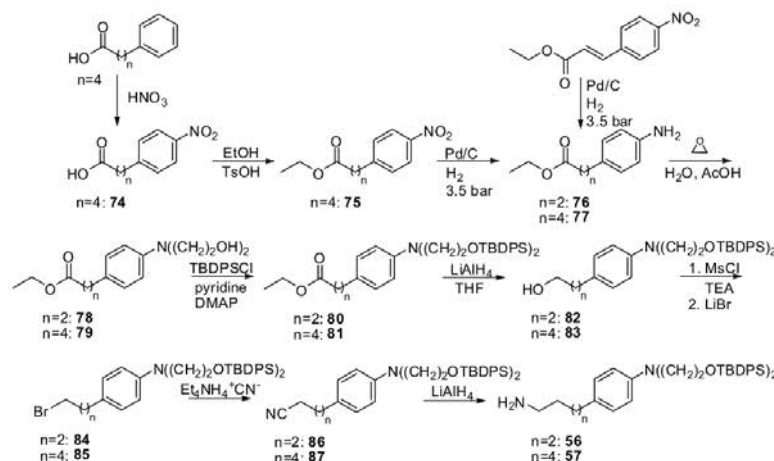
was mono *O*-protected by reaction with *t*-butyldiphenylsilyl chloride to afford compound **70**.¹³ After mesylation of the remaining hydroxyl group of **70**, the resulting product **71** was reacted with sodium azide in DMSO, followed by reduction of the intermediate azide to afford amine **46** (Scheme 8).

2,2'-Thiodiethanol was mono-protected as *t*-butyldiphenylsilyl ether **72**¹⁴ and subsequently reacted with thionyl chloride to afford compound **73**. Amine **53** was prepared from **73** with sodium azide, followed by treatment with triphenylphosphine and water (Scheme 9).

Amine **55** was straightforwardly prepared by alkylation of 2-(dimethylamino)ethanethiol with 2-bromoethanamine hydrochloride (Scheme 10).

Compound **74**¹⁶ was prepared from 5-phenylpentanoic acid by nitration in the *para*-position of the phenyl ring. Subsequent esterification led to compound **75**,¹⁷ which was hydrogenated under pressure catalyzed by palladium on carbon to afford amine **77**. Utilizing the same method amine **76** was synthesized from (*E*)-ethyl 3-(4-nitro-phenyl)acrylate. Following reaction steps were carried out in the same manner for both amines **76**¹⁸ and **77**¹⁸ starting with dihydroxyethylation of the nitrogen atoms with ethyleneoxide. Both hydroxyl groups of reaction products **78**¹⁹ and **79**¹⁹ were then protected (**80**, **81**)²⁰ with *t*-butyldiphenylsilyl chloride and the ester moieties reduced to alcohols **82** and **83**. Mesylation of the hydroxyl groups of alcohols **82**²⁰ and **83**²⁰ and immediate treatment with lithium bromide gave bromides **84**²¹ and **85**²¹ which upon treatment with tetraethylammonium cyanide were converted into nitriles **86**²² and **87**.²² Final reduction of the nitrile moieties with lithium aluminum hydride afforded the desired amine products **56** and **57** (Scheme 11).

Indazolo[4,3-*gh*]isoquinolinones **12–34** were analysed regarding their cytotoxic/antiproliferative activity against different cancer cell lines, namely KB/HeLa (cervical carcinoma), SKOV-3 (ovarian carcinoma), SF-268 (CNS, glioma), NCI-H460 (non-small cell lung carcinoma (NSCLC)), and of RKOp27 (colon adenocarcinoma).²³ The concentration of the compound that inhibits 50% (EC₅₀) of cellular viability after 48 h was calculated by nonlinear regression (GraphPad Prism™) using the data of at least two independent cytotoxicity assays.²⁴ Results of the cytotoxicity assays are shown in detail in Table 3.



Scheme 11.

Table 3
In vitro cytotoxicity of compounds **12–34** towards different cell lines

Cells (origin)/compound	EC ₅₀ ^a (μM)					
	KB/HeLa (cervix)	SKOV-3 (ovarian)	SF-268 (CNS)	NCI-H460 ^b (NSCLC)	RKOp27 (colon)	RKOp27IND (colon)
12	Not tested	0.36 ± 0.00 (2)	Not tested	0.16 ± 0.01 (2)	0.37	0.46
13	Not tested	1.36 ± 0.33 (2)	Not tested	0.68 ± 0.05 (2)	2.94	4.76 ^d
14	Not tested	1.41 ± 0.30 (2)	Not tested	0.99 ± 0.12 (2)	2.68	3.77
15	Not tested	1.52 ± 0.11 (2)	Not tested	1.32 ± 0.02 (2)	1.33	1.51
16	Not tested	3.22 ± 0.22 (2) ^d	Not tested	1.47 ± 0.12 (2)	3.12 ^d	4.84 ^d
17	Not tested	1.65 ± 0.18 (2)	Not tested	3.02 ± 0.02 (2) ^d	1.33	4.81 ^d
18	0.15	0.55	0.39	0.25	0.17	1.83
19	3.17 ^d	No inhib. ^c	No inhib. ^c	1.07	1.18	No inhib. ^c
20	1.67	3.61 ^d	1.37	0.82	0.51	1.93
21	0.07	0.39	0.69	0.08	0.08	1.05
22	0.08	0.53	0.42	0.07	1.00	1.02
23	0.34	0.77	0.76	0.20	0.13	1.28
24	1.39	1.21 ± 0.00 (2)	3.45 ^d	0.68 ± 0.14 (2)	1.63	3.23 ^d
25	0.39	0.73 ± 0.07 (2)	0.75	0.411 ± 0.08 (2)	0.47	0.98
26	0.14	0.31 ± 0.10 (2)	0.24	0.06 ± 0.00 (2)	0.07	0.35
27	0.75	5.38	3.07 ^d	2.18	0.63	2.61
28	0.43 ± 0.21 (3)	1.77 ± 1.11 (3)	1.71 ± 0.53 (3)	0.59 ± 0.37 (3)	0.29 ± 0.15 (3)	1.20 ± 0.49
29	1.22	3.22 ^d	2.99	0.69 ± 0.10 (2)	0.72	2.78
30	0.96	0.40 ± 0.00 (2)	0.66	0.15 ± 0.03 (2)	0.55	1.06
31	0.75	0.70 ± 0.00 (2)	2.37	0.31 ± 0.05 (2)	0.92	1.79
32	2.47	No inhib. ^c	4.17 ^d	3.76 ^d	1.19	1.63
33	No inhib. ^c	No inhib. ^c	No inhib. ^c	No inhib. ^c	No inhib. ^c	No inhib. ^c
34	2.19	2.08 ± 0.30 (2)	1.34	0.77 ± 0.07 (2)	2.63	3.06 ^d
Mitoxantrone	0.36 ± 0.14 (5)	0.12 ± 0.04 (3)	0.32 ± 0.21 (3)	0.12 ± 0.01 (3)	0.09 ± 0.01 (3)	0.76 ± 0.20

^a EC₅₀ values determined in replicates are given as mean values ± standard deviation with number of replicates given in round brackets.^b EC₅₀(NCI-H460) denotes the activity for NCI-H460 cell line, which is employed to compare compound activities.^c No inhib. = no inhibition, that is <30% inhibition in the highest concentration (3.16 μM) during EC₅₀ determination.^d 'Moderate' activity describes compound activity, that showed at least 30% inhibition in the highest concentration (3.16 μM) during EC₅₀ determination, but since a full dose-response curve is not available, compound activity has been described as EC₅₀ >3 μM.**Table 4**
DNA intercalation for selected compounds demonstrated by the shift of the most blue shifted respective peaks

Compound	DNA—intercalation
22	508 → 514 nm
24	505 → 512 nm
26	505 → 512 nm
30	505 → 513 nm
34	491 → 499 nm
12	502 → 510 nm
23	509 → 515 nm
15	No intercalation
Acridine	492 → 502 nm
Mitoxantrone	662 → 681 nm

A first comparison between the tested indazolo isoquinolinones and reference compound Mitoxantrone reveals excellent antiproliferative activity. Within this report, EC₅₀(NCI-H460) activity values will be used to compare compounds. Based on this activities, an improvement by a factor of two with regard to Mitoxantrone is observed for **26** and **22** (EC₅₀(NCI-H460): 0.062 and 0.071 μM vs 0.122 μM). Compound **30**, **12** and **23** show a similar antiproliferative activity (EC₅₀(NCI-H460): 0.151 μM, 0.159 μM and 0.195 μM, respectively).

Due to the similarity of the indazolo isoquinolinones and reference compound Mitoxantrone, DNA intercalation²⁵ as a possible mode of action was evaluated for a set of selected compounds.

Using Acridine and Mitoxantrone as positive controls, the tested indazolo isoquinolinones clearly show DNA intercalation (see Table 4). Mitoxantrone moves the most blue shifted peak (i.e., at 662 nm) for 19 nm. The tested indazolo isoquinolinones

consistently shift their respective peaks for 6–8 nm (shown in Fig. 2).

Comparison of the activities of indazolo isoquinolinones against RKOp27 with or without p27 induced cell cycle arrest suggest, that progression through cell cycle might be required for the mode of action for some, but not all compounds analysed. In order to examine the compound effects on cell cycle by FACS analysis, exponentially dividing KB/HeLa cells were treated with different concentrations of selected compounds for 48 h and compared to untreated controls.²⁶

Results from these cell cycle studies are rather inhomogeneous. This is exemplified by compounds **26** (χ-hexinyl spacer), **23** (hexane spacer, 0.195 μM), **28** (cis χ-hexene spacer, 0.594 μM) and **29** (trans χ-hexene spacer, 0.691 μM) as depicted in Table 5.

Aziridine **26**, showing the best NCI-H460 activity within the series, is not at all inducing cell cycle arrest in KB/HeLa cells, while the other C6 spaced aziridines do so with single digit micromolar EC₅₀ values.

Moreover, inverse dose-dependent S-phase arrest is observed for compounds **23**, **28** (see Fig. 3) and **29**, which is a rarely observed dose dependency feature.

Further experiments will be necessary to explain these unusual effects.

In conclusion, a series of indazolo[4,3-gh]isoquinolinones were synthesized and tested for antiproliferative activity against at least four cancer cell lines. Compared to reference compound Mitoxantrone, aziridine **23** turned out to show an increase in activity by a factor of 2.

Cell cycle arrest studies gave complex results, including an induction of S-phase arrest with an inversed dose dependency.

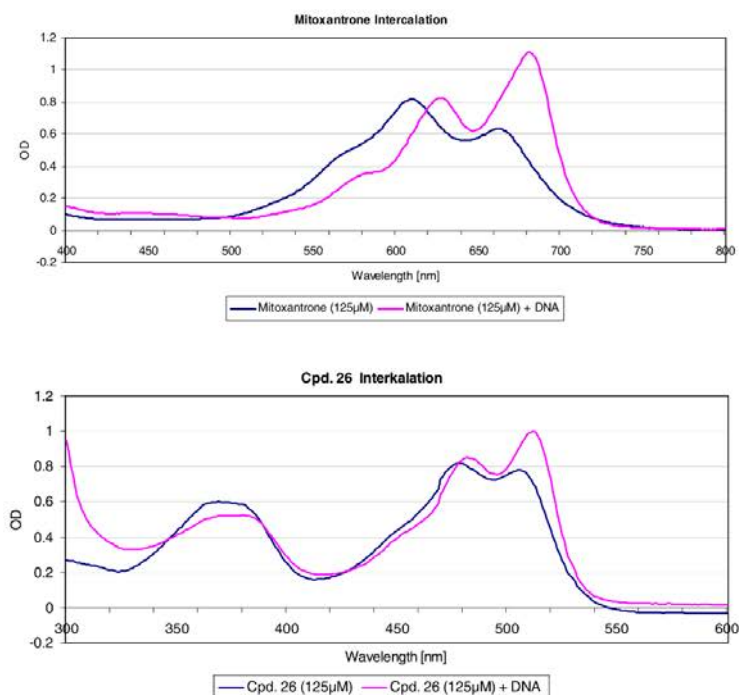


Figure 2. UV spectra showing DNA intercalation of reference compound Mitoxantrone and aziridine 26.

Table 5

Cell cycle arrest results for aziridines **23**, **26**, **28** and **29**

Compound	Cell cycle
26	No cell cycle arrest
23	Increase of S-Phase below 4 μM with inverse dose dependency
28	Increase of S-Phase below 6 μM with inverse dose dependency
29	Increase of S-Phase below 7 μM with inverse dose dependency

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.01.022>.

References and notes

- Vuimo, T. A.; Kulikova, E. V.; Sinauridze, E. I.; Yurkevich, A. M.; Kravchenko, S. K.; Ataullakhanov, F. I. In *New Research on Biotechnology and Medicine*; Egorov, A. M., Zaikov, G., Eds.; Nova Science Publishers: New York, 2006; p 87.
- Pettengell, R.; Coiffier, B.; Narayanan, G.; de Men-doza, F. H.; Digumarti, R.; Gomez, H.; Zinzani, P. L.; Schiller, G.; Rizzieri, D.; Boland, G.; Cernohous, P.; Wang, L.; Kuepfer, C.; Gorbachevsky, I.; Singer, J. W. *Lancet Oncol.* **2012**, *13*, 696.
- Krapcho, A. P.; Gallagher, C. E.; Hammach, A.; Hacker, M. P.; Menta, E.; Oliva, A.; Di Domenico, R.; Da Re, G.; Lotto, A.; Spinelli, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 895.
- Tomillero, A.; Moral, M. A. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **2009**, *31*, 661.
- Shanab, K.; Schirmer, E.; Knaf, H.; Wulz, E.; Holzer, W.; Spreitzer, H.; Schmidt, P.; Aicher, B.; Mueller, G.; Guenther, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3950.
- Pongprom, N.; Bachitsch, H.; Bauchinger, A.; Etefagh, H.; Haider, T.; Hofer, M.; Knaf, H.; Slanz, R.; Waismeyer, M.; Wieser, F.; Spreitzer, H. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 53.
- Shanab, K.; Pongprom, N.; Wulz, E.; Holzer, W.; Spreitzer, H.; Schmidt, P.; Aicher, B.; Müller, G.; Günther, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6091.
- Ohno, M.; Miyamoto, M.; Hoshi, K.; Takeda, T.; Yamada, N.; Ohtake, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5279.
- Labelle, M.; Falguyret, J.-P.; Riendeau, D.; Rokach, J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6301.

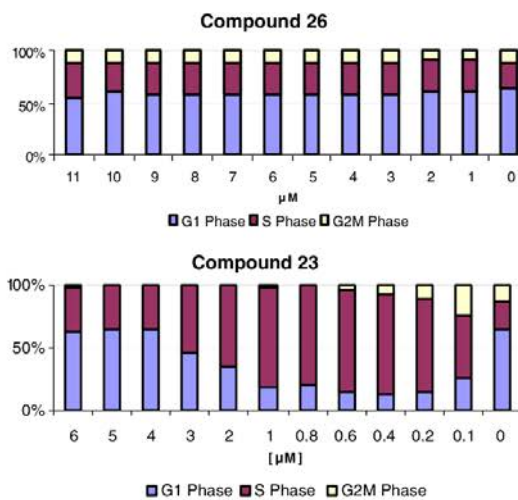


Figure 3. Cell cycle arrest results for aziridines **26** and **23**. While no cell cycle arrest is observed by treatment with up to 11 μM of aziridine **26**, compound **23** induces S-phase arrest with an inverse-shaped dose-response, peaking between 1 and 0.2 μM , and flanked by transition to normal cell cycle distribution at concentrations above and below this concentration range. Similar data are shown in the supporting materials section.

- Collins, C. J.; Hanack, M.; Stutz, H.; Auchter, G.; Schoberth, W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5260.
- Delorme, D.; Girard, Y.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3635.
- Eya, B. K.; Otsuka, T.; Kubo, I.; Wood, D. L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2695.
- Braddock, D. C.; Bhuya, R.; Millan, D. S.; Perez-Fuertes, Y.; Roberts, C. A.; Sheppard, R. N.; Solanki, S.; Stokes, E. S. E.; White, A. J. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445.

14. Zacharie, B.; Gagnon; Attardo, G.; Connolly, T. P.; St-Denis, Y.; Penney, C. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2883.
15. Abd El Samil, Z. K. M.; Al Ashmaney, M. J.; Mellor, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. J* **1988**, 2517.
16. Denny, W. A.; Cain, B. F. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 430.
17. Becker, H. G. O.; Berger, W.; Domschke G. *Organikum*, 21. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Weinheim, 2001. p. 475.
18. Street, L. J.; Baker, R.; Castro, J.; Chambers, M. S.; Guiblin, A. R.; Hobbs, S. C.; Matassa, V. G.; Reeve, A. J.; Beer, M. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1529.
19. Kupezyk-Subotkowska, L.; Siahhan, T. J.; Basile, A. S.; Friedman, H. S.; Higgins, P. E.; Song, D.; Gallo, J. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1726.
20. Pichler, A. Ph.D. Thesis, University of Vienna, 1996.
21. Wissner, A.; Carroll, M. L.; Johnson, B. D.; Kerwar, S. S.; Pickett, W. C.; Schaub, R. E.; Torley, L. W.; Trova, M. P.; Kohler, C. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4779.
22. Kobler, H.; Schuster, K. H.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1946.
23. Schmidt, M.; Lu, Y.; Liu, B.; Fang, M.; Mendelsohn, J.; Fan, Z. *Oncogene* **2000**, *19*, 2423.
24. Assessment of cytotoxic/antiproliferative activity was conducted with five diverse tumor cell lines, in which inducible expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 leads to cell arrest (see Ref. ²³). Measurement of the cellular cytotoxic/antiproliferative activity is based on the dye Resazurin (Sigma, cat. no. R7017), which exhibits fluorescence change in the appropriate oxidation-reduction range relating to cellular metabolic reduction (Nociari et al., *J. Immunol. Methods* **1998**, *213*, 157) yielding a fluorescence signal at 590 nm. The increase of fluorescence at 590 nm is an indicator of cellular viability/cell number. The cells were seeded in the respective growth medium recommended by the supplier (media and reagents purchased from Gibco-BRL) in 125 µl per 96 well and were grown for 24 h at 37 °C/5% CO₂. Cell numbers were adapted for each cell line to generate signals in the linear detection range under the experimental conditions applied. After 45 h of compound incubation at 37 °C/5% CO₂ 15 µl of the Resazurin detection reagent (0.2 mg/mL in DPBS (Gibco, 14190), sterile filtered) was added for additional 3 h and after a total of 48 h of compound incubation cellular metabolic activity was quantified by measurement of fluorescence at 590 nm. Non-treated cells and blank controls w/o cells were set as reference values. MS EXCEL was used for formatting and analysis of data. All data were calculated as % efficacy compared to the mean of the respective negative (non-treated cells) and positive control wells (blank) on each assay plate. EC₅₀ values (Table 3) were calculated by using non-linear regression software GraphPad Prism.
25. Stock solution of reference and test compounds up to 5 mM concentration in 5% (v:v) DMSO or methanol were prepared. The compound solution was diluted stepwise in reaction buffer (5 mM NaH₂PO₄, 5 mM Na₂HPO₄, 70 mM NaCl, pH7) and a compound concentration resulting in absorbance [Abs max] of approx. 1–2 between 230 and 600 nm using a Spectramax 190 plus reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) was determined. Finally, curves for these compound concentrations were compared with or without 2 mg/ml (w:v) calf thymus DNA (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO).
26. Flow cytometry analysis was done at FACSCalibur™ cytometer (Becton Dickinson, Heidelberg, GER). For cell cycle analysis, KB/HeLa cells (ATCC CCL17) were exposed to test compounds for 24 h @ 37 °C. Cell preparation was done with CycleTEST™ PLUS kit. The number of cells in G₂/M phase was calculated by cell cycle analysis software (Mod Fit LT; VERITY) and EC₅₀-values were calculated by nonlinear regression.

2.4. Einführung zu Pyridocarbazol-Strukturen (Isoellipticinchinone)

Ochrosia elliptica und Aspidosperma-Arten enthalten u.a. die Alkaloide Ellipticin und 9-Methoxyellipticin, die vielversprechende Antitumor-Aktivitäten besitzen. [87] [88] Zusätzlich zeigen sie psychotrope, entzündungshemmende, antihistaminerge, antibiotische und antioxidative Aktivitäten. [89] Seit der Entdeckung dieser Alkaloide im Jahre 1967 wurden zahlreiche Struktur-Wirkungs-Untersuchungen durchgeführt, aber ebenso auch eine Vielzahl von Arbeiten, den Pyrido[4,3-b]carbazol-Baustein zugänglich zu machen. Da das „Ursprungsalkaloid“ Ellipticin zu toxisch für die Krebsbehandlung ist, wurden zahlreiche analoge Strukturen hergestellt, Elliptium schaffte es immerhin bis in die klinische Phase II Untersuchung. Elliptium könnte zur Behandlung von Brust, Nieren und Schilddrüsen Krebs verwendet werden. [87] [88] Zahlreiche Studien belegen jedenfalls, dass Ellipticinchinone ein viel versprechendes zytotoxisches Potential haben. [88] [89] [90] [91] Den Chinonbaustein findet man in zahlreichen zytostatischen Verbindungen. [92] [93] Sie können als DNA-interkalierende Wirkstoffe fungieren, zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies führen oder als bioreduktive Aylkylantien wirken. Ebenso spielt die biologische Redoxaktivität eine entscheidende Rolle in vielen Prozessen, welche für die therapeutische Anwendung interessant sein. [91] In diesem Kapitel wird die Synthese und biologische Evaluation einer Serie von Ellipticinchinonen beschrieben.

2.4.1. Synthese von 7-Chlor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion

Für die Synthese von Pyridocarbazol **67** wurden Arbeiten von *Ketcha und Gribble* [94] herangezogen. Der Stickstoff der Ausgangsverbindung 5-Chlorindol (**65**) wurde mittels Benzolsulfonylchlorid vor einem elektrophilen Angriff geschützt [95]. Dann wurde das zuvor über Friedel-Crafts-Acylierung hergestellte Pyridin-3,4-dicarbon-säureanhydrid in Dichlormethan aufgenommen, mit Aluminiumchlorid als Lewis Säure versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Bei der Analyse des Produkts wurde jedoch festgestellt, dass keine Acylierung stattgefunden hatte. Aus diesem Grund wurde die Arbeitsvorschrift dahingehend geändert, als man Aluminiumchlorid mit einer Lösung des Anhydrids in Dichlormethan versetzte und erst danach dieser Suspension eine Lösung von geschütztem

5-Chloroindol **65** in Dichlormethan zusetzte und anschließend 24 Stunden unter Rückfluss rührte. Das DC-Monitoring zeigte eine gute Umsetzung.

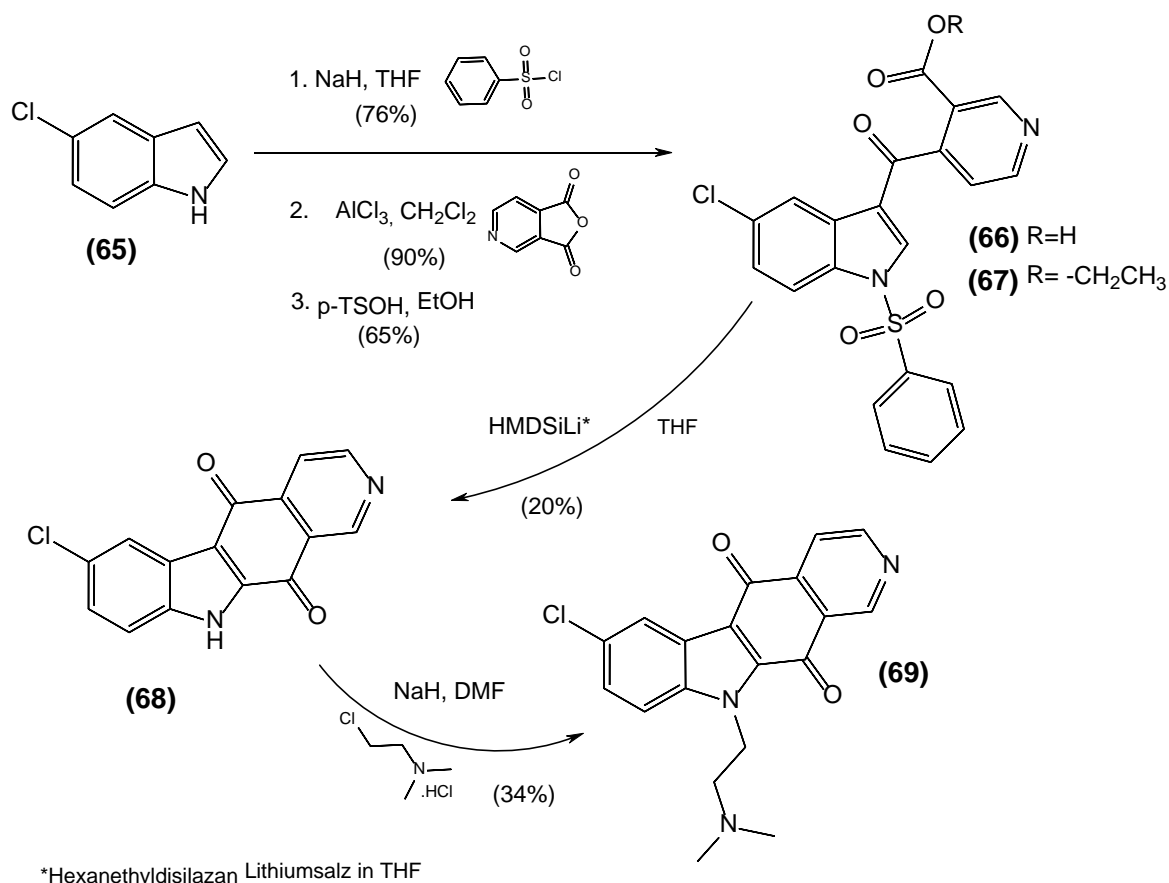
Nach der extraktiven Aufarbeitung wurde der Rückstand mit Aceton gekocht und heiß filtriert. Dadurch gelang es, die überschüssig vorhandene Pyridin-3,4-dicarbonensäure abzutrennen. Das Filtrat wurde eingengt und die entstandenen weißlichen, feinen Kristalle als Säure **66** isoliert.

Neben dem Molekülionenpeak war die Tatsache, dass das nunmehr quartäre C-3 des Indols nicht mehr im $^1\text{H-NMR}$ detektierbar war, ein wichtiger Hinweis für die erfolgreiche Acylierung. Die weitere Analyse zeigte ein bereites Singulett für die Hydroxygruppe der Säure bei 13.49 ppm und ein Singulett bei 9.17 ppm für ein H, zwei Dubletts bei 8.20 ppm und 8.94 ppm für jeweils zwei H der Pyridinwasserstoffe. Damit war die Struktur des Friedl-Crafts-Produkts **66** bestätigt.

Für dessen Veresterung nach *Ketcha und Gribble* [94] musste mit Ethanol unter *p*-Toluensulfonsäure-Katalyse 5 Tage am Wasserabscheider erhitzt werden. Nach der Aufarbeitung und Reinigung wurden weiße Kristalle isoliert und als Ester **67** identifiziert. Für die Identifizierung wurde im MS der Molekülionenpeak detektiert und im $^1\text{H-NMR}$ war ein deutliches Triplett in Bereich von 0.94 - 1.01 ppm und ein Quartett im Bereich von 4.02 - 4.12 ppm für die Wasserstoffe des Ethylrestes zu erkennen.

Für die Cyclisierung beschrieb *Leber* [96] eine erfolgreiche Methode nach *Saulnier und Gribble* [87] wobei man mit Hilfe von Li-Hexamethyldisilazid in THF bei tiefen Temperaturen, die gewünschte Ringbildung erreicht. [97] Auch im vorliegenden Fall konnte auf diesem Weg der Grundkörper **68** synthetisiert und im Form orange-farbiger Kristalle isoliert werden. Bei der von *Leber* beschriebenen Methode wurde die Schutzgruppe nach der Cyclisierung im Zuge der erforderlichen Kieselgel-Säulenchromatographie langsam abgespalten. Daher wurde hier nach Entfernung des Lösungsmittels, der Rückstand in THF aufgenommen, mit 20%-iger Salzsäure versetzt und eine Stunde gerührt [98]. Dies führte tatsächlich zur schonenden Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe.

Die spektroskopische Charakterisierung des Grundkörpers **68** erfolgte gemäß folgender Daten: Molekülionenpeak im MS, charakteristische Carbonylbande des Chinons bei 1669 cm^{-1} und 1656 cm^{-1} im IR-Spektrum; zudem neben dem Singulett bei 13.42 ppm für –NH–, waren sechs weitere H-Signale deutlich im $^1\text{H-NMR}$ zu sehen, im $^{13}\text{C-NMR}$ wurden die Carbonylpeaks bei 177.2 ppm und 178.9 ppm nachgewiesen.

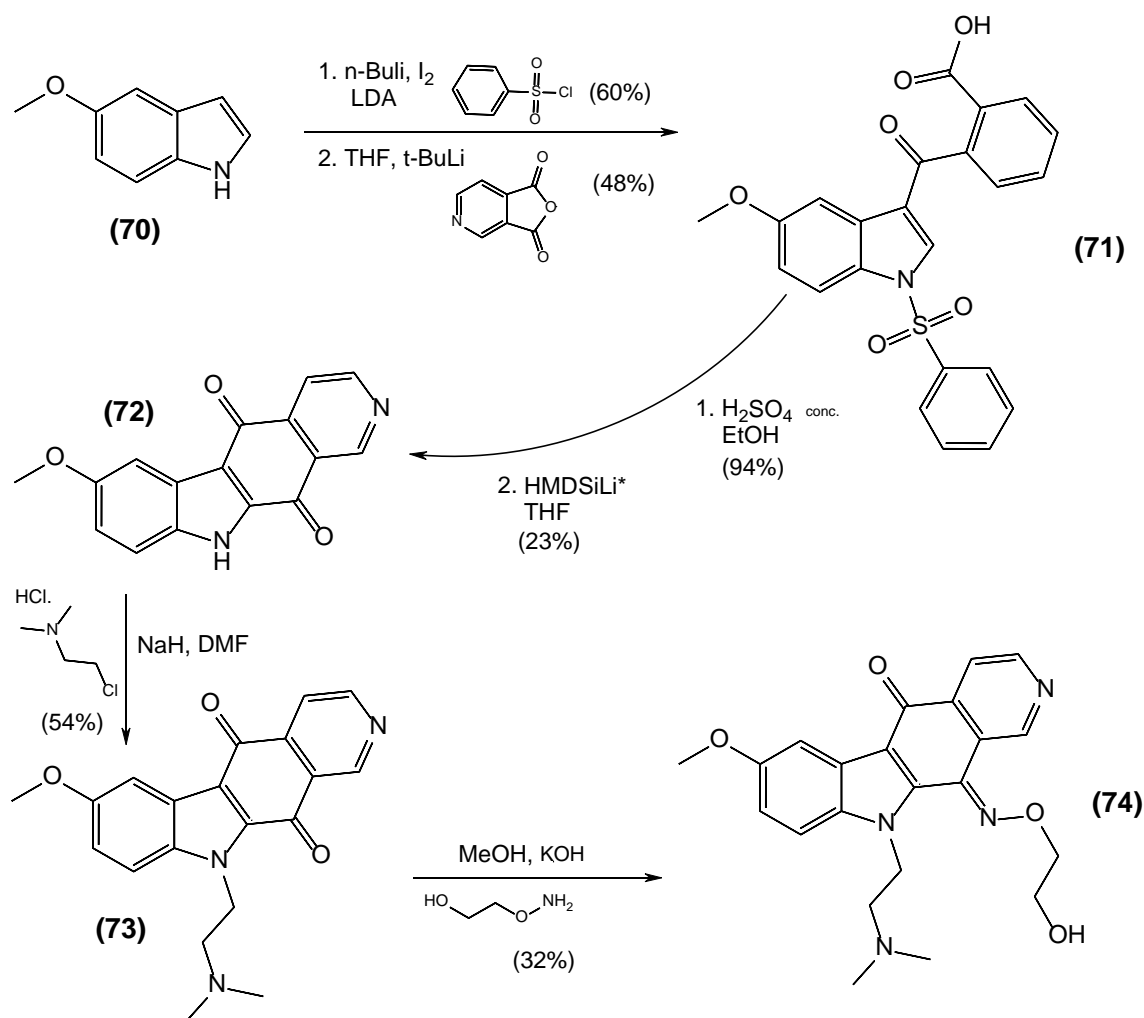
Abbildung 39: Synthese von **69**

2.4.1.1. Synthese von 7-Chlor-10-[2-(dimethylamino)ethyl]-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)dion

Nach der „Standardmethode“ [99] [100] wurde der Grundkörper **68** in Dimethylformamid unter Verwendung von Natriumhydrid mit 2-Chlor-N,N-dimethylethylamin zu **69** N-alkyliert. Mittels HRMS konnte die Masse von **69** eindeutig belegt werden. Ebenso wurde die zugefügte Kette mittels NMR-Spektren eindeutig identifiziert. Unter anderem zeigten die Methylgruppen ein starkes Singulett bei 2.32 ppm im ¹H-NMR und ein charakteristisches Signal bei 45.7 ppm im ¹³C-NMR.

2.4.2. Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)dion

Über das oben beschriebene Synthesekonzept konnte die methoxyanaloge Struktur **72** nicht zugänglich gemacht werden. Wie bei *Saulnier* und *Gribble* [87] wurde das Problem so gelöst, indem die Reaktivität des C-3 von 5-Methoxyindol mittels n-BuLi unter I₂-Zugabe entscheidend erhöht werden konnte.



* Hexamethyldisilazan Lithiumsalz in THF

Abbildung 40: Synthese von **74**

Anschließend gab man zu dieser Reaktionsmischung Lithiumdiisopropylamid und versetzte mit Benzolsulfonylchlorid. Nach der Aufarbeitung erhielt man grau-braune Kristalle von 3-Iod-5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)1H-indol. Diese wurden dann bei -100°C mit t-BuLi versetzt und nach Zugabe einer Lösung von Pyridin-3,4-dicarbonsäure-

anhydrid in THF erhielt man die acylierte Säure in Form weißer Kristalle (**71**). Nach der Veresterung durch Ethanol wurde wie bei **68** cyclisiert und man konnte den Grundkörper **72** als rotbraune Kristalle isolieren. Letztlich wurde wieder mit 2-Chlor-N,N-dimethylethylamin das N-alkylierte Produkt **73** hergestellt und in Form dunkelroter Kristalle isoliert.

Mittels HRMS konnte die Masse von **73** eindeutig nachgewiesen werden. Unter anderem zeigten die Methylgruppen ein starkes Singulett für sechs H bei 2.35 ppm im $^1\text{H-NMR}$ und ein charakteristisches Signal für $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ bei 45.8 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$.

2.4.2.1. Synthese von (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)dion-11-[O-(2hydroxyethyl)oxim]

Für die Synthese des Oximderivats **74** wurde auf Arbeit von *Leber* [96] zurückgegriffen, wobei mit 2-(Aminoxy)ethanol [101] in Methanol und KOH als Base, 30 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt wird. Die neue Verbindung wurde in Form rötlicher Kristalle isoliert.

Wie schon bei *Leber* festgestellt, fand die Oximbildung an Position 11 statt. Die berechnete Masse für **74** wurde in der HRMS bestätigt. Im $^{13}\text{C-NMR}$ wurde das Signal des C-11 im Vergleich zu **73**, von 177.6 ppm auf 138.2 ppm verschoben und damit die Azakondensation an C-11 bestätigt. Zusätzlich waren die 2 neuen Methylengruppen der Oximkette bei 62.0 ppm und 78.9 ppm nicht zu übersehen.

2.4.3. Synthese von 8-Fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion

Der Zugang zu **78** wurde in Analogie zur Synthese von **68** mit 6-Fluorindol durchgeführt. Position 1 des Indols wurde wieder geschützt und dann via Friedel-Crafts-Acylierung die Säure **76** synthetisiert und mit hoher Ausbeute in Form weißer Kristalle isoliert. Nach der Fischer-Veresterung wurde der Ester **77** unter Verwendung von Li-Hexamethyldisilazid in THF zum Grundkörper **78** cyclisiert, der mit guter Ausbeute in Form oranger Kristalle gewonnen werden konnte.

2.4.3.1. Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion

Die Verbindung **79** wurde ebenso wie **69** N-alkyliert. Das Produkt wurde in Form dunkelroter Kristalle isoliert. Die berechnete Masse wurde durch HRMS bestätigt, ebenso waren die NMR-Daten in Einklang mit der erwarteten Struktur.

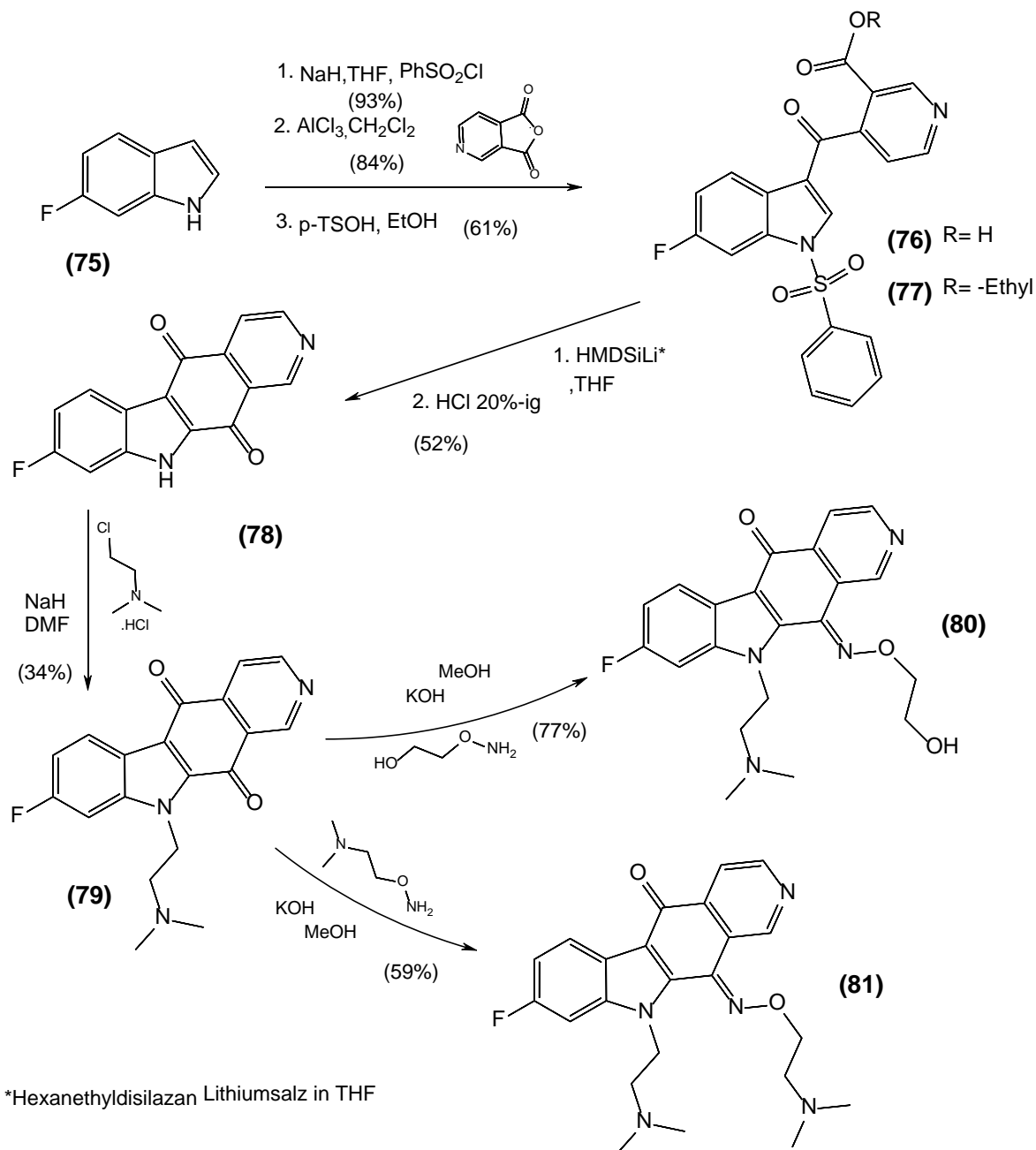
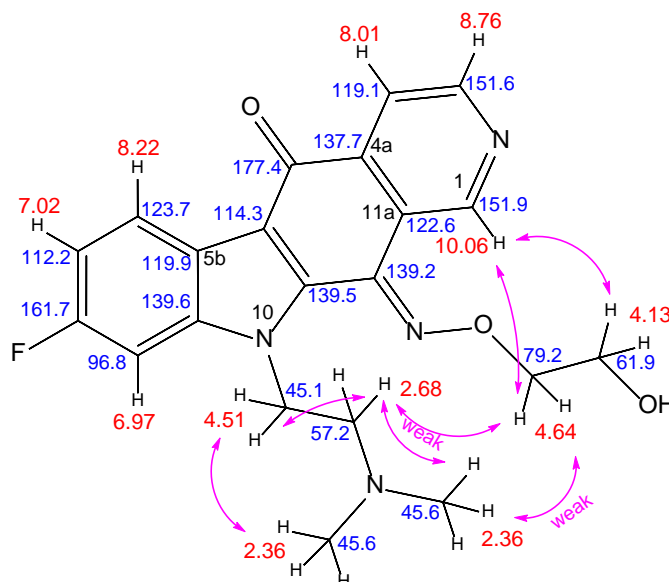


Abbildung 41: Synthese von **81**

2.4.3.2. (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]-carbazol-5,11(10H)dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

Analog zur Synthese von **74** wurde durch Azakondensation mittels 2-(Aminoxy)-ethanol auch das Oxim **80** mit guter Ausbeute in Form rötlicher Kristalle isoliert. Auch hier wurde die berechnete Masse im HRMS detektiert und die NMR-Daten zeigten, dass die Oximbildung wie bei **74** an erwarteter Stelle erfolgte. Das Signal von C-11 wurde durch die Oximbildung von 177.5 ppm zu 139.2 ppm im ^{13}C -NMR verschoben und im IR-Spektrum war die charakteristische Hydroxybande bei 3322 cm^{-1} eindeutig zu sehen. Die, jeweils zwei H der Methylengruppen der Oximkette wurden bei 4.13 ppm und 4.64 ppm im ^1H -NMR detektiert.



7

Abbildung 42: NMR-Daten von **80**

2.4.3.3. (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]-carbazol-5,11(10H)-dion-11-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}

Die Verbindung **81** wurde auch durch Oximbildung mittels Aminoxy-N,N-dimethylethanamin [102] wie bei den vorherigen Azakondensationen, in Methanol mit KOH, zugänglich gemacht. [103]

Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC-Monitoring verfolgt, wobei nach 66 stündigem Rühren bei Raumtemperatur das Lösungsmittel entfernt und mittels Säulenchromatographie über Aluminiumoxid gereinigt wurde und letztlich **81** in Form roter Kristalle isoliert werden konnte.

Die berechnete Masse wurde im HRMS detektiert und die Identität des Produkts **81** durch die NMR-Daten, v.a. die Stelle der Azakondensation im ^{13}C -NMR bei 139.9 ppm oder die zwei Methylengruppen der zugefügten Kette bei 57.9 und 75.8 ppm, bestätigt.

2.4.4. Versuche zur Synthese von 4-[[5-Nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carbonsäure

Für die Herstellung von der analogen Nitroverbindung **83** sollte ähnlich wie oben beschrieben vorgegangen werden. 5-Nitroindol, mit N-Benzolsulfonyl-Schutzgruppe versetzt, wurde als Edukt eingesetzt. Doch weder die Acylierung nach *Ketcha und Gribble* [94] war erfolgreich noch die Methode nach *Saulnier und Gribble* [87]. Eine Erklärung wäre möglicherweise die Deaktivierung durch den massiven –M-Effekt der Nitrogruppe.

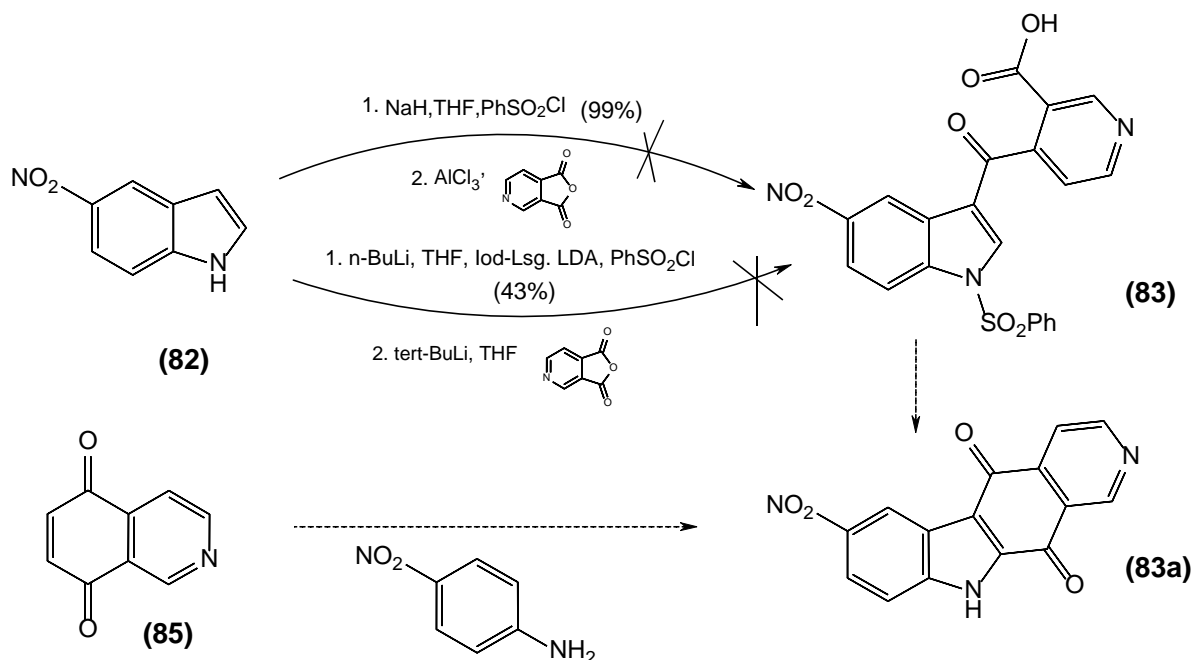


Abbildung 43: Synthese von **83a**

Isochinolin-5,8-dion (**85**) konnte leicht durch Oxidation mittels [Bis-(trifluoracetoxy)-iod]benzol von 5-Hydroxyisochinolin (**84**) nach *Barret* [104], bei 0°C hergestellt werden. Durch Modifikation der Aufarbeitung konnte eine optimale Ausbeute erzielt werden. Nach Reaktionsende wurden erst mittels Flashchromatographie Artefakte und überschüssiges Oxidationsmittel entfernt und anschließend das Filtrat mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde anschließend in wenig EtOAc gelöst und durch rasche Säulenchromatographie konnte **85** in reiner Form (hellgelbe Kristalle) in 94%iger Ausbeute isoliert werden.

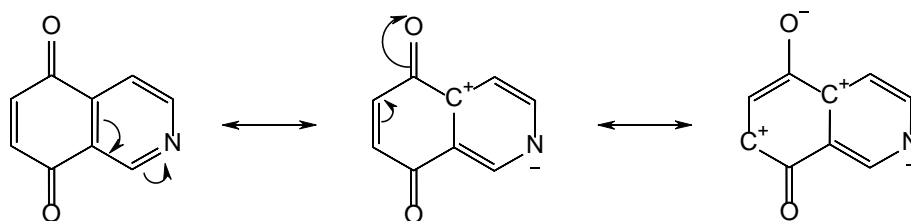


Abbildung 44: Angriffsstelle für das Nukleophil bei Isochinolin-5,8-dion [105]

Als Angriffsstelle für das Nukleophil, beschrieb *Iftikhar* [105] die Position 5 auf Grund der plausiblen Resonanzstrukturen. Für die Addition von Anilin oder Anilinderivaten am Benzolring wurden viele Reaktionen beschrieben. Oft wurden beide Reaktionspartner in Ethanol, mit [106] [107] oder ohne [108] Cer(III)-chlorid-Heptahydrat umgesetzt. Für den Zugang zu **86** und **87** (s. S. 109) wurde die Umsetzung mit Cer(III)-chlorid-Heptahydrat gewählt. [106] Tatsächlich führte diese Reaktion trotz relativ langer Reaktionszeit zu einem sauberen Produkt. Ebenso verliefen Versuche mit Ultraschall sehr zufriedenstellend, allerdings bei wesentlich kürzeren Reaktionszeiten.

2.4.5. Neue Synthesemethode für 5H-Pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion

Der bekannte Grundkörper **88** wurde von *Saulnier und Gribble* [87], über den bei **68** und **78** beschriebenen Weg synthetisiert. Um einen effizienteren Weg zu finden, wurde Isochinolin-5,8-dion [105] (**85**) mit Anilin in Ethanol versetzt und 4 Stunden im Ultraschallbad beschallt. Es konnten rot glänzende Kristalle von **87** mit guter Ausbeute isoliert werden. Aber das 15-stündige Rühren bei Raumtemperatur brachte eine höhere Ausbeute von (95%). [106] Für die Cyclisierung von **87** wurde eine Reihe von Reaktionsbedingungen untersucht. Alle Umsetzungen mussten in Essigsäure mit Pd(II)-Acetat als

Katalysator durchgeführt werden. *Knoelker* [109] schlug für die oxydative Cyclisierung von Benzo[b]carbazolchinon (D) durch Palladium(II)-Acetat, analog zu den bekannten Pd-katalysierten Kopplungsprozessen, folgenden Mechanismus vor:

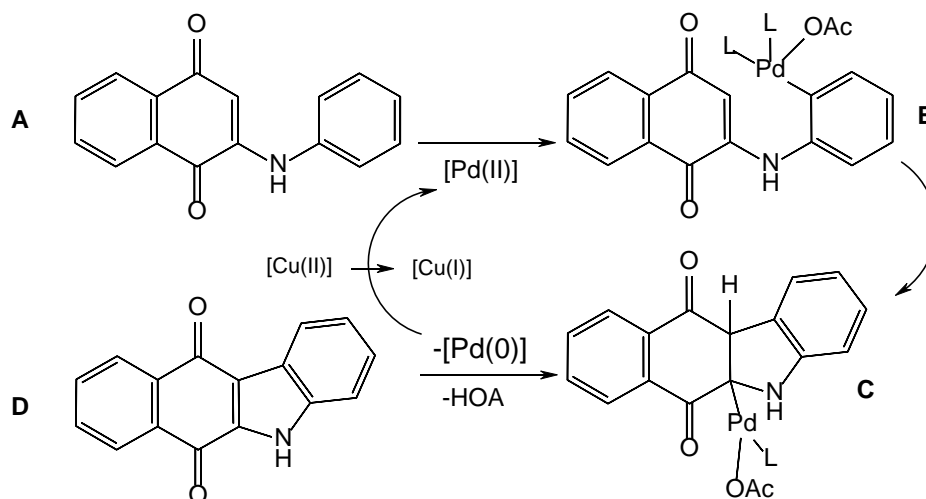


Abbildung 45: Mechanismus für oxydative Cyclisierung von Benzo[b]carbazolchinon [109]

Der initiale elektrophile Angriff von Palladium am aromatischen Ring von (A) generiert den σ -Aryl-Pd(II)-Komplex (B). Die nachfolgende Miteinbeziehung der Chinon-Doppelbindung ermöglicht den σ -Alkyl-Pd(II)-Komplex (C), der durch reduktive β -Eliminierung das Benzo[b]carbazolchinon (D) ergibt. [109]

Im ersten Versuch wurde nach der von *Knoelker* [109] beschriebenen Methode das Edukt **87** mit Essigsäure und Pd(II)-Acetat versetzt und unter Rückfluss gerührt. Aber nach 2 Stunden zersetzte sich das Edukt. Entsprechende Ansätze bei niedrigeren Temperaturen, zeigten keine Umsetzung. Für Carbazol-Systeme verwendet *Luo* [110] zusätzlich zum Katalysator, die dem Edukt äquivalente Menge Benzochinon, um das während der Reaktion entstandene Pd⁰ wieder zu Pd²⁺ umzuwandeln. Aber seine Methode war für das Edukt **87** nicht anwendbar, auch andere Konditionen [111], verschiedene Temperaturen, führten zu keiner Cyclisierung.

Als weitere Methode für die Cyclisierung von **87** wurde in der Folge eine Methode von *Miguel del Corral* [112] herangezogen, bei der zwei Äquivalente Cu(II)-Acetat (als Oxidationsmittel), mit einem Äquivalent Arylamin und Katalysator umgesetzt werden. Dies verlief ebenso negativ wie auch der Einsatz verlängerter Reaktionszeiten und erhöhter Reaktionstemperaturen kein positives Ergebnis brachten.

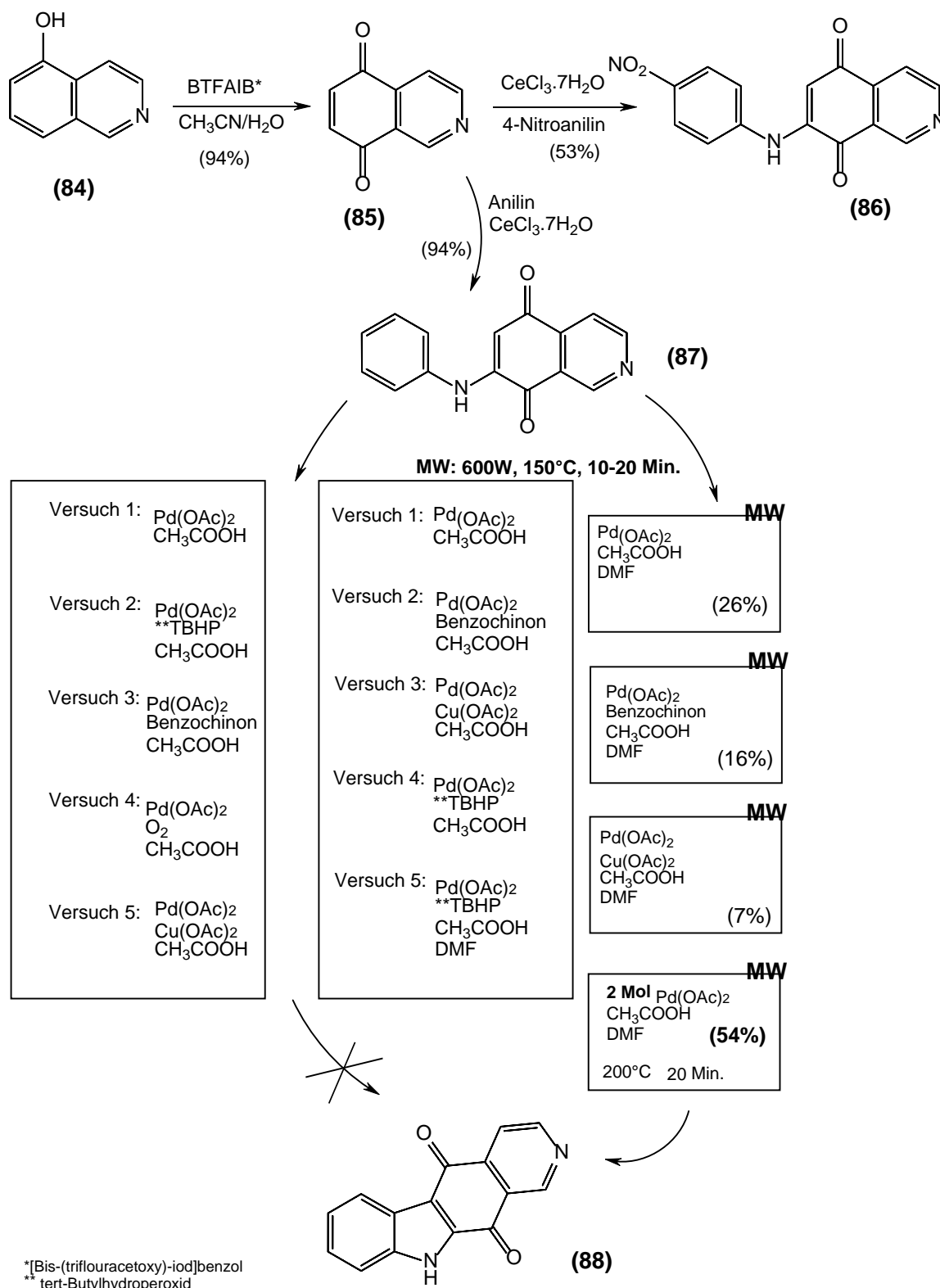


Abbildung 46: Synthese von 88

Die Versuche in Anlehnung an *Aekermark* [113] unter Verwendung von zwei Äquivalenten tert-Butylhydroperoxid verliefen ebenso negativ, wie auch die Methode nach *Hagelin* [114], bei der unter Sauerstoffzufuhr gearbeitet wird. *Sridharan* [115] beschrieb für die Carbazol-Synthese eine Cyclisierung mit Palladium(II)-Acetat in Dimethylformamid in der Mikrowelle. Die Reaktionen wurden in der Mikrowelle bei 600W angesetzt und sollten 150°C erreichen, was jedoch zunächst nicht gelang. Erst durch Zusatz von Dimethylformamid konnte eine bessere Umwandlung der Mikrowellenenergie in Wärme erreicht werden und tatsächlich zeigte das DC-Monitoring bei Wiederholungen, dass in drei von vier Versuchen tatsächlich die gewünschte Reaktion eintrat. Die Reaktion mit tert-Butylhydroperoxid führte bei hoher Reaktionstemperatur zur Zersetzung. Die Reaktionen mit Kupfer(II)-Acetat und Benzochinon zeigten eine geringe Umsetzung. Die Reaktion ohne Oxidationsmittel führte zu einer moderaten Ausbeute von **88**. Diese wurde mit zwei äquivalenten an Pd(II)-Acetat bei 200°C für 20 Min. in der Mikrowelle wiederholt. Tatsächlich gelang es auf diesem Weg, **88** in 54%-iger Ausbeute zu isolieren.

Dieser neue Weg für die Synthese von **88** erwies sich im Vergleich zu *Ketcha und Gribble* [94] bezüglich Dauer, Ausbeute und Wirtschaftlichkeit tatsächlich als vorteilhaftere Variante.

2.4.6. Biologische Evaluierung

Erste antiproliferative Untersuchungen bestätigten jedenfalls die Erwartungen und zeigten befriedigende Resultate:

<u>Kreb.zel</u> Verb.	KB/Hela (cervix)	NCI-H460 (NSCLC)
69	1.026	0.803
78	1.022	0.661
74	1.693	0.788
79	0.656	0.523
80	0.839	0.378
81	0.902	1.007
Camptothecin	0.262	0.008
Mitoxantron	0.415 ± 0.057 (n=2)	0.027 ± 0.008 (n=2)

Tabelle 4: Zytotoxische/ antiproliferative Aktivität von Zielverbindungen

2.4.7. Pyrimidocarbazole-Srukturen

2.4.7.1. Synthese von 7-(Phenylamino)chinazolin-5,8-dion und 7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion

Für die Synthese von Chinazolin-5,8-dion (**91**) wurde kommerziell erhältlich 2,5-Dimethoxybenzaldehyd im Ultraschallbad durch nitriertes Kieselgel in Position 2 schonend nitriert [116] Das erhaltene Produkt wurde in Formamid gelöst und während des einstündigen Rührens wurde bei 80°C trockenes HCl-Gas in die Lösung eingeleitet. [117] Nach Beendigung der Reaktion konnte das Produkt **90** in Form gelblicher Kristalle isoliert werden. **90** wurde mit metallischem Zinkpulver in Essigsäure und anschließender Alkalisierung mit 50%-iger Natronlauge zu 5,8-Dimethoxychinazolin (**90a**) [116] umgesetzt. Nach der Reinigung wurde mit Cer(IV)ammoniumnitrat in Acetonitril/Wasser zu Chinazolin-5,8-dion (**91**) oxidiert. [118]

Für die Synthese der bekannten, schwach zytotoxischen Verbindung **92**, wurde zu einer Lösung von Chinazolin-5,8-dion (**91**) und Cer(III)-chlorid-Heptahydrat in Ethanol, eine ethanolische Lösung von Anilin zugefügt. Statt 6-stündigem Rühren unter Rückfluss, nach *Ryu* [119], wurde die Lösung 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und auf diesem Weg ein sauberes Produkt in Form violetter Kristalle erhalten. Die Reaktionszeit konnte durch Einsatz von Ultraschall verkürzt werden.

Die neue Verbindung **93** wurde ebenfalls durch Zugabe von ethanolischer 4-Niroanilin-Lösung, zu einer ethanolischen Lösung von Chinazolin-5,8-dion (**91**) und Cer(III)-chlorid-Heptahydrat, mit anschließender Behandlung im Ultraschallbad hergestellt. Während der Reaktion, konnte das Ausfallen der schwerlöslichen Verbindung **93** beobachtet werden. Nach 45 Minuten wurden reine weinrote Kristalle mit guter Ausbeute isoliert und anschließend charakterisiert.

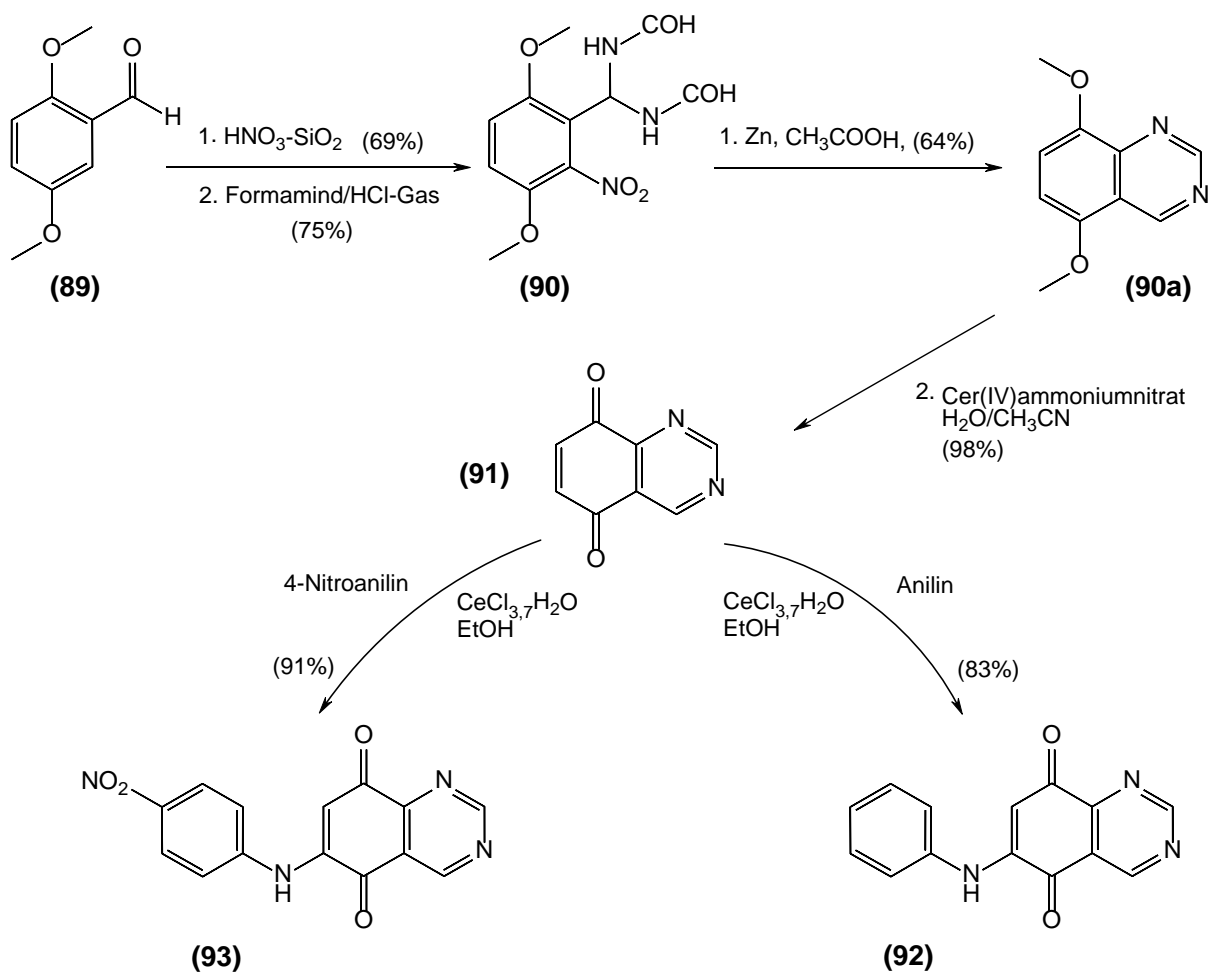


Abbildung 47: Synthese von 92 und 93

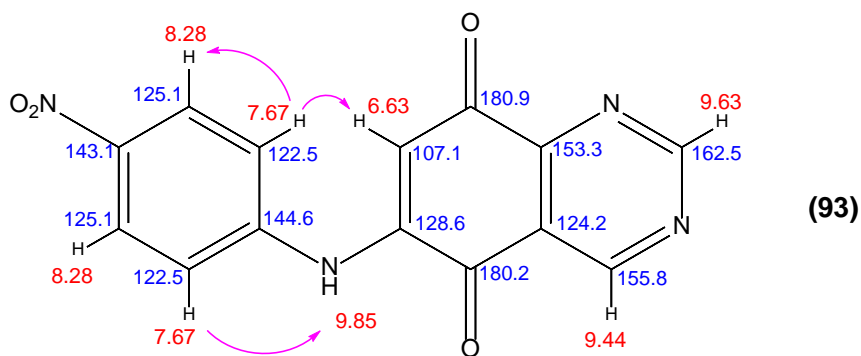


Abbildung 48: NMR-Daten von 93

2.4.7.2. Versuche zu Cyclisierung von:

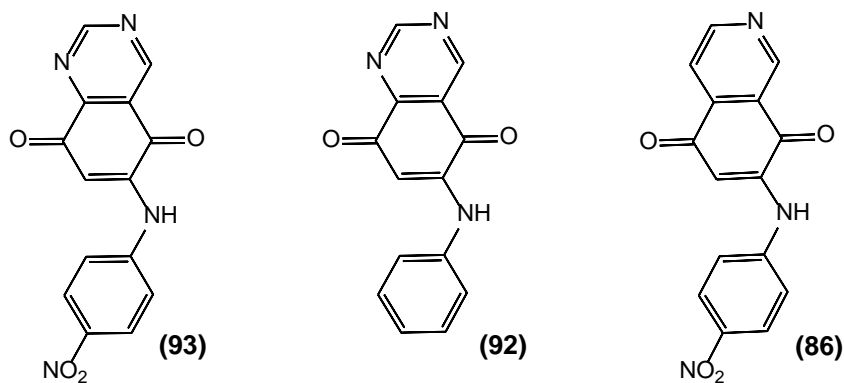
7-[(4-Nitrophenyl)amino]isochinolin-5,8-dion

7-(Phenylamino)chinazolin-5,8-dion

7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion

Alle Methoden, mit denen die Cyclisierung von 5H-Pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (**88**) versucht wurde, führten bei den Verbindungen **86**, **92** und **93** nicht zur Cyclisierung. Auch weitere Versuche mittels Mikrowelle, bei unterschiedlichen Konditionen (Konzentration, Zeit, Temperatur), zeigten nach der Aufarbeitung und Analyse nicht den gewünschten Ringschluss. Weder die Verwendung von Acetonitril [120] oder Trifluoressigsäure [116], die bei Carbazolsynthesen als Lösungsmittel zum Ringschluss führten, noch die Verwendung von Dimethylformamid [117] [121] statt Essigsäure, führten zu dem erwünschten Ringschluss.

Bei den Versuchen, die Edukte **86**, **92** und **93** nach der von *Yamamoto* [122] beschriebenen Carbazolsynthese, mittels Pt/C in Wasser, bei unterschiedlichen Temperaturen, umzusetzen, erfolgte keine Cyclisierung und die Edukte zerfielen bei 300°C.



Versuch 1: Pd(OAc)₂, CH₃COOH

Versuch 2: Pd(OAc)₂, TBHP, CH₃COOH

Versuch 3: Pd(OAc)₂, Benzochinon, CH₃COOH

Versuch 4: Pd(OAc)₂, O₂, CH₃COOH

Versuch 5: Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, CH₃COOH

MW-versuch1: Pd(OAc)₂, CH₃COOH

MW-versuch 2: Pd(OAc)₂, Benzochinon, CH₃COOH

MW-versuch 3: Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, CH₃COOH

MW-versuch 4: Pd(OAc)₂, TBHP, CH₃COOH

MW-versuch 5: Pd(OAc)₂, TBHP, CH₃COOH, DMF

MW-versuch 6: Pd(OAc)₂, CH₃COOH, DMF

MW-versuch 7: 2 Mol Pd(OAc)₂, CH₃COOH, DMF

MW-versuch 8: Pd(OAc)₂, Benzochinon, CH₃COOH, DMF

MW-versuch 9: Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, CH₃COOH, DMF

MW-versuch 10: Pd(OAc)₂, DMF

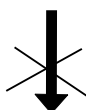
MW-versuch 11: Pd(OAc)₂, CH₃CN, NaCl

MW-versuch 12: Platin/C, H₂O

MW-versuch 13: Pd(OAc)₂, CF₃COOH

MW-versuch 14: Pd(OAc)₂, DMF, Na₂CO₃

600 bis 1500 W
150 bis 300 °C
5 bis 20Min.



KEINE CYCLISIERUNG

Abbildung 49: MW-Versuche zur Cyclisierung von 86, 92 und 93

2.5. Ketocyclische o-Chinonstrukturen

2.5.1. Versuche zur Synthese von 7-(Pyridin-2-ylamino) isochinolin-5,8-dion

Der große und flache Diazobenzo[a]fluorene-Teil erfüllt alle Bedingungen für eine DNA-Interkalation. Daher erscheint es doch überraschend, dass sich nur eine Studie mit zytotoxischen Effekten der Diazobenzo[a]fluoren-Derivaten beschäftigt. [123] Weitere Studien mit Bezug auf biologische Wirkungen betreffen hingegen Photosensibilisierung und NOS-Inhibition bei der Behandlung von Hypertonie, Autoimmunerkrankungen, venöser Insuffizienz [124] [125] und entzündlichen Ödemen [126] [127] [128] Darüber hinaus sind 2-Aza-analoga Diazobenzo[a]fluorene zugänglich gemacht und auf ihre zytotoxische Wirkung untersucht worden. [129] [130] In diesem Kapitel sollen zytotoxische Untersuchung einer neuen Serie von substituierten Triazabenz[3,2-a]fluoren-5,6-dionen beschrieben werden. Die logische Grundlage für die Synthese der folgenden Verbindungen ist die naheliegende Vermutung, dass die interkalierende Isochinolindion-Teilstruktur eine antiproliferative Wirkung mit vorteilhaften Eigenschaften wie reduzierte Kardiotoxizität zur Folge haben könnte. [21] Ferner ist der Isochinolindion-Baustein das entscheidende Element der einleitend besprochenen antiproliferativen Arzneimittelkandidaten BBR-3422 [131] oder BBR-3438 [132], die schlussendlich zur Entwicklung und Zulassung von BBR-2778 (Pixantrone) zur Behandlung von Patienten mit aggressivem rezidivierenden non-Hodgkin Lymphom führten. [133]

In der konsequenten Weiterentwicklung dieser Arbeit waren wir an den antiproliferativen Effekten, die ein Wechsel von einer Isochinolin-1,4-dion-Struktur zu einer Isochinolin-1,2-dion-Struktur bringen würde, interessiert. Dies sollte letztlich zu einer neuen Verbindungsklasse führen.

Erste Überlegungen, einen synthetischen Zugang zu **96** zu entwickeln, beruhten darauf, 7-Azainol (**94**) mittels Benzolsulfonylchlorid zu schützen und zunächst eine anschließende Friedel-Craft-Acylierung nach *Ketcha und Gribble* [94] unter Bildung des Intermediats **95** durchzuführen. Dieser Schritt konnte jedoch nicht realisiert werden.

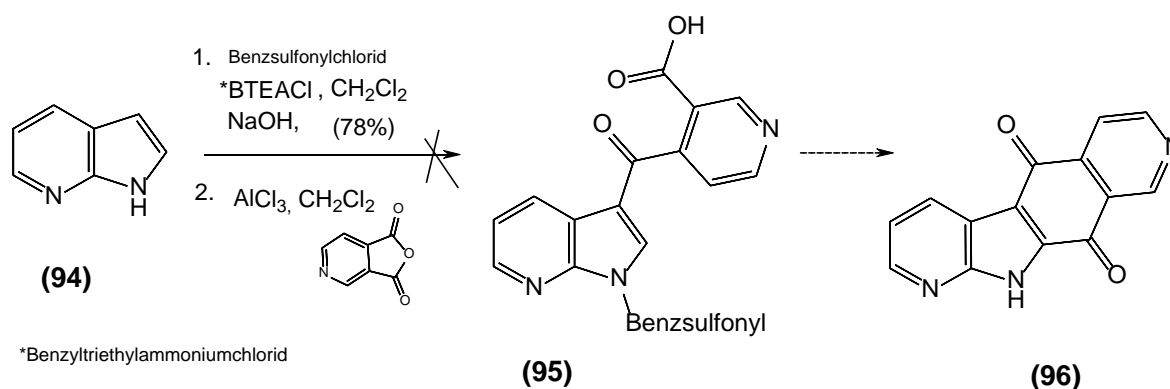


Abbildung 50: Synthese von 96

Eine alternative Synthesestrategie ging daher von Isochinolin-5,8-dion (**85**) und 2-Aminopyridin aus, die mit Cer(III)-chlorid eine Kopplungsreaktion zu **97** eingehen sollten (s. Seite 119). Anschließende Cyclisierung sollte Produkt **96** ergeben. Doch auch dieser Versuch blieb erfolglos.

Eine weitere Überlegung war, die Reaktivität von Isochinolin-5,8-dion (**85**) zu erhöhen, indem man die Kopplungsstellen chlorierte. Entsprechend sollte **98** als Edukt fungieren. Nach *Iftikhar* [117] wurde 5-Hydroxychinon, in konzentrierter Salzsäure, durch Zutropfen von Salpetersäure, bei 80°C, zu dem Produkt **98** umgesetzt.

Truitt [134] und *Prescott* [135] konnten in ethanolischer Lösung, ein Chlor des 2,3-Dichloronaphthalen-1,4-dions mit 2-Aminopyridin substituieren. Dabei war bekannt, dass bei derartigen Verbindungen im Zuge der Reaktion auch lineare tetracyclische para-Chinon-Strukturen und nichtlineare tetracyclische ortho-Chinon-Strukturen entstehen können [134] [136] [137]

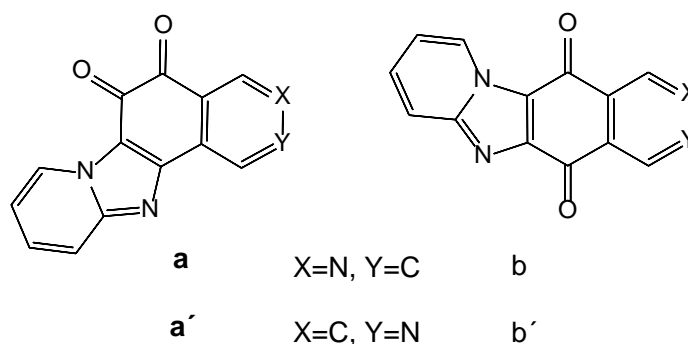
Bei dem Versuch, die Verbindung **100** zu synthetisieren, wurden 2-Aminopyridin und 6,7-Dichlorisochinolin-5,8-dion in Ethanol, unter Rückfluss gerührt. [134] [135] Das Monitoring der Reaktion zeigte eine Umsetzung, aber die Analyse der NMR Daten und der gefundene Molekülionenpeak entsprachen nicht der Verbindung **100**. Das gleiche Ergebnis brachte ein neuerlicher Ansatz, bei dem zusätzlich Ce(III)-Chlorid zugesetzt wurde. Die Verwendung von Pyridin [137] statt Alkohol als Lösungsmittel brachte das gleiche Resultat.

Die isolierten Substanzen waren kristallin und zeigten auf der Kieselgel-DC Platte zwei bei 254 nm fluoreszierende Banden mit ähnlichem R_f -Wert. Die intensivere Bande mit

dem kleineren R_f -Wert war gelb, die andere schwächer und orange. Die Trennung der beiden Substanzen erwies sich als schwierig, sodass mehrmaliges Entwickeln einer analytischen Kieselgel-DC-Platte erforderlich war. Das Hauptprodukt wurde in Form gelbgrüner feiner Kristalle isoliert und zeigte sich widerstandsfähig, da es sich erst bei 304°C zersetzte. Das MS zeigte einen Molekülionenpeak bei (M^+ , 249), die charakteristischen Isotopenpeaks von Chlor fehlten.

Das Nebenprodukt wurde in Form orangefarbener Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 285°C isoliert und die MS-Analyse zeigte das gleiche Ergebnis wie oben. Das $^1\text{H-NMR}$ zeigte bei beiden Verbindungen jeweils sechs H, aber mit unterschiedlichen Verschiebungen, sowie keine Signale im Bereich des Protons eines Diarylamins.

Auf Grund der vorhandenen Daten und den Kopplungsmöglichkeiten aus der Literatur schienen folgende Strukturisomeren am wahrscheinlichsten:



Kim [130] konnte bei der Reaktion von 6,7-Dichlorchinolin mit 2-Aminopyridin-Derivaten die Entstehung von p-Chinonstrukturen ausschließen und durch Röntgenstrukturanalyse die ausschließliche Bildung von o-Chinonstrukturen beweisen.

Durch spezielle NMR-Untersuchungen wie COSY, HMBC, HSQC konnten die Struktur der Isomeren **101** und **102** eindeutig aufgeklärt werden.

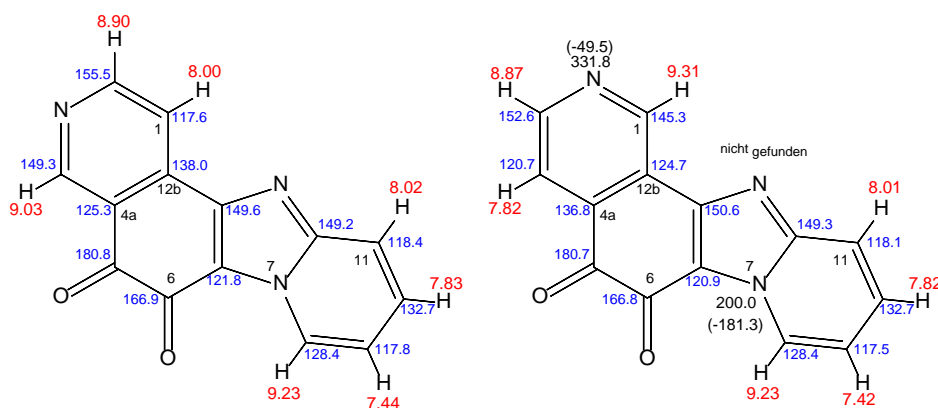
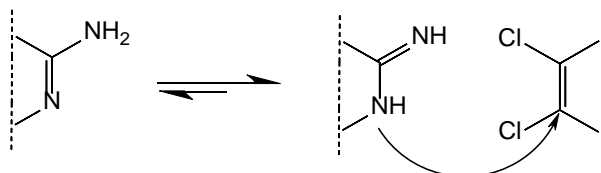


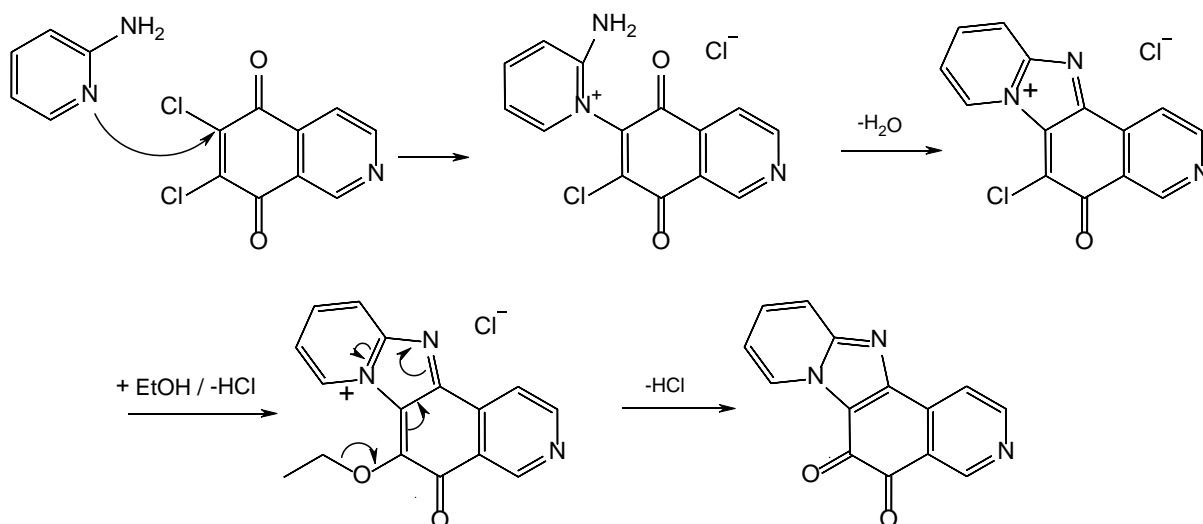
Abbildung 51: NMR-Daten von **101** und **102**

El-shafei [138] konnte mehrere Heteroarylamine mit 2,3-Dichlornaphthochinon zu einer linearen Heterocyclisierung über Phasentransferkatalyse zwingen und erklärte den Angriff von Heteroarylammin folgendermaßen:

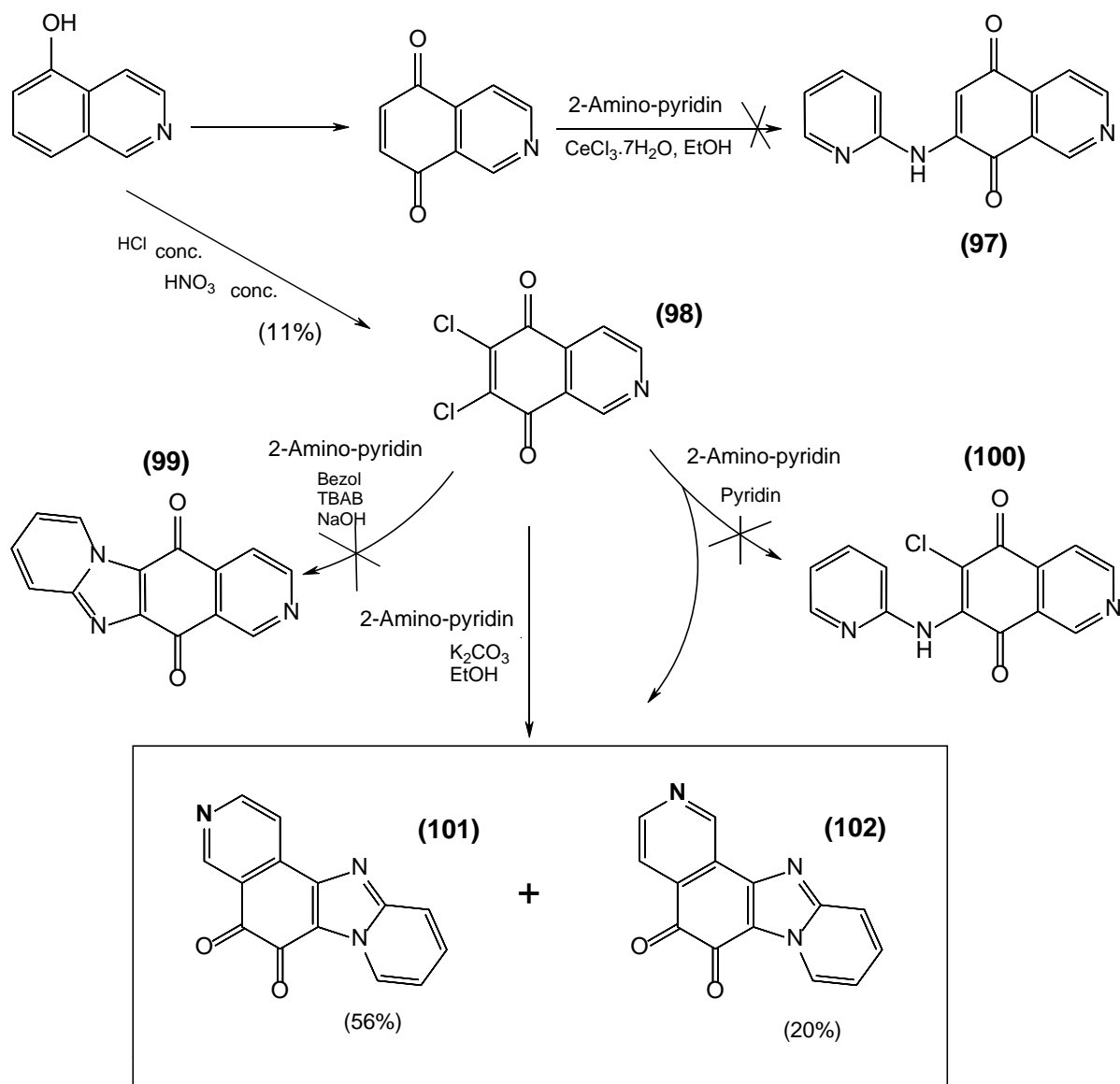


Die Ergebnisse der Arbeiten von *El-shafei* [138] erscheinen zweifelhaft, die Bildung der p-Chinonstruktur **99** durch Reaktion von **98** und 2-Aminopyridin konnte eindeutig nicht beobachtet gemacht werden.

Legt man den von *Kim* [130] beschriebenen Mechanismus auf 6,7-Dichlorisochinolin-5,8-dion um, so lässt sich die Entstehung von o-Chinon Strukturen folgendermaßen erklären:



Da die aus 2-Aminopyridinderivaten und 6,7-Dichlorchinolin dargestellten tetracyclischen o-Chinon-Strukturen sehr gute zytotoxische Aktivität aufwiesen, die durchaus mit Doxorubicin vergleichbar waren [139], wurde nun gezielt die Synthese von **101** und **102** angestrebt.

Abbildung 52: Synthese von **101** und **102**

Zu einer Suspension von 6,7-Dichlorisochinolin-5,8-dion (**98**) und wasserfreiem Kaliumcarbonat wurde 2-Aminopyridin zugesetzt und vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Diese Umsetzung führte zu einer Isomerenmischung von **101** und **102**, mit insgesamt 56%iger Ausbeute. Durch die bessere Löslichkeit von **102** konnte **101** durch Auswaschen der anderen Bestandteile als Hauptisomer abgetrennt werden. Aus dem Eluat wurde über eine (zeitaufwändige) Säulenchromatographie in der Folge auch **102** isoliert. Die beiden Isomere standen am Ende im Verhältnis von ca. 8:2.

2.5.2. Synthese von:

(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}

(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}

Die Verbindungen **101** und **102** wurde auch durch Oximbildung zu Hydroxyethyl- bzw. diminoethylderivaten umgesetzt. [96]

Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC-Monitoring verfolgt. Nach 70 stündigem Rühren bei Raumtemperatur, wurde das Lösungsmittel entfernt und mittels Säulenchromatographie über Aluminiumoxid gereinigt. Die Verbindungen **103** und **105** wurden in Form gelblicher Kristalle isoliert.

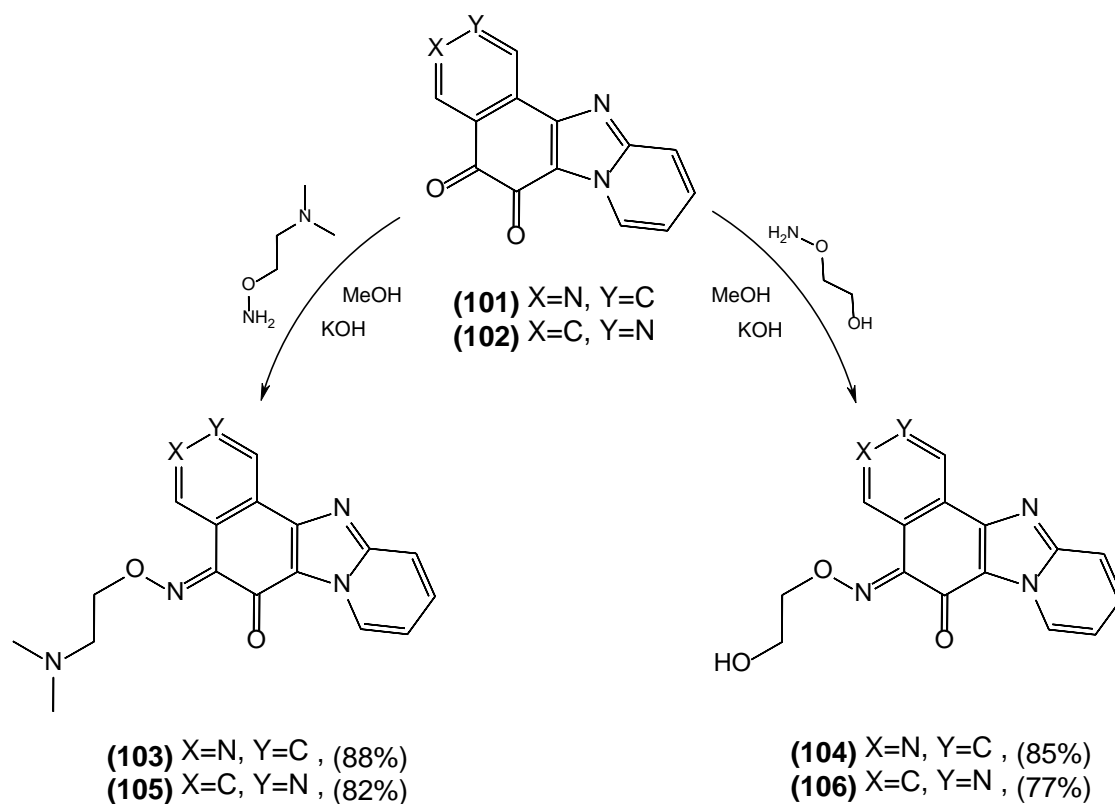


Abbildung 53: Synthese von 103 bis 106

Wie bei Oximen bekannt, lagen reine **103** und **105** als Cis/Trans-Isomere vor, wobei an C⁵ eindeutig das cis-Isomere bevorzugt gebildet wurde, wie durch NMR-Untersuchungen festgestellt wurde. Das Signal von C⁵ wurde durch die Oximbildung folgendermaßen verschoben:

bei **101** von 180.8 ppm zu 144.4 ppm bei **103**

bei **102** von 180.7 ppm zu und 144.9 ppm bei **105**

Die, jeweils 2, H der Methylengruppen der Oximkette wurden bei **103** 4.76 ppm und 2.87 ppm und bei **105** 4.77 ppm und 2.86 ppm im ¹H-NMR detektiert.

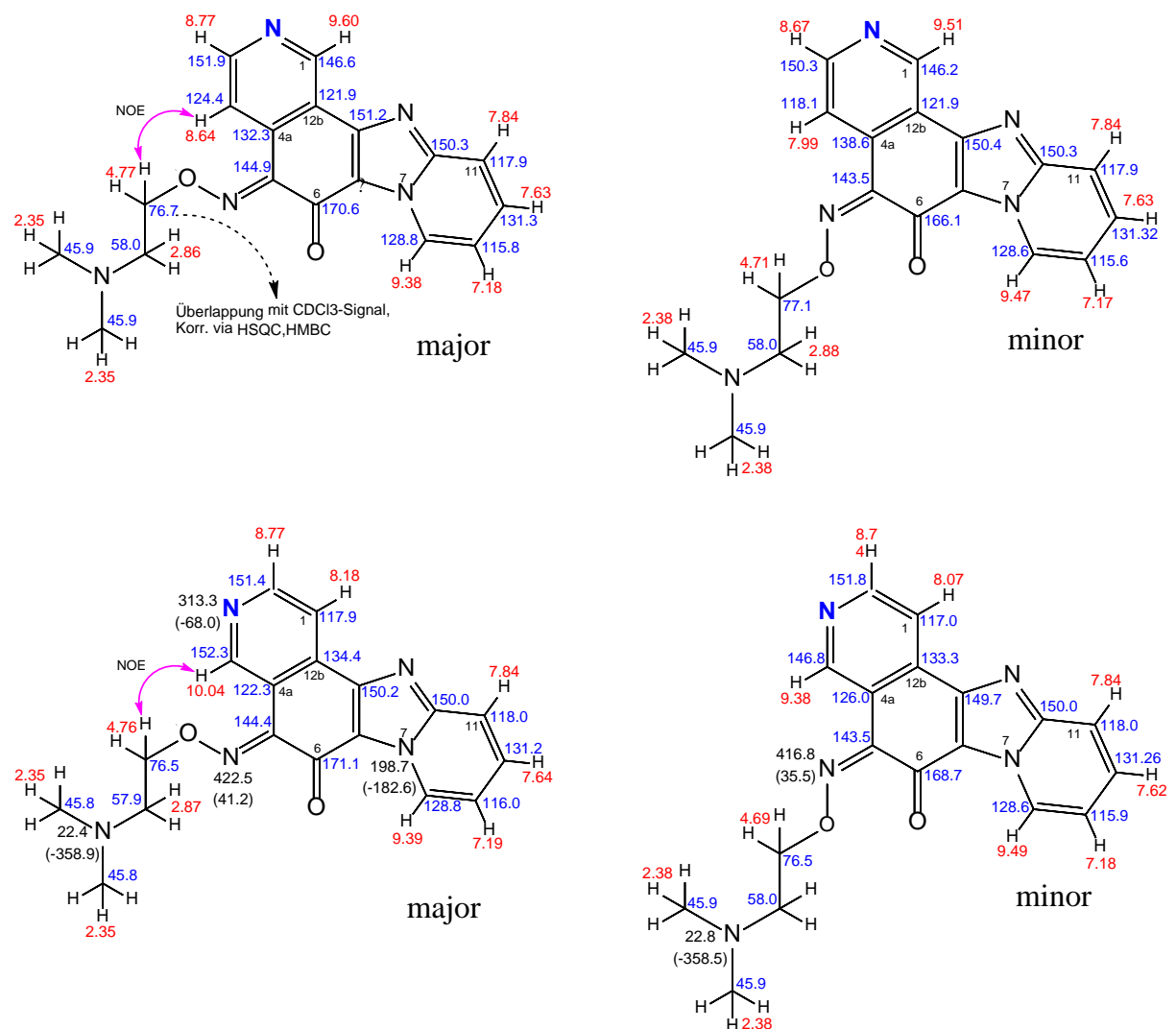


Abbildung 54: NMR-Daten von 103 und 105 mit entsprechenden Isomere

2.5.3. Synthese von:

(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

Durch Azakondensation mittels 2-Aminoxy-ethanol [101] analog zur Synthese von **74** wurden aus **101** und **102** die Oxime **104** und **106** mit guter Ausbeute in Form gelblicher Kristalle hergestellt. Auch hier wurde die berechnete Masse in der HRMS gefunden und die NMR-Daten, dass die Oximbildungen (wie auch bei **103**, **105**) jeweils an der erwarteten Position erfolgten:

Bei **104** erfolgte der Shift von 180.8 ppm (bei **101**) zu 144.0 ppm;

bei **106** erfolgte der Shift von 180.7 ppm (bei **102**) zu 144.4 ppm.

Die jeweils beiden H der Methylengruppen der Oximkette wurden bei **104** bei 4.57 und 3.82 ppm und bei **106** bei 4.58 und 3.81 ppm im ^1H -NMR detektiert und im IR-Spektrum war die charakteristische Hydroxybande von **104** bei 3250 cm^{-1} bzw. von **106** bei 3385 cm^{-1} eindeutig zu sehen.

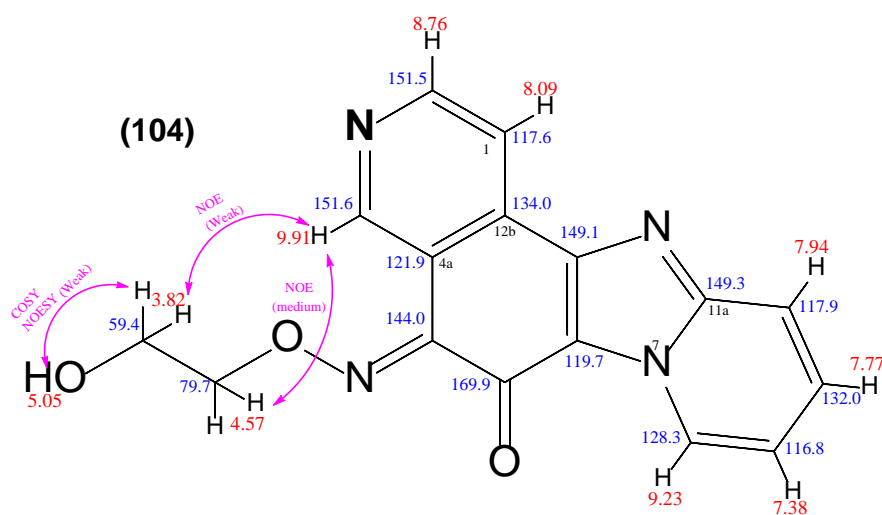


Abbildung 55: NMR-Daten von **104**

2.5.4. Biologische Evaluierung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in Vergleich zu Mitoxantron und Doxorubicin die untersuchten Verbindungen befriedigende Aktivitäten zeigen und daher als Ausgangspunkt für eine neue Serie von zytotoxische Verbindungen mit einem Triazobenzo[a]-fluorene Grundkörper dienen werden.

<u>Kreb.zel</u> Verb.	KB/Hela (cervix)	SKOV-3 (ovarian)	NCI-H460 (NSCLC)
101	0.244 (1)	0.498 ± 0.001 (2)	0.242 ± 0.067 (3)
104	0.532 (1)	2.064 (1)	0.521 ± 0.221 (2)
103	0.406 (1)	0.931 ± 0.098 (2)	0.414 ± 0.097 (3)
102	0.917 (1)	1.222 ± 0.294 (2)	0.620 ± 0.176 (3)
106	4.349 (1)	14.732 (1)	3.875 ± 1.306 (2)
105	6.148 (1)	2.928 (1)	2.673 ± 0.457 (2)
Mitoxantron	0.420 ± 0.060 (2)	n.d.	0.030 ± 0.010 (2)
Doxorubicin	0.250 ± 0.140 (3)	0.290 ± 0.160 (10)	0.040 ± 0.010 (5)

Tabelle 5: Zytotoxische/ antiproliferative Aktivität von Zielverbindungen



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl

Synthesis and antiproliferative activity of new cytotoxic tri- and tetraazabenz[3,2-*a*]fluorene-5,6-dione derivatives



Theerachart Leepasert^{a,b}, Manochehr Shahabi^a, Karem Shanab^a, Eva Schirmer^a, Wolfgang Holzer^a, Helmut Spreitzer^{a,*}, Babette Aicher^c, Gilbert Müller^c, Eckhard Günther^c

^a Department of Drug and Natural Product Synthesis, University of Vienna, Althanstraße 14, 1090 Vienna, Austria

^b Department of Chemistry, Faculty of Science, Kasetsart University, Bangkok 10900, Thailand

^c AeternaZentaris GmbH, Weismuellerstrasse 50, 60314 Frankfurt, Germany

ARTICLE INFO

Article history:
Received 17 June 2013
Revised 25 July 2013
Accepted 5 August 2013
Available online 13 August 2013

Keyword:
Anticancer compounds

ABSTRACT

A new series of substituted tri-/tetraazabenz[3,2-*a*]fluorene-5,6-diones and their corresponding oxime derivatives have been synthesized and spectroscopically characterized. The antiproliferative activities of all compounds were evaluated on at least three different cell lines.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The large and flat diazobenz[*a*]fluorene moiety fulfills all requirements for DNA intercalation. Therefore, it is an astonishing fact that only one study focused on cytotoxic effects of diazobenz[*a*]fluorene derivatives.¹ Instead of that much more examinations focused on properties of this type of compounds as photo sensitizers^{2,3} and NOS-inhibitors for the treatment of hypertension, autoimmune diseases, venous insufficiency and/or inflammation edema.^{4–6} Besides that two aza analogues of diazobenz[*a*]fluorene were made accessible and their cytotoxic properties examined.^{7,8} In continuation of our studies on novel cytotoxic compounds we report a new series of substituted tri-/tetraazabenz[3,2-*a*]fluorene-5,6-diones. The rationale for the synthesis of compounds **1–9** is the reasonable assumption that the isoquinolinedione moiety in intercalating agents leads to anticancer compounds with favourable properties like reduced cardiotoxic effects.⁹ Moreover, the isoquinolinedione nucleus is the crucial element of promising anticancer drug candidates like BBR 3422¹⁰ or BBR 3438,¹¹ respectively, which finally led to the development and market release of BBR 2778 (Pix antrone, Pixuvri[®]) for the treatment of patients with multiply relapsed aggressive Non Hodgkin's Lymphoma.¹²

In consistent further development of our studies^{13–17} we were interested in the antiproliferative effects triggered by an isoquinoline-1,2-dione moiety (instead of an isoquinoline-1,4-dione moiety) thus leading us to a series of compounds **1–9** as shown in Figure 1.

The synthesis of compounds **1–2** and **6** started from commercially available 5-hydroxyisoquinoline (**10**), which was converted into 6,7-dichloroisoquinoline-5,8-dione (**11**) with HCl/HNO₃ instead of the literature method¹³ with sodium chlorate. The cyclization was accomplished by refluxing 6,7-dichloroisoquinoline-5,8-dione (**11**) with the appropriate aminopyridine **12** in ethanol in presence of potassium carbonate yielding two isomers **1–2** and **6** (Scheme 1).

Oximes **3,4** and **7,8** were prepared by reacting either **1** or **6** with 2-(aminoxy)-ethanol or 2-(aminoxy)-*N,N*-dimethylethanamine, respectively in presence of potassium hydroxide in methanol (Schemes 2 and 3).

When compound **2** was treated with *N*¹,*N*¹,*N*²-trimethylethane-1,2-diamine substitution occurred on C-2 to afford compound **5**, leaving chlorine substituted C-9 unaffected. The structure of **5** was confirmed by 2D NMR technique, HMQC (Scheme 4).

Compound **9** was prepared in a 5-step reaction starting from commercially available 2,5-dimethoxybenz aldehyde (**13**), which upon treatment with silica gel impregnated with nitric acid gave **14**. Compound **14** was reacted with formamide under a HCl gas stream to yield the desired *N,N'*-diformamide (**15**) which was subjected to reductive cyclization with zinc in acetic acid to give **16**. After oxidation and chlorination of **16** to **17** with HCl/HNO₃, tetracyclic compound **9** was finally obtained as only isomer by refluxing **17** with 2-aminopyridine in ethanol in presence of potassium bicarbonate (Scheme 5).

In summary it can be said that in comparison to mitoxantron and doxorubicin the annelated derivatives **1** and **9**, respectively, exhibit satisfactory activities and therefore will serve as starting

* Corresponding author. Tel.: +43 1427755621; fax: +43 142779556.
E-mail address: helmut.spreitzer@univie.ac.at (H. Spreitzer).

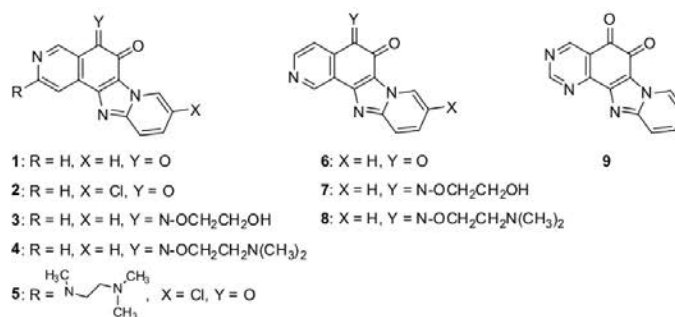
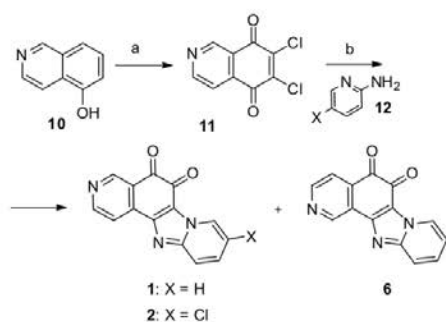
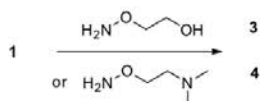
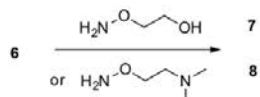
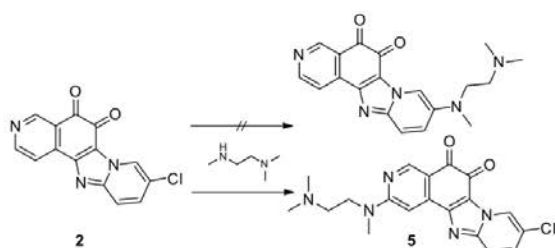


Figure 1.


Scheme 1. Reagents and conditions: (a) HCl/HNO₃, 80–90 °C, 1 h; (b) K₂CO₃, EtOH, 85 °C, 5 h.

Scheme 2. Reagents: KOH, MeOH.

Scheme 3. Reagents: KOH, MeOH.

Scheme 4. Reagents and conditions: THF, EtOH, 85 °C.

points for a new series of cytotoxic compounds with a tri- and tetraazabenz[3,2-*a*]fluorene-5,6-dione core (Table 1)¹⁹.

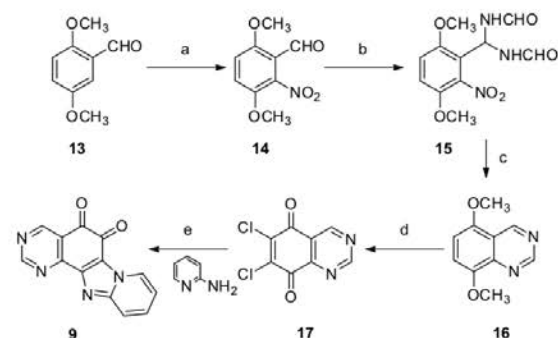

Scheme 5. Reagents and conditions: (a) HNO₃-SiO₂, CH₂Cl₂, rt, 10 min, 69%; (b) formamide, HCl, 80 °C, 1 h, 75%; (c) Zn⁰, CH₃COOH, 0 °C, 2.5 h, 54%; (d) HCl/HNO₃, 80–90 °C, 15 min, 5%; (e) K₂CO₃, EtOH, 85 °C, 5 h, 46%.

Table 1

In vitro cytotoxicity of compounds 1–9 against three human cancer cell lines

Cells (origin)/ compound	Compound activity (EC ₅₀ [μM]) ^a		
	KB/HeLa (cervix)	SKOV-3 (ovarian)	NCI-H460 (NSCLC)
1	0.244 (1)	0.498 ± 0.001 (2)	0.242 ± 0.067 (3)
2	0.394 (1)	0.525 ± 0.048 (2)	0.342 ± 0.003 (3)
3	0.532 (1)	2.064 (1)	0.521 ± 0.221 (2)
4	0.406 (1)	0.931 ± 0.098 (2)	0.414 ± 0.097 (3)
5	2.802 (1)	No inhibition ^b	2.135 ± 1.166 (3)
6	0.917 (1)	1.222 ± 0.294 (2)	0.620 ± 0.176 (3)
7	4.349 (1)	14.732 (1)	3.875 ± 1.306 (2)
8	6.148 (1)	2.928 (1)	2.673 ± 0.457 (2)
9	0.145(1)	0.283 ± 0.043 (2)	0.337 ± 0.026 (3)
Mitoxantrone	0.420 ± 0.060 (2)	n.d.	0.030 ± 0.010 (2)
Doxorubicin	0.250 ± 0.140 (3)	0.290 ± 0.160 (10)	0.040 ± 0.010 (5)

^a The data presented are EC₅₀ values of cytotoxicity assessments with resazurin as detection reagent performed in quadruplicate measurements. EC₅₀ values are depicted as mean values ± standard deviation with the number of replicates indicated in round brackets.

^b No inhibition is defined as less than 30% inhibition in the highest final compound concentration analyzed (31.6 μM).

References and notes

1. Tapiá, R. A.; Cantuarias, L.; Cuellar, M.; Villena, J. *Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 999.
2. Podemska, K.; Podsiadly, R.; Szymczak, A. M.; Chrzescijanska, E.; Sokolowska, J. *Dyes Pigm.* **2012**, *95*, 74.
3. Podemska, K.; Podsiadly, R.; Szymczak, A. M.; Chrzescijanska, E.; Sokolowska, J. *Dyes Pigm.* **2012**, *94*, 113.
4. Mijalli, A.M.M.; Sarshar, S.; Zhang, Ch. U.S. 1998, US5723451 A 19980303.
5. Bouthierin-Falson, O.; Desquand-Billiald, St.; Favrou, A.; Finet, M.; Tembo, O.; Torregrosa, J.-L.; Yannic-Art PCT Int. Appl. 1997, WO 9721709 A 19970619.

6. Mijalli, A. M. M.; Sarshar, S.; Zhang, Ch. PCT Int. Appl. 1997, WO 9705871 A1 19970220.
7. Puetter, J. *Zeitschr. f. Phys. Chem.* **1963**, *332*, 1.
8. Kim, Y.-S.; Park, S.-Y.; Myung-Eun, L.; Schollmeyer, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *1829*, 11.
9. Krapcho, A. P.; Menta, E. *Drugs Fut.* **1997**, *22*, 641.
10. Xu, L.-N.; Liang, G.-Z.; Li, Z.-L.; Wang, J.; Zhou, P. *J. Mol. Graph. Model* **2008**, *26*, 1252.
11. Hofheinz, R.-D.; Porta, C.; Hartung, G.; Santoro, A.; Hanauske, A.-R.; Kutz, K.; Stern, A.; Barbieri, P.; Verdi, E.; Hehlmann, R. *Invest. New Drugs* **2005**, *23*, 363. EMA/CHMP/102366/2012.
12. Shahabi, M.; Schirmer, E.; Shanab, K.; Leepasert, T.; Ruzicka, J.; Holzer, W.; Spreitzer, H.; Aicher, B.; Schmidt, P.; Blumenstein, L.; Mueller, G.; Guenther, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *1846*, 23.
13. Shanab, K.; Schirmer, E.; Wulz, E.; Weissenbacher, B.; Lassnig, S.; Slanz, R.; Foesleitner, G.; Holzer, W.; Spreitzer, H.; Schmidt, P.; Aicher, B.; Mueller, G.; Guenther, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3117.
14. Shanab, K.; Schirmer, E.; Knaff, H.; Wulz, E.; Holzer, W.; Spreitzer, H.; Schmidt, P.; Aicher, B.; Mueller, G.; Guenther, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3950.
15. Pongprom, N.; Mueller, G.; Schmidt, P.; Holzer, W.; Spreitzer, H. *Chem. Monthly* **2009**, *140*, 309.
16. Shanab, K.; Pongprom, N.; Wulz, E.; Holzer, W.; Spreitzer, H.; Schmidt, P.; Aicher, B.; Mueller, G.; Guenther, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6091.
17. Cytotoxic/antiproliferative activity. Assessment of cytotoxic/antiproliferative activity was conducted with human cancer cell lines KB/HeLa (ATCC CCL17, cervix carcinoma), SKOV3 (ATCC HTB-77, ovarian carcinoma) and NCI-H460 (NCI 503473, large cell lung cancer). Measurement of the cellular cytotoxic/antiproliferative activity is based on the dye Resazurin (Sigma, cat. no. R7017), which exhibits fluorescence change in the appropriate oxidation–reduction range relating to cellular metabolic reduction [Nociari et al., *J. Immunol. Methods* **1998** *213*, 157] yielding a fluorescence signal at 590 nm. The increase of fluorescence at 590 nm is an indicator of cellular viability/cell number. The cells were seeded in the respective growth medium recommended by the supplier (media and reagents purchased from Gibco-BRL) in 125 µl per 96 well and were grown for 24 h at 37 °C/5%CO₂. Cell numbers were adapted for each cell line to generate signals in the linear detection range under the experimental conditions applied. After 45 h of compound incubation at 37 °C/5%CO₂ 15 µl of the Resazurin detection reagent (0.2 mg/mL in DPBS (Gibco, 14190), sterile filtered) was added for additional 3 h and after a total of 48 h of compound incubation cellular metabolic activity was quantified by measurement of fluorescence at 590 nm. Non-treated cells and blank controls w/o cells were set as reference values. MS EXCEL was used for formatting and analysis of data. All data were calculated as % efficacy compared to the mean of the respective negative (non-treated cells) and positive control wells (blank) on each assay plate. EC₅₀ values were calculated by using non-linear regression software GraphPad Prism.
18. All of the final structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and MS as the following.
- Compound **1** Mp = 300–302 °C (decomp.). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.44 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 117.6, 117.8, 118.4, 121.8, 125.3, 128.4, 132.7, 138.0, 149.2, 149.3, 149.6, 155.5, 166.9, 180.8. IR (KBr): ν_{max} 3121, 2950, 2919, 2847, 1690, 1659, 1599, 1488, 1405, 1253, 899 cm⁻¹. MS: m/z (% relative intensity) 249 (M⁺, 17), 222 (15), 221 (100), 193 (39), 166 (23), 139 (19), 88 (39), 87 (19), 78 (41), 76 (22), 63 (26), 62 (27), 51 (56), 50 (26). HRMS: m/z calcd for C₁₄H₇N₃NaO₂: 272.0436 found: 272.0434.
- Compound **2** Mp = 309–310 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.88 (dd, J = 2.1, 9.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.24 (m, J = 2.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 117.5, 119.1, 121.8, 124.2, 125.0, 125.8, 132.9, 137.5, 147.4, 149.4, 149.7, 155.4, 167.0, 180.3. IR (KBr): ν_{max} 3101, 2923, 2852, 1700, 1651, 1595, 1487, 1408, 821 cm⁻¹. MS: m/z (% relative intensity) 283 (M⁺, 23), 255 (100), 227 (16), 220 (8), 192 (23), 165 (17), 138 (8), 114 (24), 100 (16), 88 (27), 76 (45), 57 (28), 43 (25). HRMS: m/z calcd for C₁₄H₆ClN₃NaO₂: 306.0046 found: 306.0047.
- Compound **3** Mp = 199–201 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm): 3.82 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.09 (d, J = 4.90 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.90 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 6.61 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm): 59.4, 79.7, 116.8, 117.6, 117.9, 119.7, 121.9, 128.3, 132.0, 134.0, 144.0, 149.1, 149.3, 151.5, 151.6, 169. IR (KBr): ν_{max} 3250, 3038, 2919, 2847, 1651, 1630, 1604, 1501, 1423, 1400, 1253, 1077, 1041, 1005 cm⁻¹. MS: m/z (% relative intensity) 308 (M⁺, 9), 260 (53), 248 (64), 247 (77), 220 (100), 219 (43), 208 (30), 192 (23), 165 (21), 100 (18), 88 (32), 78 (100), 63 (29), 51 (66), 45 (48), 43 (49). HRMS: m/z calcd for C₁₆H₁₂N₄Na O₃: 331.0807 found: 331.0800.
- Compound **4** Mp = 140–142 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 2.34 (s, 6H), 2.80–2.86 (t, J = 5.81 Hz, 2H), 4.69–4.75 (t, J = 5.81 Hz, 2H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.55–7.63 (m, 1H), 7.77–7.82 (m, 1H), 8.12–8.14 (d, J = 4.92 Hz, 1H), 8.72–8.74 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 9.33–9.36 (m, 1H), 10.00 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 45.8, 57.8, 76.4, 115.9, 117.7, 117.9, 120.0, 122.2, 128.7, 131.1, 134.2, 144.2, 149.8, 150.1, 151.3, 152.2, 170.9. IR (KBr): ν_{max} 3457, 3080, 3023, 2966, 2945, 2816, 2759, 1648, 1604, 1501, 1423, 1400, 1250, 1000 cm⁻¹. HRMS: m/z calcd for C₁₈H₁₈N₅O₂: 336.1460 found: 336.1469.
- Compound **5** Mp = 230–231 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 2.34 (s, 6H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 37.3, 45.6, 48.3, 56.7, 99.7, 114.7, 118.3, 121.7, 124.8, 126.6, 132.7, 138.1, 147.8, 151.3, 153.8, 160.9, 170.1, 178.4. IR (KBr): ν_{max} 2924, 2853, 1649, 1600, 1540, 730 cm⁻¹. HRMS: m/z calcd for C₁₈H₁₈ClN₅O₂: 383.1149 found [MH⁺] 384.1222.
- Compound **6** Mp = 283–285 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.42 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 9.23 (m, 1H), 9.31 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 117.5, 118.1, 120.7, 120.9, 124.7, 128.4, 132.7, 136.8, 145.3, 149.3, 150.6, 152.6, 166.8, 180.7. IR (KBr): ν_{max} 3121, 3028, 2919, 1700, 1646, 1622, 1566, 1493, 1478, 1382, 1250, 1137, 770 cm⁻¹. MS: m/z (% relative intensity) 249 (M⁺, 11), 222 (11), 221 (45), 193 (15), 166 (8), 125 (13), 97 (25), 83 (35), 71 (33), 69 (33), 57 (68), 55 (49), 43 (100), 41 (36). HRMS: m/z calcd for C₁₄H₇N₃NaO₂: 272.0436 found: 272.0433.
- Compound **7** Mp = 216–218 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm): 3.80–3.82 (m, 2H), 4.57–4.60 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 7.33–7.40 (m, 1H), 7.73–7.81 (m, 1H), 7.92–7.96 (m, 1H), 8.61–8.64 (m, 1H), 8.76–8.79 (m, 1H), 9.22–9.26 (m, 1H), 9.37 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm): 59.2, 80.1, 116.5, 117.6, 121.5, 124.2, 128.3, 131.8, 131.9, 144.4, 145.5, 149.5, 151.7, 169.4. IR (KBr): ν_{max} 3385, 2919, 2847, 1726, 1640, 1501, 1431, 1390, 1281, 1088, 1028, 889 cm⁻¹. MS: m/z (% relative intensity) 308 (M⁺, 18), 264 (16), 260 (29), 248 (66), 247 (100), 220 (78), 219 (46), 206 (16), 192 (15), 165 (16), 88 (25), 78 (84), 51 (48), 45 (31). HRMS: m/z calcd for C₁₆H₁₂N₄O₃Na: 331.0807 found: 331.0803.
- Compound **8** Mp = 149–151 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 2.3 (s, 6H), 2.78–2.84 (t, J = 5.81 Hz, 2H), 4.68–4.74 (m, 2H), 7.10–7.16 (m, 1H), 7.57–7.61 (m, 1H), 7.75–7.61 (m, 1H), 8.56–8.59 (m, 1H), 8.70–8.72 (m, 1H), 9.29–9.32 (m, 1H), 9.50 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 45.8, 57.9, 76.7, 115.6, 117.7, 119.1, 121.8, 124.2, 128.6, 131.1, 132.1, 144.6, 146.4, 150.0, 151.3, 151.7, 170.3. IR (KBr): ν_{max} 3405, 3131, 3033, 2940, 2852, 2816, 2764, 1651, 1633, 1498, 1429, 1256, 1026, 1000 cm⁻¹. HRMS: m/z calcd for C₁₈H₁₈N₅O₂: 336.1461 found: 336.1467.
- Compound **9** Mp = 273 °C (decomp.). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.48 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.29 (m, 1H), 9.46 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 118.2, 118.9, 123.9, 124.7, 128.2, 132.6, 149.0, 149.1, 156.0, 156.2, 161.9, 166.7, 179.4. IR (KBr): ν_{max} 3123, 3029, 2923, 1709, 1669, 1653, 1646, 1363 cm⁻¹. MS: m/z (% relative intensity) 250 (M⁺, 18), 222 (100), 194 (19), 167 (43), 84 (19), 78 (36), 51 (37). HRMS: m/z calcd for C₁₃H₆N₄NaO₂: 273.0388 found: 273.0387.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Allgemeines

Chemikalien wurden von den Firmen Sigma Aldrich (www.sigma-aldrich.com), Acros (www.acros.com) oder VWR (www.vwr.com) bezogen.

Die **Schmelzpunktsbestimmung** erfolgte auf einem Kofler Heitzischmikroskop der Fa. Reichert.

MS-Spektren wurden mit GC/MS-Q95050A GC-17A der Marke SHIMADZU aufgenommen. Hochauflösende MS wurden auf Finnigan MAT 8230 (EI 70 eV) durchgeführt.

NMR-Spektren: ^1H -NMR Spektren wurden auf einem Bruker DPX200 Instrument (200 MHz) aufgenommen, ^{13}C -NMR Spektren auf demselben Gerät (50 MHz). Bei Zuordnungsproblemen wurden auch noch INDEPT- und NOE-, sowie 2D-HSQC, 2D-HMBC, 2D-COSY und 2D-NOESY Spektren bei 500/125 MHz auf Bruker Avance 500 Instrument, bzw. bei 300/75 MHz auf Varian Unity Plus 300 gemessen. Die nicht deuterierten Rückstände der LM wurden, beziehungsweise auf TMS (Tetramethylsilan), als interne Standards herangezogen: CDCl_3 : 7.26 ppm für ^1H - und 77.00 ppm für ^{13}C -Spektren; d_6 -DMSO: 2.49 ppm für ^1H - und 40.45 ppm für ^{13}C -Spektren. Die im experimentellen Teil angeführten δ -Werte sind in ppm angegeben.

IR-Spektren: Für die Aufnahme der IR-Spektren wurden KBr-Presslinge hergestellt; Perkin-Elmer 1600 Series FTIR Spektrometer (Modell 1605). Die im experimentellen Teil angeführten Werte sind in cm^{-1} angegeben.

Chromatographie: Die Durchführung der Dünnschichtchromatographie erfolgte mittels DC-Alufolien der Firma Merck (KG 60 F₂₅₄, Nr.1.05554, 0,2 mm x 20 cm x 20 cm; Aluminiumoxid neutral F₂₅₄, Nr.1.05550 0,2 mm x 20 cm x 20 cm). Präparative Dünnschichtchromatographie wurde auf PSC-Platten derselben Firma durchgeführt (KG 60 F₂₅₄, Nr.1.05717, 2 mm x 20 cm x 20 cm; Aluminiumoxid neutral F₂₅₄, Nr.1.05788, 1,5 mm x 20 cm x 20 cm). Für die Flash Column Chromatographie verwendete man KG 60 der Firma Merck (70-230 mesh ASTM, Nr.1.07734), bzw. Aluminiumoxid der Firma Acros (aktiviert, basisch, 50-200 Micron, Nr. 189990010). Die Aktivität des Aluminiumoxids wurde für die Flash Chromatographie durch Zugabe von 4,9-Gewichtsprozent H_2O auf Aktivitätsstufe III herabgesetzt. Für Reversed Phase Chromatographie wurde LiChroprep RP-18 KG(40-63 μm) für die Flüssigkeitschromatographie von Merck benutzt.

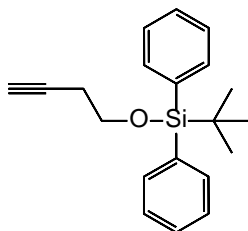
Mikrowelle: Mikrowellenreaktionen wurden in einem Synthos 300 Mikrowellenofen von Anton Paar mit SXQ80 Rotor durchgeführt.

Druck-Hydrierungen wurden mit einer Parr-Hydrierapparatur ausgeführt.

Nomenklatur: Neu synthetisierte Verbindungen wurden unter Zuhilfenahme des Programmes ACDLABS 10 nomenkliziert.

3.2. Synthese der aliphatischen Seitenketten

3.2.1. Synthese von tert-Butyl(but-3-in-1-yloxy)diphenylsilan (2)

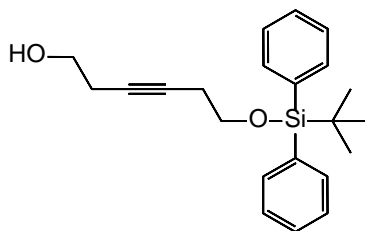


MG: 308.50 C₂₀H₂₄O_{Si} [50]

Zu einer Lsg. von 3-Butin-1-ol (14.3 mmol, 1 g) in 10 ml abs. DMF und Imidazol (28.6 mmol, 1.95 g) wird bei 0° C unter Rühren tropfenweise t-Butyldiphenylsilylchlorid (13.5 mmol, 3.71 g) zugegeben. Nach 8stg. Rühren bei 0° C wird die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Hexan ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und abrotiert. Das Rohprodukt wird mittels SC (KG, Ligroin/EtOAc 95/5) gereinigt. Das Produkt **2** ist ein farbloses Öl.

Ausbeute: 3.6 g (82 %)

3.2.2. Synthese von 6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-in-1-ol (3)



MG: 353.55 C₂₂H₂₈O₂Si

1. Versuch: [50]

Zu einer Lsg. von kondensiertem NH₃ (45 ml) und BuLi (4.95 ml, 1.6 M in Hexan) gibt man bei -78° C Verbindung **2** (11.7 mmol, 3.6 g) unter Rühren zu und tropft daraufhin Ethylenoxid (5.07 g, 115.1 mmol) zu. Nach 5stg. Rühren gießt man die Lsg. auf Eis, extrahiert mit Ether und trocknet über NaSO₄.

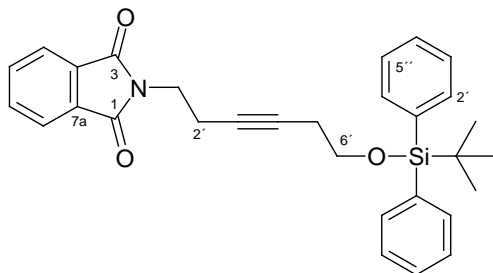
Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt!

2. Versuch:[51]

Man versetzt die in abs. THF (45 ml) gelöste Verbindung **2** (92.1 mmol, 28.4 g) mit einer Lsg. von Ethylmagnesiumbromid (92 ml, 1M) in THF. Nach 1.5stg. Erhitzen unter Rückfluss wird die auf -20° C abgekühlten Lsg. Ethylenoxid (100.1 mmol, 4.4 g) zugegeben. Nach 14stg. Rühren bei 0° C wird die Mischung mit ges. NH₄Cl-Lsg. verdünnt. Man trennt die org. Phase ab und schüttelt die wässrige Phase dreimal mit Ether aus und trocknet über Na₂SO₄. Es wird mittels SC (KG, Ligroin/EtOAc 7/3) gereinigt. Das Produkt **2** ist ein leicht gelbliches Öl.

Ausbeute: 17.25 g (53 %).

3.2.3. Synthese von 2-(6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-in-1-yl)-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion (3a)



MG: 481.67 C₃₀H₃₁NO₃Si [52]

Zu einer trockenen Mischung aus Phthalimid (6.1 mmol, 0.895 g) und Triphenylphosphin (6.1 mmol, 1.59 g) tropft man eine Lsg. aus abs. Alkohol **3** (6.1 mmol, 2.15 g) in abs. THF (45 ml) zu. Dann gibt man zu dieser Lsg. tropfenweise Diisopropyldiazocarboxylat (6.1 mmol, 1.18 ml) und lässt 2 Std. bei RT rühren. Die Mischung wird mit EtOAc verdünnt und dann mit halbges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird noch 2mal mit EtOAc ausgeschüttelt und dann werden die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Rohprodukt (6.1 g) wird über SC (KG, Ligroin/EtOAc 3/7) gereinigt.

Ausbeute: 2.82 g (97 %).

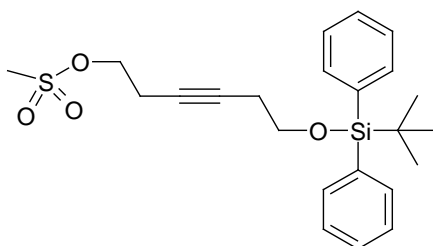
¹H-NMR (CDCl₃): 1.0 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.34-2.42 (m, 2H, C^{5'}H), 2.49-2.57 (m, 2H, C^{2'}H), 3.65-3.72 (t, 2H, (J = 7.19 Hz), C^{1'}H), 3.77-3.85 (t, 2H, (J = 7.2 Hz), C^{6'}H), 7.37-7.43 (m, 6H, 2x(C^{3''}H, C^{4''}H, C^{5''}H)), 7.63-7.68 (m, 6H, C⁴H, C⁷H, 2x(C^{2''}H, C^{6''}H)), 7.76-7.80 (m, 2H, C⁵H, C⁶H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 18.5 (C^{2'}), 19.0 (-C(CH₃)₃), 22.7 (C^{5'}), 26.6 (-C(CH₃)₃), 36.8 (C^{1'}), 62.8 (C^{6'}), 77.1 (C^{4'}), 79.0 (C^{3'}), 123.1 (C⁴, C⁷), 127.5, 2x (C^{3''}, C^{5''}), 129.5 (2x C^{4''}), 131.8 (C^{3a}, C^{7a}), 133.5 (2x C^{1''}), 133.8 (C⁵, C⁶), 135.4, 2x (C^{2''}, C^{6''}), 167.8 (C¹, C³).

MS (m/e, r.l.): 424(100), 380(11), 328(29), 251(18), 221(21), 199(44), 160(32), 135(278), 105(26), 77(20).

IR (KBr): 3071, 2979, 2937, 2897, 2852, 1959, 1769, 1769, 1735, 1669, 1613, 1388, 1122, 999.

3.2.4. Synthese von 6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-in-1-yl methansulfonat (4)

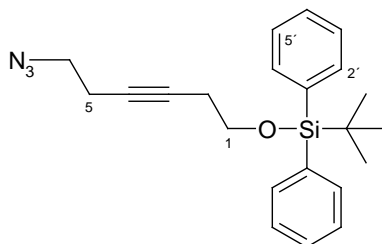


MG: 430.64 C₂₃H₃₀O₄SSi

Zu einer Lsg. von **3** (2.8 mmol, 1.0 g) und abs. TEA (4.3 mmol, 0.59 ml) in CH₂Cl₂ (20 ml), gibt man bei 0° bis -10° C unter Inertgasatmosphäre frisch dest. Methansulfonsäurechlorid (4.9 mmol, 0.33 ml) tropfenweise hinzu und rührt eine Std. lang. Nach Verdünnen mit CH₂Cl₂ wird die Mischung mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ nochmals extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgt mittels SC (KG, Ligroin/EtOAc 8/2).

Ausbeute: 1.13 g (94%).

3.2.5. Synthese von [(6-Azidohex-3-in-1-yl)oxy](tert-butyl)diphenylsilan (5)



MG: 377.19 C₂₂H₂₇N₃O_{Si} [55]

Man rührt eine Mischung von Mesylat **4** (2.32 mmol, 1.0 g) in 7 ml DMSO und Natriumazid (3.47 mmol, 225 mg) bei RT unter Inertgasatmosphäre 17 Std. lang. Nach erfolgter Umsetzung fügt man dem Gemisch 14 ml Wasser zu. Dann wird die org. Phase mehrmals mit Ether ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Gemisch wird mittels SC (KG, Ligorin/EtOAc 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 469 mg (53%).

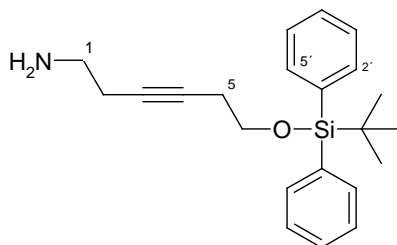
¹H-NMR (CDCl₃): 1.06 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.38-2.48 (m, 4H, C²H, C⁵H), 3.28-3.35 (t, 2H (J = 7Hz) C⁶H), 3.73- 3.80 (t, 2H, (J = 7Hz) C¹H), 7.35-7.44 (m, 6H, 2x (C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.66-7.71 (m, 4H, 2x (C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.0 (-C(CH₃)₃), 19.7 (C⁵), 22.8 (C⁵), 26.7 (-C(CH₃)₃), 50.0 (C⁶), 62.5 (C¹), 77.1 (C³), 79.4 (C⁴), 127.6 (2x(C³, C⁵)), 129.6 (2xC⁴), 133.6 (2xC¹), 135.5 (2x C², C⁶).

MS (m/e, r.l.): 293 (5), 292 (19), 252 (19), 251 (81), 222 (23), 221 (100), 214 (49), 211 (47), 205 (27), 199 (29), 197 (19), 183 (23), 181 (38), 155 (10), 143 (14), 136 (39), 135 (30), 129 (15), 115 (9), 105 (80), 91 (17), 77 (17), 57 (19), 41 (26).

IR (KBr): 3071, 3049, 2936, 2931, 2857, 2087, 1472, 1427, 1111.

3.2.6. Synthese von 6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-in-1-amin (6)



MG: 351.20 C₂₂H₂₉NOSi

1. **Versuch:** [53]

Zu einer Lsg. von Imid **3a** (5.76 mmol, 2.8 g) in 80 ml abs. EtOH gibt man Methylamin (8.4 mmol, 1.04 ml, 33% in EtOH, 8.0 molare Lsg.) zu und rührt bei 70° C. Nach 4 Std. gibt man weitere Methylamin-Lsg. (1.5 ml) zu und lässt noch 14 Std. bei 70°C rühren. Anschließend verdünnt man die Mischung mit gleicher Menge Wasser. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl (pH < 2) schüttelt man das Gemisch mit Ether aus. Dann wird die wässrige Phase mit KOH alkalisiert (pH > 10) und wieder mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Keine vollständige Umsetzung ünschten Amins.

Versuch: [54]

Zu einer Mischung von Imid **3a** (1.03 mmol, 500 mg) in 2-Propanol (19.25 ml) und H₂O (3.25 ml) gibt man bei RT NaBH₄ (5.15 mmol, 194 mg) zu. Nach 24 stg. Rühren tropft man vorsichtig zu dieser Mischung Eisessig (1.07 ml) zu, dabei kommt es zur Schaumbildung. Nach Beendigung

des Schäumens wird die Mischung 5 Std. bei 80°C und danach bei RT weiter über Nacht gerührt. Das Gemisch verdünnt man mit 2N NaOH und schüttelt mit EtOAc aus. Das org. LM wird am Rotavapor verdampft. Das Rohprodukt (520 mg) wird mittels SC gereinigt (KG, EtOAc/MEtOH 1/1 +1% TEA).

Ausbeute: 150 mg (41%).

2. Versuch: [55]

Zu einer Lsg. von Azid **5** (1.03 mmol, 390 mg) in 0.8 ml THF gibt man Triphenylphosphin (1.03 mmol, 270 mg) und 27 ml Wasser zu. Nach 15stg. Rühren bei RT wird das Gemisch zur Reinigung direkt auf eine KG-Säule aufgetragen (CH₂Cl₂/MEtOH 7/3 + 0.3% TEA.).

Ausbeute: 290 mg (80 %).

3. Versuch: [56]

In einem widerstandsfähigen, geschlossenen Schraubgefäß lässt man Mesylat **4** (2.32 mmol, 1g) in 90 ml EtOHischer NH₃-Lsg. (2.0 M) über Nacht bei 80° C rühren. Nach Abkühlen der Lsg. verdünnt man mit CH₂Cl₂ und wäscht diese mit Wasser. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und die org. Phase wird anschließend mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das LM verdampft. Das Gemisch wird zur Reinigung auf eine KG-Säule aufgetragen (CH₂Cl₂/MEtOH 7/3 + 0.3% TEA).

Ausbeute: 430 mg gelb-braunes Öl (53 %).

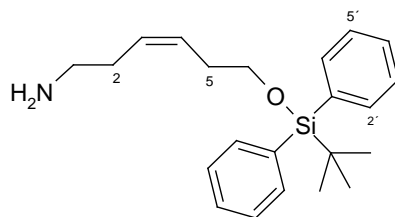
¹H-NMR (CDCl₃): 1.09 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.82 (s, 2H, -NH₂), 2.23-2.30 (m, 2H, C⁵H), 2.43-2.49 (m, 2H, C²H), 2.72-2.78 (t, 2H, (J=6Hz) C¹H), 3.75-3.82(t, 2H, (J=7Hz) C⁶H), 7.37-7.41 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.69-7.74 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.6 (-C(CH₃)₃), 22.7 (C²), 23.4 (C⁵), 27.2 (-C(CH₃)₃), 41.6 (C¹), 63.5 (C⁶), 79.1 (C⁴), 79.4 (C³), 128.1 (2x(C³, C⁵)), 130.1 (2xC⁴), 134.0 (2xC¹), 135.9 (2x C², C⁶).

MS (m/e, r.l.): 351 (M⁺, 0.07), 294 (100), 265 (22.18), 199 (39.63), 187 (26.40), 135 (21.33), 123 (6.97), 105 (15.63), 77 (7.80), 45 (4.71).

IR (KBr): 3368, 3070, 3048, 2936, 2931, 2857, 1589, 1472, 1427, 1389, 1113.

3.2.7. Synthese von (3Z)-6-{{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy}hex-3-en-1-amin (**7**)



MG: 353.58 C₂₂H₃₁NOSi [57]

Unter H₂-Atmosphäre fügt man zu einer Lsg. von Amin **6** (4.8 g, 13.7 mmol) in EtOH (260 ml) Lindlar Katalysator (260 mg, ~5% Palladium auf K₂CO₃; mit Blei vergiftet) zu. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Danach filtriert man die Suspension ab und dampft EtOH ab. Der Rückstand ist ein farbloses Öl.

Ausbeute: 4.81g (99 %).

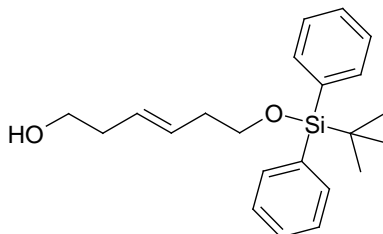
¹H-NMR (CDCl₃): 1.05 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.35 (s, 2H, -NH₂), 2.07-2.17 (q, 2H, (J = 6.6 Hz) C⁵H), 2.28-2.38 (q, 2H, (J = 6.8 Hz) C²H), 2.64-2.67 (t, 2H, (J = 5.92 Hz) C¹H), 3.62-3.69 (t, 2H, (J = 6.88 Hz) C⁶H), 5.34-5.58 (m, 2H, (J = 6Hz) C³H-C⁴H, cis), 7.37-7.40 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.65-7.69 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (-C(CH₃)₃), 26.8 (-C(CH₃)₃), 30.9 (C²,C⁵), 41.8 (C¹), 63.6 (C⁶), 127.5 (2x(C³, C⁵)), 128.0 (C⁴), 128.6 (C³), 129.5 (2xC⁴), 133.8 (2xC¹), 135.5 (2x (C², C⁶)).

MS (m/e, r.l.): 354 (M^+ , 13), 338 (199), 297 (28), 296 (100), 218 (14), 212 (35), 199 (68), 135 (20).

IR (KBr): 3354, 3271, 3064, 3007, 2950, 2925, 2852, 1648, 1566, 1470, 1426, 1387, 1108, 1005, 933, 822, 736, 700.

3.2.8. Synthese von (3E)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyloxy]hex-3-en-1-ol (10)



MG: 354.57 $C_{22}H_{30}O_2Si$

1. Versuch: [58]

Zu einer Lsg. von Natrium (22.2 mmol, 510 mg) in 22 ml NH_3 tropft man eine Lsg. von Alkohol **3** (1.6 mmol, 550 mg) in 1 ml abs. Ether zu. Nach 2stg. Rühren und Zugabe von Ammoniumchlorid (31.4 mmol, 1.68 g) soll die entstehende blaue Färbung der Lsg. verschwinden. Nach Abdampfen des Ammoniaks unter dem Abzug wird der Rest mit Ether und Wasser ausgeschüttelt. Man erhält 430 mg Rohprodukt.

2. Versuch: [60]

Zu einer Lsg. von Alkohol **3** (1.4 mmol, 500 mg), t-BuOH (7 mmol, 0.66 ml) und Ether (1.45 ml) in Ammoniak (72 ml) wird unter N_2 -Atmosphäre bei $-40^\circ C$ portionsweise Natrium (23 mmol, 529 mg) zugegeben. Man lässt diese Mischung 3 Tage lang bei den genannten Bedingungen rühren. Nach einiger Zeit entfärbt sich die Lsg. Man entfernt das Tiefkühlbad und lässt das Reaktionsgemisch auf RT aufwärmen, wobei Ammoniak entweicht. Der Rückstand wird mit Wasser gemischt und mit EtOAc ausschüttelt. Die org. Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lsg. wird abrotiert.

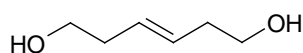
3. Versuch: [59]

Man bringt, wie oben beschrieben 100 mg (4.4 mmol) frisch geschnittenes Natrium in 15-20 ml NH_3 ein. Nach Entstehung einer tiefblauen Farbe tropft man eine wasserfreie Lsg. von Alkohol **3** (1.5 mmol, 530 mg) zu und lässt unter NH_3 -Rückfluss rühren. Nach 40 Min entfärbt sich die Lsg., dann gibt man zu der farblosen Lsg. NH_4Cl -Lsg. und rührt bei RT so lange, bis der NH_3 entwichen ist. Danach verdünnt man den Rest mit Wasser und extrahiert mit EtOAc. Nach Trocknung und Entfernung der org. Phase erhält man ein Öl als Rückstand.

4. Versuch: [57]

Zu einer Lsg. von Alkohol **3** (0.9 mmol, 320 mg) in abs. THF (2.7 ml) tropft man bei RT eine $LiAlH_4$ -Lsg. in THF (1 M, 2.7 ml) dazu. Nach 18stg. Rühren unter Rückfluss gibt man vorsichtig Wasser zu. Dann wird der Niederschlag abgenutscht und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wird mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das LM wird entfernt.

3.2.9. Synthese von (E)-3-Hexen-1,6-diol (9)



MG: 116.16 $C_6H_{12}O_2$ [61]

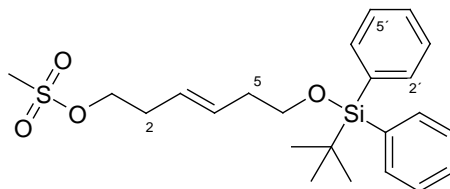
Zu einer Lsg. von Dihydromuconsäure (**8**) (68.5 mmol, 10 g) in 220 ml abs. THF gibt man unter Rühren tropfenweise 488 ml einer 1 M Lsg. von LiAlH_4 in THF (49 mmol, 1.85 g). Nach 18stg. Rühren bei RT gießt man die Mischung auf Eis und neutralisiert sie mit verd. H_2SO_4 . Danach extrahiert man die wässrige Phase durch Dauerextraktion mit Ether und nach Entfernung des LM wird der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation (bp. 100-110°C, 0.9 mm Hg) fraktioniert. Das Produkt ist ein farbloses Öl.

Ausbeute: 3.87 g (49 %).

Zu einer wasserfreien Lsg. von (E)-3-Hexene-1,6-diol (**9**) (40.8 mmol, 4.74 g) in CH_2Cl_2 (56 ml) fügt man Imidazol (40.8 mmol, 2.7 g) zu. Nach Abkühlen auf 0° C tropft man t-Butyl-diphenylsilylchlorid (40.8 mmol, 11.21 g) zu. Nach 8stg. Rühren bei 0° C wird die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Hexan ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet und abrotiert. Das Rohprodukt wird mittels SC (KG, Ligorin/ EtOAc 7/3) chromatographiert. Man erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 4.48 g (31%).

3.2.10. Synthese von (3E)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-ylmethansulfonat (**11**)



MG: 432.66 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SSi}$

Zu einer Lsg. von Alkohol **10** (15.3 mmol, 5.45 g) und abs. TEA. (17.6 mmol, 2.35 ml), gelöst in 105 ml CH_2Cl_2 , gibt man unter Inertgasatmosphäre bei 0° bis -10° C frisch dest. Methansulfonsäurechlorid (1.16 ml, 17.6 mmol) tropfenweise hinzu und rührt eine Std. lang. Nach der Verdünnung mit CH_2Cl_2 wird die Mischung mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase schüttelt man zweimal mit CH_2Cl_2 aus. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und mittels SC (KG, Ligorin/EtOAc 8/2) gereinigt.

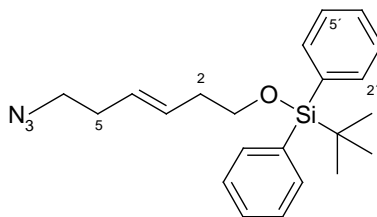
Ausbeute: 4.3 g (65 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.05 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.23-2.32 (q, 2H, ($J = 6.52$ Hz) C^5H), 2.38-2.49 (q, 2H, ($J = 6.7$ Hz) C^2H), 2.69 (s, 3H, S- CH_3), 3.65-3.72 (t, 2H, ($J = 7$ Hz) C^6H), 4.16-4.22 (t, 2H, ($J = 6$ Hz) C^1H), 5.34-5.66 (m 2H, ($J = 7.2$ Hz) $\text{C}^3\text{H}-\text{C}^4\text{H}$, trans) 7.35-7.44 (m, 6H, $2 \times (\text{C}^3\text{H}, \text{C}^4\text{H}, \text{C}^5\text{H})$), 7.64-7.68 (m, 4H, $2 \times (\text{C}^2\text{H}, \text{C}^6\text{H})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.1 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 35.9 (C^5), 37.4 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 63.5 (C^6), 69.3 (C^1), 125.5 (C^4), 127.5 ($2 \times (\text{C}^3, \text{C}^5)$), 129.5 (C^4), 131.1 (C^3), 133.8 (C^1), 135.5 (C^2, C^6).

MS (m/e, r.l.): 298 (1), 297 (6), 219 (4), 217 (5), 200 (20), 199 (100), 181 (13), 81 (16), 77 (20), 68 (29), 67 (24), 57 (12), 45 (17), 41 (23).

IR (KBr): 3418, 3070, 2998, 2915, 2857, 2339, 2137, 1653, 1472, 1428, 1406, 1350, 1314, 1173, 1046, 1029, 954, 705.

3.2.11. Synthese von **[(3E)-6-Azidohex-3-en-1-yl]oxy**-(tert-butyl)diphenylsilan (**11a**)

MG: 379.57 C₂₂H₂₉N₃OSi [55]

Man bereitet eine Mischung aus Mesylat **11** (4.71 g, 10.9 mmol) in 25 ml DMSO und Natriumazid (1.04 g, 16.2 mmol) und rührt bei RT und unter Inertgasatmosphäre 17 Std. lang. Nach der Umsetzung gibt man der Mischung 50 ml Wasser zu. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Ether wird die org. Phase über NaSO₄ getrocknet. Reinigung: SC (KG, Ligorin/EtOAc 95/5).

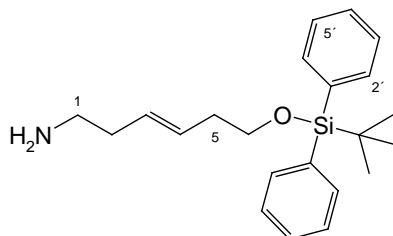
Ausbeute: 2.28 g (55 %).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.16 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.31-2.42 (m, 4H, C²H, C⁵H), 3.27-3.34 (t, 2H, (J = 7.01 Hz) C⁶H), 3.76-3.82 (t, 2H, (J = 6.56 Hz) C¹H), 5.44-5.73 (m, 2H, C³H-C⁴H trans), 7.45-7.48 (m, 6H, 2x(C^{3'}H, C^{4'}H, C^{5'}H)), 7.75-7.79 (m, 4H, 2x(C^{2'}H, C^{6'}H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (-C(CH₃)₃), 26.7 (-C(CH₃)₃), 32.1 (C⁵), 35.9 (C²), 50.9 (C⁶), 63.5 (C¹), 127.5 (2x(C^{3'}, C^{5'})), 129.4 (C^{4'}), 130.0 (C⁴), 133.8 (C^{1'}), 135.5 (C^{2'}, C^{6'}).

MS (m/e, r.l.): 323 (7), 322 (32), 295 (16), 294 (71), 265 (22), 264 (85), 224 (21), 216 (33), 199 (100), 197 (37), 189 (73), 186 (49), 183 (79), 181 (81), 161 (47), 159 (46), 135 (90), 123 (47), 105 (98), 91 (26), 77 (50), 67 (17), 57 (17), 45 (19), 41 (42).

IR (KBr): 3070, 3048, 2977, 2936, 2930, 2857, 2097, 1589, 1472, 1469, 1427, 1291, 1258, 1111, 969, 823, 701.

3.2.12. Synthese von **(3E)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-amin** (**12**)

MG: 353.58 C₂₂H₃₁NOSi

1. Versuch: Via Mitsunobu gescheitert, wie bei **3a** -> **6**, 1. und 2. Versuch.

2. Versuch: [55]

Zu einer Lsg. von Azid **11a** (2.63g, 6.9 mmol) in 9.3 ml THF gibt man Triphenylphosphin (1.8 g, 6.9 mmol) und 180 mg Wasser zu. Nach 15stg. Rühren bei RT wird das Gemisch zur Reinigung direkt auf eine KGsäule (CH₂Cl₂/MEtOH 7/3 + 0.3% TEA) aufgetragen.

Ausbeute: 1.54 g (63 %).

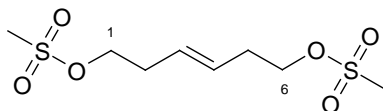
¹H-NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.33 (s, 2H, -NH₂), 2.09-2.18 (q, 2H, (J= 6.18 Hz) C⁵H), 2.25-2.34 (q, 2H, (J= 6.31 Hz) C²H), 2.67-2.74 (t, 2H, (J= 6.62 Hz) C¹H), 3.67-3.74 (t, 2H, (J= 6.63 Hz) C⁶H), 5.37-5.57 (m, 2H, C³H-C⁴H, trans), 7.35-7.42 (m, 6H, 2x(C^{3'}H, C^{4'}H, C^{5'}H)), 7.67-7.72 (m, 4H, 2x(C^{2'}H, C^{6'}H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.0 (-C(CH₃)₃), 26.7 (-C(CH₃)₃), 35.9 (C²), 36.7 (C⁵), 41.4 (C¹), 63.6 (C⁶), 127.4 (2x(C^{3'}, C^{5'})), 128.9 (C³, C⁴), 129.3 (2xC^{4'}), 133.8 (2xC^{1'}), 135.4 (2x(C^{2'}, C^{6'})).

MS (m/e, r.l.): 354 (M⁺, 1), 298 (8), 297 (31), 296 (100), 270 (15), 267 (8), 225 (6), 218 (13), 213 (9), 212 (38), 200 (13), 199 (61), 189 (13), 181 (16), 135 (16), 105 (8), 77 (5), 70 (4).

IR (KBr): 3363, 3070, 3047, 2936, 2930, 2857, 2739, 1589, 1568, 1472, 1427, 1389, 1320, 1111, 970, 823, 702.

3.2.13. Synthese von (3E)-Hex-3-en-1,6-diyl dimethansulfonat (9a)



MG: 272.34 C₈H₁₆O₆S₂

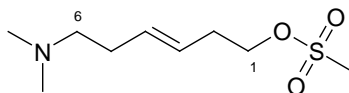
Zu einer Lsg. von Diol (**9**) (16.2 mmol, 1.88 g) in abs. CH₂Cl₂ (37 ml) und abs. TEA (32.4 mmol, 4.5 ml) tropft man bei -5° C langsam Methansulfonsäurechlorid (32.4 mmol, 2.18 ml) zu und lässt dann bei 0° C rühren. Nach 2 Std. verdünnt man das Gemisch und schüttelt mit CH₂Cl₂ aus. Die vereinigten org. Phasen trocknet man über MgSO₄ und entfernt dann das LM. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

Ausbeute: 3.24 g (73 %).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.37-2.42 (m, 4H, C²H, C⁵H), 2.92 (s, 6H, 2x S-CH₃), 4.10-4.16 (t, 4H, (J = 6.5 Hz) C¹H, C⁶H), 5.46-5.50 (m, 2H, C³H-C⁴H, trans).

¹³C-NMR (CDCl₃): 31.9 (C²H, C⁵H), 36.9 (2x S-CH₃), 68.9 (C¹, C⁶), 127.8 (C³, C⁴).

3.2.14. Synthese von (3E)-6-(Dimethylamino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (9b)



MG: 221.32 C₉H₁₉NO₃S

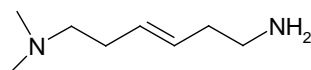
In eine verschraubbare Phiole gibt man eine wasserfreie Lsg. aus Dimesylat **9a** (3.67 mmol, 1 g) und Dimethylamin (3.7 mmol, 1.83 ml einer 2 M Lsg. in THF). Verschlossen lässt man das Gemisch bei 80° C rühren. Nach 15 Std. verdünnt man die Lsg. mit Wasser und schüttelt sie mit EtOAc aus. Nach dem Trocknen der org. Phase und Entfernung des LM erhält man ein bräunliches Öl. DC-Kontrolle (Alox, EtOAc/MeOH/Ligroin, 6.5/0.5/3, Detektion in Iod-Kammer). Man erhält 890 mg Rohprodukt.

Ausbeute nach präp. DC mit Alox: 40 mg (5 %).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.22 (s, 6H, -N-CH₃), 2.28-2.49 (m, 6H, C²H, C⁵H, C⁶H), 2.99 (s, 3H, -S-CH₃), 4.18-4.24 (t, 2H, (J = 6.75 Hz) C¹H), 5.46-5.56 (m, 2H, C³H-C⁴H, trans).

¹³C-NMR (CDCl₃): 30.8 (C⁵), 32.4 (C²), 37.4 (S-CH₃), 45.2 (N-CH₃), 59.2 (C⁶), 69.3 (C¹), 124.9 (C³), 132.2 (C⁴).

3.2.15. Synthese von (3E)-N,N-Dimethylhex-3-en-1,6-diamin (9c)

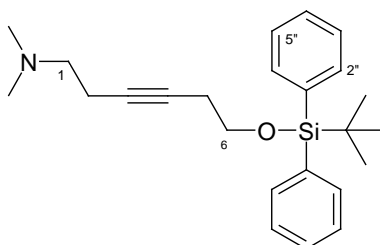


MG: 142.25 C₈H₁₈N₂

Das Rohprodukt von Mesylat **9b** wird ohne Aufarbeitung mit überschüssiger ethanolischer NH₃-Lsg. versetzt und verschlossen bei RT gerührt. Nach 15 Std. wird die Lsg. mit verd. Lauge und

EtOAc ausgeschüttelt, die org. Phase wird über K_2CO_3 getrocknet. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt.

3.2.16. Synthese von 6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyloxy]-N,N-dimethylhex-3-in-1-amin (1c)



MG: 379.62 $C_{24}H_{33}NOSi$

1. Versuch:

In eine verschraubbare Phiole werden Mesylat **4** (2.3 mmol, 1.0 g), MeOH (15.4 ml) und Dimethylamin-Lsg. (44 mmol, 2 g, 5 ml einer 40 %igen wässrigen Dimethylamin-Lsg.) gegeben, die Phiole wird verschlossen und 15 Std. lang bei $80^\circ C$ erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lsg. mit Wasser verdünnt und mit EtOAc ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und dann das LM entfernt. Das Rohprodukt wird via SC gereinigt (KG, EtOAc/MeOH/Ligroin, 6/1/3).

Ausbeute: 184 mg (21%).

2. Versuch:

Eine Mischung aus Mesylat **4** (2.3 mmol, 1.0 g), MeOH (15 ml) und Dimethylamin-Lsg in THF (2 M, 22 ml) wird bei $80^\circ C$ im Autoklav 8 Std. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM und überschüssiges Dimethylamin entfernt und das Rohprodukt wird wie in „Versuch 1“ gereinigt.

Ausbeute: 350 mg (39%).

3. Versuch: [46]

Zu einer Lsg. von geschütztem Propinol **2** (2.4 mmol, 730 mg in 1 ml Xylen) gibt man $NaNH_2$ (2.4 mmol, 92 mg) und rührt bei $100^\circ C$. Nach einer Std. tropft man Dimethylaminoethylchlorid (2.4 mmol, 92 mg) zu und rührt bei $115^\circ C$. Nach 16 Std. lässt man die Lsg. abkühlen und verdünnt sie mit 5 ml Wasser. Nach Abtrennung der org. Phase wird diese mit verd. HCl extrahiert und danach die wässrige Phase mit Ether. Die wässrige Phase wird mit KOH alkalisiert und dabei bildet sich eine org. Phase. Diese alkalisierte Mischung wird mit Ether ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über K_2CO_3 getrocknet. Nach der Entfernung des LM bleibt ein bräunlich öliges Rückstand zurück, welcher mittels SC (KG, CH_2Cl_2 /MeOH, 9/1) gereinigt wird.

Ausbeute: 200 mg (22%).

4. Versuch:

Zu einer trockenen Lsg. von geschütztem Propinol **2** (6.48 mmol, 2.0 g) in abs. Xylol (3.6 ml) gibt man trockenes $NaNH_2$ (7.09 mmol, 276 mg) und lässt die Mischung bei $80^\circ C$ rühren, wobei die Farbe der Mischung langsam von farblos in braun übergeht. Nach einer Std. wird die braune Mischung leicht abgekühlt und nach Zugabe von Dimethylaminoethylchlorid (7.09 mmol, 760 mg) wird die Mischung wiederum über Nacht bei $80^\circ C$ gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch mit Wasser verdünnt, mit EtOAc ausgeschüttelt und über $MgSO_4$ getrocknet.

Nach Entfernung des LM wird der braune, ölige Rückstand mittels SC (KG, EtOAc/MeOH/Ligroin, 6/1/3) gereinigt.

Ausbeute : 2.21 g gelbes Öl (90 %).

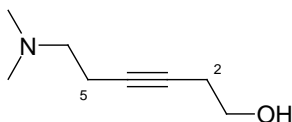
¹H-NMR (CDCl₃): 1.05 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.23 (s, 6H, -NCH₃), 2.28-2.38 (m, 2H, C¹H), 2.40-2.48 (m, 4H, C²H, C⁵H), 3.71-3.78 (t, 2H, (J = 6Hz) C⁶H), 7.34-7.43 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.66-7.70 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 17.6 (C²), 19.1 (-C(CH₃)₃), 22.9 (C⁵), 26.7 (-C(CH₃)₃), 45.1 (-NCH₃), 58.7 (C¹), 62.8 (C⁶), 77.7 (C⁴), 79.3 (C³), 127.6 (2x(C³, C⁵)), 129.5 (2x(C⁴)), 133.7 (2x(C¹)), 135.5 (2x(C², C⁶)).

MS (m/e, r.l.): 379 (M⁺, 1), 364 (1), 323 (3), 322 (8), 181 (2), 149 (3), 135 (2), 105 (2), 59 (4), 58 (100).

IR (KBr): 3400, 3064, 2925, 2852, 2816, 2770, 1460, 1426, 1111, 1052, 915, 822, 734, 700.

3.2.17. Synthese von 6-(Dimethylamino)hex-3-in-1-ol (**1b**)



MG: 141.21 C₈H₁₅NO

Zu einer wasserfreien Lsg. von Amin **1c** (4.2 mmol, 1.6 g) in 33 ml abs. THF wird TBAF (Tetra-n-butylammoniumfluorid, 1 M in THF, 8.5 mmol) zugetropft und 90 Min. bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC überprüft (Alox, EtOAc/MeOH/Ligroin, 6/1/3, Detektion in einer Iodkammer). Nach Beendigung der Reaktion wird die Lsg. mit Wasser verdünnt und mehrmals mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des LM wird der ölige Rückstand mittels SC (Alox Aktivitätsstufe III, EtOAc/MeOH/Ligroin, 6/1/3) gereinigt.

Ausbeute: 310 mg (52 %).

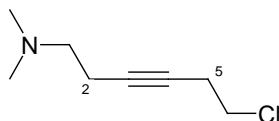
¹H-NMR (CDCl₃): 2.24 (s, 6H, 2xCH₃), 2.27-2.49 (m, 6H, C²H, C⁵H, C⁶H), 3.60-3.66 (t, 2H, (J = 6 Hz) C¹H), 3.90 (s, 1H, -OH).

¹³C-NMR (CDCl₃): 17.5 (C⁵), 23.2 (C²), 44.9 (CH₃), 58.3 (C⁶), 61.0 (C¹), 78.5 (C³), 80.3 (C⁴).

MS (m/e, r.l.): 123 (M⁺ - H₂O, 2), 122 (4), 111 (2), 110 (3), 108 (2), 96 (6), 86 (5), 72 (6), 71 (4), 58 (100), 55 (5), 45 (5), 44 (28), 43 (9), 42 (10), 41 (6).

IR (KBr): 3359, 3173, 2940, 2863, 2821, 2780, 1462, 1372, 1328, 1147, 1052.

3.2.18. Synthese von 6-Chlor-N,N-dimethylhex-3-in-1-amin (**1e**)



MG: 159.66 C₈H₁₄ClN

Unter Inertgas tropft man zu einer Lsg. von Alkohol **1b** (6.1 mmol, 860 mg) in abs. CH₂Cl₂ SOCl₂ (24.5 mmol, 1.75 ml) in CH₂Cl₂ (8 ml) zu und lässt bei RT rühren. Nach 90 Min. verdünnt man die Lsg. mit 180 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und schüttelt sie dreimal mit CH₂Cl₂ aus. Die vereinigten org. Phasen werden wieder mit 180 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des LM wird der ölige Rückstand mittels SC (Alox Aktivitätsstufe III, EtOAc/Ligroin, 4/6) gereinigt.

Ausbeute: 820 mg farbloses Öl (84 %).

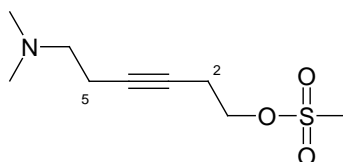
¹H-NMR (CDCl₃): 2.19 (s, 6H, N-CH₃), 2.26-2.30 (m, 2H, C²H), 2.37-2.45 (m, 2H, C⁵H), 2.51-2.60 (m, 2H, C¹H), 3.46-3.53 (t, 2H, (J = 7Hz) C⁶H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 17.5 (C²), 23.1 (C⁵), 42.6 (C⁶), 45.0 (N-CH₃), 58.3 (C¹), 76.5 (C³), 80.4 (C⁴).

MS (m/e, r.l.): 229 (5), 228 (18), 227 (85), 215 (6), 214 (21), 213 (100), 185 (4), 184 (16), 183 (90), 181 (26), 123 (18), 105 (27), 77 (18), 59 (24), 58 (98).

IR (KBr): 2966, 2940, 2857, 2816, 2770, 1460, 1372, 1300, 1243, 1147, 1052.

3.2.19. Synthese von 6-(Dimethylamino)hex-3-in-1-ylmethansulfonat (1f)



MG: 219.30 C₉H₁₇NO₃S

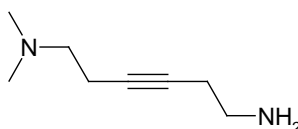
Zu einer Lsg. von Alkohol **1b** (2.2 mmol, 310 mg) in abs. CH₂Cl₂ und abs. TEA (3.6 mmol, 0.59 ml) tropft man langsam Methansulfonsäurechlorid (12.9 mmol, 1ml) bei -5° C zu und rührt 2 Std. bei 0° C. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC-Monitoring überprüft (Alox, EtOAc/MeOH/Ligroin, 6/1/3, Detektion in einer Iodkammer). Nach Beendigung der Reaktion wird die Lsg. mit Wasser verdünnt und mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die Substanz zerfällt während der Reinigung (Alox Aktivitätsstufe III, EtOAc/MeOH/Ligroin, 6/1/3).

Ausbeute: 10 mg (2%).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.26 (s, 6H, N-CH₃), 2.31-2.36 (m, 2H, C⁵H), 2.44-2.52 (m, 2H, C²H), 2.57-2.66 (m, 2H, C⁶H), 3.04 (s, 3H, S-CH₃), 4.22-4.29 (t, 2H, (J = 7Hz) C¹H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 17.4 (C²), 20.1 (C⁵), 37.6 (S-CH₃), 45.0 (N-CH₃), 58.2 (C⁶), 67.7 (C¹), 75.0 (C⁴), 80.8 (C³).

3.2.20. Synthese von N,N-Dimethylhex-3-in-1,6-diamin

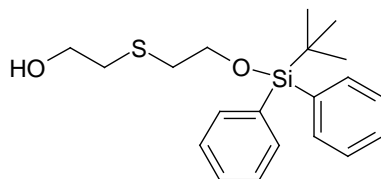


MG: 140.23 C₈H₁₆N₂

In eine verschraubbare Phiole gibt man zu Chlorid **1e** (5.1 mmol, 820 mg) in abs. THF (10 ml) und MeOH (10 ml) eine EtOHische NH₃-Lsg. (10 ml, 2 M). Verschluss lässt man das Gemisch über Nacht bei 75° C rühren. Dann wird die abgekühlte Lsg. mit 2N NaOH verdünnt und mehrmals mit EtOAc ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt!

3.3. Synthese der schwefelhaltigen Seitenketten

Synthese von 2-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)ethylsulfanyl]ethylamin

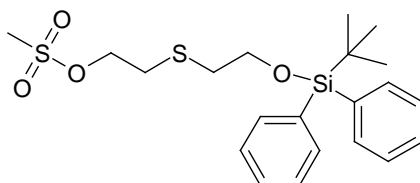
3.3.1. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfanyl]ethanol (**14**)

MG: 360.59 C₂₀H₂₈O₂SSi [62]

Man tropft zu einer Lsg. von 2,2'-SulfanendiylbisEtOH (**13**) (29.4 mmol, 3.59 g) in 34 ml abs. CH₂Cl₂ und Imidazol (29.4 mmol, 2.00 g) bei 0° C unter Rühren langsam t-Butyldiphenylsilylchlorid (29.4 mmol, 8.08 g) zu. Nach 1stg. Rühren bei 0° C und 2stg. Rühren bei RT wird die Mischung mit Wasser verdünnt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und abrotiert. Das rohe Produkt wird über SC (EtOAc/Ligroin 3/7) gereinigt. Man erhält ein gelbes Öl.

Ausbeute: 4.74 g (45 %).

3.3.2. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfanyl]ethylmethansulfonat



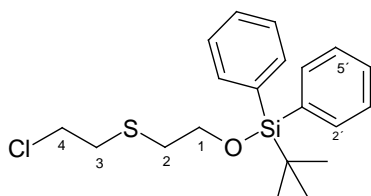
MG: 438.68 C₂₁H₃₀O₄S₂Si

1. Versuch:

Zu einer Lsg. von wasserfreiem Alkohol **14** (1.5 mmol, 540 mg) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) und abs. TEA (7.7 mmol, 780 mg) tropft man bei -5° C eine Lsg. von Methansulfonsäurechlorid (7.5 mmol, 0.57 ml) in abs. CH₂Cl₂ (4.3 ml) zu und lässt 2 Std. bei 0° C, dann weiter über Nacht bei RT rühren. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt.

2. Versuch: [63]

Zu einer Lsg. von wasserfreiem Alkohol **14** (8.7 mmol, 3.15 g) in abs. CH₂Cl₂ (43 ml) und abs. Pyridin (21.8 mmol, 1.76 ml) tropft man bei -5° C eine Lsg. von Methansulfonsäurechlorid (13 mmol, 1 ml) in abs. CH₂Cl₂ (4.3 ml). Man lässt 2 Std. bei 0° C und dann über Nacht bei RT rühren. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt.

3.3.3. Synthese von tert-Butyl{2-[(2-chlorethyl)sulfanyl]ethoxy}diphenylsilan (**15**)

MG: 379.04 C₂₀H₂₇ClO₂SSi [68]

Zu einer Lsg. von Thionylchlorid (65.4 mmol, 7.63 g) in abs. CH₂Cl₂ (22 ml) tropft man langsam trockenen Alkohol **14** (16.3 mmol, 5.88 g) in abs. CH₂Cl₂ (17 ml) und rührt 40 Min bei RT. Dann wird die Lsg. unter kräftigem Rühren tropfenweise mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lsg (500

ml) verdünnt, weitere 10 Min gerührt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die org. Phase wird nach dem Waschen mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lsg. und Trocknen über MgSO_4 abrotiert. Der Rückstand ist reines Produkt.

Ausbeute: 6.09 g (99%).

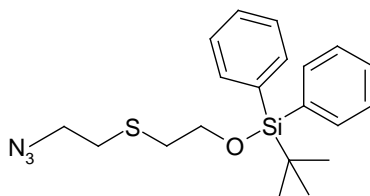
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.07 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.64-2.71 (t, 2H, ($J = 6.81$ Hz) C^3H), 2.79-2.84 (t, 2H, ($J = 7.89$ Hz) C^2H), 3.49-3.57 (t, 2H, ($J = 7.89$ Hz) C^4H), 3.77-3.84 (t, 2H, ($J = 6.76$ Hz) C^1H), 7.37-7.46 (m, 6H, $2x(\text{C}^3\text{H}, \text{C}^4\text{H}, \text{C}^5\text{H})$), 7.67-7.71 (m, 4H, $2x(\text{C}^2\text{H}, \text{C}^6\text{H})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.1 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 34.2 (C^3), 34.4 (C^2), 43.0 (C^4), 63.9 (C^1), 127.7 ($2x(\text{C}^3', \text{C}^5')$), 129.7 ($2x\text{C}^4'$), 133.3 ($2x\text{C}^1'$), 135.5 ($2x(\text{C}^2', \text{C}^6')$).

MS (m/e, r.l.): 379 (M^+ , 0.4), 323 (18), 322 (10), 321 (44), 286 (8), 285 (36), 225 (10), 219 (26), 217 (70), 197 (20), 183 (16), 181 (63), 157 (20), 137 (16), 135 (15), 105 (100), 91 (10), 87 (37), 77 (24), 63 (14), 57 (34), 45 (18), 41 (32).

IR (KBr): 3447, 3134, 3088, 3007, 2960, 2925, 2874, 1669, 1566, 1499, 1464, 1380, 1247.

3.3.4. Synthese von {2-[(2-Azidoethyl)sulfanyl]ethoxy}(tert-butyl)diphenylsilan (15a)

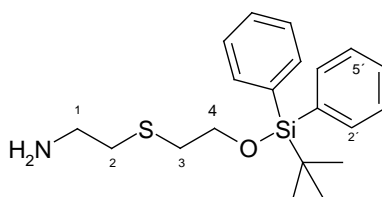


MG: 387.62 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OSSI}$ [55]

Man rührt eine Mischung aus trockenem Chlorid **15** (4.5 mmol, 1.7 g) in abs. DMSO (11 ml) und Natriumazid (6.7 mmol, 446 mg) bei RT und unter Inertgasatmosphäre 17 Std. lang. Nach der Umsetzung gibt man der Mischung 22 ml Wasser zu. Nach mehrmaliger Extraktion mit Ether wird die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (KG, Ligorin/EtOAc 95/5).

Ausbeute: 1.5 g (87 %).

3.3.5. Synthese von 2-[(2-{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)ethyl)sulfanyl]ethanamin (16)



MG: 359.61 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NOSSI}$ [55]

Zu einer Lsg. von Azid **15a** (5.3 mmol, 2.0 mg) in THF (4 ml) gibt man Triphenylphosphin (1.46 g, 5.3 mmol) und 0.14 ml Wasser zu. Nach 15std. Rühren bei RT wird das Gemisch zur Reinigung direkt auf eine KG-Säule aufgetragen ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MEtOH}$ 7/3 + 0.3% TEA).

Ausbeute: 1.2 g (64 %).

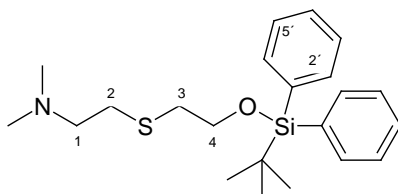
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.06 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.41 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 2.47-2.54 (t, 2H, ($J = 6.31$ Hz) C^3H), 2.61-2.68 (t, 2H, ($J = 7.07$ Hz) C^2H), 2.72-2.78 (t, 2H, ($J = 6.24$ Hz) C^1H), 3.76-3.83 (t, 2H, ($J = 7.06$ Hz) C^4H), 7.38-7.41 (m, 6H, $2x(\text{C}^3\text{H}, \text{C}^4\text{H}, \text{C}^5\text{H})$), 7.66-7.71 (m, 4H, $2x(\text{C}^2\text{H}, \text{C}^6\text{H})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.0 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 33.5 (C^3), 36.4 (C^1), 41.1 (C^2), 63.8 (C^4), 127.6 ($2\times(\text{C}^{3'}, \text{C}^{5'})$), 129.6 ($2\times\text{C}^{4'}$), 133.3 ($2\times\text{C}^{1'}$), 135.4 ($2\times(\text{C}^{2'}, \text{C}^{6'})$).

MS (m/e, r.l.): 360 (M^+ , 1), 303 (3), 302 (14), 273 (3), 226 (7), 225 (13), 224 (62), 199 (11), 197 (15), 182 (7), 181 (44), 152 (4), 137 (6), 135 (8), 105 (8), 103 (16), 91 (8), 77 (9), 45 (7), 44 (100).

IR (KBr): 3359, 3064, 3043, 2950, 2925, 2852, 1586, 1470, 1426, 1108, 1080, 991.5, 819, 734, 698.

3.3.6. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfanyl]-N,N-dimethylethanamin (17)



MG: 387.66 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NOSSi}$ (analog zur Synthese von **1c**)

Eine Mischung aus Chlorid **15** (3.9 mmol, 1.5 g), abs. EtOH (35 ml) und Dimethylamin in THF (2M, 8 ml) werden bei 75°C im Autoklaven 12 Std. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM und überschüssiges Dimethylamin entfernt. Das Rohprodukt wird über SC (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 1.5 g braunes Öl (98%).

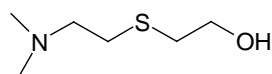
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.04 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.35 (s, 6H, N- CH_3), 2.66-2.72 (m, 6H, C^1H , C^2H , C^3H), 3.77-3.83 (t, 2H, ($J = 6.93\text{ Hz}$) C^4H), 7.36-7.39 (m, 6H, $2\times(\text{C}^3\text{H}$, C^4H , $\text{C}^5\text{H})$), 7.64-7.67 (m, 4H, $2\times(\text{C}^2\text{H}$, $\text{C}^6\text{H})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.0 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 28.8 (C^2), 34.4 (C^3), 44.2 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 58.5 (C^1), 63.8 (C^4), 127.6 ($2\times(\text{C}^{3'}, \text{C}^{5'})$), 129.6 ($2\times\text{C}^{4'}$), 133.3 ($2\times\text{C}^{1'}$), 135.4 ($2\times(\text{C}^{2'}, \text{C}^{6'})$).

MS (m/e, r.l.): 388 (M^+ , 0.2), 330 (0.4), 225 (1), 197 (8), 181 (8), 152 (2), 135 (3), 105 (12), 91 (2), 77 (3), 72 (23), 70 (2), 58 (100), 42 (7).

IR (KBr): 3395, 3069, 2956, 2930, 2857, 2816, 2770, 1470, 1461, 1427, 1108, 823.

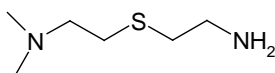
3.3.7. Synthese von 2-[[2-(Dimethylamino)ethyl]sulfanyl]ethanol (18)



MG: 149.26 $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NOS}$ (analog zur Synthese von **16**)

Zu einer wasserfreien Lsg. von Amin **17** (15.5 mmol, 6.0 g) in 80 ml abs. THF wird TBAF (Tetra-n-butylammoniumfluorid 1M in THF, 31 mmol) getropft und 120 Min bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC-Monitoring überprüft (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 7/3, Detektion in einer Iodkammer). Nach Beendigung der Reaktion wird die Lsg. mit 2N NaOH-Lsg. verdünnt und mehrmals mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach der Entfernung des LM konnte der ölige Rückstand nicht gereinigt werden.

3.3.8. Synthese von 2-[[2-(Aminoethyl)sulfanyl]-N,N-dimethylethanamin (19)



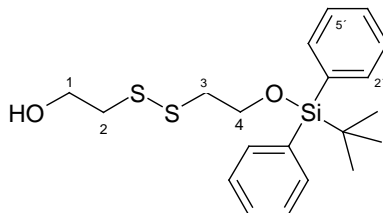
MG: 148.27 C₆H₁₆N₂S**1. Versuch: [69]**

Zu einer auf -10° C gekühlten Mischung aus 2-Bromethylaminhydrochlorid (50.2 mmol, 10.25 g) und 2-Diethylaminoethanthiol (56.8 mmol, 6.65 g) in MeOH (40 ml) tropft man zuerst langsam die Hälfte der Natriummethanolat-Lsg. (2.3 g Natrium in 40 ml MeOH) zu. Während der Zugabe soll die Innentemp. -10° C nicht übersteigen. Beim Zutropfen der restlichen Lsg. entfernt man das Eisbad und lässt schließlich 2 Std. bei RT rühren. Nach dem Beenden der Reaktion wird MeOH abdestilliert, der Rest mit Ether verrieben und dann destilliert. Das Rohprodukt wird mittels Destillation gereinigt. (farbloses Öl, b.p.: 92-94° C bei 1.1 mm Hg). Mehrere Fraktionen und schlechte Ausbeute.

2. Versuch: [70]

Einer Mischung aus trockenem 2-Diethylaminoethanthiol (7.1 mmol, 1.0 g) in abs. DMF fügt man unter Inertgas Kalium-tert-butylat (25.2 mmol, 1M THF-Lsg.) und trockenes 2-Bromethylaminhydrochlorid (7.0 mmol, 1.43 g) und rührt bei RT. Nach 2 Std. filtriert man die trübe Lsg. über Celite und wäscht mit MeOH nach. Nach Entfernung des LM aus dem Filtrat wird der Rückstand über SC (Alox, CH₂Cl₂/MeOH, 7/3, Detektion über Iod-Kammer) gereinigt.

Ausbeute: 360 mg (35 %).

Synthese von 2-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)ethandisulfanyl]ethylamin**3.3.9. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)disulfanyl]ethanol (ds1)****MG: 392.66 C₂₀H₂₈O₂S₂Si**

Zu einer Mischung von trockenem Bis(2-hydroxyethyl)disulfid (32.4 mmol, 5.0 g) und trockenem Imidazol (32.4 mmol, 2.2 g) in abs. Pyridin (160 ml) wird bei 0° C tropfenweise t-Butyldiphenylsilylchlorid (32.4 mmol, 8.3 ml) zugefügt, dann zuerst eine Std. bei 0° C und weitere 8 Std. bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion verdünnt man die Lsg. mit Wasser und schüttelt mit viel EtOAc aus. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das LM entfernt. Das Rohprodukt wird über SC (KG, EtOAc/Ligroin 3/7) gereinigt.

Ausbeute: 6.7 g braunes Öl (52 %).

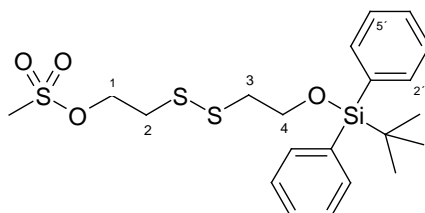
¹H-NMR (CDCl₃): 1.08 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.02 (s, 1H, -OH) 2.73-2.79 (t, 2H, (J = 5.81 Hz) C³H), 2.82-2.89 (t, 2H, (J = 6.57 Hz) C²H), 3.80-3.86 (t, 2H, (J = 5.75 Hz) C⁴H), 3.88-3.95 (t, 2H, (J = 6.56 Hz), C¹H), 7.37-7.45 (m, 6H, 2x(C^{3'}H, C^{4'}H, C^{5'}H)), 7.67-7.71 (m, 4H, 2x(C^{2'}H, C^{6'}H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (-C(CH₃)₃), 26.7 (-C(CH₃)₃), 41.1 (C², C³), 60.1 (C¹), 62.3 (C⁴), 127.6 (2x(C^{3'}, C^{5'})), 129.7 (2x(C^{4'})), 133.3 (2x(C^{1'})), 135.5 (2x(C^{2'}, C^{6'})).

MS (m/e, r.l.): 393 (M⁺, 1), 347 (1), 333 (1), 315 (2), 307 (5), 289 (3), 275 (3), 259 (17), 258 (19), 257 (100), 213 (31), 199 (30), 197 (19), 181 (36), 141 (13), 137 (19), 121 (28), 109 (7), 105 (17), 91 (10), 77 (12), 57 (16), 45 (15).

IR (KBr): 3386, 3070, 3047, 2936, 2929, 2871, 2857, 2358, 2342, 1589, 1472, 1427, 1191, 1112, 1025, 823, 701, 506.

3.3.10. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)disulfanyl]ethyl methansulfonat (ds2)



MG: 470.75 C₂₁H₃₀O₄S₃Si

Zu einer Lsg. von wasserfreiem Alkohol **ds1** (14.0 mmol, 5.52 g) in abs. CH₂Cl₂ (100 ml) und abs. TEA (16.8 mmol, 2.25 ml) tropft man bei -10° C eine Lsg. von Methansulfonsäurechlorid (16.8 mmol, 1.1 ml) in abs. CH₂Cl₂ (4.3 ml) zu und lässt zwei Std. bei 0° C rühren. Danach wird das LM abdestilliert und der Rückstand wird über SC (Alox, EtOAc/ Ligroin 15/85) gereinigt.

Ausbeute: 3.7 g (56 %).

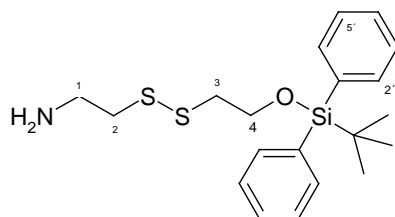
¹H-NMR (CDCl₃): 1.09 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.84-2.93 (q, 4H, (J = 6.18 Hz) C²H, C³H), 3.01 (s, 3H, S-CH₃), 3.89-43.96 (t, 2H, (J = 6.44 Hz) C⁴H), 4.39-4.45 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C¹H), 7.36-7.46 (m, 6H, 2x(C^{3'}H, C^{4'}H, C^{5'}H)), 7.67-7.72 (m, 4H, 2x(C^{2'}H, C^{6'}H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (-C(CH₃)₃), 26.7 (-C(CH₃)₃), 36.8 (C³), 37.5 (S-CH₃), 41.2 (C²), 62.0 (C⁴), 67.1 (C¹), 127.6 (2x(C^{3'}, C^{5'})), 129.7 (2x(C^{4'})), 133.2 (2x(C^{1'})), 135.4 (2x (C^{2'}, C^{6'})).

MS (m/e, r.l.): 413 (4), 387 (7), 386 (8), 385 (32), 317 (24), 289 (42), 277 (18), 247 (32), 217 (13), 199 (100), 197 (29), 181 (46), 141 (34), 137 (32), 135 (22), 123 (28), 109 (17), 105 (26), 91 (26), 79 (45), 57 (18), 45 (21).

IR (KBr): 3070, 2936, 2930, 2892, 2857, 2360, 2340, 1589, 1472, 1428, 1359, 1174, 1112, 972, 949, 823, 702.

3.3.11. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)disulfanyl]ethanamin (ds3)



MG: 391.67 C₂₀H₂₉NOS₂Si

Man gibt in eine verschraubbare Phiole eine Mischung aus Mesylat **ds2** (2.1 mmol, 1.0 g) und ethanolischer NH₃-Lsg. (2.0 M, 80 ml) und lässt die Phiole verschlossen 8 Std. bei 80° C rühren. Die Lsg. wird mit CH₂Cl₂ verdünnt und mit Wasser gewaschen. Dann wird die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und schließlich über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des LM wird das rohe Produkt über SC (Alox, CH₂Cl₂/MeOH 97/3) gereinigt.

Ausbeute: 640 mg (77 %).

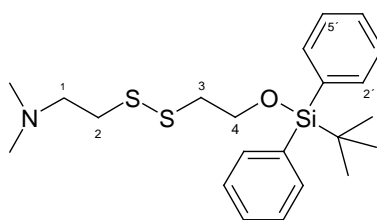
¹H-NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.53 (s, 2H, -NH₂), 2.62-2.68 (t, 2H, (J = 7.12 Hz) C³H), 2.81-2.87 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C²H), 2.9 (s, 2H, C¹H), 3.87-3.94 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C⁴H), 7.34-7.44 (m, 6H, 2x(C^{3'}H, C^{4'}H, C^{5'}H)), 7.66-7.72 (m, 4H, 2x(C^{2'}H, C^{6'}H)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.1 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 40.3 (C^1), 41.2 (C^2), 42.4 (C^3), 62.4 (C^4), 127.6 ($2\times(\text{C}^{3'}, \text{C}^{5'})$), 129.6 ($2\times\text{C}^4$), 133.3 ($2\times\text{C}^1$), 135.5 ($2\times(\text{C}^{2'}, \text{C}^{6'})$).

MS (m/e, r.l.): 392 (M^+ , 1), 337 (2), 336 (13), 335 (22), 334 (85), 274 (10), 256 (21), 213 (14), 200 (18), 199 (100), 183 (10), 181 (61), 152 (11), 137 (24), 135 (14), 105 (17), 77 (22), 76 (61), 57 (13), 45 (16), 44 (95).

IR (KBr): 3368, 3069, 3065, 2936, 2929, 2893, 2856, 1589, 1472, 1427, 1191, 1112, 823, 702, 614, 506.

3.3.12. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)disulfanyl]-N,N-dimethylethanamin (ds4)



MG: 419.73 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NOS}_2\text{Si}$

Analog zur Synthese von **13**, 2. Versuch:

Eine Mischung aus Mesylat **ds2** (3.2 mmol, 1.5 g), abs. EtOH (30 ml) und Dimethylamin-Lsg. in THF (2M, 10 ml) werden bei 75° C im Autoklav 12 Std. lang gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM und überschüssiges Dimethylamin entfernt, das Rohprodukt wird über SC (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 960 mg leicht gelbliches Öl (72 %).

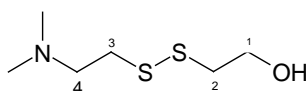
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.07 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.24 (s, 6H, $-\text{N-CH}_3$), 2.53-2.61 (m, 2H, C^1H), 2.69-2.78 (m, 2H, C^2H), 2.83-2.90 (t, 2H, ($J = 6.76$ Hz) C^3H), 3.88-3.95 (t, 2H, ($J = 6.76$ Hz) C^4H), 7.34-7.44 (m, 6H, $2\times(\text{C}^3\text{H}, \text{C}^4\text{H}, \text{C}^5\text{H})$), 7.67-7.71 (m, 4H, $2\times(\text{C}^2\text{H}, \text{C}^6\text{H})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.1 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.8 (C^2), 41.2 (C^3), 45.2 ($\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 58.5 (C^1), 62.5 (C^4), 127.7 ($2\times(\text{C}^{3'}, \text{C}^{5'})$), 129.6 ($2\times\text{C}^4$), 133.4 ($2\times\text{C}^1$), 135.5 ($2\times(\text{C}^{2'}, \text{C}^{6'})$).

MS (m/e, r.l.): 420 (M^+ , 0.07), 362 (0.3), 258 (1), 199 (2), 197 (3), 181 (10), 152 (2), 137 (13), 135 (3), 105 (4), 104 (18), 77 (3), 72 (6), 59 (5), 58 (100), 44 (5).

IR (KBr): 3064, 2956, 2930, 2852, 2811, 2764, 1470, 1460, 1426, 1108, 700.

3.3.13. Synthese von 2-[[2-(Dimethylamino)ethyl]disulfanyl]ethanol (ds5)



MG: 181.32 $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NOS}_2$

nach **14**:

Zu einer wasserfreien Lsg. von Amin **ds4** (9.2 mmol, 3.87 g) in 51 ml abs. THF wird TBAF (1M Tetra-n-butylammoniumfluorid in THF, 18.5 mmol) zugetropft und 2 Std. bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC überprüft (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7/3, Detektion in einer Iodkammer).

Ausbeute: 910 mg leicht gelbliches Öl (55 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.38 (s, 6H, $-\text{N-CH}_3$), 2.74-2.92 (m, 6H, $\text{C}^2\text{H}, \text{C}^3\text{H}, \text{C}^4\text{H}$), 3.82-3.88 (t, 2H, ($J = 5.68$ Hz) C^1H), 4.71 (s, 1H, $-\text{OH}$).

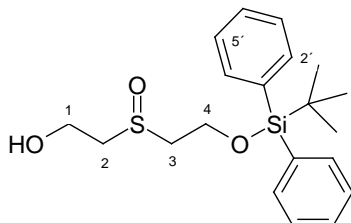
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 35.1 (C^3), 41.9 (C^2), 44.7 ($\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 58.2 (C^4), 59.9 (C^1).

MS (m/e, r.l.): 181 (M⁺, 1), 137 (2), 105 (5), 59 (10), 58 (100), 56 (6), 45 (6), 44 (7), 43 (6), 42 (14).

IR (KBr): 3364, 2950, 2919, 2852, 2816, 2775, 1460, 1044, 1021.

Synthese von 2-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethanesulfinyl]ethylamin

3.3.14. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfinyl]ethanol (**20**)



MG: 376.59 C₂₀H₂₈O₃SSi [72]

Zu einer Lsg. von Alkohol **14** (24.3 mmol, 8.78 g) und F₂₀TPPFe (0.015 mmol, 16 mg) in 89 ml EtOH gibt man tropfenweise innerhalb einer Minute H₂O₂ (24.3 mmol, 2.75 ml einer 30%-igen wässrigen Lsg.) in EtOH (21.6 ml). Während des 3min. Rührens geht die Farbe der Lsg. von dunkelgrün in orangebraun über. Zu der Lsg. fügt man Natriumdithionit zu, verdünnt mit Wasser und schüttelt schließlich mit CH₂Cl₂ aus. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das LM entfernt. Das Rohprodukt wird mittels SC (KG, Ligroin/EtOAc 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 7.46 g weißliche Kristalle (81 %).

Schmelzpunkt: 105-107°C.

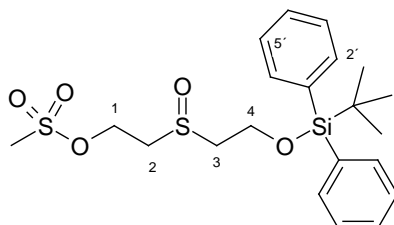
¹H-NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.87-3.04 (m, 4H, C²H, C³H), 3.98-4.17 (m, 4H, C¹H, C⁴H), 4.48 (s, 1H, OH), 7.37-7.40 (m, 6H, 2x(C^{3'}H, C^{4'}H, C^{5'}H)), 7.65-7.71 (m, 4H, 2x(C^{2'}H, C^{6'}H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 18.9 (-C(CH₃)₃), 26.5 (-C(CH₃)₃), 54.2 (C²), 55.30 (C³), 55.37 (C¹), 56.7 (C⁴), 127.6 (2x(C^{3'}, C^{5'})), 129.6 (2x(C^{4'})), 132.4 u. 132.6 (2x(C^{1'})), 135.23 u. 135.28 (2x(C^{2'}, C^{6'})).

MS (m/e, r.l.): 321 (7), 320 (12), 319 (51), 243 (3), 241 (33), 225 (9), 199 (52), 197 (100), 195 (19), 181 (32), 135 (19), 119 (14), 105 (12), 91 (9), 77 (19), 57 (7), 45 (19).

IR (KBr): 3297, 3064, 2945, 2925, 2873, 2852, 1568, 1467, 1429, 1111, 1098, 1059, 1010, 747.

3.3.15. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfonyl]ethylmethansulfonat (**21**)



MG: 454.68 C₂₁H₃₀O₅S₂Si

Zu einer Lsg. von Alkohol **20** (11.6 mmol, 4.36 g) in abs. CH₂Cl₂ (80 ml) und abs. Triethylamin (13.9 mmol, 1.9 ml) tropft man bei -10° C Methansulfonsäurechlorid (13.9 mmol, 0.9 ml) zu und lässt zuerst 1.5 Std. bei 0° C und dann 15 Std. bei RT rühren. Nach Beendigung der Reaktion verdünnt man die Lsg. mit Wasser und schüttelt mit CH₂Cl₂ aus. Das Rohprodukt wird mittels SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 94/6) gereinigt.

Ausbeute: 2.33 g (44 %).

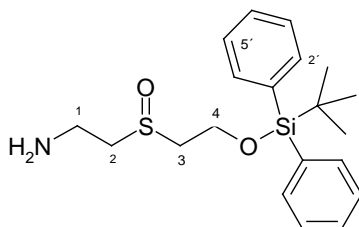
¹H-NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.85-3.28 (m, 4H, C²H, C³H), 3.06 (s, 3H, S-CH₃), 3.99-4.20 (m, 2H, C⁴H), 4.63-4.69 (m, 2H, C¹H), 7.36-7.42 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.64-7.68 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.0 (-C(CH₃)₃), 26.6 (-C(CH₃)₃), 37.3 (S-CH₃), 51.1 (C²), 55.7 (C³), 56.7 (C⁴), 62.3 (C¹), 127.7 (2x(C³, C⁵)), 129.9 (2xC⁴), 132.4 u.132.6 (2xC¹), 135.3 u.135.4 (2x (C², C⁶)).

MS (m/e, r.l.): 399 (8), 398 (14), 397 (47), 337 (12), 302 (11), 301 (45), 285 (12), 278 (20), 277 (93), 199 (100), 197 (33), 181 (42), 179 (21), 135 (19), 123 (20), 105 (16), 79 (23), 57 (20), 45 (30).

IR (KBr): 3411, 3070, 3017, 2936, 2931, 2889, 2857, 2358, 2341, 1635, 1589, 1472, 1428, 1357, 1175, 1113, 1041, 963, 870, 822, 735, 703, 505.

3.3.16. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfinyl]ethanamin (22)



MG: 375.61 C₂₀H₂₉NO₂SSi

Man gibt in eine verschraubbare Phiole eine Mischung aus Mesylat **21** (2.3 mmol, 1.0 g) und ethanolischer NH₃-Lsg. (50 ml, 2.0M) und lässt diese 15 Std. bei 80° C rühren. Nach dem Entfernen von überschüssigem NH₃ und EtOH wird das Rohprodukt über SC (Alox, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 476 mg bräunliches Öl (58 %).

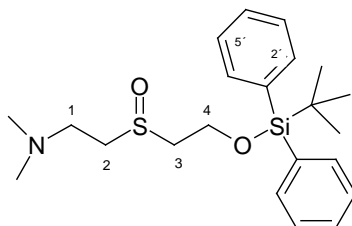
¹H-NMR (CDCl₃): 1.03 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.84 (s, 2H, -NH₂), 2.77-2.93 (m, 4H, C²H, C³H), 3.17 (m, 2H, C¹H), 3.93-4.17 (m, 2H, C⁴H), 7.34-7.38 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.60-7.66 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 18.9 (-C(CH₃)₃), 26.5 (-C(CH₃)₃), 36.1 (C¹), 55.5 (C³), 55.7 (C²), 56.7 (C⁴), 127.6 (2x(C³, C⁵)), 129.6 (2xC⁴), 132.4 u.132.7 (2xC¹), 135.24 u.135.29 (2x (C², C⁶)).

MS (m/e, r.l.): 319 (2), 318 (9), 234 (5), 232 (16), 199 (7), 181 (5), 137 (27), 136 (55), 123 (32), 110 (30), 97 (7), 91 (9), 85 (100), 79 (12), 67 (18), 57 (20), 44 (48), 41 (20).

IR (KBr): 3366, 3070, 3047, 2957, 2930, 2857, 2360, 2339, 1589, 1472, 1428, 1391, 1189, 1112, 1039, 1008, 823, 702.

3.3.17. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfinyl]-N,N-dimethylethanamin (2c)



MG: 403.66 C₂₂H₃₃NO₂SSi

Analog zur Synthese von **1c**, Versuch 2: Eine Mischung aus Mesylat **21** (2.2 mmol, 1.0 g), abs. EtOH (30 ml) und Dimethylamin in THF (2M, 6 ml) wird bei 75°C im Autoklaven 12 Std. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM und überschüssiges Dimethylamin entfernt und das Rohprodukt über SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 719 mg braunes Öl (81 %).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.05 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.27 (s, 6H, N-CH₃), 2.62-3.05 (m, 6H, C¹H, C²H, C³H), 3.96-4.20 (m, 2H, C⁴H), 7.37-7.40 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.64-7.68 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

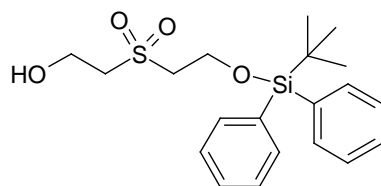
¹³C-NMR (CDCl₃): 19.0 (-C(CH₃)₃), 26.6 (-C(CH₃)₃), 45.2 (N-CH₃), 50.8 (C³), 52.3 (C²), 55.5 (C¹), 57.0 (C⁴), 127.7 (2x(C³, C⁵)), 129.7 (2x(C⁴)), 132.6 u.132.9 (2x(C¹)), 135.40 u.135.44 (2x(C², C⁶)).

MS (m/e, r.l.): 404 (M⁺, 2), 346 (0), 256 (2), 225 (2), 199 (13), 197 (13), 181 (8), 152 (4), 135 (6), 105 (7), 77 (5), 72 (37), 71 (78), 58 (100), 56 (14), 42 (13).

IR (KBr): 3069, 3049, 2930, 2857, 2816, 2770, 1460, 1426, 1111, 1046, 731, 703.

Synthese von 2-[2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)ethansulfonyl]ethylamin

3.3.18. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfonyl]ethanol (**24**)

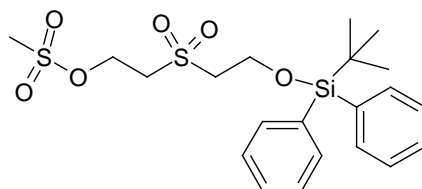


MG: 392.59 C₂₀H₂₈O₄SSi

Zu einer Mischung von trockenem Bis(2-hydroxyethyl)sulfon (**23**) (20.8 mmol, 3.2 g) und trockenem Imidazol (41.50 mmol, 2.83 g) in abs. Pyridin (43 ml) wird bei 0° C tropfenweise t-Butyldiphenylsilylchlorid (10.4 mmol, 2.7 ml) zugefügt. Zuerst wird eine Std. bei 0° C und dann 14 Std. bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion verdünnt man die Lsg. mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. und schüttelt mit CH₂Cl₂ aus. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das LM entfernt. Das Rohprodukt wird über SC (KG, EtOAc/Ligroin, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 4.7g farblose nadelförmige Kristalle (58%).

3.3.19. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfonyl]ethylmethansulfonat (**25**)

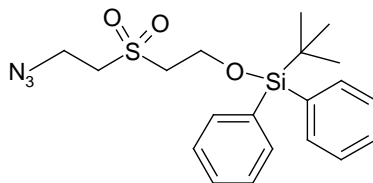


MG: 470.68 C₂₁H₃₀O₆S₂Si

Zu einer Lsg. von wasserfreiem Alkohol **24** (6.7 mmol, 2.72 g) in abs. CH₂Cl₂ (54 ml) und abs. TEA (13.0 mmol, 1.8 ml) tropft man bei -10° C eine Lsg. von Methansulfonsäurechlorid (11.8 mmol, 0.8 ml) in abs. CH₂Cl₂ (4.3 ml) und lässt eine Std. bei 0° C rühren. Danach wird das LM abdestilliert und der Rückstand über SC (KG, EtOAc/Ligroin 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.3 g (70 %).

3.3.20. Synthese von {2-[(2-Azidoethyl)sulfonyl]ethoxy}(tert-butyl)diphenylsilan

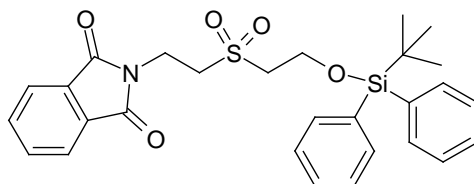


MG: 470.68 C₂₀H₂₉N₃O₃SSi

Bei RT und unter Inertgasatmosphäre rührt man eine Mischung von Mesylat **25** (0.7 mmol, 350 mg) in 4 ml DMSO und Natriumazid (1.1 mmol, 71 mg) 17 Std. lang.

Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt.

3.3.21. Synthese von 2-{2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfonyl]ethyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (**24a**)

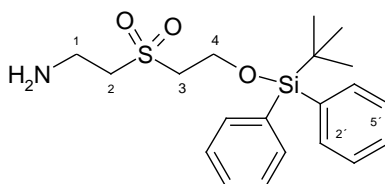


MG: 521.71 C₂₈H₃₁NO₅SSi [74]

Eine Mischung von Alkohol **24** (4.3 mmol, 2.0 g) und Kaliumphthalimid (11.0 mmol, 2.04 g) in DMF (75 ml) und Kaliumiodid (0.4 mmol, 74 mg) wird bei RT über Nacht gerührt. Anschließend wird die org. Phase mit CH₂Cl₂ verdünnt und mit Wasser gewaschen. Nach der Entfernung des LM wird das Rohprodukt über SC (KG, Ligroin/EtOAc 8/2) gereinigt.

Ausbeute: 1.59 g farblose Kristalle (72 %).

3.3.22. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)sulfonyl]ethanamin (**26**)



MG: 391.61 C₂₀H₂₉NO₃SSi

1. Versuch: [74]

Eine Mischung von Imid **24a** (1.0 mmol, 400 mg) und NaBH₄ (5.1 mmol, 193 mg) in Wasser (5 ml) und 2-Propanol (13 ml) wird 15 Std. bei RT gerührt. Dann gibt man Eisessig (1.0 ml) zu und rührt so lange, bis kein Schaum mehr entsteht. Man lässt die Mischung 2 Std. bei 80° C rühren. Nach Beendigung der Reaktion wird die Mischung mit 2N NaOH verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Nach der Entfernung des LM wird das Rohprodukt mittels SC (KG, EtOAc/MeOH, 1/1+ 1% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 159 mg (40 %)

2. Versuch: [56]

Man gibt in eine verschraubbare Phiole eine Mischung von Mesylat **25** (3.4 mmol, 1.6 g) und ethanolischer NH_3 -Lsg. (84 ml, 2.0M) und rührt 48 Std. lang bei 85°C . Nach dem Entfernen von überschüssigem NH_3 und EtOH wird das Rohprodukt über SC (Alox, CH_2Cl_2 /MeOH 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 1.31 g farblose Kristalle (99 %).

Schmelzpunkt: 108-110°C.

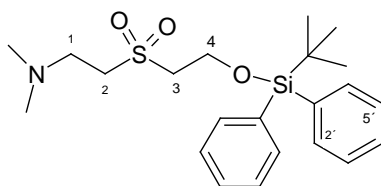
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.07(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.24-3.29 (C^1H), 3.42-3.47 (C^2H), 4.07-4.13 (C^3H , C^4H), 7.38-7.47 (m, 6H, $2\times(\text{C}^3\text{H}, \text{C}^4\text{H}, \text{C}^5\text{H})$), 7.64-7.69 (m, 4H, $2\times(\text{C}^2\text{H}, \text{C}^6\text{H})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.0 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 56.3 (C^1), 56.6 (C^2), 56.9 (C^4), 58.2 (C^3), 127.9 ($2\times(\text{C}^3, \text{C}^5)$), 130.1 ($2\times\text{C}^4$), 132.2 ($2\times\text{C}^1$), 135.4 ($2\times(\text{C}^2, \text{C}^6)$).

MS (m/e, r.l.): 335 (7), 317 (5), 257 (33), 213 (47), 200 (19), 199 (100), 197 (20), 181 (14), 165 (5), 149 (7), 121 (7), 105 (8), 78 (8), 77 (17), 57 (17), 45 (24), 41 (20).

IR (KBr): 3374, 3302, 3069, 2950, 2930, 2883, 2852, 1586, 1467, 1426, 1387, 1289, 1258, 1129, 1108, 1085, 897, 703.

3.3.23. Synthese von 2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyloxy]ethyl)sulfonyl]-N,N-dimethylethanamin (27)



MG: 419.66 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{SSi}$

Analog zur Synthese von **1c**:

Eine Mischung aus Mesylat **25** (3.1 mmol, 1.5 g), abs. EtOH (35 ml) und Dimethylamin-Lsg. in THF (2M, 8 ml) werden bei 75°C im Autoklaven 12 Std. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM und überschüssiges Dimethylamin entfernt, das Rohprodukt wird über SC (KG, EtOAc/Ligroin/MeOH 7/3/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.07 g farbloses Öl (80 %).

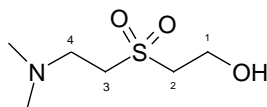
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.07(s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.23 (s, 6H, N- CH_3), 2.80-2.86 (t, 2H, ($J = 6.94\text{ Hz}$) C^1H), 3.25-3.32 (m, 4H, C^2H , C^3H), 4.06-4.12 (t, 2H, ($J = 5.68\text{ Hz}$) C^4H), 7.34-7.48 (m, 6H, $2\times(\text{C}^3\text{H}, \text{C}^4\text{H}, \text{C}^5\text{H})$), 7.64-7.69 (m, 4H, $2\times(\text{C}^2\text{H}, \text{C}^6\text{H})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 18.9 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 26.6 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 44.9 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 51.9 (C^2), 52.5 (C^1), 56.4 (C^4), 58.2 (C^3), 127.8 ($2\times(\text{C}^3, \text{C}^5)$), 129.9 ($2\times\text{C}^4$), 132.2 ($2\times\text{C}^1$), 135.3 ($2\times(\text{C}^2, \text{C}^6)$).

MS (m/e, r.l.): 420 (M^+ , 0.15), 362 (2), 317 (1), 225 (2), 213 (2), 197 (10), 183 (5), 152 (3), 135 (3), 105 (4), 77 (5), 73 (9), 72 (100), 71 (32), 58 (92), 56 (9), 42 (15), 41 (10).

IR (KBr): 3069, 3043, 2930, 2886, 2857, 2821, 2770, 1472, 1462, 1428, 1389, 1318, 1292, 1111, 905, 822, 734, 703.

3.3.24. Synthese von 2-[[2-(Dimethylamino)ethyl]sulfonyl]ethanol (28)



MG: 181.26 C₆H₁₅NO₃S

Analog zur Synthese von **1b**:

Zu einer wasserfreien Lsg. von Amin **27** (16.4 mmol, 6.9 g) in 90 ml abs. THF wird TBAF (1M Tetra-n-butylammoniumfluorid in THF, 33 mmol) zugetropft und 2 Std. bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC-Monitoring überprüft (KG, CH₂Cl₂/MeOH 7/3, Detektion in einer Iodkammer). Nach Beendigung der Reaktion wird die Lsg. mit 1N NaOH-Lsg. verdünnt und mehrmals mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt sollte mittels SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 8/2 +1% TEA) gereinigt werden, was allerdings nicht zum Erfolg führte.

Ausbeute: 1.85 g leicht gelbliche Kristalle (62 %).

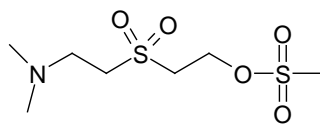
Schmelzpunkt: 79-81°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.29 (s, 6H, N-CH₃) 2.85-2.91 (t, 2H, (J = 6 Hz) C⁴H), 3.22-3.35 (m, 4H, C²H, C³H), 3.63 (s, 1H, -OH), 4.05-4.10 (t, 2H, (J = 5.05 Hz) C¹H).

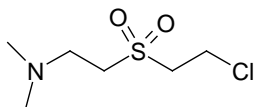
¹³C-NMR (CDCl₃): 45.11 (N-CH₃), 52.9 (C⁴), 56.4 (C², C³), 57.3 (C¹).

MS (m/e, r.l.): 181 (M⁺, 1), 86 (1), 72 (8), 71 (55), 70 (9), 59 (4), 58 (100), 56 (21), 45 (8), 44 (13), 43 (17), 42 (28).

IR (KBr): 3069, 2925, 2864, 2759, 2671, 1475, 1315, 1279, 1269, 1121, 1075, 1026.

3.3.25. Synthese von 2-[[2-(Dimethylamino)ethyl]sulfonyl]ethylmethansulfonat (29)**MG: 259.35 C₇H₁₇NO₅S₂**

Zu einer Lsg. von wasserfreiem Alkohol **28** (4.5 mmol, 0.82 g) in abs. CH₂Cl₂ (26 ml) und abs. TEA (5.7 mmol, 0.9 ml) tropft man bei -10° C eine Lsg. von Methansulfonsäurechlorid (12.8 mmol, 0.9 ml) in abs. CH₂Cl₂ (4.3 ml) und lässt eine Std. bei 0° C rühren. Danach wird das LM abdestilliert, es kommt während der Reinigung über Alox zur Zersetzung.

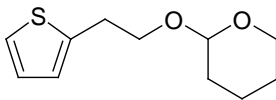
3.3.26. Synthese von 2-[(2-Chlorethyl)sulfonyl]-N,N-dimethylethanamin (30)**MG: 199.70 C₆H₁₄ClNO₂S**

Analog zur Synthese von **15**:

Zu einer Lsg. von Thionylchlorid (1.6 mmol, 0.1 ml) in abs. CH₂Cl₂ (0.5 ml) tropft man langsam trockenen Alkohol **28** (0.4 mmol, 70 mg) in abs. CH₂Cl₂ (17 ml) zu und rührt 40° C bei RT. Dann wird die Lsg. unter kräftigem Rühren tropfenweise mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lsg. (11 ml) verdünnt, weitere 10 Min gerührt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wird nach dem Waschen mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lsg. und Trocknen über MgSO₄ abrotiert. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt

Synthese von 2-{5-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-thiophen-2-yl}ethylamin

3.3.27. Synthese von 2-[2-(Thiophen-2-yl)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (31a)



MG: 212.31 C₁₁H₁₆O₂S

1. Versuch: [75]

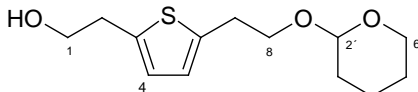
Zu einer Lsg. von 2-Thiophenethanol (**31**) (7.8 mmol, 1.0 g) in CH₂Cl₂ (8 ml) fügt man 3,4-dihydro-2H-pyran (8.6 mmol, 0.79 g) und p-Toluensulfonsäure-monohydrat (0.8 mmol, 0.16 g) zu und rührt die Mischung 4 Std. bei RT. Nach Beendigung der Reaktion wird die Mischung mit NaHCO₃-Lsg. gewaschen und mit NaCl-Lsg. ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das LM entfernt.

Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt.

2. Versuch: [76]

Man löst 2-Thiophenethanol (**31**) (15.6 mmol, 2.0 g) in CH₂Cl₂ (8 ml) und gibt bei 0° C 3,4-Dihydro-2H-pyran (32 mmol, 2.68 g) und p-Toluensulfonsäure-monohydrat (73.5 mmol, 18.4 g) zu. Nach 2stg. Rühren bei RT wäscht man die Mischung mit Wasser und schüttelt die org. Phase mit NaCl-Lösung und NaHCO₃-Lsg. aus. Nach dem Trocknen über MgSO₄ entfernt man das LM,, dabei wird auch überschüssiges 3,4-Dihydro-2H-pyran entfernt.

Ausbeute: 2.91 g (88 %).

3.3.28. Synthese von 2-{5-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]thiophen-2-yl}ethanol (**32**)

MG: 256.37 C₁₃H₂₀O₃S [75]

Zu einer trockenen Lsg. von Thiophen **31a** (2.4 mmol, 500 mg) in abs. THF (7 ml) gibt man bei -78° C BuLi (2.82 mmol 1.6 M Hexanlsg.). Nach 1stg. Rühren bei 0° C bringt man die Lsg. auf -78° C, tropft Ethylenoxid (15.7 mmol, 0.5 ml) zu und rührt 2 Std. bei -78° C und eine weitere Std. bei RT (Vorsicht: Abzug, Ethylenoxid). Die Lsg. wird mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. ausgeschüttelt und nach dem Trocknen über MgSO₄ das LM entfernt. Der Rückstand wird mittels SC (KG, EtOAc/Ligroin 4/6) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (91 %).

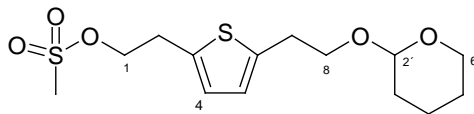
¹H-NMR (CDCl₃): 1.52-1.95 (m, 6H, C³H, C⁴H, C⁵H), 2.95-3.07 (quintett, 4H, (J = 6.06 Hz) C²H, C⁷H), 3.44-3.65 (m, 2H, C⁶H), 3.76-3.99 (m, 4H, C¹H, C⁸H), 4.60-4.63 (t, 1H, (J = 3.16 Hz) C²H), 6.66 (s, 2H, C⁴H, C⁵H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.3 (C⁴), 25.3 (C⁵), 30.5 (C²), 30.6 (C⁷), 33.42 (C³), 62.1 (C¹), 63.3 (C⁶), 67.8 (C⁸), 98.7 (C²), 124.9 (C⁴), 125.0 (C⁵), 138.9 (C³), 140.0 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 256 (M⁺, 1), 156 (10), 155 (14), 154 (55), 128 (25), 125 (9), 123 (35), 111 (9), 97 (33), 86 (7), 85 (100), 67 (19), 57 (19), 55 (8), 43 (17).

IR (KBr): 3415, 3066, 2941, 2870, 1684, 1466, 1443, 1440, 1352, 1200, 1135, 1120, 1033, 806.

3.3.29. Synthese von 2-{5-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]thiophen-2-yl}ethylmethansulfonat (32a)



MG: 334.46 C₁₄H₂₂O₅S₂

Zu einer Lsg. von wasserfreiem Alkohol **32** (2.1 mmol, 550 mg) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) und abs. TEA (2.0 mmol, 0.26 ml) tropft man bei -5° C eine Lsg. von Methansulfonsäurechlorid (2.0 mmol, 0.12 ml) in abs. CH₂Cl₂ (1.5 ml) und lässt 1.5 Std. bei 0° C rühren. Danach wird das LM abdestilliert, der Rückstand wird über SC (KG, EtOAc/Ligroin 4/6) gereinigt.

Ausbeute: 401 mg (56 %).

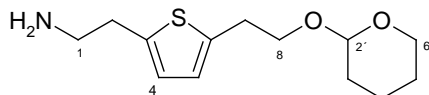
¹H-NMR (CDCl₃): 1.49-1.85 (m, 6H, C³H, C⁴H, C⁵H), 2.87 (s, 3H, S-CH₃), 2.97-3.03 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C²H), 3.11-3.17 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C⁷H), 3.41-3.61 (m, 2H, C⁶H), 3.71-3.95 (m, 2H, C⁸H), 4.30-4.36 (t, 2H, (J = 6.63 Hz) C¹H), 4.56-4.59 (t, 1H, (J = 3.16 Hz) C²H), 6.65 (s, 2H, C⁴H, C⁵H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (C⁴), 25.1 (C⁵), 29.7 (C³), 30.3 (C⁷), 30.4 (C²), 37.0 (S-CH₃), 61.9 (C⁶), 67.5 (C⁸), 69.7 (C¹), 98.5 (C²), 124.8 (C⁵), 125.5 (C⁴), 136.1 (C⁶), 140.5 (C³).

MS (m/e, r.l.): 234 (4), 232 (14), 206 (3), 154 (4), 137 (19), 136 (38), 123 (21), 110 (47), 109 (14), 97 (27), 85 (100), 84 (12), 79 (17), 67 (16), 57 (17), 43 (18).

IR (KBr): 3019, 2941, 2868, 1466, 1354, 1200, 1175, 1134, 1120, 1032, 970, 803.

3.3.30. Synthese von 2-{5-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]thiophen-2-yl}ethanamin (33)



MG: 255.38 C₁₃H₂₁NO₂S

Man gibt in eine verschraubbare Phirole eine Mischung aus Mesylat **32a** (3.9 mmol, 1.0 g) und ethanolischer Ammoniak-Lsg. (50 ml, 2M) und rührt 15 Std. bei 80° C. Nach dem Entfernen des LM und des überschüssigen Ammoniaks wird das Rohprodukt über SC (Alox, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 319 mg (32 %).

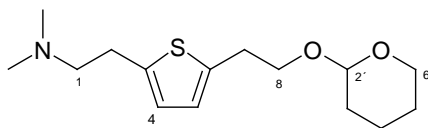
¹H-NMR (CDCl₃): 1.52-1.85 (m, 8H, C³H, C⁴H, C⁵H, NH₂), 2.82-2.98 (m, 4H, C²H, C⁷H), 3.00-3.07 (t, 2H, (J = 6.81 Hz) C¹H), 3.42-3.65 (m, 2H, C⁶H), 3.75-3.99 (m, 2H, C⁸H), 4.60-4.63 (t, 1H, (J = 3.35 Hz) C²H), 6.61-6.68 (q, 2H, (J = 3.78 Hz) C⁴H, C⁵H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.3 (C⁴), 25.4 (C⁵), 30.5 (C²), 30.6 (C⁷), 34.3 (C³), 43.6 (C¹), 62.1 (C⁶), 67.9 (C⁸), 98.7 (C²), 124.5 (C⁴), 124.8 (C⁵), 139.6 (C³), 140.5 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 255 (M⁺, 1), 226 (2), 155 (4), 153 (16), 142 (9), 126 (10), 125 (29), 124 (86), 123 (33), 114 (23), 111 (7), 97 (8), 85 (100), 67 (18), 57 (19), 43 (13).

IR (KBr): 3418, 3363, 3066, 2940, 2868, 1634, 1574, 1466, 1454, 1200, 1135, 1120, 1032, 810.

3.3.31. Synthese von N, N-Dimethyl-2-{5-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-thiophen-2-yl}ethanamin (34)



MG: 283.44 C₁₅H₂₅NO₂S [75]

Zu einer trockenen Lsg. von Thiophen **31a** (15.5 mmol, 3.3 g) in abs. THF (40 ml) gibt man bei -78° C n-BuLi (18.6 mmol 1.6M Hexan-Lsg) zu. Nach 1stg. Rühren bei 0° C bringt man die Lsg. auf -70° C und tropft 2-Chlor-N,N-dimethylethylamin (20.1 mmol, 2.16 g) in abs. THF (6 ml) zu und rührt 17 Std. bei RT. Die Lsg. wird mit EtOAc verdünnt, mit Wasser gewaschen und mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der org. Phase über MgSO₄ entfernt man das LM. Der Rückstand wird mittels SC (KG; EtOAc/Ligroin/ MeOH 6/3/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.1 g (48 %).

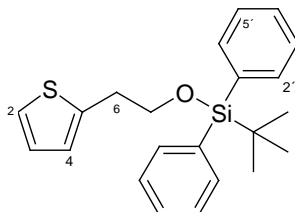
¹H-NMR (CDCl₃): 1.47-1.89 (m, 6H, C³H, C⁴H, C⁵H), 2.22 (s, 6H, N-CH₃), 2.46-2.54 (t, 2H, J = 7.76 Hz) C²H), 2.82-2.90 (m, 2H, (J = 7.7 Hz) C⁷H), 2.95-3.01 (t, 2H, (J = 6.88 Hz) C¹H), 3.37-3.60 (m, 2H, C⁶H), 3.71-3.94 (m, 2H, C⁸H), 4.55-4.59 (t, 1H, (J = 3.22 Hz) C²H), 6.54-6.59 (q, 2H, (J = 3.24 Hz) C⁴H, C⁵H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (C⁴), 25.2 (C⁵), 28.3 (C²), 30.3 (C⁷), 30.4 (C³), 45.1 (N-CH₃) 60.9 (C⁶), 61.7 (C¹), 67.7 (C⁸), 98.4 (C²), 123.7 (C⁴), 124.3 (C⁵), 139.0 (C³), 140.7 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 283 (M⁺, 1), 137 (1), 123 (6), 97 (2), 85 (10), 69 (3), 67 (3), 59 (8), 58 (100), 57 (7), 43 (6), 42 (6), 41 (8).

IR (KBr): 2935, 2863, 2811, 2764, 1457, 1439, 1364, 1351, 1258, 1199, 1132, 1119, 1031, 979, 868, 798.

3.3.32. Synthese von tert-Butyl (diphenyl) [2-(thiophen-2-yl)ethoxy]silan (35)



MG: 366.60 C₂₂H₂₆OSSi

Analog zur Synthese von **2**:

Zu einer Lsg. von 2-Thiophenethanol (**31**) (15.4 mmol, 1.97 g) in 40 ml DMF abs. und Imidazol (23 mmol, 1.56 g) bei -5° C wird t-Butyldiphenylsilylchlorid (15.4 mmol, 4.22 g) tropfenweise unter Rühren zugegeben. Nach 8stg. Rühren bei 0° C wird die Mischung mit Wasser verdünnt und mit EtOAc ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und abrotiert. Das Rohprodukt wird über SC (Fließmittel Ligroin/EtOAc 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 3.6 g (64 %).

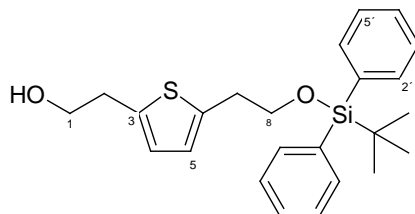
¹H-NMR (CDCl₃): 1.15 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 3.11-3.18 (t, 2H, (J = 6.57 Hz) C⁶), 3.91-3.98 (t, 2H, (J = 6.56 Hz) C⁷), 6.87 (s, 1H, C⁴H), 6.88-7.01 (m, 1H, C³H), 7.17-7.21 (m, 1H, C²H), 7.39-7.49 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.70-7.75 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (-C(CH₃)₃), 26.7 (-C(CH₃)₃), 33.2 (C⁶), 64.7 (C⁷), 123.5 (C³), 125.2 (C²), 126.5 (C⁴), 127.7 (2x(C³, C⁵)), 129.9 (2x(C⁴)), 132.4 u. 132.6 (2x(C¹)), 135.3 u. 135.4 (2x(C², C⁶)), 141.2 (C⁵).

MS (m/e, r.l.): 312 (2), 311 (12), 310 (27), 309 (100), 231 (51), 199 (17), 183 (25), 181 (33), 111 (28), 97 (25), 77 (27), 57 (24), 45 (21), 41 (24).

IR (KBr): 3064, 2950, 2925, 2852, 1470, 1426, 1108, 819, 700.

3.3.33. Synthese von 2-[5-(2-[[tert-Butyl (diphenyl)silyl]oxy]ethyl)thiophen-2-yl]ethanol



MG: 410.66 C₂₄H₃₀O₂SSi [75]

Zu einer trockenen Lsg. von Thiophen **35** (5.5 mmol, 2.0 g) in abs. THF (30 ml) gibt bei -78°C n-BuLi (6.4 mmol einer 1.6 molaren Hexan-Lsg) zu. Nach 1stg. Rühren bei 0°C bringt man die Lsg. auf -70°C, tropft Ethylenoxid (36.41 mmol, 1.16 ml) zu und lässt 2 Std. n bei -78°C und eine weitere Std. bei RT rühren (Vorsicht: Abzug, Ethylenoxid!!). Die Lsg. wird mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter NH₄Cl-Lsg ausgeschüttelt und nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das LM entfernt. Den Rückstand wird mittels SC (KG; EtOAc/Ligroin 2/8). (Während der Reaktion kommt es teilweise zur Abspaltung der Schutzgruppe!!)

Ausbeute: 112 mg (5 %).

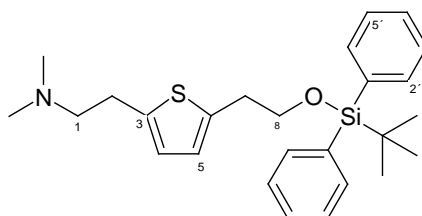
¹H-NMR (CDCl₃): 1.06 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.66 (s, 1H, OH), 2.97-3.04 (t, 4H, (J = 6.43 Hz) C²H, C⁷H), 3.79-3.88 (m, 4H, C¹H, C⁸H), 6.63-6.68 (q, 2H, (J = 3.91 Hz) C⁴H, C⁵H), 7.34-7.43 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.62-7.67 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (-C(CH₃)₃), 26.7 (-C(CH₃)₃), 33.4 (C², C⁷), 63.4 (C¹), 64.7 (C⁸), 125.1 (C⁴, C⁵), 127.6 (2x(C³, C⁵)), 129.5 (2x C⁴), 133.6 (2x C¹), 135.3 (2x (C², C⁶)), 138.8 (C³), 140.1 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 355 (5), 354 (12), 353 (42), 324 (26), 323 (100), 309 (11), 275 (19), 245 (10), 199 (63), 181 (41), 137 (36), 123 (39), 97 (34), 77 (34), 57 (74), 45 (27), 43 (38), 41 (71).

IR (KBr): 3064, 3069, 2950, 2930, 2857, 1470, 1426, 1108, 1049, 822, 736, 700.

3.3.34. Synthese von 2-[5-(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)thiophen-2-yl]-N,N-dimethylethanamin (36)



MG: 437.72 C₂₆H₃₅NO₂SSi [75]

Zu einer trockenen Lsg. von Thiophen **35** (5.5 mmol, 2.0 g) in abs. THF (30 ml) gibt bei -78°C n-BuLi (6.54 mmol 1.6M Hexan-Lsg) zu. Nach 1stg. Rühren bei 0°C bringt man die Lsg. auf -70°C und tropft 2-Chlor-N,N-dimethylethylamin (10.9 mmol, 1.17 g) in abs. THF (6 ml) zu und rührt 17 Std. bei RT. Die Lsg. wird mit EtOAc verdünnt, mit Wasser gewaschen und mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der org. Phase über MgSO₄ entfernt man das LM. Der Rückstand wird mittels SC (KG; CH₂Cl₂/MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (8 %).

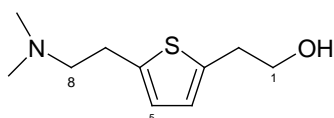
¹H-NMR (CDCl₃): 1.04 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.38 (s, 6H, N-CH₃), 2.64-2.72 (t, 2H, (J = 7.83 Hz) C²H), 2.95-3.05 (q, 4H, (J = 6.86 Hz) C¹H, C⁷H), 3.79-3.86 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C⁸H), 6.58-6.64 (q, 2H, (J = 3.95 Hz) C⁴H, C⁵H), 7.33-7.42 (m, 6H, 2x(C³H, C⁴H, C⁵H)), 7.60-7.65 (m, 4H, 2x(C²H, C⁶H)).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (-C(CH₃)₃), 26.7 (-C(CH₃)₃), 27.9 (C²), 33.4 (C⁷), 44.8 (N-CH₃), 60.7 (C¹), 64.7 (C⁸), 124.4 (C⁴), 124.9 (C⁵), 127.6 (2x(C³, C⁵)), 129.5 (2xC⁴), 133.6 (2xC¹), 135.3 (2x(C², C⁶)), 139.6 (C³, C⁶).

MS (m/e, r.l.): 199 (3), 197 (2), 183 (1), 181 (3), 149 (1), 135 (3), 123 (4), 105 (2), 97 (2), 91 (1), 77 (2), 59 (5), 58 (100), 55 (1), 43 (3), 42 (3).

IR (KBr): 3431, 3064, 2925, 2852, 2764, 1470, 1460, 1426, 1108, 700.

3.3.35. Synthese von 2-{5-[2-(Dimethylamino)ethyl]thiophen-2-yl}ethanol (**37**)



MG: 199.32 C₁₀H₁₇NOS [77]

Zu einer Lsg. von Amin **34** (1.1 mmol, 100 mg) in EtOH (10 ml) gibt man p-Toluensulfonsäure (1.2 mmol, 290 mg) und rührt 2 Std. bei 60° C. Nach Verdünnen mit Wasser schüttelt man mit EtOAc aus und trocknet die org. Lsg. über MgSO₄. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt.

[78]

Eine Mischung aus Amin **34** (0.5 mmol, 150 mg) in 3.6 ml MeOH und p-Toluensulfonsäure (0.6 mmol, 149 mg) rührt man 3 Std. bei RT. Die Reinigung erfolgt auf einer KG-Platte, CH₂Cl₂/MeOH 7/3. (Dabei kommt es zu Problemen in Folge der Abspaltung der Schutzgruppe.

Ausgehend von **36**:

Zu einer wasserfreien Lsg. von Amin **36** (0.5 mmol, 200 mg) in 4 ml abs. THF wird TBAF (1M Tetra-n-butylammonium-fluorid in THF, 0.9 mmol) zugetropft und 1.5 Std. bei RT gerührt. Dann wird das LM entfernt und durch SC (Alox, CH₂Cl₂/Ligroin/MeOH 77/19/4) gereinigt.

Ausbeute: 80 mg hell braunes Öl (90 %).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.24 (s, 6H, N-CH₃), 2.49-2.57 (m, 2H, C⁸H), 2.85-2.98 (m, 4H, C²H, C⁷H), 3.14 (s, 1H, OH), 3.73-3.79 (t, 2H, (J = 6.44 Hz) C¹H), 6.60-6.64 (m, 2H, C⁴H, C⁵H).

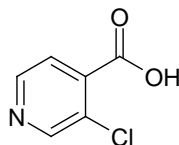
¹³C-NMR (CDCl₃): 28.2(C²), 33.5(C⁷), 45.1(N-CH₃), 61.0(C⁸), 63.1(C¹), 124.2(C⁴), 124.9(C⁵), 139.0(C⁶), 141.0(C³).

MS (m/e, r.l.): 199 (M⁺, 1), 123 (3), 111 (1), 77 (2), 59 (8), 58 (100), 42 (8).

IR (KBr): 3369, 3064, 2940, 2857, 2816, 2780, 1460, 1052, 798.

3.4. Synthese des Grundkörpers

3.4.1. Synthese von 3-Chlorpyridin-4-carbonsäure

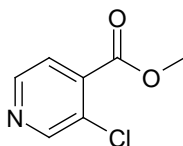


MG: 157.56 C₆H₄ClNO₂ [79]

2.7 g (3.7 ml, 27.0 mmol) frisch destilliertes Diisopropylamin und 125 ml abs. THF werden in einem Dreihalskolben vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Dann werden 17 ml 1.6M Lsg. von n-Butyllithium in Hexan über 10 Min. zugesetzt, und die Mischung wird 20 Min. lang gerührt. Nun wird eine Lsg. von 3.0 g (2 ml, 27.0 mmol) 3-Chlorpyridin in 12 ml abs. THF über 10 Min. zugegeben und wieder 20 Min. gerührt. Dann wird CO_2 -Gas über eine Kühlfalle von -50°C über eine Std. bei -78°C eingeleitet. Anschließend wird auf RT erwärmt. Die gelbe Flüssigkeit wird bis zur Trockenheit eingedampft und man setzt 20 ml Wasser zu. Danach wird auf pH 2 mit 6N HCl angesäuert. Es fällt dabei ein weißer Niederschlag aus, der abgenuscht und getrocknet wird. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisieren aus Isopropanol gereinigt.

Ausbeute: 3.44 g (81 %).

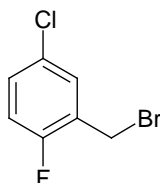
3.4.2. Synthese von Methyl-3-chlorpyridin-4-carboxylat (39)



MG: 171.58 $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_2$ [79]

66 ml einer etwa 0.35M Lsg. von Diazomethan in Ether werden zu einer Suspension von 2.89 g (18.3 mmol) Säure in 57 ml abs. Ether zugegeben, bis die Bildung von N_2 beendet ist. Die schwachgelbe Lsg. wird von einem kleinen Teil eines unlöslichen Rückstandes dekantiert und eingeeengt. Der Ester wird als gelbes Öl gewonnen, das an der Luft dunkler wird. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 2.95 g (95 %) und kann für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet werden.

3.4.3. Synthese von 2-(Brommethyl)-4-chlor-1-fluorbenzol (41)

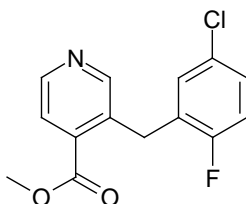


MG: 223.47 $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrClF}$ [79]

Eine Mischung von 12.9 g (73 mmol) N-Bromsuccinimid, 10.0 g 4-Chlor-1-fluor-2-methylbenzol (8.4 ml, 69.2 mmol) und 250 mg Dibenzoylperoxid in 100 ml CCl_4 wird für 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird auf RT abgekühlt und das Succinimid abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit 25 ml kaltem Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach der Entfernung des LM erhält man ein klares, farbloses, zu Tränen reizendes Öl, das durch Kugelrohrdestillation bei $45^{\circ}\text{C}/0.5\text{ mmHg}$ gereinigt wird.

Ausbeute: 9.45 g (58 %).

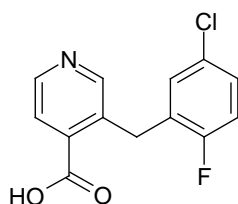
3.4.4. Synthese von Methyl-3-(5-chlor-2-fluorbenzyl)pyridin-4-carboxylat (42)



MG: 279.70 C₁₄H₁₁ClFNO₂ [79]

Eine Lsg. von 1.99 g (8.9 mmol) Bromid **41** in 10 ml abs. THF wird bei 0° C tropfenweise zu 1.70 g aktivierten Zink¹ in 4 ml abs. THF zugesetzt. Die Mischung wird bei 0° C für 4 Std. gerührt. Dann gibt man 1.06 g (6.2 mmol) Ester **39** und 0.760 g (1.2 mmol) Dichlorbis(triphenylphosphin)nickel in 78 ml abs. THF über eine Kanüle unter schwachem N₂-Druck zum Zink-Reagens zu. Diese Mischung wird bei RT für 3 Std. gerührt. Dann werden zu dieser braun gefärbten Mischung 35 ml 10 %ige wässrige Ammoniumhydrochlorid-Lsg. und 77 ml EtOAc zugesetzt. Die org. Phase wird zweimal mit 40 ml gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des LM erhält man ein gelbes Öl, das durch SC (KG, Ligron/EtOAc, 4/1) gereinigt wird.

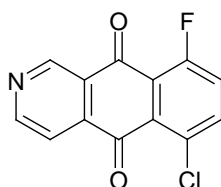
Ausbeute: 1.3 g (74 %).

3.4.5. Synthese von 3-(5-Chlor-2-fluorbenzyl)pyridin-4-carbonsäure (42a)**MG: 265.67** C₁₃H₉ClFNO₂ [79]

930 mg (3.3 mmol) Ester **42** werden zu einer Lsg. von 665 mg (2.9 mmol) NaOH in 4.0 ml Wasser und 7.8 ml MeOH zugesetzt und 2 Std. lang unter Rückfluß erhitzt. Die resultierende Lsg. wird im Eisbad gekühlt, mit conc. HCl angesäuert und auf die Hälfte des Volumens am Rotavapor eingengt. Der dabei ausgefallene weiße Feststoff wird abgenutscht und getrocknet.

Ausbeute: 770 mg (87 %).

Schmelzpunkt: 271-272 ° C.

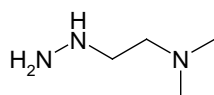
3.4.6. Synthese von 6-Chlor-9-fluorbenzo[g]isochinolin-5,10-dion (43)**MG: 261.64** C₁₃H₅ClFNO₂ [65]

770 mg (2.9 mmol) Säure (**42a**) werden mit 5.0 ml rauchender H₂SO₄ (18-24 % freies SO₃) für 40 Min. bei 125-130° C erhitzt und die dabei entstandene rotbraune Lsg. wird auf 145 g Eis gegossen. Das Gemisch wird mit ca. 300 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die wässrige Phase wird vorsichtig mit festen Na₂CO₃ neutralisiert und dreimal mit je 210 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das LM entfernt.

Man erhält eine dunkelbraune Festsubstanz, die über SC (KG, CH₂Cl₂ /EtOAc, 7/3) gereinigt wird. Schmelzpunkt: 225-227° C.

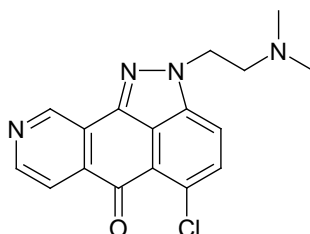
Ausbeute: 450 mg hellgelbe Kristalle (59 %).

¹ (10 g Zinkpulver schnell mit 8 ml 3 %iger HCl wasche; immer 1 min. rühren; 3mal mit 8 ml 3 %iger HCl, 5mal mit 20 ml dest. Wasser, 2mal mit 15ml 2%-igen CuSO₄, 5mal mit 20 ml dest. Wasser, 4-mal mit 20 ml abs. EtOH, 1mal mit 20 ml abs.Ether. Abnutschen und über Phosphorpentoxid im Exikator oder an d. Pumpe im Vakuum trocknen.)

3.4.7. Synthese von 2-Hydrazinyl-N,N-dimethylethanamin (**44**)

MG: 103.17 C₄H₁₃N₃ [79]

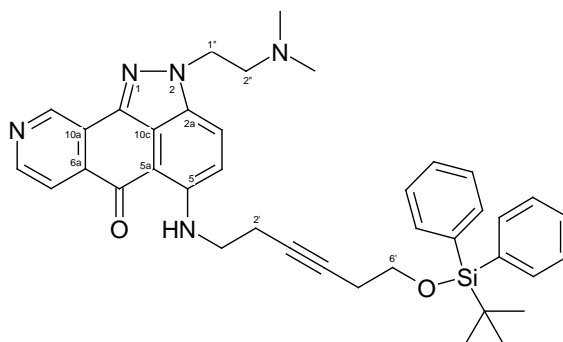
Zu 33.2 ml (11.6 g, 363 mmol, 35 %ige Lsg.) Hydrazinhydrat-Lsg. werden 6.63 g (ca. 7 ml) frisch dest. N-(2-Chlorethyl)-N,N-dimethylamin-Hydrochlorid über 10 Min. zugetropft. Die Lsg. wird für 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lsg. mit festem NaOH alkalisiert und zweimal mit THF extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über K₂CO₃ getrocknet und das LM entfernt. Man erhält eine hygroskopische, farblose Flüssigkeit mit n²⁵_D: 1.4559, d = 0.9012 g/ml, Kp.: 57-59° C/7.3 mm Hg. Aufbewahrung über Molekularsieb 4A.

3.4.8. Synthese von 5-Chlor-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (**45**)

MG: 326.79 C₁₇H₁₅ClN₄O [79]

Eine Lsg. von 0.16 g (1.5 mmol) Hydrazin **44** in 0.5 ml abs. EtOH wird unter Inertgasatmosphäre zu einer Lsg. von 0.13 g (0.5 mmol) Chinon **43** und 0.07g (0.1 ml) abs. TEA in 2 ml abs. THF zugetropft. Das Gemisch wird anschließend 2 Std. bei RT gerührt. Danach wird eine zweite Portion von 0.16 g Hydrazin **44** in 0.5 ml abs. EtOH zugegeben und weitere 2 Std. bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Extraktion mit EtOAc und Wasser. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das LM entfernt.

Ausbeute: 129 mg (79 %).

3.4.8.1. Synthese von 5-[(6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-in-1-yl)amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (**46**)

MG: 641.90 C₃₉H₄₃N₅O₂Si [82]

Zu einer Lsg. von **45** (1.4 mmol, 500 mg) in abs. Pyridin (2.1 ml) tropft man eine Lsg. von Amin **6** (7.4 mmol, 1.662 g) in abs. Pyridin (12 ml) zu und unter Inertgasatmosphäre rührt man 16 Std. bei 115° C. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit CH₂Cl₂ und extrahiert mit 0.1N NaOH. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und die vereinigten org. Phasen werden mit

gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des LM erhält man einen braunen öligen Rückstand, welcher über SC (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 7/3) gereinigt wird.

Ausbeute: 540 mg oranges Öl (60 %).

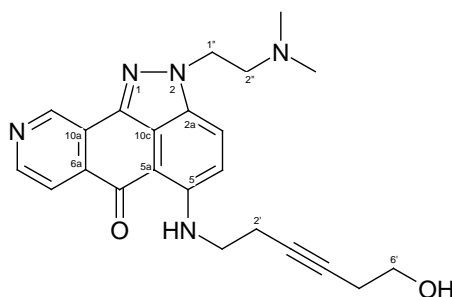
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.04 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.30 (s, 6H, $-\text{NCH}_3$), 2.43-2.60 (m, 4H, C^2H , C^5H), 2.86-2.93 (t, 2H, ($J = 6.63$ Hz) $\text{C}^{2''}\text{H}$), 3.51-3.61 (q, 2H, ($J = 6.73$ Hz), C^1H), 3.76-3.83 (t, 2H, ($J = 7.07$) C^6H), 4.53-4.59 (t, 2H, ($J = 6.69$ Hz) $\text{C}^{1''}\text{H}$), 6.86-6.90 (d, 1H, ($J = 9.2$ Hz) C^4H), 7.32-7.49 (m, 6H, Schutzgr.), 7.55-7.60 (d, 1H, ($J = 9.08$ Hz) C^3H), 7.65-7.68 (m, 4H, Schutzgr.), 8.18-8.21 (d, 1H, ($J = 5.3$ Hz) C^7H), 8.73-8.76 (d, 1H, ($J = 5.18$ Hz) C^8H), 9.18-9.24 (t, 1H, ($J = 5.81$ Hz) $-\text{NH}-$), 9.59 (s, 1H, C^{10}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 19.8 (C^2), 22.8 (C^5), 26.7 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 42.2 (C^1), 45.5 (NCH_3), 48.7 ($\text{C}^{2''}$), 59.0 ($\text{C}^{1''}$), 62.5 (C^6), 77.4 (C^4), 79.7 (C^3), 105.0 (C^{6a}), 113.2 (C^3), 120.0 (C^4), 120.2 (C^7), 122.8 (C^{10c}), 125.1 (C^{10a}), 127.5 (Schutzgr), 129.5 (Schutzgr), 130.8 (C^{5a}), 133.5 (Schutzgr), 133.9 (C^{10b}), 135.4 (Schutzgr.), 137.8 (C^{2a}), 145.5 (C^{10}), 147.4 (C^8), 149.5 (C^5), 180.6 (C^6).

MS (m/e, r.l.): 642 (M^+ , 0.2), 630 (1), 199 (5), 72 (7), 59 (4), 58 (100).

IR (KBr): 3422, 3284, 3069, 2936, 2929, 2855, 2819, 2784, 1718, 1652, 1606, 1577, 1557, 1428, 1223, 1111.

3.4.8.2. Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(6-hydroxyhex-3-in-1-yl)amino]ind- azolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (47)



MG: 403.49 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$

Eine Lsg. von Amin **46** (1.2 mmol, 730 mg) in abs. THF (10 ml) wird unter Inertgasatmosphäre mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (2.4 mmol, 1 M in THF) versetzt und 90 Min. bei RT gerührt. Danach verdünnt man die Mischung mit Wasser und schüttelt diese gut mit EtOAc aus. Nach Trocknen der org. Phase über MgSO_4 wird das LM entfernt. Der braun kristalline Rückstand wird mittels SC (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 170 mg intensiv orange Kristalle(35 %).

Schmelzpunkt: 137-139°C.

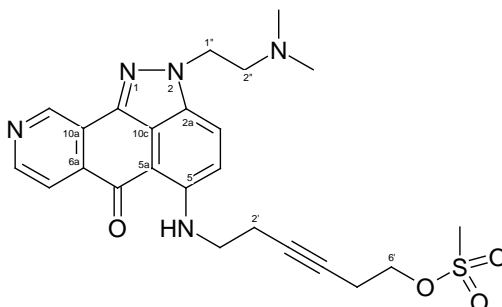
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.28 (s, 6H, $-\text{NCH}_3$), 2.45-2.50 (m, 2H, C^5H), 2.61-2.67 (m, 2H, C^2H), 2.84-2.90 (t, 2H, ($J = 6.69$ Hz) $\text{C}^{2''}\text{H}$), 3.45-3.59 (m, 2H C^1H), 3.75-3.80 (t, 2H, ($J = 5.74$ Hz) C^6H), 4.50-4.57 (t, 2H, ($J = 6.69$ Hz) $\text{C}^{1''}\text{H}$), 6.82-7.78 (d, 1H, ($J = 9.2$ Hz) C^4H), 7.52-7.56 (d, 1H, ($J = 9.1$ Hz) C^3H), 8.17-8.19 (d, 1H, ($J = 5.3$ Hz) C^7H), 8.74-8.72 (d, 1H, ($J = 5.32$ Hz) C^8H), 9.39-9.43 (t, 1H, ($J = 5.49$ Hz) $-\text{NH}-$), 9.54 (s, 1H, C^{10}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.6 (C^2), 23.5 (C^5), 41.6 (C^1), 45.5 (NCH_3), 48.7 ($\text{C}^{2''}$), 59.1 ($\text{C}^{1''}$), 61.0 (C^6), 77.4 (C^4), 81.1 (C^3), 104.9 (C^{6a}), 113.2 (C^3), 120.2 (C^4), 120.5 (C^7), 122.6 (C^{10c}), 125.0 (C^{10a}), 130.7 (C^{5a}) 133.8 (C^{10b}), 137.6 (C^{2a}), 145.5 (C^{10}), 147.6 (C^8), 149.9 (C^5), 180.6 (C^6).

MS (m/e, r.l.): 403 (M^+ , 11), 332 (2), 249 (1), 71 (2), 58 (100), 55 (2), 43 (3), 42 (3)

IR (KBr): 3302, 3061, 2951, 2919, 2919, 2851, 2847, 2784, 1925, 1651, 1608, 1566, 1566, 1473, 1275, 1054.

3.4.8.3. Synthese von 6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-in-1-yl)methansulfonat (48)



MG: 481.58 C₂₄H₂₇N₅O₄S

Zu einer Lsg. von Alkohol **47** (0.3 mmol, 150 mg) und abs. TEA (0.7 mmol, 0.1 ml) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) tropft man bei -5° C unter Inertgasatmosphäre frisch dest. und abs. Methansulfonsäurechlorid (6.5 mmol, 0.4 ml) und lässt das Gemisch 1Std. bei 0° C rühren. Dann verdünnt man die Lsg. mit CH₂Cl₂ und wäscht die org. Phase mit Wasser. Die wässrige Phase wird wieder mit CH₂Cl₂ dreimal kräftig ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und schonend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand ist ein rotbraunes Öl, das mittels SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 7/3) gereinigt wird.

Ausbeute: 70 mg rotbraune Kristalle (43 %).

Schmelzpunkt: 108-110 °C.

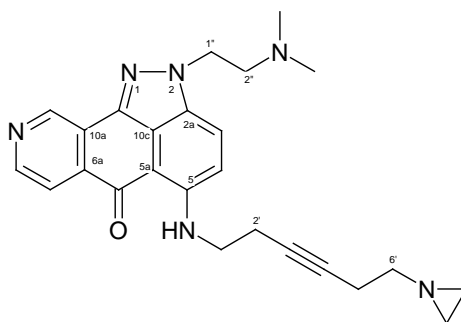
¹H-NMR (CDCl₃): 2.30 (s, 6H, -NCH₃), 2.58-2.69 (m, 4H, C⁵H, C²H), 2.87-2.93 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C²H), 3.01 (s, 3H, -SCH₃) 3.57-3.66 (q, 2H (J = 6.44 Hz)C¹H), 4.27-4.34 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C⁶H), 4.56-4.62 (t, 2H, (J = 6.76 Hz) C¹H), 6.93-6.98 (d, 1H, (J = 9.22 Hz) C⁴H), 7.65-7.69 (d, 1H, (J = 9.1 Hz) C³H), 8.23-8.26 (d, 1H, (J = 5.32 Hz) C⁷H), 8.76-8.78 (d, 1H, (J = 5.18 Hz) C⁸H), 9.25-9.31 (t, 1H, (J = 5.93 Hz) -NH-), 9.61 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.8 (C²), 20.0 (C⁵), 37.4 (S-CH₃), 41.9 (C¹), 45.6 (NCH₃), 48.8 (C²), 59.2 (C¹), 67.5 (C⁶), 77.1 (C⁴), 79.1 (C³), 105.1 (C^{6a}), 113.2 (C³), 120.2 (C⁴), 120.3 (C⁷), 122.9 (C^{10c}), 125.2 (C^{10a}), 131.0 (C^{5a}) 134.0 (C^{10b}), 137.9 (C^{2a}), 145.6 (C¹⁰), 147.6 (C⁸), 149.6 (C⁵), 180.9 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 482 (M⁺, 100), 434 (47), 418 (19), 413 (39), 386 (66).

IR (KBr): 3422, 3021, 2922, 2850, 2784, 2366, 1700, 1675, 1653, 1604, 1560, 1528, 1472, 1465, 1347, 1172, 1059, 962.

3.4.8.4. Synthese von 5-{{6-(Aziridin-1-yl)hex-3-in-1-yl}amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on (49)



MG: 428.54 C₂₅H₂₈N₆O

Zu einer Lsg. von abs. Mesylat **48** (0.2 mmol, 100 mg) und abs. TEA (28.6 mmol, 4 ml) in abs. Acetonitril (4.5 ml) wird unter Inertgasatmosphäre und bei RT trockenes Ethylenimin (8 mmol, 0.4 ml) zugegeben. Nach 48stg. Rühren wird das LM und überschüssiges Ethylenimin unter dem Abzug entfernt und der Rückstand wird mittels SC (Alox, Aktivitätsstufe III, EtAc/MeOH, 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 30 mg dunkelrote Kristalle (35 %).

Schmelzpunkt: 126-128°C.

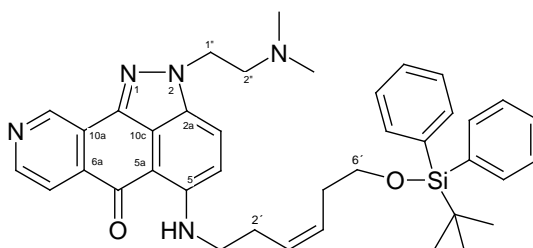
¹H-NMR (CDCl₃): 1.12-1.44 u. 1.70-1.73, 2x (m, 2H, azir. Protons, anti to lone pair), 2.29 (s, 6H, -NCH₃), 2.32-2.44 (m, 4H, C⁵H, C²H), 2.56-2.63 (m, 2H, C⁶H), 2.85-2.92 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C²H), 3.55-3.65 (q, 2H (J = 6.69 Hz) C¹H), 4.53-4.60 (t, 2H, (J = 6.68 Hz) C¹H), 6.91-6.96 (d, 1H, (J = 9.08 Hz) C⁴H), 7.60-7.64 (d, 1H, (J = 9.2 Hz) C³H), 8.22-8.24 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁷H), 8.75-8.77 (d, 1H, (J = 5.18 Hz) C⁸H), 9.21-9.27 (t, 1H, (J = 5.8 Hz) -NH-), 9.60 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.7 (C²), 19.9 (C⁵), 27.2 (azir.CH₂), 42.3 (C¹), 45.6 (NCH₃), 48.8 (C²), 59.2 (C¹), 60.5 (C⁶), 77.0 (C⁴), 80.8 (C³), 105.1 (C^{6a}), 113.2 (C³), 120.1 (C⁴), 120.2 (C⁷), 122.9 (C^{10c}), 125.2 (C^{10a}), 130.9 (C^{5a}), 134.0 (C^{10b}), 137.9 (C^{2a}), 145.6 (C¹⁰), 147.6 (C⁸), 149.7 (C⁵), 180.8 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 428 (M⁺, 5), 320 (1), 275 (2), 261 (2), 249 (3), 233 (2), 108 (3), 72 (3), 59 (7), 58 (100), 56 (6).

IR (KBr): 3423, 3276, 3054, 2924, 2853, 2781, 2367, 1652, 1606, 1554, 1537, 1465, 1377, 1247.

3.4.8.5. Synthese von 5-[[[(3Z)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on (**50**)



MG: 643.91 C₃₉H₄₅N₅O₂Si [82]

Zu einer Lsg. von **45** (4.6 mmol, 1.5 mg) in abs. Pyridin (7 ml) tropft man eine Lsg. von Amin **7** (14.1 mmol, 5 g) in abs. Pyridin (40 ml) und unter Inertgasatmosphäre lässt man die Lsg. 18 Std. lang bei 115° C rühren. Nach Abkühlen der Lsg. verdünnt man mit CH₂Cl₂ und schüttelt mit 0.1N NaOH aus. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und nach dem Vereinigen der org. Phasen werden diese mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des LM erhält man einen braunen öligen Rückstand, welcher über SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 7/3) gereinigt wird.

Ausbeute: 1.6 g rotbraunes Öl (55 %).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.03 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.31 (s, 6H, -NCH₃), 2.35-2.52 (m, 4H, C²H, C⁵H), 2.88-2.95 (t, 2H, (J = 6.63 Hz) C²H), 3.38-3.47 (m, 2H, C¹H), 3.65-3.74 (m, 2H, C⁶H), 4.57-4.63 (m, 2H, C¹H), 5.54-5.61 (m, 2H, C³H, C⁴H), 6.88-6.93 (d, 1H, (J = 9.06 Hz) C⁴H), 7.32-7.49 (m, 6H, Schutzgr.), 7.63-7.67 (m, 6H, Schutzgr., C³H), 8.23-8.26 (d, 1H, (J = 5.4 Hz) C⁷H), 8.75-8.78 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁸H), 9.13-9.18 (t, 1H, (J = 5.55 Hz) -NH-), 9.6 (s, 1H, C¹⁰H).

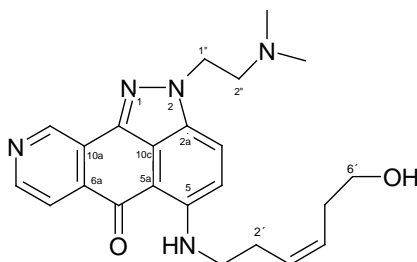
¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (C(CH₃)₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 27.4 (C²), 30.9 (C⁵), 42.8 (C¹), 45.6 (NCH₃), 48.8 (C²), 59.2 (C¹), 63.3 (C⁶), 104.9 (C^{6a}), 113.4 (C³), 120.2 (C⁴), 120.3 (C⁷), 122.9

(C^{10c}), 125.2 (C^{10a}), 126.8 (C^{3'}), 127.5 (Schutzgr), 129.3 (C^{4'}), 129.5 (Schutzgr), 130.8 (C^{5a}), 133.8 (Schutzgr), 134.0 (C^{10b}), 135.5 (Schutzgr.), 138.0 (C^{2a}), 145.6 (C¹⁰), 147.5 (C⁸), 150.0 (C⁵), 180.6 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 429 (0.2), 413 (0.2), 332 (1), 320 (1), 273 (1), 255 (2), 249 (1), 233 (1), 217 (1), 199 (6), 181 (27), 152 (1), 135 (2), 105 (1), 91 (1), 58 (100), 44 (2).

IR (KBr): 3064, 2925, 2852, 2764, 1653, 1604, 1563, 1470, 1426, 1385, 1320, 1219, 1108, 1026.

3.4.8.6. Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(3Z)-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino} indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (51)



MG: 405.50 C₂₃H₂₇N₅O₂

Eine Lsg. von Amin **50** (2.4 mmol, 1.6 g) in abs. THF (21 ml) wird unter Inertgasatmosphäre mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (4.8 mmol, 1 M THF) versetzt und 90 min. bei RT gerührt. Danach verdünnt man die Mischung mit Wasser und extrahiert ausgiebig mit EtOAc. Nach Trocknen der org. Phase über MgSO₄ wird das LM entfernt. Der braune kristalline Rückstand wird mittels SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 480 mg orange Kristalle (49 %).

Schmelzpunkt: 87-90°C.

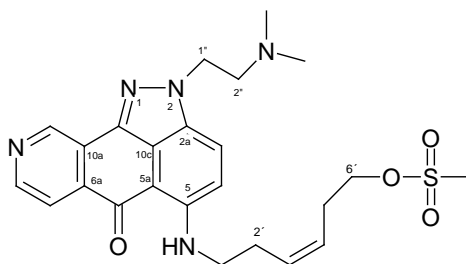
¹H-NMR (CDCl₃): 2.29 (s, 6H, -NCH₃), 2.41-2.60 (m, 4H, C^{2'}H, C^{5'}H), 2.82-2.89 (t, 2H, (J = 6.76 Hz) C^{2''}H), 3.34-3.44 (m, 2H C^{1'}H), 3.72-3.78 (t, 2H, (J = 6.29 Hz) C^{6'}H), 4.4-4.50 (m, 2H, C^{1''}H), 5.64-5.69 (m, 2H, C^{3'}H, C^{4'}H), 6.65-6.69 (d, 1H, (J = 9.1 Hz) C⁴H), 7.38-7.43 (d, 1H, (J = 9.08 Hz) C³H), 8.08-8.11 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁷H), 8.67-8.69 (d, 1H, (J = 5.06 Hz) C⁸H), 8.91-8.94 (m, 1H, -NH-), 9.46 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 27.1 (C²), 31.0 (C⁵), 42.5 (C¹), 45.5 (NCH₃), 48.5 (C^{2''}), 58.9 (C^{1''}), 61.7 (C^{6'}), 104.2 (C^{6a}), 113.0 (C³), 119.9 (C⁴), 120.0 (C⁷), 122.2 (C^{10c}), 124.90 (C^{10a}), 127.6 (C^{3'}), 129.7 (C^{4'}), 130.3 (C^{5a}), 133.3 (C^{10b}), 137.5 (C^{2a}), 145.2 (C¹⁰), 146.9 (C⁸), 149.7 (C⁵), 179.8 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 405 (M⁺, 1), 334 (1), 249 (1), 59 (6), 58 (100), 42 (2).

IR (KBr): 3374, 3266, 2925, 2852, 2775, 1651, 1602, 1555, 1465, 1405, 1385, 1318, 1222, 1033, 811.

3.4.8.7. Synthese von (3Z)-6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (52)



MG: 483.59 C₂₄H₂₉N₅O₄S

Zu einer Lsg. von Alkohol **51** (1.2 mmol, 480 mg) und abs. TEA (2.5 mmol, 0.35 ml) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) tropft man bei -5° C unter Inertgasatmosphäre frisch dest. abs. Methansulfonsäurechlorid (19.6 mmol, 1.52 ml) zu und rührt 1Std. bei 0° C. Dann verdünnt man die Lsg. mit CH₂Cl₂ und wäscht die org. Phase mit Wasser. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ mehrmals kräftig ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und schließlich im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein rotbraunes Öl, wird mittels SC (Alox, Aktivitätsstufe III, EtAc/MeOH, 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 225 mg leuchtend orange Kristalle (40 %).

Schmelzpunkt: 110-113 °C.

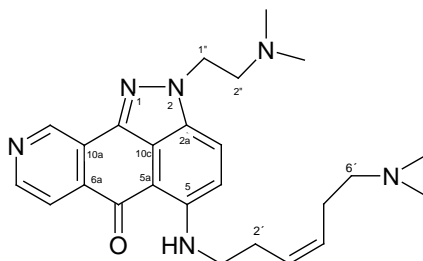
¹H-NMR (CDCl₃): 2.29 (s, 6H, -NCH₃), 2.49-2.61 (m, 4H, C⁵H, C²H), 2.8-2.92 (t, 2H, (J= 6.69 Hz) C²H), 2.97 (s, 3H, -SCH₃) 3.48-3.51 (m, 2H C¹H), 4.22-4.29 (m, 2H, C⁶H), 4.53-4.60 (t, 2H, (J= 6.75 Hz) C¹H), 5.61-5.65 (m, 2H, C³H, C⁴H), 6.88-6.92 (d, 1H, (J= 9.22 Hz) C⁴H), 7.60-7.65 (d, 1H, (J= 9.08 Hz) C³H), 8.19-8.22 (d, 1H, (J= 5.24 Hz) C⁷H), 8.73-8.76 (d, 1H, (J= 5.3 Hz) C⁸H), 9.09 (s, 1H, -NH-), 9.58 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 27.41 (C²), 27.47 (C⁵), 37.2 (S-CH₃), 42.4 (C¹), 45.6 (NCH₃), 48.8 (C²), 59.1 (C¹), 69.0 (C⁶), 108.8 (C^{6a}), 113.2 (C³), 120.1 (C⁴), 120.3 (C⁷), 122.8 (C^{10c}), 125.1 (C^{10a}), 126.4 (C³), 129.2 (C⁴), 130.8 (C^{5a}) 133.9 (C^{10b}), 137.8 (C^{2a}), 145.6 (C¹⁰), 147.5 (C⁸), 149.9 (C⁵), 180.6 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 419 (2), 417 (6), 387 (2), 309 (6), 249 (2), 124 (1), 110 (6), 72 (6), 70 (3), 59 (4), 58 (100), 42 (4).

IR (KBr): 3445, 3005, 2936, 2923, 2853, 2822, 2765, 1734, 1653, 1604, 1559, 1559, 1473, 1386, 1356, 1325, 1222, 1175, 985, 967.

3.4.8.8. Synthese von 5-[(3Z)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino}-2-[2-(dimethylamino) ethyl]indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on (**53**)



MG: 430.56 C₂₅H₃₀N₆O

Zu einer Lsg. von getrocknetem Mesylat **52** (0.4 mmol, 200 mg) und abs. TEA (57.9 mmol, 8.1 ml) in abs. Acetonitril (9.3 ml) wird unter Inertgasatmosphäre und bei RT trockenes Ethylenimin (162 mmol, 8.5 ml) zugetropft. Nach 48stg. Rühren der Mischung bei RT wird das LM und überschüssiges Ethylenimin im Abzug entfernt und der Rückstand mittels SC (Alox, Aktivitätsstufe III, EtOAc/MeOH, 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 120 mg dunkelrote Kristalle Öl (82 %).

Schmelzpunkt: 95-98°C.

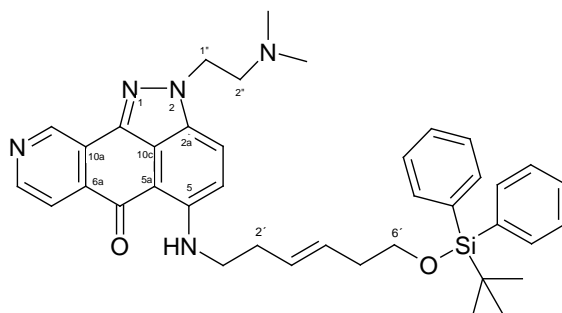
¹H-NMR (CDCl₃): 0.94-0.96 u. 1.56-1.58, 2 x (m, 2H, azir. Protons, anti to lone pair), 2.16-2.27 (m, 10H, C²H, C⁵H, NCH₃), 2.39-2.49 (m, 2H, C⁶H), 2.73-2.79 (t, 2H (J = 6.69 Hz) C²H), 3.29-3.35 (m, 2H, C¹H), 4.37-4.43 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C¹H), 5.47-5.52 (m, 2H, C³H, C⁴H), 6.65-6.70 (d, 1H, (J = 9.22 Hz) C⁴H), 7.36-7.41 (d, 1H, (J = 9.08 Hz) C³H), 8.05-8.08 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁷H), 8.62-8.64 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁸H), 8.95 (s, 1H, -NH-), 9.42 (s, 1H, C¹⁰H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 26.9 (azir. CH_2), 27.1 ($\text{C}^{2'}$), 27.7 ($\text{C}^{5'}$), 42.5 ($\text{C}^{1'}$), 45.4 (NCH_3), 48.5 ($\text{C}^{2''}$), 58.9 ($\text{C}^{1''}$), 61.1 ($\text{C}^{6'}$), 104.3 (C^{6a}), 112.9 (C^3), 119.8 (C^4), 119.9 (C^7), 122.4 (C^{10c}), 124.8 (C^{10a}), 126.2 (C^3), 130.30 (C^{5a}), 130.38 (C^4), 133.4 (C^{10b}), 137.59 (C^{2a}), 145.2 (C^{10}), 147.0 (C^8), 149.5 (C^5), 180.0 (C^6).

MS (m/e, r.l.): 430 (M^+ , 5), 417 (1), 387 (1), 361 (1), 320 (1), 275 (2), 249 (1), 110 (3), 72 (3), 59 (4), 58 (100), 42 (3).

IR (KBr): 3416, 3274, 3055, 2976, 2933, 2858, 2822, 2768, 1653, 1604, 1568, 1560, 1525, 1474, 1405, 1323, 1223, 1029.

3.4.8.9. Synthese von 5-[[$(3E)$ -6-[[$\text{tert-Butyl(diphenyl)silyl}]\text{oxy}]\text{hex-3-en-1-yl}]\text{amino}]-2-[2-(\text{dimethylamino})\text{ethyl}]\text{indazolo}[4,3\text{-gh}]\text{isochinolin-6(2H)-on}$ (**54**)



MG: 643.91 $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$ [82]

Zu einer Lsg. von **45** (1.4 mmol, 500 mg) in abs. Pyridin (2.1 ml) tropft man eine Lsg. von Amin **12** (4.4 mmol, 1.51 g) in abs. Pyridin (12 ml) zu. Unter Inertgasatmosphäre lässt man die Lsg. 20 Std. bei 115°C rühren. Nach Abkühlung der Lsg. verdünnt man mit CH_2Cl_2 und extrahiert mit 0.1 N NaOH-Lsg.. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und die vereinigten org. Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen der LM bekommt man einen braunen öligen Rückstand, welcher über SC (KG, CH_2Cl_2 /MeOH, 7/3) gereinigt wird.

Ausbeute: 820 mg rotbraunes Öl (90 %).

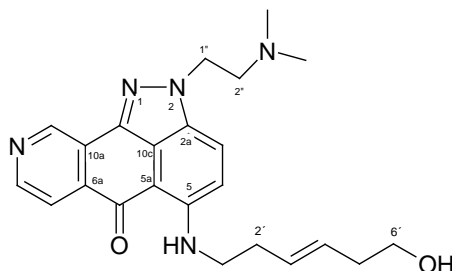
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.03 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.31-2.37 (m, 8H, $-\text{NCH}_3$, $\text{C}^{2'}$ H), 2.41-2.51 (q, 2H, ($J = 6.48\text{ Hz}$) C^5 H), 2.87-2.94 (t, 2H, ($J = 6.75\text{ Hz}$) $\text{C}^{2''}$ H), 3.40-3.50 (q, 2H, ($J = 6.48\text{ Hz}$) $\text{C}^{1'}$ H), 3.69-3.76 (t, 2H, ($J = 6.69\text{ Hz}$) $\text{C}^{6'}$ H), 4.55-4.62 (t, 2H, ($J = 6.76\text{ Hz}$) $\text{C}^{1''}$ H), 5.47-5.73 (m, 2H, C^3 H, C^4 H), 6.86-6.92 (dd, 1H, ($J = 2.02\text{ Hz}$) C^4 H), 7.30-7.40 (m, 6H, Schutzgr.), 7.58-7.59 (d, 1H, ($J = 2.02\text{ Hz}$) C^3 H), 7.64-7.68 (m, 4H, Schutzgr.), 8.20-8.23 (d, 1H, ($J = 5.3\text{ Hz}$) C^7 H), 8.74-8.77 (d, 1H, ($J = 5.3\text{ Hz}$) C^8 H), 9.11-9.16 (t, 1H, ($J = 4.74\text{ Hz}$) $-\text{NH}-$), 9.62 (s, 1H, C^{10} H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 19.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.6 ($\text{C}^{2'}$), 36.0 (C^5), 42.9 ($\text{C}^{1'}$), 45.6 (NCH_3), 48.8 ($\text{C}^{2''}$), 59.2 ($\text{C}^{1''}$), 63.3 ($\text{C}^{6'}$), 104.8 (C^{6a}), 113.4 (C^3), 120.1 (C^4), 120.2 (C^7), 122.9 (C^{10c}), 125.2 (C^{10a}), 127.5 (Schutzgr), 127.8 (C^3), 129.49 (Schutzgr), 130.2 (C^4), 130.7 (C^{5a}), 133.9 (Schutzgr), 134.0 (C^{10b}), 135.5 (Schutzgr.), 137.9.0 (C^{2a}), 145.6 (C^{10}), 147.5 (C^8), 150.0 (C^5), 180.5 (C^6).

MS (m/e, r.l.): 644 (M^+ , 2), 643 (5), 587 (6), 586 (12), 572 (2), 527 (2), 515 (7), 320 (9), 261 (5), 249 (5), 199 (6), 181 (3), 135 (4), 72 (10), 71 (7), 59 (9), 58 (100).

IR (KBr): 3423, 3276, 3069, 3049, 2936, 2928, 2856, 2821, 2768, 2368, 1653, 1606, 1570, 1559, 1526, 1473, 1428, 1221, 1107, 1033, 969, 813, 702.

3.4.8.10. Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[[[(3E)-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (55)



MG: 405.50 C₂₃H₂₇N₅O₂

Eine Lsg. von Amin **54** (1.3 mmol, 820 mg) in abs. THF (10 ml) wird unter Inertgasatmosphäre mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (2.5 mmol, 1 M THF) versetzt und 90 Min. bei RT gerührt. Danach verdünnt man mit Wasser und schüttelt gut mit EtOAc aus. Nach dem Trocknen der org. Phase über MgSO₄ wird das LM entfernt. Der braun-kristalline Rückstand wird mittels SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 320 mg orange Kristalle (62 %).

Schmelzpunkt: 93-97 °C.

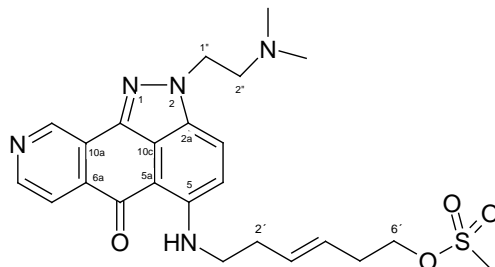
¹H-NMR (CDCl₃): 2.30-2.40 (s, 8H, -NCH₃, C²H), 2.47-2.56 (q, 2H, (J = 6.35 Hz) C⁵H), 2.86-2.92 (t, 2H, (J = 6.76 Hz) C^{2'}H), 3.43-3.52 (q, 2H (J = 5.80 Hz) C¹H), 3.76-3.79 (t, 2H, (J = 6.29 Hz) C⁶H), 4.61-4.61 (t, 2H, (J = 6.76 Hz) C^{1''}H), 5.53-5.92 (m, 2H, C³H, C⁴H), 6.85-6.90 (d, 1H, (J = 9.2 Hz) C⁴H), 7.61-7.66 (d, 1H, (J = 9.1 Hz) C³H), 8.20-8.23 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁷H), 8.77-8.74 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁸H), 9.20-9.24 (t, 1H, (J = 4.73 Hz) -NH-), 9.61 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 32.3 (C²), 36.7 (C⁵), 41.9 (C¹), 45.7 (NCH₃), 48.9 (C^{2'}), 59.2 (C^{1''}), 62.1 (C⁶), 104.8 (C^{6a}), 113.5 (C³), 120.2 (C⁴), 120.8 (C⁷), 122.6 (C^{10c}), 125.1 (C^{10a}), 128.7 (C^{3'}), 130.7 (C^{5a}), 132.5 (C⁴), 134.0 (C^{10b}), 137.7 (C^{2a}), 145.6 (C¹⁰), 147.5 (C⁸), 150.3 (C⁵), 180.6 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 405 (M⁺, 2), 334 (2), 320 (2), 261 (2), 249 (3), 233 (2), 97 (3), 71 (5), 59 (6), 58 (100), 57 (8), 43 (5).

IR (KBr): 3475, 3249, 3028, 2959, 2947, 2924, 2898, 2871, 2819, 2769, 2742, 1656, 1601, 1562, 1521, 1467, 1383, 1321, 1311, 1222, 1058, 970, 805.

3.4.8.11. Synthese von (3E)-6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat (56)



MG: 483.59 C₂₄H₂₉N₅O₄S

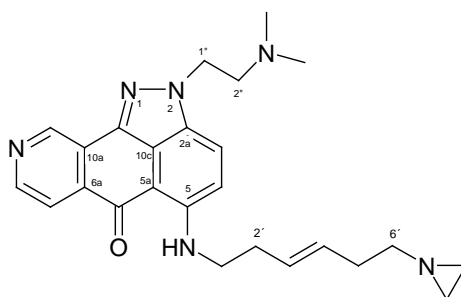
Zu einer Lsg. von Alkohol **55** (0.4 mmol, 210 mg) und abs. TEA (1.4 mmol, 0.2 ml) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) tropft man bei -5° C unter Inertgasatmosphäre frisch dest. abs. Methansulfonsäurechlorid (11.5 mmol, 0.9 ml) zu und rührt 1Std. bei 0° C. Dann verdünnt man die Lsg. mit CH₂Cl₂ und wäscht die org. Phase mit Wasser. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ mehrmals ausgiebig ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, schließlich

schonend im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt sofort (wg. Zersetzung) ohne weitere Reinigung für die folgenden Synthesen eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.27 (s, 6H, -NCH₃), 2.44-2.53 (m, 4H, C⁵H, C²H), 2.84-2.91 (t, 2H, (J = 6.75 Hz) C²H), 2.95 (s, 3H, -SCH₃) 3.38-3.48 (q, 2H (J = 6.22 Hz) C¹H), 4.21-4.28 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C⁶H), 4.50-4.56 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C¹H), 5.51-5.72 (m, 2H, C³H, C⁴H), 6.79-6.84 (d, 1H, (J = 9.08 Hz) C⁴H), 7.55-7.59 (d, 1H, (J = 9.2 Hz) C³H), 8.15-8.18 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁷H), 8.70-8.72 (d, 1H, (J = 5.18 Hz) C⁸H), 8.99-9.04 (t, 1H, (J = 5.3 Hz) -NH-), 9.52 (s, 1H, C¹⁰H).

IR (KBr): 3442, 3424, 3277, 3068, 3065, 2929, 2855, 2822, 2771, 1653, 1607, 1574, 1559, 1472, 1427, 1222, 1111, 1029, 702.

3.4.8.12. Synthese von 5-[[[(3E)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino) ethyl]indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on (57)



MG: 430.56 C₂₅H₃₀N₆O

Zu einer Lsg. von getrocknetem Mesylat **56** (0.4 mmol, 210 mg) und abs. TEA (28.8 mmol, 4 ml) in abs. Acetonitril (5 ml) wird unter Inertgasatmosphäre und RT abs. Ethylenimin (9.5 mmol, 0.5 ml) zugetropft. Nach 48stg. Rühren der Mischung bei RT wird das LM und überschüssiges Ethylenimin im Abzug entfernt, der Rückstand wird mittels SC (Alox, Aktivitätsstufe III, EtOAc/MeOH, 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 32 mg dunkel braune Öl (17 %).

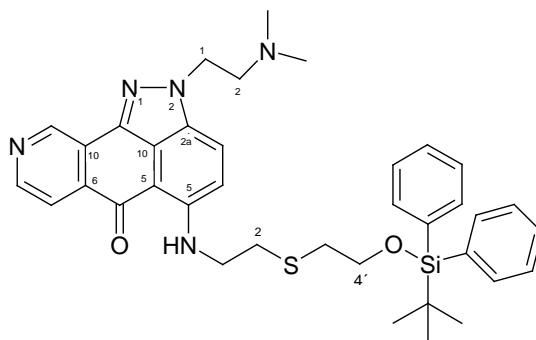
¹H-NMR (CDCl₃): 1.03-1.04 u. 1.65-1.66, 2x(m, 2H, azir. Protons, anti to Ione pair), 2.16-2.27 (m, 10H, C²H, C⁵H, NCH₃), 2.39-2.49 (q, 2H, (J = 6.52 Hz) C⁶H), 2.82-2.89 (t, 2H (J = 6.63 Hz) C²H), 3.38-3.48 (q, 2H, (J = 6.44 Hz) C¹H), 4.49-4.56 (t, 2H, (J = 6.69 Hz) C¹H), 5.45-5.74 (m, 2H, C³H, C⁴H), 6.81-6.86 (d, 1H, (J = 9.22 Hz) C⁴H), 7.53-7.57 (d, 1H, (J = 9.1 Hz) C³H), 8.18-8.20 (d, 1H, (J = 5.16 Hz) C⁷H), 8.71-8.74 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁸H), 9.04-9.09 (s, 1H, (J = 5.17 Hz) -NH-), 9.55 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 27.1 (azir.CH₂), 32.4 (C²), 33.0 (C⁵), 42.8 (C¹), 45.6 (NCH₃), 48.7 (C²), 59.1 (C¹), 61.5 (C⁶), 104.7 (C^{6a}), 113.3 (C³), 120.09 (C⁴), 120.1 (C⁷), 122.7 (C^{10c}), 125.1 (C^{10a}), 127.1 (C³), 130.7 (C^{5a}) 131.4 (C⁴), 133.8 (C^{10b}), 137.8 (C^{2a}), 145.5 (C¹⁰), 147.4 (C⁸), 149.9 (C⁵), 180.4 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 430 (M+, 2), 320 (1), 275 (2), 243 (2), 165 (1), 110 (2), 72 (2), 59 (5), 58 (100), 56 (5), 42 (3).

IR (KBr): 3422, 3404, 3265, 3056, 3029, 2923, 2854, 2822, 2765, 1653, 1605, 1570, 1559, 1468, 1325, 1224, 1028, 812.

3.4.8.13. Synthese von 5-({2-[(2-{tert-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)ethyl]sulfanyl}ethyl)amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on (59)



MG: 649.92 C₃₇H₄₃N₅O₂SSi

Zu einer Lsg. von **45** (1.1 mmol, 370 mg) in abs. Pyridin (2.0 ml) tropft man eine Lsg. von Amin **16** (4.2 mmol, 1.51 g) in abs. Pyridin (12 ml) zu und lässt die Lsg. unter Inertgasatmosphäre 24 Std. bei 112° C rühren. Nach der Abkühlung der Lsg. verdünnt man mit CH₂Cl₂ und schüttelt mit 0.1N NaOH aus. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und nach dem Vereinigen der org. Phasen werden diese mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des LM erhält man einen braunen öligen Rückstand, welcher mittels SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 8/2) gereinigt wird.

Das Produkt konnte nicht vollständig gereinigt werden.

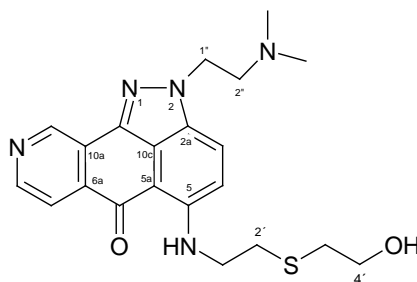
¹H-NMR (CDCl₃): 1.04 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.34 (s, 6H, -NCH₃), 2.69-2.85 (m, 4H, C^{2'}H C^{3'}H), 2.94-3.01 (t, 2H, (J = 6.63 Hz) C^{2''}H), 3.51-3.61 (q, 2H, (J = 6.56 Hz) C^{1'}H), 3.80-3.87 (t, 2H, (J = 6.88 Hz) C^{4'}H), 4.60-4.67 (t, 2H, (J = 6.62 Hz) C^{1''}H), 6.84-6.89 (d, 1H, (J = 9.22 Hz) C⁴H), 7.33-7.38 (m, 6H, Schutzgr.), 7.64-7.68 (m, 4H, Schutzgr.), 8.26-8.27 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁷H), 8.76-8.79 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁸H), 9.23-9.29 (t, 1H, (J = 6.62 Hz) -NH-), 9.62 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.1 (C(CH₃)₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 31.7 (C^{2'}), 34.0 (C^{3'}), 42.9 (C^{1'}), 45.5 (NCH₃), 48.5 (C^{2''}), 59.2 (C^{1''}), 63.3 (C^{4'}), 104.8 (C^{6a}), 113.3 (C³), 120.2 (C⁴), 120.4 (C⁷), 125.2 (C^{10a}), 127.6 (Schutzgr), 127.8 (C^{3'}), 129.7 (Schutzgr), 131.0 (C^{5a}), 133.3 (Schutzgr), 134.2 (C^{10b}), 135.5 (Schutzgr.), 138.0 (C^{2a}), 145.6 (C¹⁰), 147.7 (C⁸), 149.5 (C⁵), 180.9 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 593 (1), 592 (3), 521 (2), 334 (1), 315 (2), 275 (3), 199 (4), 197 (6), 181 (8), 135 (4), 121 (4), 72 (6), 58 (100).

IR (KBr): 3405, 3266, 3064, 2950, 2925, 2852, 1651, 1607, 1571, 1555, 1460, 1426, 1380, 1320, 1258, 1108, 1026, 811, 700.

Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-({2-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]ethyl}amino)indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on (60)



MG: 411.53 C₂₁H₂₅N₅O₂S

Eine Lsg. von Amin **59** (2.2 mmol, 1.4 g) in abs. THF (18 ml) wird unter Inertgasatmosphäre mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (4.5 mmol, 1 M THF) versetzt und 70 min. bei RT gerührt. Danach verdünnt man die Mischung mit Wasser und schüttelt gut mit EtOAc aus. Nach dem Trocknen der org. Phase über Na_2SO_4 wird das LM entfernt. Der braun kristalline Rückstand wird mittels SC (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 214 mg orange Kristalle (24 %).

Schmelzpunkt: 92-95°C.

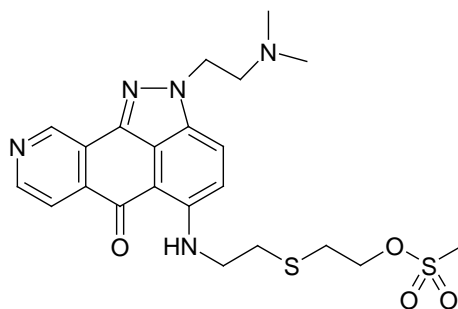
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.29 (s, 6H, $-\text{NCH}_3$), 2.80-2.99 (m, 6H, $\text{C}^{2''}\text{H}$ $\text{C}^{2'}\text{H}$ $\text{C}^{3'}\text{H}$), 3.61-3.70 (q, 2H, (J = 6.31 Hz) $\text{C}^{1'}\text{H}$), 3.80-3.86 (t, 2H, (J = 5.87 Hz) C^4H), 4.50-4.57 (t, 2H, (J = 6.76 Hz) $\text{C}^{1''}\text{H}$), 6.79-6.84 (d, 1H, (J = 9.1 Hz) C^4H), 7.51-7.56 (d, 2H, (J = 9.1 Hz) C^3H), 8.17-8.19 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C^7H), 8.71-8.74 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C^8H), 9.23-9.29 (t, 1H, (J = 5.3 Hz) $-\text{NH}-$), 9.53 (s, 1H, C^{10}H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 31.5 (C^2), 35.4 ($\text{C}^{3'}$), 42.7 (C^1), 45.6 (NCH_3), 48.7 ($\text{C}^{2''}$), 59.1 ($\text{C}^{1''}$), 61.1 (C^4), 105.0 (C^{6a}), 113.1 (C^3), 120.2 (C^4, C^7), 122.7 (C^{10c}), 125.1 (C^{10a}), 130.8 (C^{5a}), 133.8 (C^{10b}), 137.7 (C^{2a}), 145.5 (C^{10}), 147.4 (C^8), 149.4 (C^5), 180.6 (C^6).

MS (m/e, r.l.): 411 (M^+ , 2), 400 (1), 340 (2), 275 (1), 125 (2), 111 (4), 97 (5), 85 (4), 83 (5), 72 (5), 71 (9), 69 (6), 58 (100), 57 (13), 55 (6), 43 (10).

IR (KBr): 3266, 2919, 2852, 1651, 1602, 1571, 1558, 1460, 1382, 1323, 1219, 1028.

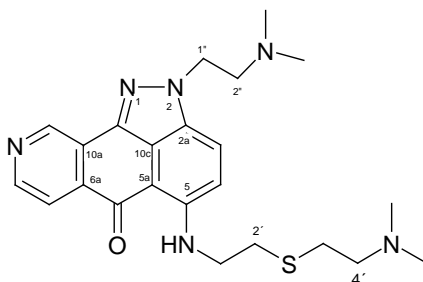
3.4.8.15. Synthese von 2-{{2-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isochinolin-5-yl}amino)ethyl}sulfanyl} ethylmethansulfonat



MG: 489.62 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$

Zu einer Lsg. von Alkohol **60** (0.5 mmol, 188 mg) und abs. TEA (1.4 mmol, 0.2 ml) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) tropft man bei -5°C unter Inertgasatmosphäre frisch dest. und abs. Methansulfonsäurechlorid (8.8 mmol, 0.6 ml) zu und lässt eine Std. bei 0°C rühren. Dann verdünnt man die Lsg. mit CH_2Cl_2 und wäscht die org. Phase mit Wasser. Die wässrige Phase wird wieder mit CH_2Cl_2 mehrmals kräftig ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und schließlich schonend in Vakuum eingedampft. Trotz guter Umsetzung neigt das Produkt zur Zersetzung während der Reinigung.

3.4.8.16. Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(2-[[2-(dimethylamino)ethyl]sulfanyl]ethyl)amino]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (61)



MG: 438.60 C₂₃H₃₀N₆O₅

Zu einer Lsg. von **45** (0.3 mmol, 100 mg) in abs. Pyridin (1 ml) tropft man eine Lsg. von Amin **19** (1.5 mmol, 220 mg) in abs. Pyridin (2 ml) zu und lässt die Lsg. unter Inertgasatmosphäre 15 Std. lang bei 112° C rühren. Nach Abkühlen der Lsg. verdünnt man diese mit CH₂Cl₂ und schüttelt mit 0.1N NaOH aus. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und danach werden die vereinigten org. Phasen mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des LM erhält man einen braunen öligen Rückstand, welcher über SC (Alox, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) gereinigt wird.

Ausbeute: 29 mg orange Kristalle (22 %).

Schmelzpunkt: 197-200°C.

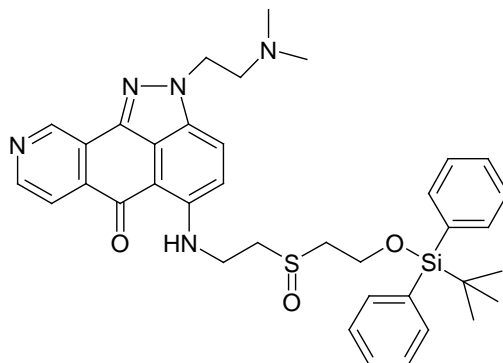
¹H-NMR (CDCl₃): 2.29 (s, 6H, C^{2''}-NCH₃), 2.30 (s, 6H, C^{4'}-NCH₃), 2.56-2.63 (m, 2H, C^{3'}H), 2.72-2.80 (m, 2H, C^{2'}H), 2.88-2.95 (t, 4H (J = 6.75 Hz) C^{2''}H C^{4'}H), 3.64-3.74 (q, 2H, (J = 6.56 Hz) C^{1'}H), 4.56-4.62 (t, 2H, (J = 6.63 Hz) C^{1''}H), 6.92-6.96 (d, 1H, (J = 9.1 Hz) C⁴H), 7.64-7.68 (d, 2H, (J = 9.2 Hz) C³H), 8.22-8.25 (d, 1H, (J = 5.18 Hz) C⁷H), 8.74-8.77 (d, 1H, (J = 5.3 Hz) C⁸H), 9.27-9.33 (t, 1H, (J = 5.75 Hz) -NH-), 9.59 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 29.6 (C³), 31.7 (C^{2'}), 42.7 (C^{1'}), 45.0 (C^{4'}-NCH₃), 45.6 (C^{2''}-NCH₃), 48.7 (C^{1''}), 59.0 (C⁴), 59.1 (C^{2''}), 105.1 (C^{6a}), 113.2 (C³), 120.2 (C⁴), 120.3 (C⁷), 125.1 (C^{10a}), 131.0 (C^{5a}), 133.8 (C^{10b}), 137.8 (C^{2a}), 145.6 (C¹⁰), 147.6 (C⁸), 149.5 (C⁵), 180.9 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 335 (1), 334 (3), 333 (2), 262 (0), 105 (0), 104 (0), 102 (1), 72 (3), 71 (2), 70 (2), 59 (4), 58 (100), 56 (2), 44 (2), 43 (2), 42 (6).

IR (KBr): 3416, 2956, 2925, 2852, 2666, 2465, 1653, 1602, 1558, 1465, 1423, 1258, 1108, 1028, 819, 801, 703.

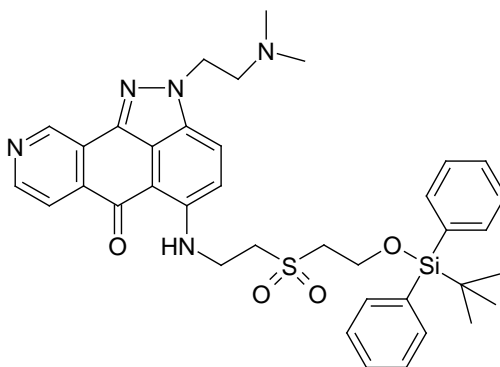
3.4.8.17. Synthese von 5-((2-[(2-[[tert-Butyl(diphenyl)silyloxy]ethyl)sulfinyl]ethyl)-amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (62)



MG: 665.94 C₃₇H₄₃N₅O₃SSi

Zu einer Lsg. von **45** (0.45 mmol, 150 mg) in abs. Pyridin (2 ml) tropft man eine Lsg. von Amin **22** (2.3 mmol, 862 mg) in abs. Pyridin (8 ml) zu. Unter Inertgasatmosphäre lässt man die Lsg. 18 Std. bei 118° C rühren. Nach Abkühlen der Lsg. verdünnt man diese mit CH₂Cl₂ und extrahiert mit 0.1N NaOH. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und nach dem Vereinigen der org. Phasen werden diese mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des LM erhält man einen rot-braunen, öligen Rückstand. Das gewünschte Produkt entsteht nur minimal. Hauptsächlich erhält man als Nebenprodukt die Verbindung **77**.

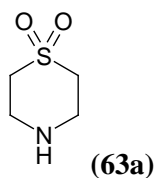
3.4.8.18. Synthese von 5-({2-[(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)sulfonyl]ethyl}-amino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on (64**)**



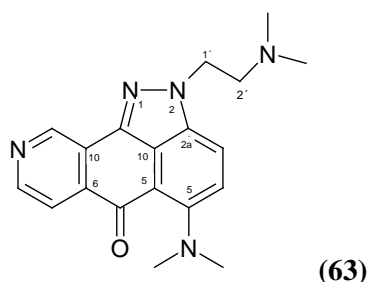
MG: 681.94 C₃₇H₄₃N₅O₄SSi

Zu einer Lsg. von **45** (0.5 mmol, 150 mg) in abs. DMF (1.5 ml) tropft man eine Lsg. von Amin **26** (2.3 mmol, 900 mg) in abs. DMF (2 ml) und abs. TEA (0.1 ml) zu. Unter Inertgasatmosphäre lässt man die Lsg. 19 Std. bei 118° C rühren. Nach Entfernung des LM wird der Rückstand über eine Kieselgelplatte (CH₂Cl₂/MeOH) gereinigt.

Thiomorpholin-1,1-dioxid:



5-(Dimethylamino)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on: (63**)**



MG: 335.41 C₁₉H₂₁N₅O

Daten von Nebenprodukt 63:

Schmelzpunkt: 132-135 °C.

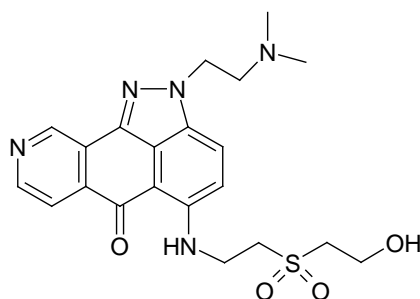
¹H-NMR (CDCl₃): 2.31 (s, 6H, C^{2'}-NCH₃), 2.88-2.95 t, 2H, (J= 6.76 Hz) C^{2'}H), 3.18 (s, 6H, C⁵-NCH₃), 4.56-4.62 (t, 2H, (J= 6.75 Hz) C¹H), 7.17-7.21 (d, 1H, (J= 9.22 Hz) C⁴H), 7.62-7.66 (d, 2H, (J= 9.1 Hz) C³H), 8.20-8.23 (d, 1H, (J= 5.3 Hz) C⁷H), 8.73-8.75 (d, 1H, (J= 5.3 Hz) C⁸H), 9.56 (s, 1H, C¹⁰H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 43.8 (C⁵-NCH₃), 45.5 (C^{2'}-NCH₃), 48.4 (C^{1'}), 59.0 (C^{2'}), 109.3 (C^{6a}), 117.5 (C³), 118.6 (C⁴), 121.0 (C⁷), 124.0 (C^{10a}), 125.0 (C^{10c}), 132.5 (C^{5a}), 134.7 (C^{10b}), 139.4 (C^{2a}), 145.0 (C⁸), 147.8 (C¹⁰), 151.0 (C⁵), 178.1 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 335 (M⁺, 2), 264 (3), 71 (2), 59 (4), 58 (100), 56 (3), 43 (4), 42 (11).

IR (KBr): 3416, 3033, 2945, 2857, 2816, 2770, 1661, 1630, 1615, 1568, 1506, 1392, 1263, 1176, 1059, 971, 791.

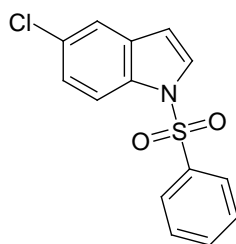
3.4.8.19. Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-({2-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]ethyl}amino)indazol[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on



MG: 443.53 C₂₁H₂₅N₅O₄S

Eine Lsg. von Amin **64** (0.7 mmol, 120 mg) als Rohprodukt in abs. THF (2 ml) wird unter Inertgasatmosphäre mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (0.5 mmol, 1M THF) versetzt und 90 Min. bei RT gerührt. Danach verdünnt man die Mischung mit Wasser und schüttelt gut mit CH₂Cl₂ aus. Nach dem Trocknen der org. Phasen über MgSO₄ wird das LM entfernt. Im Zuge der Reinigung via SC (Alox, EtOAc/MeOH, 9/1) kommt es zur Zersetzung der Verbindung.

3.5.1. Synthese von 5-Chlor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol (65a)

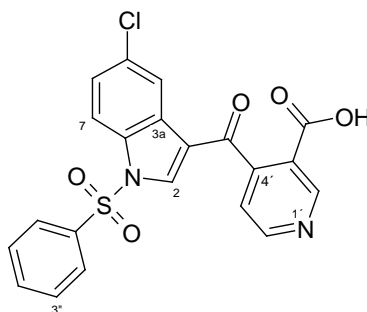


MG: 291.76 C₁₄H₁₀ClNO₂S [95]

Zu einer Suspension von in abs. Hexan gewaschenem NaH (43.8 mmol, 1.75 g einer 60 %ige Dispersion in Mineralöl) in abs. THF (24 ml) tropft man eine Lsg. von 5-Chlorindol (**65**) (39.1 mmol, 5.9 g) in abs. THF (59 ml). Nach 1stg. Rühren bei RT kühlt man die Suspension ab und fügt Benzolsulfonylchlorid (42.7 mmol, 5.4 ml) in abs. THF (50 ml) bei 0° C zu. Nach 1stg. Rühren bei RT verdünnt man die Mischung mit Wasser und schüttelt sie mit EtOAc aus. Die org. Phasen trocknet man über Na₂SO₄ und entfernt danach das LM. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt.

Ausbeute: 8.73 g farblose Kristalle (77 %).

3.5.2. Synthese von 4-[[5-Chlor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (66)



MG: 440.87 C₂₁H₁₃ClN₂O₅S [94]

Man fügt zu AlCl₃ (115.9 mmol, 15.46 g) eine Lsg. von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (59.3 mmol, 8.83 g) in abs. CH₂Cl₂ (40 ml) zu. Zur gebildeten Suspension tropft man nach 30min. Rühren bei RT eine Lsg. von Indol **65a** (16.2 mmol, 4.72 g) in abs. CH₂Cl₂ (75 ml) und rührt weitere 24 Std. unter Rückfluss und Inertgasatmosphäre. Die abgekühlte Mischung wird mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt, mit Aceton gekocht und dann heiß filtriert, wobei die freie Dicarbonsäure im Filter bleibt. Das Filtrat wird weiter eingengt und dann abgekühlt, wobei das Produkt auskristallisiert.

Ausbeute: 6.43 g farblose Kristalle (90 %).

Schmelzpunkt: 265-267° C.

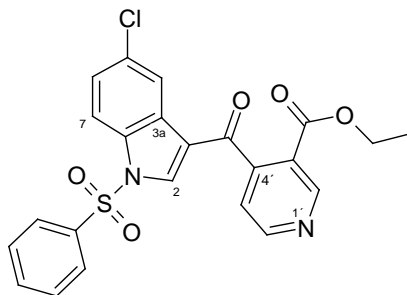
¹H-NMR (DMSO): 7.47-7.54 (dd, 1H, (J = 8.87) C⁶H), 7.59-7.66 (m, 3H, C²H, C^{3''}H, C^{5''}H), 7.72-7.80 (m, 1H, C^{4''}H), 7.99-8.03 (d, 1H, (J = 8.96 Hz) C⁷H), 8.09-8.13 (d, 2H, (J = 7.46 Hz) C^{2''}H, C^{6''}H), 8.19-8.20 (d, 1H, (J = 2.02 Hz) C⁵H), 8.23 (s, 1H, C⁴H), 8.93-8.95 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C⁶H), 9.17 (s, 1H, C²H).

¹³C-NMR (DMSO): 114.9 (C⁷), 119.7 (C³), 121.4 (C⁶), 121.6 (C⁴), 124.5 (C^{3'}), 126.2 (C^{5'}), 127.3 (C^{2''}, C^{6''}), 128.2 (C⁵), 129.9 (C^{3a}), 130.2 (C^{3''}, C^{5''}), 132.7 (C^{7a}), 135.6 (C^{4''}), 136.0 (C²), 136.1 (C^{1''}), 147.6 (C⁴), 150.9 (C⁶), 153.3 (C^{2'}), 165.7 (C^{Säure}), 189.5 (C^{Keton}).

MS (m/e, r.l.): 440 (M⁺-1, 5), 318 (2), 284 (3), 282 (9), 255 (3), 177 (4), 164 (3), 141 (14), 114 (18), 87 (5), 78 (10), 77 (100), 51 (24), 50 (10).

IR (KBr): 3131, 3090, 2470, 1718, 1708, 1661, 1529, 1444, 1380, 1297, 1207, 977, 769.

3.5.3. Synthese von Ethyl-4-[[5-chlor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carboxylat (67)



MG: 468.92 C₂₃H₁₇ClN₂O₅S [94]

Eine Mischung aus Säure **66** (13.6 mmol, 6.0 g) in EtOH (200 ml), Toluol (620 ml) und p-TsOH*H₂O (20.2 mmol, 3.85 g) wird am Wasserabscheider 120 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das

LM wird unter verminderten Druck entfernt, mit EtOAc (500 ml) versetzt und dreimal mit 10 %iger NaHCO₃-Lsg. (350 ml) ausgeschüttelt. Die org. Phase wird zuerst mit Wasser gewaschen, schließlich mit gesättigter NaCl-Lsg. extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des LM unter verminderten Druck wird der Rückstand über SC (KG, EtOAc/Ligroin 6/4) gereinigt.

Ausbeute: 4.2 g farblose Kristalle (66 %).

Schmelzpunkt: 192-193°C.

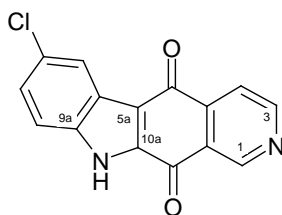
¹H-NMR (CDCl₃): 0.94-1.01 (t, 3H, (J = 7.13 Hz) O-CH₂-CH₃), 4.02-4.12 (q, 2H, (J = 7.15 Hz) O-CH₂-CH₃), 7.33-7.39 (m, 2H, C²H, C⁶H), 7.45-7.52 (m, 2H, C³H, C⁵H), 7.58-7.68 (m, 2H, C⁴H, C⁷H), 7.83-7.87 (m, 3H, C²H, C³H, C⁶H), 8.36-8.37 (d, 1H, (J = 1.9 Hz) C⁴H), 8.89-8.91 (d, 1H, (J = 4.04 Hz) C⁶H), 9.28 (s, 1H, C²H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 13.5 (O-CH₂-CH₃), 61.8 (O-CH₂-CH₃), 114.1 (C⁷), 120.3 (C³), 121.1 (C⁵), 122.5 (C⁶), 123.8 (C³), 126.6 (C⁴), 126.9 (C², C⁶), 128.2 (C⁵), 129.7 (C³, C⁵), 131.3 (C^{3a}), 133.2 (C^{7a}), 134.4 (C⁴), 134.8 (C²), 136.8 (C¹), 148.0 (C⁴), 151.4 (C⁶), 153.3 (C²), 165.7 (C^{Säure}), 189.5 (C^{Keton}).

MS (m/e, r.l.): 468 (M⁺-1, 11), 318 (8), 299 (3), 283 (4), 271 (4), 255 (7), 236 (6), 191 (3), 177 (5), 150 (8), 141 (22), 114 (14), 78 (11), 77 (100), 51 (20).

IR (KBr): 3131, 3059, 2971, 1721, 1661, 1537, 1442, 1374, 1300, 1178, 977, 791.

3.5.4. Synthese von 7-Chlor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (68)



MG: 282.69 C₁₅H₇ClN₂O₂ [97]

Zu einer Lsg. von Li-Hexamethyldisilazid (4.1 mmol, 1M THF) tropft man unter Inertgasatmosphäre und bei -78° C eine Lsg. von Ester **67** (1.6 mmol, 770 mg) in abs. THF (50 ml) über einen Zeitraum von 30 Min. und lässt dann 2 Std. bei -40° C rühren. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC-Monitoring (KG, EtAc/Ligroin 1/1) verfolgt. Man erwärmt anschließend auf RT, entfernt schonend das LM, versetzt den Rückstand mit 80 ml gesättigter NH₄Cl-Lsg. und schüttelt mit EtOAc mehrmals aus. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das LM wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird über SC (KG, EtAc/Ligroin, 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 92 mg orange Kristalle (20 %).

Schmelzpunkt: Nicht bestimmbar, Zersetzung bei etwa 340° C.

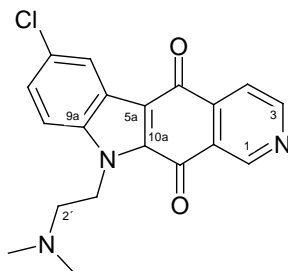
¹H-NMR (DMSO): 7.43-7.48 (d, 1H, (J = 8.7 Hz) C⁹H), 7.58-7.62 (d, 1H, (J = 8.7 Hz) C⁸H), 7.92-7.94 (d, 1H, (J = 4.68 Hz) C⁴H), 8.09 (s, 1H, C⁶H), 9.06-9.08 (d, 1H, (J = 4.68 Hz) C³H), 9.20 (s, 1H, C¹H), 13.42 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO): 115.9 (C⁹), 118.7 (C⁴), 121.0 (C⁶), 124.6 (C^{5b}), 125.9 (C^{11a}), 127.3 (C⁸), 128.8 (C⁷), 132.4 (C^{5a}), 136.8 (C^{10a}), 139.6 (C^{9a}), 147.2 (C¹), 155.9 (C³), 177.2 (C¹¹), 178.9 (C⁵).

MS (m/e, r.l.): 284 (M⁺+1, 56), 282 (100), 254 (60), 226 (15), 191 (28), 164 (46), 141 (18), 114 (35), 99 (25), 87 (36), 86 (26), 78 (38), 50 (43), 43 (20).

IR (KBr): 3266, 3069, 3018, 2925, 2847, 2732, 1669, 1656, 1581, 1524, 1467, 1377, 1243, 1222, 1054, 1018, 700.

3.5.5. Synthese von 7-Chlor-10-[2-(dimethylamino)ethyl]-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (69)



MG:353.81 C₁₉H₁₆ClN₃O₂ [99, 100]

Zu einer Suspension von in abs. Hexan gewaschenem NaH (3.8 mmol, 91 mg einer 60 %igen Dispersion in Mineralöl) in abs. DMF (5 ml) tropft man bei -15° C eine Lsg. vom Grundkörper **68** (1.4 mmol, 400 mg) in abs. DMF (25 ml) zu. Nach 30min. Rühren tropft man eine Lsg. von 2-chlor-N,N-dimethylethylamin-Hydrochlorid (2.1 mmol, 300mg) in abs. DMF (13 ml) zu und lässt die Mischung 64 Std. bei 70° C rühren. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser und schüttelt aus. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und schließlich wird das LM unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 170 mg grün-braune Kristalle (34 %).

Schmelzpunkt: 170-174° C.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.32 (s, 6H, N-CH₃), 2.64-2.71 (t, 2H, (J = 7.07 Hz) C^{2'}H), 4.65-4.72 (t, 2H, (J = 7.14 Hz) C¹H), 7.28-7.30 (m, 2, C⁸H, C⁹H), 7.79-7.82 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C⁴H), 8.14 (s, 1H, C⁶H), 8.92-8.95 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C³H), 9.26 (s, 1H, C¹¹H).

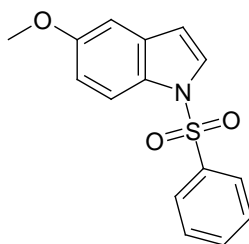
¹³C-NMR (CDCl₃): 443.7 (C¹), 45.7 (N-CH₃), 58.4 (C²), 112.3 (C⁹), 118.0 (C^{4a}), 118.3 (C⁴), 122.6 (C⁶), 124.1 (C^{5a}), 126.1 (C⁷), 128.2 (C⁸), 130.8 (C^{5b}), 134.6 (C^{11a}), 137.6 (C^{10a}), 138.9 (C^{9a}), 148.2 (C¹), 155.4 (C³), 177.6 (C¹¹), 178.8 (C⁵).

MS (m/e, r.l.): 203 (1), 177 (1), 176 (1), 164 (1), 162 (1), 150 (1), 99 (1), 71 (2), 59 (5), 58 (100), 56 (3), 43 (2), 42 (7).

HRMS: m/z berechnet für C₁₉H₁₇ClN₃O₂: 354.1009. Gefunden: 354.1006.

IR (KBr): 3080, 2950, 2816, 2759, 1661, 1653, 1584, 1504, 1462, 1245, 1225, 1077, 977.

3.5.6. Synthese von 5-Methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

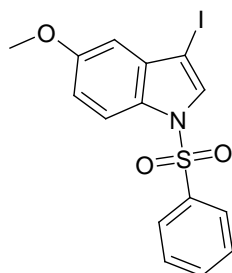


MG: 287.34 C₁₅H₁₃NO₃S

Zu einer Suspension von in abs. Hexan gewaschenem NaH (41.5 mmol, 1.65 g einer 60%-igen Dispersion in Mineralöl) in abs. THF (23 ml) tropft man eine Lsg. von 5-Methoxyindol (**70**) (37.0 mmol, 5.45 g) in abs. THF (56 ml) zu. Nach 1stg. Rühren bei RT kühlt man die Suspension ab und fügt Benzolsulfonylchlorid (40.4 mmol, 5.1 ml) in abs. THF (50 ml) bei 0° C zu. Nach 90min. Rühren bei RT verdünnt man die Mischung mit Wasser und schüttelt mit EtOAc aus. Die org. Phasen trocknet man über Na₂SO₄ und entfernt das LM. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt.

Ausbeute: 9.8 g farblose Kristalle (92 %).

3.5.7. Synthese von 3-Iod-5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

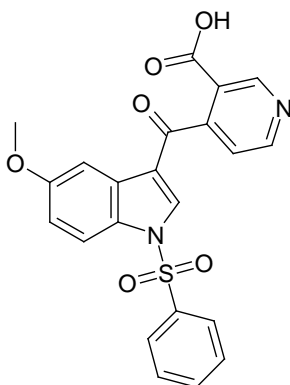


MG: 413.24 C₁₅H₁₂INO₃S [87]

Zu einer Lsg. von 5-Methoxyindol (**70**) (17.0 mmol, 2.51 g) in abs. THF (27 ml) tropft man bei -78° C n-Butyllithium (17.4 mmol, 10.9 ml 1.6 M THF) zu. Nach 5min. Rühren erwärmt man die Lsg. auf 15° C und rührt 1 Std. Man kühlt die Lsg. wieder auf -78° C ab, fügt tropfenweise eine Iod-Lsg. (17.4 mmol, 4.43 g in 25 ml abs. THF) zu und rührt 1 Std. bei dieser Temp. Dann erwärmt man die Lsg. auf 5° C und rührt noch 1 Std. Nach Zugabe von einem Tropfen MeOH wird weitere 45 Min. bei -78° C gerührt. Jetzt fügt man der Mischung bei gleicher Temp. tropfenweise LDA (17.4 mmol, 8.7 ml 2 M) zu. Nach 30min. Rühren bei gleicher Badtemp. tropft man innerhalb einer Min. Benzylsulfonylchlorid (17.9 mmol, 3.16 g) zu und rührt das Gemisch wieder bei -78° C. Nach 2std. Rühren erwärmt man die Mischung wieder langsam auf RT und rührt 16 Std. Das Gemisch verdünnt man mit 2 %iger Natriumbicarbonat-Lsg. (166 ml), schüttelt dreimal mit 100 ml Diethylether aus und wäscht dann die gesamte org. Phase zweimal mit 85 ml 3 %iger Natriumthiosulfat-Lsg., zweimal mit 67 ml Wasser und schließlich zweimal mit 250 ml gesättigter NaCl-Lsg. Danach wird die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des LM bei vermindertem Druck erhält man 6.6 g eines violett-kristallinen Rückstands. Die Reinigung erfolgt durch Kochen in Ether/CH₂Cl₂ (4/1), man filtriert die noch heiße Lsg. und lässt dann das Filtrat abkühlen.

Ausbeute: 4.22 g grau-braune Kristalle (60 %).

3.5.8. Synthese von 4-{[5-Methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}-pyridin-3-carbonsäure (**71**)



MG: 436.45 C₂₂H₁₆N₂O₆S

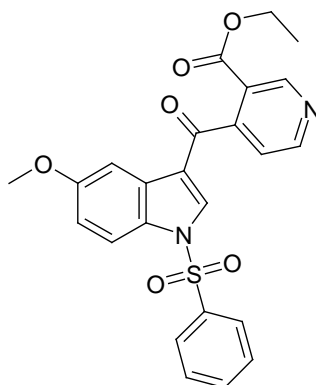
1. Versuch wie bei **66**, keine Umsetzung.
2. Versuch: [87]

Zu einer Lsg. von Iodindol (12.1 mmol, 5.0 g) in abs. THF (160 ml) gibt man bei -105° C schnell tert-Butyllithium (24.2 mmol, 14.25 ml eine 1.7M in Pentan). Das leicht gelb gefärbte Gemisch

rührt man 10 Min. bei -100°C , kühlt dann auf -108°C und gibt unter kräftigem Rühren eine Lsg. von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (13 mmol, 1.98 g) in abs. THF zu. Jetzt lässt man die rotbraune Mischung zuerst 1 Std. bei -100°C , dann 16 Std. bei RT rühren. Nach der Entfernung des LM unter vermindertem Druck verdünnt man den Rückstand mit 300 ml Wasser und säuert langsam unter kräftigem Rühren und unter Kühlung mit 20 %iger HCl auf pH 2-3 an und rührt bei ca. 7°C 1 Std. Das Gemisch wird filtriert, die Feststoffe mit Wasser am Filter gewaschen und bei 60°C und im Vakuum (0.5 torr) getrocknet. Der trockene Rückstand wird in Aceton (300 ml) aufgenommen und 45 Min. unter Rückfluss erhitzt und nach heißer Filtration auskristallisiert.

Ausbeute: 2.53 g farblose Kristalle (48%).

3.5.9. Synthese von Ethyl-4-{[5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carboxylat (71a)

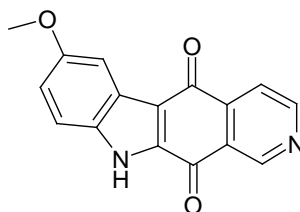


MG: 464.50 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ Nach **67**:

Eine Mischung aus Säure **71** (4.0 mmol, 1.74 g) in abs. EtOH (235 ml) und konzentrierter H_2SO_4 (123 Tr.) wird am Soxhlet (Molekular Sieb) für 96 Std. unter Rückfluss gerührt. Das LM wird unter vermindertem Druck entfernt, mit EtOAc (170 ml) versetzt und dreimal mit 10 %iger NaHCO_3 -Lsg. (mit 120 ml) ausgeschüttelt. Die org. Phase wird zueerst mit Wasser gewaschen, schließlich mit ges. NaCl-Lsg. extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des LM unter vermindertem Druck wird der Rückstand über SC (KG, EtOAc/Ligroin 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 1.75 g farblose Kristalle (94 %).

3.5.10. Synthese von 7-Methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (72)



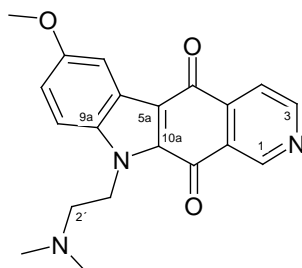
MG: 278.27 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ Nach **68**:

Zu einer Lsg. von Li-Hexamethyldisilazid (4.25 mmol, 1M in THF) unter Inertgasatmosphäre und bei -78°C tropft man eine abs. Lsg. von Ester **71a** (1.7 mmol, 800 mg) in THF (52 ml) über einen Zeitraum von 30 Min. zu und lässt dann 2 Std. bei -40°C rühren. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC-Monitoring (KG, EtOAc/Ligroin 1/1) verfolgt. Man erwärmt jetzt auf RT, entfernt schonend das LM, versetzt den Rückstand mit 80 ml ges. NH_4Cl -Lsg. und schüttelt mehrmals mit EtOAc aus. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das LM

wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird über SC (KG, EtOAc/Ligroin, 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 113 mg rot-braune Kristalle (23 %).

3.5.11. Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (73)



MG:349.39 C₂₀H₁₉N₃O₃

Zu einer Suspension von in abs. Hexan gewaschenen NaH (8.3 mmol, 330 mg einer 60%-igen Dispersion in Mineralöl) in abs. DMF (3 ml) tropft man bei -15° C eine Lsg. des Grundkörpers **72** (0.7 mmol, 200 mg) in abs. DMF (13 ml). Nach 30 Min. Rühren tropft man eine Lsg. von 2-chlor-N,N-dimethylethylamin-Hydrochlorid (4.2 mmol, 600mg) in abs. DMF (28 ml) zu und lässt 64 Std. bei 60° C rühren. Nach dem Abkühlen verdünnt man die Mischung mit Wasser und schüttelt aus. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das LM wird schließlich unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über SC (KG, CH₂Cl₂/ MeOH, 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 136 mg dunkel-rote Kristalle (54 %).

Schmelzpunkt: 248-251°C.

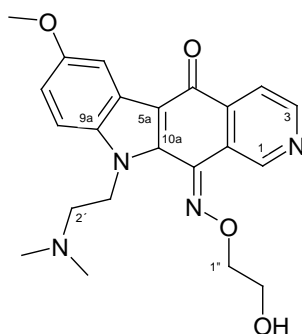
¹H-NMR (CDCl₃): 2.35 (s, 6H, N-CH₃), 2.67-2.74 (t, 2H, (J = 7.26 Hz) C²H), 3.90 (s, 3H, O-CH₃), 4.70-4.77 (t, 2H, (J = 7.32 Hz) C¹H), 7.03-7.09 (dd, 1H, (J = 9.08) C⁸H), 7.32-7.36 (d, 1H, (J = 9.22 Hz) C⁹H), 7.69-7.70 (d, 1H (J = 2.28 Hz) C⁶H), 7.89-7.92 (dd, 1H, (J = 4.92 Hz) C⁴H), 8.96-8.98 (d, 1H, (J = 4.94 Hz) C³H), 9.31 (s, 1H, C¹H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 43.7 (C¹), 45.8 (N-CH₃), 55.7 (O-CH₃), 58.6 (C²), 102.8 (C⁶), 112.3 (C⁹), 118.5 (C⁸), 120.0 (C⁴), 124.8 (C^{5a}), 126.6 (C^{5b}), 133.9 (C^{11a}), 134.8 (C^{9a}), 139.6 (C^{10a}), 148.2 (C³), 155.3 (C¹), 158.2 (C⁷), 177.6 (C¹¹), 179.5 (C⁵).

HRMS: m/z berechnet für C₂₀H₂₀N₃O₃: 350.1505. Gefunden: 350.1509.

IR (KBr): 3395, 2976, 2930, 2950, 2826, 2764, 1653, 1584, 1506, 1483, 1462, 1253, 1222, 1052.

3.5.12. Synthese von (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim] (74)



MG:408.46 C₂₂H₂₄N₄O₄

Zu einer Mischung aus Amin **73** (0.1 mmol, 40 mg) in MeOH (5 ml) gibt man eine Lsg. aus 2-(Aminoxy)ethanol (1.1 mmol, 84 mg) in MeOH (1ml) und KOH-Lsg. (167 mg einer wässrigen 50 %igen Lsg.) und lässt das Gemisch 30 Std. bei RT rühren. Der Reaktionsverlauf wird über DC (Alox, EtAc/Ligroin, 7/3) überprüft. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM entfernt und der Rückstand wird mittels SC (Alox, EtOAc/Ligroin, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 15 mg rötliche Kristalle (32 %).

Schmelzpunkt: 192-196 °C.

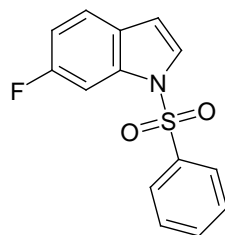
¹H-NMR (CDCl₃): 2.36 (s, 6H, N-CH₃), 2.67-2.75 (t, 2H, (J = 7.76 Hz) C²H), 3.91 (s, 3H, O-CH₃), 4.10-4.15 (m, 2H, C²H), 4.55-4.66 (m, 4H, C¹H, C¹H), 6.96-7.02 (dd, 1H, (J = 9.02 Hz) C⁸H), 7.20-7.24 (m, 1H, C⁹H), 7.80-7.81 (d, 1H, (J = 2.4 Hz) C⁶H), 8.09-8.11 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C⁴H), 8.79-8.81 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C³H), 10.11 (s, 1H,) C¹H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 44.9 (C¹), 45.5 (N-CH₃), 55.8 (O-CH₃), 57.3 (C¹), 62.0 (C²), 78.9 (C¹), 103.2 (C⁶), 110.8 (C⁹), 114.1 (C^{5a}), 116.3 (C⁸), 119.2 (C⁴), 122.9 (C^{5b}), 124.5 (C^{11a}), 134.0 (C^{4a}), 138.2 (C¹¹), 138.7 (C^{10a}), 139.5 (C^{9a}), 151.6 (C³), 151.9 (C¹), 157.0 (C⁷), 177.5 (C⁵).

HRMS: m/z berechnet für C₂₂H₂₄N₄O₄: 409.1876. Gefunden: 409.1873.

IR (KBr): 3209, 2919, 2847, 1723, 1640, 1589, 1535, 1506, 1460, 1274, 1219, 1041.

3.5.13. Synthese von 6-Fluor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

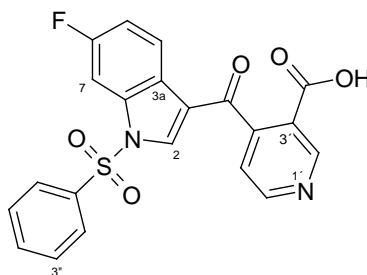


MG:408.46 C₁₄H₁₀FNO₂S

Zu einer Suspension von in abs. Hexan gewaschenen NaH (35.7 mmol, 1.42 g einer 60 %igen Dispersion in Mineralöl) in abs. THF (19 ml) tropft man eine Lsg. von 6-Fluor-indol (**75**) (31.8 mmol, 4.3 g) in abs. THF (43 ml). Nach 1stg. Rühren bei RT kühlt man die Suspension ab und fügt Benzolsulfonylchlorid (34.7 mmol, 4.4 ml) in abs. THF (46 ml) bei -5° C zu. Nach 2stg. Rühren bei RT verdünnt man die Mischung mit Wasser und schüttelt sie mit EtOAc aus. Die org. Phasen trocknet man über Na₂SO₄ und entfernt das LM. Das Rohprodukt wird durch SC (KG, Ligroin/EtOAc, 85/15) gereinigt.

Ausbeute: 1.9 g (93 %).

3.5.14. Synthese von 4-[[6-Fluor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]pyridin-3-carbonsäure (**76**)



MG: 424.4 C₂₁H₁₃FN₂O₅S

Man fügt zur Suspension von AlCl₃ (54.5 mmol, 7.27 g) in abs. CH₂Cl₂ (100 ml) eine Lsg. von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (27.9 mmol, 4.13 g) in abs. CH₂Cl₂ (60 ml) zu. Der entstande-

nen Suspension tropft man nach 40min. Rühren bei RT eine Lsg. von geschütztem Indol (7.6 mmol, 2.1 g) in abs. CH_2Cl_2 (25 ml) zu und lässt die Reaktionsmischung 24 Std. bei 40°C unter Inertgasatmosphäre rühren. Die abgekühlte Mischung wird auf Eis (400 ml) gegossen, wenige Min. stehen gelassen und dann abgenutscht. Das Filtrat wird mit EtOAc ausgeschüttelt und die org. Phase nach dem Trocknen über MgSO_4 eingengt. Der feste Rückstand wird mit Aceton erhitzt und nach heißer Filtration auskristallisiert.

Ausbeute: 2.6 g farblose Kristalle (84 %).

Schmelzpunkt: 253-255° C.

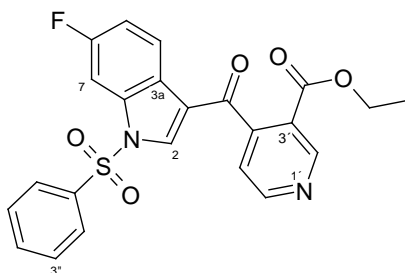
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.26-7.36 (td, 1H, ($J = 9.15$) C^5H), 7.58-7.83 (m, 5H, C^2H , C^7H , $\text{C}^{3''}\text{H}$, $\text{C}^{4''}\text{H}$, $\text{C}^{5''}\text{H}$), 8.14-8.27 (m, 4H, C^4H C^5H $\text{C}^{2''}\text{H}$, $\text{C}^{6''}\text{H}$), 8.94-8.97(d, 1H, ($J = 4.92$ Hz) C^6H), 9.20 (s, 1H, C^2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): 100.2-100.7 (d, ($J = 27.99$ Hz) C^5), 113.4-113.9 (d, ($J = 23.63$ Hz) C^7), 120.3 (C^3), 121.9 (C^5), 123.5 (C^{3a}), 123.7-123.9 (d, ($J = 9.81$ Hz) C^4), 124.8 ($\text{C}^{3'}$), 127.5 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{5''}$), 130.2 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{6''}$), 134.4-134.6 (d, ($J = 12.36$ Hz) (C^{7a}), 135.3 (C^2), 135.6 ($\text{C}^{4''}$), 136.0 ($\text{C}^{1''}$), 148.2 (C^4), 150.6 (C^6), 152.9 (C^2), 158.3-163.1 (d, ($J = 241.05$ Hz) (C^6), 165.7 ($\text{C}^{\text{Säure}}$), 189.4 (C^{Keton}).

MS (m/e, r.l.): 424 (M^+ , 34), 302 (5), 283 (6), 266 (33), 255 (9), 239 (12), 227 (9), 161 (7), 141 (18), 133 (18), 105 (8), 94 (13), 78 (11), 77 (100), 51 (31), 50 (18).

IR (KBr): 3405, 3121, 3064, 1971, 1708, 1648, 1537, 1488, 1382, 1297, 1212, 1183, 1103, 992.

3.5.15. Synthese von Ethyl-4-[[6-fluor-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]pyridin -3-carboxylat (77)



MG: 452.46 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$

Eine Mischung aus Säure **76** (30.1 mmol, 12.78 g) in EtOH (400 ml), Toluol (1300 ml) und p-TsOH \cdot H $_2$ O (43.1 mmol, 8.21 g) wird am Wasserabscheider für 120 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das LM wird unter vermindertem Druck entfernt, mit EtOAc (500 ml) versetzt und dreimal mit 5 %iger NaHCO_3 -Lsg. (1000 ml) ausgeschüttelt. Die org. Phase wird zuerst mit Wasser gewaschen, schließlich mit gesättigter NaCl -Lsg. ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des LM unter vermindertem Druck wird der Rückstand über SC (KG, EtOAc/Ligroin 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 8.4 g farblose Kristalle (62 %).

Schmelzpunkt: 190-192°C.

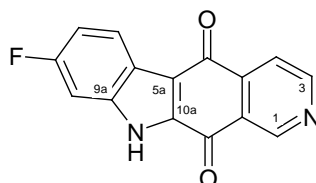
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.91-0.98 (t, 3H, ($J = 7.13$ Hz) $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 4.00-4.11 (q, 2H, ($J = 7.10$ Hz) $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 7.09-7.19 (td, 1H, ($J = 9.3$ Hz) C^5H), 7.34-7.37 (d, 1H, ($J = 4.92$) C^5H), 7.47-7.69 (m, 5H, C^2H , C^7H , $\text{C}^{3''}\text{H}$, $\text{C}^{4''}\text{H}$, $\text{C}^{5''}\text{H}$), 7.85-7.89 (m, 2H, $\text{C}^{2''}\text{H}$, $\text{C}^{6''}\text{H}$), 8.28-8.35 (q, 1H, ($J = 4.76$ Hz) C^4H), 8.90-8.92 (d, 1H, ($J = 4.92$ Hz) C^6H), 9.29 (s, 1H, C^2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13.5 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 61.8 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 100.3-100.8 (d, ($J = 28.35$ Hz) C^5), 113.5-114.0 (d, ($J = 23.63$ Hz) C^7), 120.9 (C^3), 121.1 (C^5), 123.46-123.49 (d, ($J = 1.45$ Hz) C^{3a}), 123.8 (C^3), 124.0-124.2 (d, ($J = 9.45$ Hz) C^4), 127.0 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{5''}$), 129.7 ($\text{C}^{2''}$, $\text{C}^{6''}$), 133.6-133.7 (d, ($J = 3.27$ Hz) C^2), 134.8 ($\text{C}^{4''}$), 135.1-135.3 (d, ($J = 12.38$ Hz) C^{7a}), 136.9 ($\text{C}^{1''}$), 147.9 (C^4), 151.6 (C^6), 153.4 (C^2), 159.0-163.9 (d, ($J = 243.59$ Hz) C^6), 164.3 ($\text{C}^{\text{Säure}}$), 188.9 (C^{Keton}).

MS (m/e, r.l.): 453 (M⁺, 24), 452 (85), 407 (4), 311 (6), 302 (22), 283 (26), 267 (14), 255 (29), 239 (24), 227 (18), 209 (6), 161 (10), 141 (32), 133 (18), 77 (100), 51 (20).

IR (KBr): 3090, 3038, 1713, 1659, 1537, 1382, 1300, 1207, 1191, 1106, 992.

3.5.16. Synthese von 8-Fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (78)



MG: 266.23 C₁₅H₇FN₂O₂

Zu einer Lsg. von Li-Hexamethyldisilazid (5.5 mmol, 1M THF) unter Inertgasatmosphäre und bei -78° C tropft man eine abs. Lsg. von Ester **77** (2.2 mmol, 1.0 g) in abs. THF (67 ml) über einen Zeitraum von 30 Min. und lässt dann 2 Std. bei -40° C rühren. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC-Monitoring (KG, EtOAc/Ligroin 7/3) verfolgt. Man erwärmt auf RT, entfernt schonend das LM, versetzt den Rückstand mit 80 ml ges. NH₄Cl-Lsg. und schüttelt mit EtOAc mehrmals aus. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das LM wird unter vermindertem Druck entfernt. 300 mg Rückstand werden in THF (70 ml) aufgenommen, mit 20 %iger HCl (14 ml) versetzt und 1 Std. gerührt. Dadurch wird die Schutzgruppe völlig abgespalten. Dann wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. verdünnt und mehrmals mit EtOAc ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden mit Wasser, dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und dann über MgSO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des LM wird der Rückstand über SC (KG, EtOAc/Ligroin, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 310 mg orange Kristalle (53 %).

Schmelzpunkt: Zersetzung bei ca. 315° C.

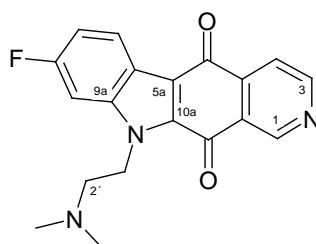
¹H-NMR (DMSO): 7.19-7.31 (m, 2H, C⁷H, C⁹H), 7.89-7.91 (d, 1H, (J = 4.42 Hz) C⁴H), 8.09-8.16 (m, 1H, C⁶H), 9.04-9.07 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C³H), 9.17 (s, 1H, C¹H), 12.81 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO): 99.6-100.1 (d, (J = 24.45 Hz) C⁷), 113.2-113.7 (d, (J = 25.08 Hz) C⁹), 118.6 (C⁴), 120.6 (C^{4a}), 123.8-124.1 (d, (J = 10.45 Hz) C⁶), 125.8 (C^{5b}), 135.1 (C^{5a}), 138.1 (C^{11a}), 138.8-139.0 (d, (J = 13.09 Hz) C^{9a}), 139.5 (C^{10a}), 147.1 (C¹), 155.8 (C³), 159.1 (C⁸), 179.1 (C⁵).

MS (m/e, r.l.): 266 (M⁺, 100), 239 (6), 238 (59), 210 (24), 209 (10), 183 (11), 182 (24), 163 (6), 156 (10), 133 (27), 132 (14), 106 (34), 105 (16), 92 (13), 78 (33), 70 (16), 57 (14), 50 (31).

IR (KBr): 3080, 2919, 2852, 1723, 1661, 1589, 1527, 1467, 1266, 1219, 1015.

3.5.17. Synthese von 10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (79)



MG: 337.36 C₁₉H₁₆FN₃O₂

Zu einer Suspension von in abs. Hexan gewaschenem NaH (3.0 mmol, 120 mg einer 60 %igen Dispersion in Mineralöl) in abs. DMF (3 ml) tropft man bei 20° C eine Lsg. des Grundkörpers **78**

(1.1 mmol, 300 mg) in abs. DMF (20 ml). Nach 40min. Rühren tropft man eine Lsg. von 2-Chlor-N,N-dimethylethylamin-Hydrochlorid (1.7 mmol, 238 mg) in abs. DMF (10 ml) und lässt die Mischung 24 Std. bei 70° C rühren. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser und schüttelt mit EtOAc aus. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und schließlich wird das LM unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über SC (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 130 mg dunkelrote Kristalle (35 %).

Schmelzpunkt: 204-206° C.

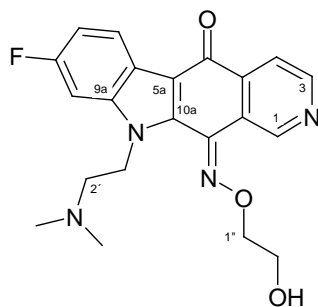
¹H-NMR (CDCl₃): 2.34 (s, 6H, N-CH₃), 2.67-2.74 (t, 2H, (J = 7.2 Hz) C^{2'}H), 4.68-4.75 (t, 2H, (J = 7.13 Hz) C¹H), 7.08-7.16 (m, 2H, C⁷H, C⁹H), 7.89-7.92 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C⁴H), 8.98-9.00 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C³H), 9.33 (s, 1H, C¹H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 43.8 (C^{1'}), 45.8 (N-CH₃), 58.4 (C^{2'}), 97.2-97.7 (d, (J = 26.54 Hz) C⁷), 114.2-114.7 (d, (J = 24.74 Hz) C⁹), 118.4 (C⁴), 119.1 (C^{5a}), 120.0 (C^{11a}), 125.3-125.4 (d, (J = 10.18 Hz) C⁶), 126.2 (C^{4a}), 134.8-134.9 (d, (J = 3.27 Hz) C^{5b}), 139.1 (C^{10a}), 140.0-140.2 (d, (J = 11.99 Hz) C^{9a}), 148.2 (C³), 155.5 (C¹), 160.3-165.2 (d, (J = 245.77 Hz) C⁸), 177.5 (C¹¹), 179.4 (C⁵).

HRMS: m/z berechnet für C₁₉H₁₇FN₃O₂: 338.1305. Gefunden: 338.1317.

IR (KBr): 3018, 2964, 2826, 2775, 1648, 1620, 1584, 1506, 1465, 1258.

3.5.18. Synthese von (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim] (80)



MG: 396.42 C₂₁H₂₁FN₄O₃

Man rührt eine Mischung aus Amin **79** (0.3 mmol, 115 mg) in MeOH (12 ml), 2-(Aminoxy)ethanol (1.7 mmol, 135 mg) in MeOH (2 ml) und KOH (2.4 mmol, 269 mg einer 50 %igen wässrigen Lsg.) für 72 Std. bei RT. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC-Monitoring (KG, CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) überprüft. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM entfernt und der Rückstand wird mittels SC (Alox, EtOAc/Ligroin, 7/3) gereinigt.

Ausbeute: 104 mg rötliche Kristalle (77 %).

Schmelzpunkt: 138-140°C.

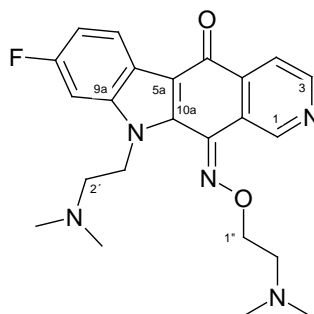
¹H-NMR (CDCl₃): 2.36 (s, 6H, N-CH₃), 2.68 (m, 2H, C^{2'}H), 4.13 (m, 2H, C^{2''}H), 4.51 (m, 2H, C¹H), 4.64 (m, 2H, C^{1''}H), 6.97 (dd, (J = 9.4 u. 2.1 Hz) C⁹H), 7.02 (dt, 1H, (J = 2.1 u. 8.6 Hz) C⁷H), 8.01 (d, 1H, (J = 4.9 Hz) C⁴H), 8.22 (dd, 5.5 u. 8.6 Hz) C⁶H), 8.76 (d, 1H, (J = 4.9 Hz) C³H), 10.06 (s, 1H, C¹H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 45.1 (C^{1'}), 45.6 (N-CH₃), 57.2 (C^{2'}), 61.9 (C^{2''}), 79.2 (C^{1''}), 96.8 (d, (J = 27.1 Hz) C⁹), 112.2 (d, (J = 24.2 Hz) C⁷), 114.3 (C^{5a}), 119.1 (C⁴), 119.9 (C^{5b}), 122.6 (C^{11a}), 123.7 (d, (J = 10.2 Hz) C⁶), 137.7 (C^{4a}), 139.2 (C¹¹), 139.5 (d, (J = 2.5 Hz) C^{10a}), 139.6 (d, (J = 11.8 Hz) C^{9a}), 151.6 (C³), 151.9 (C¹), 161.7 (d, (J = 244.1 Hz) C⁸), 177.4 (C⁵).

HRMS: m/z berechnet für C₂₁H₂₂FN₄O₃: 397.1676. Gefunden: 397.1680.

IR (KBr): 3322, 3069, 2945, 2868, 2832, 2785, 1640, 1581, 1501, 1462, 1261, 1132, 1044.

3.5.19. Synthese von (11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]-carb azol-5,11(10H)-dion-11-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim} (81)



MG: 423.49 C₂₃H₂₆FN₅O₂

Man rührt ein Gemisch aus Amin **79** (0.3 mmol, 115 mg) in MeOH (12 ml), (Aminoxy)-N,N-dimethylethanamin-Hydrochlorid (1.7 mmol, 297 mg als Salz) und KOH (4.5 mmol, 500 mg einer 50 %igen wässrigen Lsg.) 66 Std. lang. Der Reaktionsverlauf wird mit Hilfe von DC (Alox, EtOAc/MeOH, 96/4) überprüft. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM entfernt und der Rückstand wird mittels SC (Alox, EtOAc/MeOH, 96/4) gereinigt.

Ausbeute: 85 mg rötliche Kristalle (59 %).

Schmelzpunkt: 78-80°C.

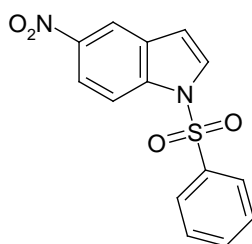
¹H-NMR (CDCl₃): 2.36 (s, 12H, N-CH₃), 2.69-2.83 (m, 2H, C^{2'}H), 2.85-2.89 (m, 2H, C^{2''}H), 4.63-4.70 (m, 4H, C¹H, C^{1''}H), 7.10-7.15 (m, 2H, C⁷H, C⁹H), 8.17-8.19 (d, 1H, (J = 5.04 Hz) C⁴H), 8.32-8.39 (m, 1H, C⁶H), 8.86-8.89 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C³H), 10.18 (s, 1H, C¹H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 45.3 (C^{1'}), 46.0 (N-CH₃), 57.6 (C^{2'}), 57.9 (C^{2''}), 75.8 (C^{1''}), 96.8-97.4 (d, (J = 26.9 Hz) C⁹), 111.9-112.4 (d, (J = 24 Hz) C⁷), 119.2 (C⁴), 120.2 (C^{5b}), 122.9 (C^{11a}), 123.7-123.9 (d, (J = 9.81 Hz) C⁶), 138.1 (C^{4a}), 139.5-139.8 (d, (J = 17.72 Hz) C^{9a}), 139.9 (C¹¹), 140.0 (C^{10a}), 151.8 (C³), 152.2 (C¹), 159.3-164.1 (d, (J = 241.77 Hz), 177.8 (C⁵).

HRMS: m/z berechnet für C₂₃H₂₇FN₅O₂: 424.2149. Gefunden: 424.2155.

IR (KBr): 2966, 2940, 2816, 2764, 1643, 1581, 1501, 1460, 1444, 1261, 1214, 1129, 1044, 1026.

3.5.20. Synthese von 5-Nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

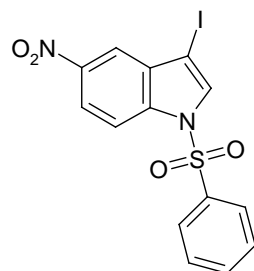


MG: 302.31 C₁₄H₁₀N₂O₄S Nach Synthese von **65a**:

Zu einer Suspension von in abs. n-Hexan gewaschenem NaH (37.0 mmol, 1.48 g einer 60 %igen Dispersion in Mineralöl) in abs. THF (20 ml) tropft man eine Lsg. von 5-Nitroindol (**82**) (33.1 mmol, 5.36 g) in abs. THF (53 ml) zu. Nach 1stg. Rühren bei RT kühlt man die Suspension ab und fügt Benzolsulfonylchlorid (36.1 mmol, 4.6 ml) in abs. THF (42 ml) bei 0° C zu. Nach 1stg. Rühren bei RT verdünnt man die Mischung mit Wasser und schüttelt sie mit EtOAc aus. Die org. Phasen trocknet man über MgSO₄ und entfernt dann das LM. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisierung aus EtOH gereinigt.

Ausbeute: 9.9 g farblose Kristalle (99 %).

3.5.21. Synthese von 3-Iod-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

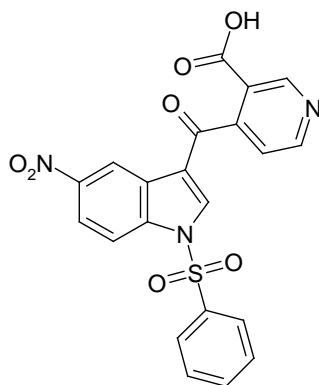


MG: 428.21 C₁₄H₉IN₂O₄S [87]

Zu einer Lsg. von geschütztem 5-Nitroindol (12.3 mmol, 2.0 g) in abs. THF (20 ml) tropft man bei -78° C n-Butyllithium (12.6 mmol, 7.9 ml 1.6M THF) zu. Nach 5min. Rühren erwärmt man die Lsg. auf 15° C und rührt noch 1 Std. Man kühlt die Lsg. wieder auf -78° C und gibt ihr tropfenweise Iod-Lsg. (12.6 mmol, 3.2 g in 18 ml abs. THF) zu und rührt eine weitere Std. bei dieser Temp. Dann erwärmt man die Lsg. auf 5° C, rührt sie 1Std. und nach Zugabe von einem Tropfen MeOH wird weiter 45 Min. bei -78° C gerührt. Jetzt fügt man der Mischung tropfenweise bei gleicher Temp. LDA (12.6 mmol, 6.3 ml 2M Lsg.) zu. Nach 30min. Rühren bei gleicher Badtemp. tropft man innerhalb 1 Minute Benzylsulfonylchlorid (13.00 mmol, 2.28 g) zu und rührt das Gemisch weitere 2 Std. bei -78° C. Danach erwärmt man die Mischung wieder langsam auf RT und rührt noch 16 Std. Das Gemisch wird verdünnt anschließend mit 2 %iger NaHCO₃-Lsg. (135 ml) versetzt und schüttelt dreimal mit 100 ml EtOAc aus und dann wäscht man die gesamte org. Phase zweimal mit 132 ml 3 %iger Na₂S₂O₃-Lsg., weiter zweimal mit 67 ml Wasser und schließlich nach dem Ausschütteln mit zweimal 250 ml ges. NaCl-Lsg. Danach wird die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des LM bei vermindertem Druck erhält man 3.2 g eines violett-kristallinen Rückstands. Zur Reinigung wäscht man die Kristalle mit EtOH.

Ausbeute: 2.3 g farblose Kristalle (44 %).

3.5.22. Synthese von 4-{[5-Nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl}pyridin-3-carbonsäure (83)



MG: 451.42 C₂₁H₁₃N₃O₇S [87]

Variante 1:

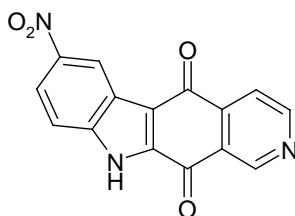
Man fügt zur Suspension von AlCl₃ (59.1 mmol, 7.88 g) in CH₂Cl₂ (90 ml) eine Lsg. von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (30.2 mmol, 4.5 g) in abs. CH₂Cl₂ (80 ml) zu. Anschließend tropft man nach 30min. Rühren bei RT eine Lsg. von geschütztem Nitroindol (8.3 mmol, 2.5 g) in abs. CH₂Cl₂ (40 ml) zu und lässt die Reaktionsmischung 48 Std. unter Rückfluss und Inertgasatmosphäre rühren.

Keine Umsetzung!

Variante 2:

Eine Lsg. von Iodnitroindol (2.0 mmol, 1.28 g) in abs. THF (39 ml) wird bei -105°C rasch mit tert-Butyllithium (9.0 mmol, 5.3 ml 1.7 M. in Pentan) versetzt. Das leicht gelbgefärbte Gemisch rührt man 10 Min. bei -100°C und dann kühlt man auf -108°C und gibt unter kräftigem Rühren eine Lsg. von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (3.3 mmol, 0.841 g) in abs. THF (10 ml) zu. Jetzt lässt man die rotbraune Mischung zuerst 1 Std. bei -100° dann 16 Std. bei RT rühren. Nach dem Entfernen des LM unter vermindertem Druck verdünnt man den Rückstand mit 74 ml Wasser und langsam säuert man das Gemisch unter kräftigem Rühren und Kühlung mit 20 %iger HCl auf pH 2-3 an und rührt noch 1 Std. bei ca. 7°C . Das Gemisch wird filtriert. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt!

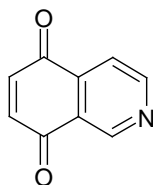
3.5.23. Synthese von 7-Nitro-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (83a)



MG: 293.24 $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$

Syntheseversuche analog zur Vorschrift von **102** führten zu keiner Cyclisierung.

3.5.24. Synthese von Isochinolin-5,8-dion (85)

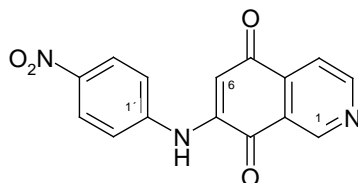


MG: 159.15 $\text{C}_9\text{H}_5\text{NO}_2$ [104]

Zu einer Lsg. von [Bis-(trifluoracetoxy)iod]benzol (45.5 mmol, 19.57 g) in Acetonitril/Wasser (2:1, 50 ml) tropft man bei 0°C eine Suspension von 5-Hydroxyisochinolin (20.7 mmol, 3.0 g) in Acetonitril/Wasser (2:1, 120 ml) zu und rührt 2 Std. bei gleicher Temp. Jetzt wird die Lsg. via Flashchromatographie (Alox Neutral, EtOAc) gereinigt und dabei das Oxidationsmittel abgetrennt. Über DC wird die vollständige Eluierung des Produktes überprüft. Die das Produkt beinhaltenden Fraktionen werden gereinigt, mit etwas Wasser ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des LM wird das Rohprodukt schnell über SC (KG, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 3.1 g hellgelbe Kristalle (94 %).

3.5.25. Synthese von 7-[(4-Nitrophenyl)amino]isochinolin-5,8-dion (86)



MG: 295.26 $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ [106]

Zu einer Lsg. von Chinon **85** (20.1 mmol, 3.2 g) in EtOH (186 ml) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (20.1 mmol, 7.4 g) tropft man eine Lsg. von 4-Nitroanilin (21.7 mmol, 3 g) in EtOH (150 ml) und rührt sie 9 Tage bei RT. Es bildet sich rötlich-violette Suspension (DC-Kontrolle; bis kein Chinon mehr vorhanden ist; KG, EtOAc/Ligroin 7/3). Man nutsch die Kristalle ab und wäscht mit kaltem EtOH nach.

Ausbeute: 3.2 g karminrote Kristalle (54 %).

Schmelzpunkt: 307-309° C.

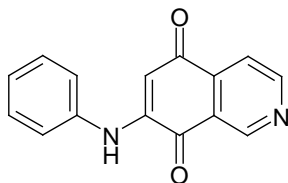
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 6.54 (s, 1H, C⁶H), 7.64-7.69 (d, 2H, (J = 9.08 Hz) C²H, C⁶H), 7.81-7.84 (d, 1H, (J = 4.94 Hz) C⁴H), 8.25-8.30 (d, 2H, (J = 9.1 Hz) C³H, C⁵H), 9.06-9.09 (d, 1H, (J = 4.94 Hz) C³H), 9.22 (s, 1H, C¹H), 9.68 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): 105.9 (C⁶), 118.0 (C⁴), 122.4 (C², C⁶), 124.4 (C^{8a}), 125.1 (C³, C⁵), 137.6 (C⁴), 143.0 (C^{4a}), 144.7 (C¹), 144.9 (C⁷); 147.4 (C³), 156.0 (C¹), 180.7 (C⁸), 182.1 (C⁵).

MS (m/e, r.l.): 295 (M⁺, 70), 265 (7), 249 (19), 221 (24), 192 (20), 189 (33), 143 (21), 105 (34), 78 (43), 77 (60), 76 (67), 75 (52), 63 (54), 50 (100), 43 (42).

IR (KBr): 3229, 3074, 1677, 1630, 1607, 1586, 1504, 1338, 1315, 1300, 1279.

3.5.26. Synthese von 7-(Phenylamino)isochinolin-5,8-dion (**87**)

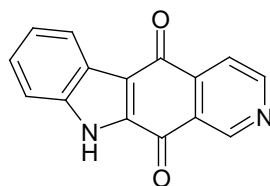


MG: 250.26 C₁₅H₁₀N₂O₂ [106]

Zu einer Lsg. von Chinon **85** (34.6 mmol, 5.49 g) in EtOH (350 ml) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (34.0 mmol, 12.7 g) tropft man eine Lsg. von Anilin (37.3 mmol, 3.47 g) in EtOH (167 ml) und rührt bei RT. Nach 15std. Rühren liegt eine rötliche Suspension vor. Nach Zugabe von 100 g Eis wird noch kurz gerührt und dann abgenutscht.

Ausbeute: 8.2 g rot-glänzende Kristalle (95 %).

3.5.27. Synthese von 5H-Pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion (**88**)



MG: 248.24 C₁₅H₈N₂O₂

1. Versuch: [109]

Eine Mischung aus Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg) und Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89.5 mg) in Eisessig (5 ml) wird 2 Std. unter Rückfluss gerührt. Es kommt zu einer Zersetzung des Edukts (DC Kontrolle: Alox, EtOAc/Ligroin, 8/2).

2. Versuch:

Gleicher Ansatz wie oben wird 1 Std. bei RT gerührt. Nach 1 Std. kommt es zu keiner Umsetzung; auch nicht nach weiteren 5 Std. bei 60° C.

3. Versuch: [110]

Eine Mischung aus Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg), Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89.5 mg) und Benzochinon (0.4 mmol, 43 mg) in Eisessig (5 ml) wird 2 Std. unter Rückfluss und Inertgasatmosphäre gerührt. Keine Umsetzung.

4. Versuch: [111]

Gleicher Ansatz wie oben, aber ohne Inertgasatmosphäre: keine Umsetzung.

5. Versuch: [112]

Eine Mischung aus Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg), Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89.5 mg) und Kupfer(II)-acetat (1.0 mmol, 181 mg) in Eisessig (5 ml) wird bei 120° C gerührt. Nach 23 Std. kommt es zur Zersetzung des Edukts, aber zu keiner Umsetzung.

(Auch wenn der gleiche Ansatz bei 60° C für 48 Std. gerührt wird, kommt es zum gleichen Ergebnis).

6. Versuch: [113]

Eine Mischung aus Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg), (0.02 mmol, 4 mg), tert-Butylhydroperoxid (TBHP) (1.0 mmol, 0.18 ml 5M in Decan) und Eisessig (5 ml) rührt man 33 Std. bei 90° C. Währenddessen werden laufend Kontrollen mittels DC durchgeführt. Es kommt aber nicht zur Umsetzung.

6A. Versuch:

Ähnlicher Ansatz wie oben, TBHP (0.13 ml einer 70 %igen wässrigen Lsg.). Keine Umsetzung.

6B. Versuch:

Gleicher Ansatz wie oben. Nach 24 Std. Zugabe weiterer gleicher Mengen an Palladium(II)acetat (4 mg), tert-Butylhydroperoxid (TBHP) (1.0 mmol, 0.18 ml) und wieder bei 90° C gerührt. Keine Umsetzung.

7. Versuch: [114]

Eine Mischung aus Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg) und Palladium(II)acetat (0.02 mmol, 4 mg) in Eisessig (5 ml) wird unter Einleitung von Sauerstoff ins Gemisch bei 95° C 48 Std. gerührt. Keine Umsetzung.

8. Versuch:

4 Ansätze werden parallel durchgeführt:

- 1) Eine Suspension von Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg) und Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89.5 mg) in Eisessig (12 ml),
- 2) Eine Suspension von Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg), Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89.5 mg) und Benzochinon (0.4 mmol, 43 mg) in Eisessig (12 ml),
- 3) Eine Suspension von Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg), Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89.5 mg) und Kupfer(II)acetat (1.0 mmol, 181 mg) in Eisessig (12 ml),
- 4) Eine Suspension von Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg), (0.02 mmol, 4 mg), tert-Butylhydroperoxid (TBHP) (1.0 mmol, 0.18 ml 5-6 M in Decan) und Eisessig (12 ml),

Diese werden in einer Mikrowellen-Apparat für 18 Min. bei 150° C, 600 W gerührt. Es kommt zu keiner Umsetzung.

Da die Lsg. offenbar nicht 150° C erreichen, wird zu allen Reaktionsmischungen 1 ml DMF zugesetzt und wieder für 18 Min. bei 150° C und 600 W gerührt.

Die Ansätze 1,2 und 3 zeigen eine Umsetzung, bei Ansatz 4 kommt es zur völligen Zersetzung des Edukts.

Zur Aufarbeitung werden die Mischungen nach dem Abkühlen über Celite filtriert und mit EOtAc nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Ansatz 1 zeigt die wenigsten Nebenprodukte (im Vergleich zu den Ansätzen 2 und 3).

Die Reinigung erfolgt über SC (Alox, EtAc/Ligroin, 8/2).

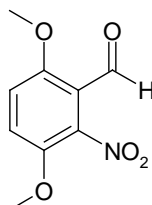
Ausbeuten:

- Ansatz 1: 26 mg (26 %)
- Ansatz 2: 16 mg (16 %)
- Ansatz 3: 7 mg (7 %)

9. Versuch:

Eine Suspension von Arylamin **87** (0.4 mmol, 100 mg) und Palladium(II)acetat (0.8 mmol, 181 mg) in Eisessig (12 ml) + 1 ml DMF wird in der Mikrowelle 20 Min. bei 150° C und 600 W gerührt. Aufarbeitung und Reinigung erfolgen wie oben.

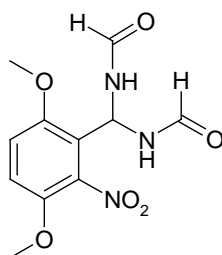
Ausbeute: 61 mg (55 %).

3.5.28. Synthese von 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**89**)

MG: 211.18 C₉H₉NO₅

In einem verschlossenen 1000 ml Schliffenkolben wird eine Lsg. von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (10 g, 60.2 mmol) in 400 ml CH₂Cl₂ mit 200g HNO₃-SiO₂ versetzt und 10 Min. im Ultraschallbad belassen. Dann wird das KG über Celite abfiltriert und gut mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Das LM wird am Rotavapor entfernt. Gegen Ende der Destillation entstehen nitrose Gase. Bis zur völligen Trocknung des Rückstands wird die Entfernung des LM fortgesetzt. Man lässt in einem sehr gut belüfteten Abzug den Kolben etwa 30 Min. stehen, um die nitrosen Gase entweichen zu lassen. Man erhält einen gelb-orangen Feststoff, der aus ca. 170 ml EtOAc umkristallisiert wird.

Ausbeute: 8.86 g gelbe, nadelförmige Kristalle (69 %).

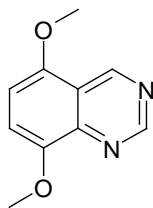
3.5.29. Synthese von N,N'-[(3,6-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methandiyl]diformamid (**90**)

MG: 283.24 C₁₁H₁₃N₃O₆

Unter Argon wird 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (3.0 g, 14.2 mmol) in 43 ml DMF gelöst und auf 80° C erwärmt. Bei dieser Temp. wird 1 Std. lang trockenes HCl-Gas durch die Reaktionslg. geleitet. Währenddessen bildet sich allmählich ein gelber Niederschlag. Man kühlt ab, verdünnt mit 43 ml Wasser und isoliert die gebildeten gelben Kristalle werden.

Ausbeute: 3.0g feine, hellgelbe Kristalle (75 %).

3.5.30. Synthese von 5,8-Dimethoxychinazolin (90a)

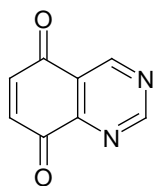


MG: 190.20 C₁₀H₁₀N₂O₂

Zu einer in einem Eisbad kräftig gerührten Suspension von DMF-Edukt **90** (7.56 g, 26.8 mmol) in 90 g Eis und 34.5 ml Eisessig wird metallisches Zinkpulver (23.04 g) in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 1.5 Std. zugefügt. Danach wird die Reaktionsmischung auf RT gebracht und mit weiteren 6.46 g Zinkpulver über 1.5 Std. versetzt. Anschließend filtriert man direkt in 160 ml 50 %ige NaOH und wäscht mit Wasser nach und lässt abkühlen. Die resultierende gelb-braune Suspension wird vorsichtig mit Ether versetzt und über Nacht einer Dauerextraktion (Schacherl) unterzogen. Nach Entfernen des LM resultiert ein dunkelbrauner fester Rückstand, der durch SC (KG, EtOAc) gereinigt wird.

Ausbeute: 3.26 g gelbe Kristalle (64 %).

3.5.31. Synthese von Chinazolin-5,8-dion (91)

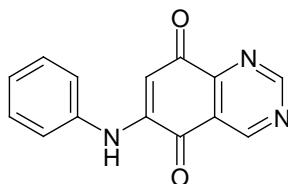


MG: 160.13 C₈H₄N₂O₂

Zu 5,8-Dimethoxychinazolin (1.92 g, 10.2 mmol) in 30 ml Acetonitril wird innerhalb von 5 Min. eine Lsg. von Cer(IV)ammoniumnitrat (22.25 g, 40.6 mmol) in 30 ml Wasser zugetropft. Diese Mischung lässt man 1 Std. bei RT rühren. Zum Aufarbeiten wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und danach das LM entfernt. Das Produkt wird kristallin (spektroskopisch rein) erhalten.

Ausbeute: 1.41 g (98 %).

3.5.32. Synthese von 7-(Phenylamino)chinazolin-5,8-dion (92)

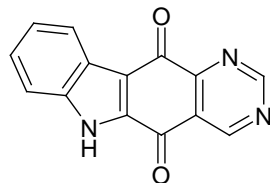


MG: 251.25 C₁₄H₉N₃O₂

Zu einer Lsg. von Anilin (13.7 mmol, 1.27g) in EtOH (60 ml) tropft man eine Lsg. von Chinazolin-5,8-dion (12.5 mmol, 2.0 g) und CeCl₃·7H₂O (12.5 mmol, 4.44 g) in EtOH (190 ml) und rührt 30 Std. bei RT. (DC-Kontrolle bis zur vollständigen Umsetzung). Man destilliert etwa die Hälfte des LM ab, gibt anschließend ein wenig Eis zu und gewinnt die violetten Kristalle durch Abnutschen. Man wäscht mit kalten EtOH nach.

Ausbeute: 2.6 g violette Kristalle (83 %).

3.5.33. Synthese von 5H-Pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dion



MG: 249.23 C₁₄H₇N₃O₂

Versuche nach Arbeitsvorschrift für **88**:

Weitere Mikrowellenreaktionen:

10. Versuch:

Eine Suspension aus Arylamin **92** (0.4 mmol, 100 mg), Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89 mg) und DMF (12 ml), 10 Minuten bei 200°C und 600W

11. Versuch:

Eine Suspension aus Arylamin **92** (0.4 mmol, 100 mg), Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89 mg) und DMF (12 ml) und Eisessig (2 ml), 10 Minuten bei 200°C und 600W

13. Versuch:

Eine Suspension aus Arylamin **92** (0.4 mmol, 200 mg), Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89 mg) und Acetonitril (12 ml) und NaCl (50 mg), 10 Minuten bei 200°C und 600W

14. Versuch:

Eine Suspension aus Arylamin **92** (0.8 mmol, 100 mg), Platin/C (60 mg als 10 %ig Beladung auf Aktivkohle) und Wasser (12 ml), 10 Minuten bei 300°C und 1500W

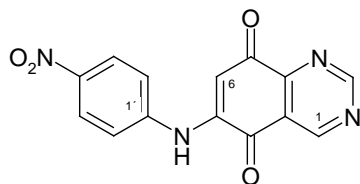
15. Versuch:

Eine Suspension aus Arylamin **92** (0.4 mmol, 100 mg), Palladium(II)acetat (0.4 mmol, 89 mg) und Trifluoressigsäure (12 ml), 10 Minuten bei 150°C und 600W

16. Versuch:

Eine Suspension aus Arylamin **92** (0.8 mmol, 200 mg), Palladium(II)acetat (0.08 mmol, 18 mg) und DMF (12 ml) und Na₂CO₃ (138 mg) 10 Minuten bei 150°C und 600W

Keiner der Versuche war erfolgreich.

3.5.34. Synthese von 7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion (**93**)

MG: 296.24 C₁₄H₈N₄O₄

Zu eine Lsg. von 4-Nitroanilin (6.7 mmol, 0.947 g) in EtOH (30 ml) tropft man eine Lsg. von Chinazolin-5,8-dion (**91**) (6.2 mmol, 1.0 g) und CeCl₃·7H₂O (6.5 mmol, 2.3 g) in EtOH (90 ml) zu. Anschließend wird 45 Min. im Ultraschallbad beschallt. Die rotbraune Reaktionsmischung wird mit Eiswasser (120 ml) verdünnt und dann die gebildeten Kristalle abgenutscht.

Ausbeute: 1.6 g weinrote Kristalle (82 %).

Schmelzpunkt: 298-300 °C.

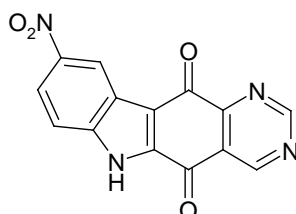
¹H-NMR (DMSO): 6.63 (s, 1H, C⁶H), 7.67 (m, 2H, C²H, C⁶H), 8.28 (m, 2H, C³H, C⁵H), 9.44 (s, 1H, C¹H), 9.63 (s, 1H, C³H), 9.85 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO): 107.1 (C^6), 122.5 ($\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{6'}$), 124.2 (C^{8a}), 125.1 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{5'}$), 128.6 (C^7), 143.1 (C^4), 144.6 (C^1), 153.3 (C^{4a}), 155.8 (C^1), 162.5 (C^3), 180.2 (C^8), 180.9 (C^5).

MS (m/e, r.l.): 296 (50%), 190 (11), 189 (100), 143 (37), 140 (12), 89 (26), 78 (21), 76 (35), 68 (20), 63 (34), 53 (29), 51 (35), 50 (31).

IR (KBr): 3320, 3074, 2950, 2919, 2852, 1726, 1679, 1651, 1609, 1586, 1568, 1506, 1343, 1287.

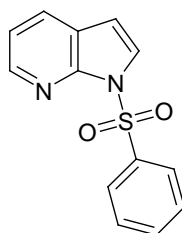
3.5.35. Synthese von 7-Nitro-5H-pyrimido[4,5-b]carbazol-5,11(10H)-dion



MG: 294.23 $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$

Die in Analogie zu den oben beschriebenen Syntheseversuchen mit **92** (s. S. 189) wurden hier ebenfalls durchgeführt, brachten aber kein positives Resultat.

3.5.36. Synthese von 1-(Phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin²



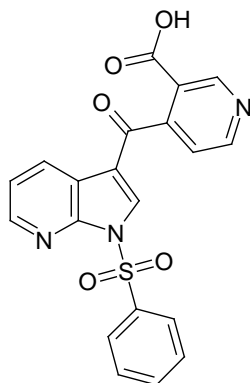
MG: 248.24 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Zu einer Lsg. von 7-Azaindol **94** (10.0 mmol, 1.18 g) und Benzyltriethylammoniumchlorid (0.26 mmol, 60 mg) in CH_2Cl_2 (20 ml) fügt man fein zerkleinertes NaOH (31.2 mmol, 1.25 g) zu. Dann wird zu dieser Mischung bei 0°C langsam Benzolsulfonylchlorid (12.5 mmol, 1.34 g) zugetropft und 140 Minuten bei RT gerührt. Man filtriert die Suspension über Celite und wäscht mit CH_2Cl_2 nach. Das LM des Filtrates wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird über SC (KG, CH_2Cl_2) gereinigt.

Ausbeute: 2.0 g (78 %).

² E. Meheust, M. Cecile, *Tetrahedron*, 53, 10, 1997, 3637

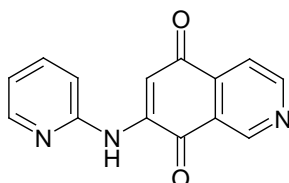
3.5.37. Synthese von 4-[[1-(Phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]carbonyl]-pyridin-3-carbonsäure (95)



MG: 407.41 C₂₀H₁₃N₃O₅S

Man fügt zu einer Suspension von AlCl₃ (54.5 mmol, 7.27 g) in abs. CH₂Cl₂ (100 ml) eine Lsg. von Pyridin-3,4-dicarbonsäureanhydrid (27.9 mmol, 4.13 g) in abs. CH₂Cl₂ (60 ml) zu. Der entstandenen Suspension tropft man nach 40 min. Rühren bei RT eine Lsg. von geschütztem Azaindol (7.7 mmol, 2.0 g) in abs. CH₂Cl₂ (25 ml) zu und lässt 24 Std. bei 40° C und unter Inertgasatmosphäre rühren. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt.

3.5.38. Synthese von 7-(Pyridin-2-ylamino) isochinolin-5,8-dion (97)



MG: 251.25 C₁₄H₉N₃O₂

1. Versuch:

Zu einer Lsg. von Chinon **85** (12.6 mmol, 2.0 g) in EtOH (130 ml) und CeCl₃·7H₂O (12.3 mmol, 4.6 g) tropft man eine Lsg. von 2-Aminopyridin (12.6 mmol, 1.18 g) in EtOH (60 ml) zu und rührt bei RT. Nach 48 Std. Reaktionszeit konnte keine Umsetzung festgestellt werden.

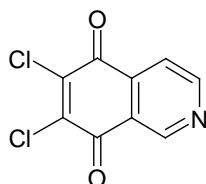
2. Versuch:

Gleicher Ansatz wie oben, jedoch wird unter Rückfluss erhitzt. Auch nach 48 Std. Reaktionszeit konnte keine Umsetzung festgestellt werden.

Weitere Versuche: MeOH statt EtOH, ebenso negativ.

Reaktion ohne CeCl₃·7H₂O brachte ebenfalls keine Umsetzung.

3.5.39. Synthese von 6,7-Dichlorisochinolin-5,8-dion (98)



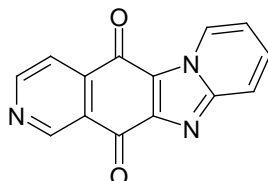
MG: 228.04 C₉H₃Cl₂NO₂ [105]

Zu einer Suspension von 5-Hydroxyisochinolin in konz. Salzsäure (50 ml) tropft man langsam innerhalb von 1 Std. und unter kräftigem Rühren bei 80-90° C konz. Salpetersäure (2.7 ml) zu. Nach 5 Min. wird die dunkelrote Lsg. mit 500 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Ether (200

ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und dann über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des LM wird der Rückstand via Flashchromatographie (KG, Ether/Ligroin, 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg zitronengelbe Kristalle (11 %).

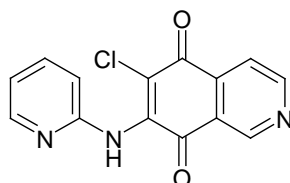
3.5.40. Synthese von Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-g]isochinolin-5,12-dion (113)



MG: 249.23 $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ [138]

Zu einer Mischung aus Chinon **98** (3.2 mmol, 720 mg) 2-Aminopyridin (3.2 mmol, 296 mg) in Benzol (11 ml) fügt man NaOH (3.1 ml 50 %ige wässrigen Lsg.) und Tertrabutylammoniumbromid (TBAB) (0.32 mmol, 101 mg) zu und lässt bei 60°C für 4 Std. rühren. Die Mischung wird mit Wasser verdünnt und mit EtOAc ausgeschüttelt und die org. Phase über MgSO_4 getrocknet. Es konnte lediglich die Synthese von **101** und **102** festgestellt werden.

3.5.41. Synthese von 6-Chlor-7-(pyridin-2-ylamino)isochinolin-5,8-dion (100)



MG: 285.69 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$

1. Versuch: [134]

Eine Suspension aus Chinon **98** (0.8 mmol, 180 mg) und 2-Aminopyridin (0.8 mmol, 74 mg) in EtOH (15 ml) wird nach 3stg. Erhitzen unter Rückfluss über Nacht stehen gelassen. Die entstehenden gelbgrünen Kristalle werden abgesaugt, sie entsprechen aber nicht der Zielverbindung.

2. Versuch: [135]

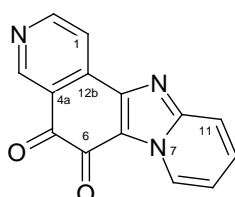
Zu einer Lsg. von Chinon **98** (0.8 mmol, 180 mg) in EtOH (15 ml) wird eine Lsg. von 2-Aminopyridin (1.6 mmol, 148 mg) in EtOH (15 ml) zugefügt und unter Rückfluss gerührt. Die Synthese führte nicht zum gewünschten Produkt!

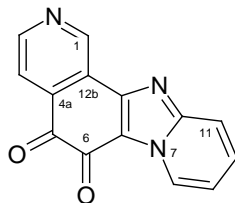
3. Versuch: [137]

Eine Suspension aus Chinon **98** (0.8 mmol, 180 mg) und 2-Aminopyridin (0.8 mmol, 74 mg) in Pyridin (20 ml) wird 3 Std. lang unter Rückfluß erhitzt.

Die spektroskopische Analyse zeigte, dass die beiden folgenden isomeren Verbindungen entsanden sind:

Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion (101)



Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion (102)**MG: 249.23** C₁₄H₇N₃O₂ [139]

Zu einer Mischung aus Chinon **98** (10.4 mmol, 2.37 g) und K₂CO₃ (10.3 mmol, 1.42 g) in EtOH (30 ml) wird unter Rühren 2-Aminopyridin (20.8 mmol, 1.95 g) zugegeben und 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Mischung wird in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das LM entfernt. Der Rückstand wird mittel SC (KG, EtAc/MeOH, 85/15) gereinigt.

Ausbeute: 1.45 g Isomergemisch in Form gelboranger Kristalle (56 %); Verhältnis **101/102** 80/20.

Schmelzpunkte: **101** (feine gelbe Kristalle) zersetzt sich bei ca. 300° C .

102 (nadelförmige rote Kristalle) schmilzt bei 283-285° C.

101:

¹H-NMR (CDCl₃): 7.44 (C⁹H), 7.83 (C¹⁰H), 8.00 (C¹H), 8.02 (C¹¹H), 8.90 (C²H), 9.03 (C⁴H), 9.23 (C⁸H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 117.6 (C¹), 117.8 (C⁹), 118.4 (C¹¹), 121.8 (C^{6a}), 125.3 (C^{4a}), 128.4 (C⁸), 132.7 (C¹⁰), 138.0 (C^{12b}), 149.2 (C^{11a}), 149.3 (C⁴), 149.6 (C^{12a}), 155.5 (C²), 166.9 (C⁶), 180.8 (C⁵).

MS (m/e, r.l.): 249 (M⁺, 17), 222 (15), 221 (100), 193 (39), 166 (23), 139 (19), 88 (39), 87 (19), 78 (41), 76 (22), 63 (26), 62 (27), 51 (56), 50 (26).

IR (KBr): 3121, 2950, 2919, 2847, 1690, 1659, 1599, 1488, 1405, 1253, 899.

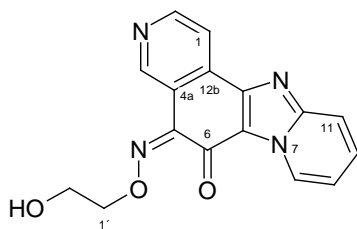
102:

¹H-NMR (CDCl₃): 7.42 (C⁹H), 7.82 (C⁴H, C¹⁰H), 8.01 (C¹¹H), 8.87 (C³H), 9.23 (C⁸H), 9.31(C¹H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 117.5 (C⁹), 118.1 (C¹¹), 120.7 (C⁴), 120.9 (C^{6a}), 124.7 (C^{12b}), 128.4 (C⁸), 132.7 (C¹⁰), 136.8 (C^{4a}), 145.3 (C¹), 149.3 (C^{11a}), 150.6 (C^{12a}), 152.6 (C³), 166.8 (C⁶), 180.7 (C⁵).

MS (m/e, r.l.): 249 (M⁺, 11), 222 (11), 221 (45), 193 (15), 166 (8), 125 (13), 97 (25), 83 (35), 71 (33), 69 (33), 57 (68), 55 (49), 43 (100), 41 (36).

IR (KBr): 3121, 3028, 2919, 1700, 1646, 1622, 1566, 1493, 1478, 1382, 1250, 1137, 770.

3.5.42. Synthese von (5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim] (104)**MG: 308.30** C₁₆H₁₂N₄O₃

Zu einer Lsg. von Diketon **101** (0.8 mmol, 200 mg) in MeOH (30 ml) tropft man eine Lsg. von 2-(Aminoxy)ethanol (4.0 mmol, 312 mg) in MeOH (4 ml) und dann KOH (2.8 mmol, 634 mg

einer 50 %igen wässrigen Lsg.) zu und rührt 2 Std. bei RT. Dann wird unter verminderten Druck schonend das LM entfernt und der Rückstand mittels SC (Alox, EtAc/MeOH, 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 210 mg gelbe Kristalle (85 %).

Schmelzpunkt: 199-201°C.

¹H-NMR (DMSO): 3.82 (m, 2H, C²H), 4.57 (m, 2H, C¹H), 5.05 (s, OH), 7.38 (m, 1H, C⁹H), 7.77 (m, 1H, C¹⁰H), 7.94 (m, 1H, (J = 9.1 Hz) C¹¹H), 8.09 (d, 1H, (J = 4.9 Hz) C¹H), 8.76 (d, 1H, (J = 4.9 Hz) C²H), 9.23d, 1H, (J = 6.6 Hz) C⁸H), 9.91 (s, 1H, C⁴H).

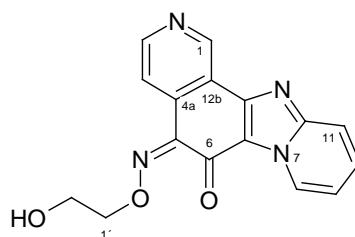
¹³C-NMR (DMSO): 59.4 (C²), 79.7 (C¹), 116.8 (C⁹), 117.6 (C¹), 117.9 (C¹¹), 119.7 (C^{6a}), 121.9 (C^{4a}), 128.3 (C⁸), 132.0 (C¹⁰), 134.0 (C^{12b}), 144.0 (C⁵), 149.1 (C^{12a}), 149.3 (C^{11a}), 151.5 (C²), 151.6 (C⁴), 169 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 308 (M⁺, 9), 260 (53), 248 (64), 247 (77), 220 (100), 219 (43), 208 (30), 192 (23), 165 (21), 100 (18), 88 (32), 78 (100), 63 (29), 51 (66), 45 (48), 43 (49).

HRMS: m/z berechnet für C₁₆H₁₂N₄O₃Na: 331.0807. Gefunden: 331.0800.

IR (KBr): 3250, 3038, 2919, 2847, 1651, 1630, 1604, 1501, 1423, 1400, 1253, 1077, 1041, 1005.

3.5.43. Synthese von (5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim] (106)



MG: 308.30 C₁₆H₁₂N₄O₃

Zu einer Lsg. von Diketon **102** (0.4 mmol, 90 mg) in MeOH (13 ml) tropft man eine Lsg. von 2-(Aminooxy)ethanol (1.8 mmol, 140 mg) in MeOH (2 ml) und dann KOH (2.5 mmol, 285 mg einer 50 %igen wässrigen Lsg.) zu und rührt für 2 Std. bei RT. Dann wird unter verminderten Druck schonend das LM entfernt und der Rückstand mittels SC (Alox, EtAc/MeOH, 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 85 mg gelbe Kristalle (77 %).

Schmelzpunkt: 215-218°C.

¹H-NMR (DMSO): 3.80-3.82 (m, 2H, C²H), 4.57-4.60 (m, 2H, C¹H), 5.03 (s, 1H, OH), 7.33-7.40 (m, 1H, C⁹H), 7.73-7.81 (m, 1H, C¹⁰H), 7.92-7.96 (m, 1H, C¹¹H), 8.61-8.64 (m, 1H, C⁴H), 8.76-8.79 (m, 1H, C³H), 9.22-9.26 (m, 1H, C⁸H), 9.37 (s, 1H, C¹H).

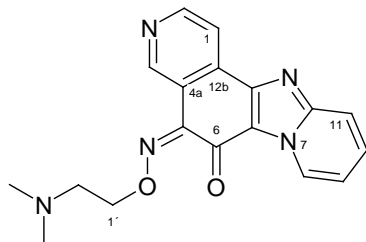
¹³C-NMR (DMSO): 59.2 (C¹), 80.1 (C²), 116.48 (C⁹), 117.6 (C¹¹), 121.5 (C^{12b}), 124.2 (C⁴), 128.3 (C⁸), 131.8 (C^{4a}), 131.9 (C¹⁰), 144.4 (C⁵), 145.5 (C¹), 149.5 (C^{11a}), 151.7 (C³), 169.4 (C⁶).

MS (m/e, r.l.): 308 (18%), 264 (16), 260 (29), 248 (66), 247 (100), 220 (78), 219 (46), 206 (16), 192 (15), 165 (16), 88 (25), 78 (84), 51 (48), 45 (31).

HRMS: m/z berechnet für C₁₆H₁₂N₄O₃Na: 331.0807. Gefunden: 331.0803.

IR (KBr): 3385, 2919, 2847, 1726, 1640, 1501, 1431, 1390, 1281, 1088, 1028, 889.

3.5.44. Synthese von (5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim} (103)



MG: 335.37 C₁₈H₁₇N₅O₂

Zu einer Lsg. von Diketon **101** (0.7 mmol, 170 mg) in MeOH (25 ml) tropft man eine Lsg. von (Aminooxy)-N,N-dimethylethanaminhydrochlorid (3.4 mmol, 597 mg) in MeOH (10 ml) und fügt KOH (4.3 mmol, 487 mg einer 50 %igen wässrige Lsg.) zu und rührt 70 Std. bei RT. Dann wird unter verminderten Druck schonend das LM entfernt und der Rückstand mittels SC (Alox, EtAc/MeOH, 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 201 mg gelbe Kristalle (88 %).

Schmelzpunkt: 140-143°C

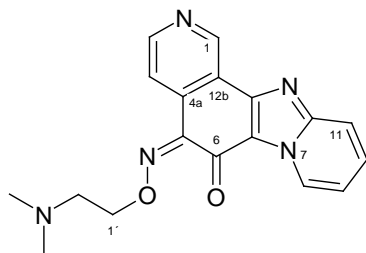
¹H-NMR (CDCl₃): 2.34 (s, 6H, N-CH₃), 2.80-2.86 (t, 2H, (J = 5.81 Hz) C²H), 4.69-4.75 (t, 2H, (J = 5.81 Hz) C¹H), 7.13-7.20 (m, 1H, C⁹H), 7.55-7.63 (m, 1H, C¹⁰H), 7.77-7.82 (m, 1H, C¹¹H), 8.12-8.14 (d, 1H, (J = 4.92 Hz) C¹H), 8.72-8.74 (d, 1H, (J = 5.04 Hz), 9.33-9.36 (m, 1H, C⁸H), 10.00 (s, 1H, C⁴H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 45.8 (N-CH₃), 57.8 (C²), 76.4 (C¹), 115.9 (C⁹), 117.7 (C¹), 117.9 (C¹¹), 120.0 (C^{6a}), 122.2 (C^{4a}), 128.7 (C⁸), 131.1 (C¹⁰), 134.2 (C^{12b}), 144.2 (C⁵), 149.8 (C^{11a}), 150.1 (C^{12a}), 151.3 (C²), 152.2 (C⁴), 170.9 (C⁶).

HRMS: m/z berechnet für C₁₈H₁₈N₅O₂: 336.1460. Gefunden: 336.1469.

IR (KBr): 3457, 3080, 3023, 2966, 2945, 2816, 2759, 1648, 1604, 1501, 1423, 1400, 1250, 1000.

3.5.45. Synthese von (5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim} (105)



MG: 335.37 C₁₈H₁₇N₅O₂

Zu einer Lsg. von Diketon **102** (0.3 mmol, 80 mg) in MeOH (13 ml) tropft man eine Lsg. von (Aminooxy)-N,N-dimethylethanaminhydrochlorid (1.6 mmol, 280 mg) in MeOH (5 ml) und KOH (2.0 mmol, 228 mg einer 50 %igen wässrige Lsg.) zu und rührt 72 Std. bei RT. Dann wird unter verminderten Druck schonend das LM entfernt und der Rückstand mittel SC (Alox, EtAc/MeOH, 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 88 mg gelbe Kristalle (82 %).

Schmelzpunkt: 149-151°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.3 (s, 6H, N-CH₃), 2.78-2.84 (t, 2H, (J = Hz) C²H), 4.68-4.74 (m, 2H, C¹H), 7.10-7.16 (m, 1H, C⁹H), 7.57-7.61 (m, 1H, C¹⁰H), 7.75-7.61 (m, 1H, C¹¹H), 8.56-8.59 (m, 1H, C⁴H), 8.70-8.72 (m, 1H, C³H), 9.29-9.32 (m, 1H, C⁸H), 9.50 (s, 1H, C¹H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 45.8 (N-CH₃), 57.9 (C^{2'}), 76.7 (C^{1'}), 115.6 (C⁹), 117.7 (C¹¹), 119.1 (C^{6a}), 121.8 (C^{12b}), 124.2 (C⁴), 128.6 (C⁸), 131.1 (C¹⁰), 132.1 (C^{4a}), 144.6 (C⁵), 146.4 (C¹), 150.0 (C^{11a}), 151.3 (C^{12a}), 151.7 (C³), 170.3 (C⁶).

HRMS: m/z berechnet für C₁₈H₁₈N₅O₂: 336.1461. Gefunden: 336.1467.

IR (KBr): 3405, 3131, 3033, 2940, 2852, 2816, 2764, 1651, 1633, 1498, 1429, 1256, 1026, 1000.

4. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] focus.de, „www.focus.de“, 19 11 2015. [Online]. Available: http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/krebs/news/welt-krebs-bericht-2014-anzahl-der-krebs-erkrankungen-steigt-weltweit-rasant-an_id_3587653.html.
- [2] S. B. W. und W. C. P., „www.iarc.fr“, IARC, 28 1 2014. [Online]. Available: <http://whocp3.codemantra.com/Marketing.aspx?ID=WCR2014&ISBN=9789283204299&sts=b>. [Zugriff am 19 11 2015].
- [3] GLOBOCAN 12, „www.globocan.iarc.fr“, WHO, 2012. [Online]. Available: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. [Zugriff am 19 11 2015].
- [4] Statistik Austria, „www.statistik.at“, 19 11 2015. [Online]. Available: http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/krebs/news/welt-krebs-bericht-2014-anzahl-der-krebs-erkrankungen-steigt-weltweit-rasant-an_id_3587653.html.
- [5] American Cancer Society, „http://www.cancer.org“, American Cancer Society, 6 12 2014. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002048-pdf.pdf>. [Zugriff am 19 11 2015].
- [6] G. Kojda, M. Behne, D. Hafner und M. Wilhelm, in *Pharmakologie/Toxikologie, systematisch*, UNI-MED Verlag AG, 2002, pp. 764-797.
- [7] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. Kroemer, P. Ruth und M. Schäfer-Korting, „Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie“, in *Mutschler arzneimittelwirkungen*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008, pp. 907-949.
- [8] WHO, „http://www.who.int“, The World Health Organization, 2 2015. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. [Zugriff am 20 11 2015].
- [9] H. Marquardt und S. G. Schäfer, „Chemische Kanzerogene: Struktur und Funktion“, in *Lehrbuch der Toxikologie*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2004, pp. 162-171.
- [10] W. Forth, D. Henschler und R. Rummel, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Berlin, Spektrum Akademischen Verlag, 1996.
- [11] V. T. DeVita und E. Chu, „A History of Cancer Chemotherapy“, *Cancer Research*, Bd. 68, pp. 8643-8653, 2008.
- [12] „www.focus.de/“, 02 03 2012. [Online]. Available: http://www.focus.de/kultur/buecher/literatur-pulitzer-gekroentes-sachbuch-ueber-krebs_aid_719975.html. [Zugriff am 20 09 2014].
- [13] „www.de.wikipedia.org“, Wikipedia, 1 11 2015. [Online]. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/%C3%9Cberlebensrate>. [Zugriff am 20 11 2015].
- [14] C. Bouchardy, J. M. Lutz und C. Kühni, „Daten und Methoden“, *Krebs in der Schweiz*, Bd. 14, Nr. Bundesamt für Statistik (BFS), p. 15, 2011.
- [15] DocCheck, „DocCheck Flexikon“, DocCheck Medical Services GmbH, 19 06 2015. [Online]. Available: <http://flexikon.doccheck.com/de/5-Jahres-%C3%9Cberlebensrate>. [Zugriff am 20 11 2015].
- [16] H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein und M. Wehling, „Teil 3, Zytostatika“, in *Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2010, p. 455.
- [17] Auterhoff, Knabe und Höltje, in *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1991, p. 838.
- [18] T. Carell, „www.online-media.uni-marburg.de“, uni-marburg, 05 11 2010. [Online]. Available: <http://online-media.uni-marburg.de/chemie/bioorganic/vorlesung1/kapitel5.html>. [Zugriff am 30 09 2014].
- [19] A. Kruger und L. Wojnowski, „Kardiotoxizität von Anthrazyklinen – ein ungelöstes Problem“, *Deutsches Ärzteblatt*, p. A2393, 15 09 2006.
- [20] J. Ruzicka, „Azanaphthochinone als Zytostatika“, in *Dissertation*, Wien, Uni Wien, 2001.
- [21] A. p. Karcho und E. Menta, „Antitumor aza-anthrapyrazoles“, *Drug of the Future*, Bd. 22, Nr. 1997, p. 641, 1997.
- [22] pharmazeutische-zeitung.de, „www.pharmazeutische-zeitung.de/“, 2014, [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=46916&cId=44751>. [Zugriff am 14 11 2014].

- [23] W. Eribulin, „wikipedia.org“, wikipedia.org, 07 09 2015. [Online]. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/Eribulin>. [Zugriff am 10 12 2015].
- [24] E. Pharmazeutische Zeitung, „www.pharmazeutische-zeitung.de“, 25 06 2015. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=38046#>. [Zugriff am 10 12 2015].
- [25] W. Cabazitaxel, „Wikipedia“, Wikipedia, 24 10 2015. [Online]. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/Cabazitaxel>. [Zugriff am 10 12 2015].
- [26] C. Pharmawiki, „www.pharmawiki.ch“, PharmaWiki, 20 05 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Cabazitaxel>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [27] pharmawiki, „http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=PharmaWiki“, PharmaWiki GmbH, 18 11 2015. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=PharmaWiki>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [28] pharmazeutische-zeitung, „www.pharmazeutische-zeitung.de“, Pharmazeutische Zeitung online, [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2669>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [29] P. Wu, T. E. Nielsen und M. H. Clausen, „FAD-approved small-molecule kinase inhibitors“, *Trend in Pharmacological Sciences*, Bd. 36, pp. 422-439, 2015 July.
- [30] Pharmawiki Trastuzumab-Emtansin, „www.pharmawiki.ch“, PharmaWiki GmbH, 05 06 2013. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Trastuzumab-Emtansin>. [Zugriff am 9 12 2015].
- [31] PharmaWiki Pertuzumab, „www.pharmawiki.ch“, PharmaWiki GmbH, 03 09 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Pertuzumab>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [32] Pharmawiki Ramucirumab, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 5 11 2015. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ramucirumab>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [33] Pharmawiki Cetuximab, „www.pharmawiki.ch“, PharmaWiki GmbH, 14 06 2012. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Cetuximab>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [34] PharmaWiki Obinutuzumab, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 18 06 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Obinutuzumab>. [Zugriff am 10 12 2015].
- [35] Pharmawiki Radium-223, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 06 09 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Radium-223>. [Zugriff am 10 12 2015].
- [36] Pharmawiki Letrozol, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 13 08 2015. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Letrozol>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [37] Pharmawiki Histrelin, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 19 07 2013. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Histrelin>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [38] Pharmawiki Exemestan, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 16 07 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Exemestan>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [39] Pharm.Zeitung Abarelix, „www.pharmazeutische-zeitung.de“, Pharmazeutische Zeitung Online, 23 10 2015. [Online]. Available: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=4760#>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [40] Pharmawiki Degarelix, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 23 07 2013. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Degarelix>. [Zugriff am 10 12 2015].
- [41] Pharmawiki Enzalutamid, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 15 12 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Enzalutamid>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [42] Pharmawiki Aldesleukin, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 12 06 2012. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Aldesleukin>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [43] Pharmawiki Olaparib, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 13 10 2015. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Olaparib>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [44] P. Tasonermin, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 16 1 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Tasonermin>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [45] Pharmawiki Temozolomid, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 16 01 2014. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Temozolomid>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [46] Pharmawiki Vismodegib, „www.pharmawiki.ch“, Pharmawiki GmbH, 02 07 2015. [Online]. Available: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Vismodegib>. [Zugriff am 11 12 2015].
- [47] G. Gastl, „www.krebsimfokus.at“, OeGHO, 2015. [Online]. Available: www.krebsimfokus.at/fokus-themen/personalisierte-krebsmedizin.html. [Zugriff am 11 10 2015].

- [48] R. Weiss, „The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?“, *Seminars in oncology*, Bd. 19(6), pp. 670-86, 1992 Dec.
- [49] A. P. Krapcho, C. E. Gallagher, A. Hammach, M. P. Hacker, E. Menta, A. Oliva, R. Di Domenico, G. Da Re, A. Lotto und S. Spinelli, „Synthesis of hydroxy-substituted aza-analogues of antitumor anthrapyrazoles“, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, Bd. 35, p. 895, 1998.
- [50] M. Labelle, J. P. Falguyret, D. Riendeau und J. Rokach, „Synthesis of 2 analogs of arachidonic acid and their reaction with 12-lipoxygenase“, *Tetrahedron*, Bd. 46, pp. 6301-6310, 1990.
- [51] C. J. Collins, M. Hanack, H. Stutz und G. Auchter, *J. Org. Chem.*, Bd. 48, pp. 5260-5268, 1983.
- [52] O. Mitsunobu, M. Wada und T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.*, Bd. 94 (2), pp. 679-680, 1972.
- [53] S. E. Sen und S. L. Roach, *Synthesis, Short Papers*, pp. 756-758, 1995.
- [54] J. O. Osby, M. G. Martin und B. Ganem, *Tetrahedron Letters*, Bd. 25, pp. 2093-2096, 1984.
- [55] N. Konuzi, M. Vaultier und M. Carrie, *Bull. Chem. Soc. Fr.*, pp. 815-819, 1985.
- [56] J.-P. Wu, *J. Med. Chem*, Bd. 47, p. 5356, 2004.
- [57] Y. B. Lee und J. E. Folk, *Bioorg. Med. Chem.*, Bd. 6, pp. 253-270, 1998.
- [58] F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.*, Bd. Part I., pp. 877-882, 1950.
- [59] R. E. Doolittle, *J. Org. Chem.*, Bd. 58, p. 5063, 1993.
- [60] Y. Morimoto, *Tetrahedron*, Bd. 54, pp. 12197-12214, 1998.
- [61] B. K. Eya und O. Toshikazu, *Tetrahedron*, Bd. 46, pp. 2685-2706, 1990.
- [62] Z. Boulos und G. Lyne, *J. Med. Chem.*, Bd. 40, p. 2883, 1997.
- [63] T. Mutsuo und N. Makoto, *J. Org. Chem.*, Bd. 22, p. 7008, 2001.
- [64] H. Gilman und L. Fullhart, *J. Am. Chem. Soc.*, p. 1585, Sept. 1945.
- [65] T. P. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.*, Bd. Vol. 69, p. 1176, 1947.
- [66] R. Peck, A. P. O'Connell und H. Creech, „Mixed Bifunctionality, Antitumor Properties of 2-Chloroethyl Sulfide Derivatives of Polynuclear Aromatic Hydrocarbons“, Nr. January 1967, p. 37, August 1966.
- [67] B. Grant und V. E. Kinsey, *J. Am. Chem. Soc.*, Bd. 68, p. 2075, 1946.
- [68] J. M. Desper und S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, Bd. 113, p. 8670, 1991.
- [69] R. Clinton und U. J. Salvador, *J. Am. Chem. Soc.*, Bd. 70, p. 950, 1948.
- [70] M. Ohno und M. Miyamoto, *J. Med. Chem.*, Bd. 48, Nr. , J. Med. Chem. , , p. 5279, 2005.
- [71] A. Marques, *J. org. Chem.*, Bd. 66, pp. 7588-7595, 2001.
- [72] E. Baciocchi und M. F. Gerini, *J. Org. Chem.*, Bd. 69, p. 3586, 2004.
- [73] E. Baciocchi, O. Lanzalunga und F. Narconi, *Tetrahedron Letters*, Bd. 35, pp. 9771-74, 1994.
- [74] M. Kuschel, „Diplomarbeit“, Universität Wien, Wien, 2002.
- [75] M. Kiuchi und et al, *J. Med. Chem*, Bd. 43, pp. 2946-61, 2000.
- [76] K. Naka, A. Sadowink und S. L. Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, Bd. 115, pp. 2278-86, 1993.
- [77] S. Kang, und T. H. Witherup, *J. Org. Chem.*, Bd. 42, Nr. , Vol., No. 23, , p. 3769, 1977.
- [78] *Helvetica Chimieca*, Bd. 63, p. 2431, 1980.
- [79] A. P. Krapcho, C. E. Gallagher, A. Hammach und M. Ell, *J. Heterocyclic Chem.*, Bd. 27, p. 34, 1997.
- [80] J. Ruzicka, „Dissertation“, Wien, Universität Wien, 2001, p. 30.
- [81] R. D. Smith und H. D. Simmons, *Org. Synth.*, Bd. 5, p. 855, 1973.
- [82] „PCT Int. Appl. WO/10245(C1.C07D471/06), 20. Mar. 1997.IT Appl. 95/Mi 1904, 13. Sep.1995;35 S“.
- [83] U. Groth und W. Halbrodt, *Leibigs, Ann. Chem.*, Nr. t, Leibigs, Ann. Chem. 1994, 885, p. 885, 1994.
- [84] D. R. Artis und J. Cho, *J. Org. Chem.*, Bd. 59, p. 2456, 1994.
- [85] J. A. Zablocki und J. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.*, Bd. 30, p. 829, 1987.
- [86] C. F. H. Allen, F. W. Spangler und E. R. Webster, *Org. Synthese*, Bd. 30, pp. 38-40, 1950.
- [87] M. Saulnier und G. W. Gribble, *Eur. J. Org. Chem.*, Bd. 48, p. 2690, 1983.
- [88] D. Mal, B. Seanpati und P. Pahari, *Synlett.*, Bd. 6, p. 994, 2005.
- [89] D. Mal, B. K. Senapati und P. C. Pahari, *Tetrahedron*, Bd. 63, p. 3768, 2007.

- [90] P. H. Bernardo, C. L. Chai, Le Guen und G. D. Smit, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Bd. 17, p. 82, 2007.
- [91] P. H. Bernardo, C. L. L. Chai, G. A. Heath, P. J. Mahon, G. D. Smith, P. Waring und B. A. Wilkes, *J. Med. Chem.*, Bd. 47, p. 4958, 2004.
- [92] T. J. Monks, R. P. Hanzlik, G. M. Cohen, D. Ross und D. G. Graham, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Bd. 2, p. 112, 1992.
- [93] B. Halliwell und J. M. C. Gutteridge, *Oxford University Press*, Bd. 3rd ed, p. 715, 1999.
- [94] D. M. Ketcha und G. W. Gribble, *J. Org. Chem.*, Bd. 50, Nr. , p. 5451, 1985.
- [95] S. Kano und E. Sugino, *J. Org. Chem.*, Bd. 46, p. 3856, 1981.
- [96] S. Leber, Dissertation, 40: Universität Wien, 2007.
- [97] H. Spreitzer und et al, *Heterocycles*, Bd. 54, p. 111, 2001.
- [98] C. F. H. Allen, E. R. Webster und F. W. Spanglerv, *Org. Synthese*, Bd. 30, pp. 38-40, 1950.
- [99] E. Wulz, in *Dissertation*, Wien, Universität Wien, 2004, p. 41.
- [100] D. E. Rudisill und J. K. Stille, *J. Org. Chem.*, Bd. 54, p. 5856, 1989.
- [101] D. D. Dhanak, C. B. Reese, S. Romana und G. Zappia, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, Bd. 12, pp. 903-904, 1986.
- [102] A. Cerri, N. Almirante, P. Barassi, A. Benicchio, G. Fedrizzi, P. Ferrari, R. Micheletti, L. Quadri, L. Quadri, E. Ragg, R. Rossi, M. Santagostino, A. Schiavone, F. Serra, M. P. Zappavigna und P. Melloni, *J. Med. Chem.*, Bd. 43, pp. 2332-49, 2000.
- [103] S. Leber, „Dissertation,“ Wien, Universität Wien, 2007, p. 48.
- [104] R. Barret und M. Daudon, *Tetrahedron Letters*, Bd. 31, p. 4871, 1990.
- [105] S. S. Ifitikhar und F. Johnson, *Journal of Medicinal Chemistry*, Bd. 29, p. 1329, 1986.
- [106] M. V. Stasevych, Y. M. Plotnikov, M. O. Platanov, S. I. Sabat, R. Y. Musyanovych und P. V. Novikov, *Heteroat. Chem.*, Bd. 16, pp. 205-2011, 2005.
- [107] M. Aguilar-Martinez, G. Cuevas, M. Jimenez-Estrada, und I. Gonzalez, *J. Org. Chem.*, Bd. 64, pp. 3684-94, 1999.
- [108] C.-K. Ryn, I.-K. Lee, S.-H. Jung, H.-J. Kim und J.-A. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Bd. 9, pp. 2469-72, 1999.
- [109] H. Knoelker und N. Sullivan, *Tetrahedron*, Bd. 50, p. 10893, 1994.
- [110] Y.-L. Luo, T.-C. Chou und C. C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.*, Bd. 33, pp. 113-17, 1996.
- [111] S. Bittner, P. Krief und T. Massil, *Synthesis*, Bd. 3, pp. 215-16, 1991.
- [112] J. Miguel del Corral, M. A. Castro, M. Gordaliza, M. L. Martin, A. M. Gamito, C. Cuevas und A. S. Feliciano, *Bioorg. Med. Chem.*, Bd. 14, pp. 2816-27, 2006.
- [113] B. Aekermark, J. Oslob und U. Heuschert, *Tetrahedron Letters*, Bd. 36, pp. 1325-6, 1995.
- [114] H. Hagelin, J. Oslob und B. Äkermark, *Chem. Eur. J.*, Bd. 5, pp. 2413-16, 1999.
- [115] V. Sridharan, A. Matin und J. C. Mendez, *Synlett*, Bd. 15, pp. 2375-2378, 2006.
- [116] R. Tuhmmel, S. Chirayil, C. Hery, J.-L. Lim und T.-L. Wang, *J. Org. Chem.*, Bd. 58, p. 1666, 1993.
- [117] A. Ifitikhar, F. Johnson und A. P. Grollman, *J. Med. Chem.*, Bd. 29, Nr. ; , (8), pp. 1329-1340, 1986.
- [118] H. Knafl, „Dissertation,“ Wien, Universität Wien, 2003.
- [119] C.-K. Ryu, K.-H. Shin, J.-. H. Seo und H.-J. Kim, *Eur. J. Med. Chem.*, Bd. 37, pp. 77-82, 2002.
- [120] Z. Liu und R. c. Larock, *Tetrahedron*, Bd. 63, pp. 347-355, 2007.
- [121] H. Furukawa, C. Ito, T.-S. Wu und M. Yogo, *Chem. Pharm. Bull.*, Bd. 34, pp. 2772-75, 1986.
- [122] M. Yamamoto und S. Matsubara, *Chem. Lett.*, Bd. 36, pp. 172-3, 2007.
- [123] R. A. Taipa, L. Cantuarias, M. Cuellar und J. Villena, *Braz. Chem. Soc.*, Bd. 20, Nr. ; , 20,, p. 999, 2009.
- [124] K. Podemska, R. Podsiadly, A. M. Szymczak, E. Chertzscijanska und J. Sokolowska, „Diazobenzo [a] fluorene derivatives as visible photosensitizers for cationic polymerization,“ *Dyes and Pigments*, Bd. 95, p. 74, 2012.
- [125] K. Podemska, R. Podsiadly, A. M. Szymczak, E. Chertzscijanska und J. Sokolowska, „Diazobenzo [a] fluorene derivatives as visible photosensitizers for free radical polymerization,“ *Dyes and Pigments*, Bd. 94, p. 113, 2012.

- [126] A. M. Mijalli, S. Sarshar und C. Zahng, *US. US5723451 A 19980303*, 1998.
- [127] O. Boucherin-Falson,, . S. Desquand-Billiald,, A. Favrou, M. Finet, , O. Tembo und J.-L. Torregrosa, *Yannic--Art PCT Int. Appl. 1997, WO 9721709 A 19970619*.
- [128] A. M. Mijalli, S. Sarshar und C. Zahng,, *PCT Int. Appl. 1997 WO9705871 A1 19970220*.
- [129] J. Puetter, *Zeitschr. F. Phys. Chem.*, Bd. 332, p. 1, 1963.
- [130] Y.-S. Kim, S.-Y. Park, L. Myung-Eun und D. Schollmeyer, *Bioorg. Med. Chem.*, Bd. 11, p. 1829, 2003.
- [131] L.-N. Xu, G.-Z. Liang, J. Wang und P. Zhou, *J. Mol. Graph. Modl*, Bd. 26, p. 1252, 2008.
- [132] R. D. Hofheinz, . C. Porta, G. Hartung, . A. Santoro,, . A. R. Hanauske,, . K. Kutz, A. Stern, P. Barbieri, . E. Verdi und R. Hehlmann, „BBR 3438, a novel 9-aza-anthrapyrazole, in patients with advanced gastric cancer: a phase II study group trial of the Central European Society of Anticancer-Drug Research (CESAR).“, *Invest. New Drugs*, Bd. 23, p. 363, 2005.
- [133] EMA, */CHMP/102366/2012*.
- [134] P. Truitt, . J. E. Cooper und . F. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, Bd. 79, p. 5708, 1957.
- [135] B. Prescott, *J. Med. Chem.*, Bd. 12, pp. 181-182, 1969.
- [136] W. L. Mosby und R. J. Boyle, *J. Org. Chem.*, Bd. 24, p. 374, 1959.
- [137] A. Yanni, Z. H. Khalil und . A. A. Timmawy, „Synthesis of some new sulfonamide derivatives of 7-chloroquinoline-5,8-dione and pyridocarbazolediones“, *czech. Chem. Commun.*, Bd. 56, pp. 1489-1494, 1991.
- [138] K. El-Shafei, . A. Sultan und G. Vemin, „, A Convenient Synthesis of Polyfused Heterocyclic Systems from Heterocyclic Amines and 2,3-Dichloronaphthoquinone Using Phase Transfer Catalysis“, *Heterocycles*, Bd. 19, pp. 333-338, 1982.
- [139] H.-J. Lee und J. S. Kim , „Synthesis and cytotoxicity evaluation of substituted pyridazino[4,5-b]phenazine -5,12-diones and tri/tetra-azabenzofluorene-5,6-diones“, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Bd. 42, p. 168, 2007.

5. ANHANG

5.1. Abkürzungen

1.	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	Dimethylamin
2.	μM	Mikrometer
3.	5-FU	5-Fluoruracil
4.	Abb.	Abbildung
5.	Abs.	Absolut
6.	ADP	Adenosindiphosphat
7.	AlCl_3	Aluminiumchlorid
8.	Alox	Aluminiumoxid
9.	ASC	American Cancer Society
10.	BRCA	Breast Cancer
11.	BRM	Biological Response Modifier
12.	BTEACI	Benzyltriethylammoniumchlorid
13.	BTFAIB	[Bis-(trifluoracetoxy)-iod-]benzol
14.	BTPPNiCl	Bis(triphenylphosphin)-nickel(II)chlorid
15.	C^{13} -NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy to Carbon
16.	CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
17.	CCNSC	Cancer Chemotherapy National Service Center
18.	Cdk	cyclin-dependent kinases
19.	CeCl_3	Certrichlorid
20.	CH_2Cl_2	Dichlormethan
21.	CH_2N_2	Diazomethan
22.	CH_3CN	Acetonitril
23.	CH_3COOH	Essigsäure
24.	CH_3NH_2	Methylamin
25.	Cm	Centimeter
26.	CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
27.	CML	Chronischer myeloblastischen Leukämie
28.	C-MOMP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison
29.	CNS	Central Nervous System

30.	CO ₂	Kohlenstoffdioxid
31.	conc.	Konzentriert
32.	COSY	Correlated Spectroscopy
33.	CRT	Conformal Radiation Therapy
34.	CT	Computer Tomographie
35.	Cu(OAc) ₂	Kupferacetat
36.	D	Duplett
37.	DBPO	Dibenzoylperoxid
38.	DC	Dünnschichtchromatographie
39.	DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
40.	DIPA	Diisopropylamin
41.	DMA	Diemthylamin
42.	DMF	Dimethylformamid
43.	DMSO	Dimethylsulfoxid
44.	DNA	deoxyribonucleic acid
45.	E	entgegengesetzt (trans)
46.	EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration
47.	EtOAc	Ethylacetat
48.	EtOH	Ethylalkohol
49.	F ₂₀ TPPFe	(5, 10, 15, 20- Tetrakis-(pentafluorphenyl)-porphyrin Eisen(III)-Chlorid
50.	FACS	Fluorescence-aktivated Cell sorting
51.	FDA	Food and Drug Administration, USA
52.	G	Gram
53.	GK	Grundkörper
54.	H ₂ O	Wasser
55.	H ₂ O ₂	Wasserperoxid
56.	H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
57.	HCG	Human chorionic gonadotropin
58.	HCl	Salzsäure
59.	HER1	Human epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor
60.	HIV	Humane Immundefizienz-Virus
61.	HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
62.	HMDSiLi	Hexamethyldisilazan-Lithium

63.	H-NMR Hydrogen	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy to
64.	HNO ₃	Salpetersäure
65.	HPV	Papillomviren
66.	HRMS	High resolution MS
67.	HSQC	heteronuclear single quantum coherence
68.	Hz	Hertz
69.	IARC	Intertaional Agency for Research on Canser
70.	IORT	Intraoperative Sradiation therapy
71.	IR	Infrarotspektroskopie
72.	J	Kopplungskonstante
73.	K	Kette
74.	K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
75.	KB/HeLa	Cervical Carcinoma
76.	KBr	Kaliumbromid
77.	KG	Kieselgel
78.	KOH	Kamiumhydroxid
79.	KW	Kohlemwasserstoff
80.	LDA	Lithiumdiisopropylamid
81.	LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
82.	LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid (LAH)
83.	LM	Lösungsmittel
84.	L-PAM	L-Phenylalanin Lost
85.	Lsg.	Lösung
86.	M	Mol, Molar
87.	m	Multiplett
88.	m/e	Masse/Ladung
89.	M ⁺	Molekülionenpeak
90.	MeOH	Methanol
91.	MeSO ₂ Cl	Methansulfonsäurechlorid
92.	Mg	Milligramm
93.	Mg-EtBr	Magnesiummethylbromid
94.	MgSO ₄	Magnesiumsulfat
95.	ml	Milliliter

96.	mmol	Millimol
97.	MOMP	Stickstoff-Lost, Vincristin, Methotrexat und Prednison
98.	MOPP	Stickstoff-Lost mit Vincristin und Prednison
99.	MRI	Magnetic resonance imaging
100.	MS	Massenspektrometrie
101.	MW	Mikrowelle
102.	n. Chr.	nach Christus
103.	N ₂	Stickstoff
104.	N ₂ H ₄	Hydrazin
105.	Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat
106.	Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
107.	NaBH ₄	Natriumborhydrid
108.	NaCl	Natriumchlorid
109.	NaH	Natriumhydrid
110.	NaN ₃	Natriumazid
111.	NaNH ₂	Natriumamid
112.	NaOH	Natriumhydroxid
113.	NBS	N-Bromsuccinimid
114.	n-BuLi	n-Butyllithium
115.	NH ₃	Ammoniak
116.	NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
117.	NHL	Non-Hodgkin- Lymphome
118.	nm	Nanometer
119.	NOESY	nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
120.	NSCLC	Non-small Cell Lung Carcinoma
121.	PARP	Poly ADP-Ribose Polymerase
122.	Pd(OAc) ₂	Palladium(II) acetat
123.	PET	Positronen-Emissions-Tomographie
124.	PhSO ₂ Cl	Benzolsulfonylchlorid
125.	Ppm	parts per million
126.	PPTS	Pyridin para-toluolsulfonat
127.	p-TSOH	Para-Toluolsulfonsäure
128.	R _f	Retardig-front od relate to front
129.	RKOp27	Colon Adenocarcinoma

130.	RNA	Ribonukleinsäure
131.	RPMI	Roswell Park Memorial Institute
132.	S	Singulett
133.	SKOV-3	Ovarian Carcinoma
134.	SOCl ₂	Thionylchlorid
135.	SVCP	Special Virus Cancer Program
136.	T	Triplett
137.	TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
138.	TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
139.	t-BDPSiCl	tert-Butylchlorodiphenylsilane
140.	TBHP	tetra-Butylhydroperoxid
141.	t-BuOH	tert-Butanol
142.	TEA	Triethylamin
143.	TFA	Triflouressigsäure
144.	THF	THF
145.	TPP	Triphenyl-phosphin
146.	USPHS	United States Public Health Service
147.	UV	UV-Strahlung
148.	v.Chr.	vor Christus
149.	VAMP	Vincristine, Amethopterin, 6-Mercaptopurine, und Prednisone
150.	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
151.	WHO	World Health Organization
152.	Z	zusammengesetzt (cis)
153.	z. B.	zum Beispiel
154.	z. T.	zum Teil
155.	Zn	Zink

5.2. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Zellzyklus.....	8
Abbildung 2: Möglichkeiten einer kovalanten Bindung genotoxischer Stoffe an die DNA [10]	12
Abbildung 3: Die wichtigsten Fortschritte in der Geschichte der Chemotherapie [11]	24
Abbildung 4: Zellzyklus mit den Angriffs-bereichen der Zytostatika.....	41
Abbildung 5: Verhalten von Temozolomid bei physiolog. pH-Wert [7].....	43
Abbildung 6: Intrazelluläres Cisplatin Verhalten	44
Abbildung 7: Anthracyclin-Derivate.....	45
Abbildung 8: Pixantron-Dimaleat.....	46
Abbildung 9: Etoposid	47
Abbildung 10: Topotecan und Irinotecan	48
Abbildung 11: Methotrexat	49
Abbildung 12: Pemetrexed	49
Abbildung 13: Pentostatin	50
Abbildung 14: Capecitabin, Azacitidin und Decitabin.....	51
Abbildung 15: Kinasehemmer [29]	56
Abbildung 16: Letrozol, Exemestan und Formestan.....	58
Abbildung 17: Enzalutamid	59
Abbildung 18: Bortezomib	59
Abbildung 19: Lenalidomid	Abbildung 20: Anagrelid
Abbildung 21: Miltefosin.....	60
Abbildung 22: Olaparib	60
Abbildung 23: Vismodegib	61
Abbildung 24: Therapeutic targeting of Hallmarks of Canser	62
Abbildung 25: Synthese von 6	69
Abbildung 26: Synthese von 7	70
Abbildung 27: Synthese von 12	71
Abbildung 28: Synthese von 16 und 18	72

Abbildung 29: Synthese von 19	73
Abbildung 30: Oxidation von Sulfid zu Sulfoxid [72]	74
Abbildung 31: Synthese von 22	75
Abbildung 32: Synthese von 26	76
Abbildung 33: Synthese von 33	77
Abbildung 34: Synthese von 37	79
Abbildung 35: Synthese von 45	80
Abbildung 36: Synthese von 47 bis 57	83
Abbildung 37: Synthese von 60 und 61	86
Abbildung 38: Synthese von 62 und 64	88
Abbildung 39: Synthese von 69	101
Abbildung 40: Synthese von 74	102
Abbildung 41: Synthese von 81	104
Abbildung 42: NMR-Daten von 80	105
Abbildung 43: Synthese von 83a.....	106
Abbildung 44: Angriffsstelle für das Nukleophil bei Isochinolin-5,8-dion [105].....	107
Abbildung 45: Mechanismus für oxydative Cyclisierung von Benzo[b]carbazolchinon [109]	108
Abbildung 46: Synthese von 88	109
Abbildung 47: Synthese von 92 und 93	112
Abbildung 48: NMR-Daten von 93	112
Abbildung 49: MW-Versuche zur Cyclisierung von 86, 92 und 93.....	114
Abbildung 50: Synthese von 96	116
Abbildung 51: NMR-Daten von 101 und 102.....	117
Abbildung 52: Synthese von 101 und 102	119
Abbildung 53: Synthese von 103 bis 106.....	120
Abbildung 54: NMR-Daten von 103 und 105 mit entsprechen Isomere.....	121
Abbildung 55: NMR-Daten von 104	122

5.3. **Tabellerverzeichnis:**

Tabelle 1: Zytotoxische/ antiproliferative Aktivität von Zielverbindungen.....	89
Tabelle 2: Darstellung der DNA-Interkalation ausgewählter Verbindungen durch Verschiebung des am meisten blau-verschobenen Peaks.....	90
Tabelle 3: Zellzyklusarrestergebnisse für aziridine, 49, 53 und 57.....	90
Tabelle 4: Zytotoxische/ antiproliferative Aktivität von Zielverbindungen.....	110
Tabelle 5: Zytotoxische/ antiproliferative Aktivität von Zielverbindungen.....	123

5.4. Namensindex

- A**
- Aekermark 110
 Alfred Gilman 25
 Astley Cooper 17
- B**
- Baciocchi 74
 Barret^t 106
 Bernadino Ramazzini 15
 Bernhard Fischer 33
 Bilroth 18
 Boulos 72
 Brunner 30
- C**
- Celsus 3, 17
 Charles Heidelberger 27
 Charles Huggins 20, 24, 25
 Clinton 73
 Collins 68
- D**
- Desper 72
 DeVita 30, 31
 Doolittel 70
 Dowson 72
- E**
- Edwin Smith 2
 Elion 27
 El-shafei 118
 Eya 70
- F**
- Farber 26, 27
 Francis Crick 6
 Frei 31
 Furth 30
- G**
- Galen 3, 17
 Galileo 3
- George Clowes 23
 George Papanicolaou 16
 Gianni Bonadonna 33
 Gilman 72
 Giovanni Morgagni 3, 4
 Grant 72
 Gribble 99, 100, 101, 106, 107, 110, 115
 Gustaf Lindskog 25
- H**
- Hagelin 110
 Handley 18
 Harriet Kilde 26
 Harvey 3
 Heinle 26
 Hippokrates 2, 3, 4, 17
 Hitchings 27
 Hoffman 4
 Hungerford 34
- I**
- Iftikhar 107, 116
- J**
- James Watson 6
 Johannes Müller 5
 John Hill 11, 15
 John Hunter 3, 4, 17
 John Warren 17
- K**
- Kahn 30
 Karl Thiersch 5
 Katsusaburo Yamagiwa 11
 Ketcha 99, 100, 106, 110, 115
 Kim 117, 118
 Kiuchi 77
 Knoelker 107, 108
 Koichi Ichikawa 11
 Konuzi 68, 71, 75
 Krapcho 79
- L**
- Labelle 68

Lawrence Einhorn 33
Leber 100
Lee 69, 70
Lindskog 26
Louis Goodman 25
Luo 108

M

Miguel del Corral 108
Milton Winternitz 25
Min Chiu Li 28
Mitsunobu 68, 71, 75
Morimoto 70
Moxley 31
Murray Shear 24
Mutsou 72

N

Naka 77
Newton 3
Nowel 34

O

Ohno 73
Osby 68

P

Paul Carbone 33
Paul Ehrlich 22
Peck 72
Percival Pott 15
Peyton Rous 13
Prescott 116

R

Rudolf Virchow 3, 5
Ruzicka 80
Ryu 111

S

Saulnier 107
Saulnier 100, 101, 106
Sen 68
Skipper 30
Skippers 32
Sondheimer 70
Sridharan 110
Stahl 4
Stephen Paget 18

T

Thomas Beatson 20, 24
Truitt 116

U

Umberto Veronesi 33

W

Welch 26
Wilhelm Conrad Röntgen 21
William Steward Halsted 18
Wu 68, 75

Y

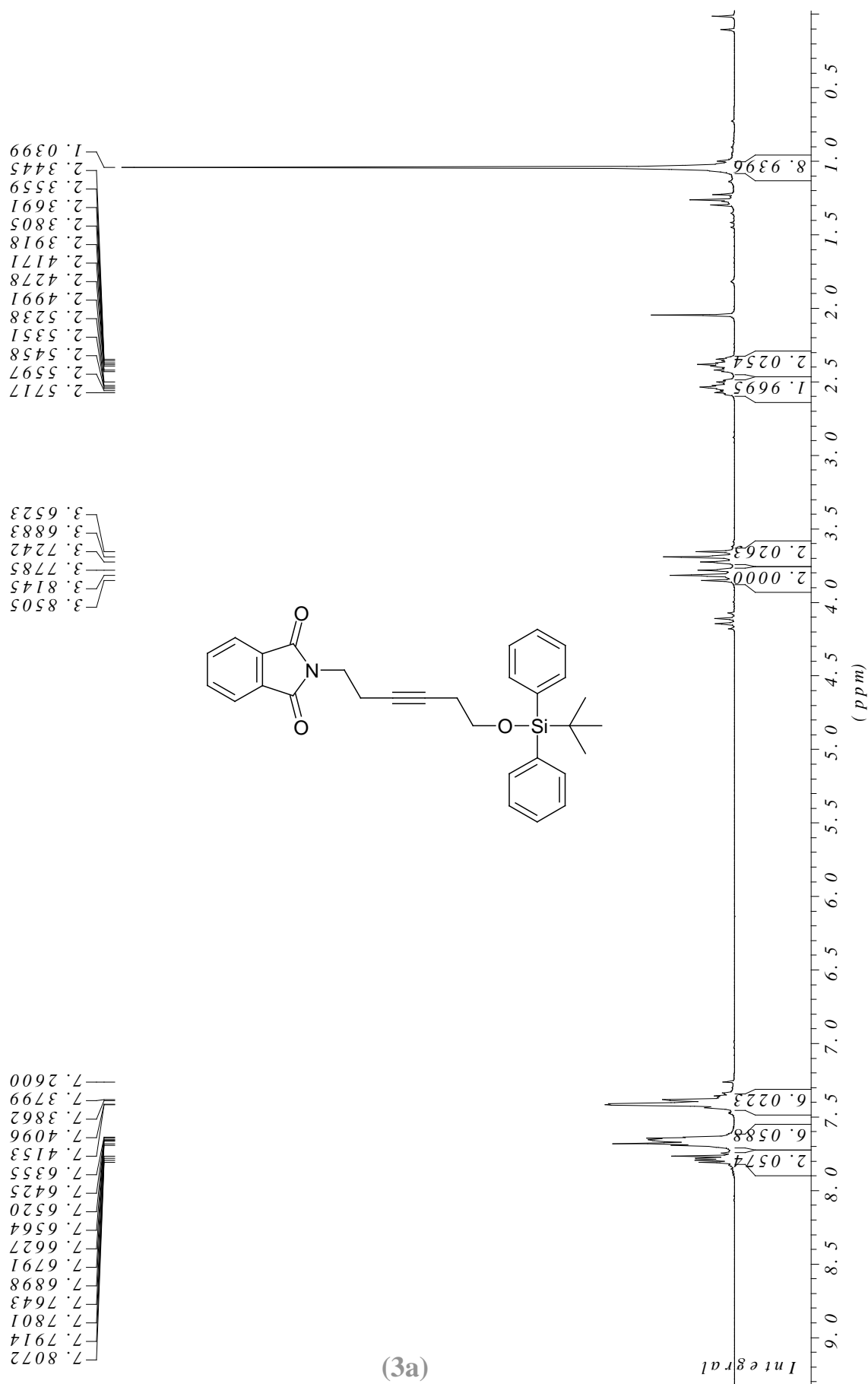
Yamamoto 113
Young 30

Z

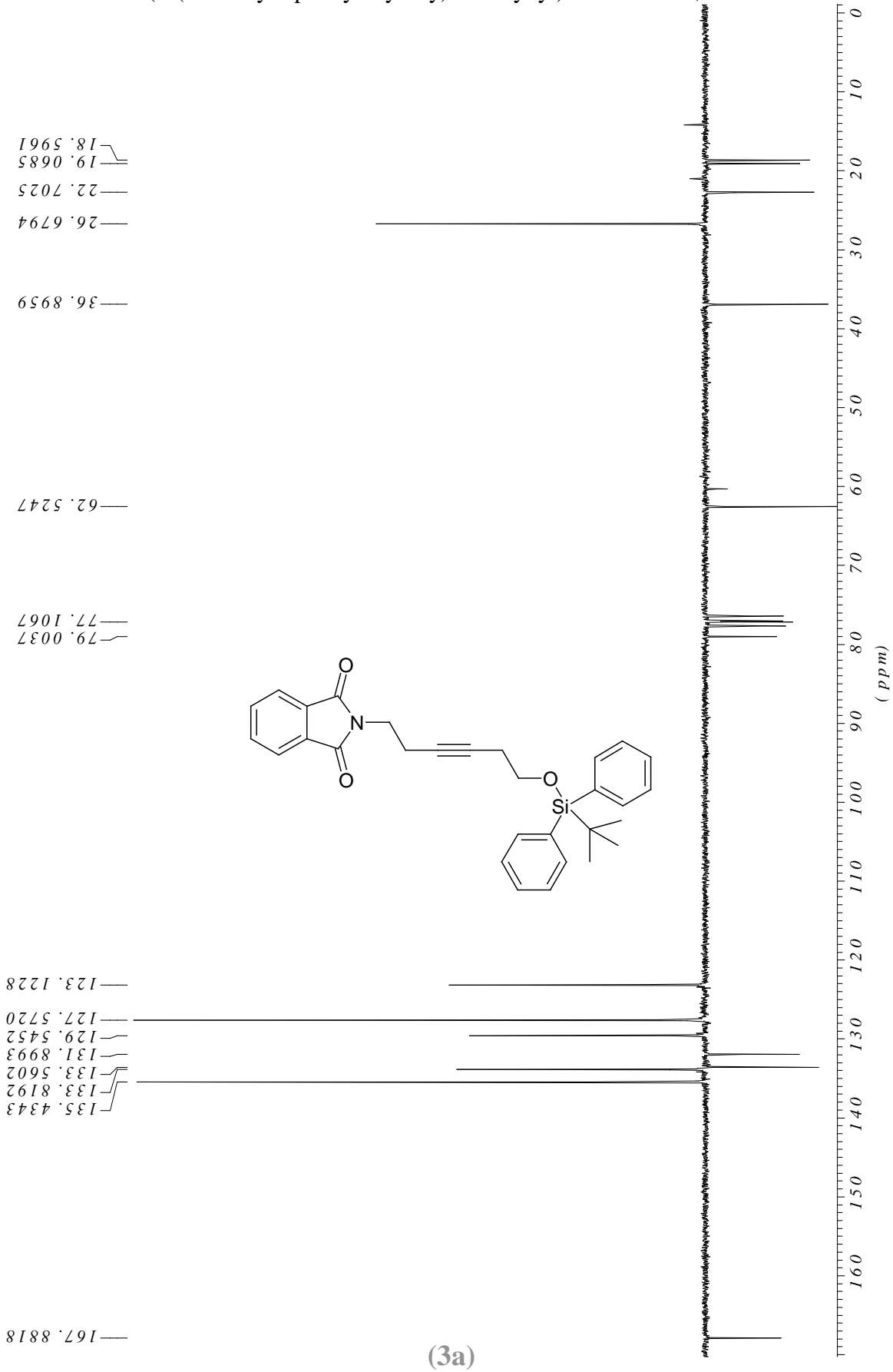
Zablocki 84

5.5. Spektren

2-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-ynyl)isoindoline-1,3-dione

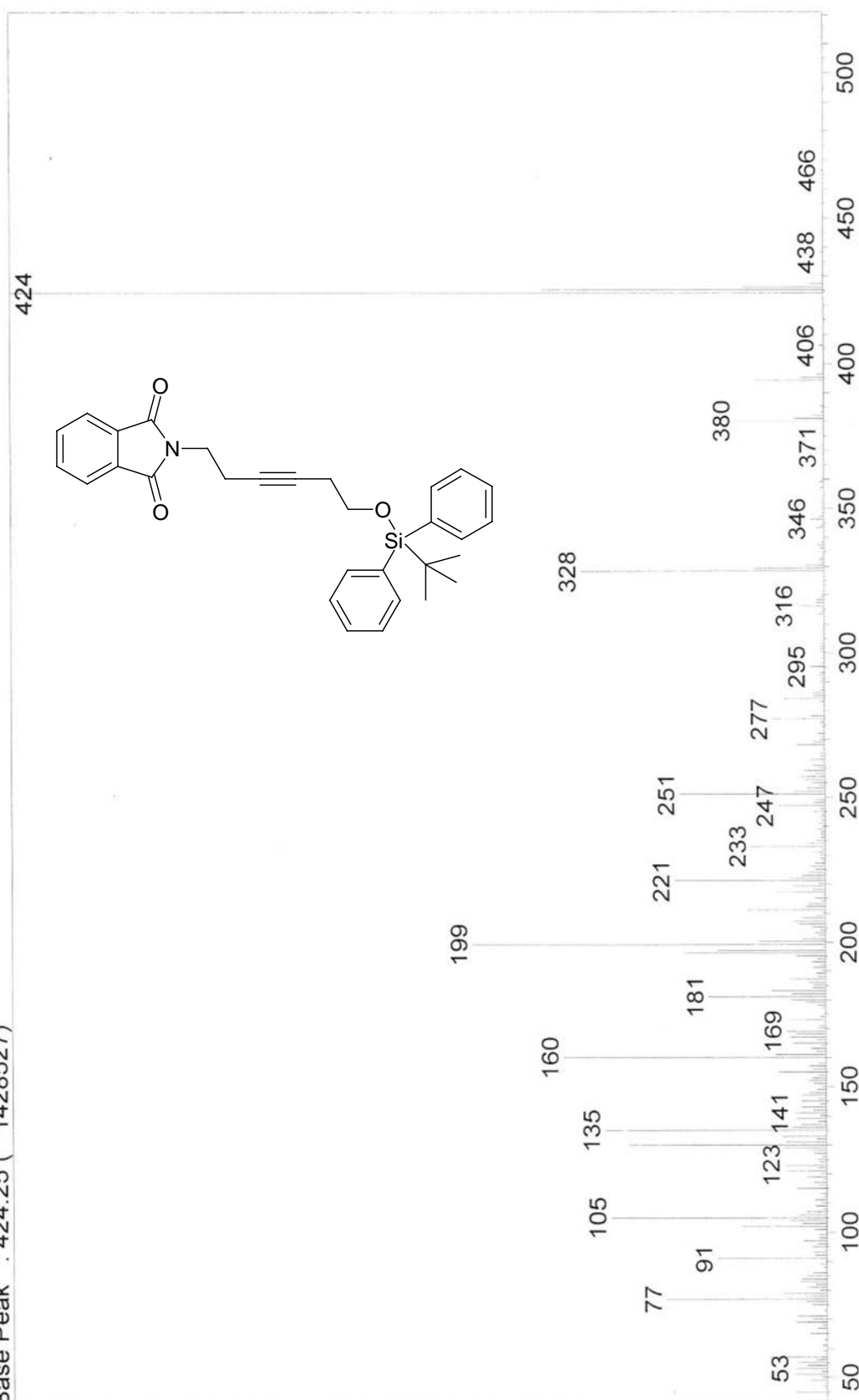


2-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-ynyl)isoindoline-1,3-dione



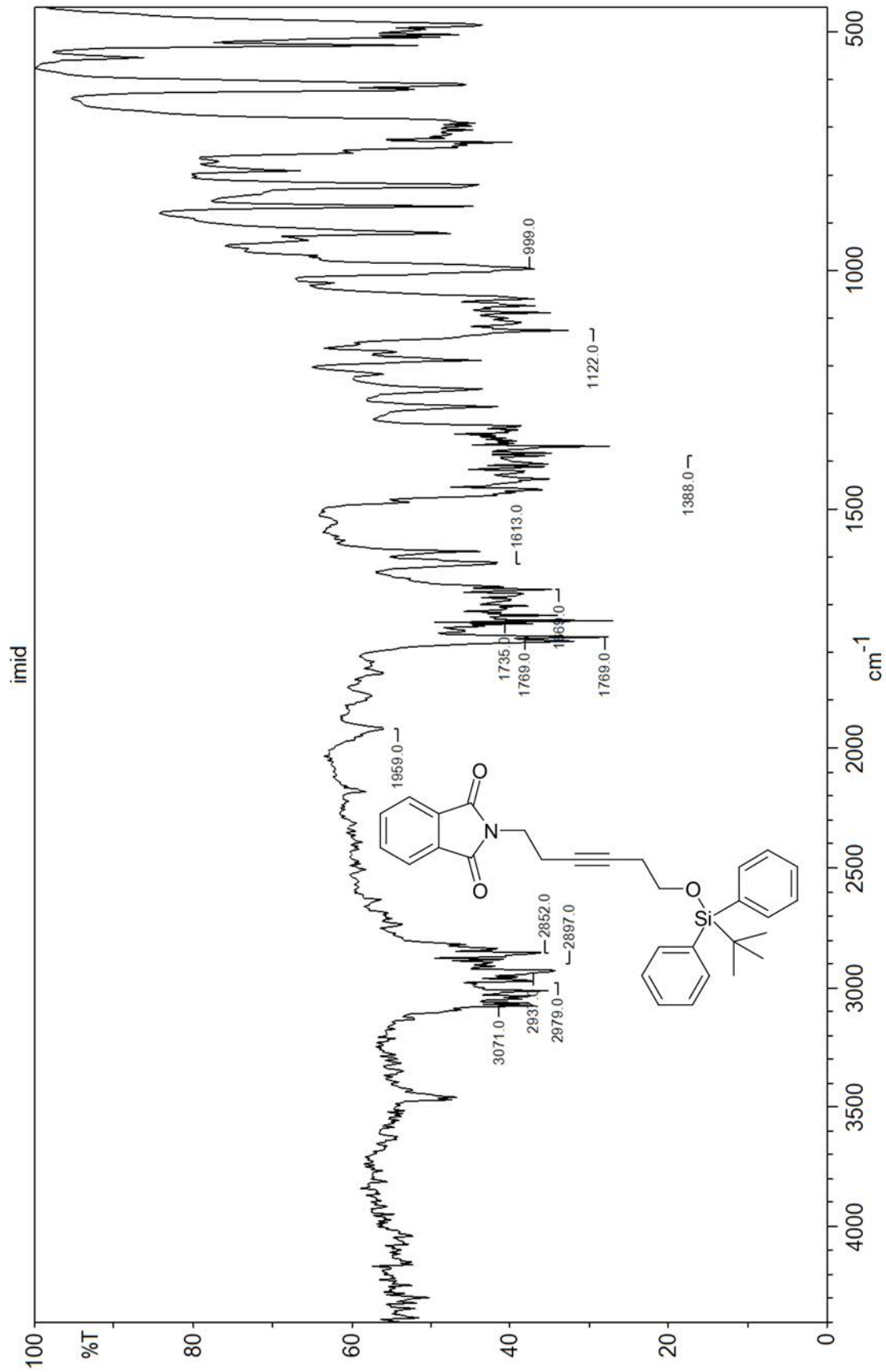
2-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-ynyl)isoindoline-1,3-dione

Scan # : (863 - 894) B.G. Scan # : (9 - 14)
Mass Peak # : 381 Ret. Time : (7.383 - 7.642)
Base Peak : 424.25 (1428527)



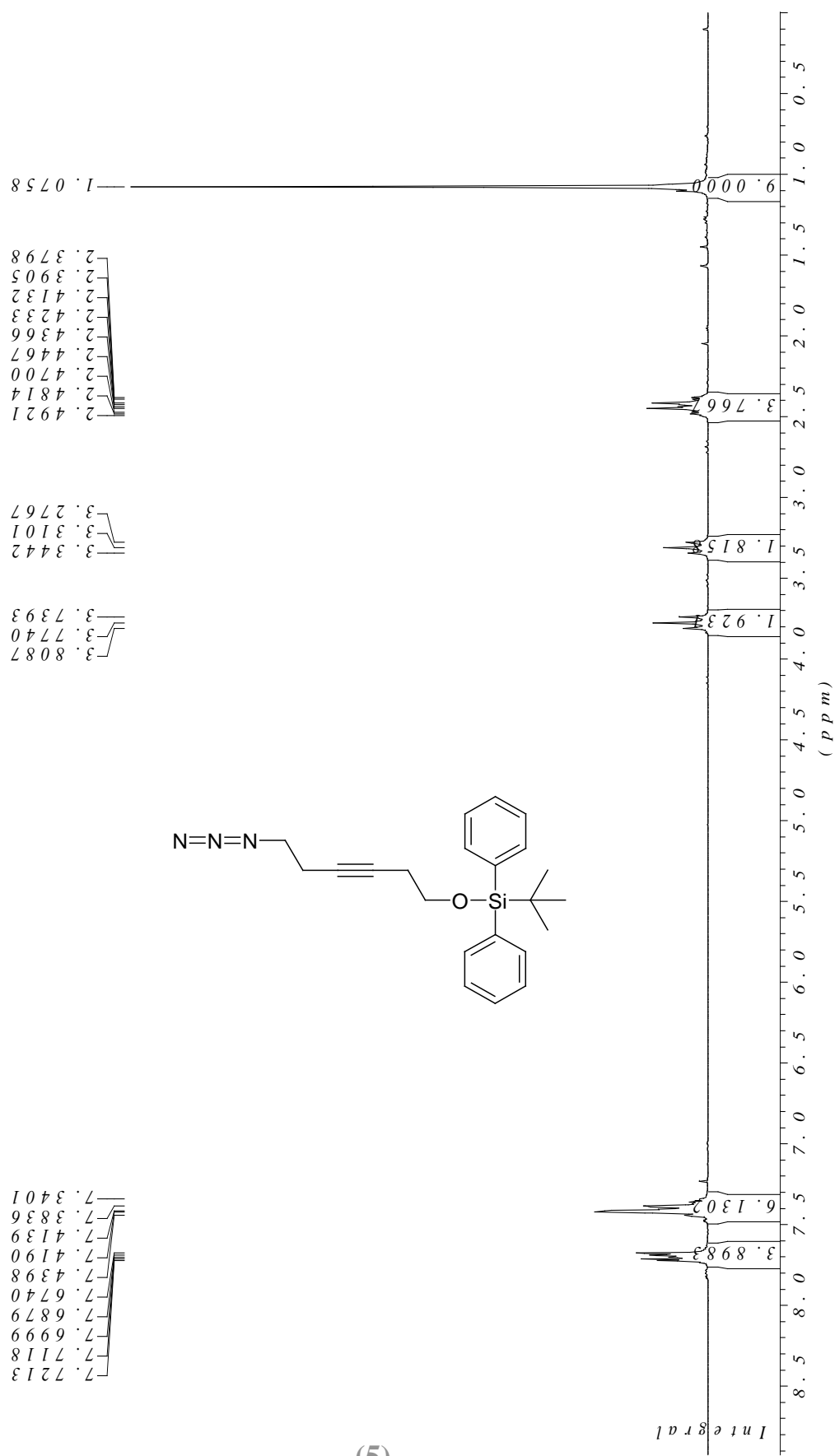
(3a)

2-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-ynyl)isoindoline-1,3-dione



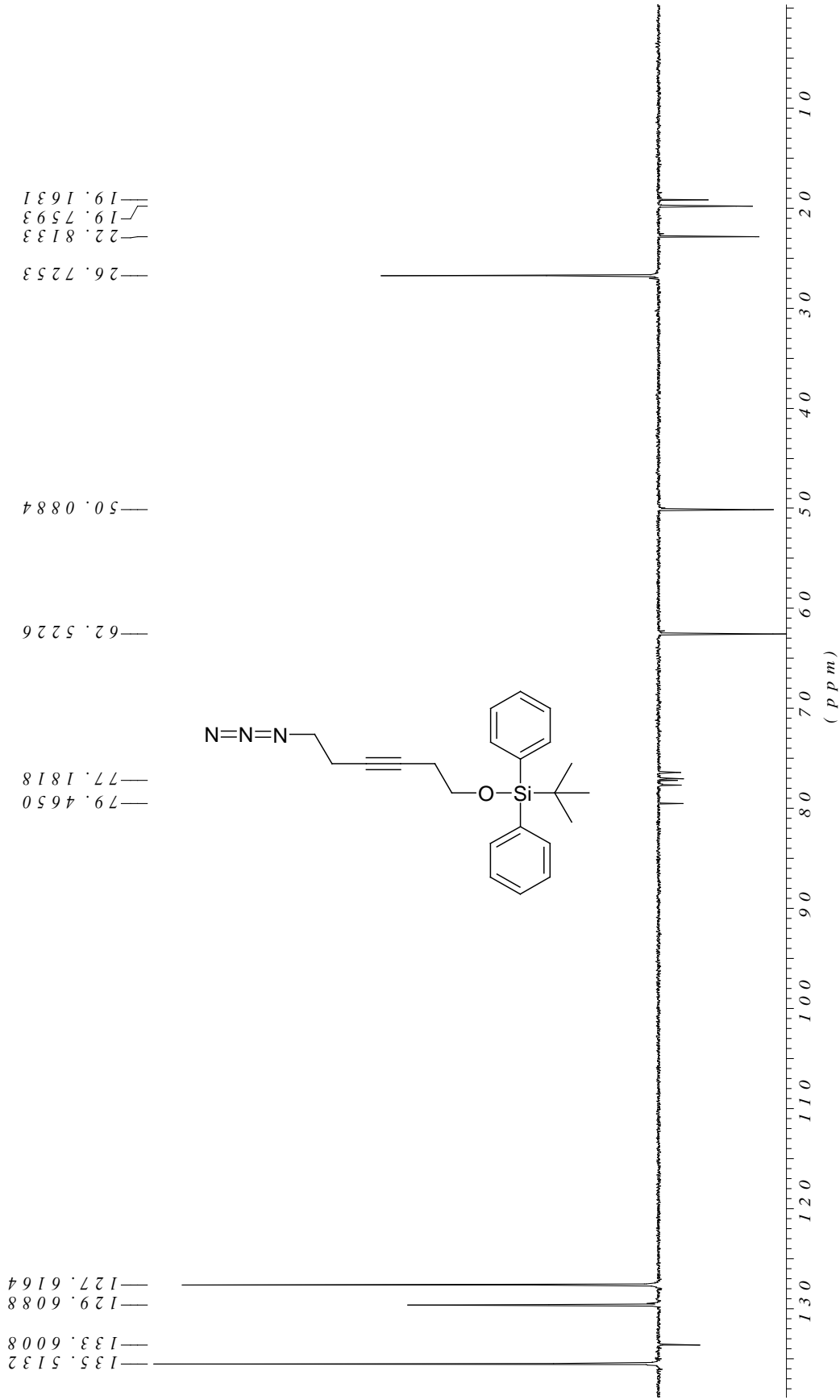
(3a)

(6-azidohex-3-ynoxy)(tert-butyl)diphenylsilane



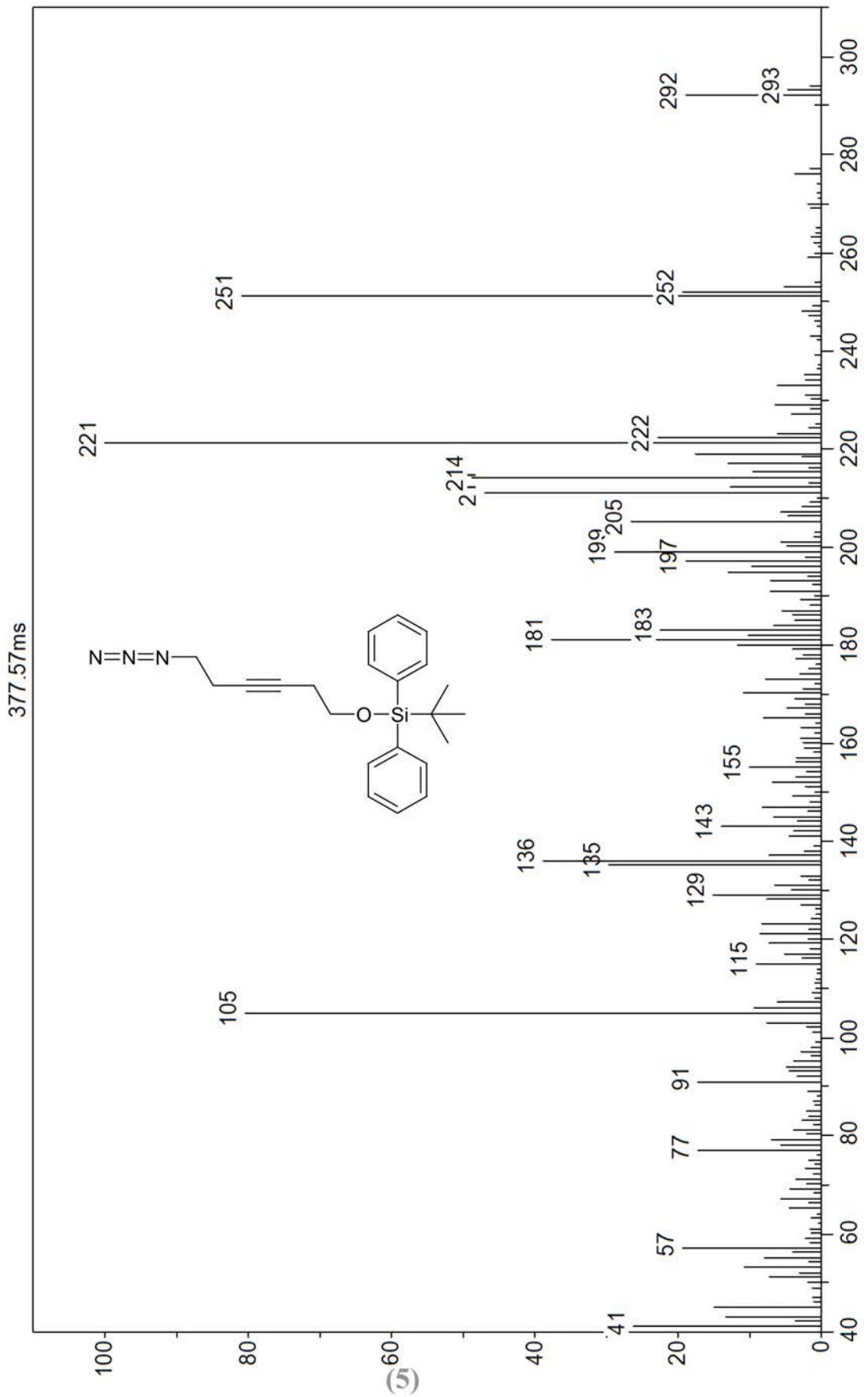
(5)

(6-azidohex-3-ynoxy)(tert-butyl)diphenylsilane

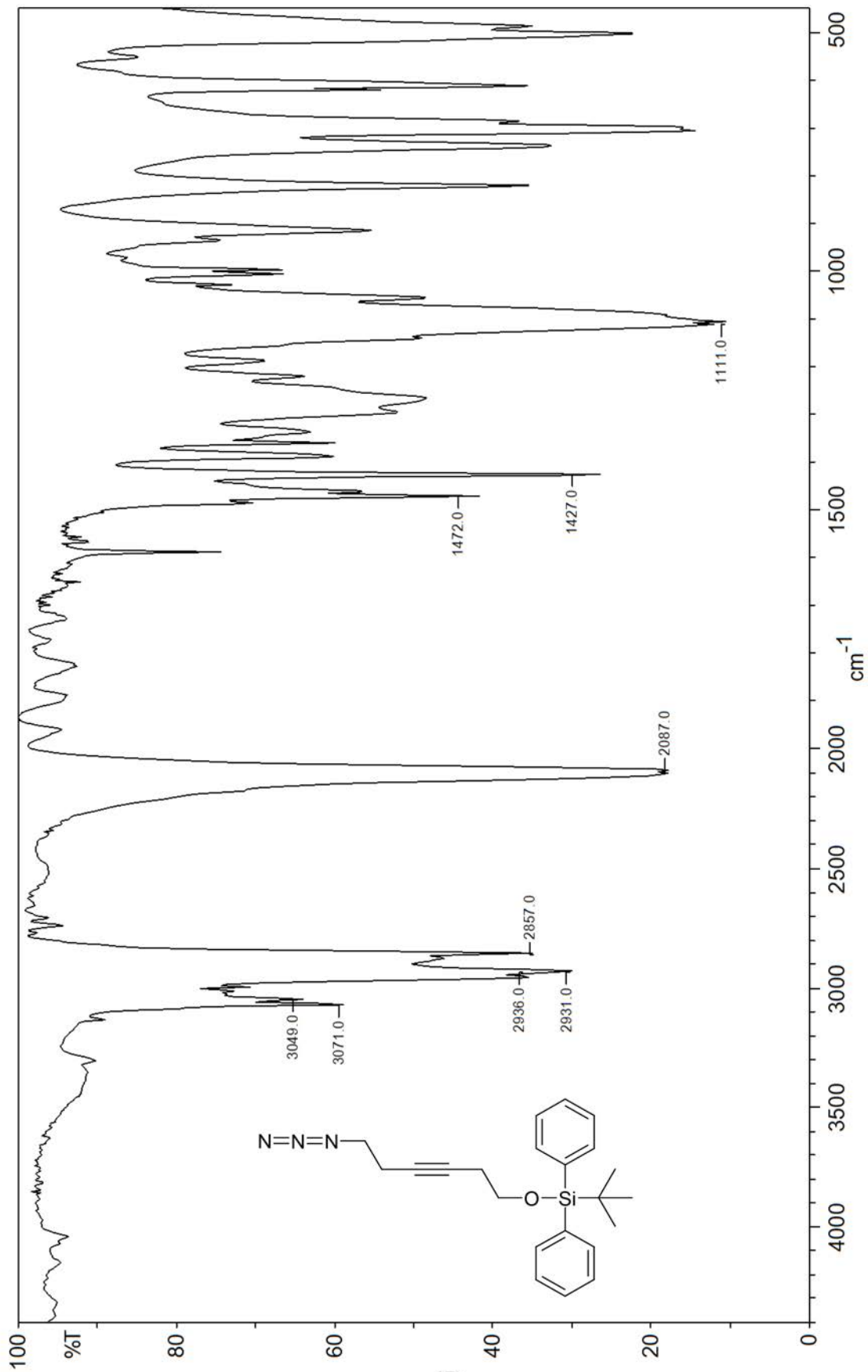


(5)

(6-azidohex-3-ynoxy)(tert-butyl)diphenylsilane

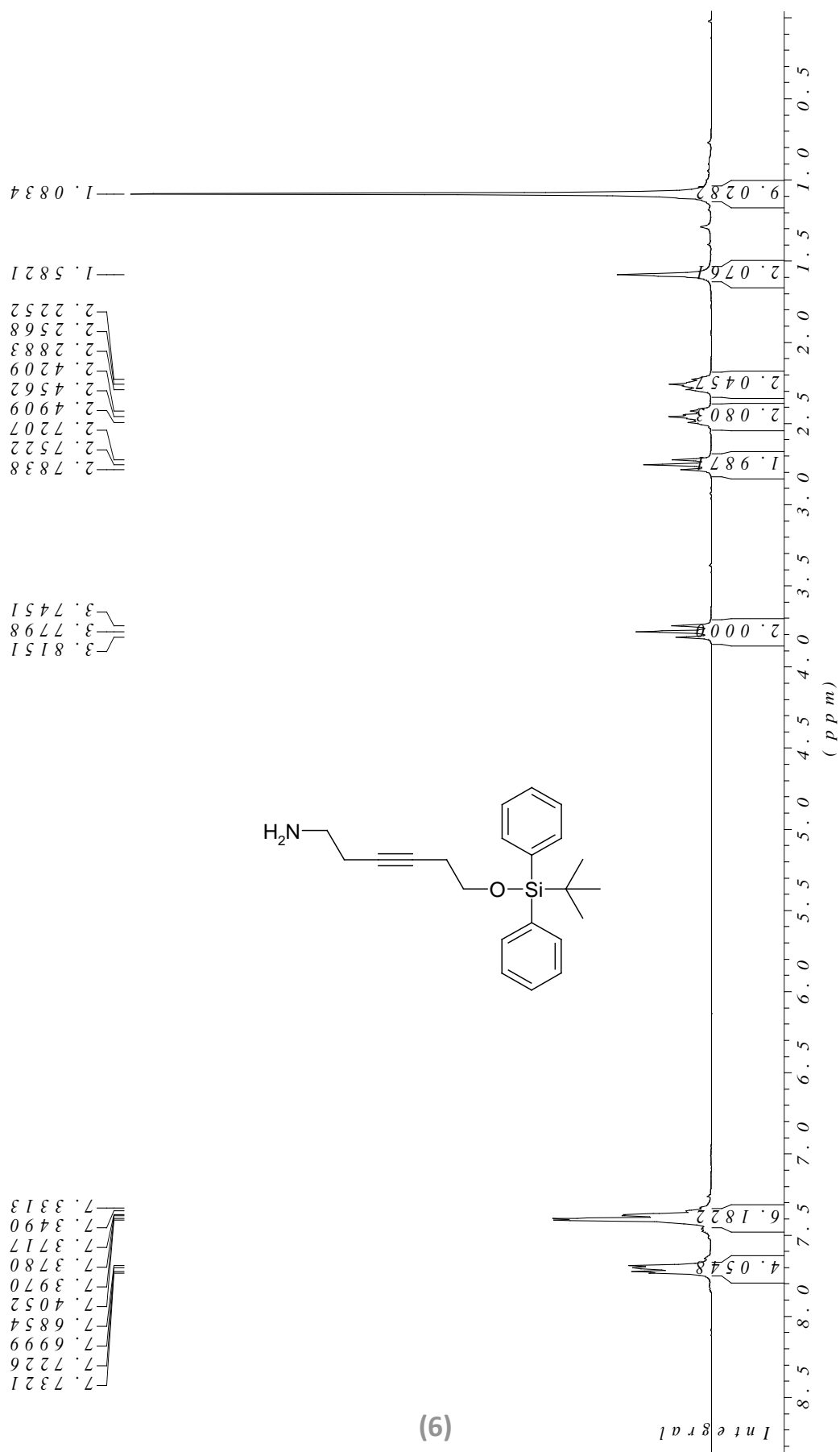


(6-azidohex-3-ynoxy)(tert-butyl)diphenylsilane

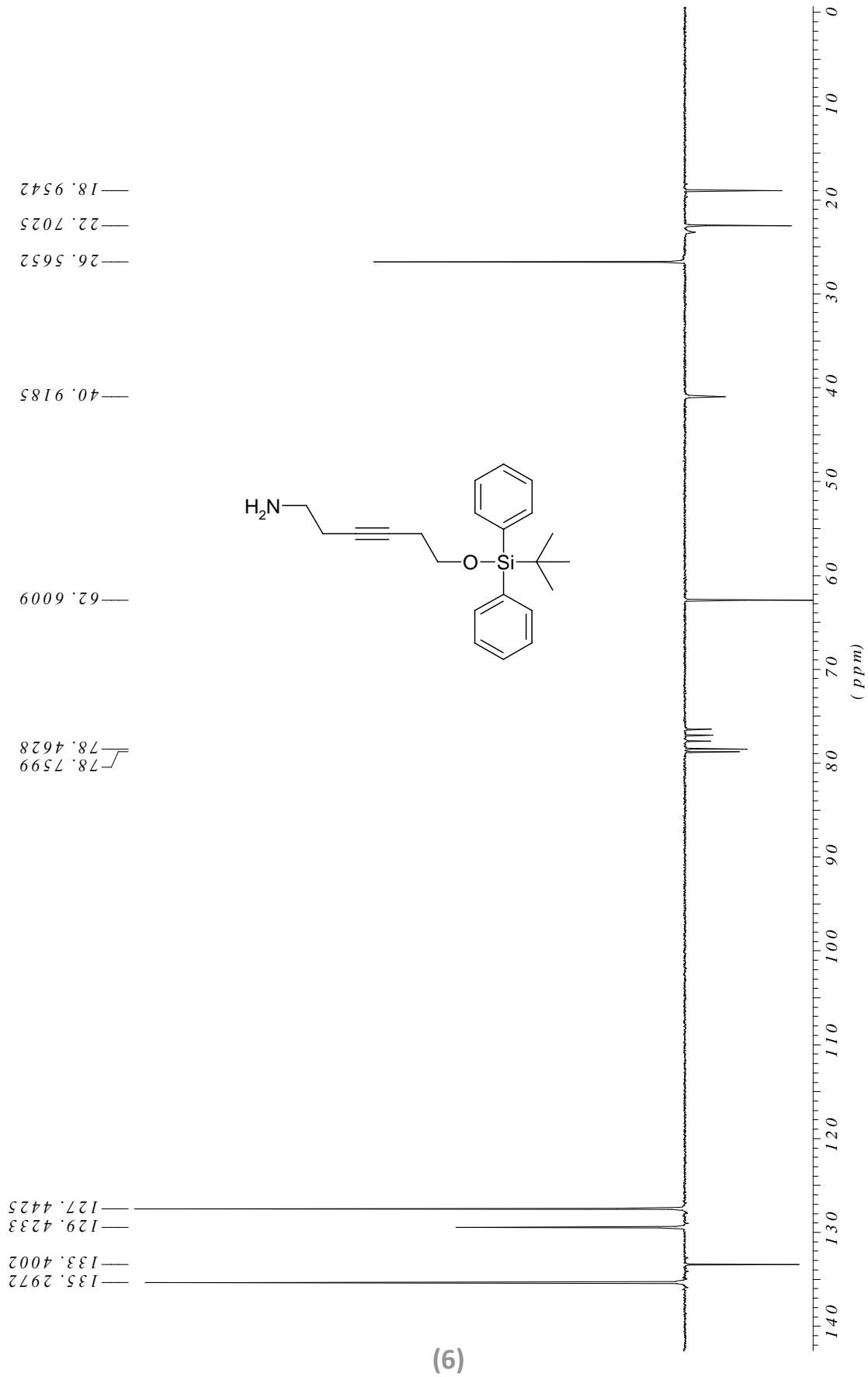


(5)

6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-yn-1-amine



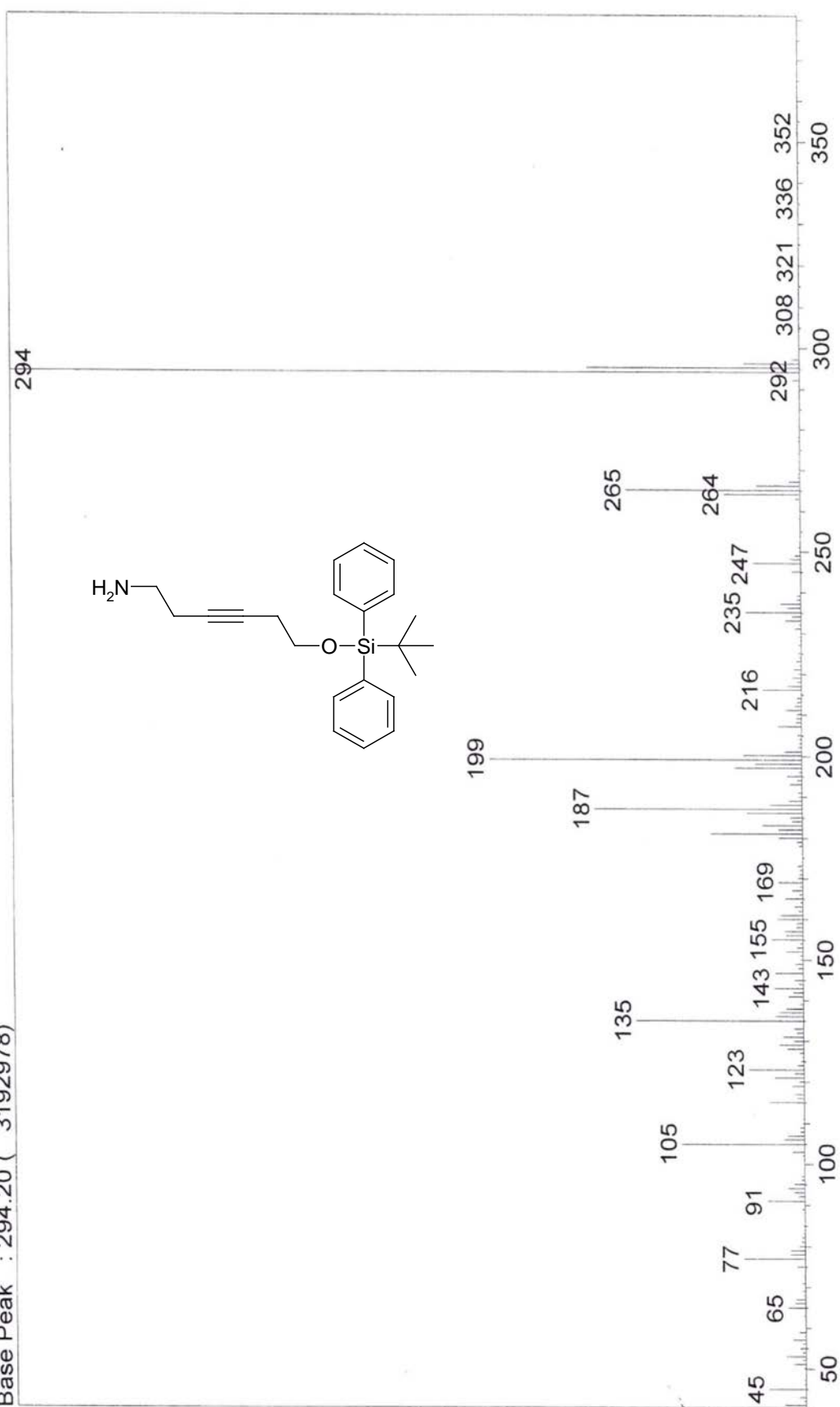
6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-yn-1-amine



(6)

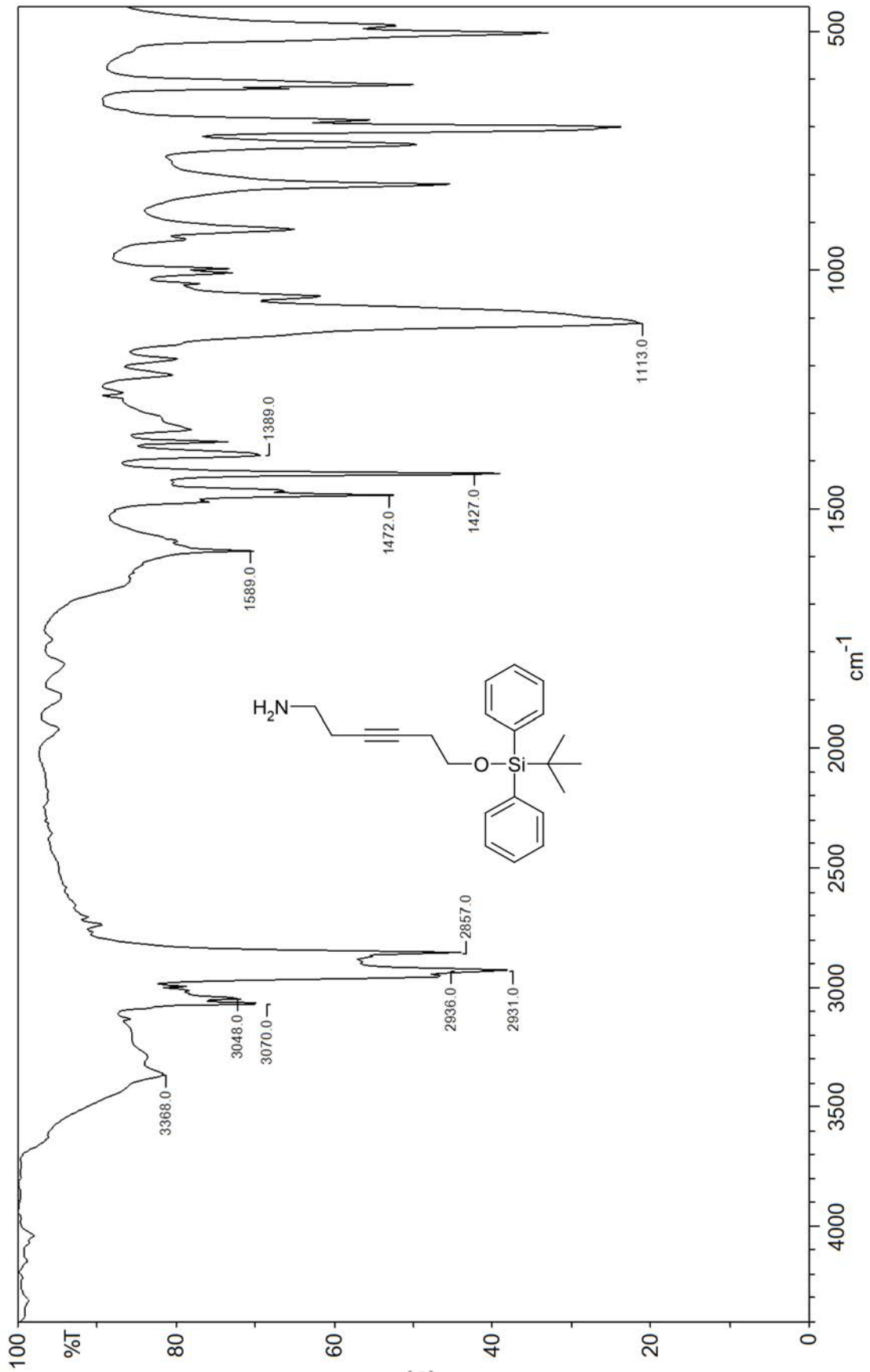
6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-yn-1-amine

Scan # : (508 - 515) B.G. Scan # : (203 - 272)
Mass Peak # : 261 Ret. Time : (4.425 - 4.483)
Base Peak : 294.20 (3192978)



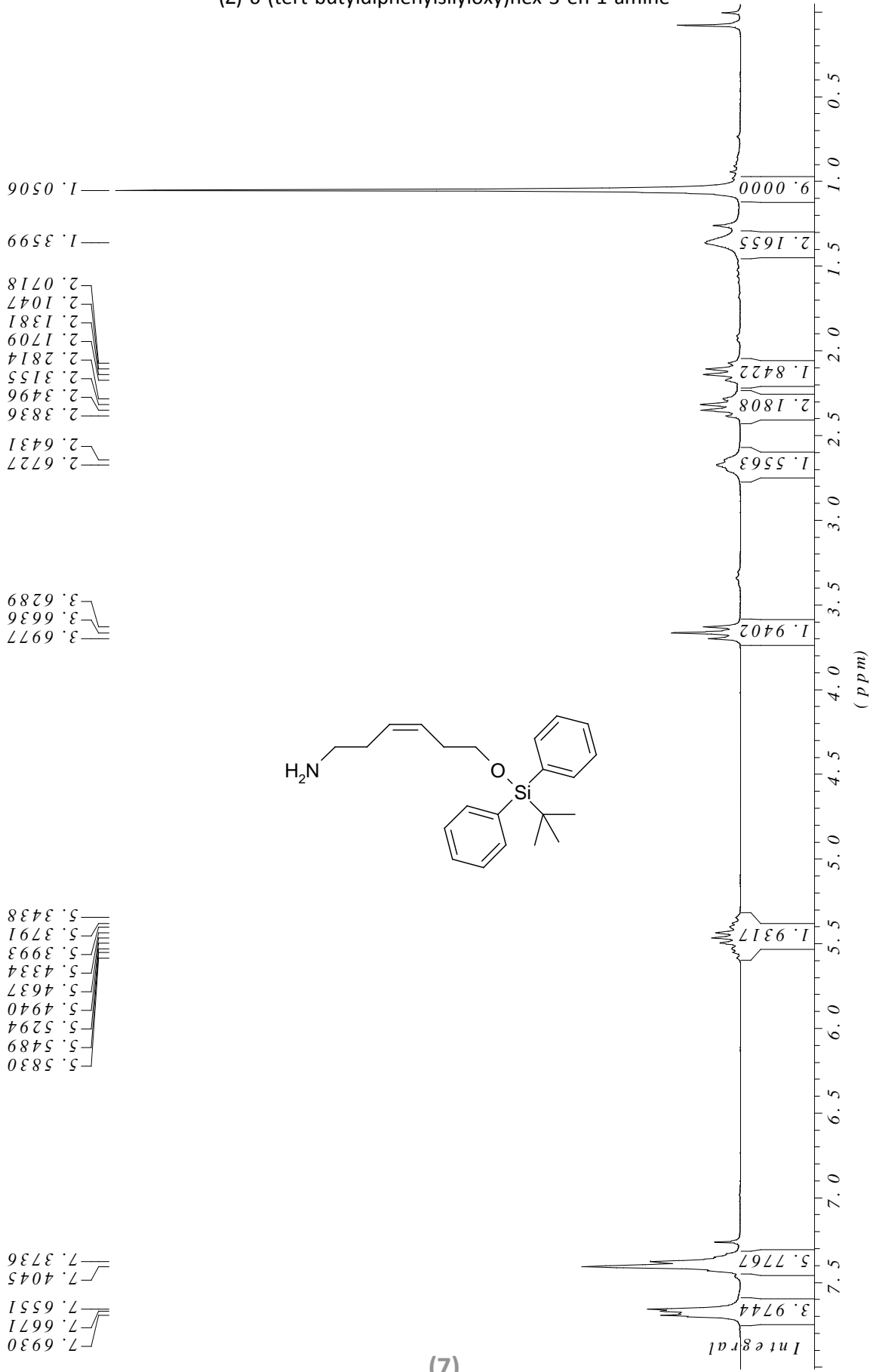
(6)

6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-yn-1-amine



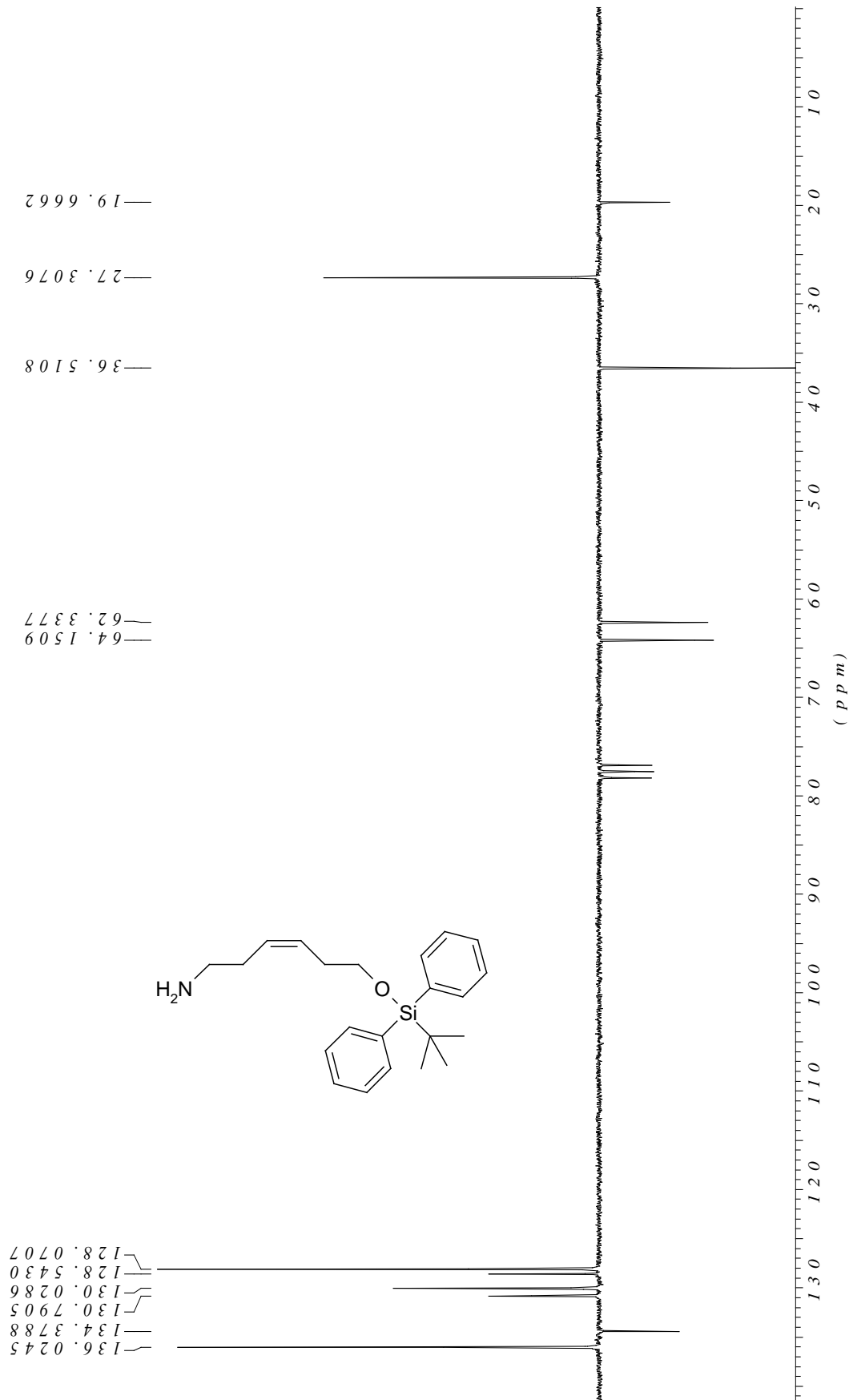
(6)

(Z)-6-(tert-butyldiphenylsilyloxy)hex-3-en-1-amine



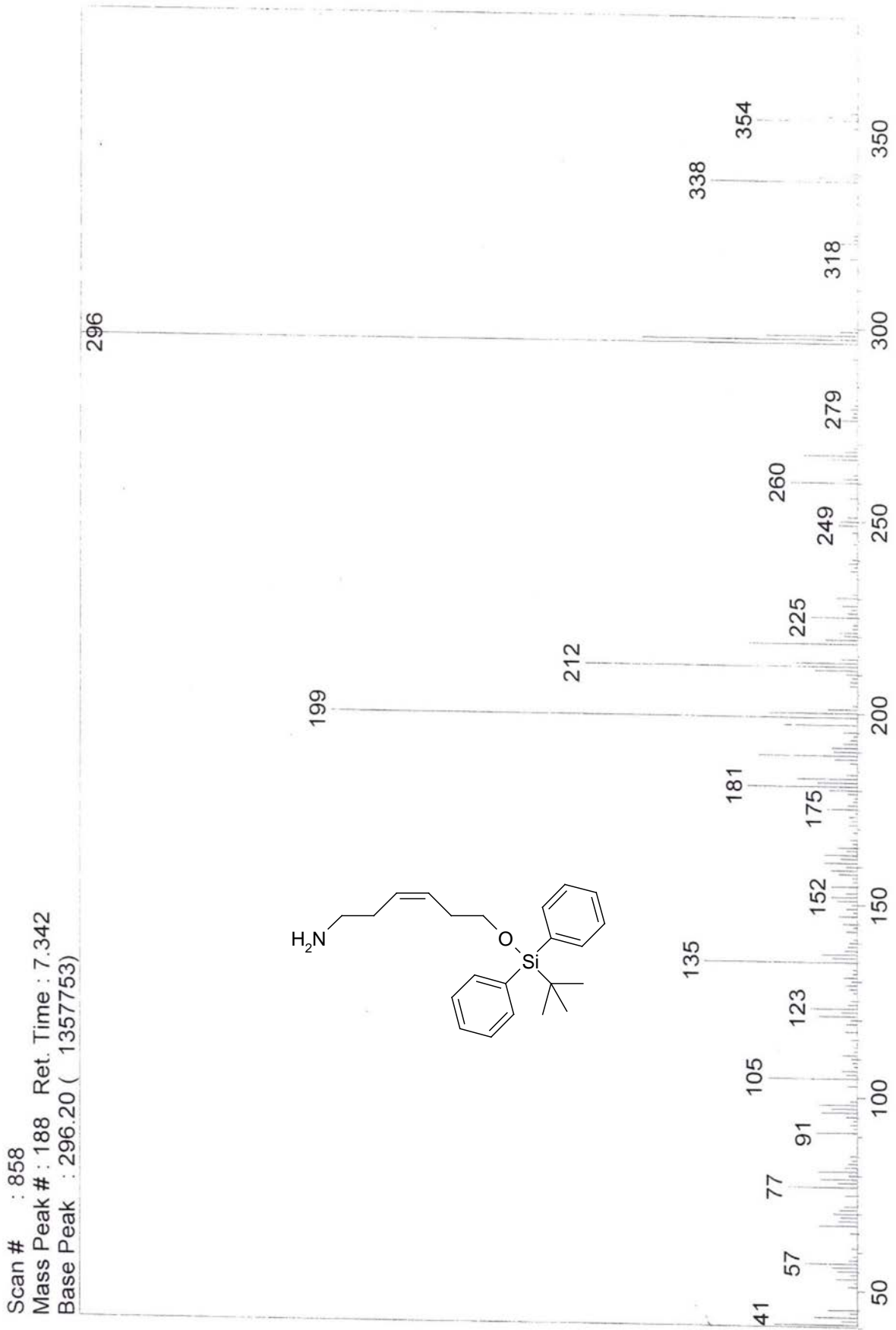
(7)

(Z)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-en-1-amine



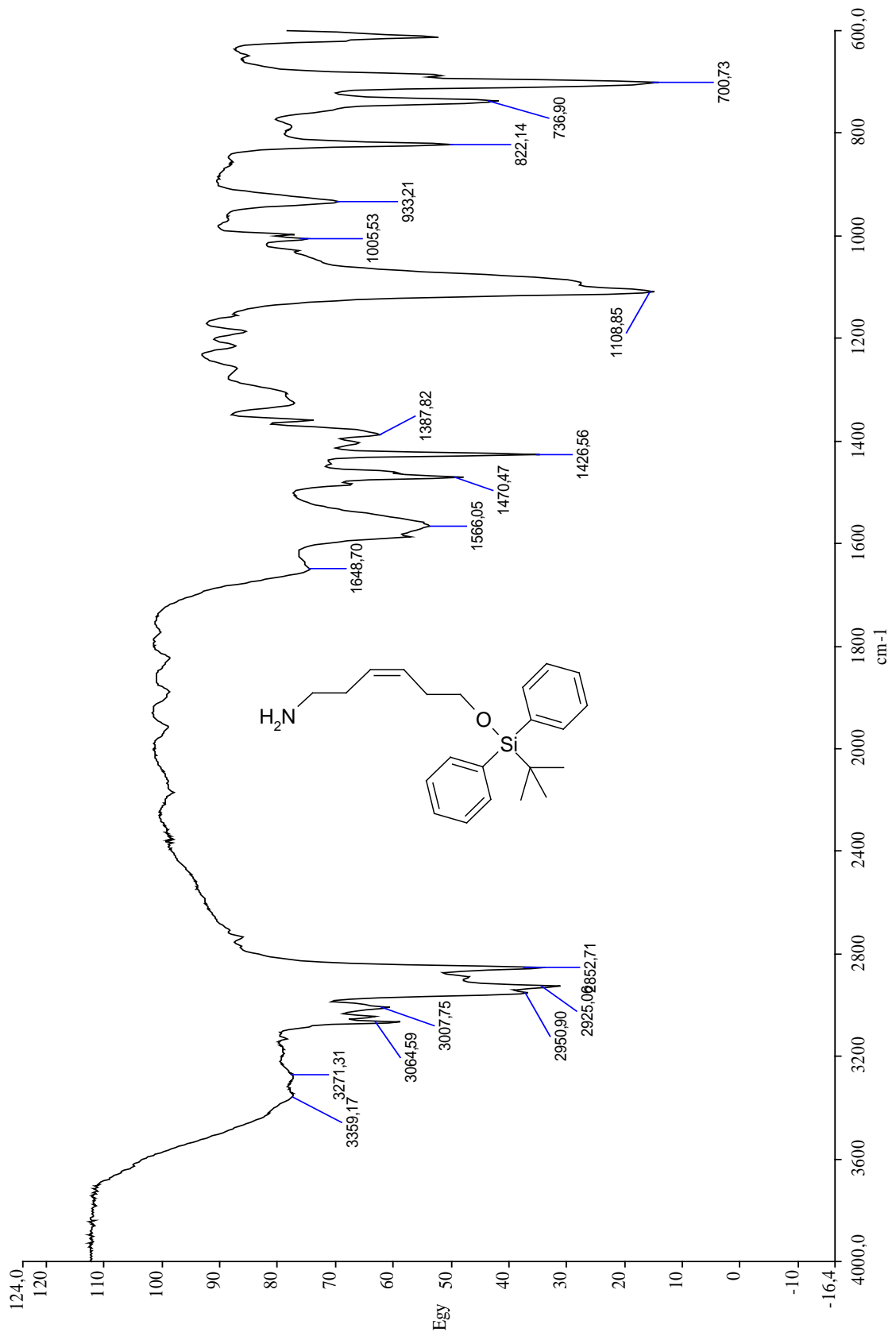
(7)

(Z)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-en-1-amine



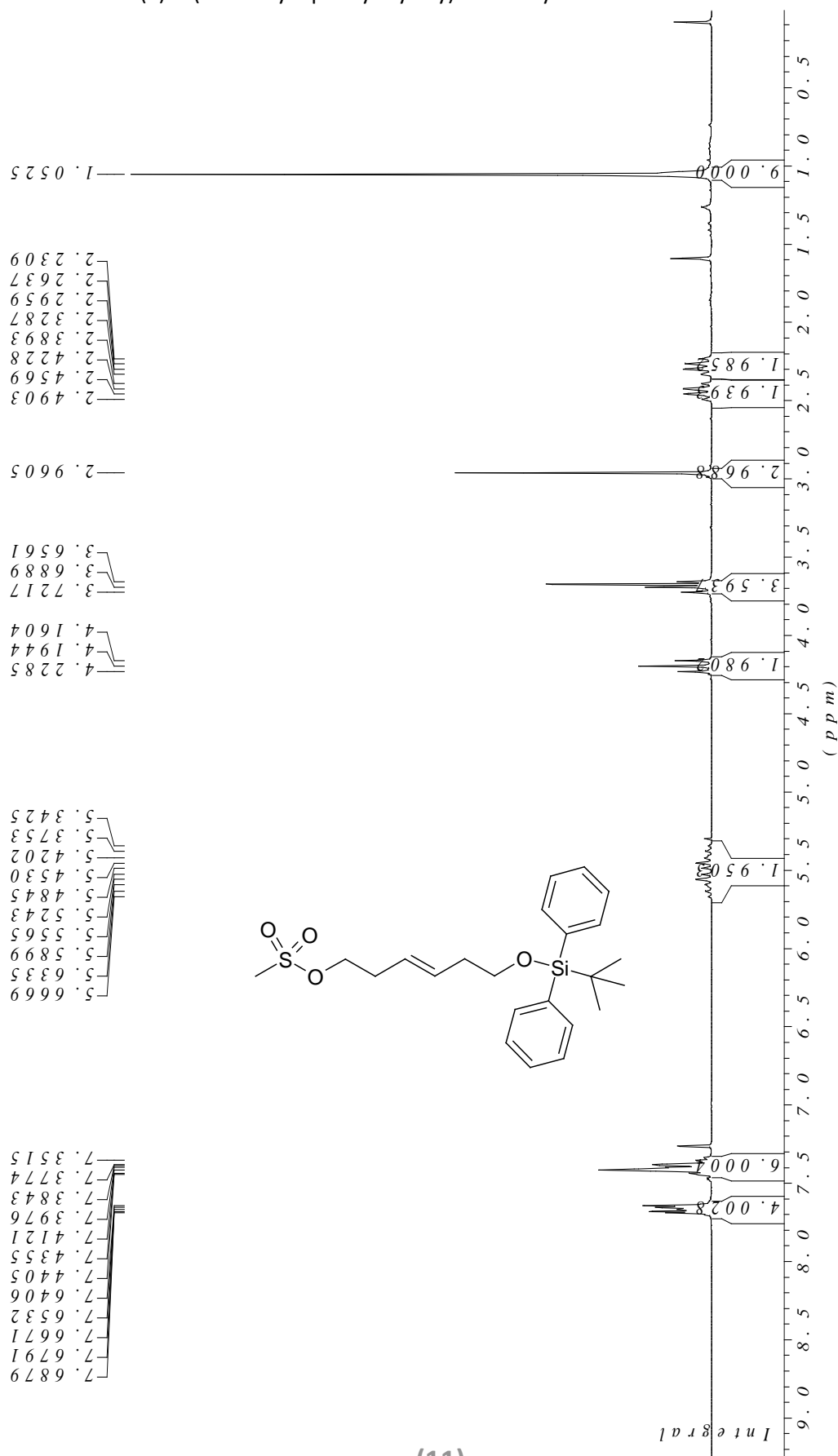
(7)

(Z)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-en-1-amine



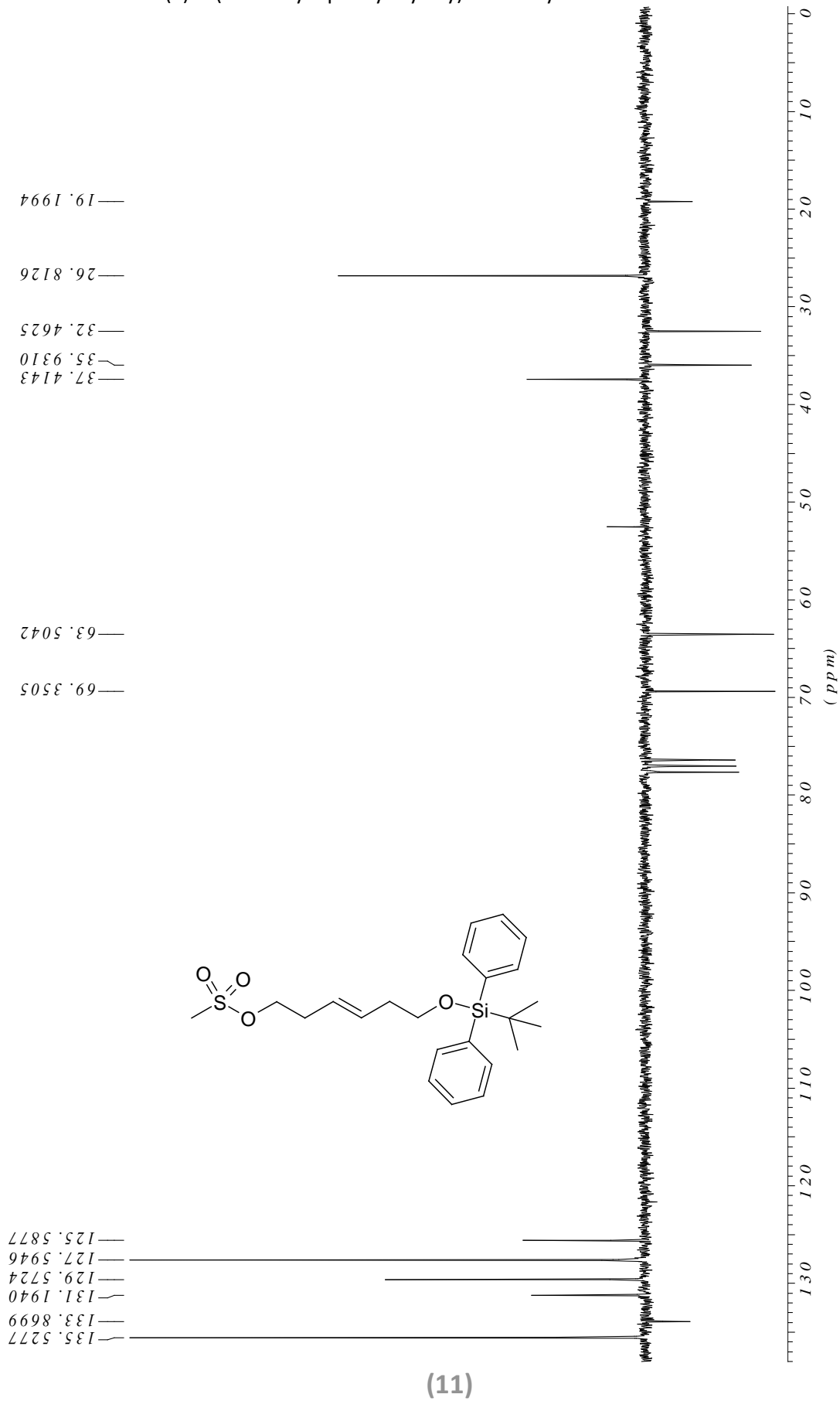
(7)

(E)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-enyl methanesulfonate

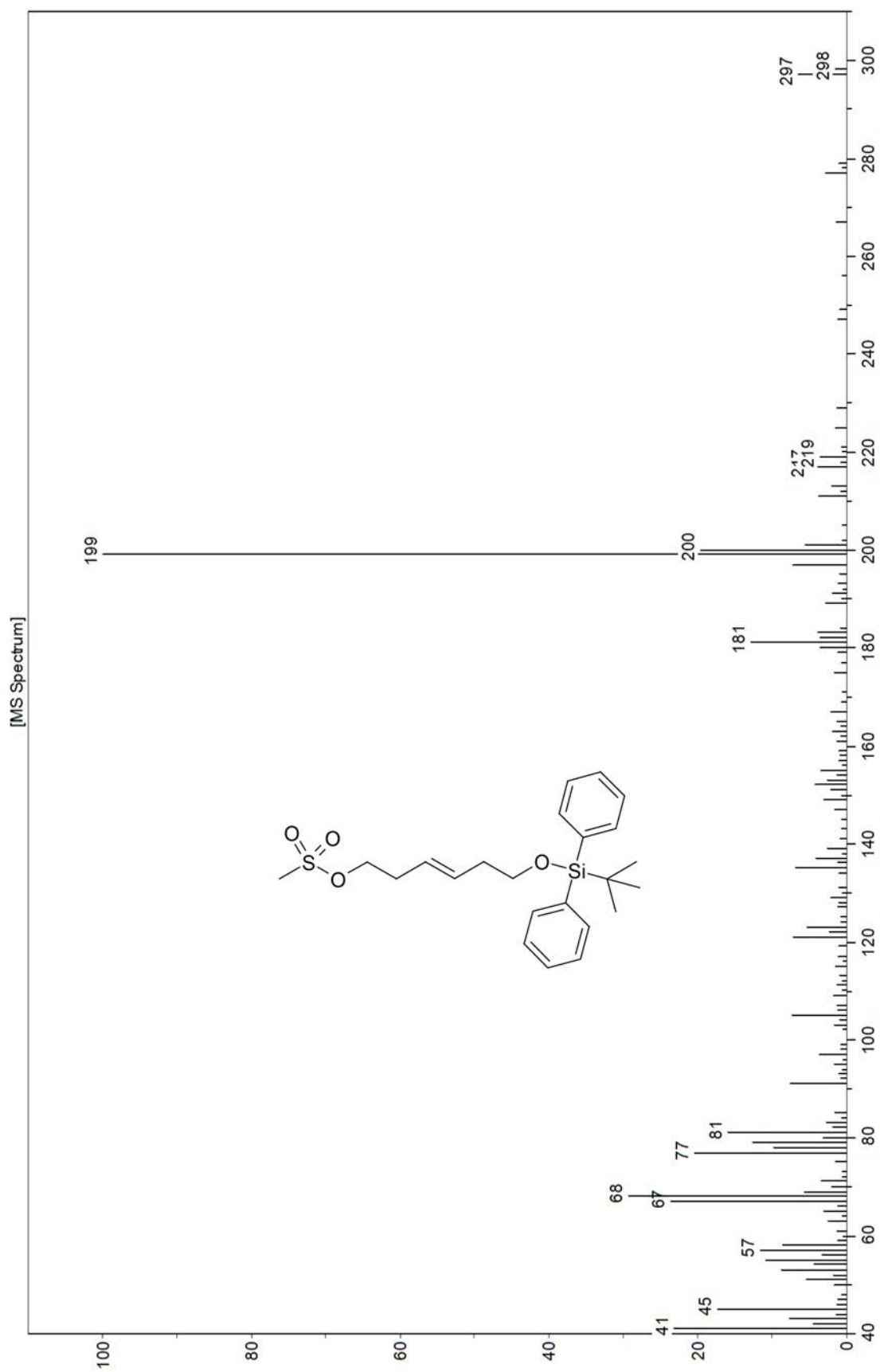


(11)

(E)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-enyl methanesulfonate

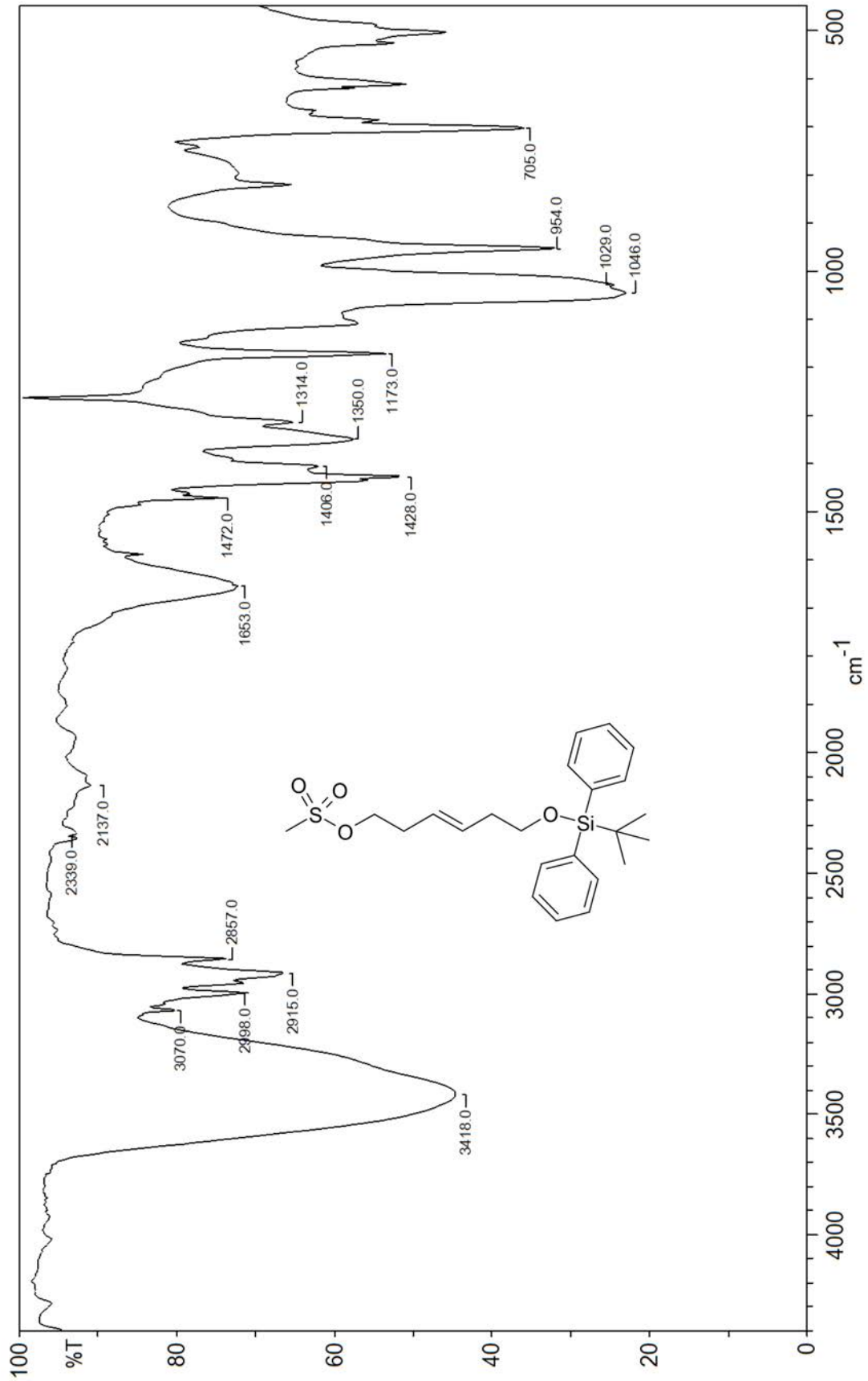


(E)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-enyl methanesulfonate



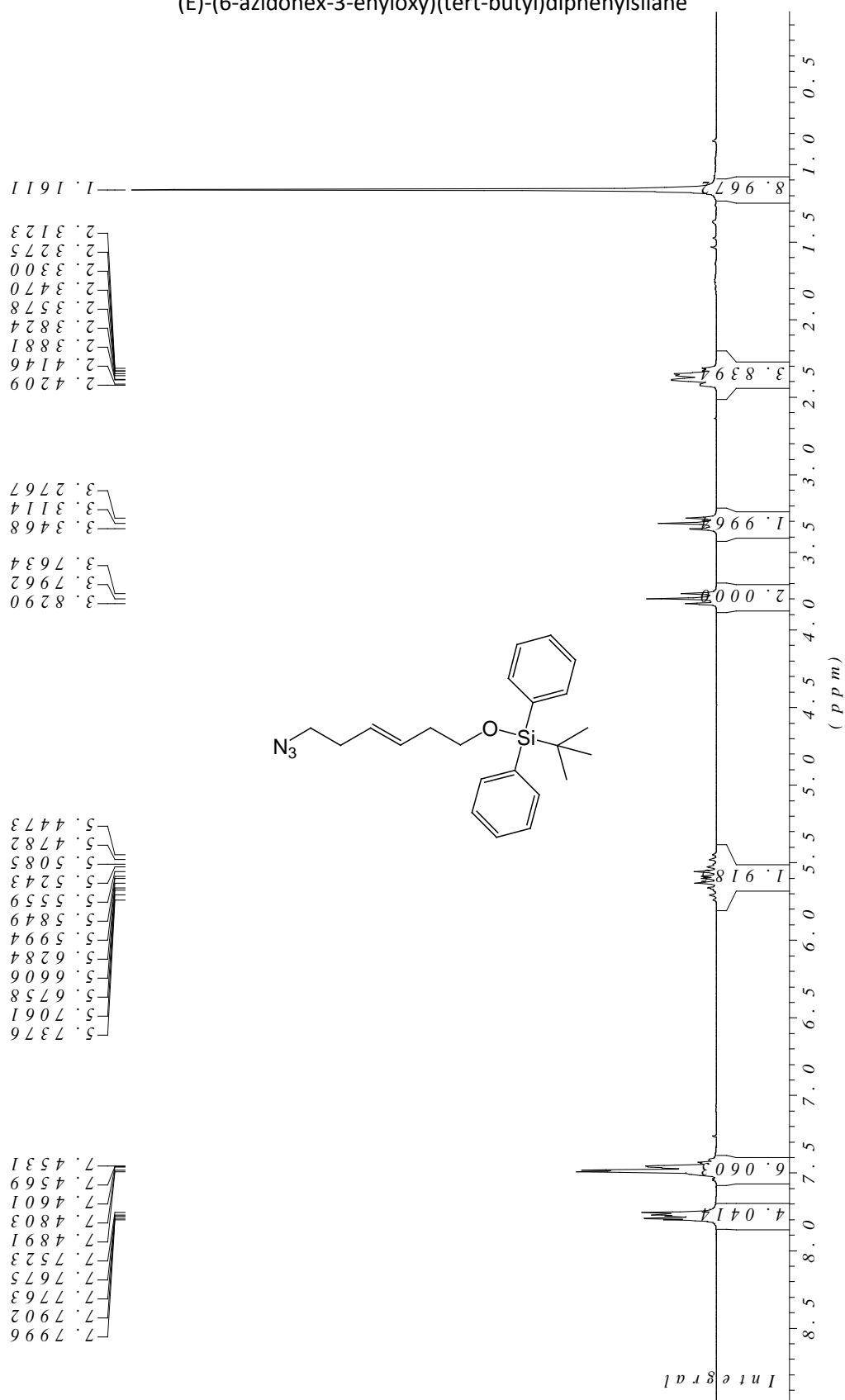
(11)

(E)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-enyl methanesulfonate



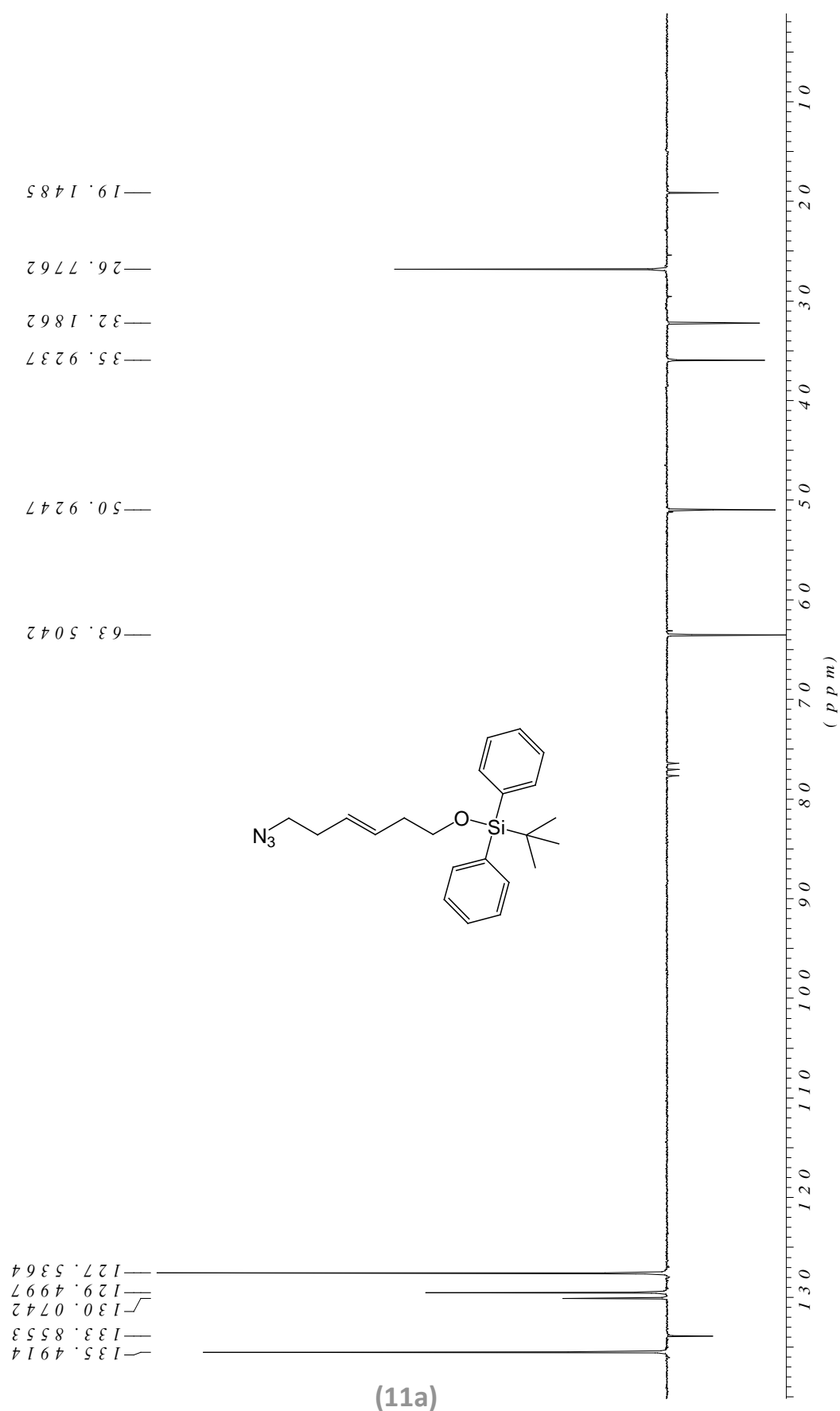
(11)

(E)-(6-azidohex-3-enyloxy)(tert-butyl)diphenylsilane

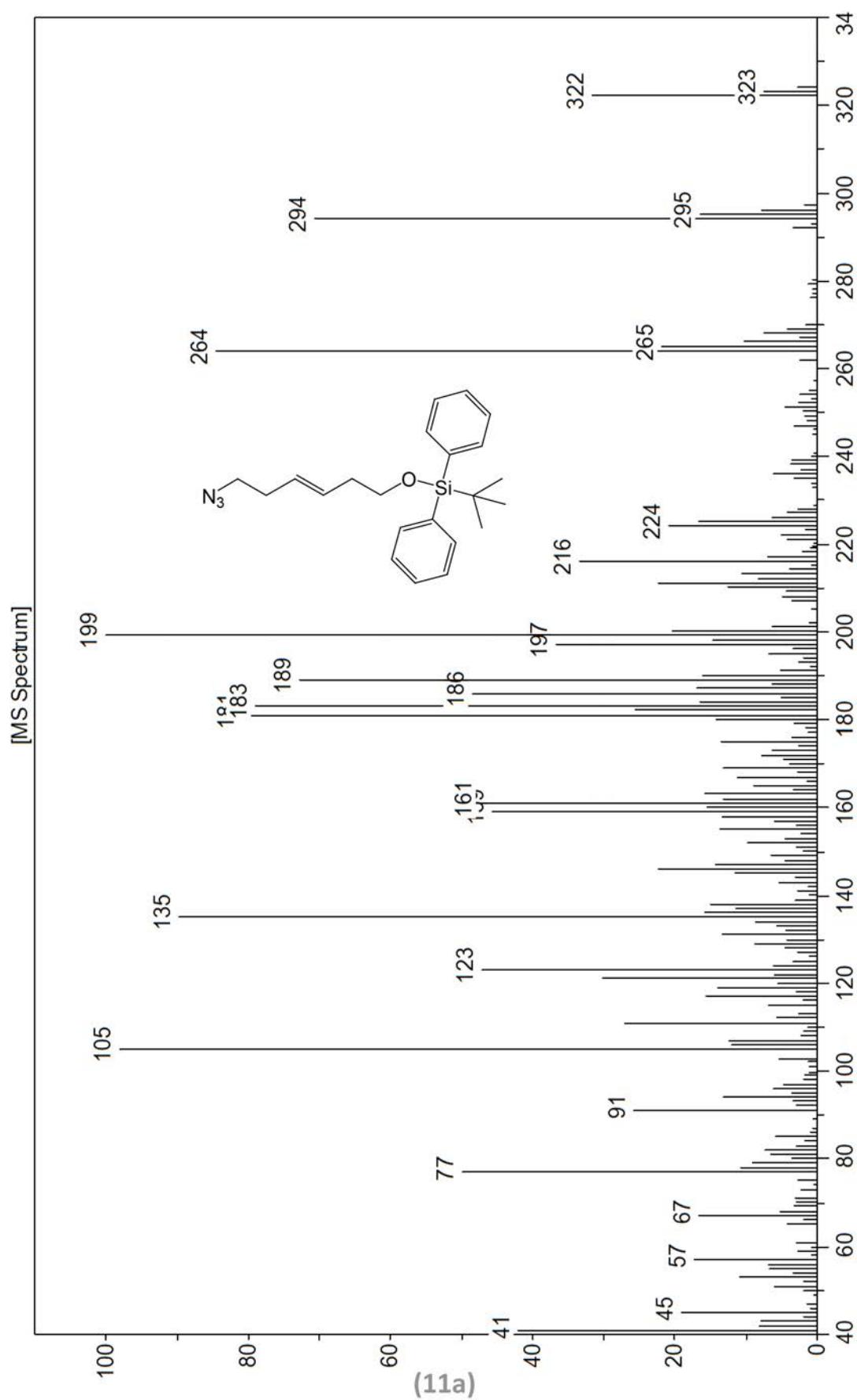


(11a)

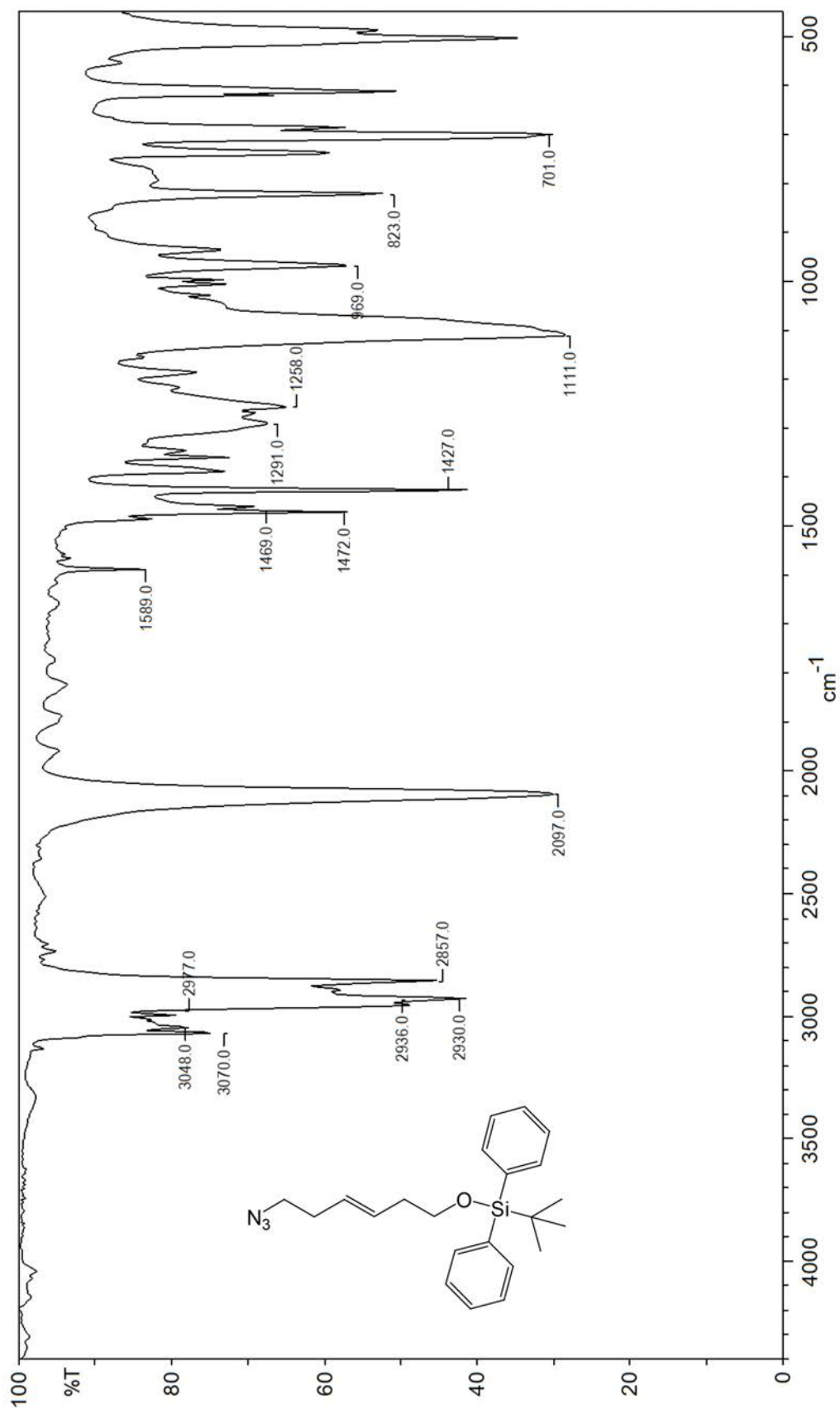
(E)-(6-azidohex-3-enyloxy)(tert-butyl)diphenylsilane



(E)-(6-azidohex-3-enyloxy)(tert-butyl)diphenylsilane

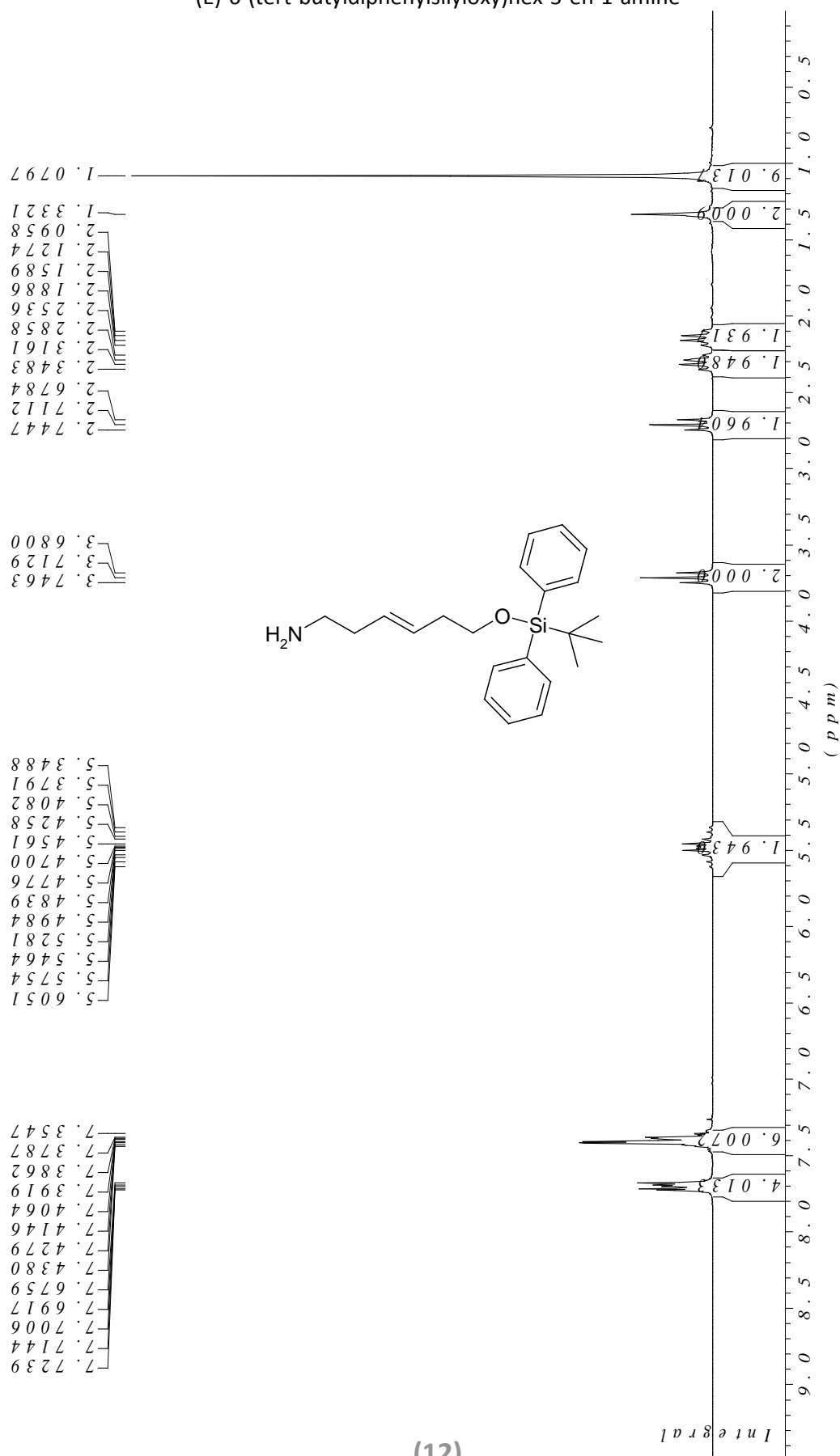


(E)-(6-azidohex-3-enyloxy)(tert-butyl)diphenylsilane



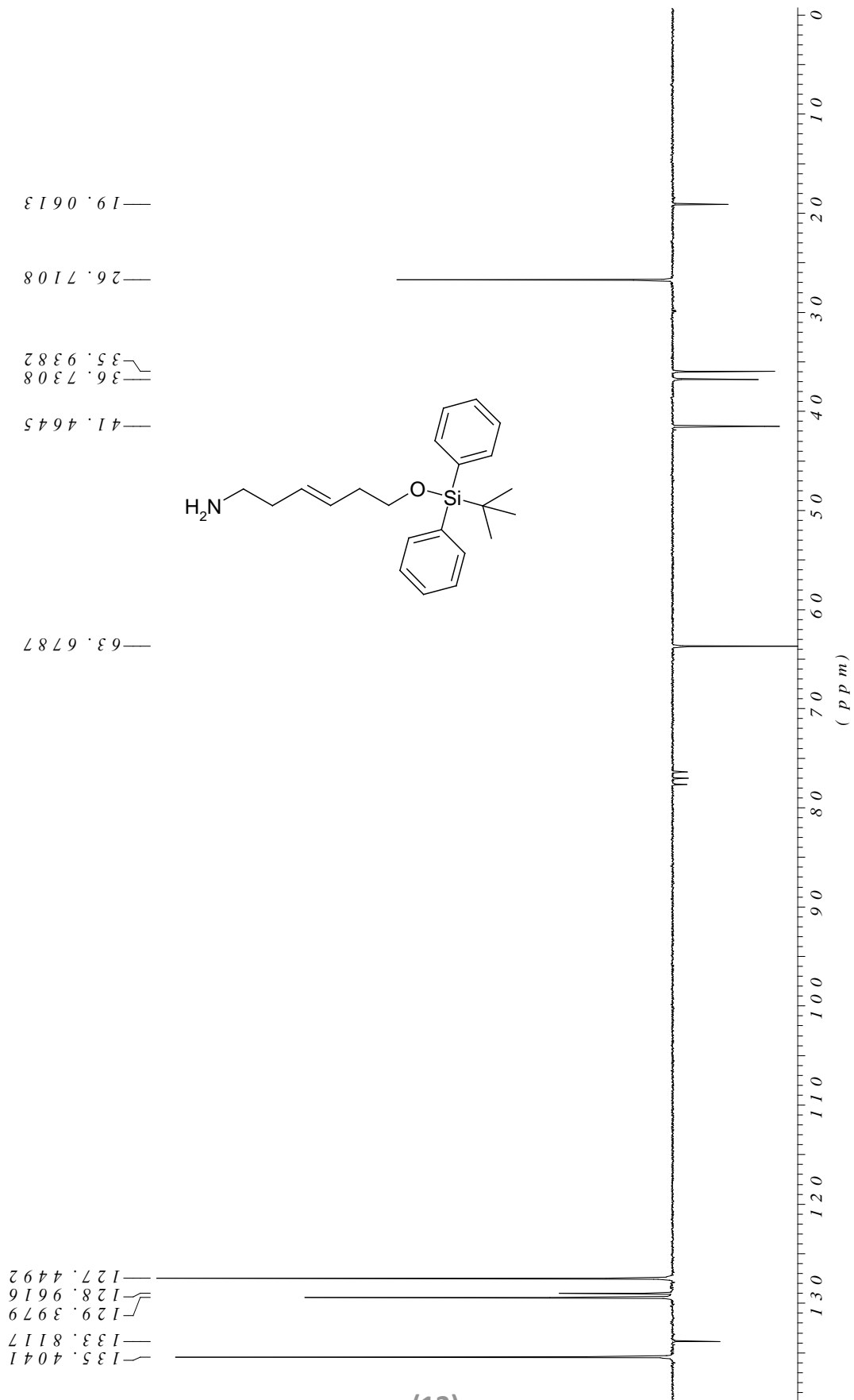
(11a)

(E)-6-(tert-butyldiphenylsilyloxy)hex-3-en-1-amine



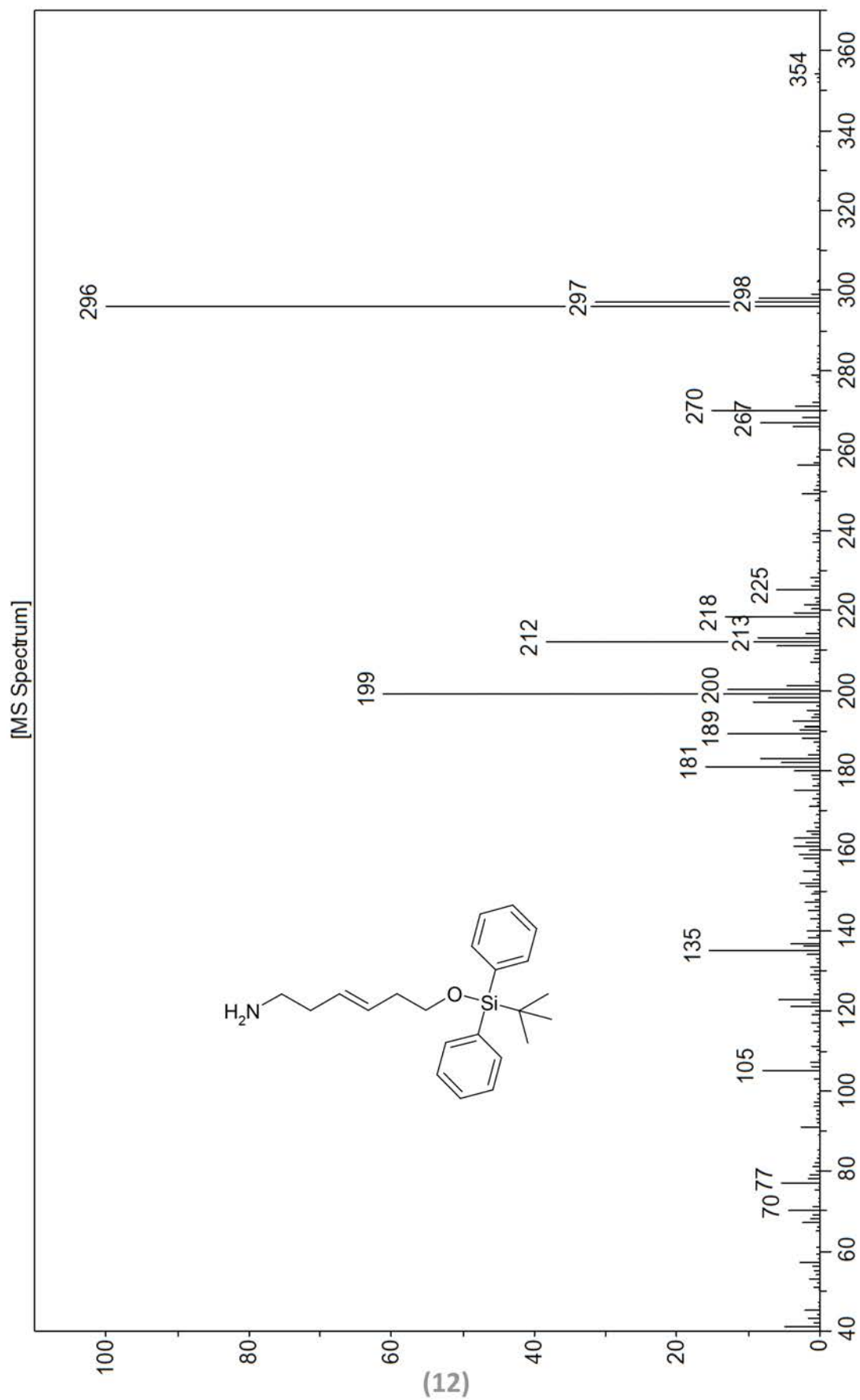
(12)

(E)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-en-1-amine

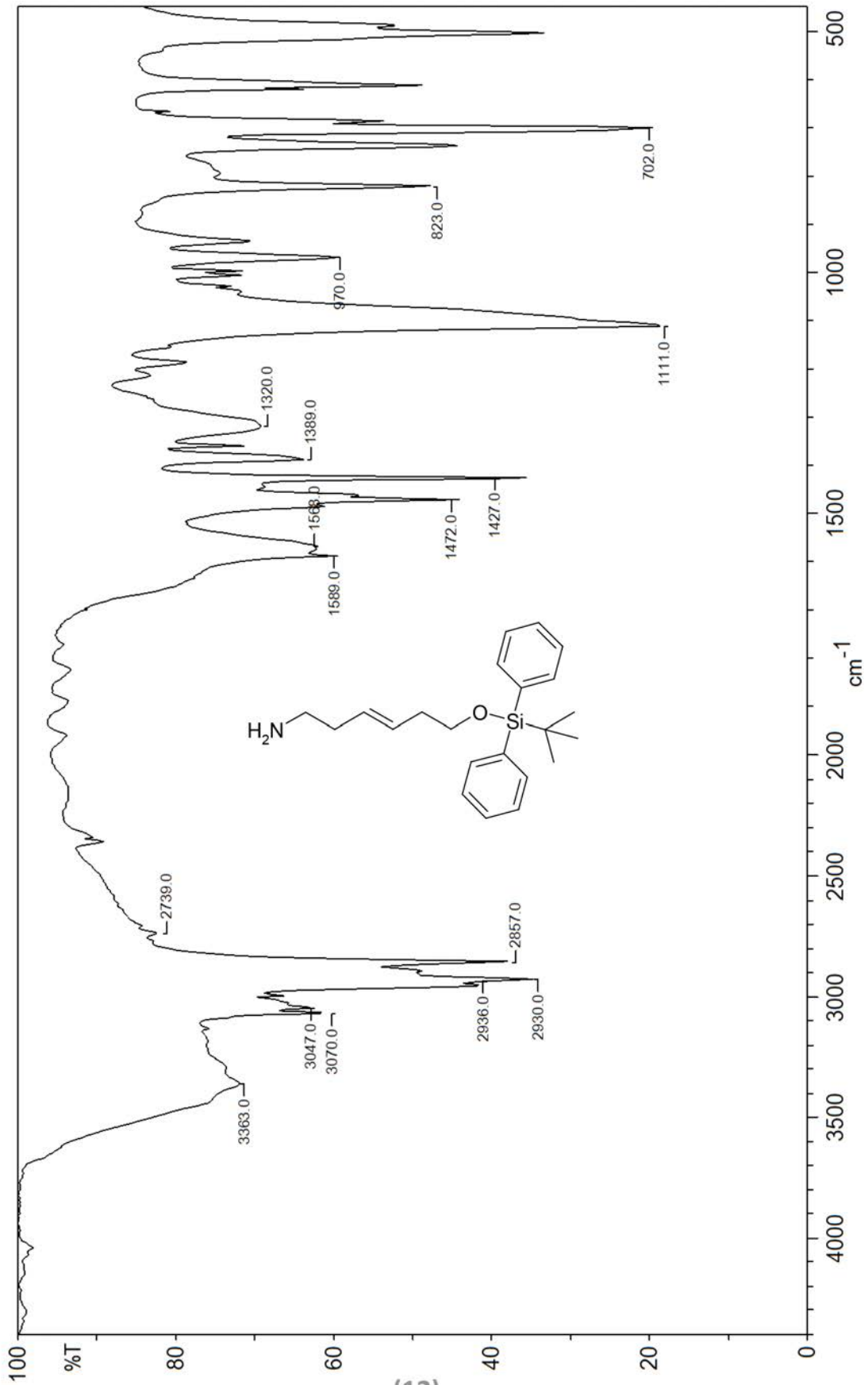


(12)

(E)-6-(tert-butyldiphenylsilyloxy)hex-3-en-1-amine

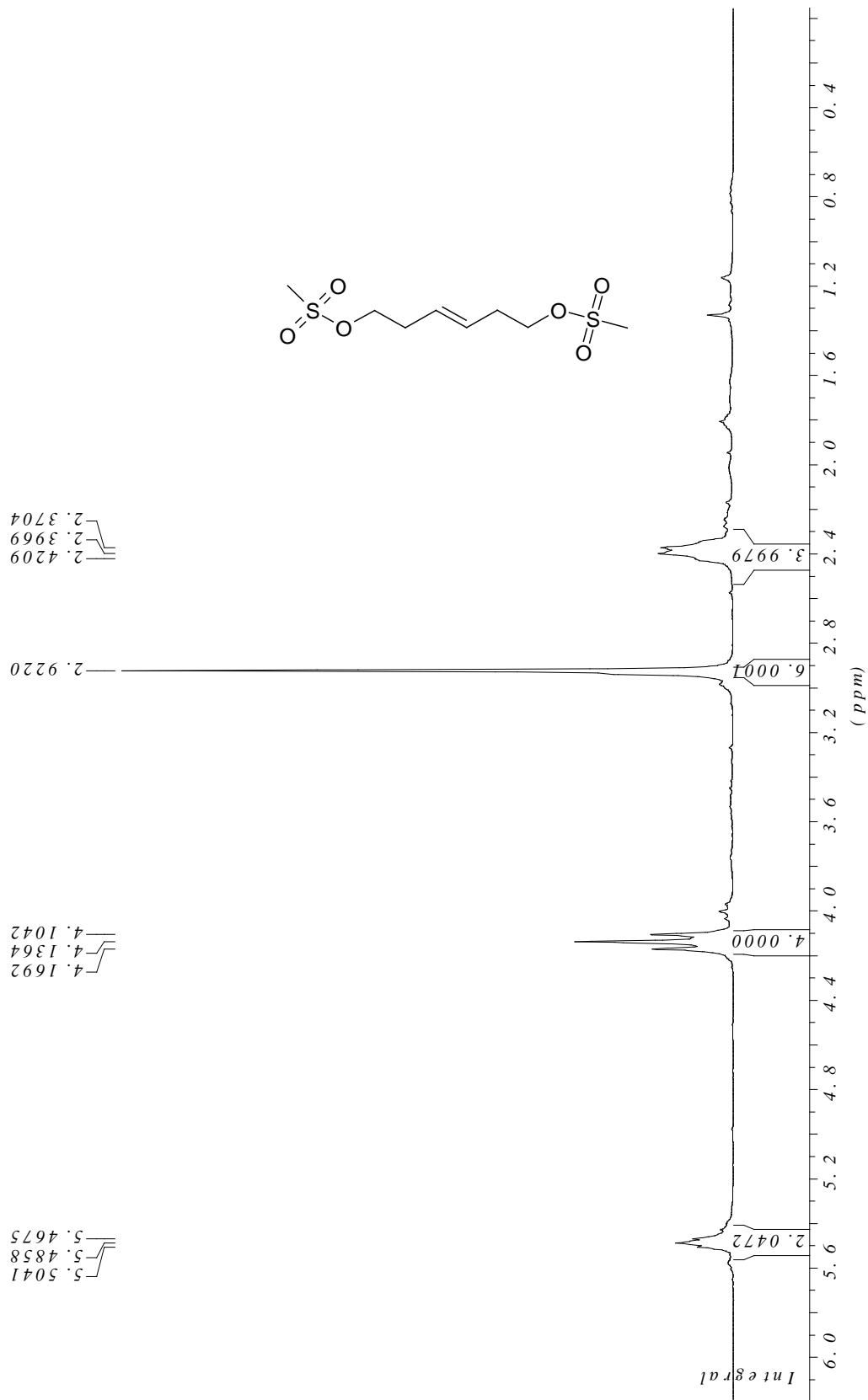


(E)-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-en-1-amine



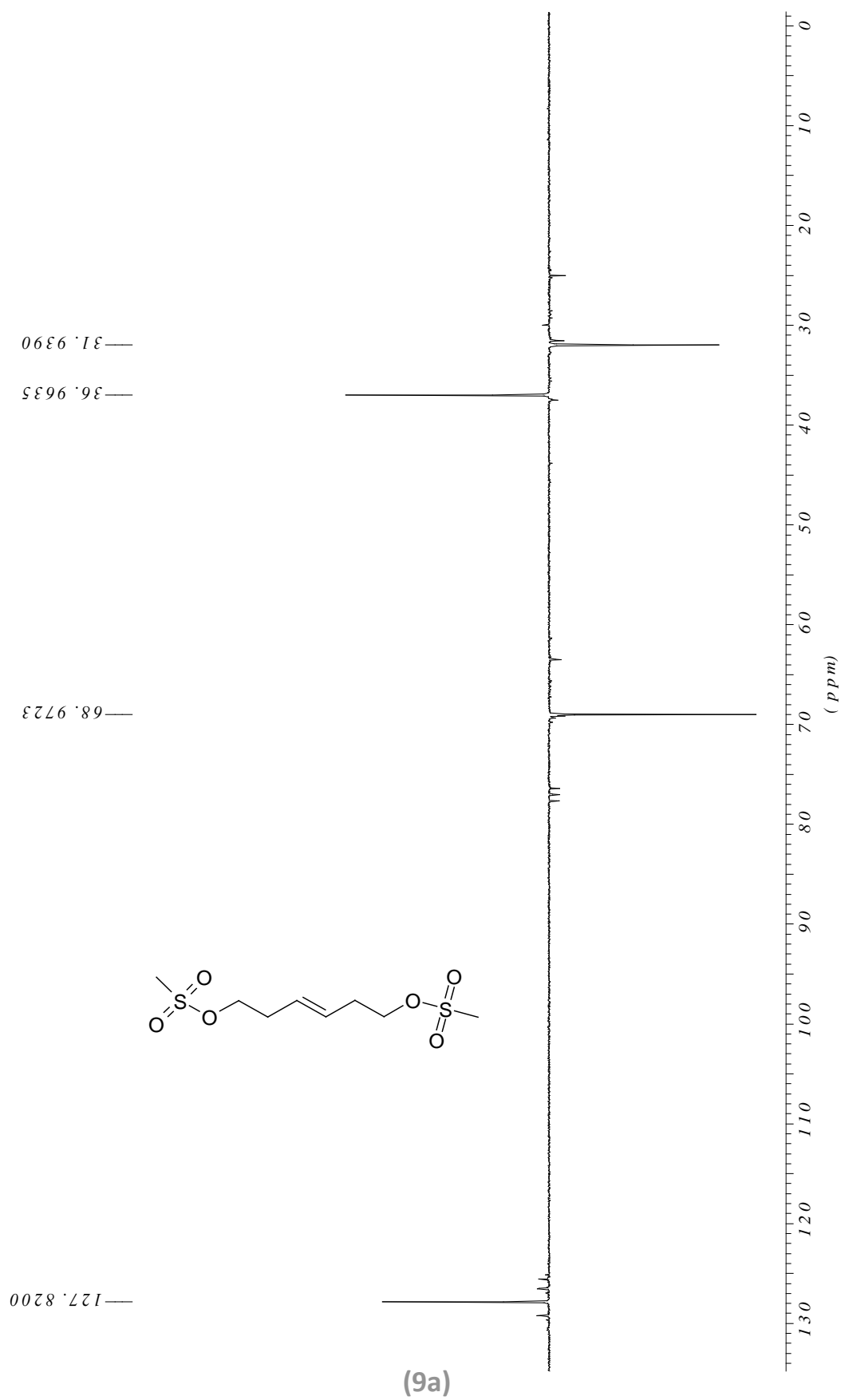
(12)

(3E)-Hex-3-en-1,6-diyl dimethylsulfonat

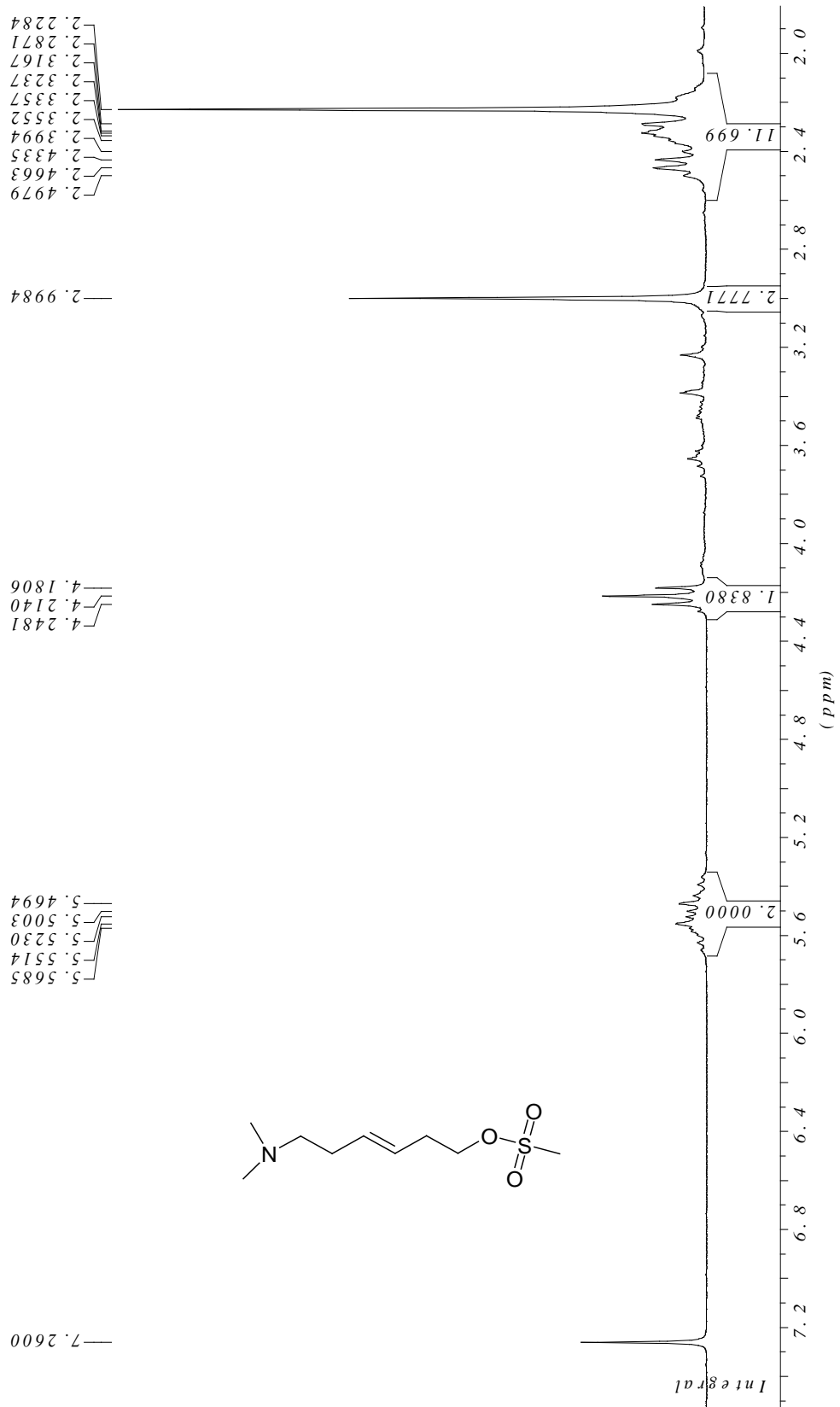


(9a)

(3E)-Hex-3-en-1,6-diyl dimethansulfonat

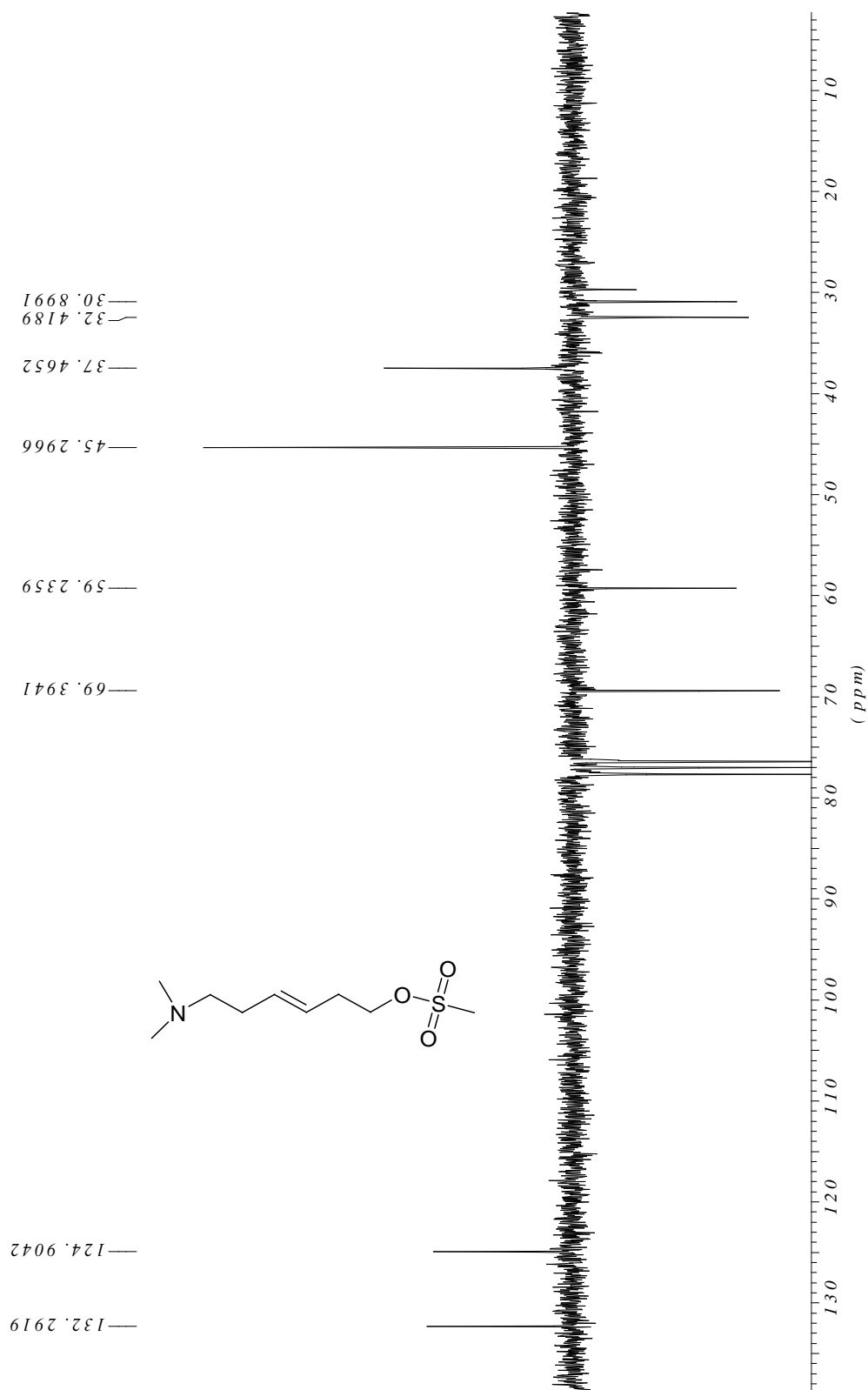


(3E)-6-(Dimethylamino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat



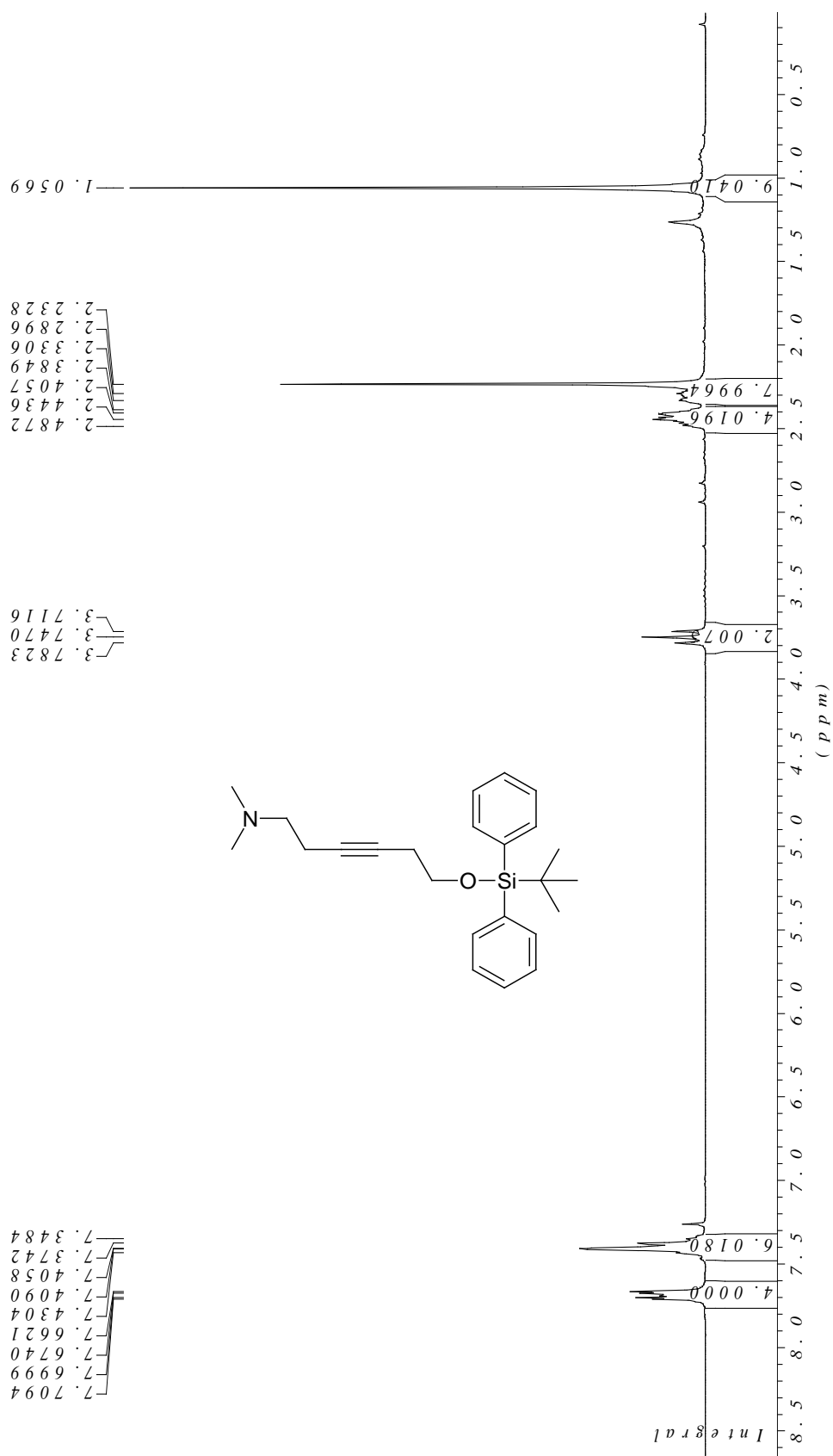
(9b)

(3E)-6-(Dimethylamino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat



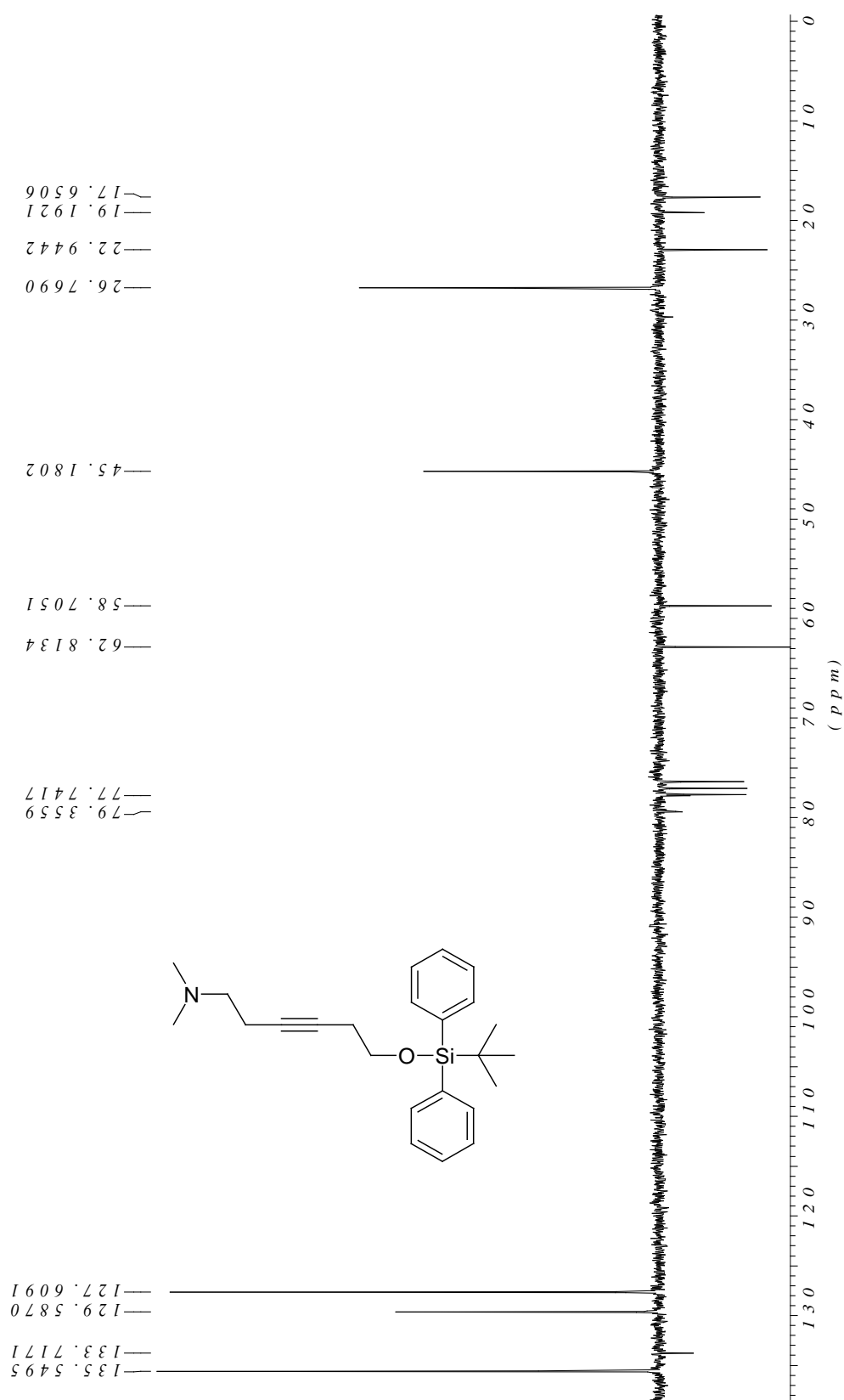
(9b)

6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-N,N-dimethylhex-3-yn-1-amine



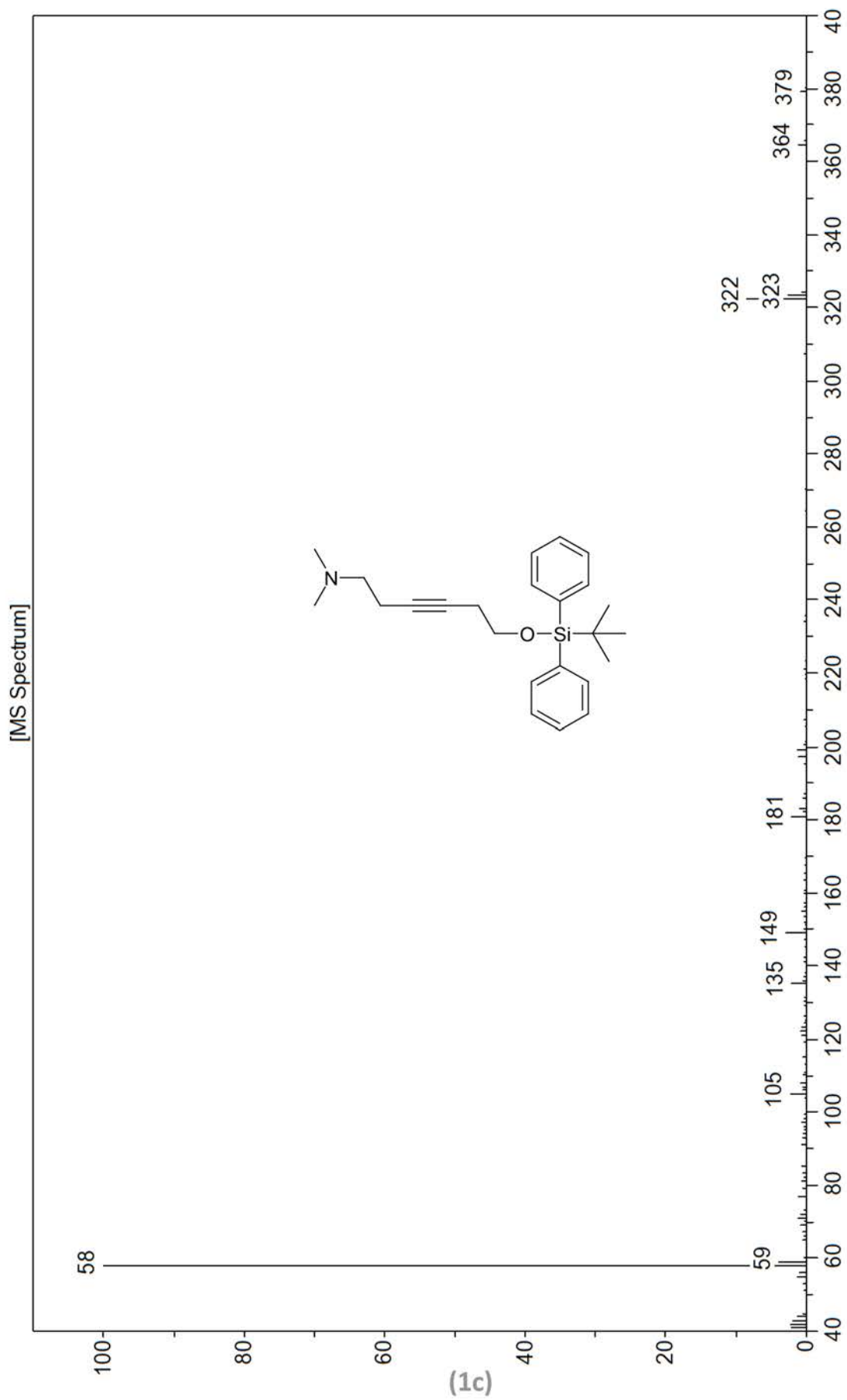
(1c)

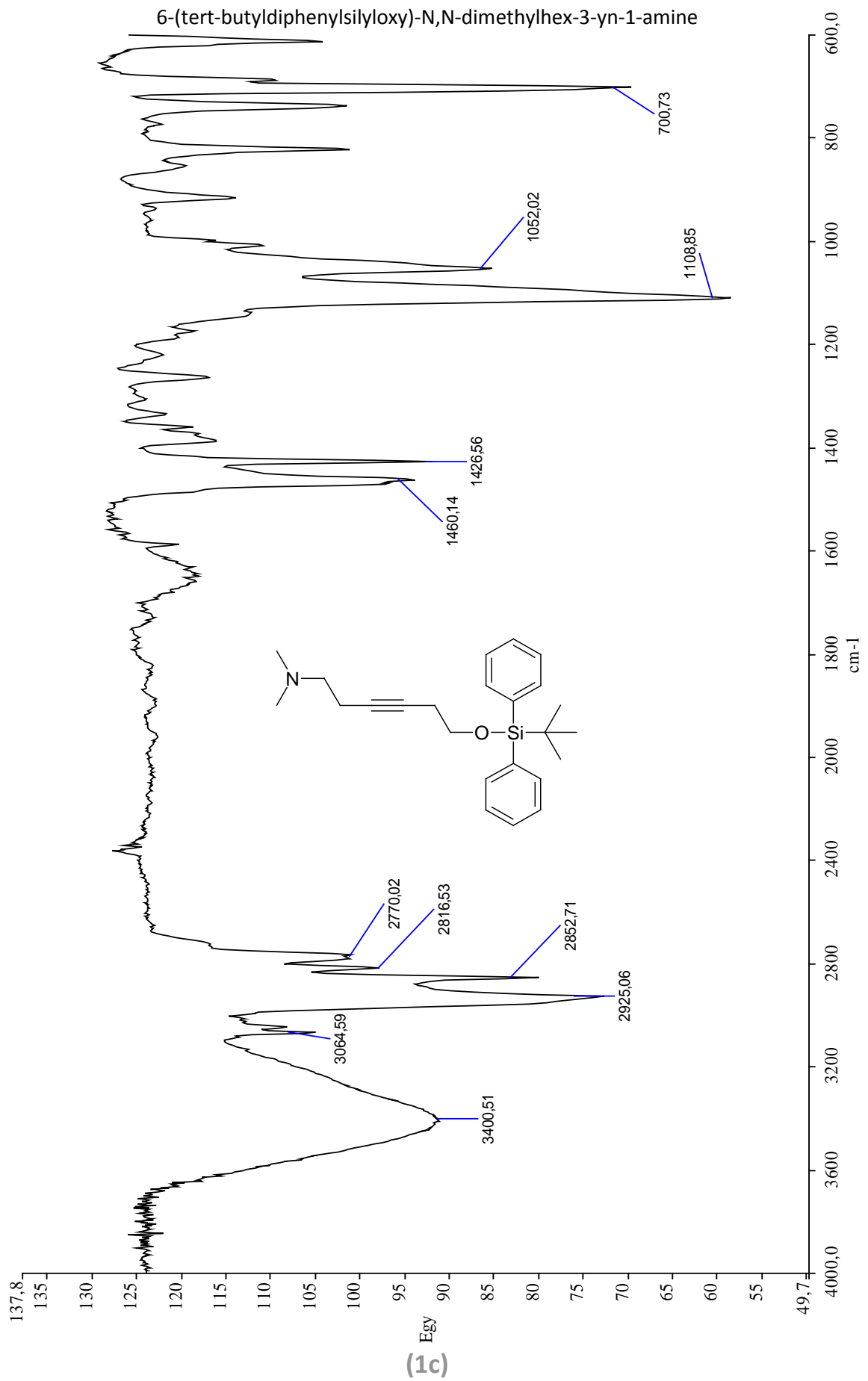
6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-N,N-dimethylhex-3-yn-1-amine



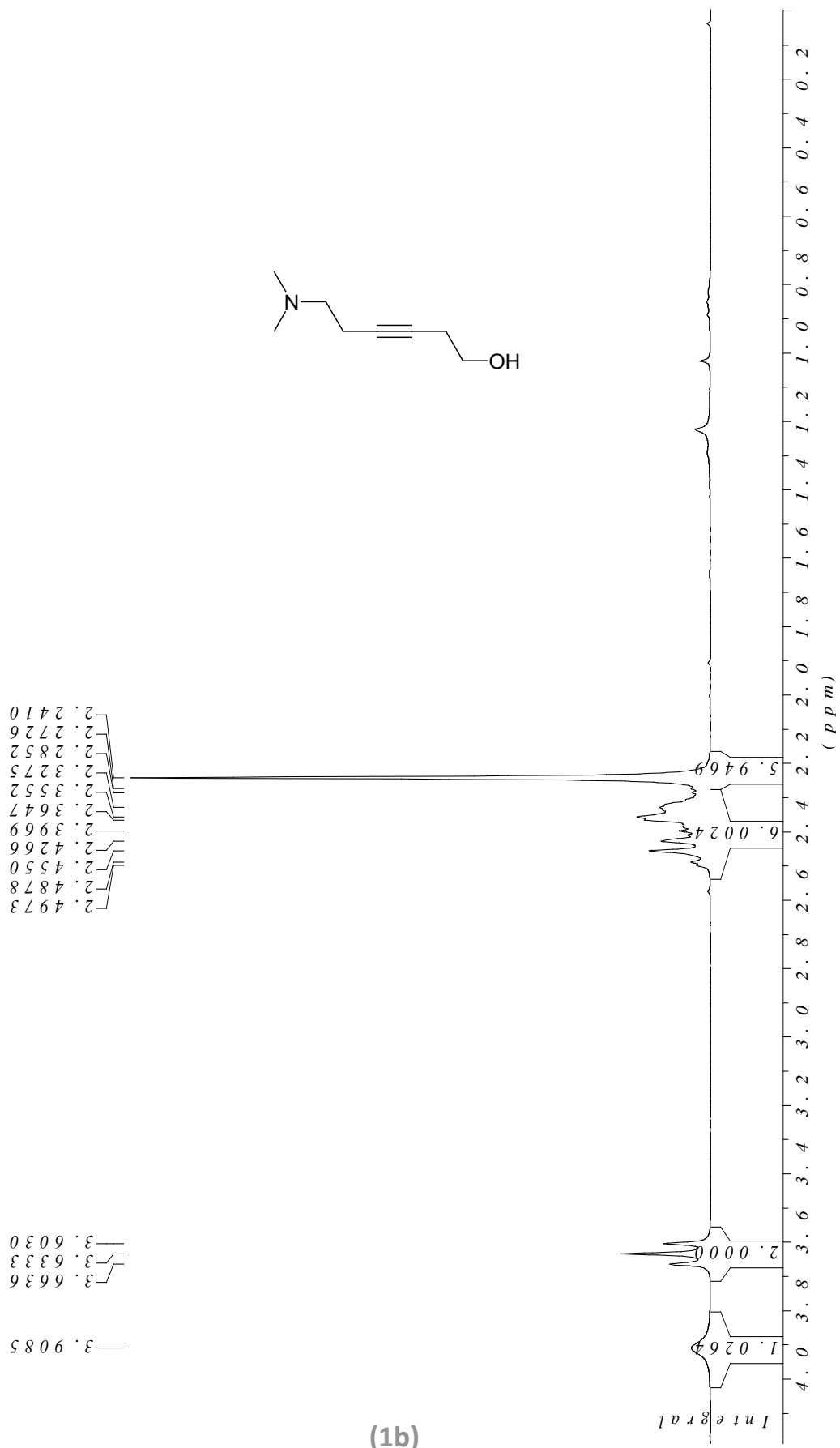
(1c)

6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-N,N-dimethylhex-3-yn-1-amine



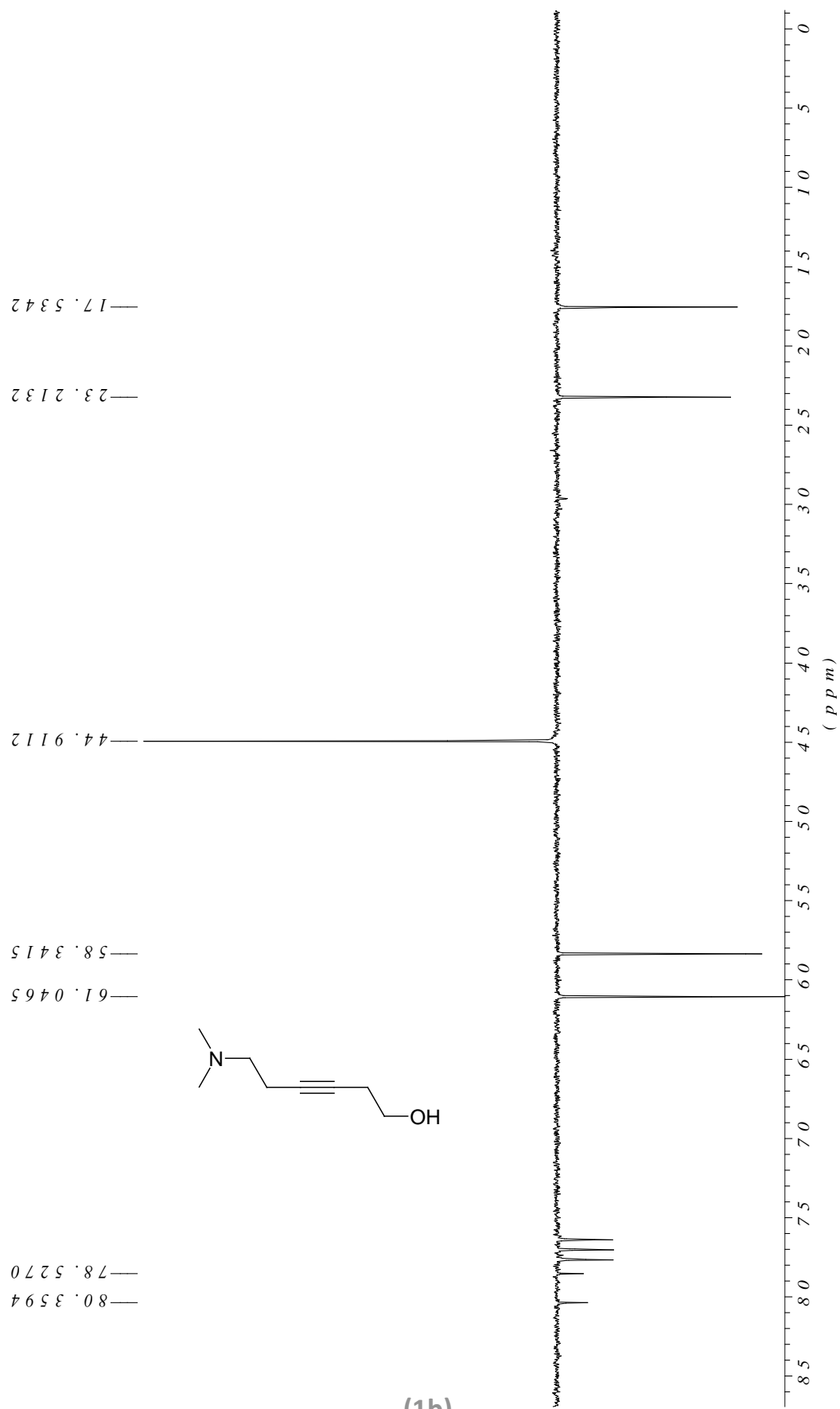


6-(dimethylamino)hex-3-yn-1-ol



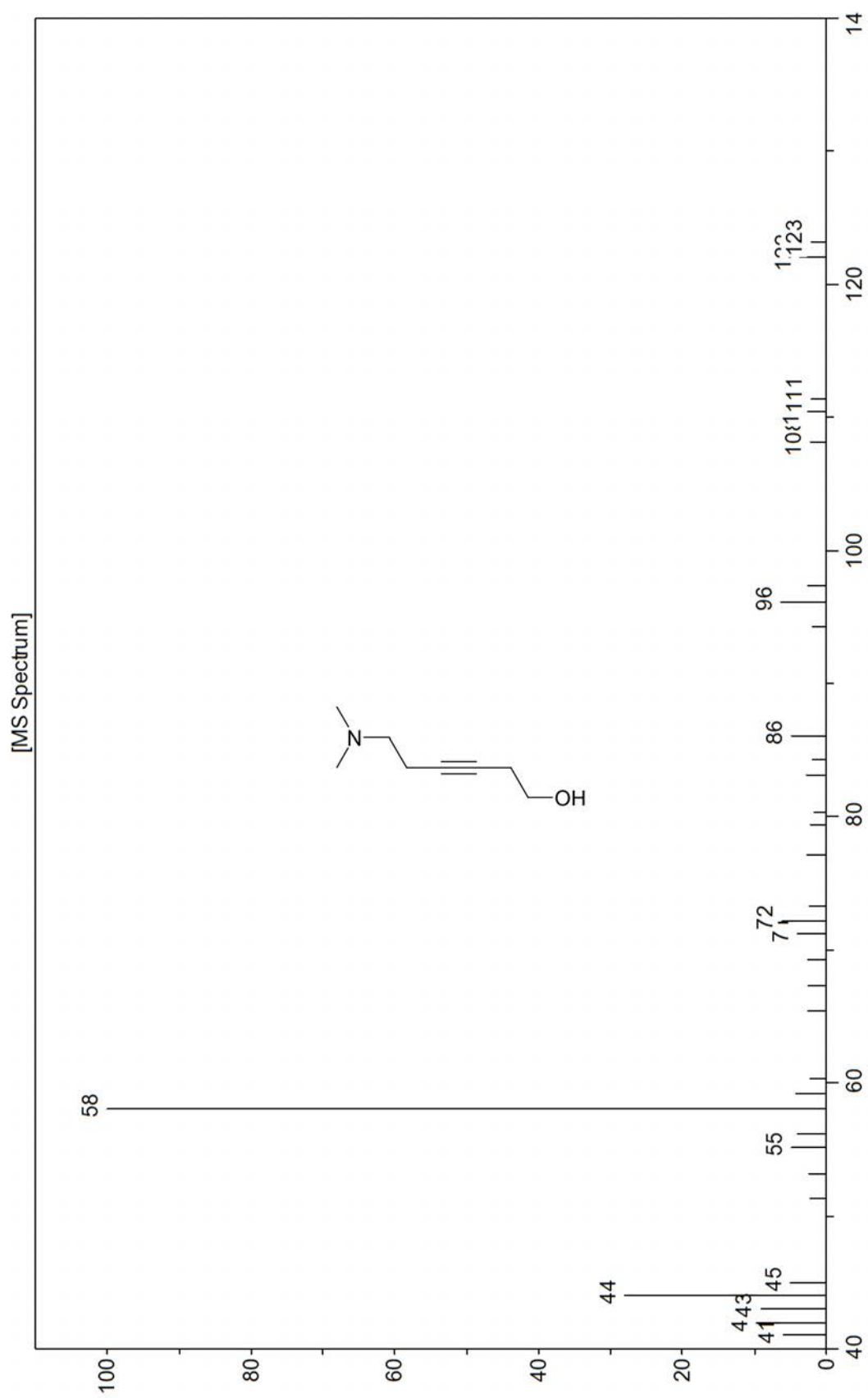
(1b)

6-(dimethylamino)hex-3-yn-1-ol

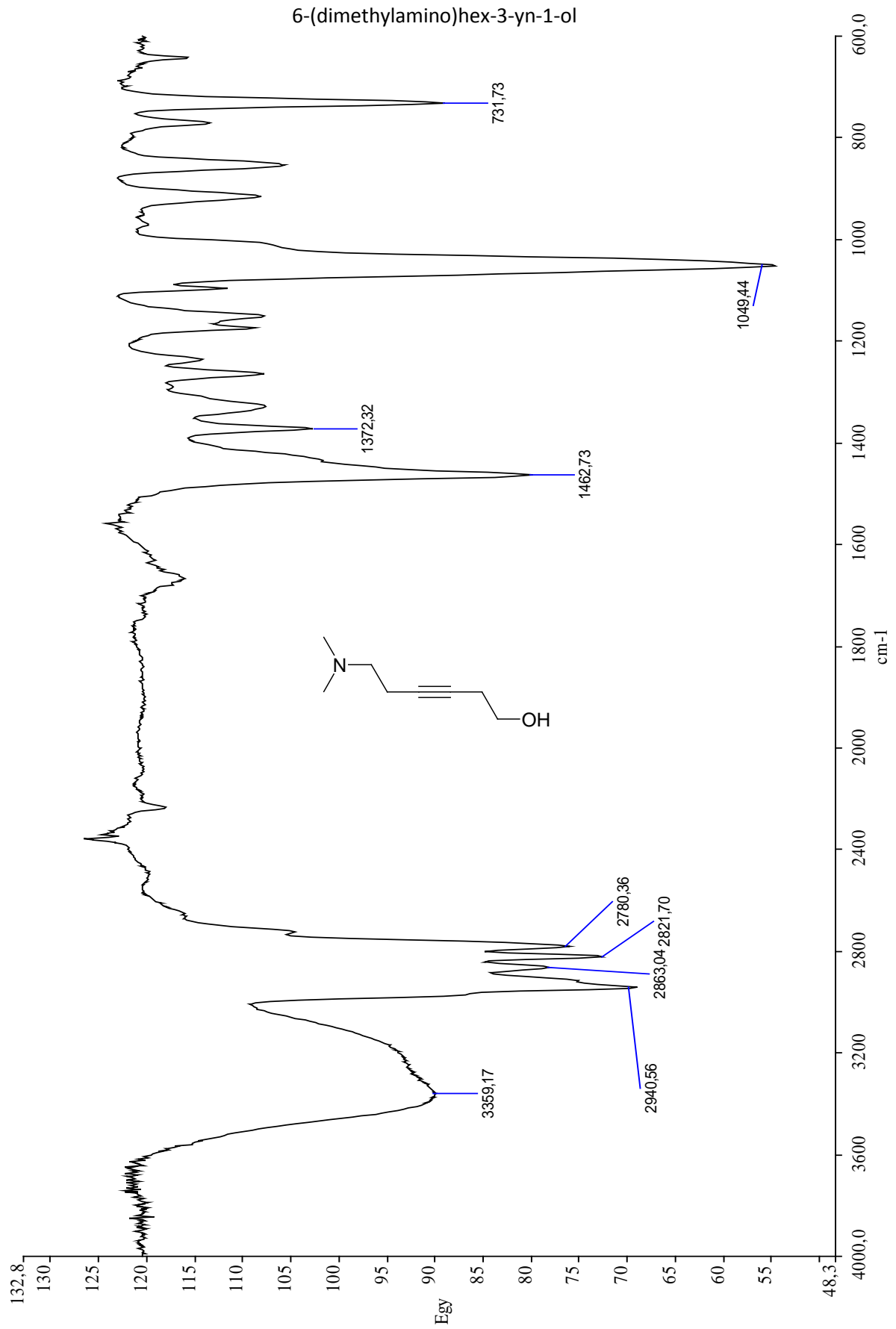


(1b)

6-(dimethylamino)hex-3-yn-1-ol

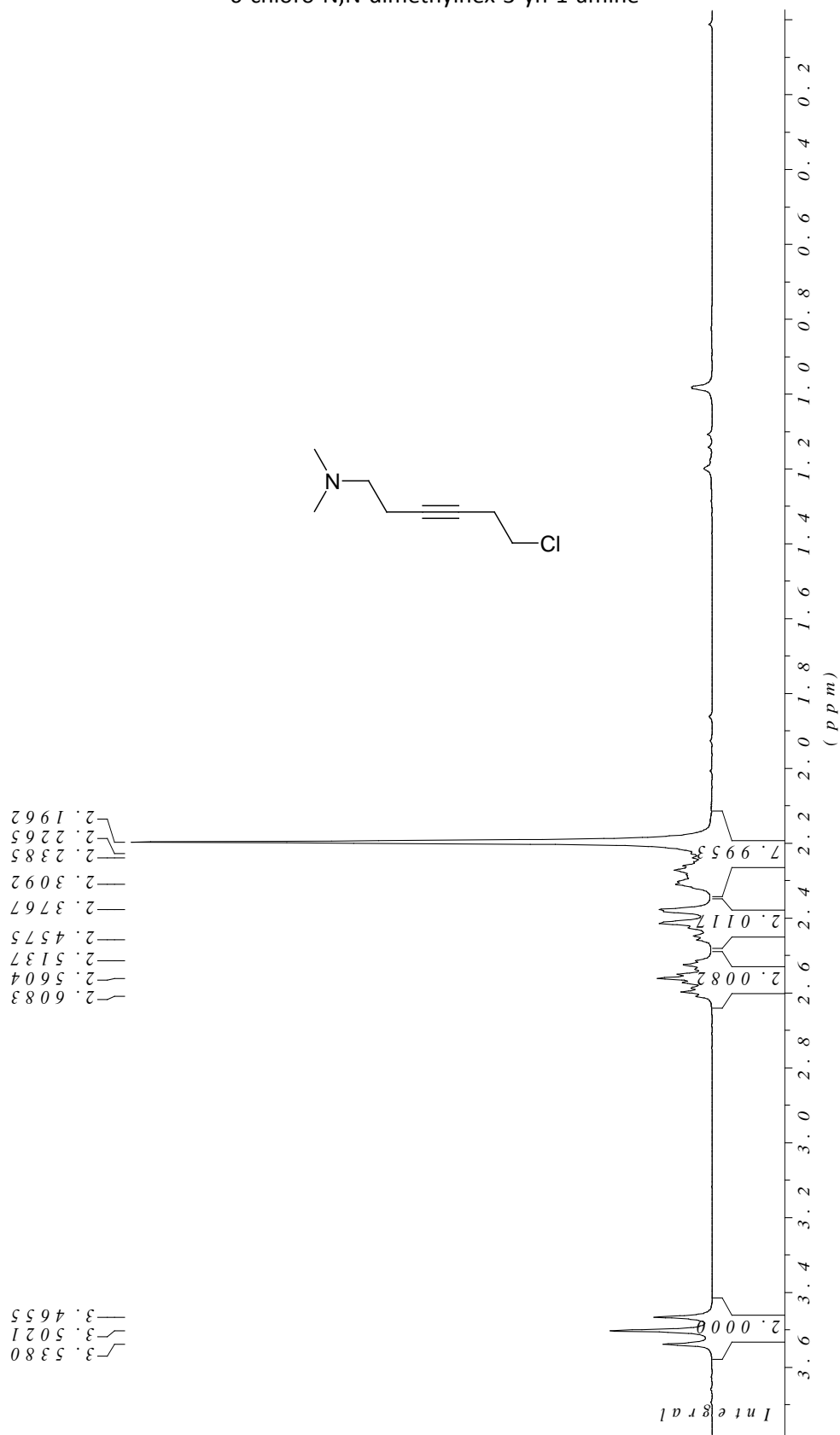


(1b)



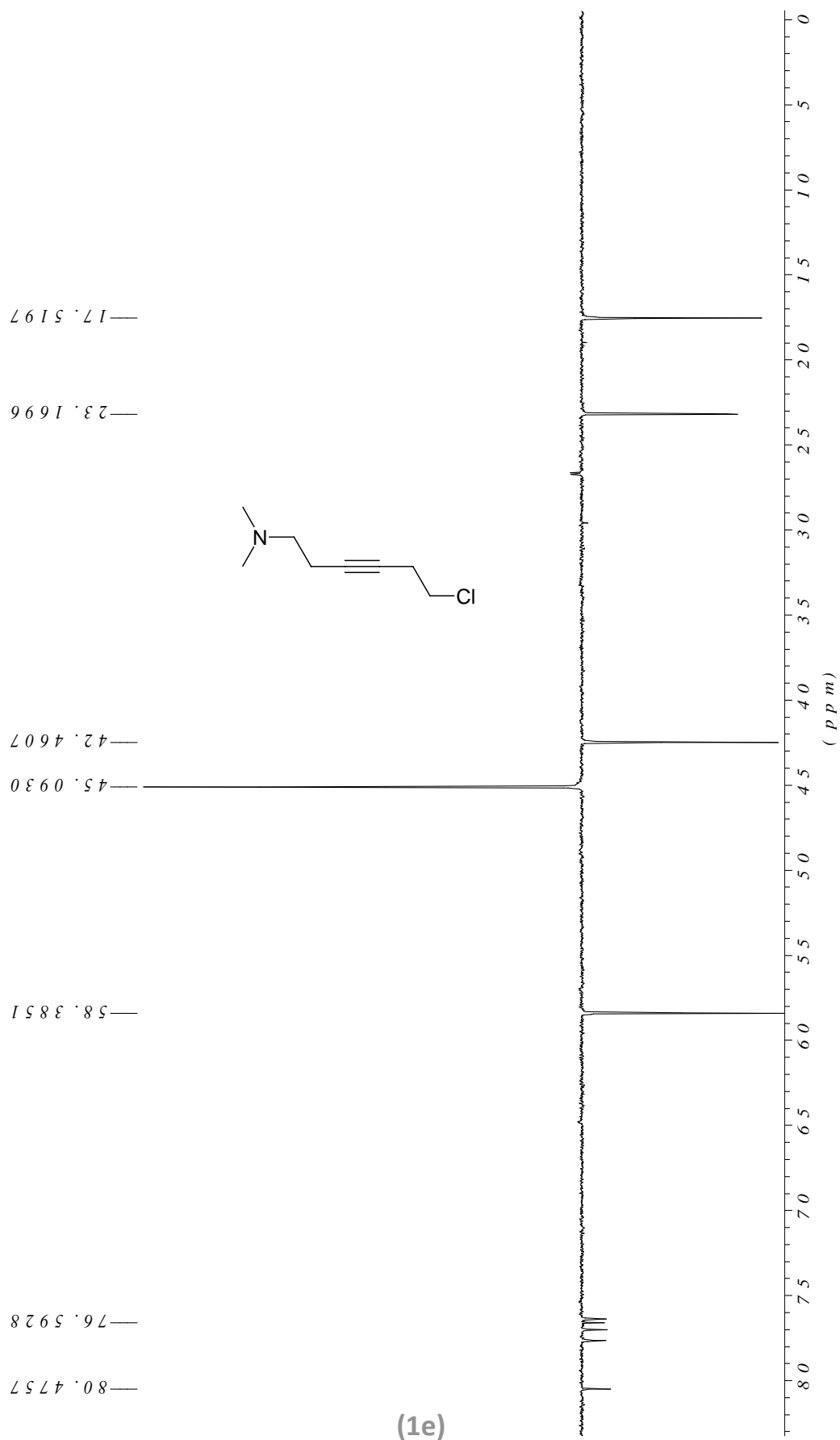
(1b)

6-chloro-N,N-dimethylhex-3-yn-1-amine



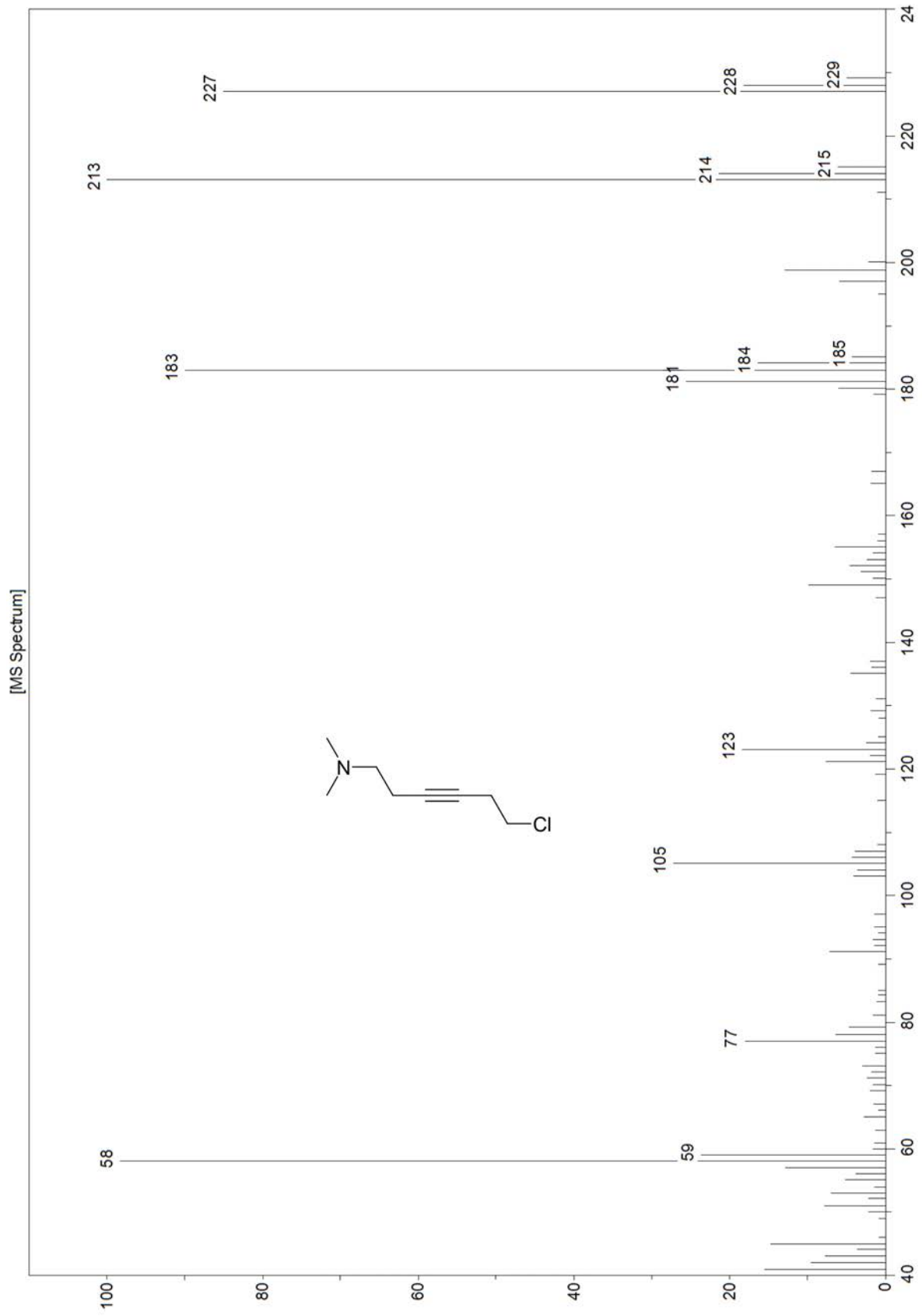
(1e)

6-chloro-N,N-dimethylhex-3-yn-1-amine

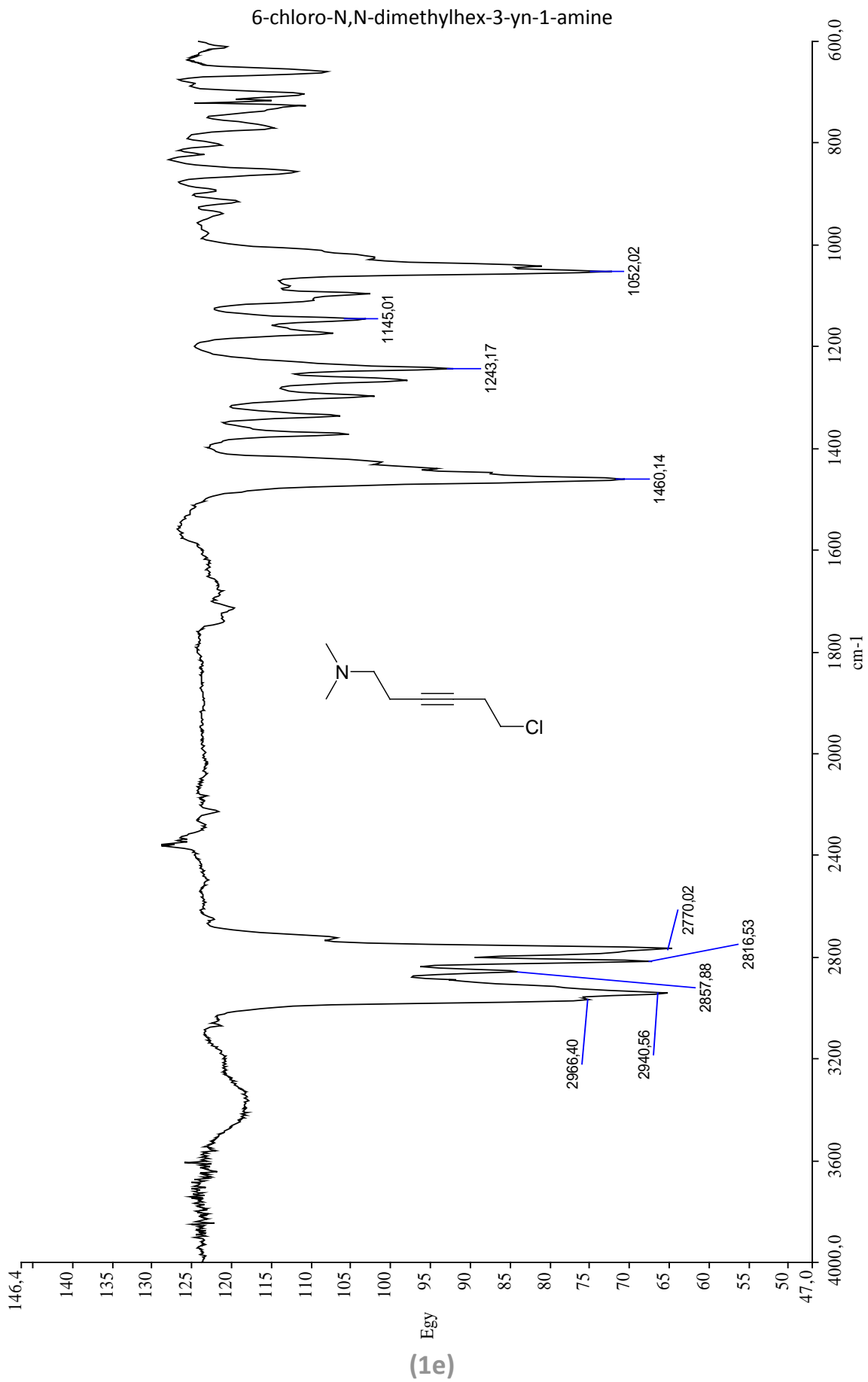


(1e)

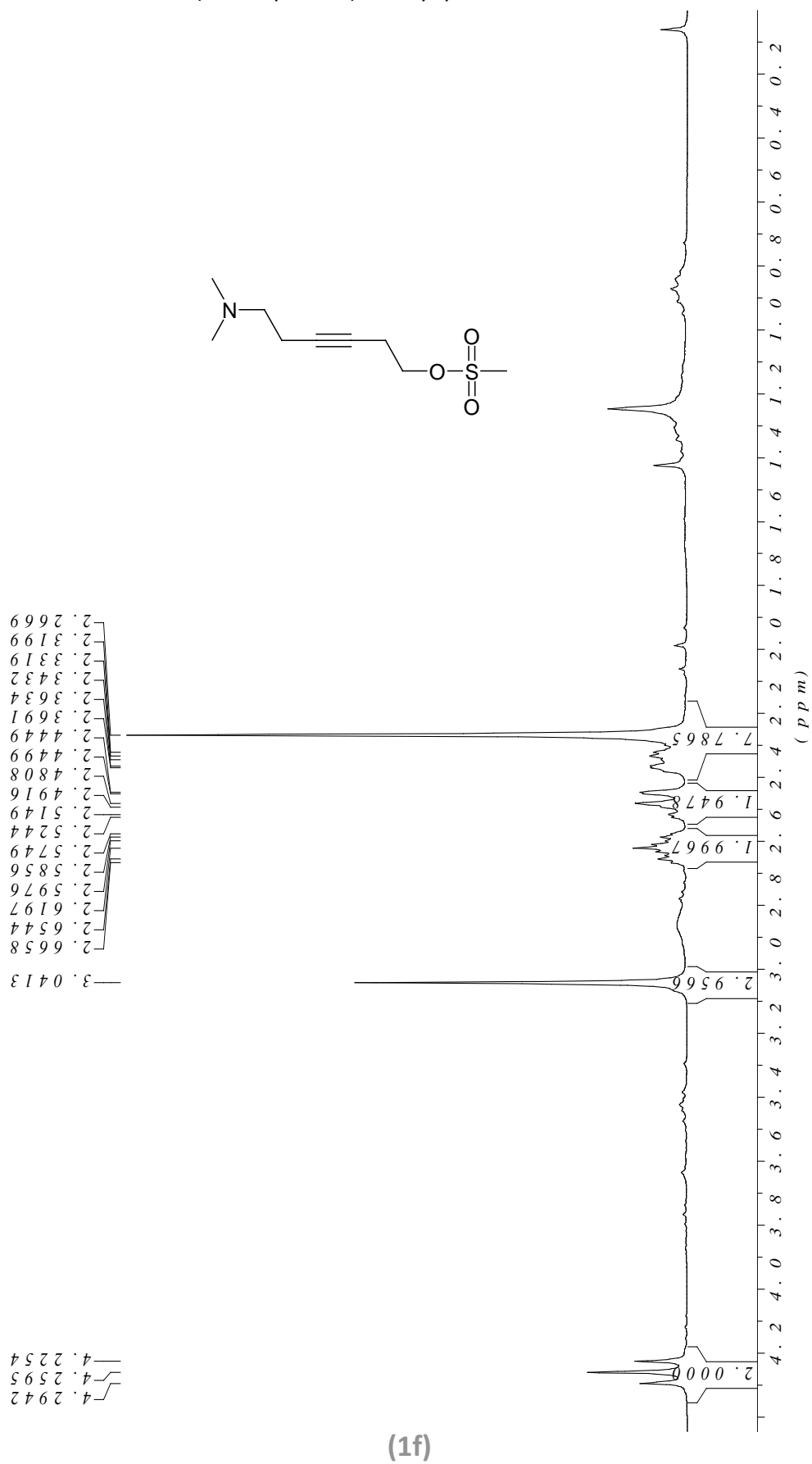
6-chloro-N,N-dimethylhex-3-yn-1-amine



(1e)

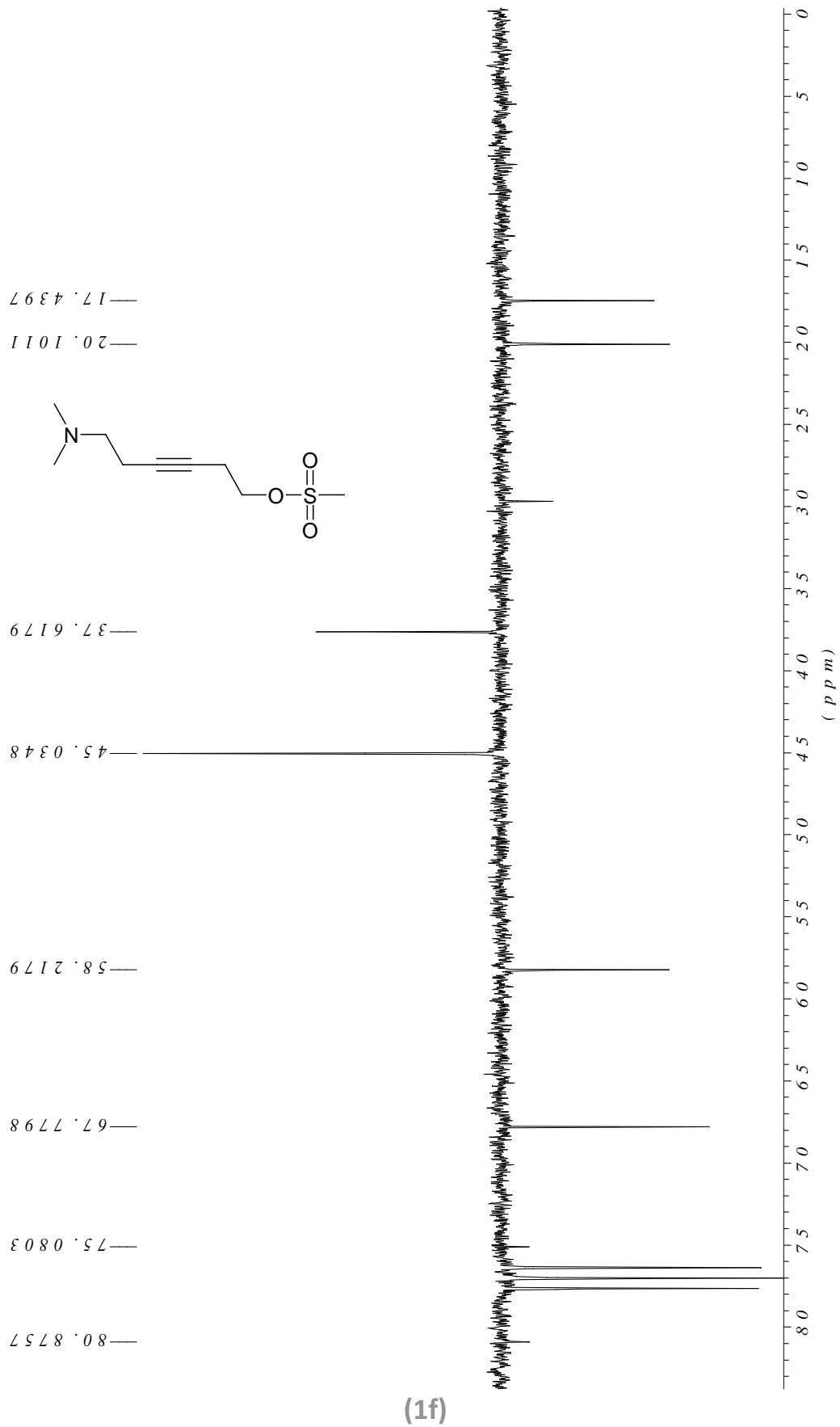


6-(dimethylamino)hex-3-ynyl methanesulfonate

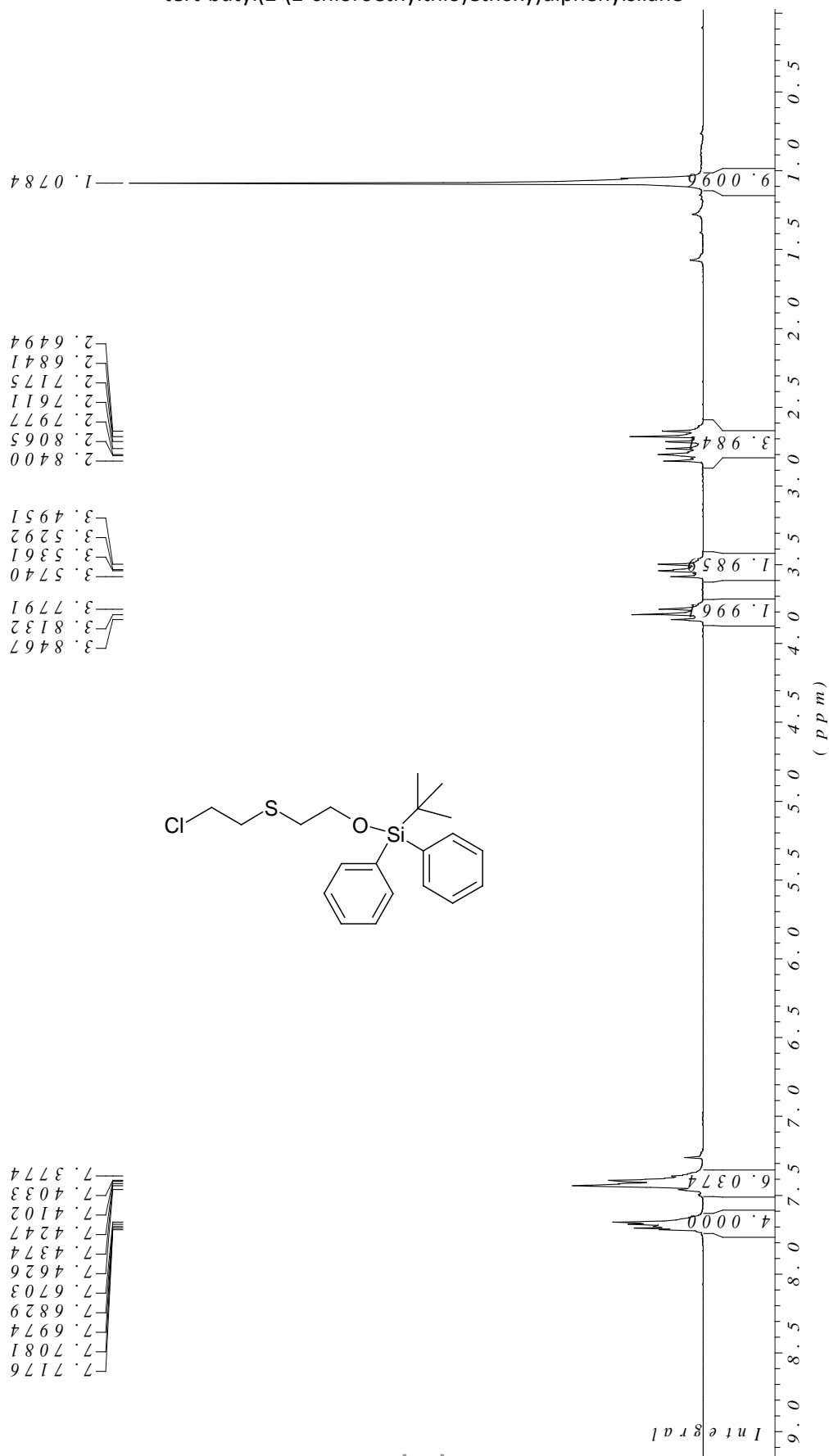


(1f)

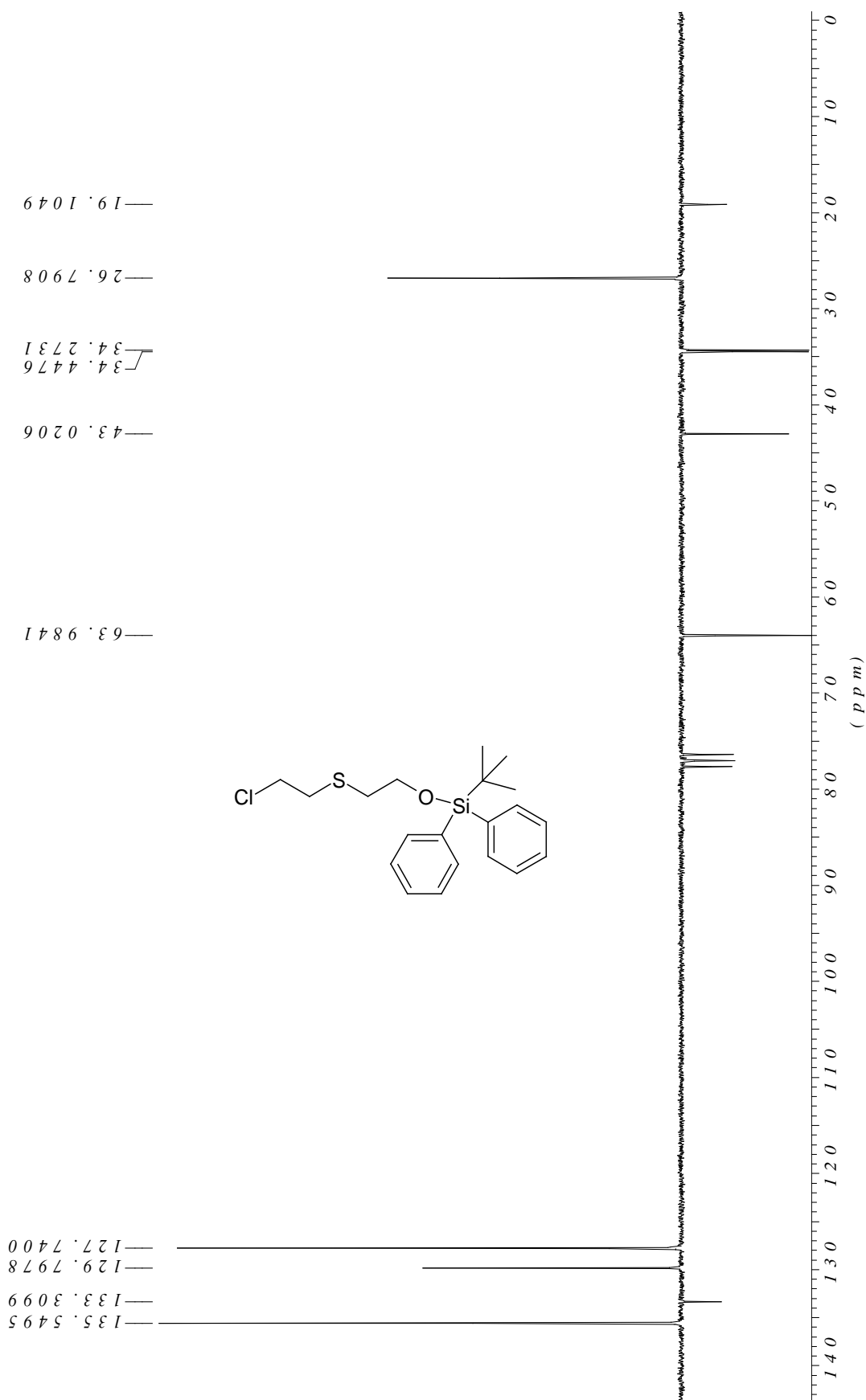
6-(dimethylamino)hex-3-ynyl methanesulfonate



tert-butyl(2-(2-chloroethylthio)ethoxy)diphenylsilane

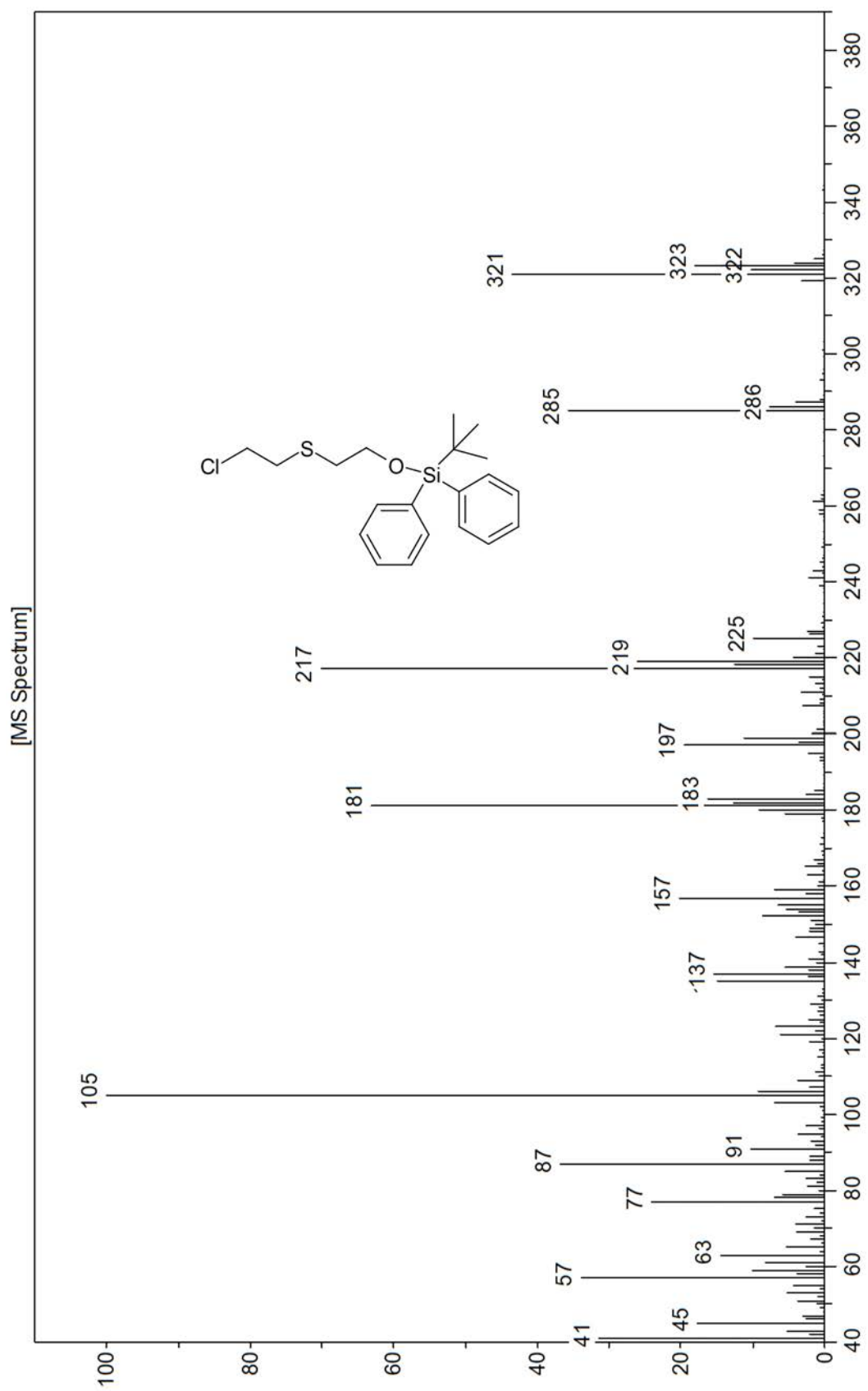


tert-butyl(2-(2-chloroethylthio)ethoxy)diphenylsilane

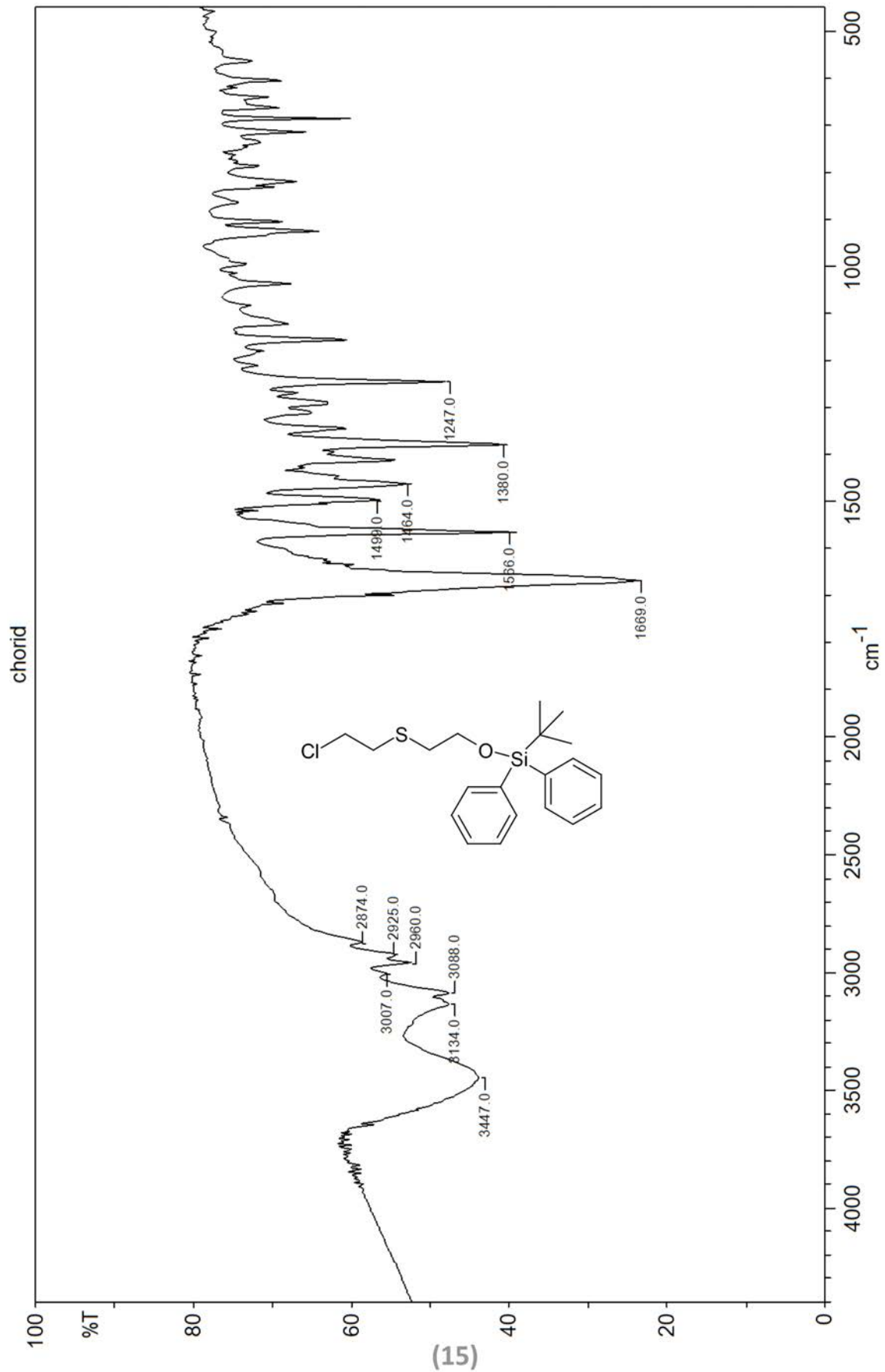


(15)

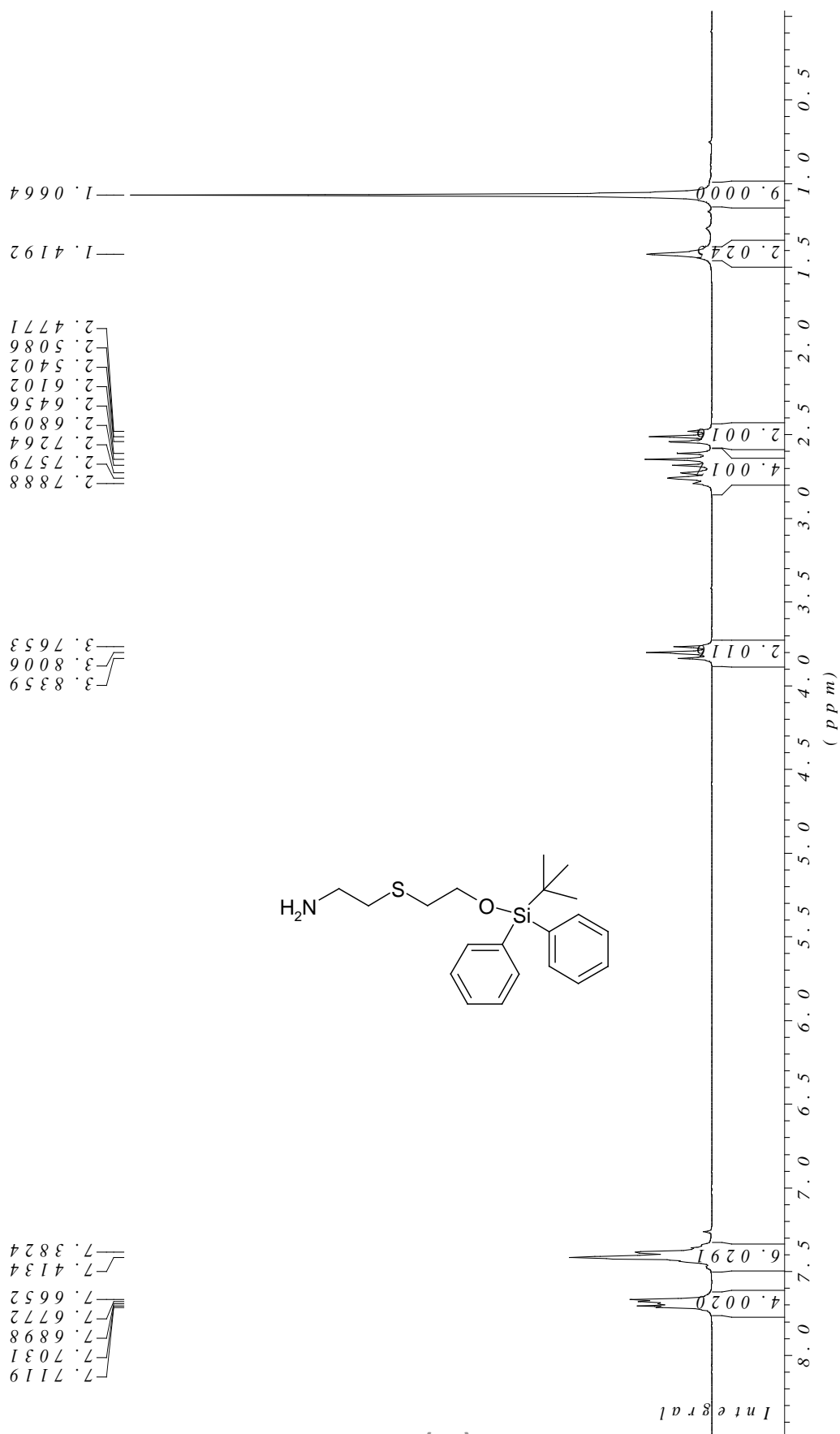
tert-butyl(2-(2-chloroethylthio)ethoxy)diphenylsilane



tert-butyl(2-(2-chloroethylthio)ethoxy)diphenylsilane

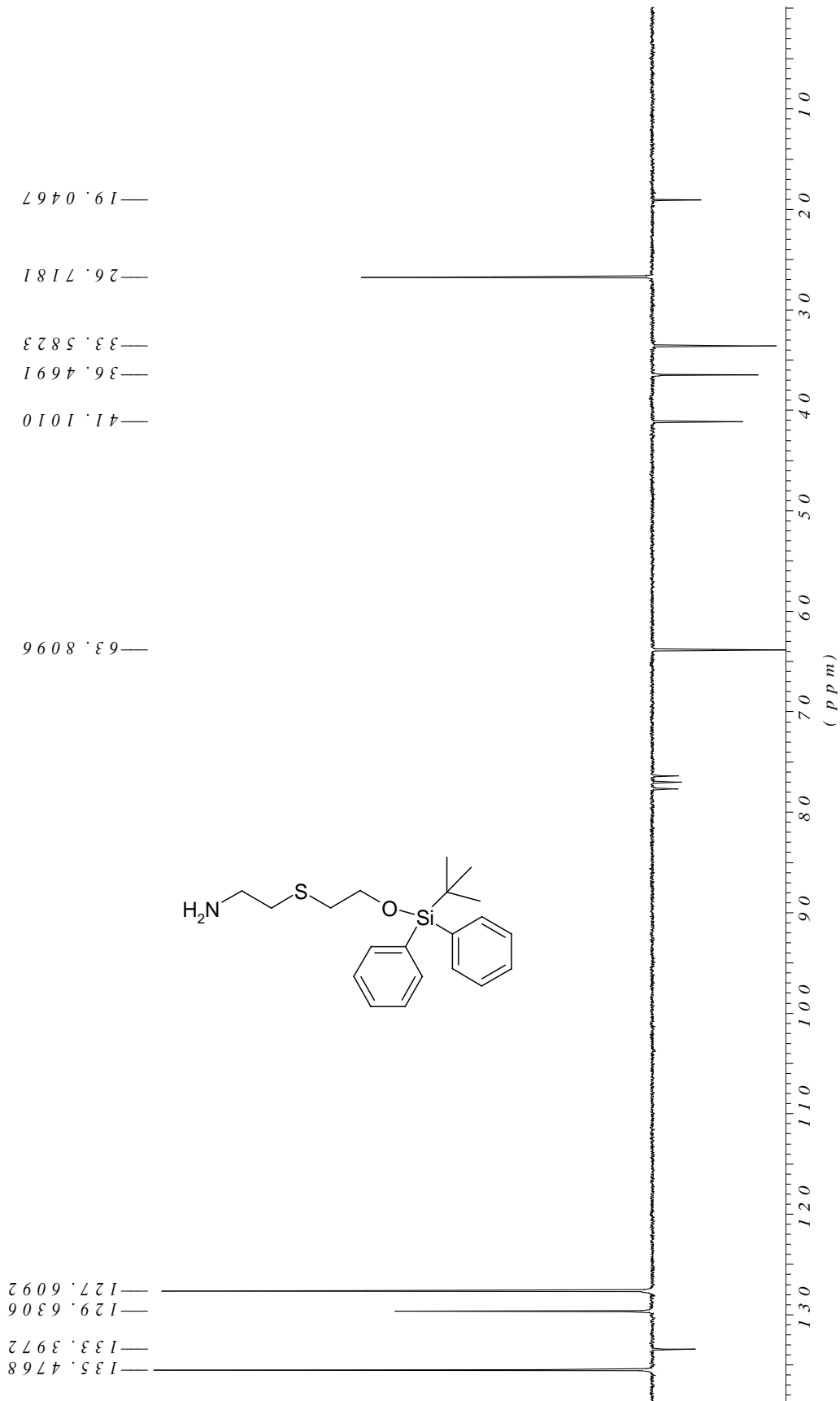


2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)ethanamine



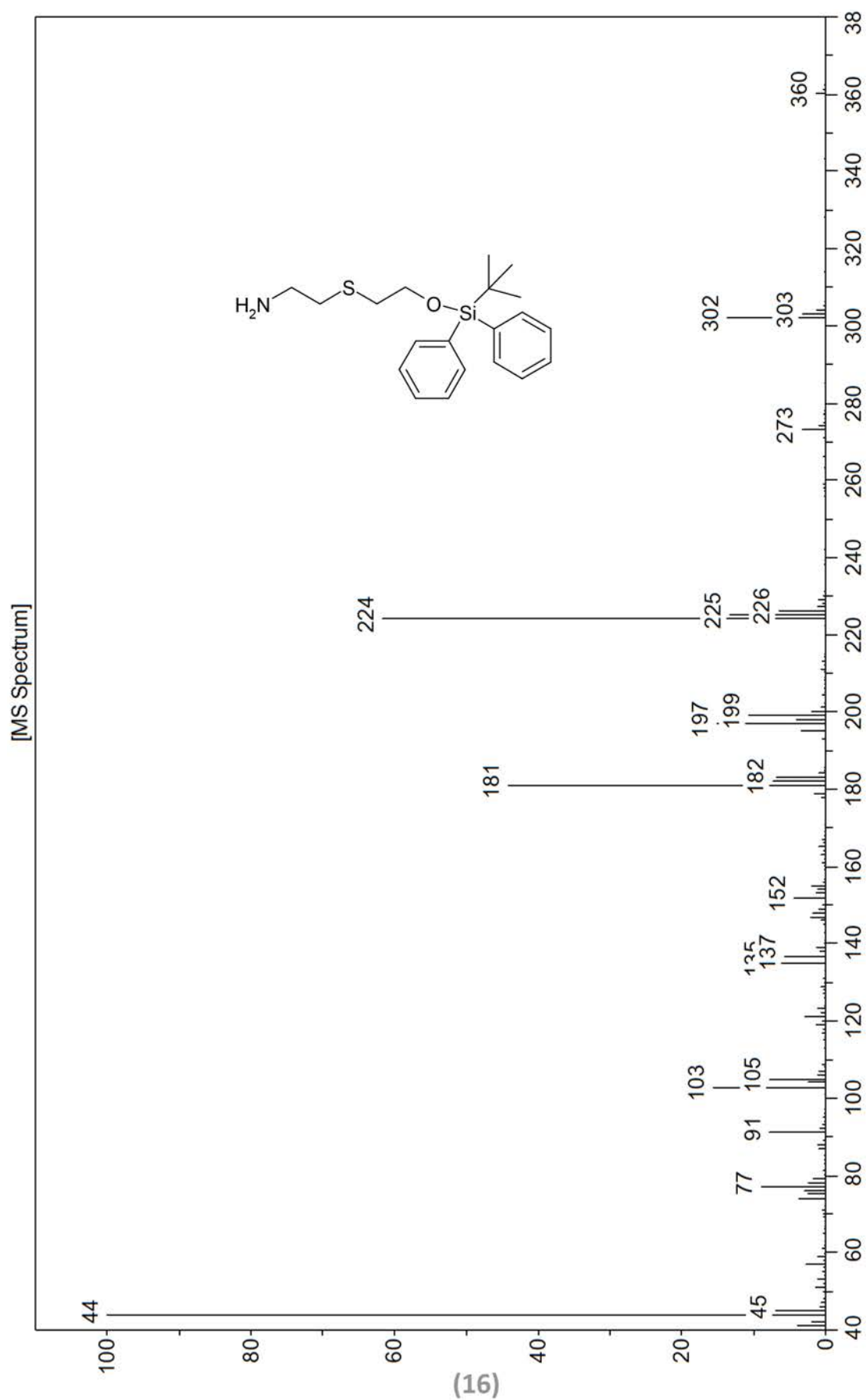
(16)

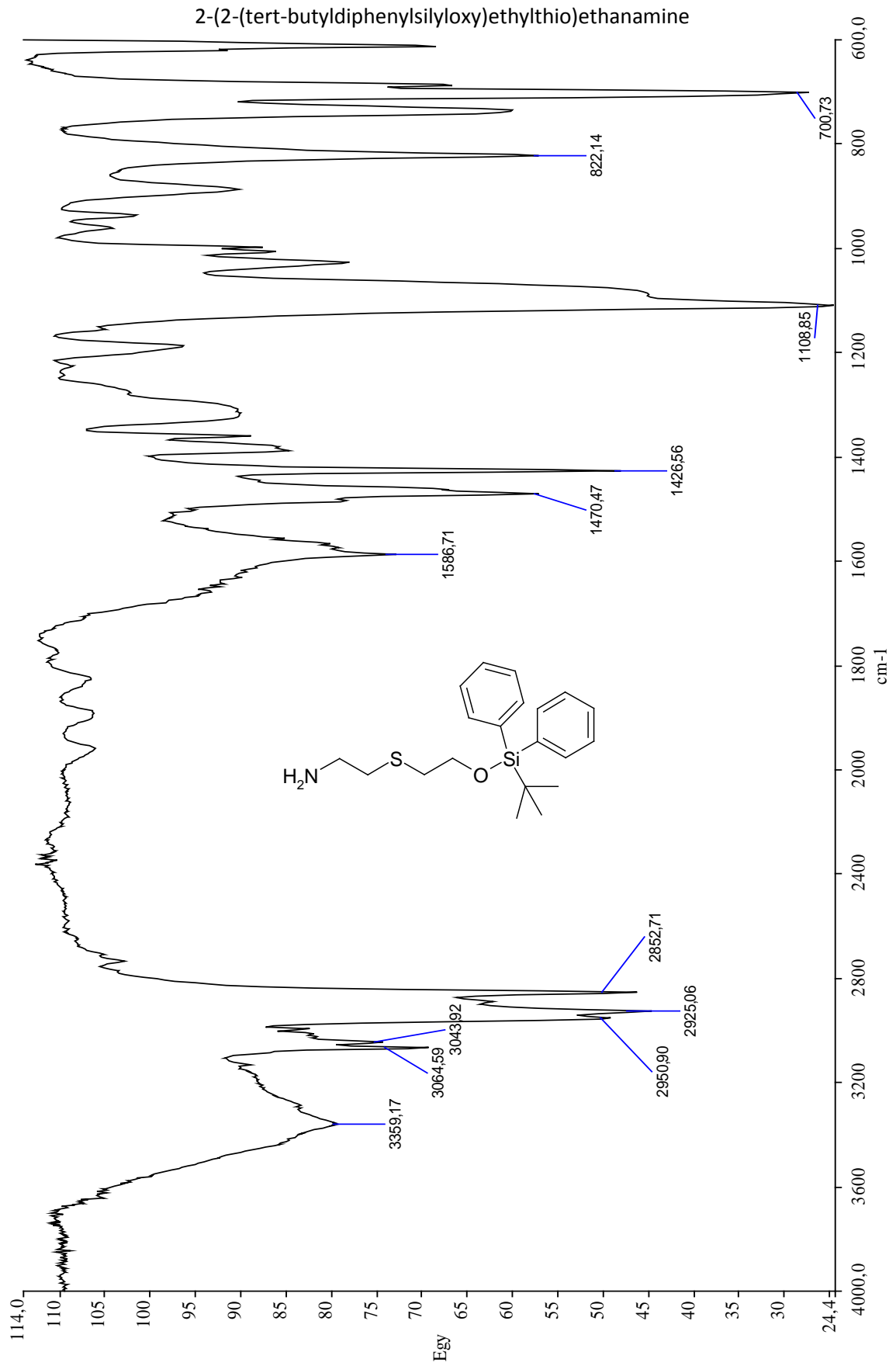
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)ethanamine

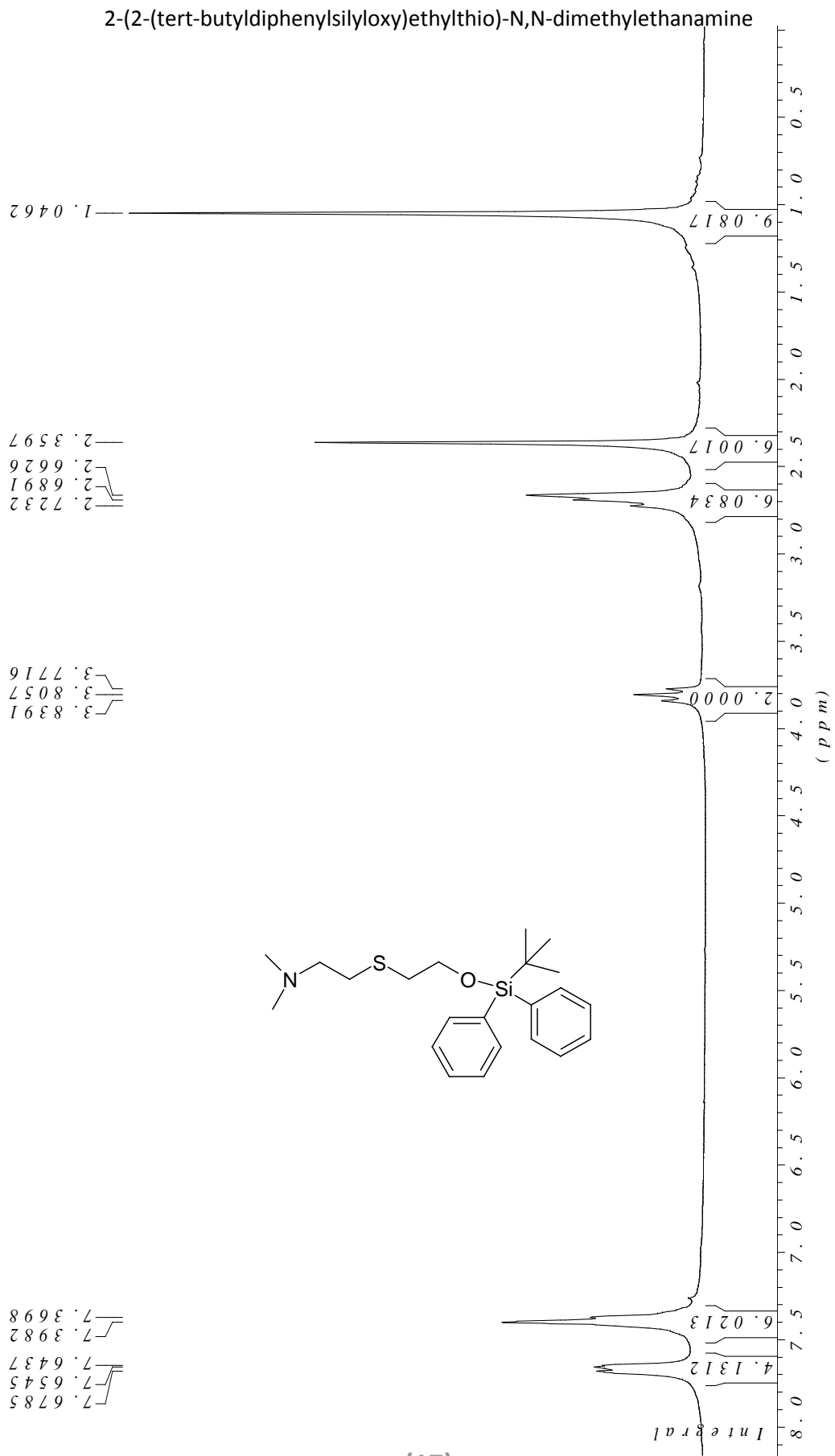


(16)

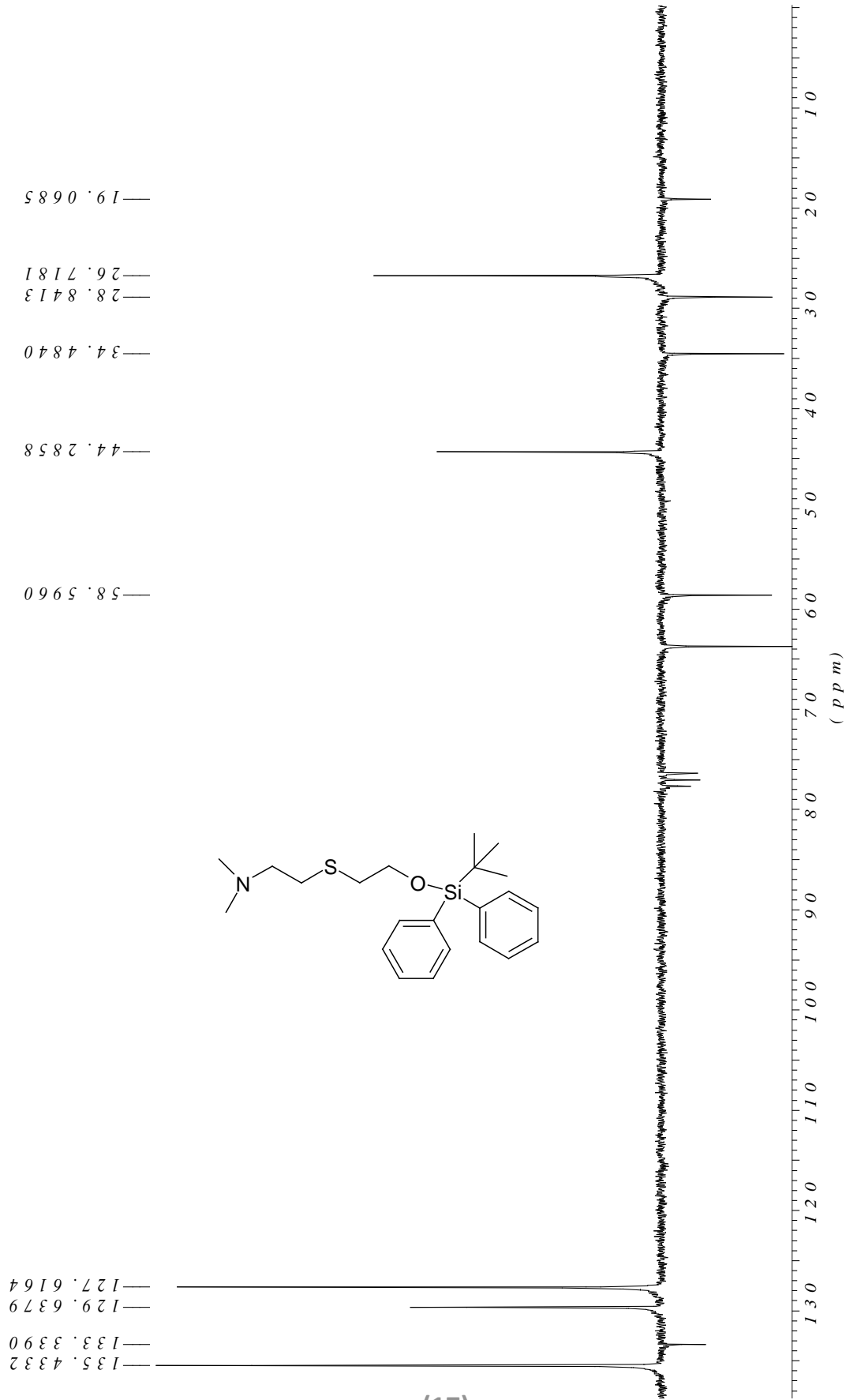
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)ethanamine



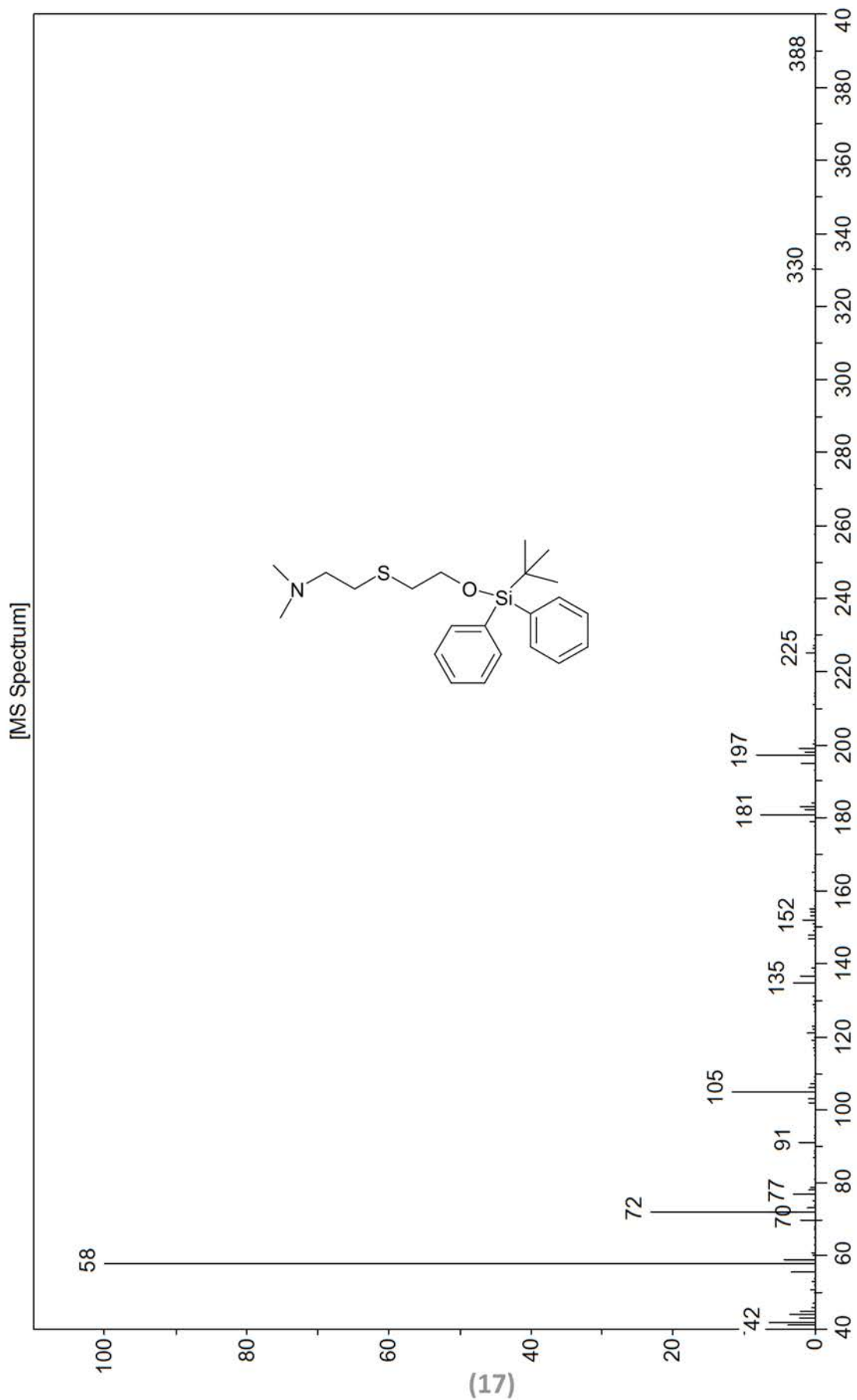


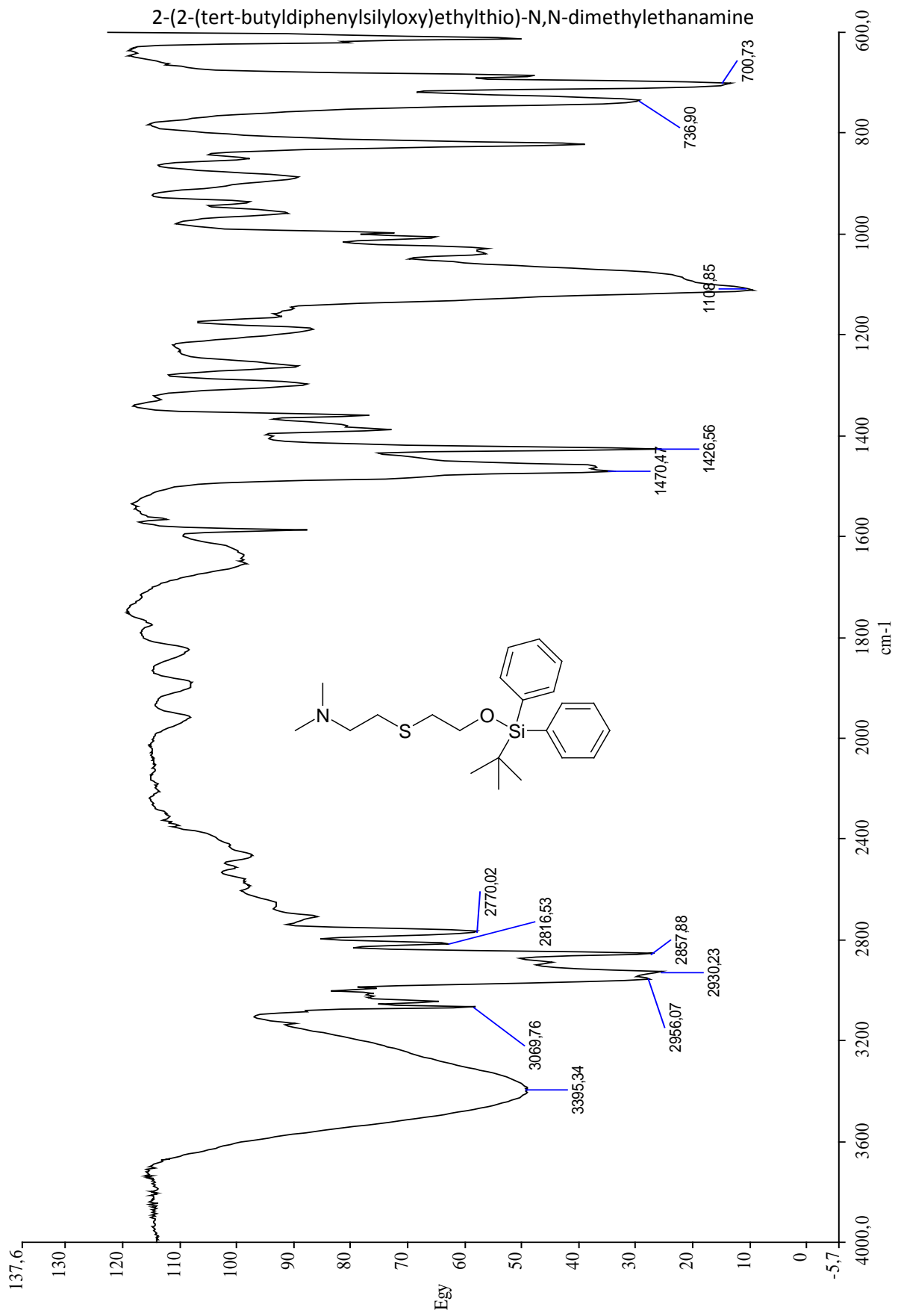


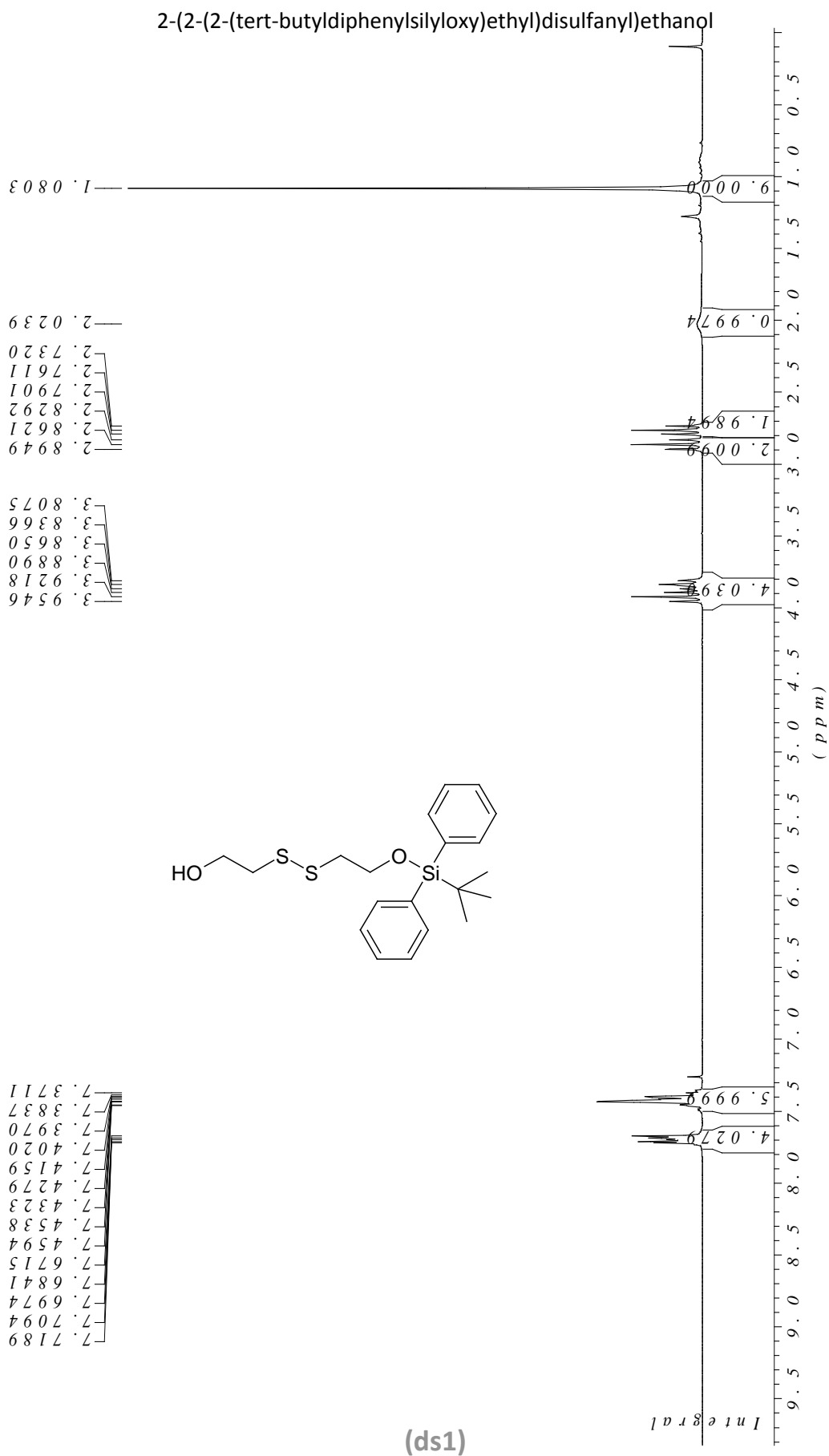
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)-N,N-dimethylethanamine



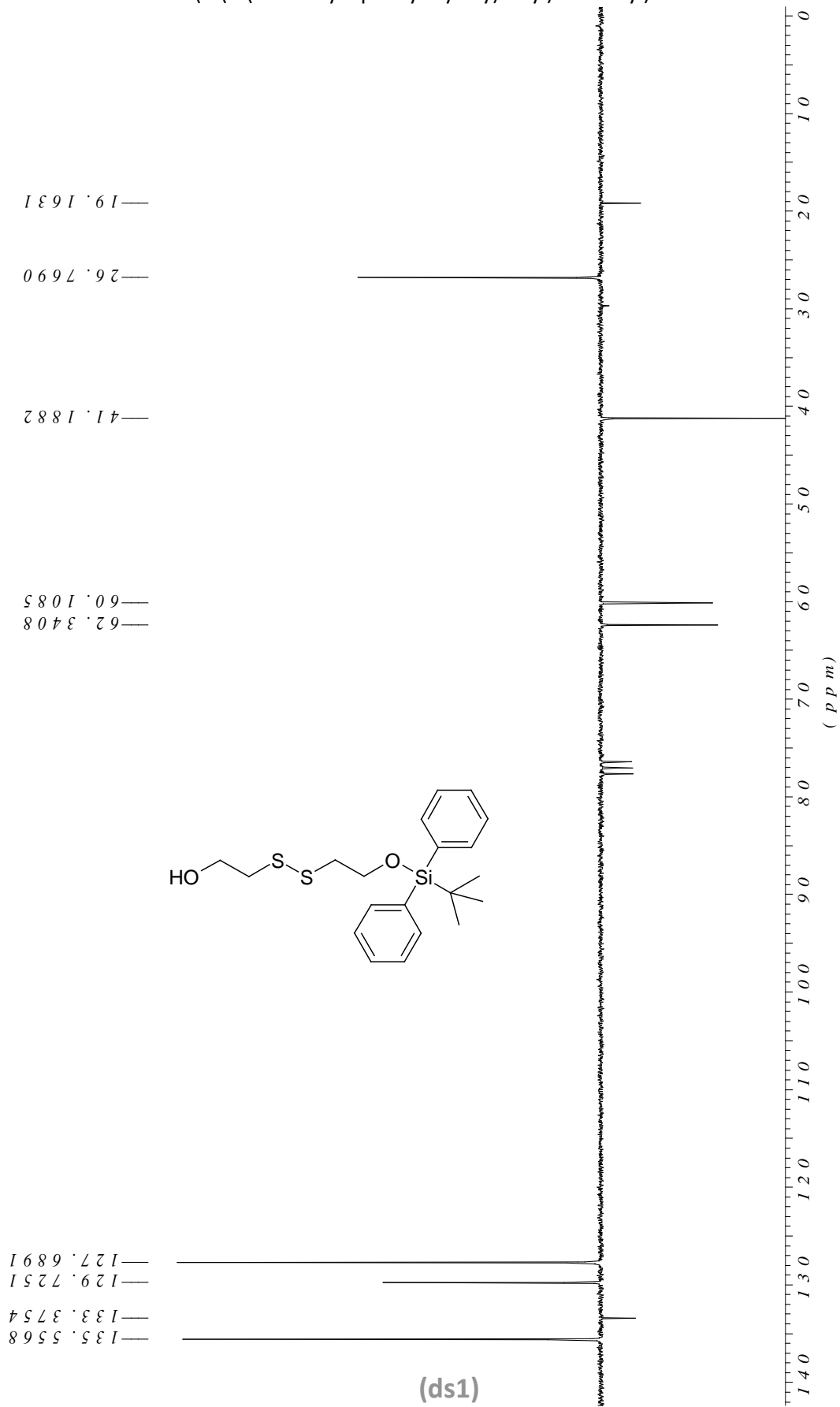
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)-N,N-dimethylethanamine



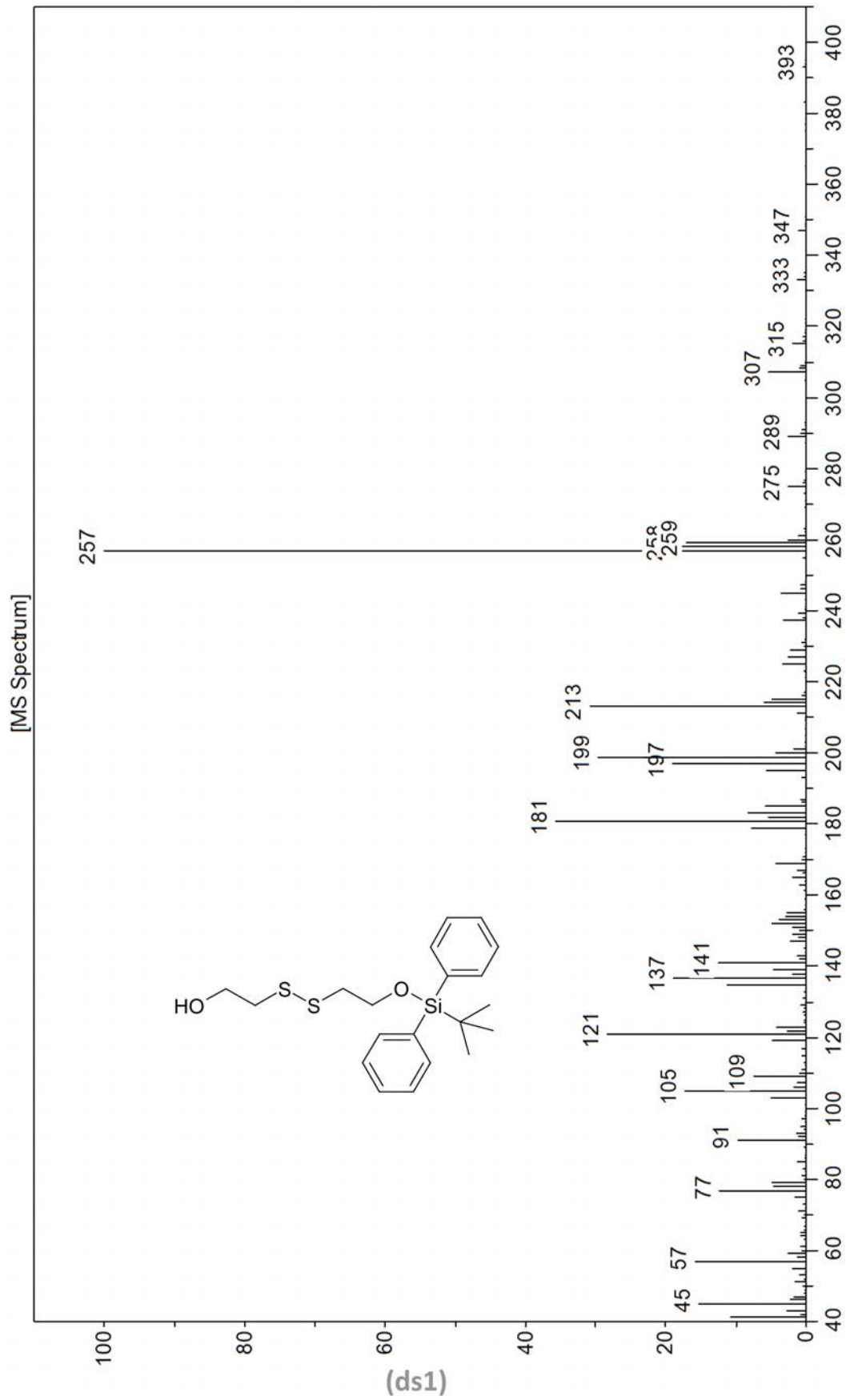




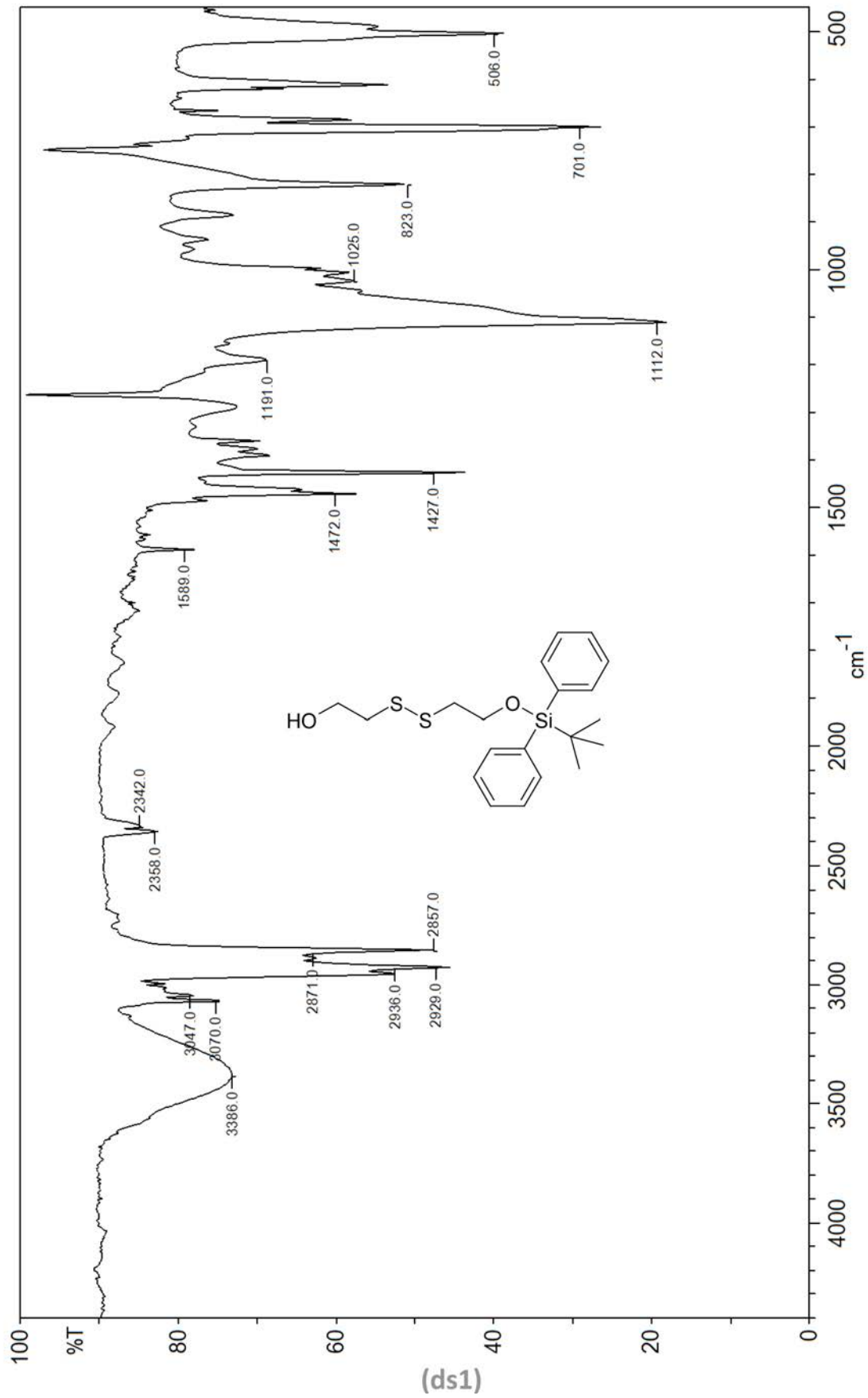
2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethanol



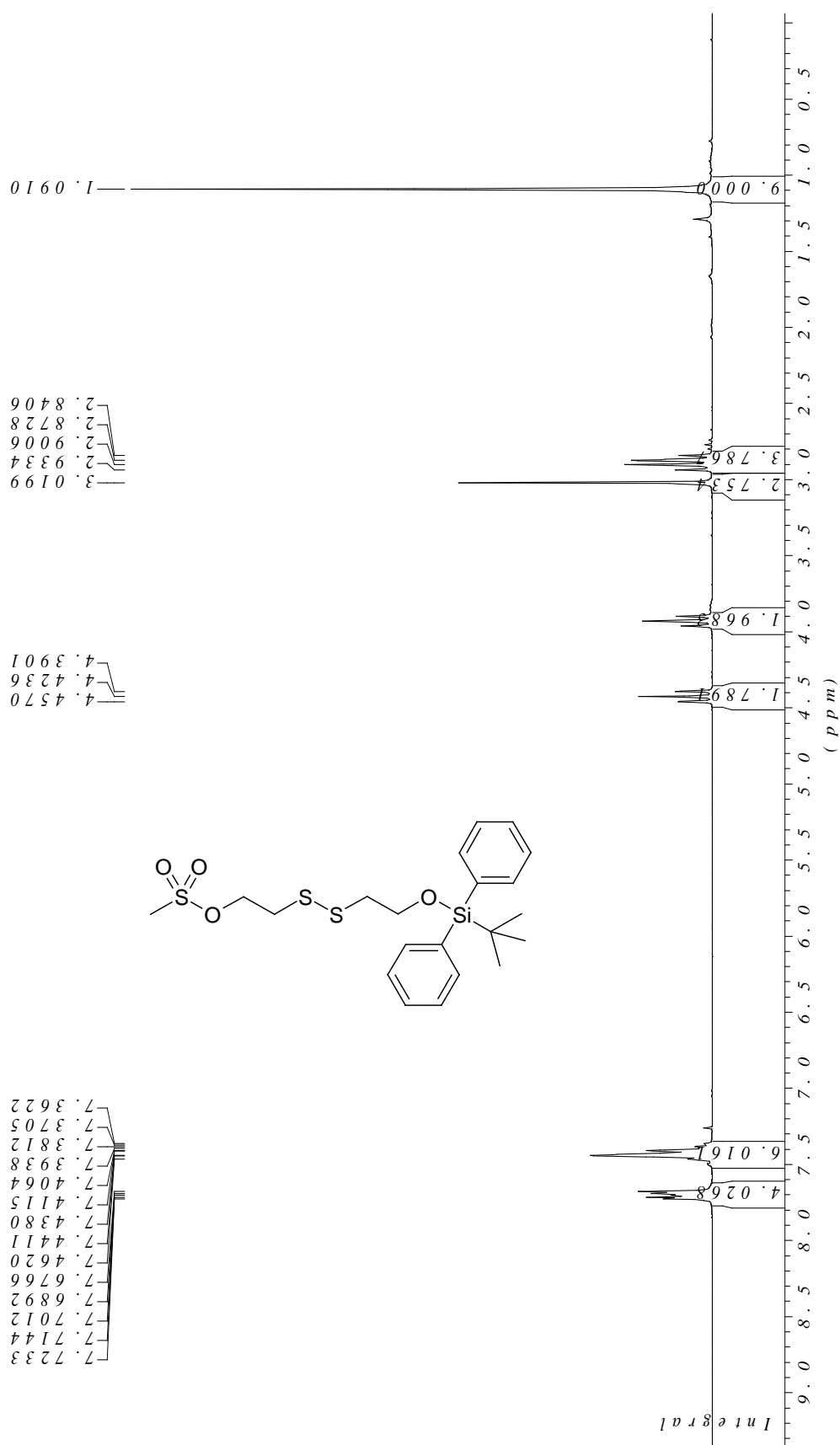
2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethanol



2-(2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethanol

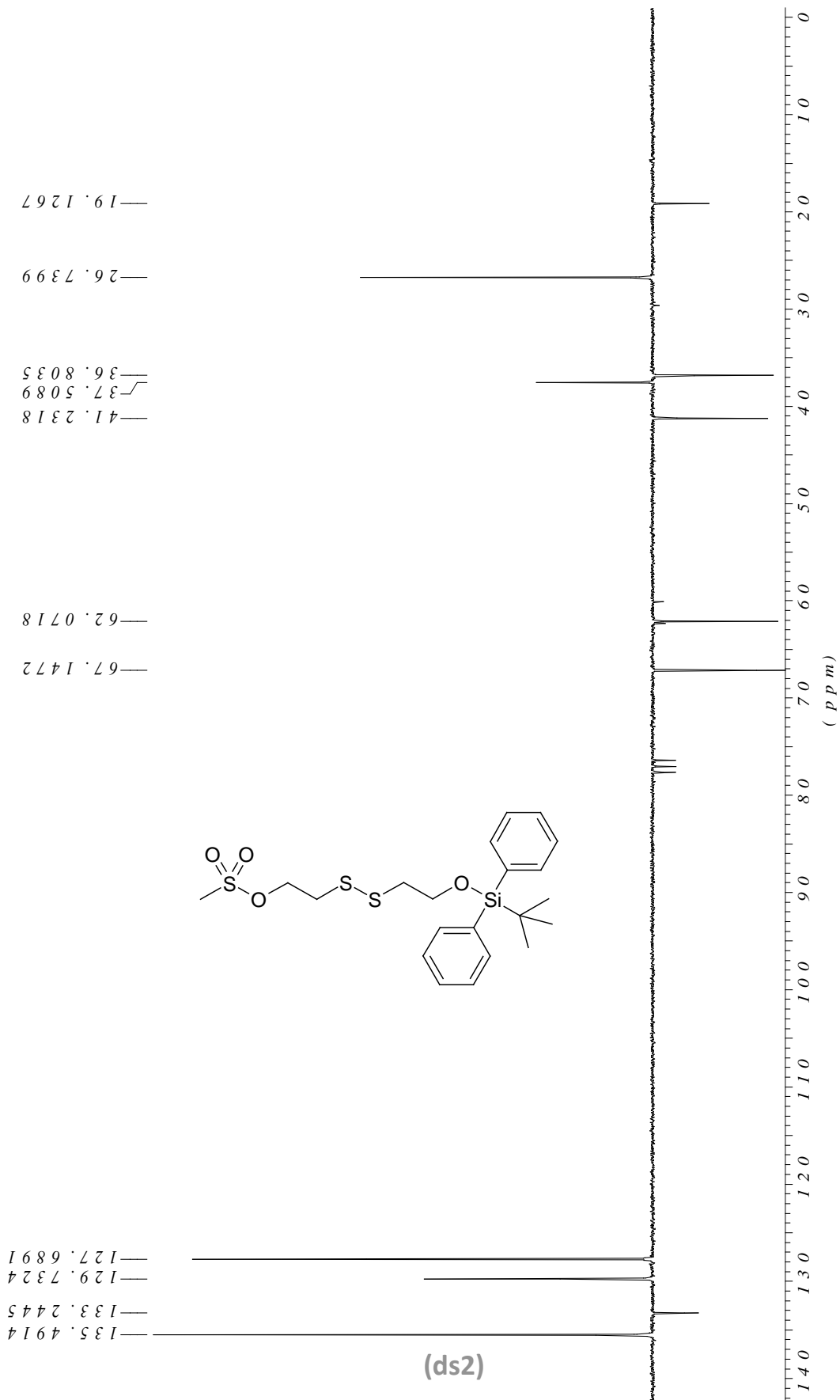


2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethyl methanesulfonate

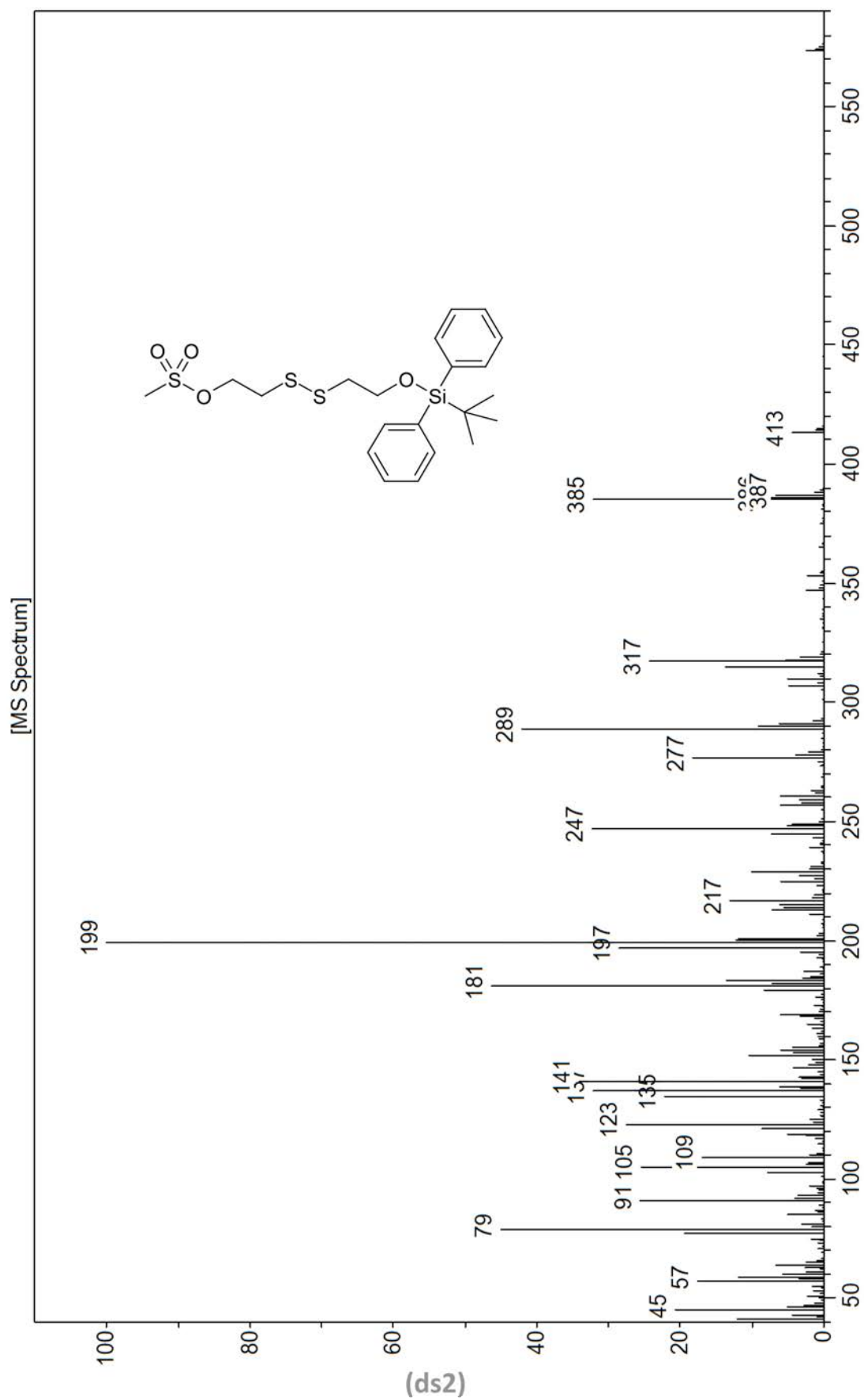


(ds2)

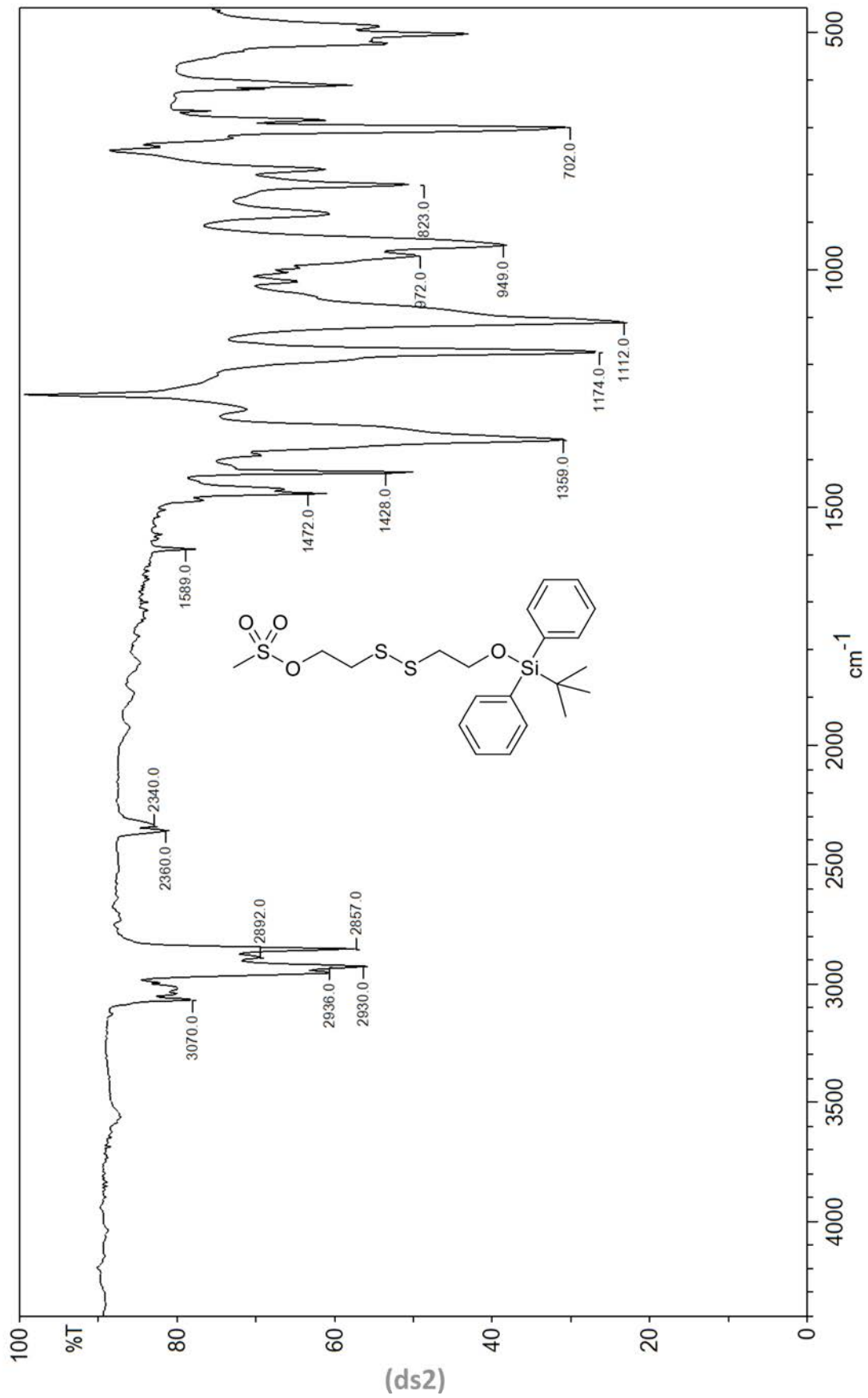
2-(2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethyl methanesulfonate



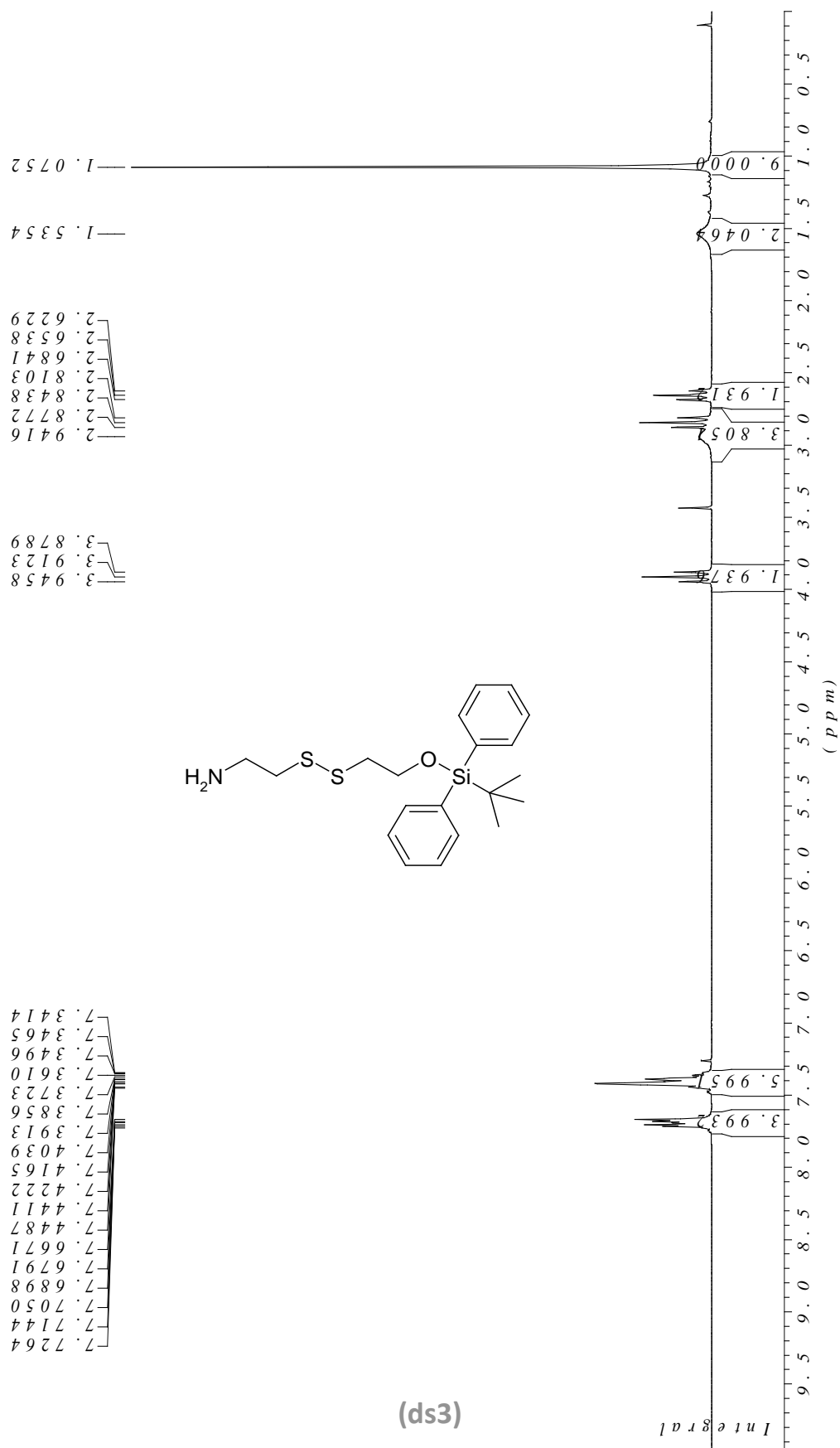
2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethyl methanesulfonate

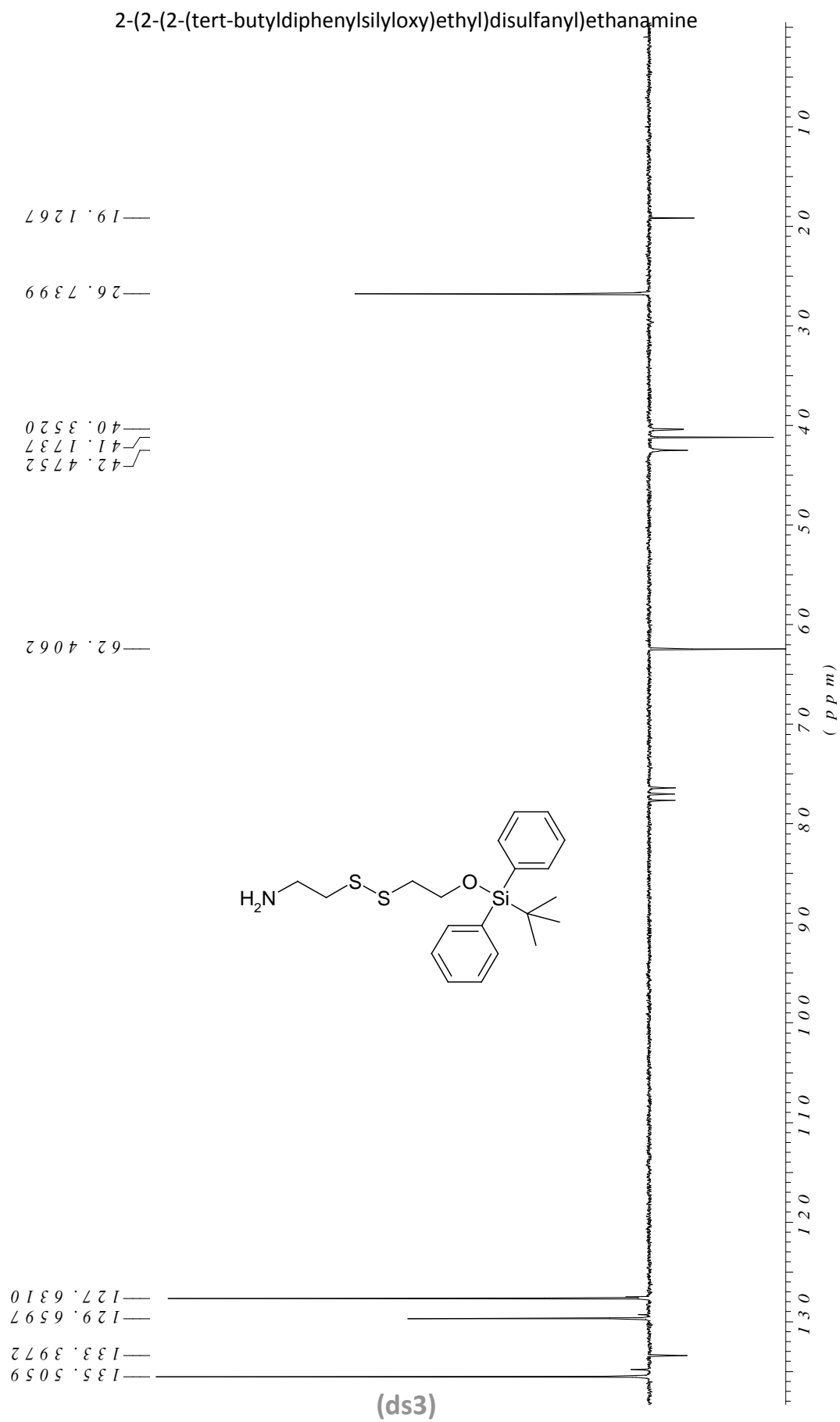


2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethyl methanesulfonate

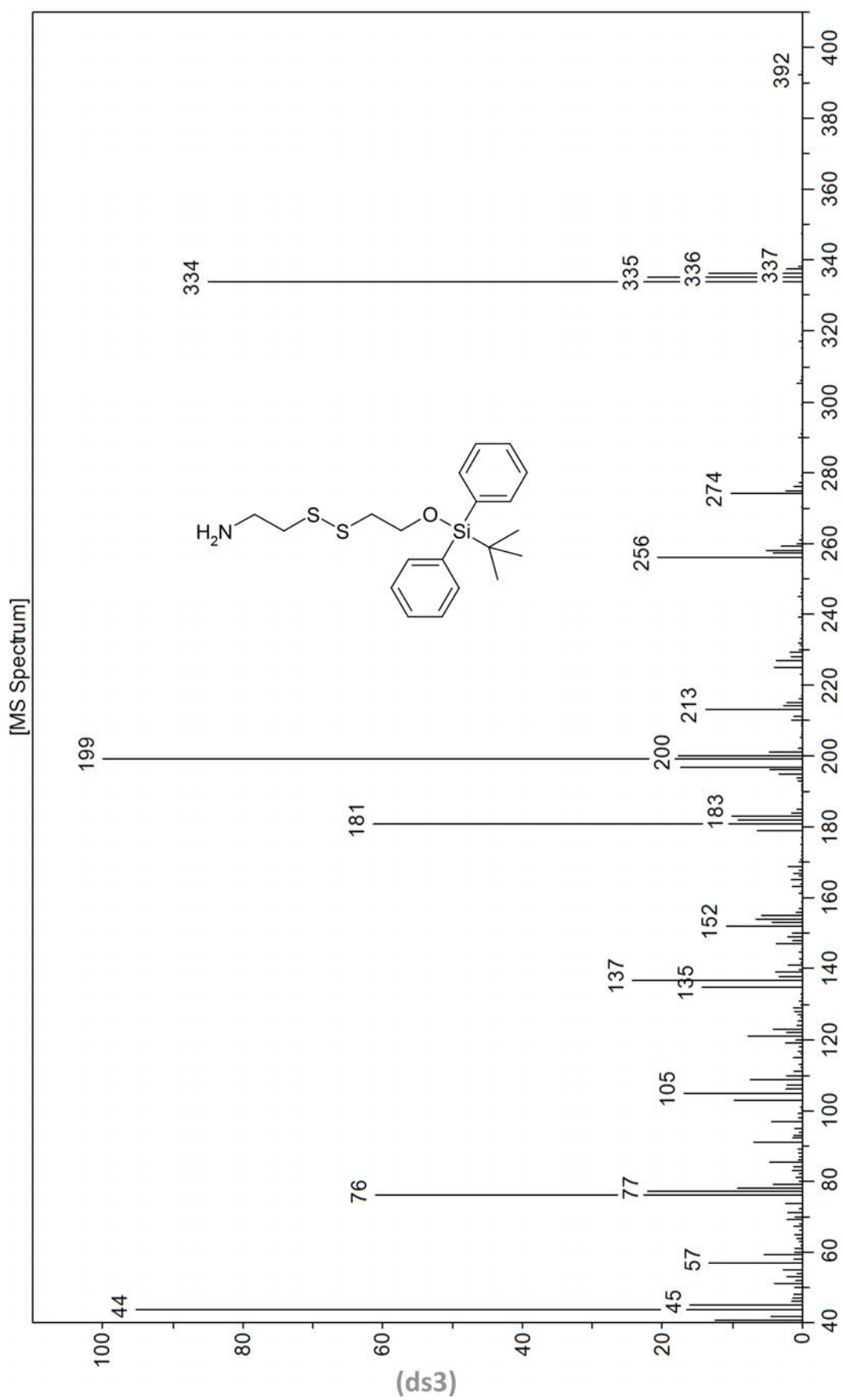


2-(2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethanamine

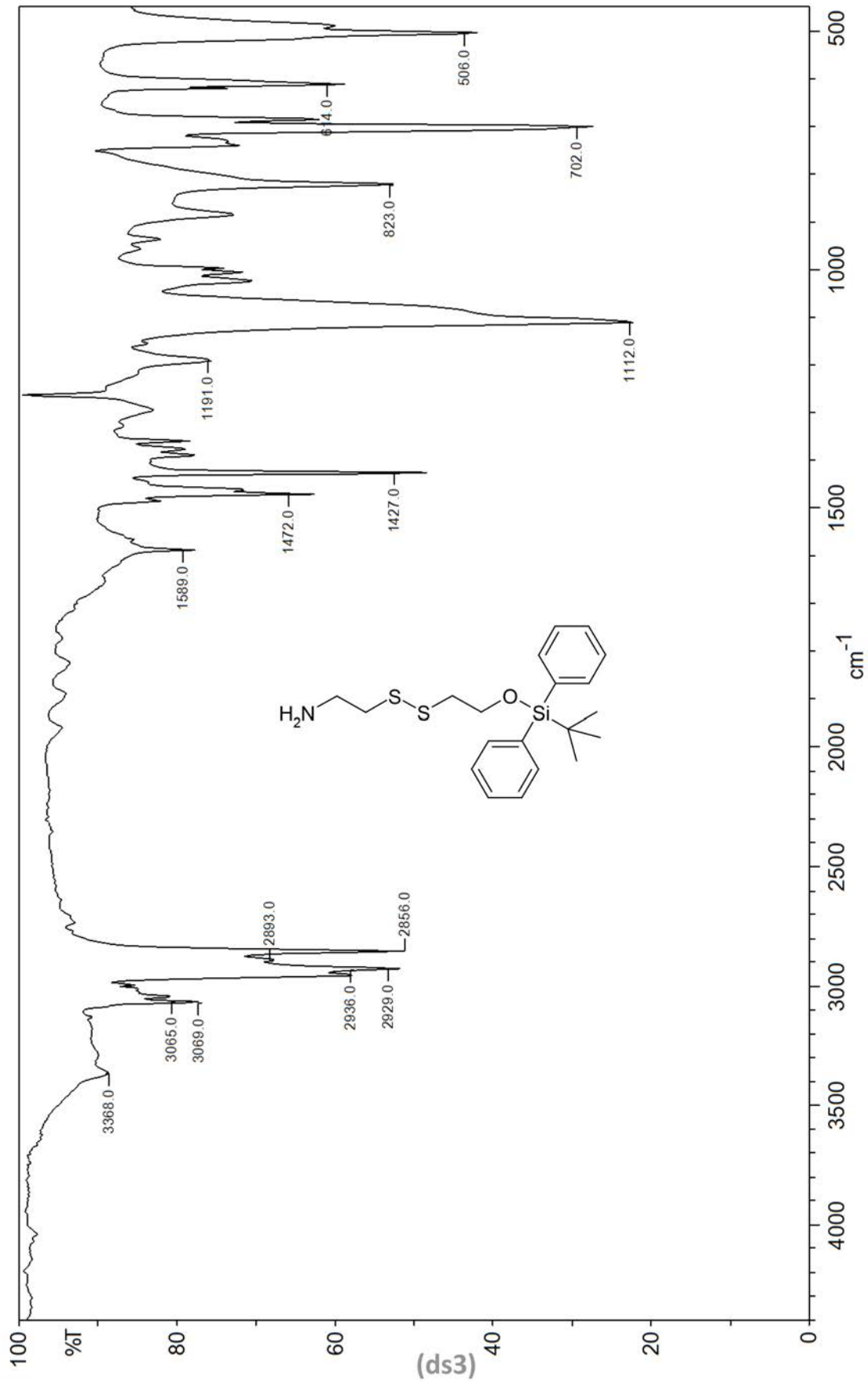




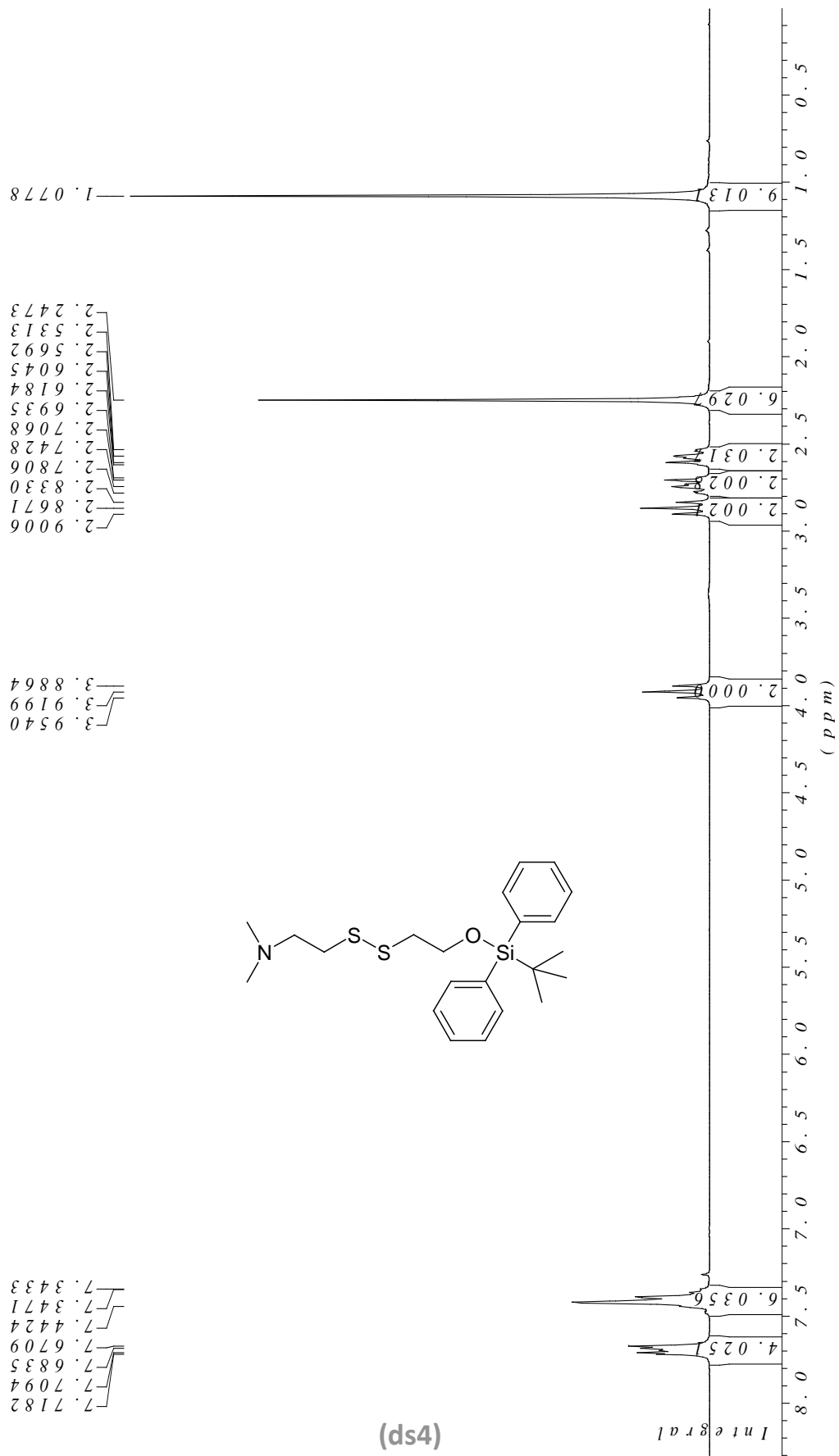
2-(2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethanamine



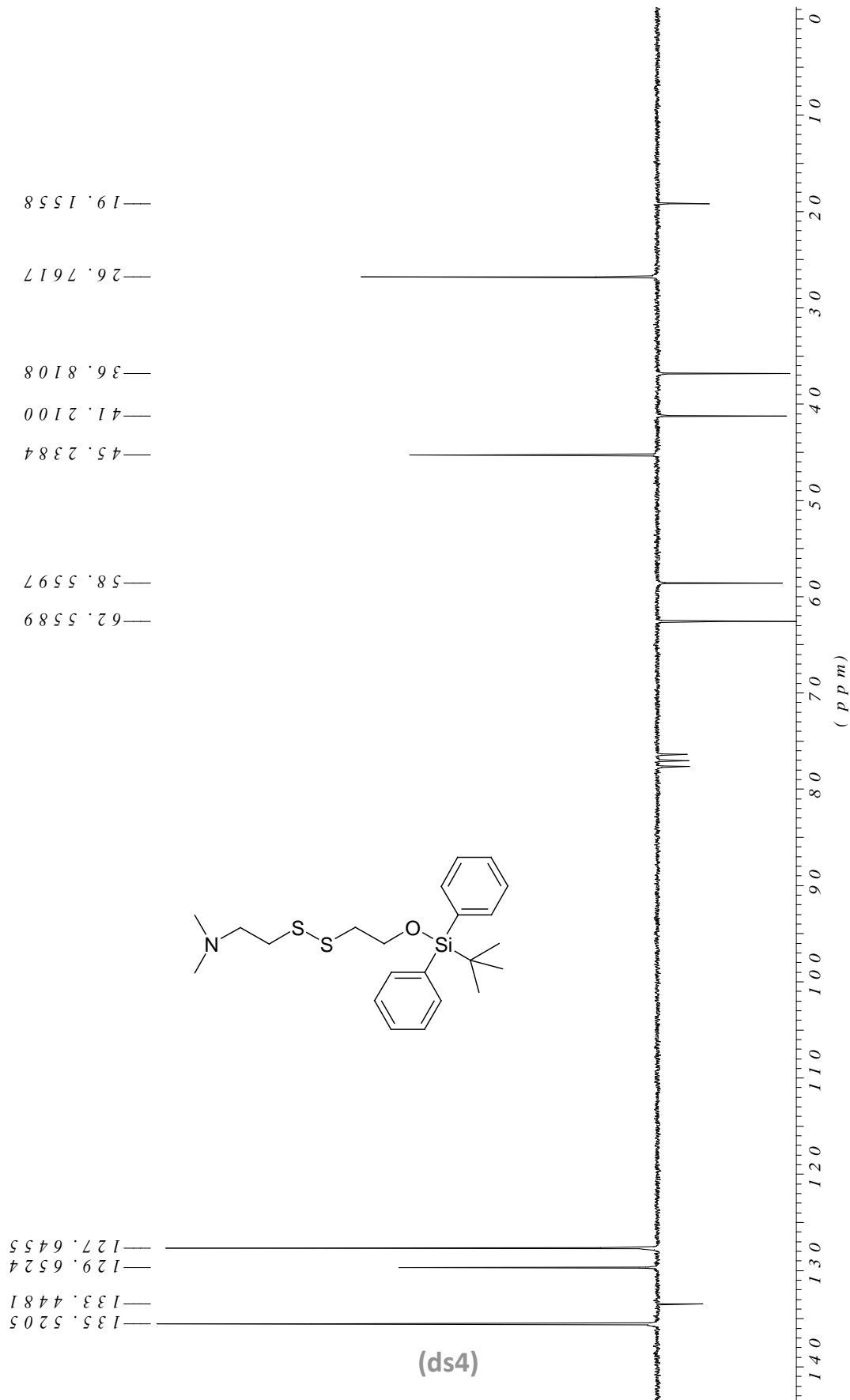
2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)ethanamine



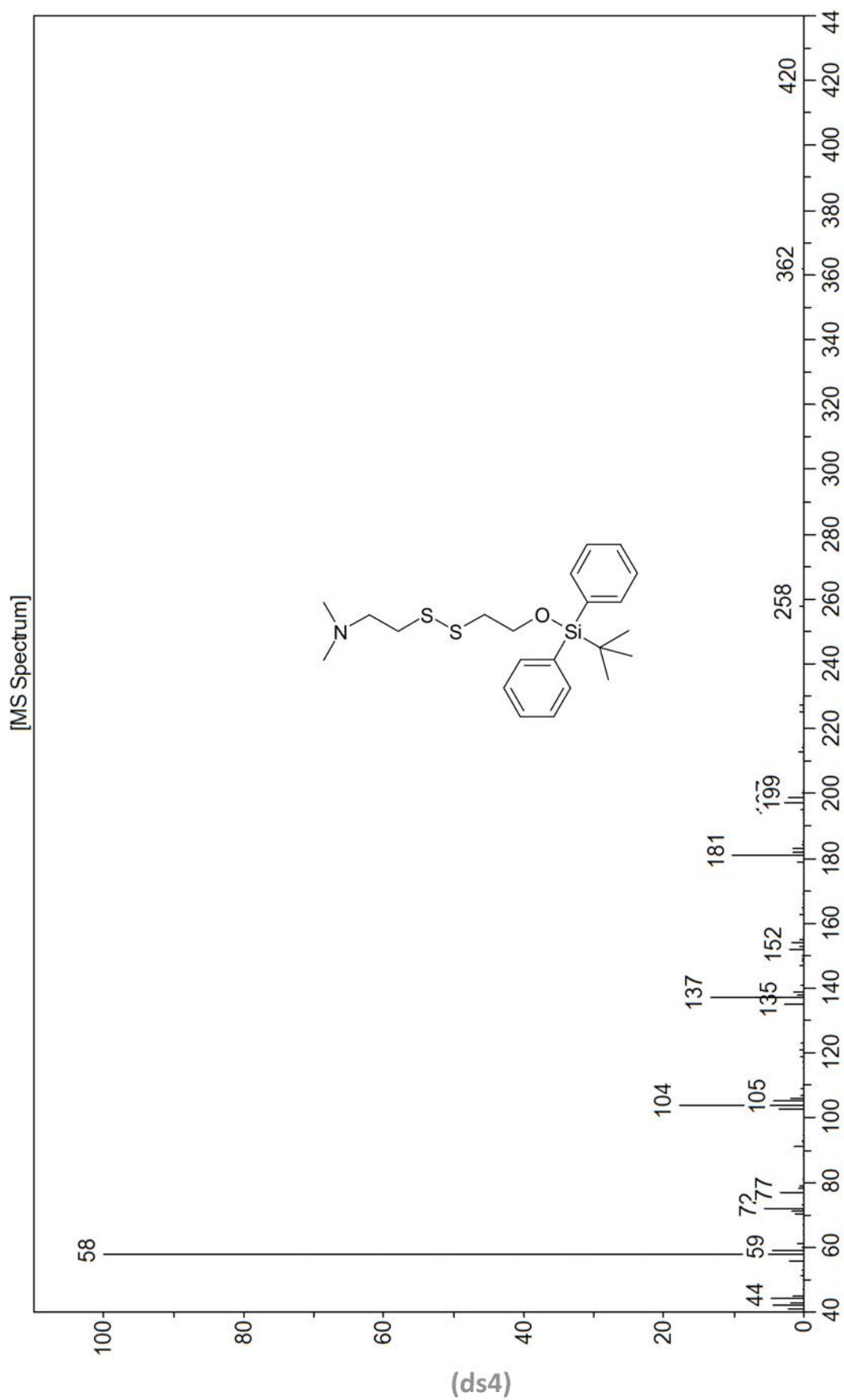
2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)-N,N-dimethylethanamine

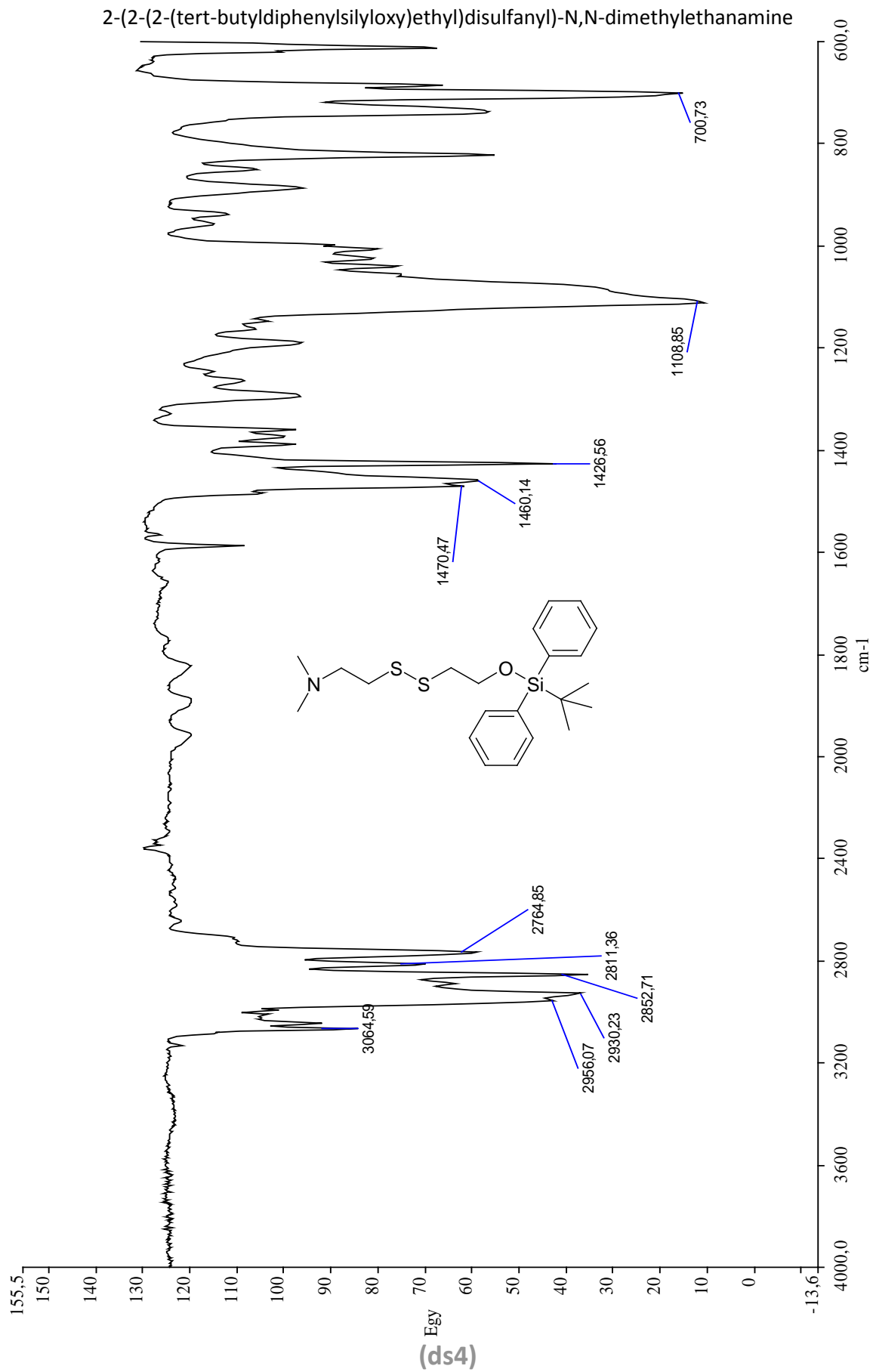


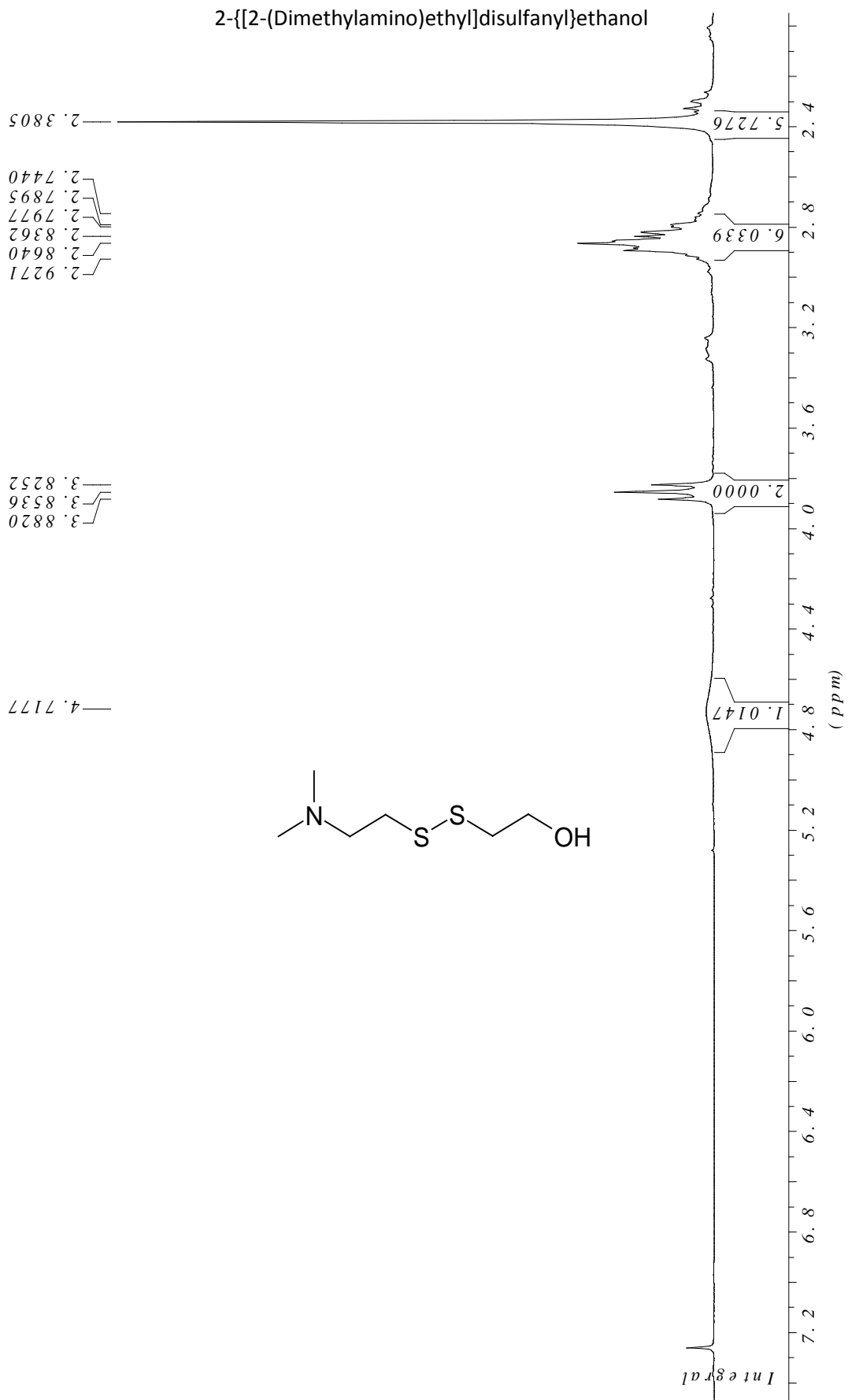
2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)-N,N-dimethylethanamine



2-(2-(2-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)ethyl)disulfanyl)-N,N-dimethylethanamine

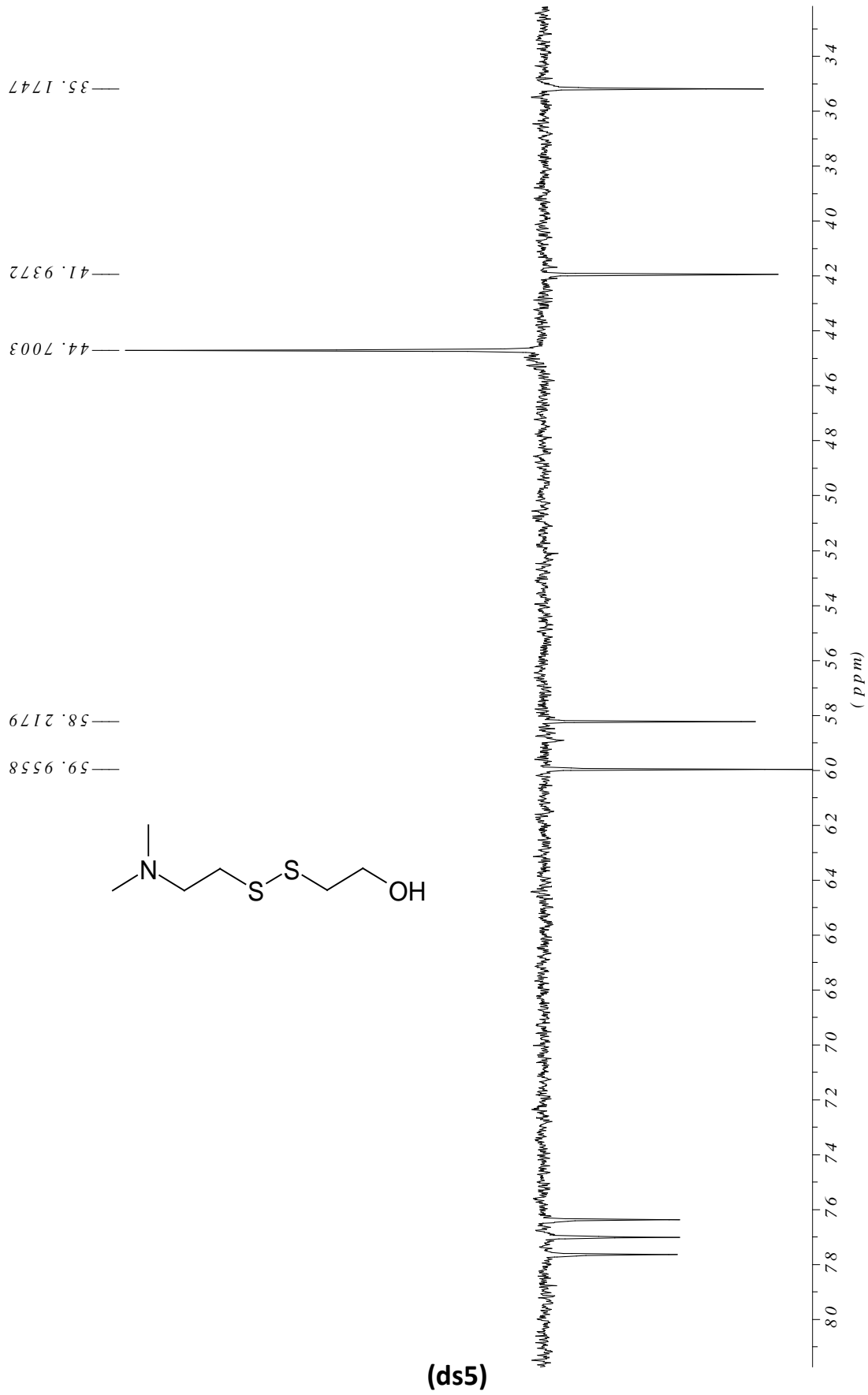




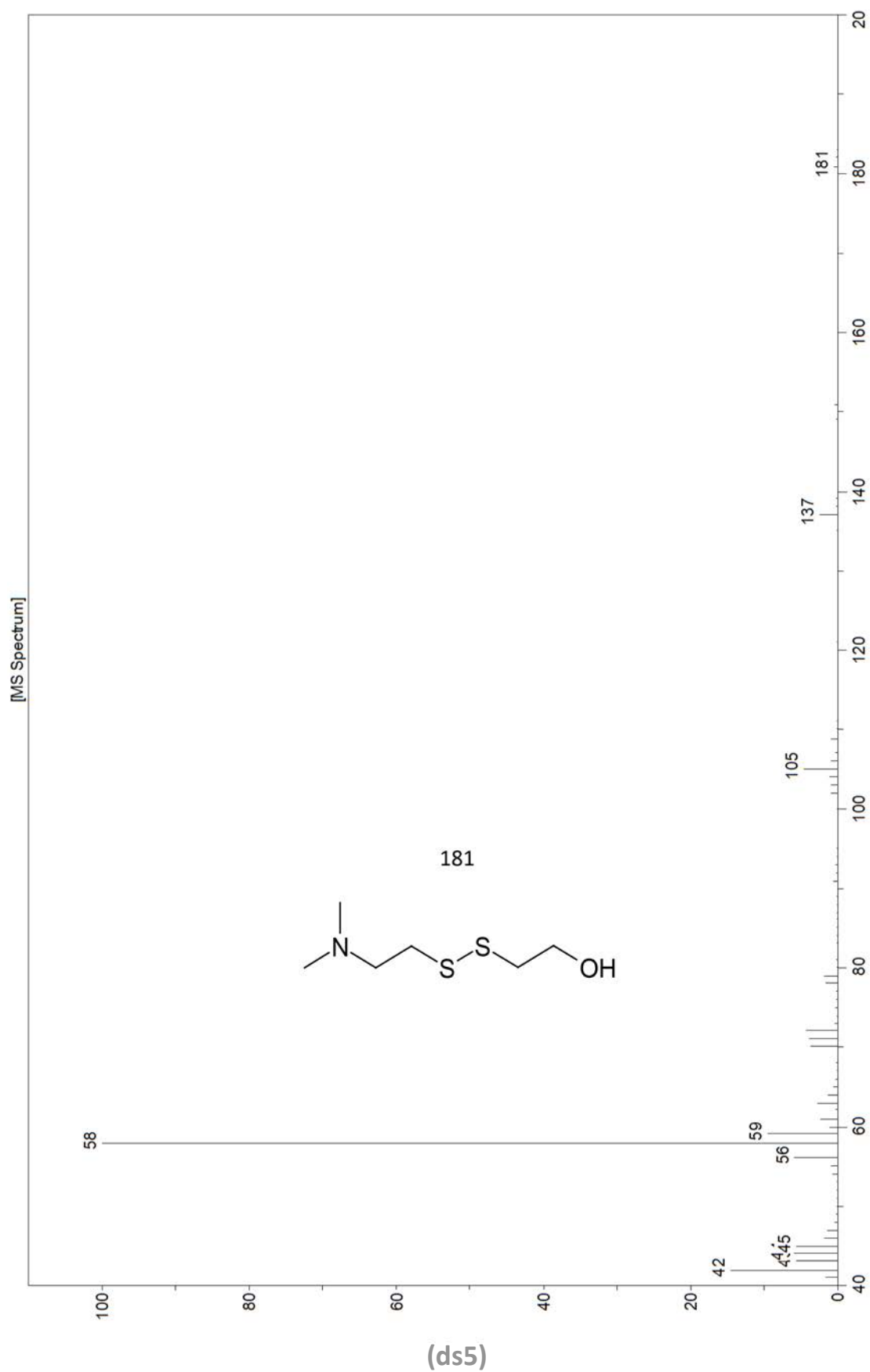


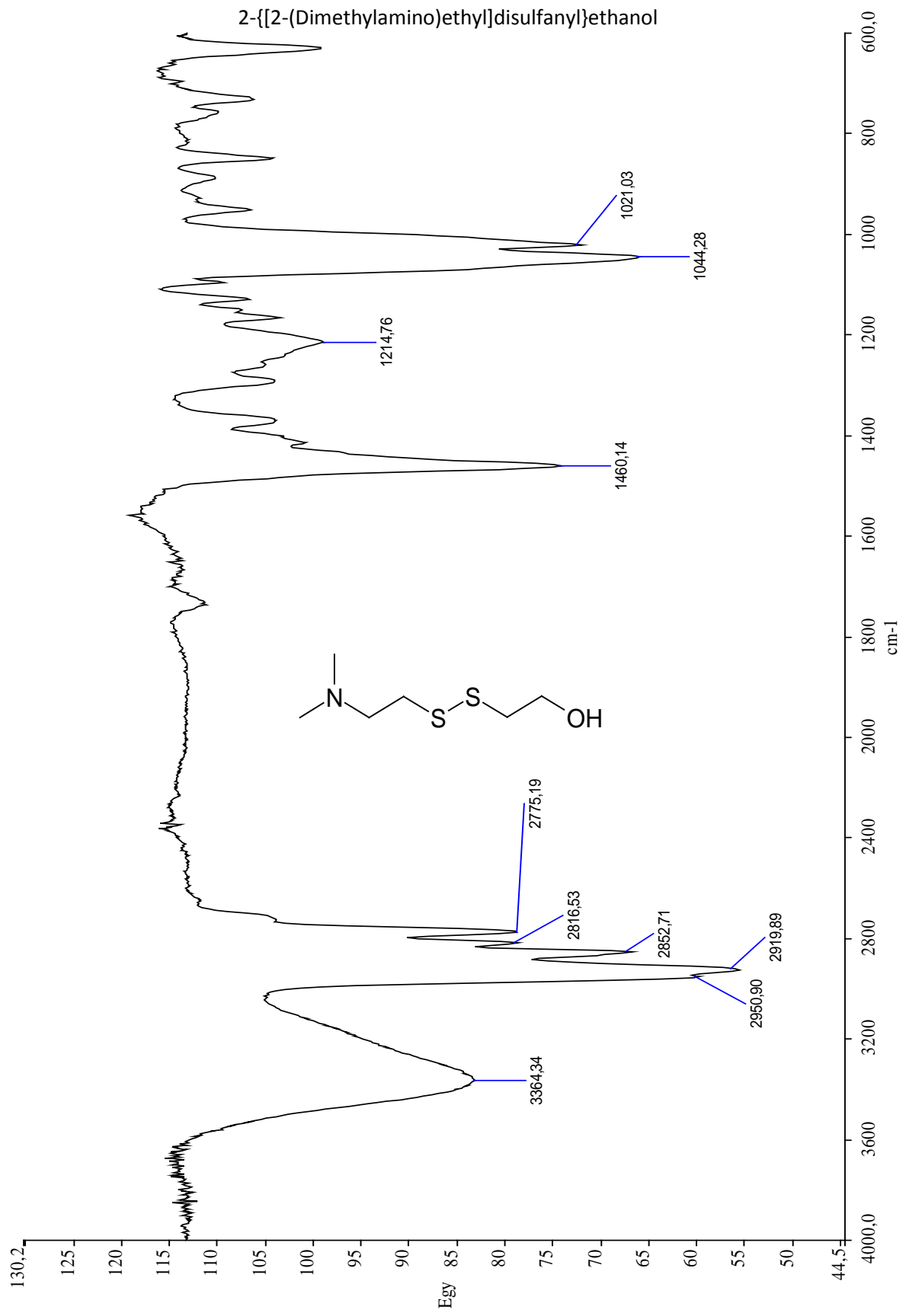
(ds5)

2-[[2-(Dimethylamino)ethyl]disulfanyl]ethanol

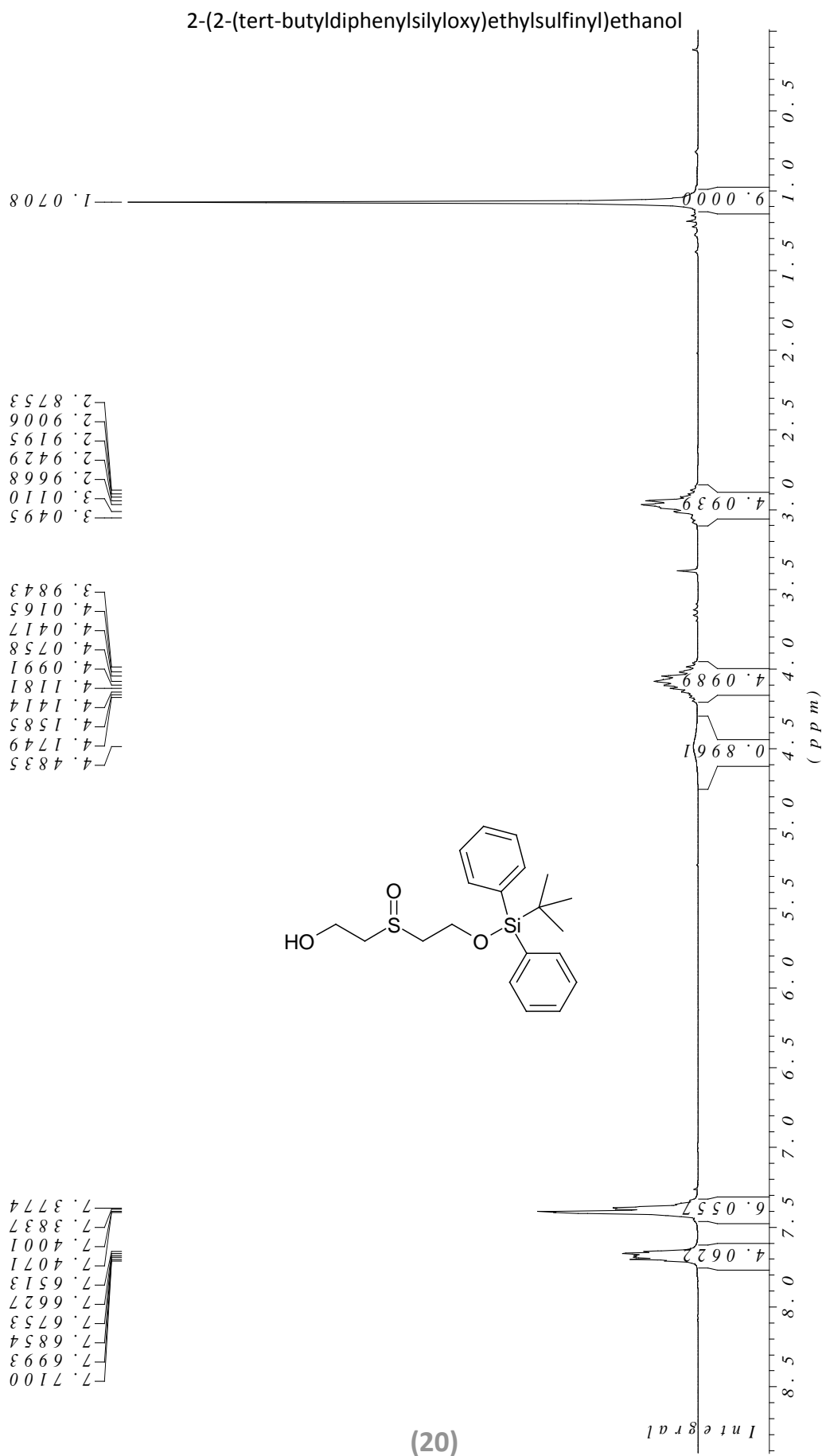


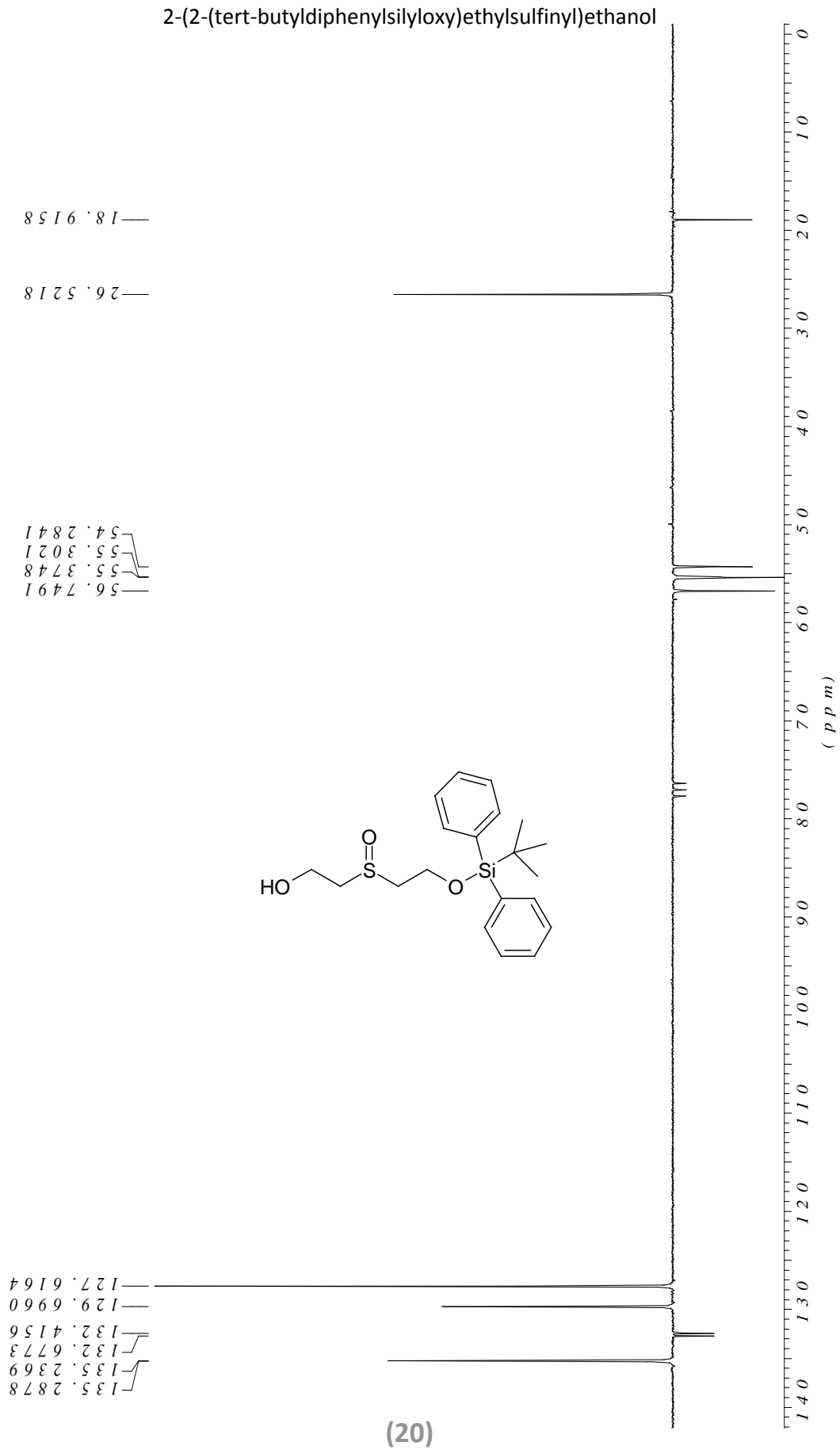
2-[[2-(Dimethylamino)ethyl]disulfanyl]ethanol



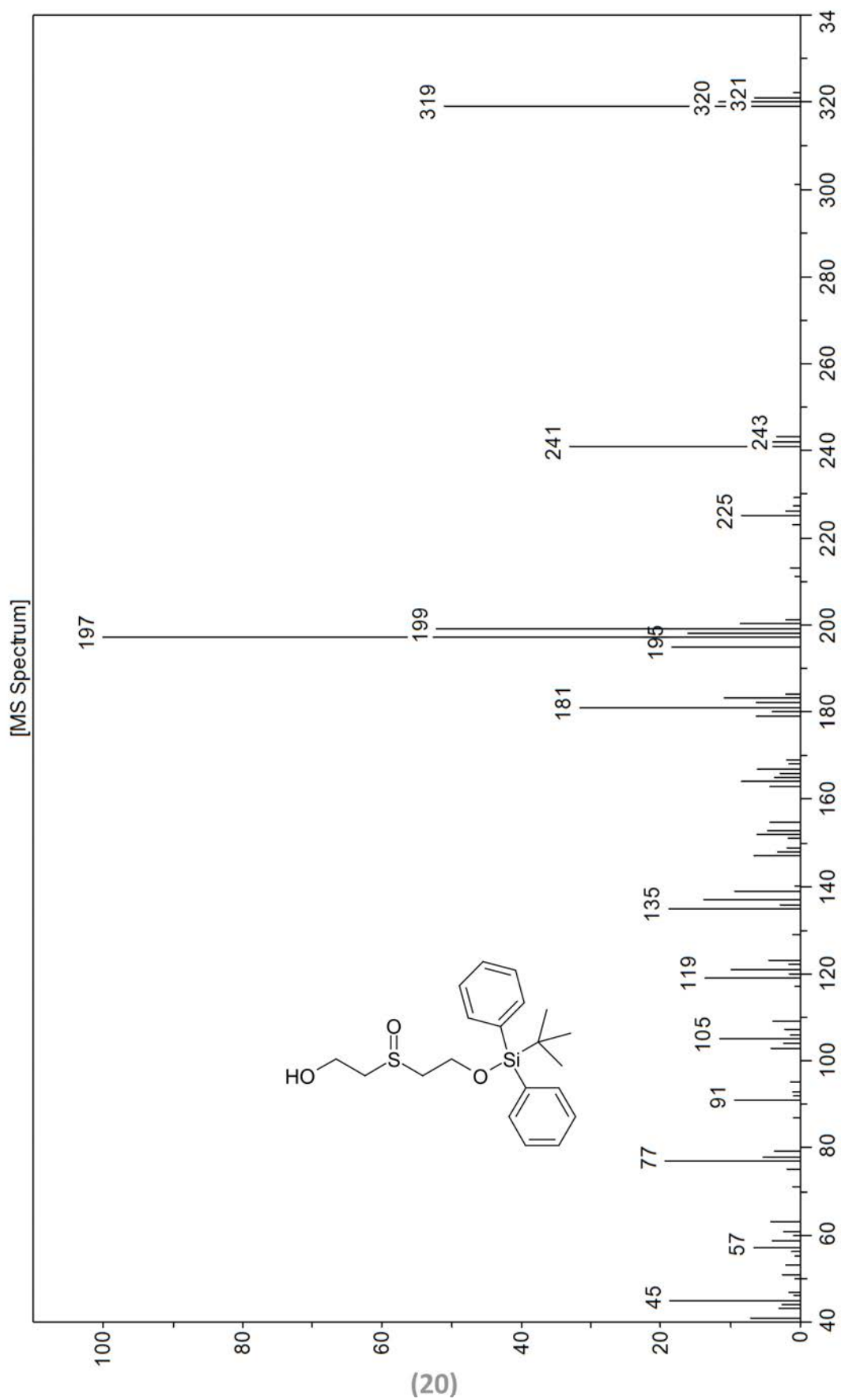


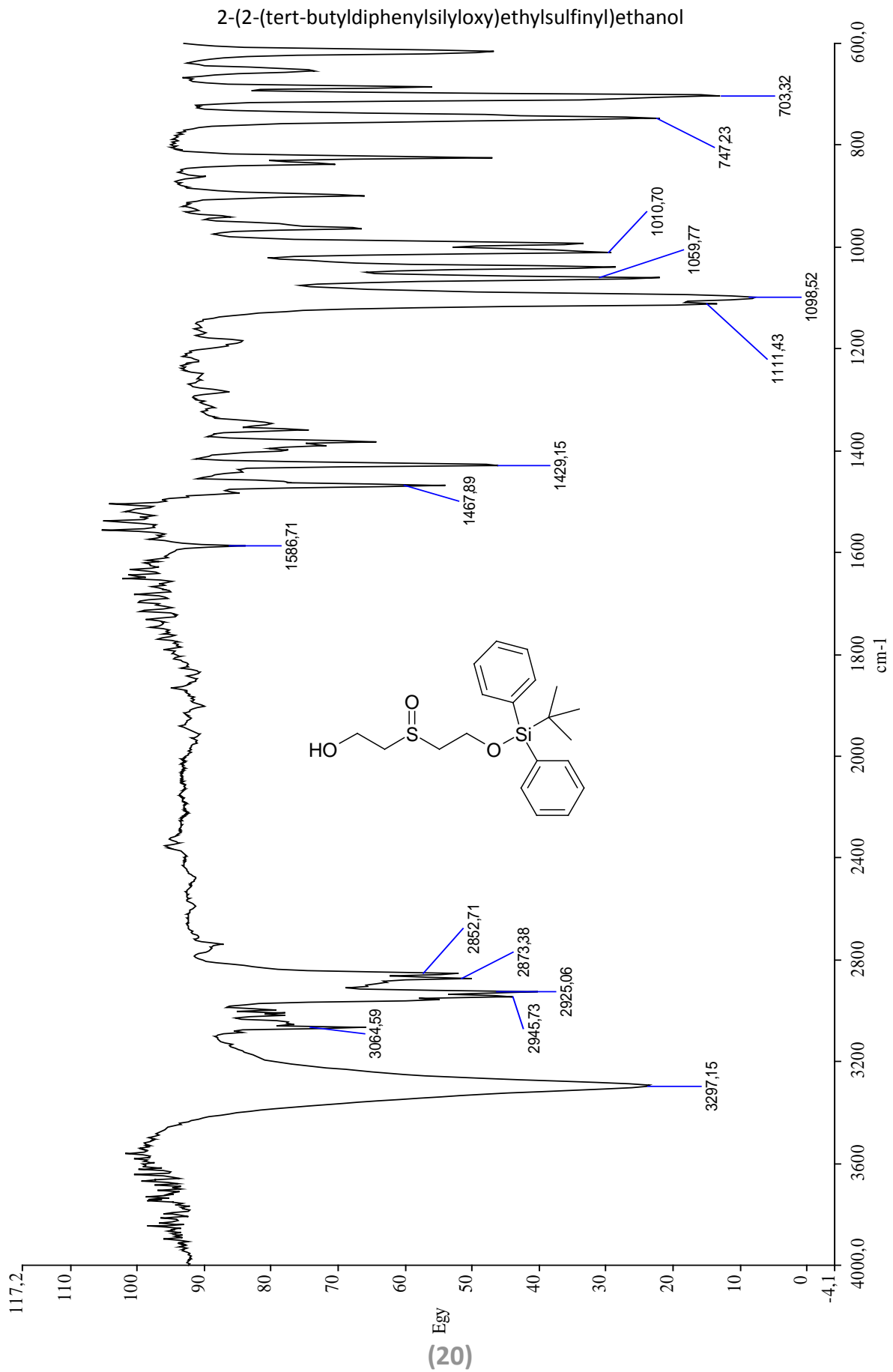
(ds5)



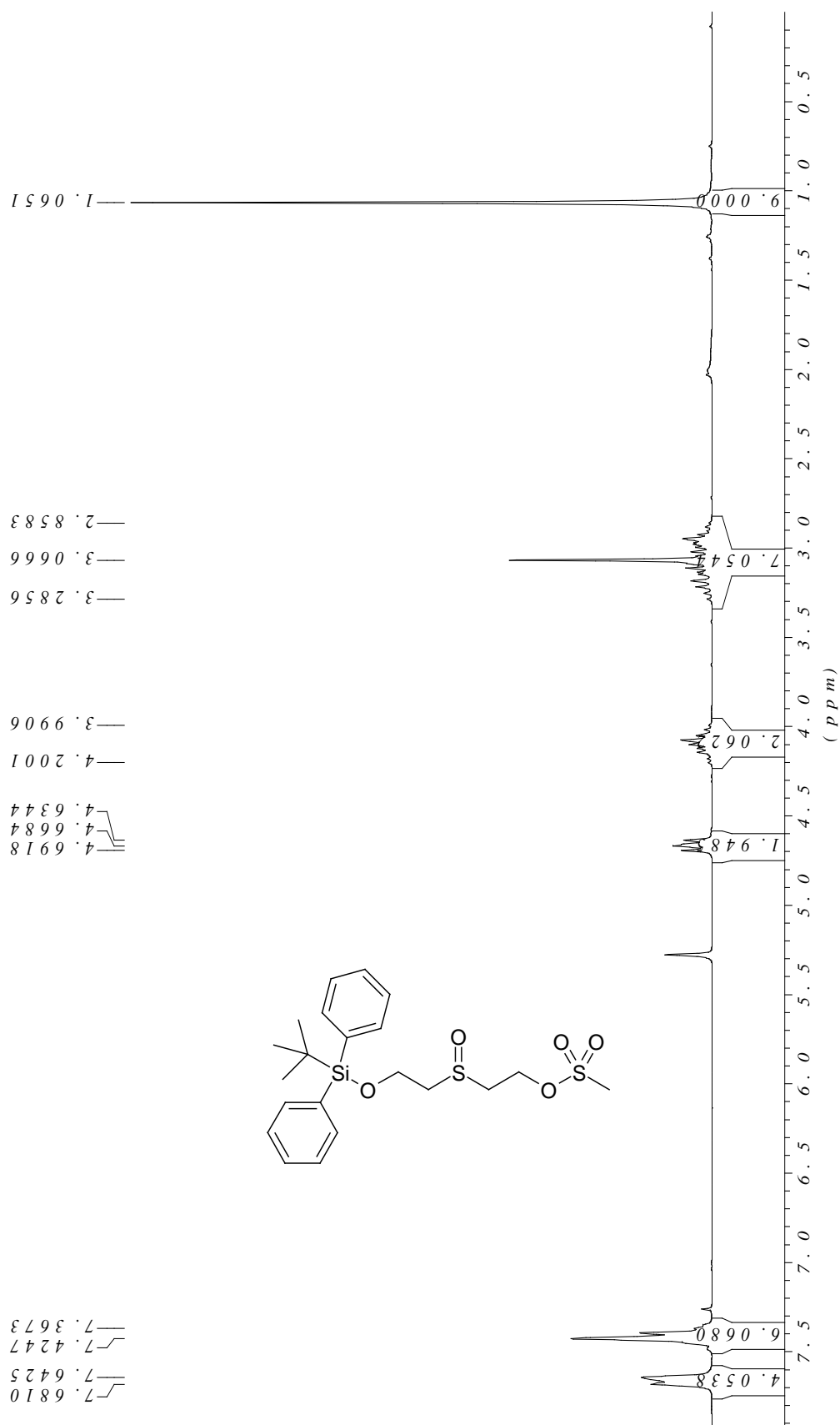


2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfanyl)ethanol



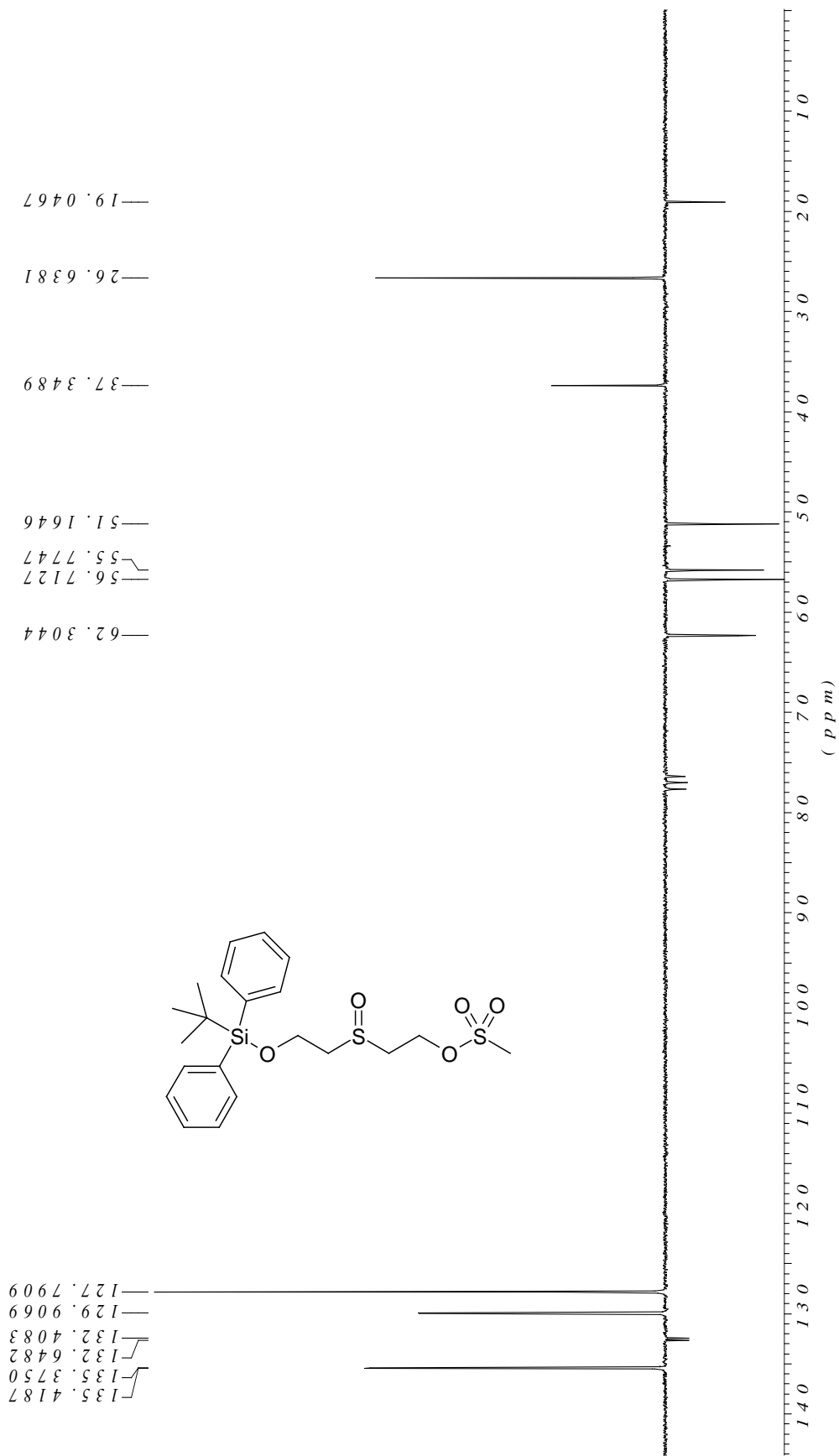


2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)ethyl methanesulfonate



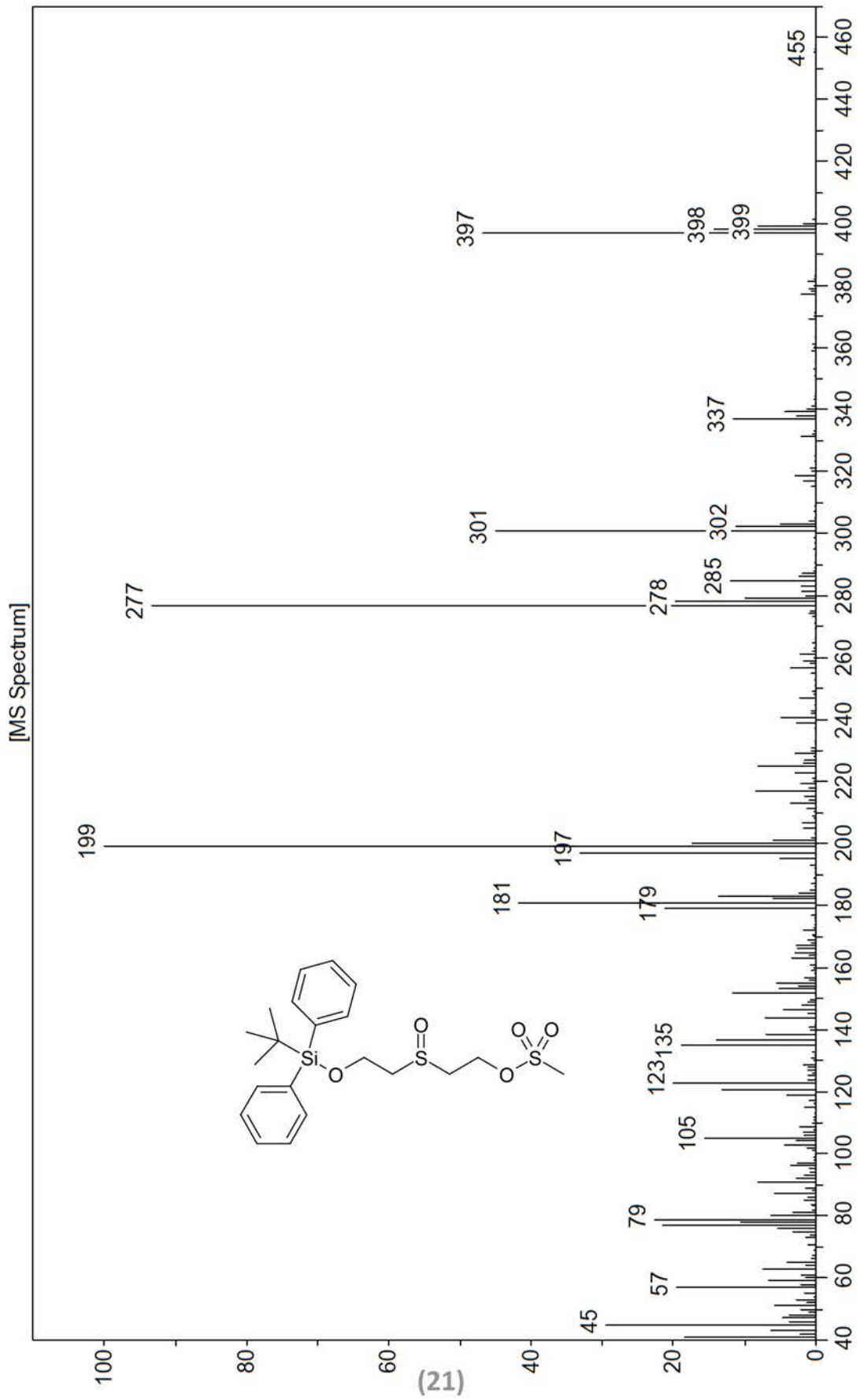
(21)

2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)ethyl methanesulfonate

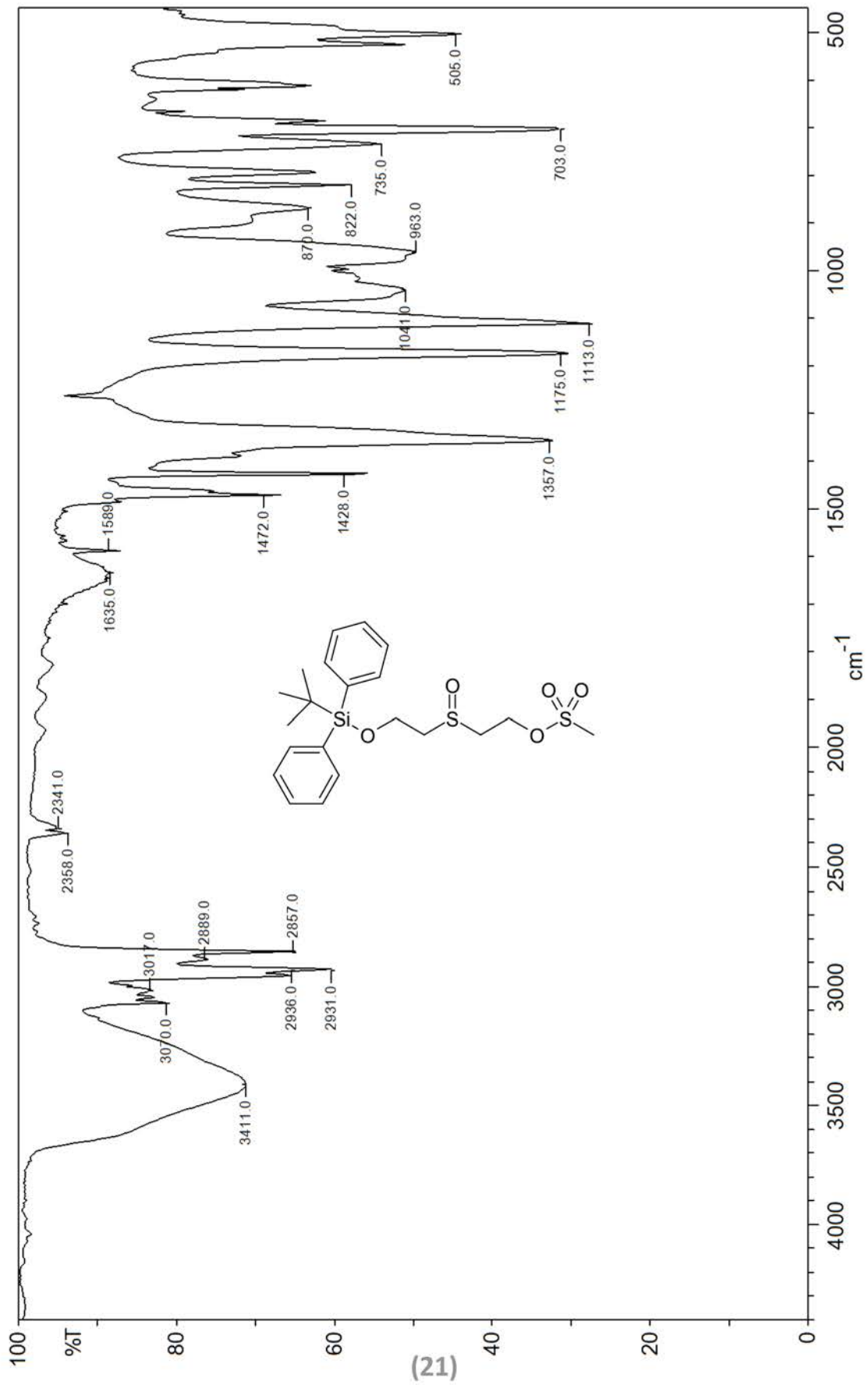


(21)

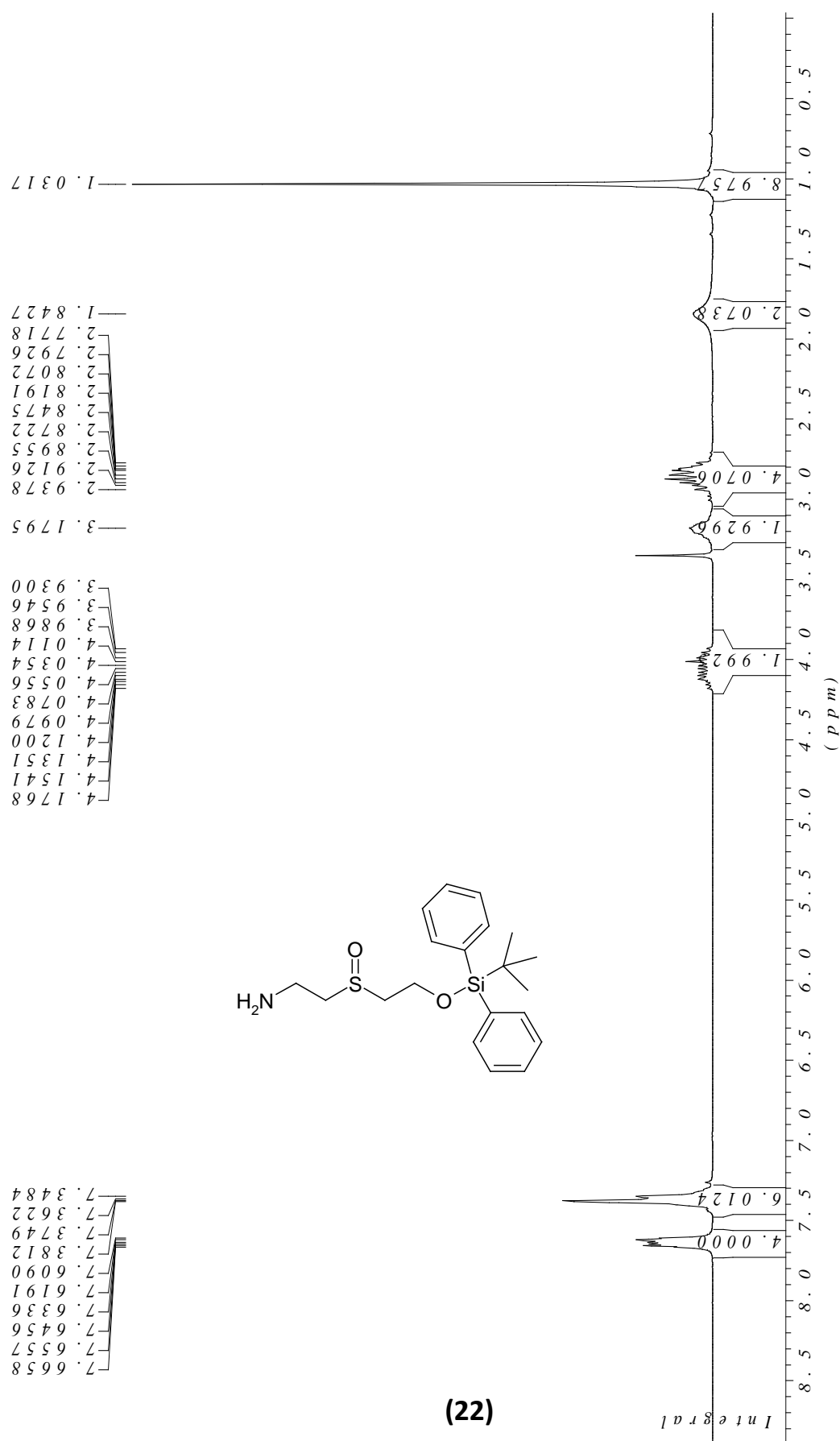
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)ethyl methansulfonate



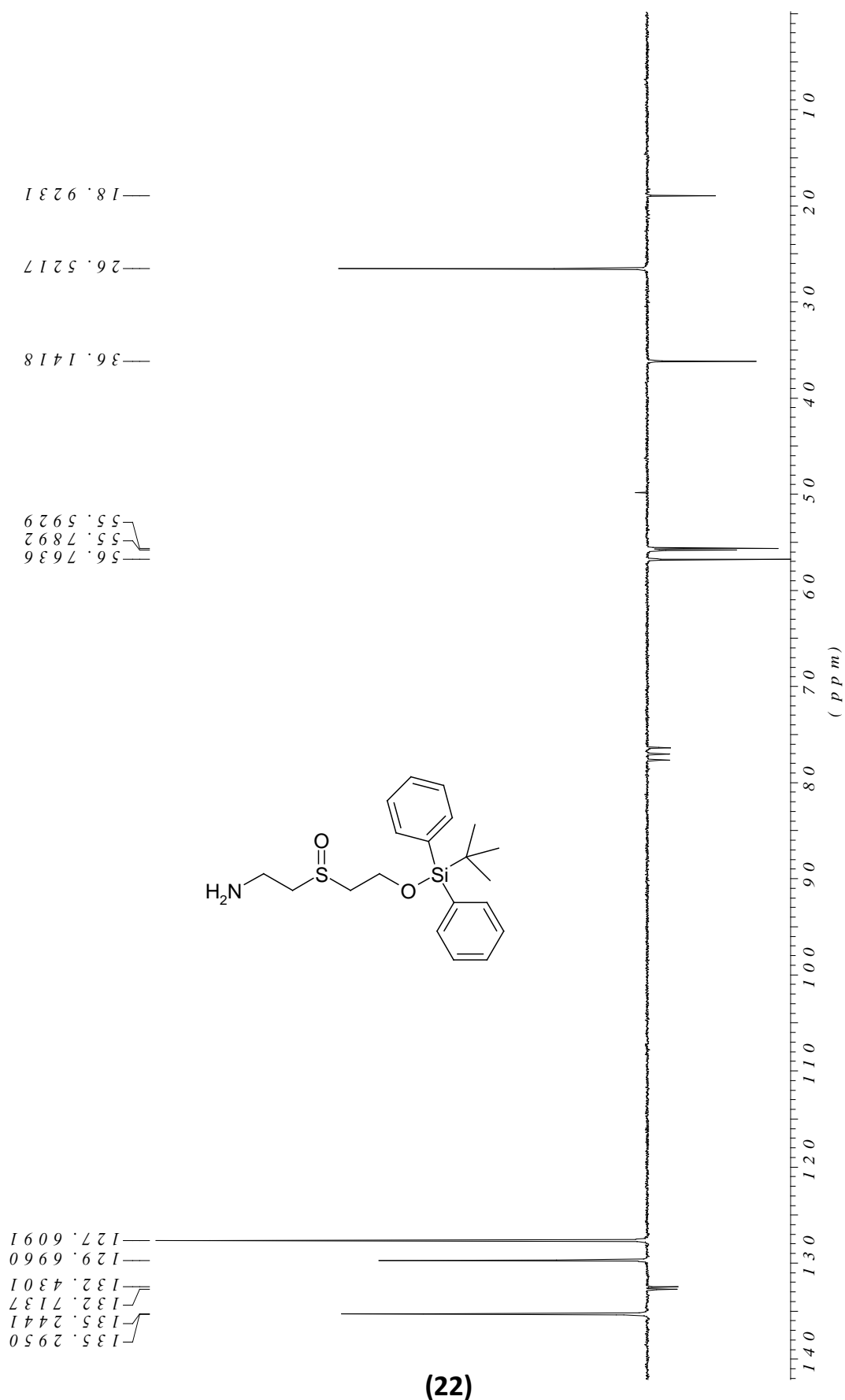
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfanyl)ethyl methanesulfonate



2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)ethanamine

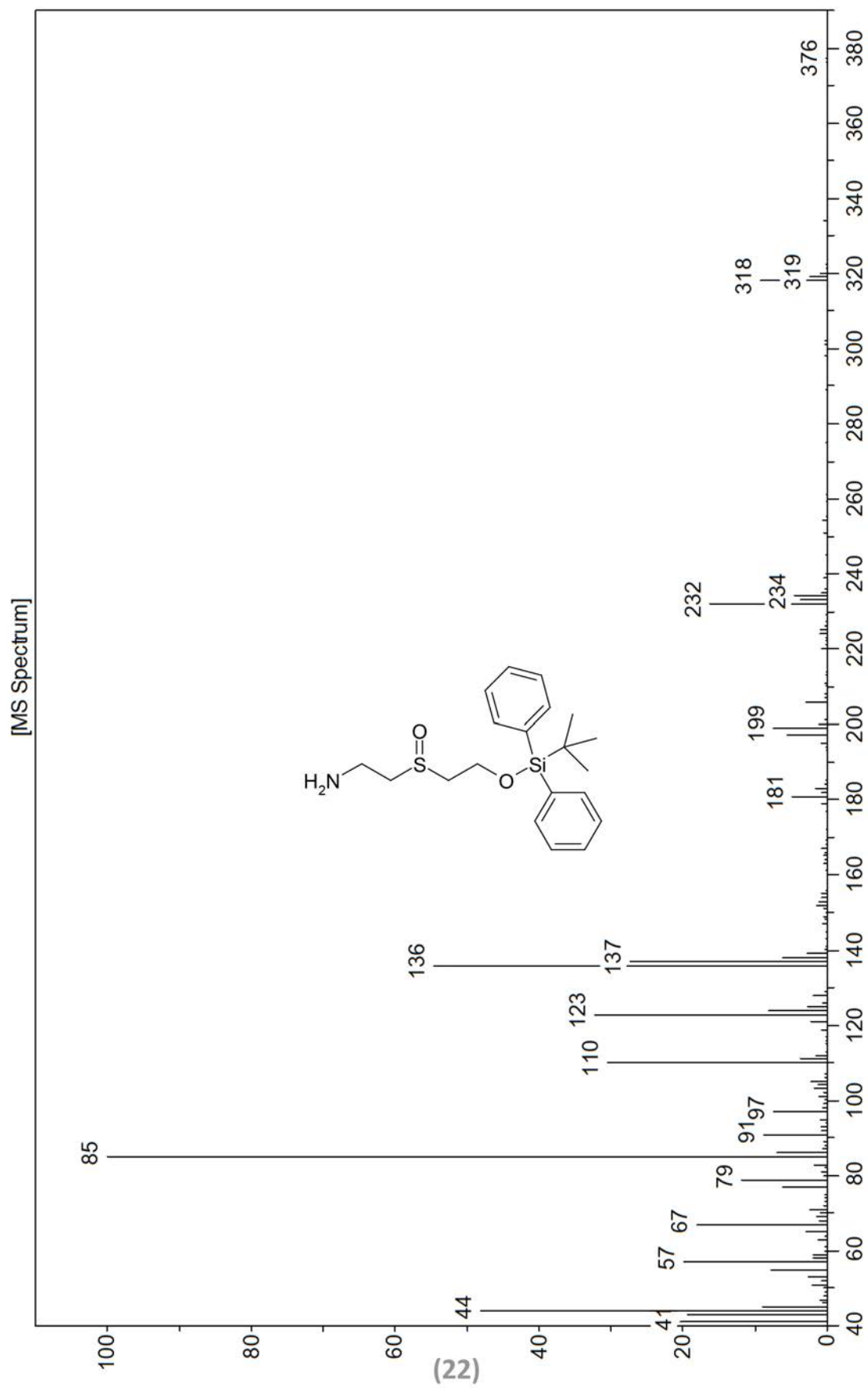


2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)ethanamine

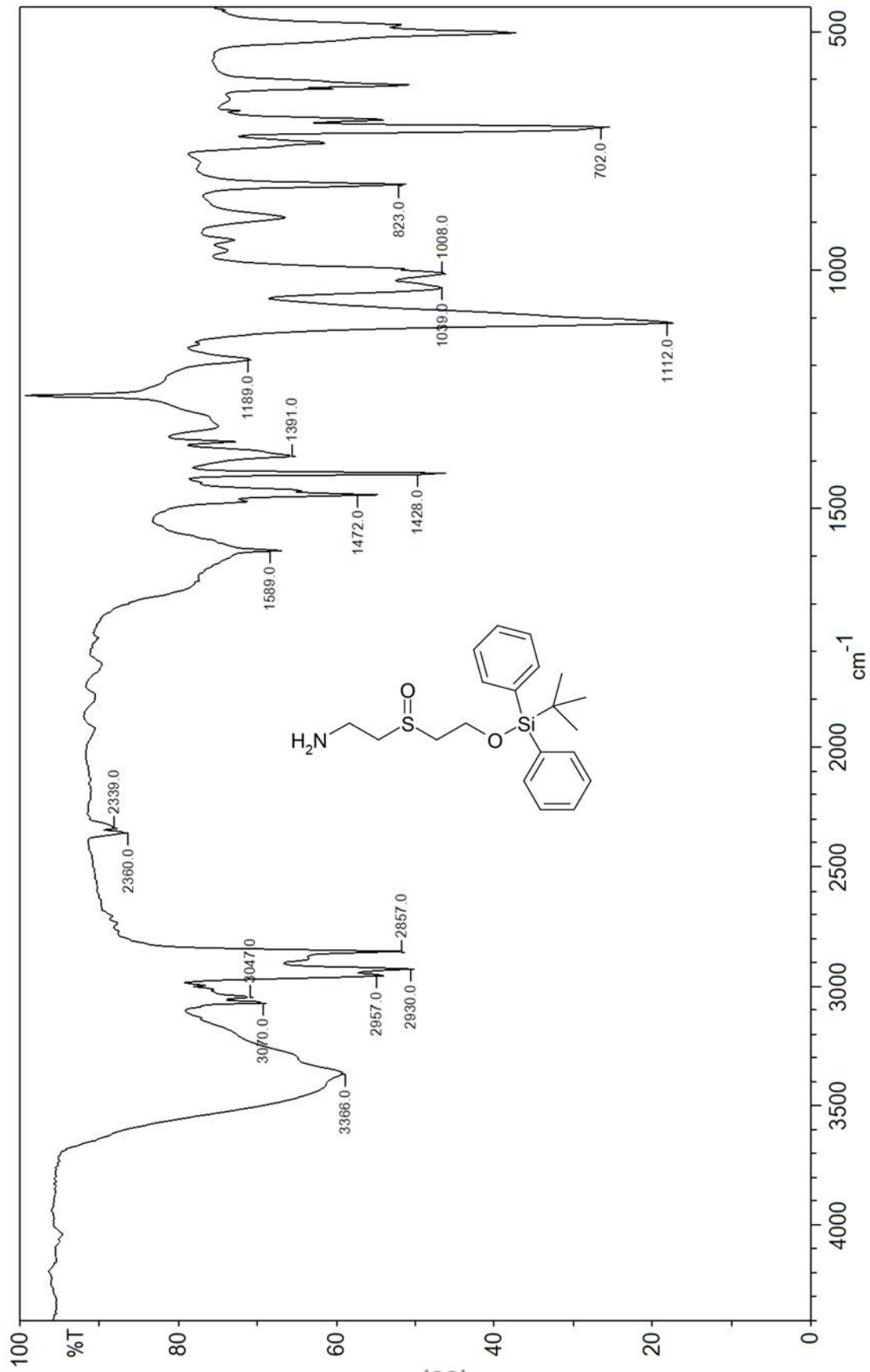


(22)

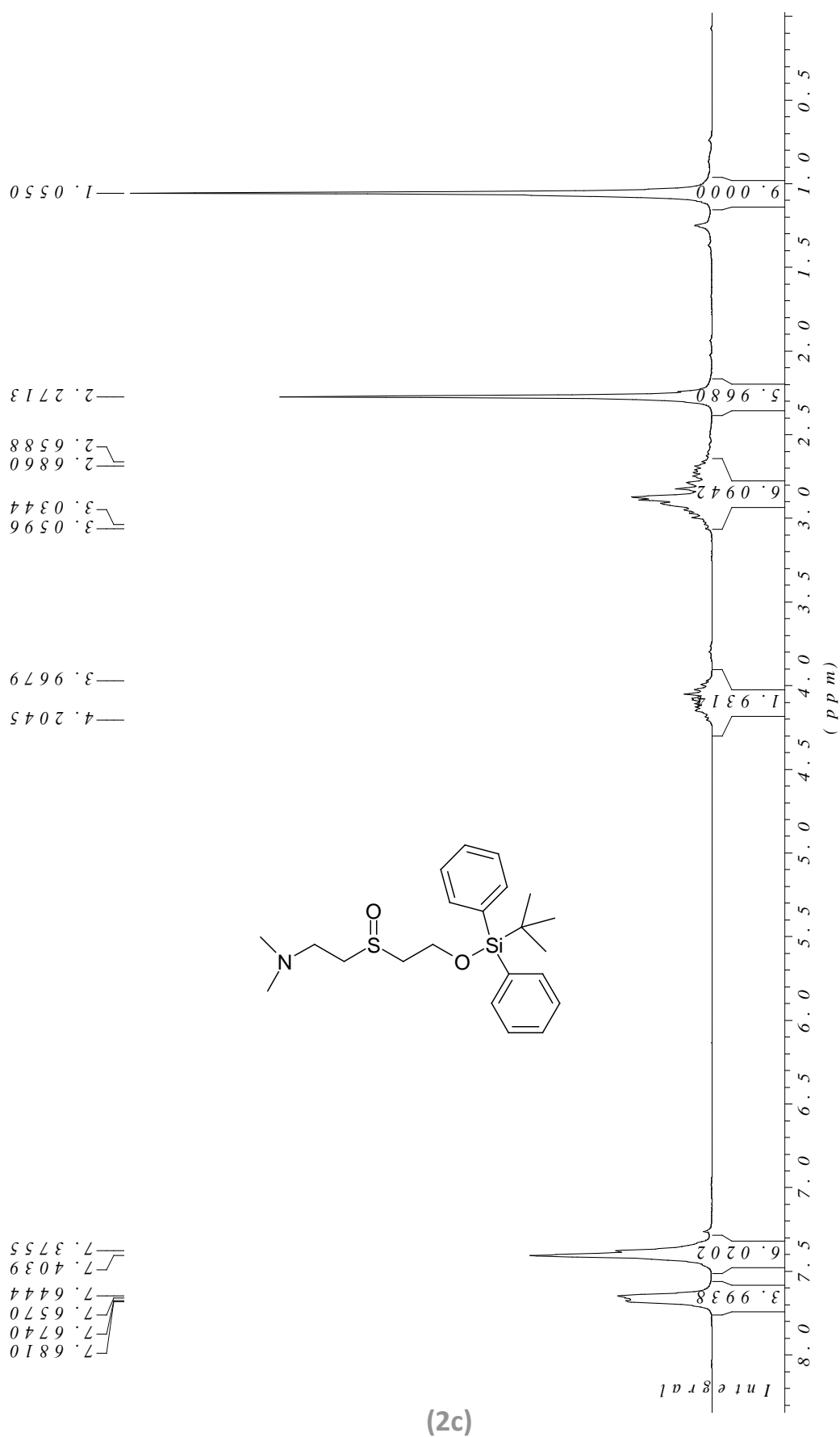
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)ethanamine



2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfanyl)ethanamine



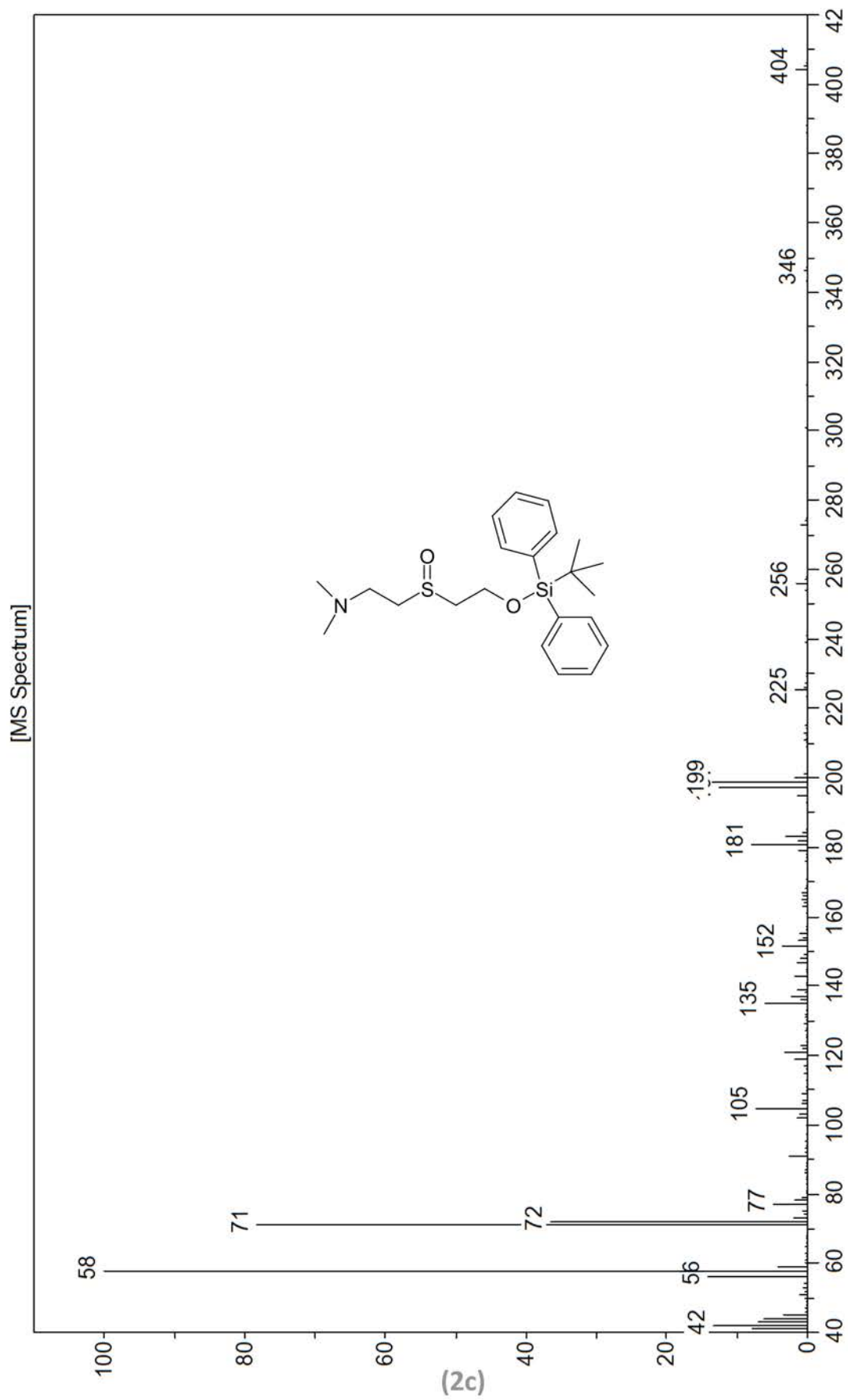
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)-N,N-dimethylethanamine

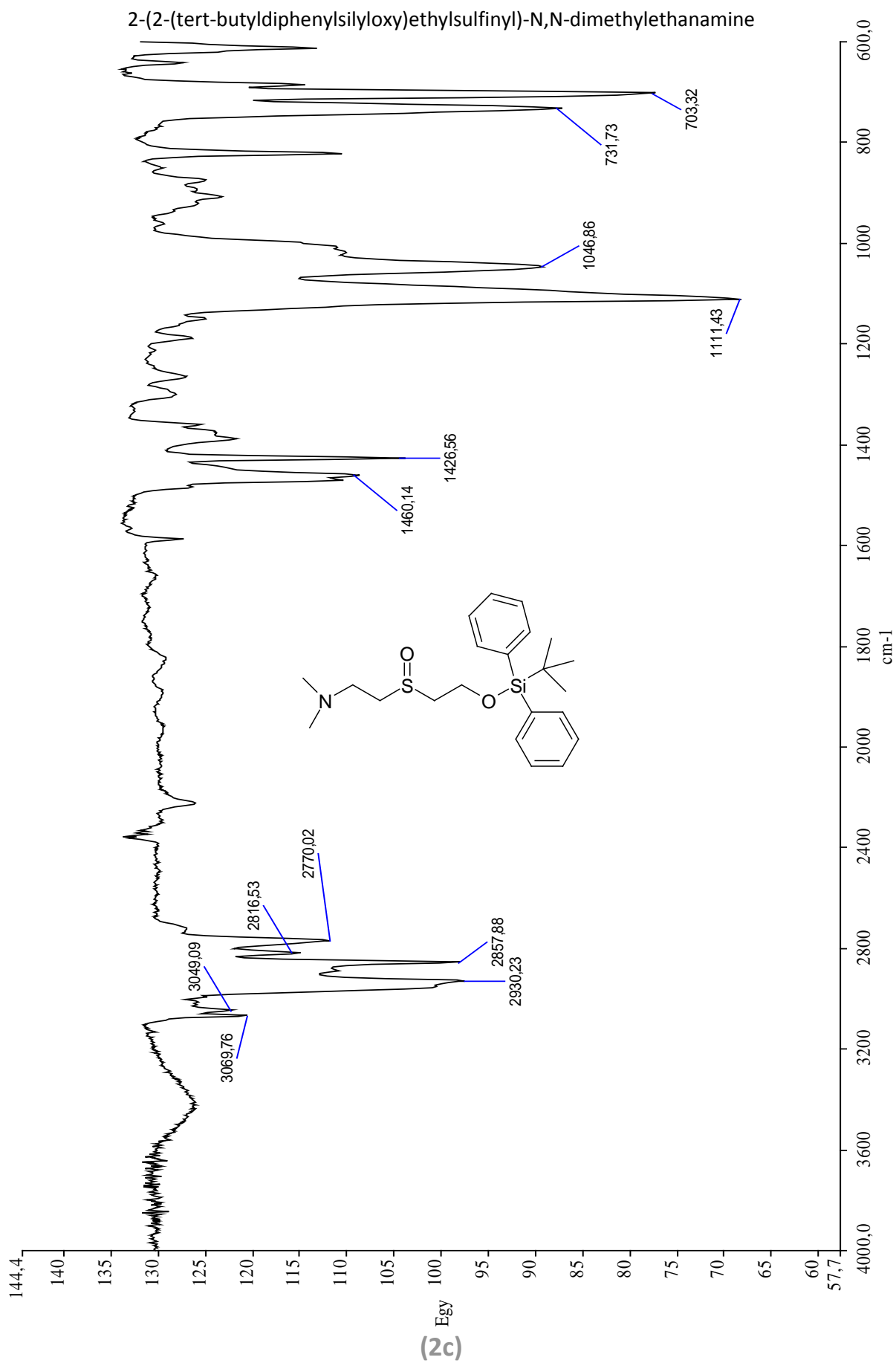


2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)-N,N-dimethylethanamine

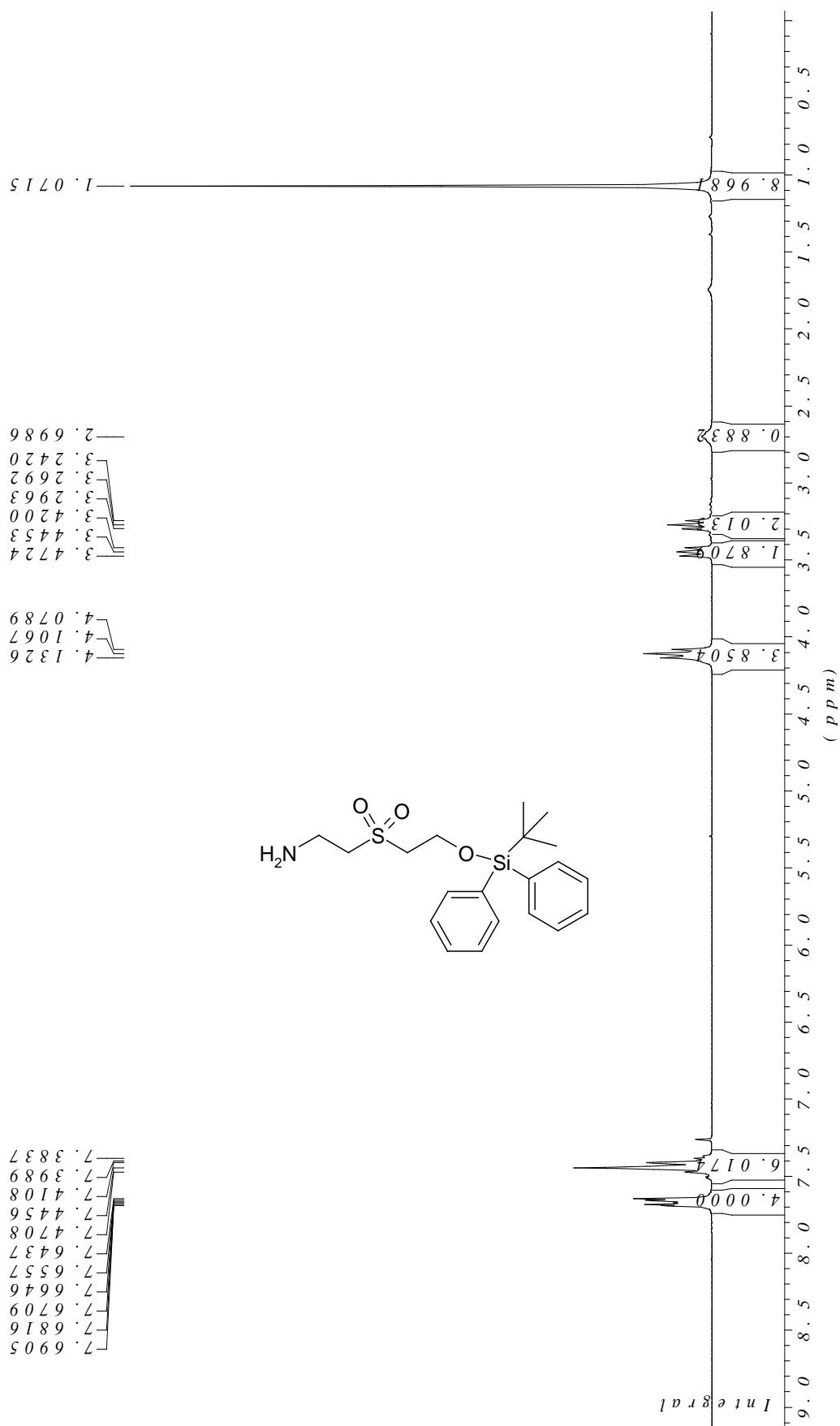


2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfinyl)-N,N-dimethylethanamine

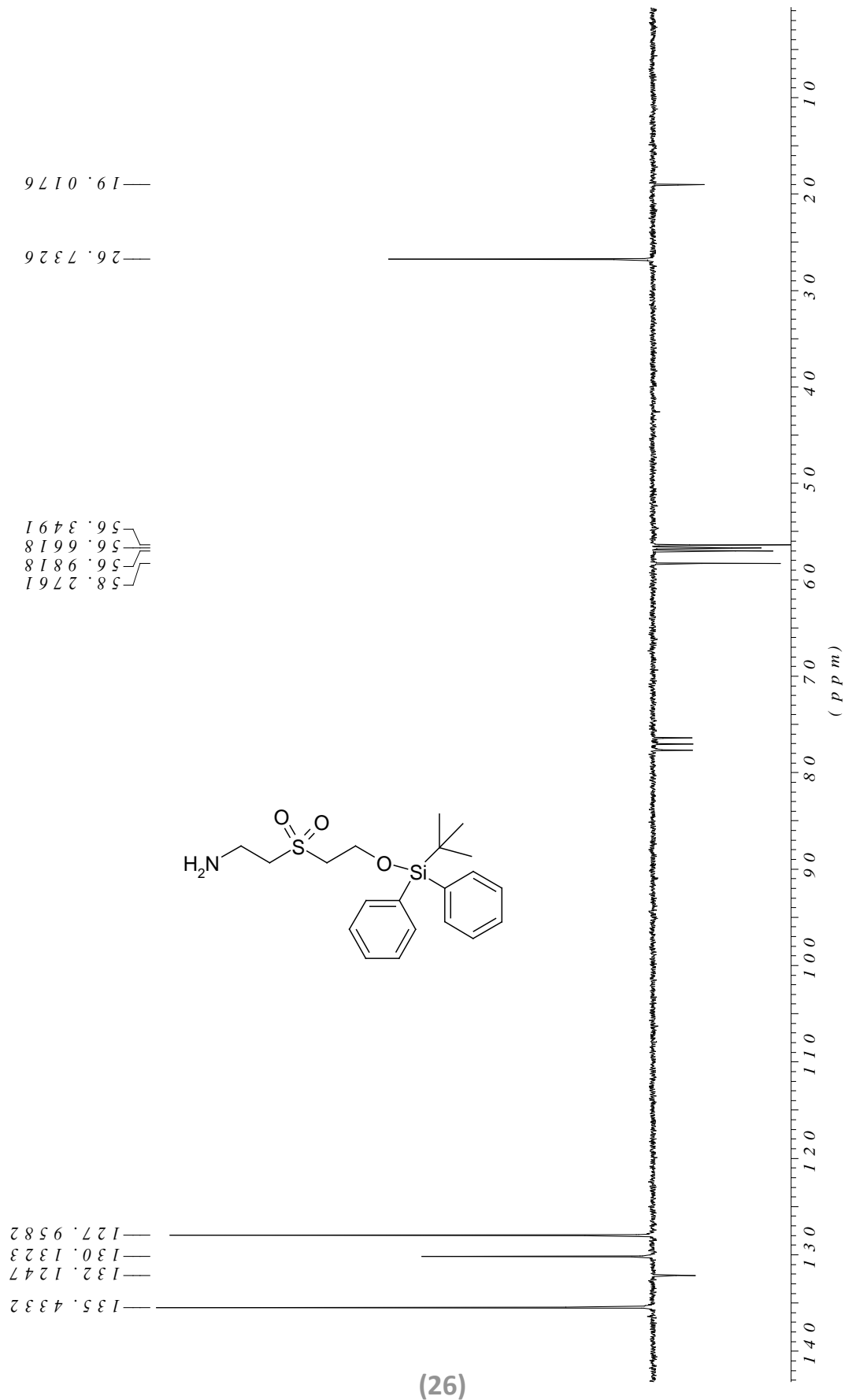




2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfonyl)ethanamine

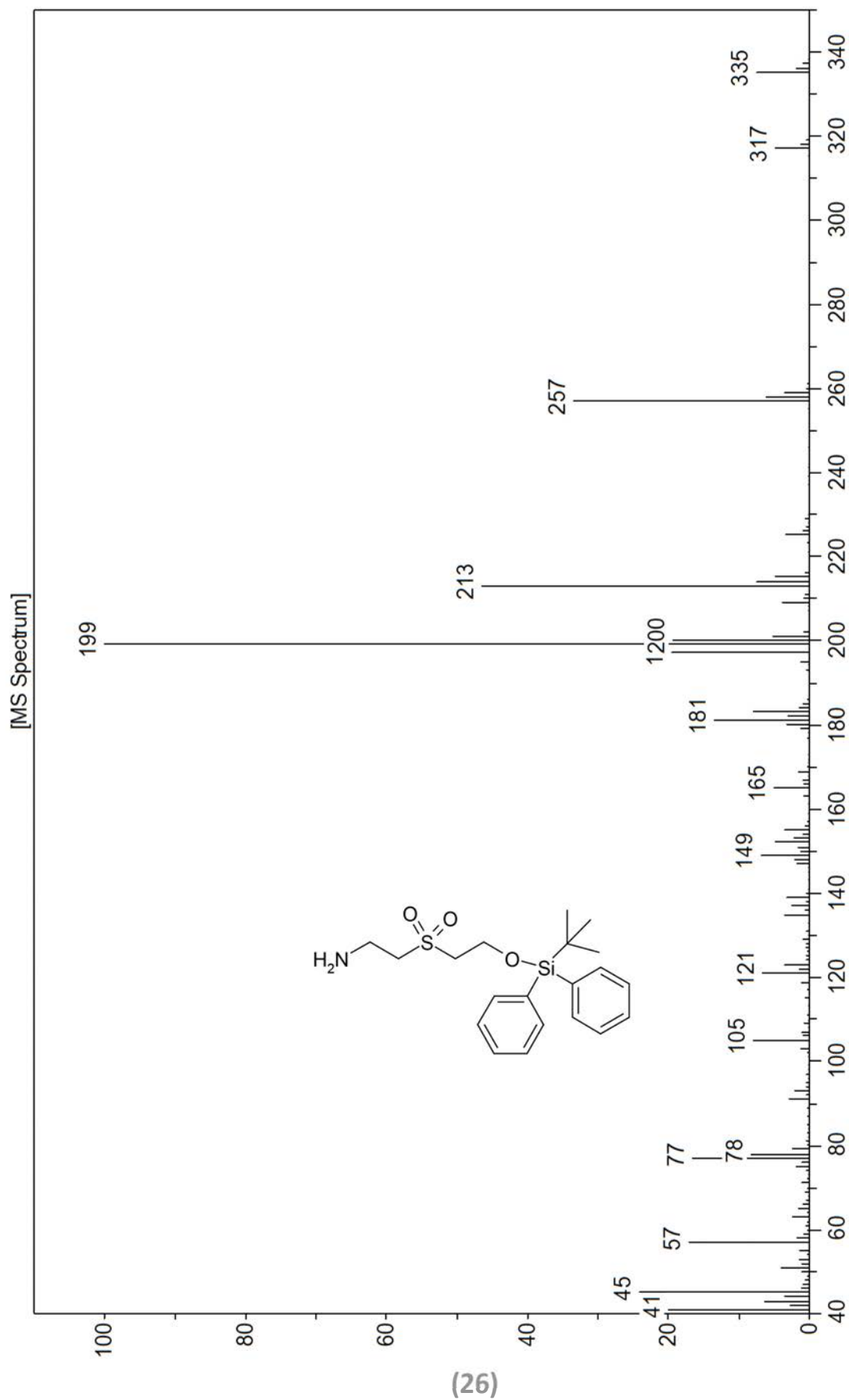


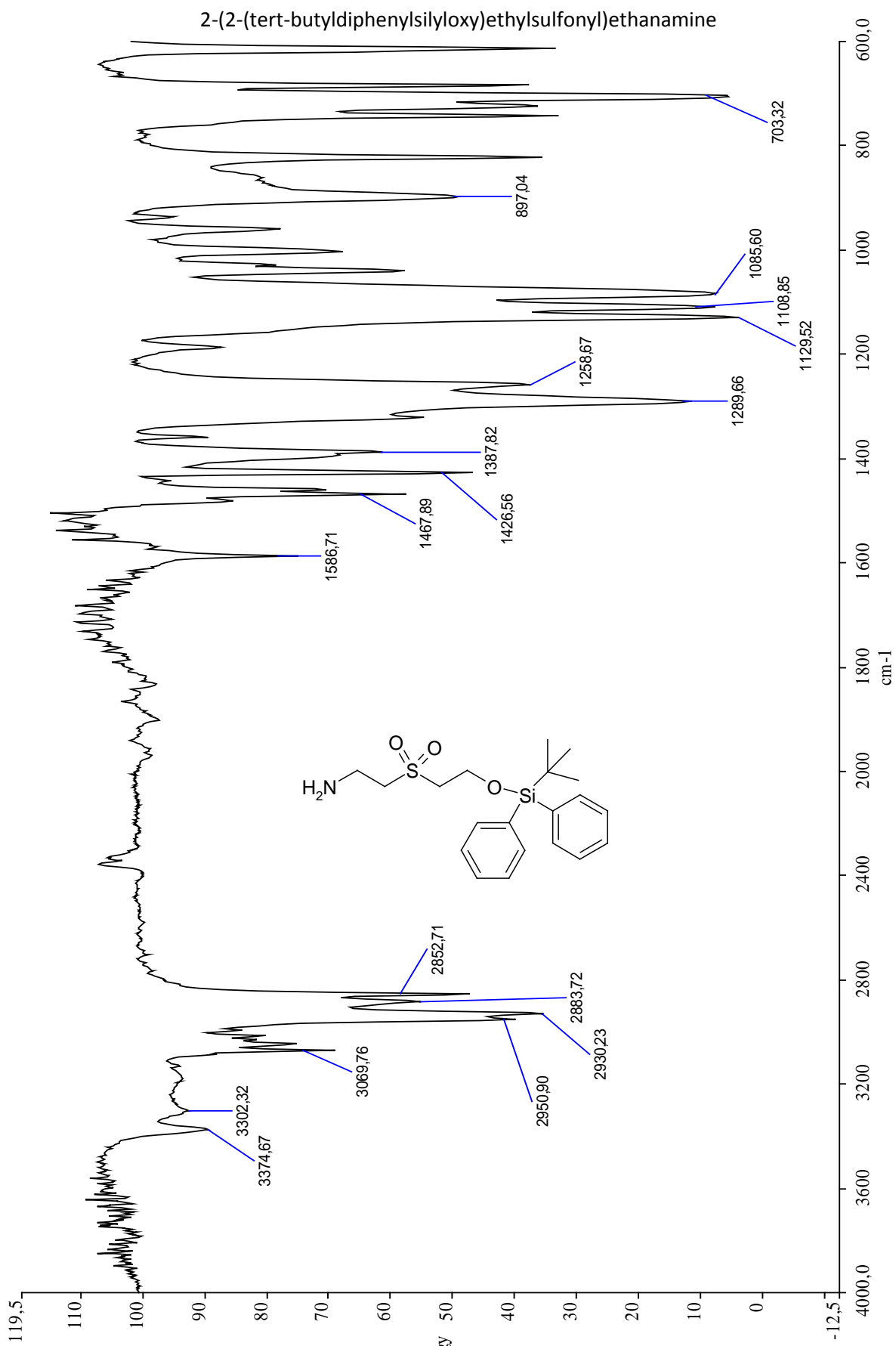
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfonyl)ethanamine



(26)

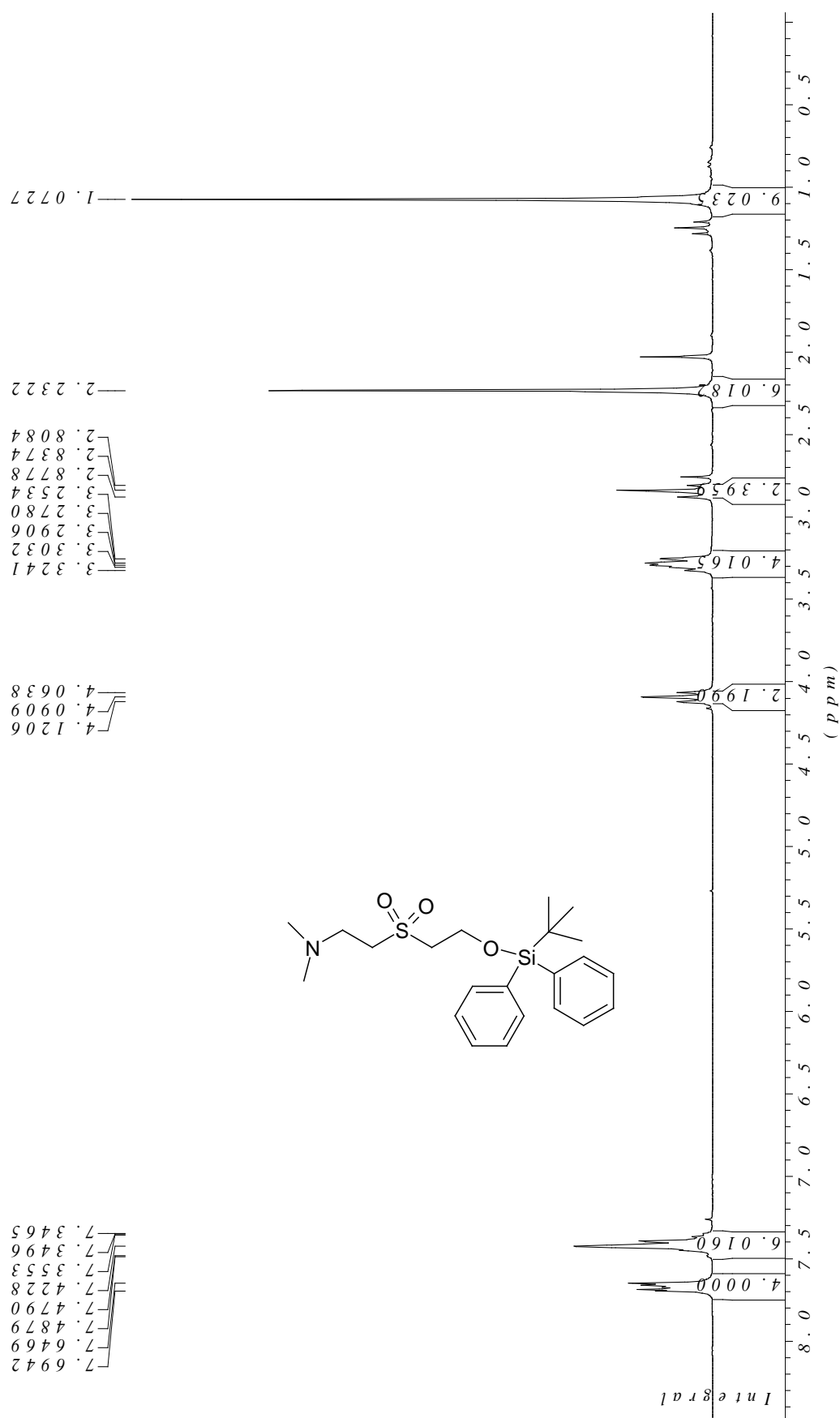
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfonyl)ethanamine





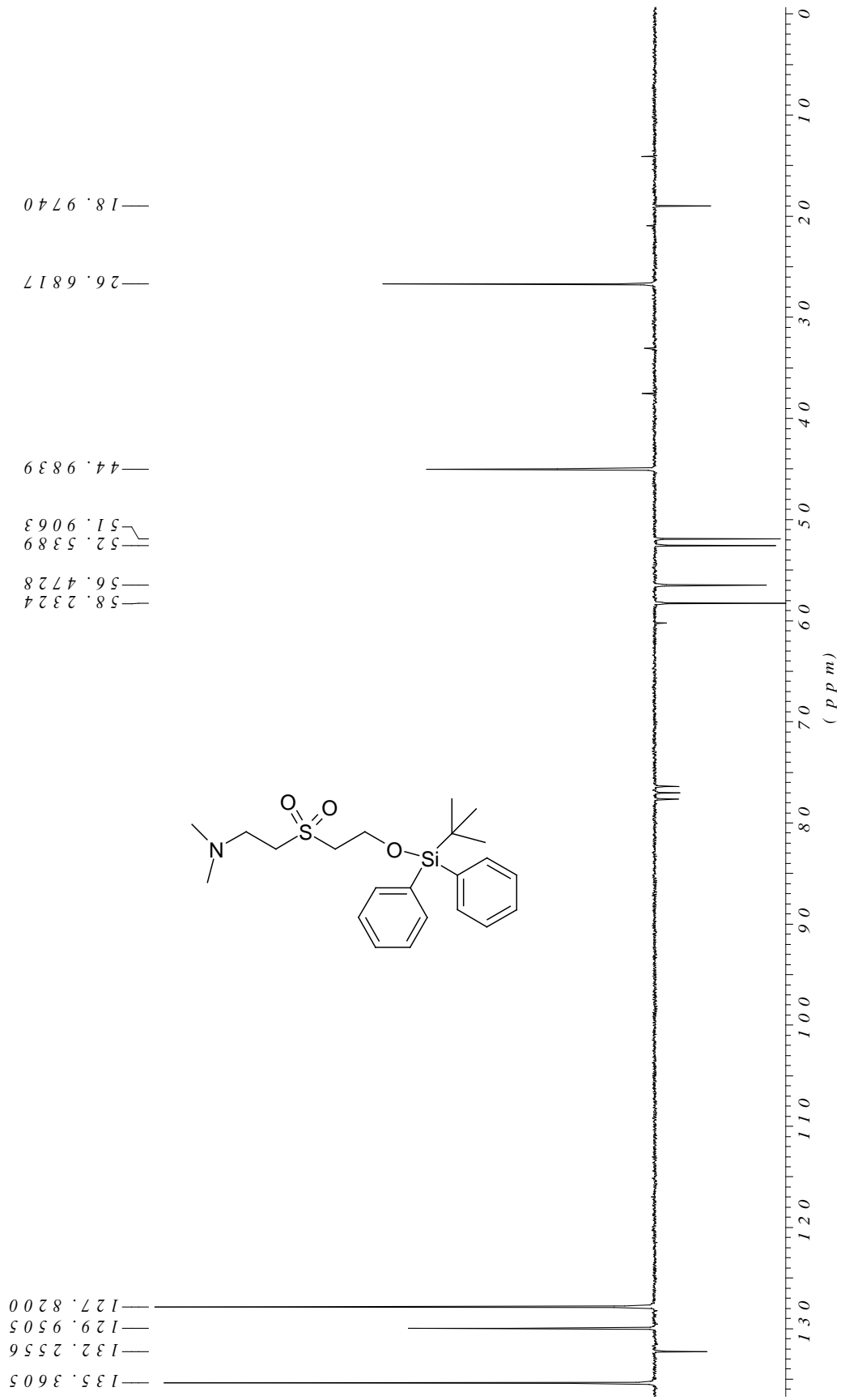
Egy (26)

2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfonyl)-N,N-dimethylethanamine



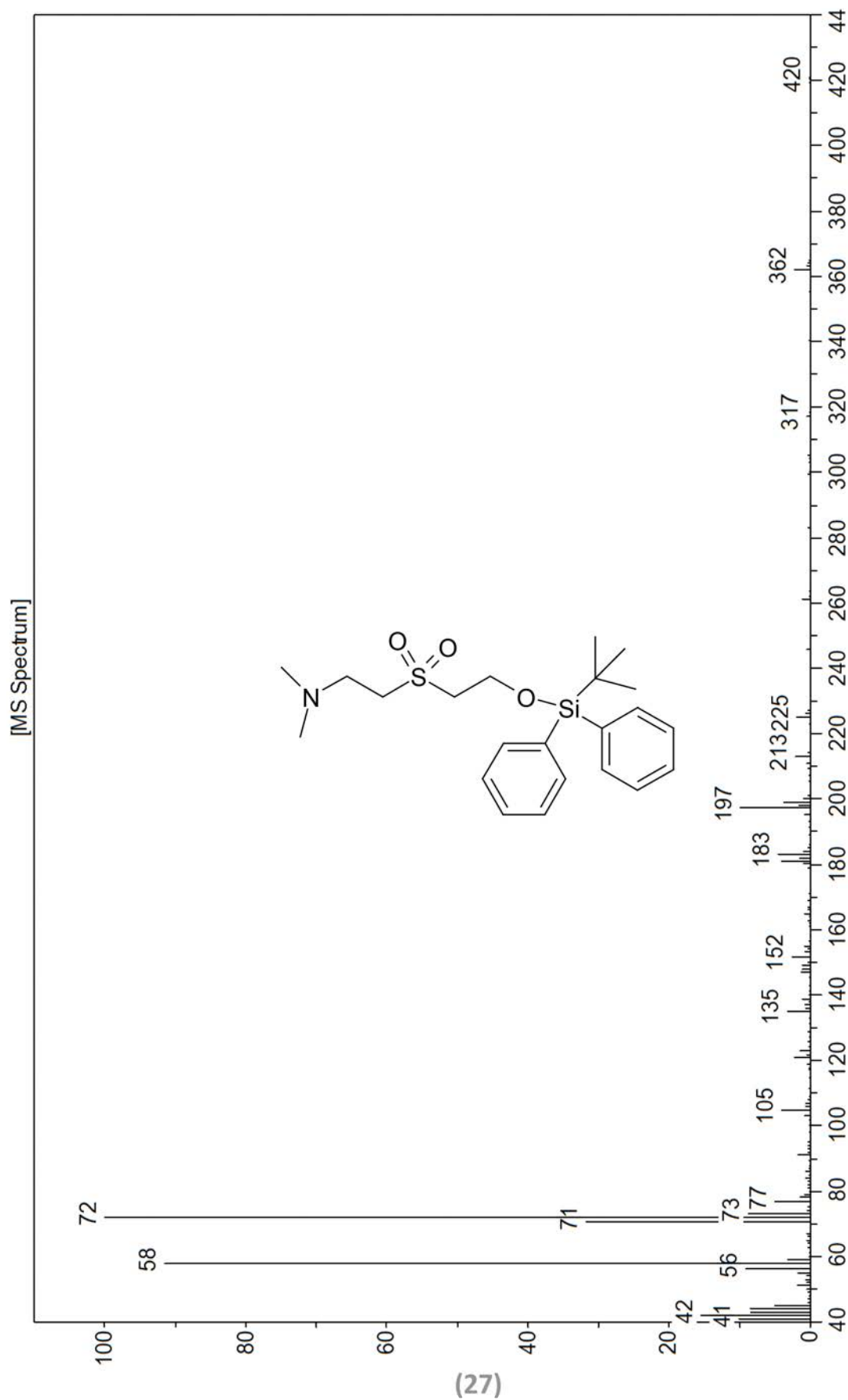
(27)

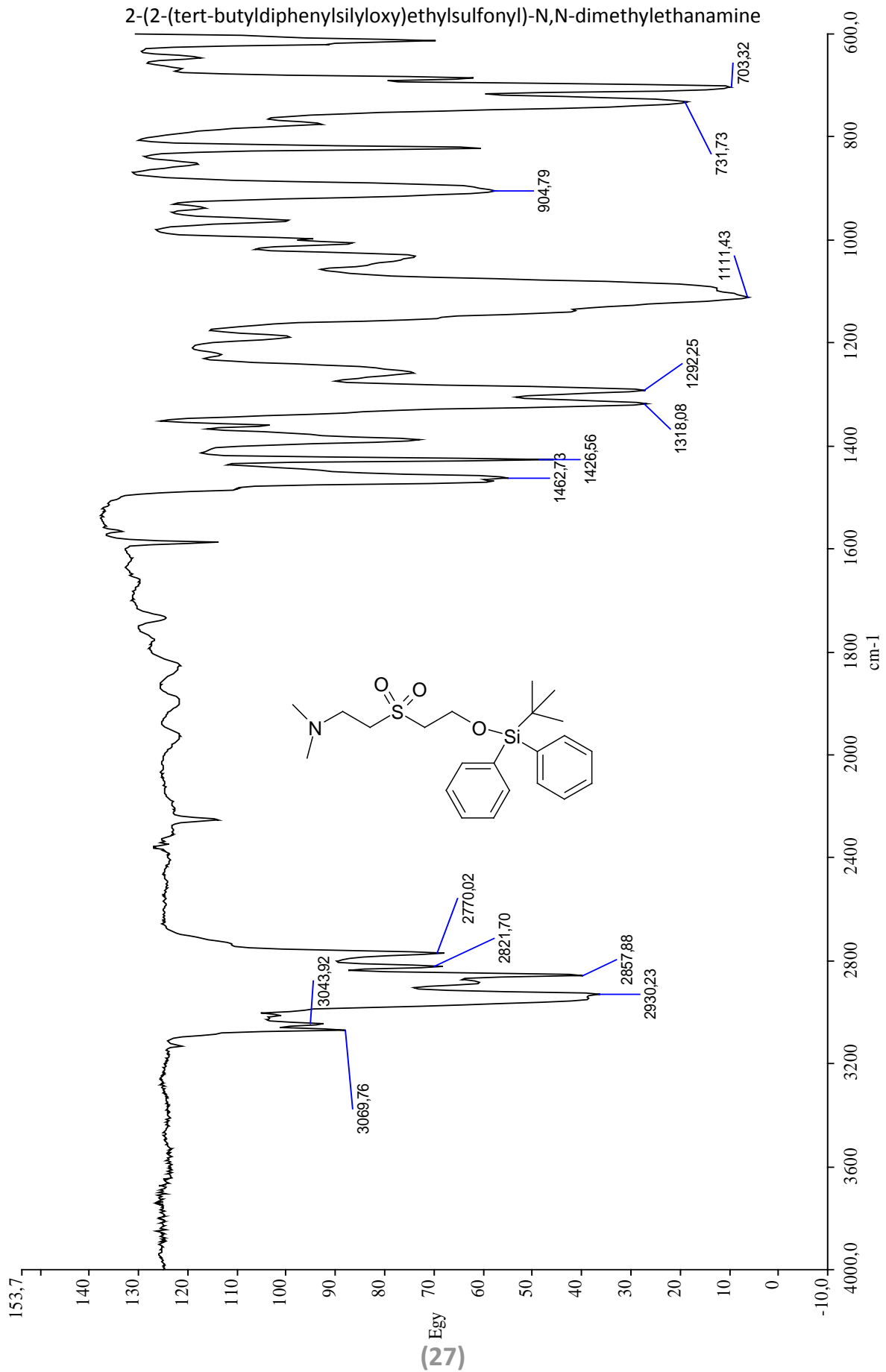
2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfonyl)-N,N-dimethylethanamine



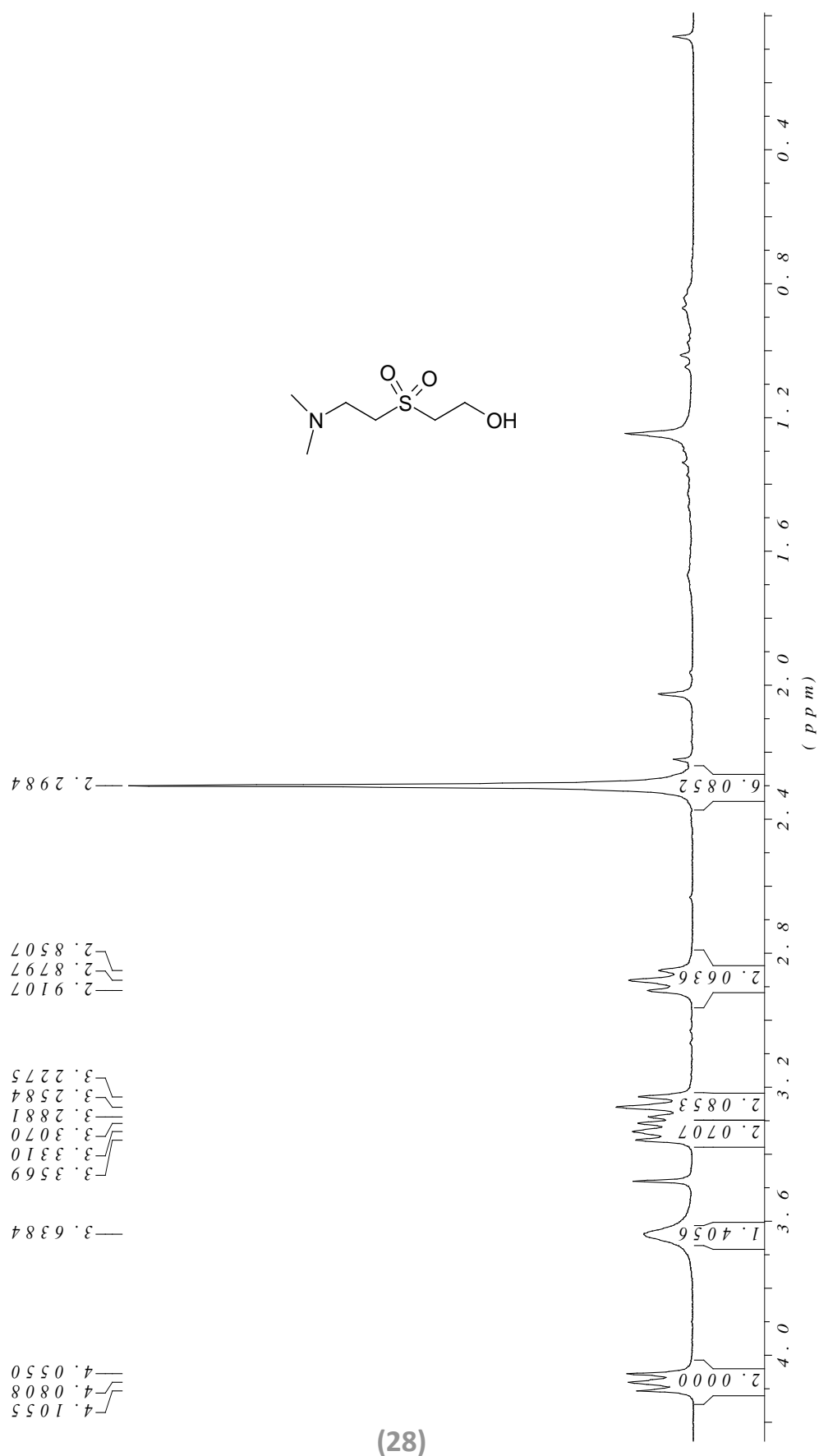
(27)

2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylsulfonyl)-N,N-dimethylethanamine



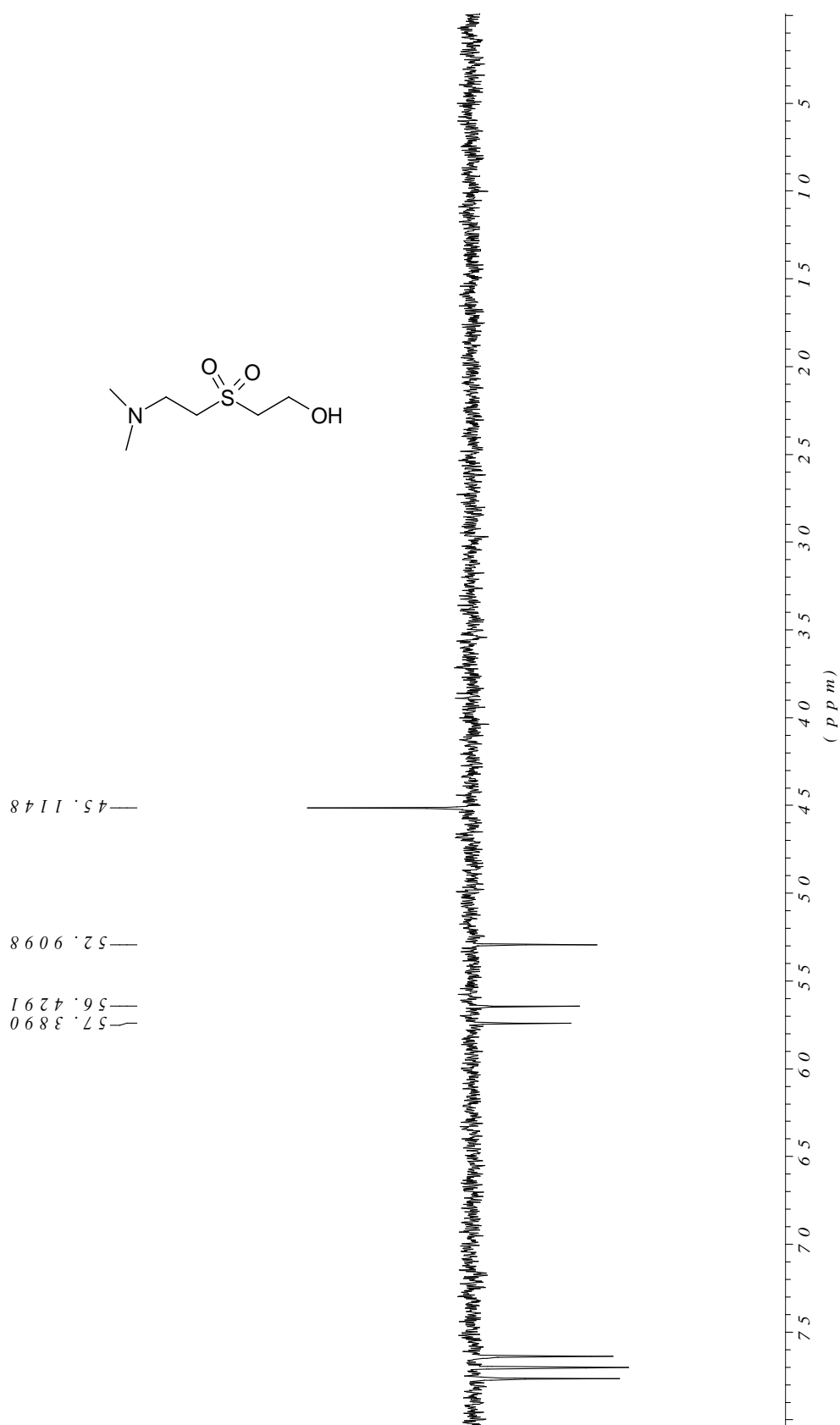


2-(2-(dimethylamino)ethylsulfonyl)ethanol



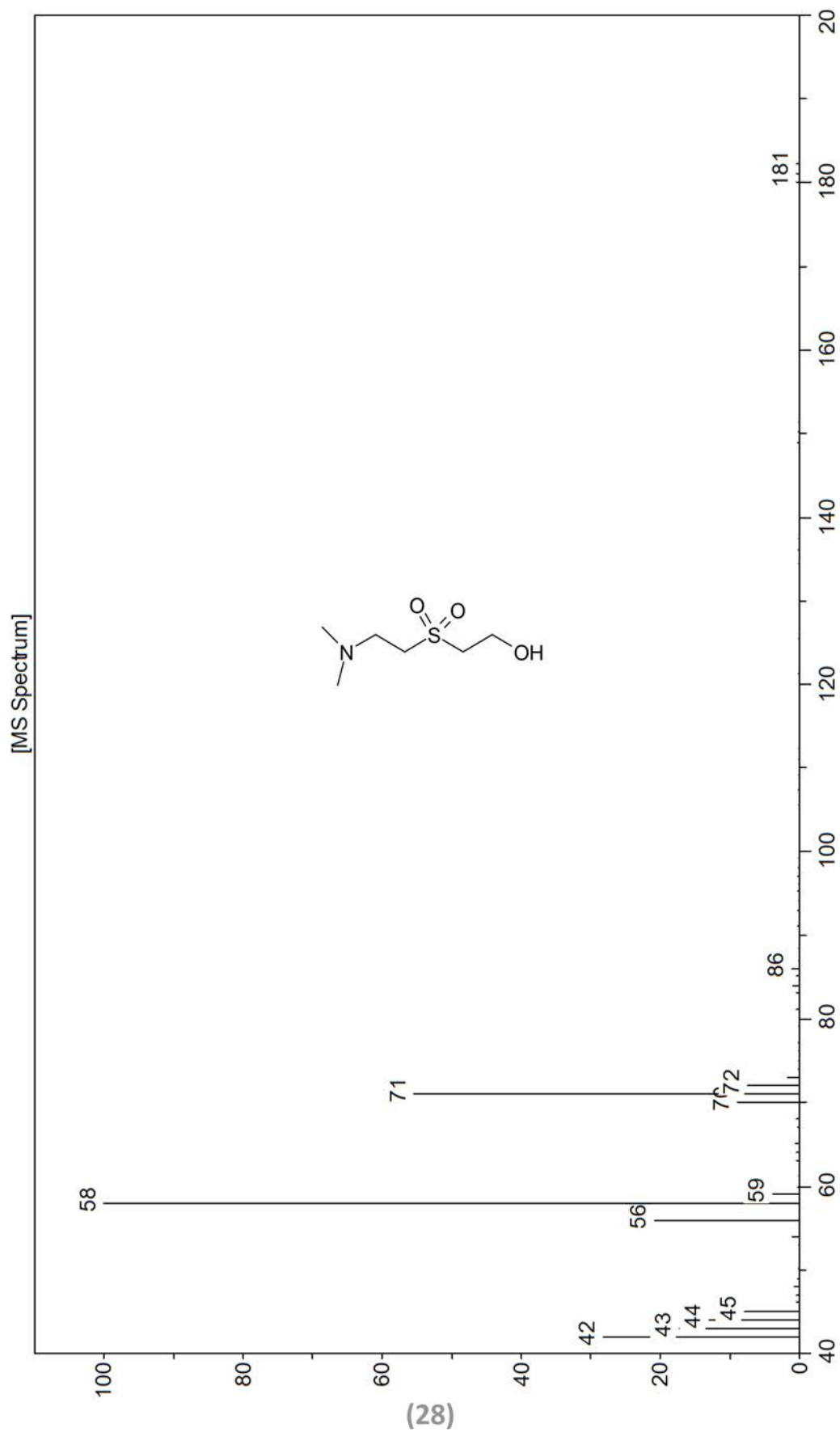
(28)

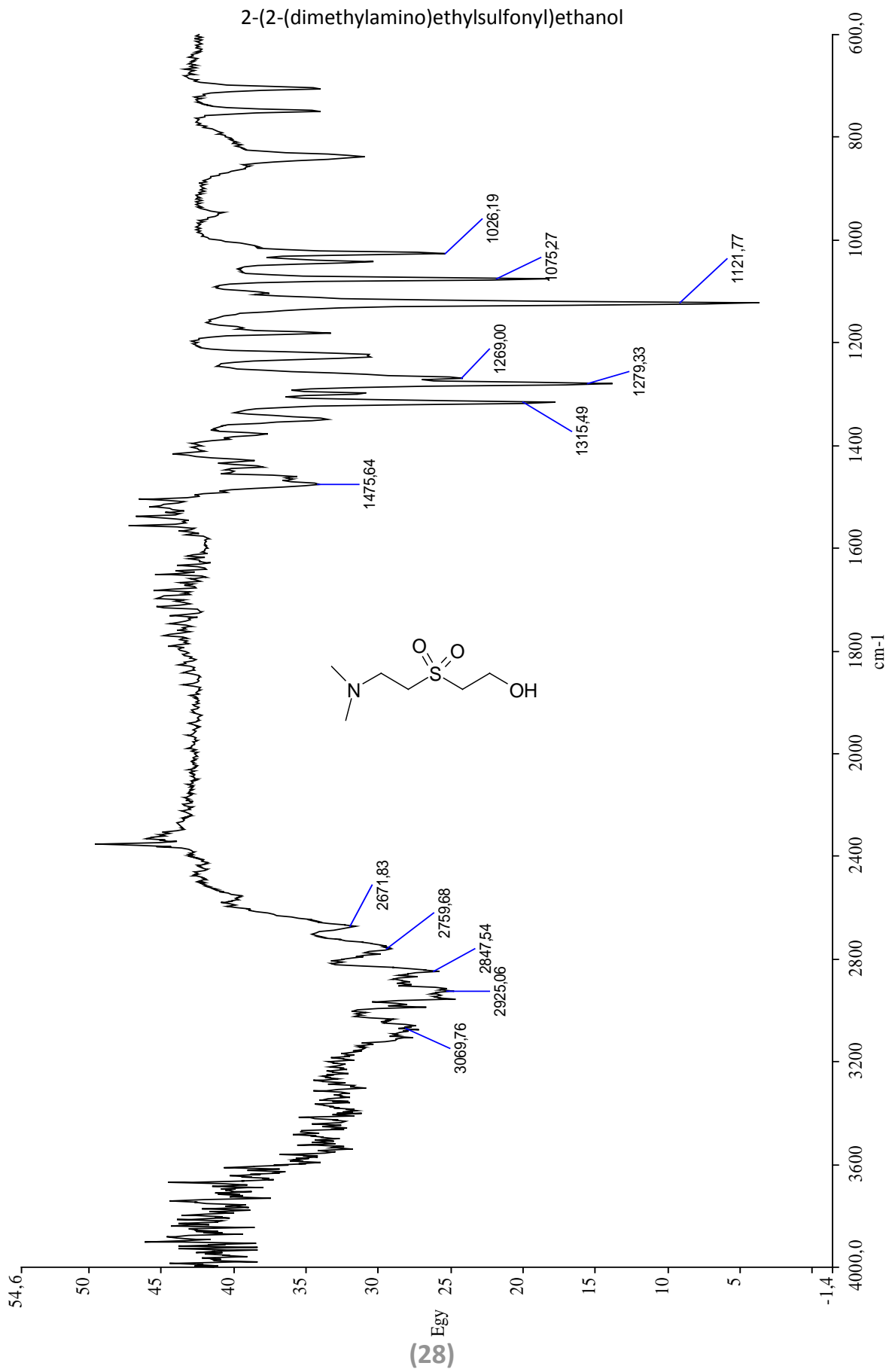
2-(2-(dimethylamino)ethylsulfonyl)ethanol



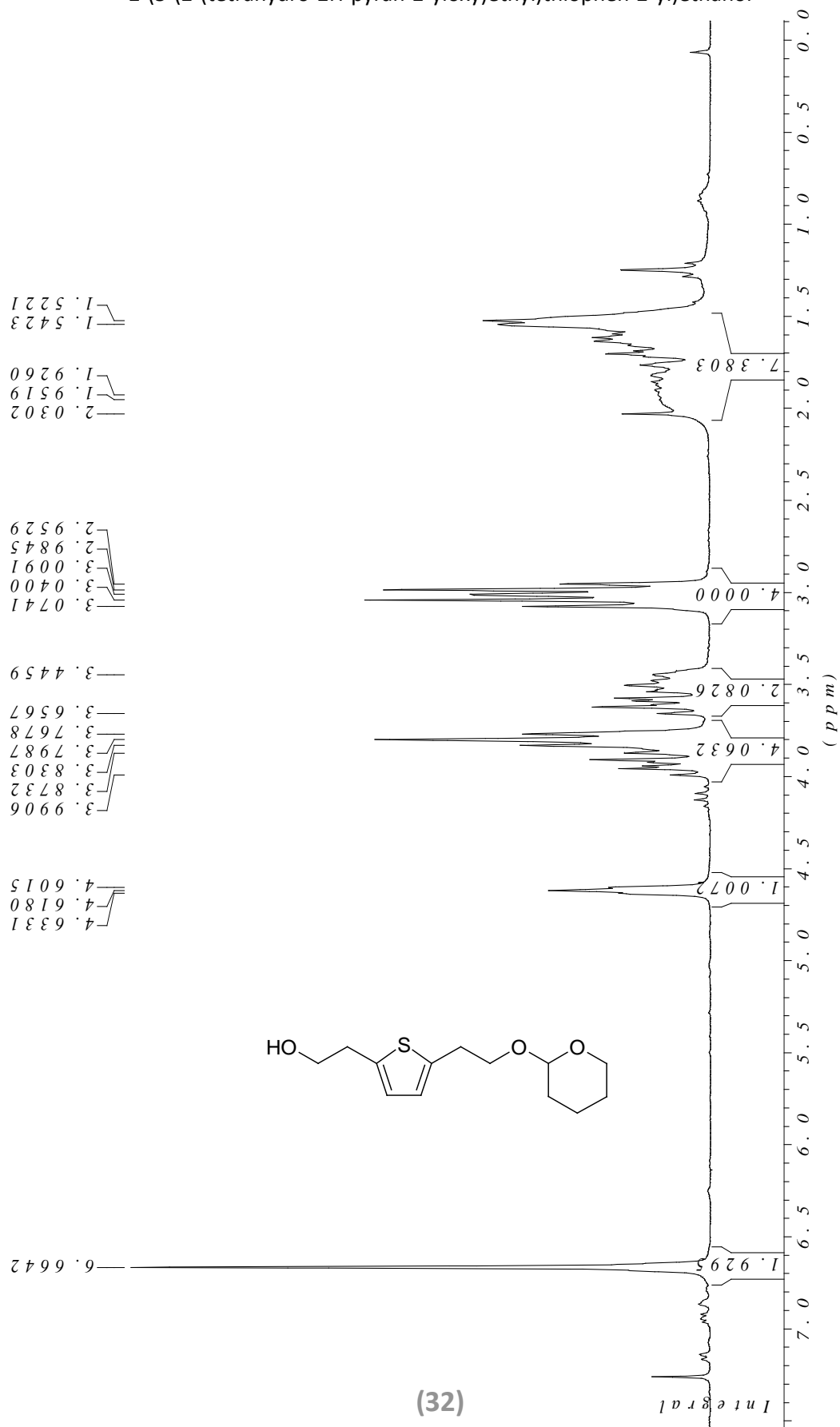
(28)

2-(2-(dimethylamino)ethylsulfonyl)ethanol

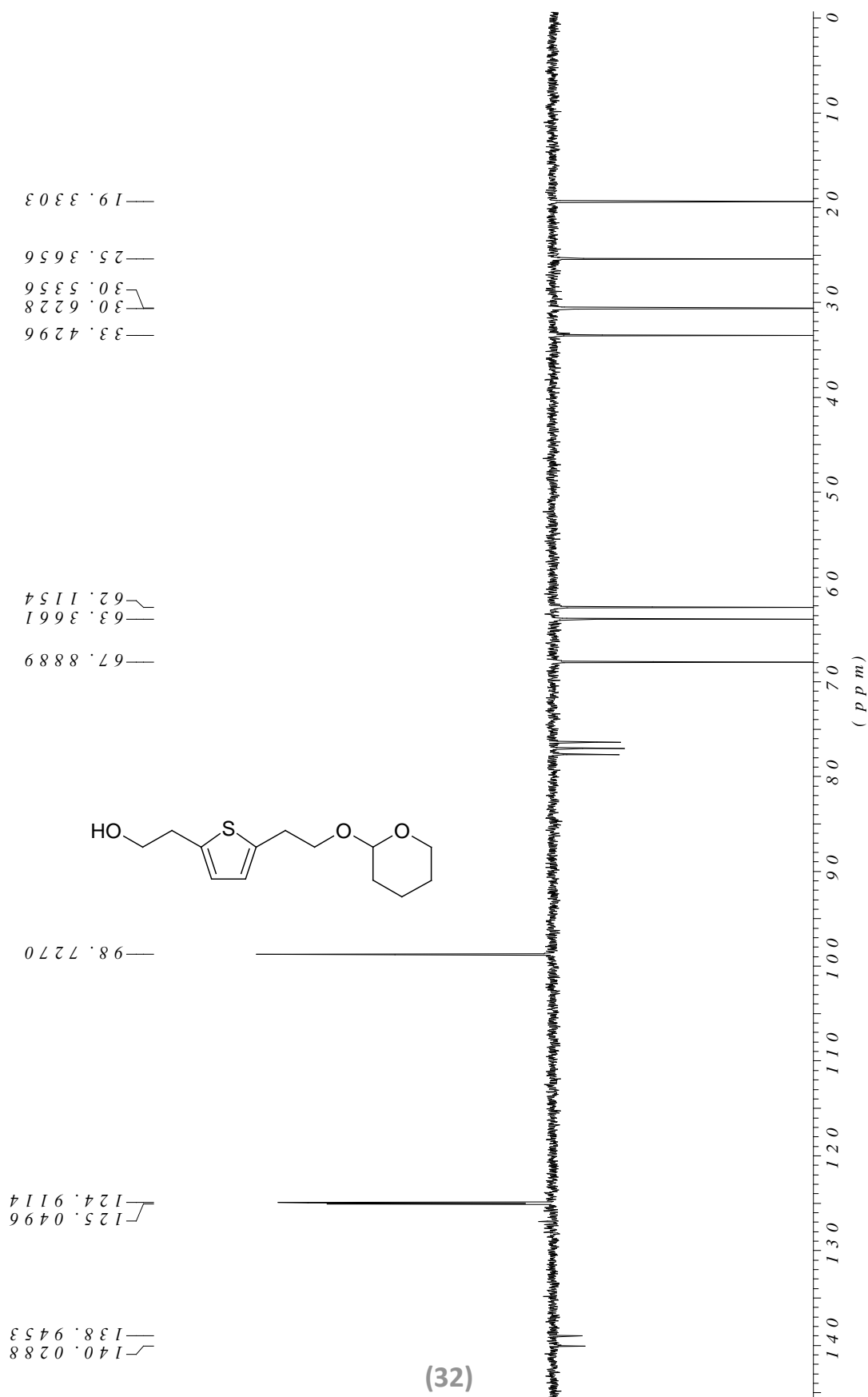




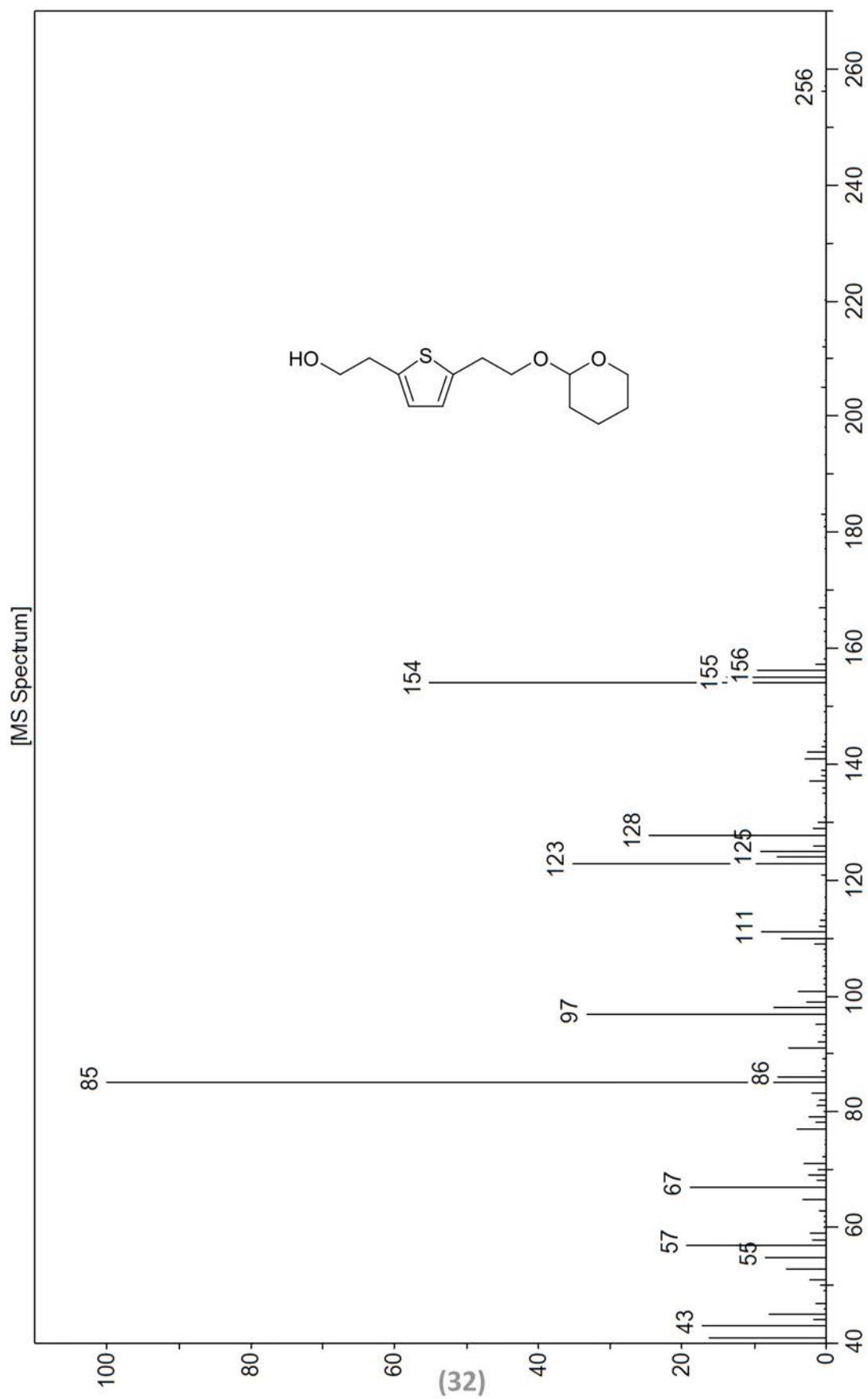
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanol



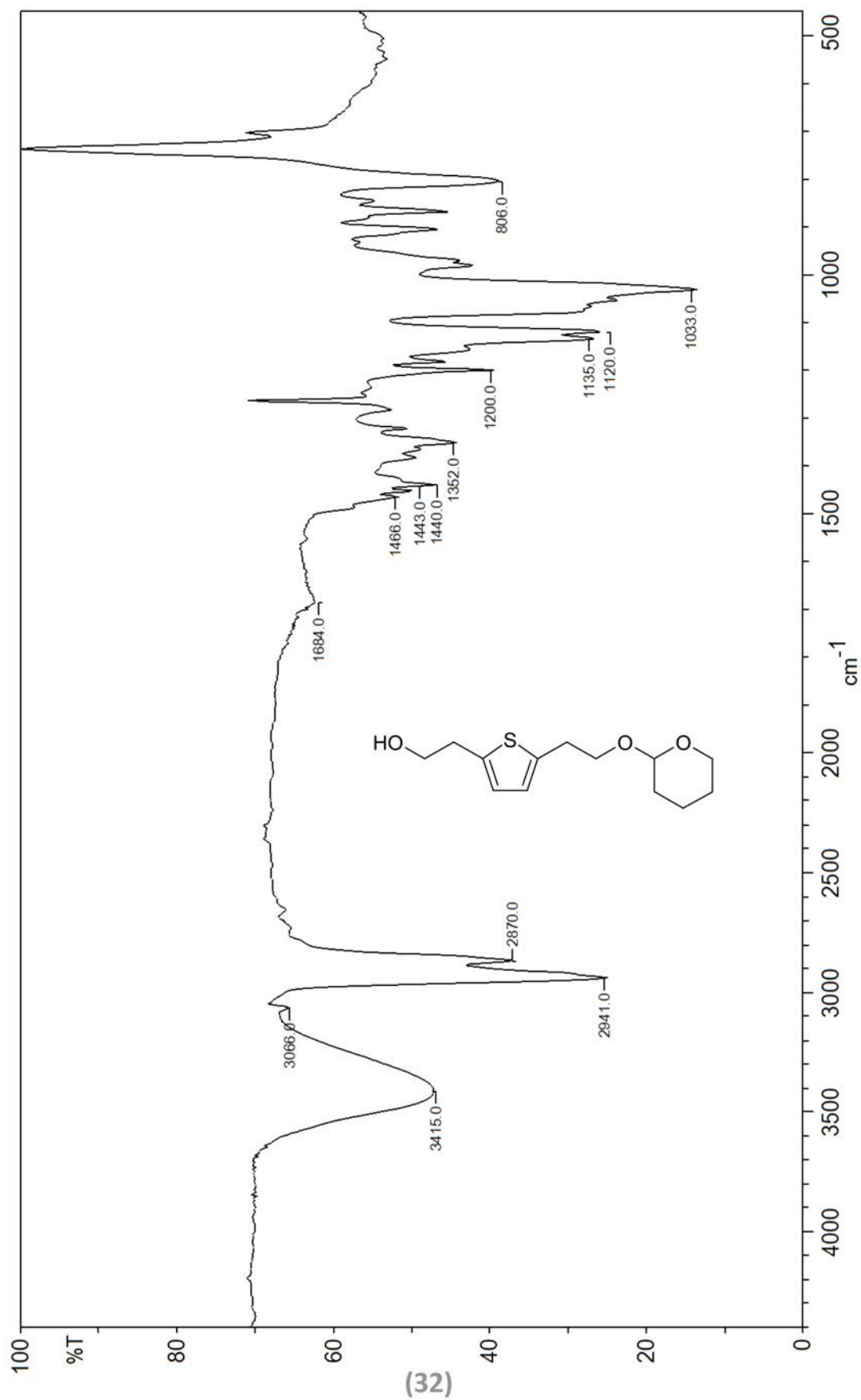
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanol



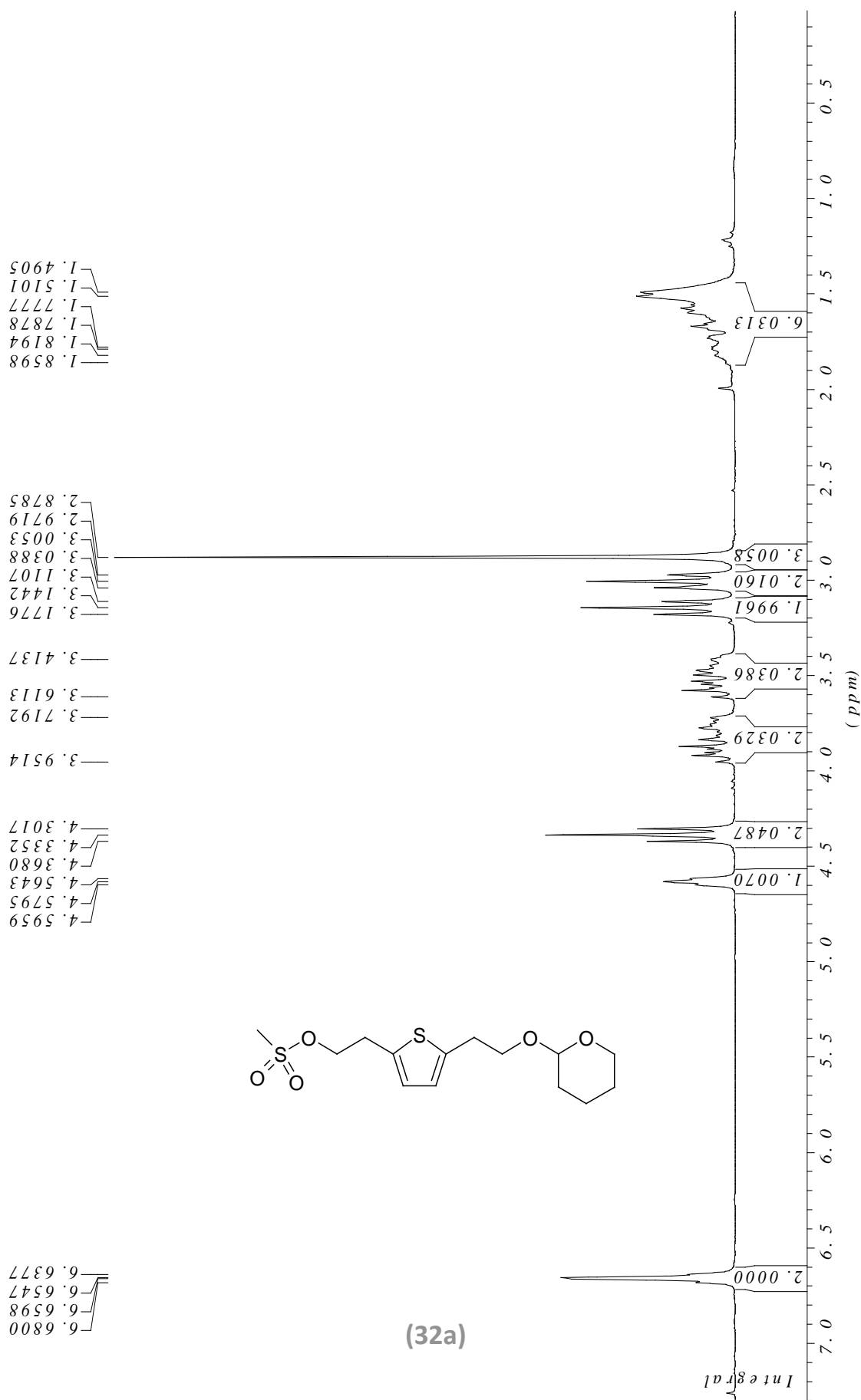
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanol



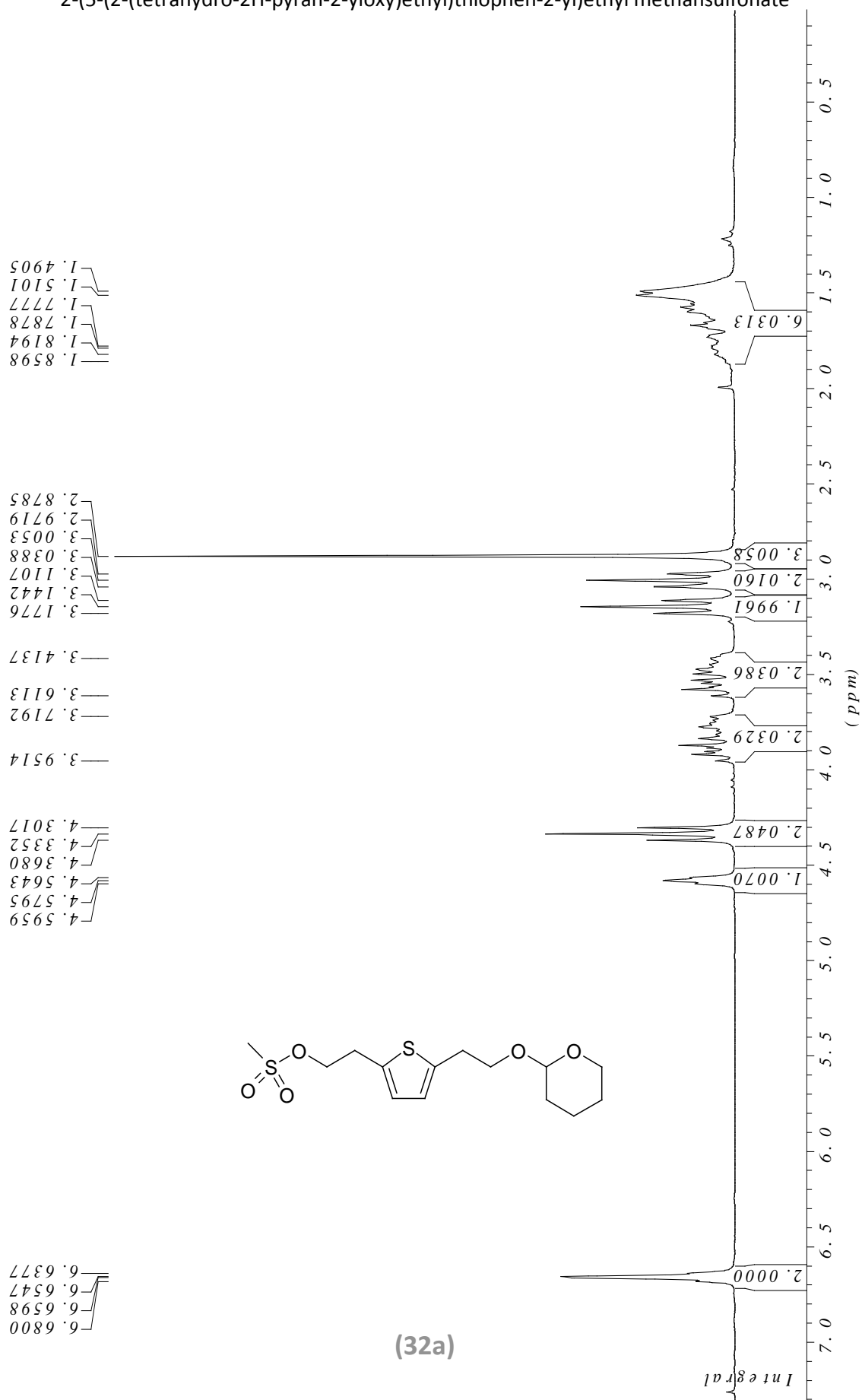
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanol



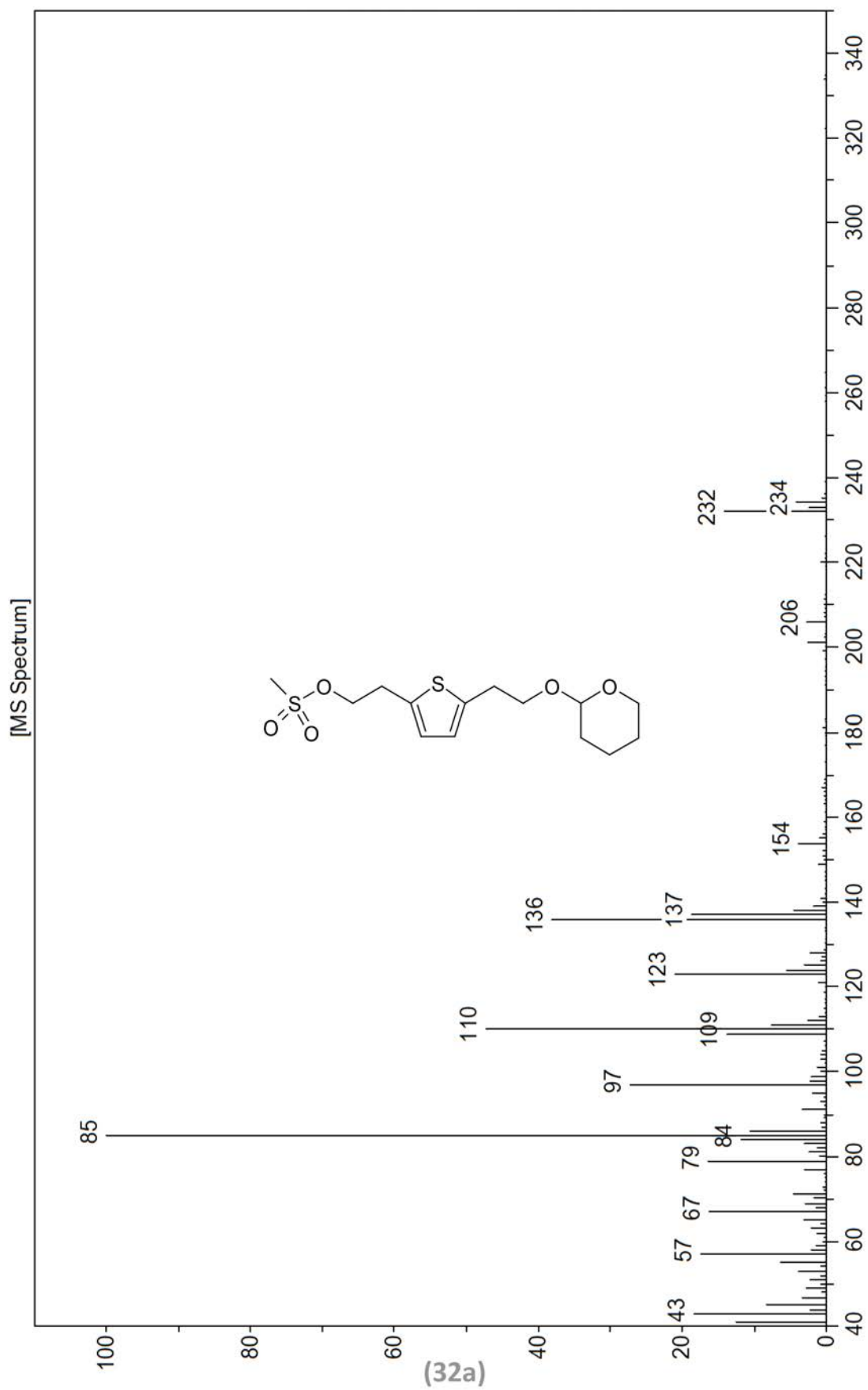
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethyl methansulfonate



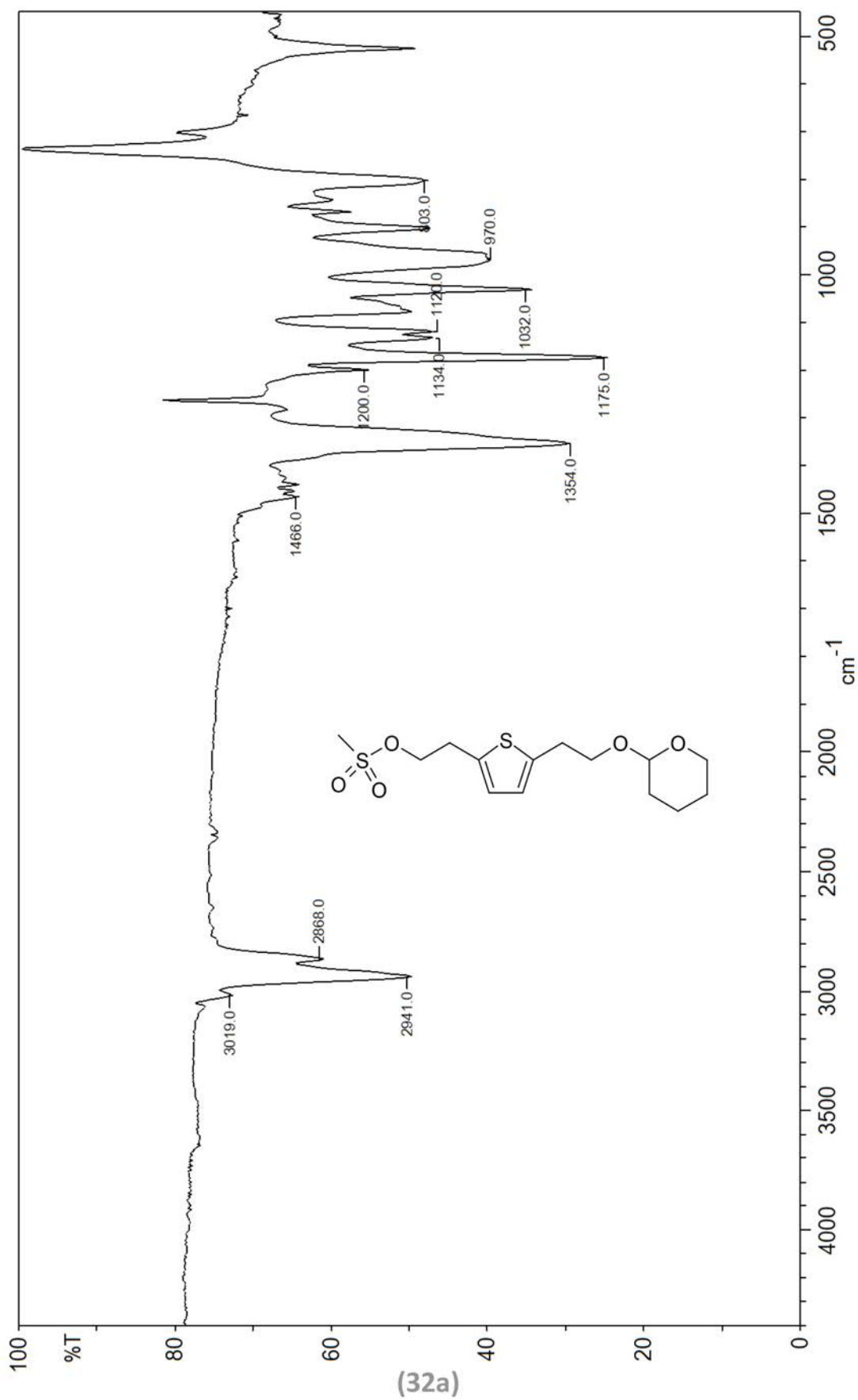
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethyl methansulfonate



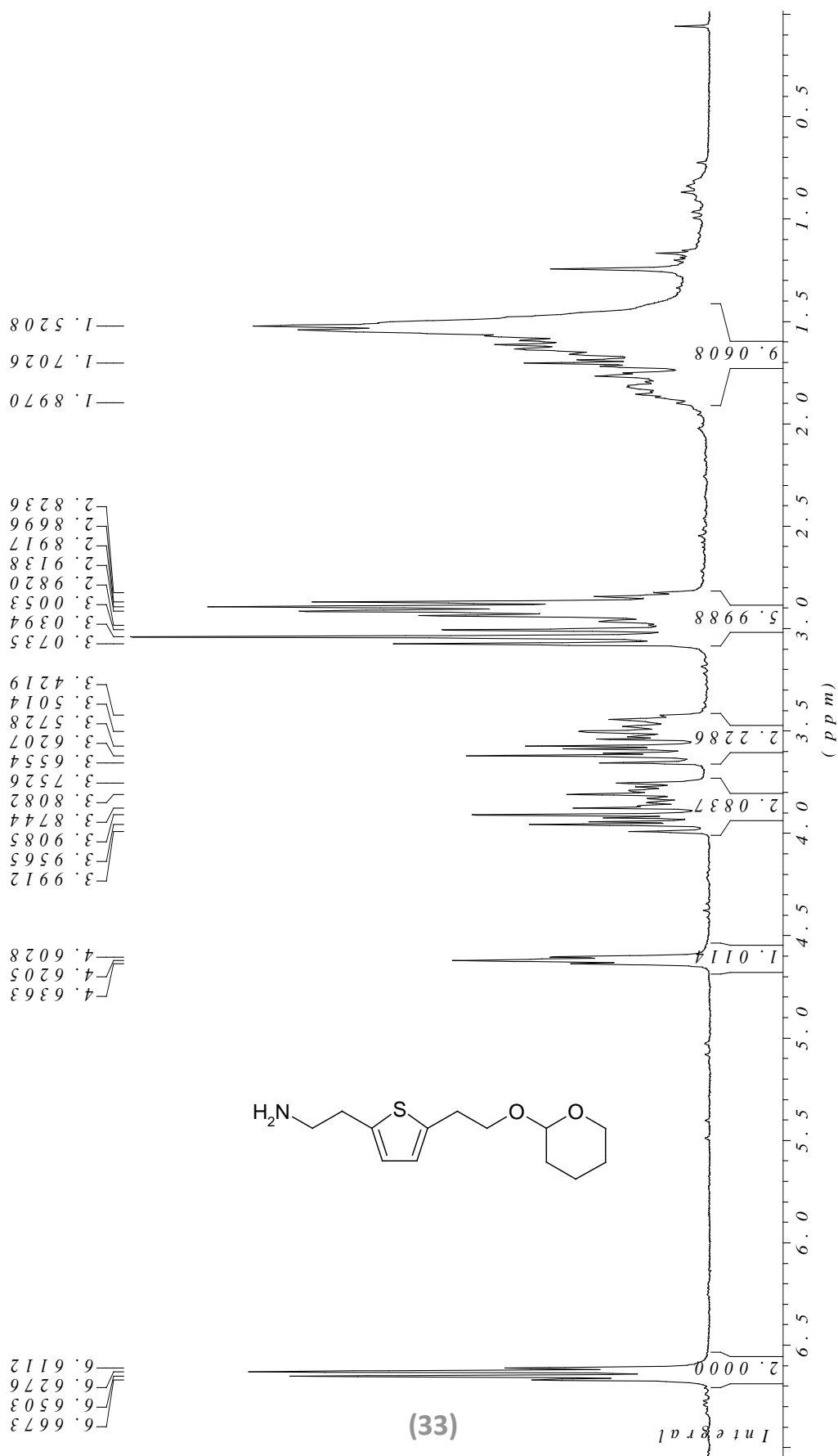
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethyl methansulfonate



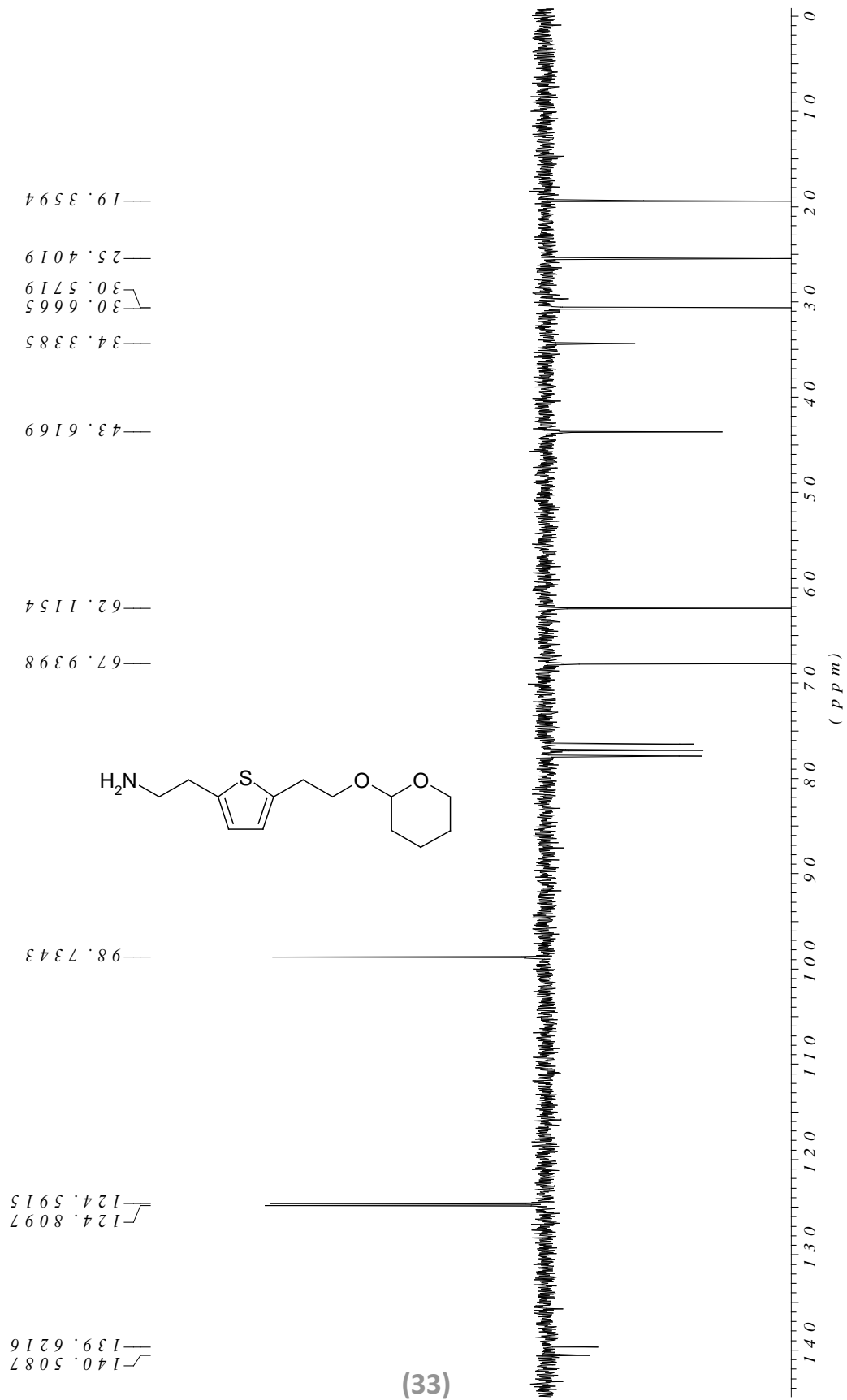
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethyl methansulfonate



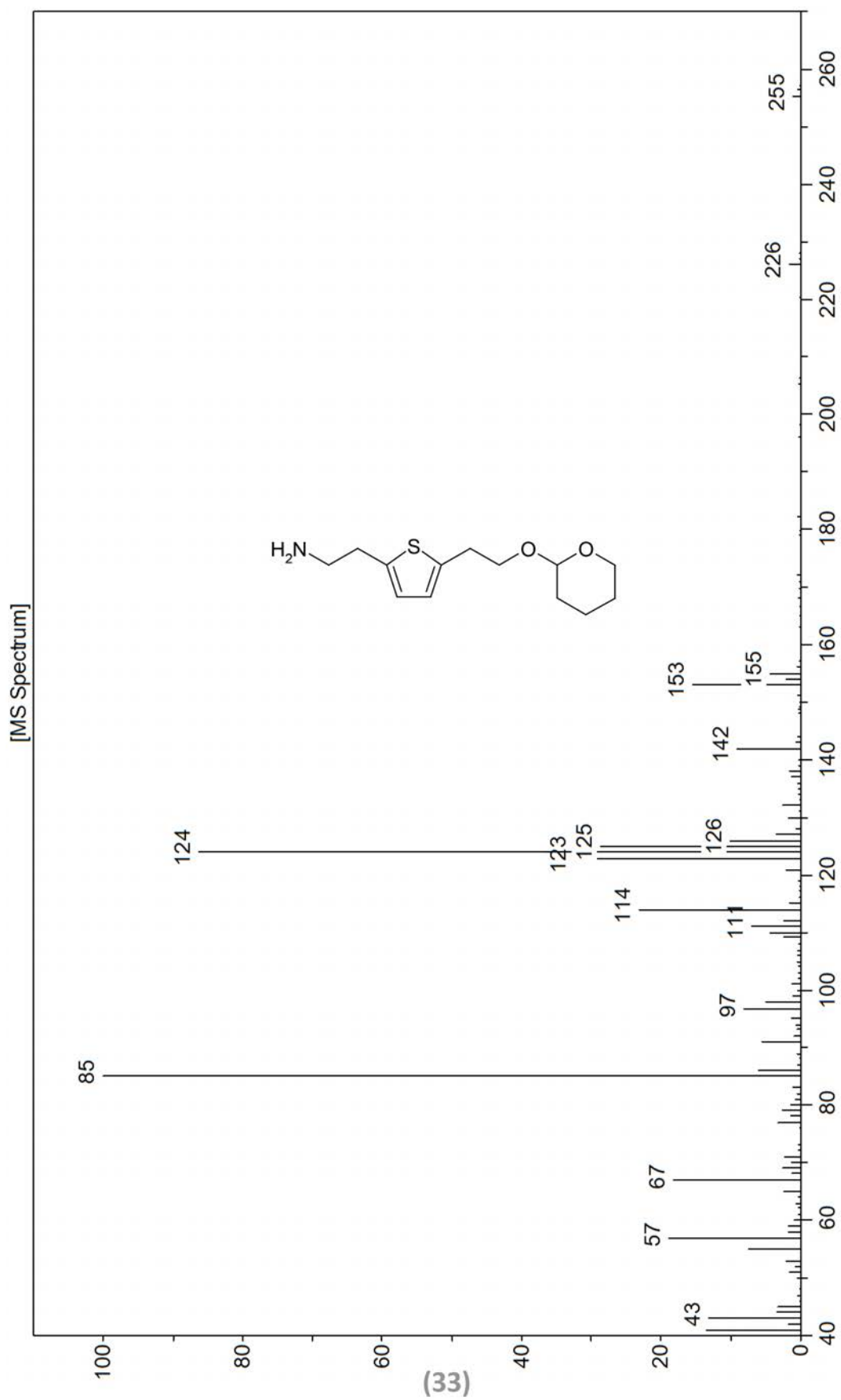
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanamine



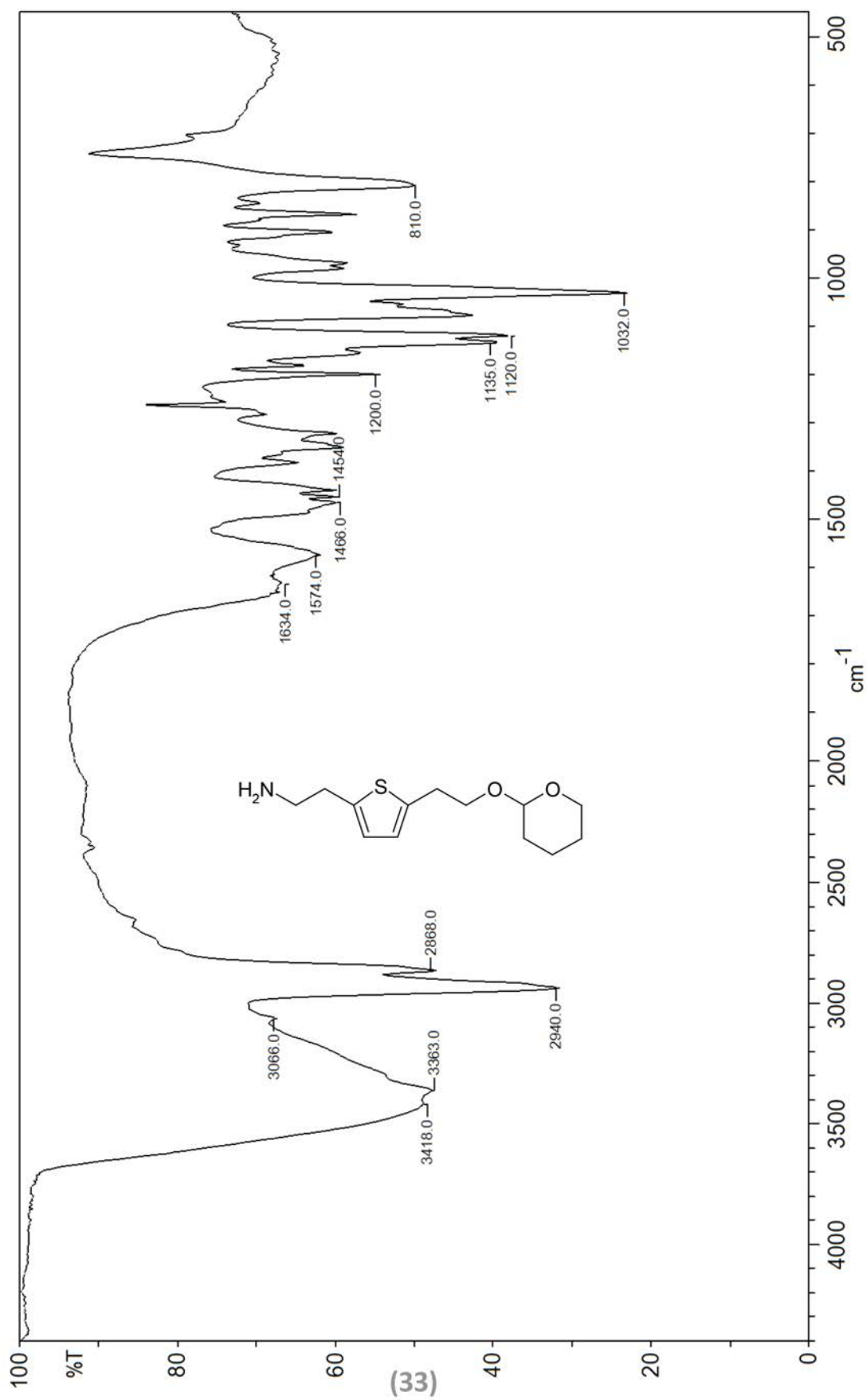
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanamine



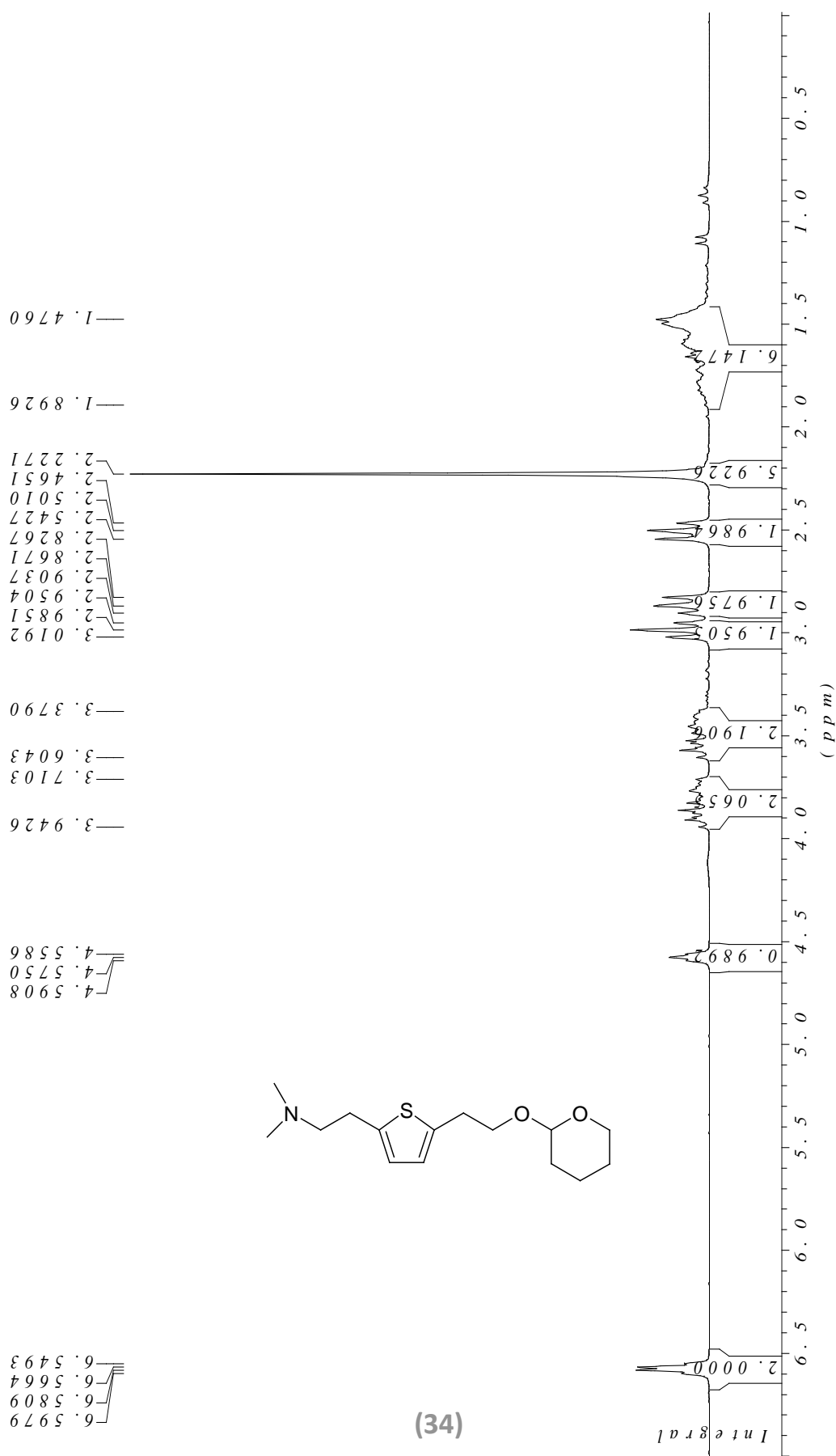
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanamine



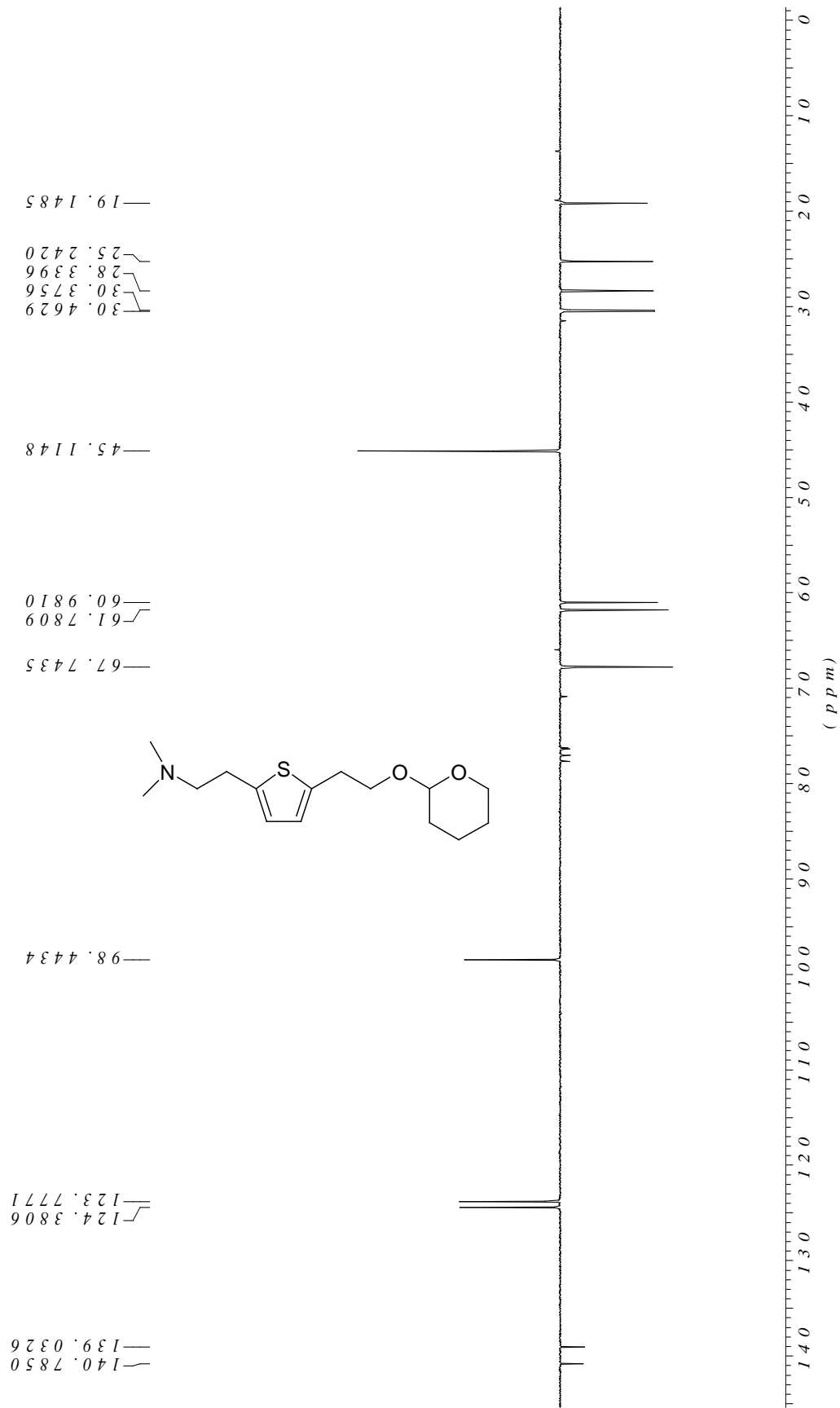
2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanamine



N,N-dimethyl-2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanamine

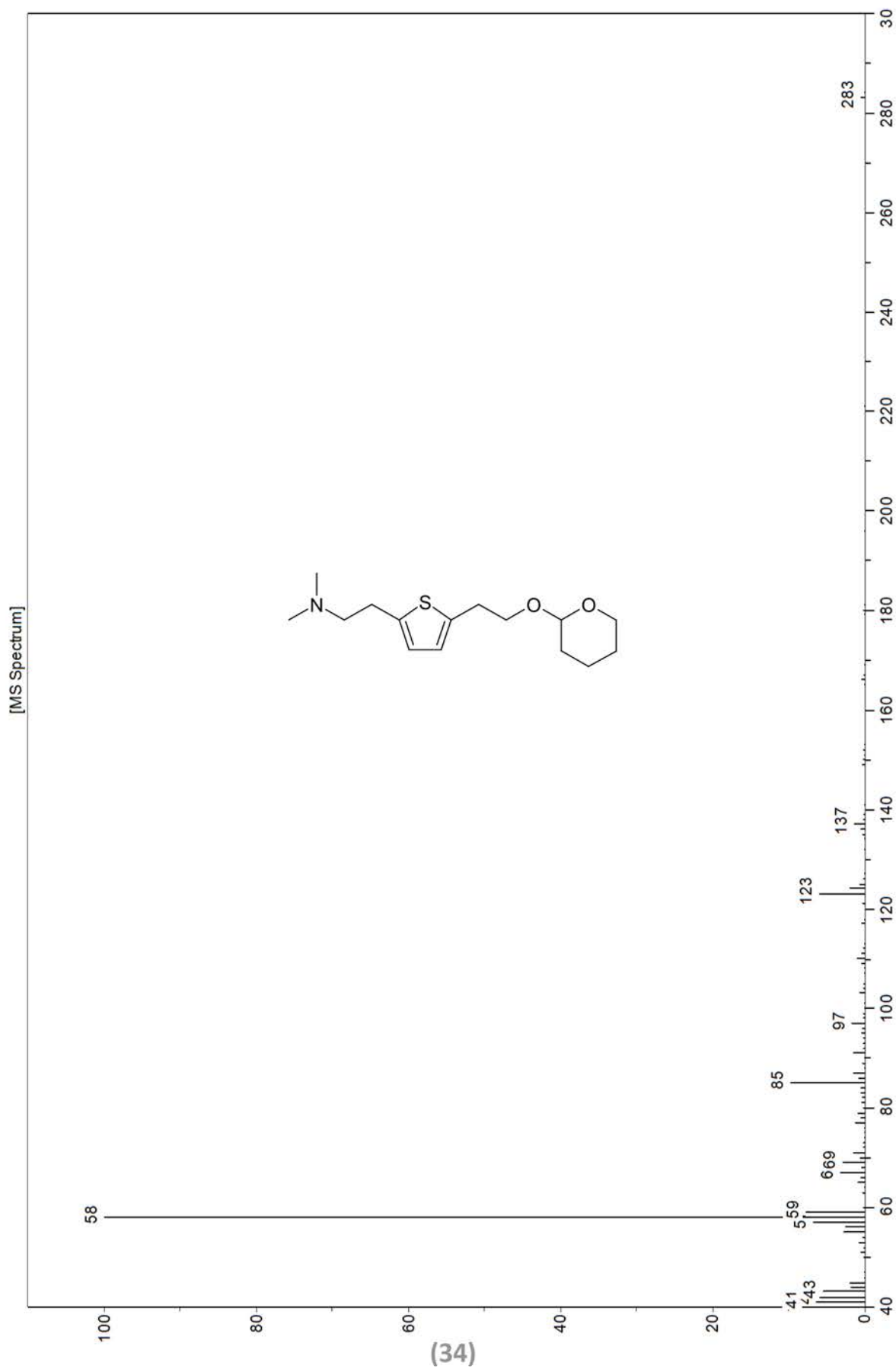


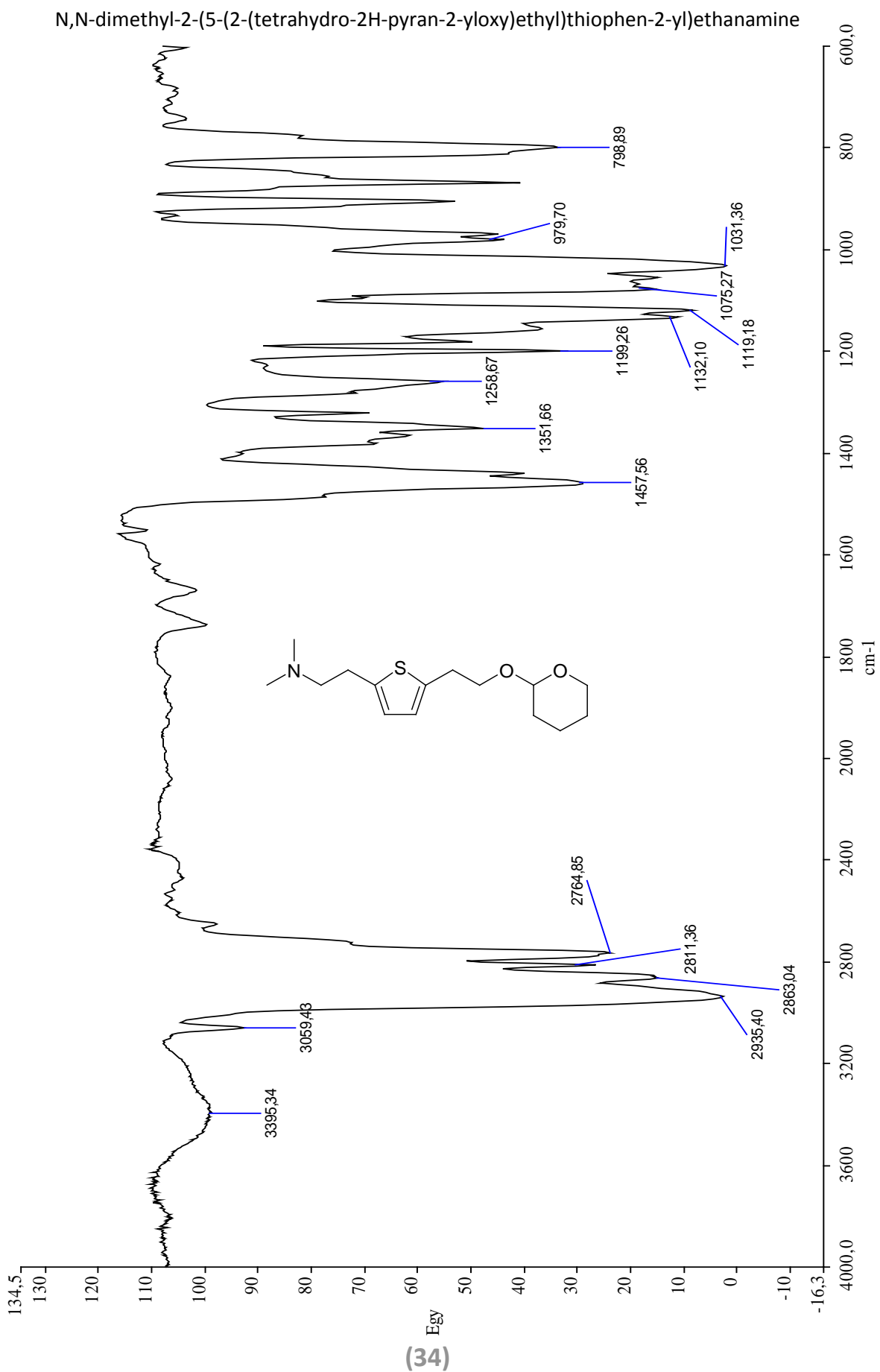
N,N-dimethyl-2-(5-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanamine



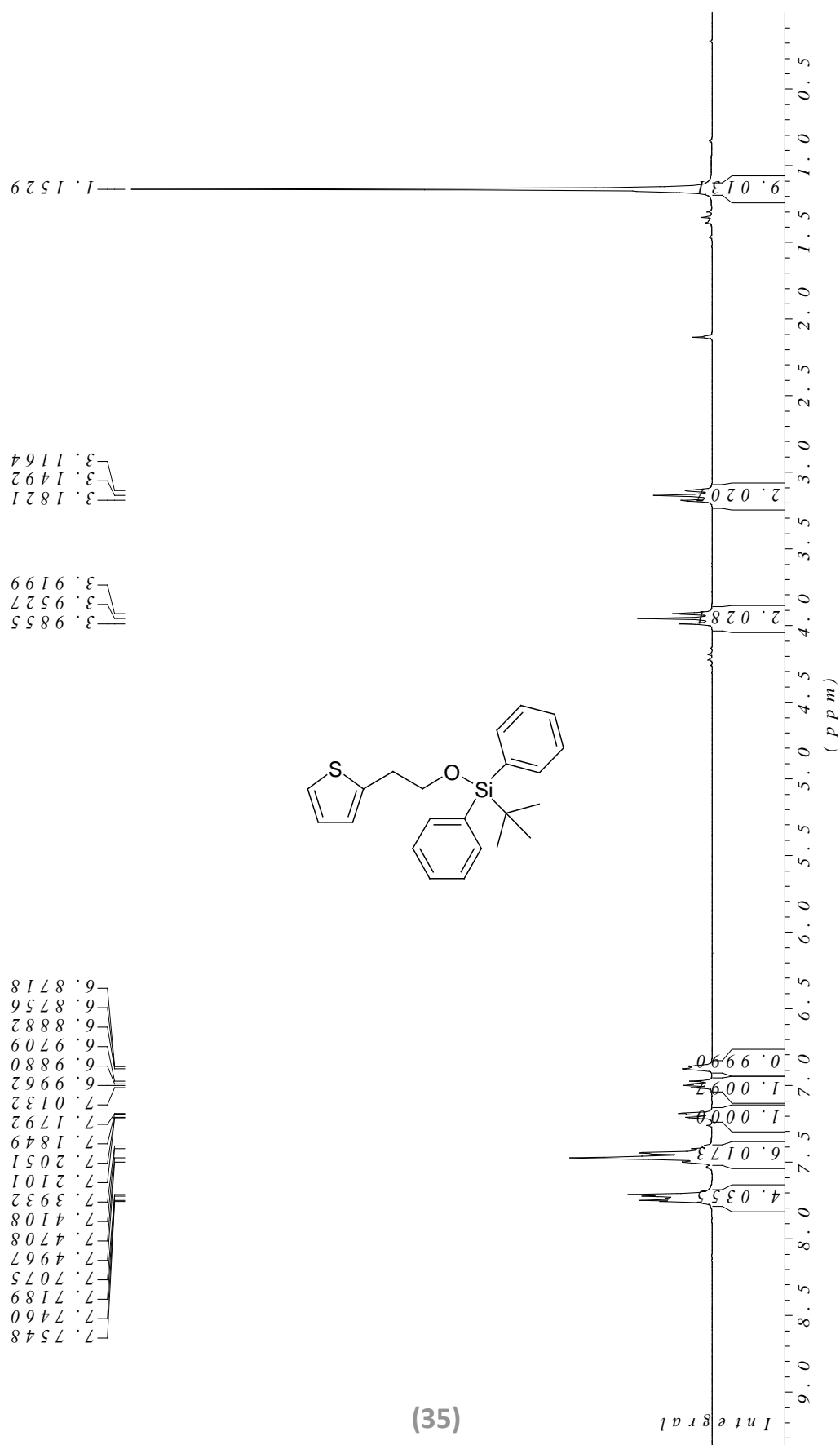
(34)

N,N-dimethyl-2-(5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)thiophen-2-yl)ethanamine

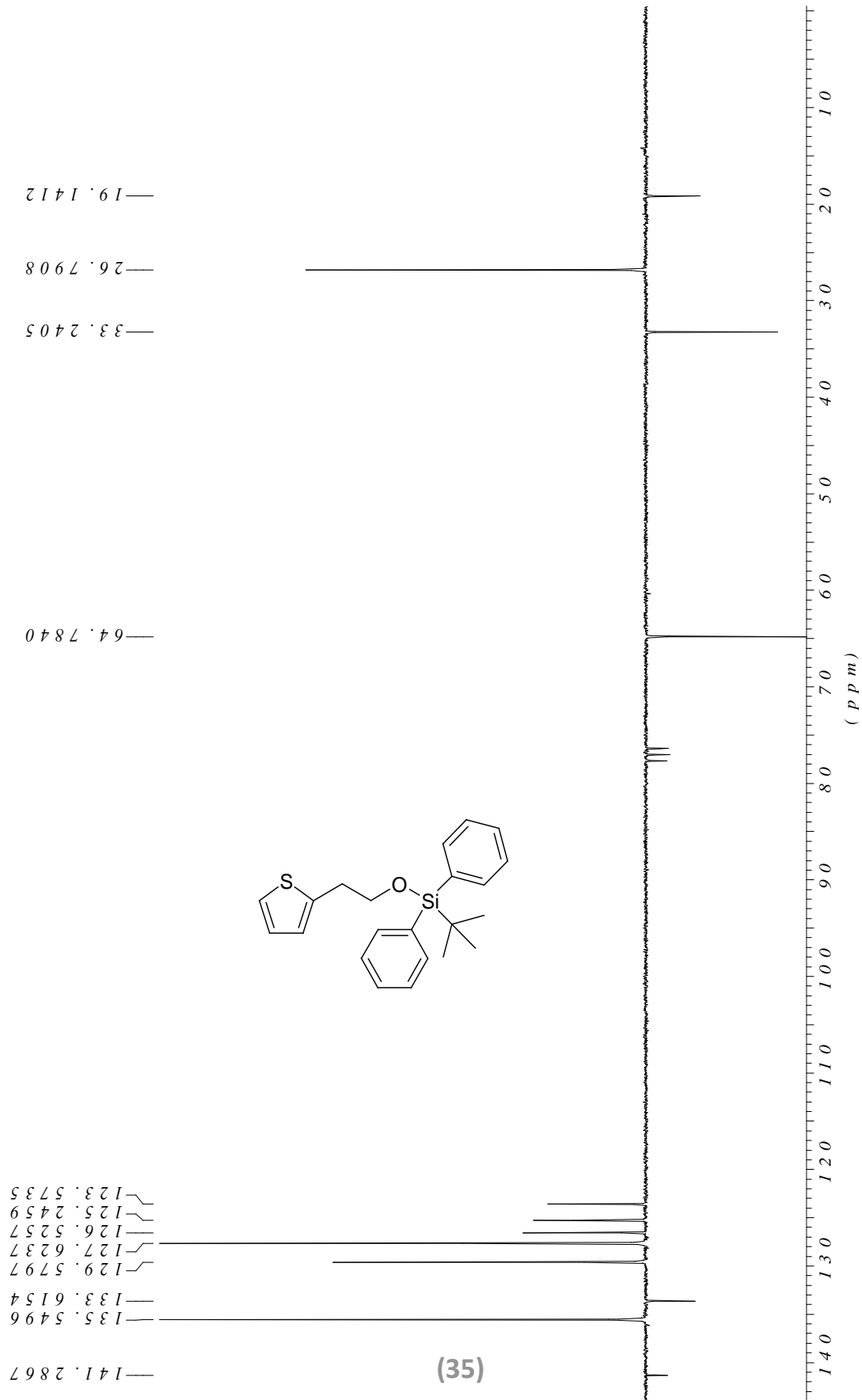




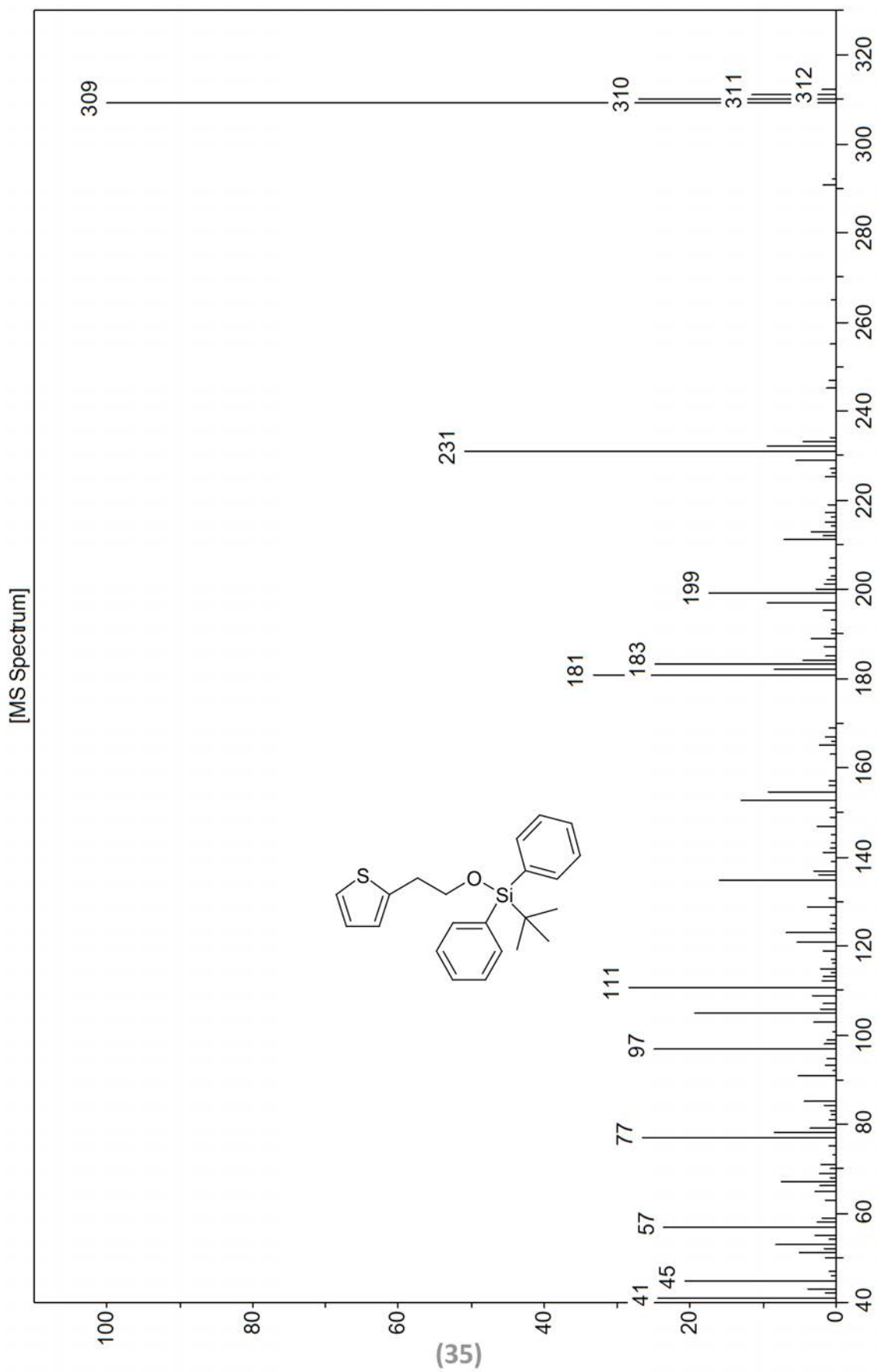
tert-butyl-diphenyl(2-(thiophen-2-yl)ethoxy)silane

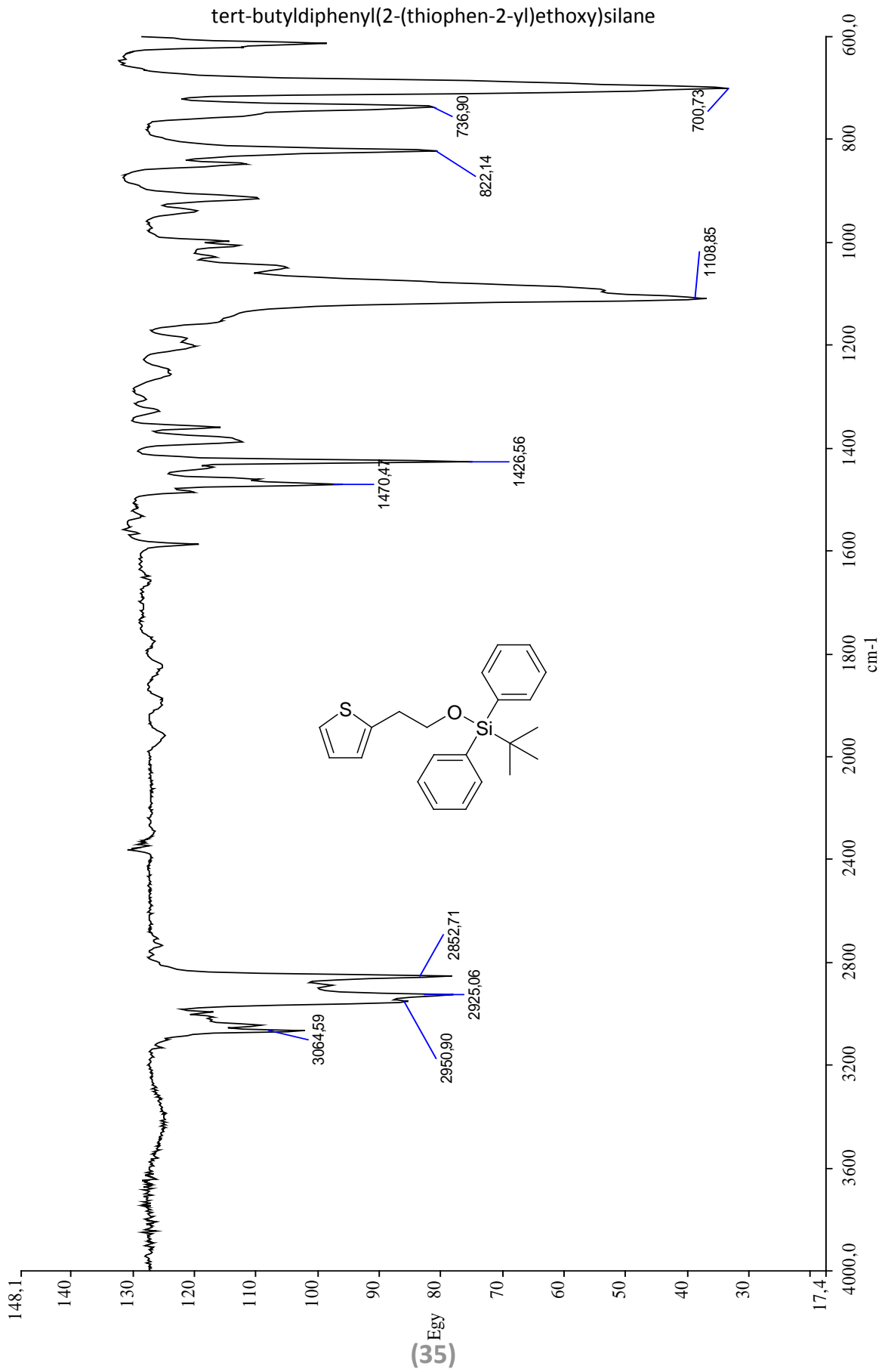


tert-butyl(diphenyl)(2-(thiophen-2-yl)ethoxy)silane

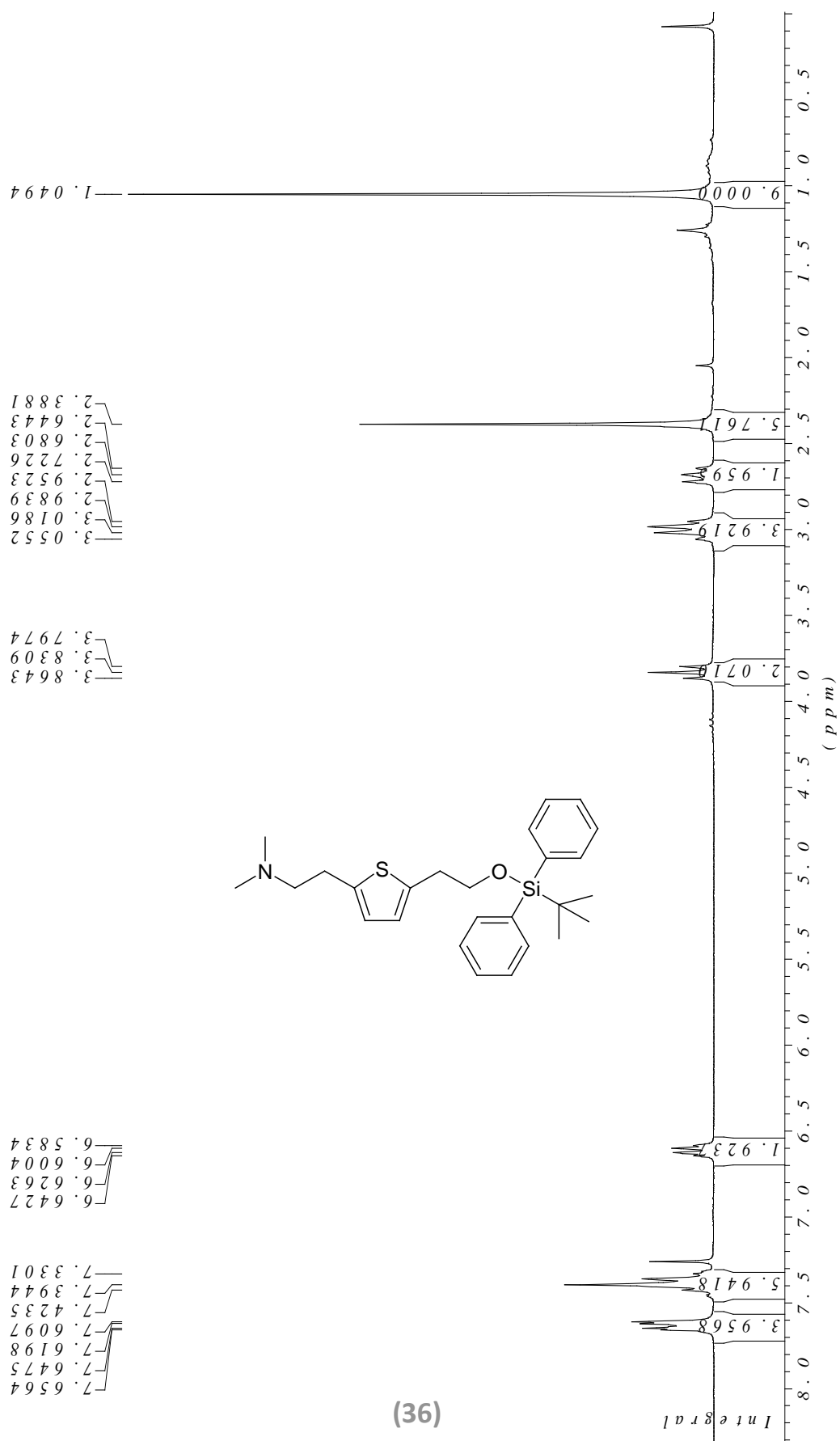


tert-butyl-diphenyl(2-(thiophen-2-yl)ethoxy)silane

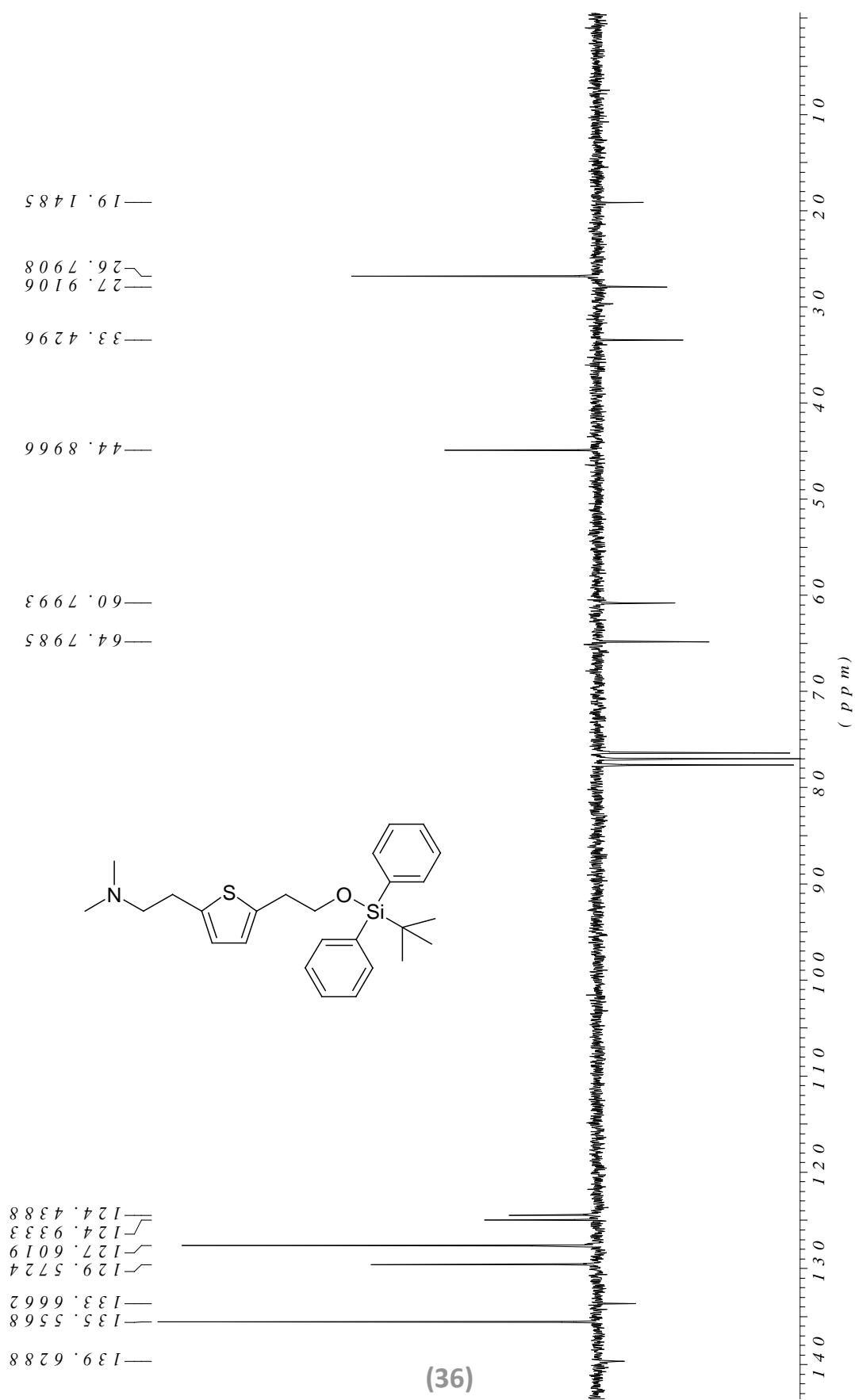




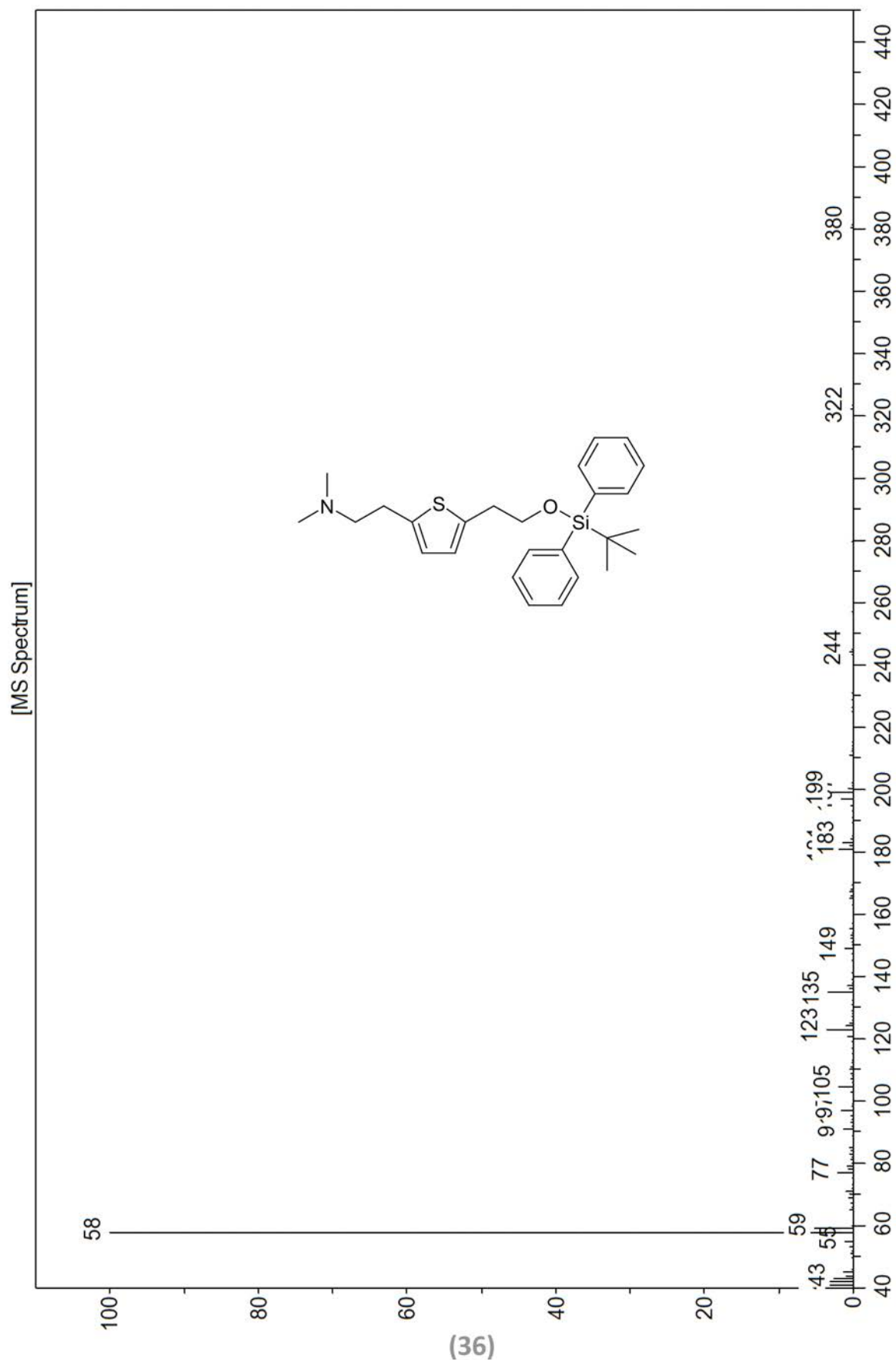
2-(5-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethyl)thiophen-2-yl)-N,N-dimethylethanamine

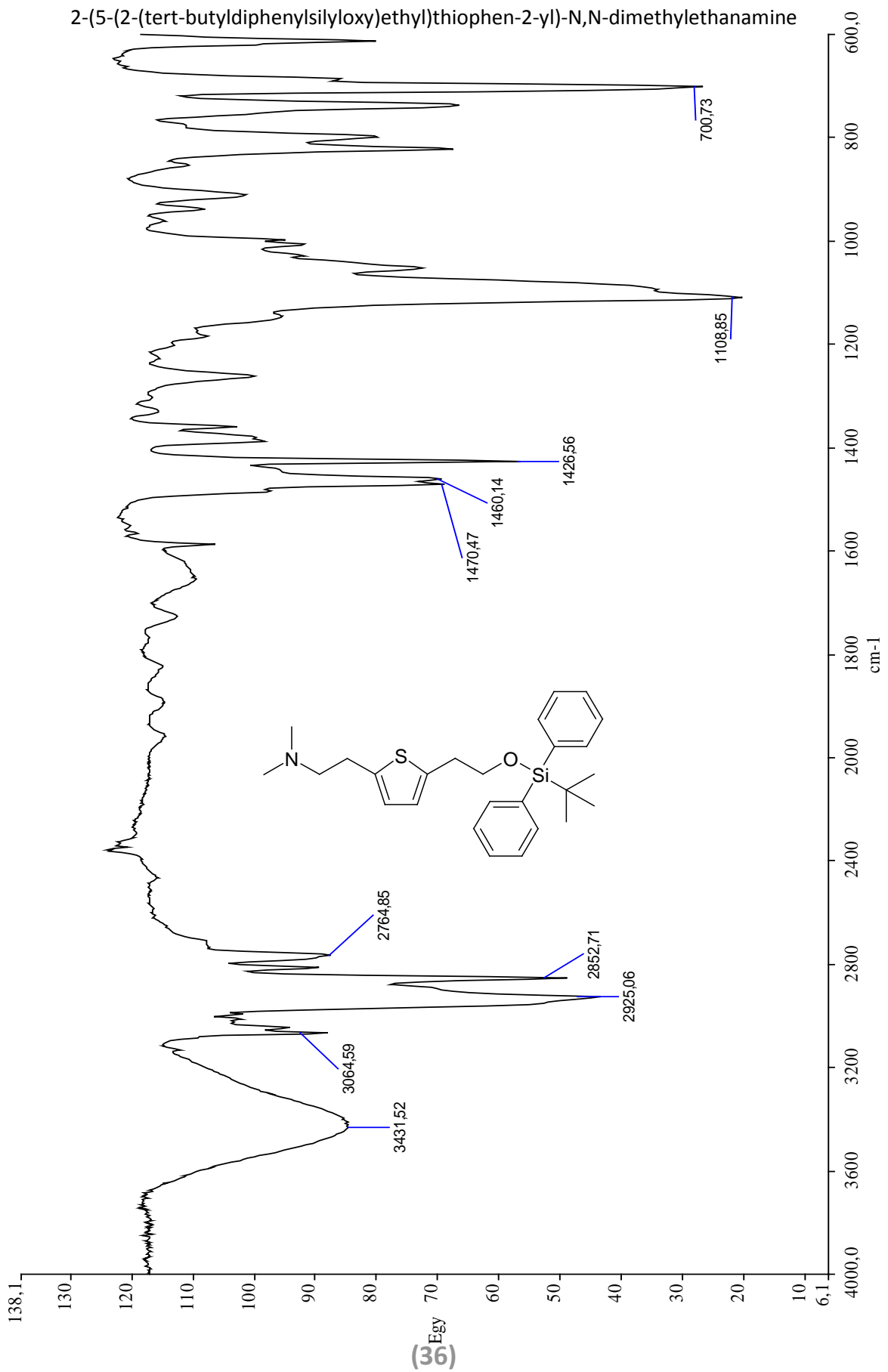


2-(5-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethyl)thiophen-2-yl)-N,N-dimethylethanamine

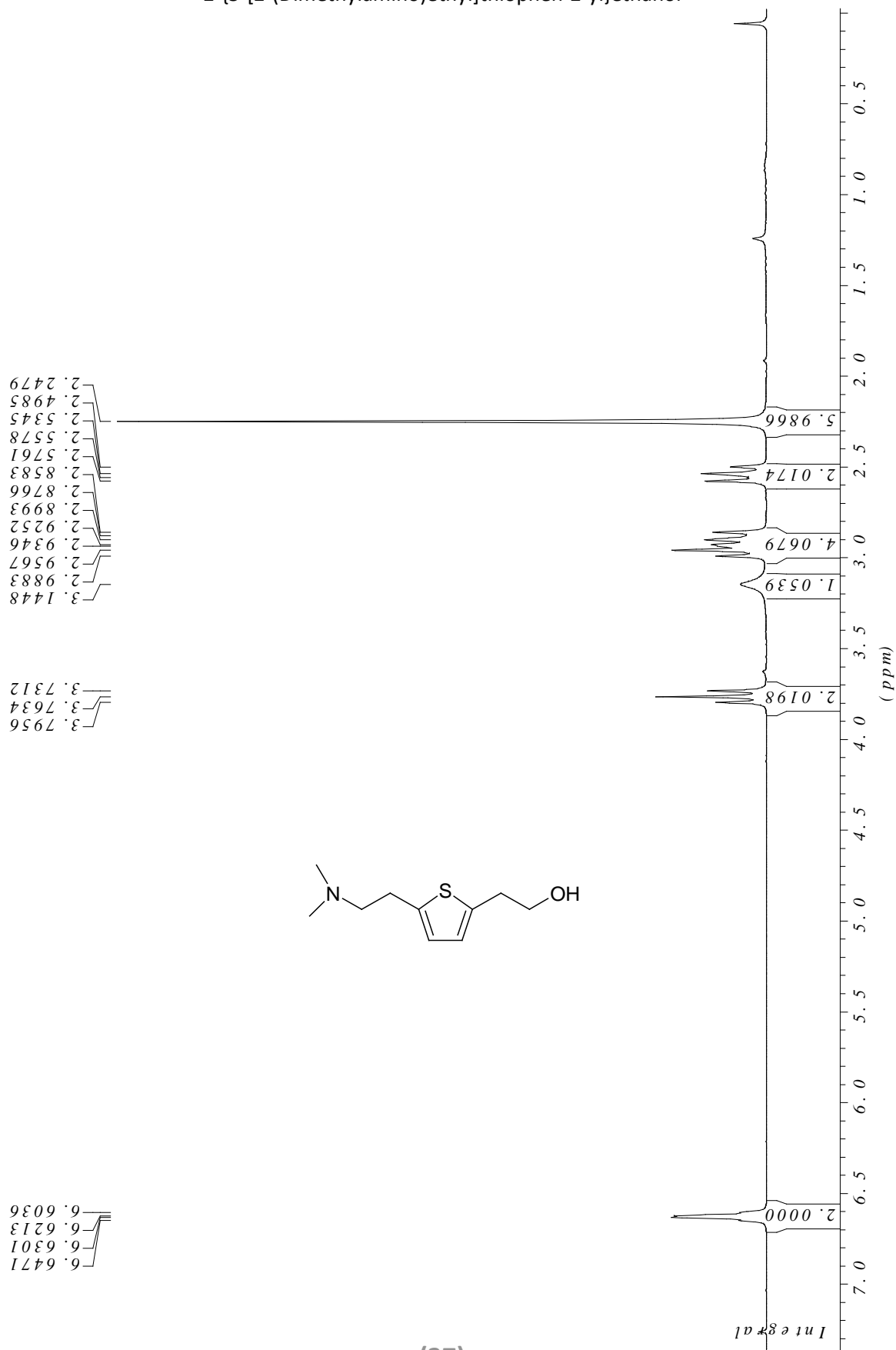


2-(5-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethyl)thiophen-2-yl)-N,N-dimethylethanamine



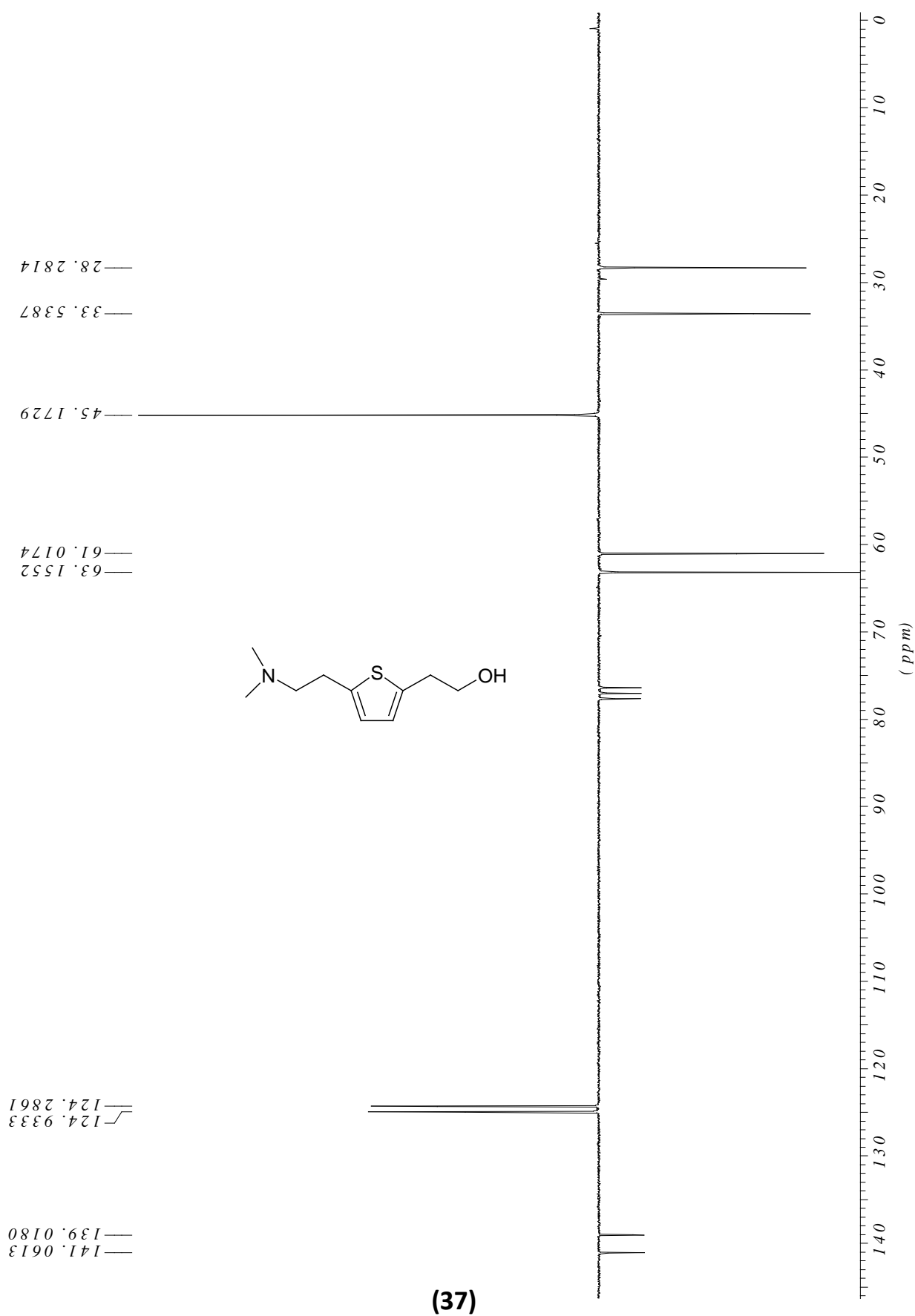


2-{5-[2-(Dimethylamino)ethyl]thiophen-2-yl}ethanol



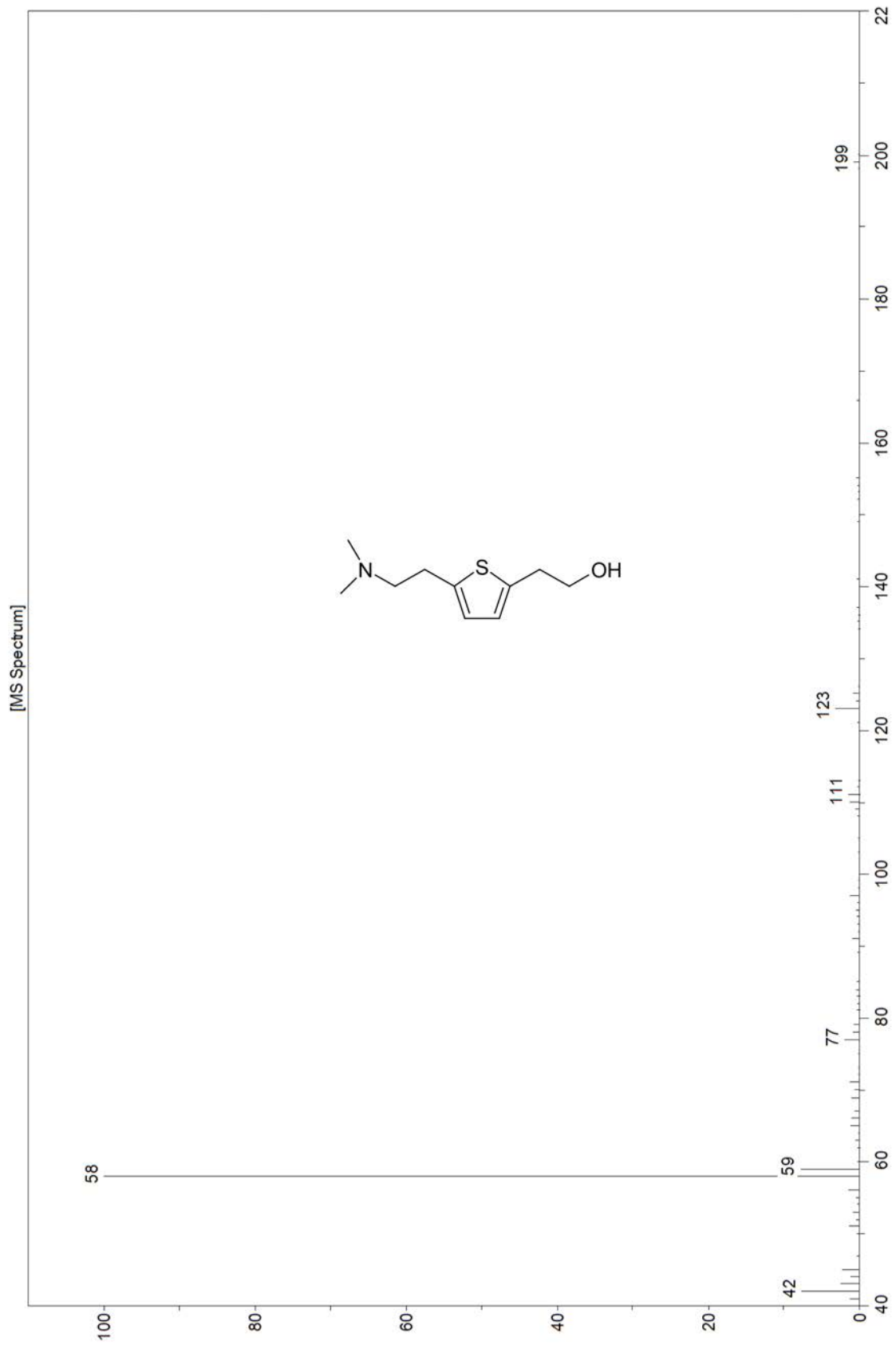
(37)

2-{5-[2-(Dimethylamino)ethyl]thiophen-2-yl}ethanol

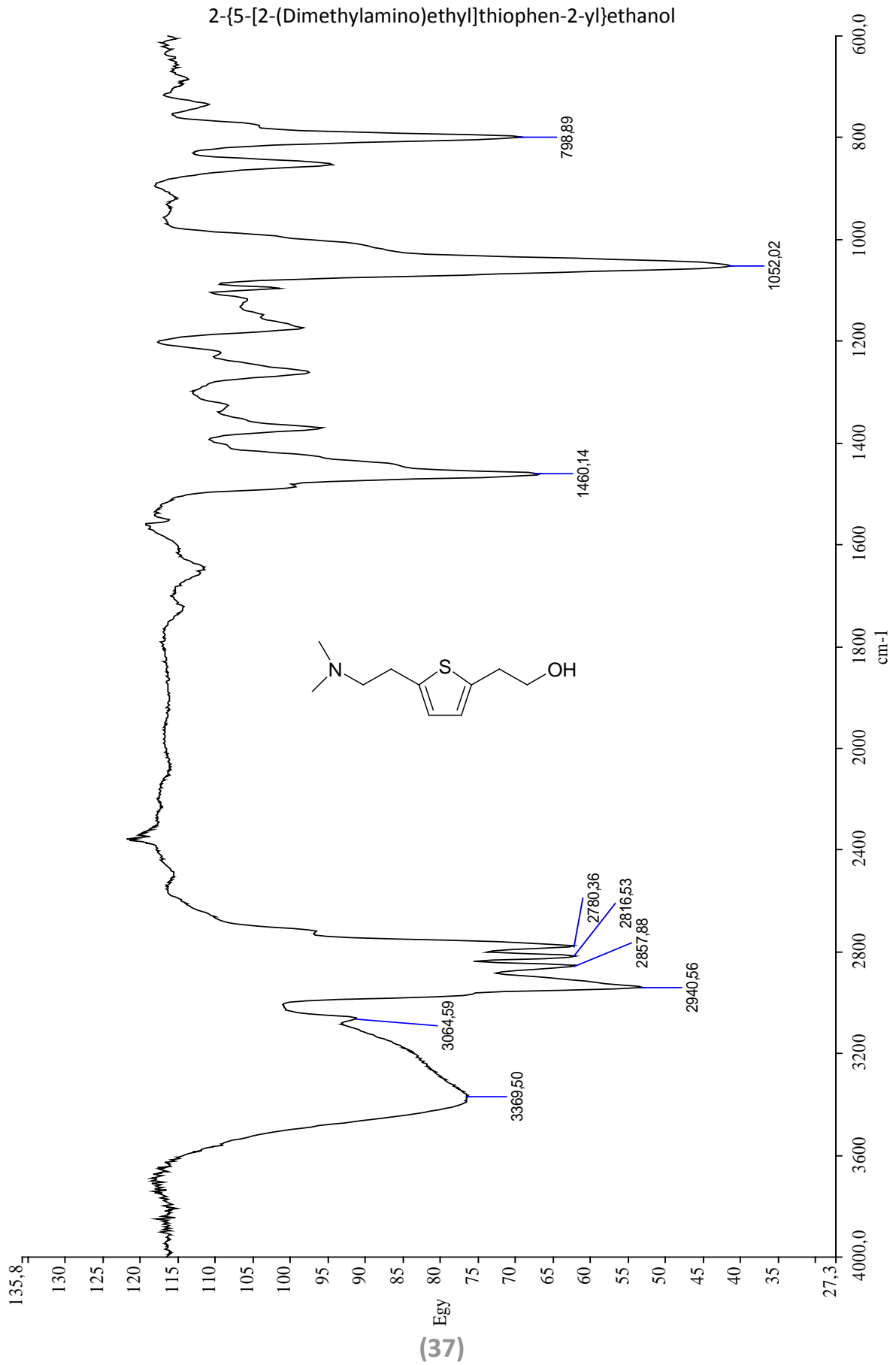


(37)

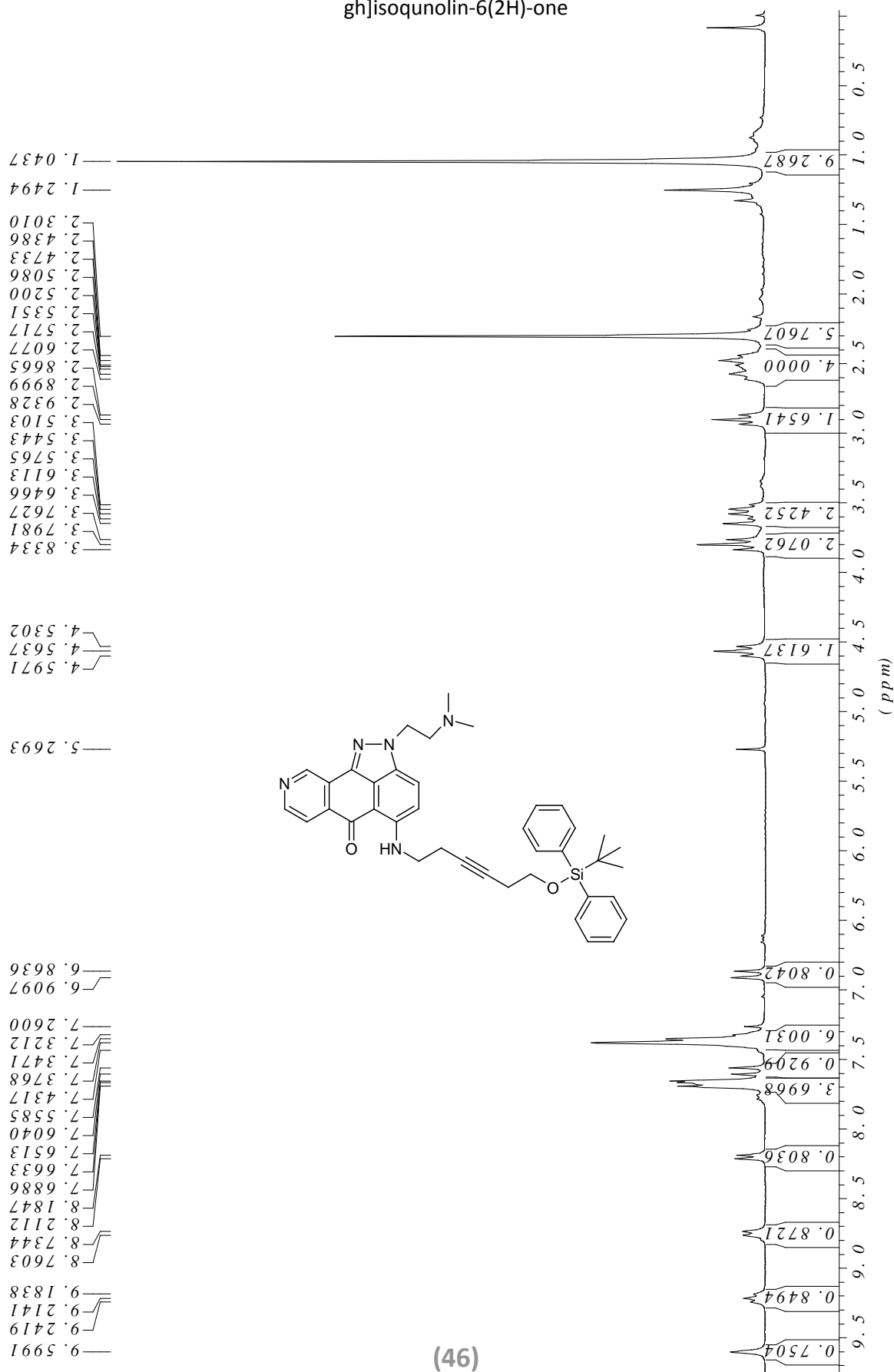
2-{5-[2-(Dimethylamino)ethyl]thiophen-2-yl}ethanol



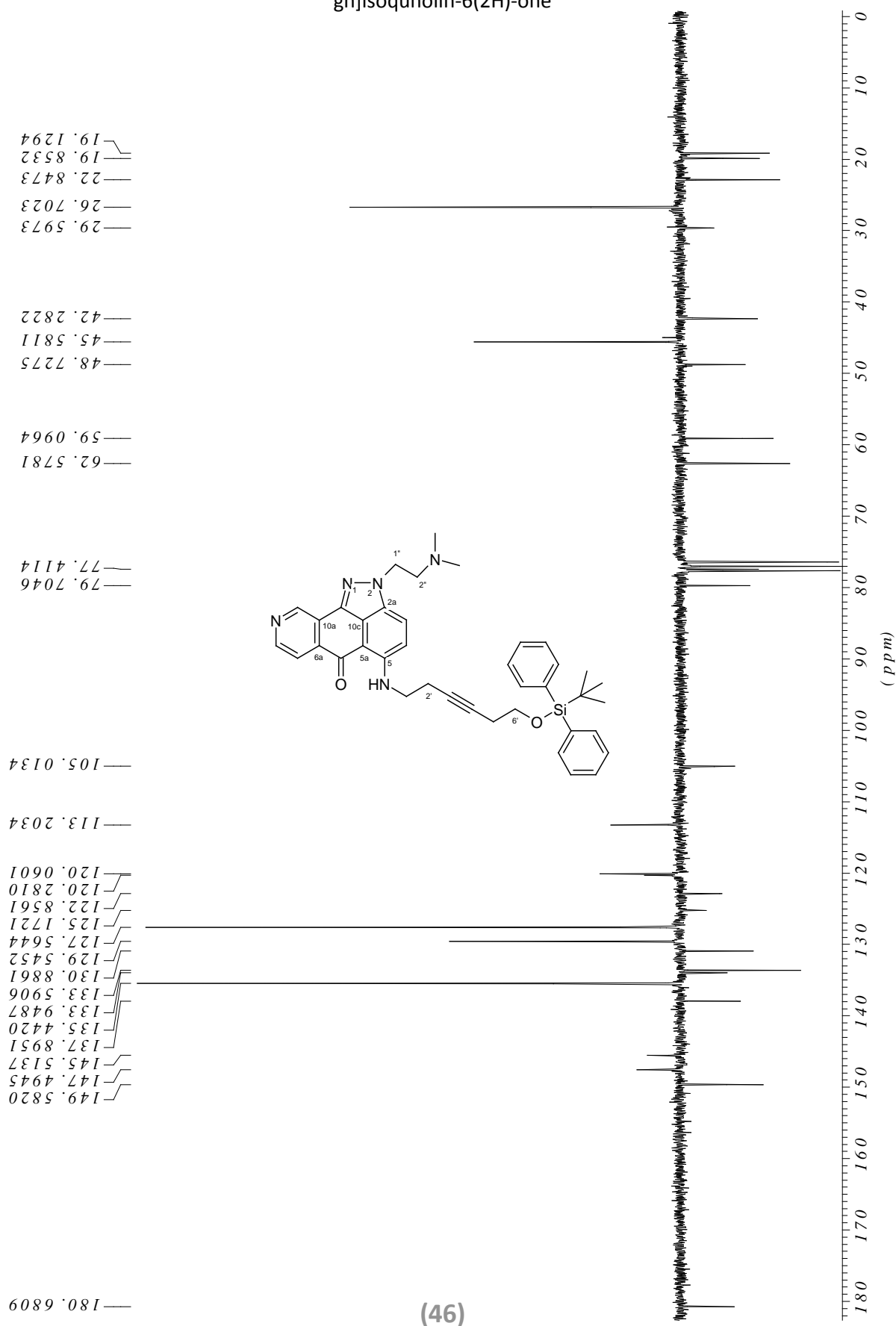
(37)



5-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-ynylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

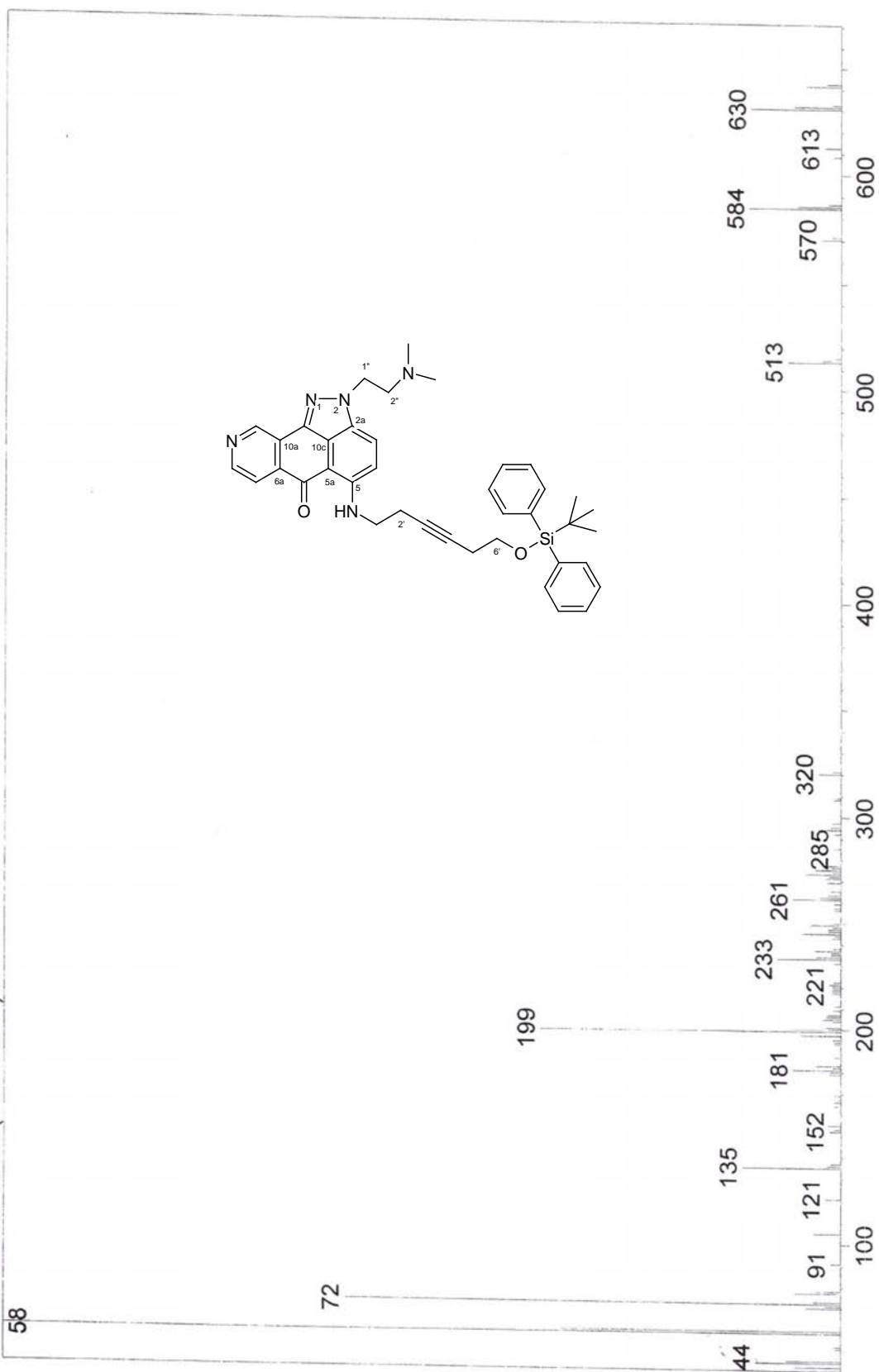


5-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-ynylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



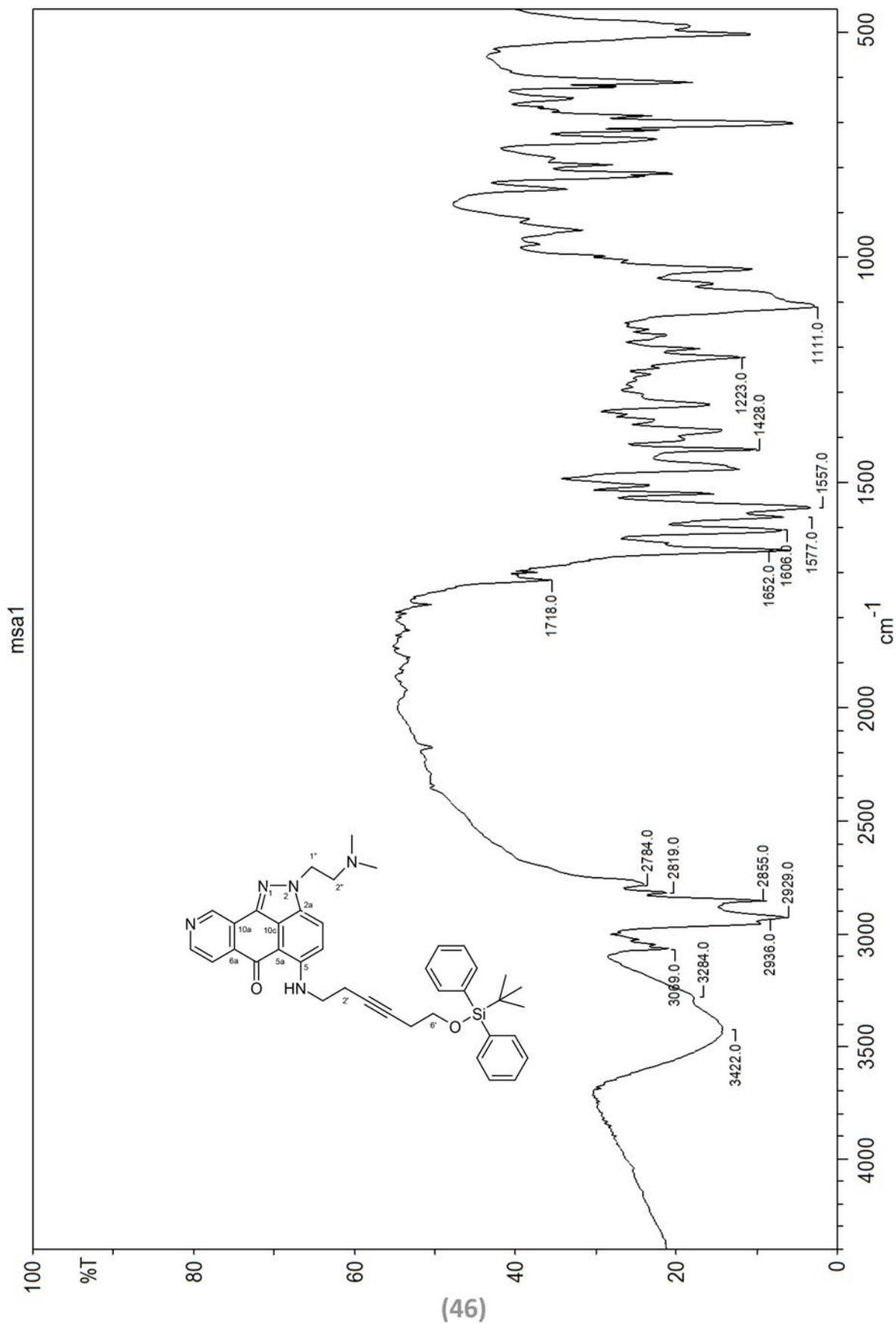
5-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-ynylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

Scan # : (1850 - 1871) B.G. Scan # : (439 - 551)
Mass Peak # : 106 Ret. Time : (15.608 - 15.783)
Base Peak : 58.10 (5477859)

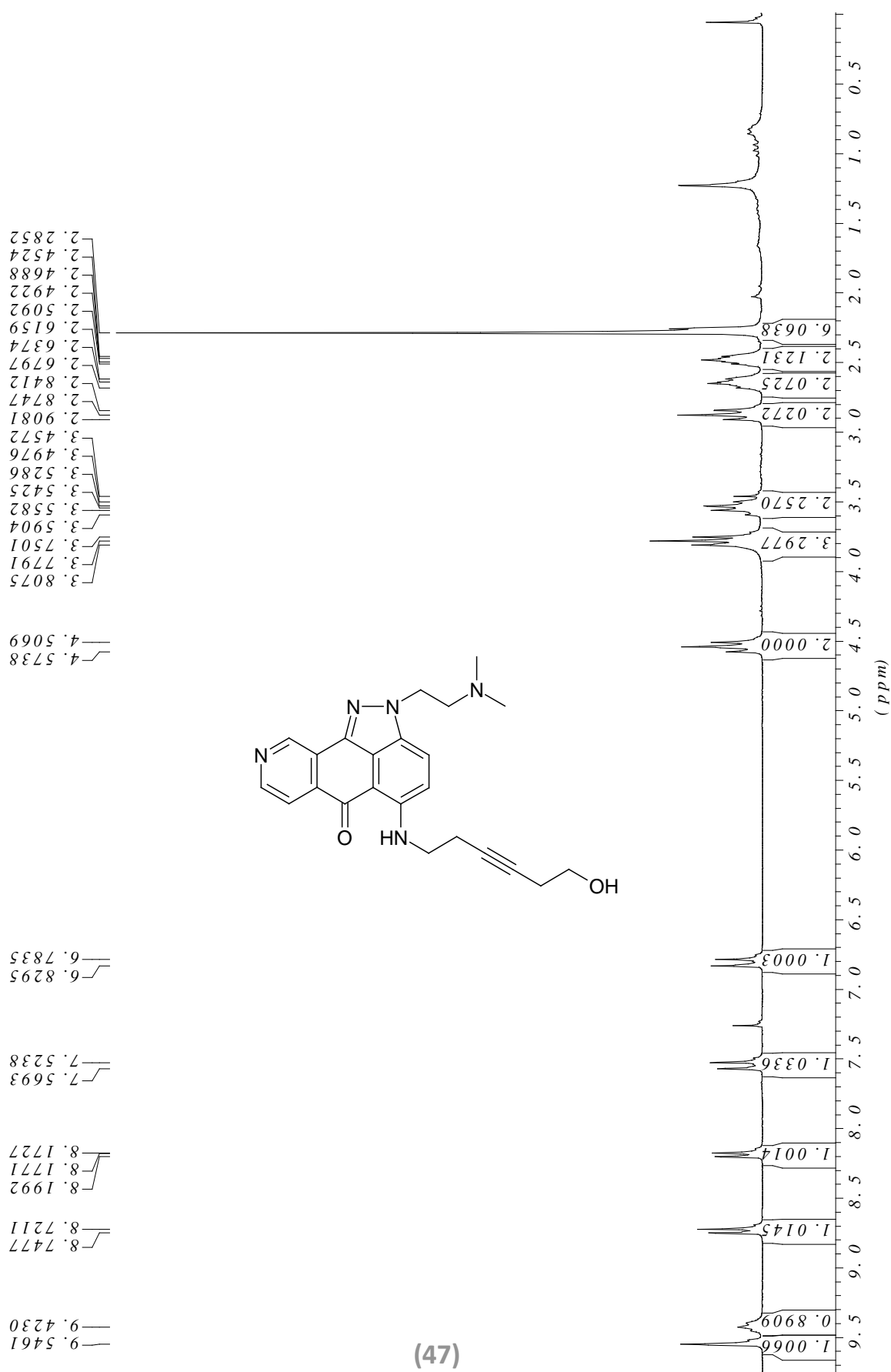


(46)

5-(6-(tert-butylidiphenylsilyloxy)hex-3-ynylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

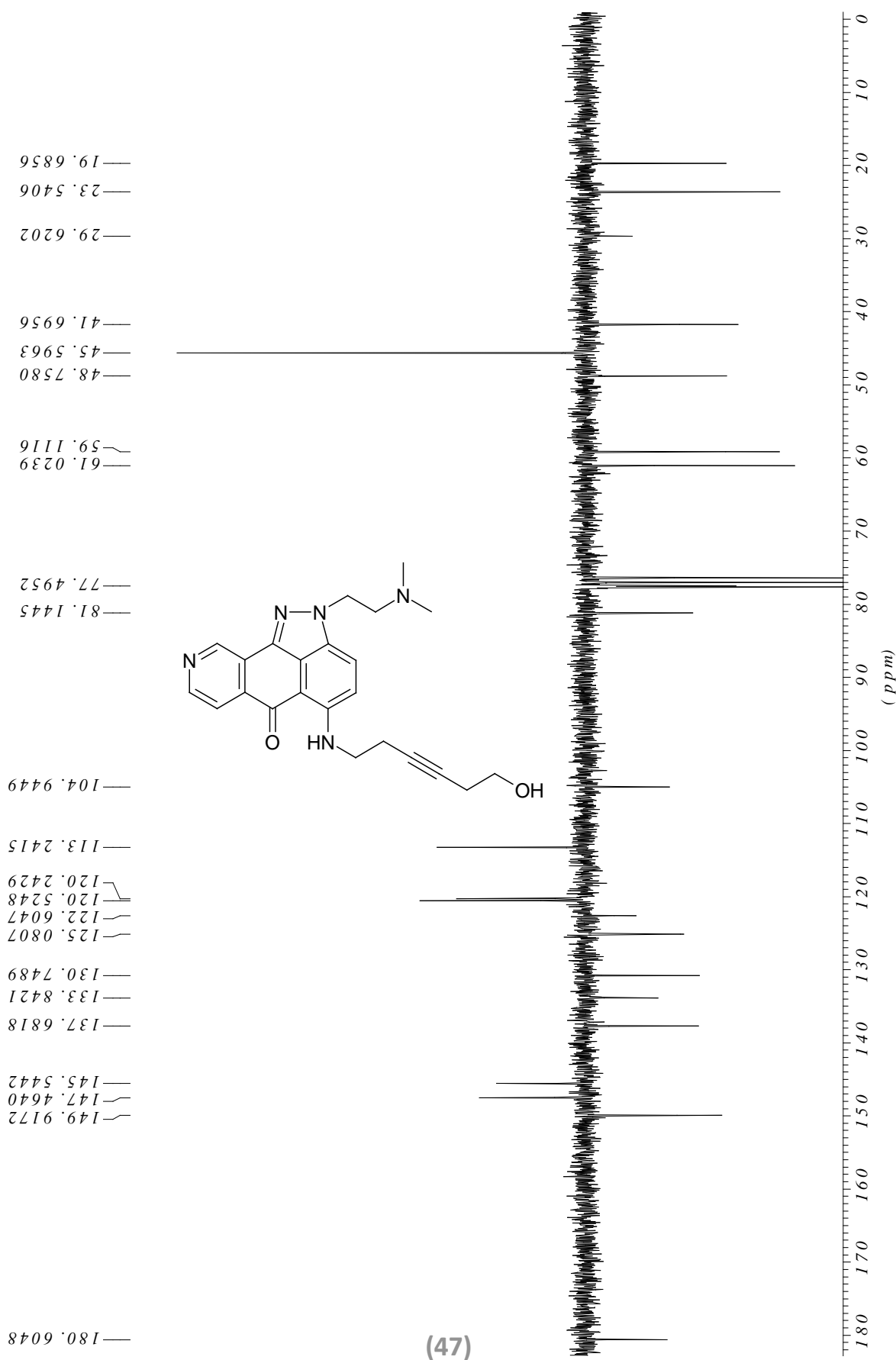


2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(6-hydroxyhex-3-ynylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

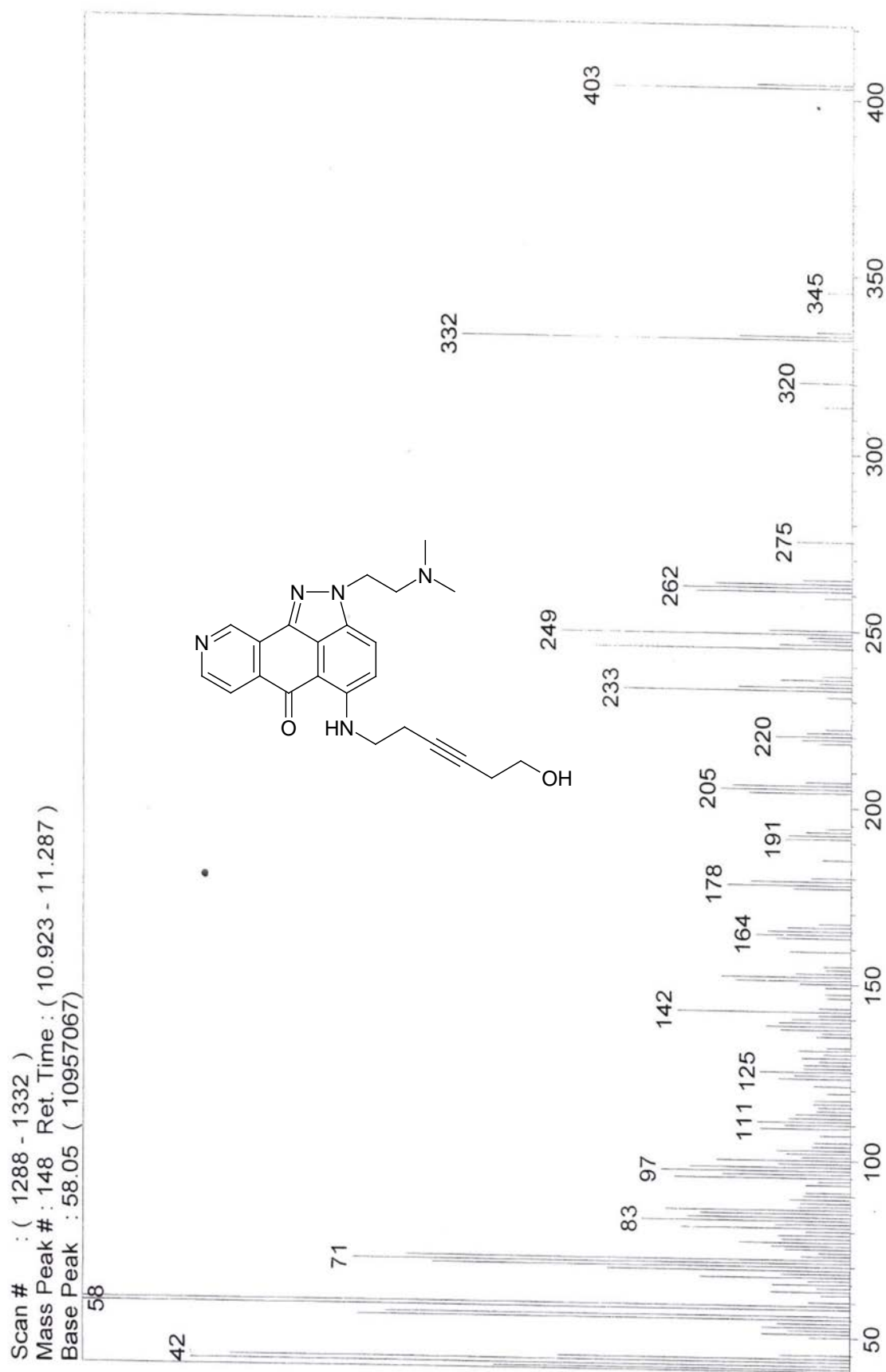


(47)

2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(6-hydroxyhex-3-ynylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

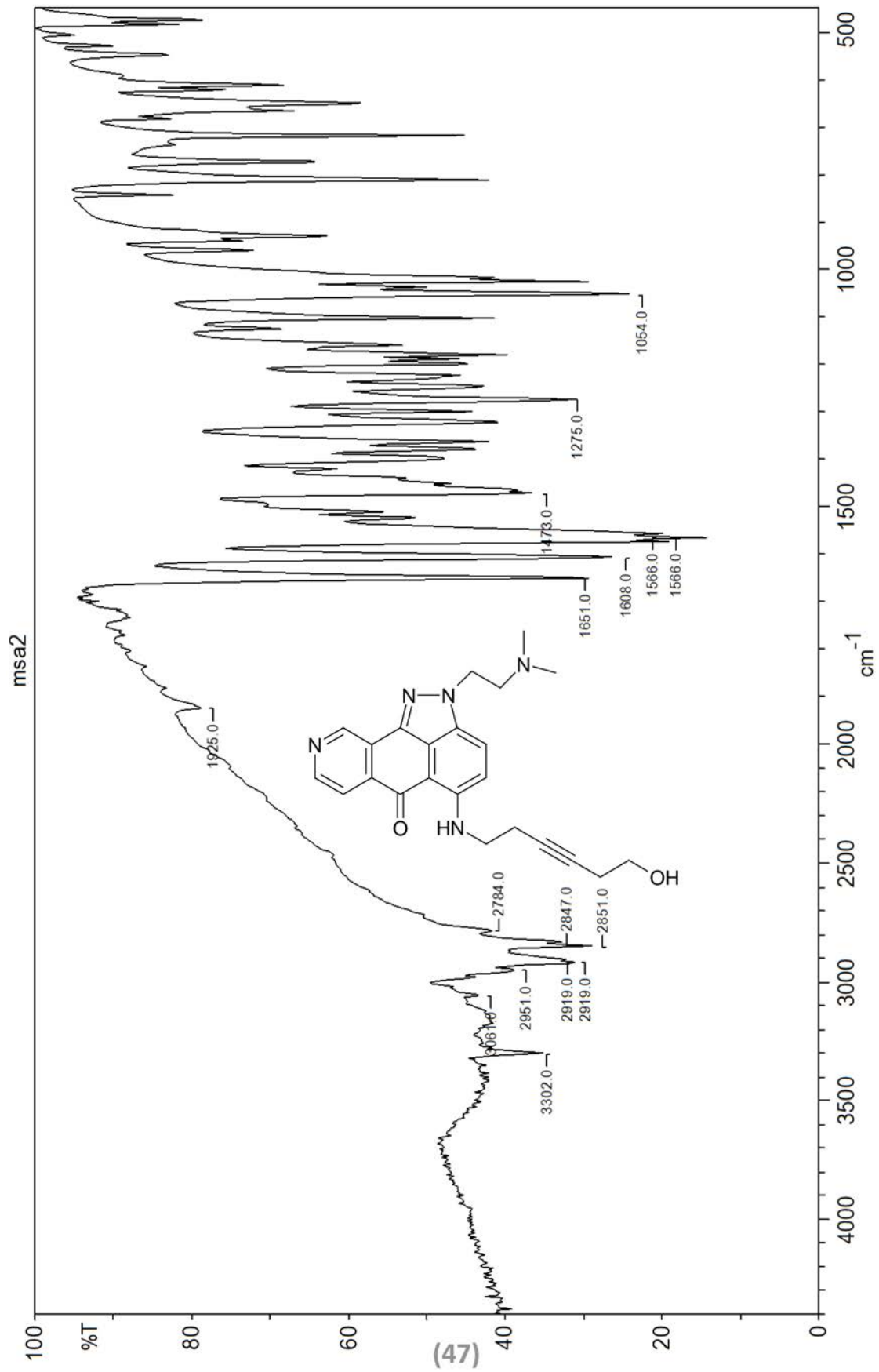


2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(6-hydroxyhex-3-ynylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

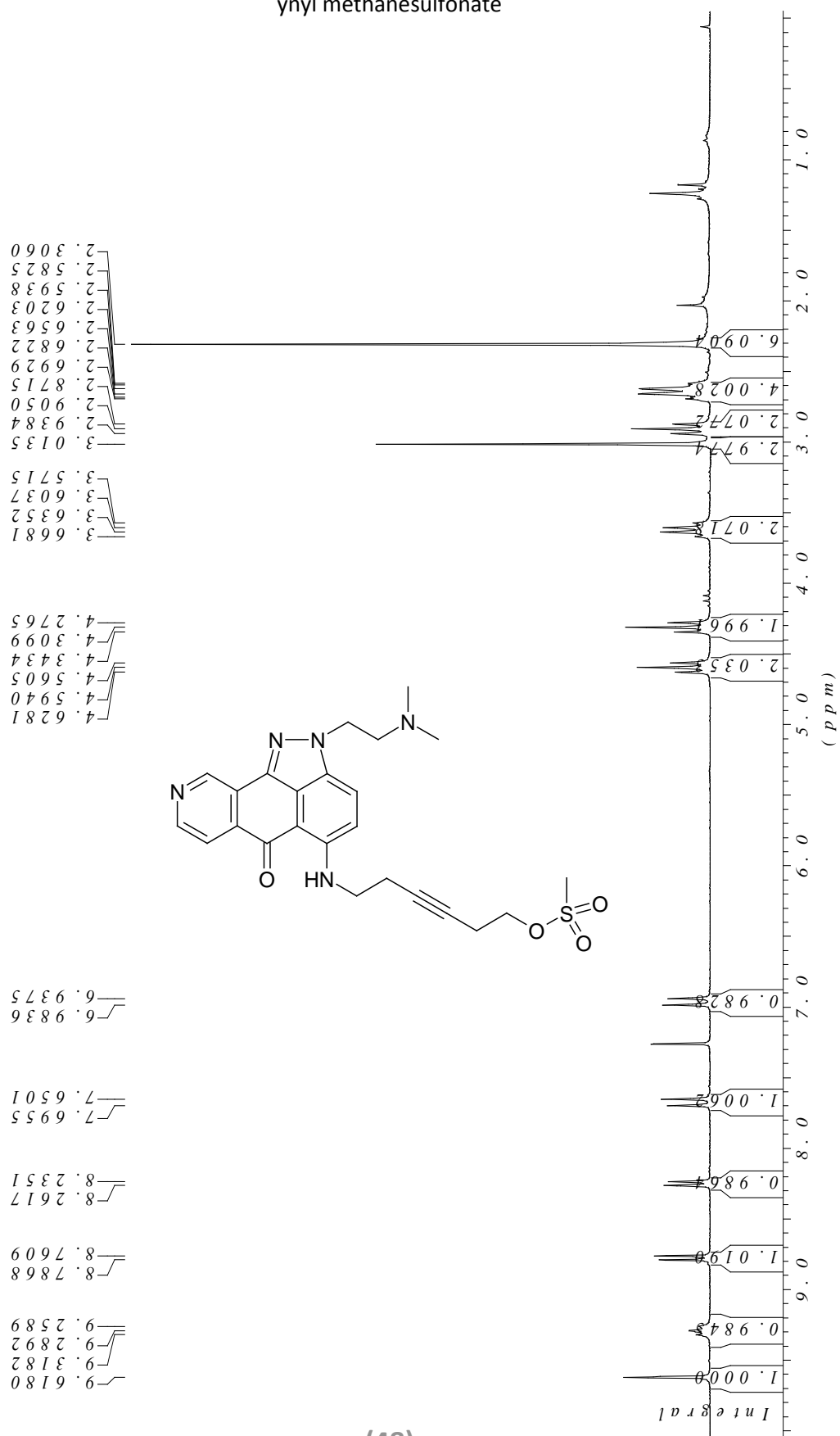


(47)

2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(6-hydroxyhex-3-ynylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

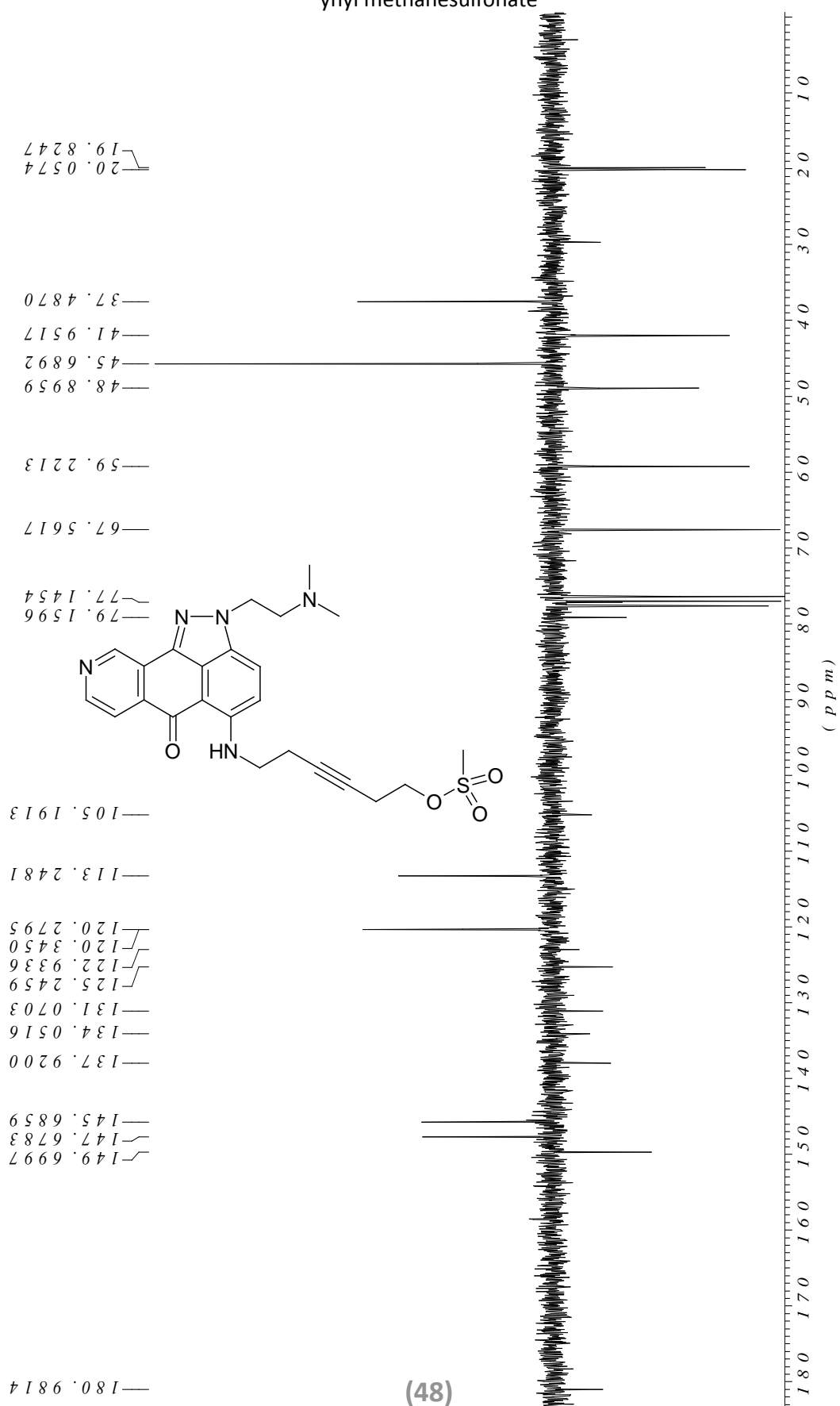


6-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isoquinolin-5-ylamino)hex-3-ynyl methanesulfonate



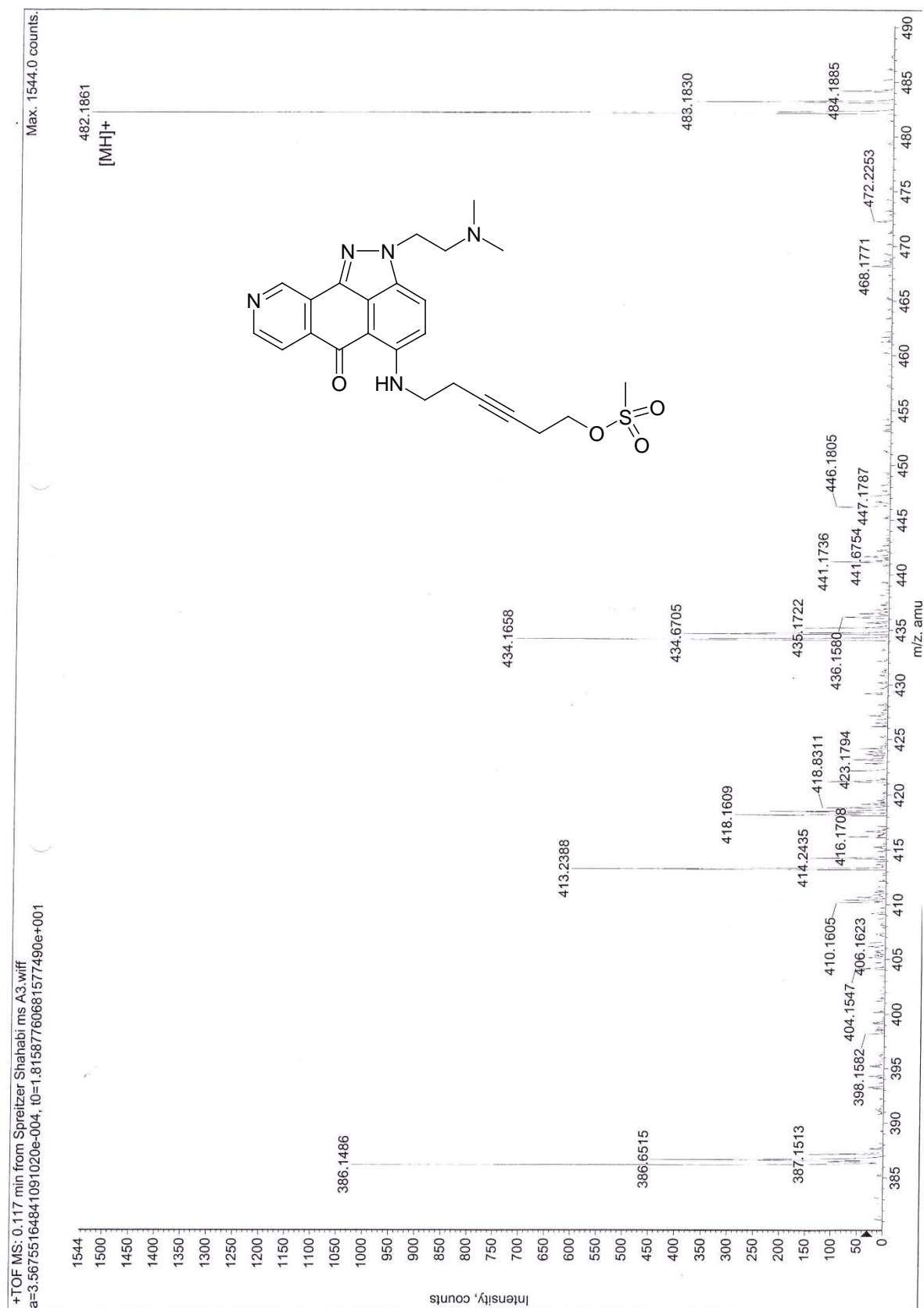
(48)

6-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isoquinolin-5-ylamino)hex-3-ynyl methanesulfonate



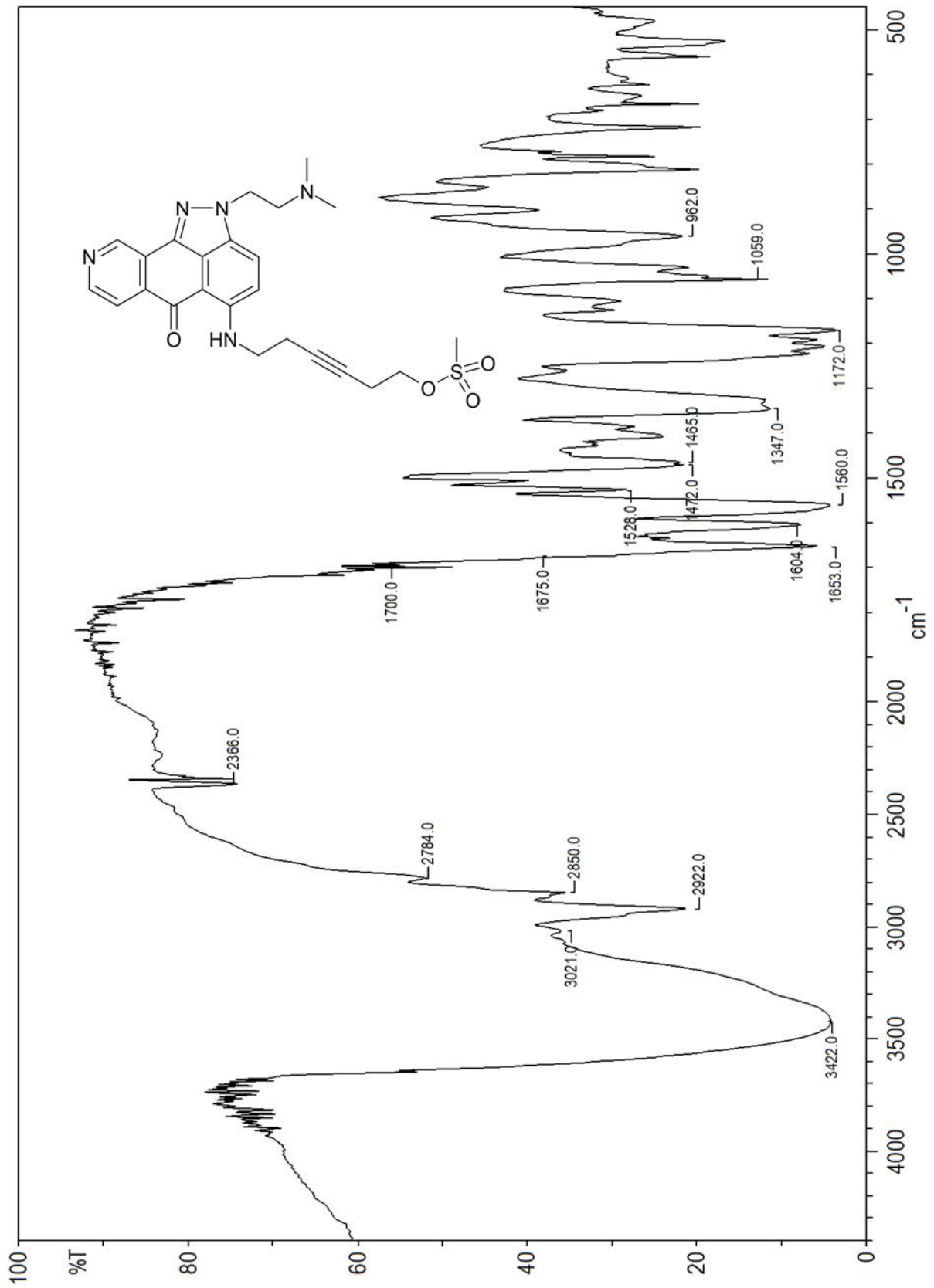
(48)

6-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isoquinolin-5-ylamino)hex-3-ynyl methanesulfonate

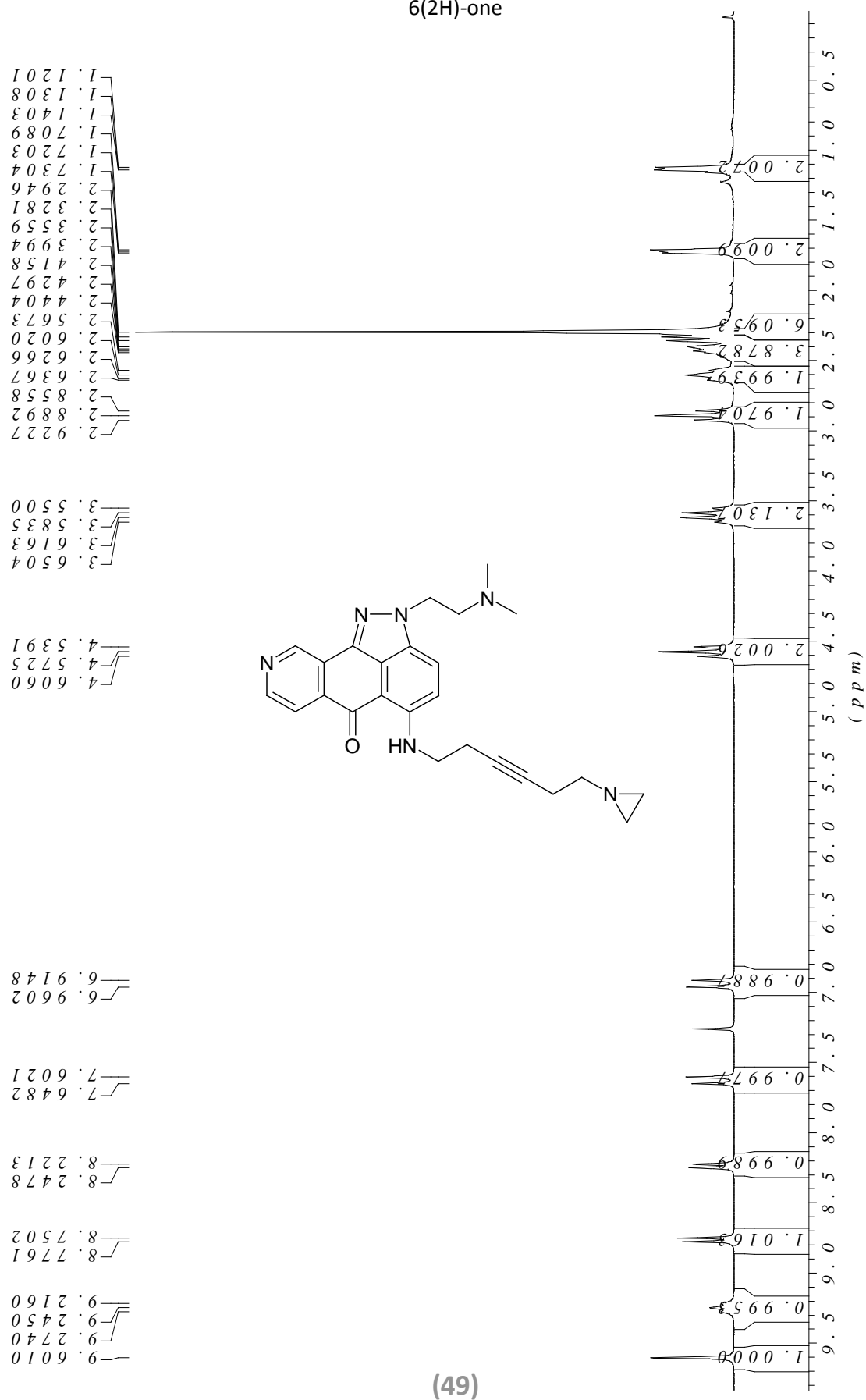


(48)

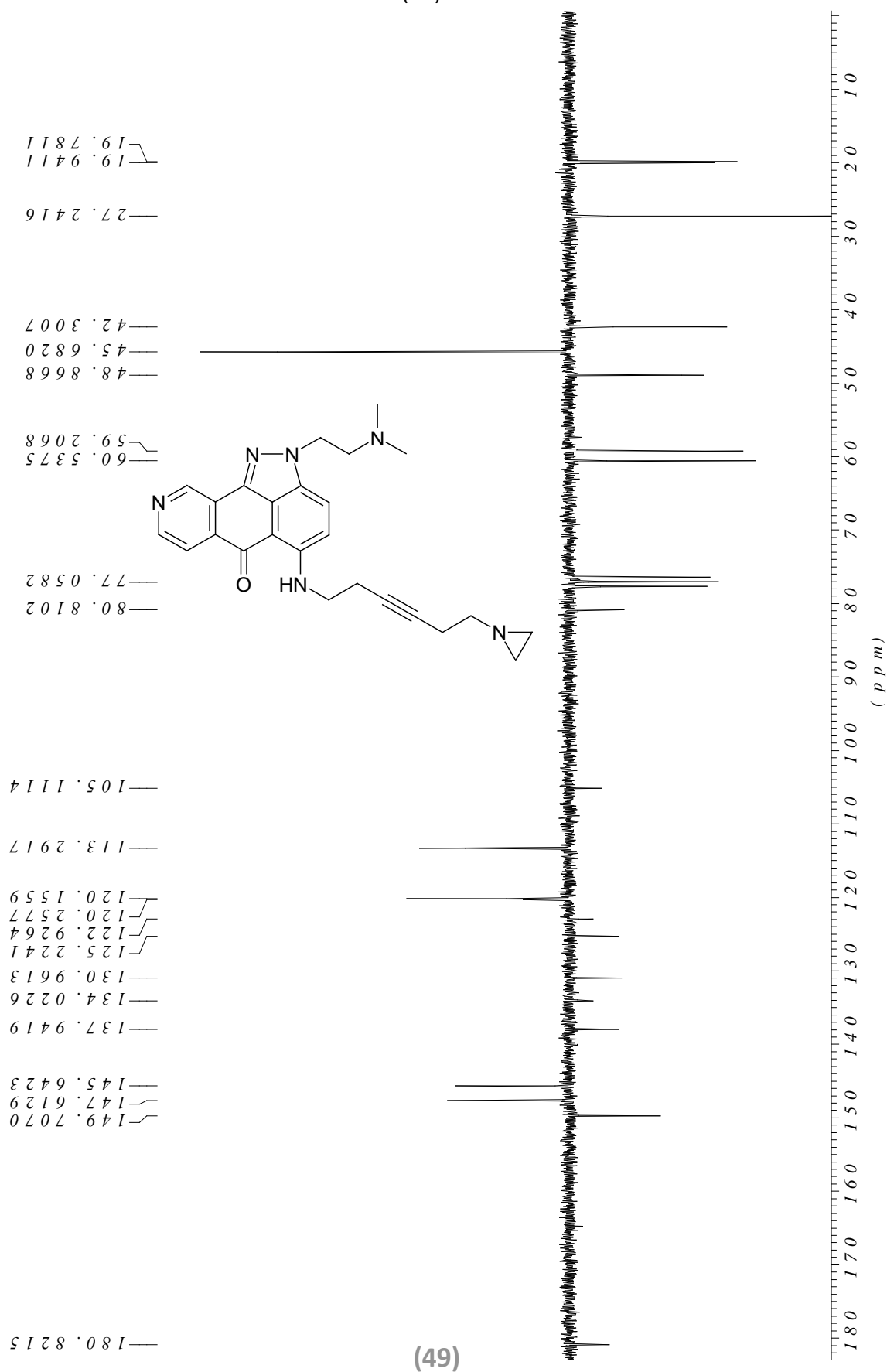
6-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isoquinolin-5-ylamino)hex-3-ynyl methanesulfonate



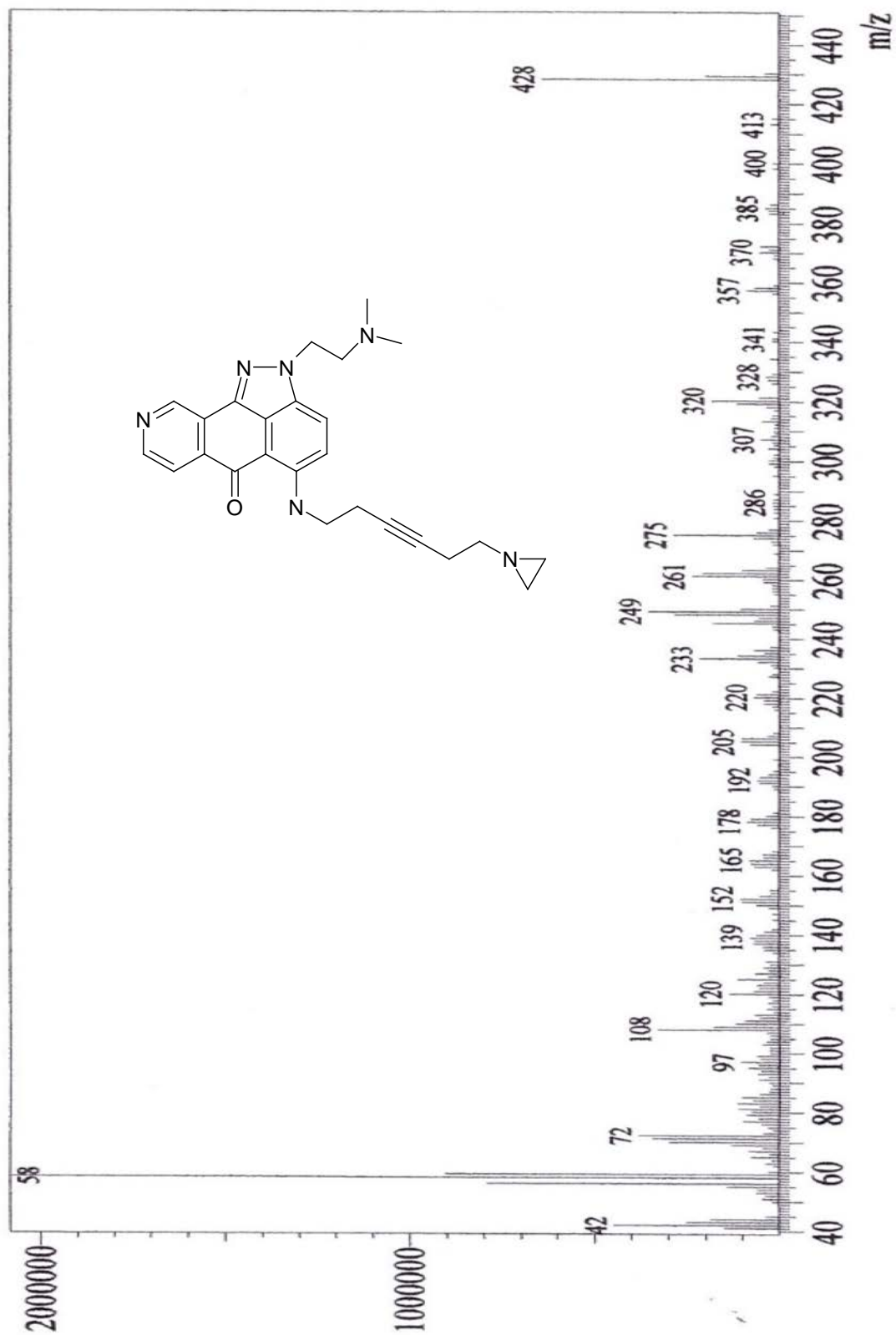
5-(6-(aziridin-1-yl)hex-3-ynylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



5-(6-(aziridin-1-yl)hex-3-ynylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-one

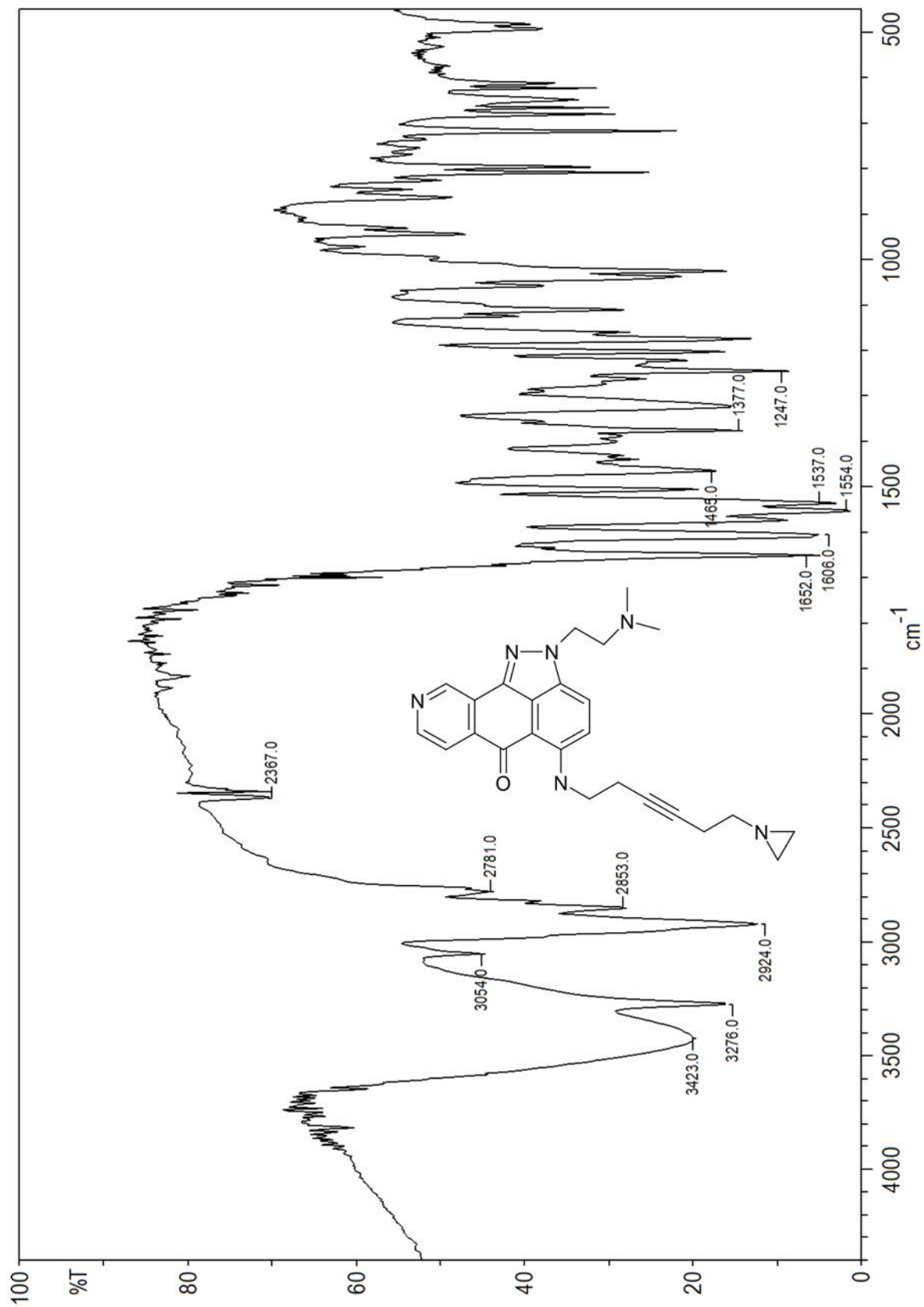


5-(6-(aziridin-1-yl)hex-3-ynylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



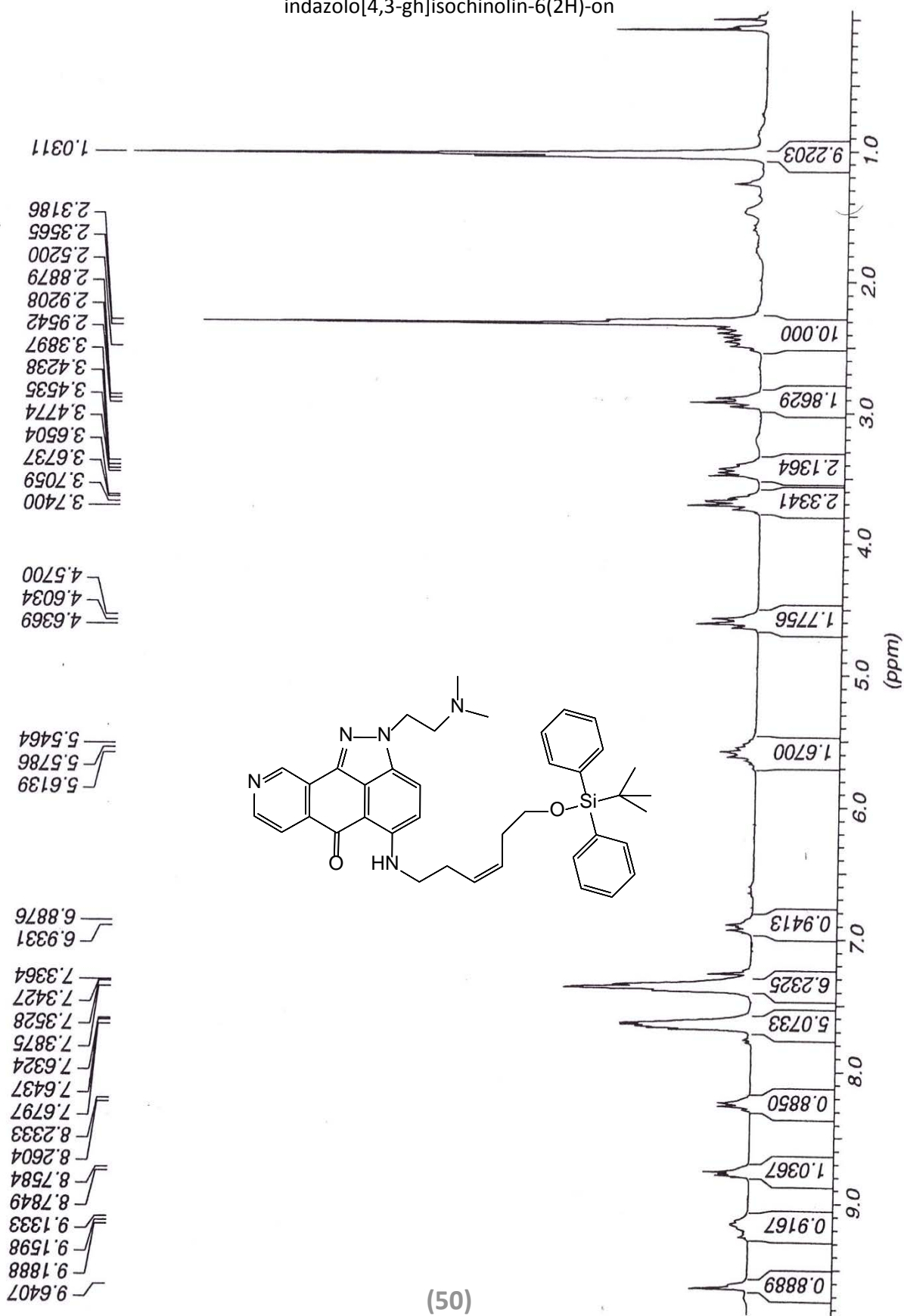
(49)

5-(6-(aziridin-1-yl)hex-3-ynylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-one

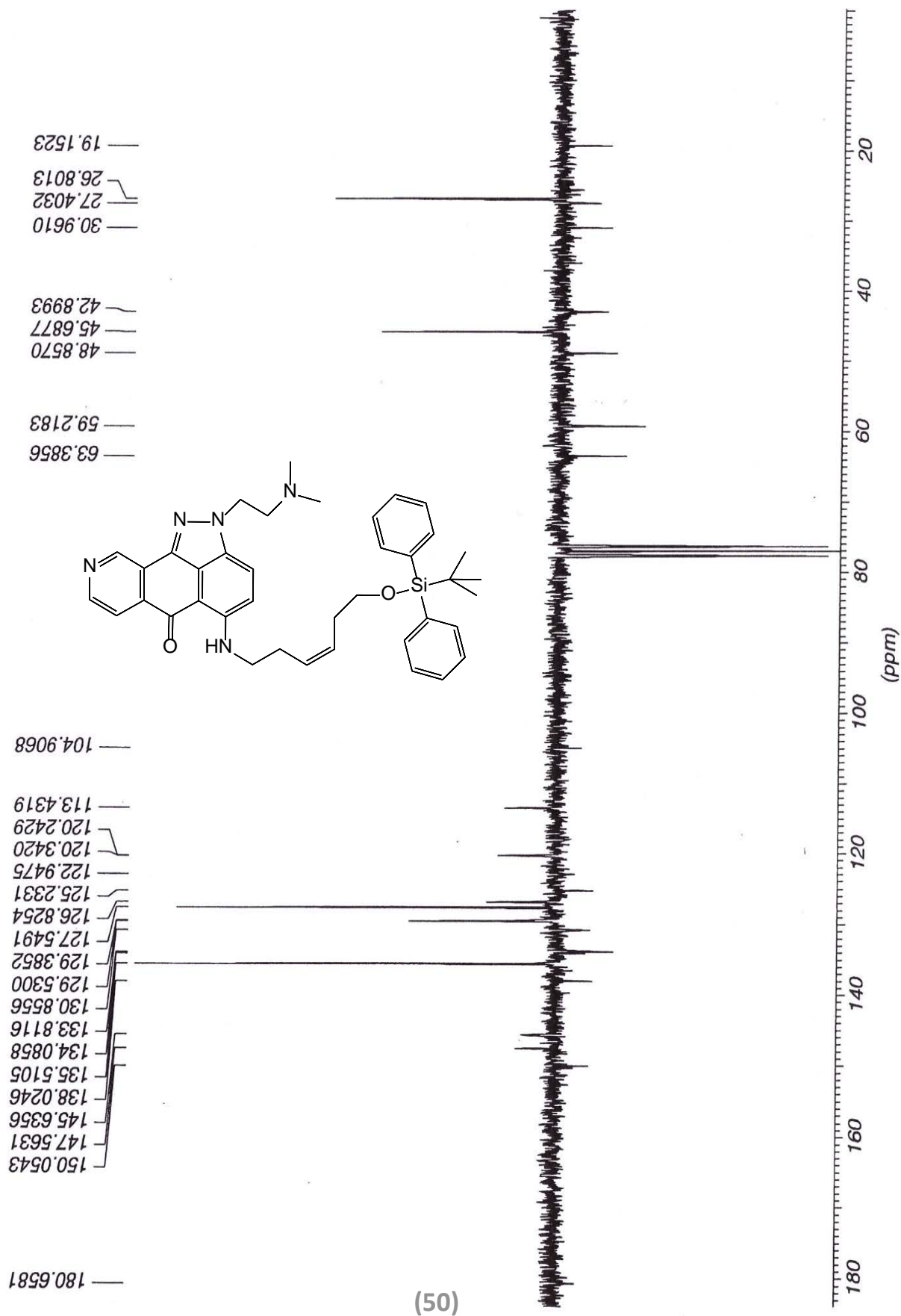


(49)

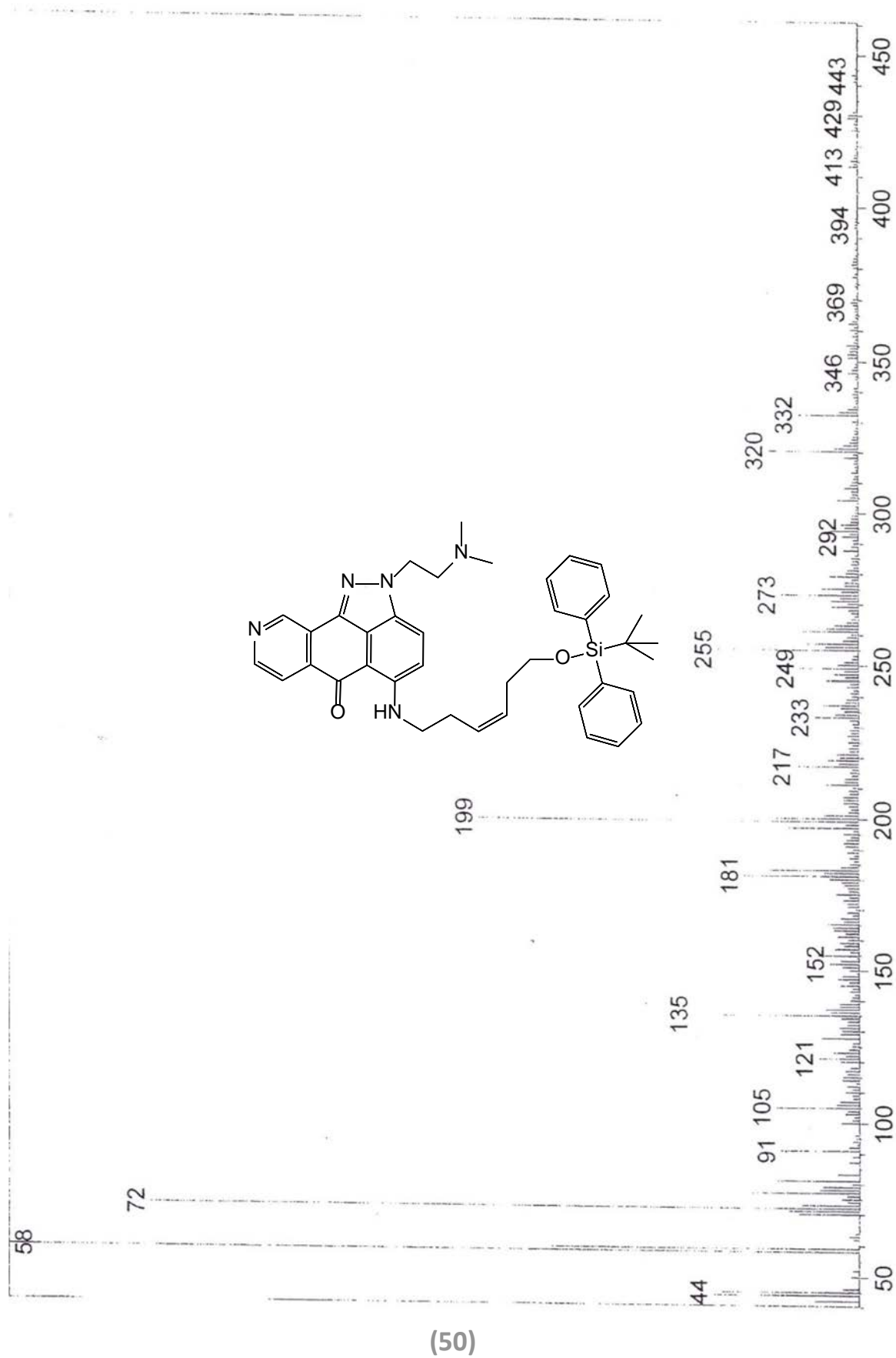
5-[[[(3Z)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-yl]amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on



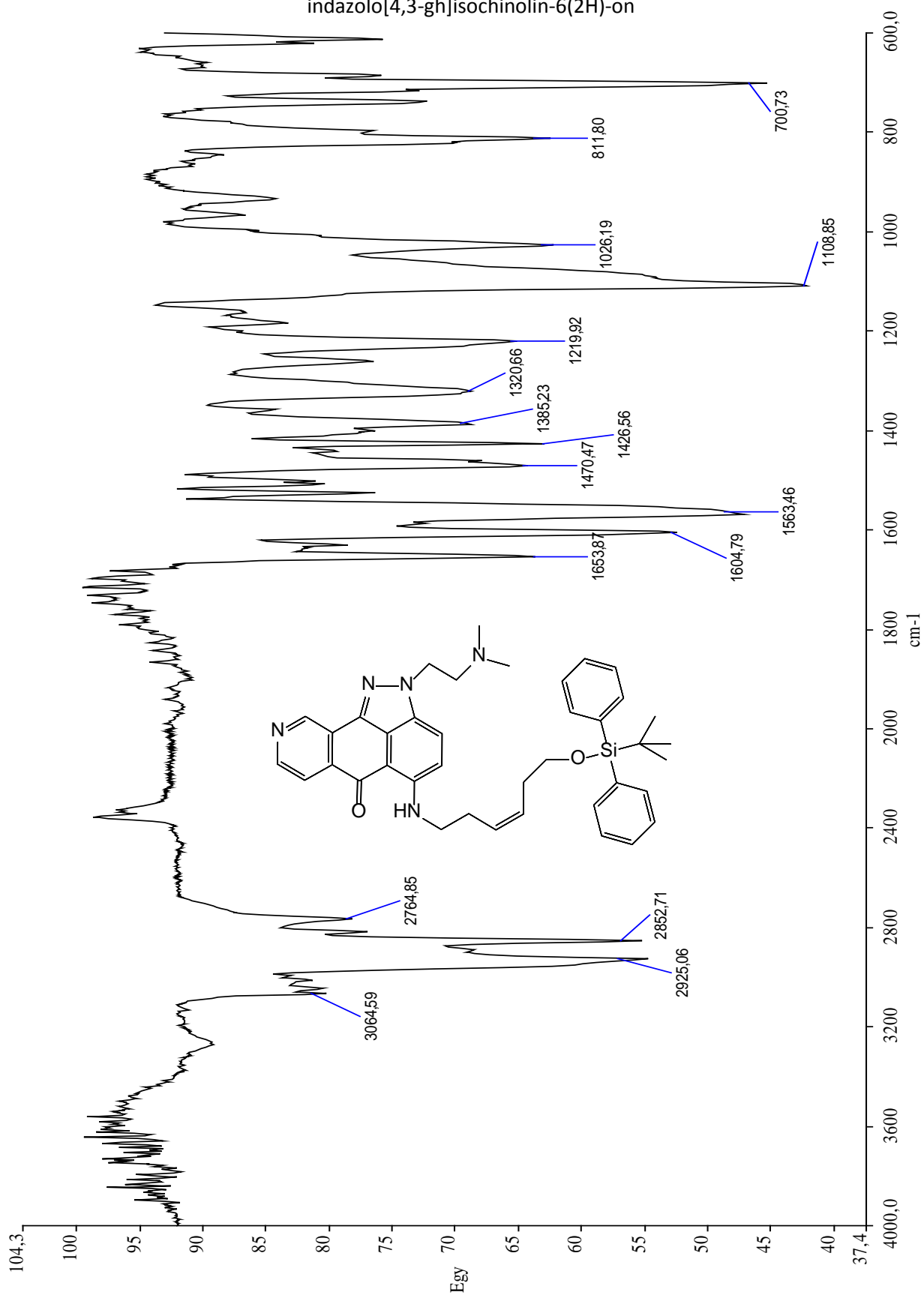
5-[[[(3Z)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on



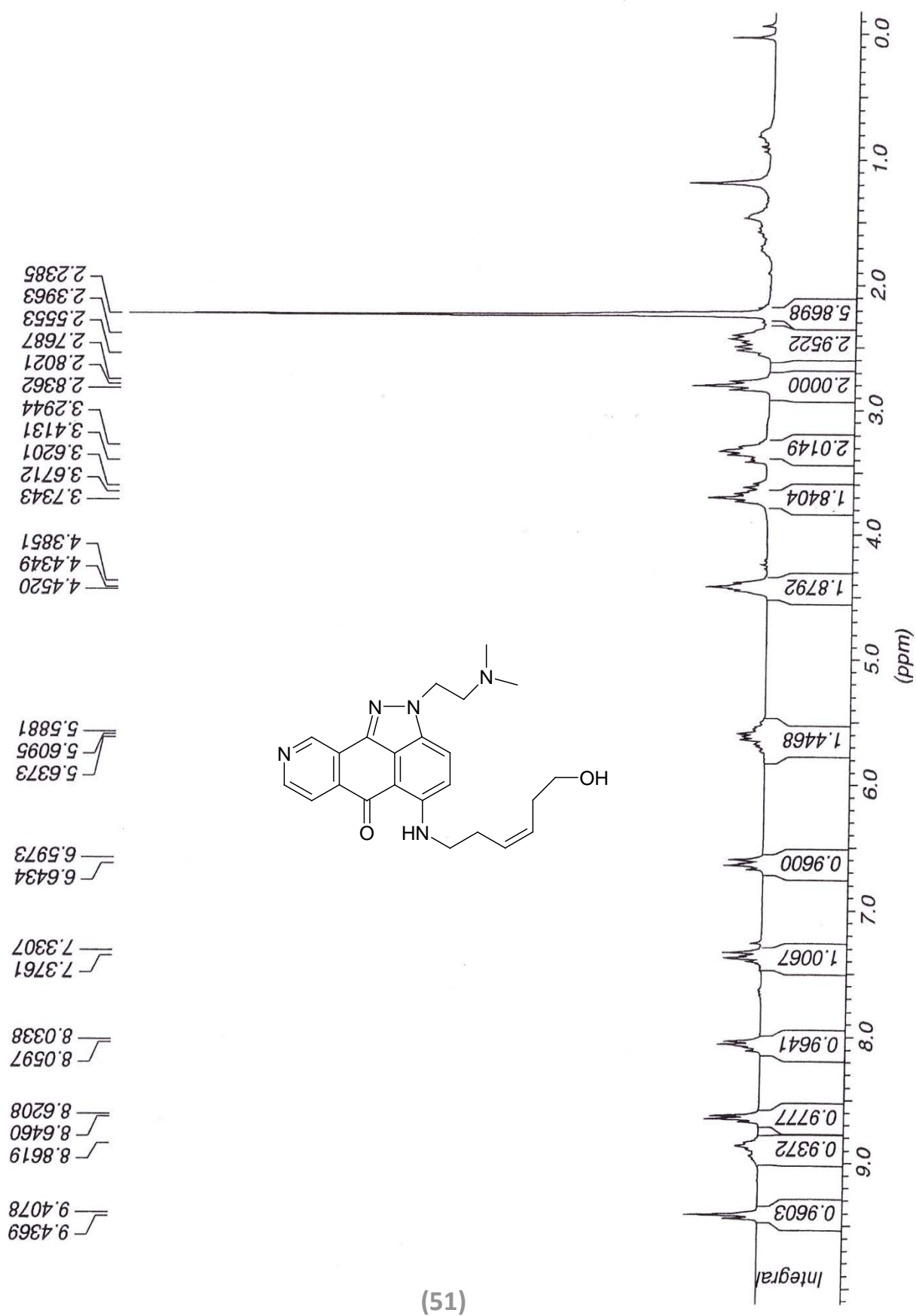
5-[[[(3Z)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-3-en-1-yl]amino}-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on



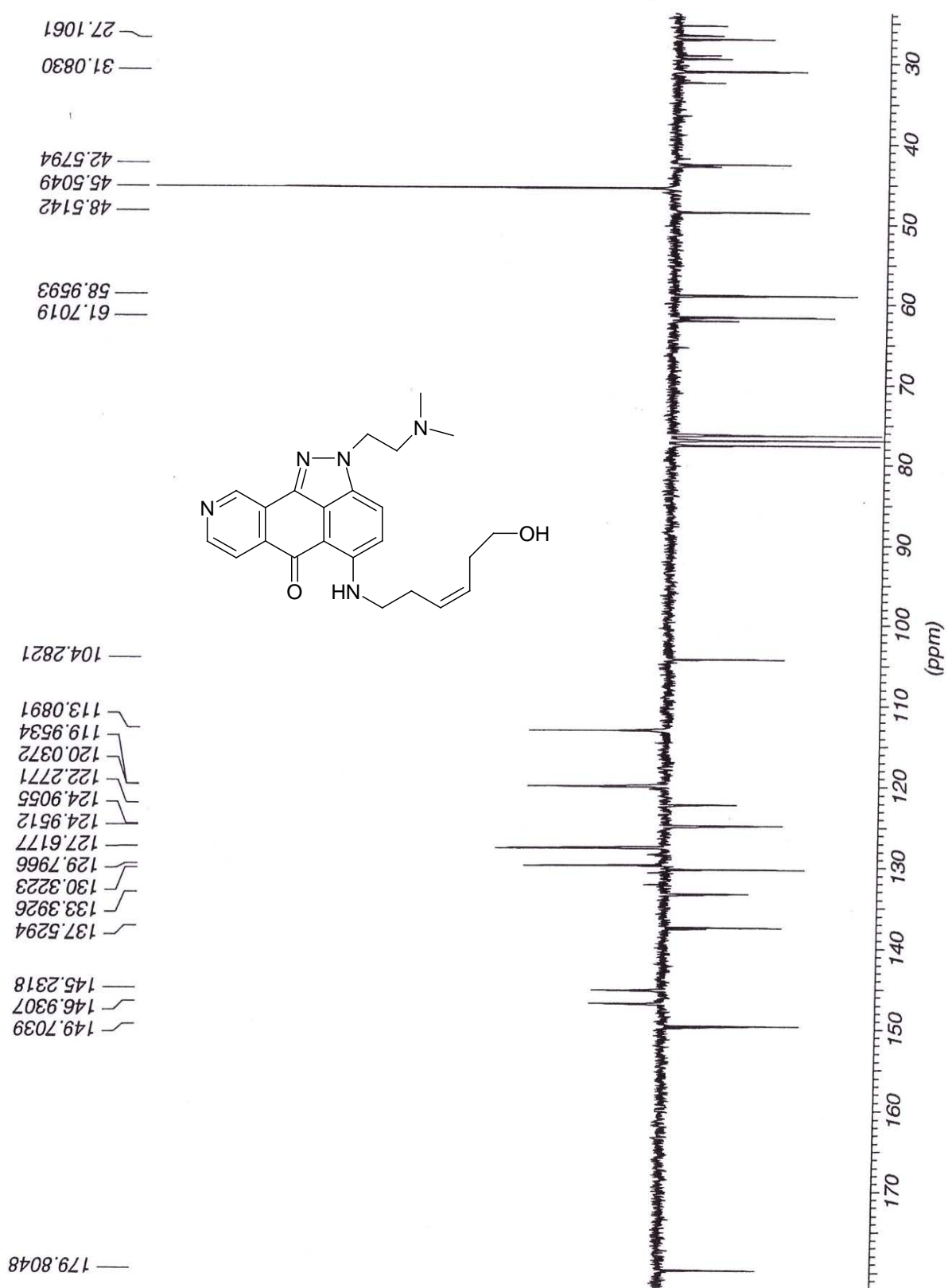
5-[[[(3Z)-6-[[tert-Butyl(diphenyl)silyloxy]hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on



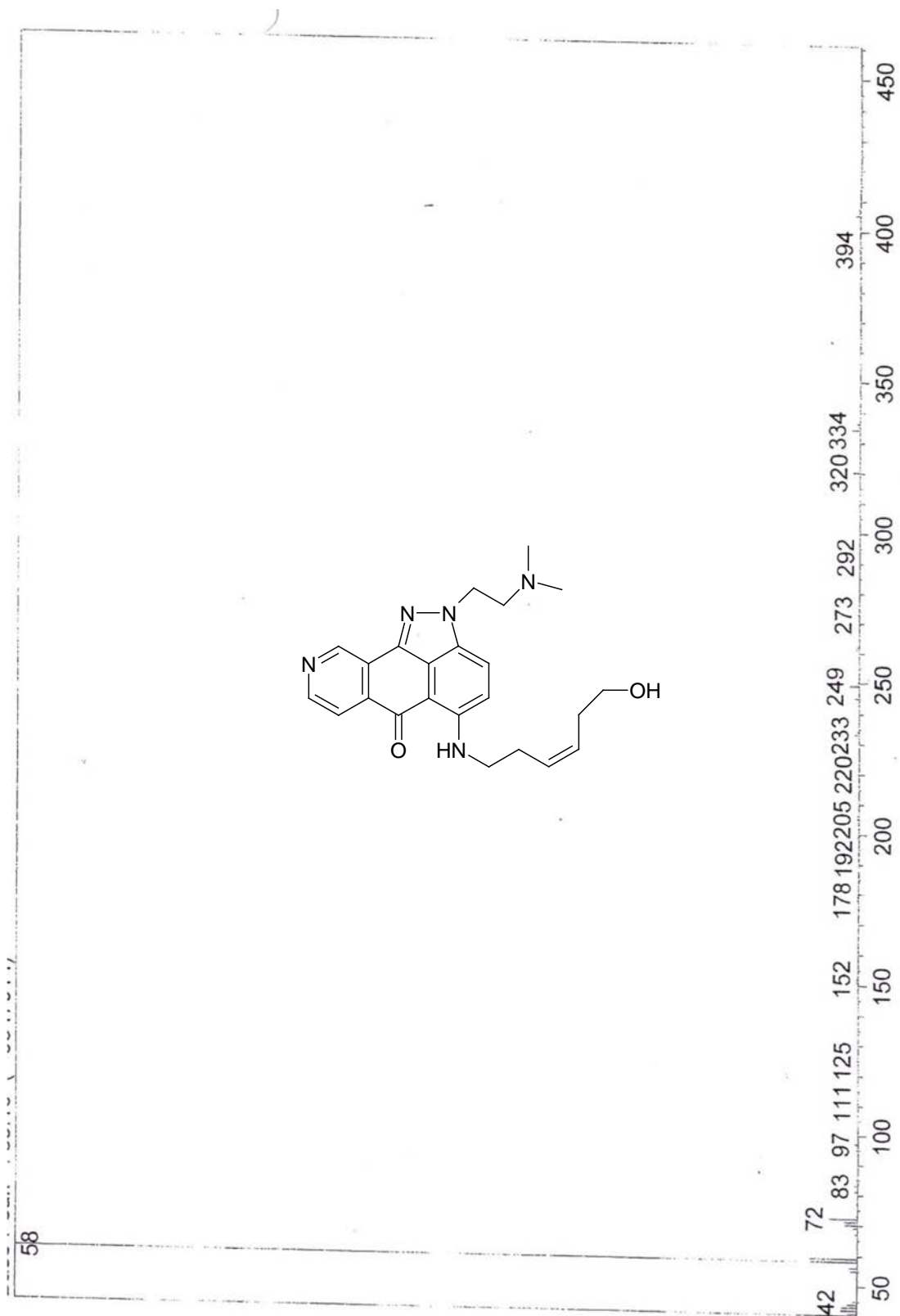
2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[(3Z)-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino}indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on



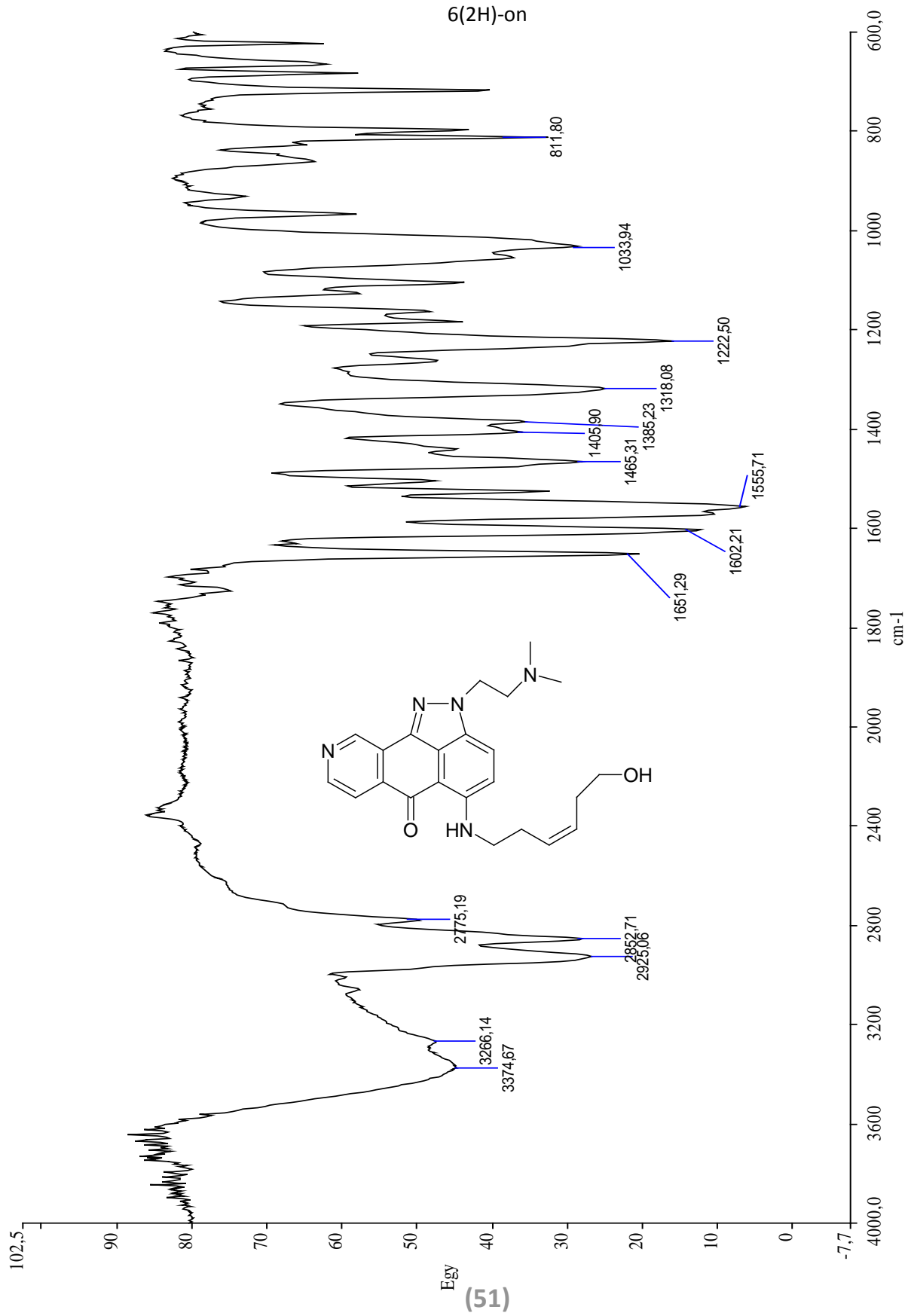
2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[[3Z]-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino}indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on



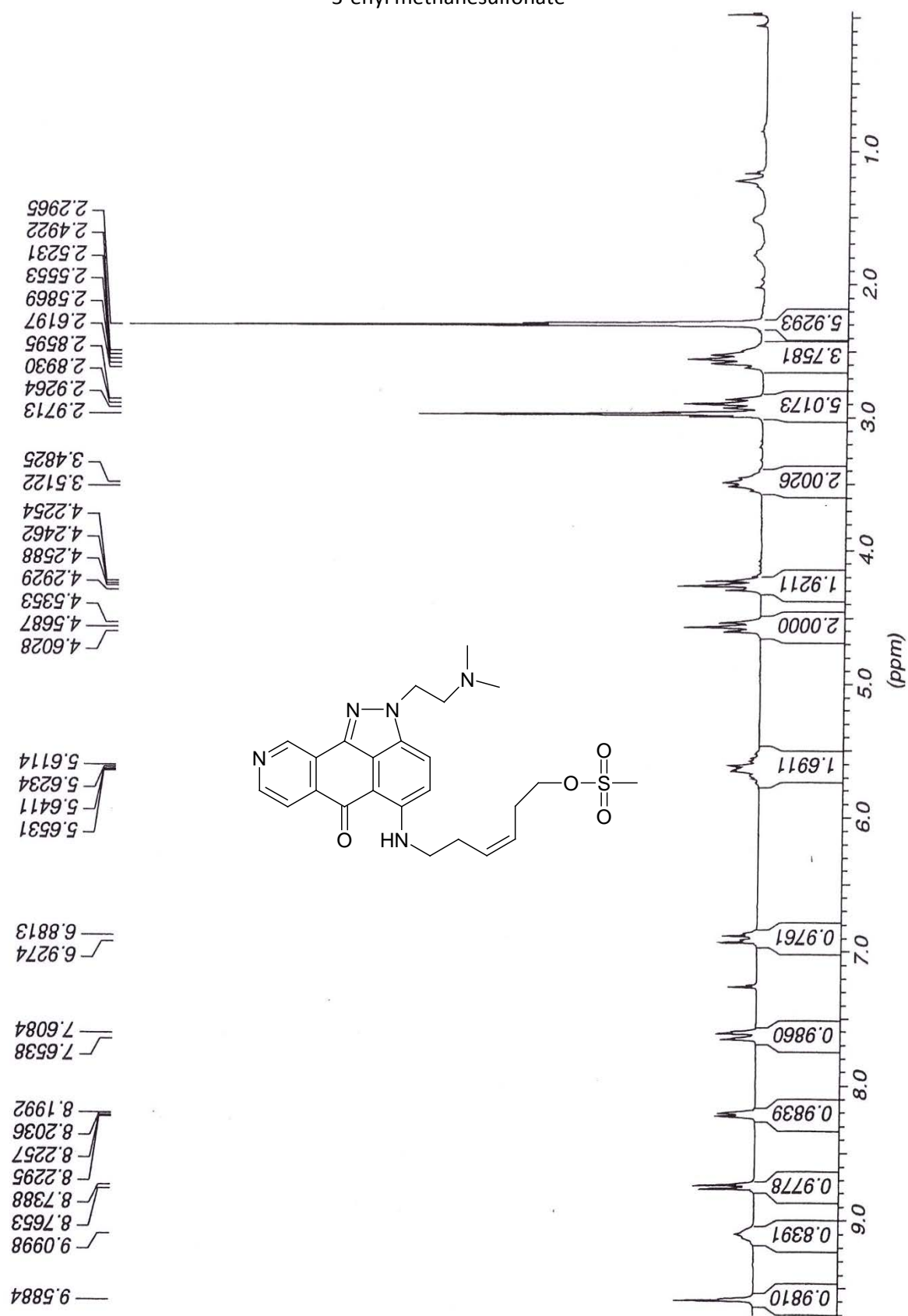
2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[[3Z]-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino]indazolo[4,3-g]isochinolin-6(2H)-on



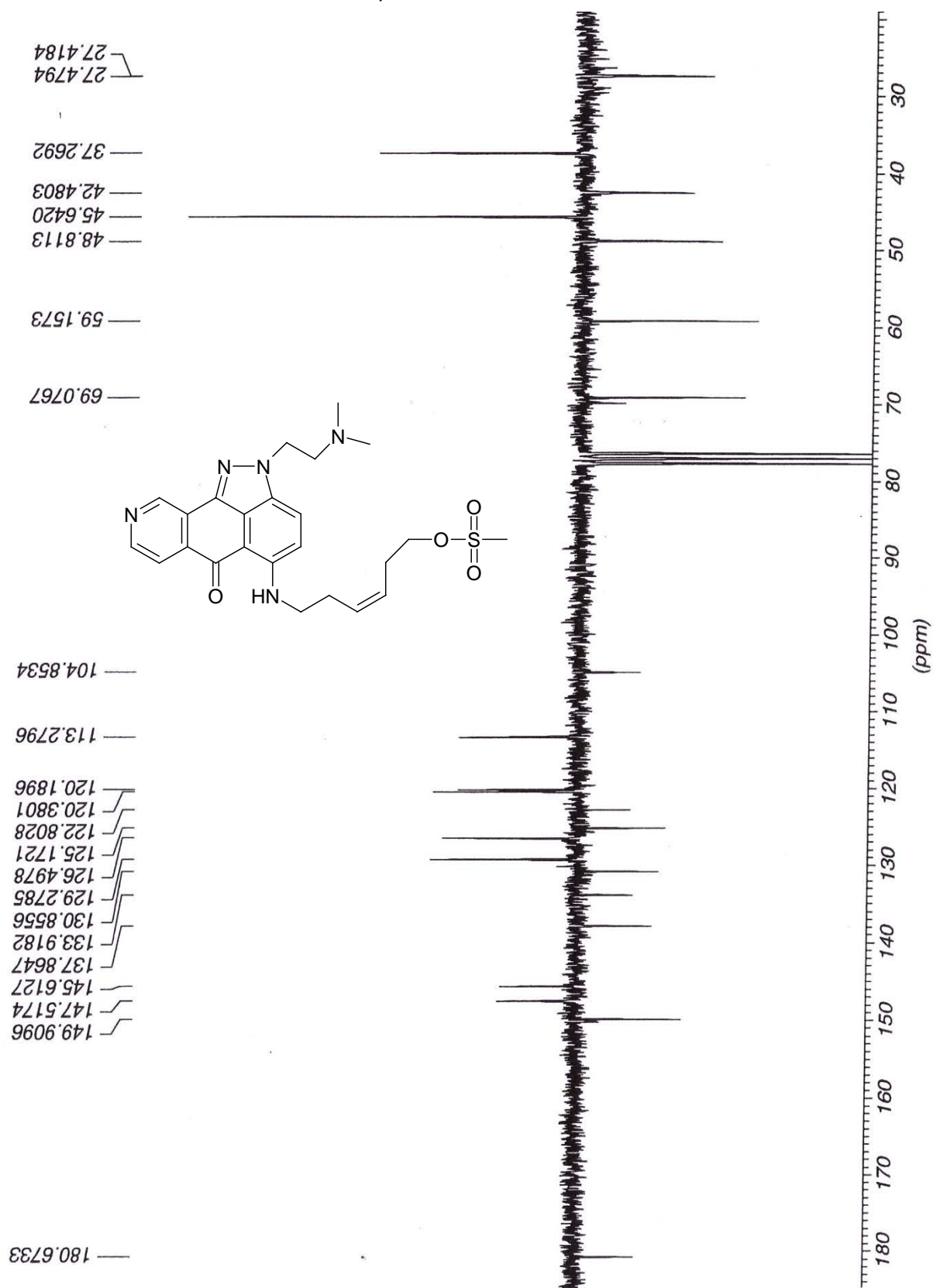
(51)

2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-[[*(3Z)*-6-hydroxyhex-3-en-1-yl]amino]indazolo[4,3-*gh*]isochinolin-6(2H)-on

(Z)-6-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-9-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isoquinolin-5-ylamino)hex-3-enyl methanesulfonate

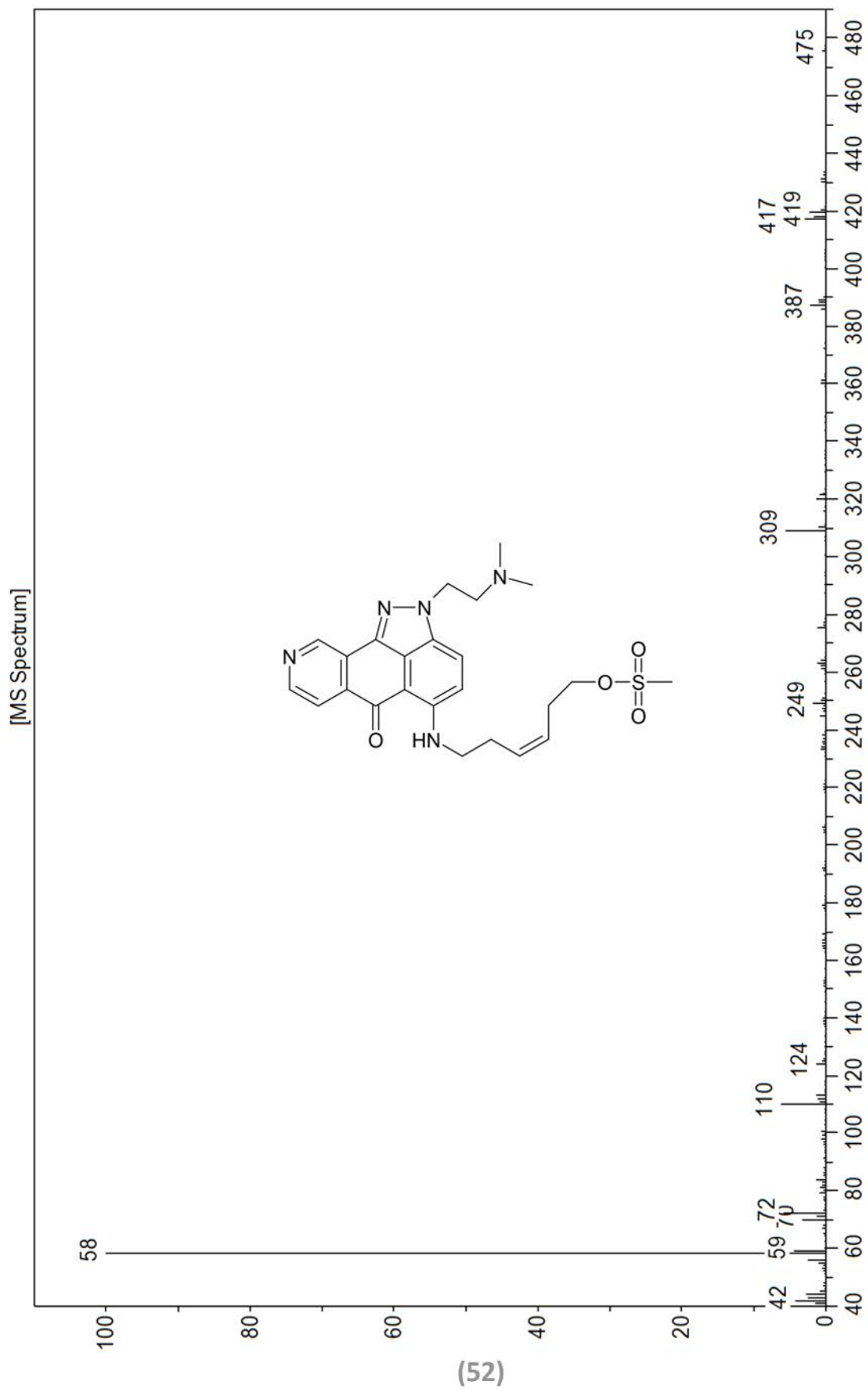


(Z)-6-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isoquinolin-5-ylamino)hex-3-enyl methanesulfonate

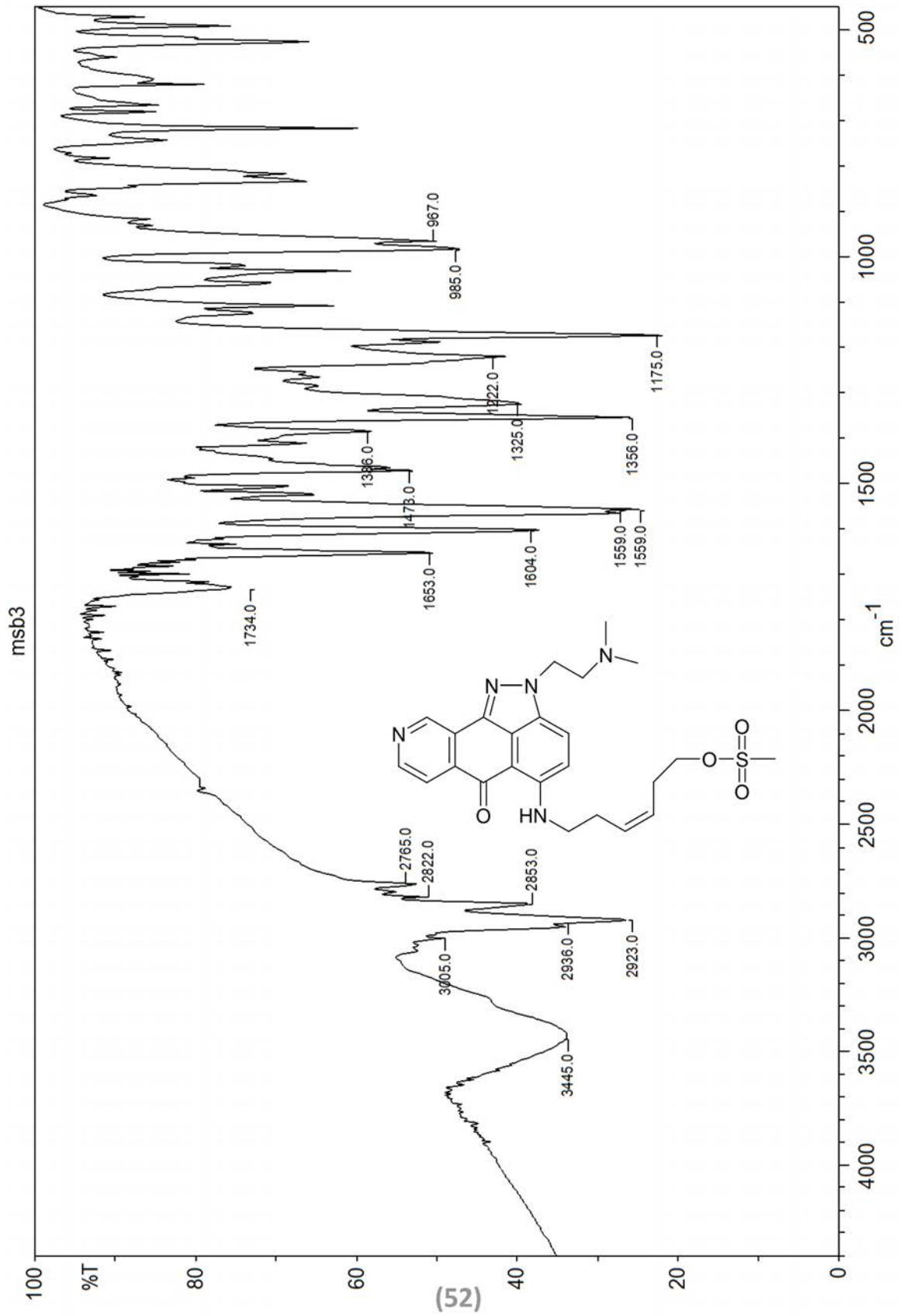


(52)

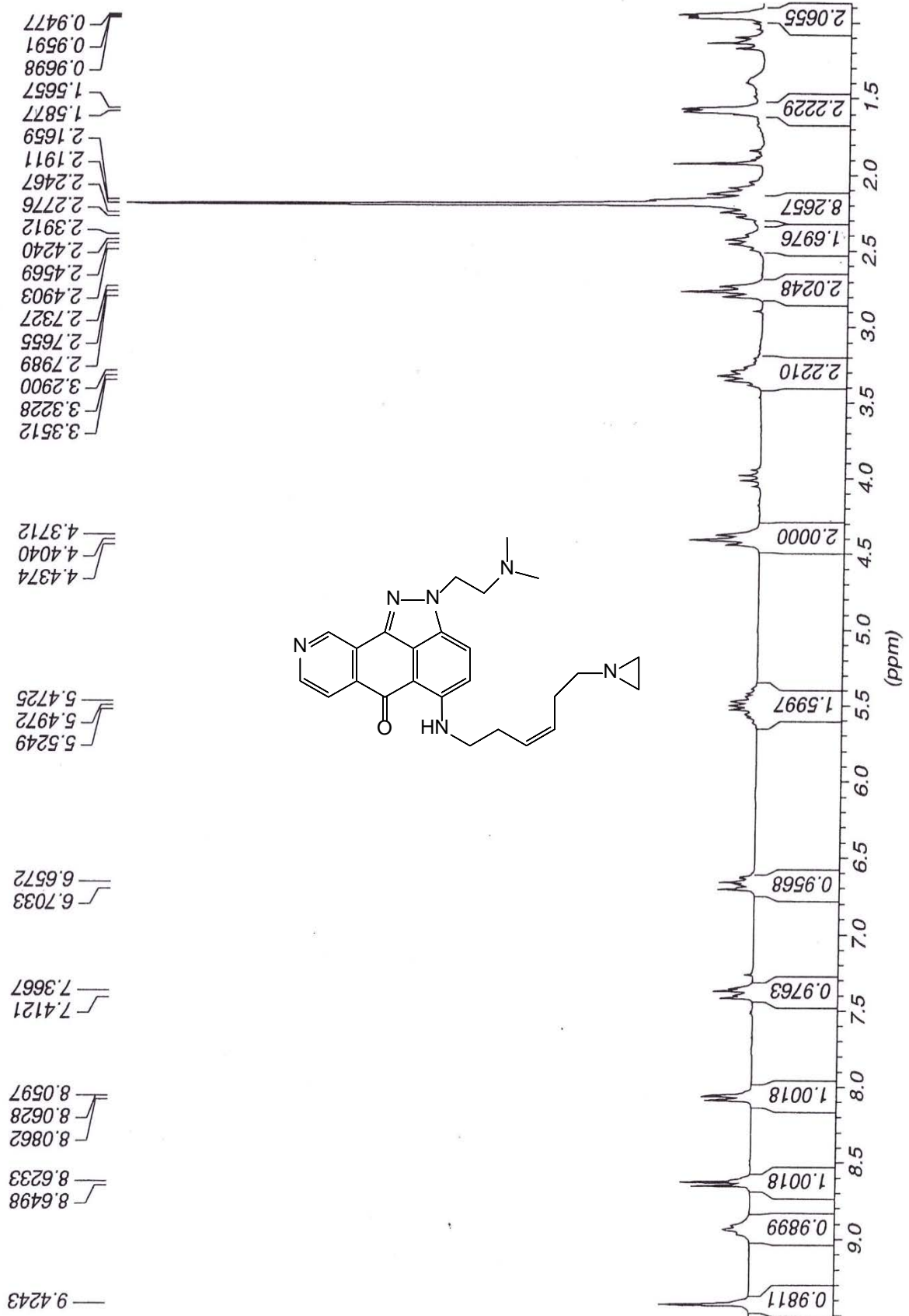
(Z)-6-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isoquinolin-5-ylamino)hex-3-enyl methanesulfonate



(Z)-6-(2-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-gh]isoquinolin-5-ylamino)hex-3-enyl methanesulfonate

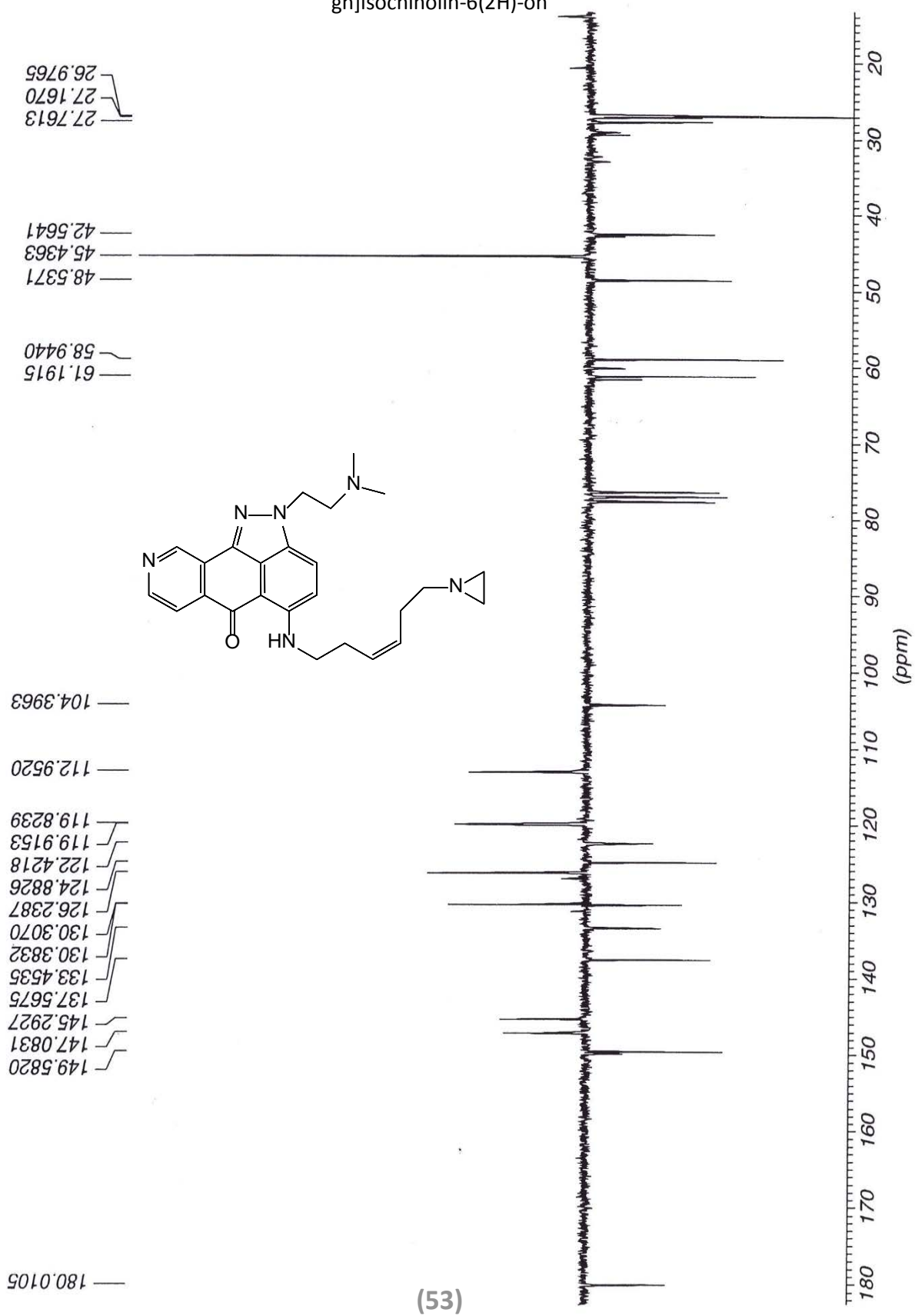


5-[[[(3Z)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino) ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on

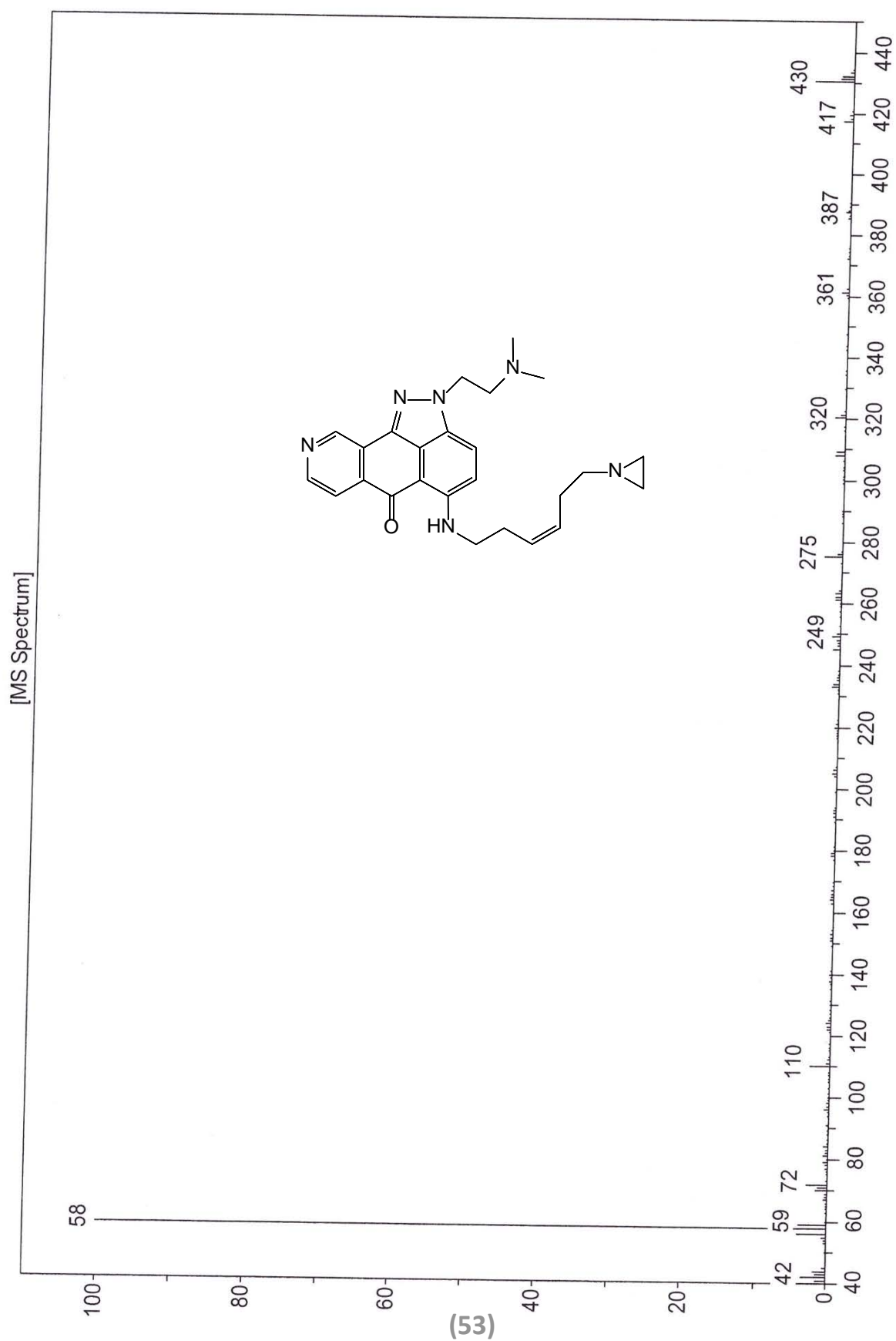


(53)

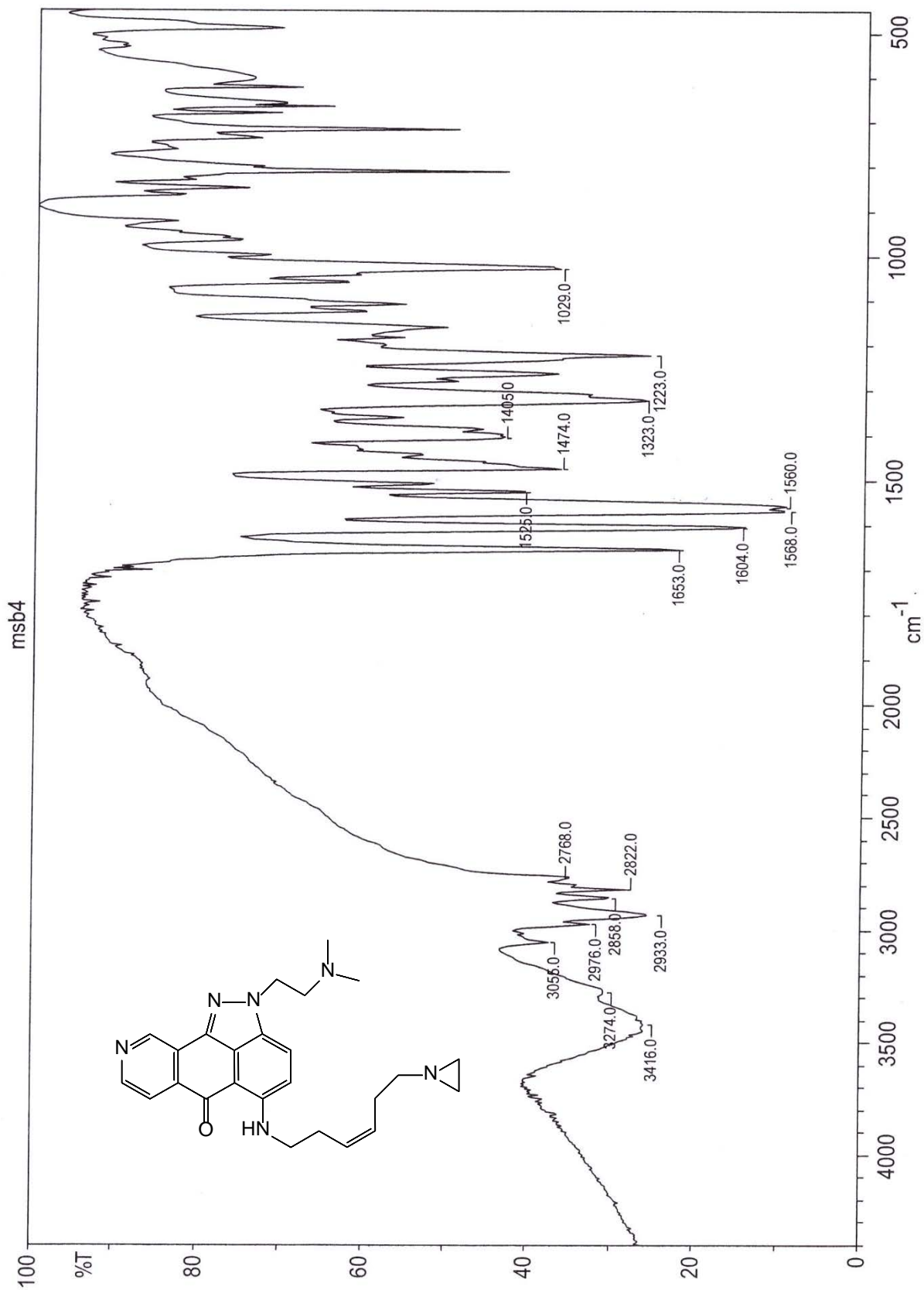
5-[[[(3Z)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino) ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on



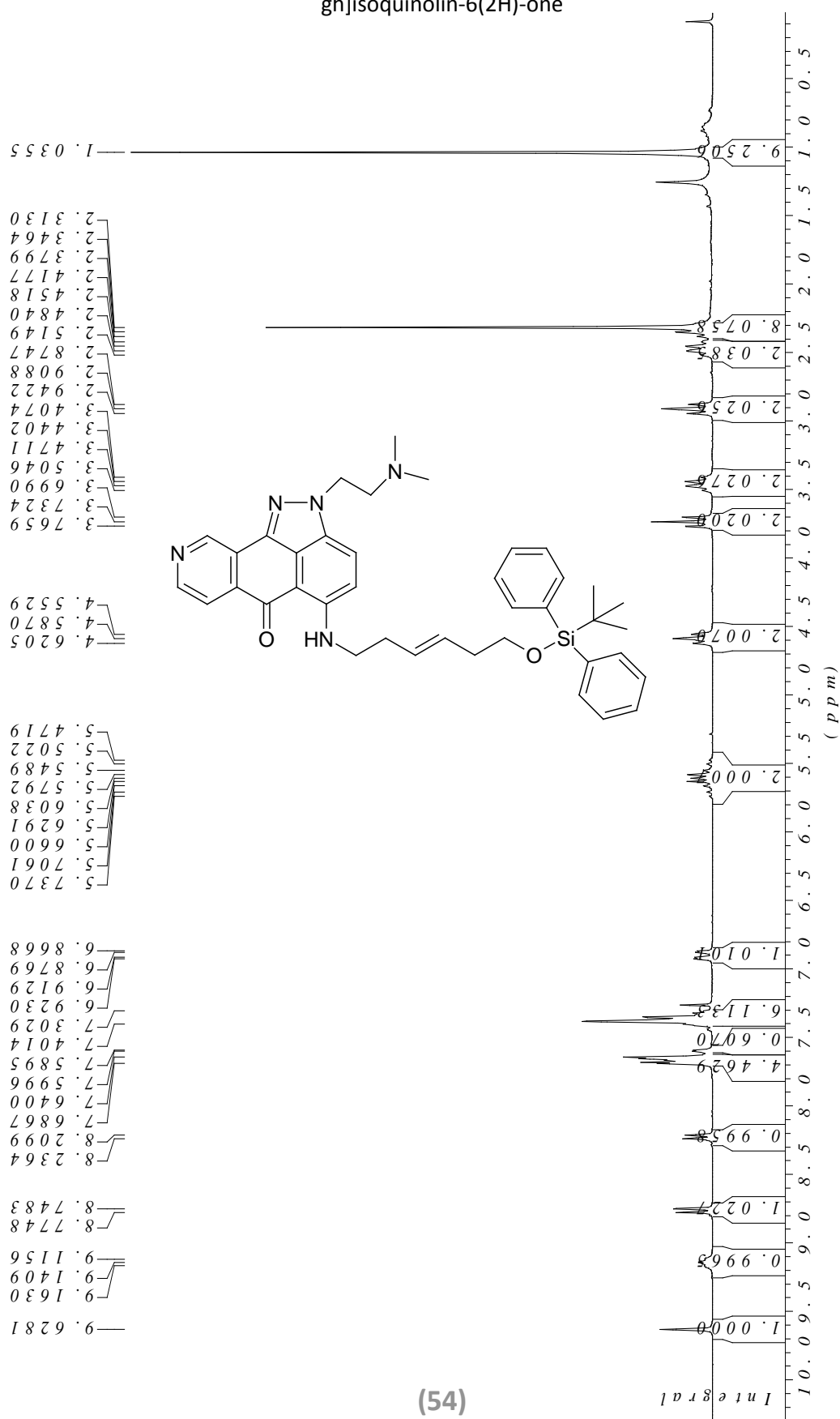
5-[[[(3Z)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino) ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on



5-[[[(3Z)-6-(Aziridin-1-yl)hex-3-en-1-yl]amino]-2-[2-(dimethylamino) ethyl]indazolo[4,3-gh]isochinolin-6(2H)-on

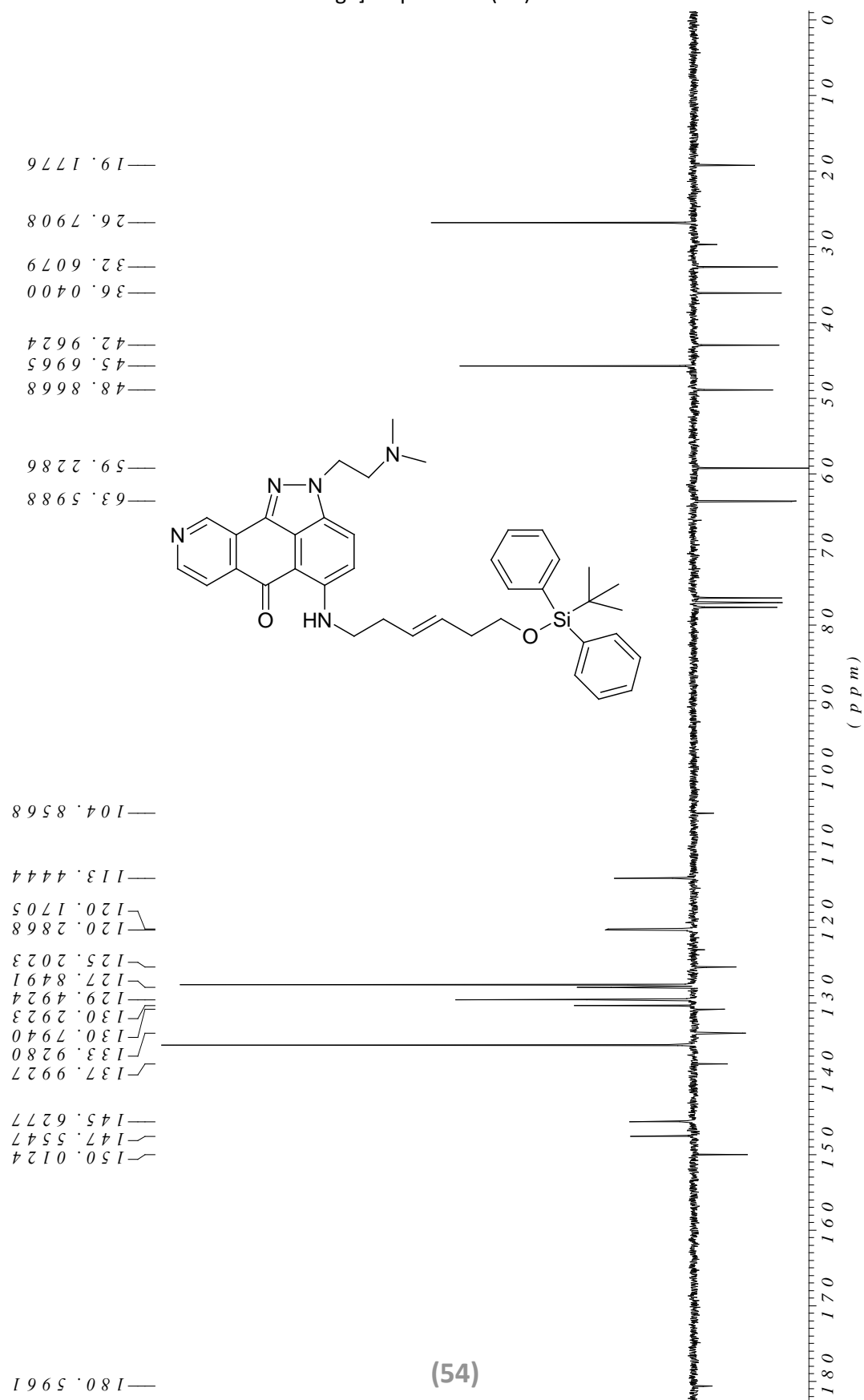


(E)-5-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-enylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

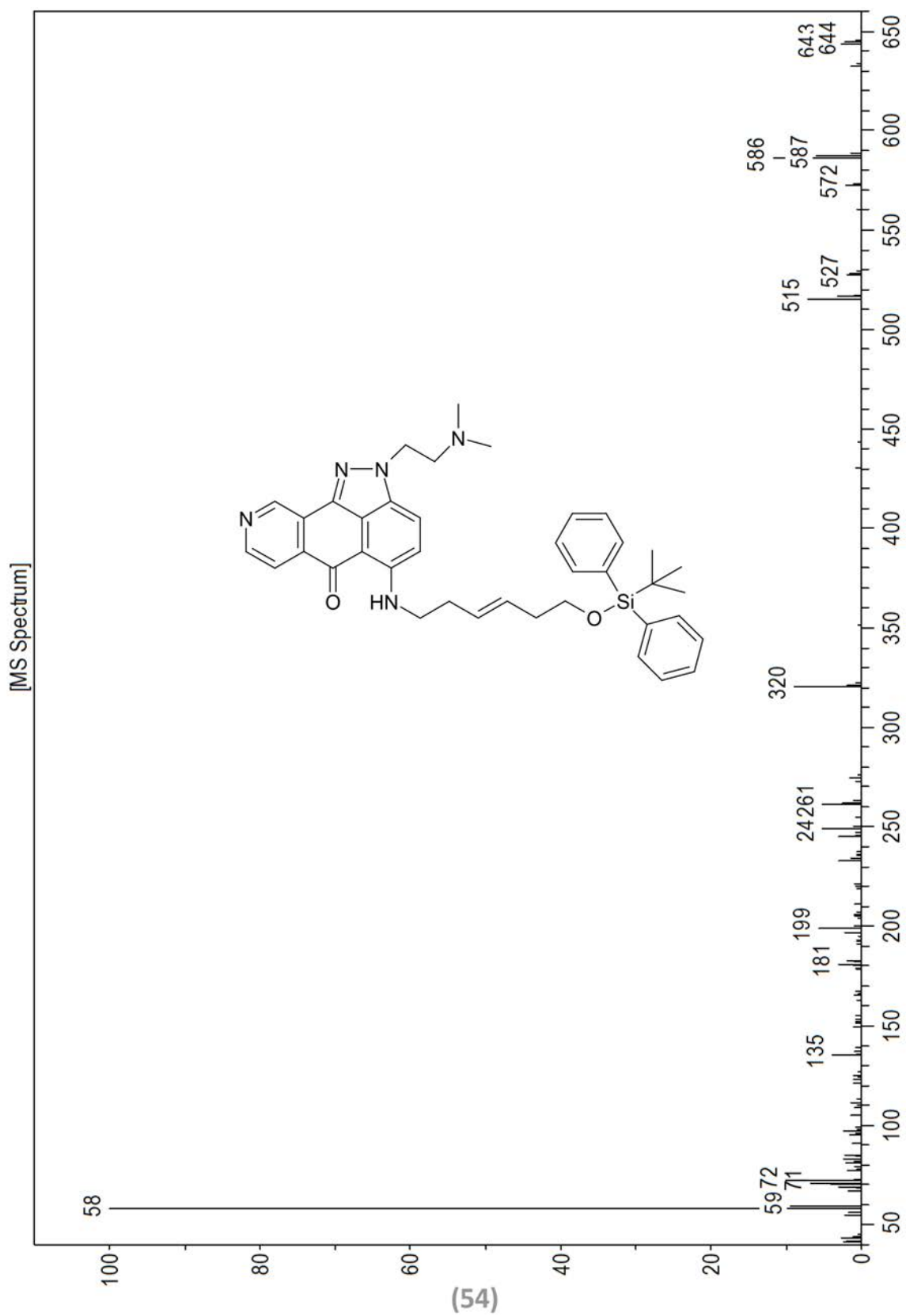


(54)

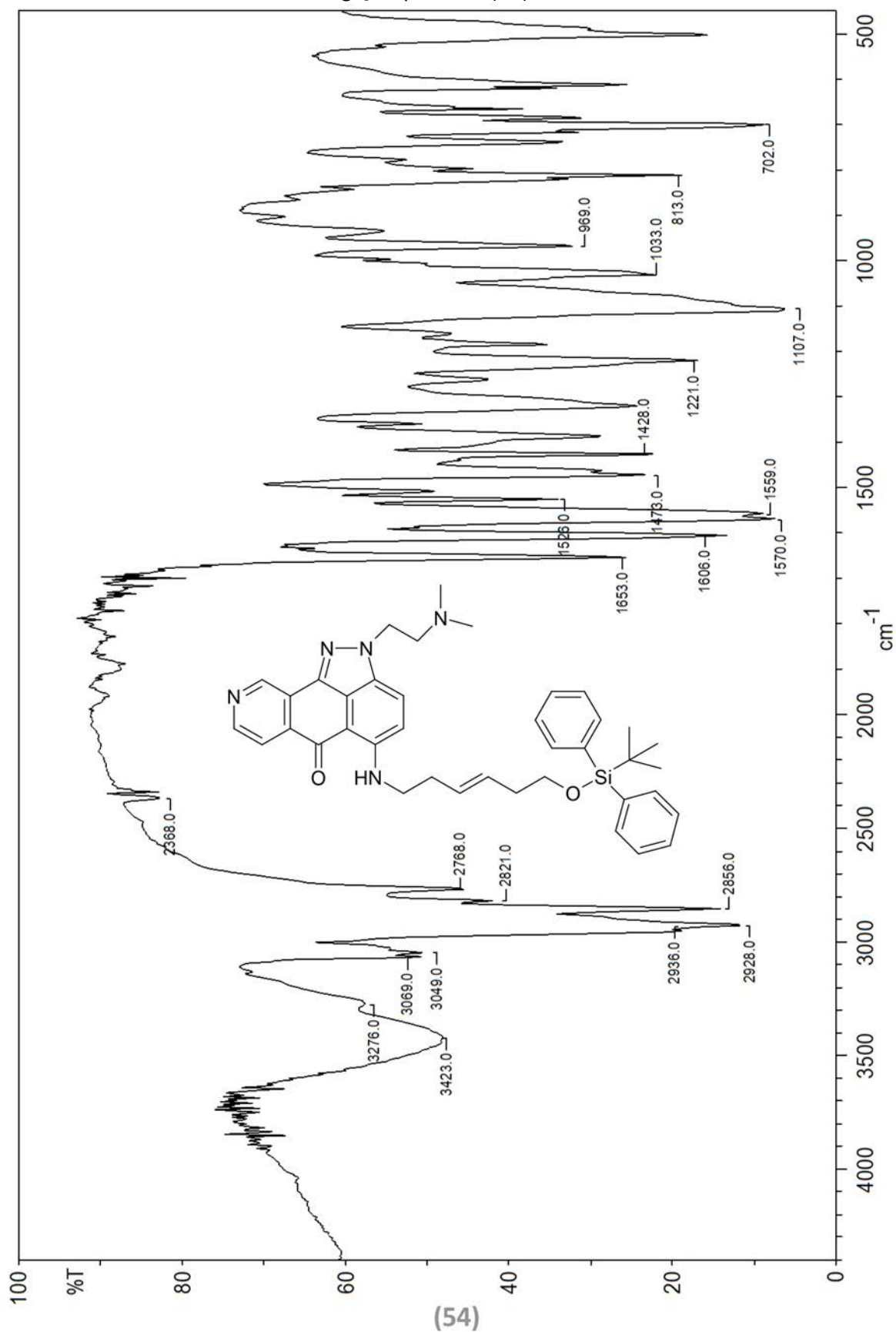
(E)-5-(6-(tert-butylidiphenylsilyloxy)hex-3-enylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



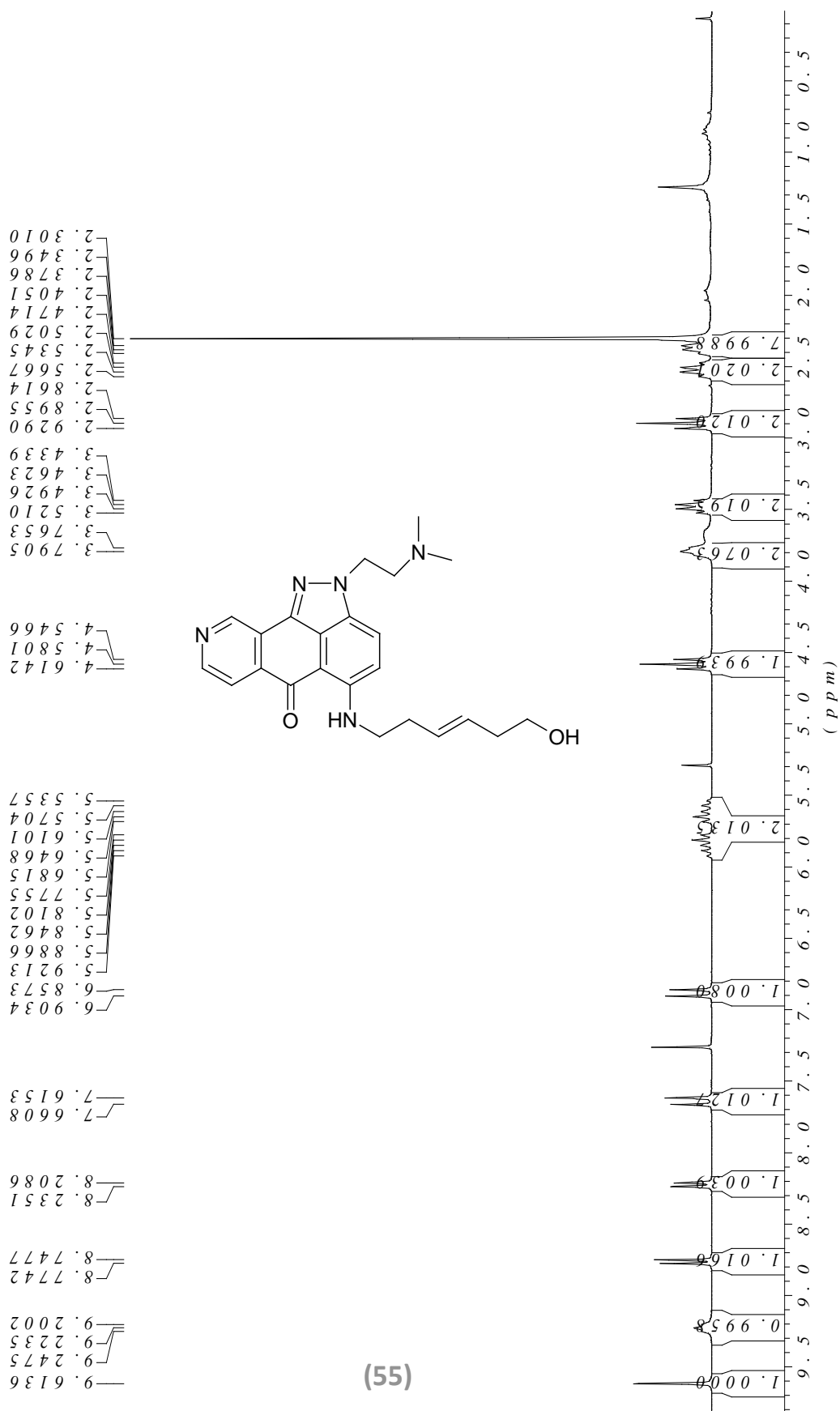
(E)-5-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-enylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



(E)-5-(6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)hex-3-enylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

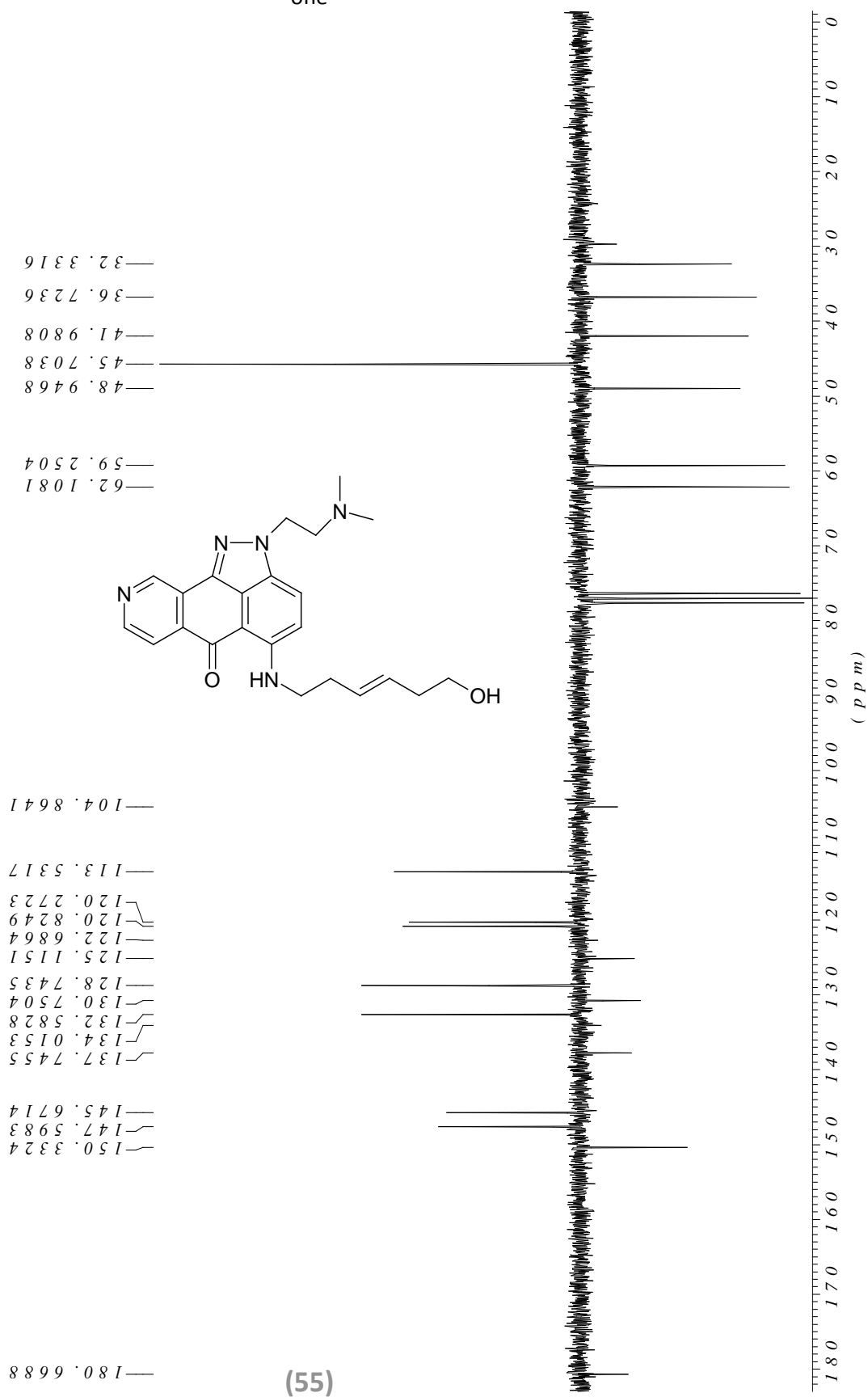


(E)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(6-hydroxyhex-3-enylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

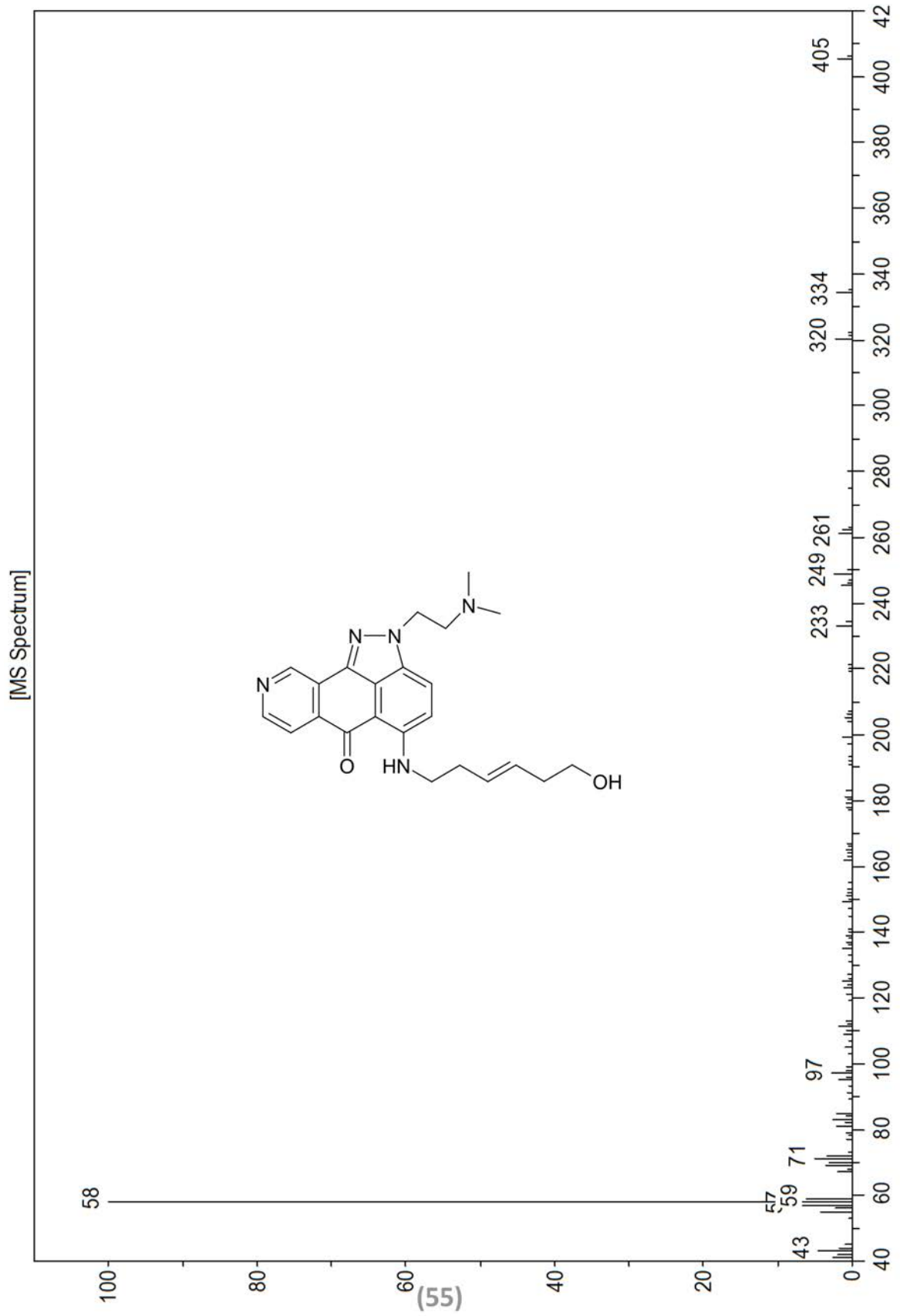


(55)

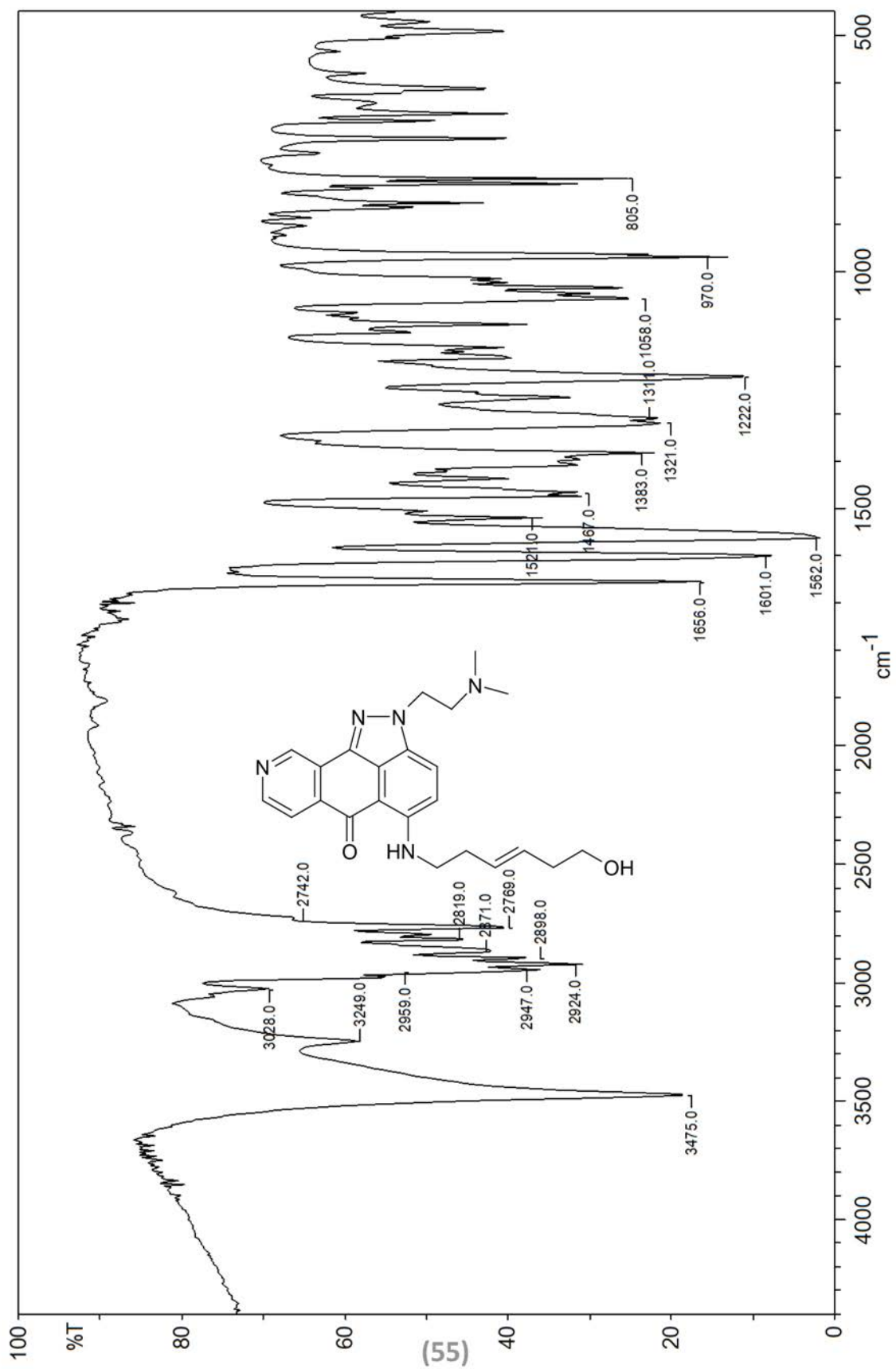
(E)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(6-hydroxyhex-3-enylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



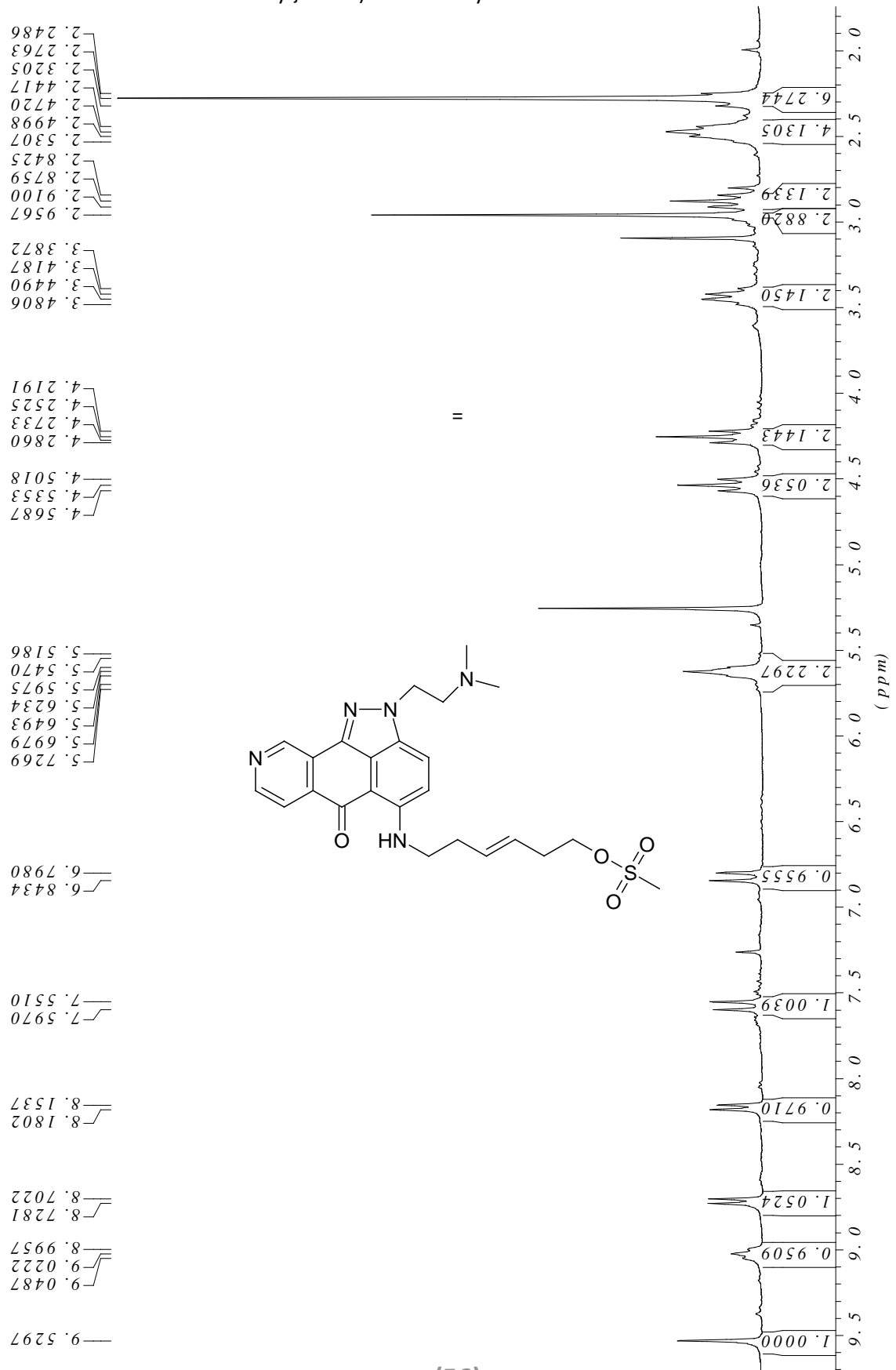
(E)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(6-hydroxyhex-3-enylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



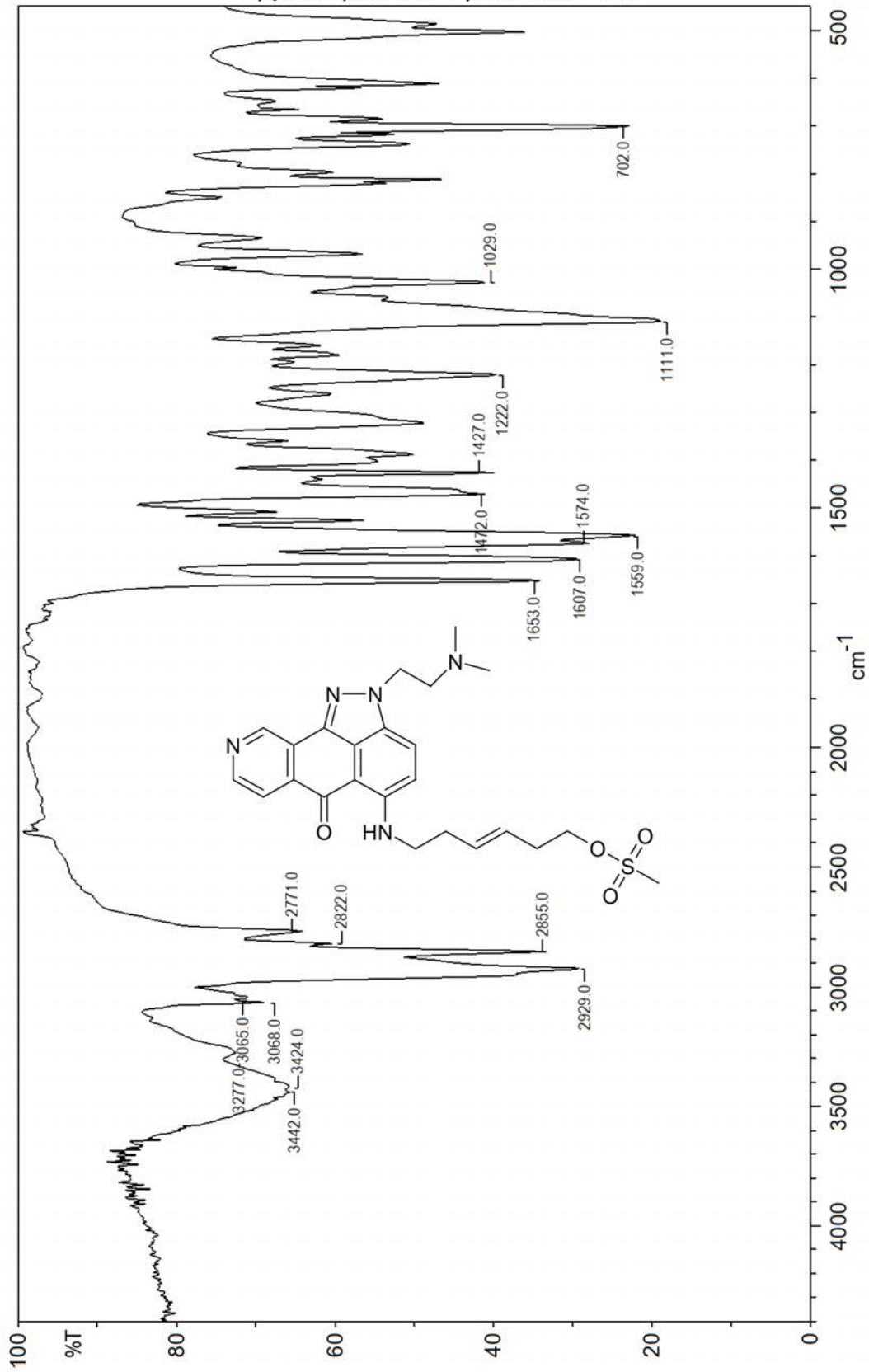
(E)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(6-hydroxyhex-3-enylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



(3E)-6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat

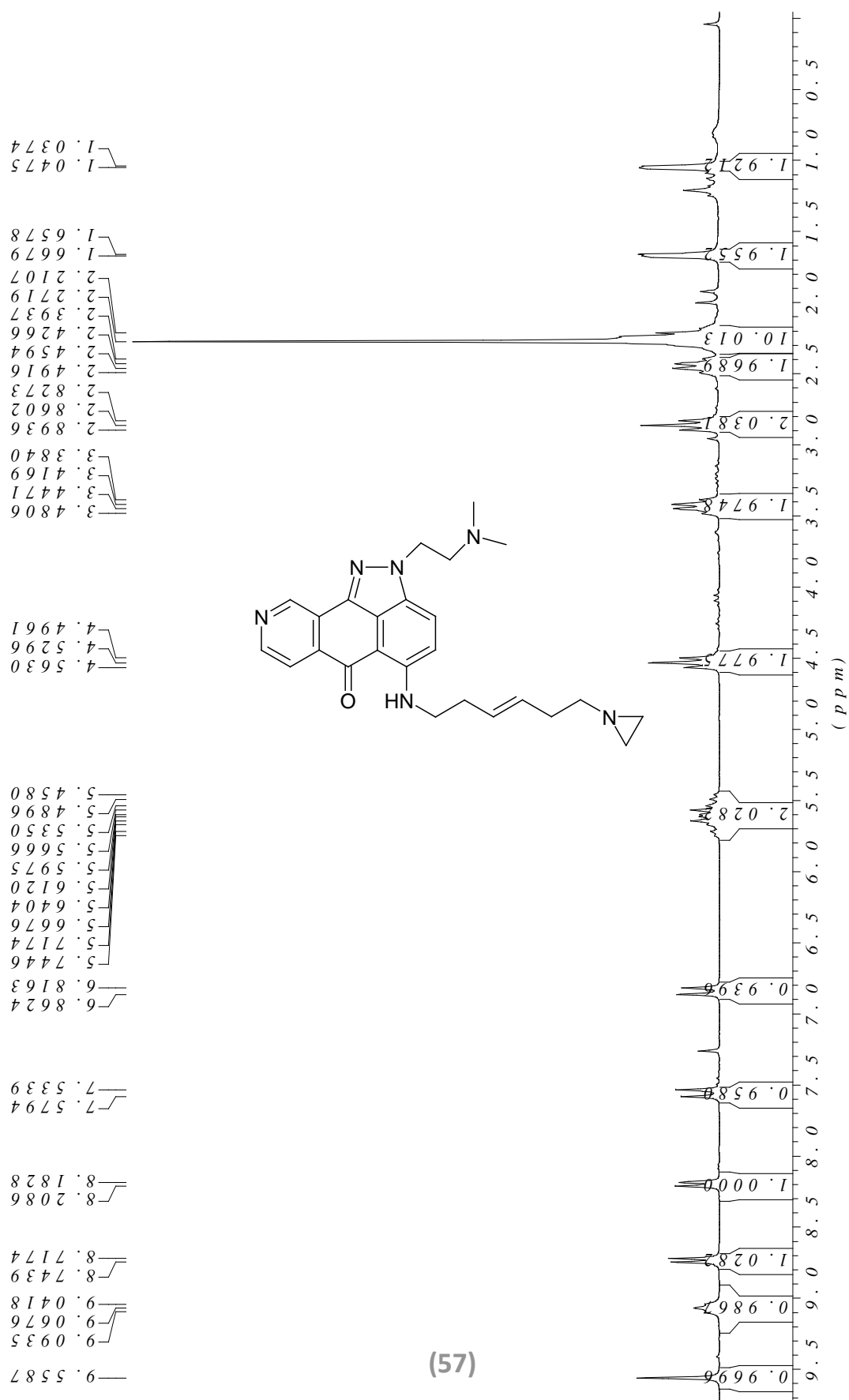


(3E)-6-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-oxo-2,6-dihydroindazolo[4,3-g]isochinolin-5-yl}amino)hex-3-en-1-ylmethansulfonat



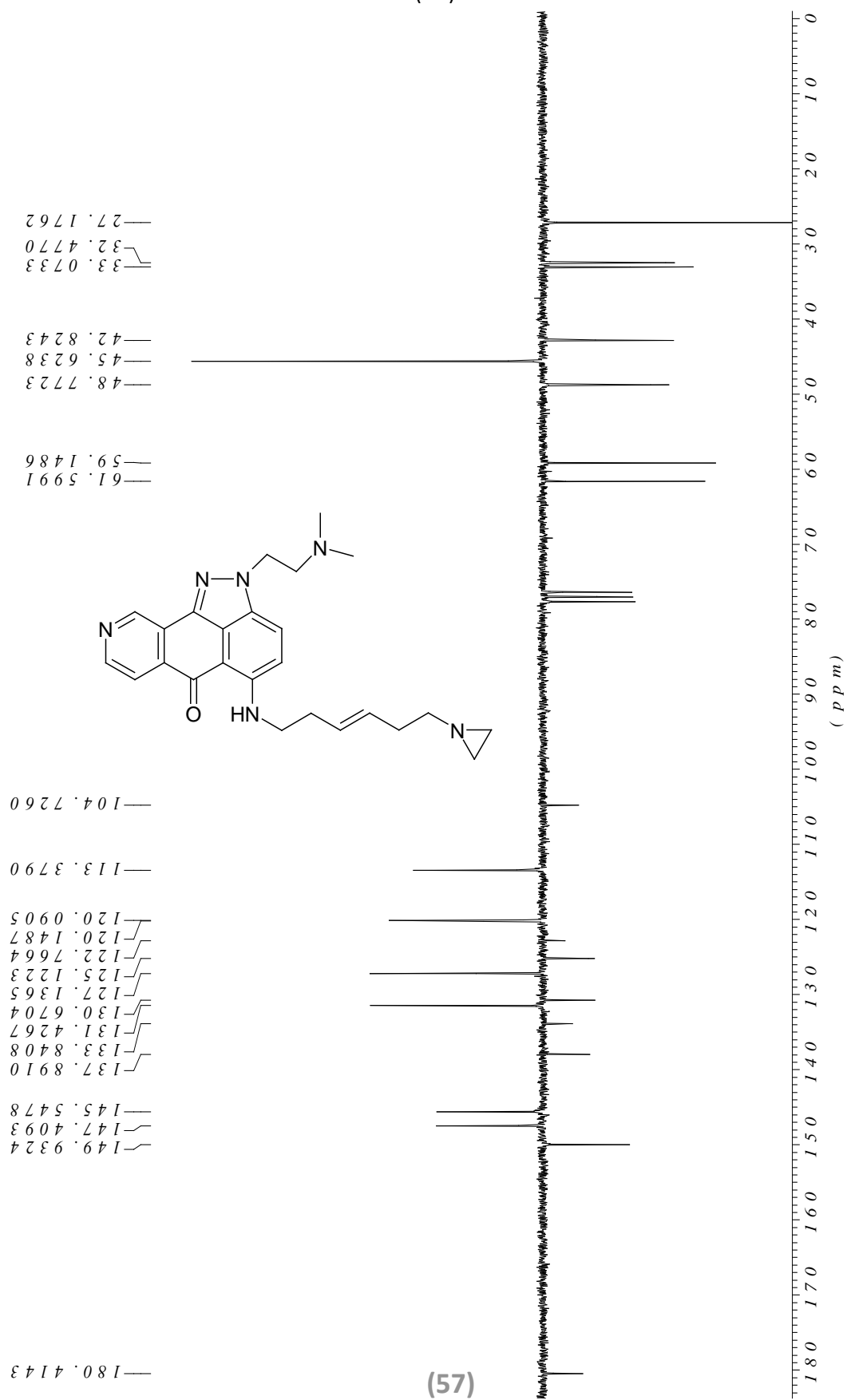
(56)

(E)-5-(6-(aziridin-1-yl)hex-3-enylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

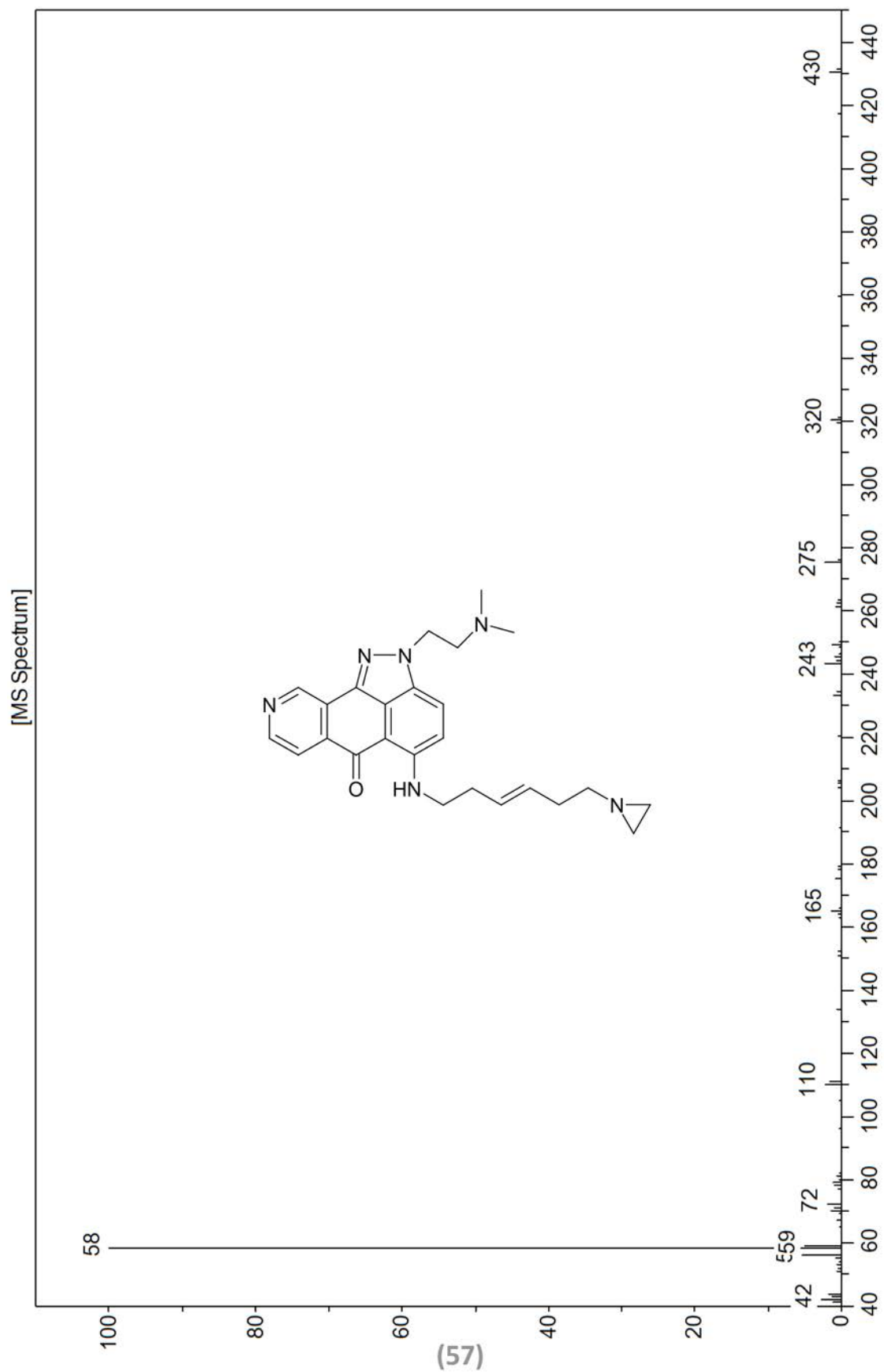


(57)

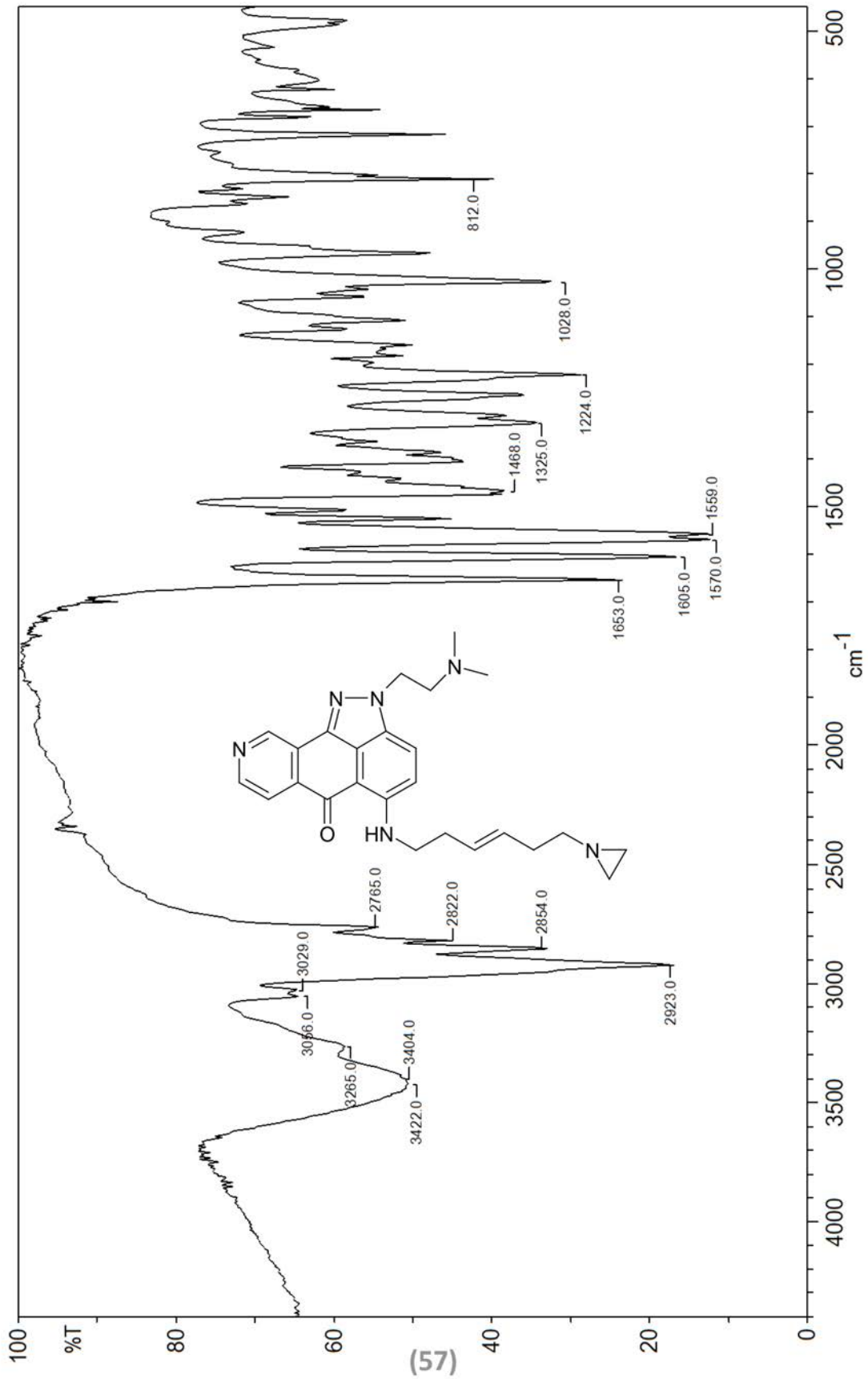
(E)-5-(6-(aziridin-1-yl)hex-3-enylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



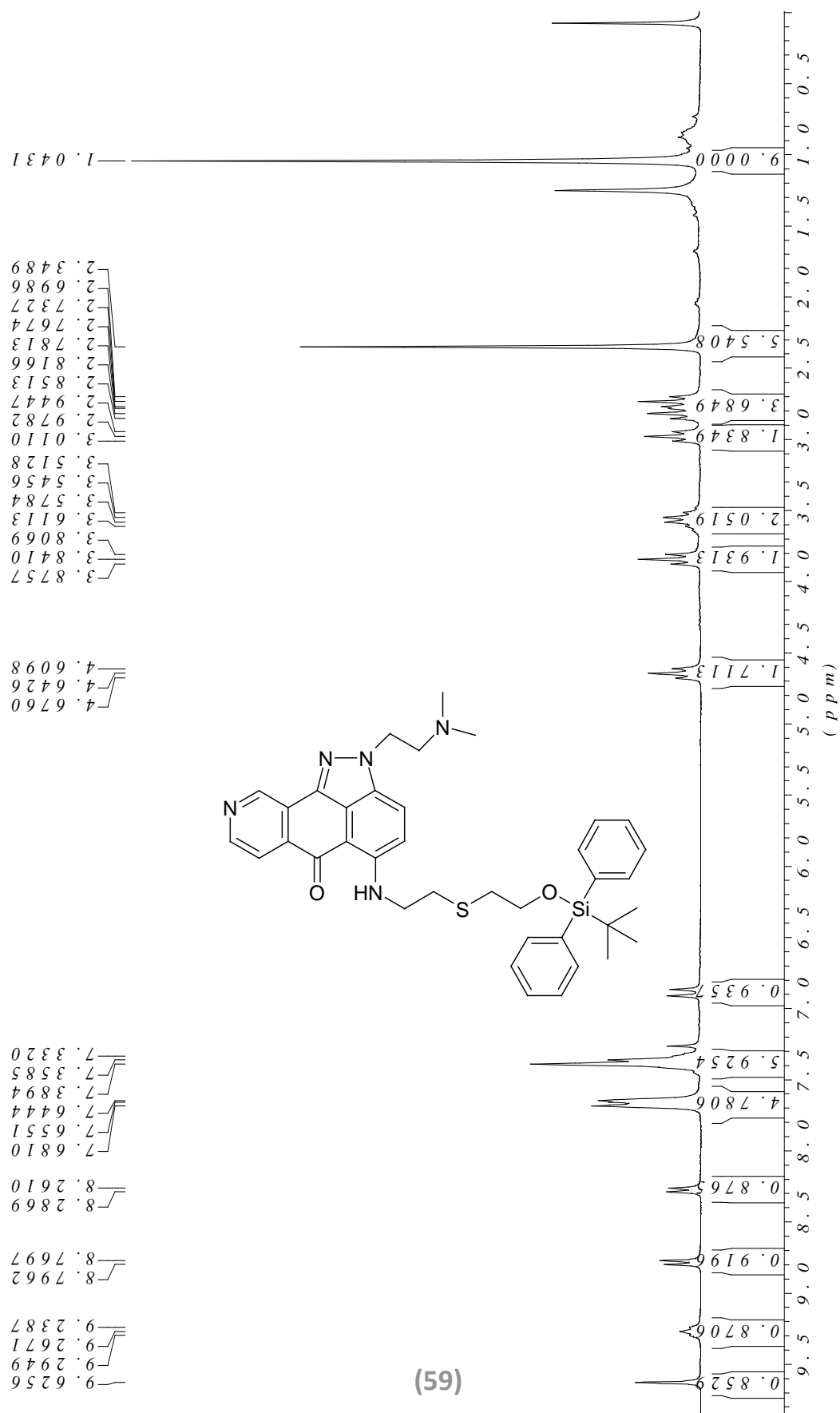
(E)-5-(6-(aziridin-1-yl)hex-3-enylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



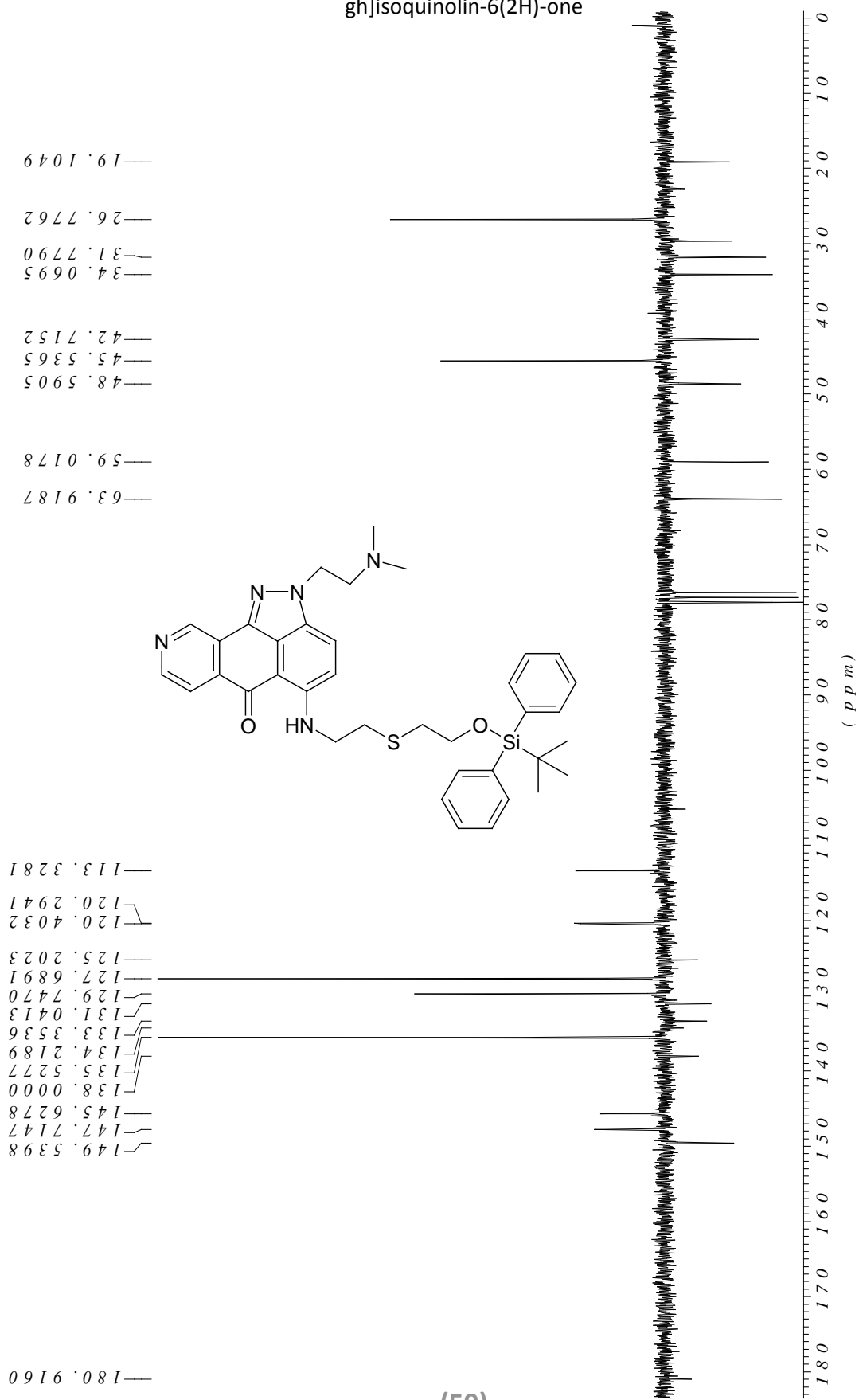
(E)-5-(6-(aziridin-1-yl)hex-3-enylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



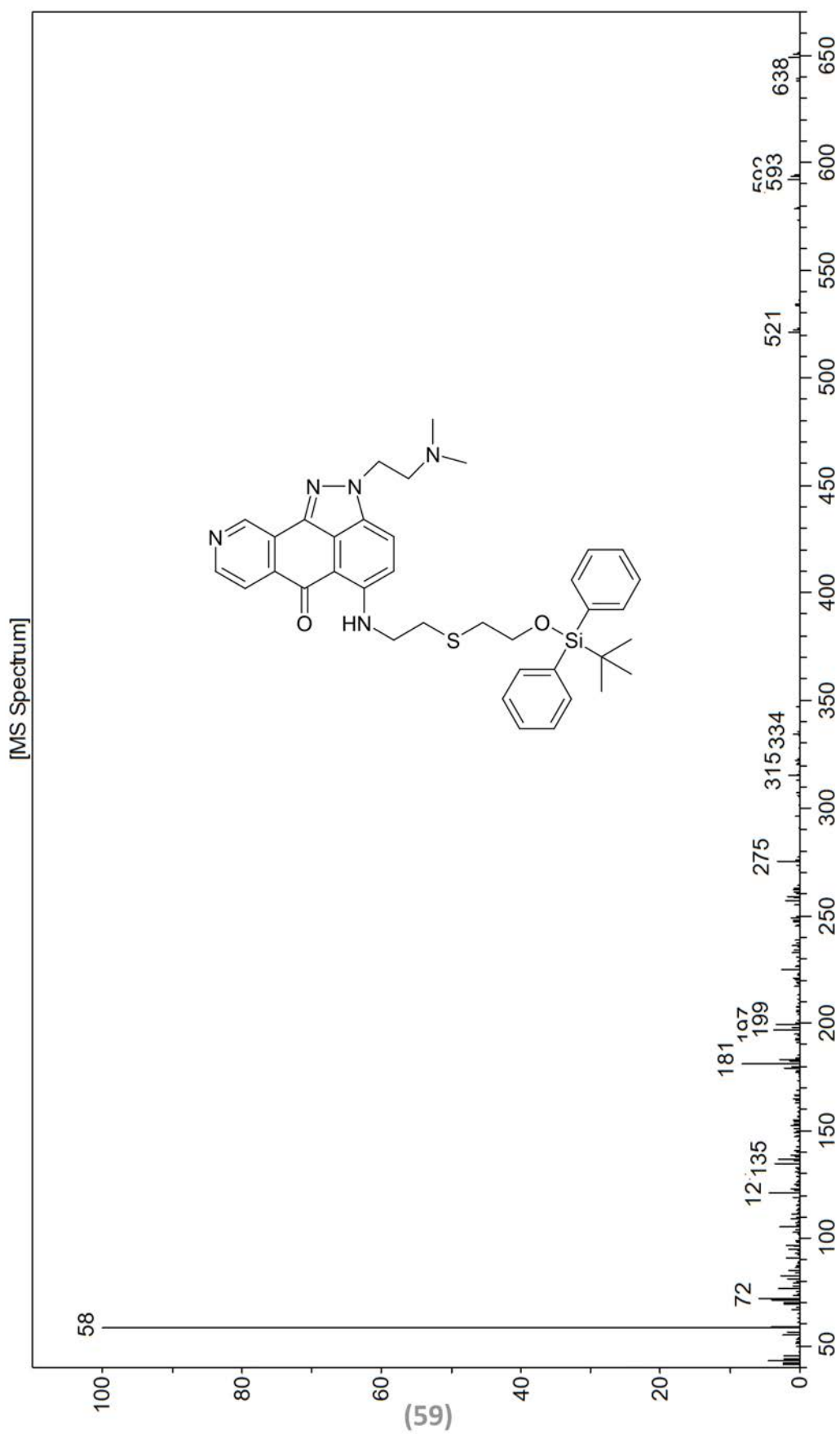
5-(2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)ethylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



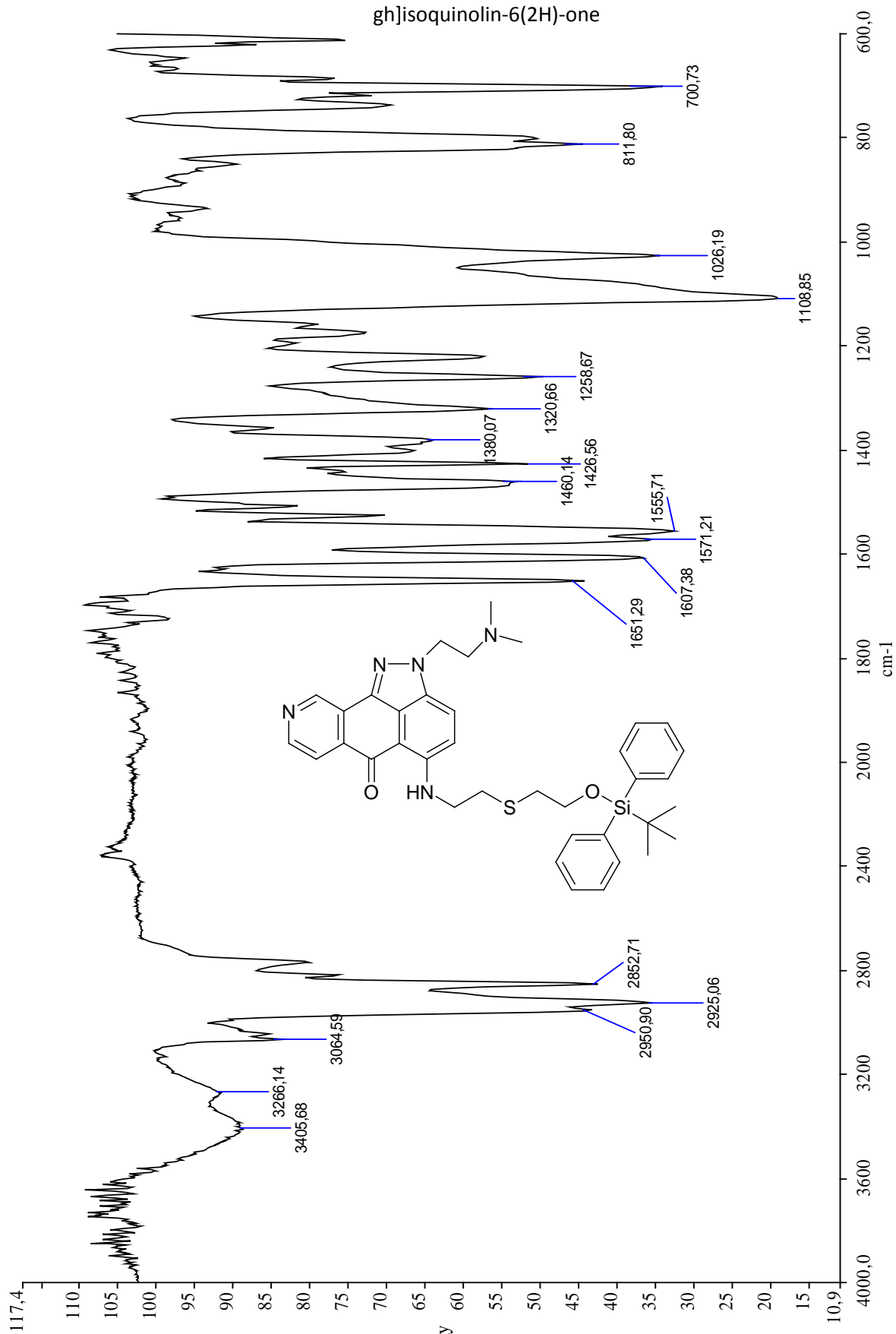
5-(2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)ethylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-one



5-(2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)ethylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

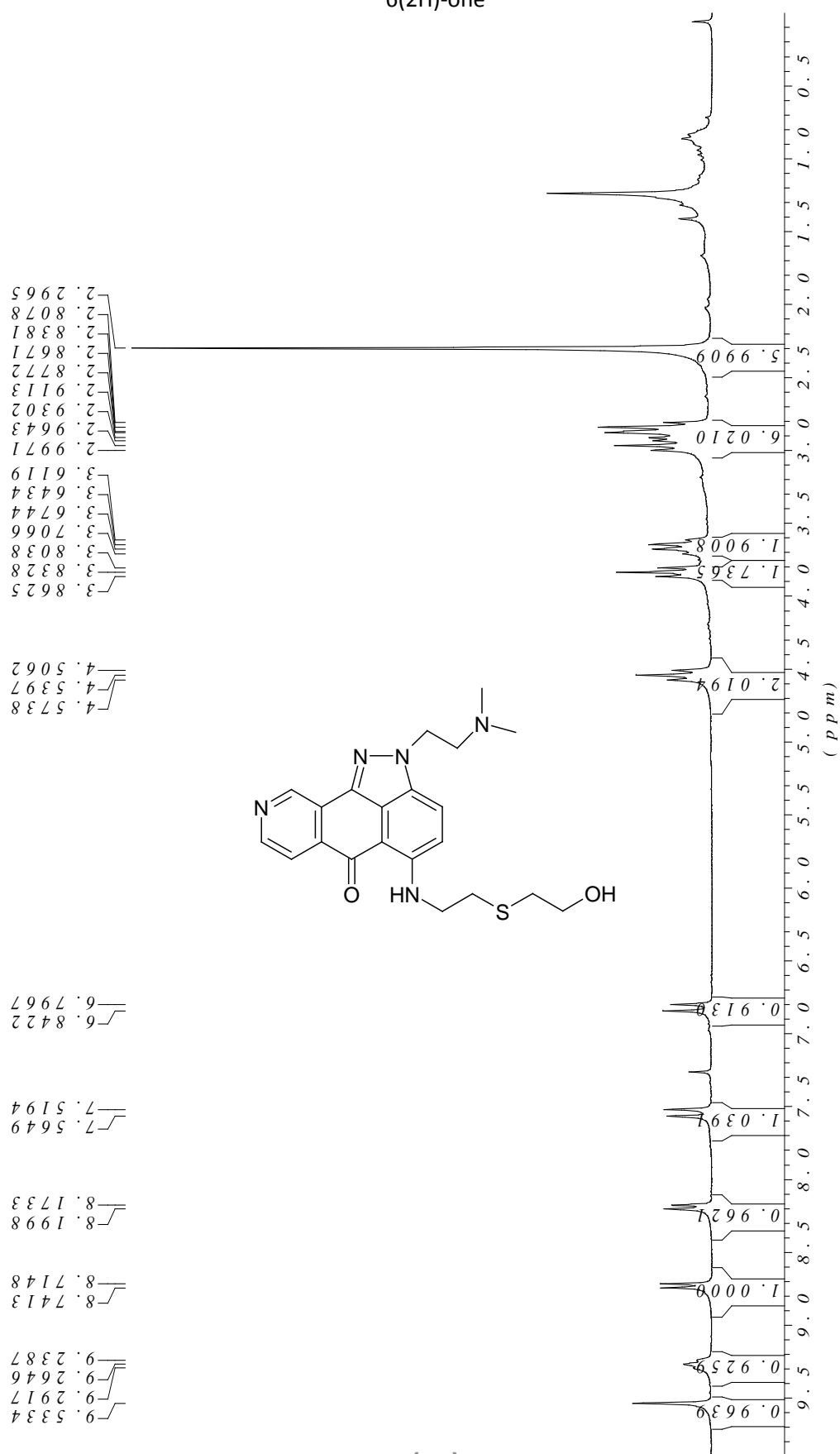


5-(2-(2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)ethylthio)ethylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-one



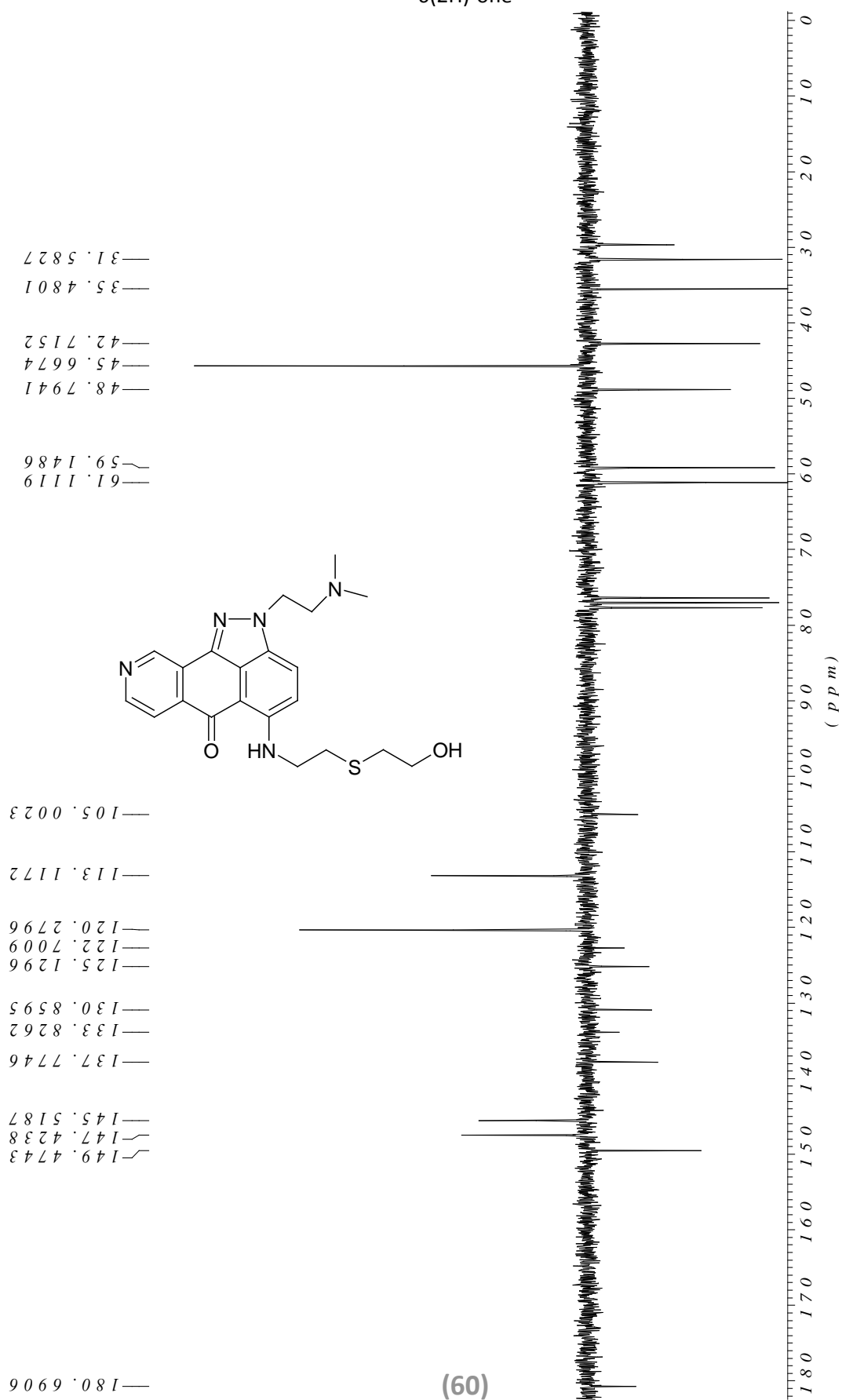
Egy (59)

2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(2-(2-hydroxyethylthio)ethylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

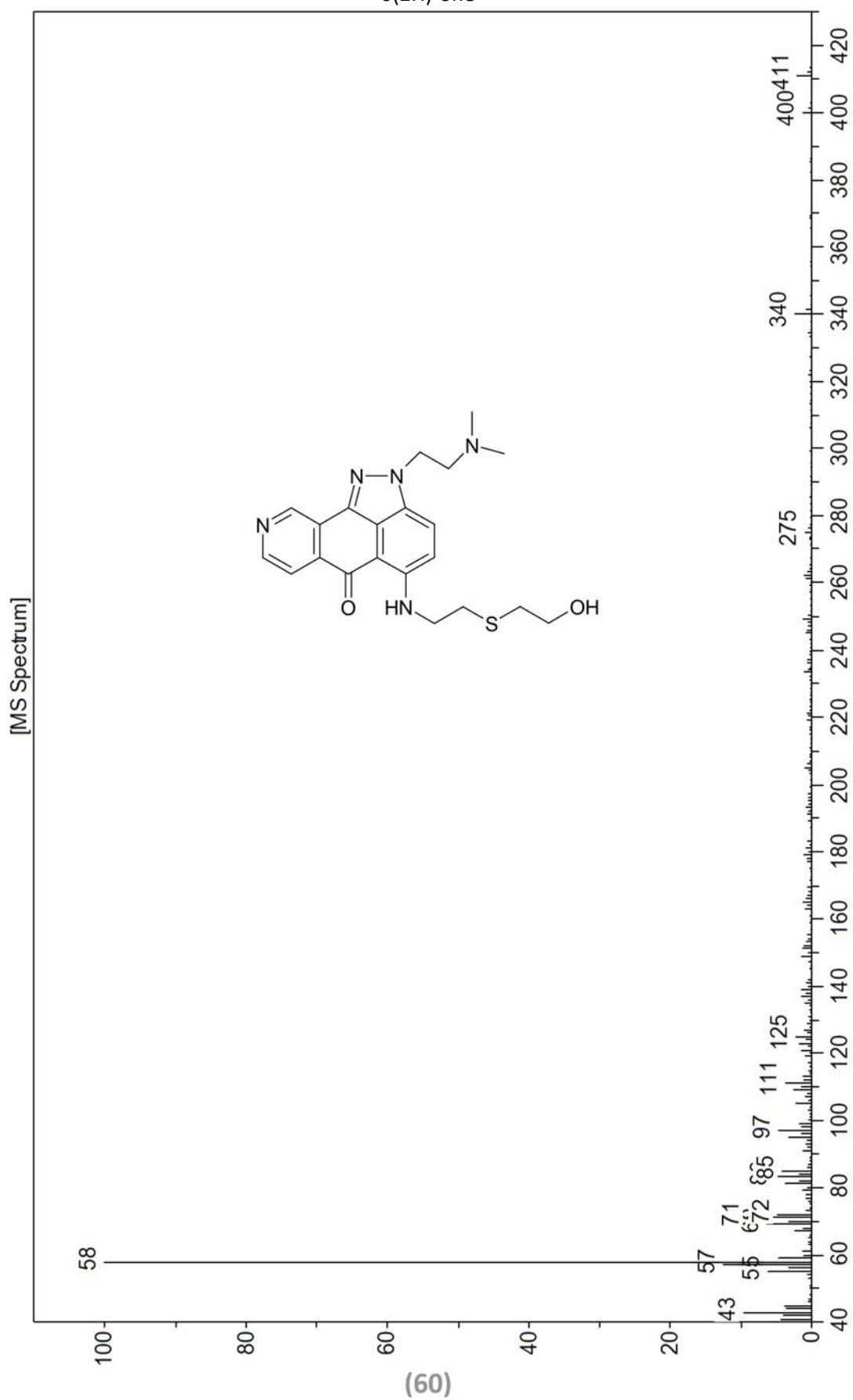


(60)

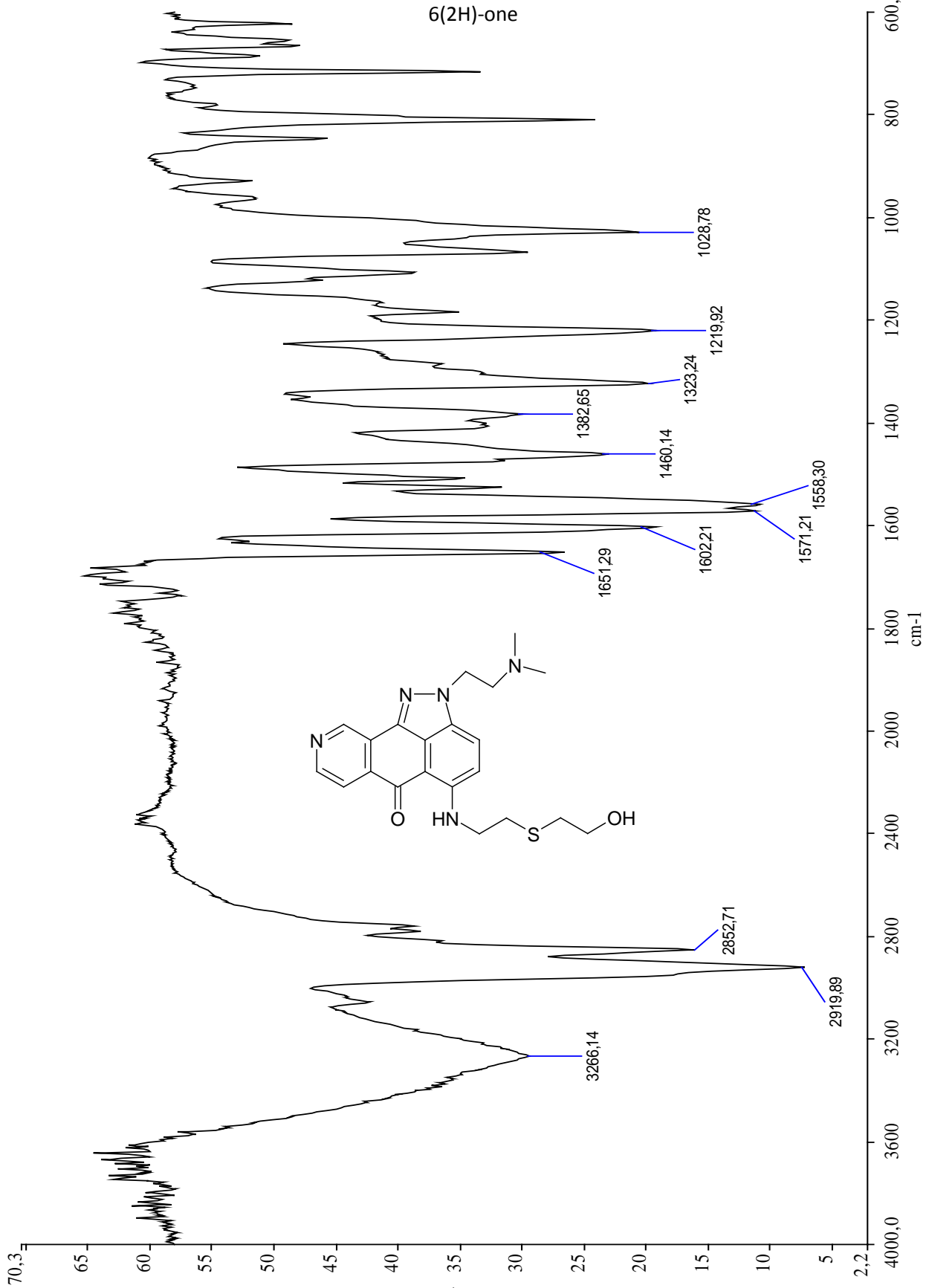
2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(2-(2-hydroxyethylthio)ethylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



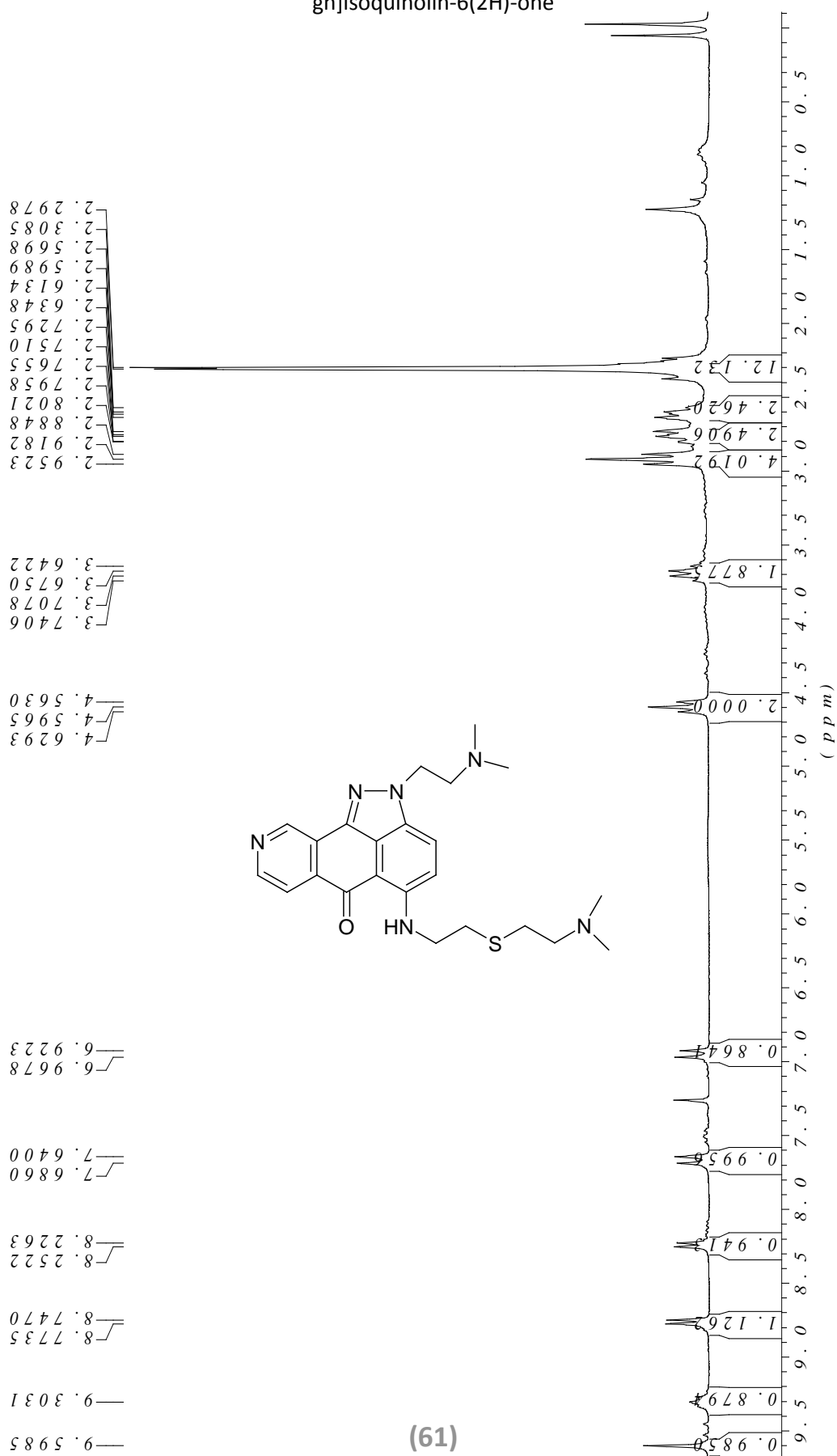
2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(2-(2-hydroxyethylthio)ethylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(2-(2-hydroxyethylthio)ethylamino)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

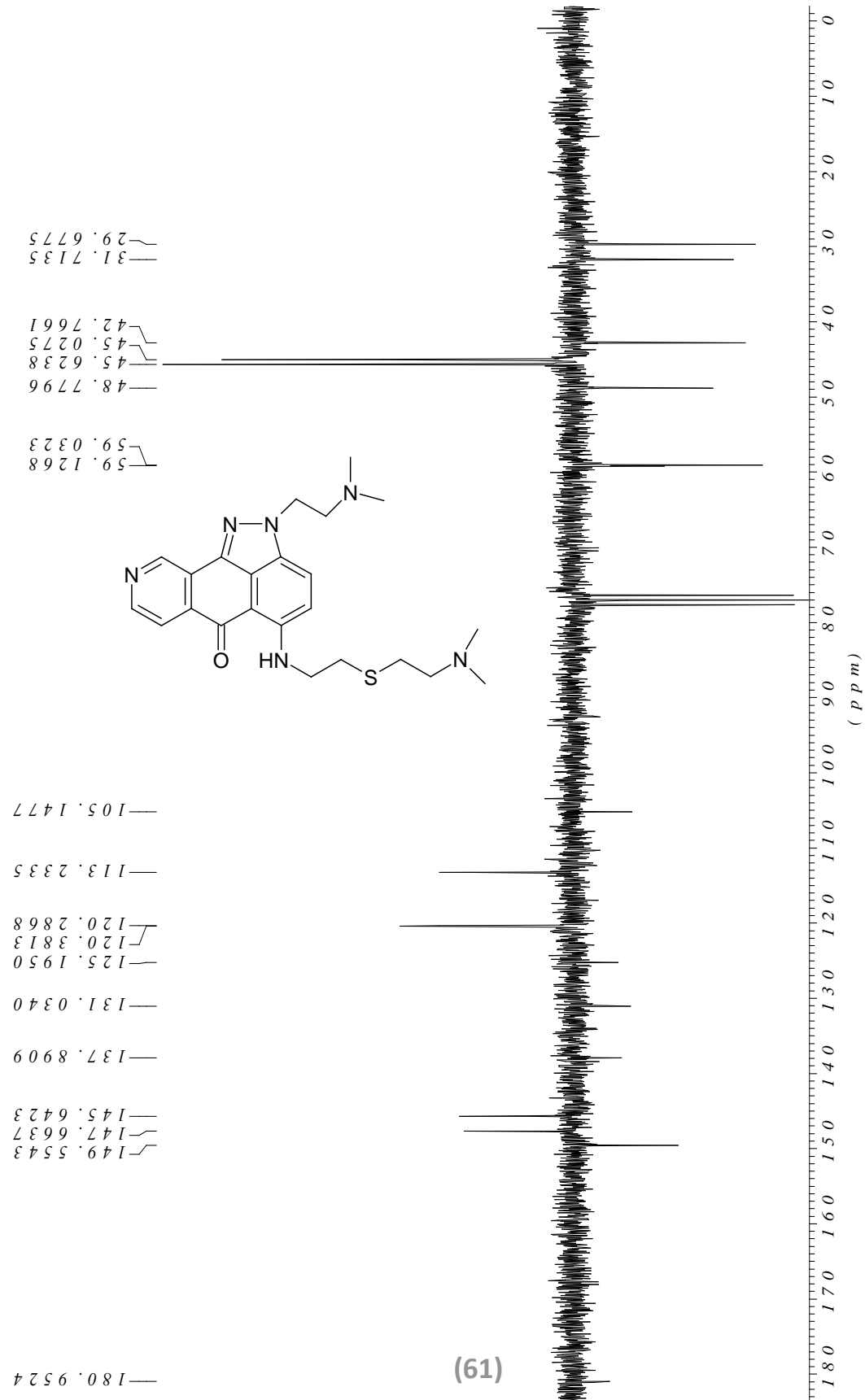
Egy
(60)

2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(2-(2-(dimethylamino)ethylthio)ethylamino)-7-methylindazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-one

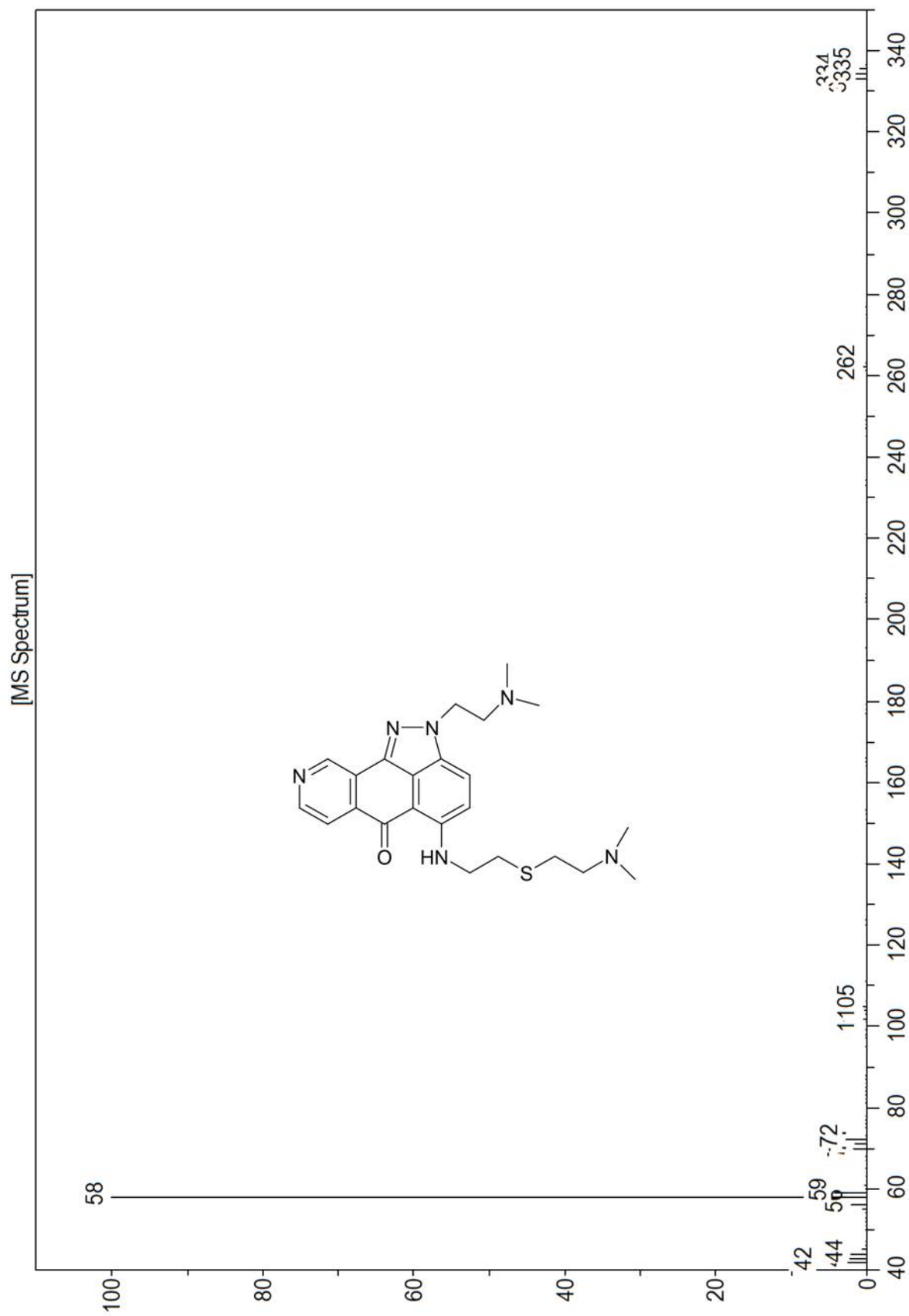


(19)

2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(2-(2-(dimethylamino)ethylthio)ethylamino)-7-methylindazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

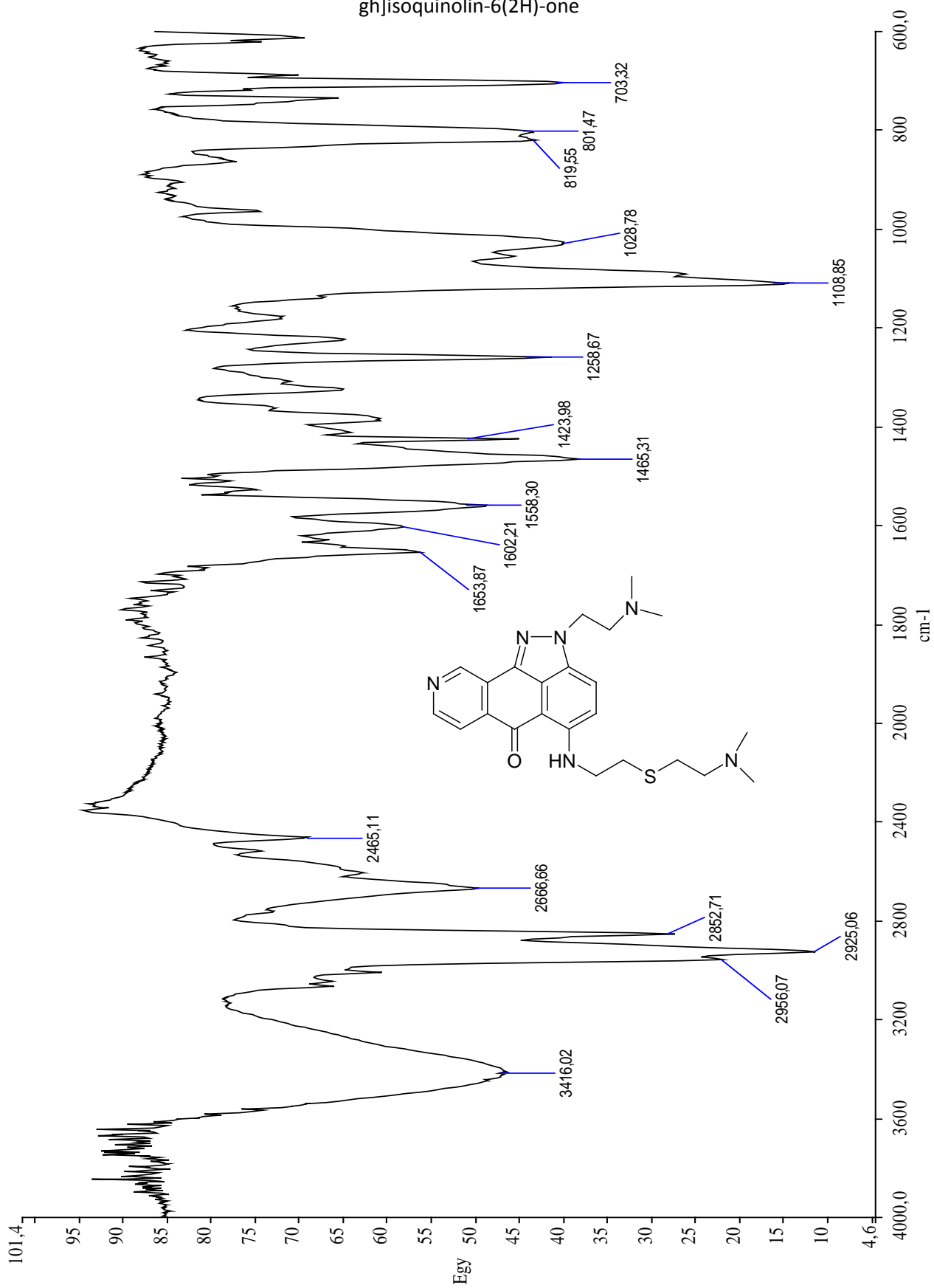


2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(2-(2-(dimethylamino)ethylthio)ethylamino)-7-methylindazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-one

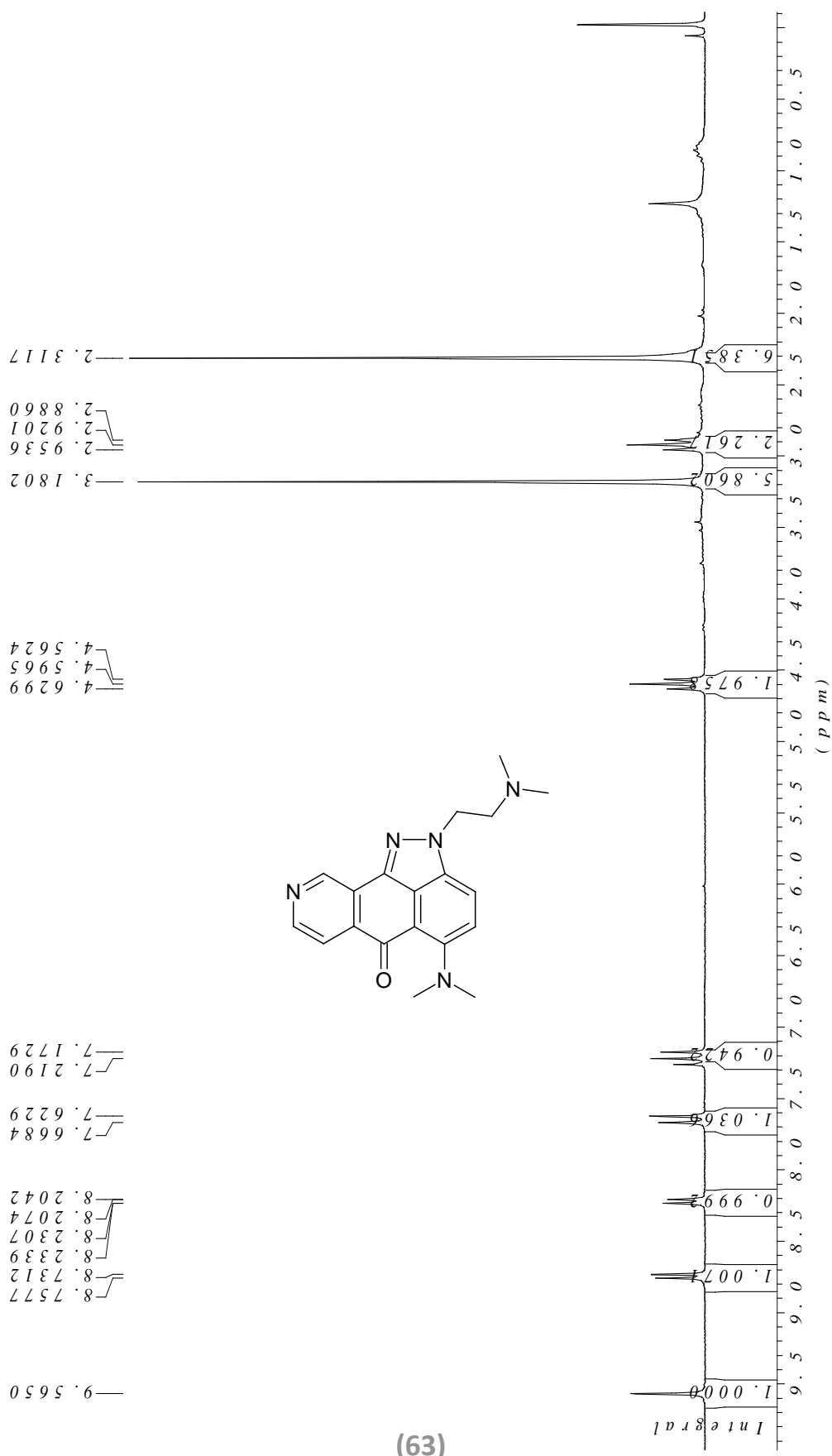


(61)

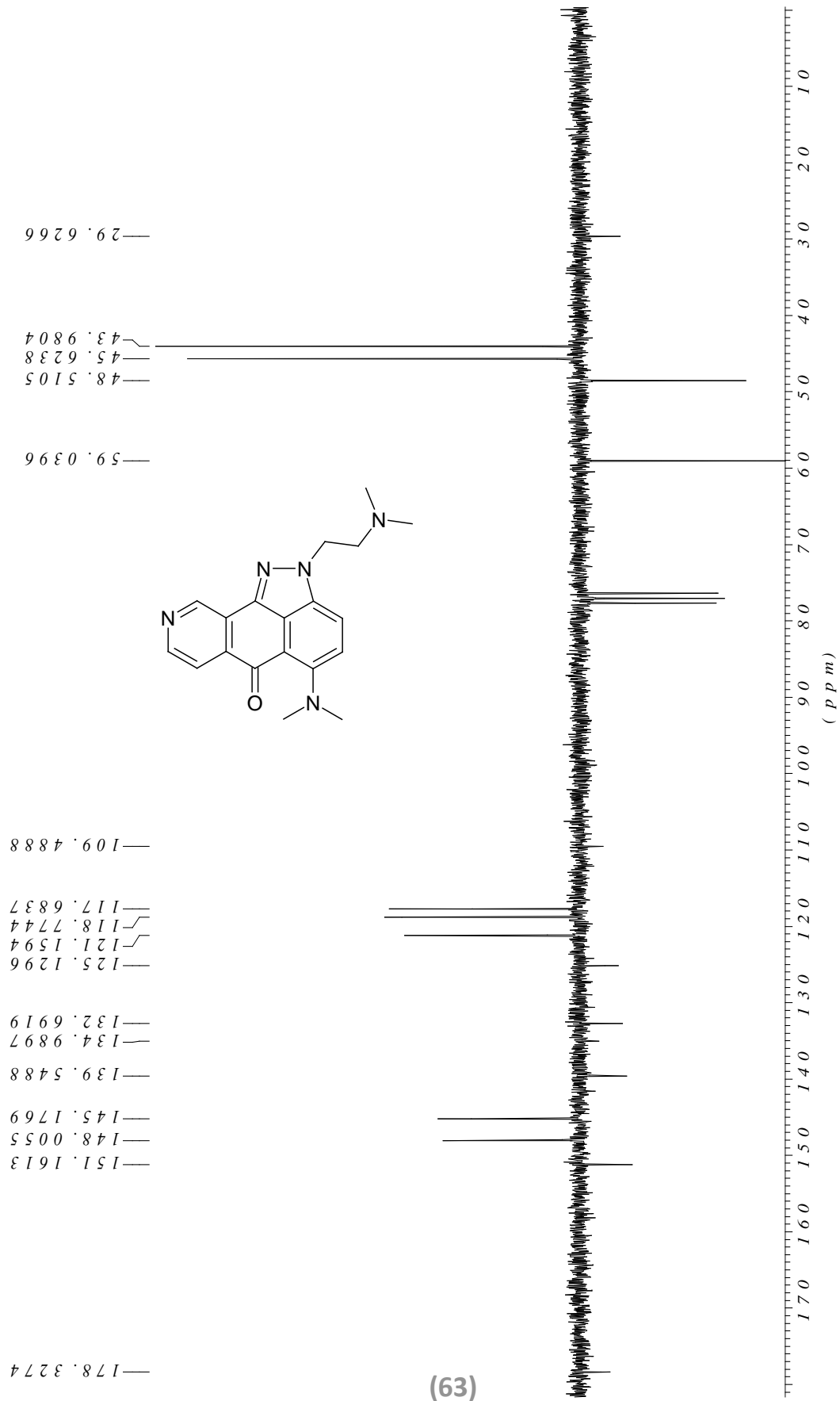
2-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(2-(2-(dimethylamino)ethylthio)ethylamino)-7-methylindazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-one



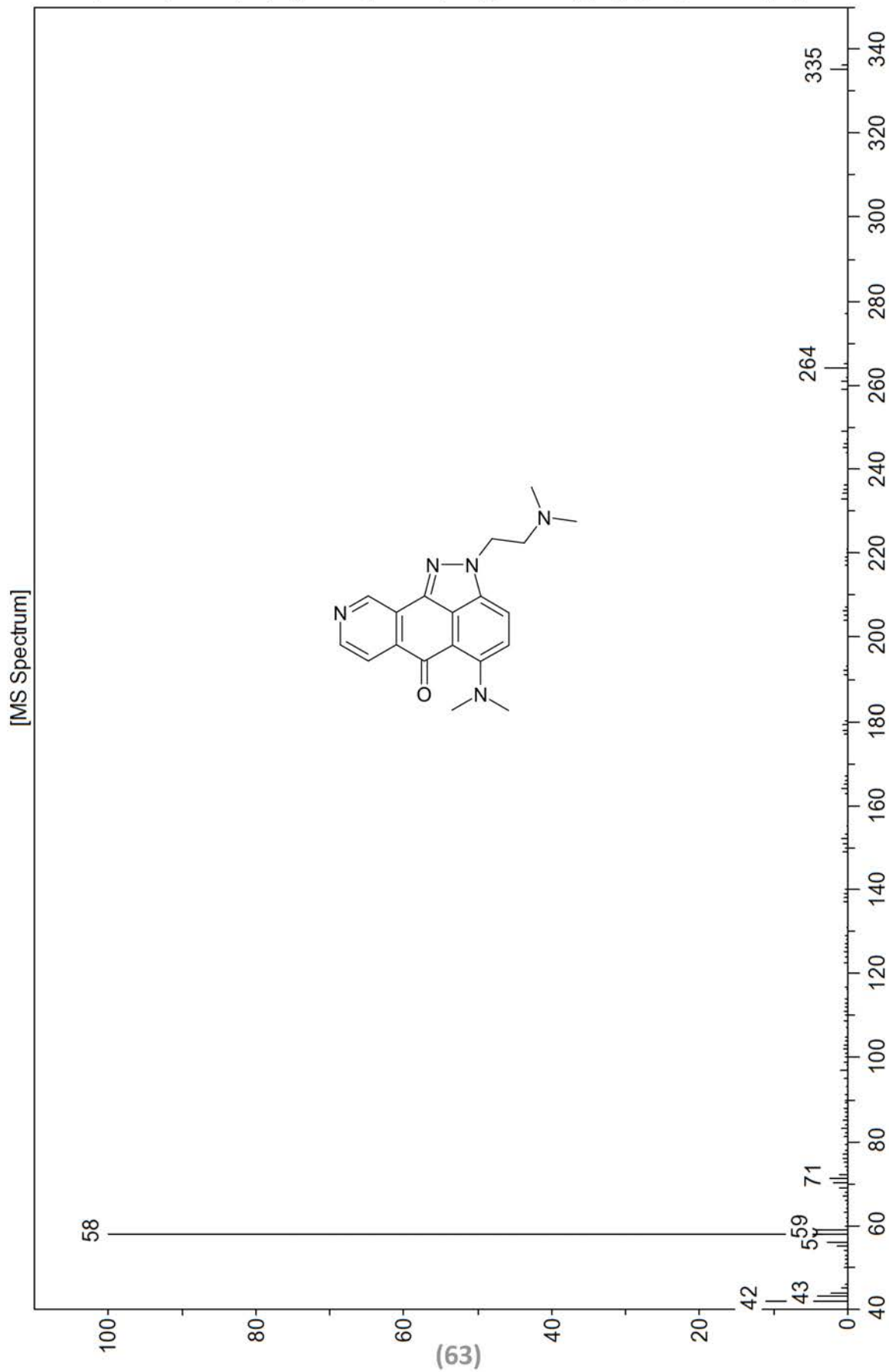
5-(dimethylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one

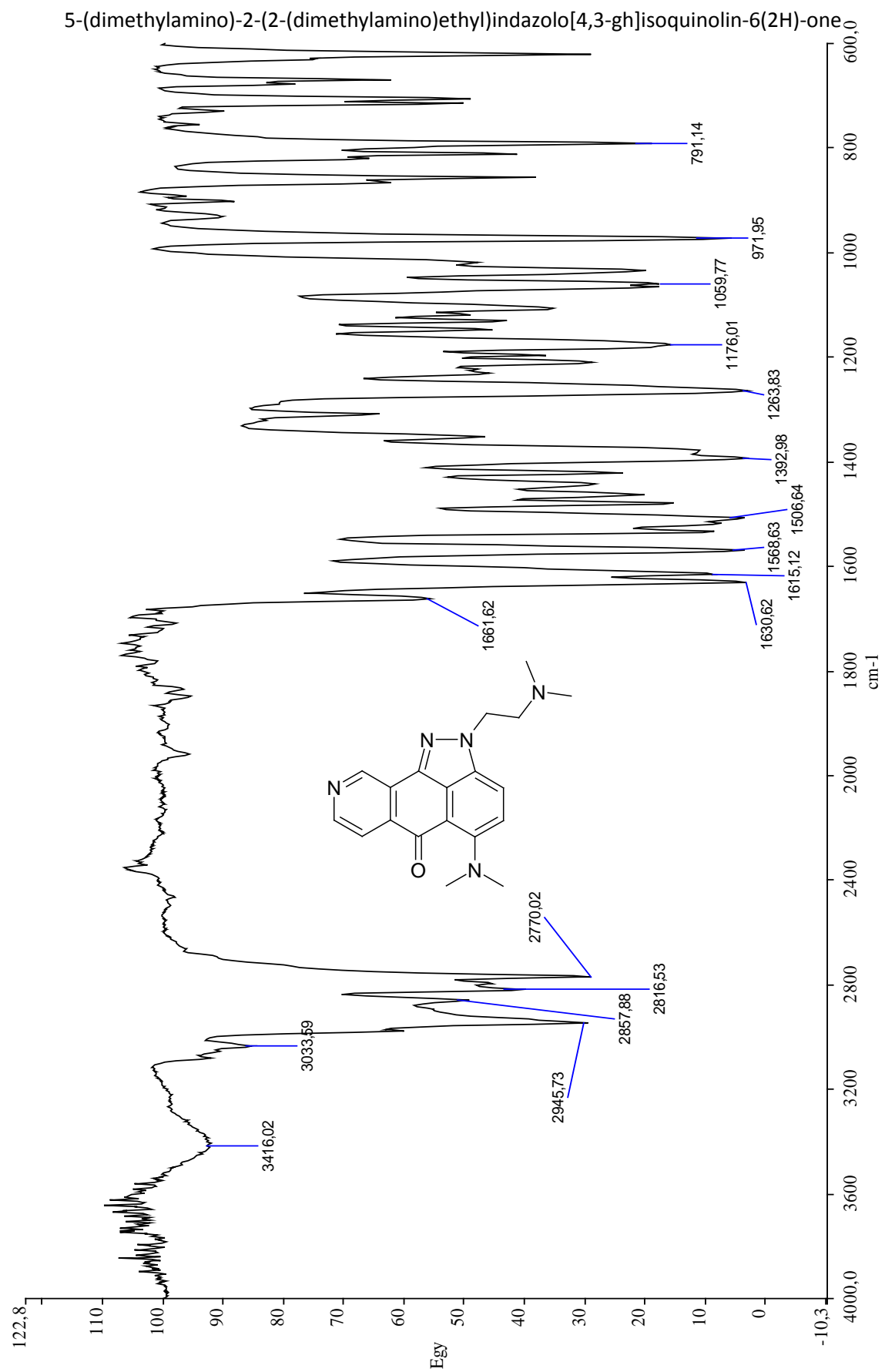


5-(dimethylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-one



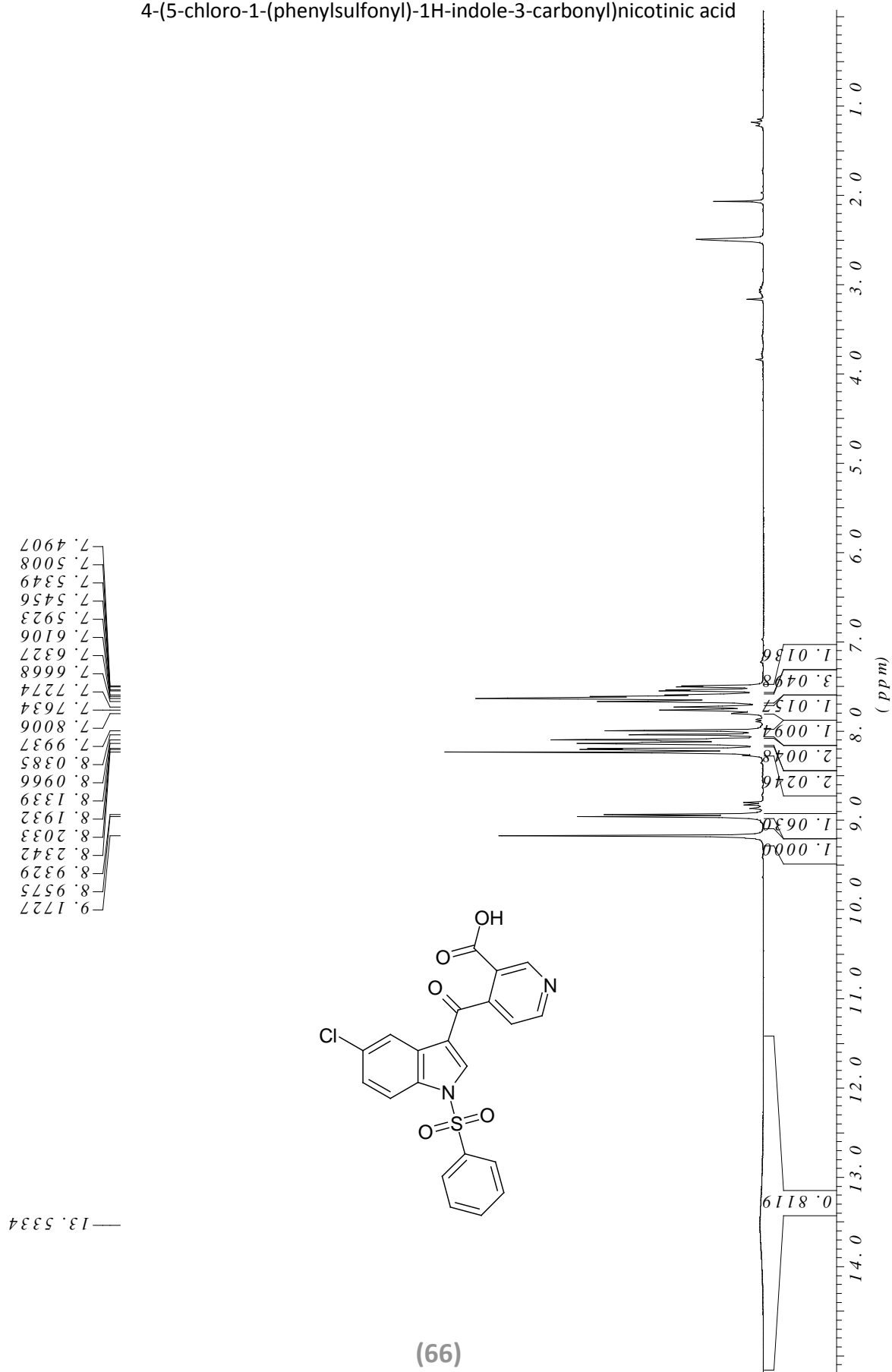
5-(dimethylamino)-2-(2-(dimethylamino)ethyl)indazolo[4,3-g]isoquinolin-6(2H)-one



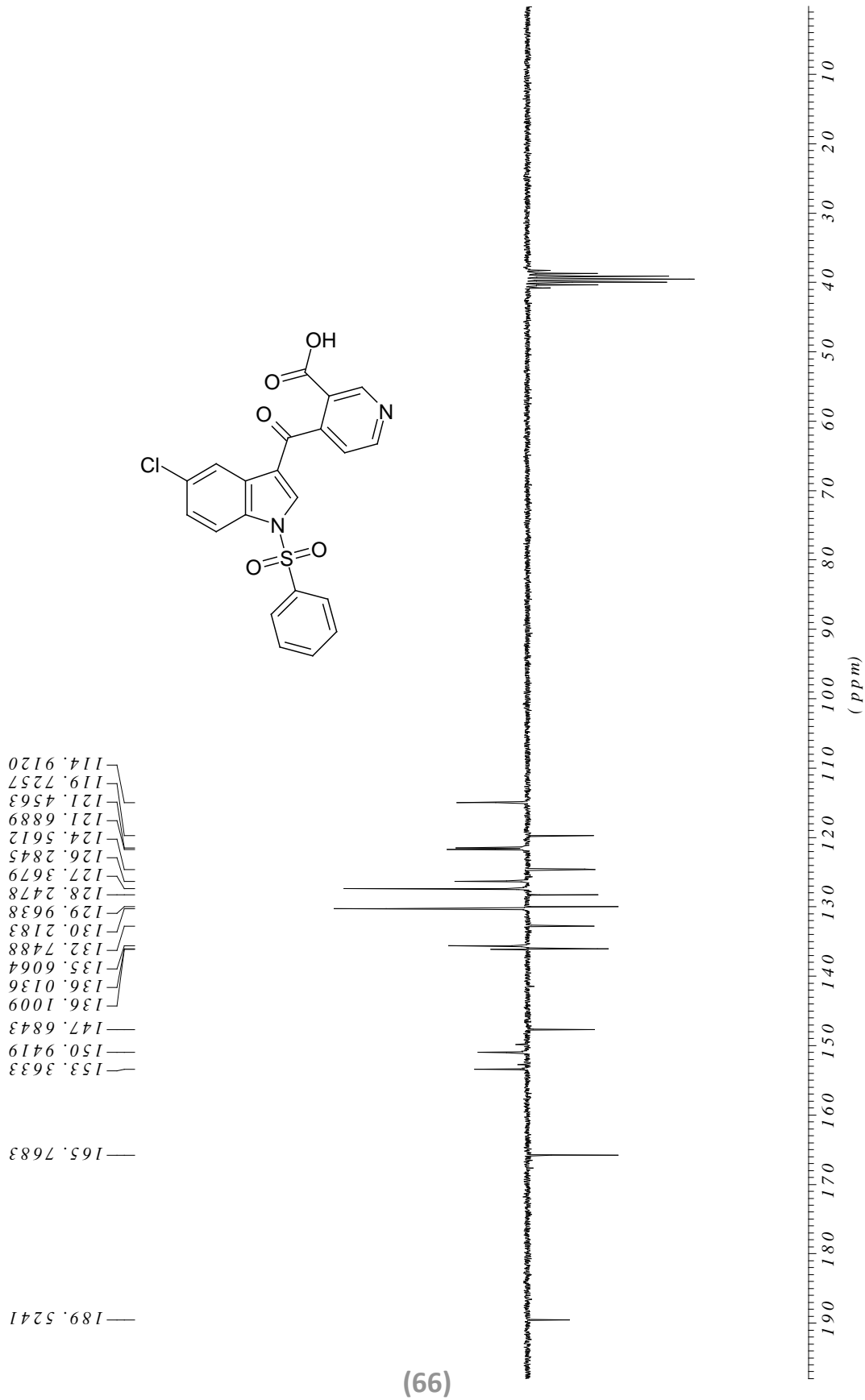


(63)

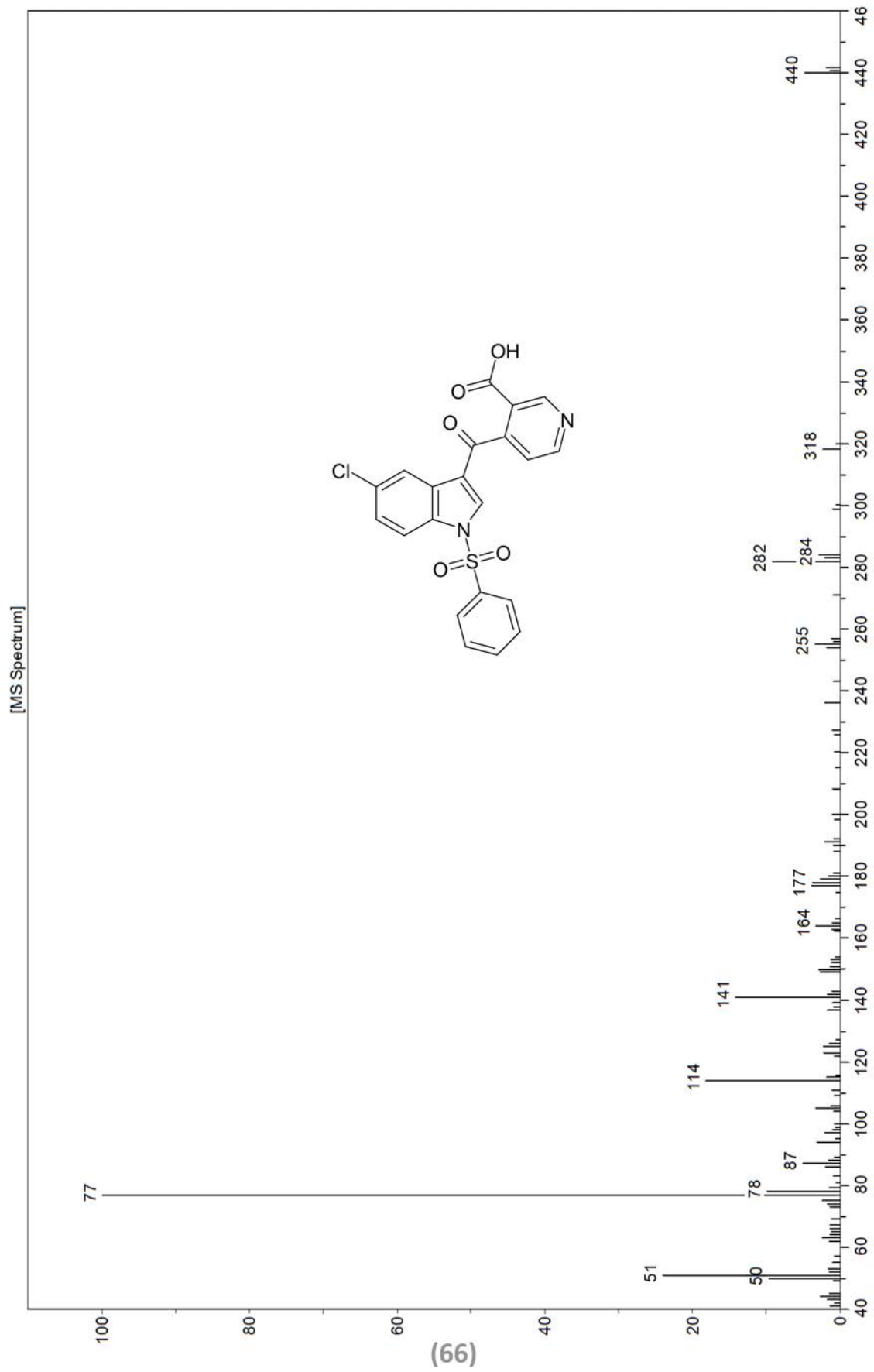
4-(5-chloro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinic acid

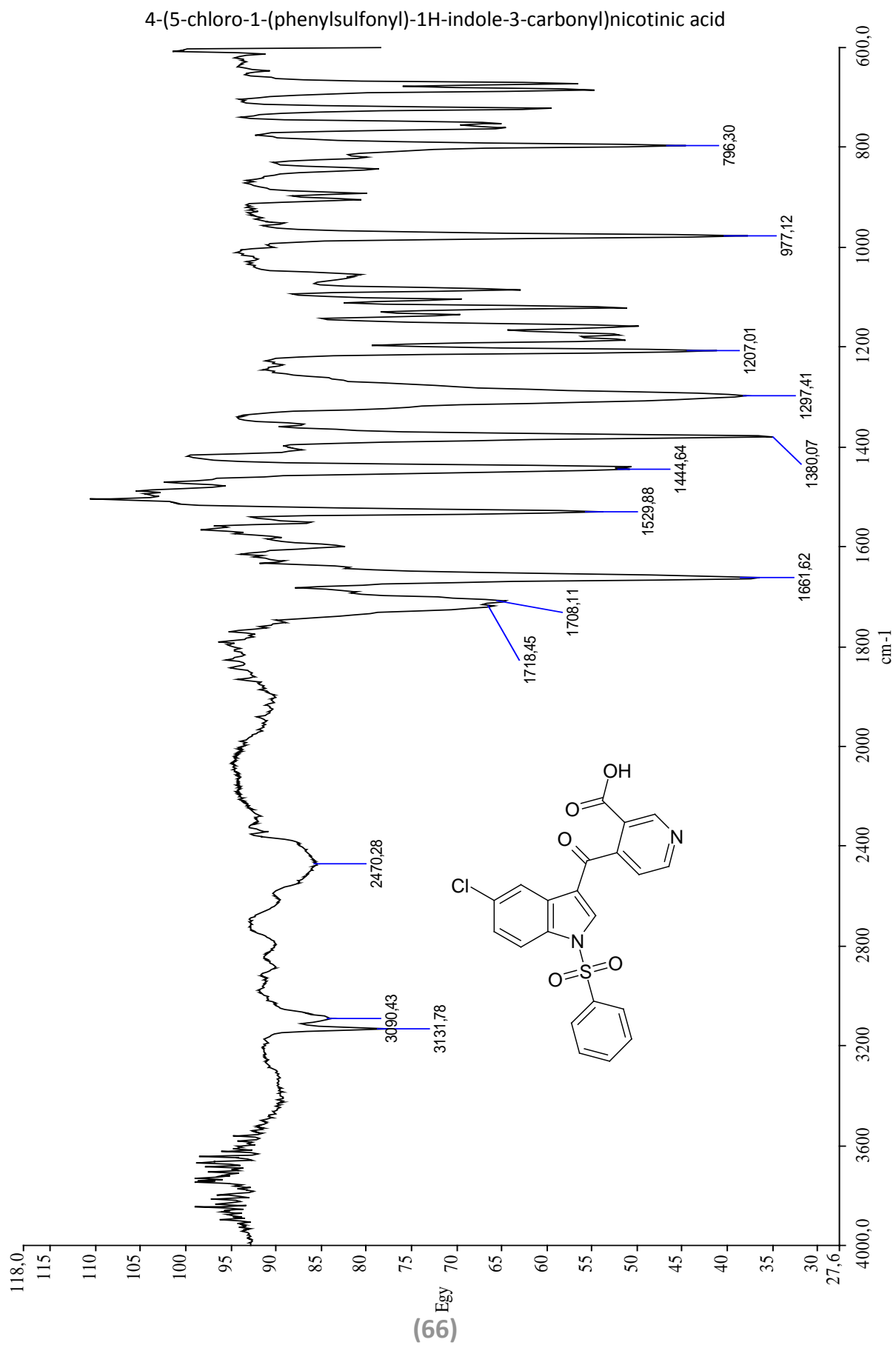


4-(5-chloro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinic acid

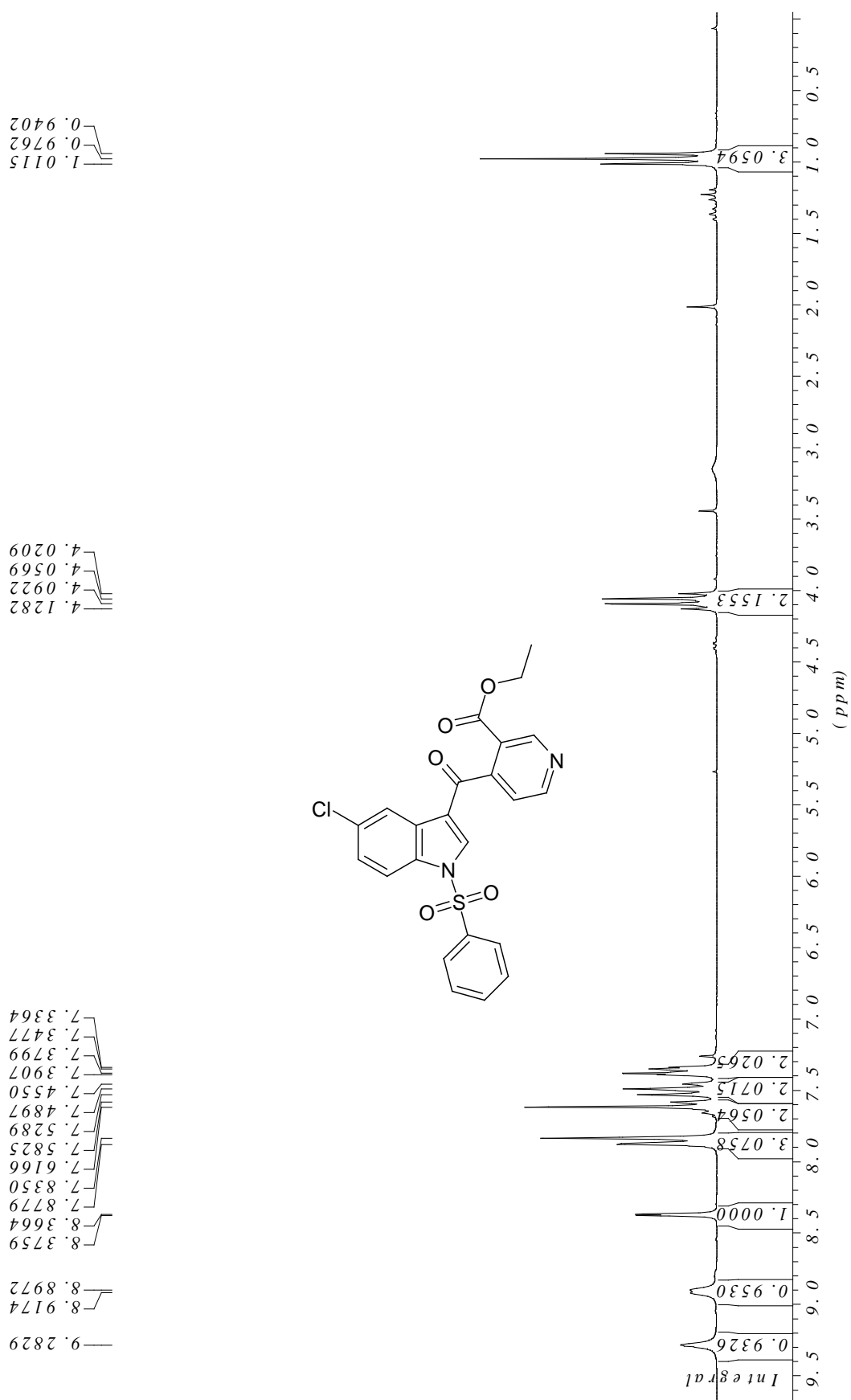


4-(5-chloro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinic acid



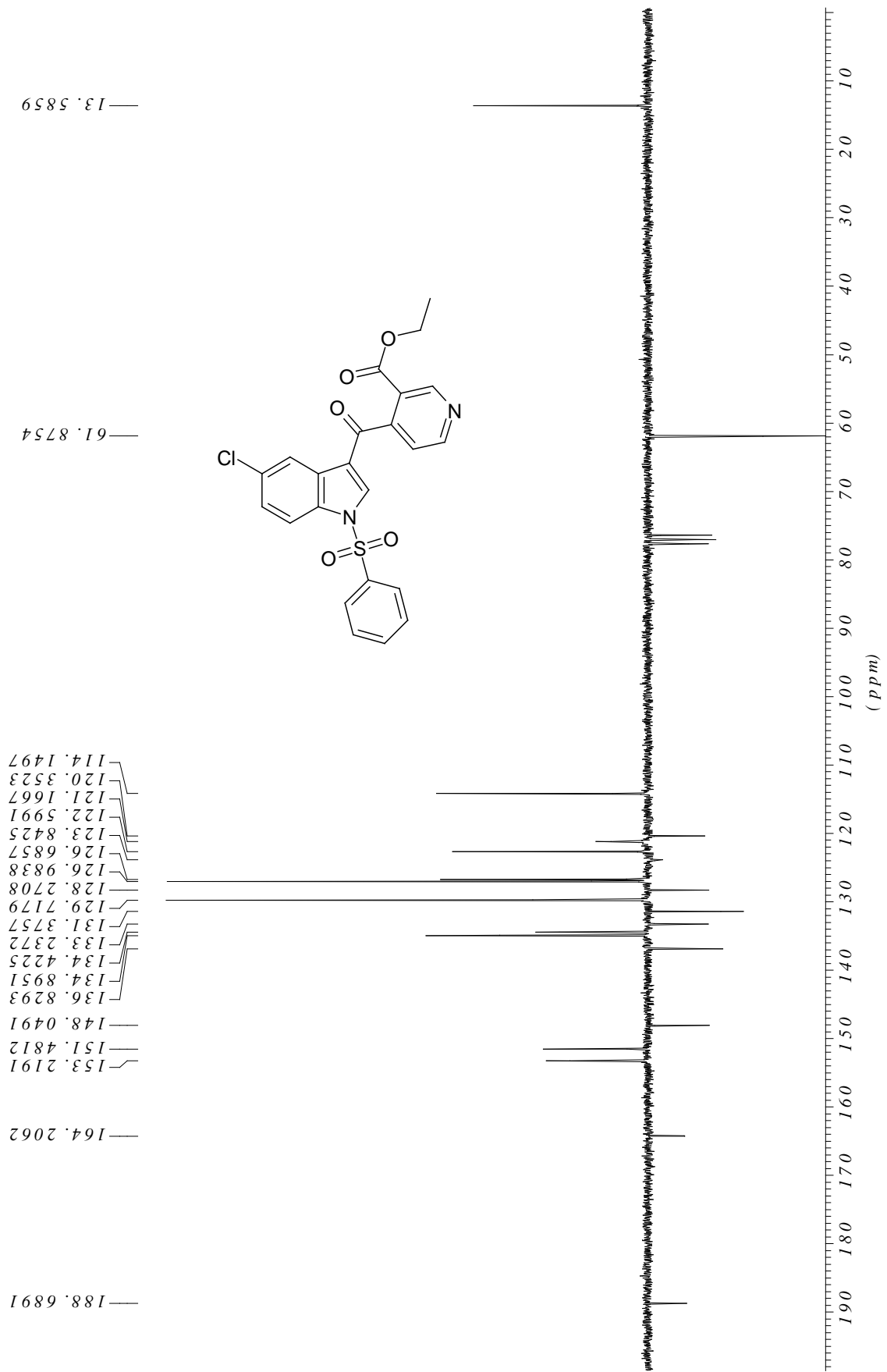


Ethyl 4-(5-chloro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinate



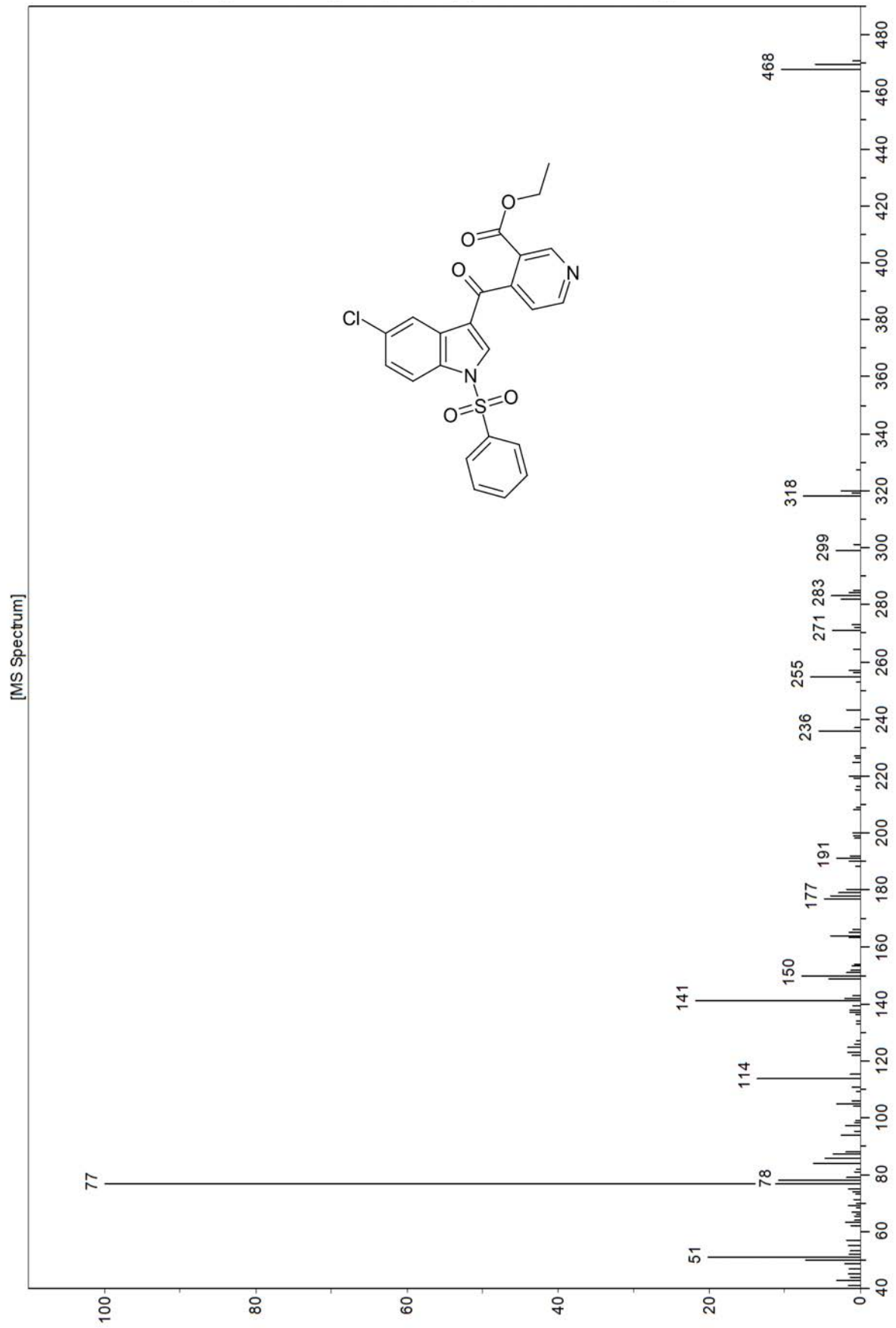
(67)

Ethyl 4-(5-chloro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinate

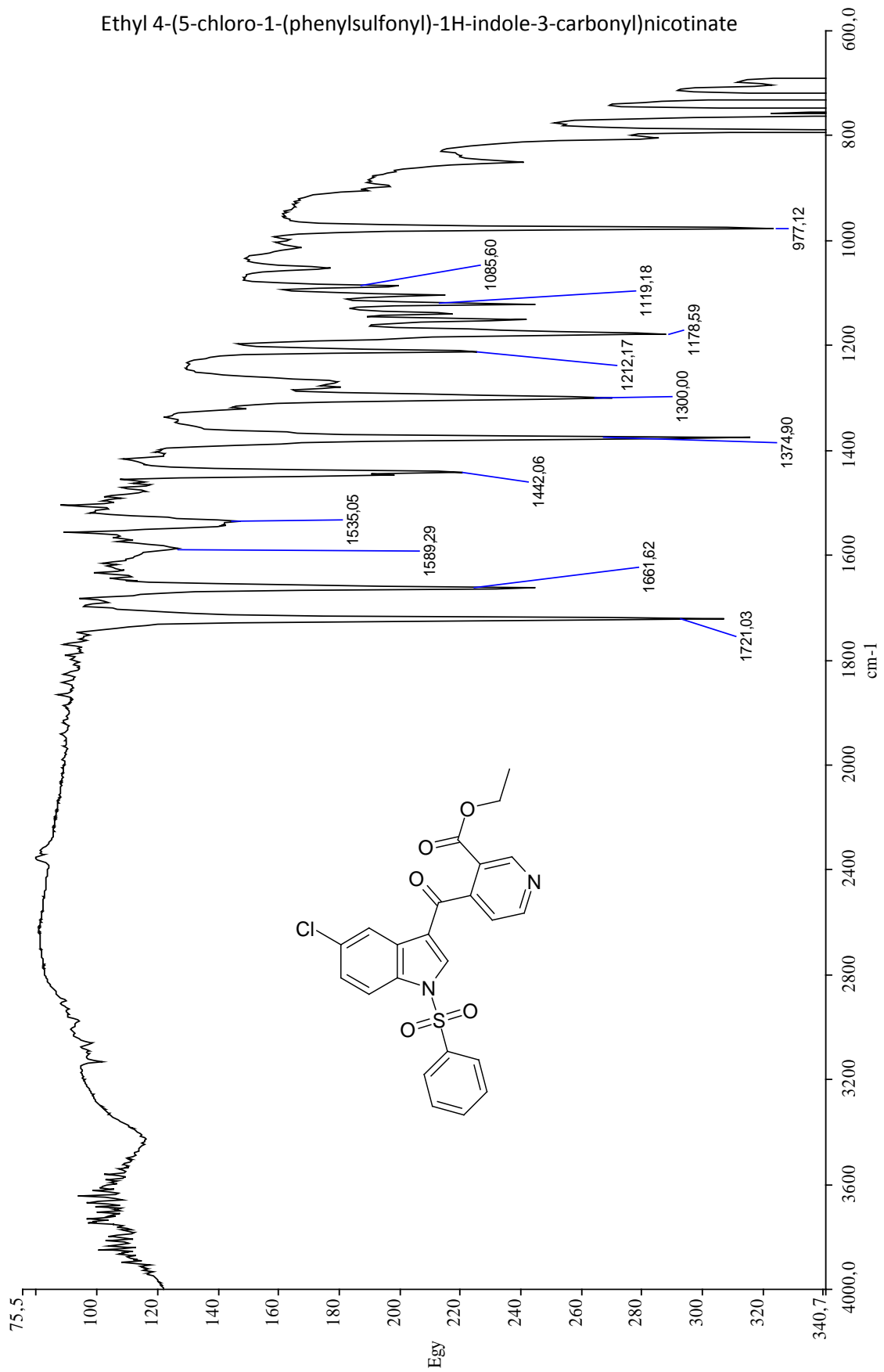


(67)

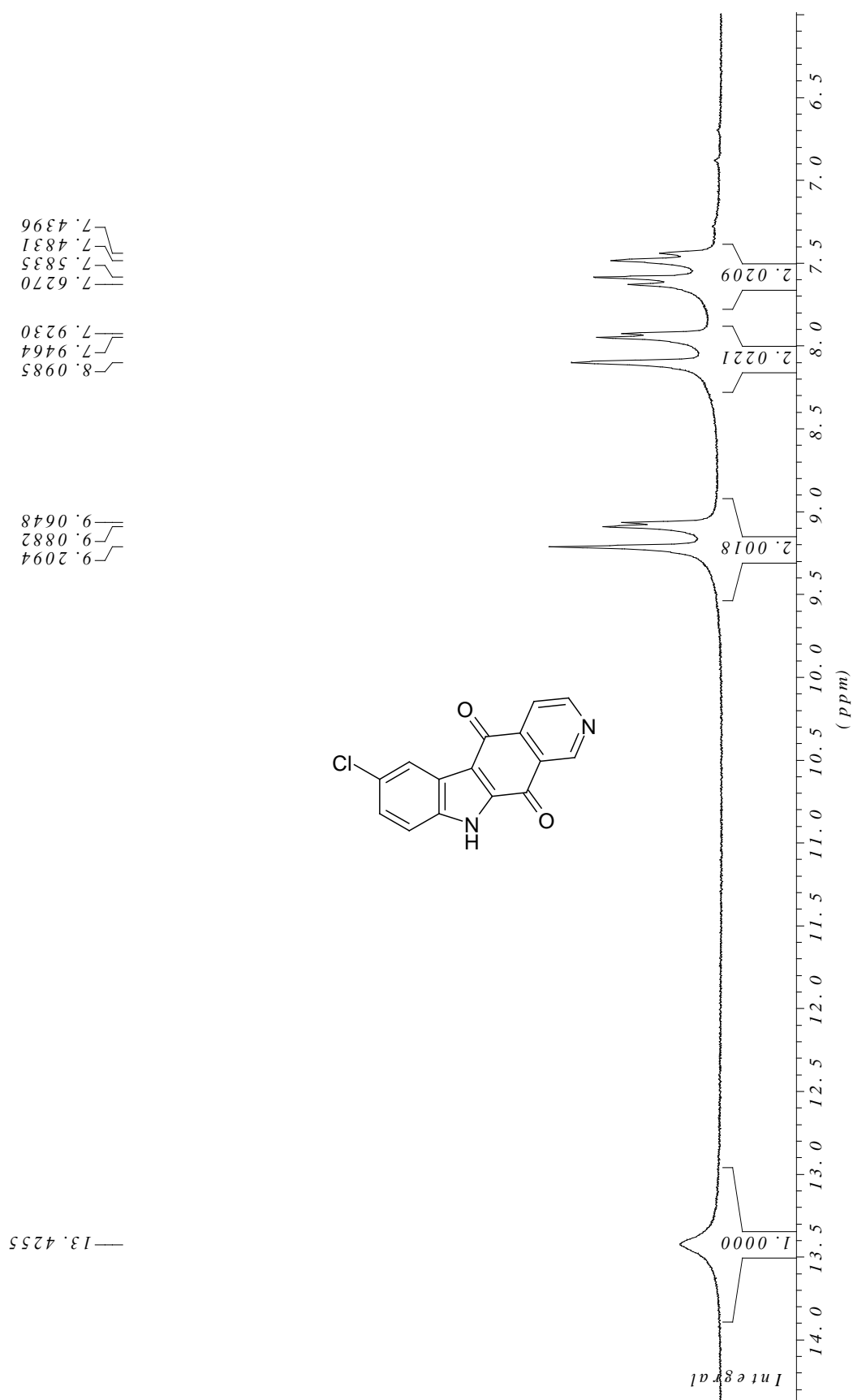
Ethyl 4-(5-chloro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinate



(67)

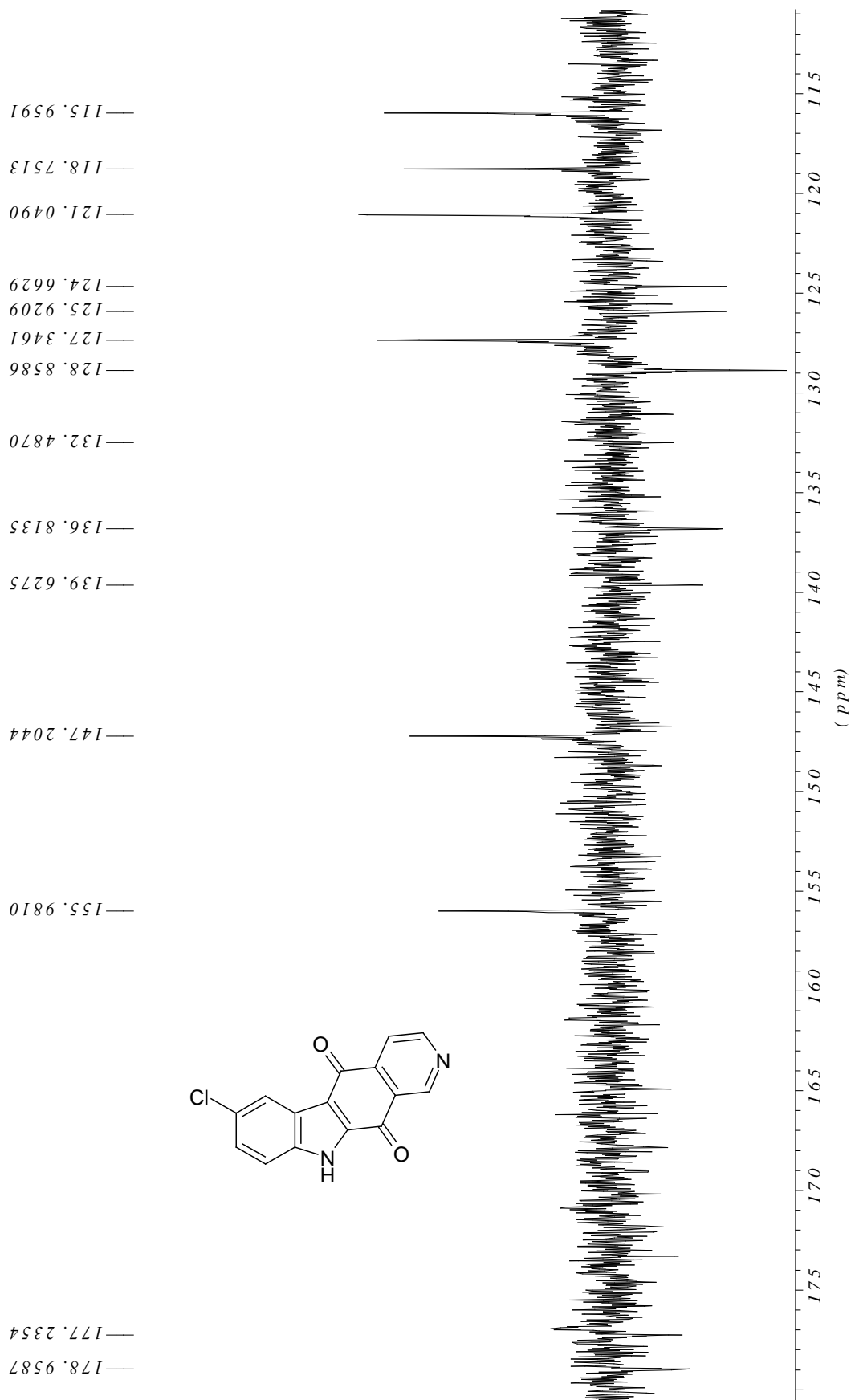


7-chloro-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione



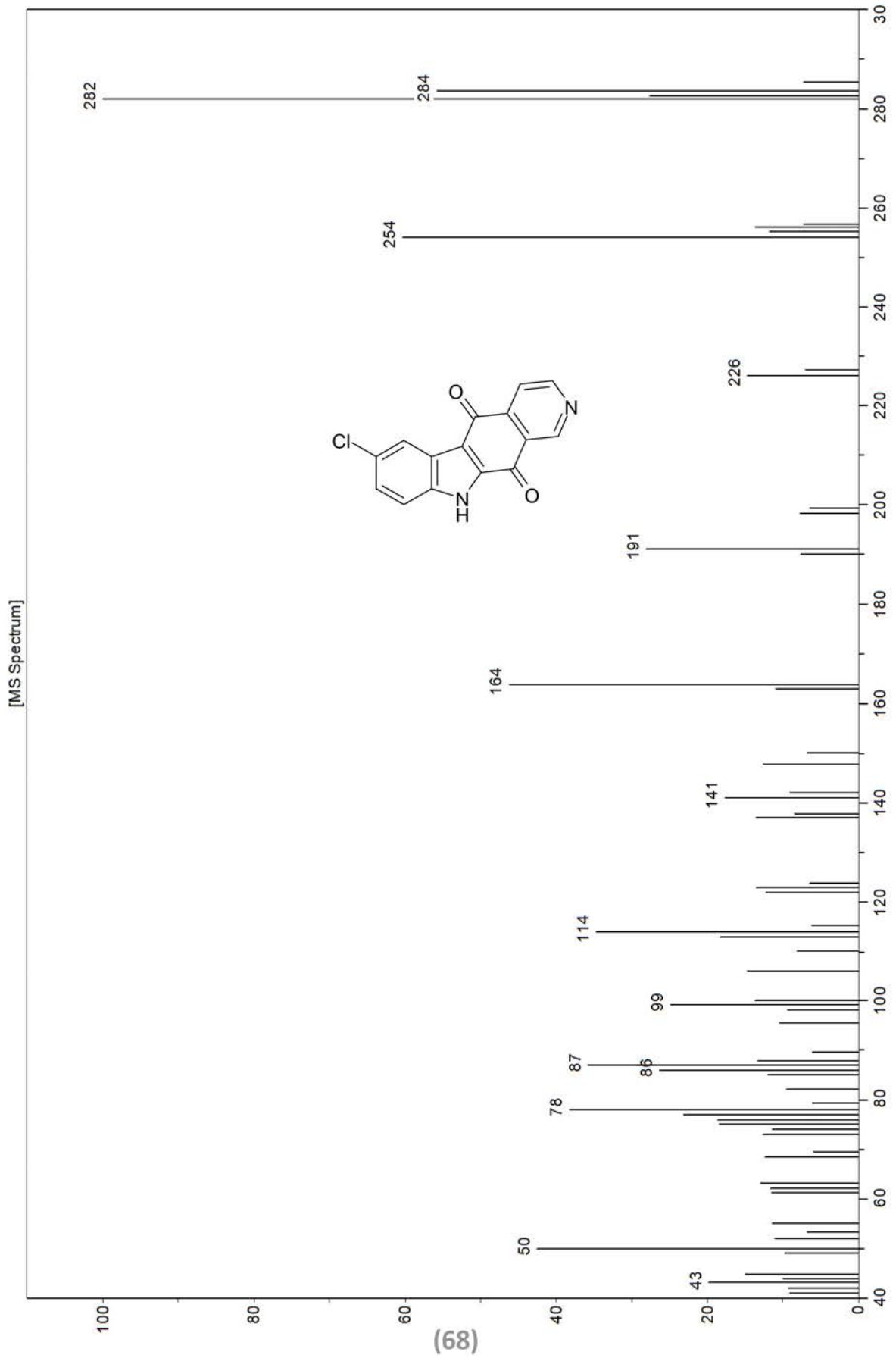
(68)

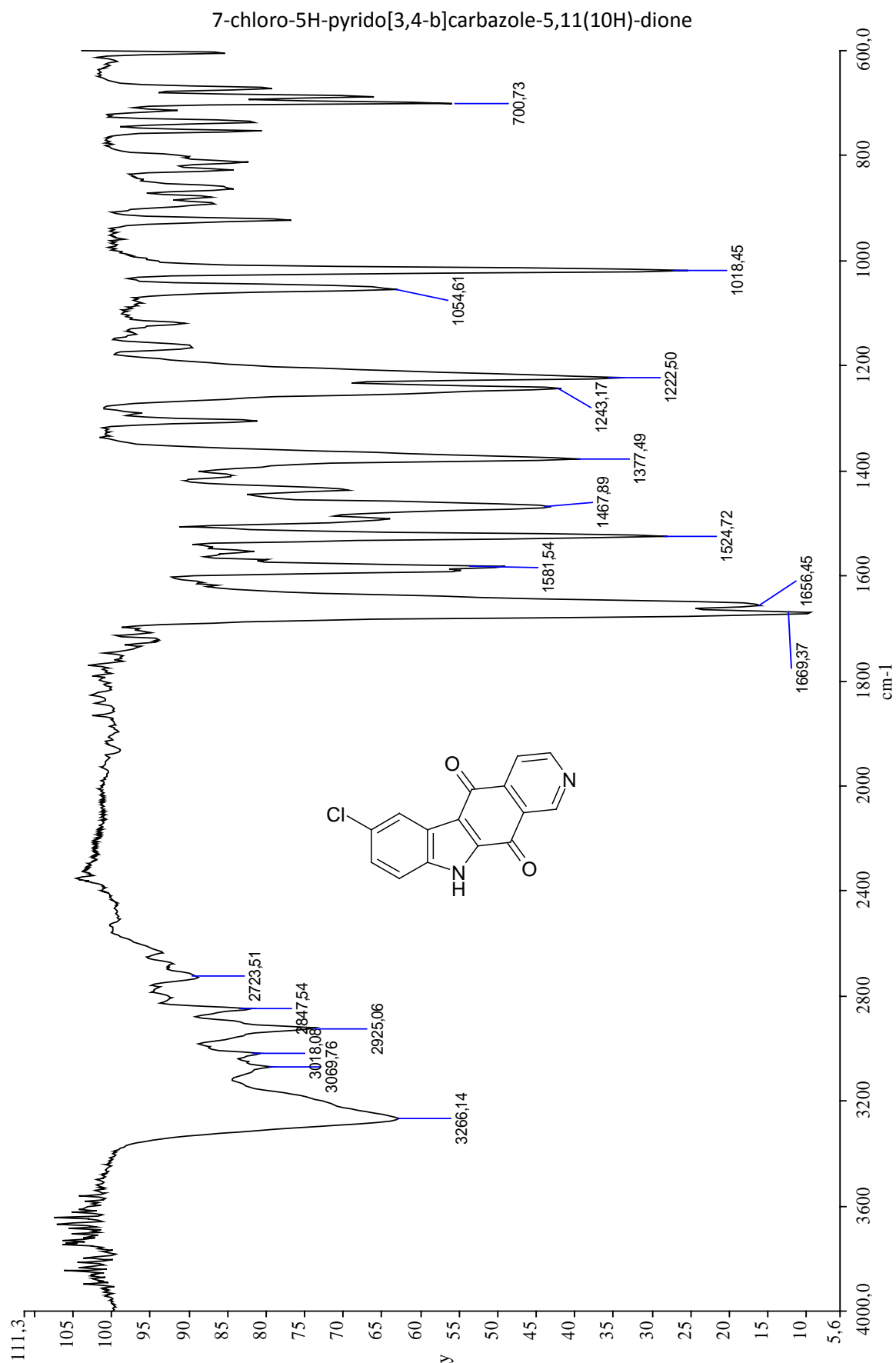
7-chloro-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione



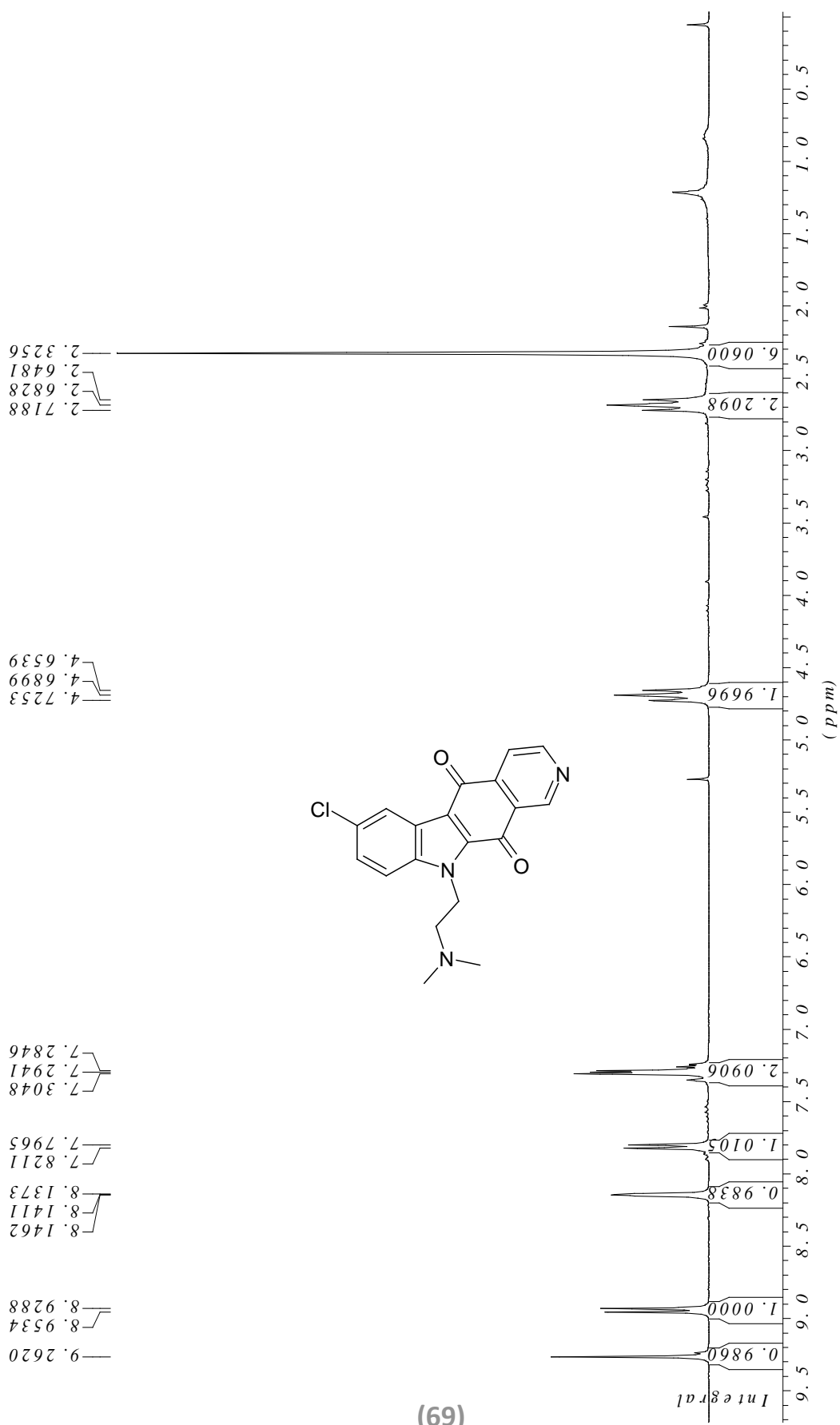
(89)

7-chloro-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione

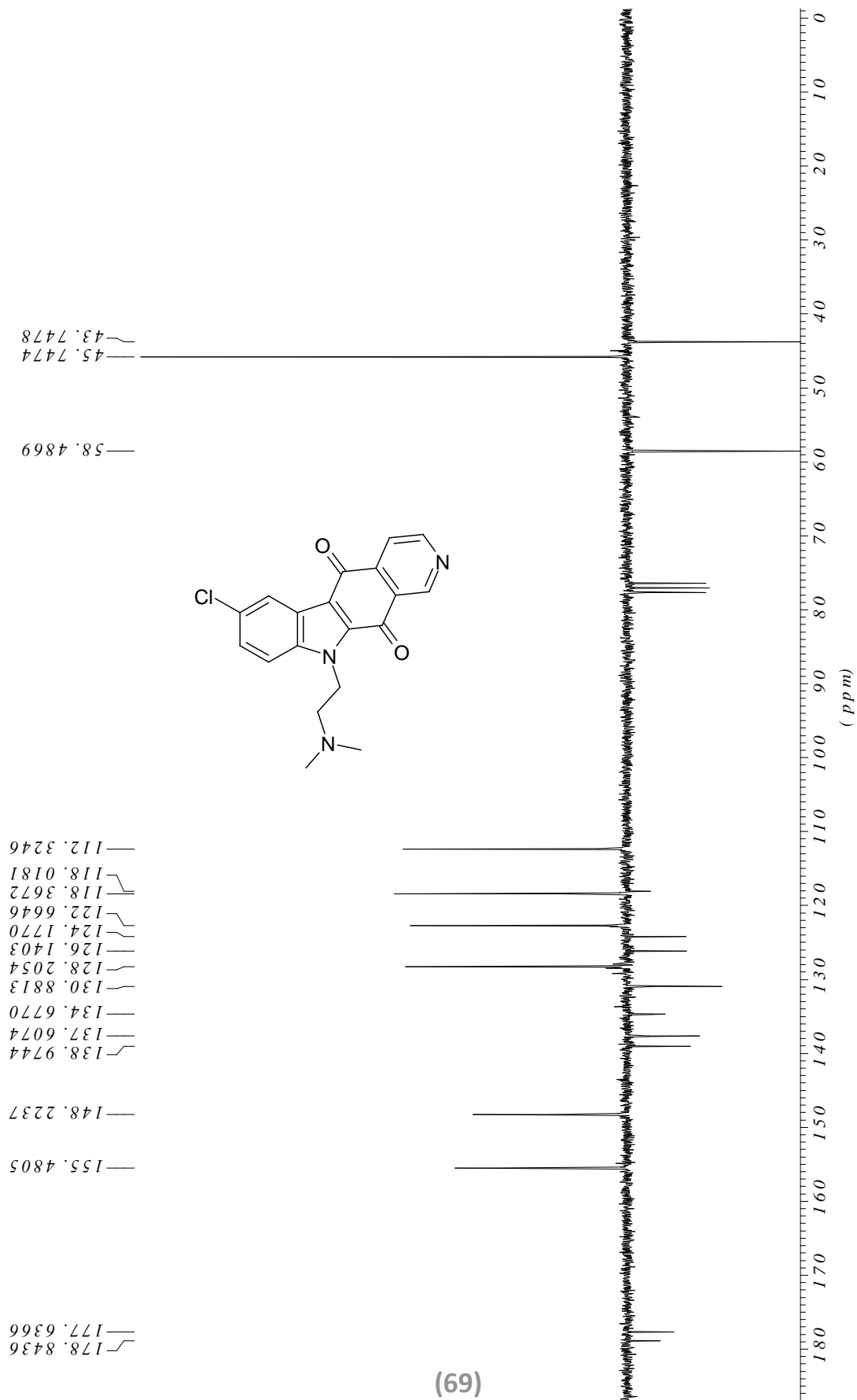


Egy
(68)

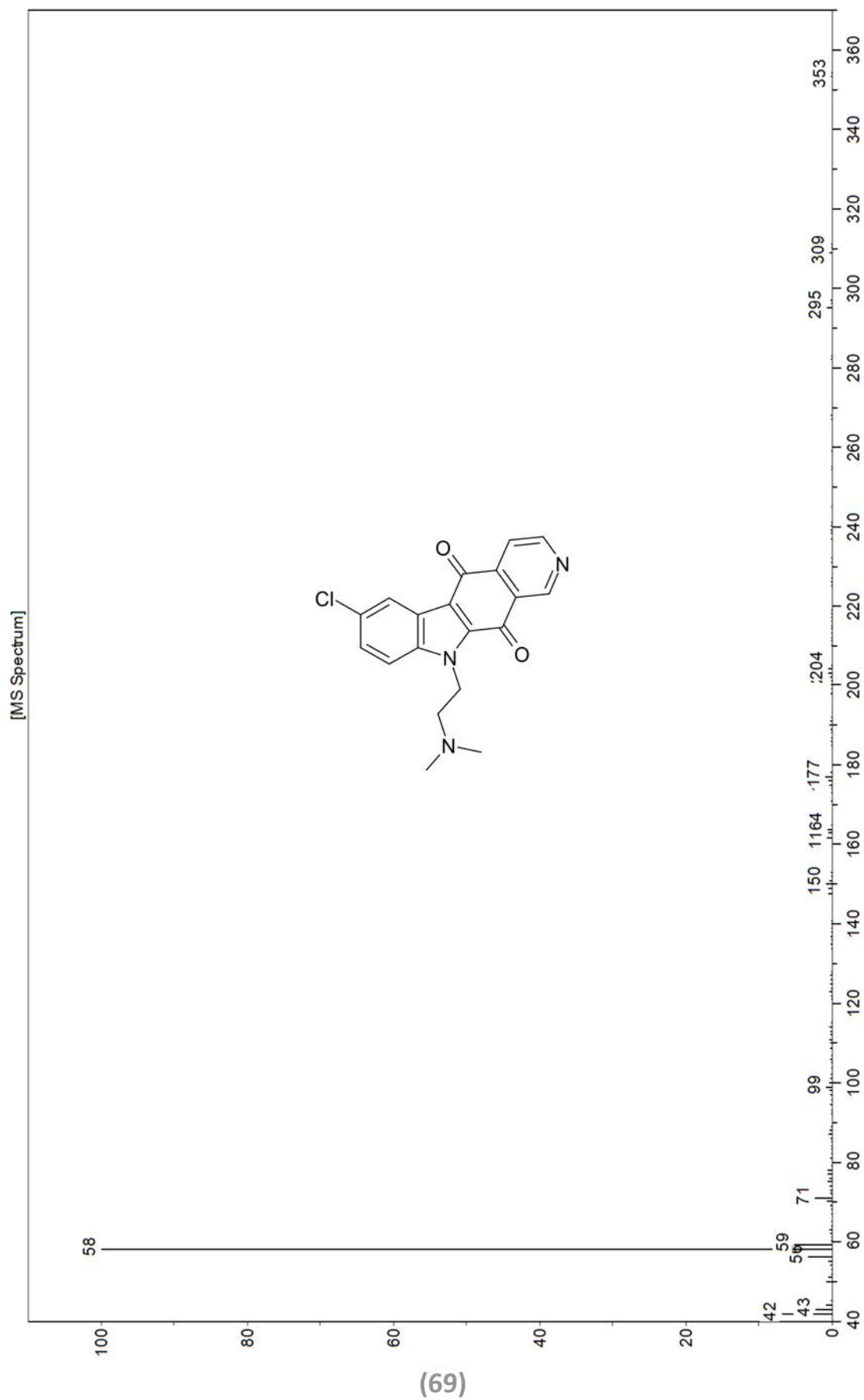
7-chloro-10-(2-(dimethylamino)ethyl)-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione

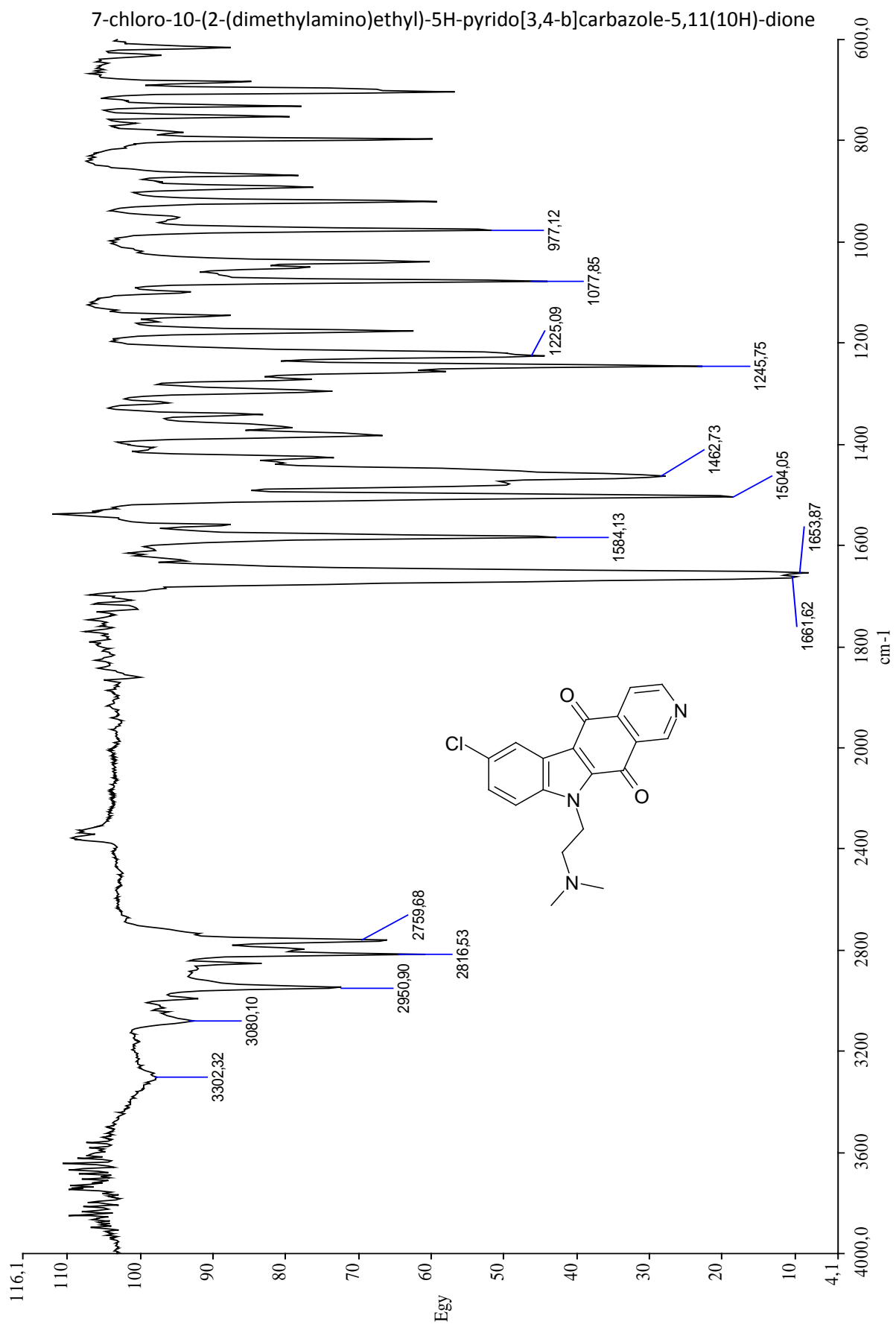


7-chloro-10-(2-(dimethylamino)ethyl)-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione



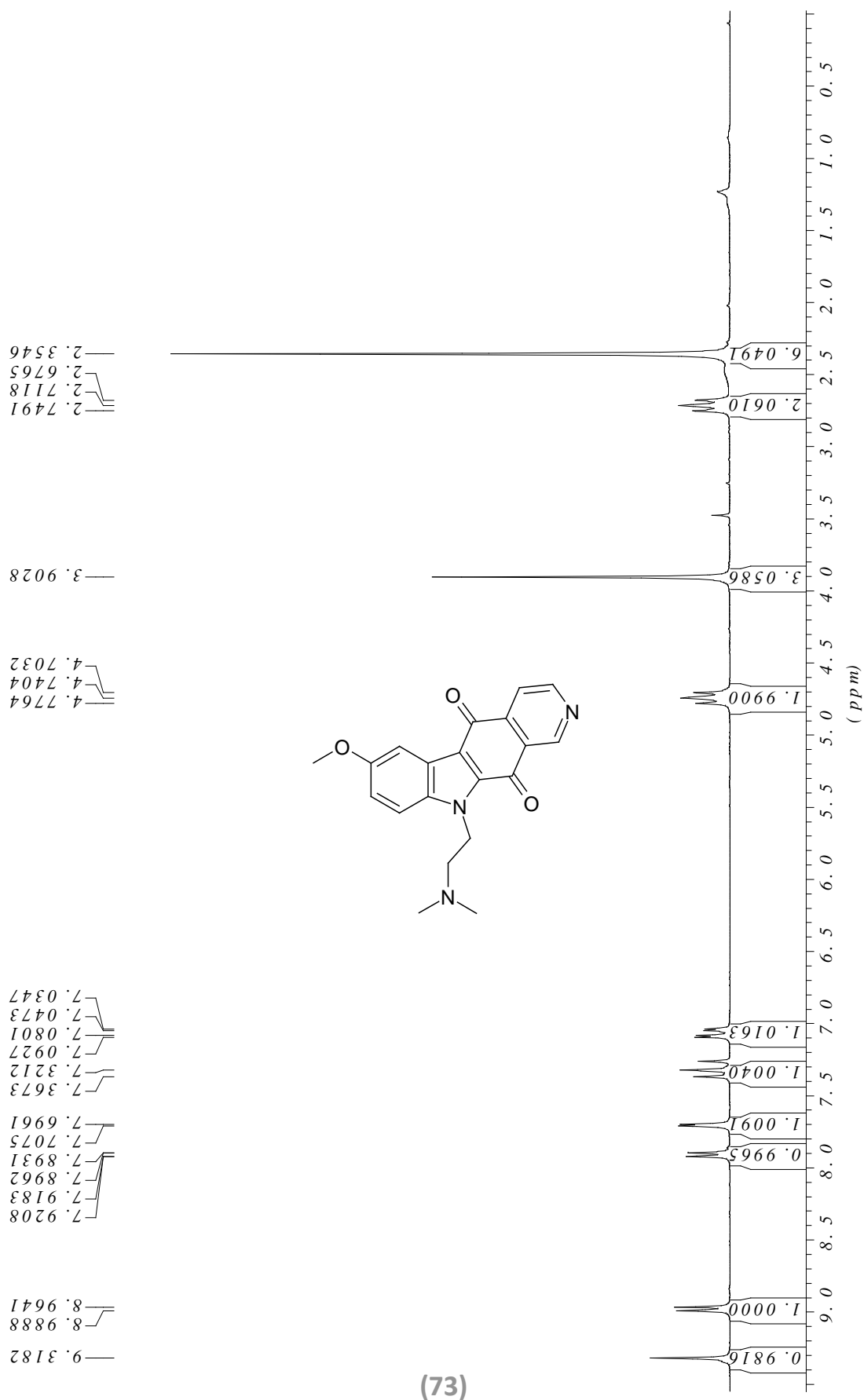
7-chloro-10-(2-(dimethylamino)ethyl)-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione





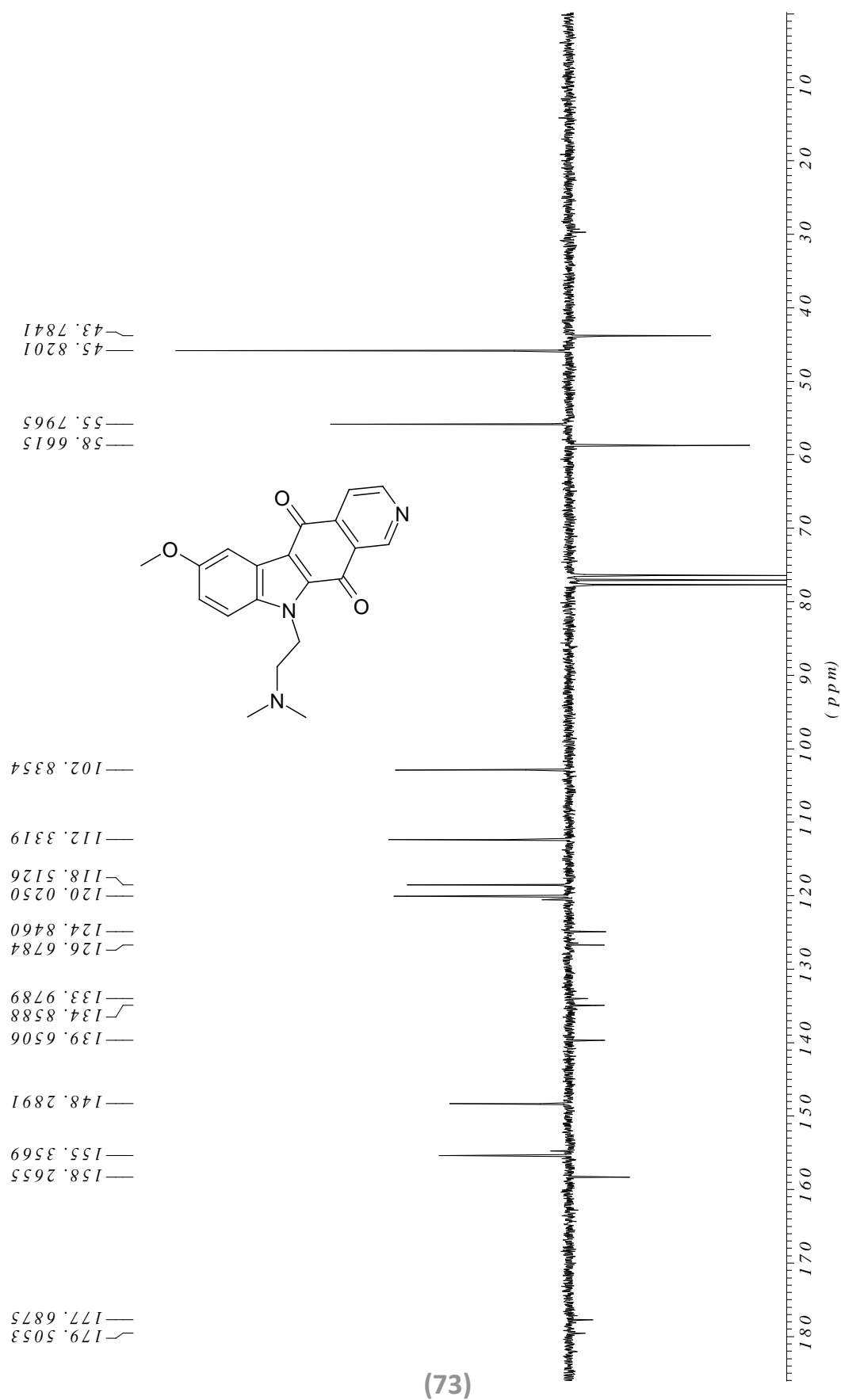
(69)

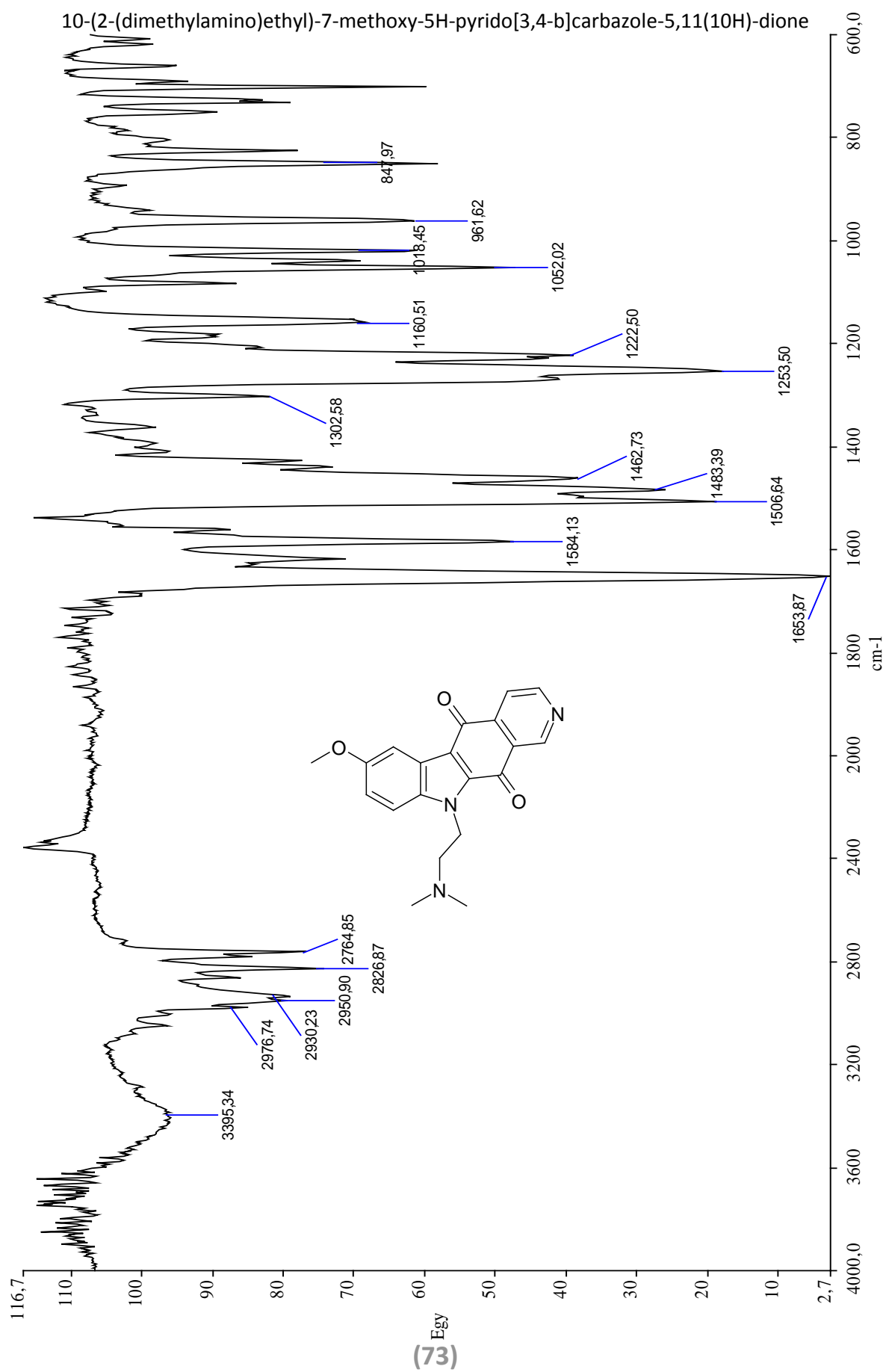
10-(2-(dimethylamino)ethyl)-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione



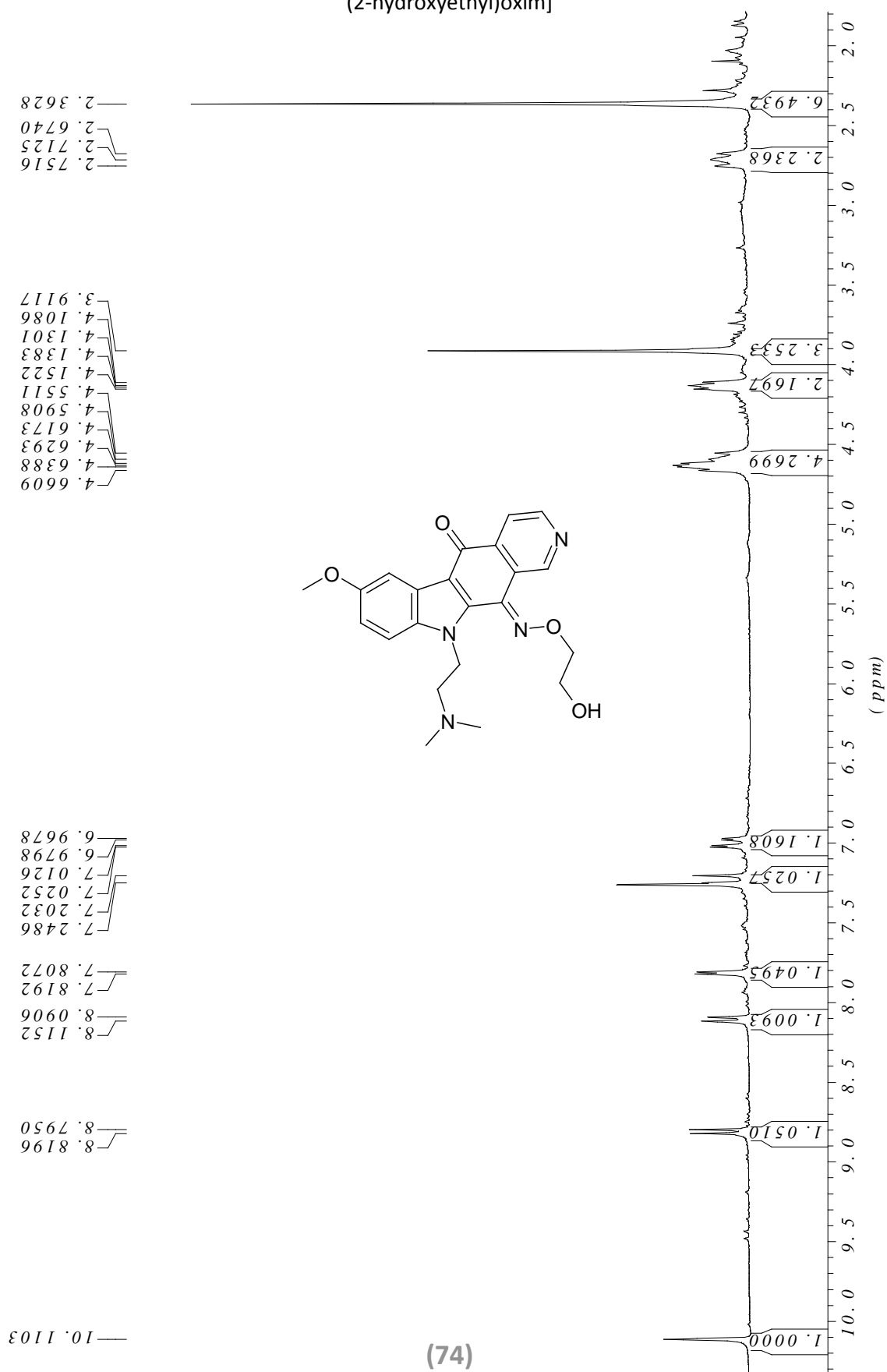
(73)

10-(2-(dimethylamino)ethyl)-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione



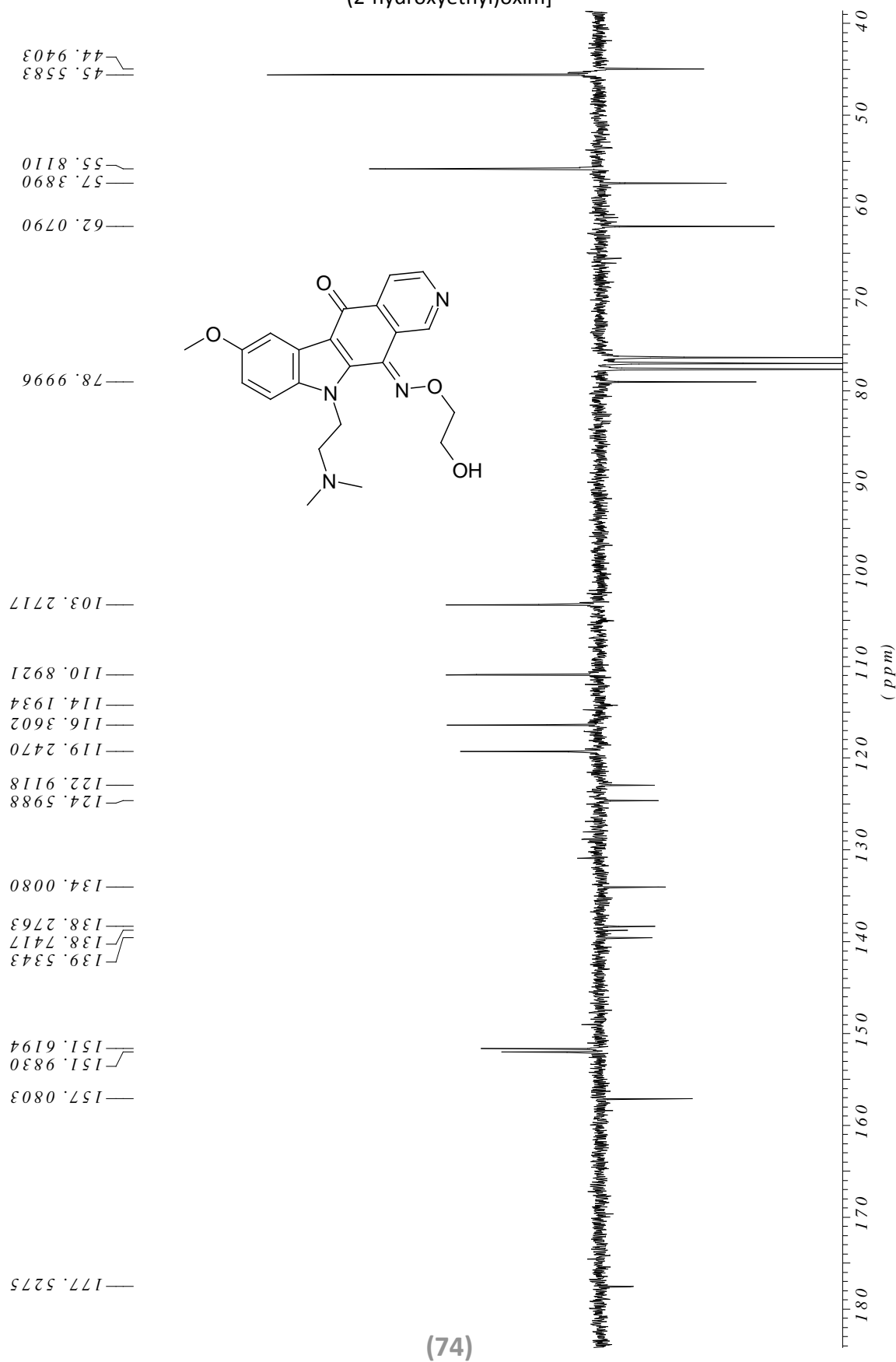


(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b] carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

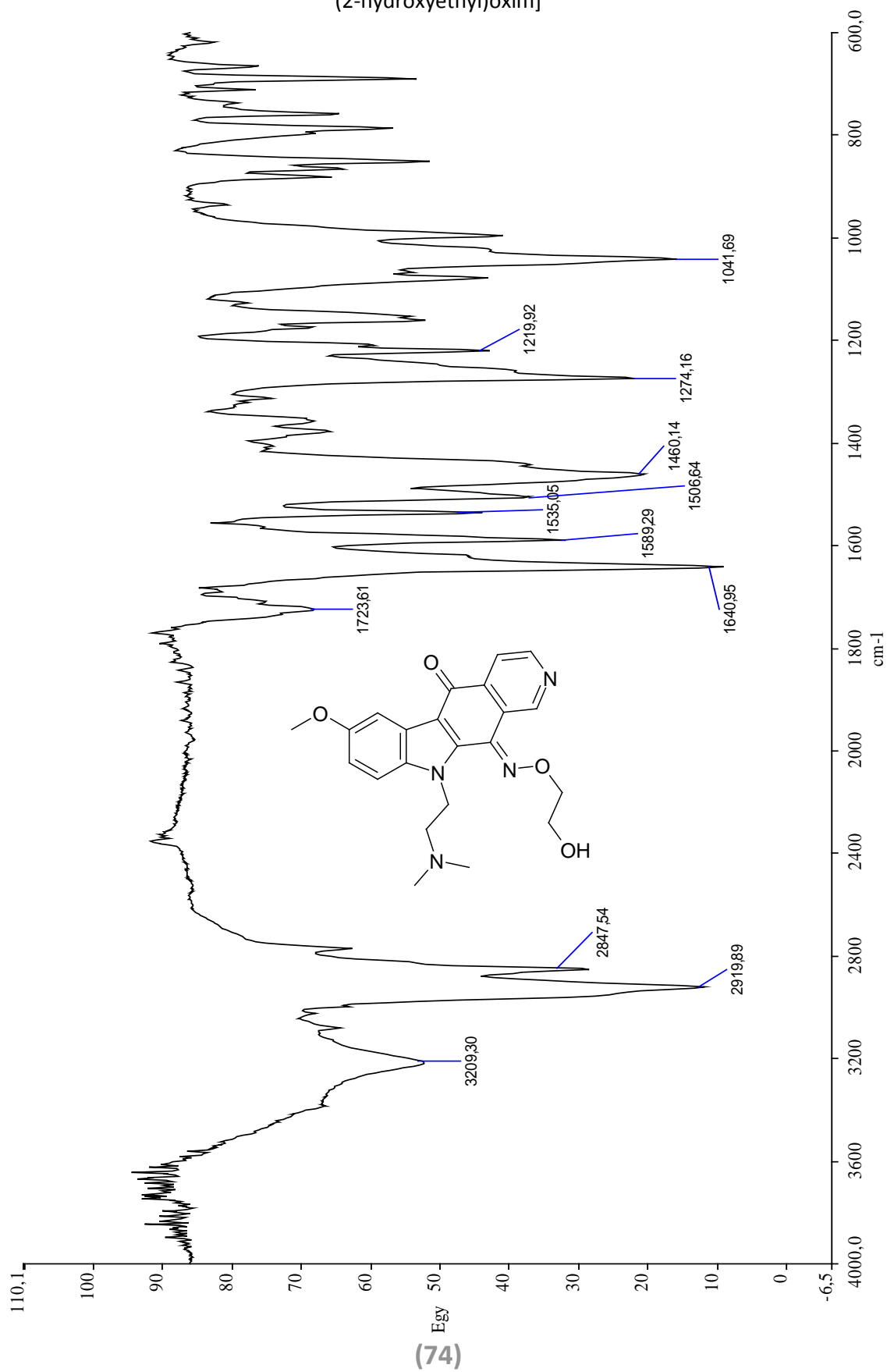


(74)

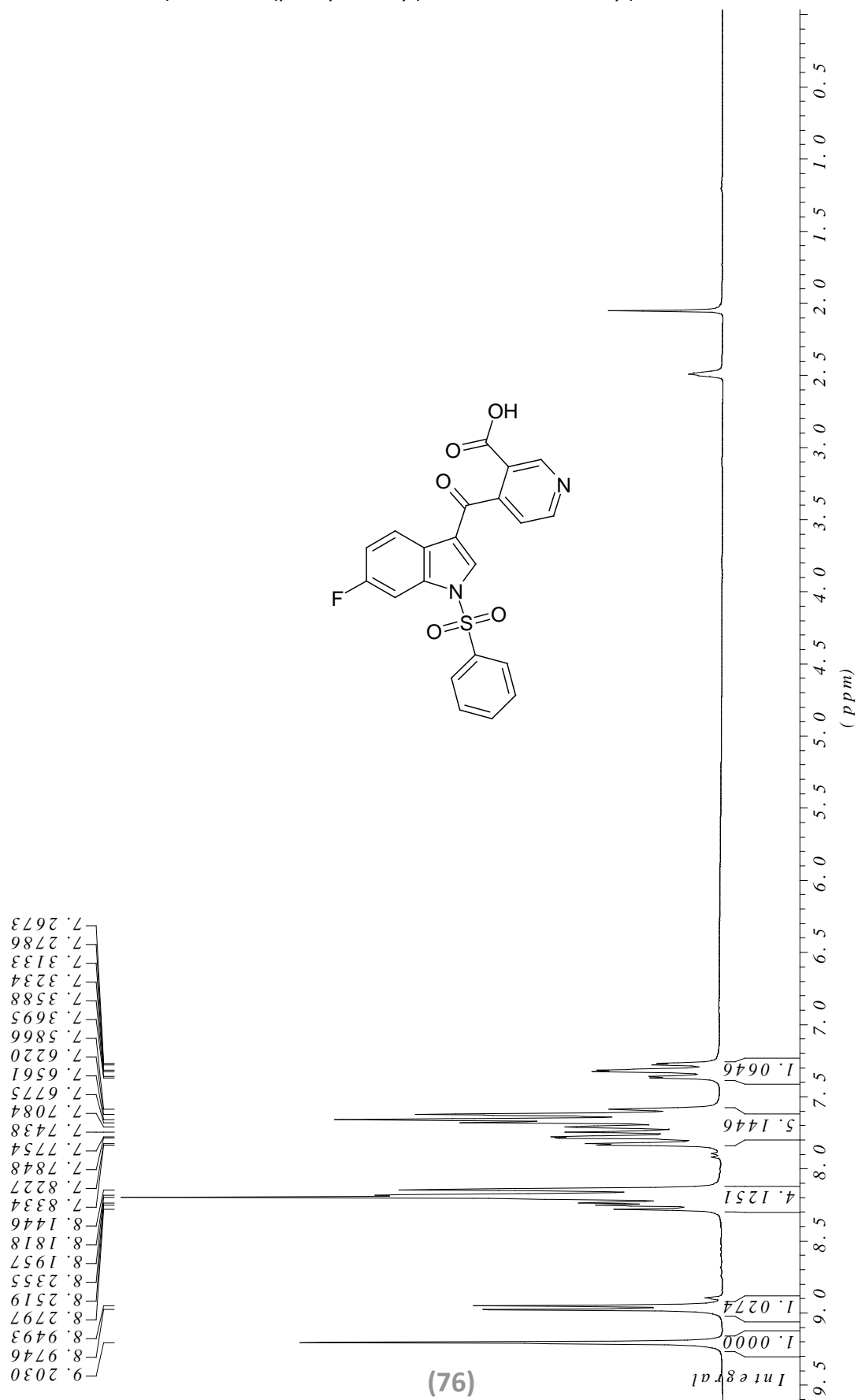
(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



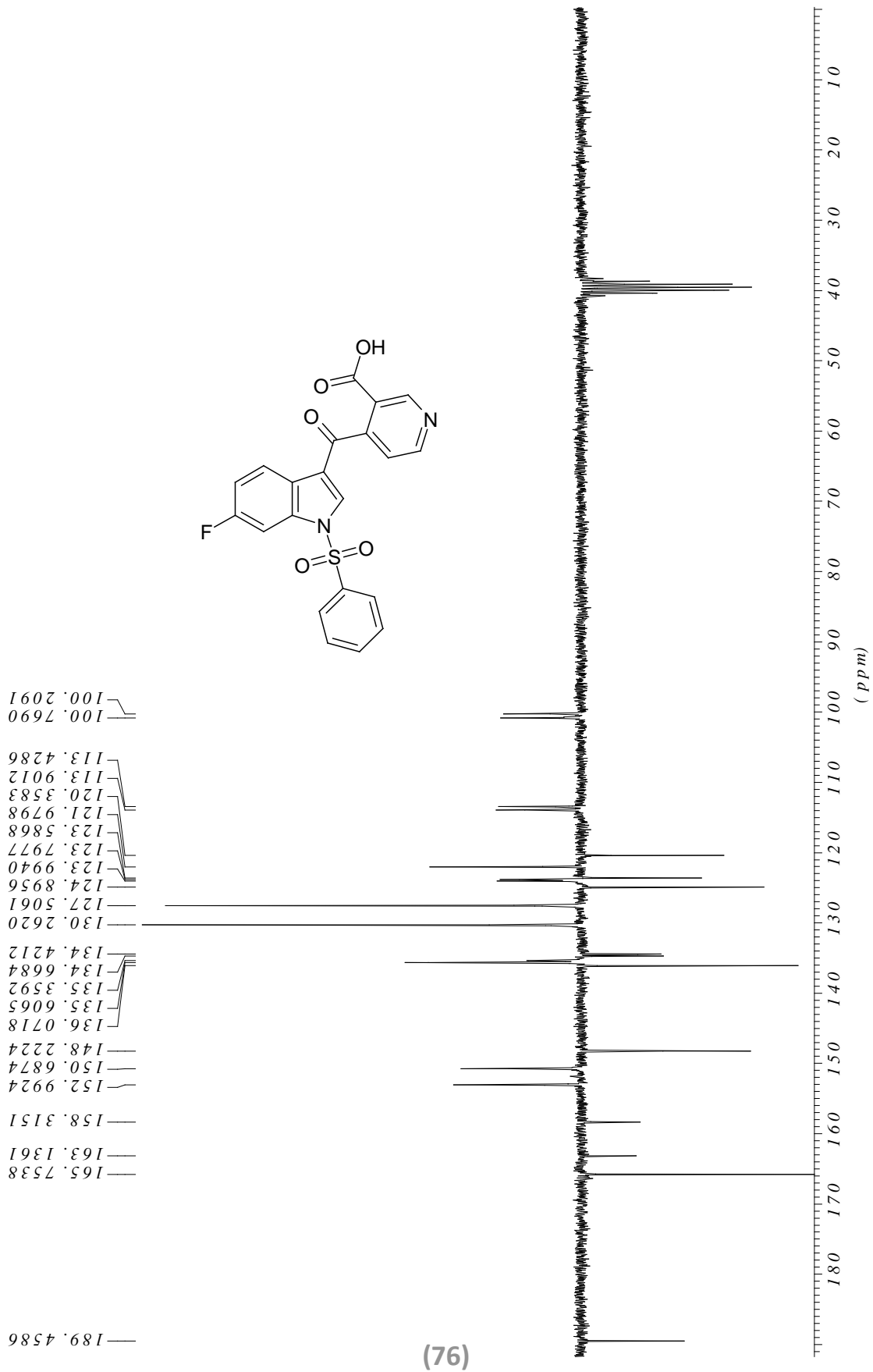
(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-7-methoxy-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



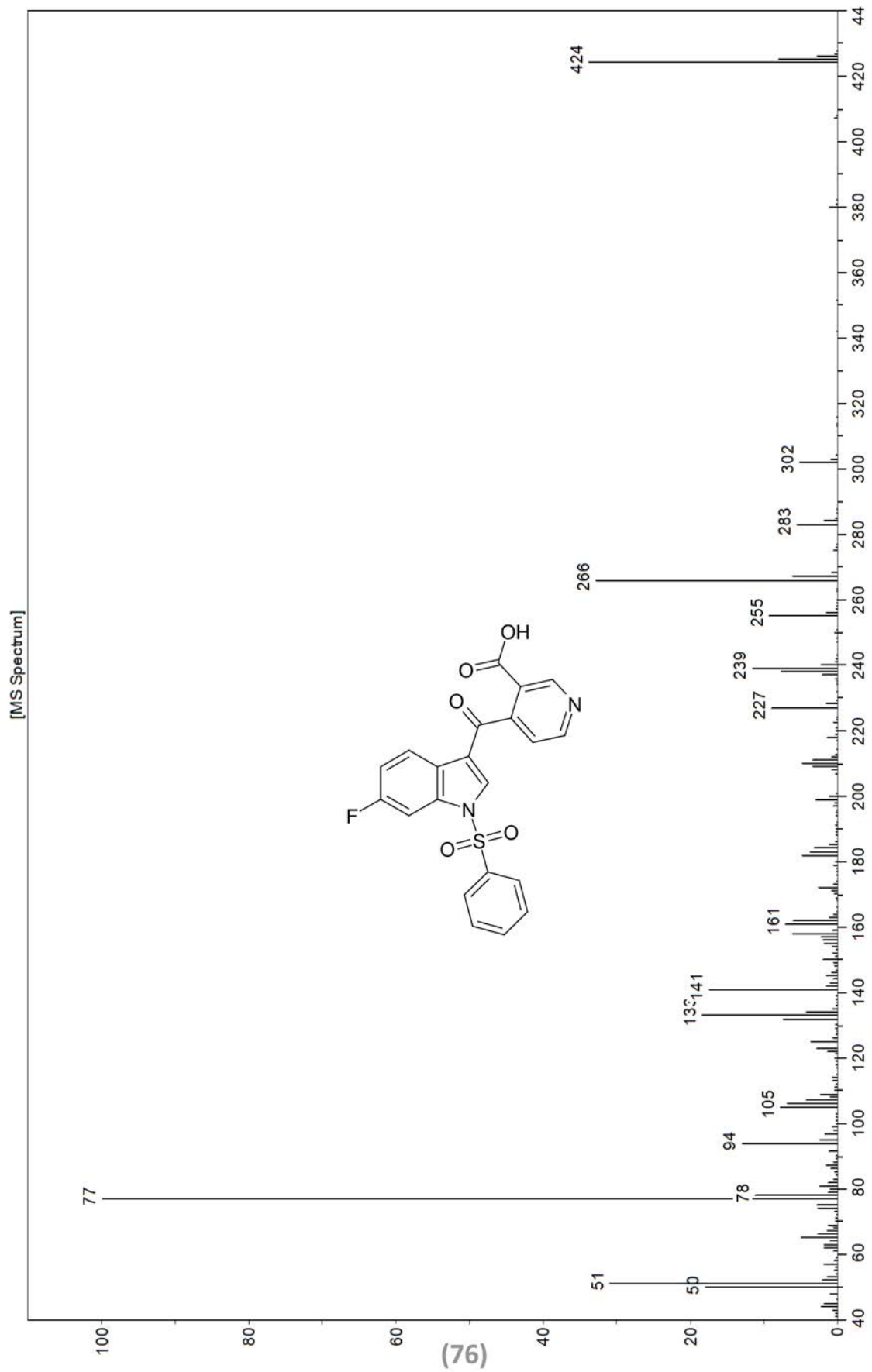
4-(6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinic acid



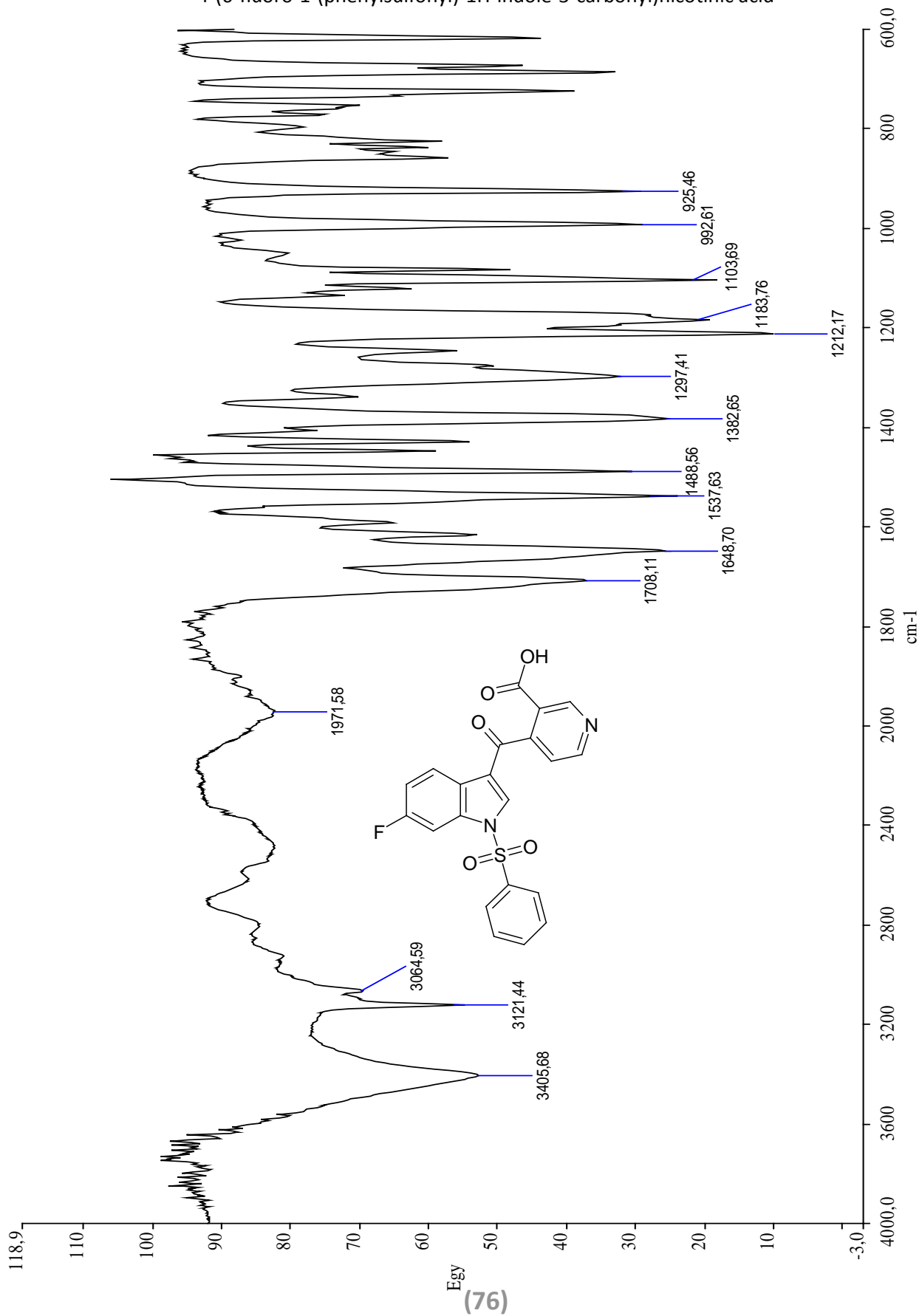
4-(6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinic acid



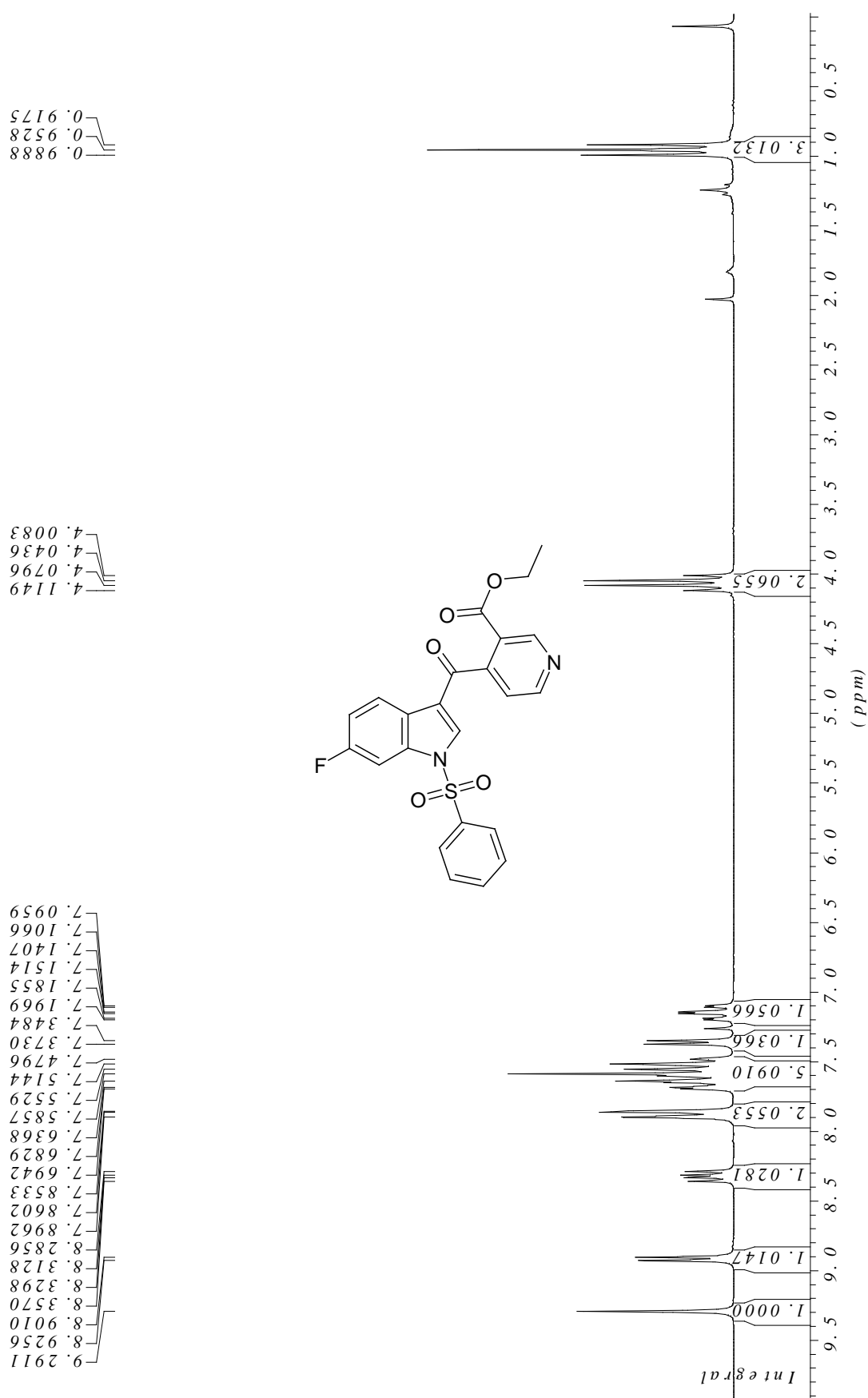
4-(6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinic acid



4-(6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinic acid

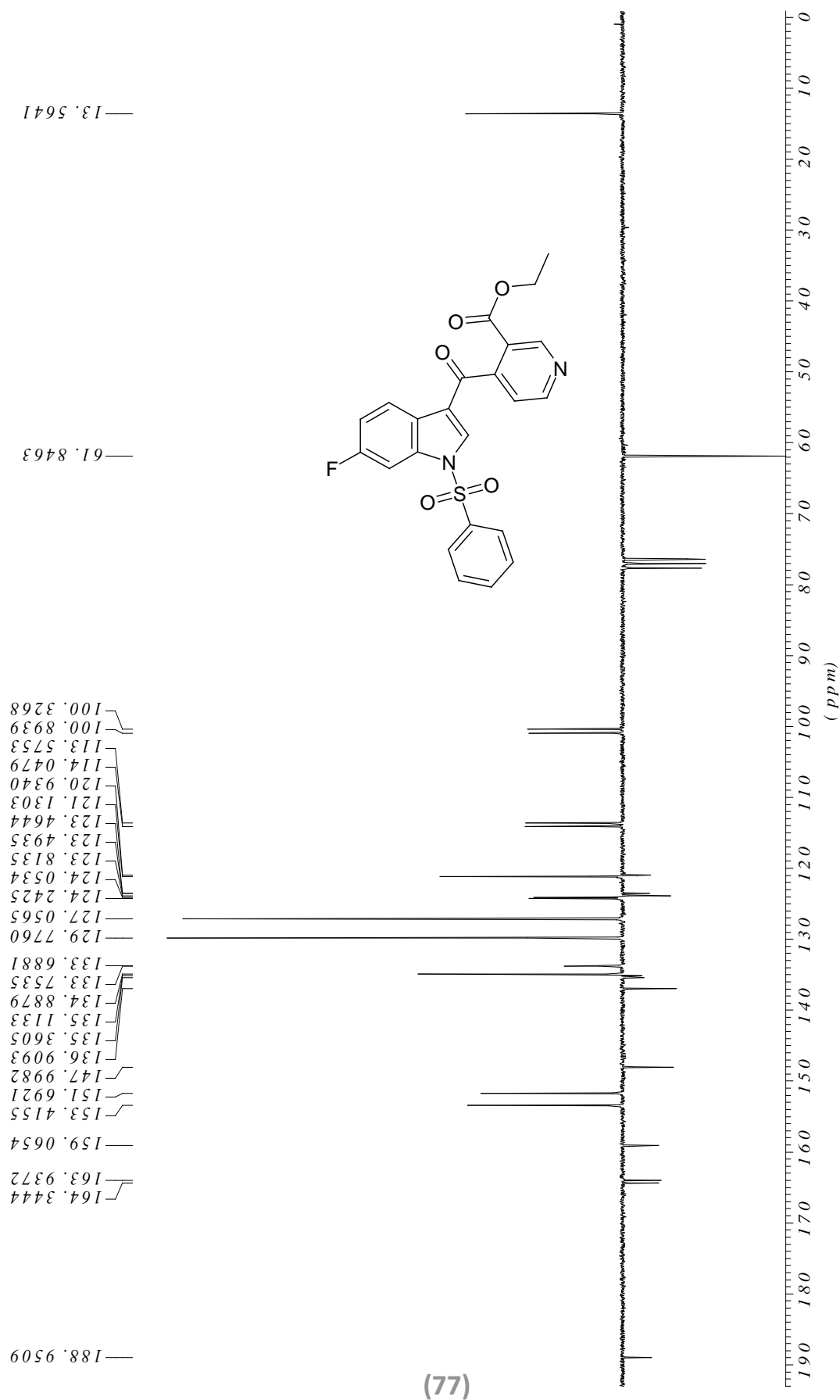


Ethyl 4-(6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinate

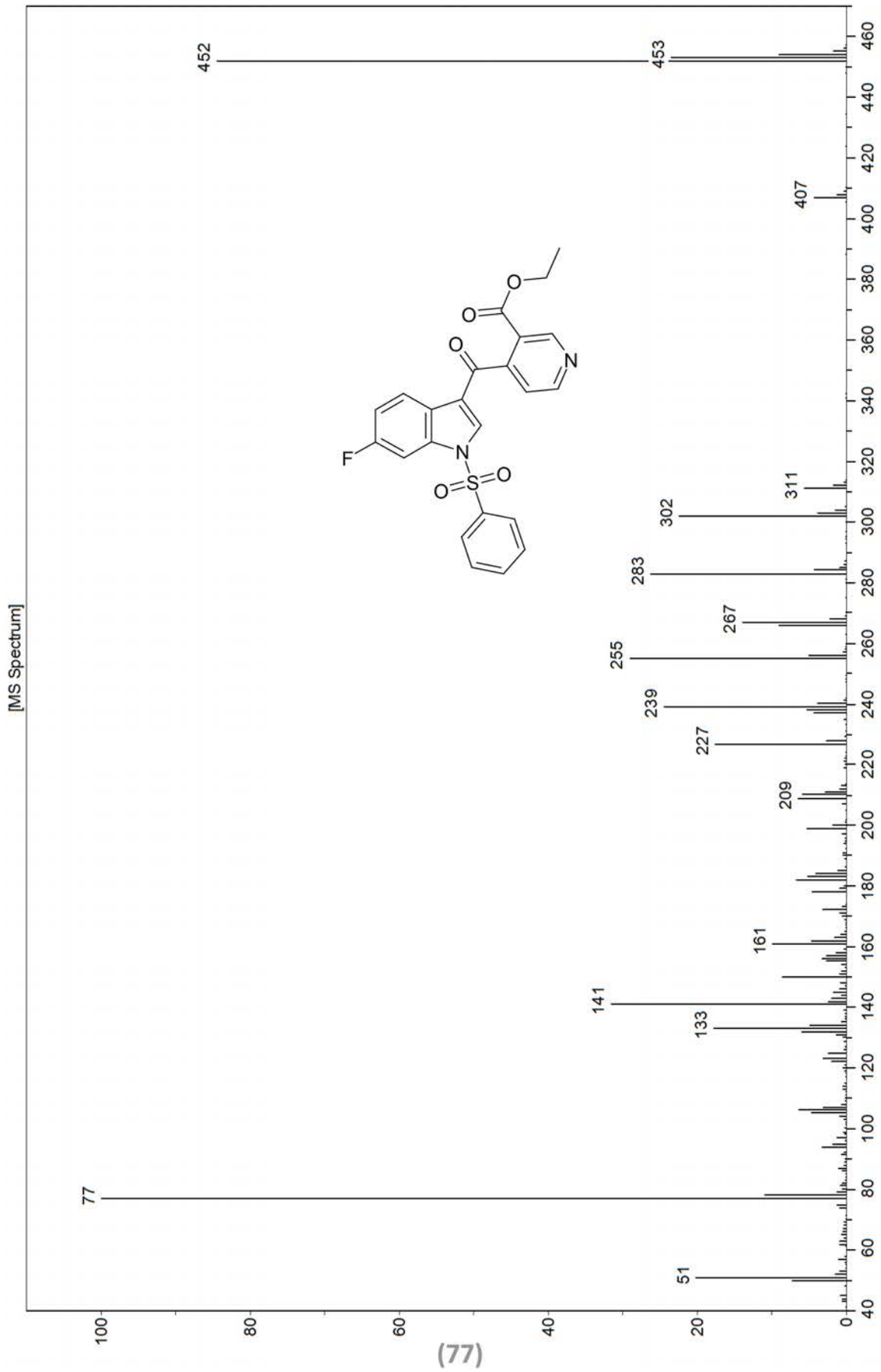


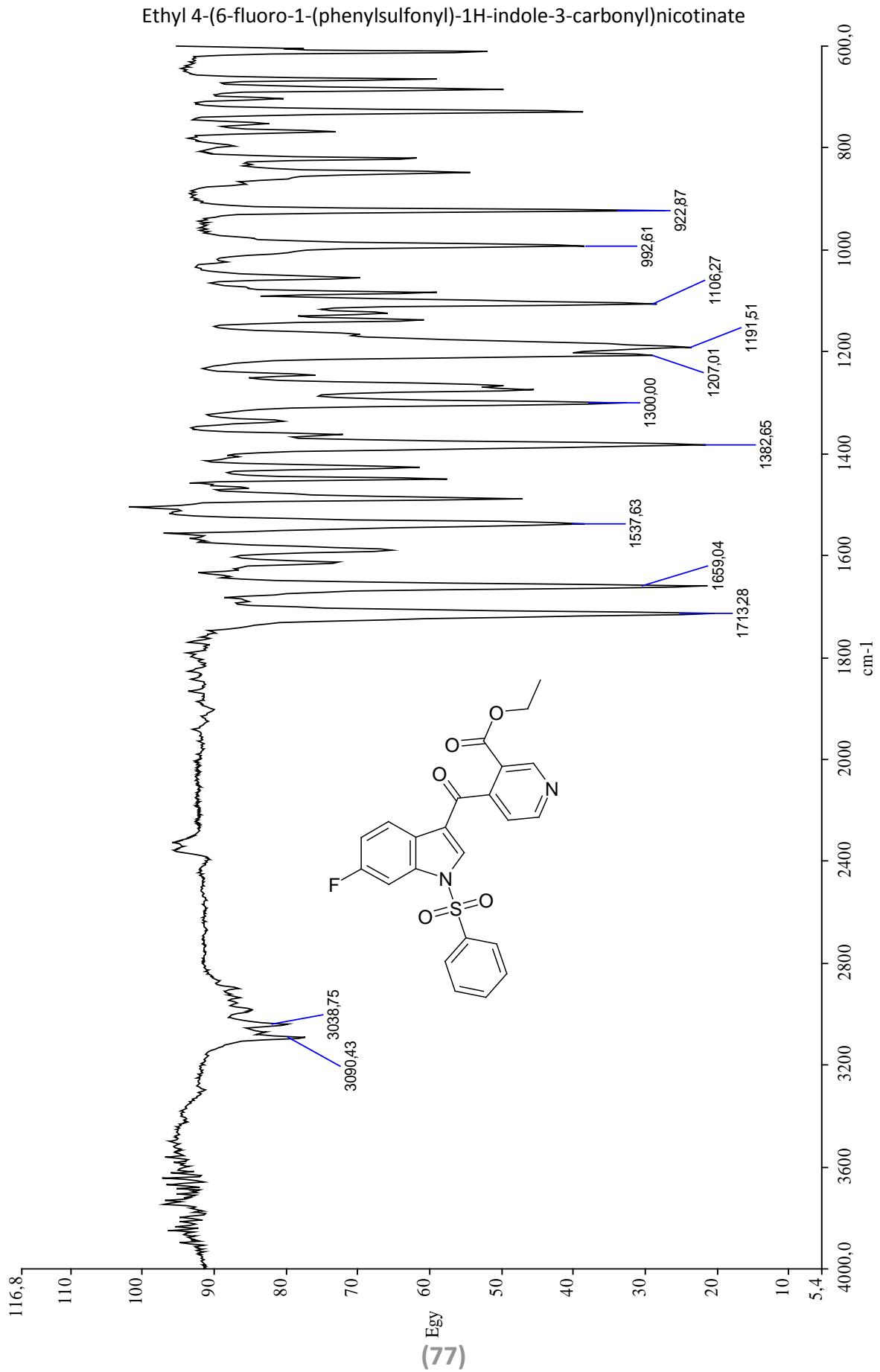
(77)

Ethyl 4-(6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinate

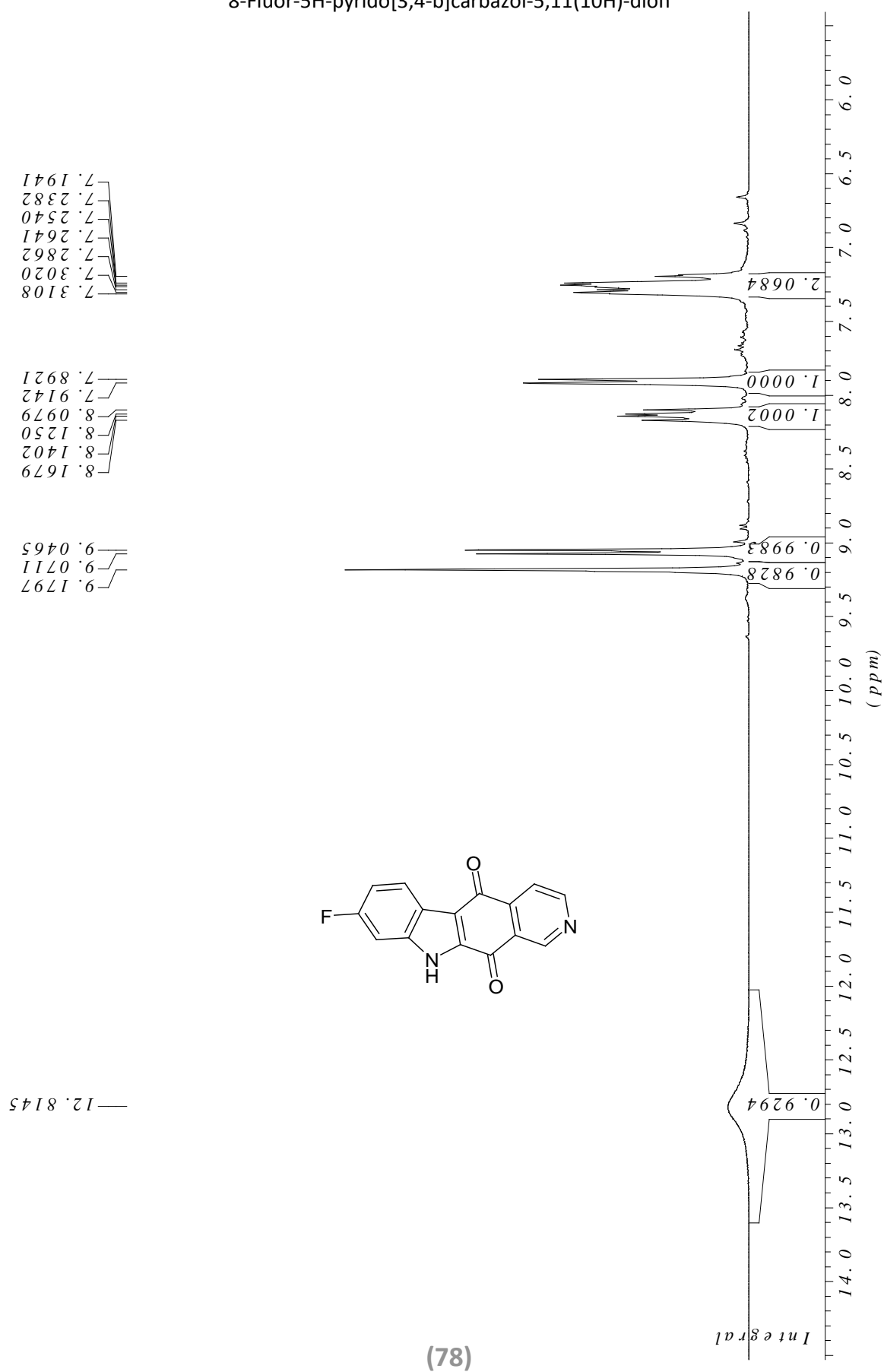


Ethyl 4-(6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbonyl)nicotinate



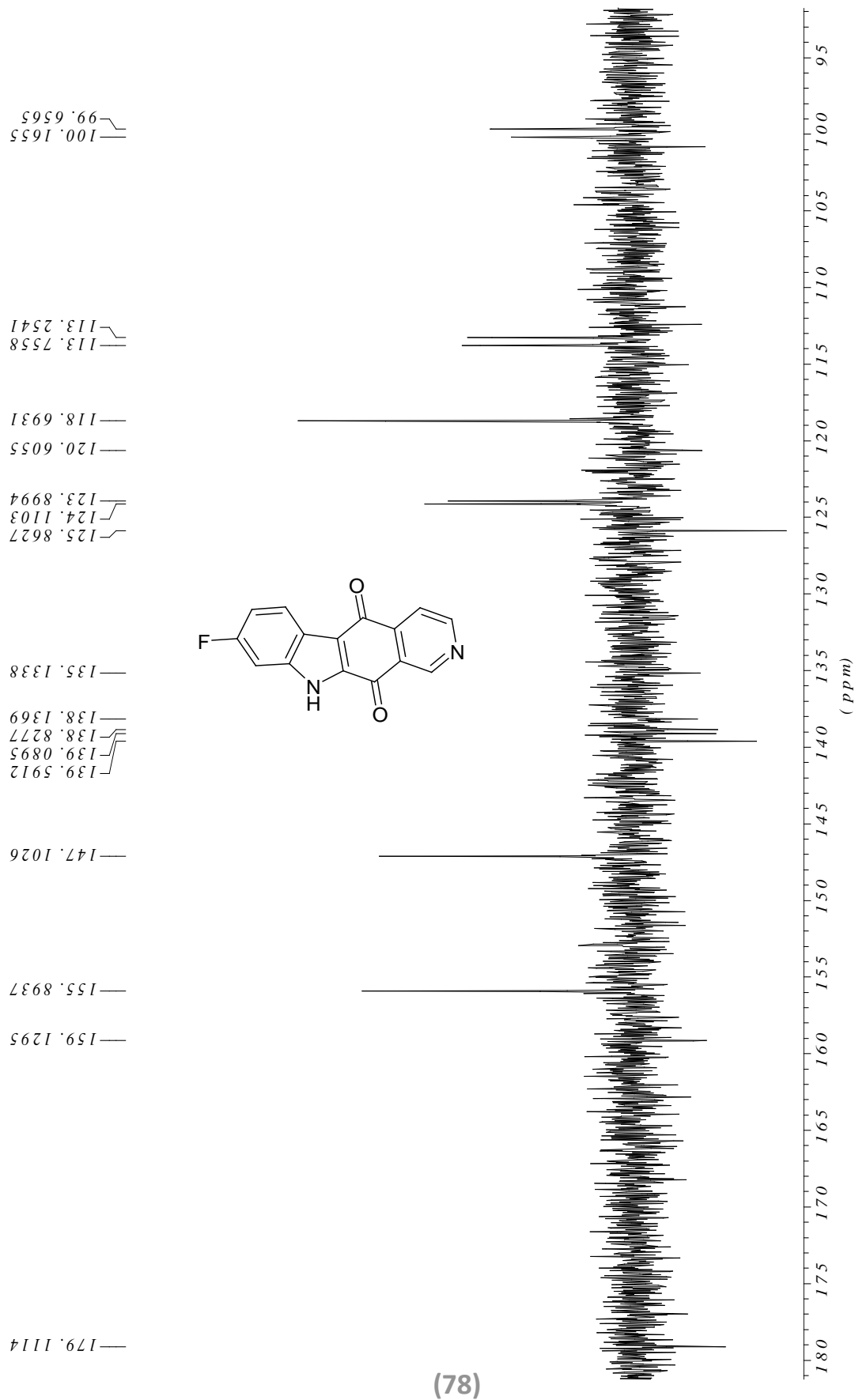


8-Fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion

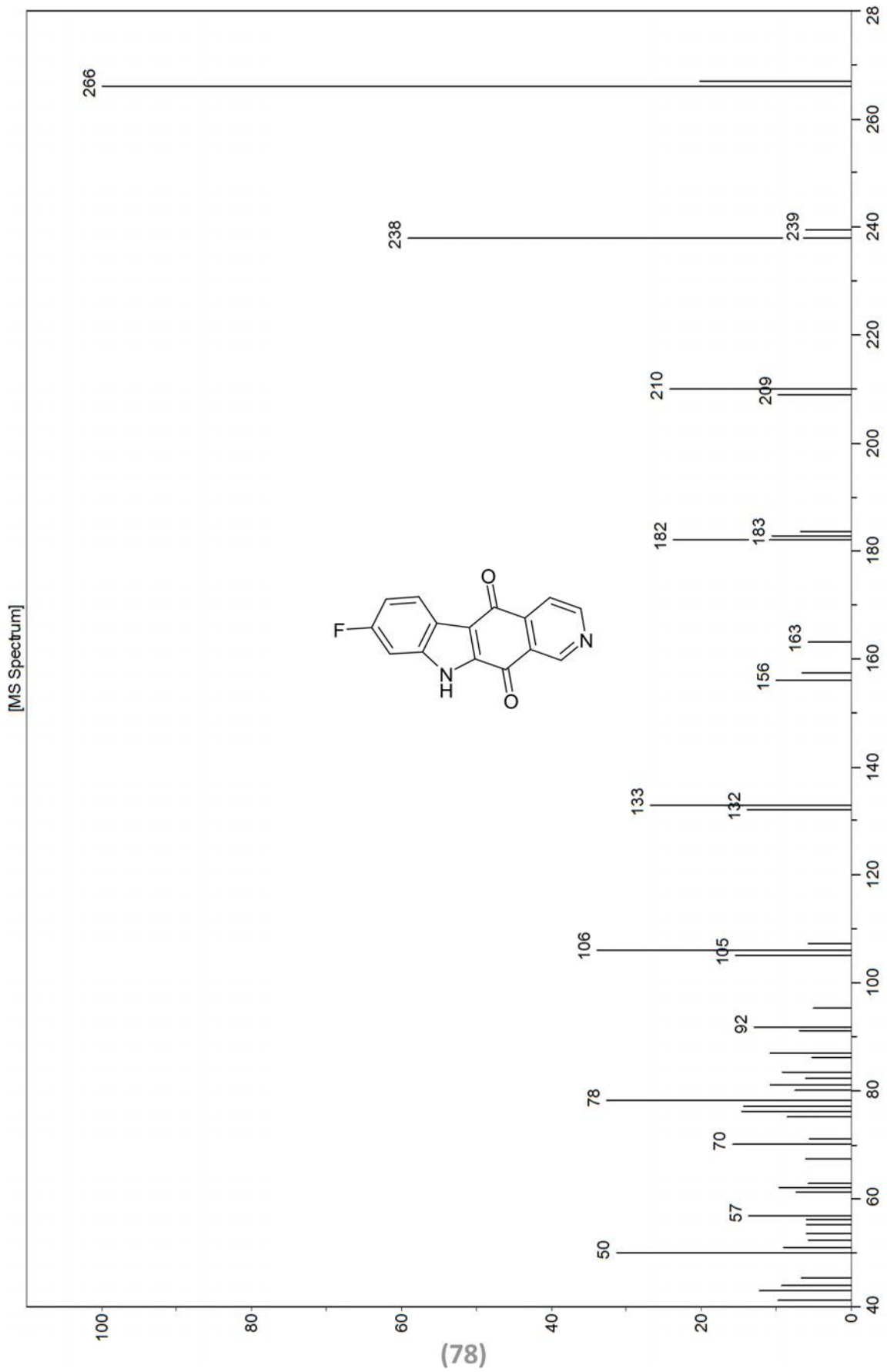


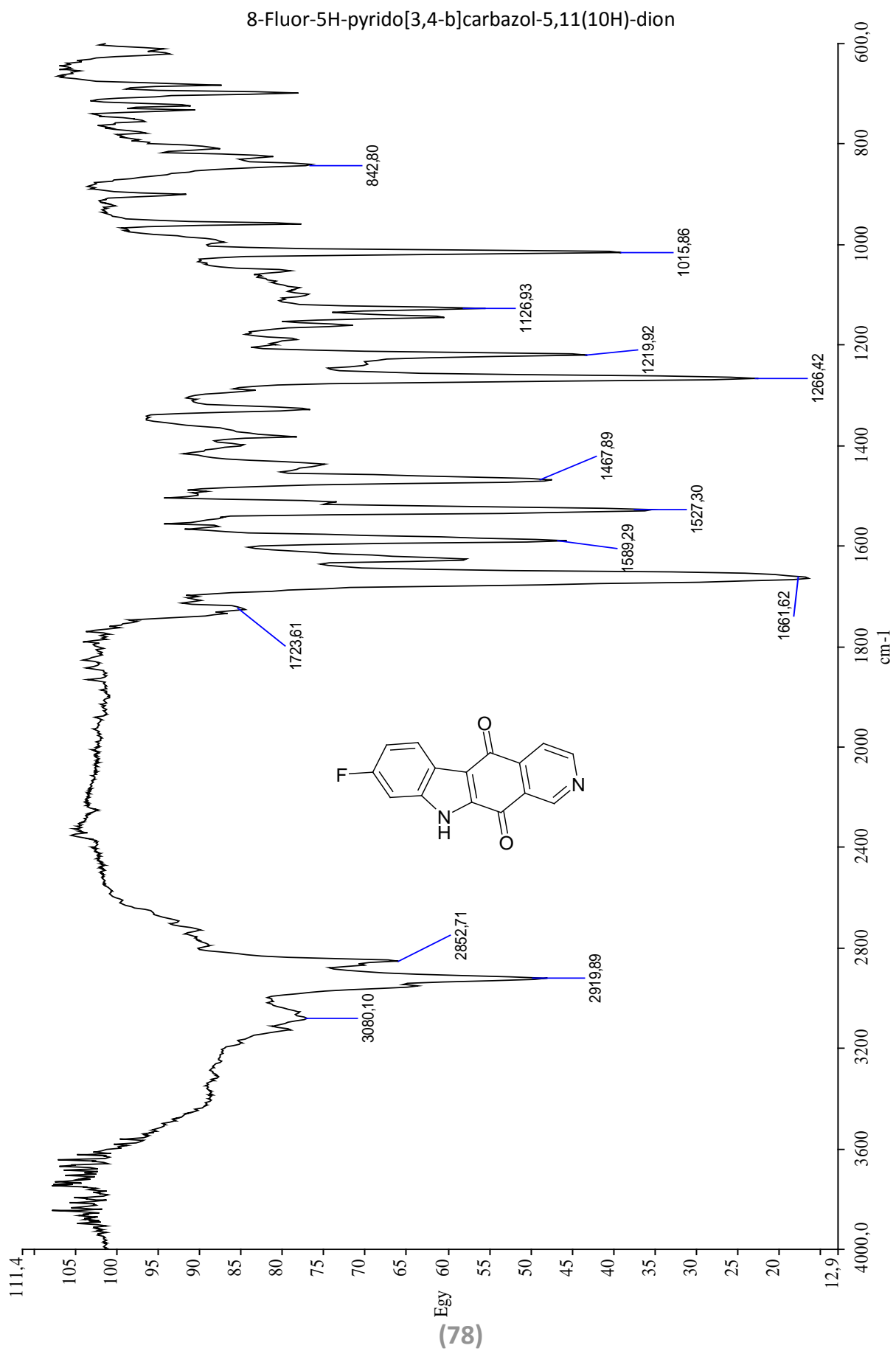
(87)

8-Fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion

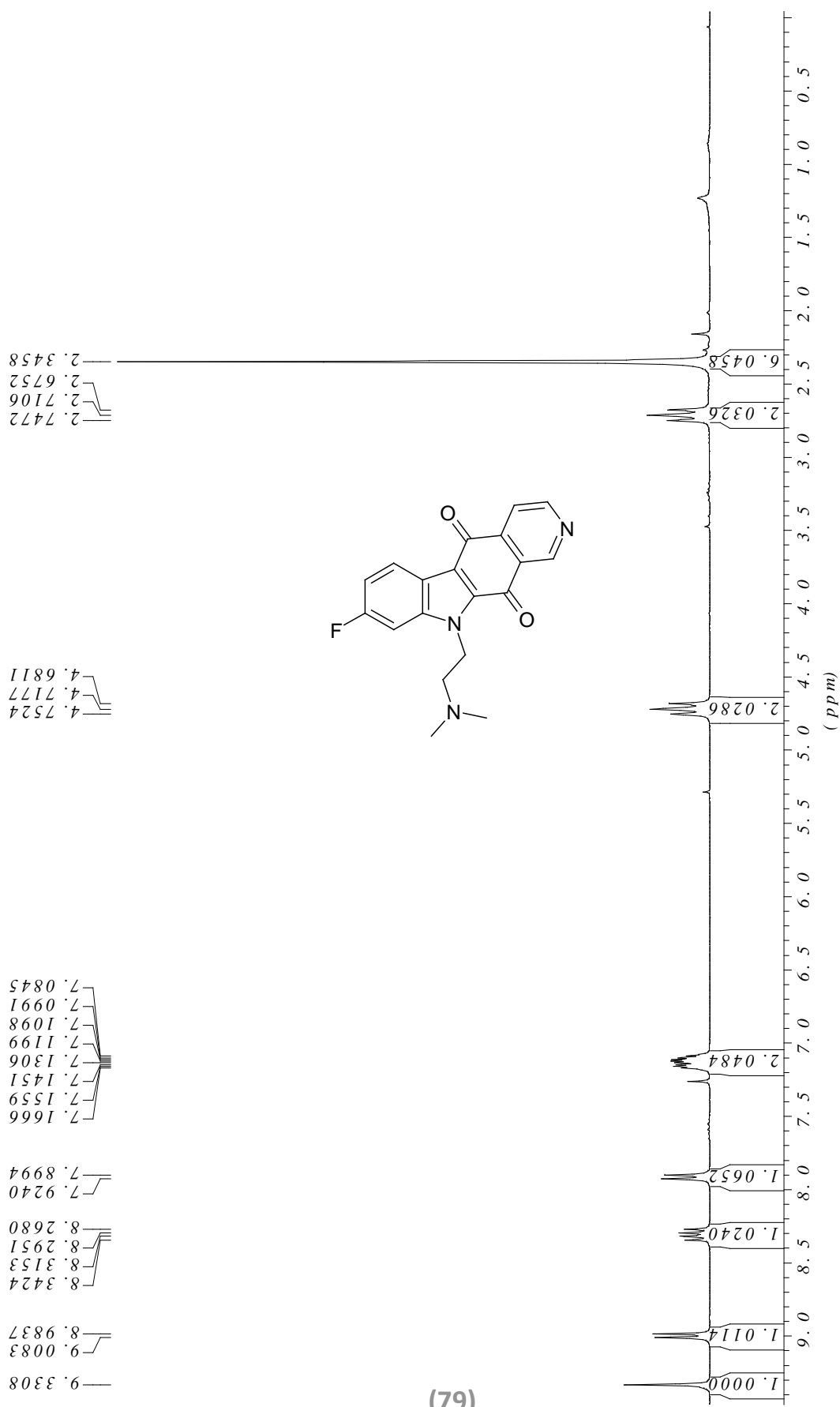


8-Fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion

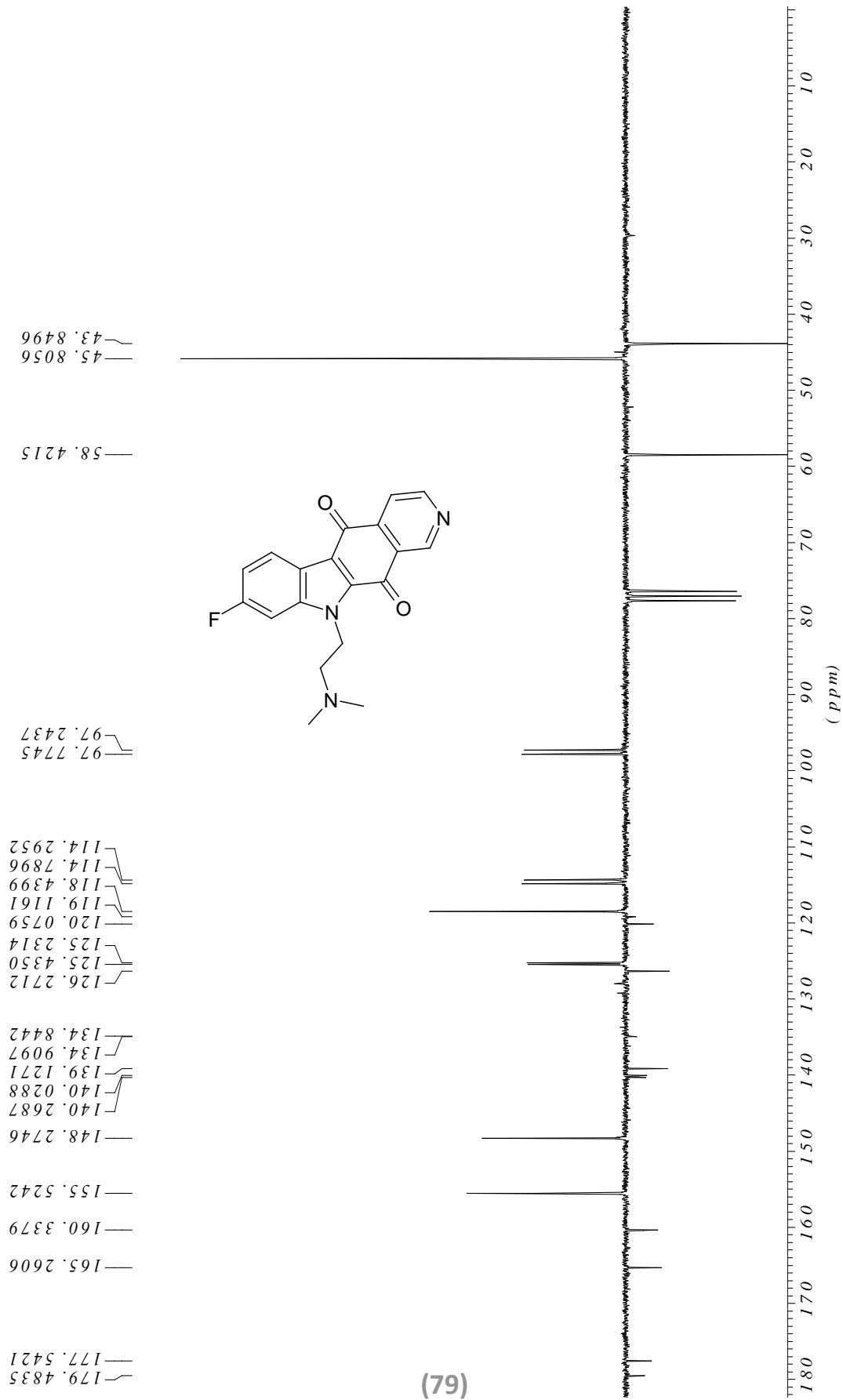




10-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-fluoro-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione

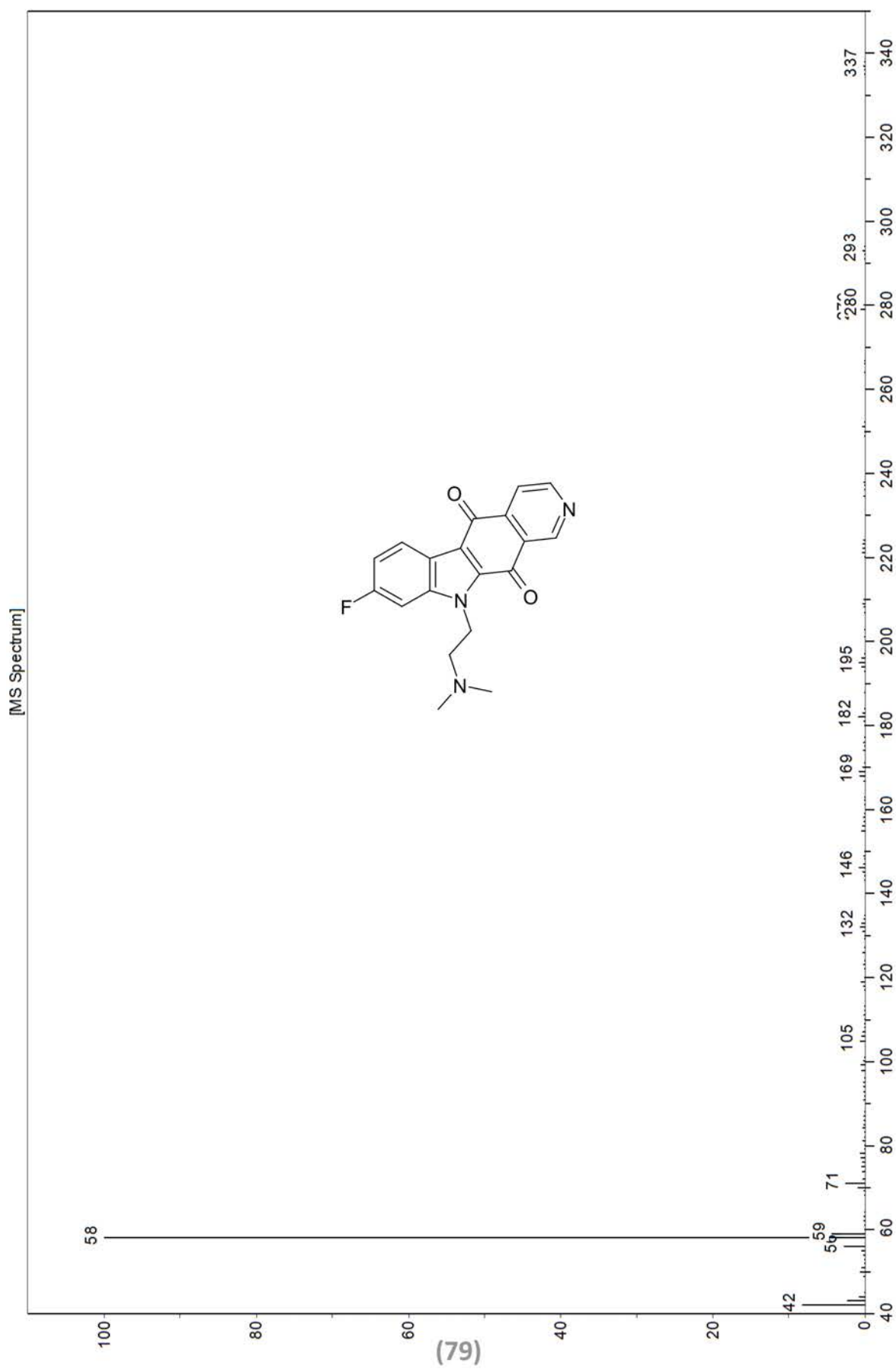


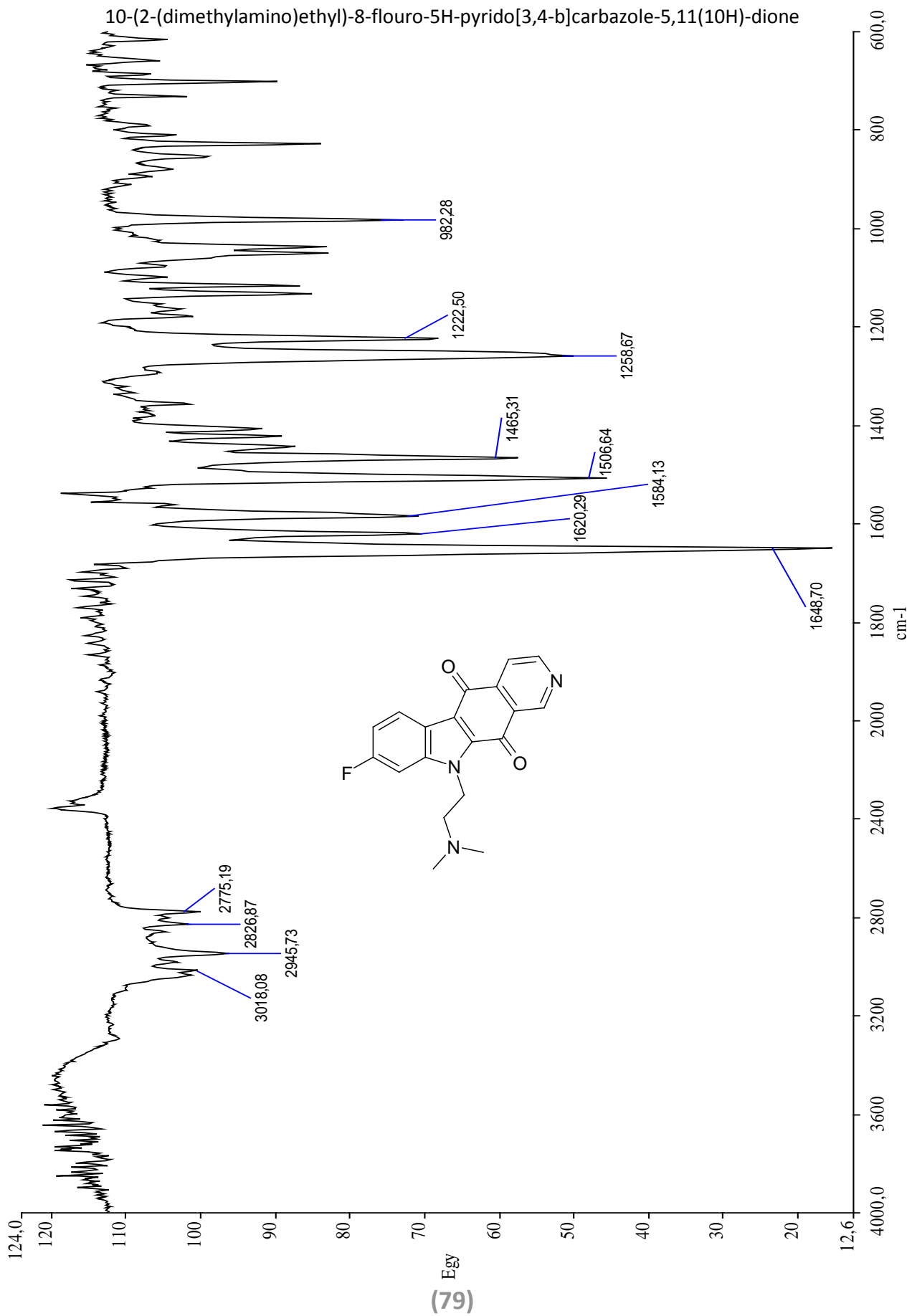
10-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-fluoro-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione



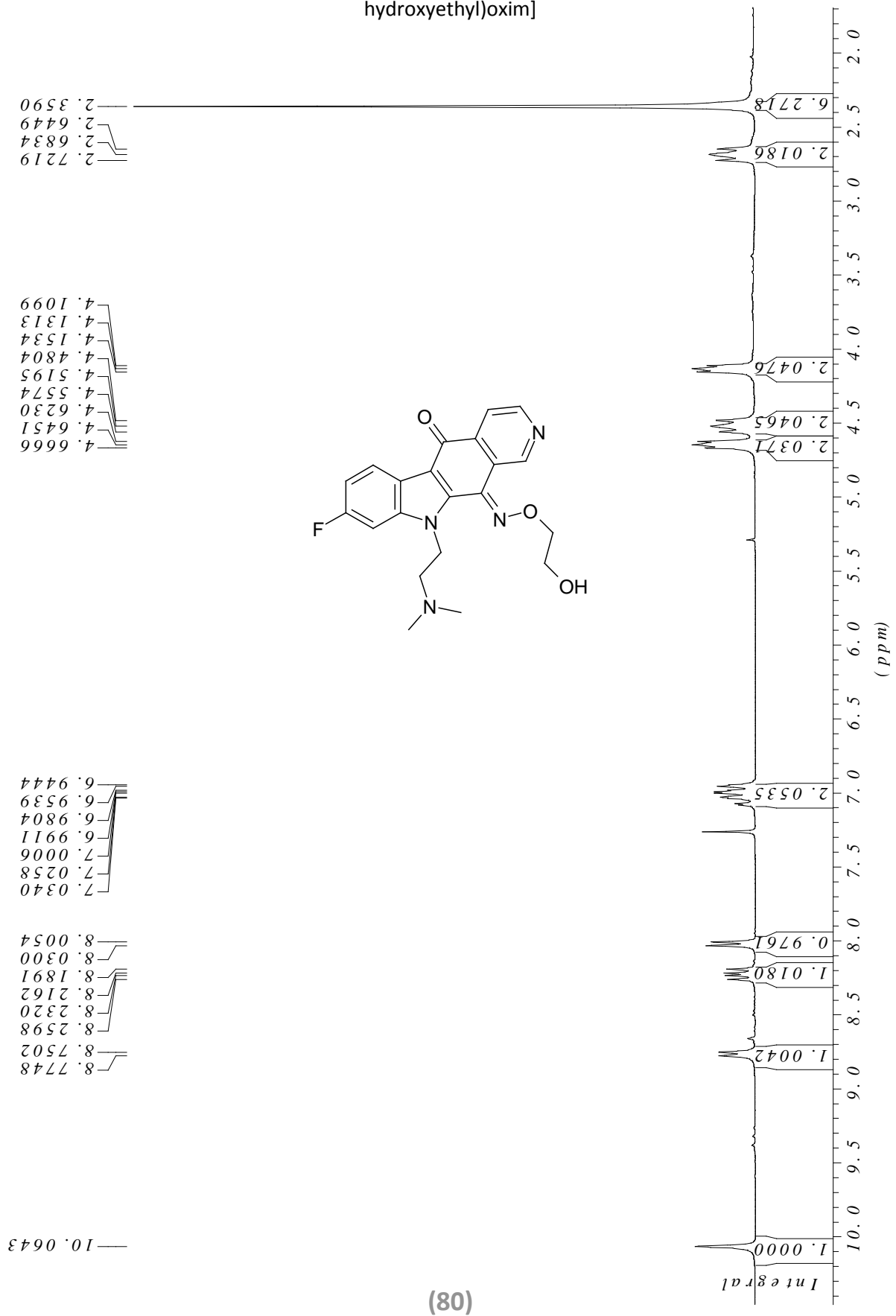
(79)

10-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-flouro-5H-pyrido[3,4-b]carbazole-5,11(10H)-dione



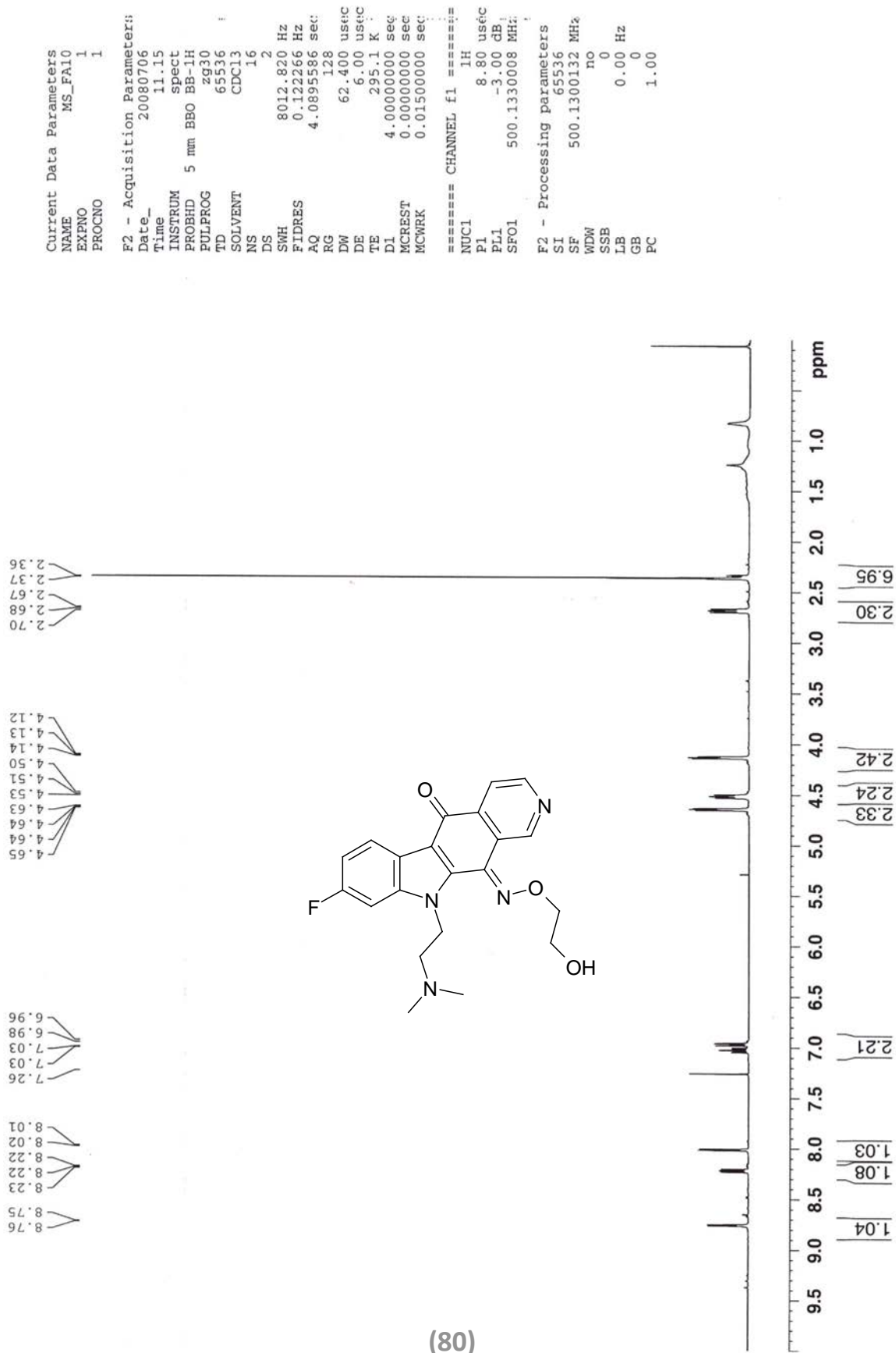


(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



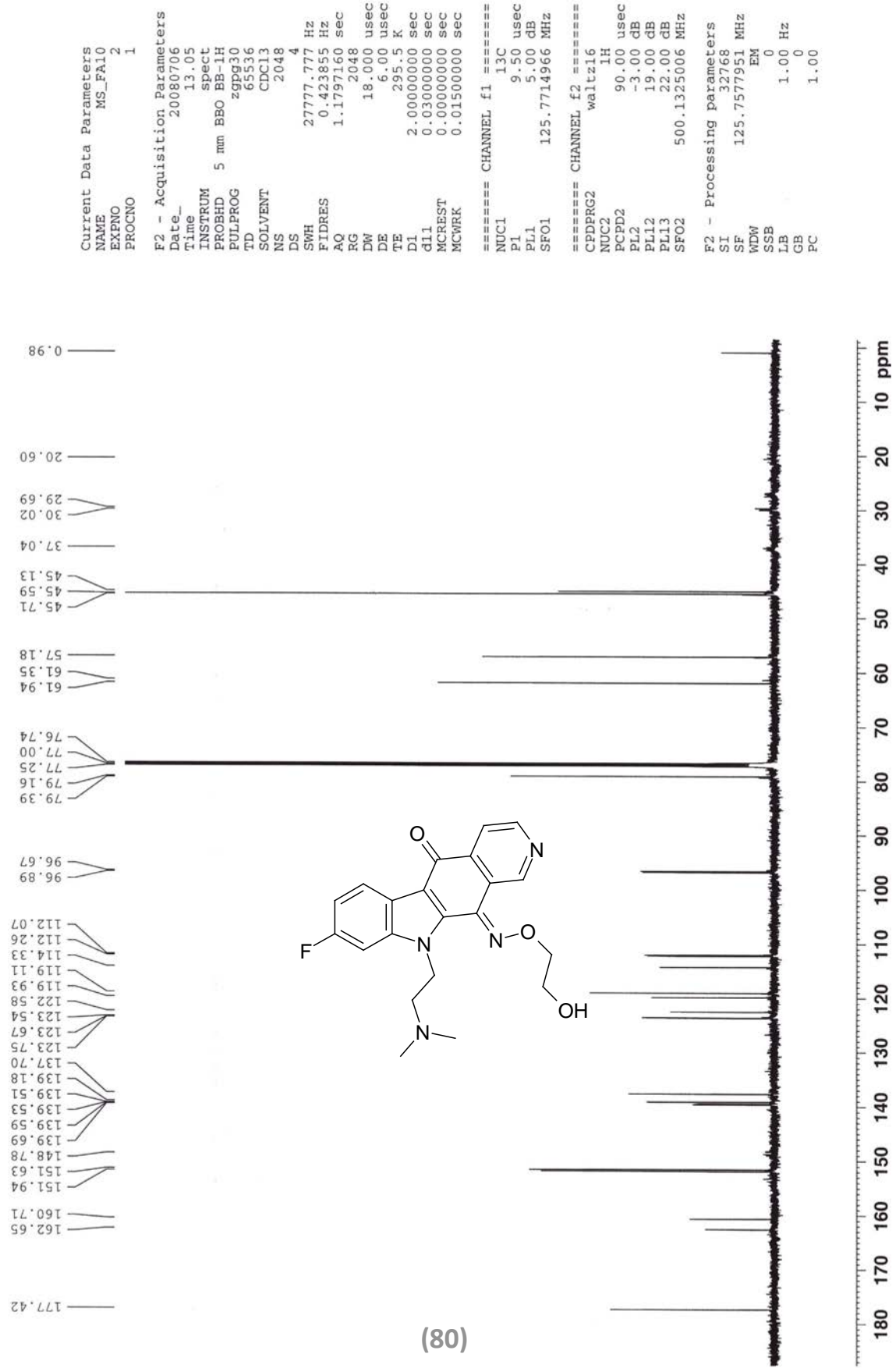
(8)

(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carb azol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

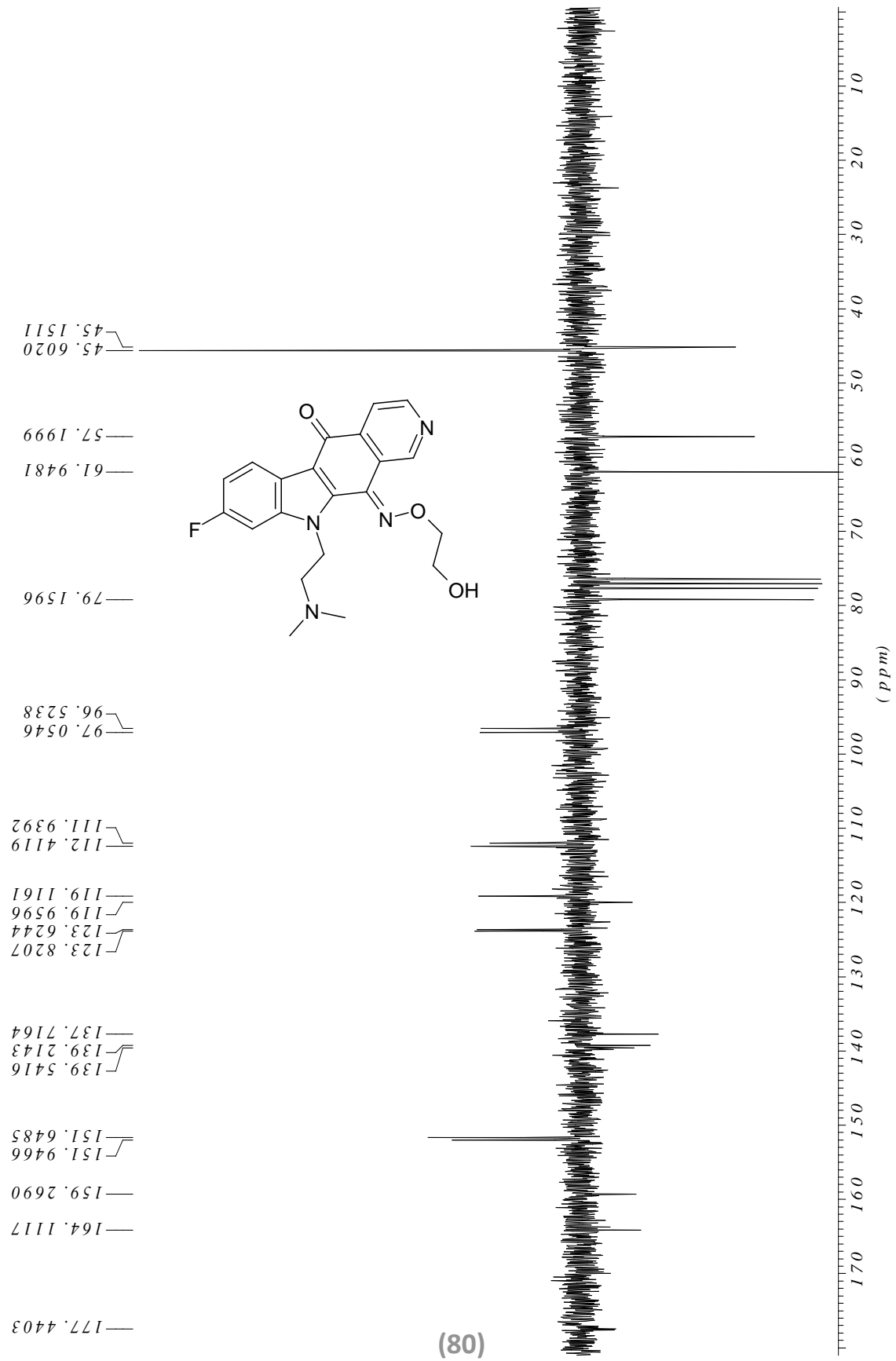


(8)

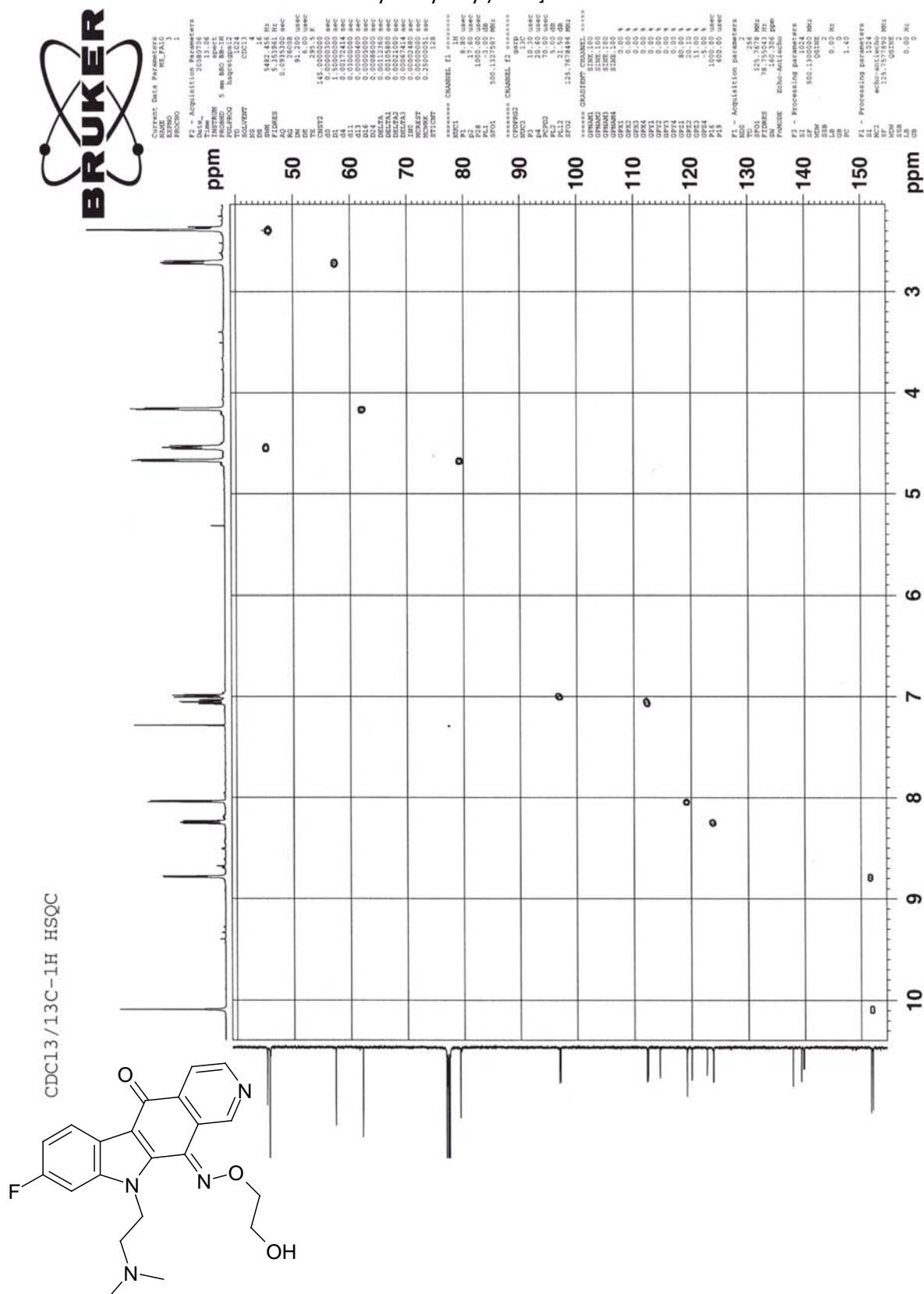
(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carb azol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

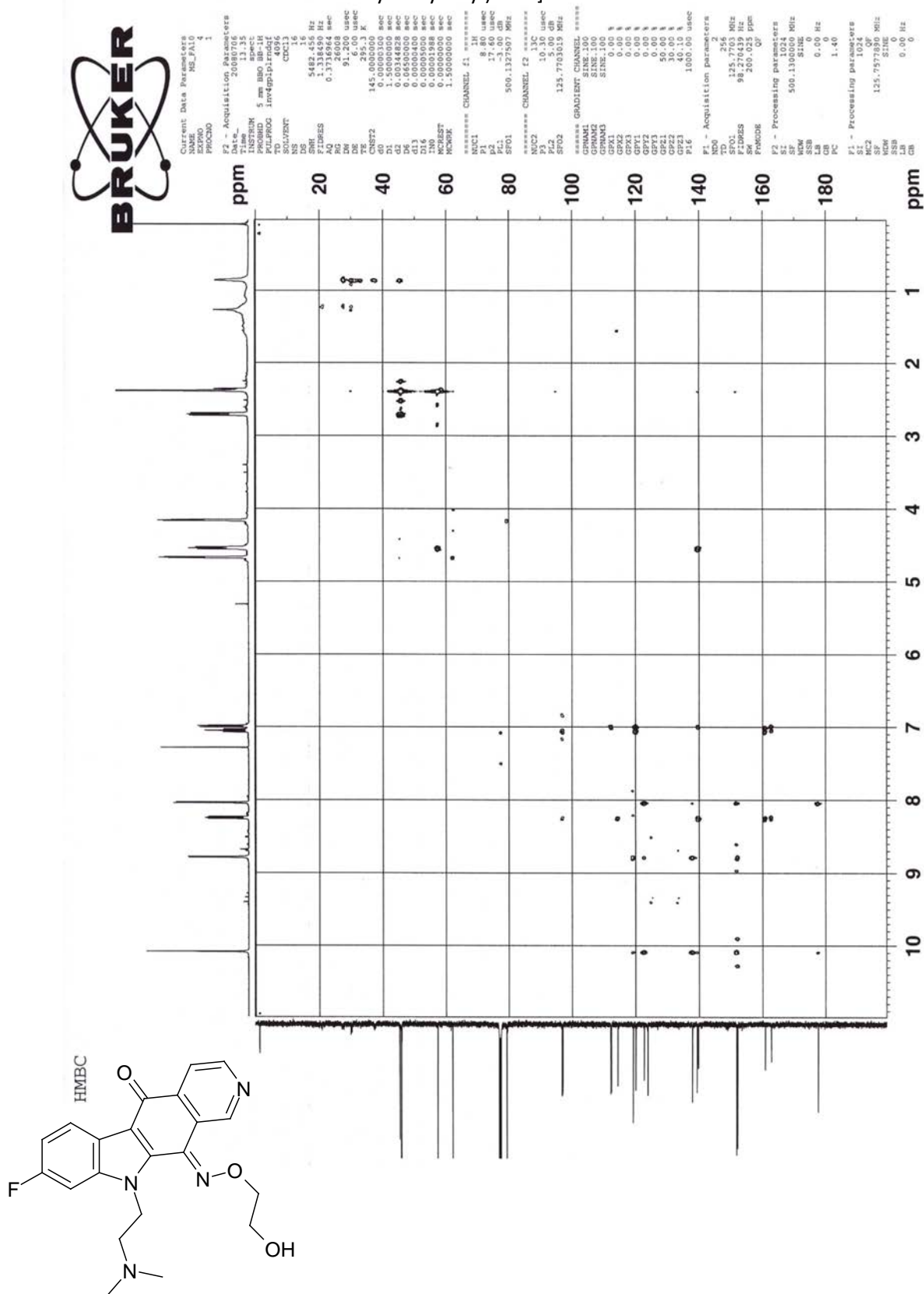


(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carb azol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



(80)

(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carb azol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carb azol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



Current Data Parameters
 NAME MS_FAI0
 EXPNO 5
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Time 200.48
 Date_ 15.08
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG cosyypcf
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 DS 4
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 2.991920 Hz
 AQ 0.1672484 sec
 RG 203.2
 DW 81.00 usec
 DE 6.00 usec
 TE 295.2 K
 d0 0.00000300 sec
 d1 2.00000000 sec
 d13 0.00000400 sec
 d16 0.00000200 sec
 d18 0.00000200 sec
 d20 0.00000200 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 2.00000000 sec

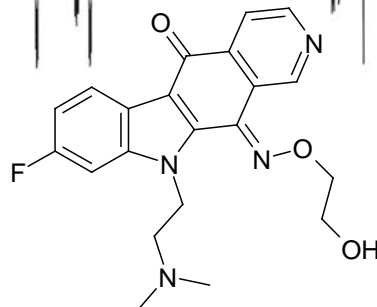
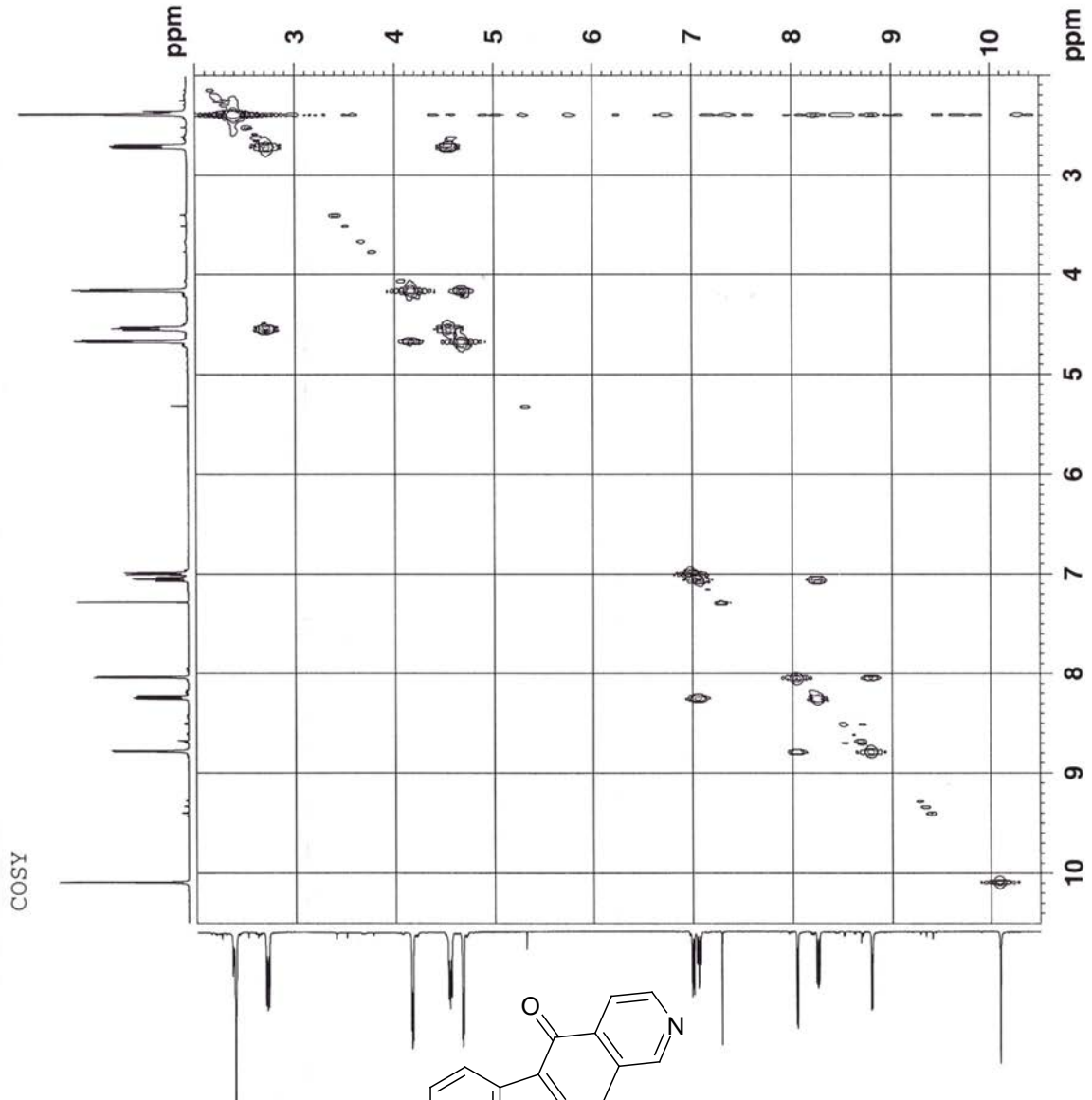
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 8.80 dB
 PL2 -3.00 dB
 SFO1 500.132797 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GNAME1 SINE10
 GPC1 0.00 %
 GPC2 0.00 %
 GPC3 0.00 %
 GPC4 0.00 %
 GPC5 0.00 %
 GPC6 0.00 %
 GPC7 0.00 %
 GPC8 0.00 %
 GPC9 0.00 %
 GPC10 0.00 %
 GPC11 0.00 %
 GPC12 0.00 %
 GPC13 0.00 %
 GPC14 0.00 %
 GPC15 0.00 %
 GPC16 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
 NDO 1
 TD 1024
 SFOA 500.128 MHz
 SF01 500.128 MHz
 FIDRES 47.970715 Hz
 SWH 12.252 Ppm
 FMODE QF

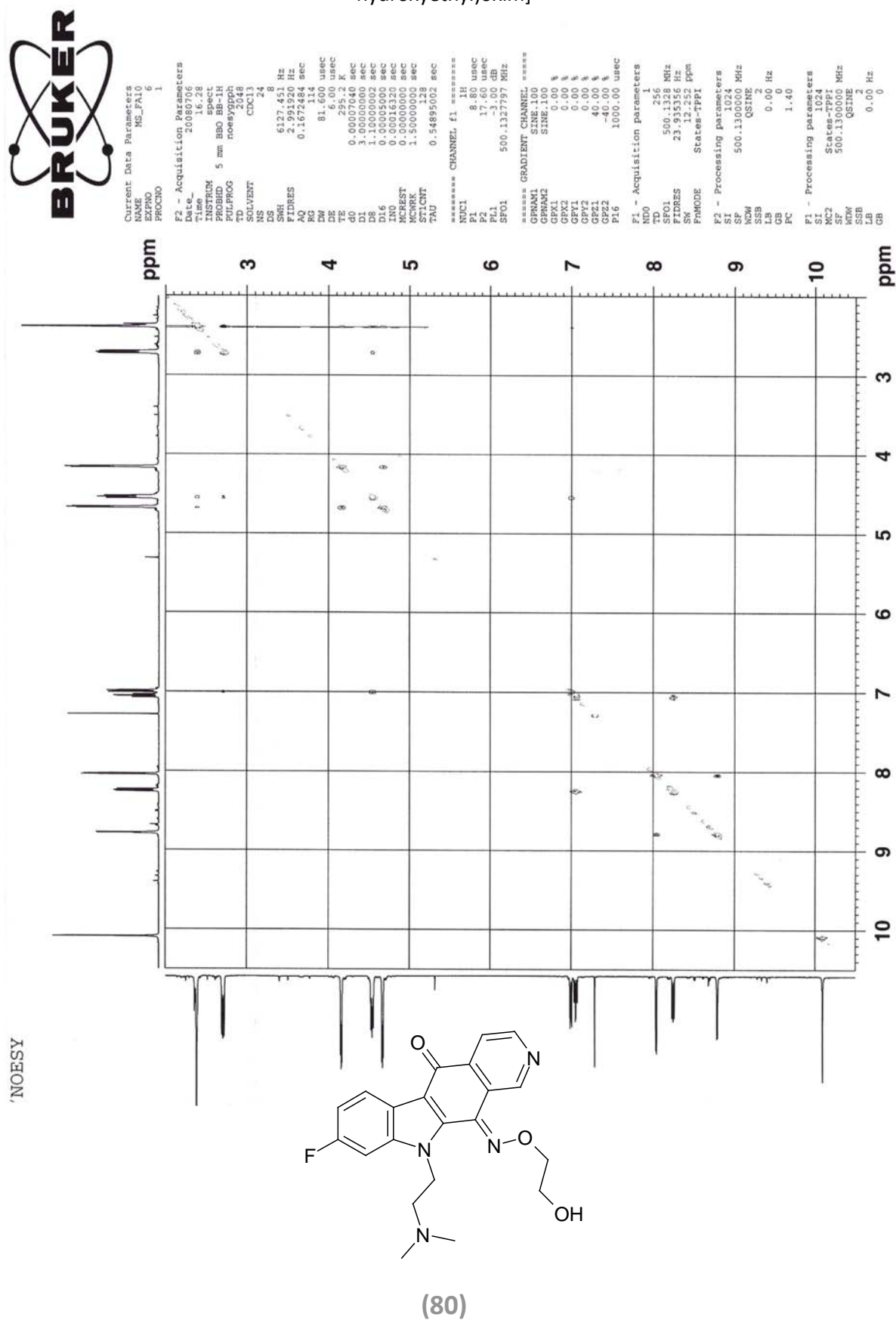
F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.130000 MHz
 NPM 1
 SINE SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.130000 MHz
 NPM 1
 SINE SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0

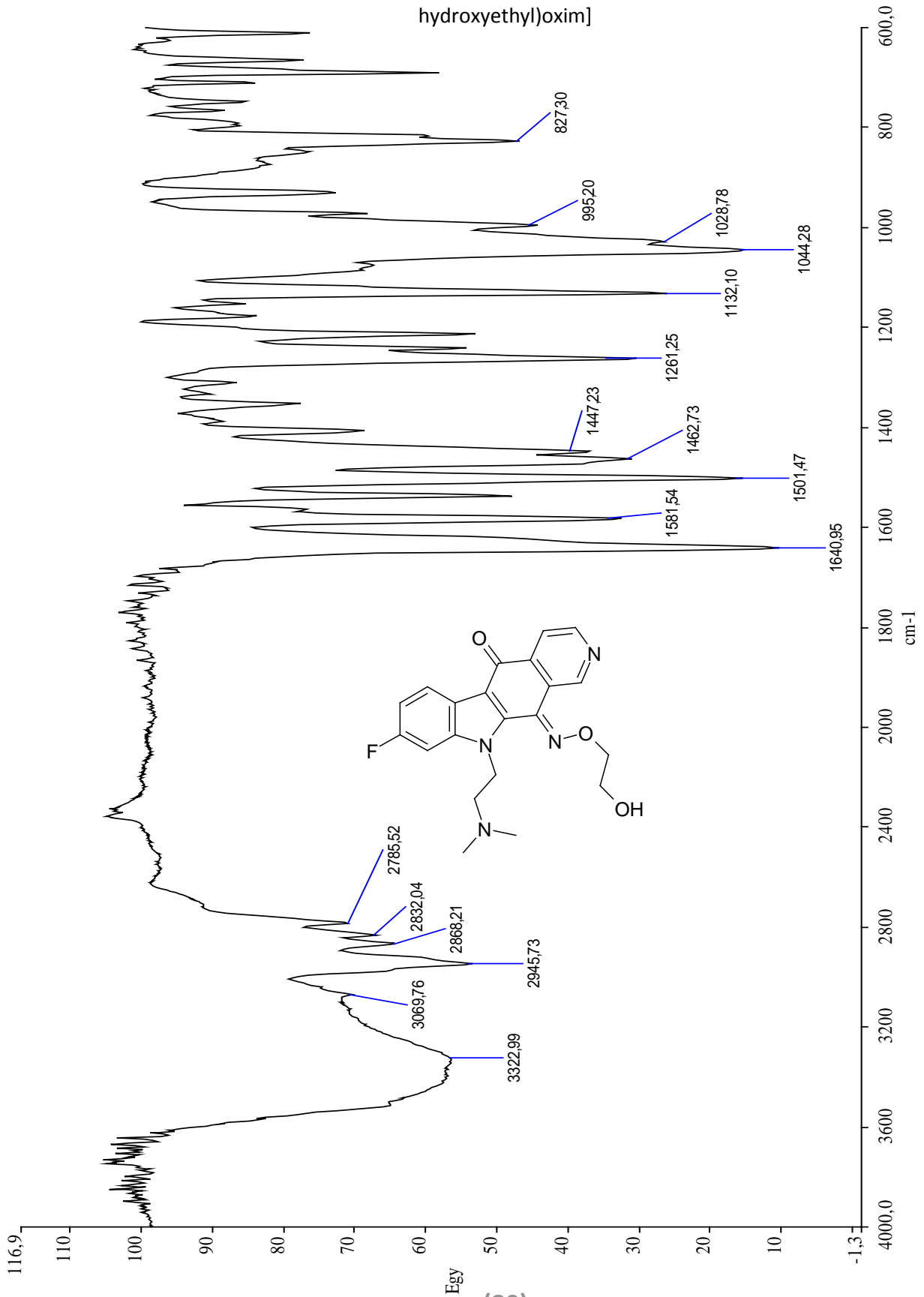


(80)

(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carb azol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

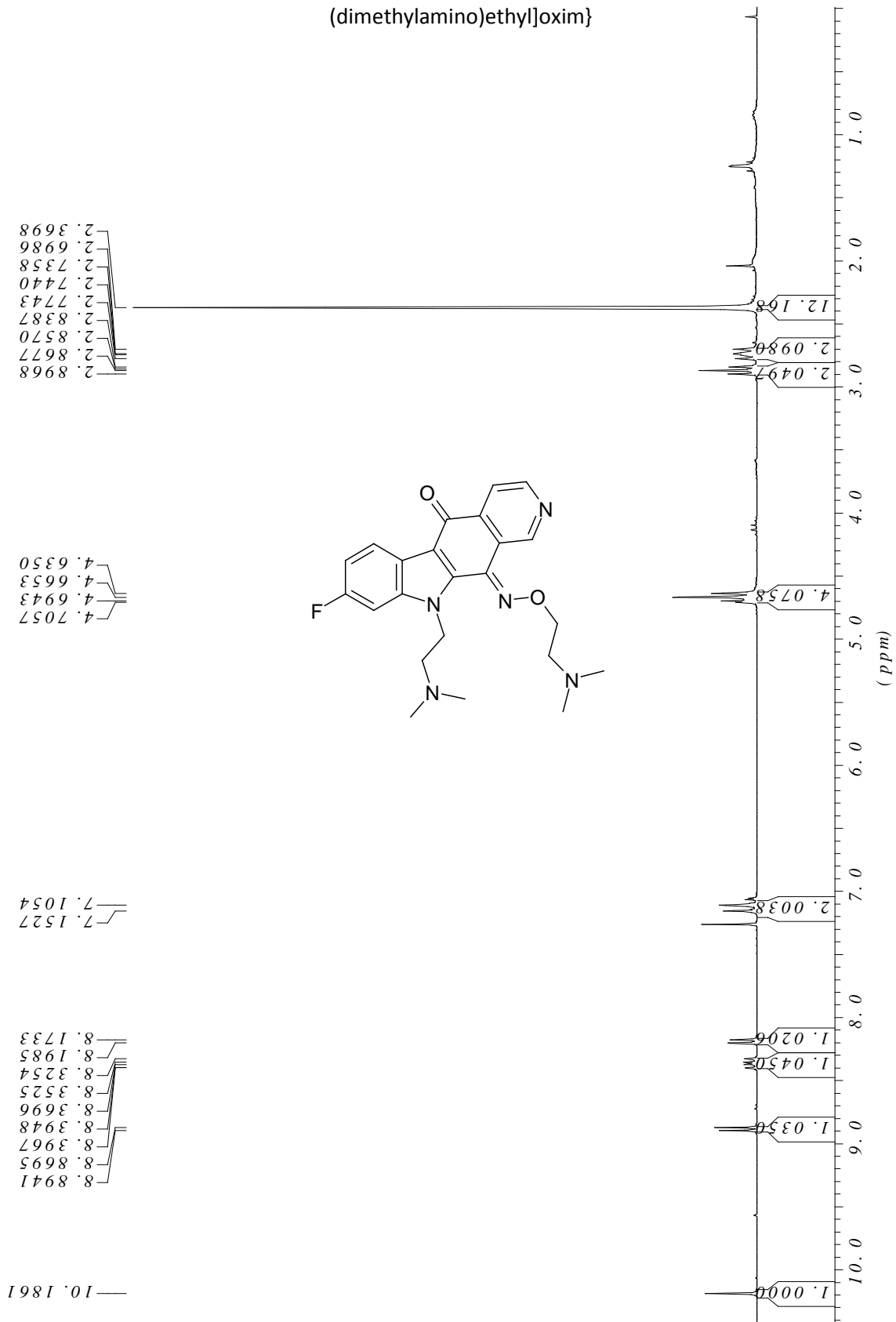


(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

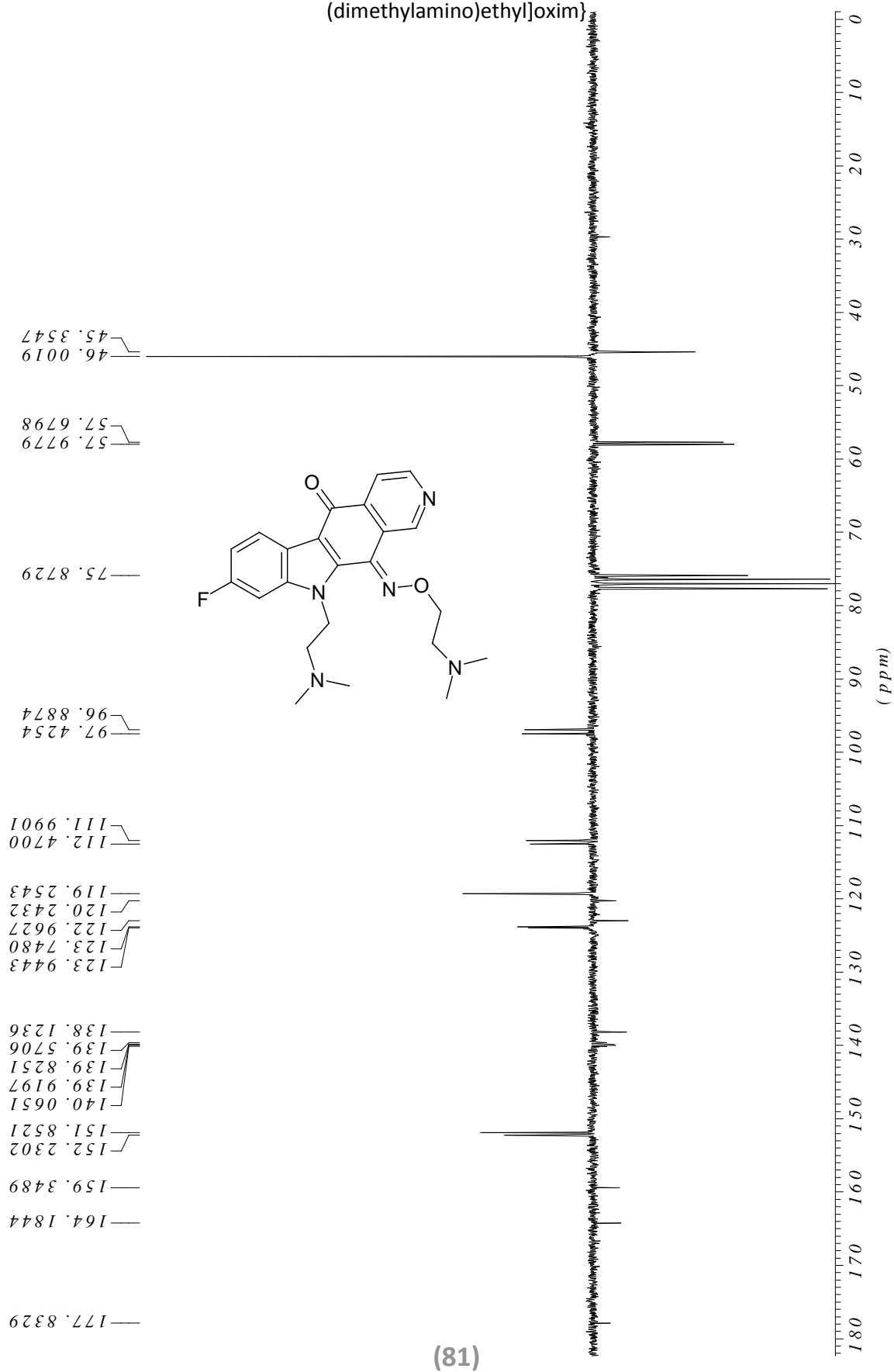


(80)

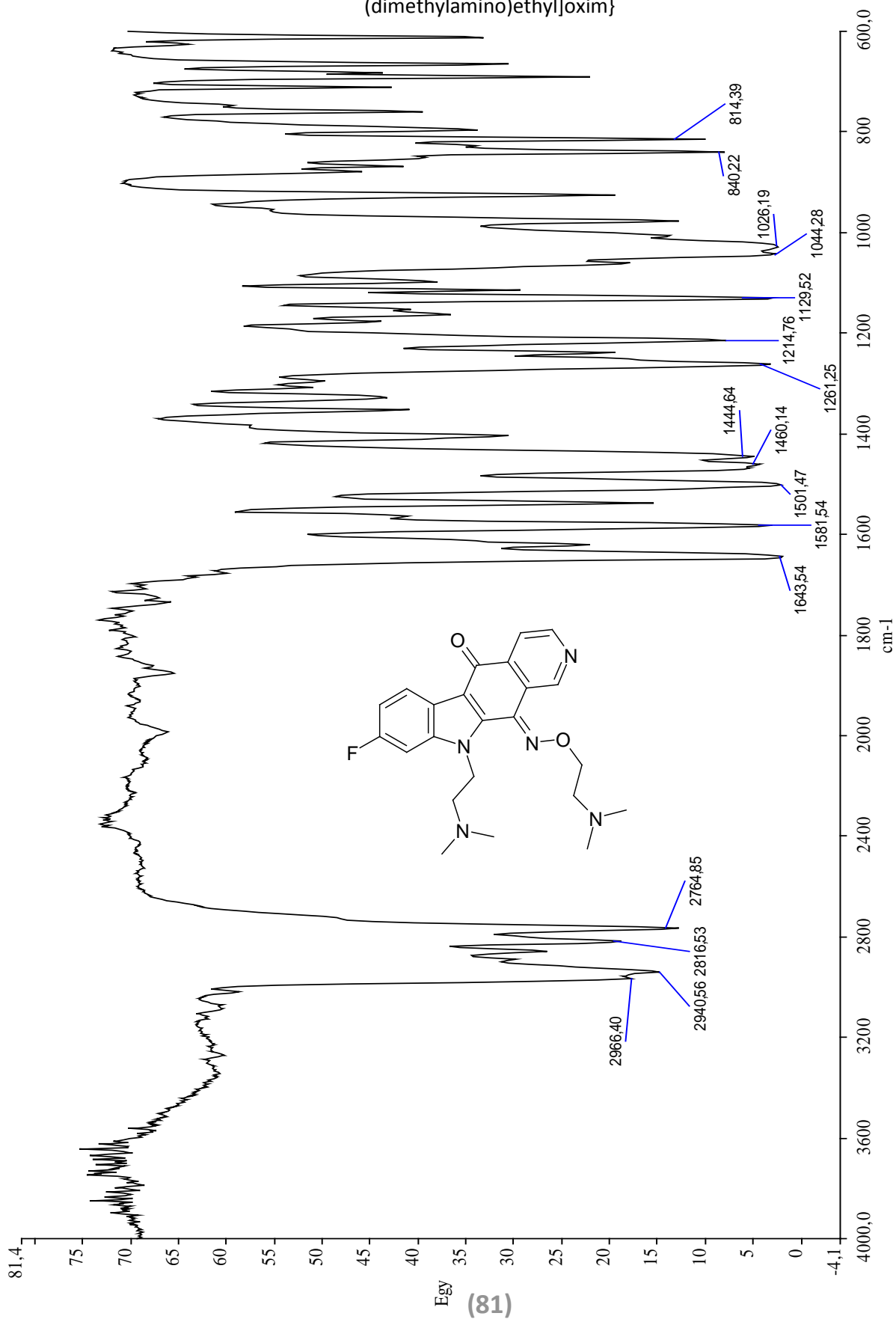
(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



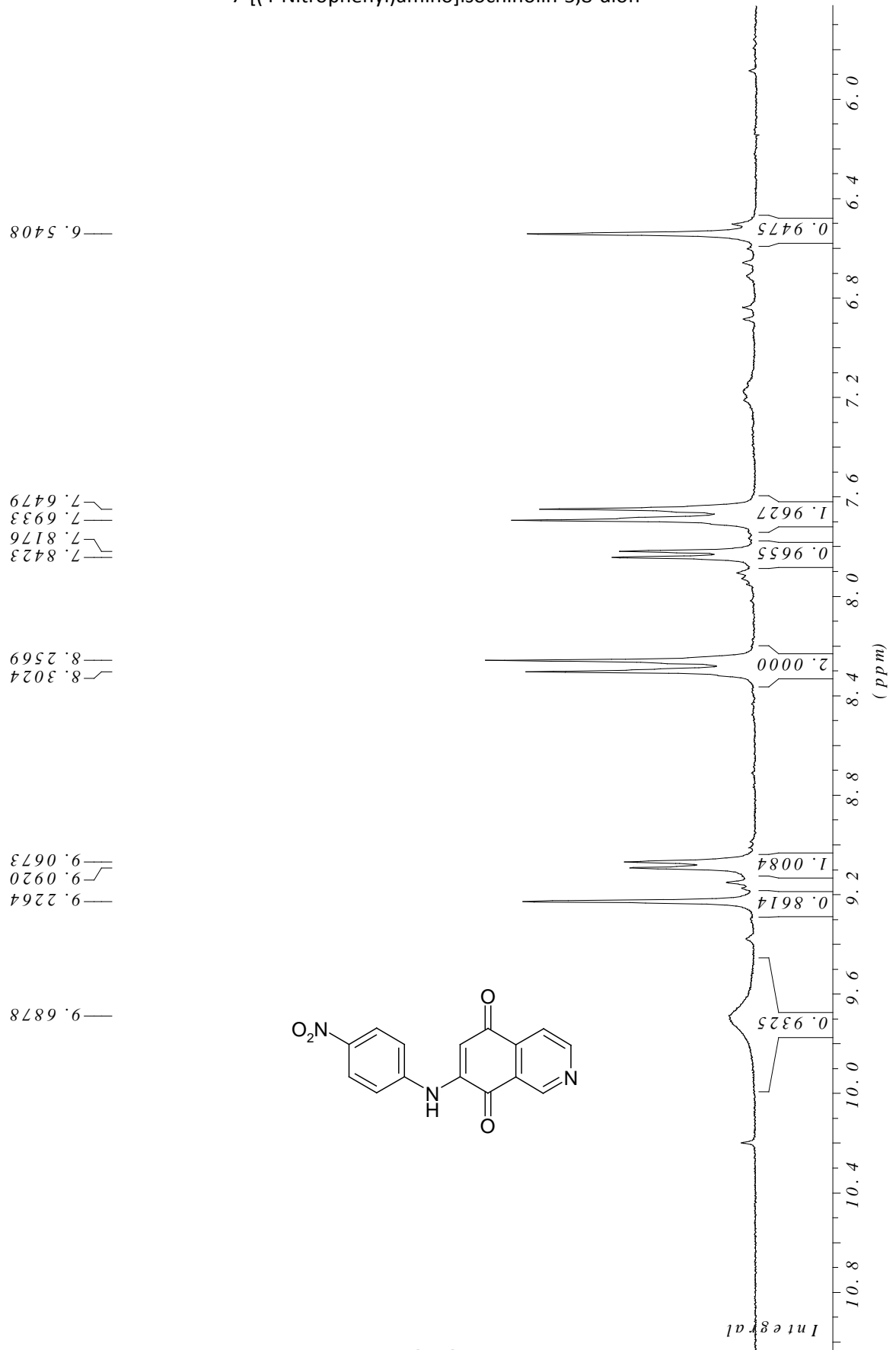
(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carbazol-5,11(10H)-dion-11-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



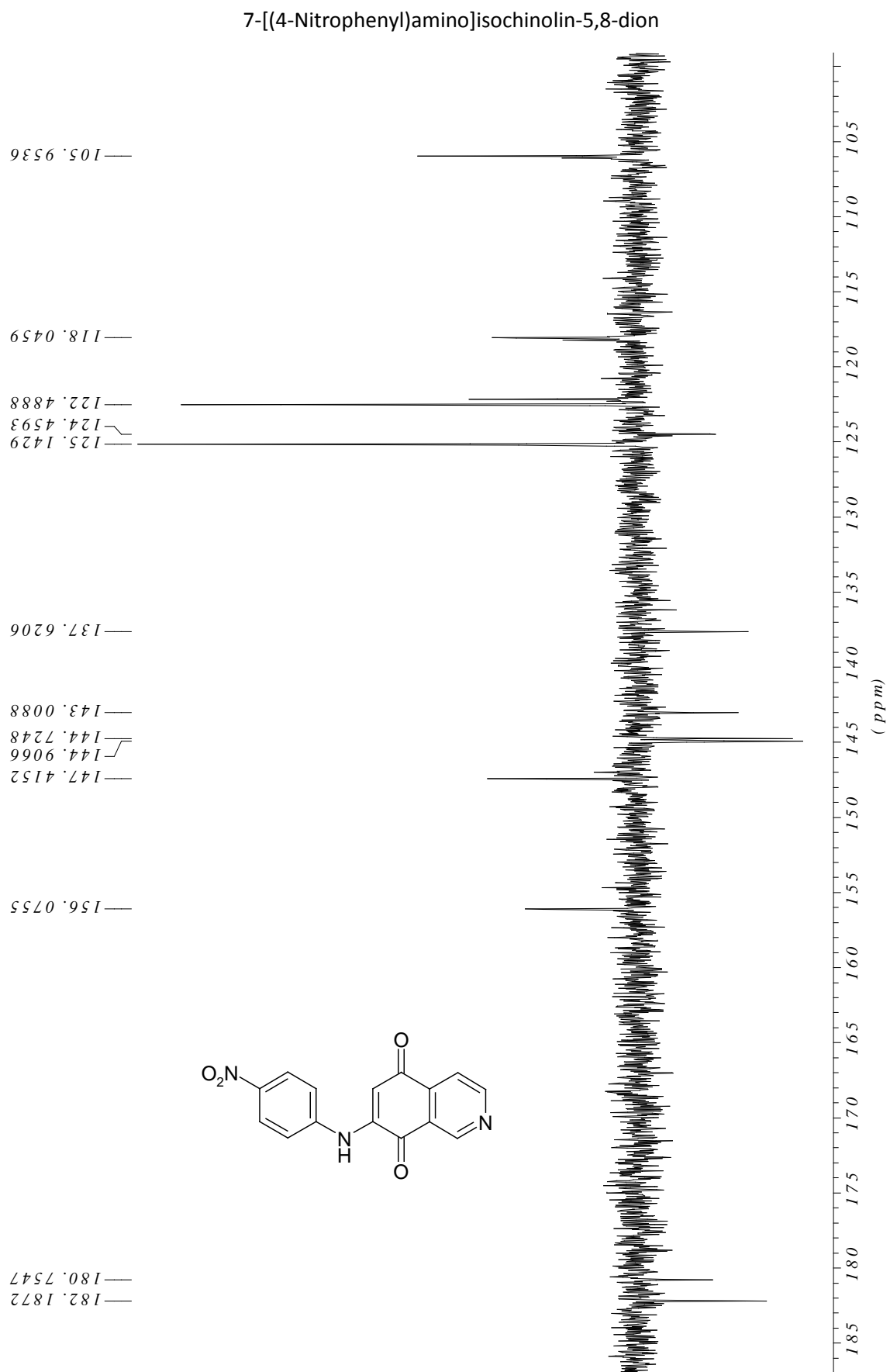
(11E)-10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8-fluor-5H-pyrido[3,4-b]carb azol-5,11(10H)-dion-11-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



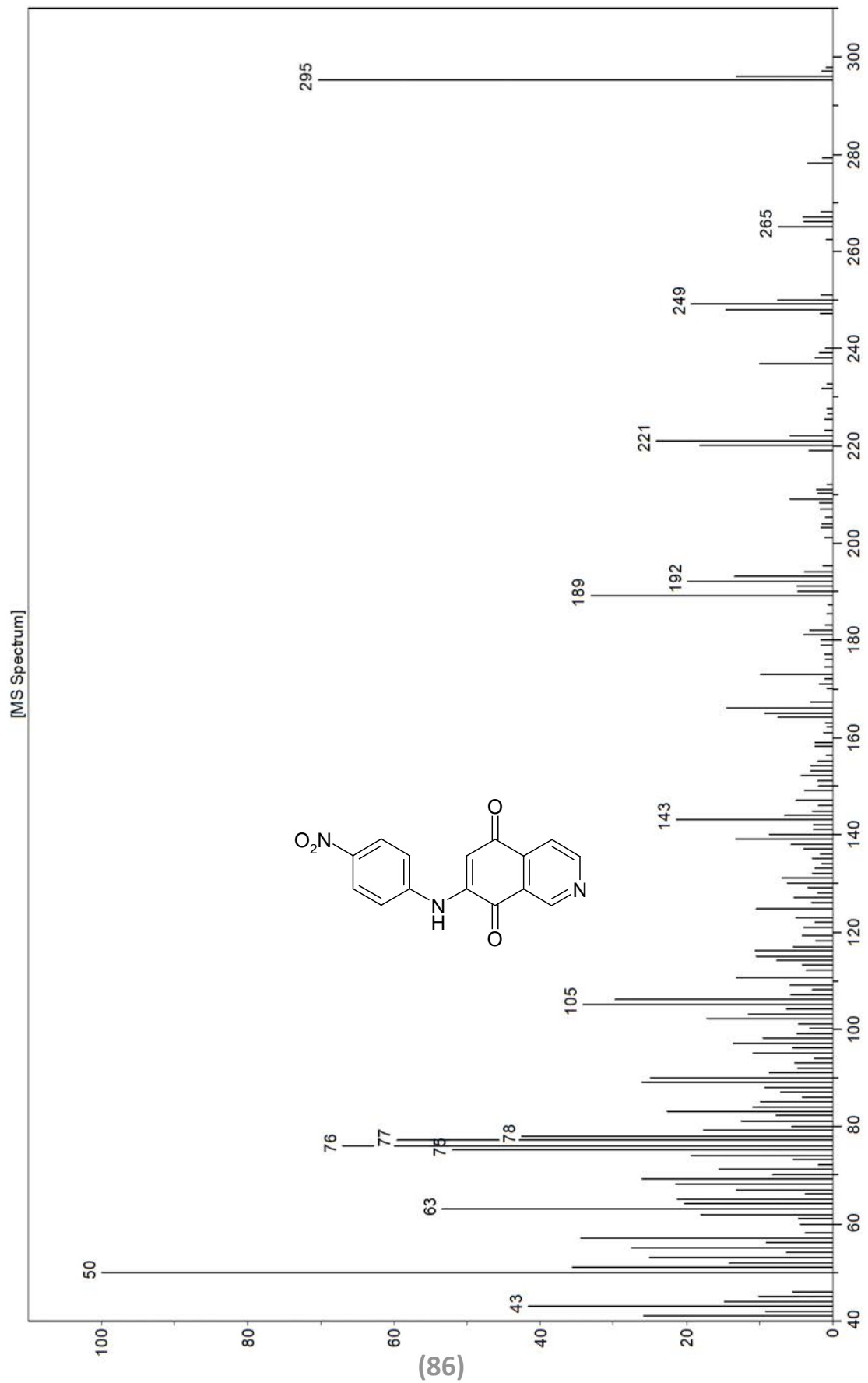
7-[(4-Nitrophenyl)amino]isochinolin-5,8-dion

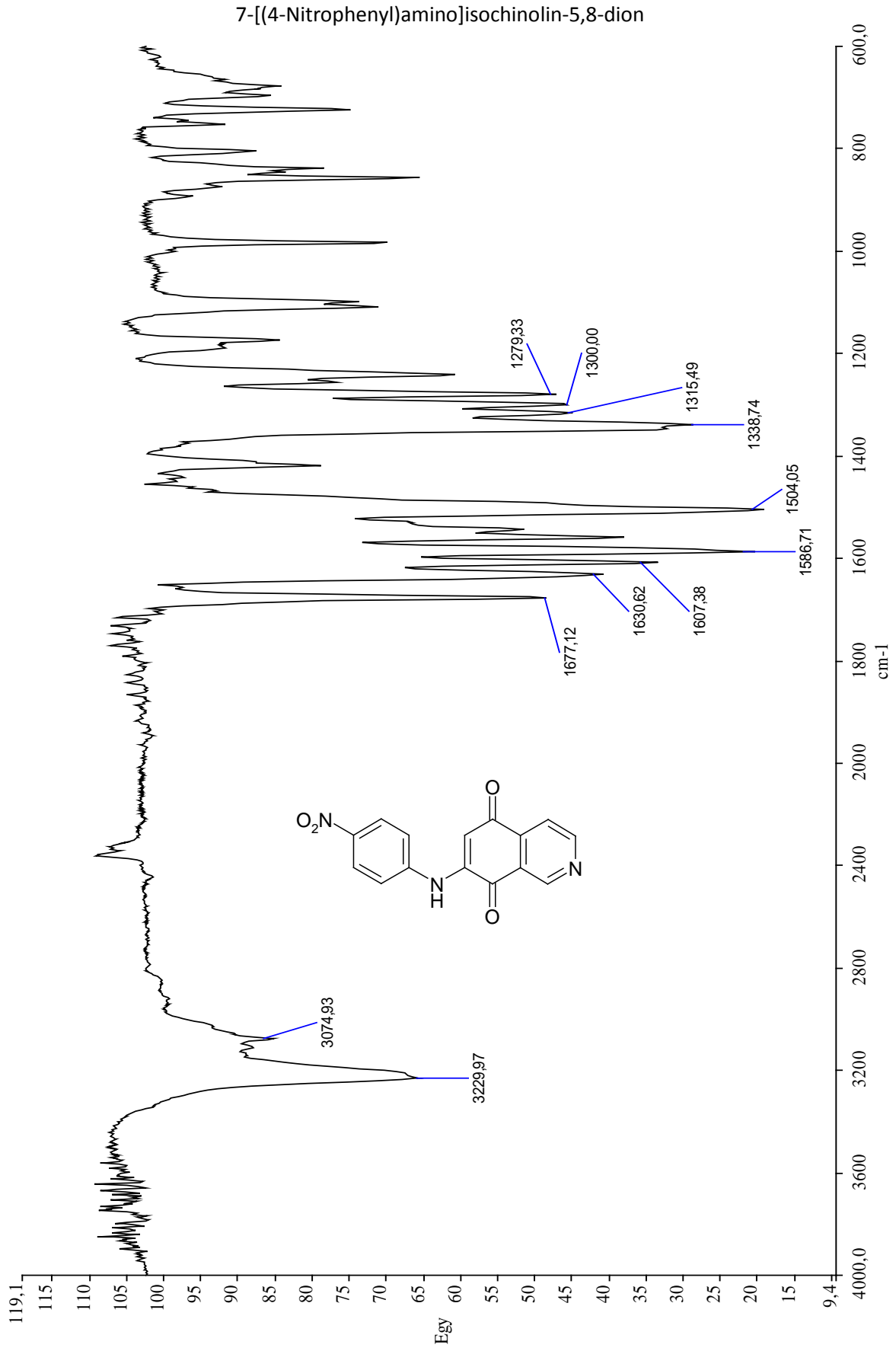


(86)

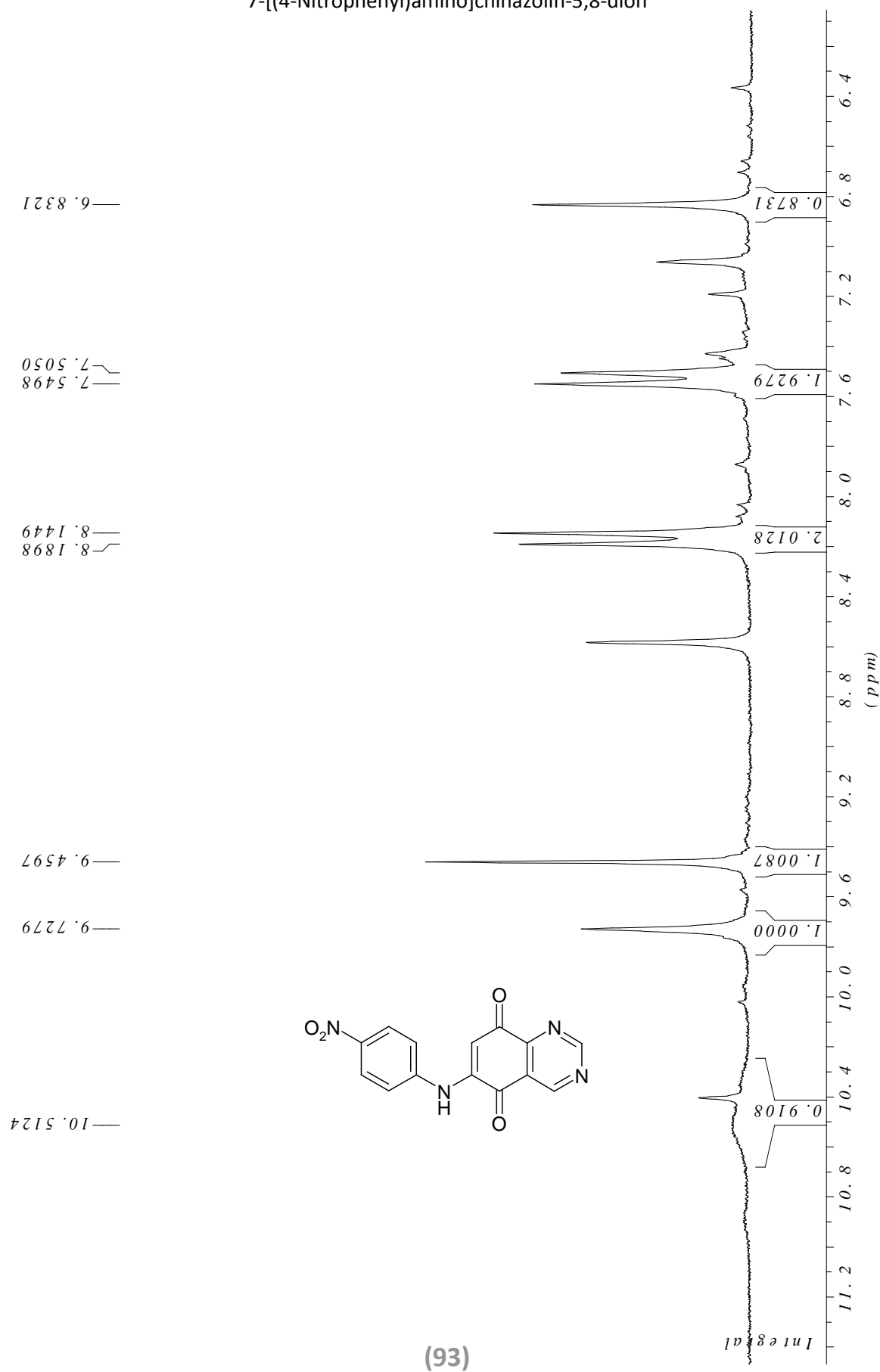


7-[(4-Nitrophenyl)amino]isochinolin-5,8-dion



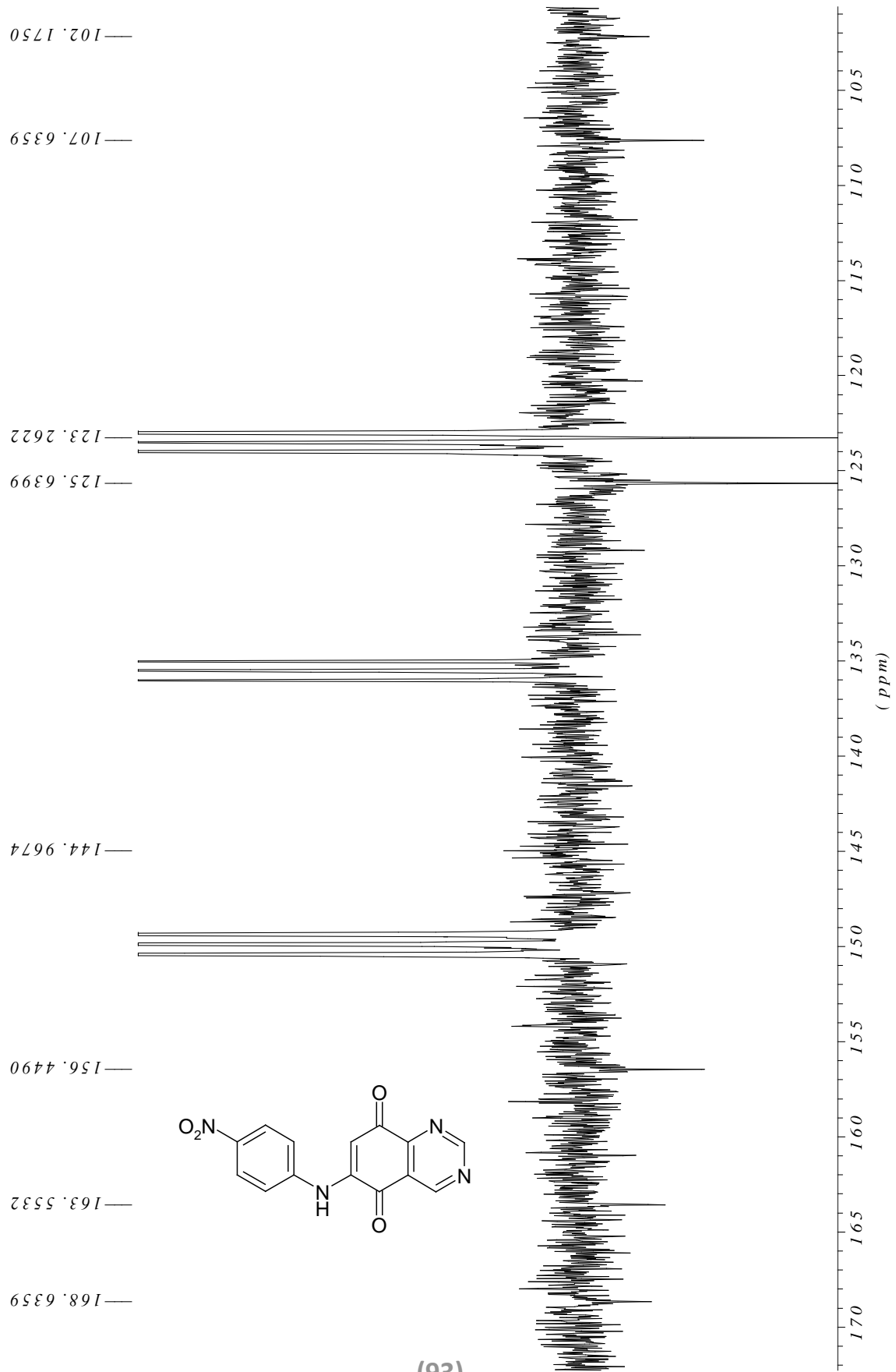


7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion



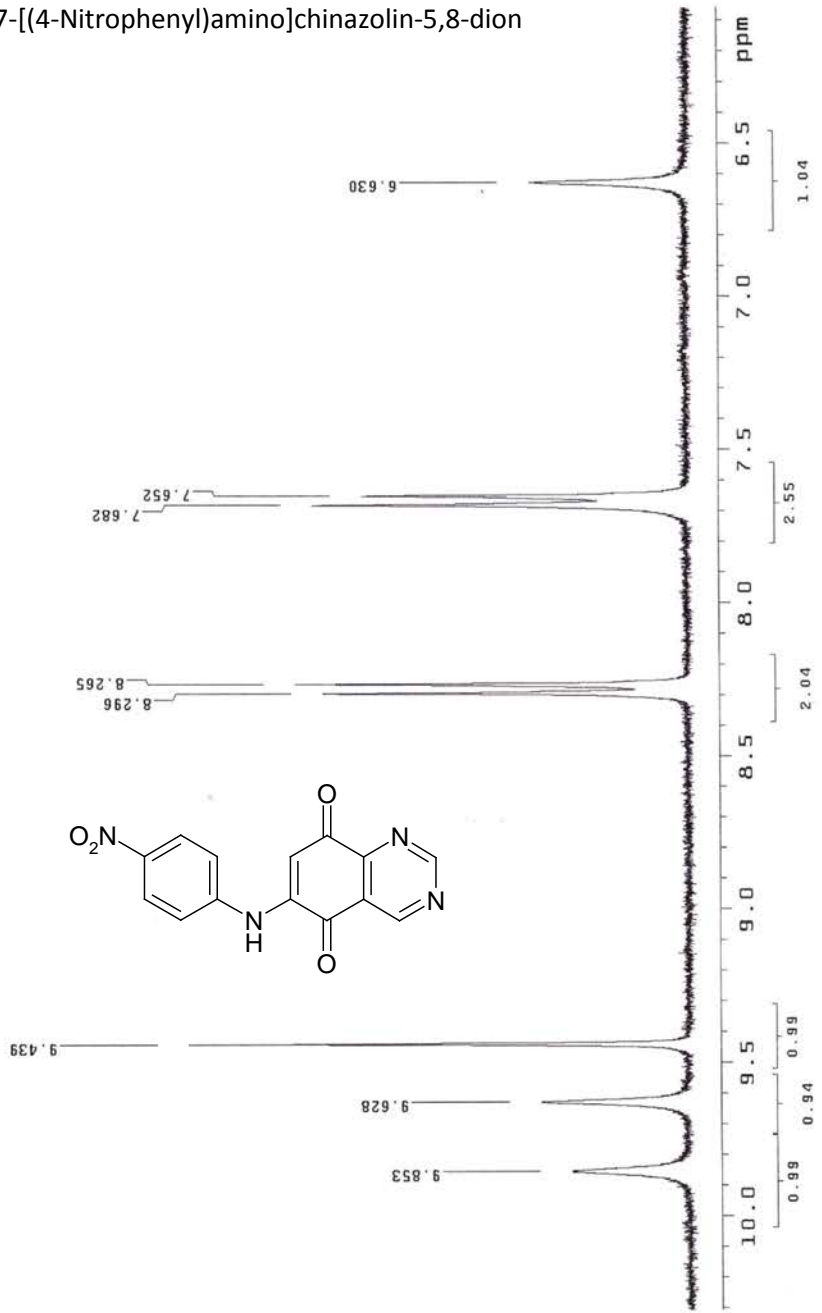
(93)

7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion



(93)

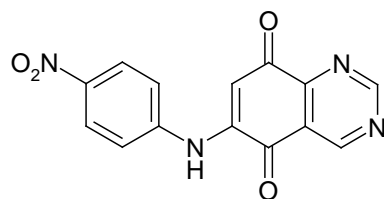
7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion



```

Manoche /DMSO
expl stdlh
date SAMPLE 4 08 dfrq DEC. & VT
solvent Oct DMSO 299.951
file file 31
ACQUISITION exp 1201.7
sfrq 299.951 dm min
in 4.998 dmf 200 C
at 59968 dseq undefined
cp 5999.7 dres undefined
fb 3400 homo n
bs 4 temp 28.0
tpwr 57 PROCESSING
pw 6.0 wfile
dl 5.000 proc ft
tof 1200.0 fn 65536 f
nt 32 math
ct 32
alock n werr
gain 54 wexp
flags n wbs
il n wnt
in n
dp n
hs mn
DISPLAY
sp 1817.3
wp 1274.2
vs 729
sc 0
wc 180
hzmm 7.08
fs 3965.25
rfi 1748.9
tpp 746.12
ins 11.766
at ph
    
```

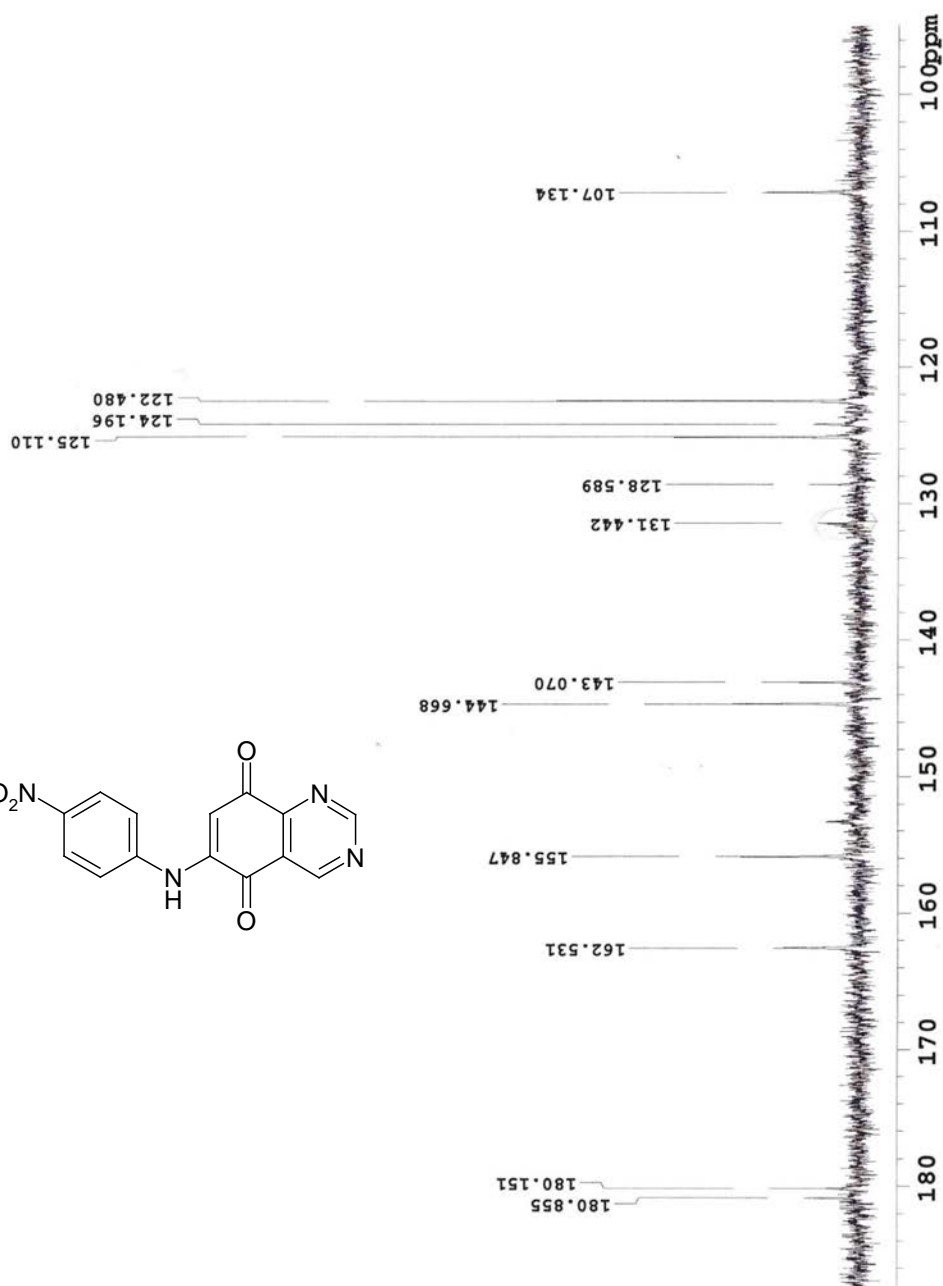
7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion



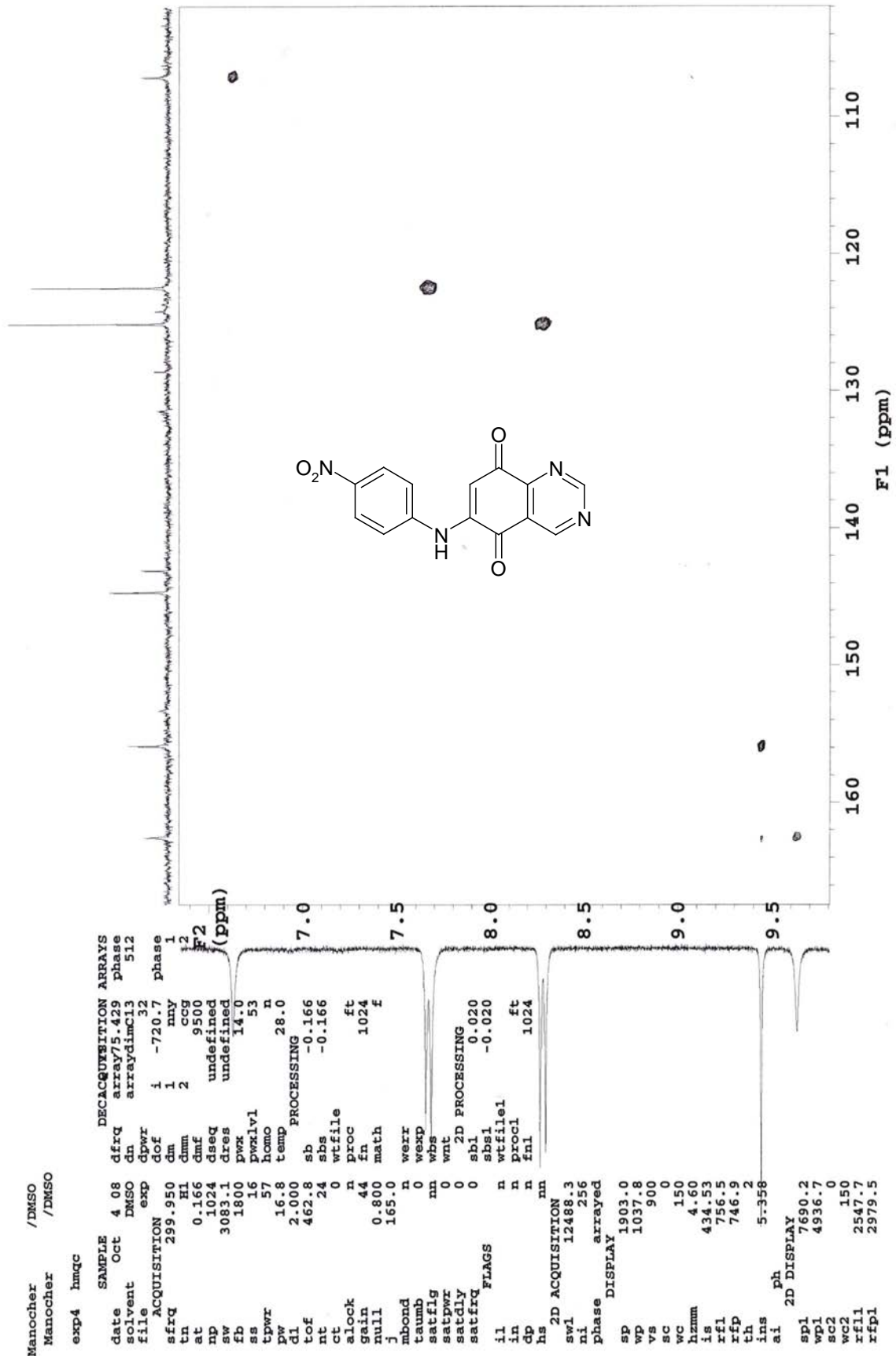
```

Manoche / DMSO
exp3 std13c
SAMPLE Oct 4 08 dfrq DEC. & VT
solvent DMSO dn 299.951
file exp dpwr HI
ACQUISITION dof 41
sfrq 75.429 dn 1300.0
tn C13 dnm w
at 1.501 dmf 12000
np 60032 dseq undefined
sw 20000.0 dres undefined
fb 11000 homo n
bs 8 temp 28.0
ss 4 PROCESSING
tpwr 53 lb 1.00
pw 7.0 wtfile
dl 2.500 proc ft
tof -131.6 fn 131072 f
nt 16384 math
ct 0
gain n werx
alock not used wexp
flags not used whs
il n wnt
in n
cp n
hs y
hs nn
DISPLAY
sp 7160.3
wp 6982.5
vs 1172
sc 0
wc 180
hzmm 38.79
is 500.00
rfl 5776.0
rffp 2979.5
th
ins
nm 1.000
ph

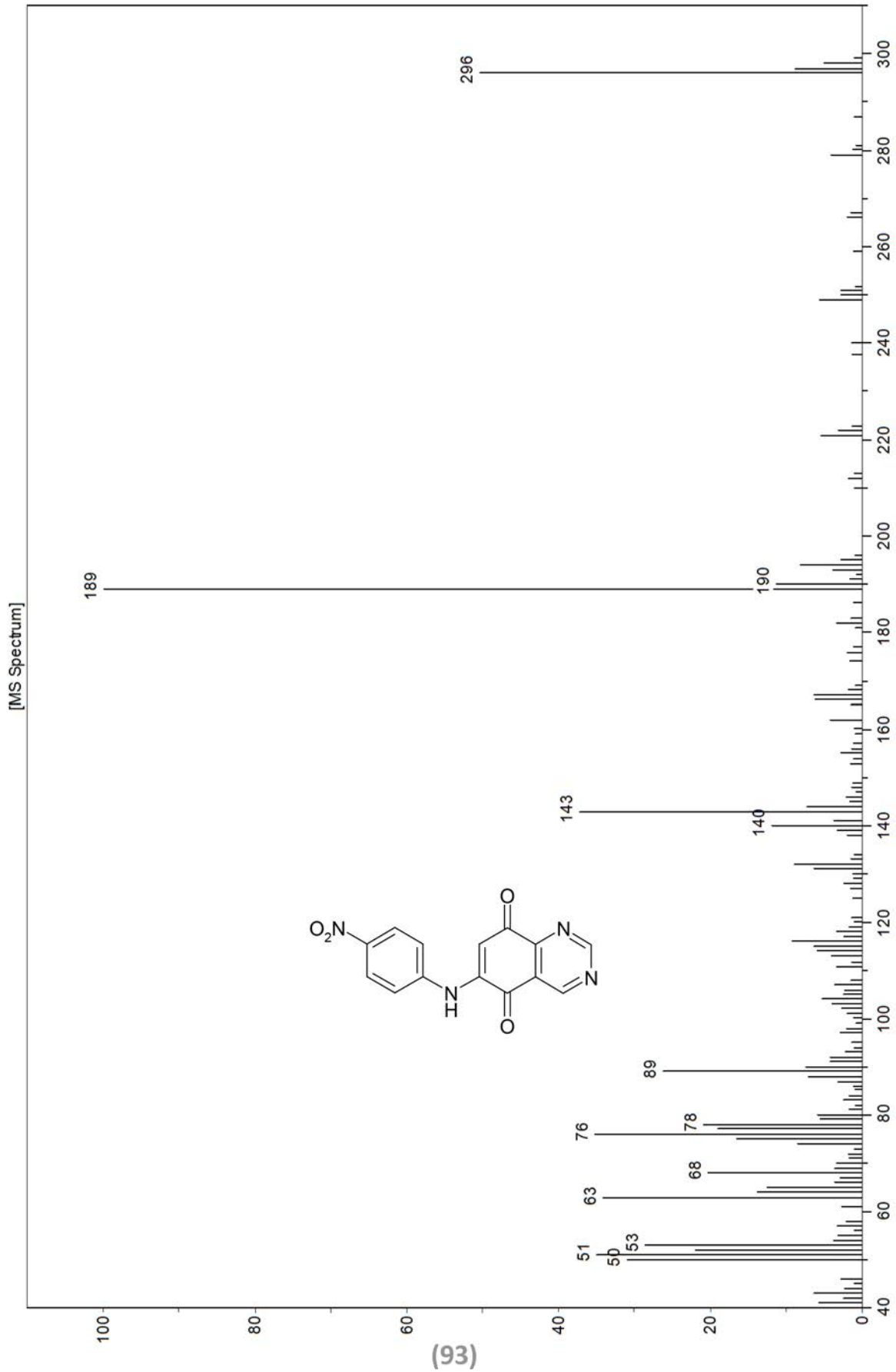
```

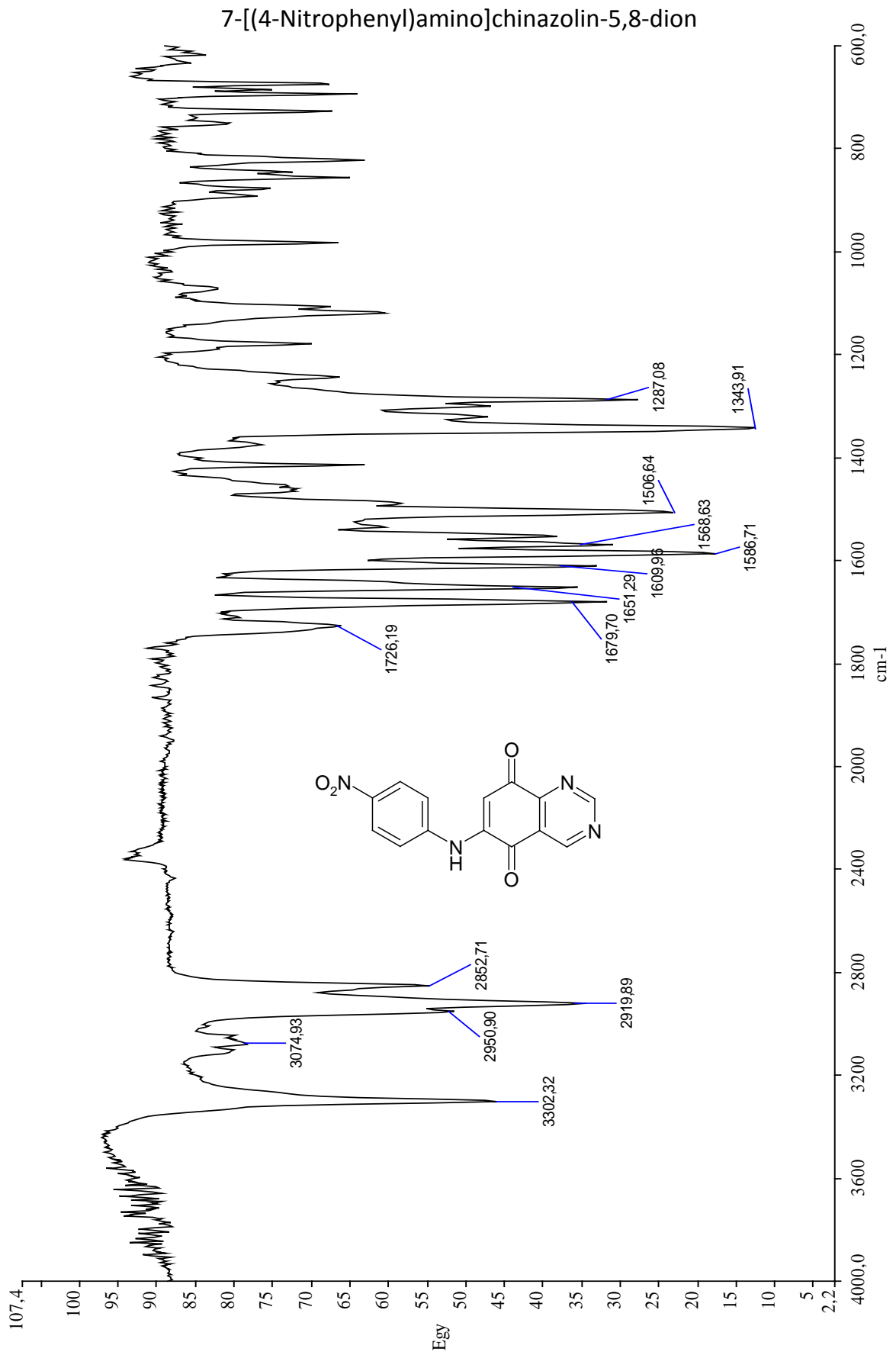


7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion



7-[(4-Nitrophenyl)amino]chinazolin-5,8-dion





Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion

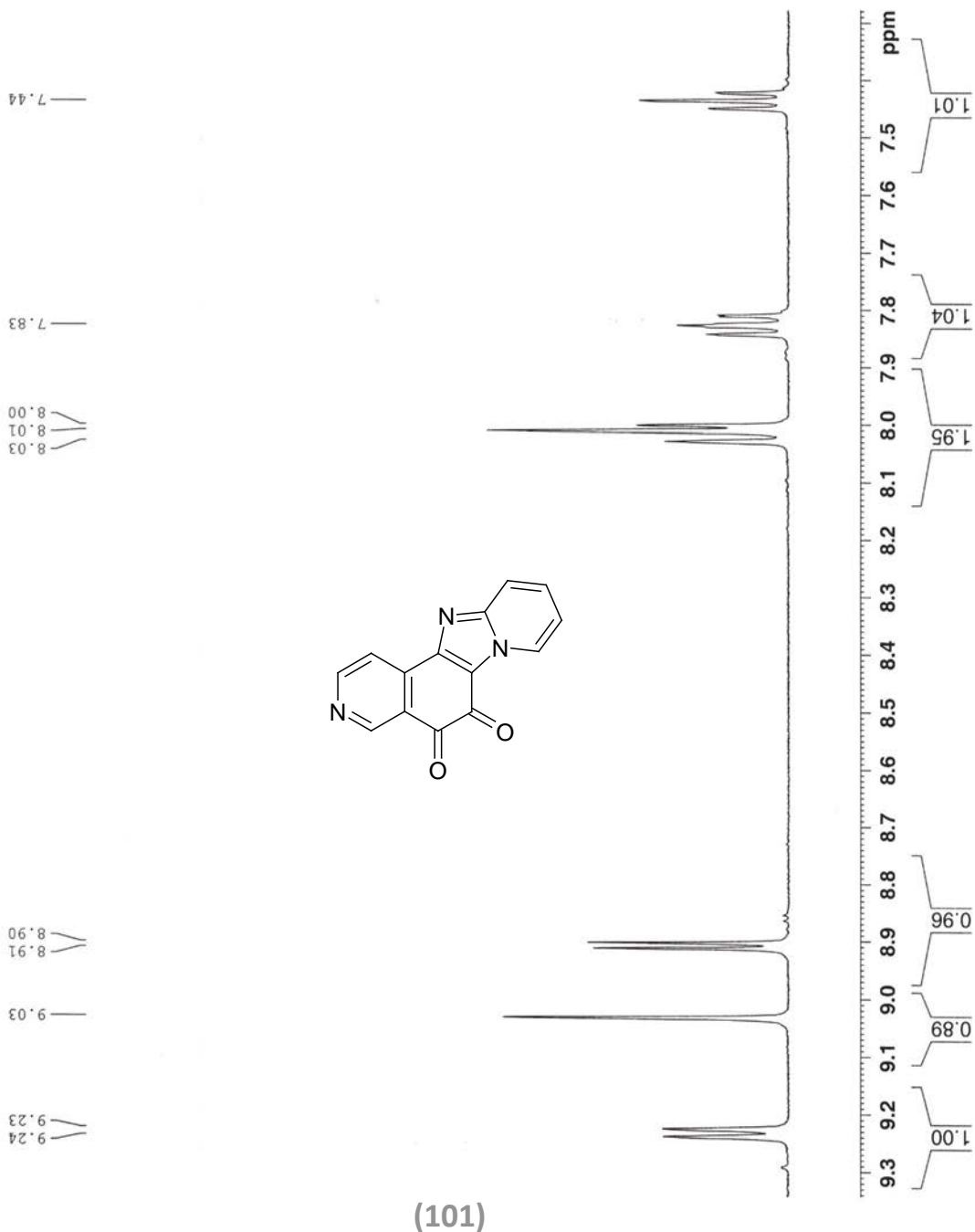
/DMSO

Current Data Parameters
 NAME SH_X
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080226
 Time 19.10
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 10330.578 Hz
 FIDRES 0.157632 Hz
 AQ 3.1720407 sec
 RG 512
 DW 48.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.7 K
 D1 1.00000000 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.80 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300102 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00



(101)

Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion

```

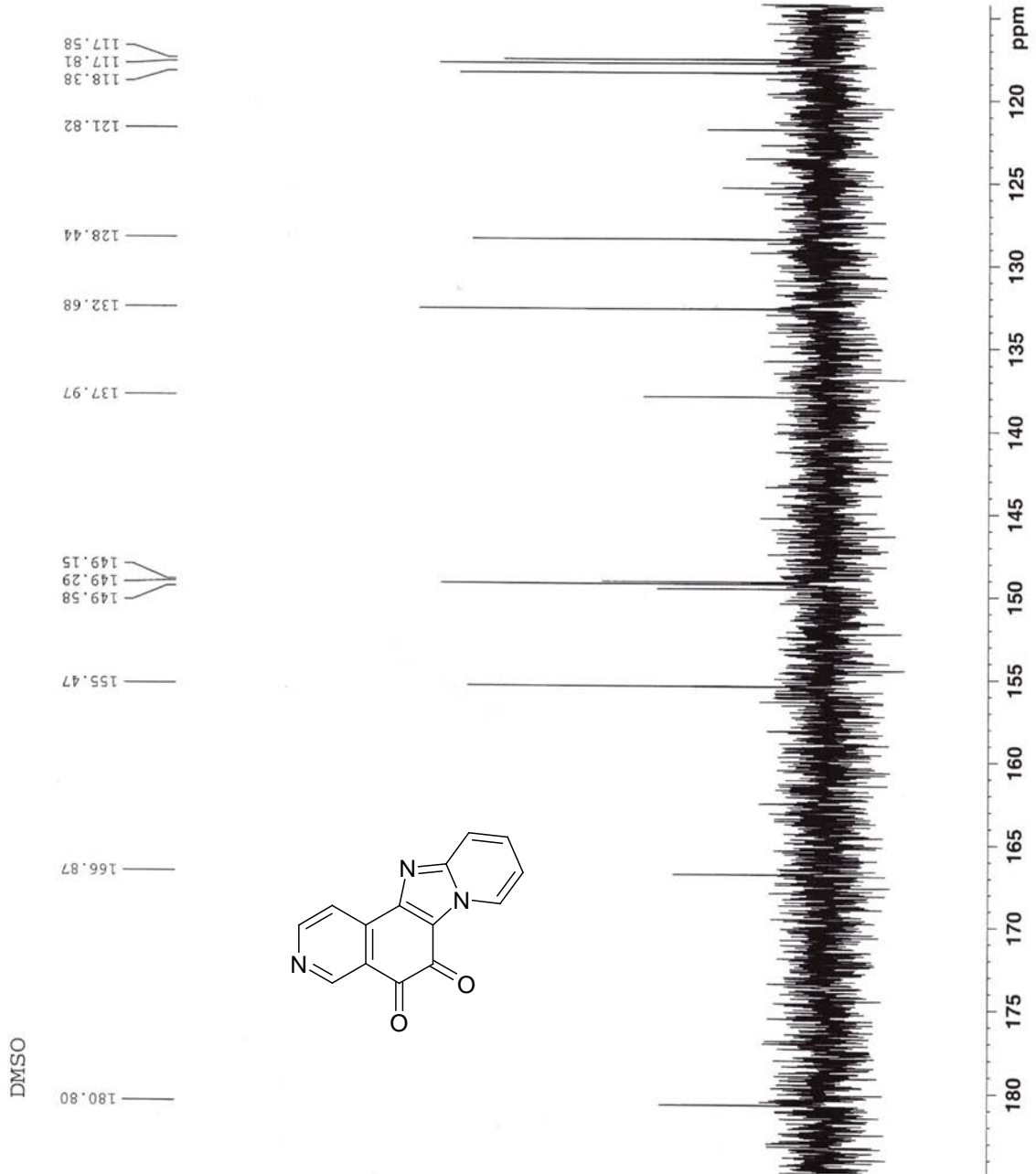
Current Data Parameters
NAME          SH_X
EXPNO        2
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20080226
Time_        19.15
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm BBO BB-1H
PULPROG      zgpg30
TD           65536
SOLVENT      DMSO
NS           4096
DS           4
SWH          27777.777 Hz
FIDRES       0.423855 Hz
AQ           1.1797160 sec
RG           14596.5
DE           18.000 usec
TE           294.0 K
D1           2.00000000 sec
d11          0.03000000 sec
MCREST       0.00000000 sec
MCWRK        0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1         13C
P1           9.50 usec
PL1          5.00 dB
SFO1         125.7703643 MHz

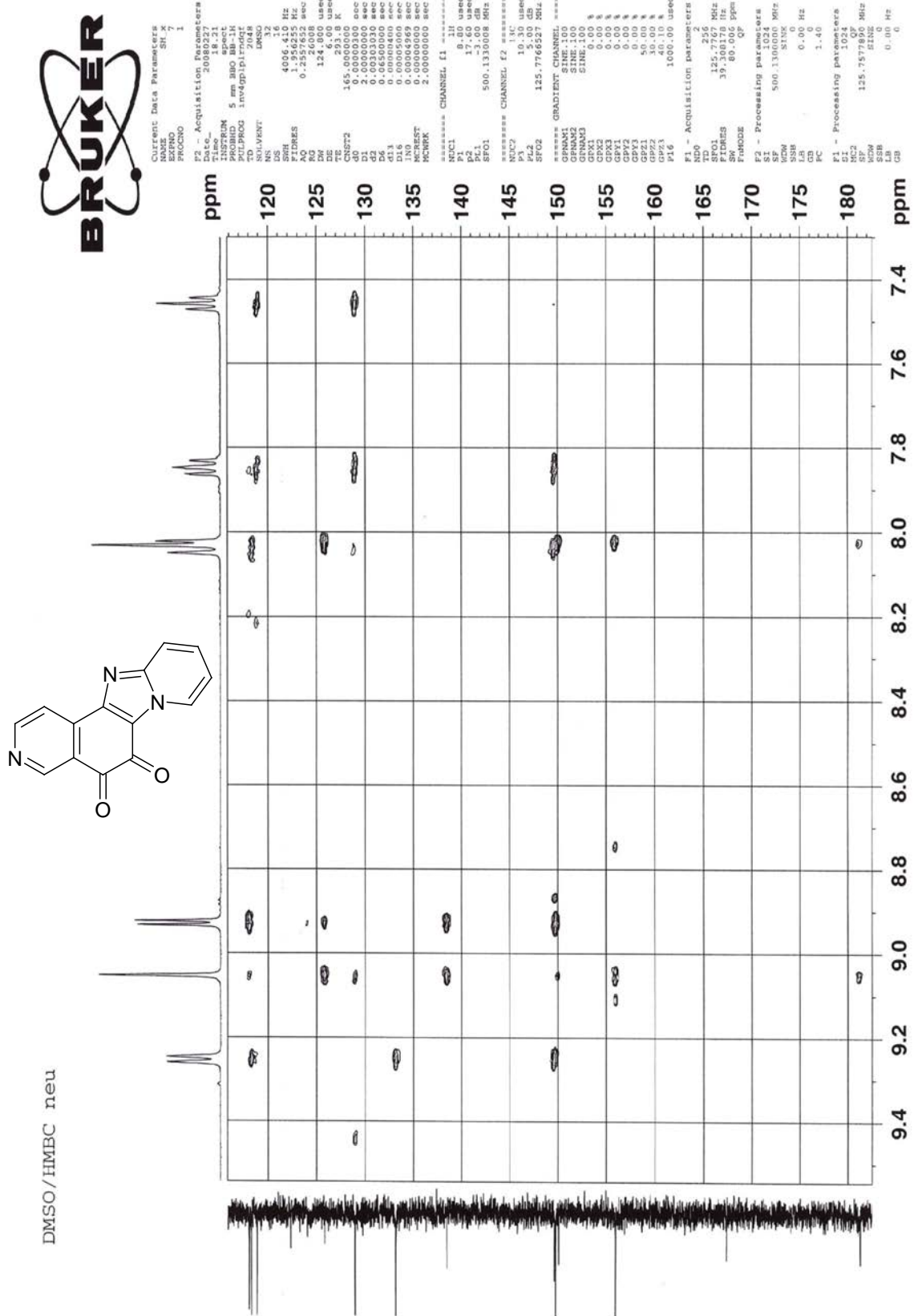
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2     waltz16
NUC2         1H
PCPD2       90.00 usec
PL2         -3.00 dB
PL12        19.00 dB
PL13        22.00 dB
SFO2         500.1332508 MHz

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           125.7578480 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.00
    
```

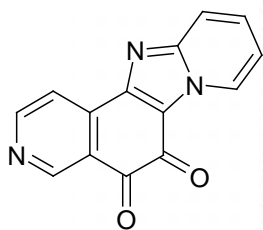


(101)

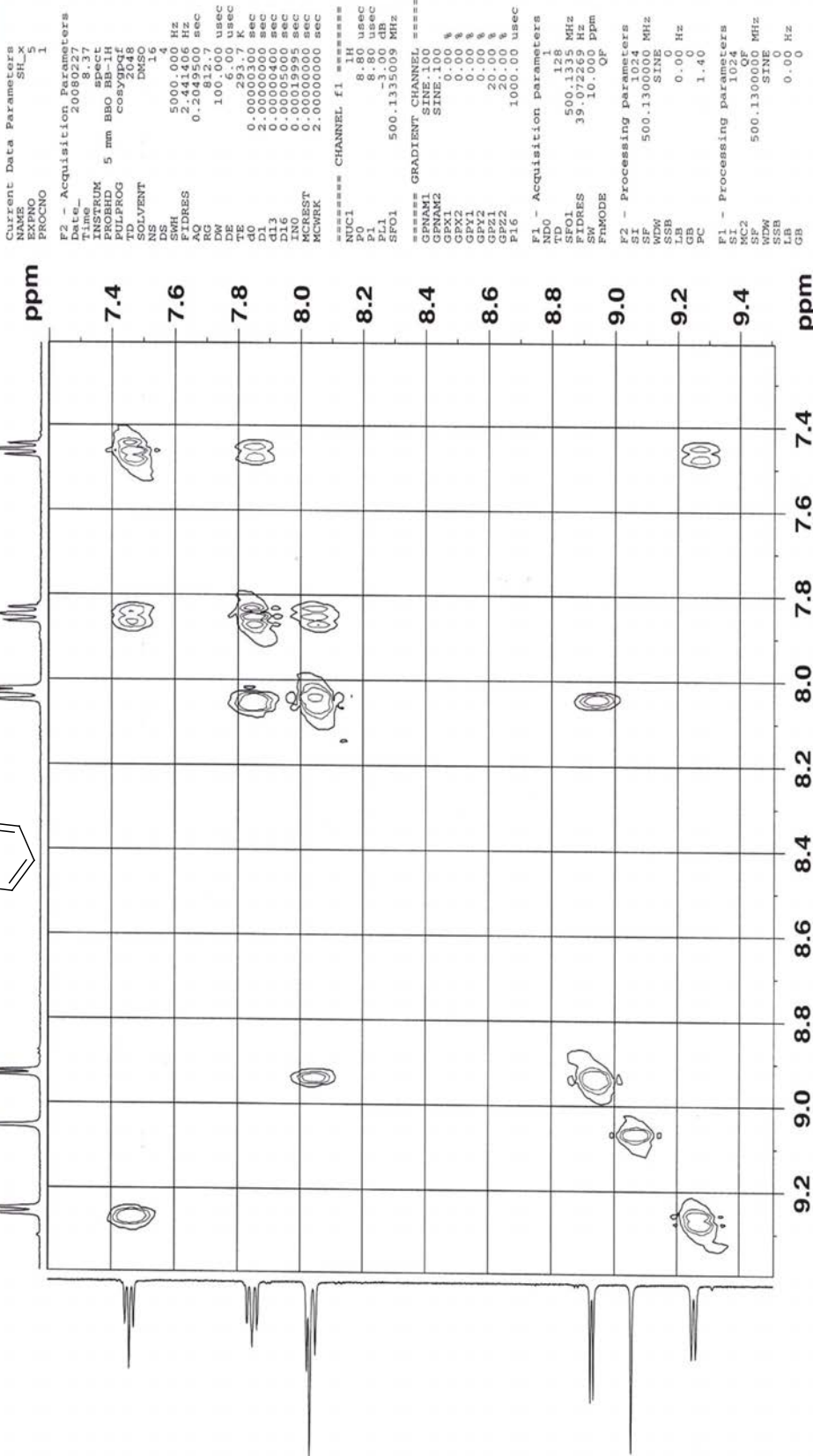
Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion



Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion



DMSO / COSY



```

Current Data Parameters
NAME          SH_X
EXPNO        1
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_        20080227
Time        17:07
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm BBO BB-1H
PULPROG     cosygpcqf
TD          2648
SOLVENT     DMSO
NS          16
DS          4
SWH         5000.000 Hz
AQ          0.2649506 Hz
RG          812.7
FIDRES     100.000 usec
DE         2.00 usec
TE         300.2 K
D1         0.0000300 sec
d113       2.00000000 sec
D16        0.00000400 sec
D18        0.00005000 sec
MCREST     0.00000000 sec
MCWRK      2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1        1H
P0          8.80 usec
PL1         8.80 usec
PL11        3.00 dB
SFO1        500.1335009 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPNAM2     SINE.100
GPX1       0.00 %
GPX2       0.00 %
GPX3       0.00 %
GPX4       0.00 %
GPX5       20.00 %
GPX6       20.00 %
P16        1000.00 usec

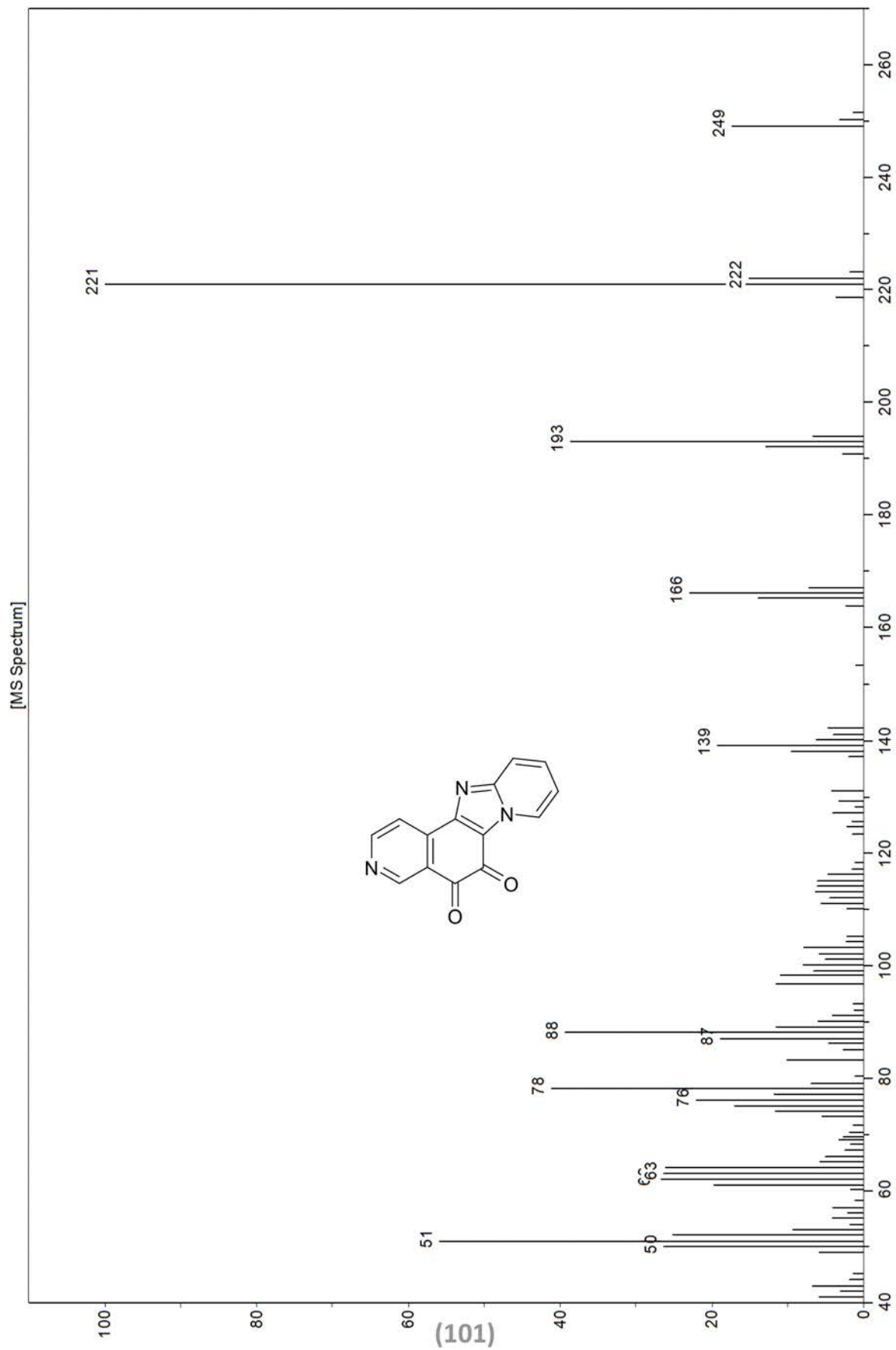
F1 - Acquisition parameters
NUC1        1H
TD          128
SFO1        500.1335 MHz
FIDRES     39.072269 Hz
AQ          10.000 usec
SOLVENT     DMSO
PC          1.40

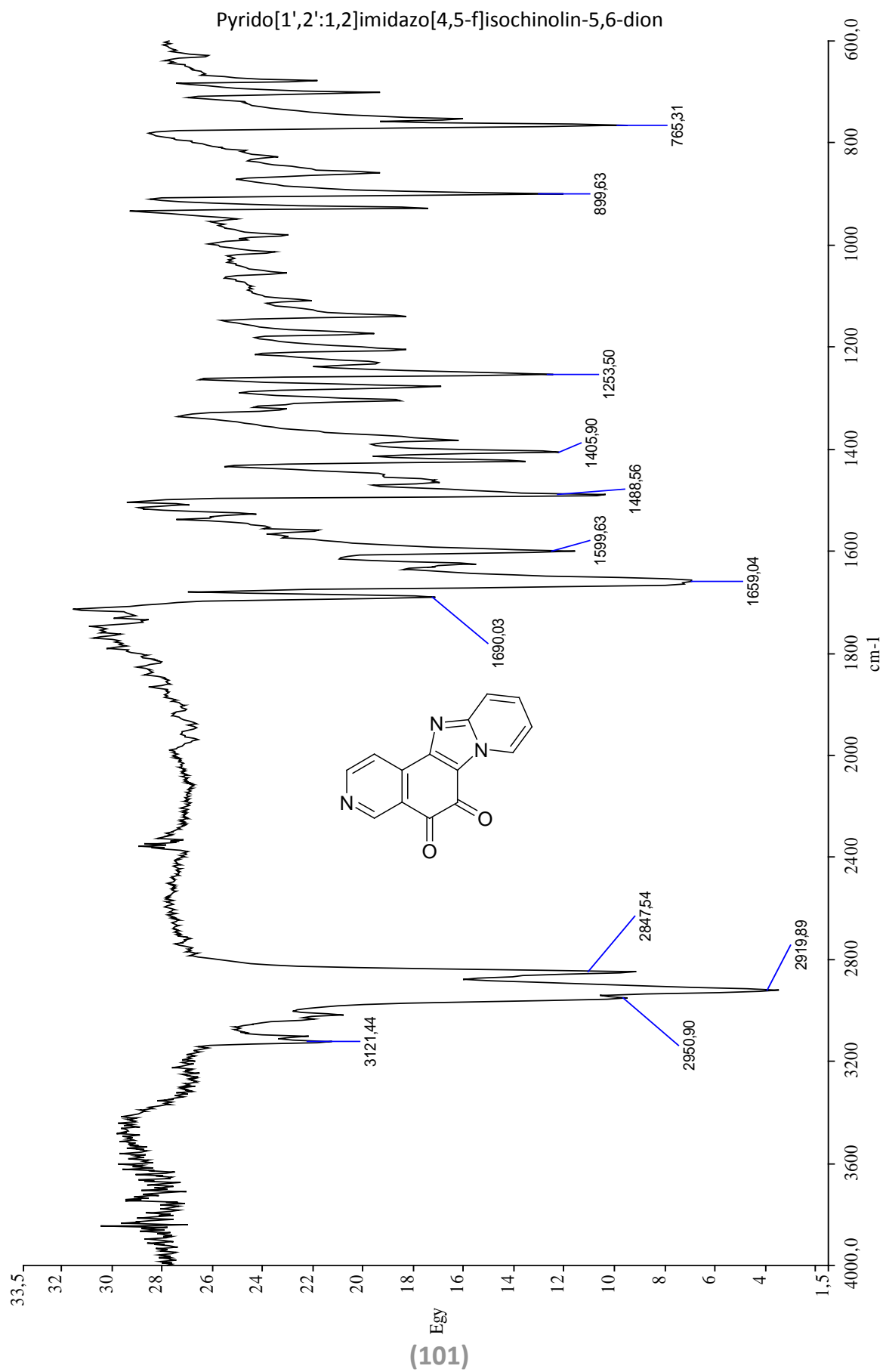
F2 - Processing parameters
SI          1024
SF          500.1300000 MHz
WDW         SINE
SSB         0
LB          0.00 Hz
GB          0
PC          1.40

F1 - Processing parameters
SI          1024
SF          500.1300000 MHz
WDW         SINE
SSB         0
LB          0.00 Hz
GB          0
    
```

(101)

Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion





Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion

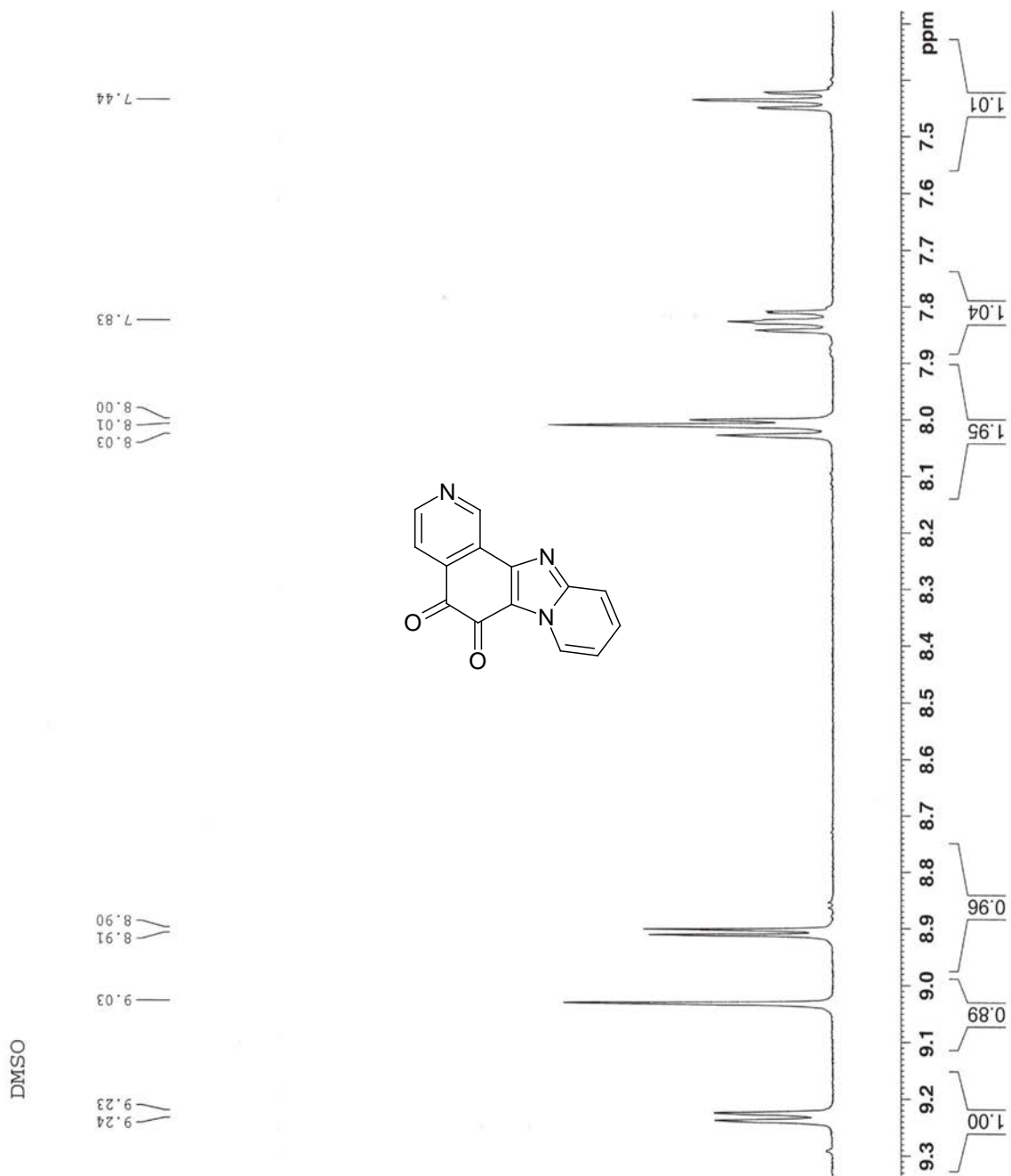
```

Current Data Parameters
NAME          SH_x
EXPNO         1
PROCNO        1

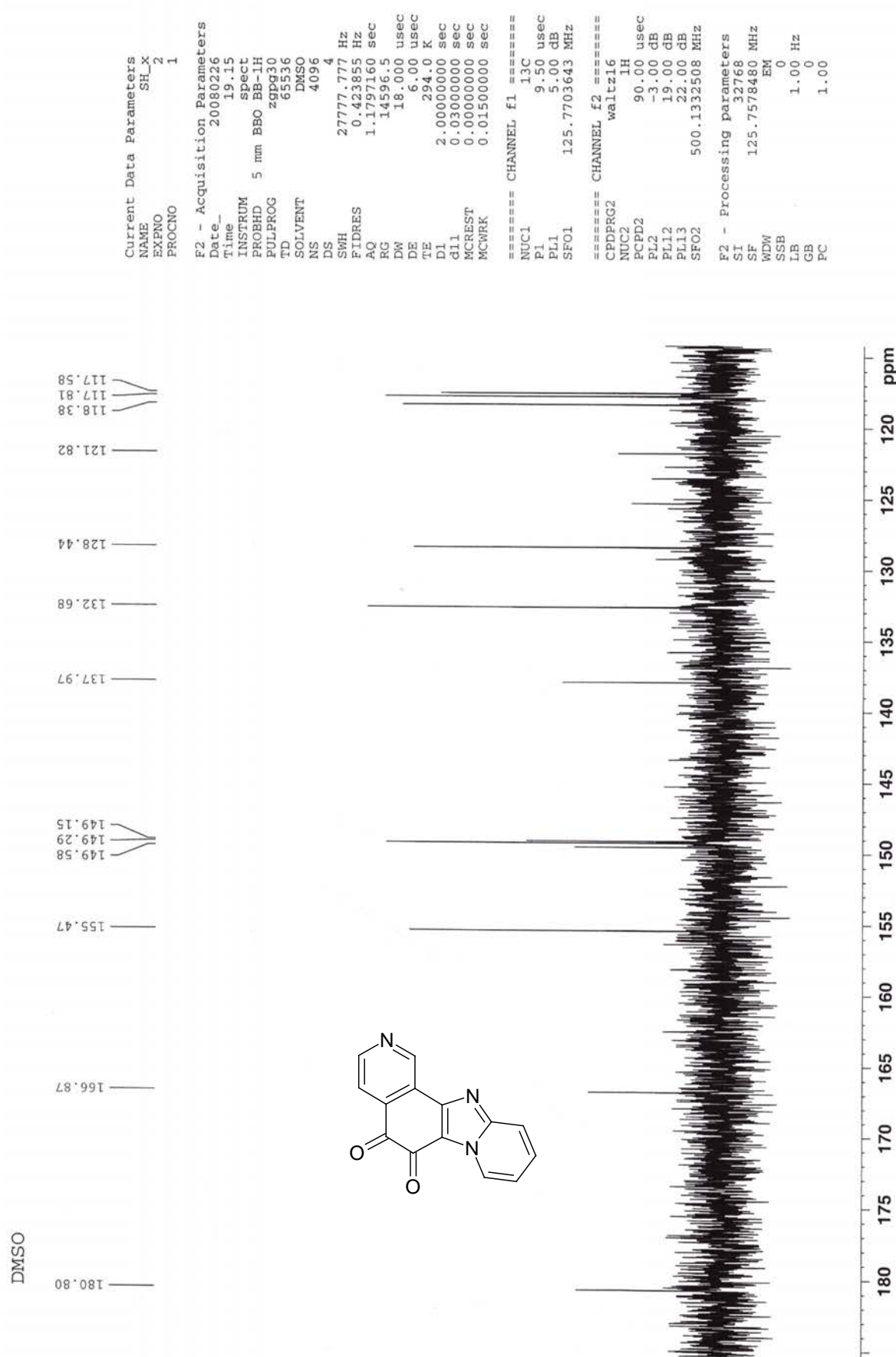
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20080226
Time          19.10
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm BBO BB-1H
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            2
SWH           10330.578 Hz
FIDRES        0.157632 Hz
AQ            3.1720407 sec
RG            512
DW            48.400 usec
DE            6.00 usec
TE            293.7 K
MCREST        1.00000000 sec
MCWRK         0.00000000 sec
              0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            8.80 usec
PL1           -3.00 dB
SFO1          500.1330885 MHz

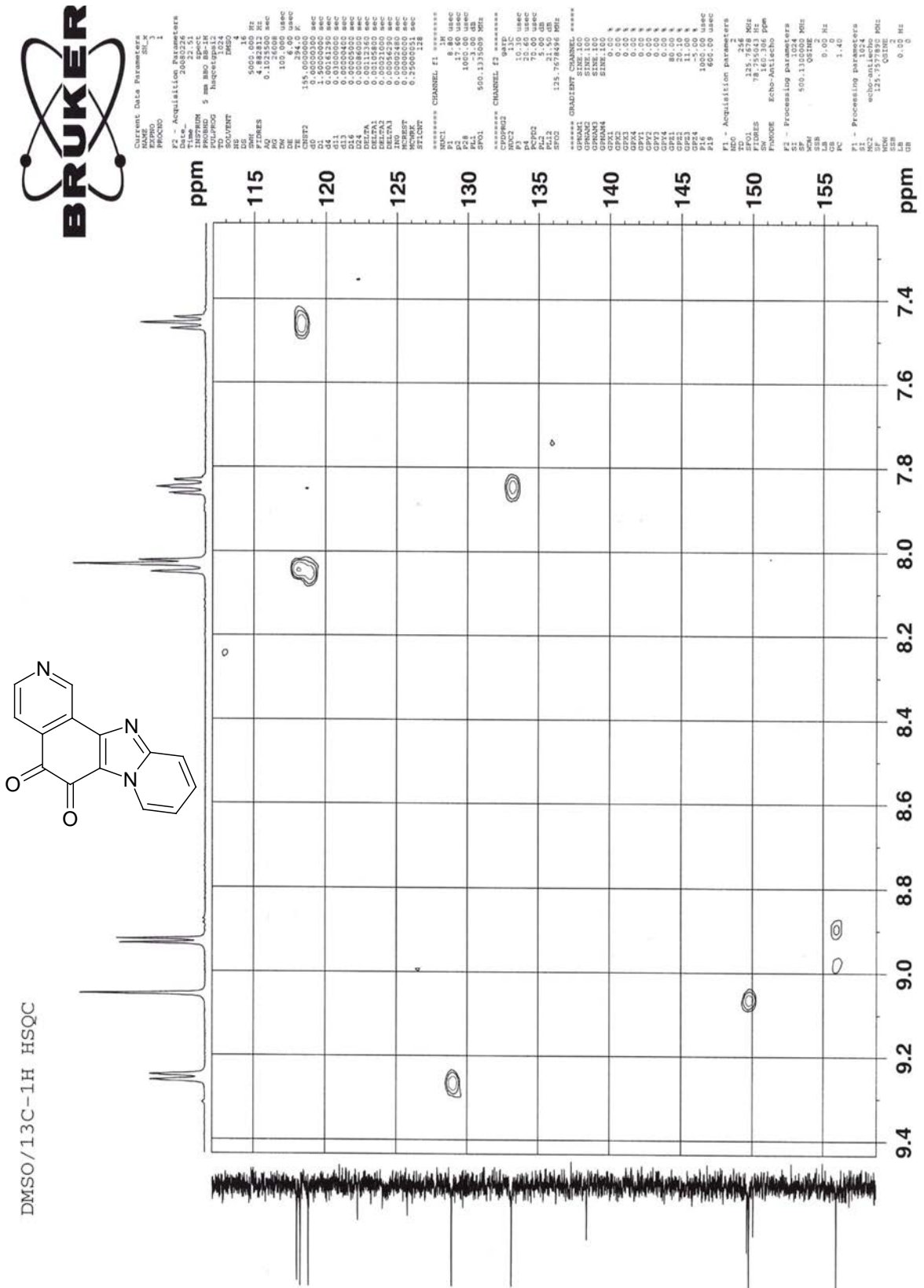
F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            500.1300102 MHz
WDW           no
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```



Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion



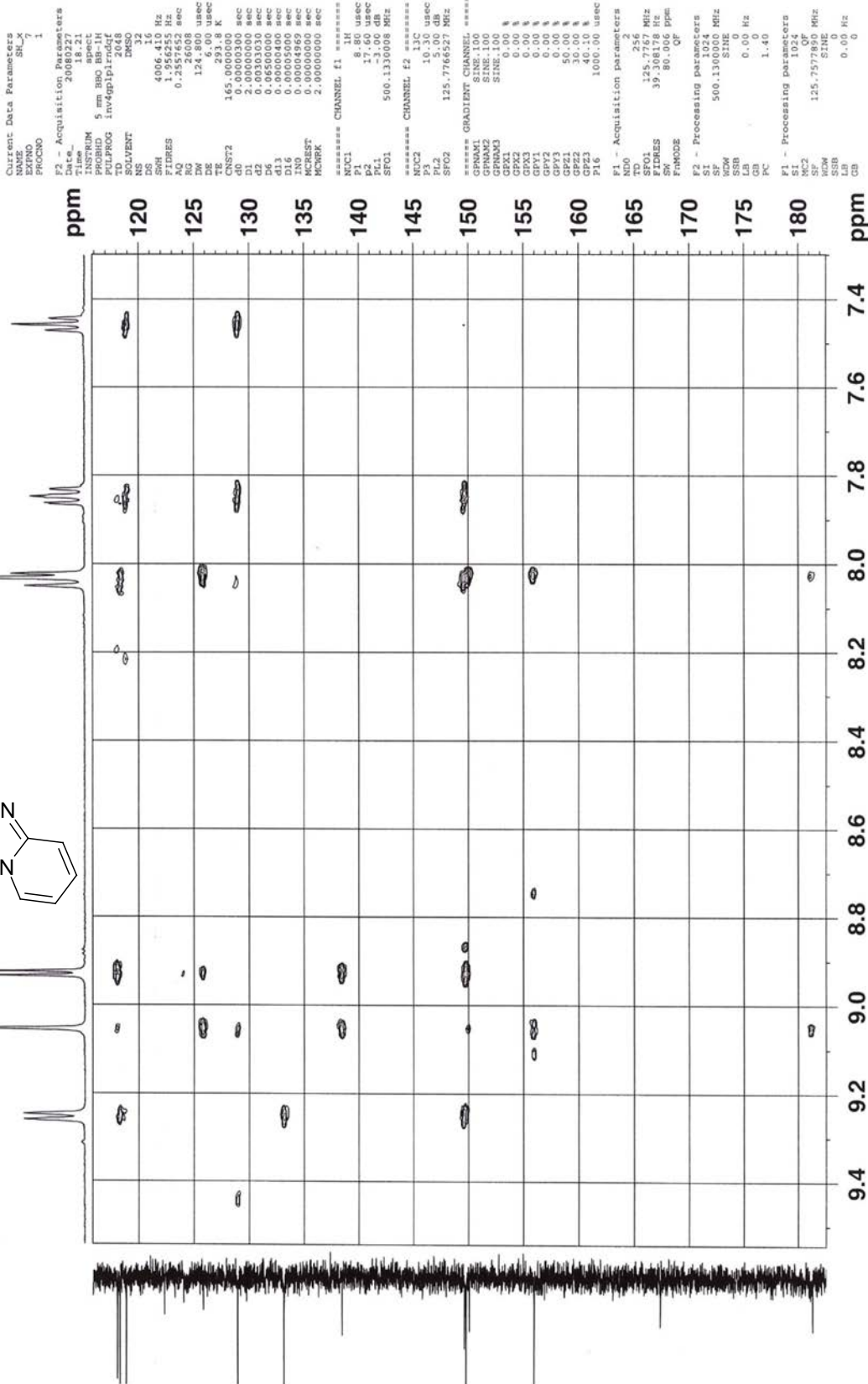
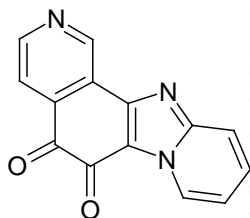
Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion



Pyrido[2,1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion



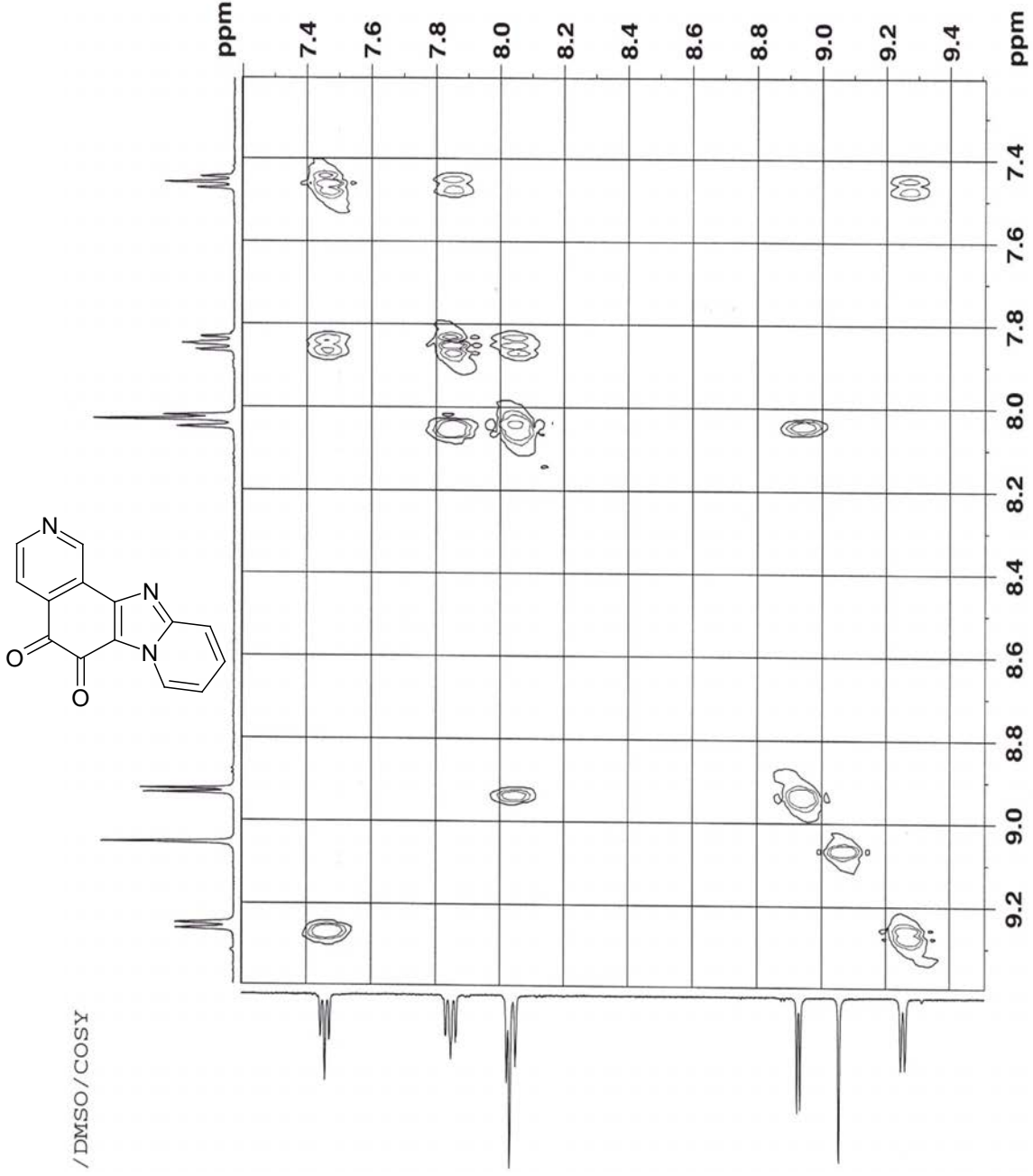
DMSO/HMBC neu



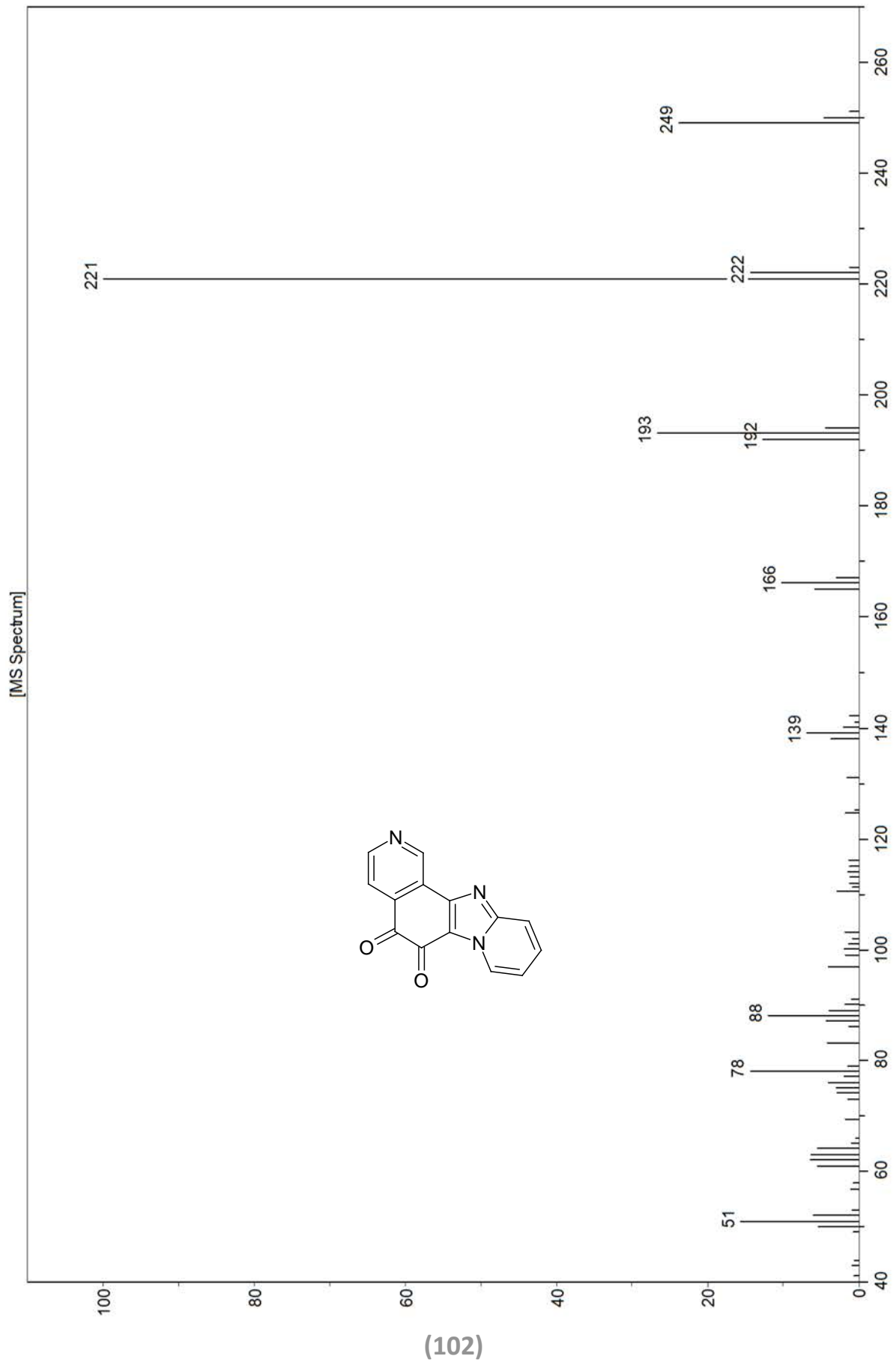
Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion

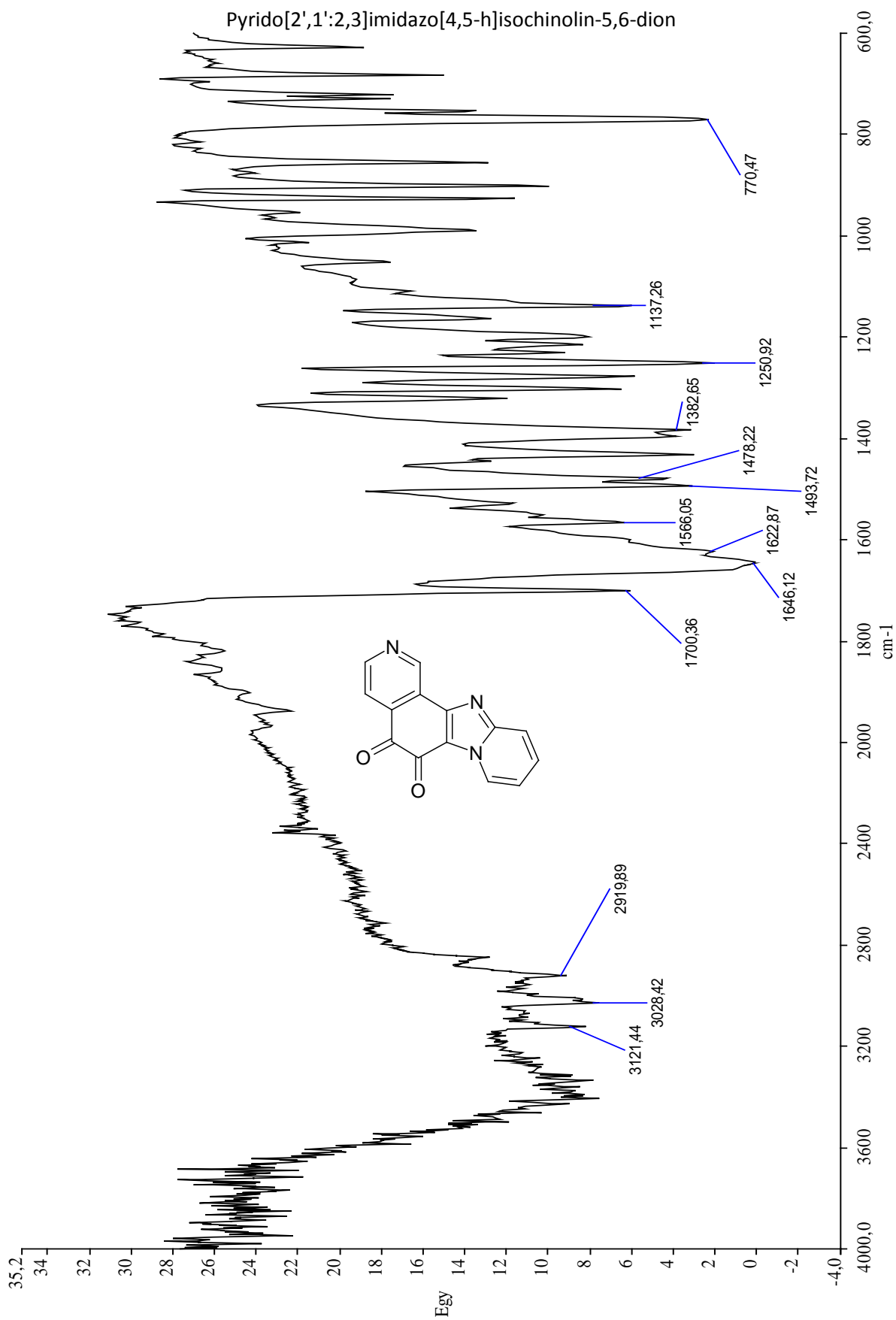


Current Data Parameters
 NAME SHL_K
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080227
 Time 8.37
 INSTRUM spect
 PULPROG 5 mm BBO BB1H
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 SFO1 500.135009 MHz
 SWH 5000.000 Hz
 FIDRES 2.441406 Hz
 AQ 0.2049500 sec
 RG 812.7 usec
 DE 100.600 usec
 TE 293.7 K
 d0 0.0000300 sec
 d1 0.0000400 sec
 d13 0.0000400 sec
 D16 0.00005000 sec
 INO 0.00019995 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRR 2.00000000 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 PU 8.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 500.135009 MHz
 ===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPX1 0.00 %
 GPX2 0.00 %
 GPY1 0.00 %
 GPY2 0.00 %
 GPZ1 20.00 %
 GPZ2 20.00 %
 PL6 1000.00 usec
 F1 - Acquisition parameters
 NDO 1
 TD01 128
 SFO1 500.128 MHz
 FIDRES 39.072269 Hz
 SW 10.000 ppm
 FMODE QF
 F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 WDW SINE
 LRB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40
 F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 WDW SINE
 LRB 0.00 Hz
 GB 0

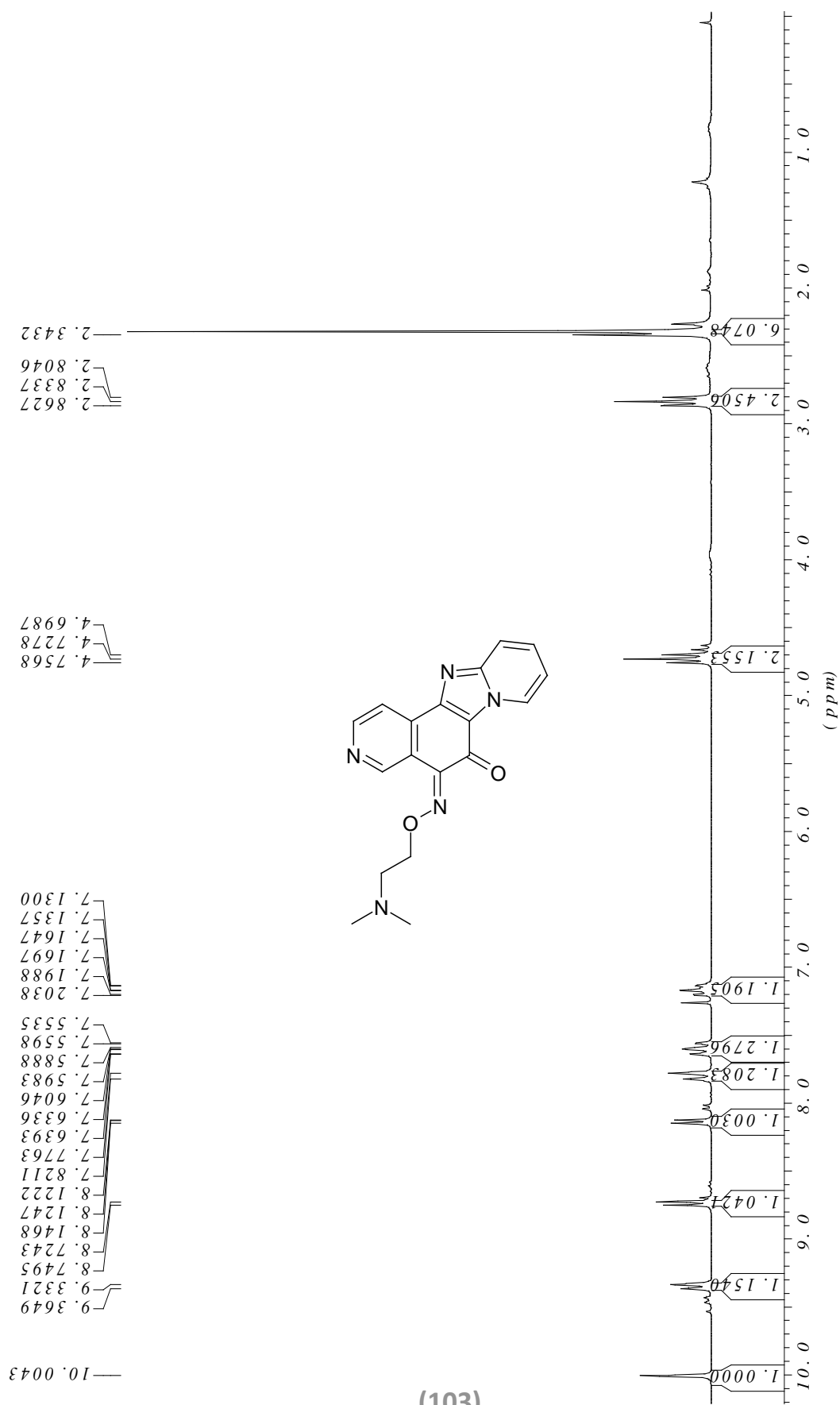


Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion



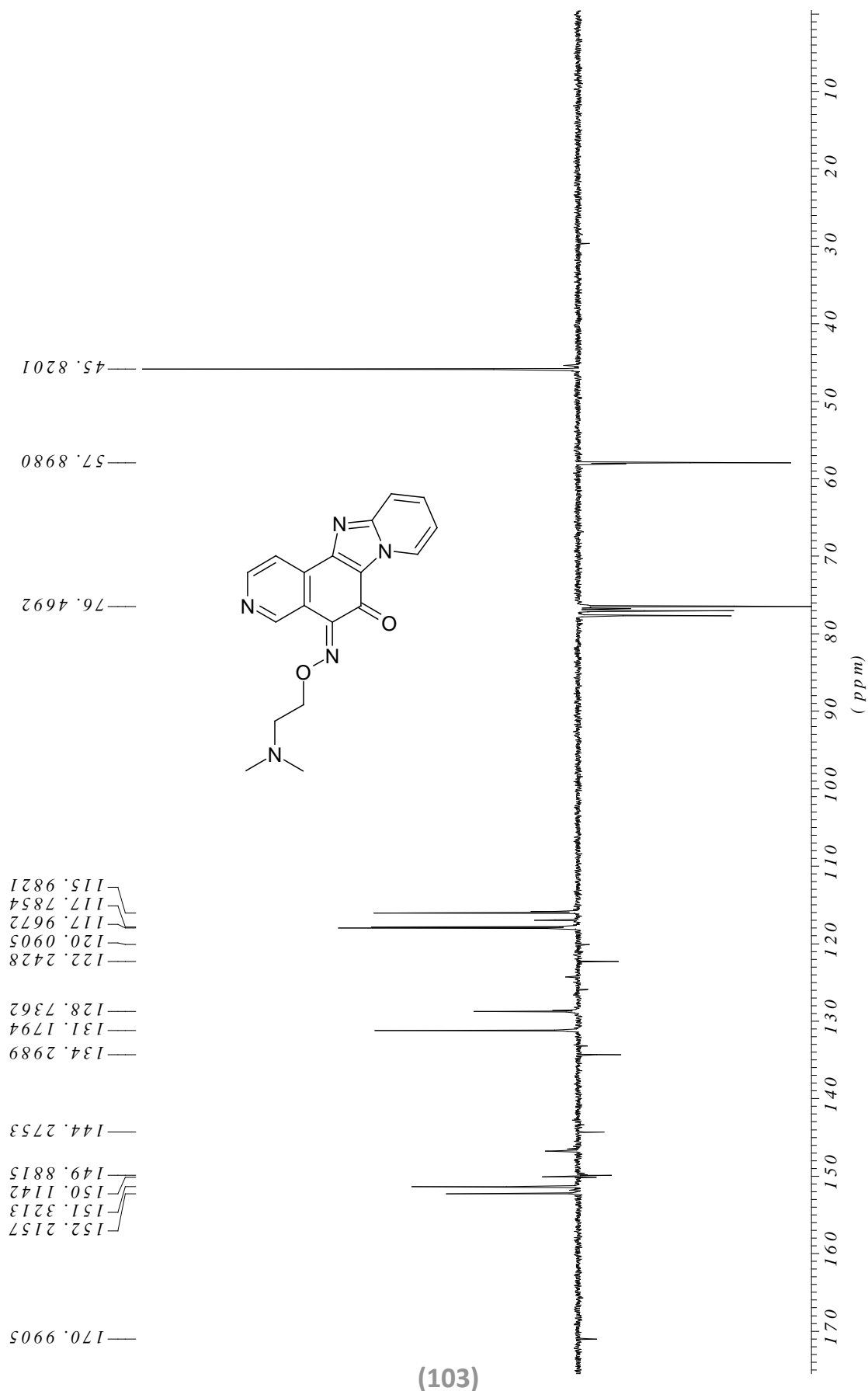


(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



(103)

(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



(103)

(5Z)-Pyrido[1,2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



Current Data Parameters
 NAME xomx2
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080406
 Time 1.45
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 8
 SWH 6127.457 Hz
 FIDRES 2.991920 Hz
 AQ 0.1672484 sec
 RG 181
 DM 81.600 usec
 DE 298.0 K
 TE 300.2 K
 D0 0.0007040 sec
 D1 2.50000000 sec
 D8 1.00000000 sec
 D16 0.00050000 sec
 ICH 1.00000000 sec
 ICHE 1.00000000 sec
 MCHRG 0.00000000 sec
 MCHRG 1.25000000 sec
 STICHT 128
 TAU 0.49895000 sec

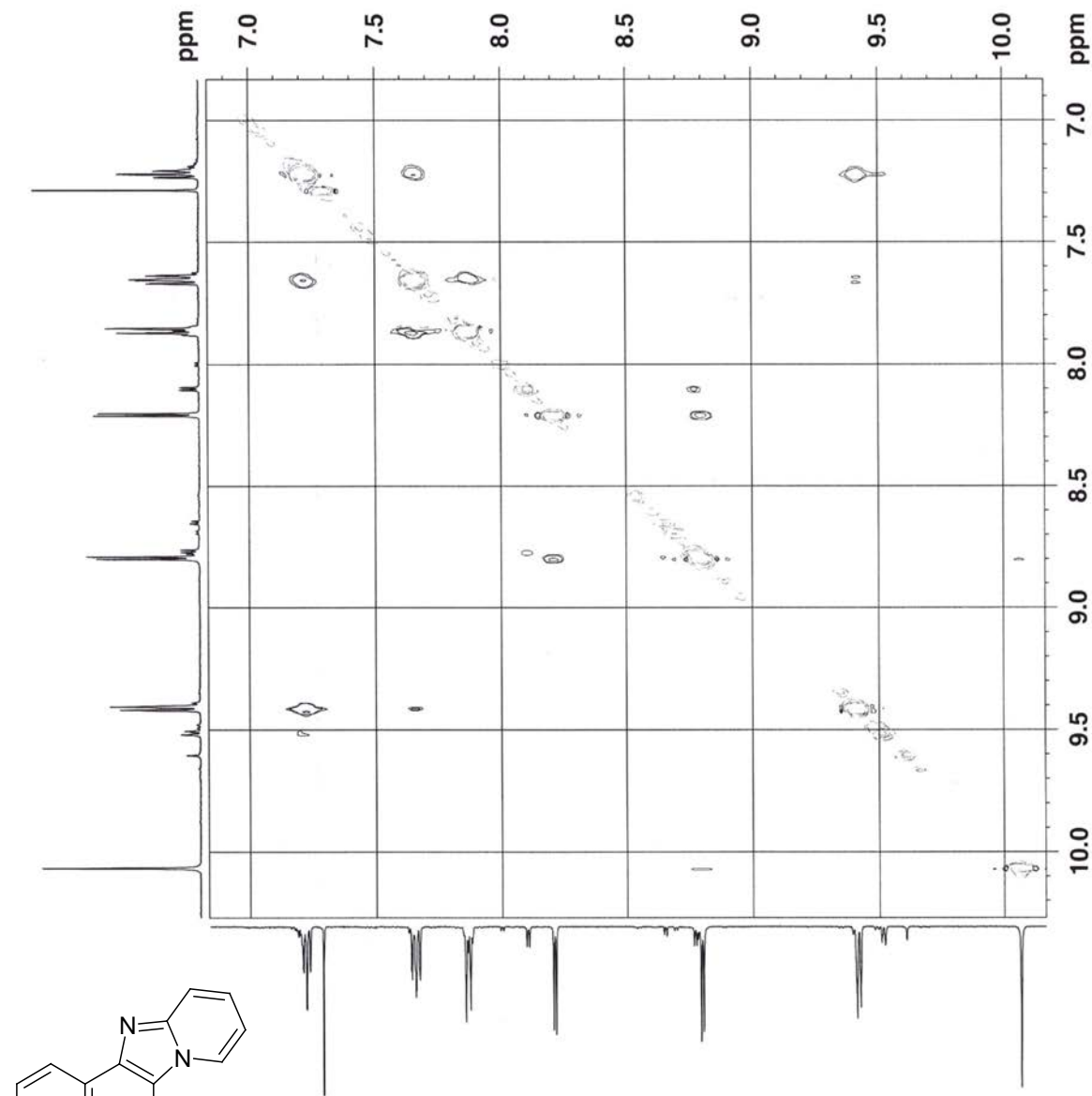
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 8.80 usec
 P2 17.60 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 500.1327797 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPMAM1 SINE.100
 GPMAM2 SINE.100
 GPCX1 0.00 %
 GPCX2 0.00 %
 GPCX3 0.00 %
 GPCX4 0.00 %
 GPCX5 0.00 %
 GPCX6 0.00 %
 GPCX7 0.00 %
 GPCX8 0.00 %
 GPCX9 0.00 %
 GPCX10 0.00 %
 GPCX11 0.00 %
 GPCX12 0.00 %
 GPCX13 0.00 %
 GPCX14 0.00 %
 GPCX15 0.00 %
 GPCX16 0.00 %

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 TD 256
 SFO1 500.1328 MHz
 FIDRES 23.935356 Hz
 SWH 23.935356 Hz
 FWHM 0.23935356 Hz
 FRFMODE States-TPPI

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 SSB QSSINE
 WSS 0.00 Hz
 LRS 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 States-TPPI
 SF 500.1300000 MHz
 SSB QSSINE
 WSS 0.00 Hz
 LRS 0.00 Hz
 GB 0



(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



Current Data Parameters
 NAME xxxen2
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080406
 Time 1.45
 System BBO
 PULPROG zgpg30
 PCPRG2 5 mm BBO zgpg30
 PULPROG noesy2dph
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 NS 26
 DS 4
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 2.991920 Hz
 AQ 0.1672484 sec
 RG 81.181
 DE 6.00 usec
 TE 298.0 K
 d0 0.0007040 sec
 D1 2.5000000 sec
 D2 0.0000000 sec
 D3 0.0005000 sec
 D5 0.0001630 sec
 INU 0.0001630 sec
 MCREST 0.0000000 sec
 MCWRR 1.2500000 sec
 SFO1 500.132797 MHz
 TAU 0.49895000 sec

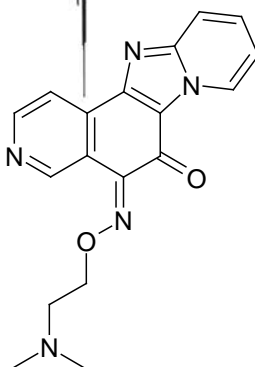
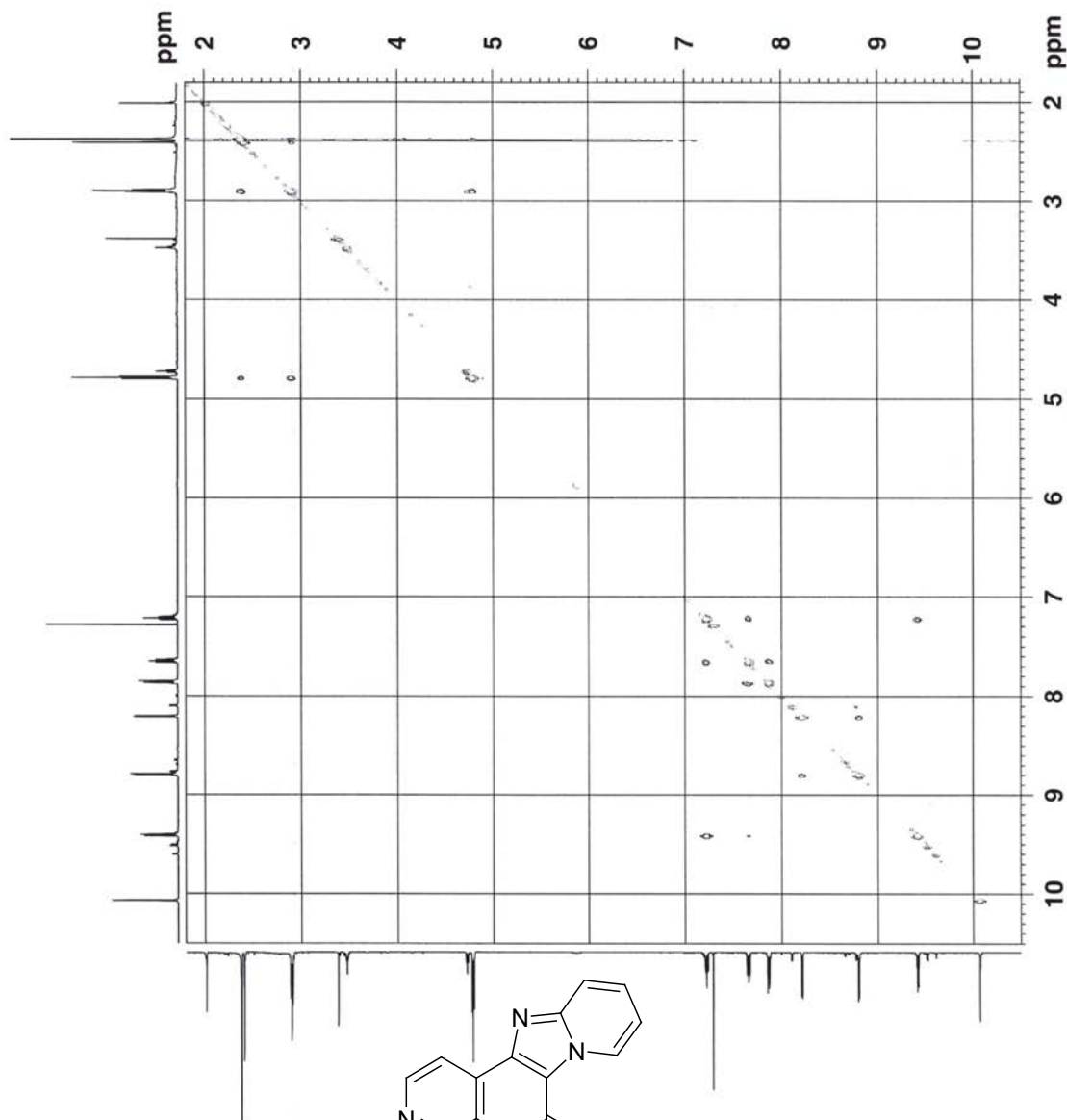
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 8.14 usec
 P2 17.50 usec
 PL1 -2.00 dB
 SFO1 500.132797 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPC1 0.00 %
 GPC2 0.00 %
 GPC3 0.00 %
 GPC4 0.00 %
 GPC5 0.00 %
 GPC6 0.00 %
 GPC7 0.00 %
 GPC8 0.00 %
 GPC9 0.00 %
 GPC10 0.00 %
 GPC11 0.00 %
 GPC12 0.00 %
 GPC13 0.00 %
 GPC14 0.00 %
 GPC15 0.00 %
 GPC16 0.00 %

F1 - Acquisition Parameters
 NDO 1
 TD 256
 SFO1 500.1328 MHz
 FIDRES 23.39355 Hz
 SFO2 500.1328 MHz
 P1 10.00 usec
 P2 10.00 usec
 PL1 0.00 dB
 PL2 0.00 dB
 PL3 0.00 dB
 PL4 0.00 dB
 PL5 0.00 dB
 PL6 0.00 dB

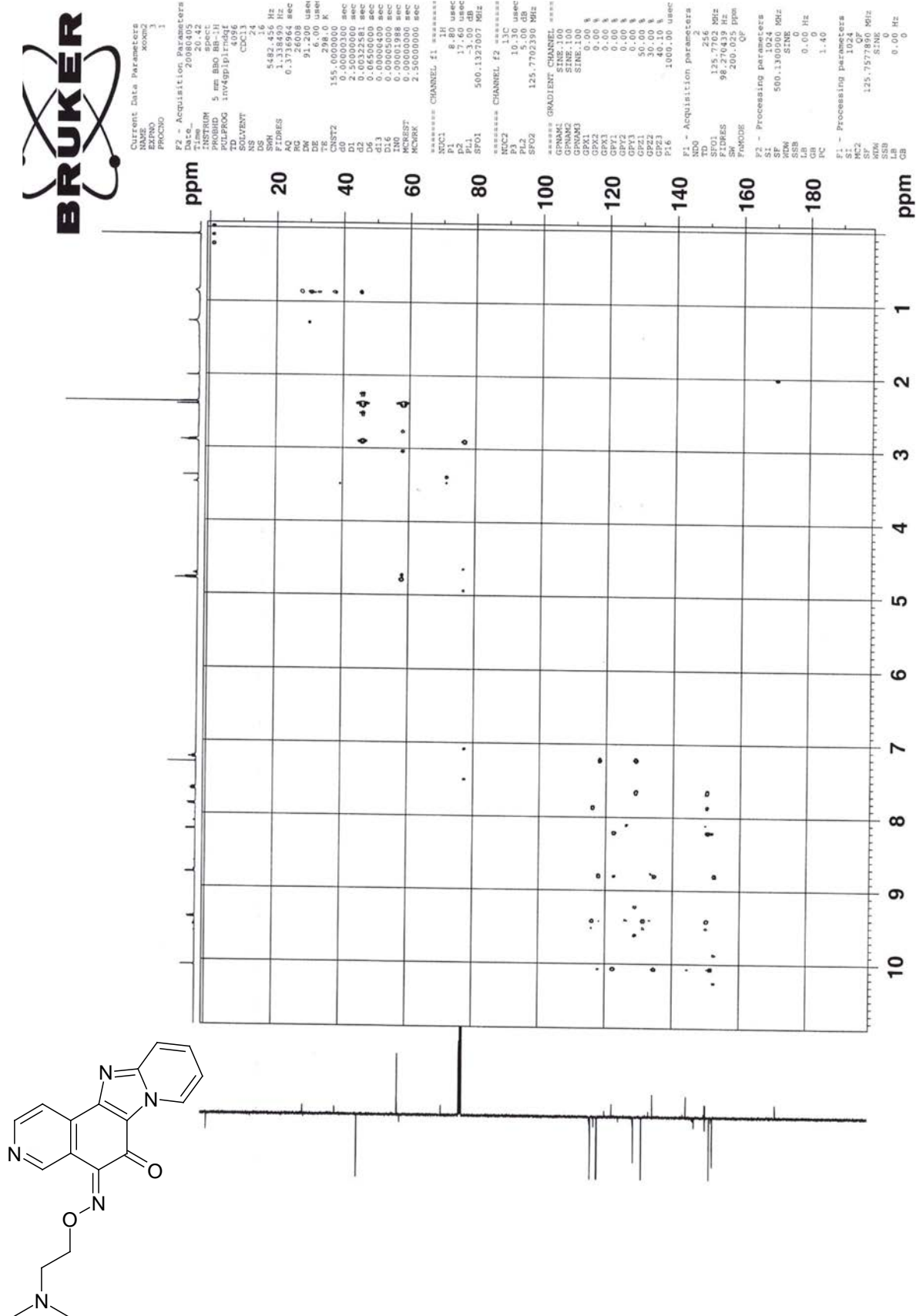
F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.130400 MHz
 DS 4
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 23.39355 Hz
 SFO2 500.130400 MHz
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.130400 MHz
 DS 4
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 23.39355 Hz
 SFO2 500.130400 MHz
 PC 1.40

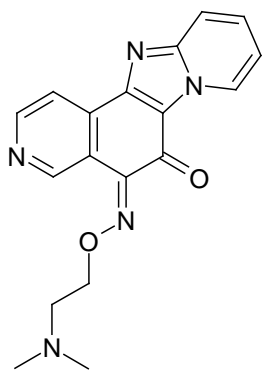
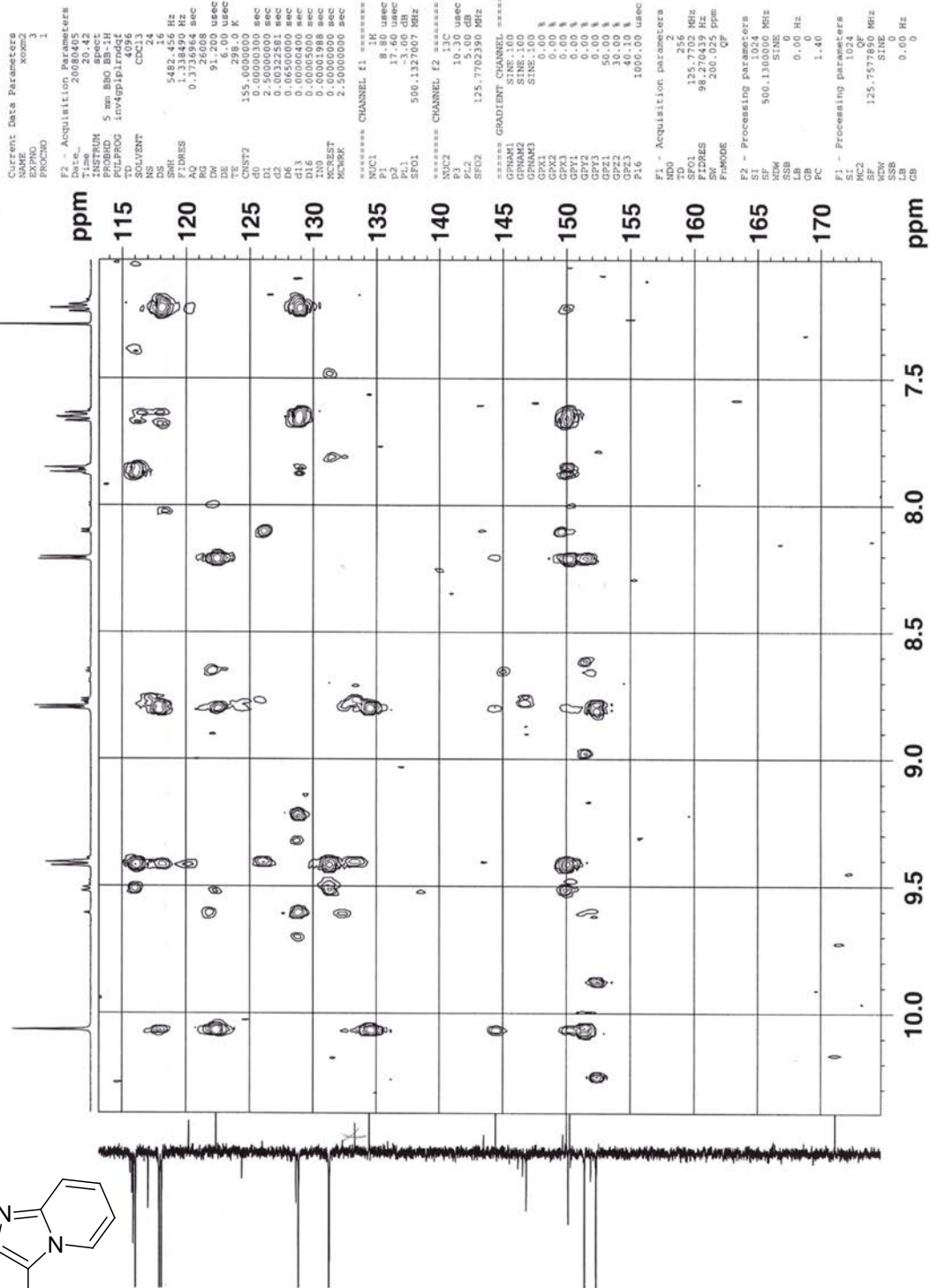


(103)

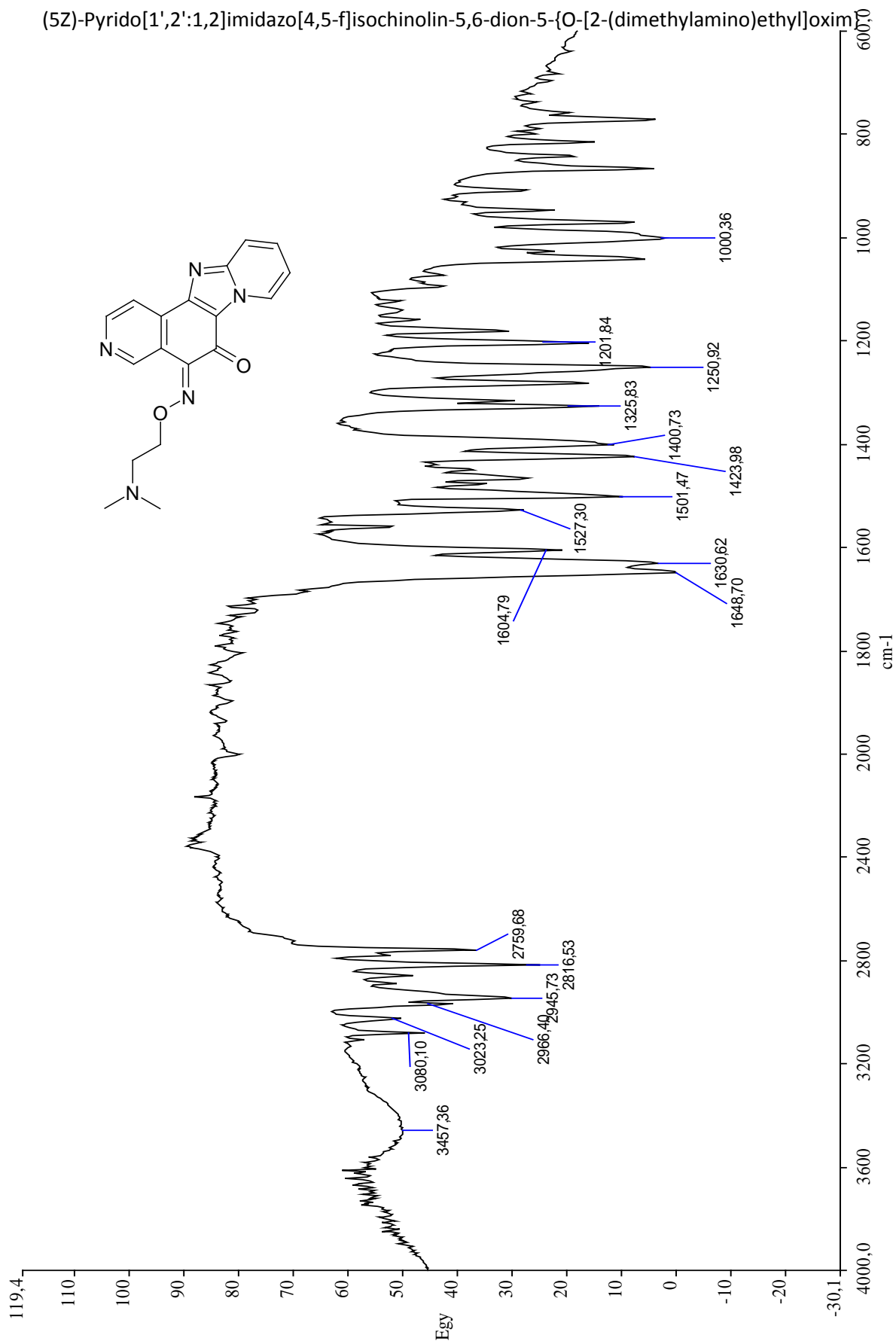
(5Z)-Pyrido[1,2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}

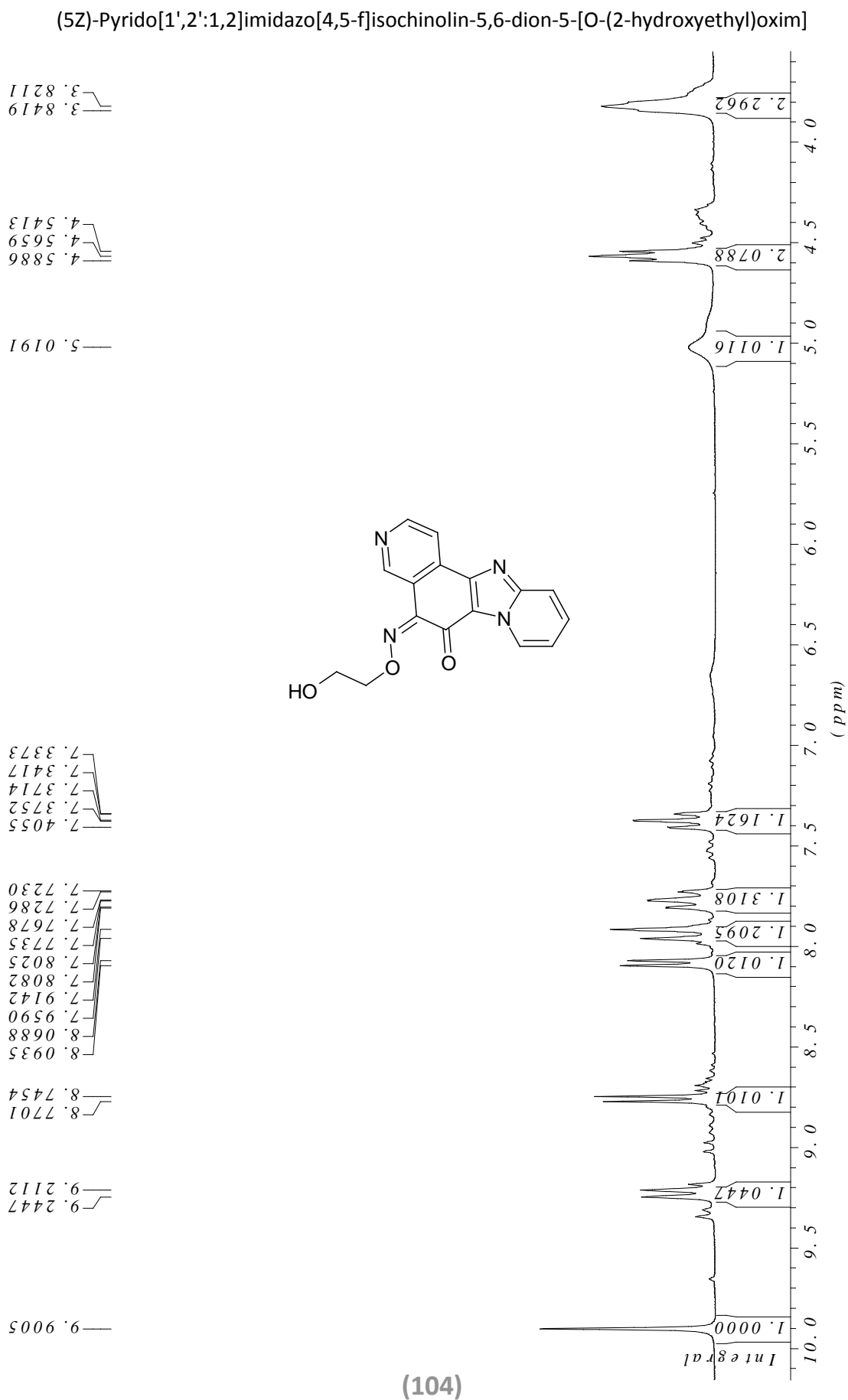


(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}

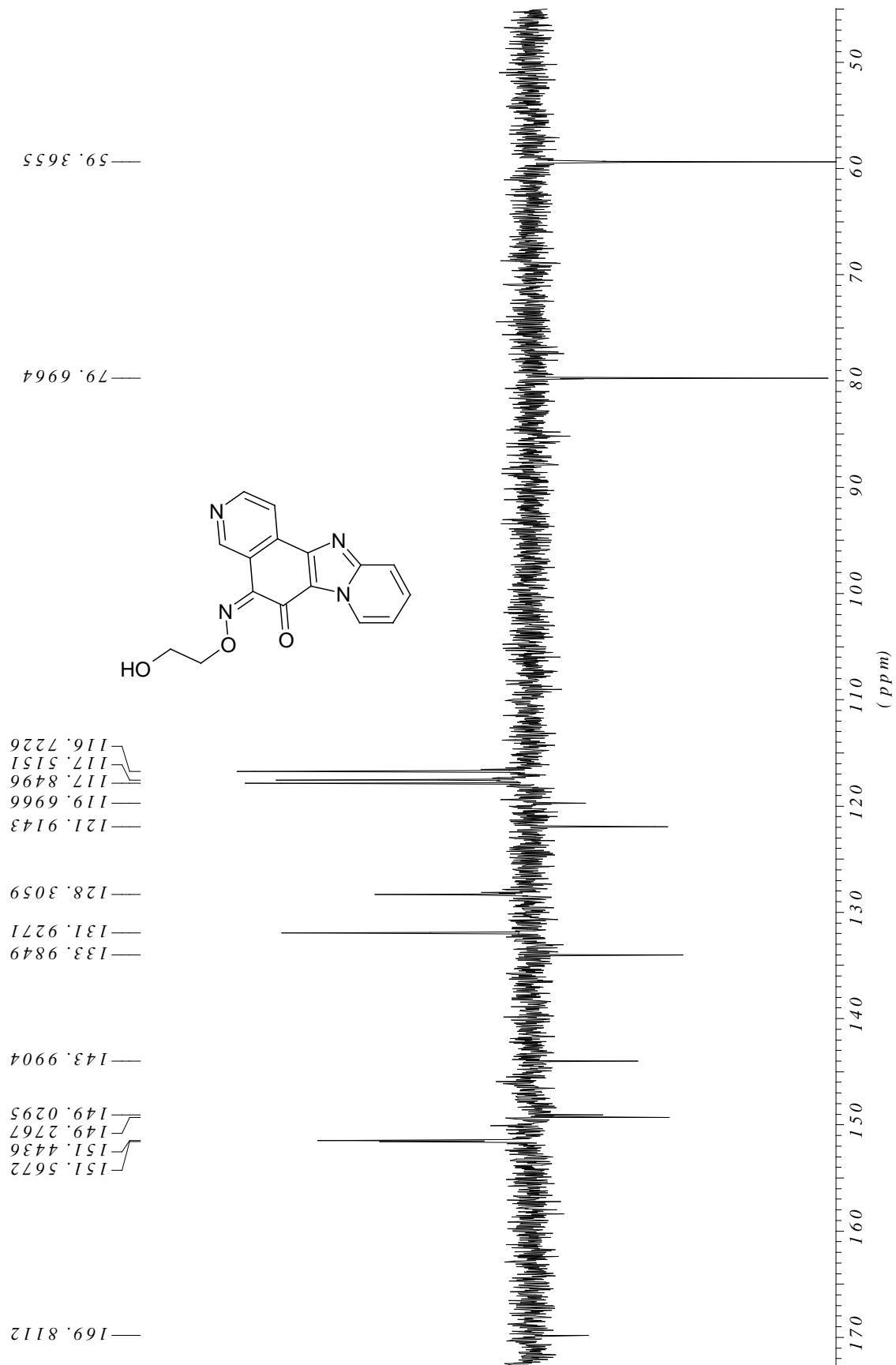


(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}





(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



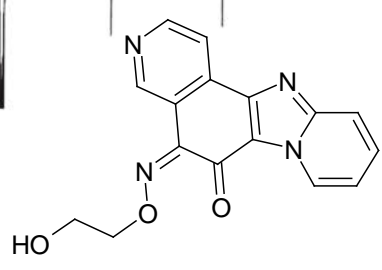
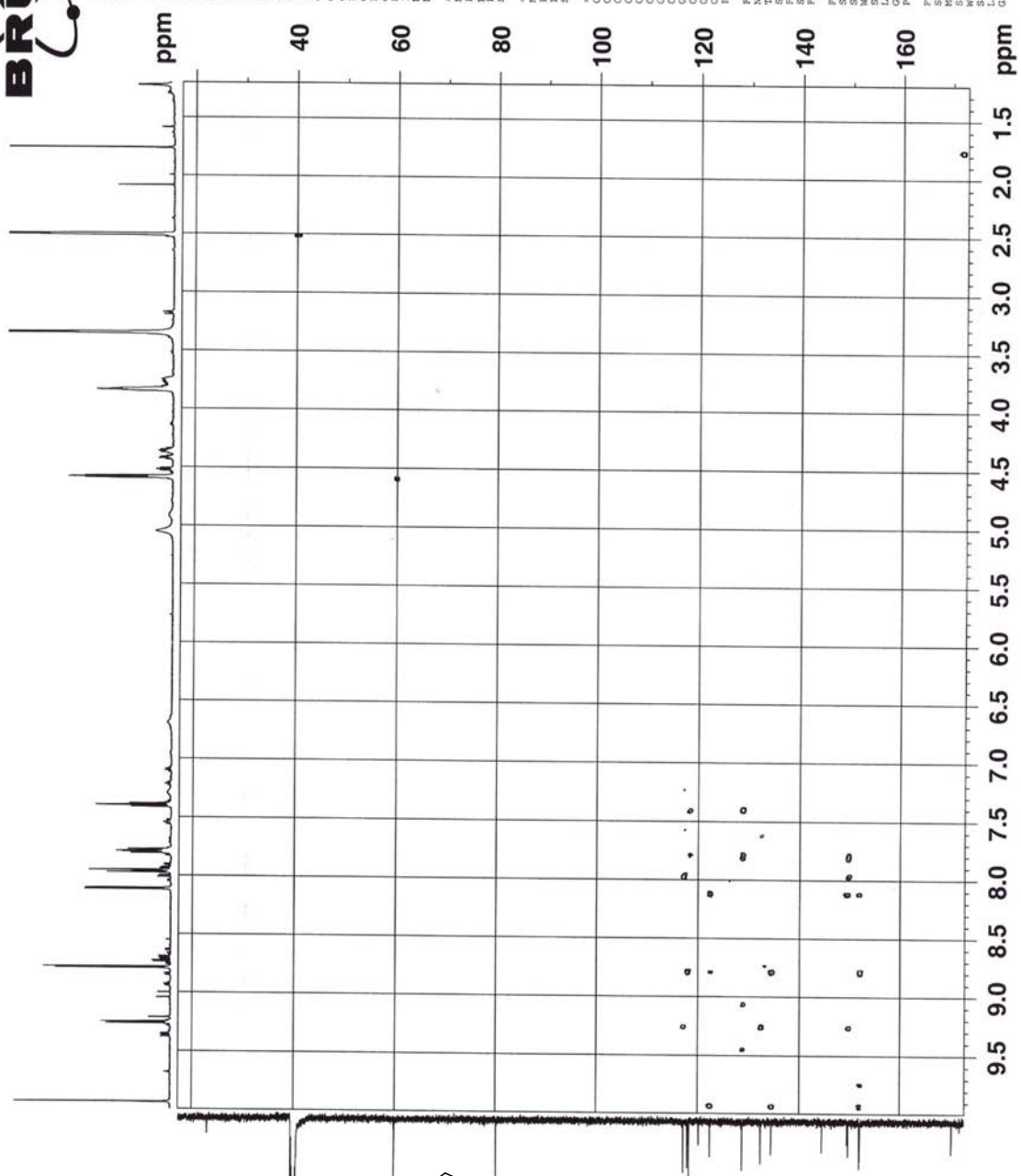
(104)

(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

Manoche Oxim_1 HMBC

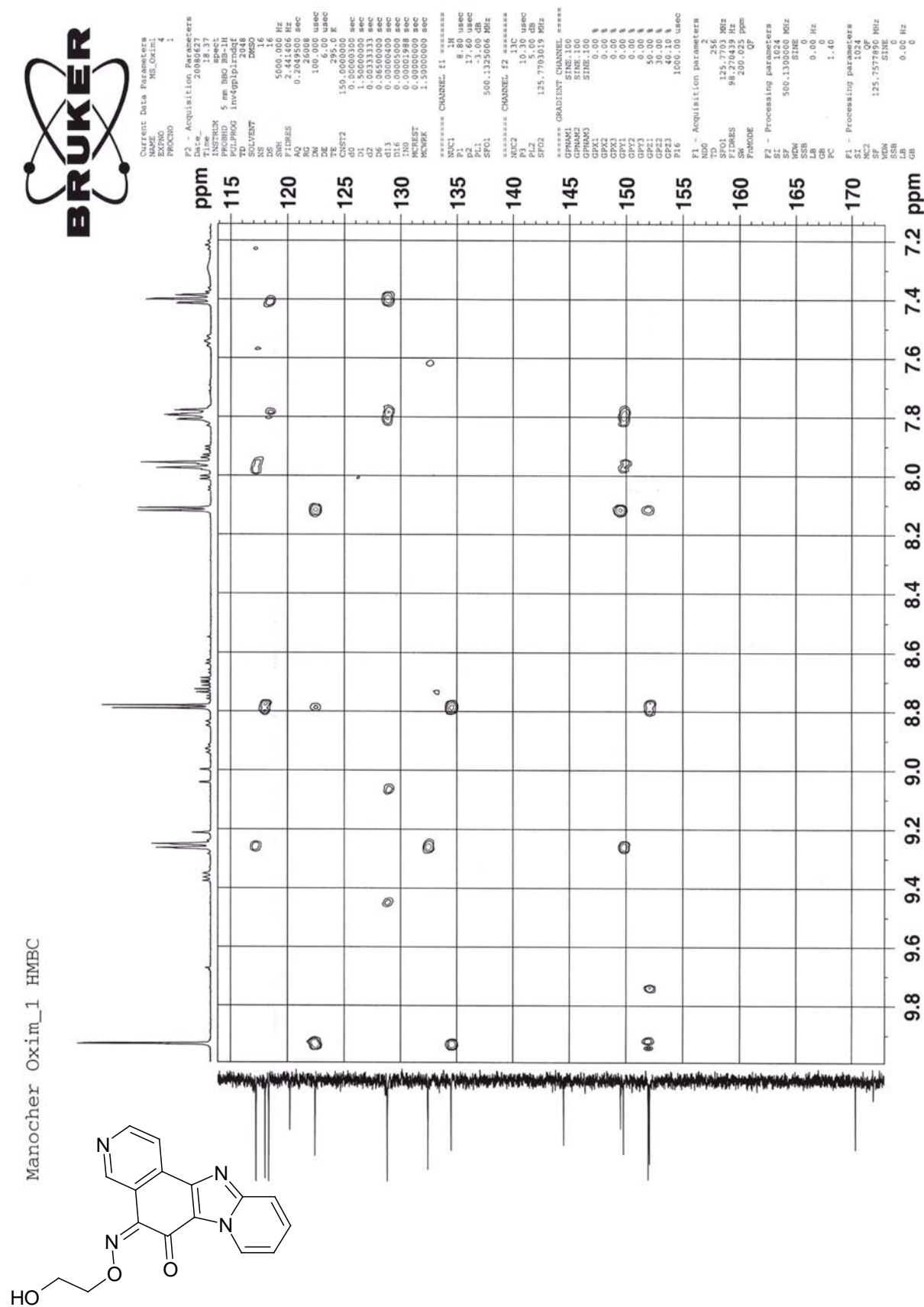


Current Data Parameters
 NAME MS_Oxim_1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 2016.18.37
 Time 18.37
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 KILLPROG killpg30prdf
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 DS 16
 SWH 5000.000 Hz
 F2FIDMS 2.441406 Hz
 RG 2.6608 SEC
 DW 100.000 usec
 DE 25.00 usec
 TE 300.2 K
 CNST2 150.0000000
 d0 0.0000000 sec
 d1 0.0000000 sec
 d2 0.0000000 sec
 d3 0.0000000 sec
 d4 0.0000000 sec
 d5 0.0000000 sec
 d6 0.06500000 sec
 d13 0.00000000 sec
 d14 0.00000000 sec
 INO 0.0001988 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWHK 1.50000000 sec
 ***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 P2 17.80 usec
 PL1 -3.00 dB
 PL2 -3.00 dB
 SFO1 500.1325006 MHz
 ***** CHANNEL f2 *****
 NUC2 13C
 P1 10.30 usec
 P2 19.00 usec
 SFO2 125.7703019 MHz
 ***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPMAX1 SINE:100
 GPMAX2 SINE:100
 GPMAX3 SINE:100
 GPMAX4 SINE:100
 GPC1 0.00 %
 GPC2 0.00 %
 GPC3 0.00 %
 GPC4 0.00 %
 GPC5 0.00 %
 GPC6 0.00 %
 GPC7 0.00 %
 GPC8 0.00 %
 GPC9 0.00 %
 GPC10 0.00 %
 GPC11 0.00 %
 GPC12 0.00 %
 GPC13 0.00 %
 GPC14 0.00 %
 GPC15 0.00 %
 GPC16 0.00 %
 F1 - Acquisition parameters
 NS 256
 TD 256
 SFO1 125.7703 MHz
 SFRES 98.26435 Hz
 SFO2 500.1325006 MHz
 FWHM00 0.00 Hz
 F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 SINE SINE
 NDNW 0.00 Hz
 LAR 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40
 F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 125.757800 MHz
 SINE SINE
 NDNW 0.00 Hz
 LAR 0.00 Hz
 GB 0



(104)

(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



Current Data Parameters
 NAME MS_Oxim1
 EXPNO 6
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080627
 Time 20.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG hoesygppe
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 DS 16
 NS 8
 SHF 6127.451 Hz
 FIDRES 2.91920 Hz
 AQ 0.161847 sec
 RG 819
 RW 81.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 294.7 K
 CD 0.00007040 sec
 DA 3.00000000 sec
 DL 0.00000000 sec
 D16 0.00005000 sec
 INO 0.00016320 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWREK 1.50000000 sec
 STICNT 128
 TAU 0.49895000 sec

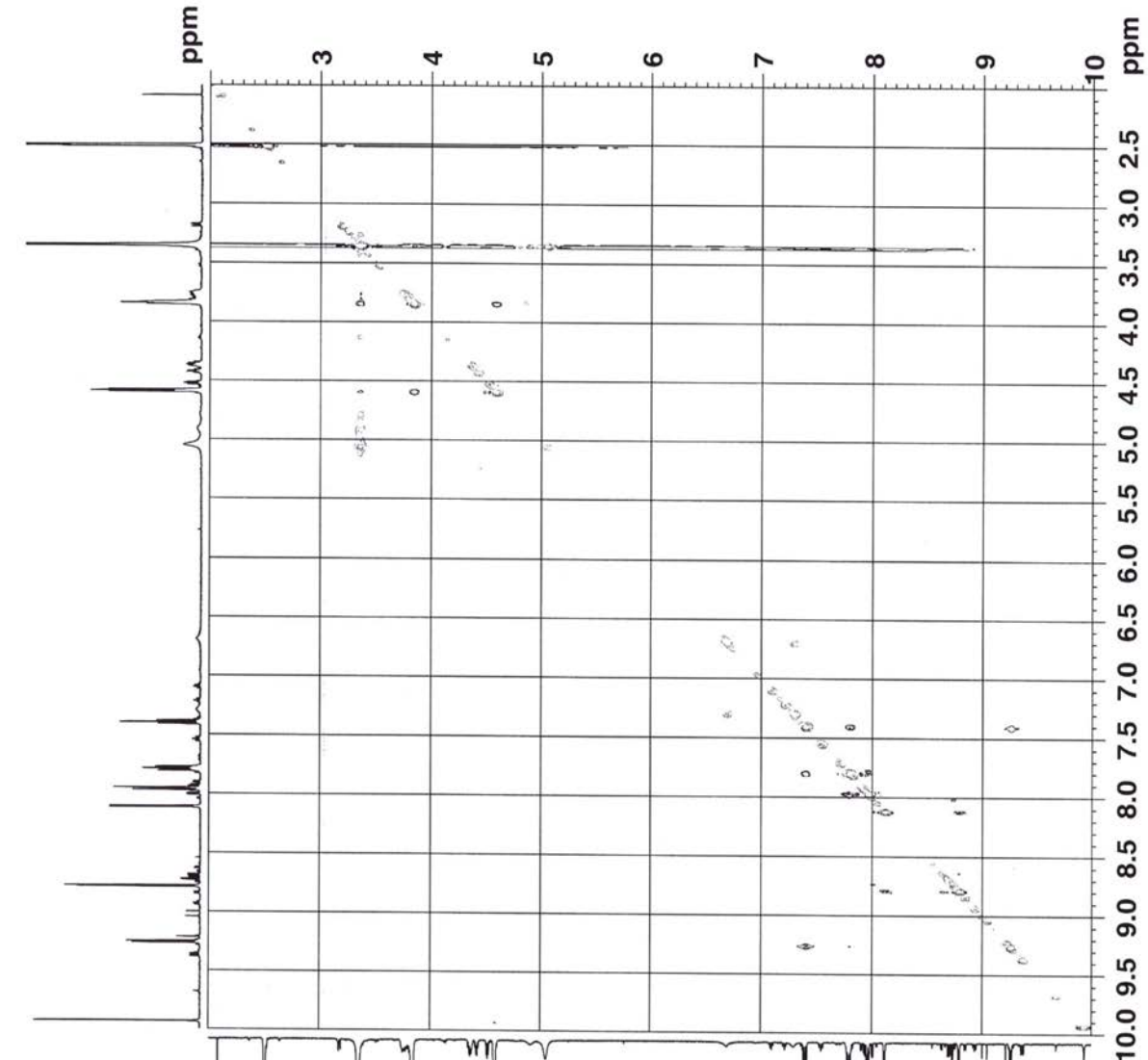
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.80 usec
 P2 17.60 usec
 PL1 3.00 dB
 SF01 500.1327797 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPC1 0.00 %
 GPC2 0.00 %
 GPC3 0.00 %
 GPC4 0.00 %
 GPC5 0.00 %
 GPC6 0.00 %
 GPC7 0.00 %
 GPC8 0.00 %
 GPC9 0.00 %
 GPC10 0.00 %
 GPC11 0.00 %
 GPC12 0.00 %
 GPC13 0.00 %
 GPC14 0.00 %
 GPC15 0.00 %
 GPC16 0.00 %
 P16 1000.00 usec

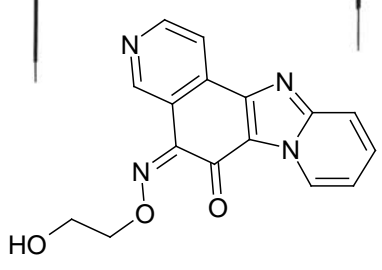
F1 - Acquisition Parameters
 ND0 256
 TD 256
 SF01 500.1328 MHz
 FIDRES 23.915356 Hz
 SW 12.252 ppm
 FWHM 0.300000 Hz
 FMODE States-TPII

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 GB 0.00 Hz
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 GB 0.00 Hz



o title
 NOESY



(104)

(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



Current Data Parameters
 NAME MS_Oxim1
 EXNO 5
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080627
 Time_ 12:00:00
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG cosygpqf
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 4
 DS 4
 SH 6127.451 Hz
 SF 299.1320 MHz
 FIDRES 0.1672484 sec
 AQ 812.7
 RG 81.600 usec
 DW 6.00 usec
 DE 294.7 K
 TE 300.2 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0000000 sec
 d13 0.00000400 sec
 d16 0.00055000 sec
 INO 0.00016320 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 2.00000000 sec

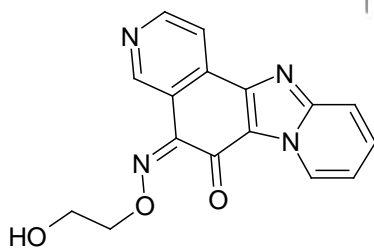
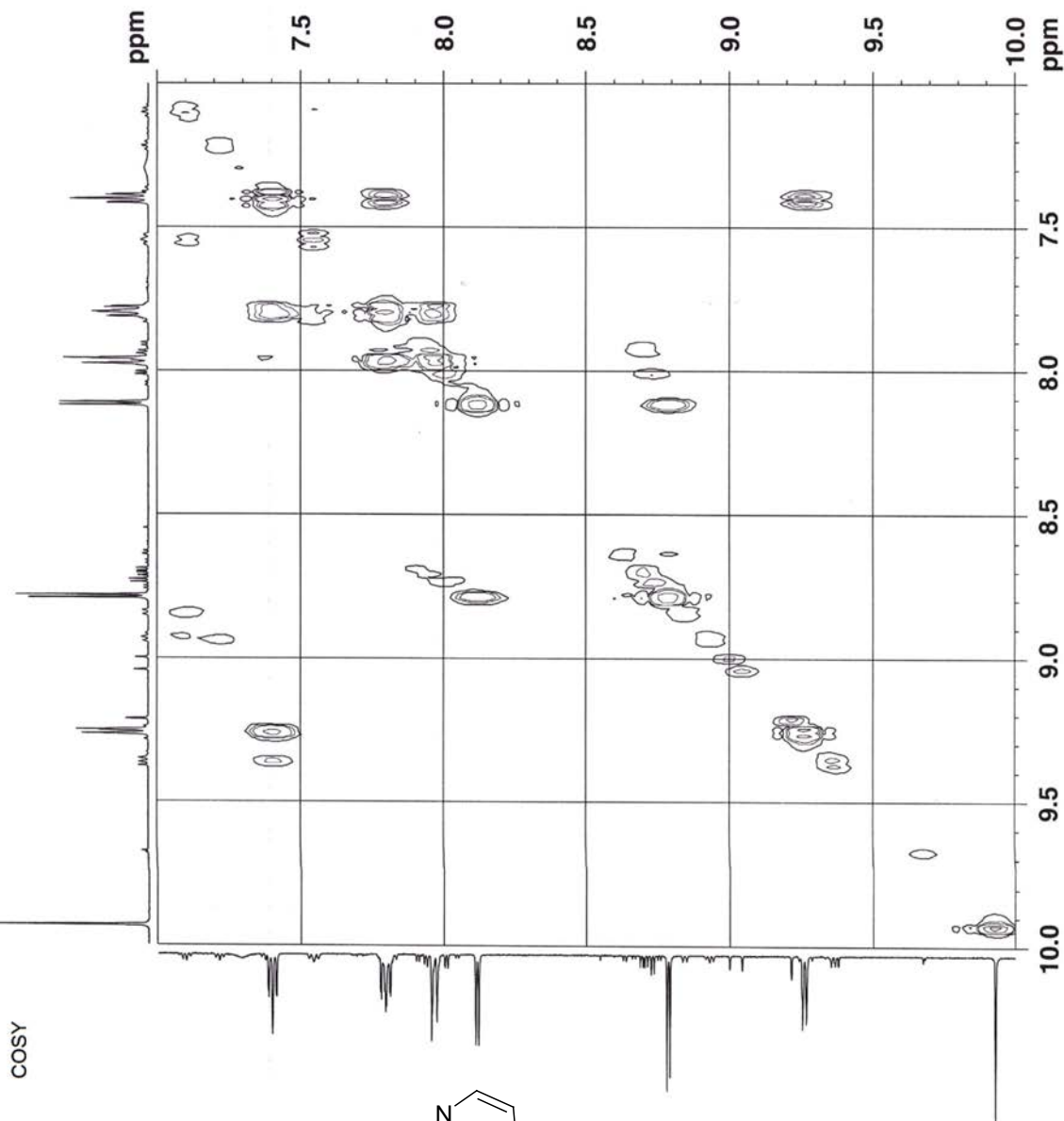
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P0 8.80 usec
 PL1 8.80 usec
 PL2 -3.00 dB
 SFO1 500.1327797 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPNAM1 SINE.100
 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 SINE.100
 GPX1 0.00 %
 GPX2 0.00 %
 GPY1 0.00 %
 GPY2 0.00 %
 GPZ1 20.00 %
 GPZ2 20.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 TD 128
 SFO1 500.1328 MHz
 SFRES 47.7052 Hz
 SW 12.252 Ppm
 FMODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 SSW SINE
 SSB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 SSW SINE
 SSB 0.00 Hz
 GB 0

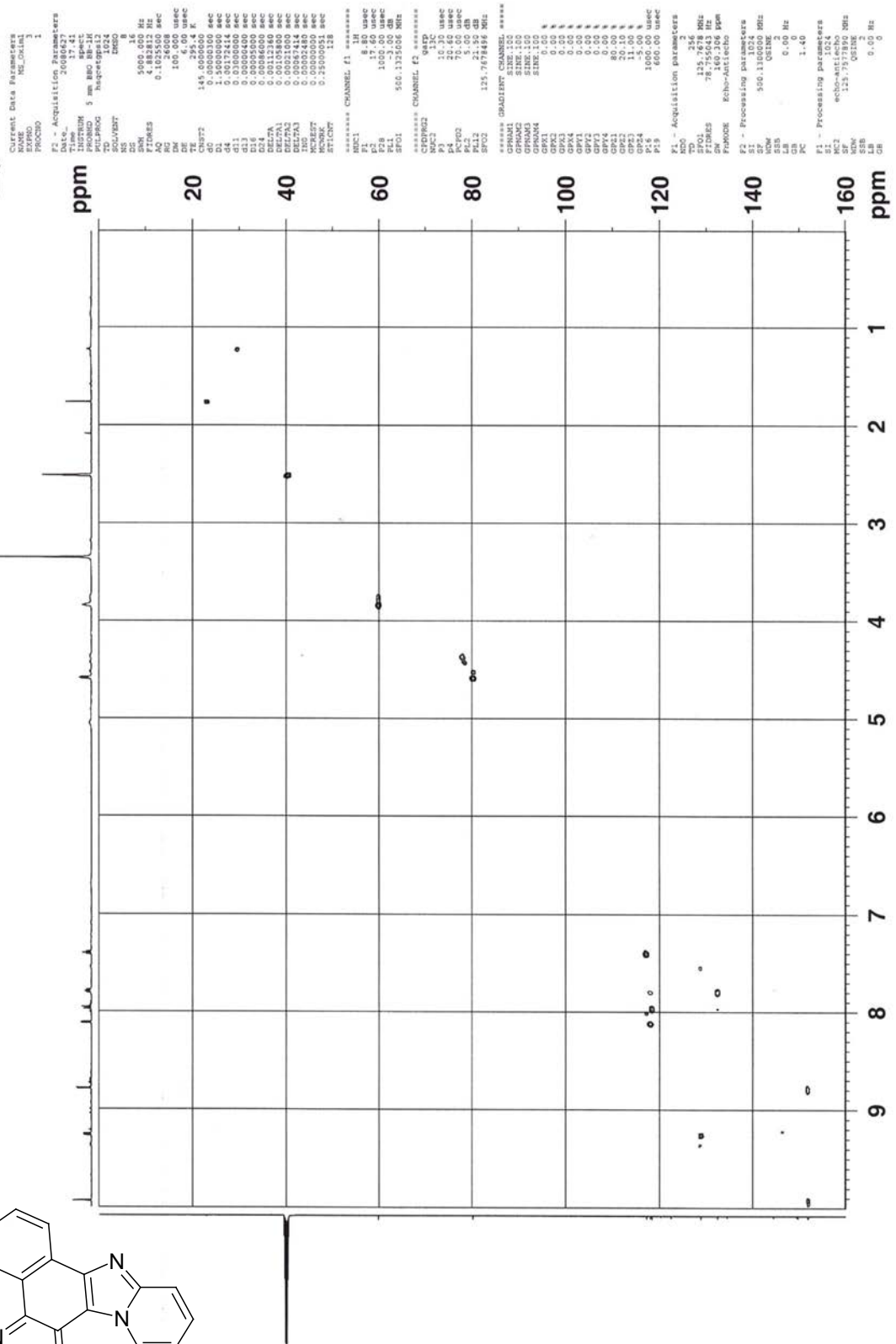
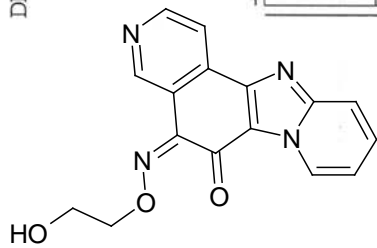


(104)

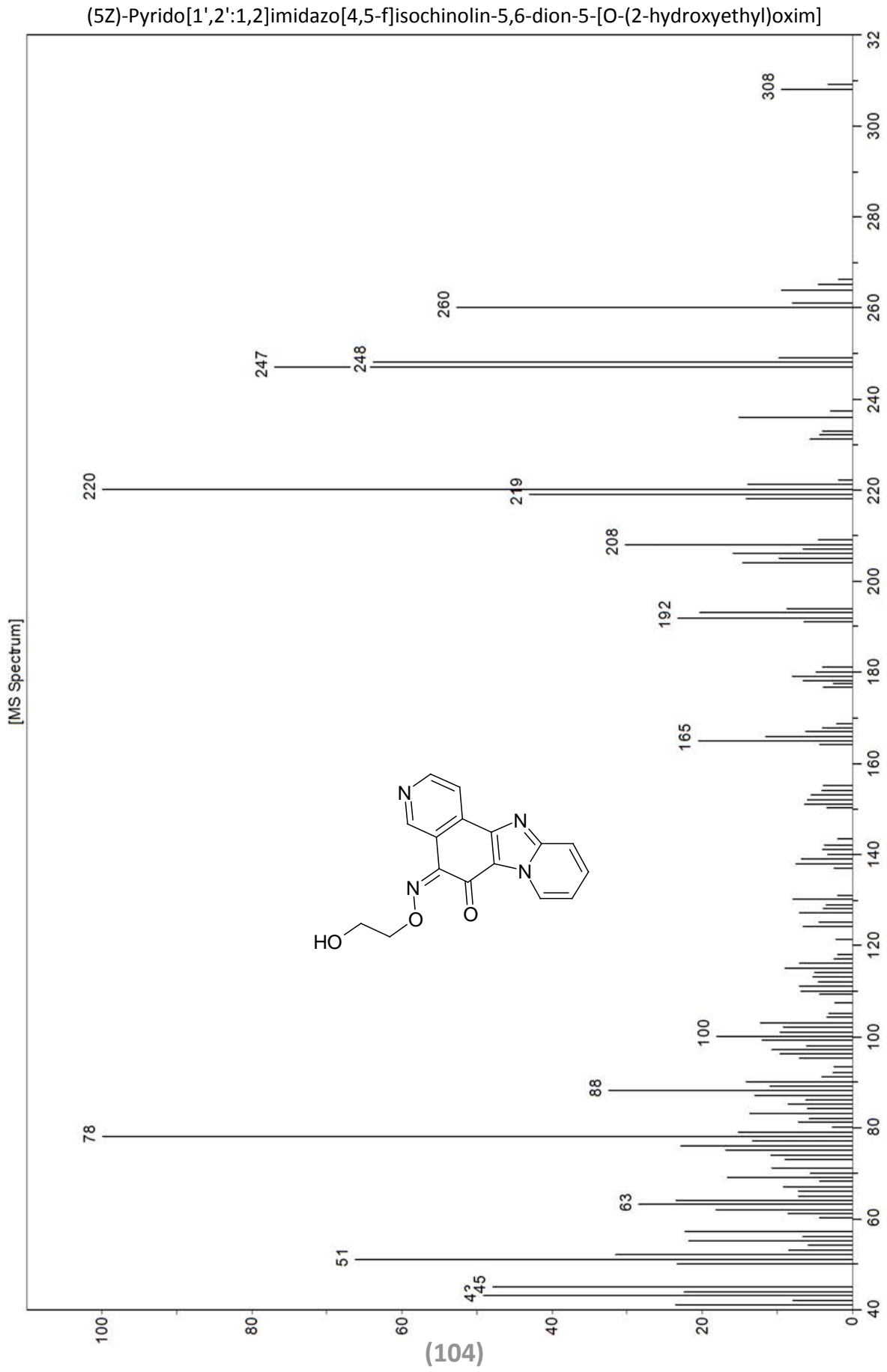
(5Z)-Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-f]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

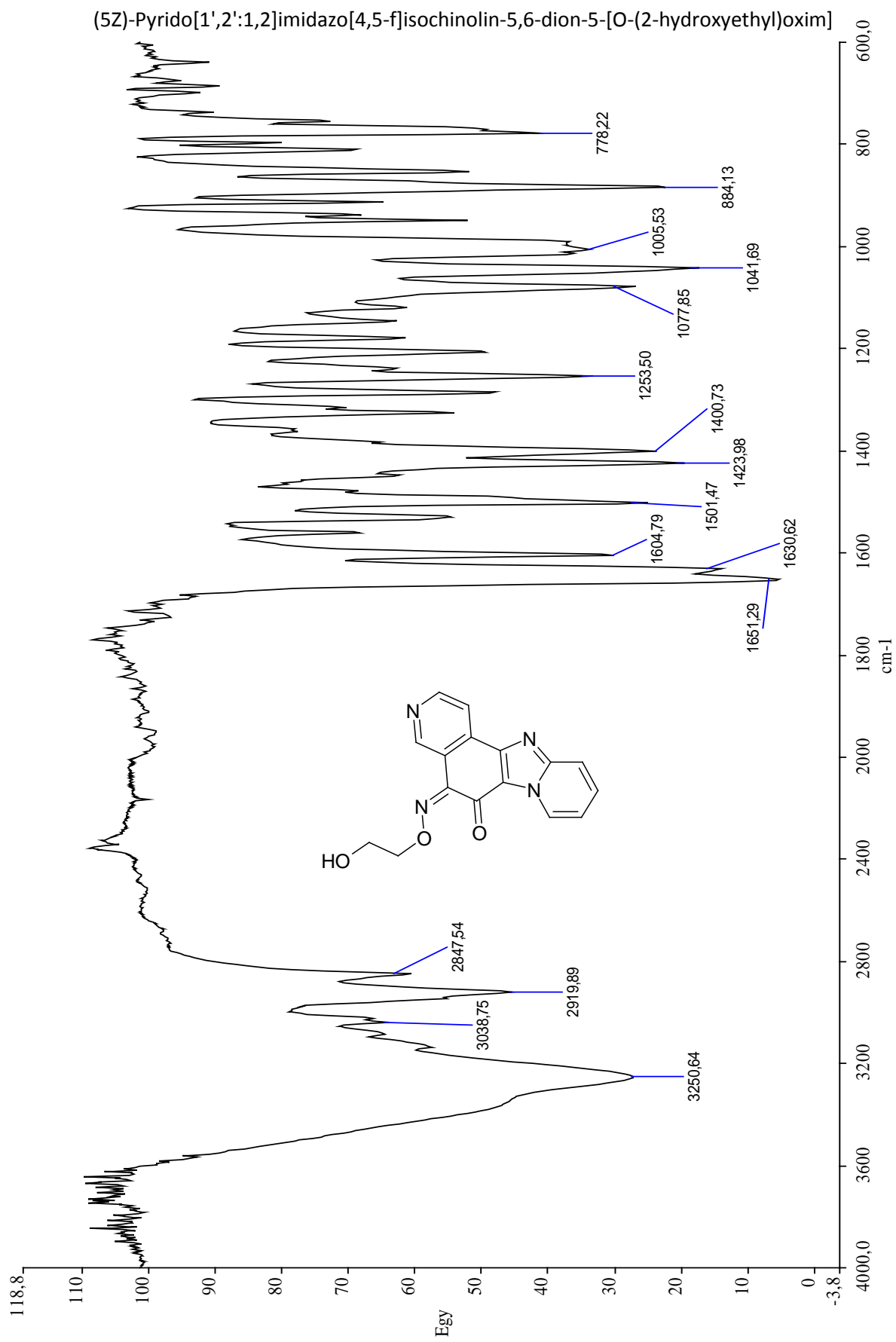


DMSO-13C-1H HSQC

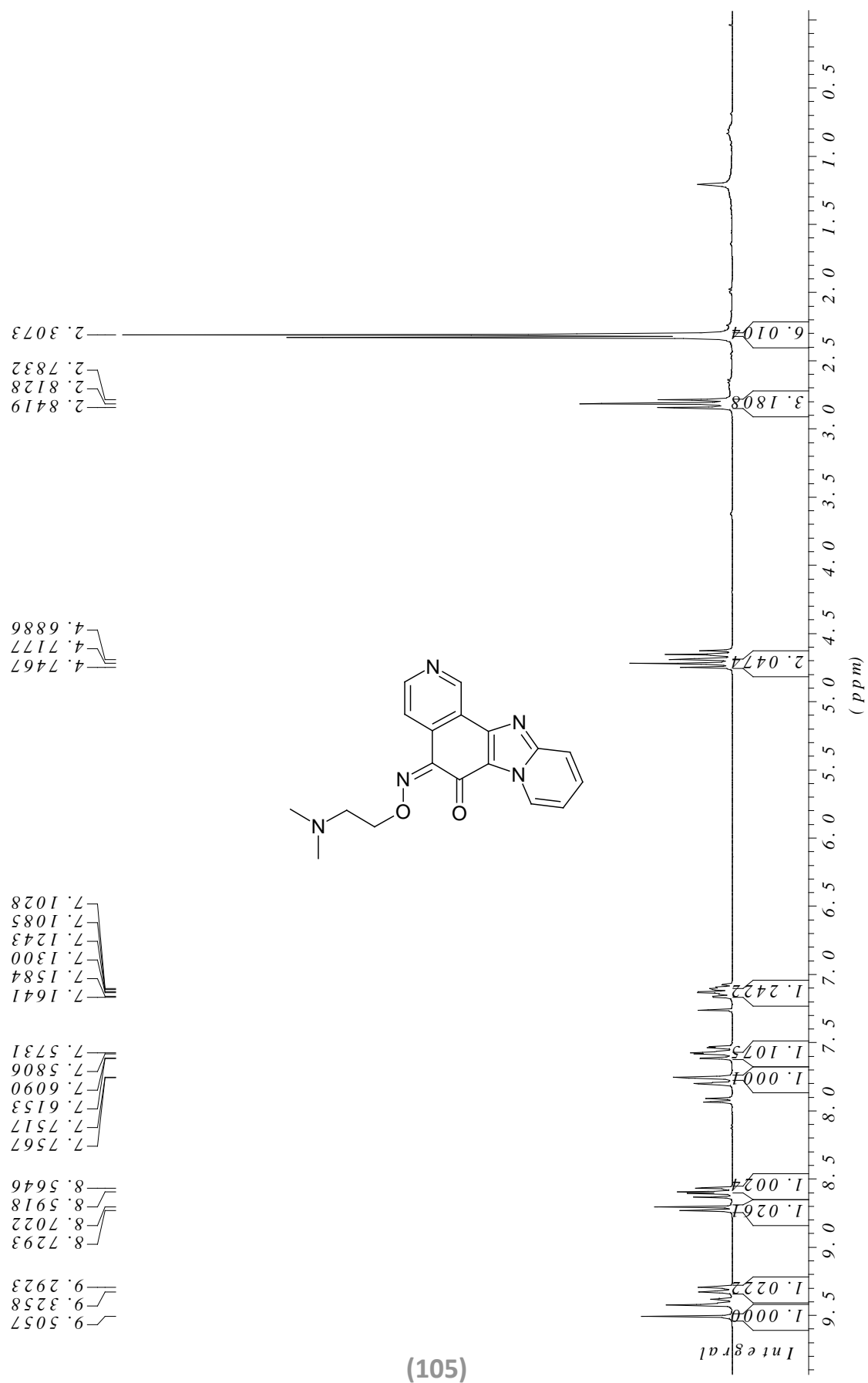


Current Data Parameters
 NAME: ME_0x1a1
 PROBHD: 1
 Date_ Acquired: 20080627
 Time: 17:41
 PULPROG: zgpg30
 PCPDPRG2: RequestP22
 SOLVENT: DMSO
 NS: 16
 DS: 4
 SWH: 5000.000 MHz
 FIDRES: 0.1025500 Hz
 AQ: 24608 sec
 RG: 1000.000 Hz
 SR: 6.000 MHz
 TE: 300.2 K
 DE: 0.0000300 sec
 DL: 1.0000000 sec
 SI: 32768
 SF: 125.7614400 MHz
 D1: 0.1000000 sec
 d11: 0.1000000 sec
 d12: 0.0000000 sec
 d13: 0.0000000 sec
 d24: 0.0000000 sec
 DELTA: 0.0113180 sec
 DELTA2: 0.0000000 sec
 DELTA3: 0.0000000 sec
 DELTA4: 0.0000000 sec
 MCHSET: 0.0000000 sec
 STICKY: 0.2500000 sec
 ***** CHANNEL f1 *****
 NUCL1: 13C
 P1: 12.00 usec
 F2: 1000.00 MHz
 SFO1: 500.1325000 MHz
 ***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2: gqcp
 NUCL2: 1H
 P2: 12.00 usec
 F2: 400.1464000 MHz
 SFO2: 125.7614400 MHz
 ***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPCP: 125.7614400 MHz
 SFO3: 125.7614400 MHz
 GPMAX: 100.0000000 MHz
 SFO4: 125.7614400 MHz
 GPC1: 0.00 N
 GPC2: 0.00 N
 GPC3: 0.00 N
 GPC4: 0.00 N
 GPC5: 0.00 N
 GPC6: 0.00 N
 GPC7: 0.00 N
 GPC8: 0.00 N
 GPC9: 0.00 N
 GPC10: 0.00 N
 GPC11: 0.00 N
 GPC12: 0.00 N
 GPC13: 0.00 N
 GPC14: 0.00 N
 GPC15: 0.00 N
 GPC16: 0.00 N
 GPC17: 0.00 N
 GPC18: 0.00 N
 GPC19: 0.00 N
 GPC20: 0.00 N
 Z1 - Acquisition parameters
 TD: 32768
 SFO1: 125.7614400 MHz
 SFO2: 400.1464000 MHz
 SM: 1460.316 ppm
 F2 - Processing parameters
 SF: 500.1325000 MHz
 DS: 4
 DE: 0.0000000 sec
 PC: 1.46
 F1 - Processing parameters
 SF: 125.7614400 MHz
 SM: 400.1464000 MHz
 DS: 4
 DE: 0.0000000 sec
 PC: 1.46

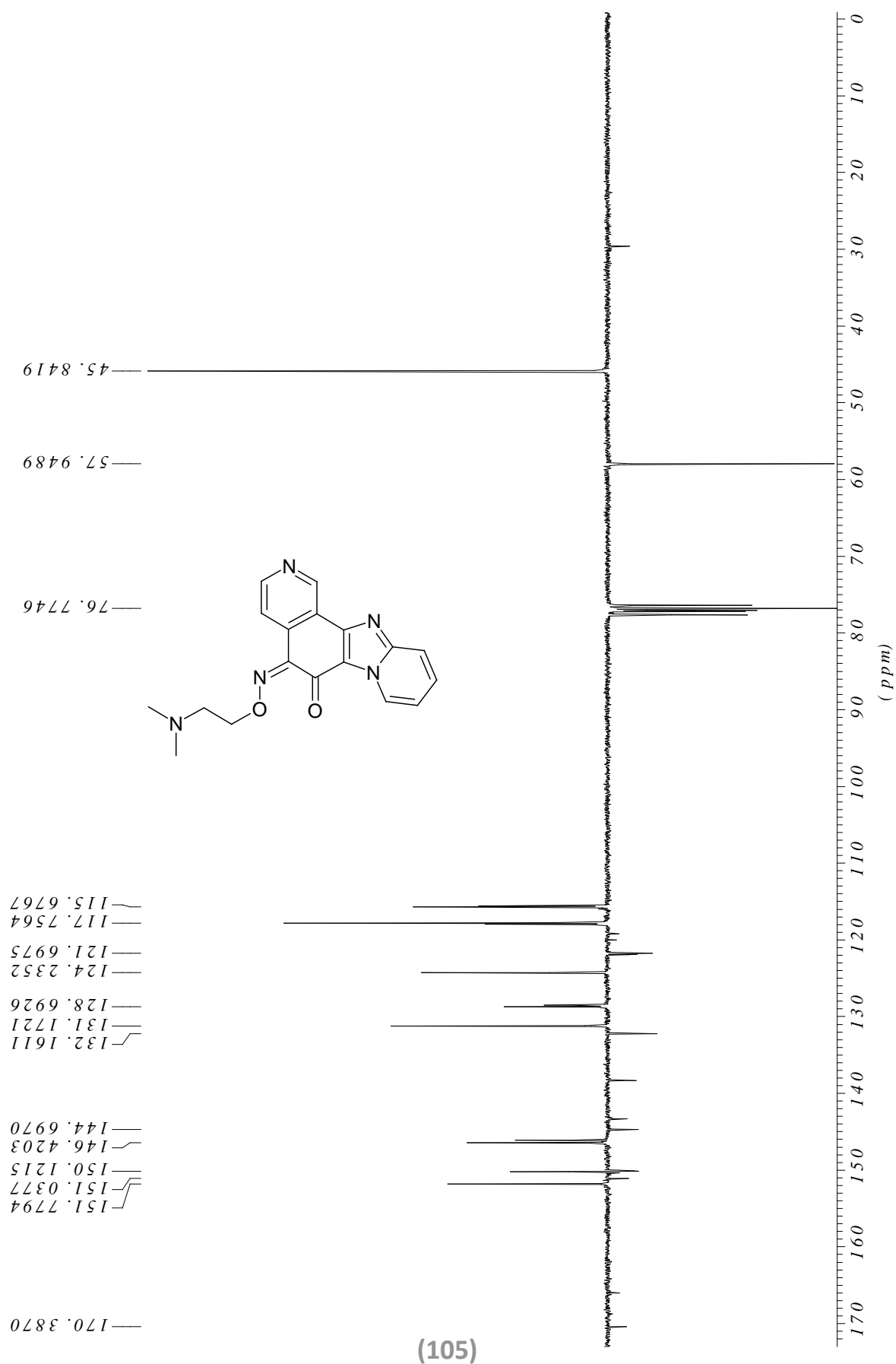




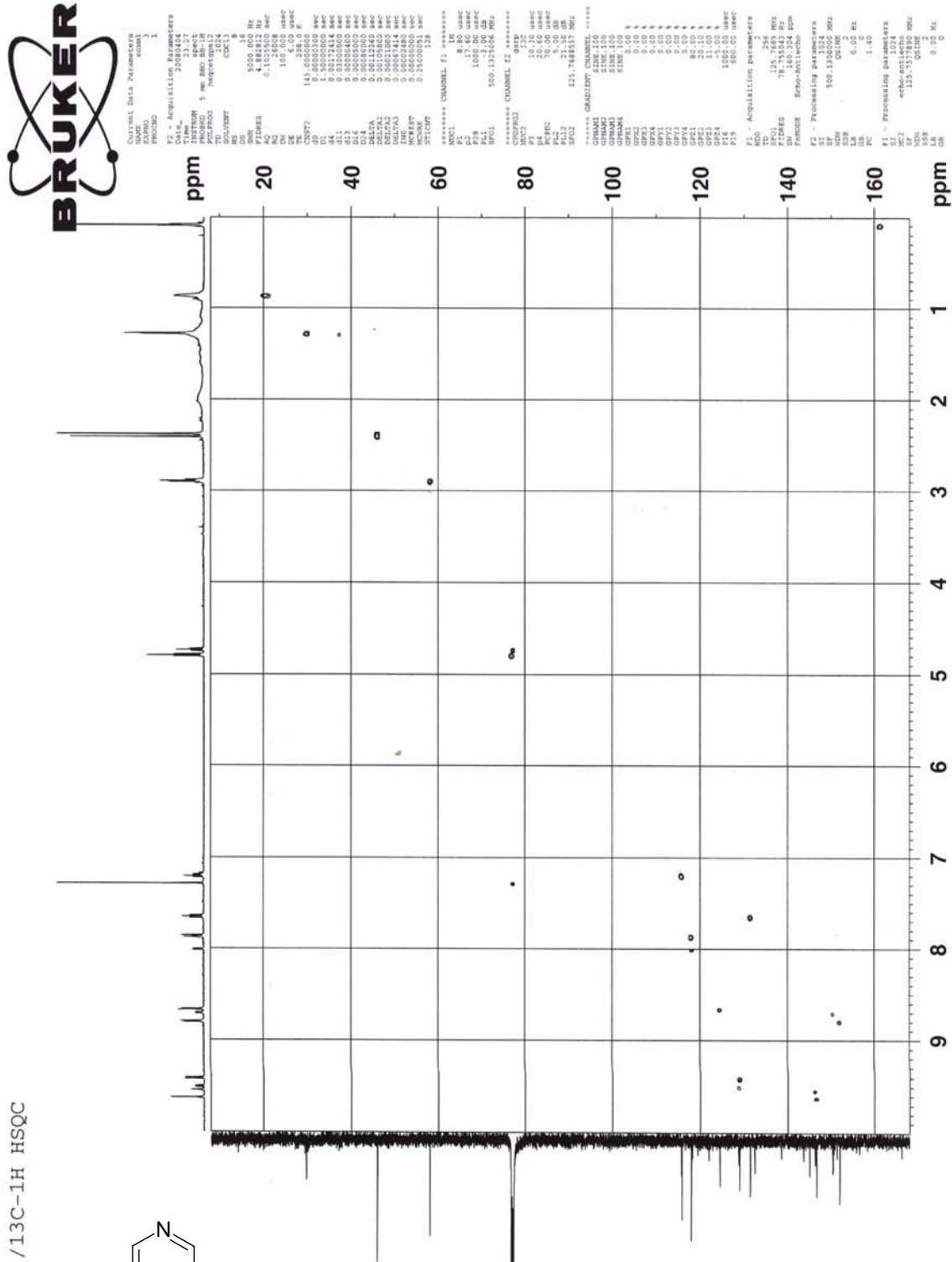
(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



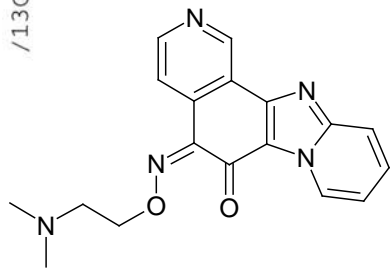
(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



/13C-1H HSQC



(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}



Current Data Parameters
 NAME xoxml
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080405
 Time 3.49
 INSTRON spect
 PULPROG 5 mm BBO BB-1H
 TD noesy304
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 8
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 2.991920 Hz
 AQ 0.116784 sec
 RG 406.4
 DW 81.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 298.0 K
 D0 0.0007040 sec
 D1 2.0000000 sec
 D16 0.0005000 sec
 INO 0.00016320 sec
 MCREST 0.0000000 sec
 MCWRR 1.0000000 sec
 STLCNT 128
 TAU 0.49895000 sec

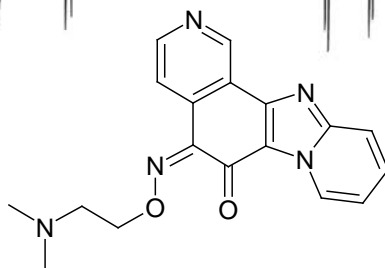
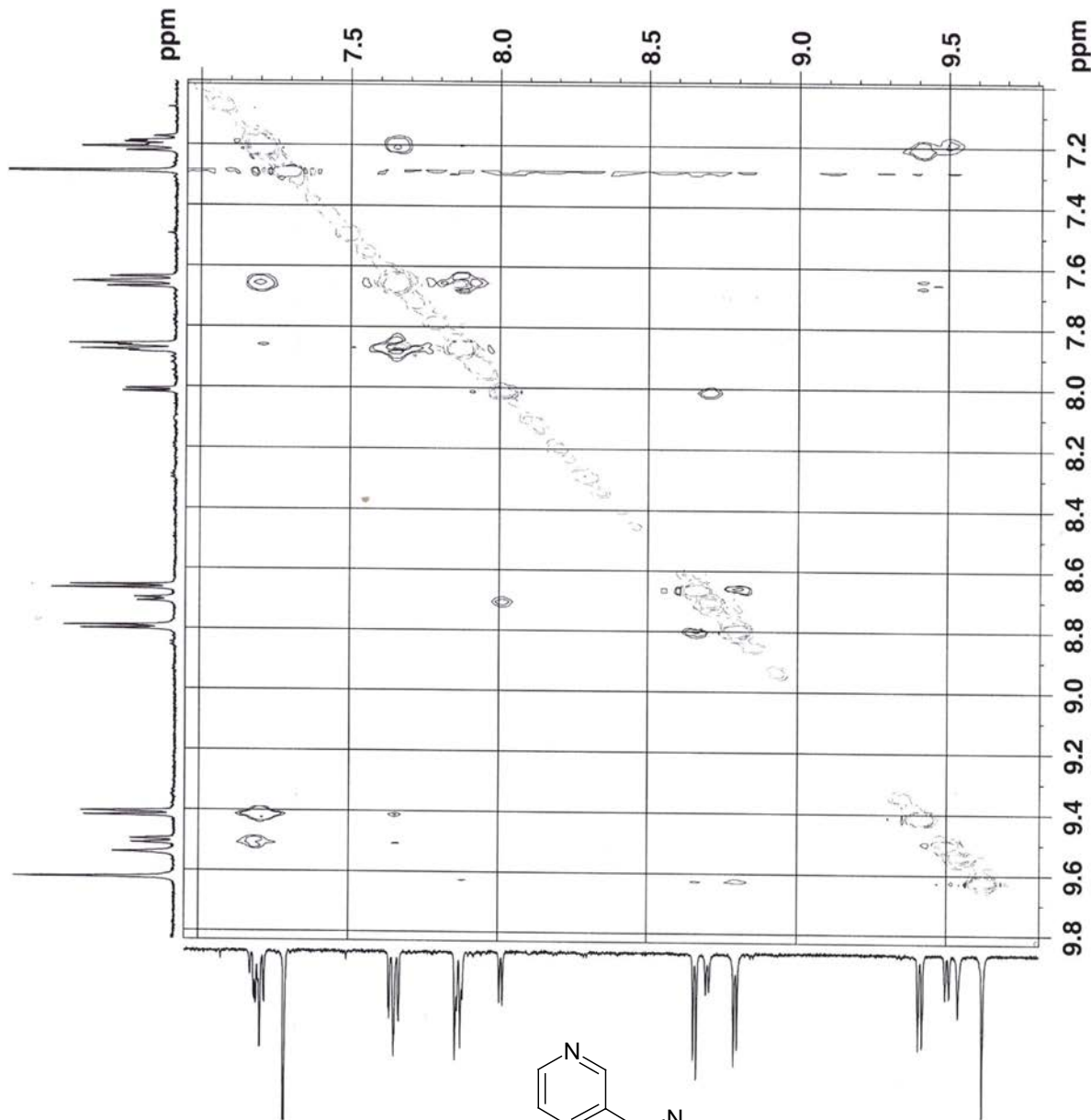
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 8.80 usec
 P2 17.60 usec
 PL1 -3.00 dB
 SF01 500.1327797 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPMAX1 SINE.100
 SINE.100
 GPMAX2 0.00 %
 GPX1 0.00 %
 GPX2 0.00 %
 GPV1 0.00 %
 GPV2 0.00 %
 GPZ1 0.00 %
 GPZ2 -40.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 TD 1256
 SFO1 500.13256 MHz
 FIDRES 23.915328 MHz
 SW 12.352 Ppm
 FMODE States-TpPI

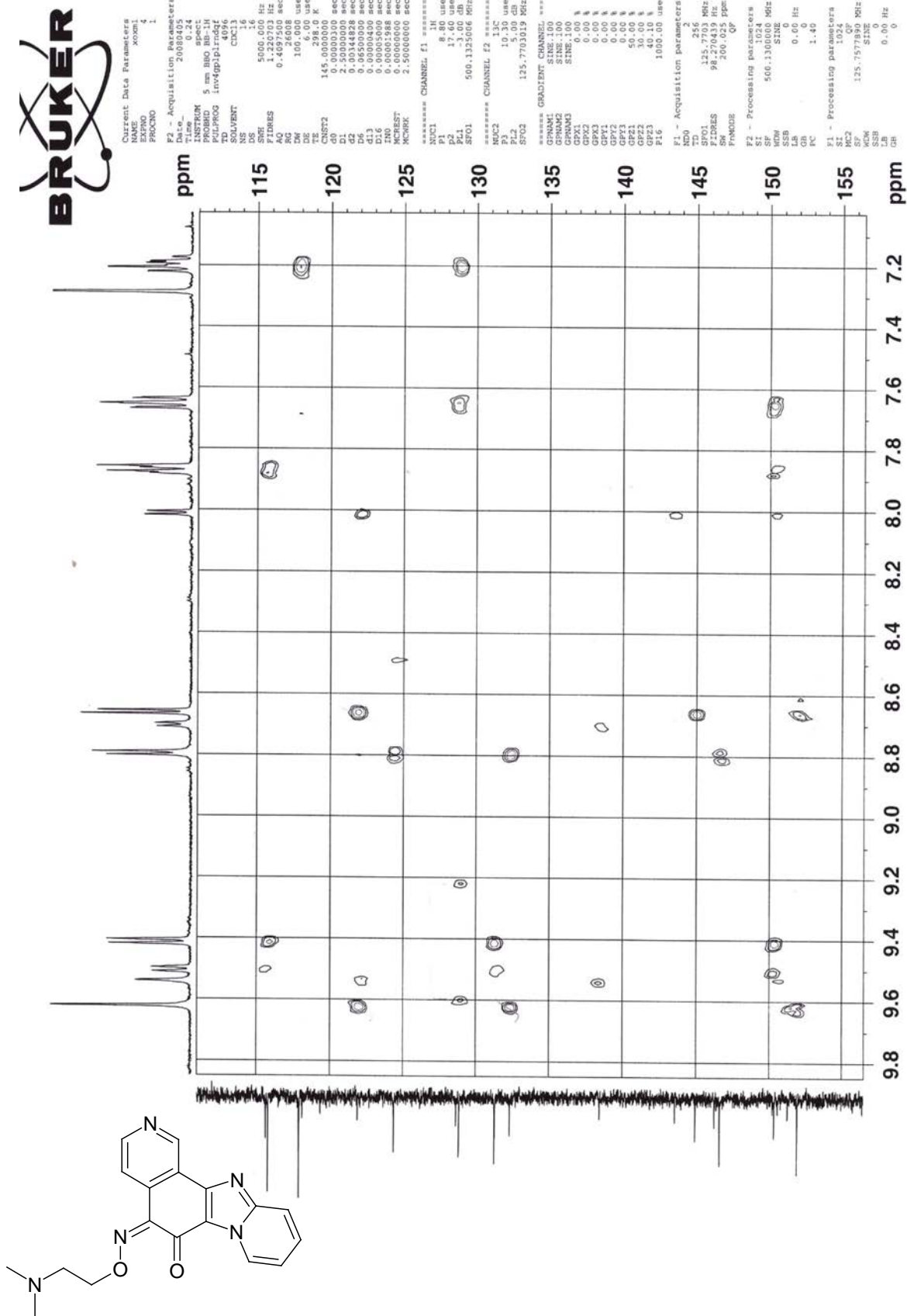
F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 NFW 2
 OSINE 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 64
 MC2 States-TpPI
 SF 500.1300000 MHz
 WDM OSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0



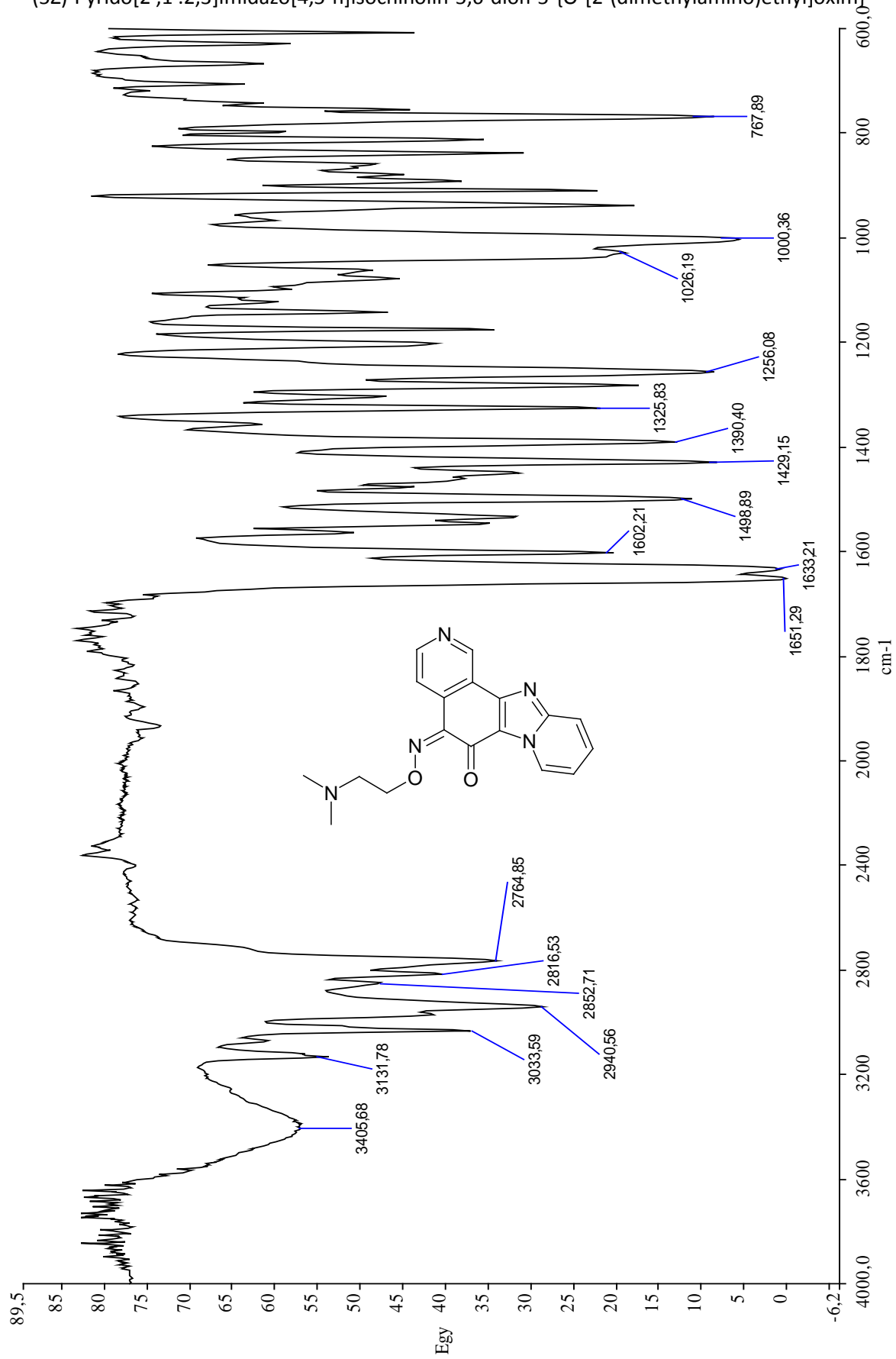
(105)

(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}

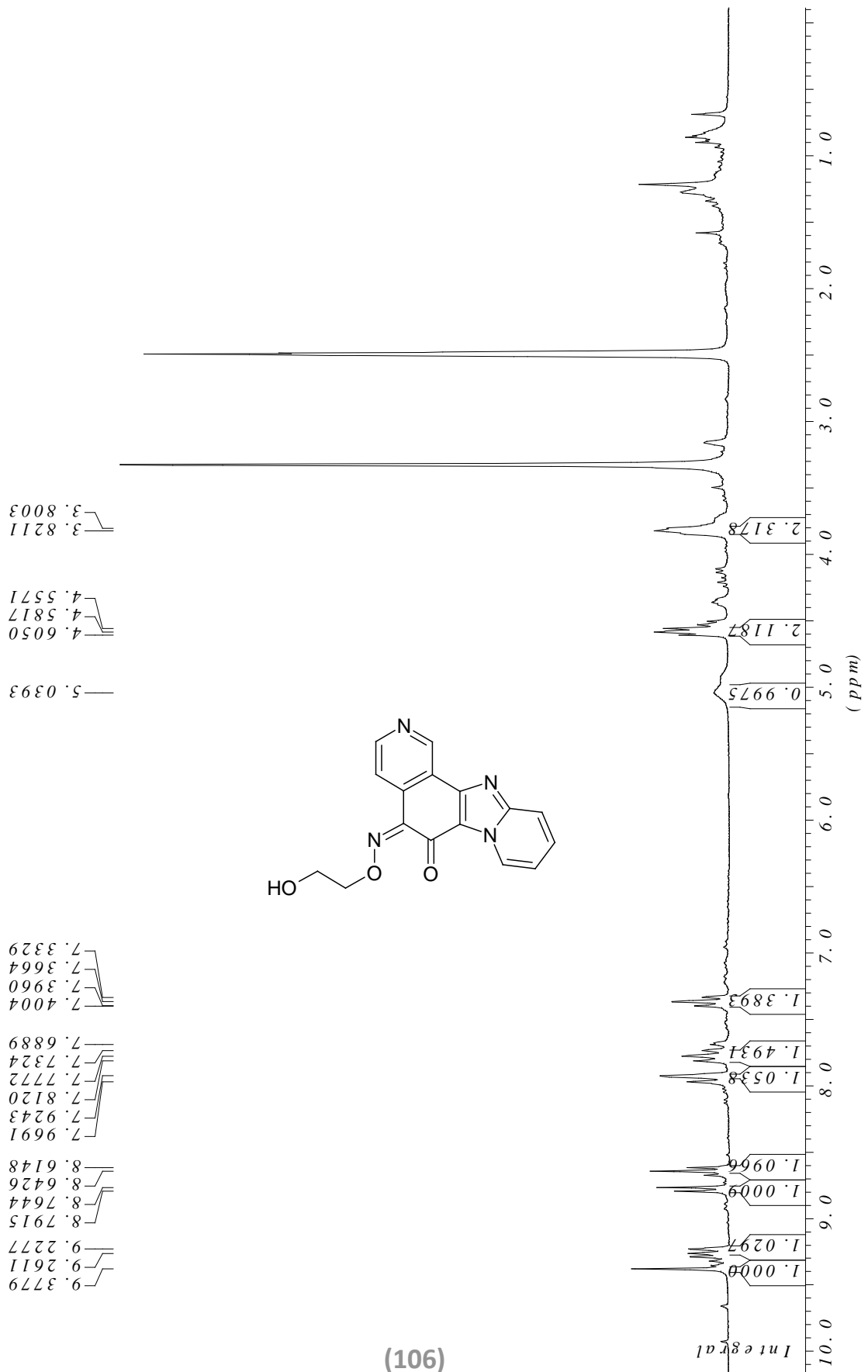


(105)

(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-{O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim}

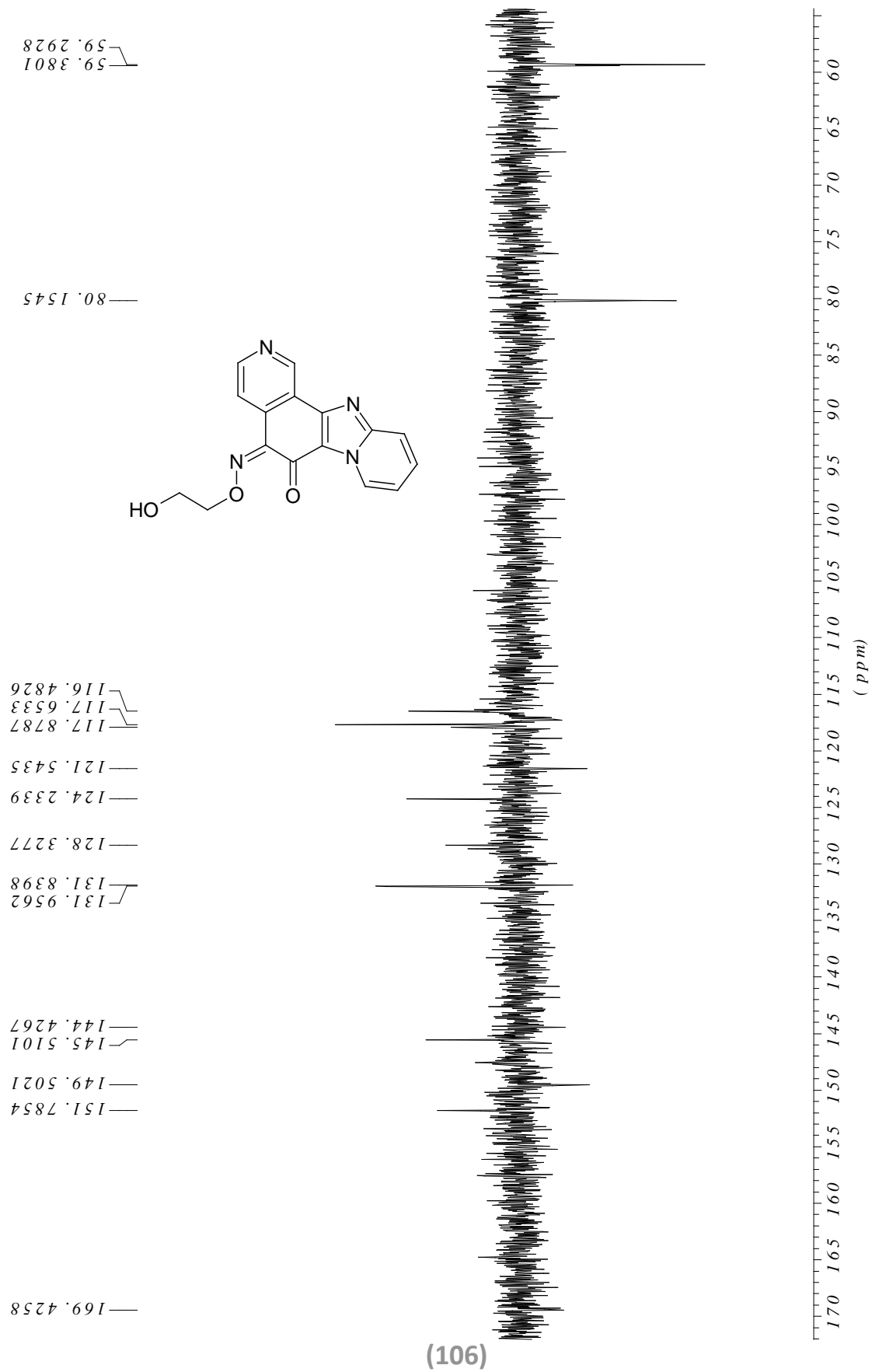


(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



(106)

(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]



(5Z)-Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h]isochinolin-5,6-dion-5-[O-(2-hydroxyethyl)oxim]

