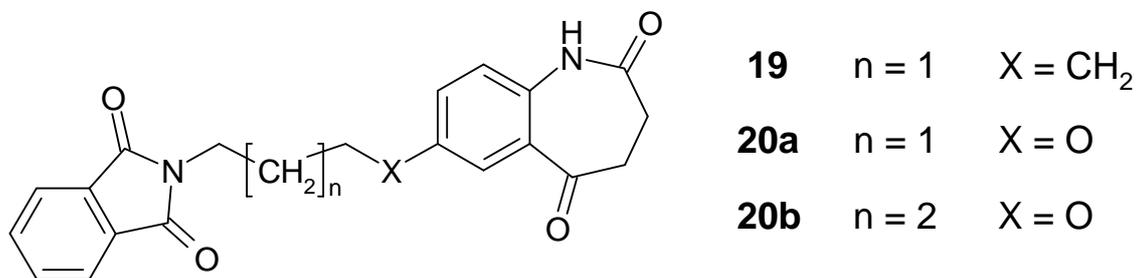


## Zusammenfassung

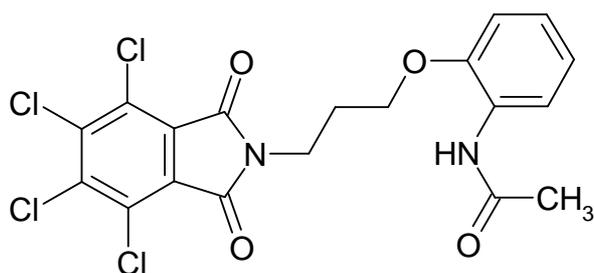
Proteinkinasen sind Enzyme, die grundlegende zelluläre Prozesse wie Wachstum, Differenzierung, Proliferation, Bewegung und Zelltod regulieren. Sie gelten daher als Zielstrukturen in der Tumorthherapie. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ausgehend von Leitstruktur **19**, einem multiplen Proteinkinase-Inhibitor, Strukturen synthetisiert und zur biologischen Testung an 16 Proteinkinasen bereitgestellt.



Zur Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurden in verschiedenen Bereichen der Leitstruktur **19** Strukturabwandlungen durchgeführt:

- Einfügen einer Etherbrücke in die Alkylkette
- Verlängerung oder Verkürzung der verknüpfenden Kette
- Substitution des Phthalimid-Strukturelementes durch Succinimid, 2-Sulfobenzoesäureimid, 4-Aminophthalimid oder 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid
- Darstellung von 7-Alkyl- und 7-(2-Phenylethyl)-substituierten Benzazepindion-Derivaten
- "Öffnen" des Azepindion-Ringes: Synthese von *N*-(2-, 3- und 4-Alkoxyphenyl)acetamid-Verbindungen sowie von *N*-(4-Alkoxyphenyl)propanamid- und *N*-(4-Alkoxyphenyl)benzamid-Derivaten

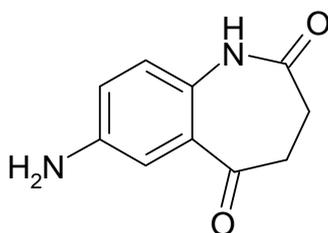
Die Verbindung **111a** entfaltet gegenüber den Enzymen IGF1-R, VEGFR2 und v. a. SRC 7–30fach stärkere Hemmaktivität als Leitstruktur **19**. Diese Proteinkinasen sind mitverantwortlich für die Regulierung von Proliferation, Angiogenese und Metastasierung in Tumoren. **111a** stellt somit einen potenten multiplen Proteinkinase-Inhibitor dar. Die Etherverbindungen **20a** und **20b** sind ebenfalls wirksamere Hemmstoffe als **19**. Sie zeigen ein ähnliches Selektivitätsprofil wie **111a**.



**111a**

Die besten kinaseinhibitorischen Eigenschaften zeigen somit die 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid-substituierten Verbindungen sowie Strukturabwandlungen von **19**, bei denen ein Sauerstoffatom in die Alkylkette eingefügt ist. Die *in vitro* Antitumoraktivität ausgewählter Vertreter der oben genannten Verbindungsgruppen wird derzeit beim National Cancer Institute getestet.

Die ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Verbindung **33a** bewirkte eine Hemmung der  $\gamma$ -Sekretase, einem Schlüsselenzym bei der Entstehung der histologisch auffälligen Amyloid-Plaques im Gehirn von Alzheimer-Patienten.



**33a**