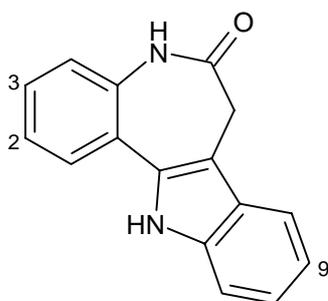


5 Zusammenfassung*

Paullone sind eine Gruppe von Inhibitoren Cyclin-abhängiger Kinasen (CDKs) mit der Grundstruktur des 7,12-Dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5*H*)-ons (**1**). Zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurden im Rahmen dieser Arbeit Paullone mit variierter Substitution in 2-, 3- und 9-Position synthetisiert und für biologische Testungen zur Verfügung gestellt. Die Darstellung konzentrierte sich auf Derivate mit elektronenziehende Substituenten in 9-Position (Br, CF₃, NO₂). Da sich Verbindungen mit 2,3-Dimethoxysubstitution als besonders aktiv erwiesen hatten, wurden auch entsprechende Monomethoxy- und Monohydroxyderivate synthetisiert.



1

Variationen in der 2-Position: OCH₃, OH, H

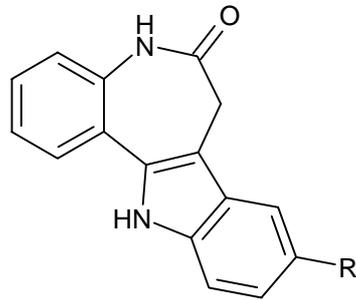
Variationen in der 3-Position: OCH₃, OH, H

Variationen in der 9-Position: Br, CF₃, NO₂

Die Auswertung der biologischen Testung zeigte, dass 2,3-dimethoxysubstituierte Derivate den monosubstituierten Verbindungen im Bezug auf CDK-inhibitorische Aktivität überlegen sind.

* Die Nummerierung der Zusammenfassung weicht von den in den anderen Kapiteln der Arbeit verwendeten Nummern ab

Die Verbindungen **2** und **3** wurden als potentielle Metabolite des sich in präklinischer Prüfung befindlichen Alsterpaullons (**4**) synthetisiert.



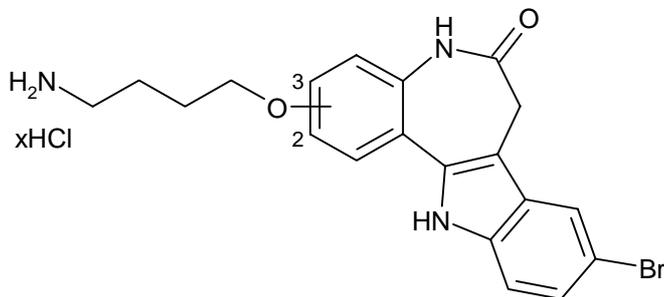
2 R = NH₂

3 R = NHCOCH₃

4 R = NO₂

2, 3, 4

Die Einführung von Aminobutoxyseitenketten in 2- bzw. 3-Position des Kenpaullons ergab die Intermediate **5a** bzw. **5b**, die anschließend mit Kupplungspartnern wie Biotin, Fluoreszenzmarkern oder polymeren Trägermaterialien (Agarose) verknüpft werden konnten.



5a Seitenkette in 2-Position

5b Seitenkette in 3-Position

5a, 5b

Die an den Trägermaterialien immobilisierten Paullone wurden bei Affinitätsuntersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Paullonen verwendet. Dabei wurden immobilisierte Paullone mit diversen Zell- und Gewebeextrakten inkubiert. Mit Hilfe dieser Affinitätsuntersuchungen konnte Glykogensynthase-Kinase-3 (GSK-3) als Protein mit hoher Affinität zu Paullonen identifiziert werden. Kinase-Inhibitionstests ergaben, dass Paullone eine neue Klasse potenter GSK-3-Inhibitoren darstellen.