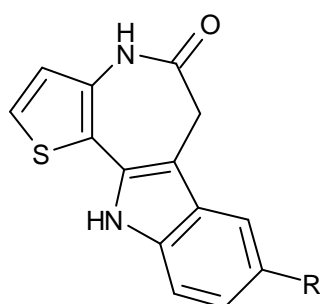


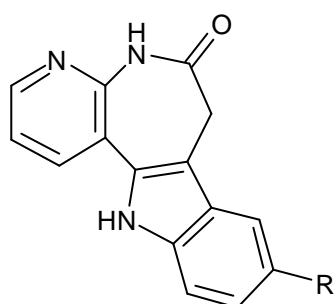
8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst eine Übersicht über die bisher verfügbaren Daten zu Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) und ihren Aufgaben im Zellzyklus gegeben sowie die Relevanz von Fehlfunktionen im Zusammenhang mit CDK für pathologische Vorgänge diskutiert. Die bis jetzt entwickelten Inhibitorklassen werden vorgestellt.

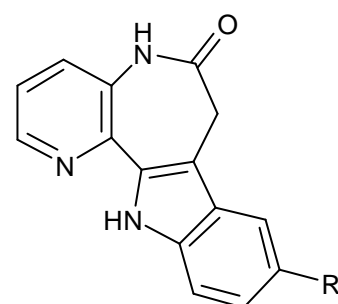
Mit dem Ziel der Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden im organisch-präparativen Teil der vorliegenden Arbeit Strukturmodifikationen an CDK-Inhibitoren aus der Klasse der Paullone durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurden Paullonanaloga mit abgewandeltem heterozyklischen Gerüst synthetisiert. Die neuen Verbindungen zeichnen sich durch eine Thienoazepin-Teilstruktur (**109**) bzw. Pyridoazepin-Teilstrukturen (**110** und **111**) aus.



109



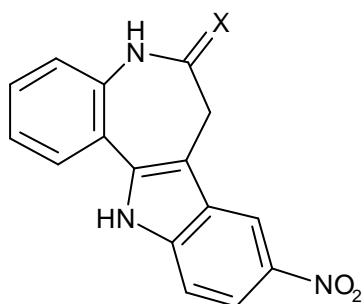
110



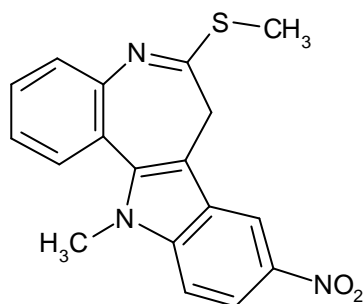
111

111a R = Br

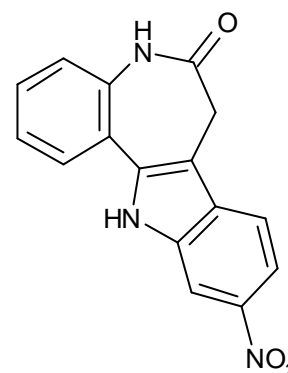
Darüber hinaus wurden Derivate des bisher interessantesten Vertreters aus der Reihe der Paullone, des Alsterpaullons (**3**), dargestellt. Die dabei durchgeführten Strukturvariationen umfassten Modifikationen an der Lactamstruktur (**154**, **156**) sowie des Substitutionsmusters (**160**). Das neue Derivat **184** wurde als Ergebnis präparativer Studien erhalten, bei denen die Synthese von 9-trifluormethyl-substituierten Paullonen mit einer modifizierten Kette in 2-Position angestrebt wurde.



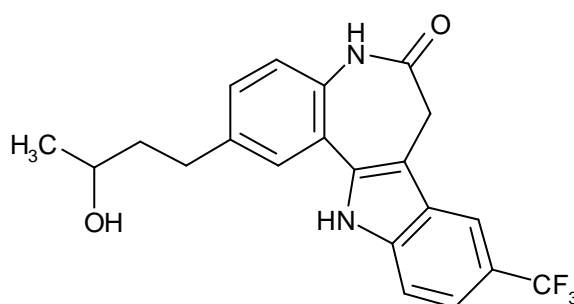
Alsterpaullon (**3**) X = O
154 X = S



156



160



184

Die bisher vorliegenden Ergebnisse der biologischen Testung zeigen, dass keines der neuen Paullone in Bezug auf die Hemmung Cyclin-abhängiger Kinasen oder die Hemmung des Wachstums von Tumorzellen potenter als Alsterpaullon ist.* Hervorzuheben ist, dass mit Verbindung **111a** ein Paullon mit hoher Selektivität für die Hemmung von Glycogen Synthase Kinase 3 β entwickelt werden konnte.

Ergebnisse von Molecular Modelling-Studien deuten darauf hin, dass Unterschiede in der Elektronendichteverteilung des heterozyklischen Systems dafür verantwortlich sind, dass die pyridoanellierten Paullone **110** und **111** abgeschwächte CDK-inhibitorische Aktivität im Vergleich zu benzo- und thienoanellierten Derivaten aufweisen.

* Für Verbindung **160** lagen bis zum Abschluss dieser Arbeit keine Testergebnisse vor.