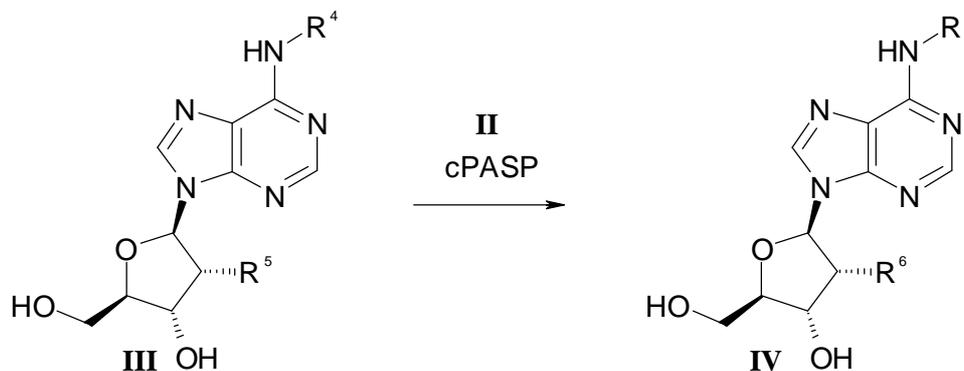
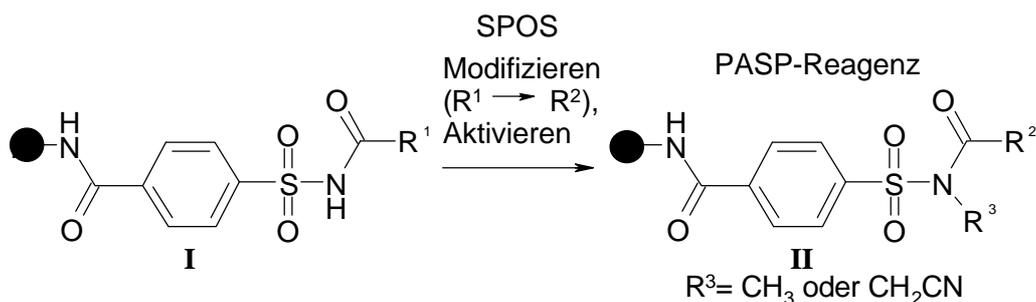


10. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Einsatzgebiet einer neuen Polymerunterstützten Synthesemethode, der polymer-assisted solution phase (PASP) synthesis, für die schnelle und einfache Gewinnung von Amidbibliotheken durch parallele Modifikationen von Aminodesoxynukleosiden mit Hinblick auf Entdeckung neuer antitrypanosomal und anti-Malaria aktiver Verbindungen untersucht.

Ferner wurden 2'-Amino-2'-desoxyadenosin (**25**) und N^6 -(2-Aminoethyl)-adenosin (**129**) aber auch die bislang nicht bekannten Stoffe 2'-Amino-2'-desoxy- N^6 -(1-naphthylmethyl)adenosin (**69**) und N^6 -(3,6-Dioxa-8-aminoctyl)adenosin (**130**) als Grundbausteine für die PASP Synthese bereitgestellt. Dafür mussten Syntheserouten für die neuen Nukleosiderivate ausgearbeitet werden. Parallel dazu ist ein innovatives Modifikationsschema für optional mehrstufige Synthesen einiger Reihen von Acylierungsreagenzien **II** über solid phase organic synthesis (SPOS), die sogenannte Festphasensynthese, entwickelt worden. Die Verwendung des Kenner Safety-catch Linkers erlaubt den Einsatz eines breiten Spektrums von Reaktionsbedingungen und erschließt so den Zugang zu einer Vielzahl von Carbonsäurederivaten **II**, da dieser Linker stark basische oder saure Reaktionsbedingungen bis zur Aktivierung toleriert. Eine selektive Aktivierung am Ende der SPOS Sequenz, überführt die SPOS Produkte in Acylierungsreagenzien **II** mit interessanten Strukturen, die in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurden.



A R⁴= H, R⁵=NH₂ (Verbindung **25**)

A R⁴= H, R⁶= Carbonamidosubstituenten
(**35-64**)

B R⁴= Naphthylmethyl, R⁵= NH₂
(**69**)

B R⁴= 1-Naphthylmethyl, R⁶=
Carbonamido-Substituenten (**98-109a**)

C R⁴= 3,6-Dioxa-8-aminoethyl, R⁵= OH
(**130**)

C R⁴= 3,6-Dioxa-8-amidoethyl, R⁶= OH
(**144-151**)

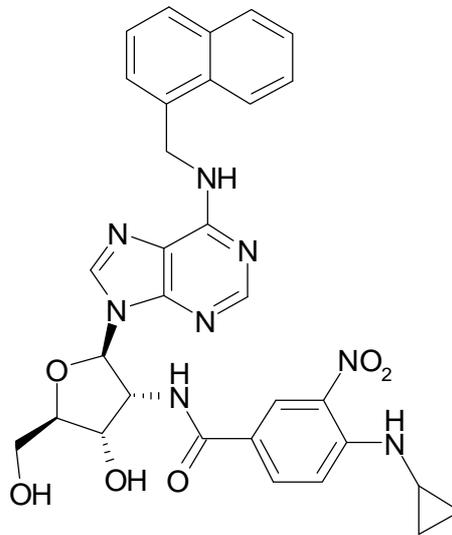
D R⁴= 2-Aminoethyl, R⁵= OH
(**129**)

D R⁴= 2-Amidoethyl, R⁶= OH
(**133-143**)

Die erfolgreiche chemoselektive Übertragung der polymergebundenen Carbonsäureäquivalente **II** auf die multifunktionalen Nukleosidbausteine **III** liefert die entsprechenden Amidoderivate **IV** in Lösung. Diese Methode der Umwandlung von SPOS Produkten zu PASP Reagenzien, und deren anschließender Einsatz in der PASP Synthese, wurde von unserer Arbeitsgruppe als cPASP (convergent polymer-assisted solution phase) Synthese bezeichnet.

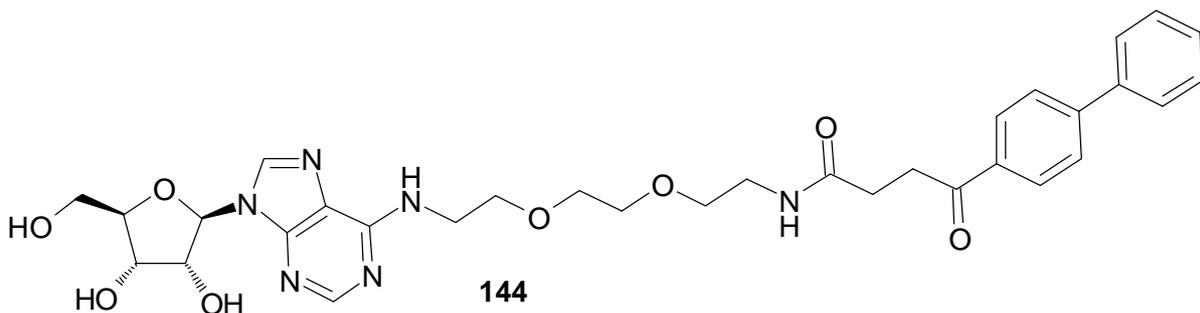
Eine Reihe der Verbindungen des Typs **IV B** zeigte deutliche inhibitorische Aktivität gegen *T. b. brucei* in vitro. Der IC₅₀-Wert der Substanz **104** aus dieser Serie beträgt 0,85 µM. Damit ist Verbindung **104** der aktivste Vertreter einer rationell entwickelten und durch kombinatorische Methoden optimierten

Substanzklasse selektiver und potenter Inhibitoren der glycosomalen Glyceral-3-phosphat-dehydrogenase (GAPDH).



104

Trotz deutlicher struktureller Diversität der meisten *N*⁶-substituierten Adenosinderivate einer weiteren Serie zeigten die meisten Vertreter eine moderate aber signifikante anti-Malaria-Aktivität mit IC₅₀-Werten zwischen 10 und 100 μM. Die höchste Aktivität von 8 μM wurde für das Biphenylderivat **144** gefunden, das ein auffällig hohen Abstand des Biphenylrings von 13 Atomen zum Adeninringsystem aufweist.



144

Mit der im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschriebenen effizienten und zuverlässigen Methode für die Darstellung von Amidodesoxynucleosiden haben wir unsere Zielsetzung erreicht: die einfache parallele Darstellung bioaktiver Verbindungen in hohen Ausbeuten ohne Schutzgruppenoperationen.