

Benzo[c]phenanthridine: neue Derivate, zytostatische Wirksamkeit und Verbesserung der Wasserlöslichkeit



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
Dana zur Nieden

Kiel 2007

Referent:

Prof. Dr. B. Clement

Korreferent:

HSD Dr. T. Kunze

Tage der mündlichen Prüfungen:

2., 7. und 13.11.2007

Zum Druck genehmigt:

14.11.2007

Prof. Dr. J. Grotemeyer

meiner Familie

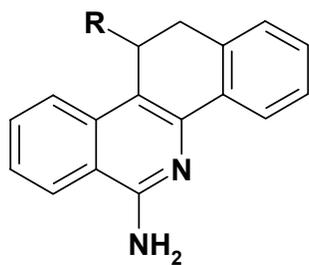
Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
APCI	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>
Ar	Aromat
ber.	berechnet
br	verbreitertes Signal
CDCl_3	deuteriertes Chloroform
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
d	Dublett
dd	Dublett eines Dubletts
dt	Dublett eines Triplets
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzochinon
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethylhexahydropyrimidin-2-on
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
gef.	gefunden
ggf.	gegebenenfalls
GI_{50}	<i>Growth Inhibition 50 %</i>
h	Stunde
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPLC	<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertz
IC_{50}	<i>Inhibitor Concentration 50 %</i>
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
K	Kelvin
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
LC	<i>Liquid Chromatography</i>
LC_{50}	<i>Lethal Concentration 50 %</i>
m	Multiplett
MG_MID	<i>meangraph midpoint</i>
min.	Minuten

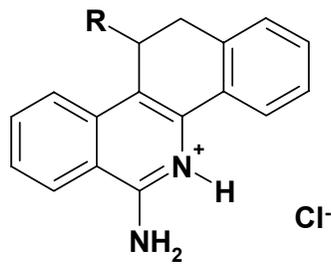
Abkürzungsverzeichnis

MKP-1	Mitogen-aktivierte Proteinkinase Phosphatase-1
MPLC	<i>Medium Pressure Liquid Chromatography</i>
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis
NCI	<i>National Cancer Institute</i> (Bethesda, Maryland, USA)
NIH	<i>National Institutes of Health</i> (USA)
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
pH	<i>potentia hydrogenii</i> (negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration)
pKa	negativer dekadischer Logarithmus der Säuredissoziationskonstanten
ppm	<i>parts per million</i>
quart	Quartett
quint	Quintett
RNS	Ribonukleinsäure
rpm	<i>rotation per minute</i>
RPMI	Zellkulturmedium
s	Singulett
sog.	sogenannte
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TCA	Trichloressigsäure
TGI	<i>Total Growth Inhibition</i>
Th	Thomson (m/z)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TNF	Tumornekrosefaktor
Tris-Puffer	<i>tris</i> -(Hydroxymethyl)aminomethan-Puffer
w	<i>weak</i>
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZNS	Zentralnervensystem
δ	Deformationsschwingung
λ	Wellenlänge
ν	Valenzschwingung

Strukturformeln der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine



1-37



1-37 × HCl

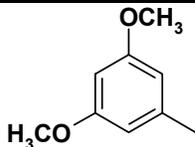
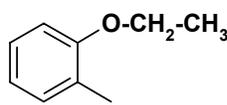
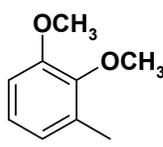
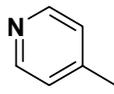
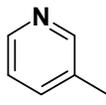
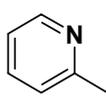
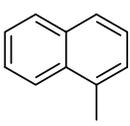
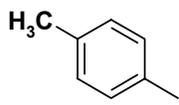
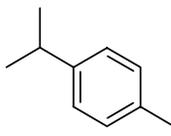
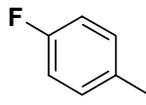
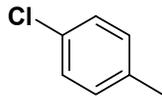
In der folgenden Tabelle ist jeweils der Name der freien Base des 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridins angegeben.

Code	R	Name
BP-1		6-Amino-11,12-dihydro-11-phenylbenzo[<i>c</i>]phenanthridin (1)
BP-2		6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (2)
BP-3		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (3)
BP-4		6-Amino-11,12-dihydro-11-[4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)phenyl]benzo[<i>c</i>]phenanthridin (4)
BP-5	H-	6-Amino-11,12-dihydrobenzo[<i>c</i>]phenanthridin (5)
BP-6		6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (6)
BP-7		6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (7)

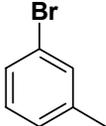
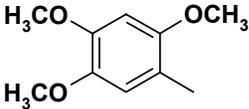
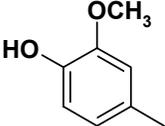
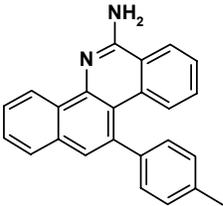
Strukturformelverzeichnis

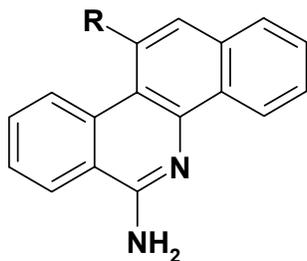
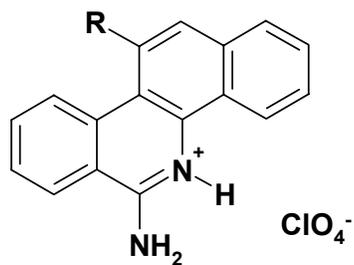
BP-8		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin (8)
BP-9		6-Amino-11-(2-furyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin (9)
BP-11		6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (10)
BP-12		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,5-dimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin (11)
BP-14		6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4-methylenedioxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin (12)
BP-15		6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (13)
BP-16		6-Amino-11-(4-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin (14)
BP-18		6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (15)
BP-19		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (16)
BP-20		6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-hydroxy-2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (17)
BP-21		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin (18)

Strukturformelverzeichnis

BP-22		6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,5-dimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin (19)
BP-23		6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]-phenanthridin (20)
BP-24		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,3-dimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin (21)
BP-25		6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-pyridyl)benzo[c]phenanthridin (22)
BP-26		6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridin (23)
BP-27		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-pyridyl)benzo[c]phenanthridin (24)
BP-28		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-thienyl)benzo[c]phenanthridin (25)
BP-29		6-Amino-11,12-dihydro-11-naphthylbenzo[c]phenanthridin (26)
BP-30		6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-methylphenyl)benzo[c]-phenanthridin (27)
BP-31		6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-isopropylphenyl)benzo[c]-phenanthridin (28)
BP-32		6-Amino-11-(4-fluorophenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]-phenanthridin (29)
BP-33		6-Amino-11-(4-chlorophenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]-phenanthridin (30)

Strukturformelverzeichnis

BP-34		6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydrobenzo[<i>c</i>]-phenanthridin (31)
BP-35		6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[<i>c</i>]phenanthridin (32)
BP-36		6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (33)
BP-39		<i>p</i> -Phenylen- <i>bis</i> -11-(6-amino-11,12-dihydrobenzo[<i>c</i>]-phenanthridin) (34)
BP-40	H₇C₃-	6-Amino-11,12-dihydro-11-propylbenzo[<i>c</i>]phenanthridin (35)
BP-42	H₅C₂-	6-Amino-11-ethyl-11,12-dihydrobenzo[<i>c</i>]phenanthridin (36)
BP-43	H₃C-	6-Amino-11,12-dihydro-11-methylbenzo[<i>c</i>]phenanthridin (37)

Strukturformeln der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine

38-66

38-66 × HClO₄

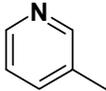
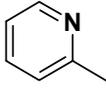
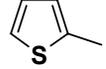
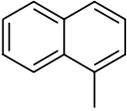
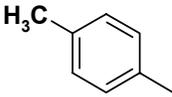
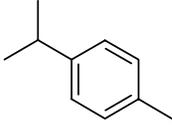
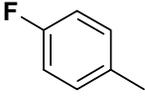
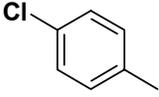
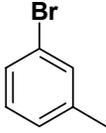
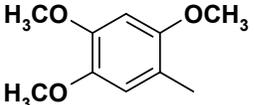
In der folgenden Tabelle ist jeweils der Name der freien Base des 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridins angegeben.

Code	R	Name
BP-D1		6-Amino-11-phenylbenzo[<i>c</i>]phenanthridin (38)
BP-D2		6-Amino-11-(4-methoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (39)
BP-D3		6-Amino-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (40)
BP-D4		6-Amino-11-[4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)phenyl]benzo[<i>c</i>]phenanthridin (41)
BP-D5	H-	6-Aminobenzo[<i>c</i>]phenanthridin (42)
BP-D6		6-Amino-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (43)
BP-D7		6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin (44)

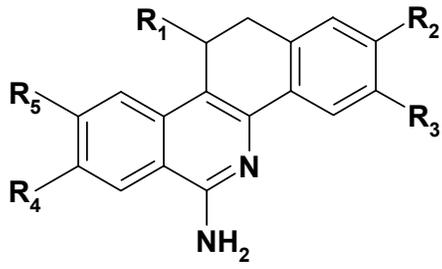
Strukturformelverzeichnis

BP-D8		6-Amino-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (45)
BP-D9		6-Amino-11-(2-furyl)benzo[c]phenanthridin (46)
BP-D12		6-Amino-11-(2,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (47)
BP-D14		6-Amino-11-(3,4-methylenedioxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (48)
BP-D16		6-Amino-11-(4-ethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (49)
BP-D18		6-Amino-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (50)
BP-D19		6-Amino-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (51)
BP-D21		6-Amino-11-(2,4,6-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (52)
BP-D22		6-Amino-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (53)
BP-D23		6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (54)
BP-D24		6-Amino-11-(2,3-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (55)
BP-D25		6-Amino-11-(4-pyridyl)benzo[c]phenanthridin (56)

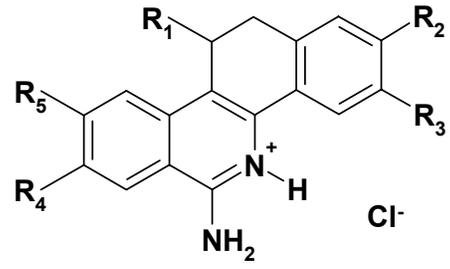
Strukturformelverzeichnis

BP-D26		6-Amino-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridin (57)
BP-D27		6-Amino-11-(2-pyridyl)benzo[c]phenanthridin (58)
BP-D28		6-Amino-11-(2-thienyl)benzo[c]phenanthridin (59)
BP-D29		6-Amino-11-naphthylbenzo[c]phenanthridin (60)
BP-D30		6-Amino-11-(4-methylphenyl)benzo[c]phenanthridin (61)
BP-D31		6-Amino-11-(4-isopropylphenyl)benzo[c]phenanthridin (62)
BP-D32		6-Amino-11-(4-fluorophenyl)benzo[c]phenanthridin (63)
BP-D33		6-Amino-11-(4-chlorophenyl)benzo[c]phenanthridin (64)
BP-D34		6-Amino-11-(3-bromophenyl)benzo[c]phenanthridin (65)
BP-D35		6-Amino-11-(2,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (66)

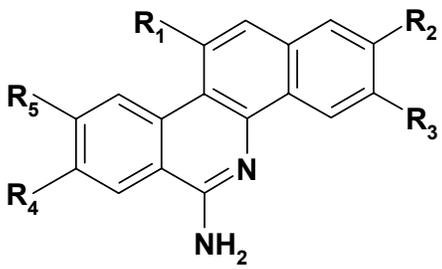
Strukturformeln ringsubstituierter 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine



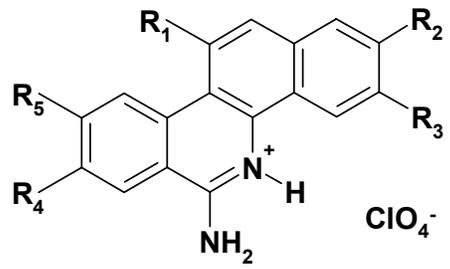
67-71



67-71 × HCl



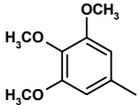
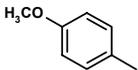
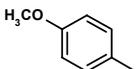
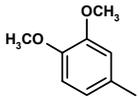
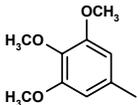
72

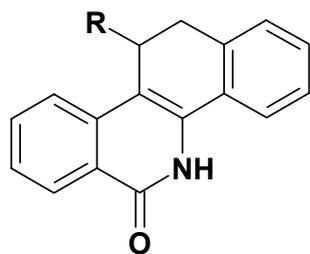
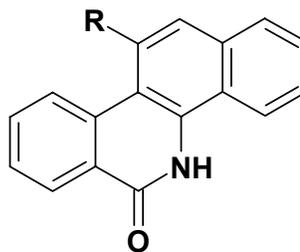


72 × HClO₄

Strukturformelverzeichnis

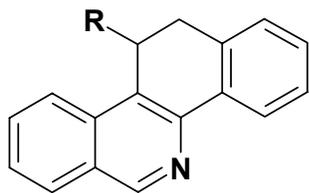
In der folgenden Tabelle ist jeweils der Name der freien Base des 6-Aminobenzo[c]-phenanthridins angegeben.

Code	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Name
BP-10		H ₃ CO-	H-	H-	H ₃ CO-	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridin (67)
BP-13	H-	H ₃ CO-	H-	H-	H ₃ CO-	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxybenzo[c]phenanthridin (68)
BP-17		H ₃ CO-	H ₃ CO-	H ₃ CO-	H ₃ CO-	6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (69)
BP-37		H ₃ CO-	H-	H-	H ₃ CO-	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (70)
BP-38		H ₃ CO-	H-	H-	H ₃ CO-	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridin (71)
BP-D10		H ₃ CO-	H-	H-	H ₃ CO-	6-Amino-2,9-dimethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (72)

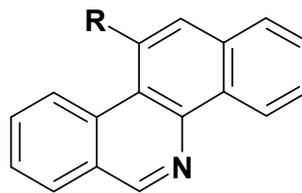
Strukturformeln der Benzo[c]phenanthridin-6-one

73-79

80

Code	R	Name
BP-O1		5,6,11,12-Tetrahydro-11-phenylbenzo[c]phenanthridin-6-on (73)
BP-O2		5,6,11,12-Tetrahydro-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (74)
BP-O3		5,6,11,12-Tetrahydro-11-(2,4-dimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin-6-on (75)
BP-O5	H-	5,6,11,12-Tetrahydrobenzo[c]phenanthridin-6-on (76)
BP-O7		5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin-6-on (77)
BP-O16		11-(4-Ethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydrobenzo[c]phenanthridin-6-on (78)
BP-O23		11-(2-Ethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydrobenzo[c]phenanthridin-6-on (79)
BP-DO7		5,6-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (80)

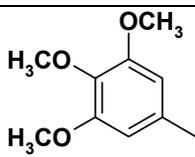
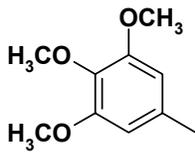
Strukturformeln der Benzo[c]phenanthridine



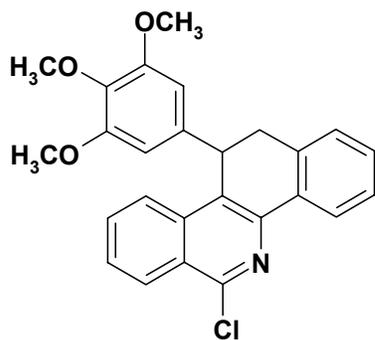
81, 82



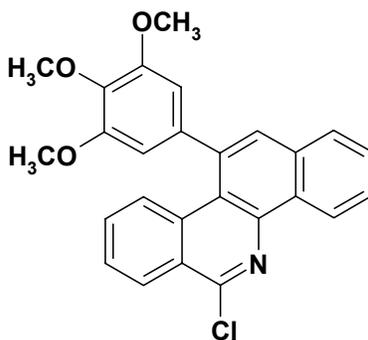
83

Code	R	Name
BP-E1		11,12-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (81)
BP-E5	H-	11,12-Dihydrobenzo[c]phenanthridin (82)
BP-DE1		11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (83)

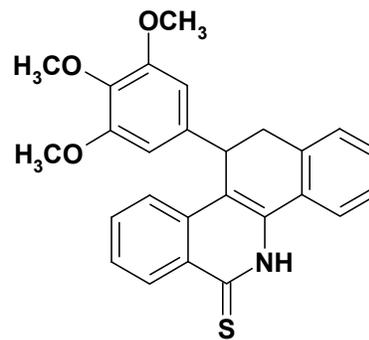
Strukturformeln weiterer substituierter Benzo[c]phenanthridine



84



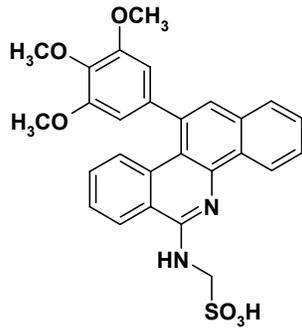
85



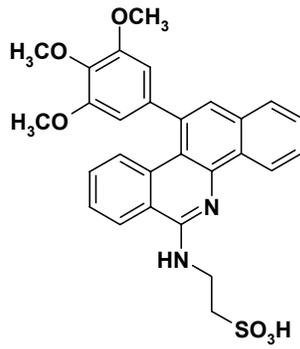
86

Code	Name
BP-CI7	6-Chlor-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (84)
BP-DCI7	6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (85)
BP-S7	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-thion (86)

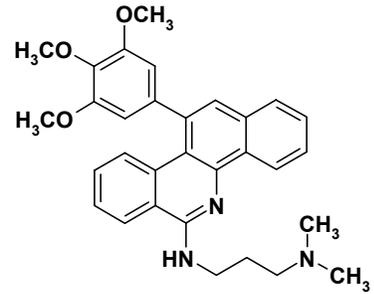
Sonstige



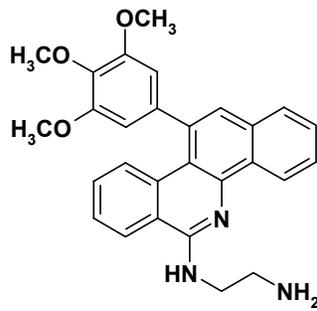
87



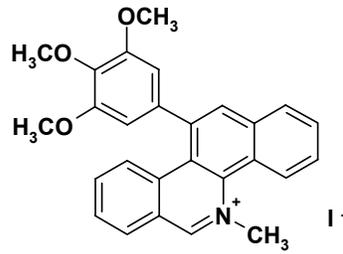
88



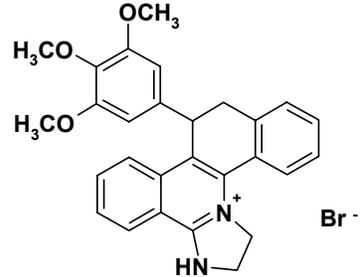
89



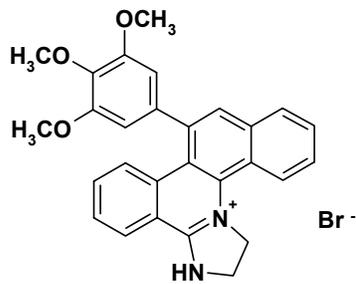
90



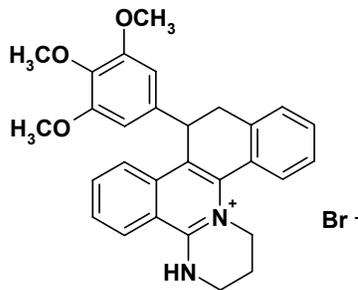
91



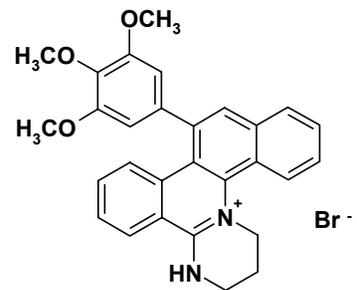
92



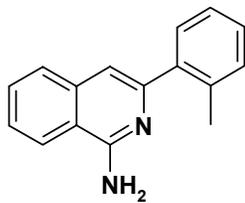
93



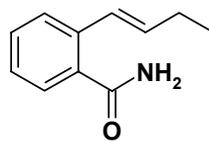
94



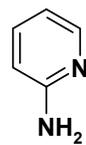
95



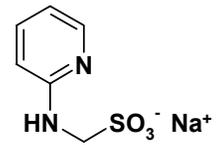
96



97



98



99

Strukturformelverzeichnis

Nummer	Name
87	<i>N</i> -[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin-6-yl]aminomethansulfonsäure
88	<i>N</i> -[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin-6-yl]-2-aminoethansulfonsäure
89	<i>N</i> -[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin-6-yl]- <i>N,N'</i> -dimethylpropylen-1,3-diamin
90	<i>N</i> -[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[<i>c</i>]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diamin
91	11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)- <i>N</i> -methylbenzo[<i>c</i>]phenanthridiniumiodid
92	2,3,9,10-Tetrahydro-10-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>f</i>]benzo[<i>c</i>]phenanthridiniumbromid
93	2,3-Dihydro-10-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>f</i>]benzo[<i>c</i>]phenanthridiniumbromid
94	2,3,4,5,10,11-Hexahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>f</i>]benzo[<i>c</i>]phenanthridiniumbromid
95	2,3,4,5-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>f</i>]benzo[<i>c</i>]phenanthridiniumbromid
96	1-Amino-3-(2-methylphenyl)isochinolin
97	2-Butenylbenzamid
98	2-Aminopyridin
99	<i>N</i> -(2-Pyridyl)aminomethansulfonat-Na

Testverbindungen des *National Cancer Institutes*

Code	NCI-Nr.	Name
BP-D2	D-733658	6-Amino-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (39 × HClO₄)
BP-O2	D-741064	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (74)
BP-D3	D-683383	6-Amino-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (40 × HClO₄)
BP-O3	D-741069	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (75)
BP-6	D-705877	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (6 × HCl)
BP-D6	D-705878	6-Amino-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (43 × HClO₄)
BP-7	D-705879	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (7 × HCl)
BP-D7	D-705880	6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (44 × HClO₄)
BP-8	D-705881	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (8 × HCl)
BP-D8	D-705882	6-Amino-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (45 × HClO₄)
BP-9	D-705883	6-Amino-11-(2-furyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (9 × HCl)
BP-D9	D-705884	6-Amino-11-(2-furyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (46 × HClO₄)

Verzeichnis der Testverbindungen

BP-10	D-721334	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridiniumchlorid (67 × HCl)
BP-D10	D-721335	6-Amino-2,9-dimethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (72 × HClO₄)
BP-11	D-721336	6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (10 × HCl)
BP-12	D-721337	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (11 × HCl)
BP-D12	D-733659	6-Amino-11-(2,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (47 × HClO₄)
BP-13	D-721338	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxybenzo[c]phenanthridiniumchlorid (68 × HCl)
BP-14	D-721339	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4-methylenedioxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (12 × HCl)
BP-D14	D-721340	6-Amino-11-(3,4-methylenedioxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (48 × HClO₄)
BP-15	D-721341	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (13 × HCl)
BP-16	D-733660	6-Amino-11-(4-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (14 × HCl)
BP-17	D-733661	6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(4-methoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridiniumchlorid (69 × HCl)
BP-18	D-741068	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (15 × HCl)
BP-D18	D-741752	6-Amino-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (50 × HClO₄)
BP-19	D-733662	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (16 × HCl)

Verzeichnis der Testverbindungen

BP-D19	D-741074	6-Amino-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (51 × HClO₄)
BP-20	D-733663	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-hydroxy-2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]- phenanthridiniumchlorid (17 × HCl)
BP-21	D-733664	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,4,6-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenan- thridiniumchlorid (18 × HCl)
BP-22	D-733665	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthri- diniumchlorid (19 × HCl)
BP-D22	D-733666	6-Amino-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumper- chlorat (53 × HClO₄)
BP-23	D-733667	6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridi- niumchlorid (20 × HCl)
BP-D23	D-733668	6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (54 × HClO₄)
BP-24	D-741071	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,3-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenan- thridiniumchlorid (21 × HCl)
BP-26	D-741074	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (23 × HCl)
BP-28	D-741066	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-thienyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (25 × HCl)
BP-33	D-741754	6-Amino-11-(4-chlorphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinium- chlorid (30 × HCl)
BP-34	D-741755	6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinium- chlorid (31 × HCl)
BP-D34	D-741756	6-Amino-11-(3-bromphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (65 × HClO₄)
BP-D35	D-741757	6-Amino-11-(2,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumper- chlorat (66 × HClO₄)

Verzeichnis der Testverbindungen

BP-36	D-741758	6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridiniumchlorid (33 × HCl)
BP-37	D-741077	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridiniumchlorid (70 × HCl)
BP-38	D-741072	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(3,4-dimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridiniumchlorid (71 × HCl)
BP-E1	D-721342	11,12-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (81)
BP-DE1	D-721343	11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (83)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Therapie maligner Erkrankungen.....	1
1.2	Benzo[c]phenanthridine	5
1.2.1	Naturstoffe	6
1.2.2	6-Aminobenzo[c]phenanthridine	11
1.2.3	Löslichkeit von Benzo[c]phenanthridinen.....	15
1.3	Zielsetzung	16
2	Synthesen	19
2.1	11-Substituierte 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchloride	19
2.1.1	Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid-Derivate.....	19
2.1.2	Weitere unter den Reaktionsbedingungen der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin-Synthese entstandene Verbindungen.....	20
2.2	Synthese 11-substituierter 6-Aminobenzo[c]phenanthridiniumperchlorate .	23
2.3	Synthese von <i>N</i> -[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]-aminomethansulfonsäure als Prodrug für 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin	25
2.3.1	Metamizol als Prodrug.....	25
2.3.2	Synthesestrategie.....	26
2.4	Synthese eines <i>N</i> -substituierten 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridins zur Verbesserung der Löslichkeit	33
2.5	Versuche zur <i>N</i> -Methylierung von 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin.....	38
2.6	Spektroskopische Charakterisierung von 2-Butenylbenzamid	43
2.6.1	Synthese.....	43
2.6.2	Spektroskopische Charakterisierung	44
2.6.2.1	¹ H-NMR-Spektroskopie	44
2.6.2.2	¹³ C-NMR- und DEPT-135-Spektroskopie.....	46
2.7	Zusammenfassung und Diskussion	49
3	Löslichkeit.....	51
3.1	Einleitung und Zielsetzung	51

3.2	Material und Methoden	52
3.2.1	Material und Geräte.....	52
3.2.2	Bestimmung der Löslichkeit in wässrigen Medien durch HPLC	53
3.3	Ergebnisse und Diskussion.....	54
3.4	Zusammenfassung und Ausblick	55
4	<i>In vitro</i>-Testung ausgesuchter Benzo[c]phenanthridin-Derivate	57
4.1	Testung des <i>National Cancer Institutes</i>	57
4.1.1	Beschreibung des Testsystems	57
4.1.2	Getestete Verbindungen	58
4.1.3	Dosis-Wirkungs-Beziehungen.....	61
4.1.4	Selektivität	78
4.2	Zusammenfassung.....	84
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	86
6	Experimenteller Teil	91
6.1	Allgemeine Hinweise	91
6.2	Synthesevorschriften.....	93
6.2.1	Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchloride	93
6.2.1.1	6-Amino-11,12-dihydro-11-methylbenzo[c]phenanthridiniumchlorid (37 × HCl)	94
6.2.1.2	6-Amino-11,12-dihydro-11-propylbenzo[c]phenanthridiniumchlorid (35 × HCl)	96
6.2.1.3	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (7 × HCl).....	98
6.2.1.4	6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (22 × HCl).....	100
6.2.1.5	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (23 × HCl).....	102
6.2.1.6	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (24 × HCl).....	104
6.2.2	2-Butenylbenzamid (97)	106

6.2.3	Synthese 11-substituierter 6-Aminobenzo[c]phenanthridiniumperchlorate	108
6.2.3.1	6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridinium- perchlorat (44 × HClO ₄).....	108
6.2.3.2	6-Amino-11-(4-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumdiperchlorat (56 × 2 HClO ₄).....	110
6.2.3.3	6-Amino-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumdiperchlorat (57 × 2 HClO ₄).....	112
6.2.3.4	6-Amino-11-(2-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumdiperchlorat (58 × 2 HClO ₄).....	113
6.2.4	<i>N</i> -(2-Pyridyl)aminomethansulfonat-Na (99)	115
6.2.5	<i>N</i> -[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]amino- methansulfonsäure (87)	116
6.2.6	Synthese 11-substituierter Benzo[c]phenanthridin-6-one.....	119
6.2.6.1	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phen- anthridin-6-on (77).....	119
6.2.6.2	5,6-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin- 6-on (80)	120
6.2.7	Synthese 11-substituierter 6-Chlorbenzo[c]phenanthridine.....	122
6.2.7.1	6-Chlor-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]- phenanthridin (84)	122
6.2.7.2	6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (85)	123
6.2.8	<i>N</i> -[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]ethylen- 1,2-diamin (90)	125
6.2.9	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthri- din-6-thion (86).....	128
6.2.10	11,12-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (81).....	128
6.2.11	11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (83 × HClO ₄).....	129
7	Anhang	132
7.1	„ <i>In Vitro Cell Line Screening</i> “-Testdaten des <i>National Cancer Institutes</i> ..	132
7.1.1	6-Amino-11-(4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (39 × HClO ₄ , BP-D2).....	132

7.1.2	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (74, BP-O2)	135
7.1.3	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin- 6-on (75, BP-O3)	139
7.1.4	6-Amino-11-(2,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (47 × HClO ₄ , BP-D12)	142
7.1.5	6-Amino-11-(4-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinium- chlorid (14 × HCl, BP-16)	145
7.1.6	6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(4-methoxyphenyl)- benzo[c]phenanthridiniumchlorid (69 × HCl, BP-17).....	148
7.1.7	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridi- niumchlorid (15 × HCl, BP-18)	151
7.1.8	6-Amino-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (50 × HClO ₄ , BP-D18)	154
7.1.9	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridi- niumchlorid (16 × HCl, BP-19)	157
7.1.10	6-Amino-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (51 × HClO ₄ , BP-D19)	160
7.1.11	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-hydroxy-2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]- phenanthridiniumchlorid (17 × HCl, BP-20)	163
7.1.12	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,4,6-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenan- thridiniumchlorid (18 × HCl, BP-21)	166
7.1.13	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenan- thridiniumchlorid (19 × HCl, BP-22)	169
7.1.14	6-Amino-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (53 × HClO ₄ , BP-D22)	172
7.1.15	6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinium- chlorid (20 × HCl, BP-23)	175
7.1.16	6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (54 × HClO ₄ , BP-D23)	178
7.1.17	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,3-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthri- diniumchlorid (21 × HCl, BP-24)	181
7.1.18	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (23 × HCl, BP-26).....	184

7.1.19	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-thienyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (25 × HCl, BP-28).....	187
7.1.20	6-Amino-11-(4-chlorphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinium- chlorid (30 × HCl, BP-33)	190
7.1.21	6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinium- chlorid (31 × HCl, BP-34)	193
7.1.22	6-Amino-11-(3-bromphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (65 × HClO ₄ , BP-D34)	196
7.1.23	6-Amino-11-(2,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (66 × HClO ₄ , BP-D35)	199
7.1.24	6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)benzo[c]phen- anthridiniumchlorid (33 × HCl, BP-36)	202
7.1.25	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]- phenanthridiniumchlorid (70 × HCl, BP-37)	205
7.1.26	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(3,4-dimethoxyphenyl)ben- zo[c]phenanthridiniumchlorid (71 × HCl, BP-38).....	208
8	Literaturverzeichnis	211

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Therapie maligner Erkrankungen

Im Jahr 2002 erkrankten in Deutschland 224.250 Menschen neu an Krebs. Im gleichen Zeitraum starben 209.576 Menschen an einer Krebserkrankung. Damit stellen Krebserkrankungen nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Die am häufigsten vorkommende Krebsart ist bei Männern das Prostatakarzinom und bei Frauen das Mammakarzinom. Die Gesamtzahl an diagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland hat in den letzten Jahren zugenommen, dies ist allerdings auch darauf zurückzuführen, dass im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen wie z. B. der Mammographie einige Krebsarten bereits zu einem früheren Zeitpunkt erkannt werden können. Folglich ist der Anteil an Erkrankungen im Frühstadium ebenfalls gestiegen. Ein anderer Grund für den Anstieg der Erkrankungsfälle ist der höhere Anteil an älteren Menschen in der Bevölkerung, da die Krebserkrankungshäufigkeit bei steigendem Lebensalter in der Regel erheblich zunimmt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten sind in den vergangenen Jahren auf 58 % bei Frauen und 46 % bei Männern gestiegen, wobei die günstigere Überlebensrate der Frauen auf Unterschiede im Lokalisationsspektrum zurückzuführen ist. Bei gleicher Lokalisation der Erkrankung sind die mittleren Überlebensaussichten etwa gleich [Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland; Bertz *et al.*, 2006].

Maligne Tumore sind durch ein unkontrolliertes Wachstum definiert. Dabei kommt es mitunter auch zur Infiltration in anliegende Gewebe und zur Zerstörung derselben, im ungünstigsten Fall ist auch die Ausbildung von Tochtergeschwülsten in anderen Organen die Folge. Man unterscheidet je nach dem Zell- oder Gewebetyp, aus welchem sich maligne Tumoren entwickeln, zwischen Karzinomen (Epithelzellen), die die häufigste Form darstellen, Sarkomen (mesenchymales Gewebe) und Leukämien (hämatopoetische Stammzellen) [Kojda, 2002].

Die Therapie einer malignen Tumorerkrankung richtet sich nach der Lokalisation und der Art des Tumors. Bei lokalisierten Tumoren ist eine Behandlung mittels chirurgischer Entfernung oder Bestrahlung möglich. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Behandlung mit Zytostatika, welche sowohl als alleinige Therapieform als auch als zusätzliche Therapie zu den bereits genannten existiert. Die kurative Chemotherapie

ist durch die Heilung oder eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit definiert, während die adjuvante Chemotherapie zur Entfernung restlicher Tumorzellen nach einer chirurgischen Entfernung eines Tumors dient. Die palliative Chemotherapie hingegen bewirkt nur eine Teilremission des Tumors, eine Linderung tumorbedingter Beschwerden und eine geringfügige Verlängerung der Lebenszeit [Forth *et al.*, 2001].

Eine Therapie mit Zytostatika ist häufig durch Resistenzentwicklung und das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen limitiert. Ursache für eine Resistenzentwicklung kann die Mutation von Krebszellen während der Therapie sein, so dass der Tumor eine Unempfindlichkeit gegenüber dem Zytostatikum entwickelt. Das häufige Auftreten von Nebenwirkungen bei einer Chemotherapie ist darauf zurückzuführen, dass auch gesunde Zellen durch Zytostatika geschädigt werden. Besonders toxische Wirkung haben Zytostatika auf Gewebe mit hoher Zellproliferation, wie z. B. das Knochenmark, das Epithel des Magen-Darm-Traktes und die Haarfollikel. Folglich kann es unter einer zytostatischen Therapie zu unerwünschten Wirkungen wie Knochenmarkssuppression, Erbrechen, Durchfall, Mucositis und Haarausfall kommen. Aufgrund der mutagenen und teratogenen Wirkung ist die Behandlung mit Zytostatika in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft kontraindiziert.

Um die toxische Wirkung gegenüber dem therapeutischen Effekt zu senken, werden Zytostatika intermittierend verabreicht. Damit wird die Tatsache genutzt, dass normale Gewebe im Gegensatz zu Tumorzellen eine kürzere Regenerationszeit nach einer Schädigung mit Zytostatika besitzen und sich nach einem Therapieintervall bereits wieder erholt haben [Mutschler *et al.*, 2001].

Häufig werden verschiedene Typen von Zytostatika in einer Kombinationstherapie eingesetzt. Dies dient einerseits dazu, die Ausbildung von Resistenzen zu verhindern, und ist andererseits ein weitere Methode, die Antitumorwirkung gegenüber der toxischen Wirkung zu erhöhen [Forth *et al.*, 2001].

Zytostatika lassen sich anhand ihrer Wirkungen in verschiedenen Gruppen einteilen. Man unterscheidet phasenspezifische und zyklusspezifische Wirkstoffe [Kojda, 2002]. Zu den phasenspezifischen Wirkstoffen, welche nur während bestimmter Phasen des Zellzyklus wirken, zählen Antimetabolite, Mitosehemmstoffe, Topoisomerase-Hemmstoffe und die Asparaginase. Alkylantien, Interkalatoren und zytostatische Antibiotika wirken in allen Phasen des Zellzyklus und werden daher als zyklus-

spezifische Wirkstoffe bezeichnet. Außerdem werden Hormone und Antikörper zur Behandlung von Tumoren eingesetzt.

Antimetaboliten stören den Stoffwechsel und die Zellteilung, indem sie Metaboliten aus dem Stoffwechsel verdrängen und zur Bildung funktionsuntüchtiger Makromoleküle führen oder Enzyme durch Komplexbildung blockieren. Zu dieser Gruppe zählen Methotrexat, Mercaptopurin, Fludarabin, Fluorouracil und Cytarabin. Methotrexat wirkt als Folsäureantagonist und blockiert dadurch die Dihydrofolsäure-Reduktase und damit die Nukleinsäuresynthese. Mercaptopurin, Fludarabin, Fluorouracil und Cytarabin stellen Nukleinbasen-Analoga dar und wirken durch Hemmung der DNS-Synthese.

Mitosehemmstoffe werden auch als Spindelgifte oder Mitosegifte bezeichnet, da sie während der Mitosephase die Ausbildung eines funktionstüchtigen Spindelapparates verhindern. Vertreter dieser Gruppe sind Colchicin, die Vinca-Alkaloide Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin und die Taxane. Während Colchicin und Vinca-Alkaloide den Aufbau des Spindelapparates verhindern, blockieren die Taxane die Depolymerisation der Mikrotubuli und damit den Zellzyklus, wodurch die Zellen schließlich absterben. Beide Wirkungen werden durch Bindung des Wirkstoffs an der β -Untereinheit des Tubulindimers hervorgerufen. Colchicin wird aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht als Zytostatikum angewendet [Mutschler *et al.*, 2001].

Topoisomerasen sind Enzyme, die die verdrillten DNS-Stränge im Zellkern im Rahmen der Zellteilung vorübergehend voneinander trennen und nach der Replikation wieder zusammenfügen können. Man unterscheidet dabei die Topoisomerase I, die nur einen Strang des DNS-Doppelstranges spaltet, und die Topoisomerase II, welche beide Stränge spaltet. Topoisomerasehemmstoffe führen zur Stabilisierung des Komplexes aus DNS und Topoisomerase. Dadurch kommt es zu Strangbrüchen und schließlich zum Zelltod. Da in vielen Tumoren die Aktivität der Topoisomerasen erhöht ist, besitzen Topoisomerasehemmstoffe eine gewisse Tumorselektivität. Topotecan und Irinotecan sind Hemmstoffe der Topoisomerase I, während Etoposid und Teniposid als Hemmstoffe der Topoisomerase II eingesetzt werden [Mutschler *et al.*, 2001].

Alkylantien reagieren phasenunspezifisch und bilden hochreaktive, intermediäre Metabolite, wodurch es zur Alkylierung und teilweise auch zur Quervernetzung von Nukleotid-Basen kommt. Die daraus resultierende Schädigung der DNS ist bei proliferierenden Zellen besonders ausgeprägt, die stärkste Wirkung wird während der späten G₁- und der frühen S-Phase beobachtet. Die Alkylantien lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen: die Stickstofflost-Derivate wie z. B. Cyclophosphamid und Ifosfamid, die Platin-Komplexe Cisplatin und Carboplatin sowie *N*-Nitrosos-harnstoff-Derivate [Kojda, 2002].

Des Weiteren zeigen einige Antibiotika eine zytostatische Wirkung. Diese beruht auf einer Interaktion mit der Topoisomerase oder auf Interkalation in der DNS oder RNS, wodurch die DNS- und RNS-Synthese gestört wird. Zu den Antibiotika mit zytostatischer Wirkung gehören Anthracycline, Actinomycine, Bleomycine, Mitomycin und davon abgeleitete chemische Substanzen [Forth *et al.*, 2001].

Hormone können ebenfalls zur Tumorthherapie eingesetzt werden, sofern es sich um hormonsensitive Tumore handelt. Dazu zählen im wesentlichen Prostata-, Mamma- und Uteruskarzinome. Der Einsatz von Hormonen bewirkt eine Unterbrechung des hormonellen Regelkreises, wodurch entscheidende Proliferationsstimuli für den Tumor gehemmt werden. Aminoglutethimid ist beispielsweise ein Hemmstoff für die Steroidbiosynthese, während Flutamid und Tamoxifen als Antagonisten an Hormonrezeptoren wirken. Die Bedeutung der Hormontherapie liegt vor allem darin, Remissionen zu erzielen und die Effektivität anderer therapeutischer Maßnahmen zu steigern [Kojda, 2002].

Darüber hinaus wird derzeit eine Vielzahl neuer Therapieansätze geprüft, da die Behandlungsmöglichkeiten bei Tumorerkrankungen oftmals nicht ausreichend sind. Dies sind beispielsweise Substanzen, deren Wirksamkeit auf der besonderen Molekularbiologie der Tumorzelle basiert. Gegen bestimmte Oberflächenproteine, die von Tumorzellen exprimiert werden, können Antikörper eingesetzt werden. Hierzu zählen die monoklonaren chimären Antikörper Alemtuzumab, Rituximab und Trastuzumab. Alemtuzumab ist indiziert bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), während Rituximab ein wichtiges Reservetherapeutikum zur Behandlung von follikulären

Lymphomen (Non-Hodgkin-Lymphomen) im Stadium III-IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind, darstellt. Trastuzumab wird bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die eine Überexpression des Proteins HER-2/neu aufweisen, eingesetzt [Kojda, 2002].

Zytokine wirken immunmodulierend, antiproliferativ und zytotoxisch und können daher bei Tumorerkrankungen angewendet werden. Die Interferone $\alpha 2a$ und $\alpha 2b$ inhibieren das Tumorzellwachstum durch Aktivierung natürlicher Killerzellen und werden außer zur Therapie verschiedener Krebsarten auch bei Hepatitis B und C eingesetzt. Zur Gruppe der Zytokine zählt auch der rekombinante Tumornekrosefaktor (TNF) $\alpha-1\alpha$, der in Kombination mit Mephalan bei nicht-resezierbaren Weichteilsarkomen zugelassen ist [Mutschler *et al.*, 2001].

Ebenfalls stehen Enzyme und Hemmstoffe von Enzymen im Fokus der aktuellen Forschung. Die Asparaginase deamidiert Asparagin zu Asparaginsäure und kann dadurch Leukämie-Zellen in ihrem Wachstum hemmen, die im Gegensatz zu gesunden Zellen auf extrazelluläres Asparagin angewiesen sind [Forth *et al.*, 2001]. Dagegen ist Imatinib ein Hemmstoff der Bcr-Abl-Tyrosinkinase, deren Aktivität zur chronischen Phase der chronisch myeloischen Leukämie führt, indem sie das Wachstum und die Mitose der entarteten Knochenmarkszellen stimuliert und die Apoptose hemmt [Kojda, 2002].

1.2 Benzo[c]phenanthridine

Die Substanzklasse der Benzo[c]phenanthridine verfügt über eine Vielzahl verschiedener pharmakologischer Eigenschaften. Neben zytostatischer Aktivität werden in der Literatur auch entzündungshemmende und antimykotische Wirkungen beschrieben [Simeon *et al.*, 1989].

Das Grundgerüst der Benzo[c]phenanthridine besteht aus einem viergliedrigen stickstoffhaltigen Heterozyklus, dessen Struktur in Abb. 1.1 wiedergegeben ist. Der Name leitet sich vom dreigliedrigen Heterozyklus Phenanthridin ab, welches systematisch als Dibenzo[b;d]pyridin bezeichnet wird. Diese Bezeichnung wird in der Literatur je-

doch kaum verwendet [Troll, 1992]. Die systematische Bezifferung ist in Abb. 1.1 angegeben.

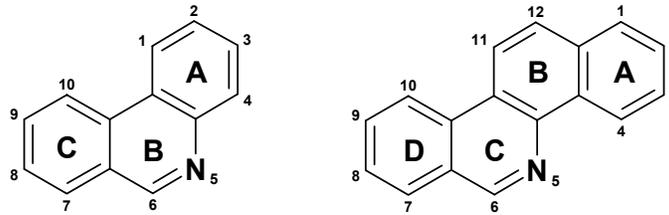


Abb. 1.1: Phenanthridin und Benzo[c]phenanthridin.

1.2.1 Naturstoffe

Es werden in der Literatur nahezu 100 Alkaloide erwähnt, die ein Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst aufweisen und aus Pflanzen isoliert worden sind [Fleury *et al.*, 2000]. Am häufigsten werden Fagaronin, Nitidin, Sanguinarin und Chelerythrin beschrieben, deren Strukturformeln in Abb. 1.2 wiedergegeben sind. Alle vier Naturstoffe sind *N*-methyliert und weisen einen quartären Stickstoff auf. Als Substituenten am Ringgerüst liegen bevorzugt Methylendioxy- und Methoxy-Gruppen vor. Fagaronin und Nitidin stammen aus Pflanzen der Familie *Rutaceae*, während Chelerythrin und Sanguinarin aus *Papaveraceae* isoliert worden sind. Weitere quartäre Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide konnten in der Familie der *Fumariaceae* gefunden werden [Suchomelova *et al.*, 2007].

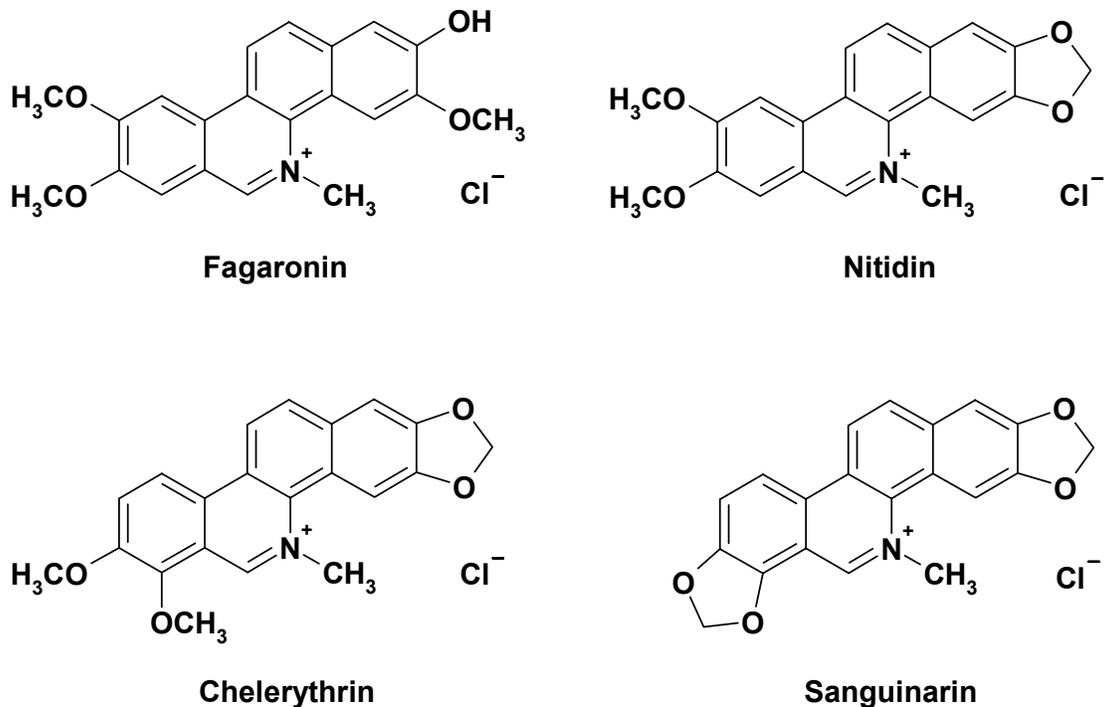


Abb. 1.2: Naturstoffe mit Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst.

Die biologische Wirkung der Benzo[c]phenanthridine ist relativ unspezifisch und Gegenstand verschiedener pharmakologischer und toxikologischer Studien. Neben entzündungshemmender und antimykotischer Aktivität konnte für Nitidin *in vitro* auch eine hemmende Wirkung auf Malaria-Erreger nachgewiesen werden [Nyangulu *et al.*, 2005]. Aufgrund seiner zu hohen Toxizität ist eine Verwendung von Nitidin als Arzneistoff jedoch nicht möglich [Janin und Bisagni, 1993]. Benzo[c]phenanthridine interagieren außerdem mit verschiedenen Enzymen. Herbert *et al.* [1990] konnten beispielsweise zeigen, dass Chelerythrin ein spezifischer Inhibitor der Proteinkinase C ist, während Zajoncová *et al.* [2005] über die Hemmung von α -Amylase durch Sanguinarin und Chelerythrin berichteten.

Besonders häufig sind die zytostatischen Fähigkeiten der Benzo[c]phenanthridine untersucht worden. Messmer *et al.*, welche Fagaronin 1972 erstmals aus der Wurzel von *Fagara zanthoxyloides* isoliert hatten, konnten eine Wirkung der Substanz gegen leukämische Zellen nachweisen. Diese Beobachtung konnten Stermitz *et al.* [1975] in nachfolgenden *in vivo*-Untersuchungen bestätigen.

Der Wirkungsmechanismus für die zytostatische Aktivität der Benzo[c]phenanthridine ist nicht einheitlich. Vogt *et al.* [2005] berichteten, dass Sanguinarin als selektiver

Hemmstoff auf die Mitogen-aktivierte Proteinkinase Phosphatase-1 (MKP-1) wirkt. MKP-1 ist eine Phosphatase, die in vielen Tumorzellen überexprimiert ist und Zellen vor Apoptose durch DNS-schädigende Stoffe oder zellulärem Stress schützt. Fagaronin und Nitidin sind Inhibitoren der Topoisomerase I und II [Janin *et al.*, 1993; Larsen *et al.*, 1993]. Dabei hemmen sie die durch Topoisomerasen induzierte DNS-Relaxation, indem sie den Enzym-DNS-Komplex stabilisieren [Wang *et al.*, 1994]. Sethi [1979] beschrieb die inhibierende Wirkung von Benzo[c]phenanthridinen auf reverse Transkriptasen. Als weitere Möglichkeit der Interaktion berichteten Pezzuto *et al.* [1983] und Dvořák und Šimánek [2007] von der Fähigkeit des Fagaronins bzw. des Sanguinarins zur Interkalation in die DNS. Chelerythrin interagiert mit Tubulin und führt damit zur Störungen bei der Mitose [Panzer *et al.*, 2000].

Es ist ebenfalls nicht geklärt, welche Strukturen der Benzo[c]phenanthridin-Moleküle für die Wirkung verantwortlich sind. Phillips und Castle [1981] postulierten, dass ein quartäres Stickstoffatom für die Wirkung wichtig sein könnte, eine Theorie, die nach neueren Untersuchungen von Fleury *et al.* [2000] im Hinblick auf eine direkte Interaktion mit der Topoisomerase I unterstützt wird. Da Janin und Bisagni [1993] auch eine gute antileukämische Wirksamkeit von Benzo[c]phenanthridinen ohne quartäres Stickstoffatom feststellen konnten, scheint dieses Strukturelement jedoch nicht essentiell zu sein. Des weiteren wird die Bedeutung von Methoxy- und Methylendioxy-Substituenten am Ringgerüst als wirkungsfördernd diskutiert [Phillips und Castle, 1981; Mackay *et al.*, 1998]

Neben der großen Anzahl natürlich vorkommender Benzo[c]phenanthridine sind mittlerweile auch viele synthetisch gewonnene auf ihr pharmakologisches Wirkungsspektrum getestet worden. Die meisten der synthetisch erhaltenen Verbindungen stellen Derivate der Naturstoffe dar. Die synthetische Gewinnung von Benzo[c]phenanthridinen ist deswegen von Bedeutung, da die Ausbeute bei der Isolierung aus pflanzlichem Material sehr gering ist. Cushman und Cheng konnten 1978 bei der Isolierung von Nitidin aus verschiedenen Arten von *Zanthoxylum* und *Fagara* nur Ausbeuten von 0,003 bis 0,07 % erzielen. Bei der Aufreinigung verschiedener Benzo[c]phenanthridine aus *Zanthoxylum integrifolium* erreichten Chen *et al.* [2005] Ausbeuten zwischen 0,000075 und 0,000375 %. Auch Tane *et al.* [2005] konnten bei

der Isolierung des Alkaloids Buesgeniin (Abb. 1.3) aus *Zanthoxylum buesgenii* nur 0,0013 % erzielen.

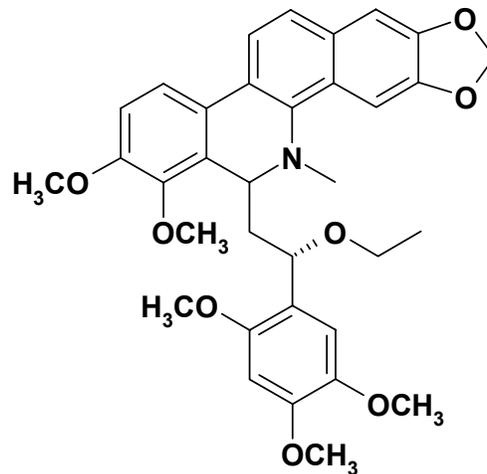


Abb. 1.3: Strukturformel des Buesgeniins.

Höhere Ausbeuten von bis zu 1,99 % für Sanguinarin bzw. 3,43 % für Chelerythrin konnten Suchomelova *et al.* [2007] bei der Abtrennung der beiden Substanzen aus den Extrakten verschiedener *Papaveraceae*-Arten verzeichnen.

Gillespie *et al.* beschrieben 1974 erstmals die Synthese von Fagaronin in sechs Schritten mit einer Ausbeute von 0,7 %. Seither gibt es unterschiedliche Ansätze zur synthetischen Gewinnung der Alkaloide und einiger Derivate, die zum Teil nicht in der Natur existieren.

Die Synthese 2,3,8,9-tetrasubstituierter Benzo[*c*]phenanthridine von Zee-Cheng und Cheng [1975] führte zu einer Reihe von Derivaten, bei welchen ebenfalls eine Wirksamkeit gegen leukämische Zellen festgestellt werden konnte. Die Bedeutung des Substituenten in Position 12 wurde von Mackay *et al.* [1998] untersucht, wobei *N*-methylierte 2,3,8,9-Tetramethoxybenzo[*c*]phenanthridin-Salze als Grundgerüst verwendet wurden. Die Substitution einer Ethyl-Gruppe in Position 12 zeigte *in vitro* mit einem IC₅₀-Wert von 0,08 µM die beste Wirkung gegen leukämische P388-Tumorzellen.

Nakanishi *et al.* stellten 1998 die Synthese von 7-Hydroxy-8-methoxy-5-methyl-2,3-methylenedioxybenzo[*c*]phenanthridiniumhydrogensulfat-Dihydrat (NK109, Abb. 1.4) vor. NK109 ist ein synthetisches Benzo[*c*]phenanthridin-Derivat, welches in zahlrei-

chen Assays die bislang beste Aktivität gegen tumorale Zellen aufwies und in Japan in klinischen Studien getestet wurde.

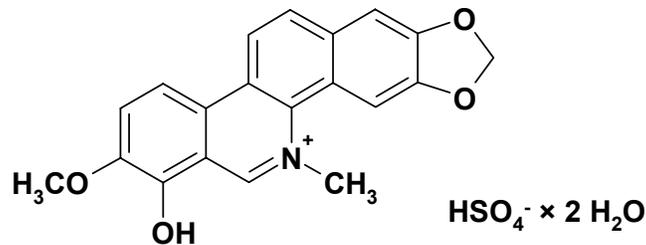


Abb. 1.4: Strukturformel von NK109.

Durch dieses Ergebnis ermutigt, synthetisierte die Arbeitsgruppe um Nakanishi in den folgenden Jahren zahlreiche zusätzliche Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide wie 7-Hydroxynitidin [Nakanishi und Suzuki, 1999] und verschiedene Derivate des NK109 [Nakanishi *et al.*, 2000]. Die neuen Substanzen waren allerdings in *in vitro*-Tests gegen Zervixkarzinomzellen HeLa S3 weniger wirkungsvoll als NK109 [Nakanishi *et al.*, 2000].

Ethoxidin (Abb. 1.5) ist ein weiteres nicht-natürliches Benzo[c]phenanthridin-Derivat, welches vielversprechende Resultate bezüglich der Wachstumshemmung von Tumoren zeigt. Die Substanz wurde erstmals von Kerry *et al.* [1998] synthetisiert. In verschiedenen Untersuchungen konnte unter anderem eine zehnfach höhere Aktivität der Hemmung von Topoisomerase I im Vergleich zu Fagaronin sowie die Fähigkeit zur Interkalation und zur Hemmung der reversen Transkriptase von HIV-1 festgestellt werden [Fleury *et al.*, 2000, Clark *et al.*, 2007]. Synthesen von Derivaten des Ethoxidins wurden von Lynch *et al.* [2001] und Vanquelef *et al.* [2004] durchgeführt, wobei letztere auch Wirksamkeit von 12-Ethoxy-2-Hydroxy-3,8,9-trimethoxy-5-methylbenzo[c]phenanthridin gegen Herpes-Simplex-Typ 1-Viren beschrieben.

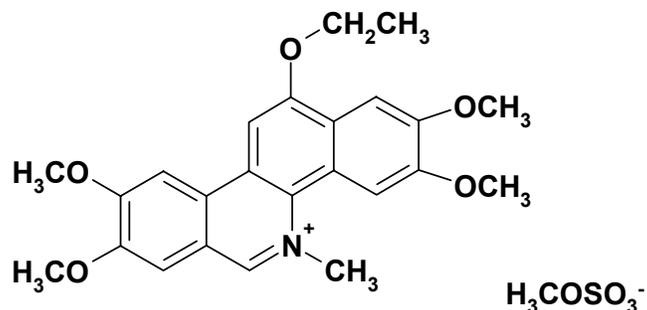


Abb. 1.5: Strukturformel des Ethoxidins.

Weitere Möglichkeiten zur Synthese quartärer Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide und ihrer Analoga sind von Mackay *et al.* [1997] zusammengefasst worden.

Nachfolgend wird die vergleichsweise einfache Methode zur Synthese von Benzo[c]phenanthridinen mit exozyklischer Amino-Gruppe nach Clement und Weide [1995] vorgestellt.

1.2.2 6-Aminobenzo[c]phenanthridine

Clement und Weide konnten 1995 einen Reaktionsweg zur Synthese 11-substituierter 6-Aminobenzo[c]phenanthridine entwickeln. Die Darstellung verläuft in zwei Stufen, wobei die 11,12-dihydrierte Form das Zwischenprodukt in der Reaktionsabfolge ist. Für diese Syntheseabfolge ist in Deutschland und international das Patent erteilt worden.

Bei der Methode reagieren zwei Moleküle *o*-Tolunitril mit einem Aldehyd unter dem Einfluss der starken Base Kalium-*tert*-butanolat in 1,3-Dimethylhexahydropyrimidin-2-on (DMPU) zum 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin, welches in einem anschließenden zweiten Schritt mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ) in Dioxan zu 6-Aminobenzo[c]phenanthridin dehydriert wird (Abb. 1.6).

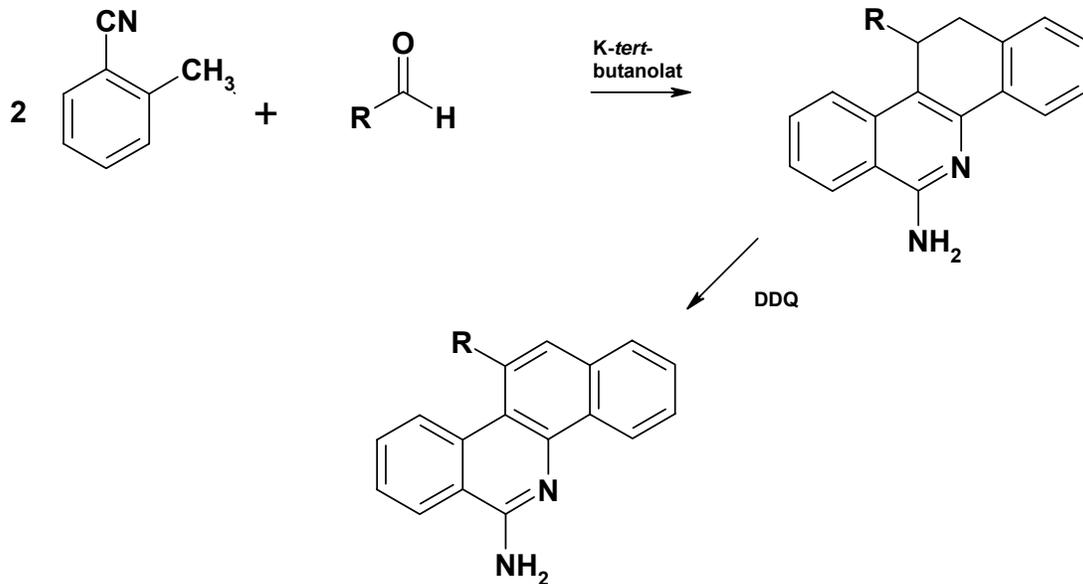


Abb. 1.6: Synthese von 6-Aminobenzo[c]phenanthridinen nach Clement und Weide [1995].

Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass durch eine einfache Syntheseabfolge Benzo[c]phenanthridine mit einer exozyklischen Amino-Gruppe in guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden können [Kock *et al.*, 2005]. Durch den Einsatz verschiedener Aldehyde ist der Substituent in Position 11 variabel. Auf diesem Reaktionsweg konnten von Weide [1995], Wolschendorf [2000] und Kock [2003] bereits 33 verschiedene 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine und 25 dehydrierte Derivate gewonnen werden. Eine weitere Variation besteht in der Substitution des Heterozyklus. Hierzu setzte Kock [2003] sowohl 4-Methoxy-2-methylbenzonnitril als auch 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonnitril ein, um 2,9-dimethoxy- bzw. 2,3,8,9-tetramethoxy-substituierte 6-Aminobenzo[c]phenanthridine zu erhalten. In parallel zu dieser Arbeit stattfindenden Versuchen sollen weitere ringsubstituierte Derivate synthetisiert werden [Stenzel, 2007].

Bei der Synthese der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine ist die Reaktionstemperatur von 35-40 °C von entscheidender Bedeutung. Bei niedrigeren Temperaturen von 0-10 °C entsteht nicht das Benzo[c]phenanthridin, sondern ein substituiertes Stilben, welches eine Zwischenstufe in der Benzo[c]phenanthridin-Synthese darstellt (Abb. 1.7).

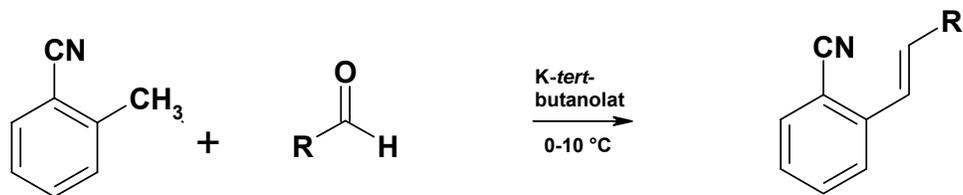


Abb. 1.7: Synthese von Stilben-Derivaten nach Takahashi et al. [1977].

Die Stilben-Synthese wurde von Takahashi *et al.* erstmals 1977 beschrieben. Bei der Nachsynthese wurde als Nebenprodukt 11-substituiertes 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin entdeckt [Clement und Weide, 1995], dessen Ausbeute sich durch Erhöhung der Temperatur und einem molaren Verhältnis *o*-Tolunitril zu Aldehyd von 2:1 auf 23 bis 89 % erhöhen ließ [Kock, 2003].

Der Reaktionsmechanismus zur Bildung von 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen wird wie folgt diskutiert [Clement *et al.*, 2005]. Wie in Abb. 1.8 ersichtlich, erfolgt zunächst eine Deprotonierung der Methyl-Gruppe des *o*-Tolunitrils **1** durch die relativ starke Base Kalium-*tert*-butanolat und im anschließenden Schritt die Addition des Carbanions **2** an die Carbonyl-Gruppe des Aldehyds im Sinne einer Knoevenagel-Kondensation (**3**). Das Stilben-Derivat **4** entsteht nach Wasserabspaltung und erfährt nachfolgend an seiner Doppelbindung die Addition eines Carbanions eines weiteren *o*-Tolunitril-Moleküls (**5**). Anschließend reagiert das durch Deprotonierung an der Methylen-Gruppe gebildete Carbanion **6** mit der Nitril-Gruppe unter Bildung eines Iminonitrils **7**, welches sich im Tautomerie-Gleichgewicht mit dem Enaminonitril **8** befindet. Im abschließenden Schritt wird die Amino-Gruppe an die Nitril-Funktion addiert. Die dabei entstehende Imino-Form **9** ist gegenüber ihrer tautomeren Amino-Form nicht bevorzugt, weswegen das Produkt als 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin **10** vorliegt.

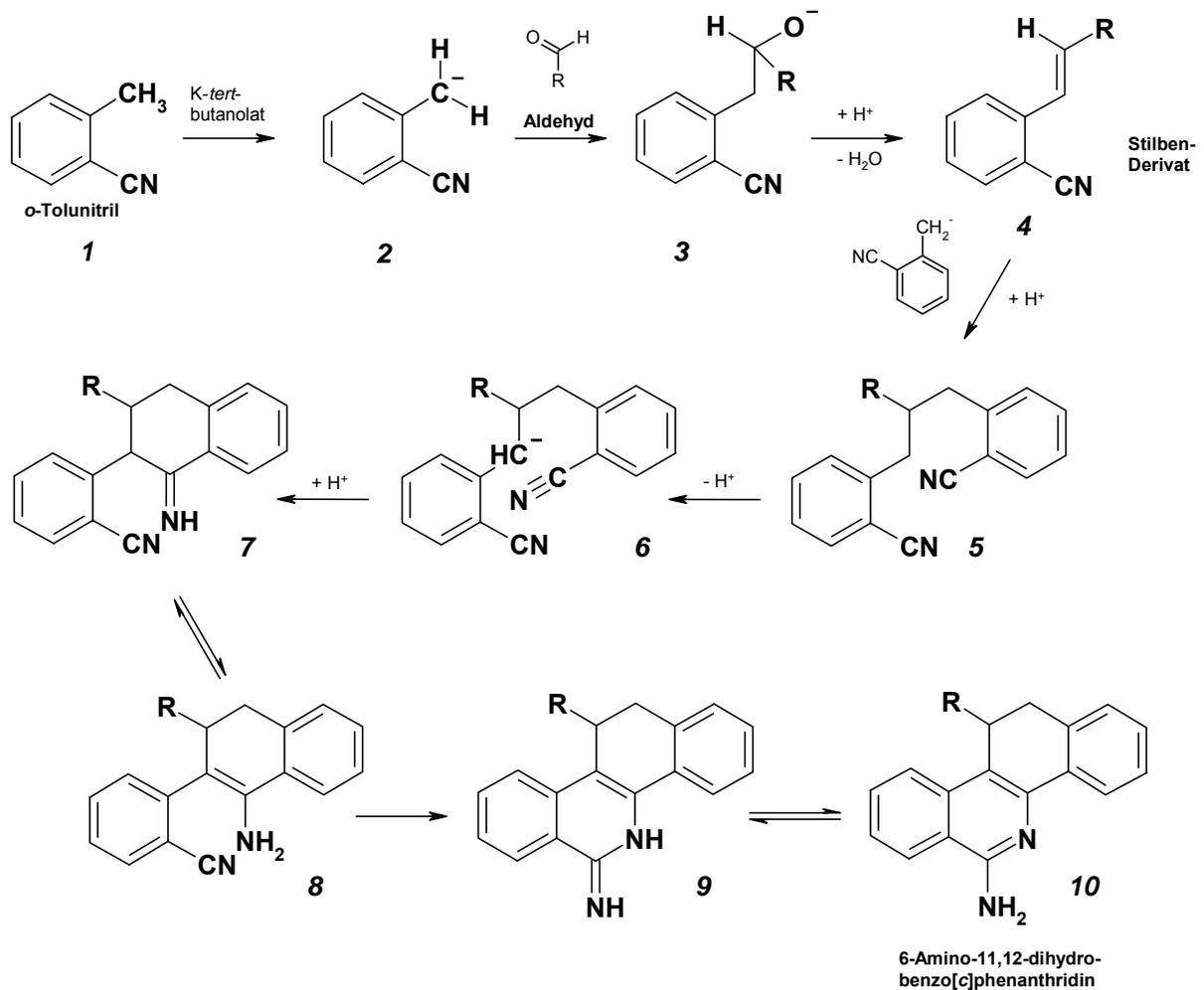


Abb. 1.8: Postulierter Reaktionsmechanismus für die Synthese von 11-substituierten 6-Amino-benzo[c]phenanthridinen nach Clement et al. [2005].

Einige der auf diesem Weg synthetisierten Benzo[c]phenanthridine sind bereits in verschiedenen Untersuchungen auf ihre pharmakologischen Eigenschaften getestet worden. Eine Auswahl der Substanzen wurde am *National Cancer Institute* (NCI), Bethesda, Maryland, USA, auf ihre zytostatische Aktivität untersucht [Clement et al., 2005]. Dabei konnte eine antitumorale Wirksamkeit *in vitro* und zum Teil auch *in vivo* nachgewiesen werden. Des weiteren wurde eine Selektivität der Verbindungen für Leukämie, Brust- und Prostata-Krebs festgestellt. Weitere Ergebnisse des NCI werden im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt.

1.2.3 Löslichkeit von Benzo[c]phenanthridinen

Die Löslichkeit einer Substanz stellt einen wesentlichen physiko-chemischen Parameter dar. Die diesbezügliche Charakterisierung ist bereits in einem frühen Stadium der Entwicklung eines Wirkstoffs zum Arzneistoff von Bedeutung, da dieser Parameter einen erheblichen Einfluss auf Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit ausübt. Weitere pharmakokinetische Parameter sind Lipophilie und pKa-Werte.

Die Löslichkeit der Benzo[c]phenanthridine in Wasser und hydrophilen Lösungsmitteln ist aufgrund des großen unpolaren Molekülgerüsts gering. Erste optische Versuche zur Bestimmung der Löslichkeit von 6-Aminobenzo[c]phenanthridinen wurden von Wolschendorf [2000] und Kock [2003] durchgeführt. Dabei wurden zu vorgegebenen Mengen verschiedener Salze der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine solange definierte Volumina Solvenz gegeben, bis keine ungelösten Kristalle mehr sichtbar waren. Als Solventien wurden 10 %ige ethanolisch-wässrige und 0,9 %ige NaCl-Lösung verwendet. Es wurde ermittelt, dass die Größenordnung für die Löslichkeit bei 10^{-6} bis 10^{-4} mol/l liegt. Um diese Werte zu präzisieren, untersuchte Zebothsen [2005] die Sättigungslöslichkeit in Phosphatpuffer (100 mM pH 7,0) per HPLC, wobei die ungelösten Anteile zum einen per Zentrifugation und zum anderen per Filtration mit einem Spritzenfilter abgetrennt wurden. Hierbei wurde festgestellt, dass die Löslichkeit unterhalb von 10^{-6} mol/l liegt und die Sättigungslöslichkeit von 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinen höher als die der entsprechenden Dehydro-Verbindungen ist.

Eine Derivatisierung der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit ist damit sinnvoll, um sie als Arzneistoffe einsetzen zu können.

1.3 Zielsetzung

Die bisher synthetisierten Derivate der 11-substituierten 6-Aminobenzo[c]phenanthridine zeigten in Untersuchungen am NCI eine vielversprechende zytostatische Wirksamkeit. Daher sind die Herstellung weiterer Substanzen dieser Wirkstoffgruppe und die Untersuchung der bisher nicht getesteten Derivate Ziele dieser Arbeit, um genauere Aussagen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen treffen zu können. Dabei soll die Verbesserung der Wasserlöslichkeit besonders im Vordergrund stehen.

Außer Paraformaldehyd wurden zur Synthese der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine bislang nur substituierte Benzaldehyde und heterozyklische Aldehyde eingesetzt. Um die Erkenntnisse über die Synthesemöglichkeiten zu vervollständigen, sollen im Rahmen dieser Arbeit auch aliphatische Aldehyde zur Bildung der Alkaloide herangezogen werden. Ein weiterer Aspekt ist die Herstellung der 11,12-Dehydro-Derivate von bereits beschriebenen 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridinen, da die Derivate der maximal ungesättigten Verbindungen in den NCI-Tests z. T. wirksamer waren.

Darüber hinaus wird eine weitere Annäherung an die Naturstoffe angestrebt. Unter Berücksichtigung der Synthesen von Kock [2003], welche zur Entfernung der Aminogruppe in Position 6 führten (Abb. 1.9), soll eine Methylierung des heterozyklischen Stickstoffs und damit eine Quarternisierung erfolgen.

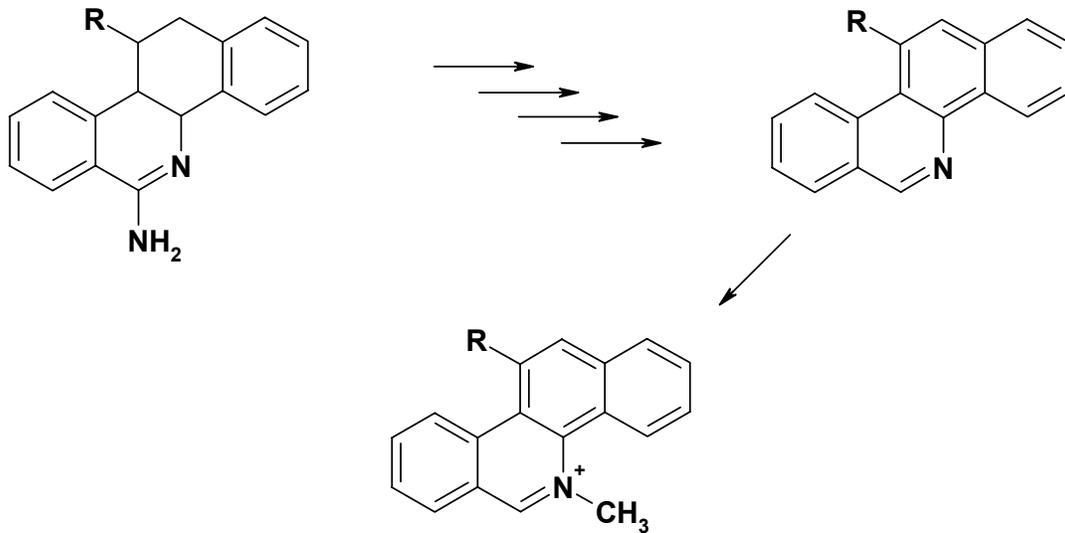


Abb. 1.9: Entfernung der Amino-Funktion nach Kock [2003] und geplante Methylierung des heterozyklischen Stickstoffs.

Zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit sollen zwei verschiedene Modelle berücksichtigt werden. Da der Einsatz von hydroxy- und carboxy-substituierten aromatischen Aldehyden zur Synthese von hydrophileren 6-Aminobenzo[c]phenanthridinen nicht zu den gewünschten Substanzen führte [Kock, 2003], soll nun eine Variation der Amino-Funktion eine Verbesserung der Löslichkeit bewirken. Dies soll einerseits durch die Einführung zusätzlicher Stickstoff-Atome und damit einer Erhöhung der Basizität erreicht werden. Zum anderen soll eine Funktionalisierung der Amino-Gruppe auf Grundlage des Prodrug-Prinzips erfolgen. Als Vorbildsubstanz soll Metamizol dienen, welches sehr gut wasserlöslich ist und im ersten Schritt seiner Biotransformation durch Hydrolyse zum wesentlich schlechter löslichen *N*-Methyl-4-aminoantipyrin umgesetzt wird. Die funktionalisierte Gruppe ist ein sekundäres Amin, dessen Proton mit Methansulfonsäure substituiert wird. Dieser Schritt, der auch die letzte Stufe der Metamizol-Synthese darstellt, soll in der Derivatisierung der Amino-Gruppe des Benzo[c]phenanthridins Anwendung finden (Abb. 1.10).

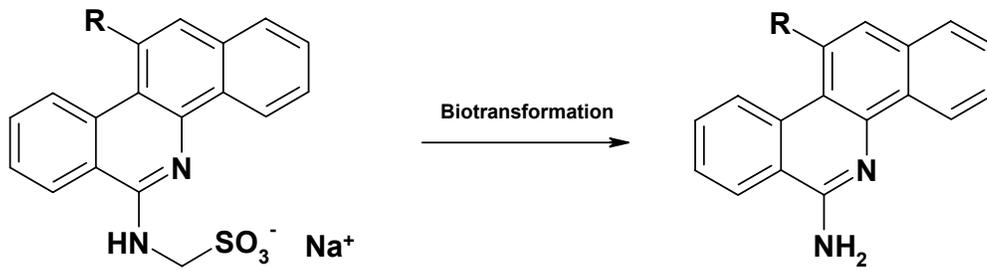
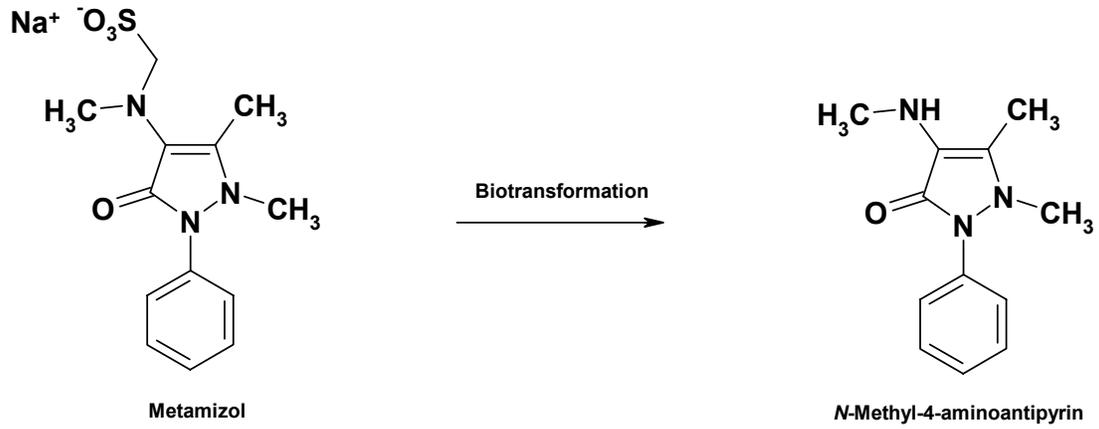


Abb. 1.10: Biotransformation von Metamizol und geplante analoge Derivate der Benzo[c]-phenanthridine mit Biotransformation.

2 Synthesen

2.1 11-Substituierte 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridiniumchloride

2.1.1 Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridiniumchlorid-Derivate

Bei den von Weide [1995], Wolschendorf [2000] und Kock [2003] synthetisierten Benzo[*c*]phenanthridinen handelt es sich hauptsächlich um Verbindungen, die in Position 11 mit einem substituierten Phenyl-Rest oder mit einem Heterozyklus verknüpft sind. Es wurden bisher also überwiegend aromatische Aldehyde zur Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine eingesetzt, nur Weide [1995] setzte mit Formaldehyd einen nicht-aromatischen Aldehyd ein. Im Rahmen dieser Arbeit wurden mehrere aliphatische Aldehyde verwendet, wobei wie erwartet 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine mit einem Alkyl-Rest in Position 11 entstanden. Bei den eingesetzten Aldehyden handelte es sich um Acetaldehyd und Butyraldehyd, woraus sich die in Abb. 2.1 dargestellten Benzo[*c*]phenanthridine **37 × HCl** und **35 × HCl** ergaben. Propionaldehyd wurde ebenfalls zur Synthese eines Benzo[*c*]phenanthridin-Derivates eingesetzt, dabei entstand jedoch ein anderes Produkt als das erwartete 6-Amino-11-ethyl-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridiniumchlorid **36 × HCl**. Dieses unerwartete Produkt wird in Abschnitt 2.1.2 näher beschrieben.

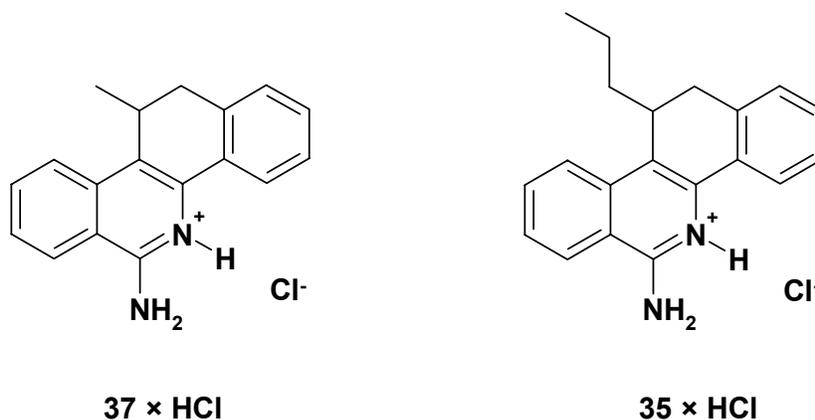


Abb. 2.1: Neue 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine.

Die Ausbeuten der Synthese von 6-Amino-11,12-dihydro-11-methylbenzo[*c*]phenanthridiniumchlorid **37** und 6-Amino-11,12-dihydro-11-propylbenzo[*c*]phenanthridiniumchlorid **35** sind mit 13 % bzw. 14 % eher gering im Vergleich zu den Ausbeuten, die bei den Synthesen mit aromatischen Aldehyden erzielt werden konnten, welche zwischen 23 % und 89 % der Theorie liegen [Kock, 2003]. Bei der von Weide [1995] durchgeführten Umsetzung mit Formaldehyd lag die Ausbeute für das resultierende 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridiniumchlorid bei 16 % der Theorie. Die geringere Ausbeute bei Verwendung von Acetaldehyd und Butyraldehyd lässt sich dadurch erklären, dass bei aliphatischen Aldehyden ein α -H-Atom vorhanden ist. Dadurch kann es zu einer Selbstaldolisierung in Konkurrenz zum gewünschten Angriff des *o*-Tolunitril-Carbanions am Carbonyl-C-Atom kommen.

2.1.2 Weitere unter den Reaktionsbedingungen der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin-Synthese entstandene Verbindungen

Wie bereits erwähnt, konnte bei der Umsetzung von *o*-Tolunitril mit Propionaldehyd in DMPU in Gegenwart der Base Kalium-*tert*-butanolat nicht das gewünschte Produkt 6-Amino-11-ethyl-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin **36** isoliert werden (Abb. 2.2).

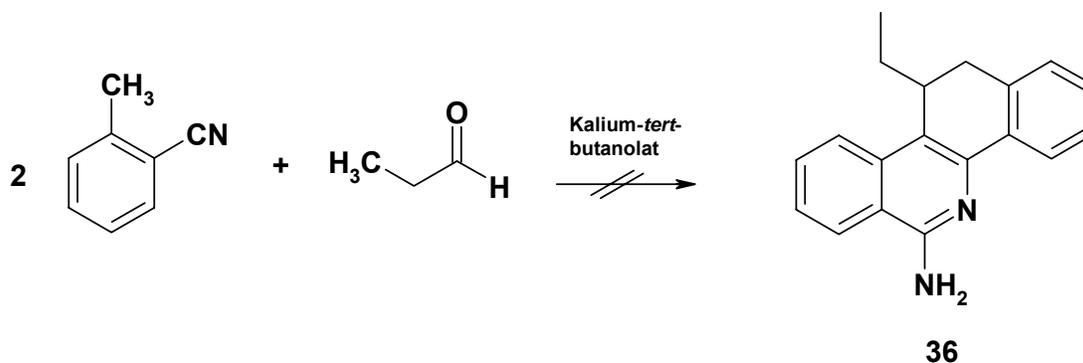


Abb. 2.2: Versuche zur Synthese von 6-Amino-11-ethyl-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin.

Eine massenspektrometrische Untersuchung des Rohproduktes des Syntheseansatzes ergab, dass unter den Bedingungen der Benzo[*c*]phenanthridin-Synthese mehrere Verbindungen entstehen. Die relativ schonende Methode der Elektrospray-Ionisation (ESI) zeigte im Spektrum Ionen von 176 Th, 235 Th und 275 Th. Letzteres

Ion stellt vermutlich das Quasi-Molekülion von 6-Amino-11-ethyl-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin **36** dar, welches bei der Synthese offensichtlich in sehr geringen Mengen entsteht. Das Signal bei 235 Th wird möglicherweise von 1-Amino-3-(2-methylphenyl)isochinolin **96** verursacht. Diese Verbindung stellt ein Dimer des *o*-Tolunitrils dar und konnte von Kock [2003] als Hauptprodukt bei der Umsetzung von *o*-Tolunitril und 1-Formyl-4-methylpiperazin identifiziert werden. Da diese Umsetzung ebenfalls zur Synthese eines 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridins dienen sollte und demzufolge unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wurde, ist es schlüssig, dass 1-Amino-3-(2-methylphenyl)isochinolin **96** als Nebenprodukt bei der Synthese von 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridin-Derivaten auftritt (Abb. 2.3).

Die weitere, zunächst unbekannte Verbindung mit einem Quasi-Molekülion $[M+H]^+$ von 176 Th konnte durch weitere Aufarbeitung des Produktgemisches isoliert werden. Sie ließ sich durch NMR-spektroskopische Methoden als 2-Butenylbenzamid **97** nachweisen.

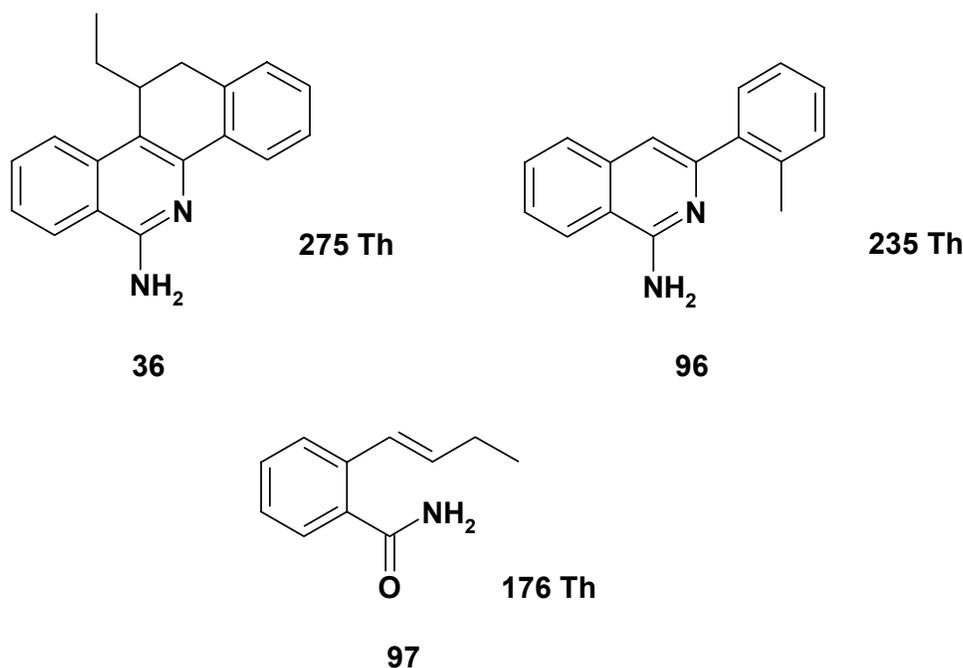


Abb. 2.3: Postulierte Produkte der Umsetzung von *o*-Tolunitril mit Propionaldehyd.

Die Entstehung von 2-Butenylbenzamid **97** lässt sich wie folgt erklären: Es entsteht in der Reaktionsabfolge zunächst das entsprechende Stilbenderivat, dessen Nitril-

Funktion anschließend aufgrund des basischen Milieus zum Säureamid verseift wird (Abb. 2.4).

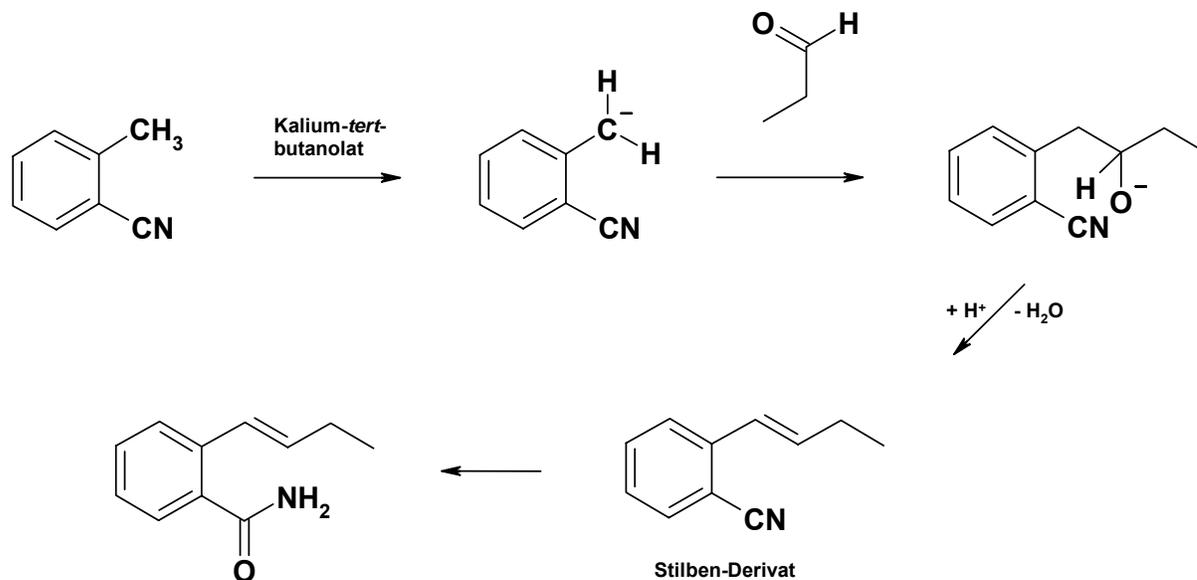


Abb. 2.4: Möglicher Reaktionsablauf bei der Synthese von 2-Butenylbenzamid.

Die spektroskopische Charakterisierung folgt in Kap. 2.6.

Um die Ausbeute des gewünschten Benzo[c]phenanthridin-Derivats zu erhöhen und damit die Isolierung zu erleichtern, wurden die Synthesebedingungen dahingehend verändert, dass die Reaktionstemperatur von 35-40 °C auf 80 °C erhöht bzw. die Reaktionszeit von 4 h auf 6 h verlängert wurde. Beide Synthesevarianten führten jedoch nicht zu einer vermehrten Bildung von 6-Amino-11-ethyl-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin **36**. Um die Reaktion zu 2-Butenylbenzamid **96** zu vermeiden, müssten alle verwendeten Substanzen intensiv getrocknet werden, so dass die Verseifungsreaktion höchstens aufgrund des bei der Kondensation entstehenden Wassers im geringen Umfang abläuft.

2.2 Synthese 11-substituierter 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridiniumperchlorate

Aus den Basen der 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine lassen sich unter Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ) in Dioxan die entsprechenden 11,12-dehydrierten Derivate herstellen. Hierbei hat sich ein vierfacher Überschuss an DDQ im Verhältnis zum Phenanthridin-Derivat als besonders effektiv erwiesen [Wolschendorf, 2000]. Im Rahmen dieser Arbeit konnten drei weitere 11,12-Dihydro-Verbindungen in ihre Dehydro-Derivate überführt werden. Dabei handelt es sich um die von Wolschendorf [2000] synthetisierten 11-pyridyl-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine **22-24**, die zu den Verbindungen **56-58** (Abb. 2.5) umgesetzt wurden.

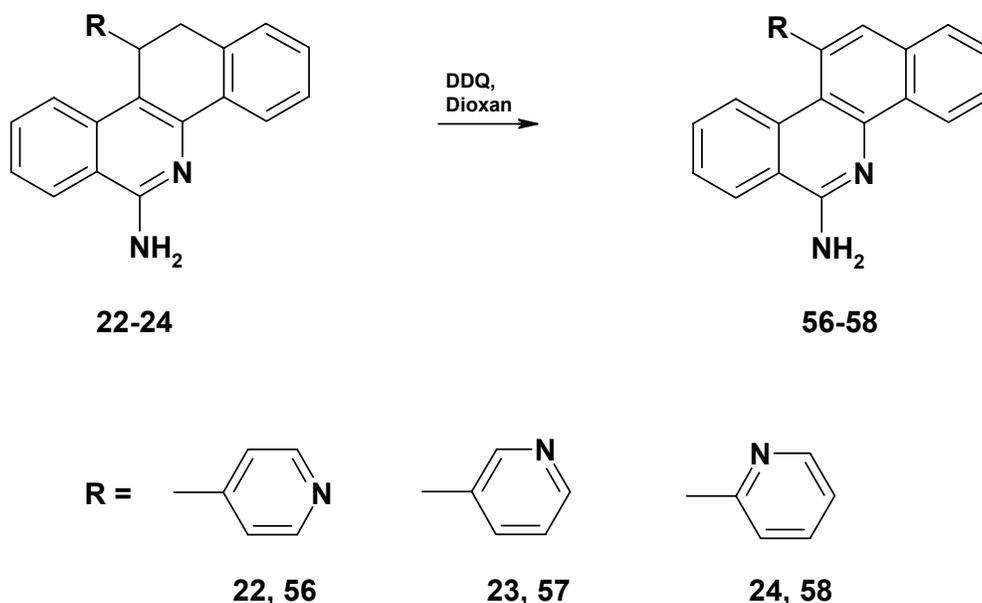


Abb. 2.5: Neue 11-substituierte 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine.

Die Ausbeuten liegen bei 5-18 % und damit im Bereich der Ausbeuten, die von Weiße [1995], Wolschendorf [2000] und Kock [2003] bei der Dehydrierung der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine erzielt werden konnten (4-58 %).

Die pyridyl-substituierten Derivate werden mit Perchlorsäure sowohl am Pyridyl-Rest als auch am Stickstoff im Ringgerüst protoniert und liegen somit zweifach positiv geladen vor.

Die Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydro-11-[4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]benzo[*c*]phenanthridin **4** und 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-isopropylphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **28** verlief dagegen nicht erfolgreich (Abb. 2.6).

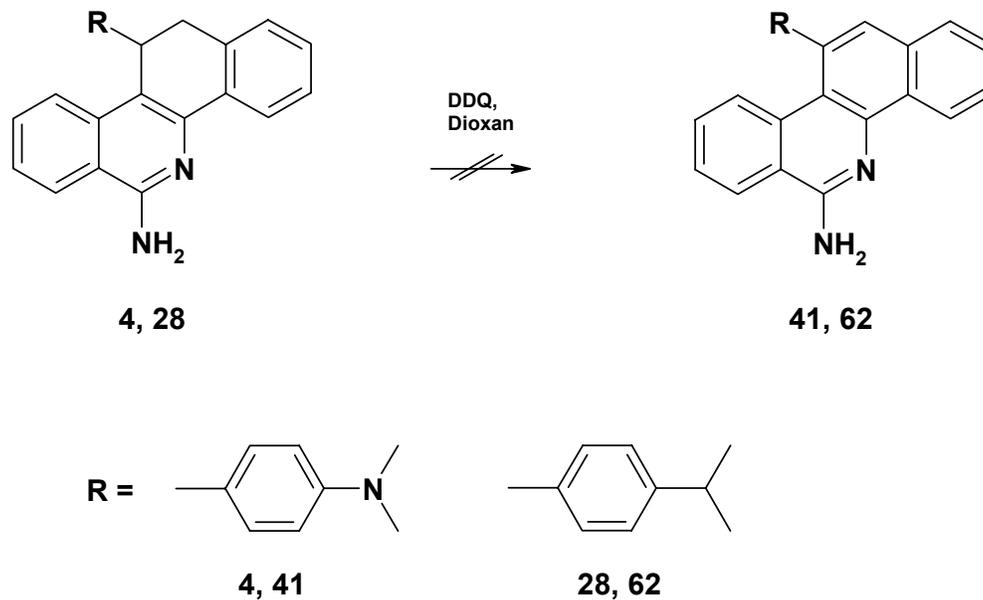


Abb. 2.6: Versuche zur Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin-Derivaten.

In beiden Fällen entstanden Produktgemische, aus welchen das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte. Dies ist eventuell darauf zurückzuführen, dass durch den Dimethylamino- bzw. den Isopropyl-Rest eine sterische Hinderung vorliegt, die eine Annäherung des DDQ an die 11,12-Bindung erschwert.

2.3 Synthese von *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]-phenanthridin-6-yl]aminomethansulfonsäure als Prodrug für 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin

Um die Wasserlöslichkeit der 11-substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine zu erhöhen und sie damit einem therapeutischen Einsatz besser zugänglich machen zu können, sollte die Entwicklung eines Prodrugs erfolgen. Es wurde 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **44** ausgewählt, eine Verbindung, die nach der in Kap. 2.2 beschriebenen Methode von Wolschendorf [2000] synthetisiert wurde. Diese Substanz hat in den bisher durchgeführten Untersuchungen durchschnittlich am besten abgeschnitten. Bei der Testung am *National Cancer Institute* (NCI) erreichte sie im „*In vitro Cell Line Screening*“ einen MG_MID-Wert von -6,56 und zeigte im „*In Vivo Hollow Fibre Assay*“ zelltötende Eigenschaften [Wolschendorf, 2000].

Die Amino-Gruppe in Position 6 wurde als Zielstruktur für die Derivatisierung ausgewählt, da sie den reaktionsfreudigsten Teil des Moleküls darstellt. Als Modellsubstanz für ein Prodrug wurde Metamizol ausgewählt, welches sich durch eine gute Wasserlöslichkeit auszeichnet. Die Prodrug-Funktion von Metamizol wird im folgenden Abschnitt näher erläutert. Metamizol entsteht durch Substitution des Protons des sekundärenamins von *N*-Methyl-4-aminoantipyrin durch Methansulfonsäure. Diese Substitution sollte auf das primäre Amin des 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridins übertragen werden.

2.3.1 Metamizol als Prodrug

Metamizol-Natrium, dessen IUPAC-Bezeichnung [*N*-(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-4-pyrazolyl)-*N*-methylamino]methansulfonsäure-Natriumsalz lautet, ist ein analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch und spasmolytisch wirkendes Pyrazolderivat, welches oral und parenteral gegeben werden kann.

Es wird nach oraler Applikation nicht-enzymatisch schnell zu *N*-Methyl-4-aminoantipyrin, HCHO und SO₂ metabolisiert [Mutschler *et al.*, 2001]. *N*-Methyl-4-aminoantipyrin wird vollständig resorbiert und kann entweder durch Oxidation zu *N*-Formyl-4-aminoantipyrin oder durch Demethylierung zu 4-Aminoantipyrin weiterre-

agieren. Letzteres wird durch Acetyl-Coenzym A zu *N*-Acetyl-4-aminoantipyrin umgewandelt. Sowohl *N*-Methyl-4-aminoantipyrin als auch 4-Aminoantipyrin sind pharmakologisch wirksam. Der Metabolismus ist in Abb. 2.7 dargestellt. Es sind nur die Hauptmetabolismuswege wiedergegeben.

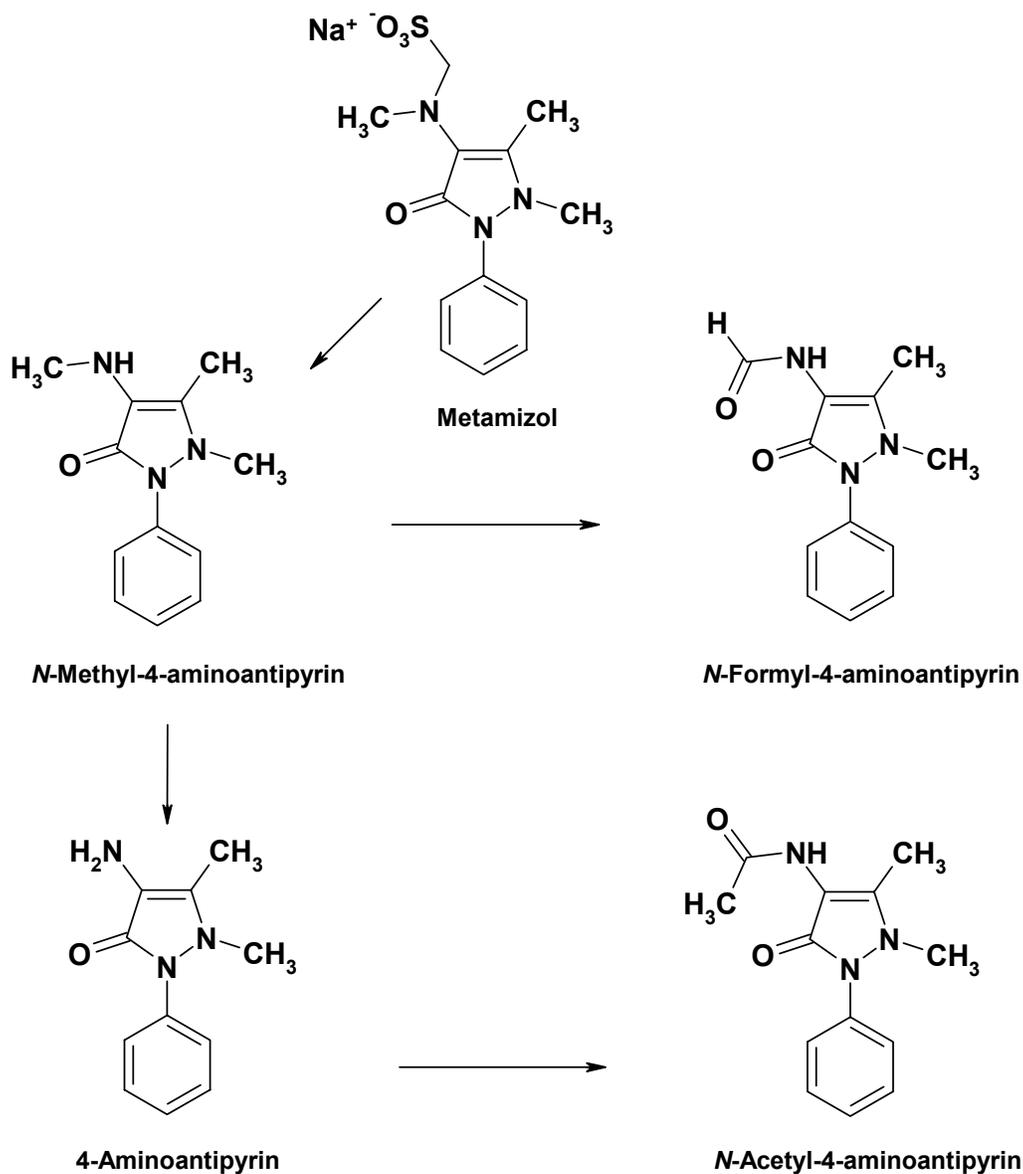


Abb. 2.7: Metabolismus von Metamizol (nach Mutschler et al., 2001).

2.3.2 Synthesestrategie

Um aus 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **44** eine besser lösliche Verbindung zu erhalten, sollte ein Proton der Amino-Gruppe in Position 6

durch Methansulfonsäure substituiert werden. Dazu wurden verschiedene Synthesemöglichkeiten herangezogen.

Eine Umsetzung von 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **44** mit Hydroxymethansulfonat-Natrium in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und Ethanol oder DMF nach Butula [1978] verlief nicht erfolgreich (Abb. 2.8), da die Löslichkeit des Phenanthridins in diesen Lösungsmitteln sehr gering war. Auch bei der Verwendung von Aceton als Lösungsmittel konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Um zu prüfen, ob eine Substitution an der Amino-Gruppe grundsätzlich möglich ist, wurde 2-Aminopyridin **98**, welches eine Teilstruktur des 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridins darstellt, einer Reaktion mit Hydroxymethansulfonat-Natrium unterzogen (Abb. 2.8). Unter den Reaktionsbedingungen in Wasser nach Butula [1978] konnte das gewünschte Produkt *N*-(2-Pyridyl)aminomethansulfonat-Na **99** isoliert werden.

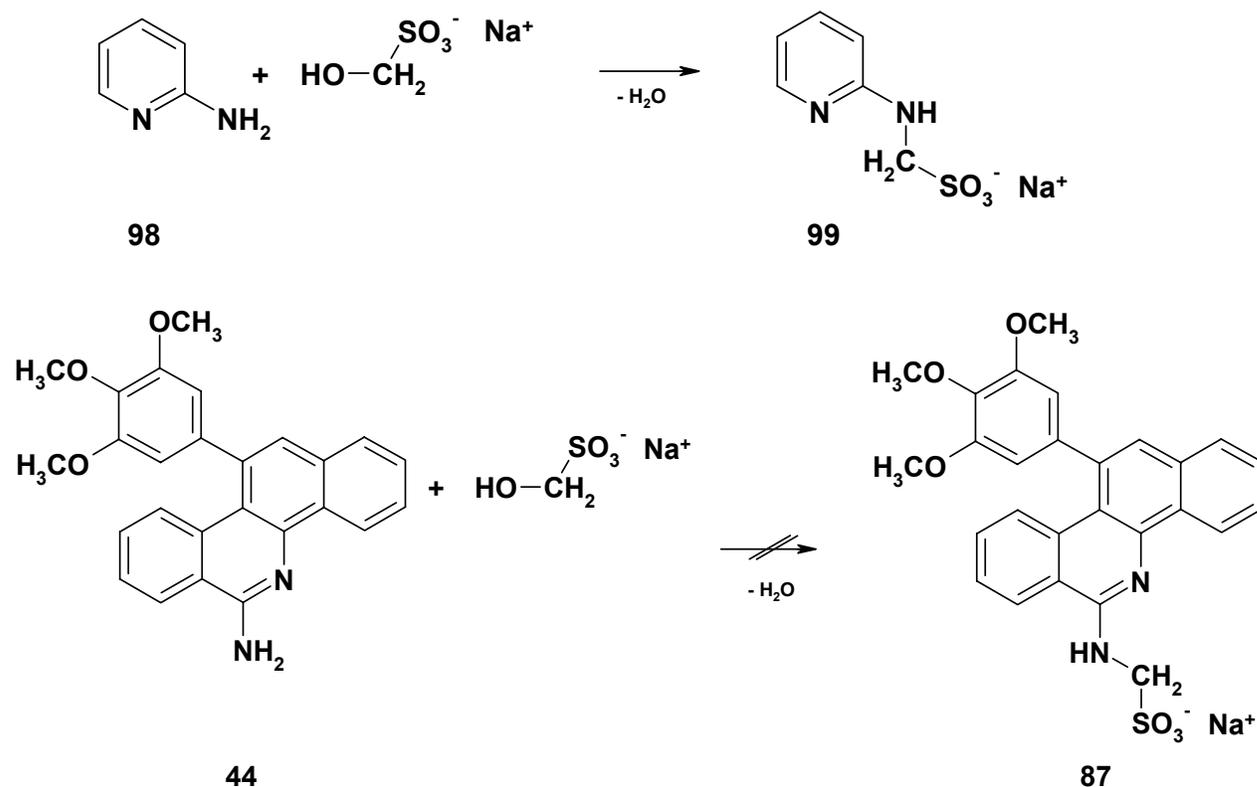


Abb. 2.8: Umsetzungen mit Hydroxymethansulfonsäure-Natrium mit 2-Aminopyridin und 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin nach Butula [1978].

Bei der Umsetzung von Hydroxymethansulfonat-Natrium mit 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **44** konnten hingegen nur die Ausgangsprodukte isoliert werden. Da die Hydroxylgruppe keine gute Abgangsgruppe für eine nukleophile Substitution ist, bot sich alternativ eine Halogenmethansulfonsäure als Reaktionspartner an. Da diese kommerziell nicht erhältlich war, wurde zur Prüfung der Nucleophilie ersatzweise 2-Chlorethansulfonat-Natrium eingesetzt (Abb. 2.9). Allerdings konnten auch hier nur die Edukte zurückgewonnen werden. Hieraus folgt, dass die Nucleophilie der Amino-Gruppe des Benzo[*c*]phenanthridins für eine nukleophile Substitution zu gering ist. Dies ist darin begründet, dass die Amino-Gruppe Teilstruktur einer im Ringsystem eingebundenen Amidin-Struktur ist. Die basische Eigenschaft des Amidins ist durch das Ringsystem geschwächt, da die freien Elektronenpaare der Stickstoffatome durch mesomere Effekte über das Ringsystem delokalisiert sind. Der im Ring eingebundene Stickstoff ist stärker basisch. In polar-aprotischen Medien wie DMF sind die Stärke der Basizität und die Fähigkeit zur Nucleophilie in etwa gleich zu betrachten. Folglich ist der Stickstoff der freien Amino-Gruppe als wenig nukleophil einzustufen.

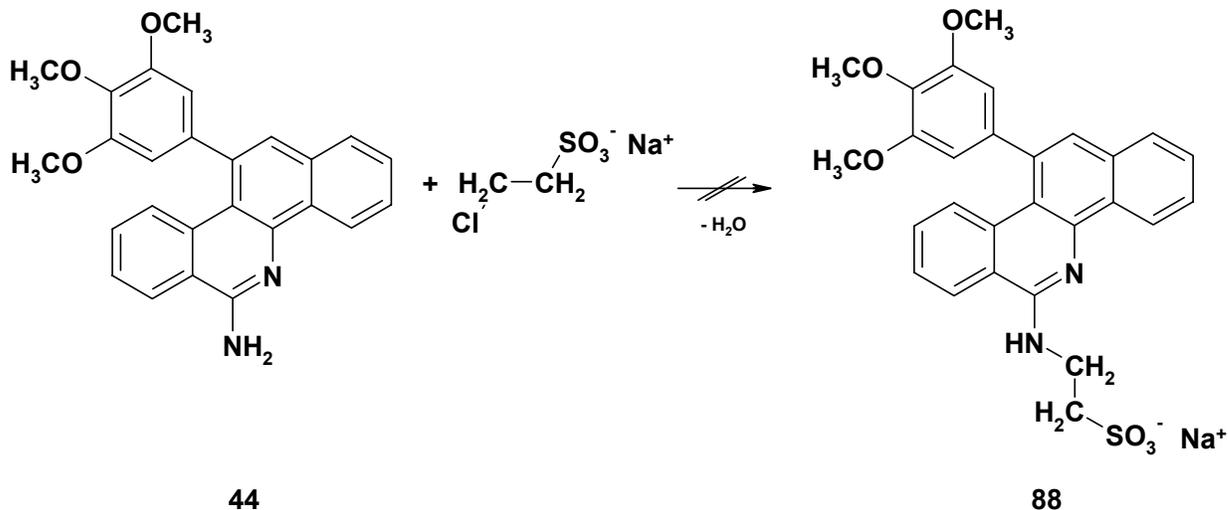


Abb. 2.9: Umsetzung von 6-Amino-11,12-dihydro-3,4,5-trimethoxybenzo[*c*]phenanthridin mit 2-Chlorethansulfonat-Natrium.

Des weiteren wurden zur Synthese des Prodrugs vier verschiedene Patentverfahren herangezogen, die Verfahren zur Darstellung von *N*-methylschwefeligen Salzen

sekundärer aliphatischer Amine und damit auch die Synthese von Metamizol beschreiben.

In Tab. 2.1 ist eine Übersicht über die Patente gegeben.

Tab. 2.1: Patente über Verfahren zur Darstellung von N-methylschwefligsauren Salzen sekundärer aliphatischer Amine.

Patent-Nr.	Autoren	Jahr	
DRP 421 505	Bockmühl und Windisch	1920	
DRP 467 627	Bockmühl und Windisch	1928	Zusatz zu Patent 421 505
DRP 476 663	Bockmühl und Schwarz	1929	Zusatz zu Patent 421 505
DRP 617 237	Bockmühl und Stein	1934	

Die Patente DRP 421 505, DRP 467 627 und DRP 476 663 waren zur Prodrug-Synthese für Benzo[c]phenanthridine nicht geeignet, da sie in wässriger bzw. alkoholischer Lösung durchgeführt werden. Wie bereits erwähnt, ist die Löslichkeit des Phenanthridins in diesen Lösungsmitteln zu gering.

Die Prodrug-Synthese nach Patent DRP 617 237 beschreibt die Umsetzung in wasserfreiem Medium. Dabei wird das Edukt in Aceton gelöst, mit einer 40 %igen Formaldehyd-Lösung versetzt und anschließend unter Kühlung SO₂ in die Lösung eingeleitet. Diese Prozedur wurde mit 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridin **44** durchgeführt (Abb. 2.10).

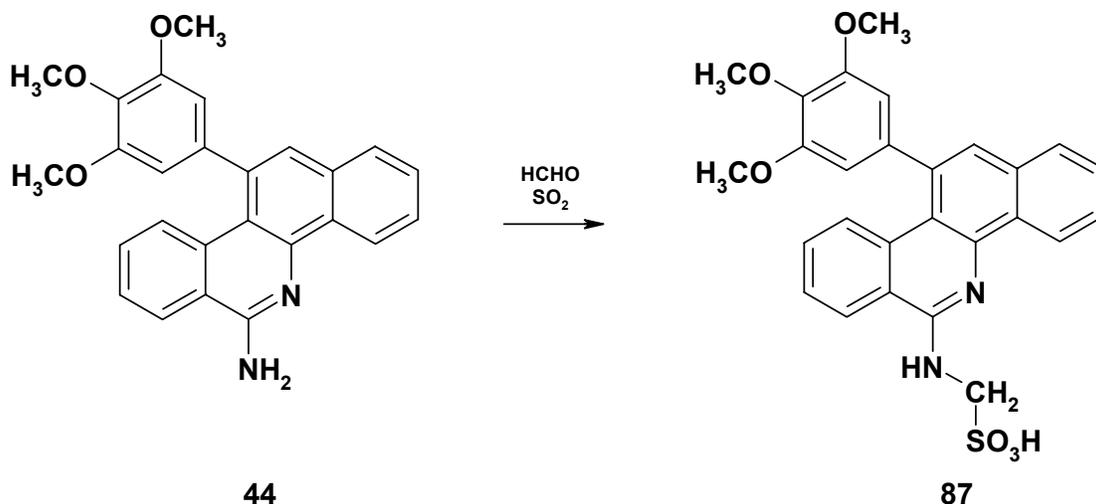
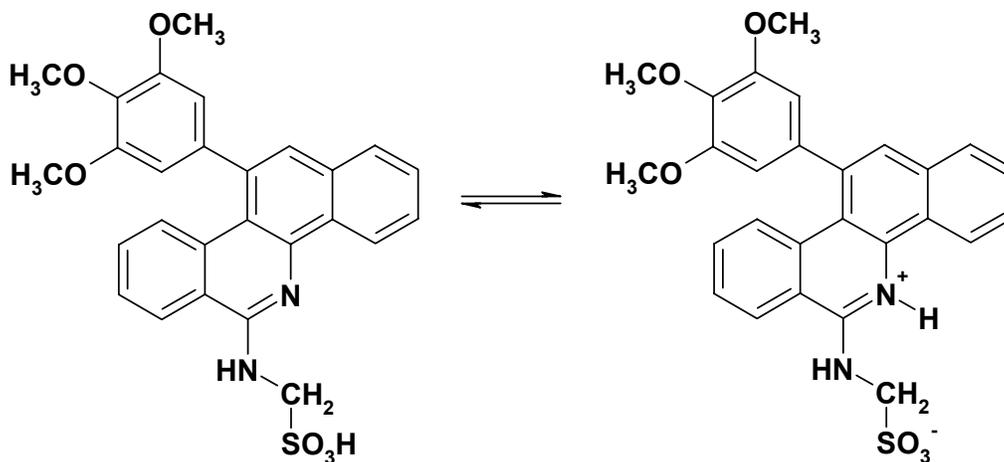


Abb. 2.10: Reaktion von 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin mit Formaldehyd und SO_2 in Aceton.

Das Rohprodukt der Synthese war laut DC und massenspektrometrischer Analyse ein Gemisch aus Edukt und gewünschtem Produkt. Dieses erwies sich in zahlreichen Lösungsmitteln als schwerlöslich, was eine Aufreinigung erschwerte. Um die gewünschte Verbindung aufzureinigen, wurden verschiedene chromatographische Verfahren (MPLC, konventionelle Säulenchromatographie) angewandt. Anhand der isolierten Mengen nach Trennung von Edukt und Produkt kann darauf geschlossen werden, dass höchstens 10 % des Edukts zum Produkt umgesetzt wurden.

Die Ursache für die ausgeprägte Schwerlöslichkeit des Rohproduktes ist nicht vollständig geklärt. Möglicherweise bilden sich Komplexe. Es ist einerseits denkbar, dass es intramolekular im Produkt durch die sauren Eigenschaften der Sulfonsäure-Gruppe zu einer Protonierung des zyklischen Amidins kommt und eine zwitterionische Struktur entsteht (Abb. 2.11). Das dabei gebildete innere Salz wäre durch hydrophile Lösungsmittel nicht gut löslich. Andererseits würde das nicht umgesetzte Edukt im sauren Milieu ebenfalls am ringgebundenen Stickstoff protoniert werden können und bildet möglicherweise ein Salz mit dem Produkt. Dieses intermolekulare Salz wäre aufgrund seiner hydrophilen Salzeigenschaften und der lipophilen Benzo[c]phenanthridin-Grundkörper vermutlich sowohl in hydrophilen als auch in lipophilen Lösungsmitteln nicht vollständig löslich.



87

Abb. 2.11: Mögliche zwitterionische Struktur des 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridin-Prodrugs.

Da eine Aufreinigung des Produkts mit Hilfe hydrophiler Lösungsmittel nicht erfolgreich verlief, liegt nahe, dass durch die Bildung des Prodrugs die Löslichkeit in hydrophilen Lösungsmitteln nicht entscheidend verbessert werden konnte. Bei Anwesenheit von Wasser ist außerdem eine Hydrolyse der Methansulfonsäure-Gruppe und damit die Rückreaktion zum Edukt sehr wahrscheinlich. Daher sind weitere Untersuchungen des Prodrugs notwendig, um Aussagen über die Stabilität und die Löslichkeit treffen zu können.

Zusätzlich wurde versucht, das Prodrug aus einer Synthese von 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **85** mit Aminomethansulfonsäure zu erhalten (Abb. 2.12). Die Reaktion wurde unter Rückfluss in Dioxan durchgeführt, es konnten allerdings nur die Edukte isoliert werden.

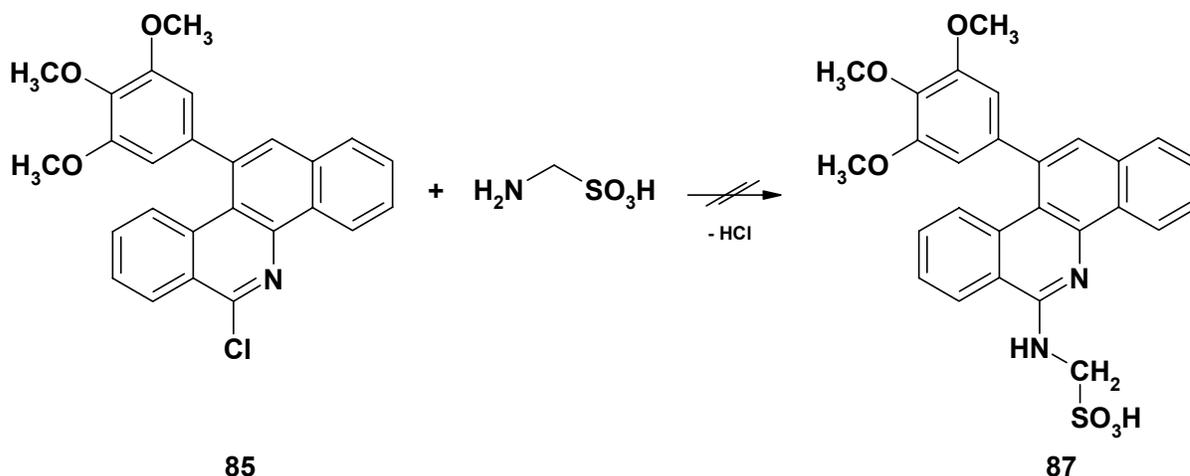


Abb. 2.12: Versuch zur Prodrug-Synthese aus 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin und Aminomethansulfonsäure.

Hierbei ist es offensichtlich notwendig, die Sulfonsäure-Gruppe der Aminomethansulfonsäure mit einer Schutzgruppe zu versehen, um die Bildung eines Zwitterions, welches die Reaktivität der Amino-Gruppe herabsetzt, zu verhindern. Als Schutzgruppe würde Trimethylorthoformiat [Padmapriya *et al.*, 1985] in Betracht kommen. Als weitere Möglichkeit könnte die Umsetzung von 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **85** mit Aminomethansulfonsäure ohne Schutzgruppe im basischen Milieu durchgeführt werden, wobei die Base sterisch gehindert sein sollte (z. B. Diisopropylethylamin), so dass ein nukleophiler Angriff derselben erschwert wird. Die Synthese von 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **85** wird in Kap. 2.4 beschrieben.

2.4 Synthese eines *N*-substituierten 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridins zur Verbesserung der Löslichkeit

Um die hydrophilen Eigenschaften der 11-substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine zu verbessern, wurde versucht, weitere Derivate mit löslichkeitverbessernden Substituenten zu erhalten. Hierzu wurde, wie schon zur Prodrug-Synthese, das 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **44** als Grundkörper verwendet.

Erste Versuche zur Synthese von 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen mit verbesserter Wasserlöslichkeit wurden bereits von Kock [2003] unternommen. Dabei wurden hydroxy- und carboxy-substituierte Aldehyde eingesetzt, doch statt der gewünschten Phenanthridine entstanden die Stilben-Derivate oder es konnte kein Produkt isoliert werden. Bei der Verwendung von sowohl hydroxy- als auch methoxy-substituierten Aldehyden wurden die entsprechenden 11-substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine erhalten. Die Löslichkeit dieser Verbindungen ist im Vergleich zu den rein methoxy-substituierten Derivaten geringfügig höher [Zebothsen, 2005]. Weiterhin versuchte Kock [2003], durch die Veretherung der Hydroxy-Gruppen mit 3-Chlor-*N,N*-dimethylaminopropan Substanzen mit verbesserten Lösungseigenschaften herzustellen. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen einer Williamson-Ethersynthese konnten jedoch nur die Edukte zurückgewonnen werden.

Eine andere Möglichkeit stellt die Derivatisierung der Amino-Gruppe in Position 6 dar. Die Nukleophilie des Stickstoffs ist jedoch, wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, gering. Dieses konnte dadurch bestätigt werden, dass die Umsetzung von 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **44** mit 3-Chlor-*N,N*-dimethylaminopropan (Abb. 2.13) unter den Bedingungen einer Finkelstein-Reaktion nicht erfolgreich verlief. Dabei wurde zum Austausch des Halogens NaI in Aceton verwendet.

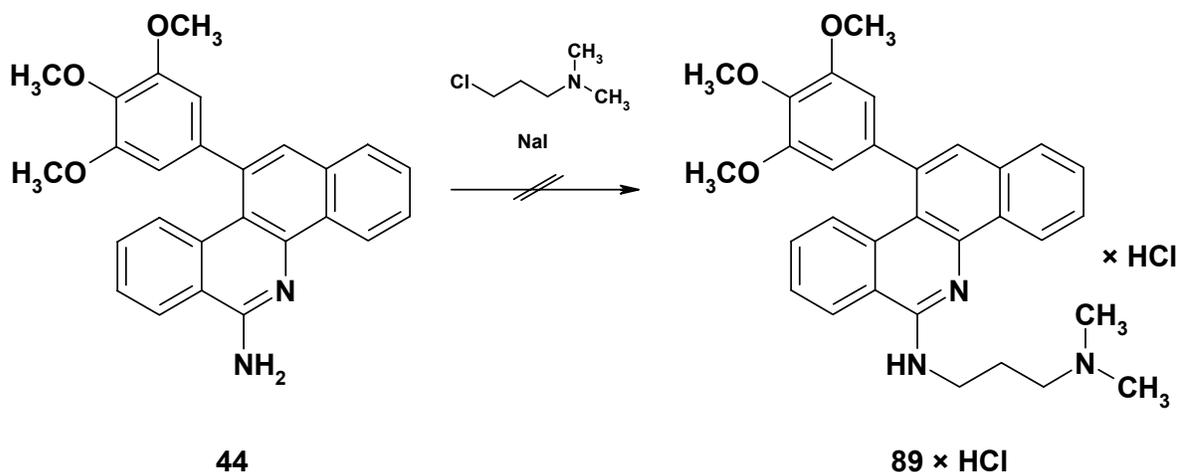


Abb. 2.13: Nicht erfolgreiche Umsetzung von 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin mit 3-Chlor-N,N-dimethylaminopropan.

Um ein an der Amino-Gruppe substituiertes 6-Aminobenzo[c]phenanthridin herzustellen, wurde ein mehrstufiger Weg gewählt. Hierbei wurde ausgehend von 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **7** zunächst eine Umsetzung zu 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on **77** [Wolschendorf, 2000] unter Verwendung von *tert*-Butylnitrit in DMF bei 55 °C durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine Chlorierung mit POCl₃ zu 6-Chlor-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **84** (Abb. 2.14).

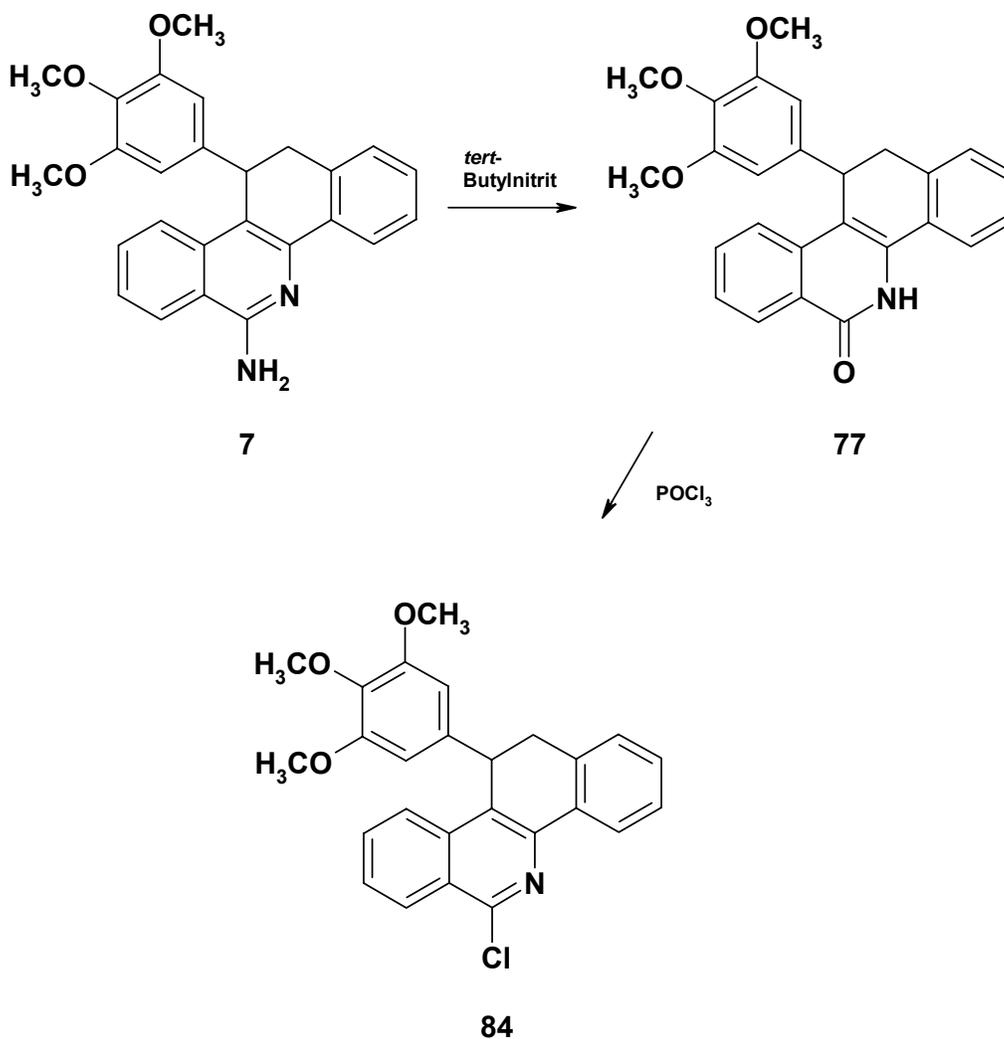


Abb. 2.14: Synthese von 6-Chlor-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin.

Das entsprechende 11,12-Dehydro-Derivat konnte ebenfalls synthetisiert werden. Wie in Abb. 2.15 dargestellt, erfolgte die Dehydrierung mit DDQ in Dioxan am 6-Oxo-Derivat **77** zu 5,6-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on **80**, durch die nachfolgende Chlorierung mit POCl₃ konnte 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **85** gewonnen werden.

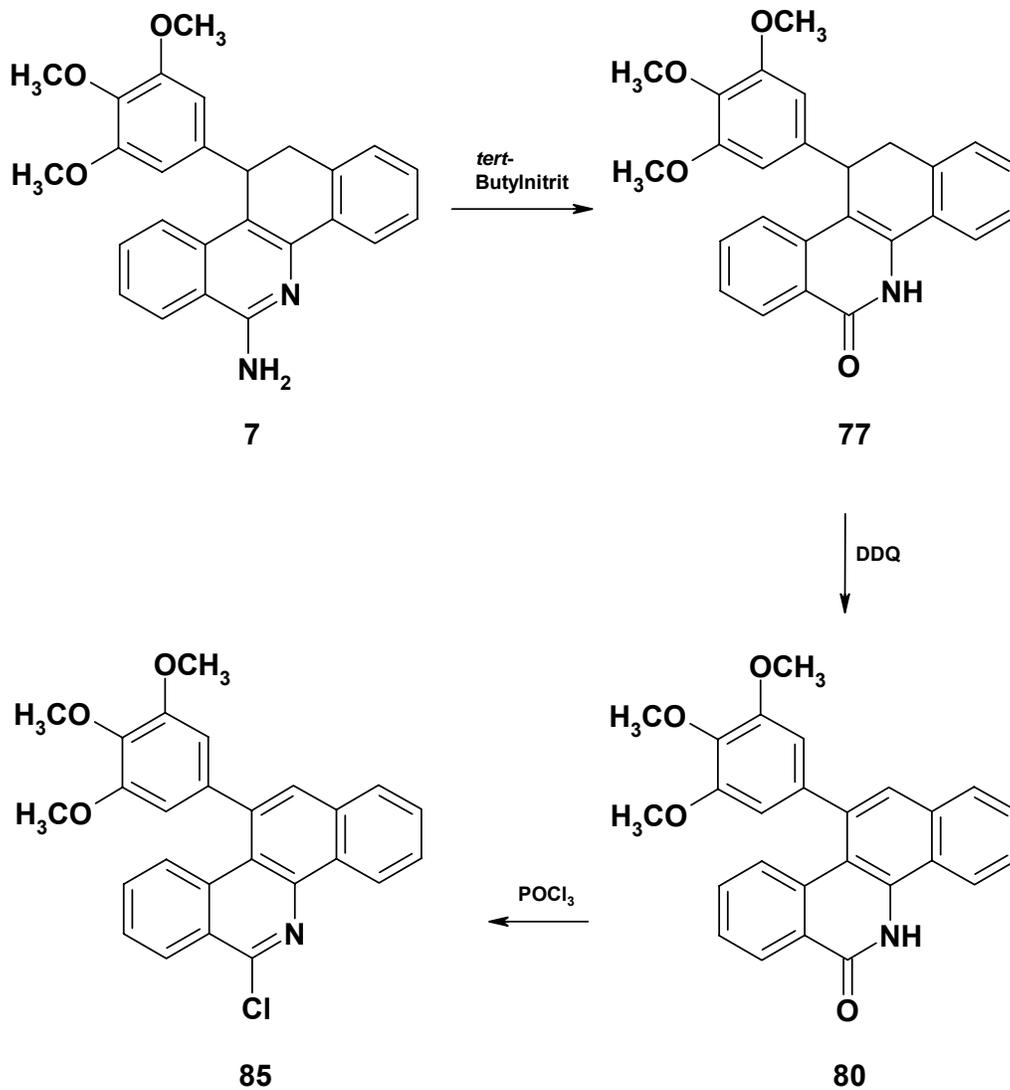


Abb. 2.15: Synthese von 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin.

Um wieder eine Aminofunktion in Position 6 einzufügen, wurde 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **85** mit Ethylendiamin unter Rückfluss umgesetzt (Abb. 2.16).

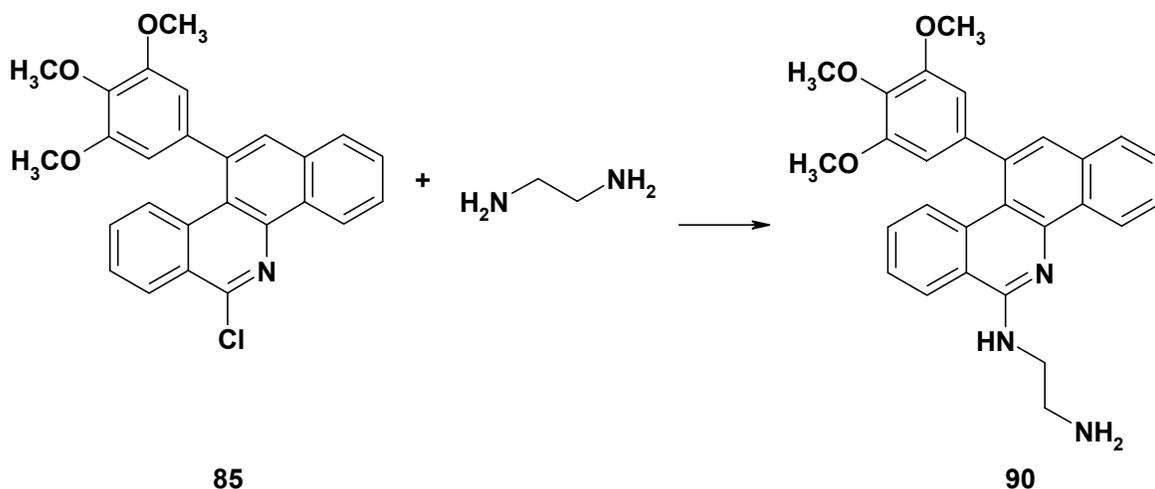


Abb. 2.16: Umsetzung von 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin mit Ethylen-diamin.

Die dabei entstandene Verbindung *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diamin **90** konnte mit Hilfe der NMR- und Massenspektroskopie eindeutig identifiziert werden. Um die Löslichkeit der Substanz zu verbessern, wurde durch Zugabe einer geringen Menge an Methansulfonsäure das entsprechende Salz gefällt. Es ergab sich die doppelt protonierte Verbindung *N*-[11-(3,4,5-Tri-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammoniumdimethansulfon-at **90 × 2 H₃C-SO₃H** (Abb. 2.17), deren Löslichkeitsverhalten in Kap. 3 näher charak-terisiert wird.

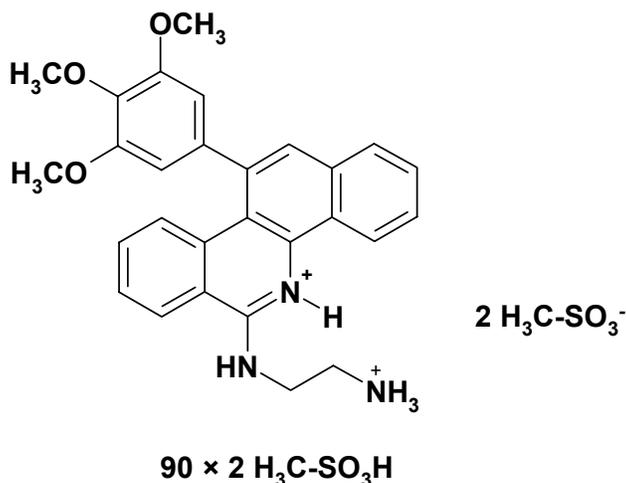


Abb. 2.17: *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammonium-dimethansulfonat.

2.5 Versuche zur *N*-Methylierung von 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin

Um eine weitere strukturelle Annäherung der 11-substituierten Benzo[*c*]phenanthridine an Naturstoffe wie Fagaronin zu erzielen, sollte eine Methylierung des ringgebundenen Stickstoffs erfolgen (Abb. 2.18). Durch die dabei entstehende positive Ladung des quartären Stickstoffs sollte außerdem eine Verbesserung der Wasserlöslichkeit erzielt werden.

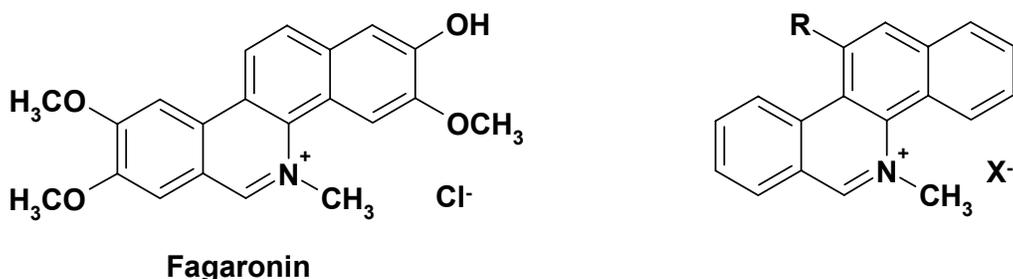


Abb. 2.18: Fagaronin und *N*-methyliertes 11-substituiertes Benzo[*c*]phenanthridin.

In der Literatur sind verschiedene Synthesen zur *N*-Methylierung von substituierten Phenanthridinen, Benzo[*c*]phenanthridinen und strukturell verwandten Heterozyklen wie Acridin bekannt. Aus Tab. 2.2 ist ersichtlich, welche Methylierungsreagentien mit welchen Phenanthridinen bzw. Heterozyklen kombiniert wurden.

Tab. 2.2: Übersicht über verschiedene Methylierungsreagentien für Phenanthridine.

Heterozyklus	Methylierungsreagenz	Literatur
Phenanthridin	Dimethylsulfat	Acheson und Bond [1956]
Phenanthridin	Dimethylsulfat	Troll [1992]
Phenanthridin	Methyliodid	Parenty <i>et al.</i> [2005]
3-Acetamido-9-methylphenanthridin	Dimethylsulfat	Morgan und Walls [1932]
9-Aminophenanthridin	Methyliodid	Reese [1958]
2,7,9-substituiertes Phenanthridin	Dimethylsulfat	Peytou <i>et al.</i> [1999]
2,3,8,9-substituiertes Benzo[c]phenanthridin	Dimethylsulfat	Stermitz <i>et al.</i> [1975] Gillespie <i>et al.</i> [1974]
2,3,8,9,12-substituiertes Benzo[c]phenanthridin	Methansulfonsäuremethylester	Vanquelef <i>et al.</i> [2004]
substituiertes 8-Methylacridin	Methyliodid	Heald und Stevens [2003] Hutchinson <i>et al.</i> [2004]

Ausgehend von 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **7** muss zunächst die Amino-Gruppe in Position 6 entfernt werden, um eine Mehrfach-Methylierung zu verhindern. Dies wurde nach den Synthesen nach Kock [2003] durchgeführt, die in Abb. 2.19 dargestellt sind.

6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **7** wurde zunächst mit *tert*-Butylnitrit in DMF zum 6-Oxo-Derivat **77** umgesetzt, danach erfolgte der Ersatz des Sauerstoffs durch Schwefel mit Hilfe von P₂S₅ in Pyridin zu 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-thion **86**.

Im anschließenden Schritt wurde der Schwefel mittels Raney-Ni in einem Gemisch aus Wasser/DMF wieder entfernt, und als Produkt resultierte 11,12-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **81**. Die nachfolgende Dehydrierung in Position 11 und 12 wurde mit DDQ in Dioxan durchgeführt. Das entstandene 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **83** wurde dabei als Perchlorat gefällt. Im Anschluss an die Synthese wurde mit konzentriertem Ammoniak in Ether die korrespondierende Base freigesetzt.

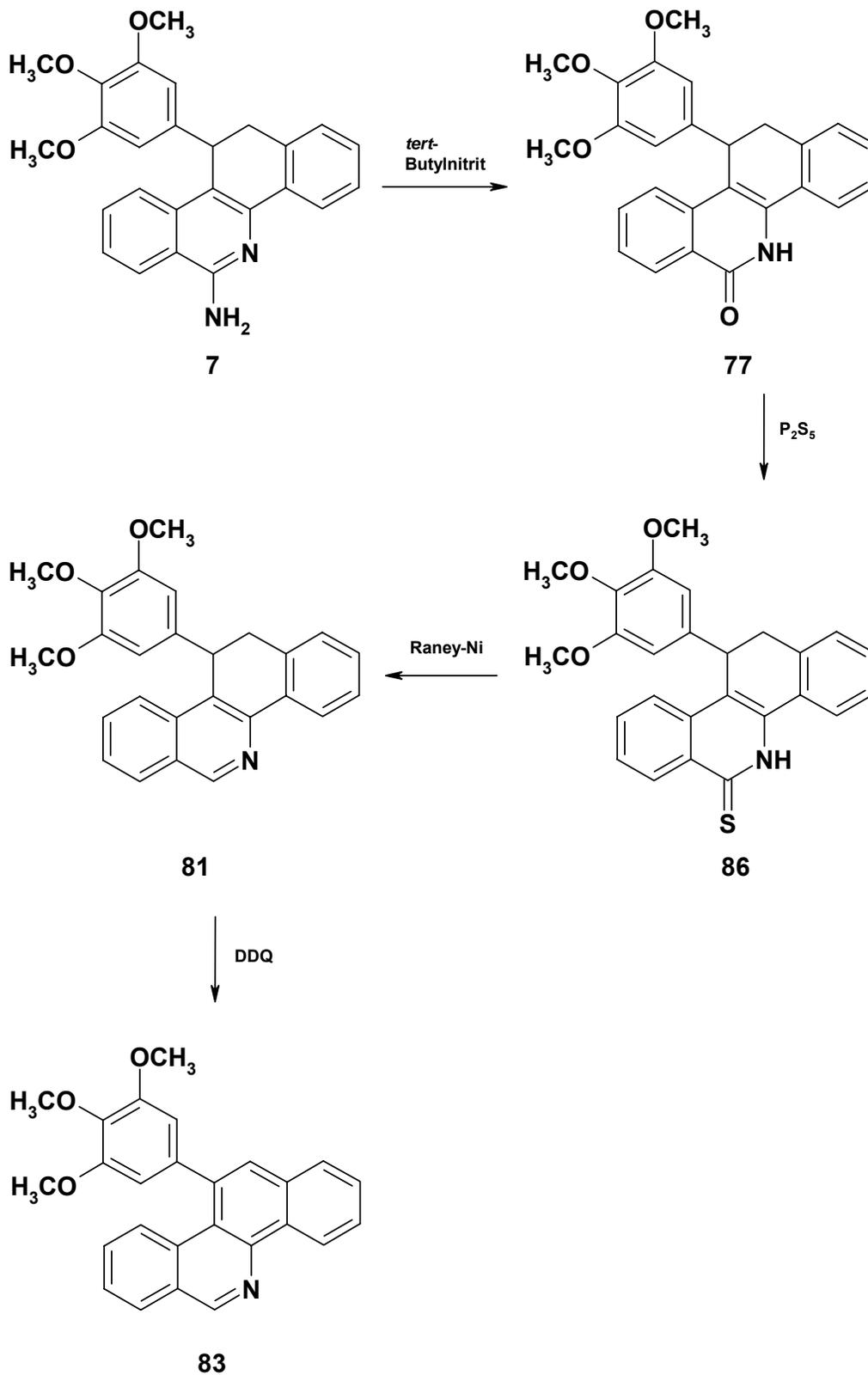


Abb. 2.19: Syntheseabfolge zur Entfernung der Amino-Gruppe.

Um 11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **83** am Stickstoff zu methylieren, wurden sowohl Methyljodid als auch Dimethylsulfat eingesetzt. Beide Syntheseveruche führten jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis (Abb. 2.20). Bei der Reaktion des Phenanthridins mit Methyljodid unter Rückfluss erfolgte keine Umsetzung. Auch unter drastischeren Bedingungen im Druckgefäß bei 170 °C über 36 h konnten nur die Edukte zurückgewonnen werden. Die Umsetzung des Phenanthridins mit Dimethylsulfat erfolgte unter Rückfluss für 15-20 Minuten. Aus dem resultierenden Rohprodukt ließ sich die gewünschte Substanz nicht isolieren, bei einer Verlängerung der Reaktionszeit kam es zur Zersetzung des Edukts.

Da die Methylierung sowohl von unsubstituiertem Phenanthridin als auch von in den Positionen 2, 3, 8, 9 und 12 substituierten Benzo[*c*]phenanthridinen in der Literatur beschrieben ist, könnte eventuell die Substitution in Position 11 für die Synthese hinderlich sein.

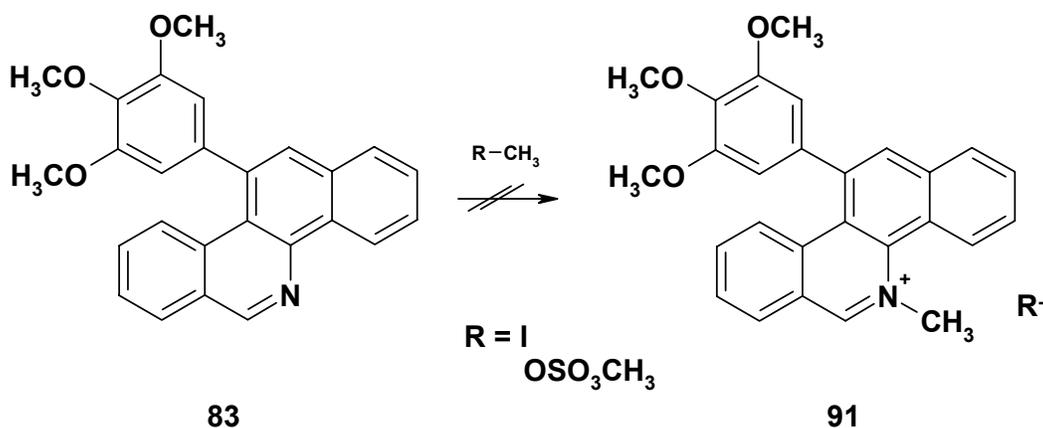


Abb. 2.20: Syntheseveruche zur N-Methylierung von 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin.

Alternativ wurde versucht, die Quarternisierung des ringgebundenen Stickstoffs über einen Ringschluss zu erreichen. Dieser sollte in Anlehnung an Parenty *et al.* [2005] durch eine zweifache nukleophile Substitution mit 1,2-Dibromethan oder 1,3-Dibrompropan erfolgen. Als Edukte wurden sowohl 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **7** als auch das dehydrierte Analogon **44** eingesetzt. Trotz langer Reaktionszeiten und hoher Reaktionstemperaturen konnten hier nur die Edukte zurückgewonnen werden (Abb. 2.21). Auch hier ist die geringe Nukleophilie beider Stickstoffe vermutlich die Ursache für die Reaktionsträg-

heit der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine, da auch eine Monosubstitution nicht beobachtet werden konnte.

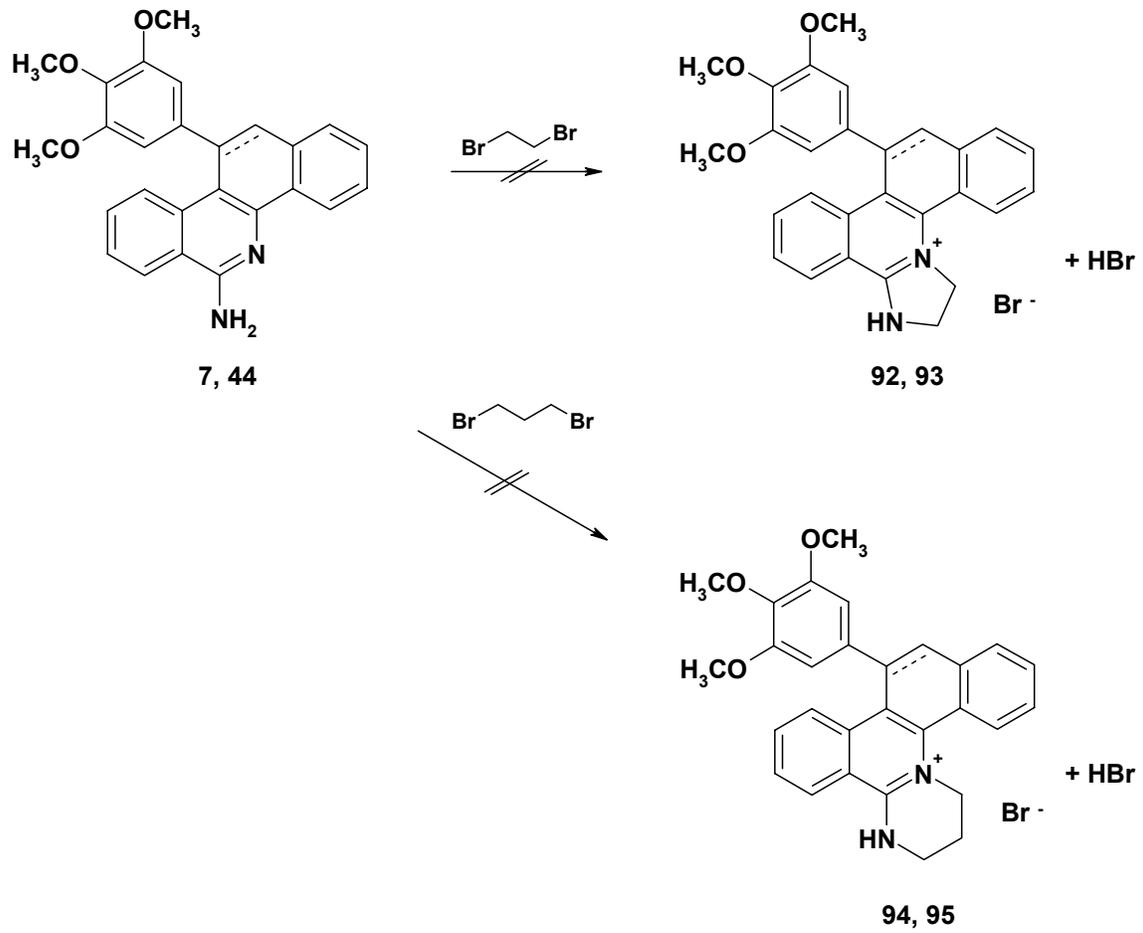


Abb. 2.21: Syntheseversuche zur Quarternisierung des Stickstoffs.

2.6 Spektroskopische Charakterisierung von 2-Butenylbenzamid

2.6.1 Synthese

Wie bereits erwähnt, wurde bei der Umsetzung von *o*-Tolunitril und Propionaldehyd unter den Bedingungen, die zur Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine führen, als Produkt ein anderes als das erwartete 6-Amino-11-ethyl-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin **36** erhalten (Abb. 2.22). Nach der Aufreinigung des Rohprodukts dieser Synthese resultierte eine zunächst unbekannte Verbindung als Hauptprodukt. Diese konnte im Rahmen einer Strukturaufklärung als 2-Butenylbenzamid **97** identifiziert werden.

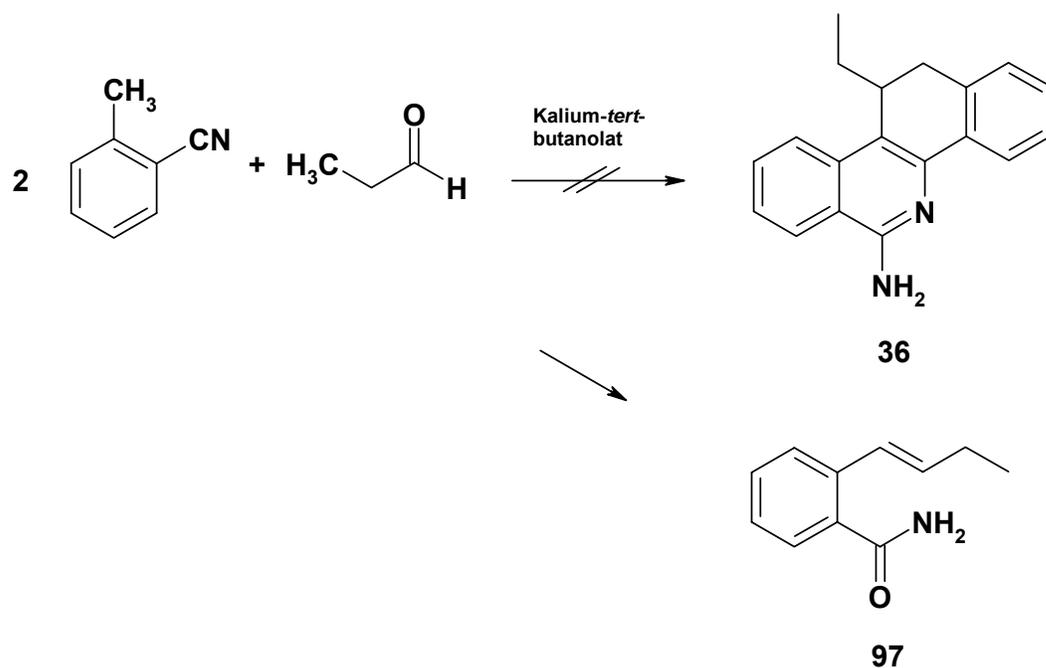


Abb. 2.22: Postuliertes und entstandenes Produkt der Umsetzung von *o*-Tolunitril mit Propionaldehyd.

2.6.2 Spektroskopische Charakterisierung

2.6.2.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Abb. 2.23 zeigt das in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-Butenylbenzamid **97**.

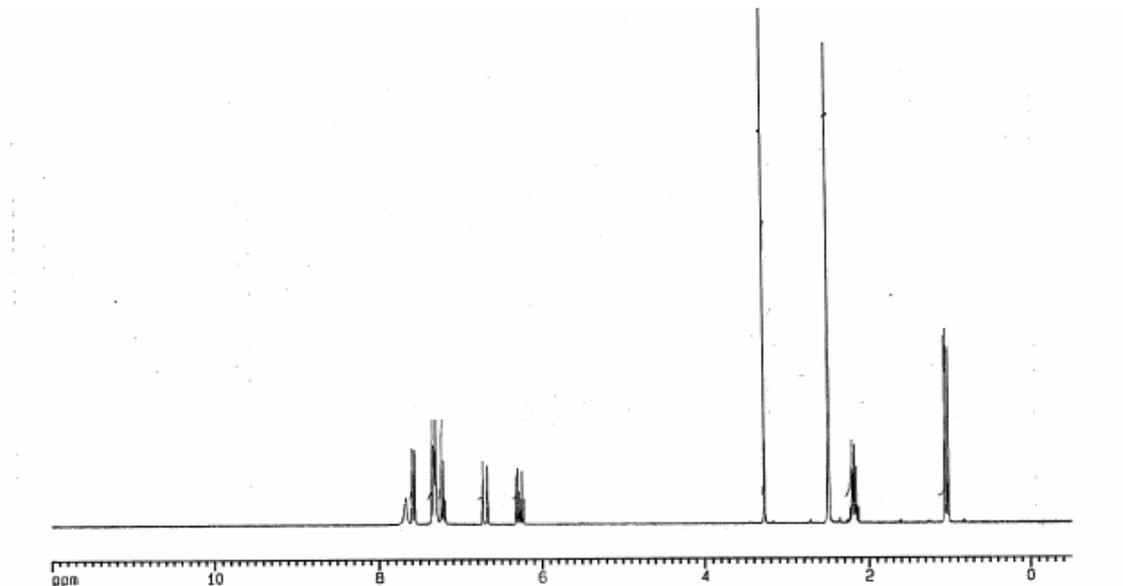


Abb. 2.23: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-Butenylbenzamid.

Im hohen Feld befinden sich die Signale der Methyl- und Methylen-Gruppe. Das Signal der Methyl-Protonen erscheint als Triplet bei 1,04 ppm, das Signal der Methylen-Protonen als Multiplett bei 2,19 ppm. Alle weiteren acht Protonen sind im tiefen Feld zu erkennen. Die Spreizung des Bereichs von 6,2 bis 7,8 ppm ist in Abb. 2.24 dargestellt.

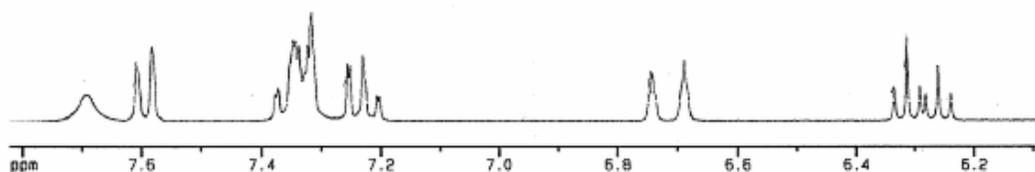


Abb. 2.24: Ausschnitt aus dem Bereich 6,2-7,8 ppm.

Bei 6,29 ppm und 6,71 ppm sind die Signale der Protonen der Doppelbindung zu sehen. Das Signal bei 6,71 ppm erscheint als sehr breites Dublett mit einer Kopplungskonstante ${}^3J = 15,9$ Hz. Das zweite Signal der an der Doppelbindung beteiligten Protonen bei 6,29 ppm ist ein Dublett eines Triplets mit den Kopplungskonstanten ${}^3J = 6,5$ Hz und ${}^3J = 15,9$ Hz. Die Kopplungskonstante der vicinalen Kopplung mit 15,9 Hz lässt erkennen, dass es sich um das *E*-Isomer handeln muss. Für das *Z*-Isomer wäre eine Kopplungskonstante von 6,35 Hz zu erwarten [Hesse *et al.*, 2005]. Die weitere Kopplung des Signals bei 6,29 ppm ist auf die benachbarte Methylen-Gruppe zurückzuführen.

Die aromatischen und die Protonen der NH₂-Gruppe erscheinen im Bereich von 7,20-7,60 ppm. Die Protonen der NH₂-Gruppe bilden dabei kein einzelnes Signal, sondern spalten zu einem breiten Singulett bei 7,69 ppm und einem weiteren Signal, welches durch das Multiplett zweier aromatischen Protonen bei 7,32-7,36 ppm überlagert wird, auf. Diese Aufspaltung ist durch die benachbarte Carbonyl-Funktion bedingt und darauf zurückzuführen, dass das Amid auch in der Iminol-Form vorliegen kann [Grob und Fischer, 1955]. Die übrigen aromatischen Protonen bilden ein weiteres Multiplett bei 7,20-7,25 ppm und ein Dublett bei 7,59 ppm.

Für die Zuordnung der aromatischen Protonen wurde das elektronische System ChemDraw[®] Ultra 8.0 zur Inkrement-Berechnung herangezogen.

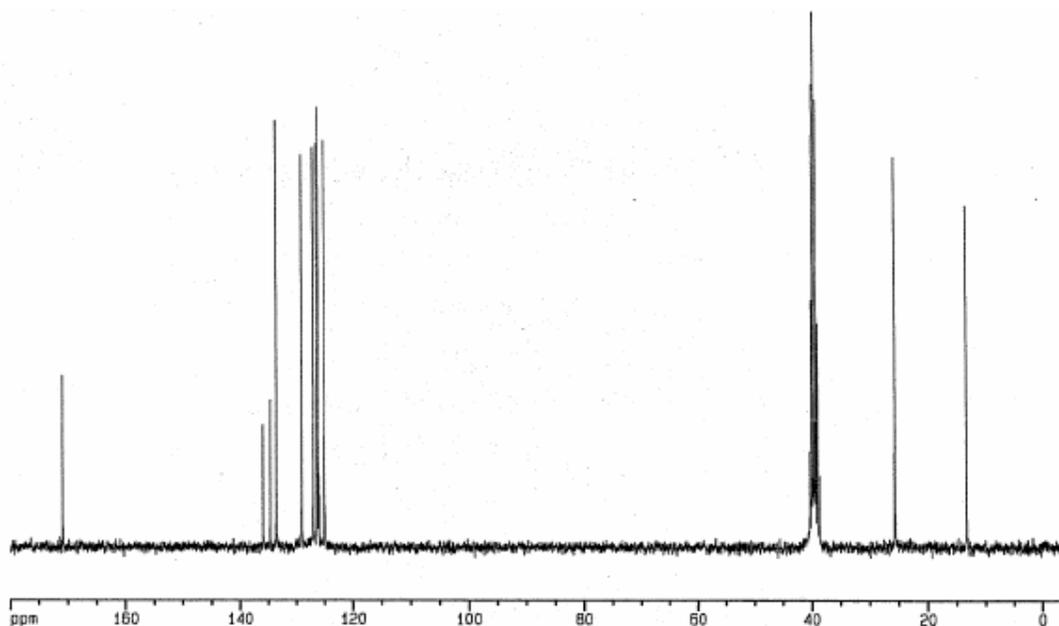
Durch Zusammenfassung dieser Informationen kann folgende Zuordnung der H-Atome getroffen werden (Tab. 2.3).

Tab. 2.3: Resonanzlagen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten von 2-Butenylbenzamid.

Chemische Verschiebung [ppm]	Signal-aufspaltung	Kopplungskonstante [Hz]	Anzahl H-Atome	Zuordnung
1,04	t	${}^3J = 7,4$ Hz	3	-CH ₃
2,13-2,24	m	-	2	-CH ₂ -
6,29	dt	${}^3J = 6,5$ Hz, ${}^3J = 15,9$ Hz	1	-CH ₂ -CH=CH-Ar
6,71	d	${}^3J = 15,9$ Hz	1	-CH ₂ -CH=CH-Ar
7,20-7,25	m	-	1	H-5
7,32-7,38	m	-	3	-NH ₂ (1 H), H-3, H-4
7,59	d	${}^3J = 7,8$ Hz	1	H-6
7,69	s	-	1	-NH ₂ (1 H)

2.6.2.2 ¹³C-NMR- und DEPT-135-Spektroskopie

Abb. 2.25 zeigt das in DMSO-*d*₆ aufgenommene ¹H-Breitband-entkoppelte ¹³C-NMR-Spektrum von 2-Butenylbenzamid **97**.

Abb. 2.25: ¹³C-NMR-Spektrum von 2-Butenylbenzamid.

Im ^{13}C -HNR-Spektrum sind wie erwartet elf Signale zu erkennen. Um die quartären und wasserstofftragenden Atome besser auseinanderhalten zu können, wurde zusätzlich ein DEPT-135-Spektrum aufgenommen (Abb. 2.26).

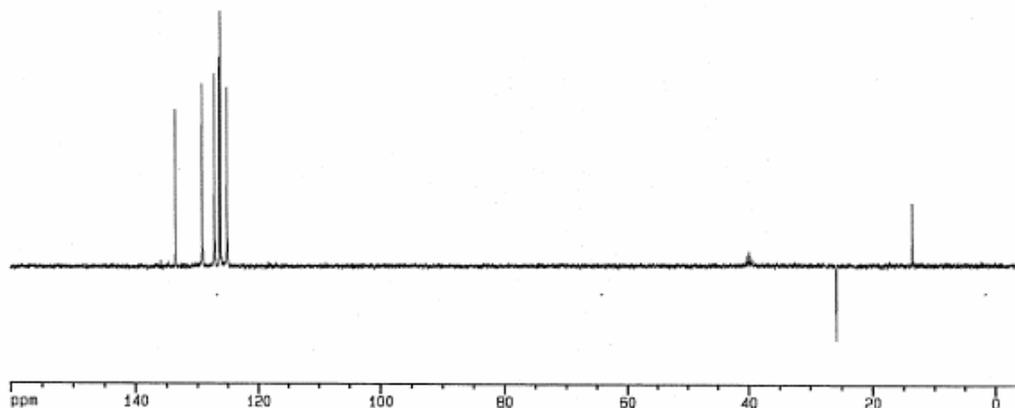


Abb. 2.26: DEPT-135-Spektrum von 2-Butenylbenzamid.

Am stärksten abgeschirmt ist die Methyl-Gruppe, dann folgt die Methylen-Gruppe. Diesen beiden Strukturelementen sind die Signale bei 13,4 und 25,6 ppm zuzuordnen. Die folgenden sechs Signale stammen alle von wasserstofftragenden C-Atomen. Dabei handelt es sich um die aromatischen C-Atome C-3, -4, -5 und -6 und die an der Doppelbindung beteiligten C-Atome. Die darauf folgenden drei Signale sind im DEPT-135-Spektrum nicht zu sehen, daraus folgt, dass sie die Signale der quartären C-Atome darstellen. Aufgrund der chemischen Verschiebung ist das am stärksten entschirmte C-Atom der Carbonyl-Gruppe zuzuordnen. Die anderen beiden Signale stammen von den aromatischen C-Atomen C-1 und -2.

Auch bei der Analyse des ^{13}C -NMR-Spektrums wird das elektronische System ChemDraw[®] Ultra 8.0 zur Inkrement-Berechnung zur Zuordnung der Signale hinzugezogen. Tab. 2.4 gibt die Zuordnung aller C-Atome an.

Tab. 2.4: Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale von 2-Butenylbenzamid.

Chemische Verschiebung [ppm]	CH_3	CH_2	CH	C_q	Zuordnung
13,4	x				$-\text{CH}_3$
25,6		x			$-\text{CH}_2-$
125,0			x		C-1'
126,1			x		C-3
126,3			x		C-6
127,1			x		C-5
129,1			x		C-2'
133,6			x		C-4
134,7				x	C-1
135,9				x	C-2
170,8				x	$>\text{C}=\text{O}$

2.7 Zusammenfassung und Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten nach der Methode von Clement und Weide zwei weitere 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine erhalten werden. Dabei wurden mehrere aliphatische Aldehyde zur Synthese eingesetzt. Während der Einsatz der Aldehyde Acetaldehyd und Butyraldehyd zu den erwarteten Produkten führte, wurde bei Verwendung von Propionaldehyd die bisher nicht beschriebene Substanz 2-Butenylbenzamid **97** als Produkt isoliert. Durch massenspektrometrische Untersuchungen des Rohproduktes konnte jedoch festgestellt werden, dass die gewünschte Substanz 6-Amino-11-ethyl-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin **36** auch in geringen Mengen entsteht. Insofern sollte durch Veränderung der Synthesebedingungen die Ausbeute an Phenanthridin verbessert werden können.

Von den drei 11-pyridyl-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen **22**, **23** und **24** konnten die 11,12-dehydrierten Analoga gewonnen werden. Dadurch, dass sie bei der Fällung als Perchlorat-Salze auch am Pyridyl-Rest protoniert werden und damit als zweiwertige Salze vorliegen, ist auch eine Verbesserung der Löslichkeit wahrscheinlich.

Die Synthese eines Prodrugs für die in mehreren Testsystemen wirkungsvolle Substanz **44** erwies sich jedoch als schwierig. Anhand des Vorbildes Metamizol sollte ein Proton der Amino-Gruppe in Position 6 durch Methansulfonsäure substituiert werden. Durch die schlechte Nucleophilie der Amino-Gruppe waren die Reaktionsvarianten jedoch stark eingeschränkt. Zum Erfolg führte schließlich die Methode nach Bockmühl und Stein [1934], wobei sich allerdings nur ein Teil des Edukts zum Produkt umsetzte. Es entstand ein Niederschlag, welcher sich als Gemisch aus Edukt und Produkt analysieren ließ. Die Aufreinigung des Prodrugs aus dem Niederschlag war aufgrund der geringen Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln schwierig. Die Schwerlöslichkeit ist vermutlich auf die Bildung von Komplexen zurückzuführen. Da nach der Aufreinigung nur eine geringe Menge des Prodrugs isoliert werden konnte und die Reinheit der Substanz nicht optimal war, konnte eine abschließende Untersuchung bezüglich der physiko-chemischen Eigenschaften der Verbindung nicht erfolgen.

Als weitere Modifikation der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine sollte die Amino-Gruppe in Position 6 mit Substituenten versehen werden, die die Wasserlöslichkeit der Ver-

bindung erhöhen. Da auch hier eine einfache nukleophile Substitution nicht möglich war, wurde zunächst das 6-Oxo- und nachfolgend das 6-Chlor-Derivat gebildet. Durch eine Umsetzung mit Ethylendiamin in einem weiteren Schritt konnte *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diamin **90** mit einem zusätzlichen Stickstoff erhalten werden. Dieses wurde mit Methansulfonsäure als zweiwertiges Salz gefällt, welches gegenüber den 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen eine stark verbesserte Löslichkeit in wässrigen Medien zeigt.

Der Versuch, die 11-substituierten Benzo[*c*]phenanthridine durch Methylierung am Stickstoff mehr an Naturstoffe wie Fagaronin anzugleichen, scheiterte. Offensichtlich müssen hier noch die Bedingungen für die Synthese optimiert werden. Möglicherweise ist aber auch der Substituent in Position 11 für eine solche Reaktion hinderlich.

Insgesamt sind sowohl die 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine als auch die dehydrierten Analoga als wenig reaktionsfreudig zu charakterisieren. Dies ist darauf zurückzuführen, dass keine reaktiven Gruppen vorhanden sind. Je nach Art des Substituenten in Position 11 stellt die Amino-Gruppe in Position 6 die einzige reaktive Stelle im Molekül dar. Da der zugehörige Stickstoff jedoch nur geringe nukleophile Eigenschaften besitzt, müssen die 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine erst zum 6-Oxo- und 6-Chlor-Derivat umgesetzt werden.

Zusätzliche Probleme entstehen dadurch, dass die Löslichkeit der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine auf wenige Lösungsmittel beschränkt ist. Weitere Veränderungen sollten also über die 6-Oxo- und 6-Chlor-Derivate erfolgen. Eine andere Möglichkeit, ein anderes Substitutionsmuster zu erhalten, besteht durch die Verwendung anderer Ausgangsstoffe zur Grundkörpersynthese.

Jedoch lassen sich die Löslichkeitsprobleme durch die Einführung weiterer Stickstoffe offensichtlich beheben. Die Einführung weiterer Stickstoff-Substituenten und die Bildung der entsprechenden Salze sind für eine Verbesserung der Löslichkeit von großer Bedeutung. Entscheidend wird hierbei sein, inwieweit solche Derivate auch noch über eine entsprechende Wirksamkeit verfügen.

3 Löslichkeit

3.1 Einleitung und Zielsetzung

Die Wasserlöslichkeit eines Wirkstoffs ist für seine Pharmakokinetik von entscheidender Bedeutung. Ebenso wie die weiteren Merkmale Lipophilie und pKa-Wert gehört die Löslichkeit zu den Parametern, die für eine physiko-chemische Charakterisierung von Wirkstoffen wichtig sind. Um bereits rechtzeitig Vorhersagen über die Bioverfügbarkeit eines Stoffs machen zu können, werden diesbezügliche Untersuchungen in einem frühen Stadium der Wirkstoffentwicklung durchgeführt. Damit soll verhindert werden, dass die Entwicklung eines Wirkstoffs in einer späten Phase aufgrund ungeeigneter biopharmazeutischer Eigenschaften abgebrochen werden muss und ein finanzieller Schaden eintritt.

Darüber hinaus sind die physiko-chemischen Eigenschaften auch für die Auswahl der Darreichungsform ausschlaggebend. Beim Einsatz von Zytostatika ist jedoch häufig eine parenterale Applikation notwendig. Eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs in wässrigen Medien ist dabei essentiell.

Um die Löslichkeit der 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine und ihrer dehydrierten Analoga zu bestimmen, wurden zunächst von Wolchendorf [2000] und Kock [2003] optische Tests zur Orientierung vorgenommen. Dabei wurden sowohl verschieden substituierte 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine in ihrer Löslichkeit verglichen, als auch die Unterschiede im Löslichkeitsverhalten verschiedener Salze gegenübergestellt. Als Medien wurden 0,9 %ige NaCl-Lösung und 10 %ige ethanolisch-wässrige Lösung verwendet. Die Löslichkeit wurde bestimmt, indem zu einer definierten Menge an Substanz so lange ein bestimmtes Volumen an wässrigem Medium zugegeben wurde, bis keine ungelöste Substanz mehr zu erkennen war. Aus diesen Untersuchungen resultierte, dass die Methansulfonat-Salze den übrigen Salzen in ihrer Löslichkeit überlegen sind und sich 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine mit einer Hydroxy-Gruppe am Phenyl-Rest in Position 11 besser als rein methoxy-substituierte Verbindungen lösen. Insgesamt lag die Löslichkeit bei $\leq 1,6 \times 10^{-5}$ mol/l.

Zebothsen [2005] bestimmte die Löslichkeit zum einen unter Zugabe von Cosolventien und zum anderen per HPLC-Analytik im wässrigen Medium. Die erforderliche

Menge an Cosolvenz ist je nach pH-Wert und Art des organischen Lösungsmittels (Acetonitril, DMSO, Methanol) unterschiedlich, bei einem pH-Wert von 5,0 sind 2 % DMSO für eine Lösung von 2×10^{-7} mol/l 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid **7 × HCl** ausreichend. Bei einer Steigerung des pH-Werts sowie für höher konzentrierte Lösungen sind jedoch wesentlich größere Mengen an Cosolventien notwendig. Zur Bestimmung der Löslichkeit per HPLC-Analytik wurden gesättigte Lösungen der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine entweder zentrifugiert oder durch einen Spritzenfilter filtriert. Aus diesen beiden Methoden resultierten recht unterschiedliche Ergebnisse. Während die per Zentrifugation bestimmte Löslichkeit bei $1,2 - 30,4 \times 10^{-6}$ mol/l in 100 mM Phosphatpuffer bei pH 7,0 lag, konnten für die Bestimmung per Filtration im gleichen Medium Werte im Bereich $0,8 - 9,3 \times 10^{-8}$ mol/l gemessen werden. Bei beiden Bestimmungen schwankten die Werte jedoch stark.

Um festzustellen, ob sich die Löslichkeit der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine durch die Einführung eines weiteren Stickstoffs in das Molekül verbessern lässt, wurde die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Substanz *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammoniumdimethansulfonat **90 × 2 H₃C-SO₃H** ebenfalls einer HPLC-Analytik zur Bestimmung des Verhaltens in wässrigen Medien unterzogen. Die Materialien, Bedingungen und Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Material und Geräte

Folgende Chemikalien wurden verwendet: Acetonitril und Methanol in HPLC-Qualität (Fa. Mallinckrodt Baker B. V., Deventer, Niederlande), Dikaliumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Trifluoressigsäure (Fa. Fluka/Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz), Kaliumhydroxid, Phosphorsäure (Fa. Merck, Darmstadt).

Zur Herstellung der definiert konzentrierten Lösungen und der gesättigten Lösung wurden folgende Geräte eingesetzt: Präzisions-pH-Meter *inoLab pH Level 1* der Wissenschaftlich-Technischen Werkstätten (Weilheim, Deutschland) mit der Elektrode LiQ Plast (Fa. Hamilton, Bonaduz, Schweiz), Vibrationsmischer IKA-Vibrax VXR (Fa.

Jahnke & Kunkel, Staufen), Ultraschallbad Sonorex Super (Fa. Bandelin, Berlin), Mikrozentrifuge (Fa. Hettich, Tuttlingen).

3.2.2 Bestimmung der Löslichkeit in wässrigen Medien durch HPLC

Die Analytik erfolgte unter Verwendung eines Merck Hitachi Systems mit folgenden Bedingungen:

HPLC-Pumpe: Merck Hitachi L-6200A Intelligent Pump (Merck Hitachi, Tokio, Japan)

Detektor: Merck Hitachi L-4000 UV-Detektor (Merck Hitachi, Tokio, Japan)

Autosampler: Merck Hitachi AS-2000 Autosampler (Merck Hitachi, Tokio, Japan)

Integrator: Merck Hitachi D-2500 Chromato-Integartor (Merck Hitachi, Tokio, Japan)

Thermostat: Merck T-6300 Column Thermostat (Merck, Darmstadt, Deutschland)

Stationäre Phase: Zorbax Exlipse XDB-C8 150 mm × 4,6 mm mit Vorsäule Phenomenex 4 mm × 3 mm RP18

Mobile Phase: 0,1 % Trifluoressigsäure in Aqua bidest./Acetonitril (60/40)

Flussrate: 1 ml/min., temperiert auf 25 °C

Detektion: $\lambda = 254 \text{ nm}$

Injektionsvolumen: 5 μl

Der wässrige Anteil der mobilen Phase wurde durch Vakuumfiltration (0,45 µm Sartorius-Membranfilter) von Partikeln befreit und nach Zugabe von Acetonitril 15 min. im Ultraschallbad entgast.

Zur Kalibrierung der HPLC-Analytik wurden die Substanzen in Acetonitril/Methanol (1/1) gelöst und dem Fließmittel in definierten Konzentrationen (0,01 mg/ml; 0,1 mg/ml; 0,25 mg/ml; 0,5 mg/ml; 1,25 mg/ml; 2,5 mg/ml; 5 mg/ml) zugesetzt.

Die Substanz **90 × 2 H₃C-SO₃H** wurde zum einen in 100 mM Phosphatpuffer pH 7,4 und zum anderen in Wasser suspendiert, die Suspensionen wurden für 5 min. im Ultraschallbad behandelt und anschließend 15 min. auf einem Vibrationsmischer geschüttelt. Nach einer zehnmütigen Zentrifugation bei 10.000 rpm erfolgte eine 1:10-Verdünnung der Überstände. Die verdünnten Proben wurden für die HPLC-Analytik verwendet.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Substanz *N*-[11-(3,4,5-Tri-methoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammoniumdimethansulfonat **90 × 2 H₃C-SO₃H** sollte auf ihr Löslichkeitsverhalten in wässrigen Medien untersucht werden. Dabei wurde sowohl die Löslichkeit in Aqua bidest. als auch in 100 mM Phosphatpuffer pH 7,4 getestet.

Die Kalibrierung erfolgte unter den in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Bedingungen durch Integration der Flächeneinheiten der resultierenden Signale. Die Funktionen der Kalibrierung ($R^2 > 0,99$; $N = 21$) war im Bereich von 0,01 bis 5 mg/ml linear.

In beiden Medien ist eine deutliche Löslichkeitsverbesserung gegenüber den bisher getesteten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen zu erkennen. Die Löslichkeit in Aqua bidest. liegt bei 50,03 mg/ml, was einem Wert von $7,8 \times 10^{-2}$ mol/l entspricht. Im Vergleich zur Substanz 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridinium-perchlorat **44 × HClO₄**, welche den gleichen Substituenten in Position 11 besitzt, ist ebenfalls eine starke Löslichkeitsverbesserung festzustellen. Die Löslichkeit von

Verbindung **44 × HClO₄** wird mit $19,0 \pm 23,2 \mu\text{mol/l}$ [Zebothsen, 2005] angegeben und ist damit um den Faktor 0,00025 geringer.

Das Löslichkeitsverhalten der Substanz in Aqua bidest. und 100 mM Phosphatpuffer pH 7,4 ist unterschiedlich. Wie aus Tab. 3.1 ersichtlich wird, liegt die Löslichkeit in Wasser um das 60fache höher.

Tab. 3.1: Löslichkeit in wässrigen Medien.

Medium	Löslichkeit [mg/ml]	Löslichkeit [mol/l]
Aqua bidest.	$50,03 \pm 9,62$	$7,8 \times 10^{-2} \pm 1,5 \times 10^{-2}$
100 mM Phosphatpuffer pH 7,4	$0,85 \pm 0,05$	$1,3 \times 10^{-3} \pm 8,0 \times 10^{-5}$

Eine mögliche Erklärung für die höhere Löslichkeit in Aqua bidest. ist, dass das Dimethansulfonat-Salz bei der Zugabe von Puffer als nur schwerer lösliches Phosphat-salz gefällt wird.

Insgesamt gesehen ist die Löslichkeit der modifizierten Verbindung sowohl in Puffer als auch in Aqua bidest. deutlich höher als die der bisher getesteten 6-Aminobenzo[c]phenanthridine. Während bislang maximal eine Löslichkeit von $1,6 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$ (optisch) bzw. $3,0 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$ (HPLC) gemessen wurde, konnte eine Verbesserung der Löslichkeit in den millimolaren Bereich beobachtet werden. Dies ist auf die Einführung eines aliphatischen Amins zurückzuführen, welches die Basizität der Substanz deutlich erhöht. Dieser aliphatische Stickstoff liegt dabei unter physiologischen Bedingungen protoniert vor, aber auch die amidin-ähnliche Struktur könnte am doppelt gebundenen Stickstoff protoniert sein, welches durch die Gewinnung des Dimethansulfonats untermauert wird. Auch die Amidin-Struktur dürfte durch die aliphatische Substitution an Basizität gewonnen haben.

3.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Lösungseigenschaften der Verbindung *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammoniumdimethansulfonat **90 × 2 H₃C-SO₃H** in wässrigen Medien wurde per HPLC-Analytik getestet. Dabei wurde eine um mehrere

Zehnerpotenzen verbesserte Löslichkeit gegenüber den bisher untersuchten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen-Salzen festgestellt.

Es ist offenbar möglich, durch Variation der Substituenten eine Verbesserung der Löslichkeit herbeizuführen. Man kann davon ausgehen, dass ähnliche Eigenschaften bei in Position 11 anders substituierten Derivaten erzielt werden können. Da die eingeführte Gruppierung metabolisch weitgehend stabil sein dürfte und somit kein Prodrug-Prinzip vorliegt, kommt der pharmakologischen Testung solcher Verbindungen eine entscheidende Bedeutung zu. Sollte die Substitution am exozyklischen Stickstoff keine Beeinträchtigung der Wirkung nach sich ziehen oder sogar zur Wirkungssteigerung führen, wären solche Derivate für weitere pharmakokinetische Untersuchungen sehr interessant. Vergleichende Studien mit in Position 11 eingeführten Pyridinen wie Verbindung **56 × 2 HClO₄**, die ebenfalls zur besseren Löslichkeit führen, sollten ebenfalls durchgeführt werden.

4 ***In vitro*-Testung ausgesuchter Benzo[c]phenanthridin-Derivate**

Eine Auswahl der von Weide [1995], Wolschendorf [2000] und Kock [2003] beschriebenen Benzo[c]phenanthridin-Derivate wurde in *in vitro*-Studien beim *National Cancer Institute* (NCI) auf ihr zytotoxisches Potential untersucht.

Um Anhaltspunkte bezüglich des Wirkungsmechanismus der Benzo[c]phenanthridin-Derivate zu erhalten, werden zurzeit einige Verbindungen im Institut für Angewandte Biowissenschaften der Universität Karlsruhe und in der molekularen Onkologie der CAU Kiel überprüft. Weitere Untersuchungen zur Klärung des Wirkprinzips sind geplant.

4.1 **Testung des *National Cancer Institutes***

Das *National Cancer Institute* mit Sitz in Bethesda, Maryland, ist Teil der *National Institutes of Health* (NIH), welche wiederum dem *Department of Health and Human Services* der USA angehören.

Das NCI ist die zentrale Krebsforschungseinrichtung in den USA und verfügt über eine sehr große Datenbank. Mit dem Ziel, die Entwicklung neuer Therapeutika gegen Krebs und AIDS voranzubringen, bietet das NCI Hochschulen und anderen Einrichtungen an, Substanzen auf ihre Wirkung gegen diese Erkrankungen zu testen. Die Testung auf zytostatische Wirkung wird im „*In vitro Cell Line Screening*“ an 60 Tumorzelllinien aus neun verschiedenen Krebsarten (Leukämie, Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom, ZNS-Krebs, Melanom, Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom und Mammakarzinom) vorgenommen. Das Verfahren wird nachfolgend erläutert.

4.1.1 **Beschreibung des Testsystems**

Die Kultivierung der Tumorzellen erfolgt in einem RPMI 1640-Medium, welches zusätzlich 5 % fötales Kälberserum und 2 mM L-Glutamin enthält. Die Zellen werden in Mikrotiterplatten ausgesät und bei 37 °C, 5 % CO₂-Gehalt und 100 % Luftfeuchtigkeit für 24 h vorinkubiert.

Die zu testenden Substanzen werden in DMSO gelöst, so dass eine Konzentration von 40 mM resultiert. Zur Herstellung der Stammlösungen werden die gelösten Sub-

stanzen zunächst im Verhältnis 1:200 mit dem Medium, dem zuvor 50 µg/ml Gentamicin zugesetzt wurde, versetzt und anschließend noch einmal im Verhältnis 1:2 mit dem Medium verdünnt. Hieraus ergibt sich eine Endkonzentration von 100 µM für die Stammlösungen.

Aus diesen Stammlösungen werden vier weitere Verdünnungen in den Konzentrationen von 10 nM bis 10 µM hergestellt, wobei jeweils um eine Zehnerpotenz verdünnt wird. In diesen insgesamt fünf verschiedenen Konzentrationen werden die Verbindungen dem Testsystem zugesetzt.

Die Zellen werden unter den oben angegebenen Bedingungen für 48 h inkubiert und anschließend wird die Anzahl der vitalen Tumorzellen mit Hilfe des Sulforhodamin B-Assays bestimmt. Hierzu werden die Zellen mit 50 µl kalter Trichloressigsäure fixiert und mit 100 µl 0,4 %iger Sulforhodamin B-Lösung in 1 %iger Essigsäure 10 min. angefärbt, wobei sich der Farbstoff nur an die vitalen Tumorzellen anlagert. Durch Waschen mit 1 %iger Essigsäure wird der ungebundene Anteil entfernt. Nach Trocknung an der Luft erfolgt eine Extraktion des gebundenen Sulforhodamin B mit Tris-Base und die gefärbte Lösung wird bei 515 nm vermessen. Da die Absorption dem Gesamtproteingehalt und damit der Anzahl an vitalen Tumorzellen direkt proportional ist, kann über den Vergleich mit analogen Messungen an unbehandelten Referenzkulturen die Reduktion des Tumorzellwachstums quantitativ bestimmt werden.

4.1.2 Getestete Verbindungen

Neben dem von Weide [1995] hergestellten Derivat BP-D3 sind die von Wolschendorf [2000] synthetisierten Verbindungen BP-6, BP-D6, BP-7, BP-D7, BP-8, BP-D8, BP-9 und BP-D9 sowie die von Kock [2003] hergestellten Derivate BP-10, BP-D10, BP-11, BP-12, BP-13, BP-14, BP-D14, BP-15, BP-E1 und BP-DE1 bereits in den Jahren 1996 bis 2001 vom NCI im „*In vitro Cell Line Screening*“ getestet worden.

Weitere Verbindungen, die von Weide [1995], Wolschendorf [2000] und Kock [2003] synthetisiert worden sind, wurden zwischen 2004 und 2006 dem NCI zur Testung vorgeschlagen. 26 Derivate wurden vom NCI akzeptiert und im gleichen Testsystem untersucht. Die Strukturformeln sind im Strukturformelverzeichnis aufgeführt. In Tab. 4.1 sind alle bisher im „*In vitro Cell Line Screening*“ eingesetzten Substanzen aufgelistet. Die Daten zur Beurteilung der zytotoxischen Wirkung befinden sich im Anhang in Kap. 7.

Tab. 4.1: Im „In vitro Cell Line Screening“ getestete Verbindungen.

Code	NCI-Nr.	Name
BP-D2	D-733658	6-Amino-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (39 × HClO₄)
BP-O2	D-741064	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (74)
BP-D3	D-683383	6-Amino-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (40 × HClO₄)
BP-O3	D-741069	5,6,11,12-Tetrahydro-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (75)
BP-6	D-705877	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridinium- chlorid (6 × HCl)
BP-D6	D-705878	6-Amino-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (43 × HClO₄)
BP-7	D-705879	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridi- niumchlorid (7 × HCl)
BP-D7	D-705880	6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (44 × HClO₄)
BP-8	D-705881	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridi- niumchlorid (8 × HCl)
BP-D8	D-705882	6-Amino-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (45 × HClO₄)
BP-9	D-705883	6-Amino-11-(2-furyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (9 × HCl)
BP-D9	D-705884	6-Amino-11-(2-furyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (46 × HClO₄)
BP-10	D-721334	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)- benzo[c]phenanthridiniumchlorid (67 × HCl)
BP-D10	D-721335	6-Amino-2,9-dimethoxy-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenan- thridiniumperchlorat (72 × HClO₄)
BP-11	D-721336	6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]- phenanthridiniumchlorid (10 × HCl)
BP-12	D-721337	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridinium- chlorid (11 × HCl)
BP-D12	D-733659	6-Amino-11-(2,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (47 × HClO₄)
BP-13	D-721338	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxybenzo[c]phenanthridiniumchlorid (68 × HCl)
BP-14	D-721339	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4-methylenedioxyphenyl)benzo[c]phenanthridi- niumchlorid (12 × HCl)

In vitro-Testung ausgesuchter Benzo[c]phenanthridin-Derivate

BP-D14	D-721340	6-Amino-11-(3,4-methylenedioxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (48 × HClO₄)
BP-15	D-721341	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (13 × HCl)
BP-16	D-733660	6-Amino-11-(4-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (14 × HCl)
BP-17	D-733661	6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (69 × HCl)
BP-18	D-741068	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (15 × HCl)
BP-D18	D-741752	6-Amino-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (50 × HClO₄)
BP-19	D-733662	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (16 × HCl)
BP-D19	D-741073	6-Amino-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (51 × HClO₄)
BP-20	D-733663	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-hydroxy-2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (17 × HCl)
BP-21	D-733664	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,4,6-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (18 × HCl)
BP-22	D-733665	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (19 × HCl)
BP-D22	D-733666	6-Amino-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (53 × HClO₄)
BP-23	D-733667	6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (20 × HCl)
BP-D23	D-733668	6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (54 × HClO₄)
BP-24	D-741071	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,3-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (21 × HCl)
BP-26	D-741074	6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (23 × HCl)
BP-28	D-741066	6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-thienyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (25 × HCl)
BP-33	D-741754	6-Amino-11-(4-chlorphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (30 × HCl)
BP-34	D-741755	6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (31 × HCl)
BP-D34	D-741756	6-Amino-11-(3-bromphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (65 × HClO₄)

BP-D35	D-741757	6-Amino-11-(2,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (66 × HClO₄)
BP-36	D-741758	6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (33 × HCl)
BP-37	D-741077	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (70 × HCl)
BP-38	D-741072	6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(3,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (71 × HCl)
BP-E1	D-721342	11,12-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (81)
BP-DE1	D-721343	11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (83)

4.1.3 Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Entsprechend der Anzahl an Tumorzelllinien werden für jede getestete Verbindung Dosis-Wirkungs-Kurven mit jeweils fünf verschiedenen Testkonzentrationen (10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM, 100 µM) erhalten. Aus diesen Daten lassen sich Aussagen sowohl über zytotoxische Eigenschaften als auch bezüglich der Selektivität einer Testverbindung für eine bestimmte Krebsart ableiten.

Die Analyse erfolgt mit Hilfe folgender Parameter (Abb. 4.1) [Boyd und Paull, 1995]:

GI₅₀: Konzentration der Testsubstanz, die das Zellwachstum um 50 % hemmt

TGI: Konzentration der Testsubstanz, die das Zellwachstum komplett hemmt
(zytostatischer Effekt)

LC₅₀: Konzentration der Testsubstanz, die die Zahl der Tumorzellen auf 50 % reduziert (zytotoxischer Effekt)

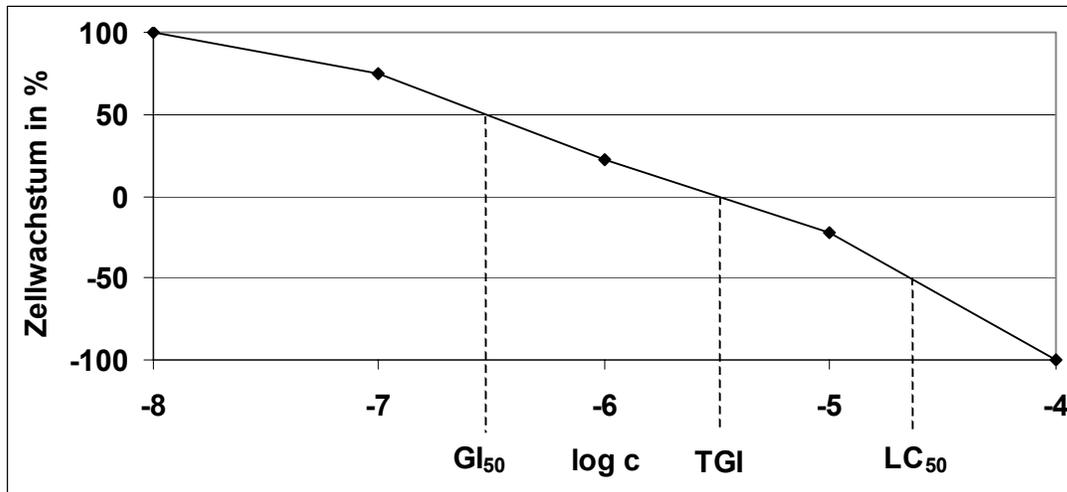


Abb. 4.1: Parameter zur Charakterisierung von Dosis-Wirkungs-Kurven.

Zur Auswertung wird weiterhin der sog. „meangraph midpoint“ (MG_MID) herangezogen, welcher den Mittelwert der dekadisch logarithmierten GI₅₀-Werte aller 60 Zelllinien angibt. Die Werte für MG_MID erlauben eine Beurteilung der zytostatischen Aktivität der Verbindungen und dienen außerdem dem Vergleich der Testsubstanzen untereinander.

$$\text{MG_MID}(\text{GI}_{50}) = \frac{\sum \log \text{GI}_{50}}{60}$$

Durch Entlogarithmieren lässt sich der Mittelwert der GI₅₀-Werte für alle Zelllinien berechnen. Tab. 4.2 gibt eine Übersicht, welche Derivate bereits in ihrer zytotoxischen Aktivität beschrieben worden waren, und welche im Rahmen dieser Arbeit getestet wurden.

Tab. 4.2: Übersicht über bereits getestete und bislang nicht getestete Verbindungen.

Synthese von	bereits getestete Verbindungen	bislang nicht getestete Verbindungen
Weide [1995]	BP-D3	BP-D2
Wolschendorf [2000]	BP-6, BP-D6, BP-7, BP-D7, BP-8, BP-D8, BP-9, BP-D9	BP-O2, BP-O3, BP-18, BP-D18, BP-24, BP-26, BP-28, BP-33, BP-34, BP-D34
Kock [2003]	BP-10, BP-D10, BP-11, BP-12, BP-13, BP-14, BP-D14, BP-15, BP-E1, BP-DE1	BP-D12, BP-16, BP-17, BP-19, BP-D19, BP-20, BP-21, BP-22, BP-D22, BP-23, BP-D23, BP-D35, BP-36, BP-37, BP-38

Darüber hinaus wurden dem NCI noch weitere Benzo[c]phenanthridine zur Testung vorgeschlagen, die jedoch abgelehnt wurden oder nach einem Vortest nicht zum „*In vitro Cell Line Screening*“ zugelassen wurden. Diese sind in Tab. 4.3 aufgeführt.

Tab. 4.3 Übersicht über nicht getestete Verbindungen.

Synthese von	vom NCI abgelehnt	nach Vortest nicht zugelassen
Weide [1995]	BP-1, BP-2, BP-3, BP-5	
Wolschendorf [2000]	BP-O1, BP-D28, BP-29, BP-D29, BP-30, BP-32	BP-D24, BP-25, BP-27, BP-D30, BP-D32, BP-D33, BP-35
Kock [2003]	BP-O5, BP-DO5, BP-D16, BP-O23	BP-O16

In Tab. 4.4 sind die MG_{MID} (GI₅₀)- und GI₅₀-Mittelwerte aller getesteten Derivate und des Naturstoffs Fagaronin aufgeführt.

In vitro-Testung ausgesuchter Benzo[c]phenanthridin-Derivate

Tab. 4.4: MG_MID (GI_{50}) und GI_{50} -Mittelwerte von Fagaronin und allen getesteten Verbindungen.

Code	MG_MID (GI_{50})	$\Sigma GI_{50}/60$ [μ M]	Code	MG_MID (GI_{50})	$\Sigma GI_{50}/60$ [μ M]
BP-D2	-5,23	5,89	BP-18	-5,74	1,82
BP-O2	-5,22	6,03	BP-D18	-5,26	5,50
BP-D3	-6,17	0,68	BP-19	-5,28	5,25
BP-O3	-5,45	3,55	BP-D19	-5,20	6,31
BP-6	-5,41	3,89	BP-20	-4,95	11,22
BP-D6	-6,74	0,18	BP-21	5,24	5,75
BP-7	-5,50	3,16	BP-22	-6,12	0,76
BP-D7	-6,56	0,28	BP-D22	-5,72	1,91
BP-8	-4,67	21,38	BP-23	-4,91	12,30
BP-D8	-6,28	0,52	BP-D23	-4,91	12,30
BP-9	-5,23	5,89	BP-24	-5,13	7,41
BP-D9	-4,98	10,47	BP-26	-5,36	4,37
BP-10	-5,47	3,39	BP-28	-5,22	6,03
BP-D10	-4,67	21,38	BP-33	-5,13	7,41
BP-11	-6,01	0,98	BP-34	-6,32	0,48
BP-12	-4,76	17,38	BP-D34	-5,08	8,32
BP-D12	-5,06	8,71	BP-D35	-5,11	7,76
BP-13	-5,58	2,63	BP-36	-5,34	4,57
BP-14	-5,50	3,16	BP-37	-5,70	2,00
BP-D14	-5,45	3,55	BP-38	-4,95	11,22
BP-15	-4,92	12,02	BP-E1	-5,24	5,75
BP-16	-4,70	19,95	BP-DE1	-5,04	9,12
BP-17	-4,83	14,79	Fagaronin	-5,00	9,48

Die Benzo[c]phenanthridine BP-D3, BP-D6, BP-D7, BP-D8 und BP-11 weisen von den bisher im „*In vitro Cell Line Screening*“ des NCI getesteten Derivaten die höchste Aktivität auf (Tab. 4.4, Abb. 4.2 und 4.3).

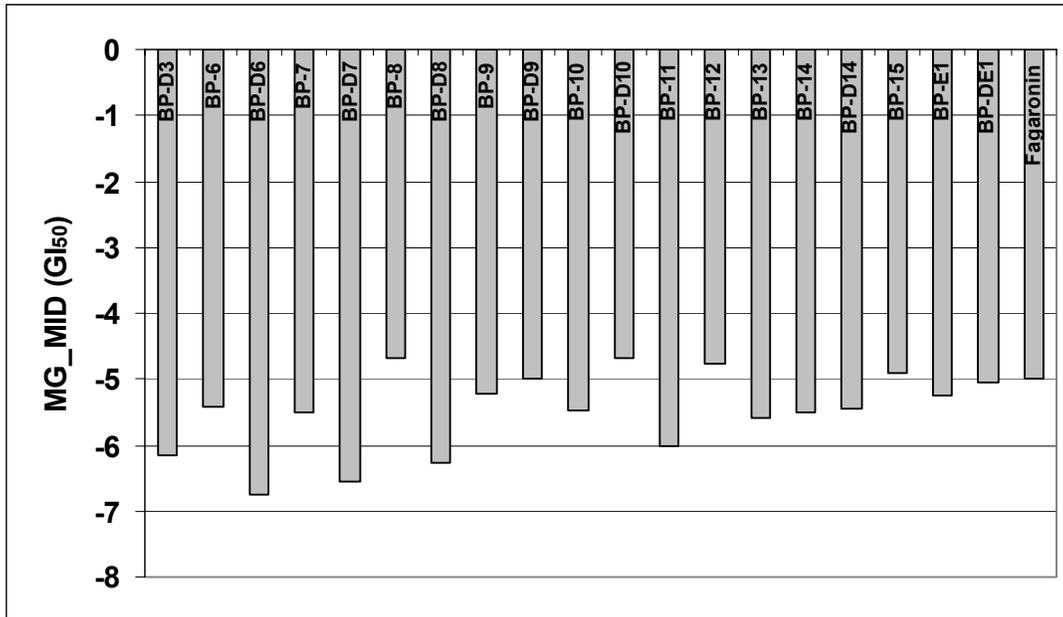


Abb. 4.2: MG_MID (GI₅₀)-Werte der bisher getesteten Verbindungen.

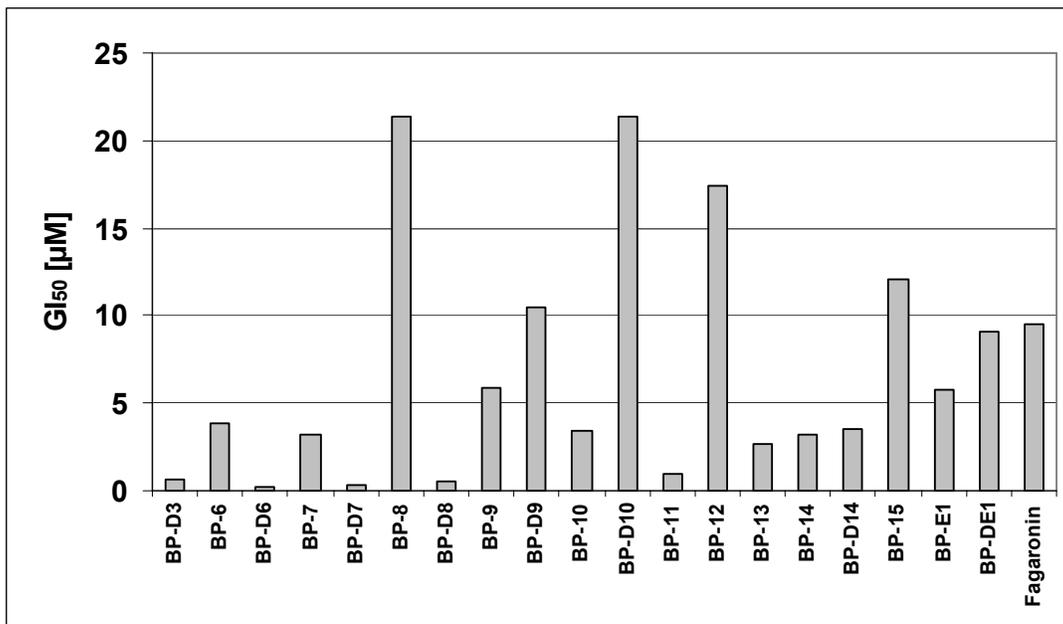


Abb. 4.3: GI₅₀-Mittelwerte der bisher getesteten Verbindungen.

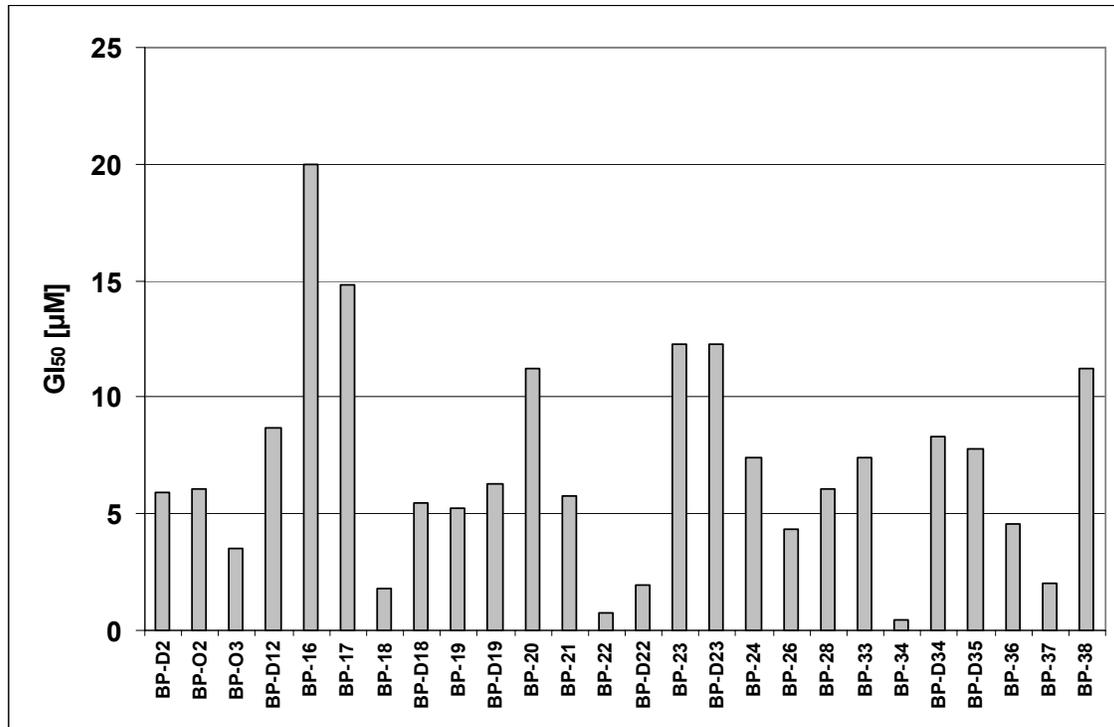


Abb. 4.5: GI₅₀-Mittelwerte der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Verbindungen.

Aus den Daten geht hervor, dass mit BP-22 und BP-34 zwei weitere Substanzen einen GI₅₀-Mittelwert von weniger als 1 µM aufweisen. Bei beiden Verbindungen handelt es sich um Dihydro-Derivate, wobei BP-34 einen 3-Bromphenyl-Substituenten in 11-Position besitzt, während BP-22 einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest an der gleichen Stelle trägt.

Die gute Wirksamkeit der Verbindung BP-22 deckt sich insofern mit den bisherigen Erkenntnissen, als dass das Vorhandensein von Methoxyphenyl-Substituenten sich positiv auf die Aktivität auszuwirken scheint, wie an den guten Ergebnissen der Verbindungen BP-D3, BP-D6, BP-D7 und BP-D8 zu sehen ist. Mit Ausnahme von BP-8 und BP-12 liegen die Mittelwerte der GI₅₀-Werte der Verbindungen, die in Position 11 einen einfach oder mehrfach methoxylierten Rest tragen, am Ringgerüst jedoch keine weiteren Methoxy-Gruppen besitzen, unter 10 µM (Tab. 4.5). Damit stellen diese Substituenten die wirkungsvollste Gruppe dieser Testreihen dar.

Tab. 4.5: Übersicht über 6-Aminobenzo[c]phenanthridine mit Methoxyphenyl-Substituenten in Position 11.

Code	Substituent in Position 11	Σ GI_{50/60} [μM]
BP-D3	2,4-Dimethoxyphenyl-	0,68
BP-6	3,4-Dimethoxyphenyl-	3,89
BP-D6	3,4-Dimethoxyphenyl-	0,18
BP-7	3,4,5-Trimethoxyphenyl-	3,16
BP-D7	3,4,5-Trimethoxyphenyl-	0,28
BP-8	2,3,4-Trimethoxyphenyl-	21,38
BP-D8	2,3,4-Trimethoxyphenyl-	0,52
BP-12	2,5-Dimethoxyphenyl-	17,38
BP-D12	2,5-Dimethoxyphenyl-	8,71
BP-18	3-Methoxyphenyl-	1,82
BP-D18	3-Methoxyphenyl-	5,50
BP-19	2-Methoxyphenyl-	5,25
BP-D19	2-Methoxyphenyl-	6,31
BP-22	3,5-Dimethoxyphenyl-	0,76
BP-D22	3,5-Dimethoxyphenyl-	1,91
BP-24	2,3-Dimethoxyphenyl-	7,41

Innerhalb dieser Gruppe lässt sich außerdem eine bessere Wirksamkeit der dehydrierten Derivate nachweisen. Wie in Abb. 4.6 ersichtlich, ist lediglich BP-18 in seiner Wirkung der dehydrierten Form BP-D18 überlegen, für BP-19 und BP-22 sind die Ergebnisse für die Dehydro- und Dihydro-Derivate nicht signifikant unterschiedlich. Außerdem scheint sich die Fähigkeit zur Hemmung des Tumorwachstums mit zunehmender Anzahl an Methoxy-Substituenten am Phenyl-Rest zu steigern. Die Trimethoxy- und Dimethoxy-Derivate zeigen größtenteils eine bessere Wirkung als jene mit monomethoxyliertem Phenyl-Rest. Eine Ausnahme bildet die Substanz BP-18,

welche mit einem mittleren GI_{50} -Wert von $1,82 \mu\text{M}$ eine höhere Aktivität als die dimethoxy-substituierten Verbindungen BP-12 und BP-24 und die 11,12-Dihydro-Derivate BP-6, BP-7 und BP-8 besitzt.

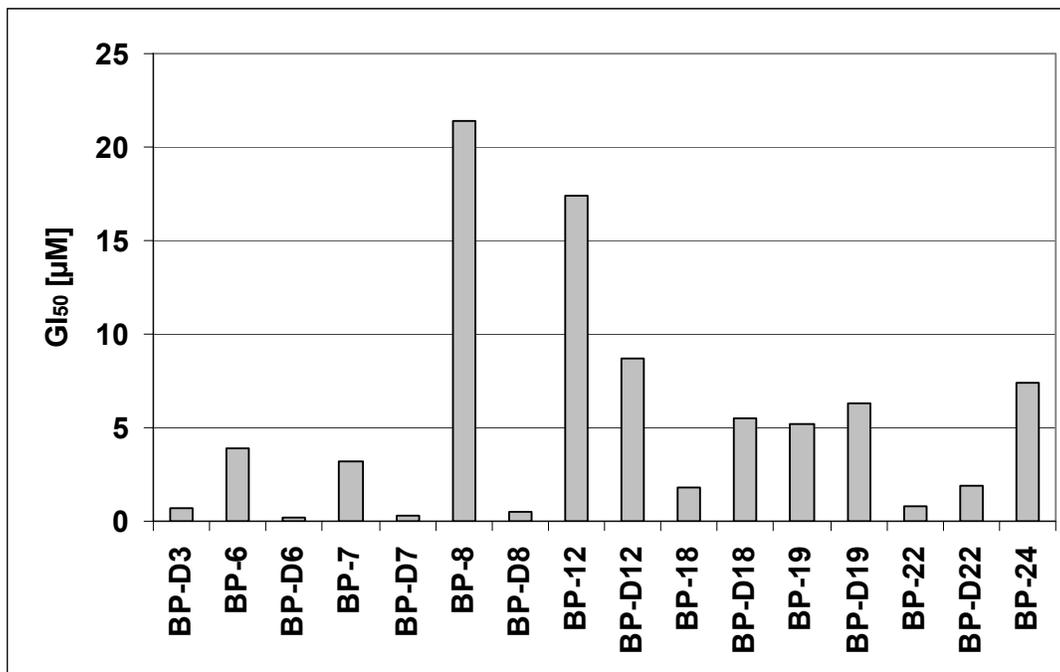


Abb. 4.6: Vergleich der GI_{50} -Mittelwerte von Verbindungen mit Methoxyphenyl-Substituenten in Position 11.

Durch die Einführung weiterer Methoxy-Gruppen in das Ringgerüst lässt sich die Wirksamkeit jedoch nicht steigern, sie nimmt sogar ab. Die Strukturformeln dieser Verbindungen sind in Abb. 4.7 angegeben. Die GI_{50} -Mittelwerte von BP-17, BP-37 und BP-38 liegen über $10 \mu\text{M}$, nur BP-10 schneidet mit einem Wert von $3,39 \mu\text{M}$ besser ab. Bei BP-10, BP-37 und BP-38 handelt es sich um Derivate, die in Position 2 und 9 zwei weitere Methoxy-Gruppen am Ringgerüst tragen. Die Wirksamkeit von BP-10 und BP-38 ist im Vergleich zu ihren nicht-ringsubstituierten Derivaten BP-7 ($3,16 \mu\text{M}$) bzw. BP-6 ($3,89 \mu\text{M}$) nicht verbessert worden. Zu BP-37 liegen keine Vergleichsdaten vor. Die Verbindung BP-17, welche vier Methoxy-Gruppen an den Positionen 2, 3, 8 und 9 besitzt, schneidet mit einem Wert von $14,79 \mu\text{M}$ für die Halbierung der Zellwachstumsrate eher weniger erfolgreich im Vergleich zu Fagaronin und den anderen getesteten Benzo[c]phenanthridinen ab. Damit bleibt das Ergebnis für BP-17 hinter den Erwartungen zurück, da diese Substanz aufgrund seiner zahl-

reichen Ringsubstituenten eine synthetische Annäherung an die Naturstoffe darstellt, in seiner Wirkung dem Fagaronin aber unterlegen ist.

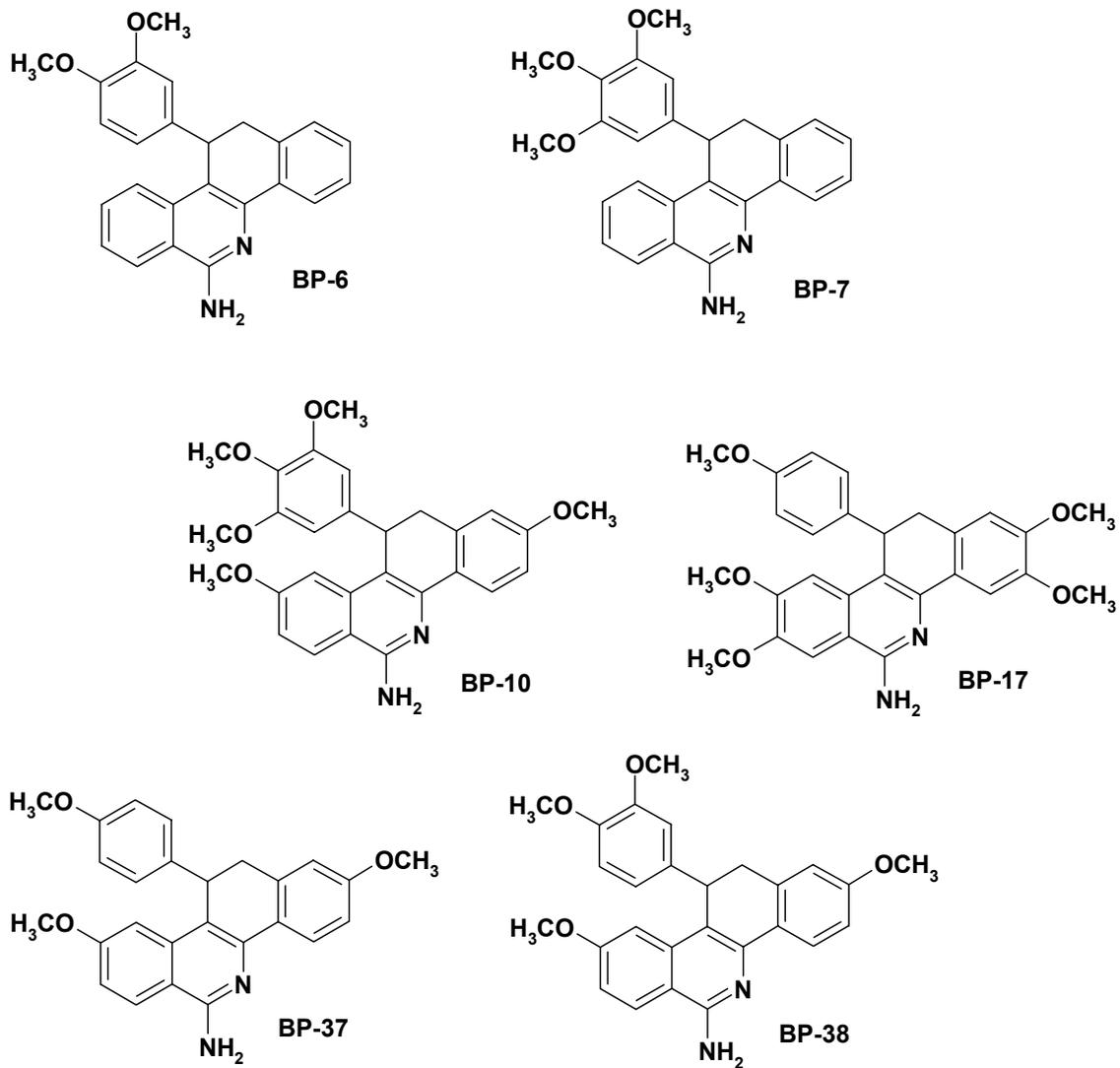


Abb. 4.7: Strukturformeln der Derivate BP-6, BP-7, BP-10, BP-17, BP-37 und BP-38.

Der Ersatz von Methoxy-Gruppen durch Hydroxy-Gruppen führte zu einer geringeren Lipophilie [Zebothsen, 2005]. Bezüglich der Wirksamkeit der Verbindungen mit Hydroxy-Gruppen kann kein eindeutiger Rückschluss auf eine Verbesserung gezogen werden. Während die Derivate BP-11 und BP-20 gegenüber ihren methoxy-substituierten Analoga BP-7 bzw. BP-8 eine erhöhte Wirksamkeit im Assay aufweisen, ist die rein methoxy-substituierte Verbindung BP-6 den sowohl hydroxy- als

auch methoxy-substituierten Derivaten BP-15 und BP-36 in ihrer Wirkung überlegen (Abb. 4.8).

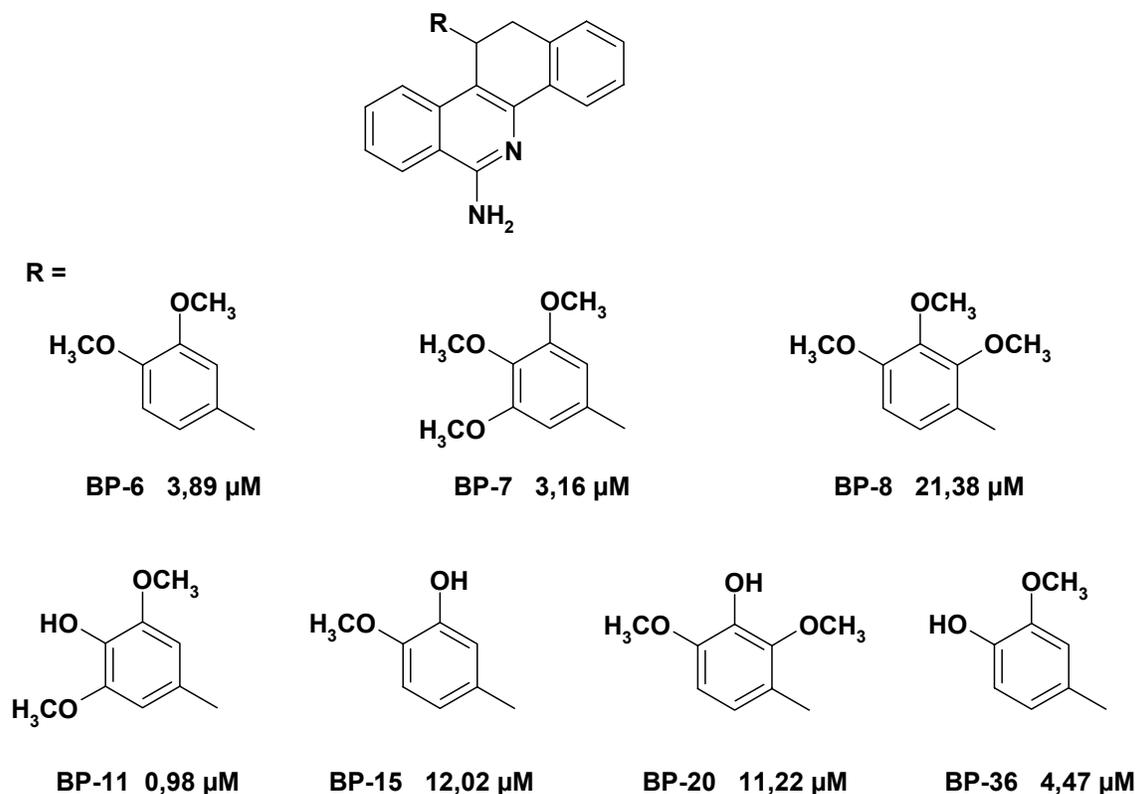


Abb. 4.8: Strukturformeln und GI_{50} -Mittelwerte der Verbindungen BP-6, BP-7, BP-8, BP-11, BP-15, BP-20 und BP-36.

Bei der Testung der Derivate mit einem Ethoxyphenyl-Substituenten in Position 11 zeigt sich, dass diese deutlich schlechter wirksam als die entsprechenden Substanzen mit Methoxyphenyl-Substituenten sind. Sowohl das 4-Ethoxyphenyl-Derivat BP-16 als auch das 2-Ethoxyphenyl-Derivat BP-23 liegen mit einem GI_{50} -Mittelwert von 19,95 μ M bzw. 12,30 μ M in ihrer Aktivität deutlich über den Werten der monomethoxy-substituierten Derivate BP-18 (1,82 μ M) und BP-19 (5,25 μ M).

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Derivate, die einen Heterozyklus als Substituenten in 11-Position besitzen, deutet auf eine bessere Wirkung des 3-Pyridyl-Restes (BP-26) im Vergleich zu 2-Furyl- (BP-9) und 2-Thienyl-Rest (BP-28) hin. Dies kann darin begründet liegen, dass die Lipophilie für das 3-Pyridyl-Derivat geringer ist [Zebotshen, 2005] und damit eine erhöhte Löslichkeit unter den Bedingungen des Testsystems gegeben ist (Tab. 4.6).

Tab. 4.6: GI_{50} -Mittelwerte, Sättigungslöslichkeit und Lipophilie von BP-9, BP-26 und BP-28.

Code	$\Sigma GI_{50}/60$ [μM]	Lipophilie log D
BP-9	5,89	3,37
BP-26	4,37	2,21
BP-28	6,03	3,55

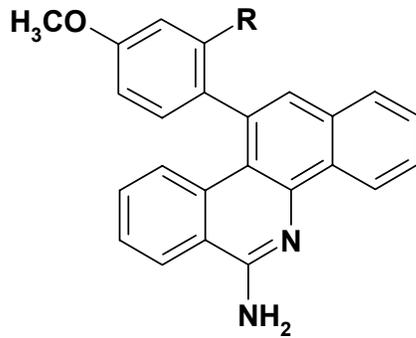
BP-33 und BP-34 sind Verbindungen mit Halogenphenyl-Rest. Bei BP-33 handelt es sich um 6-Amino-11-(4-chlorphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid mit einem GI_{50} -Mittelwert von 7,41 μM . Da sich bei BP-34 das Brom in 3-Position befindet, ist hier ein direkter Vergleich nicht sinnvoll. Wie bereits erwähnt, ist BP-34 eine sehr wirkungsvolle Substanz, welche ab einer Konzentration von 0,48 μM das Zellwachstum um 50 % hemmt. In diesem Fall ist auch die Wirkung des Dihydro-Derivates besser als die der Dehydro-Verbindung BP-D34 (8,32 μM).

Insgesamt lässt sich beim Vergleich von in Position 11 und 12 hydrierten Derivaten und ihren dehydrierten Analoga keine eindeutige Vorhersage bezüglich ihrer Wirkung auf das Tumorzellwachstum treffen. Während bei den dehydrierten Substanzen BP-D6, BP-D7, BP-D8 und BP-D12 die Wirksamkeit gegenüber den hydrierten Verbindungen um mindestens Faktor 2 größer ist, so liegt bei den übrigen Substanzen, bei denen sowohl Dehydro- als auch Dihydro-Derivat getestet wurden, gleiche oder bessere Wirksamkeit der Dihydro-Form vor (Tab. 4.7).

Tab. 4.7: Vergleich der GI_{50} -Mittelwerte der hydrierten und dehydrierten Analoga.

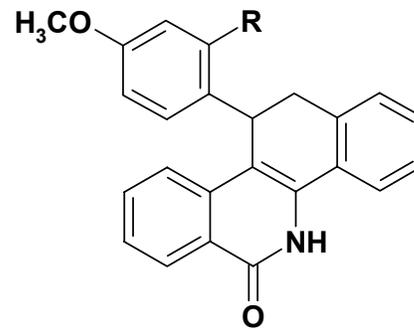
Code	$\Sigma GI_{50}/60$ [μM]	Code	$\Sigma GI_{50}/60$ [μM]	Faktor hydriert/dehydriert
BP-6	3,89	BP-D6	0,18	22
BP-7	3,16	BP-D7	0,28	11
BP-8	21,38	BP-D8	0,52	41
BP-9	5,89	BP-D9	10,47	0,6
BP-10	3,39	BP-D10	21,38	0,2
BP-12	17,38	BP-D12	8,71	2
BP-14	3,16	BP-D14	3,55	0,9
BP-18	1,82	BP-D18	5,50	0,3
BP-19	5,25	BP-D19	6,31	0,8
BP-22	0,76	BP-D22	1,91	0,4
BP-23	12,30	BP-D23	12,30	1
BP-34	0,48	BP-D34	8,32	0,06
BP-E1	5,75	BP-DE1	9,12	0,6

Des weiteren wurden im „*In vitro Cell Line Screening*“ des NCI auch zwei Benzo[c]phenanthridine getestet, welche in Position 6 anstatt der Amino-Gruppe eine Oxo-Funktion tragen. Diese beiden Derivate BP-O2 und BP-O3 weisen gesteigerte oder verminderte Aktivitäten verglichen mit ihren 6-Amino-11,12-dehydro-Analoga BP-D2 und BP-D3 auf (Abb. 4.9).



R = -H BP-D2 5,89 μ M

R = -OCH₃ BP-D3 0,68 μ M



R = -H BP-O2 6,03 μ M

R = -OCH₃ BP-O3 3,55 μ M

Abb. 4.9: Strukturformeln und GI_{50} -Mittelwerte der Verbindungen BP-O2, BP-D2, BP-O3 und BP-D3.

Die Fähigkeit zur Hemmung des Tumorzellwachstums von BP-O3 ist deutlich geringer als die der Verbindung BP-D3. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die Ergebnisse für die 4-Methoxyphenyl-substituierten Derivate BP-D2 und BP-O2 nur geringfügig. Vergleichswerte für die hydrierten Analoga BP-2 und BP-3 liegen nicht vor.

Die meisten Benzo[c]phenanthridine hemmen das Tumorzellwachstum ab Konzentrationen $\geq 10^{-6}$ mol/l. Die Derivate BP-18, BP-22 und BP-34 stellen Ausnahmen zu dieser Aussage dar. Bei jenen Verbindungen sind bei vielen Zelllinien schon Konzentrationen ab 10^{-7} mol/l zur Wachstumshemmung ausreichend, wie in Abb. 4.10 beispielhaft an einzelnen Zelllinien verdeutlicht wird.

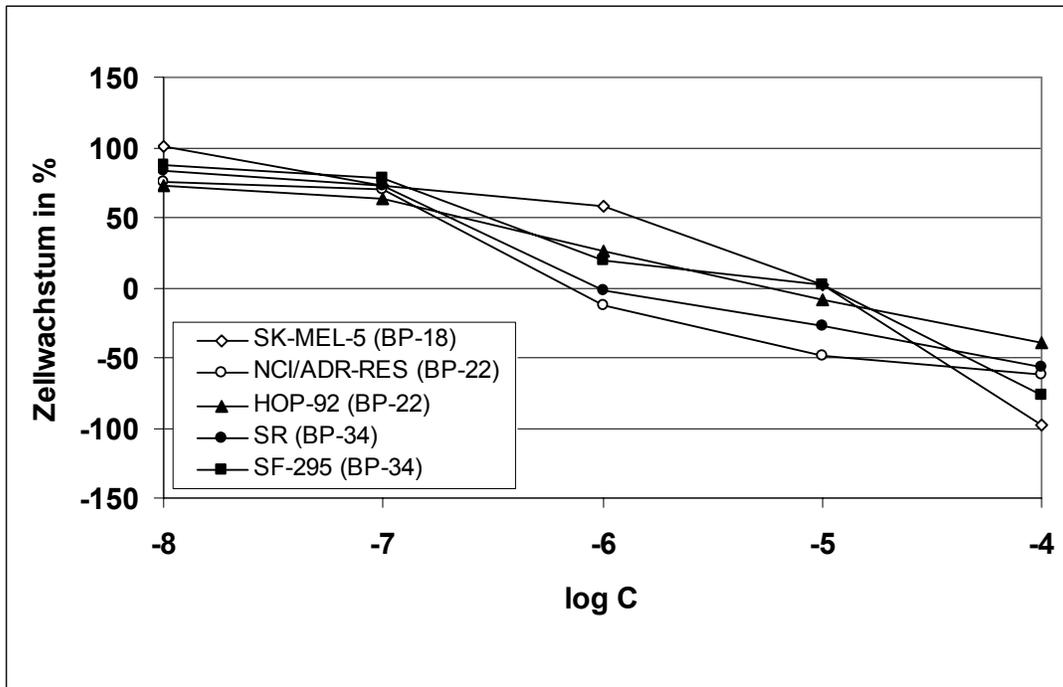


Abb. 4.10: Einfluss der 6-Aminobenzo[c]phenanthridin-Derivate BP-18, BP-22 und BP-34 auf das Wachstum ausgewählter Zelllinien.

Im Gegensatz dazu üben die Derivate BP-17 und BP-38 erst bei höheren Konzentrationen eine Hemmung auf das Zellwachstum aus. Die meisten der Zelllinien, die mit unterschiedlichen Konzentrationen von BP-38 behandelt wurden, und nahezu alle Zelllinien, die mit BP-17 behandelt wurden, können erst ab einer Konzentration $\geq 10^{-5}$ mol/l in ihrem Wachstum um 50 % reduziert werden. Hieraus resultieren sehr steile Kurvenverläufe, woraus folgt, dass die therapeutische Breite dieser Substanzen sehr gering ist. Dies trifft auch auf die Verbindung BP-37 zu, welche im Konzentrationsbereich zwischen 10^{-6} und 10^{-5} mol/l für fast alle Zelllinien einen extrem steilen Kurvenverlauf aufweist. In Abb. 4.11 sind die Kurvenverläufe der Zelllinien UACC-257 für BP-38, MDA-MB-231/ATCC für BP-17 sowie A498 für BP-37 dargestellt.

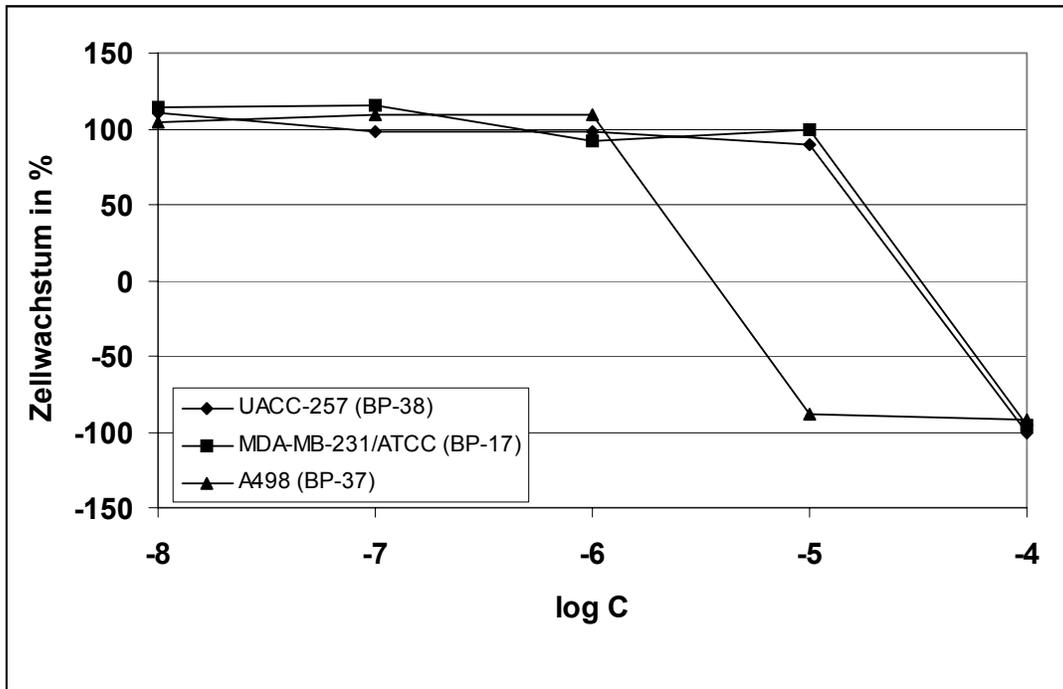


Abb. 4.11: Einfluss der 6-Aminobenzo[c]phenanthridin-Derivate BP-17, BP-37 und BP-38 auf das Wachstum ausgewählter Zelllinien.

Die Verbindungen BP-22 und BP-34, deren mittlere GI_{50} -Werte unterhalb von $1 \mu\text{M}$ liegen, zeigen wesentlich flacher verlaufende Kurven. Dabei sind Plateaus der Kurvenverläufe in den Konzentrationsbereichen zwischen 10^{-6} und 10^{-5} mol/l zu erkennen. Wie Abb. 4.12 zeigt, sind die LC_{50} -Werte der dargestellten Zelllinien erst bei Konzentrationen oberhalb von 10^{-4} mol/l erreicht. Da die toxische Wirkung dieser Verbindungen erst bei wesentlich höheren Konzentrationen als der therapeutisch wirksamen auftritt, ist der Einsatz dieser Substanzen als Zytostatika denkbar.

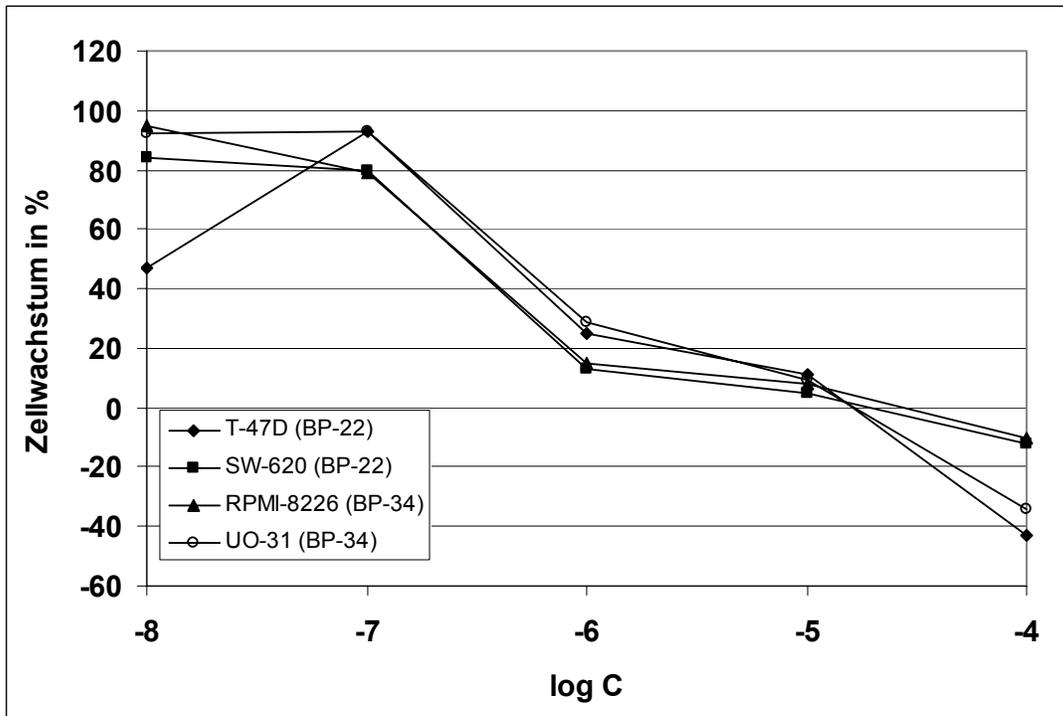


Abb. 4.12: Einfluss der Benzo[c]phenanthridin-Derivate BP-22 und BP-34 auf das Wachstum ausgewählter Zelllinien.

4.1.4 Selektivität

Wie bereits beschrieben, wird die Testung auf zytotoxische Eigenschaften im „*In vitro Cell Line Screening*“ an 60 Zelllinien von insgesamt neun verschiedenen Krebsarten durchgeführt. Um die Selektivität einer Verbindung für eine bestimmte Krebsart bestimmen zu können, wird die Differenz aus dem „*meangraph midpoint*“ (MG_MID) und dem dekadisch logarithmierten Mittelwert der GI₅₀-Werte (MW GI₅₀) einer Krebsart bestimmt.

$$\Delta = \text{MG_MID (GI}_{50}) - \text{MW GI}_{50}$$

MG_MID (GI₅₀): Mittelwert der logarithmierten GI₅₀-Werte aller 60 Zelllinien

MW GI₅₀: Mittelwert aus den logarithmierten GI₅₀-Werten einer Krebsart

Je positiver die Differenz ist, desto eher liegt eine Selektivität der getesteten Verbindung für die entsprechende Krebsart vor. Ein negativer Wert deutet dagegen darauf hin, dass die untersuchte Verbindung keine selektive Wirkung auf die betrachtete Krebsart zeigt.

In Tab. 4.8 sind die Differenzen Δ zur Abschätzung der Selektivität der untersuchten Substanzen angegeben.

Tab. 4.8: Selektivität der untersuchten Benzo[c]phenanthridin-Derivate.

	Leukämie	Bronchial- karzinom	Kolon- Karzinom	ZNS-Krebs	Melanom
BP-D2	0,72	0,11	0,08	-0,11	0,21
BP-O2	0,39	0,04	0,24	0,04	0,09
BP-O3	0,03	-0,08	0,08	0,07	0,07
BP-D12	-0,14	-0,14	0,36	-0,06	0,11
BP-16	0,48	-0,08	0,07	0,13	0,01
BP-17	0,15	0,01	0,07	-0,03	-0,01
BP-18	0,40	-0,16	0,23	0,09	-0,17
BP-D18	0,24	-0,11	0,12	0,05	-0,04
BP-19	0,20	-0,15	0,04	0,14	-0,02
BP-D19	0,29	-0,08	0,14	0,06	-0,11
BP-20	0,51	-0,11	-0,09	0,02	-0,12
BP-21	0,29	-0,17	0,21	-0,08	0,07
BP-22	0,22	-0,11	-0,08	0,16	-0,08
BP-D22	0,88	-0,96	0,05	0,19	0,09
BP-23	0,05	-0,07	0,23	-0,11	0,13
BP-D23	0,38	-0,13	0,28	0,06	-0,01
BP-24	0,24	-0,10	-0,02	-0,07	-0,08
BP-26	0,23	-0,16	0,11	0,12	-0,08
BP-28	0,32	-0,11	0,02	0,16	-0,12
BP-33	0,38	-0,17	0,01	-0,03	0,27
BP-34	0,26	-0,01	-0,14	0,15	0,13
BP-D34	0,32	-0,18	0,17	0,03	-0,01
BP-D35	0,37	-0,09	0,17	-0,04	-0,09
BP-36	-0,88	-0,05	0,08	0,14	-0,01
BP-37	0,05	-0,03	0,00	-0,04	-0,04
BP-38	0,37	-0,06	0,25	-0,11	-0,10

In vitro-Testung ausgesuchter Benzo[c]phenanthridin-Derivate

	Ovarial- karzinom	Nierenzell- karzinom	Prostata- karzinom	Mamma- karzinom
BP-D2	0,12	0,28	-0,30	0,27
BP-O2	0,00	0,31	-0,46	0,56
BP-O3	0,08	0,18	0,03	0,29
BP-D12	0,08	0,01	-0,38	0,09
BP-16	-0,33	-0,14	0,21	0,16
BP-17	-0,07	0,07	-0,06	-0,09
BP-18	-0,13	-0,17	-0,01	0,12
BP-D18	-0,18	-0,12	0,01	0,10
BP-19	-0,16	-0,10	0,18	0,20
BP-D19	-0,09	-0,17	-0,08	0,06
BP-20	-0,27	-0,01	0,03	0,14
BP-21	-0,34	0,06	0,02	0,18
BP-22	0,02	-0,17	0,09	0,18
BP-D22	-0,07	-0,12	0,78	0,98
BP-23	-0,12	-0,06	-0,09	-0,02
BP-D23	-0,20	-0,11	-0,01	0,08
BP-24	-0,04	0,09	-0,03	0,03
BP-26	-0,13	-0,08	-0,07	0,12
BP-28	-0,09	-0,12	-0,15	0,11
BP-33	-0,20	-0,24	-0,31	0,05
BP-34	-0,29	-0,17	0,11	0,10
BP-D34	0,00	-0,15	-0,41	0,04
BP-D35	-0,18	-0,20	0,06	0,15
BP-36	0,37	-0,07	-0,08	0,26
BP-37	0,00	0,03	-0,03	0,03
BP-38	-0,12	-0,07	-0,08	-0,05

Bei der Testung der Benzo[c]phenanthridine ergeben sich Hinweise auf eine Selektivität für Leukämie und Mammakarzinom, zum Teil auch für ZNS- und Kolonkarzinom. Die Differenzen, die sich aus den Werten für MG_MID (GI₅₀) und MW GI₅₀ für jede einzelne Krebsart ergeben, sind für Leukämie mit Ausnahme von BP-D12 und BP-36 durchweg positiv. Gleiches gilt für das Mammakarzinom, hier treten nur bei BP-17, BP-23 und BP-36 negative Werte auf. Tab. 4.9 und Abb. 4.13 zeigen die Differenzen aus dem Mittelwert über alle Zelllinien und dem Mittelwert für Leukämie bzw. Mammakarzinom von ausgewählten Benzo[c]phenanthridinen.

Tab. 4.9: Selektivitäten ausgesuchter Benzo[c]phenanthridine für Leukämie- und Mammakarzinom-Zelllinien.

Code	MG_MID (GI ₅₀)	MW (GI ₅₀)	Δ
Leukämie			
BP-D2	-5,23	-5,95	0,72
BP-O2	-5,22	-5,61	0,39
BP-16	-4,70	-5,18	0,48
BP-20	-4,95	-5,46	0,51
BP-D22	-5,72	-6,60	0,88
Mammakarzinom			
BP-O2	-5,22	-5,78	0,56
BP-O3	-5,45	-5,74	0,29
BP-D22	-5,72	-6,70	0,98

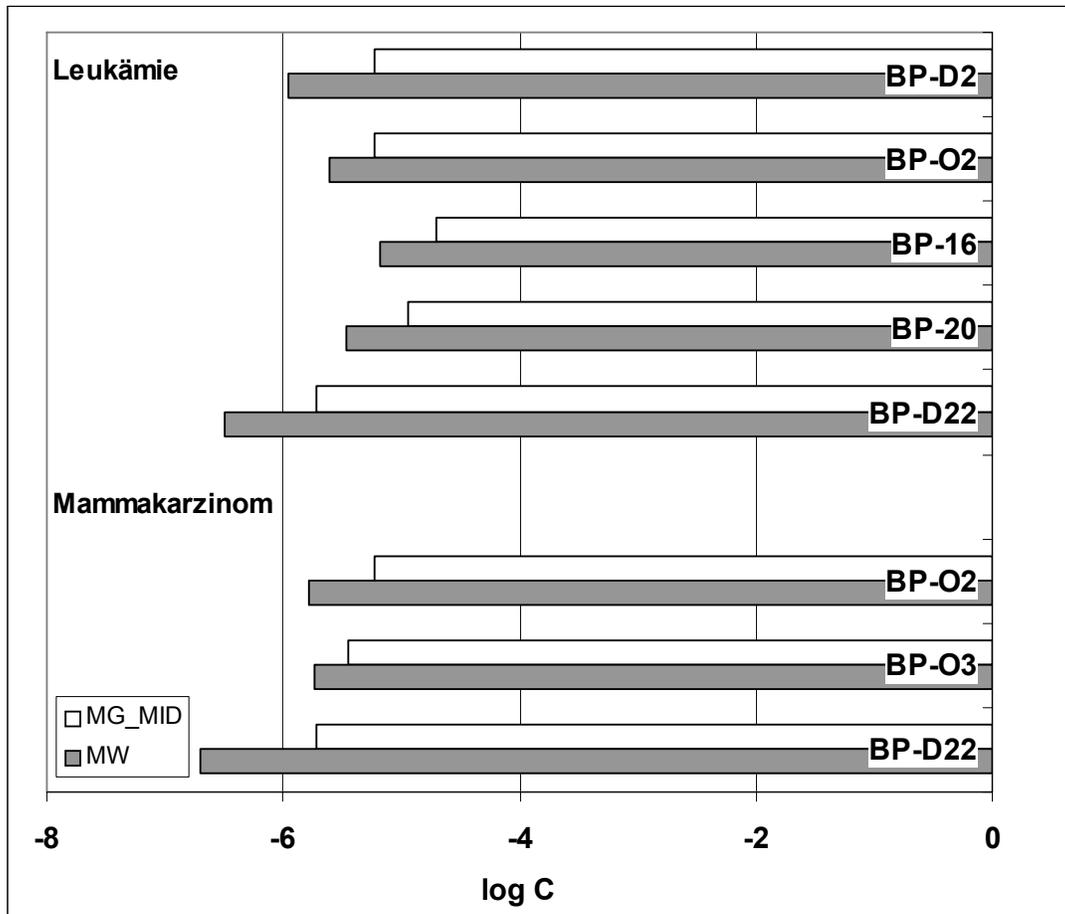


Abb. 4.13: Selektivitäten ausgesuchter Benzo[c]phenanthridine für Leukämie- und Mammakarzinom-Zelllinien.

Eine eher weniger selektive Wirkung weisen die Benzo[c]phenanthridine für Bronchial- und Ovarialkarzinom auf. Bei der Testung der Bronchialkarzinomzelllinien ergeben sich für fast alle Derivate negative Differenzen.

Für die übrigen Krebsarten Melanom, Nierenzell- und Prostatakarzinom ist keine eindeutige Aussage möglich, da die Differenzwerte für die Zelllinien dieser Krebsarten weder überwiegend positiv noch negativ sind.

Damit werden die Erkenntnisse aus den Arbeiten von Wolschendorf [2000] und Kock [2003] teilweise bestätigt. Dabei wurde ebenfalls eine Selektivität für Leukämie und Mammakarzinom, aber z. T. auch für Melanom, Nierenzell- und Prostatakarzinom beschrieben. Letztere Aussagen werden durch die neuen Ergebnisse nicht gestützt.

Die Berechnungen der Differenzen zur Abschätzung der Selektivität können allerdings nur als grobe Hinweise auf die Wirkung dienen. Dies ist zum einen darin begründet, dass keine Untersuchung darüber existiert, ab welcher Differenz von einer eindeutigen Selektivität für eine bestimmte Krebsart auszugehen ist. Zum anderen wird nicht für jede Krebsart die gleiche Anzahl an Zelllinien verwendet und es werden nicht immer dieselben Zelllinien einer Krebsart eingesetzt. Folglich sind wesentlich differenziertere Testsysteme nötig, um eindeutige Ergebnisse zu erhalten.

4.2 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden im „*In vitro Cell Line Screening*“ des *National Cancer Institutes* (NCI) 26 weitere Benzo[c]phenanthridin-Derivate auf ihre antitumoralen Eigenschaften untersucht. Dabei konnten für 19 Derivate eine höhere Aktivität als für den Naturstoff Fagaronin nachgewiesen werden.

Die Daten belegen die Erkenntnisse der Arbeiten von Wolschendorf [2000] und Kock [2003]. Demnach sind 11-substituierte 6-Aminobenzo[c]phenanthridine in der Lage, das Tumorzellwachstum zu hemmen.

Aufgrund des großen Umfangs an neuen Daten können nun weitere Erkenntnisse über Zusammenhänge von Struktur und Wirkung getroffen werden. Dies betrifft zum einen die Art der Substituenten in Position 6 und 11 als auch die Oxidationsstufen in Position 11 und 12.

6-Aminobenzo[c]phenanthridine mit Methoxyphenyl-Substituenten in Position 11 weisen die beste Aktivität zur Hemmung des Tumorzellwachstums auf. Die Derivate BP-D6 und BP-D7 erzielen die besten Ergebnisse aller getesteten 6-Aminobenzo[c]phenanthridine. Hierbei ist die Wirkung offensichtlich bei Verbindungen mit mehrfach methoxy-substituiertem Phenylrest besser als bei mono-methoxylierten Derivaten. Außerdem scheint sie innerhalb dieser Gruppe durch Dehydrierung in 11,12-Position gesteigert werden zu können. Durch Einführung von Methoxy-Gruppen ins Ringsystem und die damit verbundene Annäherung an die Naturstoffe kann hingegen keine Aktivitätssteigerung erzielt werden.

Die vielversprechende Wirksamkeit der sowohl hydroxy- als auch methoxyphenyl-substituierten Substanz BP-11, die möglicherweise auf der geringeren Lipophilie und damit einer besseren Löslichkeit der Verbindung beruht, kann durch die Derivate BP-15, BP-20 und BP-36 nicht bestätigt werden. Durch den teilweisen Austausch von Methoxy-Gruppen durch Hydroxy-Gruppen lässt sich die Wirkung nicht erhöhen. Erstmals wurden auch 6-Aminobenzo[c]phenanthridine mit Ethoxyphenyl-Substituenten getestet. Allerdings sind diese Verbindungen jenen mit Methoxyphenyl-Substituenten in ihrer zytostatischen Fähigkeit deutlich unterlegen.

Die Derivatisierung der Benzo[c]phenanthridine durch Dehydrierung in Position 11 und 12 oder durch Ersatz der 6-Amino-Gruppe durch eine Oxo-Funktion führt insgesamt gesehen teilweise zu einer Wirkungssteigerung. Dabei lässt sich kein eindeutiger Trend feststellen, insbesondere für die Gruppe der 6-Oxo-Derivate sind hier wei-

tere Untersuchungen sinnvoll.

In Hinblick auf die Selektivität wurden die Erkenntnisse der vorangegangenen Arbeiten in großen Teilen bestätigt. Es konnte wiederum eine Selektivität für Leukämie und für das Mammakarzinom nachgewiesen werden. Für Bronchial- und Ovarialkarzinom zeigen die im Rahmen dieser Arbeit getesteten Verbindungen keine selektive Wirkung.

Vielversprechende Ergebnisse liefert das Derivat BP-34, welches einen 3-Bromphenyl-Substituenten trägt. Diese Verbindung besitzt einerseits die drittbeste Aktivität aller Substanzen dieser Testreihen, andererseits aber auch eine therapeutische Breite, die eine Verwendung als Zytostatikum ermöglichen würde.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Themen der vorliegenden Arbeit waren die Synthese, Weiterentwicklung und Testung von 11-substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen. Die Synthesen wurden unter besonderer Berücksichtigung der Verbesserung der Wasserlöslichkeit ausgewählt. Diese wurde mit einer HPLC-Methode genauer untersucht.

Die Testung auf zytostatische Wirkung wurde am *National Cancer Institute* (NCI), Bethesda, Maryland, USA durchgeführt. Nachdem in vorangegangenen Arbeiten [Wolschendorf, 2000; Kock, 2003] bereits 18 verschiedene Derivate beim NCI getestet worden waren, sind im Rahmen dieser Arbeit noch weitere 26 untersucht worden.

Die von Clement und Weide [1995] entwickelte Methode zur Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine wurde erstmals mit Acetaldehyd und Butyraldehyd durchgeführt. Der Einsatz dieser Aldehyde führte zu den gewünschten Produkten (Abb. 5.1), während bei Verwendung von Propionaldehyd die Verbindung 2-Butenylbenzamid entstand.

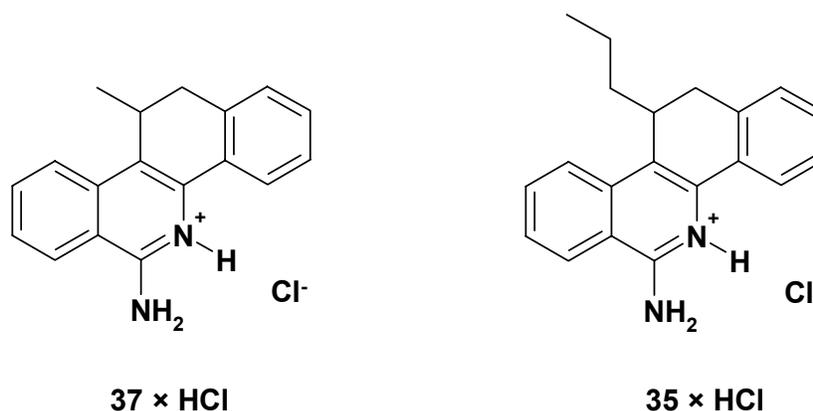


Abb. 5.1: Neue 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine.

Ebenfalls bereits bekannt ist die Dehydrierung mit DDQ in Dioxan zu den in 11 und 12-Position dehydrierten Verbindungen. Von einigen weiteren der bereits beschriebenen 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine konnten diese Derivate erhalten werden (Abb. 5.2). Es handelt sich dabei um die drei 11-pyridyl-substituierten Derivate **56**, **57** und **58**; vom 11-(4-Isopropylphenyl)- und

11-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-Derivat konnten die dehydro-Analoga jedoch nicht erhalten werden.

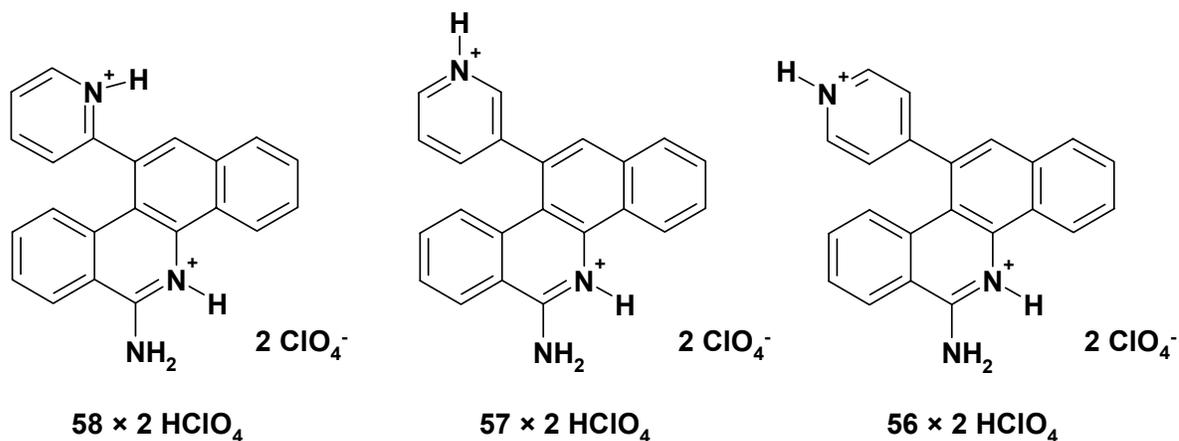


Abb. 5.2: Neue 11-substituierte 6-Aminobenzo[c]phenanthridine.

Um die Wasserlöslichkeit zu verbessern und die Phenanthridine einer Verwendung als Wirkstoff besser zugänglich zu machen, sollte die Substanz 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **44** zu einem Prodrug modifiziert werden (Abb. 5.3). Als Modell diente die Synthese von Metamizol, wobei ein Proton der Amino-Gruppe durch Methansulfonsäure substituiert wird. Der Erfolg der Synthese war durch eine komplizierte Aufreinigung und geringe Umsetzung und Ausbeute mäßig, ob eine Verbesserung der Wasserlöslichkeit erfolgt ist, kann abschließend nicht bewertet werden.

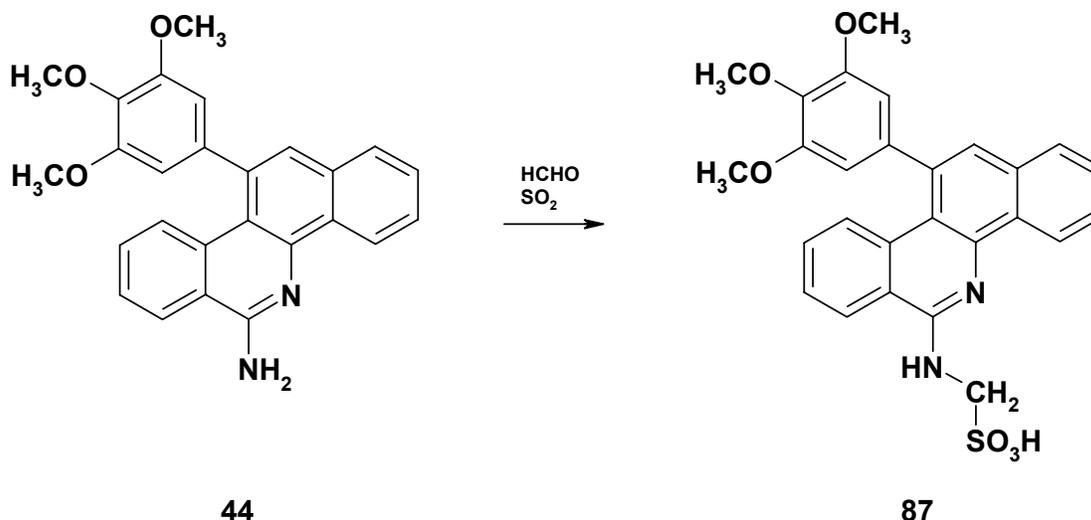


Abb. 5.3: Modifikation von 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin zu einem Prodrug nach dem Vorbild von Metamizol.

Eine zusätzliche Derivatisierung der Amino-Gruppe in Position 6 wurde über die Zwischenstufen 6-Oxo- und 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin und einer anschließenden Umsetzung mit Ethylendiamin zu *N*-[11-(3,4,5-Tri-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diamin **90** (Abb. 5.4) erreicht. Diese Verbindung wurde mit Methansulfonsäure als zweiwertiges Salz gefällt. Mit Hilfe einer HPLC-Analytik wurde die Löslichkeit der Verbindung in Aqua bidest. und 100 mM Phosphatpuffer pH 7,4 untersucht. Dabei konnte eine starke Verbesserung der Löslichkeit in wässrigen Medien festgestellt werden. Die Löslichkeit liegt mit 50,03 mg/ml in Aqua bidest. um mehrere Zehnerpotenzen höher als die der bisher getesteten 6-Aminobenzo[c]phenanthridine.

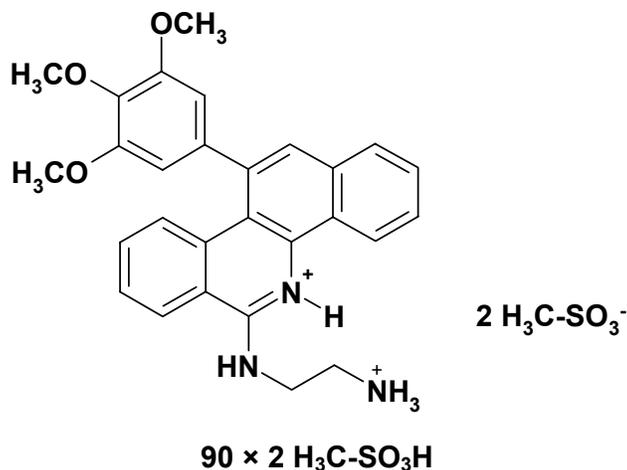


Abb. 5.4: *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammoniumdimethansulfonat.

Eine Annäherung der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine an die Struktur der Naturstoffe wie z. B. Fagaronin konnte nicht erzielt werden, da nach Entfernung der Amino-Gruppe die Methylierung am ringgebundenen Stickstoff sowohl mit Methyljodid als auch mit Dimethylsulfat nicht erfolgreich verlief.

Bei der Testung der Benzo[*c*]phenanthridine beim NCI konnten zytostatische Eigenschaften nachgewiesen werden. Die GI_{50} -Werte der neu vermessenen Verbindungen liegen zwischen 0,48 μ M und 19,95 μ M. Erstmals wurden auch Benzo[*c*]phenanthridin-6-one vermessen, bei welchen ebenfalls eine zytostatische Wirkung nachgewiesen werden konnte. Durch Vergleich der Ergebnisse aller bisher getesteten Benzo[*c*]phenanthridine sind zahlreiche Erkenntnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen möglich. Die Daten des NCI belegen darüber hinaus eine Selektivität der Benzo[*c*]phenanthridine für Leukämie und das Mammakarzinom.

Um die Ergebnisse im Hinblick auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen weiter konkretisieren zu können, sollten die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen beim NCI getestet werden. Ob die Testungsergebnisse auch von der Löslichkeit der Substanzen abhängig sind, sollte durch die Testung der neuen Substanz *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammoniumdimethansulfonat **90 × 2 H₃C-SO₃H** überprüft werden. Hierbei ist auch von entscheidender Bedeutung, ob der neu eingeführte, metabolisch stabile Rest die Wirksamkeit verstärkt oder abschwächt.

Neben der Synthese weiterer Benzo[c]phenanthridine unter Berücksichtigung der bisherigen NCI-Ergebnisse sollte die Aufklärung des Wirkungsmechanismus im Fokus weiterer Arbeiten stehen. Die Weiterentwicklung der Benzo[c]phenanthridine in Hinblick auf eine Verbesserung der Löslichkeit in wässrigen Medien ist ebenfalls unverzichtbar, da diese Modifikation für einen therapeutischen Einsatz unerlässlich ist. Hierbei sollte auch die Möglichkeit einer anderen Prodrug-Form wie z. B. eines Carbamates in Betracht gezogen werden.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Hinweise

Die für die Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen verwendeten Geräte und Materialien sowie die in Anspruch genommenen Institutionen sind in der nachfolgenden Liste aufgeführt:

Schmelzpunkte:

Schmelzpunktapparatur Stuart Scientific, SMP03

Die Angabe der Schmelzpunkte erfolgt unkorrigiert.

Elementaranalysen:

Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

CHNS Analysator der Fa. HEKAtech GmbH

IR-Spektroskopie:

Perkin-Elmer 16 PC FT-IR

Vermessung der synthetischen Substanzen als Kaliumbromid-Preßlinge.

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = stark (strong), ms = mittelstark, m = mittel, w = schwach (weak), br = breit, v = Valenzschwingung, δ = Deformationsschwingung.

NMR-Spektroskopie:

Kernresonanzspektrometer ARX 300 (Bruker, Rheinstetten)

^1H -NMR: Messfrequenz: 300,13 MHz

^{13}C -NMR: Messfrequenz: 75,47 MHz

Interner Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, t = Triplett, dt = Dublett eines Triplets, quart = Quartett, quint = Quintett, m = Multiplett, br = verbreitertes Signal, J = Kopplungskonstante in Hz, Ar = Aromat.

Die Auswertung erfolgt nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung.

Massenspektrometrie:

Hewlett-Packard MS-Engine 5989 A

Elektronenstoßionisierung (EI) bei 70 eV,

Direkteinlass: Schubstange IGT (Instrumente und Geräte Technik GmbH),

Wolfram-Wendel, Temperatur der Ionenquelle: 250 °C,

Quadrupol-Temperatur: 120 °C, Lösungsmittel: Methanol;

Bruker Esquire-LC

Elektrosprayionisierung (ESI),

chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI),

Direkteinlass als Methanol-Wasser-Lösung,

m/z = Masse pro Ladung.

Hochauflösende Massenspektrometrie:

Institut für Analytische Chemie der Universität Leipzig

7 Tesla APEX II, Bruker Daltonics, FT-ICR-MS

Chemikalien:

Alle verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen Acros, Fluka/Sigma-Aldrich, Lancaster und Merck bezogen.

6.2 Synthesevorschriften

6.2.1 Synthese 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]-phenanthridiniumchloride

Allgemeine Synthesevorschrift:

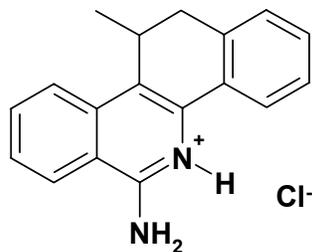
Eine Lösung von 9,37 g (80 mmol) 2-Methylbenzonnitril und 40 mmol des entsprechenden Aldehyds in 40 ml DMPU wurde bei 30 °C unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Lösung von 9,87 g (88 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 90 ml DMPU getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 3-4 h bei 35-40 °C gerührt und dann in einer Lösung von 8,56 g (160 mmol) Ammoniumchlorid in 400 ml Eiswasser vorsichtig hydrolysiert.

Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend wurden die organischen Phasen vereinigt und mit 150 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 100 ml einrotiert. Zur Fällung der 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridiniumchloride wurden 10 ml konz. Salzsäure und ggf. 10 ml Wasser zugegeben und über Nacht kräftig gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Dichlormethan gewaschen, ggf. aus Methanol umkristallisiert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Allgemeine Vorschrift für die Freisetzung der Basen:

2-5 g des 11-substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinium-Salzes wurden mit 10-20 ml konz. Ammoniak und 100-200 ml Diethylether versetzt und für 1 h gerührt. Eventuell entstandener Niederschlag wurde abfiltriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und unter Rühren in 250 ml Petrolether (Siedebereich 60-80 °C) gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, der Ether einrotiert und weiterer Niederschlag abgesaugt. Die Niederschläge wurden vereinigt, mit wenig Petrolether gewaschen und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

6.2.1.1 6-Amino-11,12-dihydro-11-methylbenzo[c]phenanthridinium-chlorid (37 × HCl)



37 × HCl

Edukt: 1,76 g (2,3 ml, 40 mmol) Acetaldehyd

Ausbeute: 1,5 g (5,2 mmol, 13 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 281 °C

C ₁₈ H ₁₇ N ₂ Cl (286,80)	ber.:	C 72,84	H 5,77	N 9,44
	gef.:	C 72,55	H 6,04	N 9,59

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,00 (d, 3 H, ³*J* = 7,0 Hz, -CH₃), 2,89 (d, 1 H, ²*J*_(H-12a, H-12b) = 15,8 Hz, H-12a), 3,17-3,24 (m, 1 H, H-12b), 3,66-3,75 (m, 1 H, H-11), 7,41-7,45 (m, 3 H, Ar-H), 7,77 (t, 1 H, ³*J* = 7,4 Hz, Ar-H), 8,00-8,06 (m, 1 H, Ar-H), 8,17 (d, 1 H, ³*J* = 8,2 Hz, Ar-H), 8,28-8,33 (m, 1 H, Ar-H), 8,62 (d, 1 H, ³*J* = 8,0 Hz, Ar-H), 9,46 (s, 2 H, -NH₂), 13,72 (s, 1 H, ≡N⁺-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 17,6 (C-1'), 25,6 (C-11), 34,1 (C-12), 123,3, 123,8, 126,1, 126,9, 127,9, 129,3, 129,9, 135,0 (8 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10), 117,2, 120,7, 126,7, 130,8, 135,3 (2 C), 154,7 (7 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -12a).

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3254 (m, v, -NH₂), 3110 (s), 2952 (m, v, -CH₃), 1655 (ms, v, >C=N- zyklisch), 1620 (s), 766 (s).

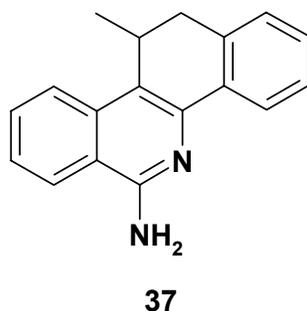
MS (EI):

m/z (%) = 260 M^+ (47), 245 M^+-CH_3 (100), 228 (39), 227 (16), 201 (8), 123 (8), 114 (9).

MS (APCI):

m/z = 261 $[M+H]^+$.

Freisetzung der Base 37:



Schmelzpunkt: 141 °C

$C_{18}H_{16}N_2$ (260,34)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 1,02 (d, 3 H, $^3J = 8,3$ Hz, $-CH_3$), 2,81 (d, 1 H, $^2J_{(H-12a, H-12b)} = 14,8$ Hz, H-12a), 3,13 (dd, 1 H, $^2J_{(H-12b, H-12a)} = 15,5$ Hz, $^3J_{(H-12b, H-11)} = 6,3$ Hz, H-12b), 3,59-3,68 (m, 1 H, H-11), 6,67 (s, 2 H, $-NH_2$), 7,20-7,33 (m, 3 H, Ar-H), 7,44-7,49 (m, 1 H, Ar-H), 7,66-7,71 (m, 1 H, Ar-H), 7,96 (d, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, Ar-H), 8,22 (t, 2 H, $^3J = 6,9$ Hz, Ar-H).

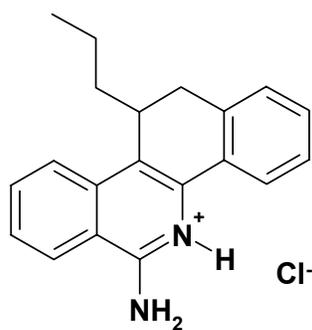
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 19,0 (C-1'), 26,3 (C-11), 34,8 (C-12), 122,5, 124,2, 124,6, 124,8, 126,3, 127,8, 128,4, 130,2 (8 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10), 117,3, 118,8, 134,5, 135,0, 135,1, 141,4, 155,8 (7 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -12a).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3486 (m, v, -NH₂), 3282 (m), 3164 (m), 1622 (ms, v, >C=N- zyklisch), 1506 (m), 1438 (m), 760 (s).

**6.2.1.2 6-Amino-11,12-dihydro-11-propylbenzo[c]phenanthridiniumchlorid
(35 × HCl)**



35 × HCl

Edukt: 2,88 g (3,6 ml, 40 mmol) Butyraldehyd

Ausbeute: 1,8 g (5,5 mmol, 14 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 226 °C

C ₂₀ H ₂₁ N ₂ Cl (324,86)	ber.:	C 73,95	H 6,52	N 8,62
	gef.:	C 73,73	H 6,69	N 8,76

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 0,80 (t, 3 H, ³J = 6,9 Hz, -CH₃), 1,15-1,48 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-), 3,02-3,17 (m, 2 H, H-12), 3,56 (br, s, 1 H, H-11), 7,39-7,44 (m, 3 H, Ar-H), 7,78 (t, 1 H, ³J = 7,5 Hz, Ar-H), 8,04 (t, 1 H, ³J = 7,4 Hz, Ar-H), 8,16 (d, 1 H, ³J = 8,2 Hz, Ar-H), 8,30-8,34 (m, 1 H, Ar-H), 8,61 (d, 1 H, ³J = 8,1 Hz, Ar-H), 9,45 (br, s, 2 H, -NH₂), 13,7 (br, s, 1 H, ≡N⁺-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 13,8 (C-3'), 19,8 (C-2'), 30,3 (C-11), 31,0 (C-12), 33,3 (C-1'), 123,3, 124,1, 126,1, 126,9, 127,9, 129,1, 130,0, 135,0 (8 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7,

-8, -9, -10), 117,2, 120,4, 126,9, 130,9, 135,5, 135,6, 154,7 (7 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -12a).

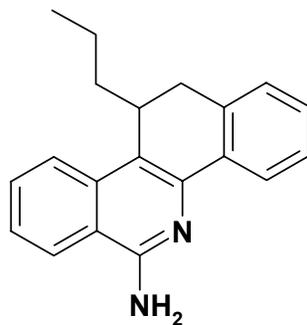
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3306 (m, v, -NH₂), 3132 (m), 2926 (m, v, -CH₃), 1654 (ms, v, >C=N-zyklisch), 768 (m).

MS (EI):

m/z (%) = 288 M⁺ (19), 246 (21), 245 M⁺-CH₂-CH₂-CH₃ (100), 228 (31), 227 (12), 123 (9).

Freisetzung der Base 35:



35

Schmelzpunkt: 143 °C

C₂₀H₂₀N₂ (288,39)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 0,80 (t, 3 H, ³J = 6,8 Hz, -CH₃), 1,20-1,44 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-), 2,73-3,08 (m, 2 H, H-12), 3,46-3,48 (m, 1 H, H-11), 6,67 (br, s, 2 H, -NH₂), 7,17-7,32 (m, 3 H, Ar-H), 7,40-7,53 (m, 1 H, Ar-H), 7,65-7,71 (m, 1 H, Ar-H), 7,94 (d, 1 H, ³J = 8,3 Hz, Ar-H), 8,21 (t, 2 H, ³J = 8,9 Hz, Ar-H).

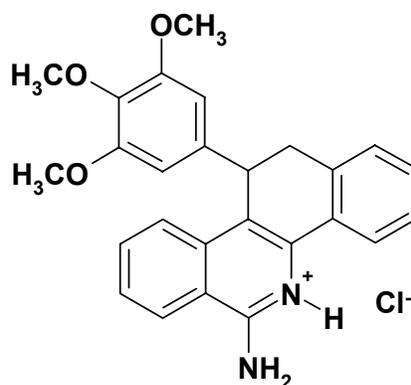
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 13,9 (C-3'), 20,1 (C-2'), 31,0 (C-11), 31,7 (C-12), 34,8 (C-1'), 122,6, 124,2, 124,6, 124,7, 126,2, 127,7, 128,1, 130,0 (8 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10), 117,2, 118,4, 134,9, 135,3 (2 C), 141,9, 155,7 (7 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -12a).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3474 (m, v, $-\text{NH}_2$), 3164 (m), 2924 (m, v, $-\text{CH}_3$), 1624 (ms, v, $>\text{C}=\text{N}$ - zyklisch), 1436 (m, δ , $-\text{CH}_3$), 760 (m).

6.2.1.3 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]-phenanthridiniumchlorid (7 × HCl)



7 × HCl

Synthese erfolgte nach Wolschendorf [2000].

Edukt: 7,85 g (40 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd

Schmelzpunkt: 272 °C

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (448,95)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,14 (d, 1 H, $^2J_{(\text{H}-12\text{a}, \text{H}-12\text{b})} = 17,6$ Hz, H-12a), 3,49 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3,52-3,56 (m, 6 H, $2 \times -\text{OCH}_3$), 3,5 (m, 1 H, H-12b)*, 4,85 (d, 1 H, $^3J_{(\text{H}-11, \text{H}-12\text{b})} = 6,2$ Hz, H-11), 6,34 (s, 2 H, H-2', -6'), 7,28 (d, 1 H, $^3J = 7,4$ Hz, Ar-H),

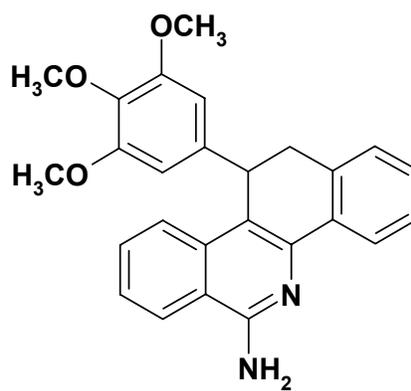
7,36-7,48 (m, 2 H, Ar-H), 7,75 (t, 1 H, $^3J = 7,4$ Hz, Ar-H), 7,93-8,05 (m, 2 H, Ar-H), 8,31 (d, 1 H, $^3J = 7,9$ Hz, Ar-H), 8,61 (d, 1 H, $^3J = 8,3$ Hz, Ar-H), 9,49 (br, s, 2 H, -NH₂), 13,80 (br, s, 1 H, $\equiv\text{N}^+\text{-H}$).

*) überlagert durch Signale der Methoxygruppen.

IR (KBr):

$\nu/\text{cm}^{-1} = 3410$ (m, v, -NH₂), 2932 (w, v, -OCH₃), 1624 (ms, v, >C=N- zyklisch), 1588 (w), 1548 (w), 1322 (m), 1122 (m), 760 (m).

Freisetzung der Base 7:



7

Schmelzpunkt: 183 °C

C₂₆H₂₄N₂O₃ (412,49)

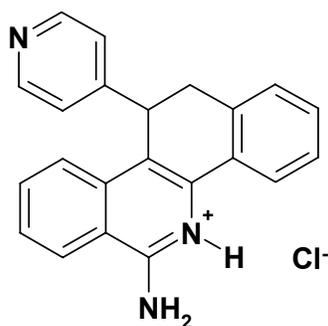
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

$\delta/\text{ppm (TMS)} = 3,06$ (d, 1 H, $^2J_{(\text{H-12a}, \text{H-12b})} = 15,0$ Hz, H-12a), 3,19 (dd, 1 H, H-12b), 3,46 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,51 (s, 3 H, -OCH₃), 4,75 (d, 1 H, $^3J = 6,6$ Hz, H-11), 6,32 (s, 2 H, H-2', -6'), 6,83 (br, s, 2 H, -NH₂), 7,11 (d, 1 H, $^3J = 7,2$ Hz, Ar-H), 7,20 (dt, 1 H, $^4J = 1,3$ Hz, $^3J = 7,3$ Hz, Ar-H), 7,32 (t, 1 H, $^3J = 7,2$ Hz, Ar-H), 7,43 (t, 1 H, $^3J = 7,6$ Hz, Ar-H), 7,61 (t, 1 H, $^3J = 7,6$ Hz, Ar-H), 7,86 (d, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, Ar-H), 8,23-8,31 (m, 2 H, Ar-H).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3482 (m, v, -NH₂), 3364 (m), 2930 (w, v, -OCH₃), 1632 (ms, v, >C=N- zyklisch), 1434 (m, δ , -OCH₃), 1100 (s), 760 (m).

6.2.1.4 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-pyridyl)benzo[c]phenanthridinium-chlorid (22 × HCl)



22 × HCl

Synthese erfolgte nach Wolschendorf [2000].

Edukt: 4,28 g (3,8 ml, 40 mmol) Pyridin-4-carbaldehyd

Schmelzpunkt: 241 °C

C₂₂H₁₈N₃Cl (359,86)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

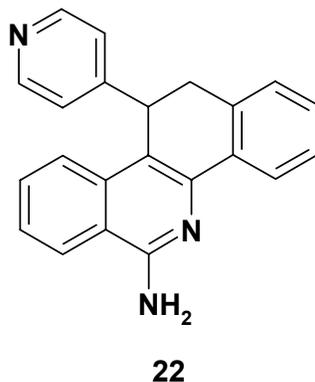
δ/ppm (TMS) = 3,11-3,24 (m, 1 H, H-12a, $^2J_{(\text{H-12a}, \text{H-12b})} = 15,9$ Hz), 3,52 (dd, 1 H, H-12b, $^2J_{(\text{H-12b}, \text{H-12a})} = 15,8$ Hz, $^3J_{(\text{H-12b}, \text{H-11})} = 7,2$ Hz), 4,87 (d, 1 H, H-11, $^3J_{(\text{H-11}, \text{H-12b})} = 6,6$ Hz), 6,99 (d, 2 H, Ar-H), 7,17 (d, 1 H, Ar-H), 7,17-7,22 (m, 1 H, Ar-H), 7,30-7,34 (m, 1 H, Ar-H), 7,43-7,48 (m, 1 H, Ar-H), 7,57-7,62 (m, 1 H, Ar-H), 7,76 (d, 1 H, Ar-H), 8,27-8,31 (m, 4 H, Ar-H, H-2', -3', -5', -6').

N-H-Protonen nicht detektierbar.

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3424 (m, v, -NH₂), 3306 (w), 3184 (w), 1624 (s, v, >C=N- zyklisch), 1598 (s), 1444 (s), 768 (w).

Freisetzung der Base 22:



Schmelzpunkt: 264 °C

C₂₂H₁₇N₃ (323,40)

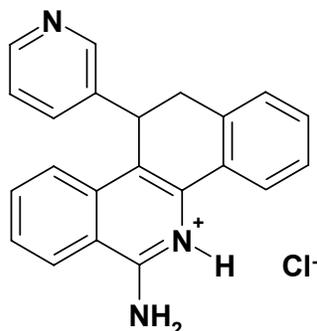
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,13 (d, 1 H, $^2J_{(H-12a, H-12b)} = 15,3$ Hz, H-12a), 3,52 (dd, 1 H, $^2J_{(H-12b, H-12a)} = 15,6$ Hz, $^3J_{(H-12b, H-11)} = 7,0$ Hz, H-12b), 4,86 (d, 1 H, $^3J_{(H-11, H-12b)} = 6,6$ Hz, H-11), 6,89 (br, s, 2 H, -NH₂), 6,95-6,97 (m, 2 H, Ar-H), 7,11 (m, 1 H, Ar-H), 7,18 (m, 1 H, Ar-H), 7,31 (m, 1 H, Ar-H), 7,44-7,46 (m, 1 H, Ar-H), 7,58-7,59 (m, 1 H, Ar-H), 7,71-7,74 (m, 1 H, Ar-H), 8,25-8,30 (m, 4 H, Ar-H).

IR (KBr):

ν /cm⁻¹ = 3424 (m, v, -NH₂), 3184 (m), 1622 (s, v, >C=N- zyklisch), 1598 (m), 1444 (s), 1414 (m), 768 (m).

6.2.1.5 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridinium-chlorid (23 × HCl)



23 × HCl

Synthese erfolgte nach Wolschendorf [2000].

Edukt: 4,28 g (3,8 ml, 40 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd

Schmelzpunkt: 250 °C (Zersetzung)

C₂₂H₁₈N₃Cl (359,86)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

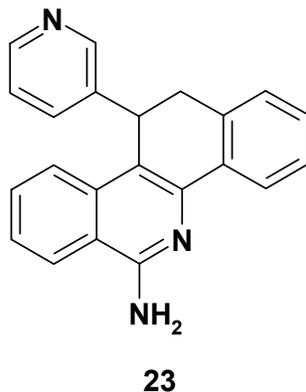
δ/ppm (TMS) = 3,29 (d, 1 H, ²J_(H-12a, H-12b) = 15,2 Hz, H-12a), 3,57-3,59 (m, 1 H, H-12b), 5,22-5,25 (m, 1 H, H-11), 7,24 (d, 1 H, ³J = 7,3 Hz, Ar-H), 7,37 (t, 1 H, ³J = 7,6 Hz, Ar-H), 7,45 (t, 1 H, ³J = 7,5 Hz, Ar-H), 7,65 (dd, 1 H, ³J₁ = 5,5 Hz, ³J₂ = 8,1 Hz, Ar-H), 7,74-7,79 (m, 1 H, Ar-H), 7,90-8,02 (m, 3 H, Ar-H), 8,49 (d, 1 H, ³J = 7,6 Hz, Ar-H), 8,57-8,59 (m, 1 H, Ar-H), 8,67-8,70 (m, 2 H, Ar-H), 9,82 (br, s, 2 H, -NH₂).

≡N⁺-H-Proton nicht detektierbar.

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3272 (w), 3132 (w), 1662 (s, v, >C=N- zyklisch), 1470 (w), 768 (w).

Freisetzung der Base 23:



Schmelzpunkt: 248 °C (Zersetzung)

C₂₂H₁₇N₃ (323,40)

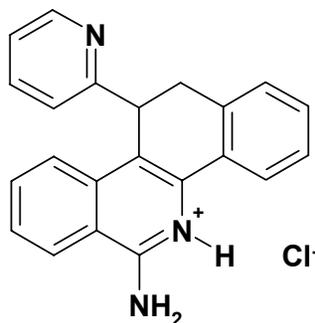
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,01 (d, 1 H, ²J_(H-12a, H-12b) = 14,9 Hz, H-12a), 3,53 (dd, 1 H, ²J_(H-12b, H-12a) = 15,7 Hz, ³J_(H-12b, H-11) = 7,1 Hz, H-12b), 4,91 (d, 1 H, ³J_(H-11, H-12b) = 6,2 Hz, H-11), 6,92 (br, s, 2 H, -NH₂), 7,05-7,12 (m, 2 H, Ar-H), 7,16-7,25 (m, 2 H, Ar-H), 7,32 (t, 1 H, ³J = 7,3 Hz, Ar-H), 7,44 (t, 1 H, ³J = 7,3 Hz, Ar-H), 7,59 (dt, 1 H, ⁴J = 1,1 Hz, ³J = 7,6 Hz, Ar-H), 7,78 (d, 1 H, ³J = 8,2 Hz, Ar-H), 8,24-8,31 (m, 4 H, Ar-H).

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3496 (m, v, -NH₂), 3290 (m), 3168 (ms), 1632 (s, v, >C=N- zyklisch), 1438 (m), 1424 (m), 758 (m).

6.2.1.6 6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-pyridyl)benzo[c]phenanthridinium-chlorid (24 × HCl)



24 × HCl

Synthese erfolgte nach Wolschendorf [2000].

Edukt: 4,28 g (3,8 ml, 40 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd

Schmelzpunkt: 247 °C (Zersetzung)

C₂₂H₁₈N₃Cl (359,86)

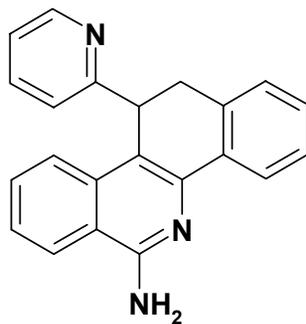
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,43-3,58 (m, 2 H, H-12a, H-12b), 4,97-4,98 (m, 1 H, H-11), 6,84 (d, 1 H, ³J = 7,9 Hz, Ar-H), 7,09-7,23 (m, 1 H, Ar-H), 7,25-7,50 (m, 4 H, Ar-H), 7,72 (quint, 1 H, ³J = 4,0 Hz, Ar-H), 7,86-7,90 (m, 2 H, Ar-H), 8,36 (d, 1 H, ³J = 7,5 Hz, Ar-H), 8,44 (d, 1 H, ³J = 4,2 Hz, Ar-H), 8,61 (d, 1 H, ³J = 8,2 Hz, Ar-H), 9,48 (br, s, 2 H, -NH₂), 13,91 (br, s, 1 H, ≡N⁺-H).

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3440 (w, v, -NH₂), 3272 (w), 3134 (w), 1666 (s, v, >C=N- zyklisch), 1624 (s), 768 (ms).

Freisetzung der Base 24:



24

Schmelzpunkt: 139 °C (Zersetzung)

C₂₂H₁₇N₃ (323,40)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,38 (d, 1 H, ²J_(H-12a, H-12b) = 14,2 Hz, H-12a), 3,49 (dd, 1 H, ²J_(H-12b, H-12a) = 15,6 Hz, ³J_(H-12b, H-11) = 7,2 Hz, H-12b), 4,85 (d, 1 H, ³J_(H-11, H-12b) = 5,4 Hz, H-11), 6,48 (d, 1 H, ³J = 7,9 Hz, Ar-H), 6,86 (br, s, 2 H, -NH₂), 7,04-7,10 (m, 2 H, Ar-H), 7,13-7,16 (m, 1 H, Ar-H), 7,25-7,35 (m, 2 H, Ar-H), 7,35-7,46 (m, 1 H, Ar-H), 7,57 (t, 1 H, ³J = 7,1 Hz, Ar-H), 7,73 (d, 1 H, ³J = 8,3 Hz, Ar-H), 8,26 (d, 2 H, ³J = 7,6 Hz, Ar-H), 8,49 (dd, 1 H, ⁴J = 0,9 Hz, ³J = 4,8 Hz, Ar-H).

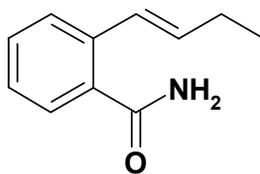
IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3482 (m, v, -NH₂), 3332 (m), 3200 (m), 1636 (s, v, >C=N- zyklisch), 1436 (ms), 758 (m).

6.2.2 2-Butenylbenzamid (97)

Eine Lösung von 9,37 g (80 mmol) 2-Methylbenzonitril und 2,87 ml (40 mmol) Propionaldehyd in 40 ml DMPU wurde bei 30 °C unter Stickstoffatmosphäre langsam zu einer Lösung von 9,87 g (88 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 90 ml DMPU getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 3-4 h bei 35-40 °C gerührt und dann in einer Lösung von 8,56 g (160 mmol) Ammoniumchlorid in 400 ml Eiswasser vorsichtig hydrolysiert.

Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend wurden die organischen Phasen vereinigt und mit 150 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 70 ml einrotiert. Zur Fällung des 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridiniumchlorids wurden 10 ml konz. Salzsäure und 10 ml Wasser zugegeben und über Nacht kräftig gerührt. Der entstandene ölige Niederschlag wurde abgetrennt, aus Methanol umkristallisiert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.



97

Ausbeute: 210 mg (1,2 mmol, 3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 152 °C

C ₁₁ H ₁₃ NO (175,23)	ber.:	C 75,40	H 7,48	N 7,99
	gef.:	C 75,45	H 7,56	N 8,53

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 1,04 (t, 3 H, ³J = 7,4 Hz, -CH₃), 2,13-2,24 (m, 2 H, -CH₂-), 6,29 (dt, 1 H, ³J = 6,5 Hz, ³J = 15,9 Hz, -CH₂-CH=CH-Ar), 6,71 (d, 1 H, ³J = 15,9 Hz, -CH₂-CH=CH-Ar), 7,20-7,25 (m, 1 H, Ar-H), 7,32-7,38 (m, 3 H, Ar-H, -NH₂), 7,59 (d, 1 H, ³J = 7,8 Hz, Ar-H), 7,69 (br, s, 1 H, -NH₂).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 13,4 (-CH₃), 25,6 (-CH₂-), 125,0 (-CH₂-CH=CH-Ar), 126,1 (C-3), 126,3 (C-6), 127,1 (C-1), 129,1 (C-5), 133,6 (-CH₂-CH=CH-Ar), 134,7 (C-4), 135,9 (C-2), 170,8 (>C=O).

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3374 (m, v, -NH₂), 3180 (m, v, -NH₂), 1646 (m, v, >C=O), 1622 (m), 1400 (m), 964 (m, δ , -CH=CH-).

MS (EI):

m/z (%) = 175 M⁺ (13), 146 M⁺-CH₂-CH₃ (100), 128 (28), 115 (16), 91 (14), 77 (10).

MS (ESI):

m/z = 176 [M+H]⁺.

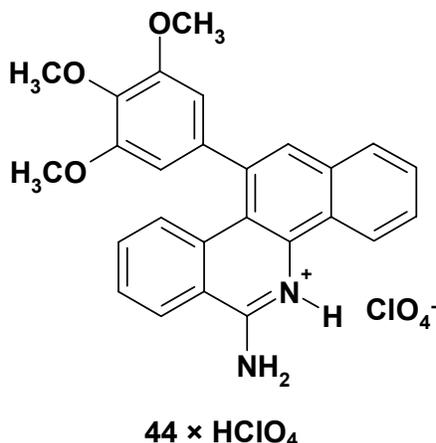
6.2.3 Synthese 11-substituierter 6-Aminobenzo[c]phenanthridiniumperchlorate

Allgemeine Synthesevorschrift:

Zu einer Lösung eines 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridins in Dioxan wurde eine Lösung von DDQ in Dioxan gegeben und für 8-12 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde dieses in 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und 30 min. kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 300 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend dreimal mit je 250 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 100 ml einrotiert.

Zur Fällung des 6-Aminobenzo[c]phenanthridiniumperchlorates wurden 21 ml einer Mischung aus Diethylether, Ethanol und 70 %iger Perchlorsäure (1/1/1) zugegeben und über Nacht kräftig gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Diethylether gewaschen, ggf. aus Methanol umkristallisiert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

6.2.3.1 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat ($44 \times \text{HClO}_4$)



Synthese erfolgte nach Wolschendorf [2000].

Edukt: 2,0 g (4,85 mmol) 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **7** in 120 ml Dioxan und 4,40 g (19,4 mmol) DDQ in 100 ml Dioxan

Schmelzpunkt: 295 °C (Zersetzung)

C₂₆H₂₃N₂O₇Cl (510,93)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,72 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,78 (s, 3 H, -OCH₃), 6,76 (s, 2 H, H-2', -6'), 7,65-7,94 (m, 6 H, Ar-H), 8,14 (d, 1 H, ³J = 7,3 Hz, Ar-H), 8,69 (dd, 2 H, ³J₁ = 8,6 Hz, ³J₂ = 18,3 Hz, Ar-H).

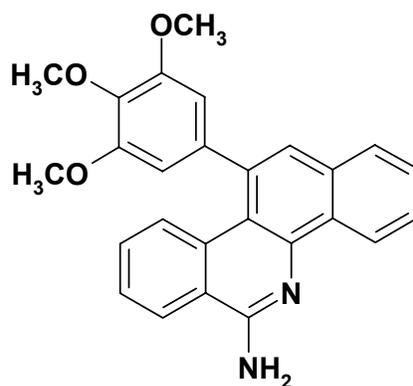
N-H-Protonen nicht detektierbar.

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3422 (m, v, -NH₂), 3336 (m), 3220 (m), 1662 (s, v, >C=N- zyklisch), 1584 (ms), 1122 (s), 760 (ms).

Freisetzung der Base 44:

Die Freisetzung erfolgte analog der unter 6.2.1 angegebenen Vorschrift.



44

Schmelzpunkt: 194 °C

C₂₆H₂₂N₂O₃ (411,48)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,71 (s, 6 H, 2 \times -OCH₃), 3,78 (s, 3 H, -OCH₃), 6,72 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,23 (br, s, 2 H, -NH₂), 7,37-7,42 (m, 1 H, Ar-H), 7,50-7,65 (m, 5 H, Ar-H), 7,90-7,93 (m, 1 H, Ar-H), 8,35 (d, 1 H, $^3J = 7,4$ Hz, Ar-H), 9,11-9,15 (m, 1 H, Ar-H).

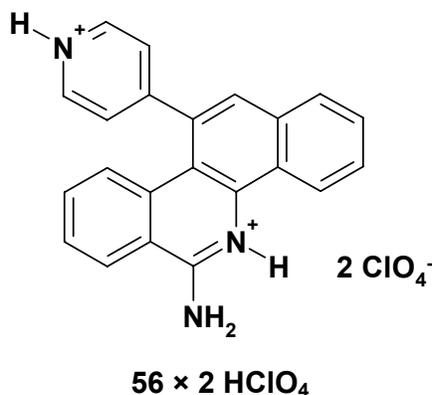
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 56,0 (2 C, -OCH₃ an C-3', -5'), 60,3 (-OCH₃ an C-4'), 106,2 (2 C, C-2', -6'), 124,3 (2 C), 124,6, 125,3, 125,9, 126,7, 127,1, 127,2, 128,5 (9 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12), 114,2, 118,8, 129,5, 132,3, 133,8, 136,9, 137,3, 139,8, 142,9, 153,3 (2 C), 155,7 (12 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1', -3', -4', -5').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3376 (m, v, -NH₂), 2928 (w, v, -OCH₃), 1611 (w, v, >C=N- zyklisch), 1129 (m), 766 (m).

**6.2.3.2 6-Amino-11-(4-pyridyl)benzo[*c*]phenanthridiniumdiperchlorat
(56 \times 2 HClO₄)**



Edukt: 1,5 g (4,6 mmol) 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-pyridyl)benzo[*c*]phenanthridin **22** in 100 ml Dioxan und 4,22 g (18,6 mmol) DDQ in 100 ml Dioxan

Ausbeute: 120 mg (0,2 mmol, 6 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 235 °C (Zersetzung)

Experimenteller Teil

$C_{22}H_{17}N_3O_8Cl_2$ (522,30) ber.: C 50,59 H 3,28 N 8,05
gef.: C 50,95 H 3,58 N 8,28

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 7,50 (d, 1 H, $^3J = 8,3$ Hz, Ar-H), 7,72 (t, 1 H, $^3J = 7,3$ Hz, Ar-H), 7,81-7,92 (m, 2 H, Ar-H), 8,00 (t, 1 H, $^3J = 7,2$ Hz, Ar-H), 8,08 (s, 1 H, Ar-H), 8,15 (d, 2 H, $^3J = 6,2$ Hz, Ar-H), 8,23 (d, 1 H, $^3J = 7,6$ Hz, Ar-H), 8,74 (t, 2 H, $^3J = 7,9$ Hz, Ar-H), 9,03 (d, 2 H, $^3J = 6,6$ Hz, Ar-H).

N-H-Protonen nicht detektierbar.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 121,6, 126,4 (2 C), 128,7 (2 C), 128,9, 129,3, 129,4, 129,7, 133,6 (2 C), 143,4 (2 C) (13 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12, -2', -3', -5', -6'), 113,6, 118,5, 123,3, 131,6, 132,0 (2 C), 132,8, 155,0, 158,1 (9 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3236 (br, w), 1662 (s), 1636 (ms, v, $>C=N$ - zyklisch), 1092 (br, s), 766 (ms), 624 (s).

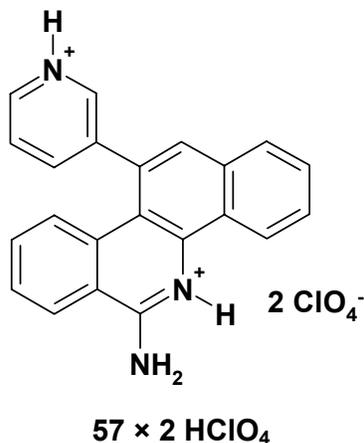
MS (EI):

m/z (%) = 321 M^+ (100), 320 M^+-H (30), 303 (26), 160 (9), 152 (18), 138 (18), 44 (35).

MS (APCI):

m/z = 322 $[M+H]^+$.

**6.2.3.3 6-Amino-11-(3-pyridyl)benzo[*c*]phenanthridiniumdiperchlorat
(57 × 2 HClO₄)**



Edukt: 1,5 g (4,6 mmol) 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-pyridyl)benzo[*c*]phenanthridin **23** in 100 ml Dioxan und 4,22 g (18,6 mmol) DDQ in 100 ml Dioxan

Ausbeute: 91 mg (0,2 mmol, 5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 200 °C (Zersetzung)

C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₈ Cl ₂ (522,30)	ber.:	C 50,59	H 3,28	N 8,05
	gef.:	C 50,01	H 3,47	N 8,50

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 7,53 (d, 1 H, ³*J* = 8,2 Hz, Ar-H), 7,71 (t, 1 H, ³*J* = 7,8 Hz, Ar-H), 7,80-7,92 (m, 2 H, Ar-H), 7,96-8,06 (m, 3 H, Ar-H), 8,20 (d, 1 H, ³*J* = 7,4 Hz, Ar-H), 8,45 (d, 1 H, ³*J* = 8,0 Hz, Ar-H), 8,73 (d, 2 H, ³*J* = 8,1 Hz, Ar-H), 8,99 (d, 1 H, ³*J* = 4,5 Hz, Ar-H), 9,09 (d, 1 H, ³*J* = 1,4 Hz, Ar-H).

N-H-Protonen nicht detektierbar.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 121,4, 126,2, 126,5, 128,2, 128,4, 128,6, 129,0, 129,2, 129,8, 133,6, 142,7, 143,8, 143,9 (13 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12, -2', -4', -5', -6'), 114,3, 118,5, 122,6, 130,5, 131,4, 132,2, 133,3, 140,0, 154,8 (9 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3342 (br, w, v, -NH₂), 1666 (s), 1612 (ms, v, >C=N- zyklisch), 1096 (br, s), 766 (ms), 626 (s).

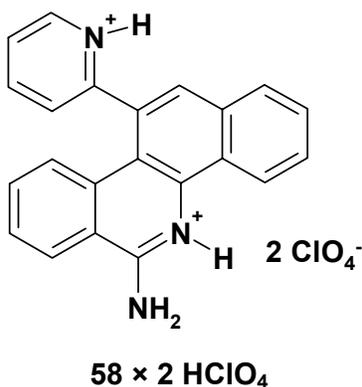
MS (EI):

m/z (%) = 321 M⁺ (100), 320 M⁺-H (56), 303 (39), 160 (15), 152 (17), 138 (11), 44 (56).

MS (APCI):

m/z = 322 [M+H]⁺.

**6.2.3.4 6-Amino-11-(2-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumdiperchlorat
(58 × 2 HClO₄)**



Edukt: 1,5 g (4,6 mmol) 6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-pyridyl)benzo[c]phenanthridin **24** in 100 ml Dioxan und 4,22 g (18,6 mmol) DDQ in 100 ml Dioxan

Ausbeute: 341 mg (0,7 mmol, 18 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 298 °C (Zersetzung)

C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₈ Cl ₂ (522,30)	ber.:	C 50,59	H 3,28	N 8,05
	gef.:	C 49,86	H 4,05	N 8,46

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 7,14 (d, 1 H, ³*J* = 8,3 Hz, Ar-H), 7,63-7,68 (m, 1 H, Ar-H), 7,76-7,81 (m, 2 H, Ar-H), 7,84-7,97 (m, 3 H, Ar-H), 8,10 (s, 1 H, Ar-H), 8,20 (d, 1 H, ³*J* = 7,4 Hz, Ar-H), 8,26-8,29 (m, 1 H, Ar-H), 8,71 (t, 2 H, ³*J* = 8,2 Hz, Ar-H), 8,81 (d, 1 H, ³*J* = 5,0 Hz, Ar-H).

N-H-Protonen nicht detektierbar.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 121,5, 124,3, 125,3, 126,3, 127,4, 128,5 (2 C), 129,2 (2 C), 129,3, 133,6, 141,0, 147,4 (13 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12, -3', -4', -5', -6'), 114,3, 118,2, 122,9, 131,3, 132,0, 132,5, 133,4, 154,8, 157,5 (9 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1').

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3354 (br, s, v, -NH₂), 3188 (br, s), 3106 (br, s, v, -NH₃⁺), 1666 (s), 1616 (ms, v, >C=N- zyklisch), 1542 (br, s), 1108 (br, s), 764 (ms).

MS (EI):

m/z (%) = 321 M⁺ (60), 320 M⁺-H (100), 303 (20), 160 (26), 152 (12), 138 (8), 44 (6).

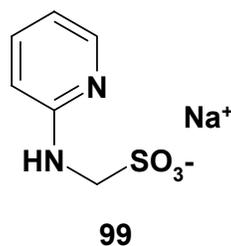
MS (ESI):

m/z = 322 [M+H]⁺.

6.2.4 *N*-(2-Pyridyl)aminomethansulfonat-Na (99)

Synthesevorschrift in Anlehnung an Butula [1978]:

1,8 g (19,1 mmol) 2-Aminopyridin **98** und 1,68 g (12,5 mmol) Hydroxymethansulfonat-Na wurden in 15 ml H₂O gelöst und die Lösung bei 55 °C für 2 h gerührt. Nach Abkühlen wurden 5 ml Ethanol zugegeben und die Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethanol/H₂O umkristallisiert und im Ölpumpenvakuum für 24 h getrocknet.



Ausbeute: 1,6 g (7,6 mmol, 61 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 274-275 °C

Literatur: 274 °C [Butula, 1978]

282 °C [Dewing *et al.*, 1942]

C₆H₇N₂O₃SNa (210,19)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 4,12 (d, 2 H, ³J = 6,3 Hz, -CH₂-), 6,43-6,47 (m, 2 H, H-5, >NH), 6,63 (dt, 1 H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 0,9 Hz, H-3), 7,30-7,34 (m, 1 H, H-4), 7,92 (dt, 1 H, ³J = 3,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, H-6).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 57,6 (-CH₂-), 108,4 (C-3), 111,7 (C-5), 136,4 (C-4), 147,0 (C-6), 158,1 (C-2).

IR (KBr):

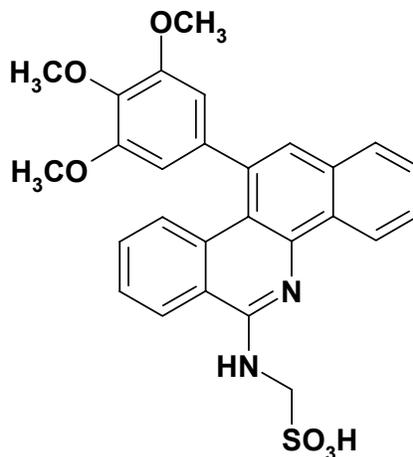
ν /cm⁻¹ = 3477 (m, v, >NH), 3345 (s, v, >NH), 1601 (s, v, >C=N- zyklisch), 1519 (s, δ , >NH), 1485 (s), 1191 (s, v, >SO₂), 1044 (s, v, -S=O), 778 (m).

MS (EI):

m/z (%) = 106 $M^+ - SO_3^-$ (13), 79 $M^+ - CH_2 - SO_3^-$ (100), 52 (44).

6.2.5 N-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-yl]-aminomethansulfonsäure (87)

Zu einer Lösung von 700 mg (1,70 mmol) 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin **44** in 100 ml Aceton wurden 2 ml 35 %ige Formaldehyd-Lösung gegeben. In die Mischung wurde unter Rühren SO_2 bis zum Auftreten eines hellgelben, flockigen Niederschlages eingeleitet. Der Niederschlag wurde abgesaugt und einer Säulenchromatographie an Kieselgel unterzogen. Als Fließmittel wurde eine Mischung aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 19/1 verwendet. Nach chromatographischer Abtrennung des Edukts ($R_f = 0,6$) wurde der Methanol-Anteil im Fließmittel auf 50 % erhöht. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Feststoff ($R_f = 0,1$) wurde 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

**87**

Der Nachweis der elementaren Zusammensetzung erfolgte neben der Elementaranalyse durch hochauflösende Massenspektrometrie.

Ausbeute: 43 mg (0,09 mmol, 5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 311 °C (Zersetzung)

Experimenteller Teil

$C_{27}H_{24}N_2O_6S$ (504,56)	ber.:	C 64,27	H 4,80	N 5,55	S 6,35
	gef.:	C 62,88	H 5,36	N 5,40	S 5,96

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,70 (s, 6 H, 2 \times -OCH₃), 3,77 (s, 3 H, -OCH₃), 4,82 (d, 2 H, $^3J = 5,8$ Hz, -CH₂-), 6,74 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,41-7,43 (m, 1 H, Ar-H), 7,52-7,66 (m, 5 H, Ar-H), 7,91-7,94 (m, 1 H, Ar-H), 7,9 (m, 1 H, =NH)*, 8,46 (d, 1 H, $^3J = 7,8$ Hz, Ar-H), 9,10-9,14 (m, 1 H, Ar-H).

-SO₃H-Proton nicht detektierbar.

*) überlagert durch Protonen des Aromaten.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 56,1 (2 C, -OCH₃ an C-3', -5'), 60,3 (-OCH₃ an C-4'), 74,8 (-CH₂-), 106,3 (2 C, C-2', -6'), 121,5, 126,0, 127,5, 127,9, 128,0, 128,4, 128,5, 128,8, 133,1 (9 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12), 114,8, 118,2, 121,9, 132,3, 133,7, 134,1, 136,5, 137,3, 137,7, 153,5 (2 C), 154,6 (12 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1', -3', -4', -5').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3402 (m, v, >NH), 2932 (w, v, -OCH₃), 1578 (m, v, >C=N- zyklisch), 1126 (m, v, >SO₂), 1044 (m, v, -SO₃H), 762 (m).

MS (EI):

m/z (%) = 506 M⁺ [^{34}S], 505 [M+H]⁺ [^{32}S], 504 M⁺ [^{32}S], 503 M⁺-H [^{32}S], 422 M⁺-SO₃H (22), 410 M⁺-CH₂-SO₃H (19), 281 (25), 207 (100), 73 (41), 64 (20).

MS (ESI):

m/z = 505 [(M+H)⁺, ^{32}S], 423 [(M-SO₃H)⁺, ^{32}S].

HRMS:

ber.:	$C_{27}H_{24}N_2O_6S$ [M+H] ⁺	505,14278
gef.:	$C_{27}H_{24}N_2O_6S$ [M+H] ⁺	505,14291

Experimenteller Teil

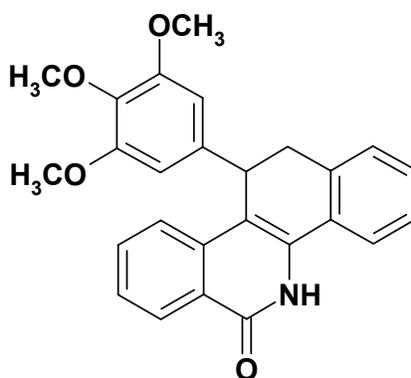
ber.:	$C_{27}H_{23}N_2O_6S$ [M-H] ⁻	503,12768
gef.:	$C_{27}H_{23}N_2O_6S$ [M-H] ⁻	503,12732

6.2.6 Synthese 11-substituierter Benzo[*c*]phenanthridin-6-one

6.2.6.1 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-on (77)

Synthesevorschrift in Anlehnung an Wolschendorf [2000]:

Zu einer Lösung von 2,35 g (5,7 mmol) 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **7** in 20 ml trockenem DMF wurde bei 55 °C unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 4,3 g (5 ml, 41,7 mmol) *tert*-Butylnitrit in 10 ml DMF getropft. Das Gemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 55 °C für 1 h gerührt, anschließend auf 150 ml Eiswasser hydrolysiert und für 30 min. gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen, ggf. aus Methanol umkristallisiert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.



77

C₂₆H₂₃NO₄ (413,47)

Schmelzpunkt: 255 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,09 (d, 1 H, H-12a, $^2J_{(H-12a, H-12b)} = 14,9$ Hz), 3,53-3,58 (m, 1 H, H-12b), 3,60 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,72 (s, 3 H, -OCH₃), 4,51 (d, 1 H, H-11, $^3J_{(H-11, H-12b)} = 6,3$ Hz), 6,25 (s, 2 H, H-2', -6'), 7,15 (d, 1 H, $^3J = 7,4$ Hz, Ar-H), 7,26-7,31 (m, 1 H, Ar-H), 7,36-7,54 (m, 2 H, Ar-H), 7,61-7,69 (m, 2 H, Ar-H), 7,92-7,94 (m, 1 H, Ar-H), 8,53 (d, 1 H, $^3J = 7,7$ Hz, Ar-H), 10,70 (br, s, 1 H, =NH).

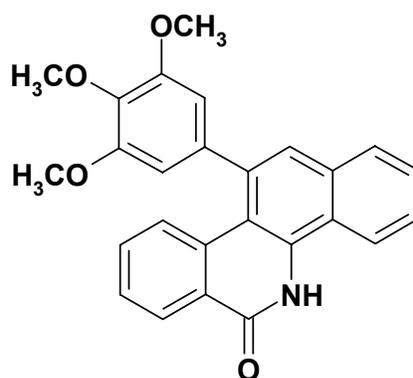
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3446 (br, w, -CONH-), 2932 (w, v, -OCH₃) 1648 (ms, v, C=N zyklisch), 1608 (w), 1506 (w, v, >NH), 1124 (ms), 762 (w).

6.2.6.2 5,6-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (80)

Synthesevorschrift in Anlehnung an Wolschendorf [2000]:

Zu einer Lösung von 1,15 g (2,8 mmol) 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on **77** in 60 ml Dioxan wurde eine Lösung von 2,70 g (11,9 mmol) DDQ in 60 ml Dioxan gegeben und für 8 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde dieses in 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und 30 min. kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 60 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde bis zur Bildung eines Niederschlags einrotiert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol versetzt, unter Rühren erhitzt, heiß filtriert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.



80

Ausbeute: 799 mg (1,9 mmol, 70 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 287 °C

C ₂₆ H ₂₁ NO ₄ (411,46)	ber.:	C 75,89	H 5,15	N 3,40
	gef.:	C 75,60	H 5,54	N 3,54

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,72 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,78 (s, 3 H, -OCH₃), 6,75 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,39-7,54 (m, 3 H, Ar-H), 7,65-7,68 (m, 3 H, Ar-H), 7,98-8,01 (m, 1 H, Ar-H), 8,39 (d, 1 H, ³J = 7,5 Hz, Ar-H), 8,92 (d, 1 H, ³J = 8,7 Hz, Ar-H), 11,89 (s, 1 H, =NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 56,0 (2 C, -OCH₃ an C-3', -5'), 60,3 (-OCH₃ an C-4'), 106,3 (2 C, C-2', -6'), 122,1, 125,2, 126,5, 127,0 (2 C), 127,3, 127,8, 128,1, 130,9 (9 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12), 112,1, 121,6, 126,5, 132,1, 133,7, 134,7, 137,1, 137,2, 138,7, 153,3 (2 C), 161,5 (12 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1', -3', -4', -5').

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 2936 (w, v, -OCH₃), 1658 (s, v, -NH-CO), 1574 (m, v, >C=N- zyklisch), 1504 (s), 1230 (m), 1124 (s), 766 (m).

MS (EI):

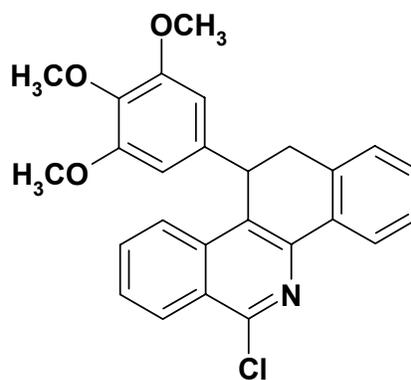
m/z (%) = 411 M⁺ (100), 396 M⁺-CH₃ (34), 190 (24), 160 (12), 138 (12), 126 (13), 113 (12), 44 (14).

6.2.7 Synthese 11-substituierter 6-Chlorbenzo[*c*]phenanthridine

Allgemeine Synthesevorschrift:

Die angegebene Menge Benzo[*c*]phenanthridin-6-on wurde in 10 ml Phosphorylchlorid für 4 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung vorsichtig auf 100 ml Eiswasser hydrolysiert. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, aus Methanol umkristallisiert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

6.2.7.1 6-Chlor-11,12-dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin (84)



84

Edukt: 300 mg (0,73 mmol, 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-on **77**

Ausbeute: 120 mg (0,28 mmol, 39 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 163 °C

C₂₆H₂₂NO₃Cl (431,93) ber.: C 72,30 H 5,13 N 3,24

gef.: C 72,23 H 5,15 N 3,53

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,11-3,22 (m, 1 H, H-12a), 3,46 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,51 (s, 3 H, -OCH₃), 3,55-3,62 (m, 1 H, H-12b), 5,07 (d, 1 H, ³J_(H-11, H-12b) = 6,4 Hz, H-11), 6,33 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,23 (d, 1 H, ³J = 7,4 Hz, Ar-H), 7,32 (dt, 1 H, ⁴J = 1,2 Hz, ³J = 7,3 Hz, Ar-H), 7,41 (t, 1 H, ³J = 7,3 Hz, Ar-H), 7,77 (t, 1 H, ³J = 7,6 Hz, Ar-H),

7,88 (dt, 1 H, $^4J = 1,2$ Hz, $^3J = 4,2$ Hz, 1 H, Ar-H), 8,24 (t, 2 H, $^3J = 9,0$ Hz, Ar-H), 8,34 (d, 1 H, $^3J = 8,3$ Hz, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 35,4 (C-12), 37,5 (C-11), 55,5 (2 C, -OCH₃ an C-3', -5'), 59,7 (-OCH₃ an C-4'), 104,7 (2 C, C-2', -6'), 124,1, 124,2, 126,5, 127,1, 128,6, 128,7, 129,3, 132,1 (8 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10), 125,4, 127,1, 133,4, 134,9, 136,1, 136,4, 137,9, 144,6, 149,8, 152,5 (2 C) (11 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -12a, -1', -3', -4', -5').

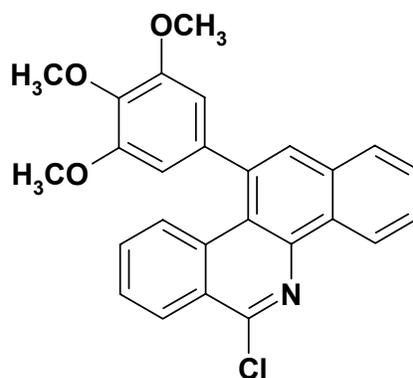
IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 2934 (w, v, -OCH₃), 1588 (w, v, >C=N- zyklisch), 1506 (m), 1456 (m), 1322 (m), 1234 (m), 1126 (s), 770 (m).

MS (EI):

m/z (%) = 433 M^+ [^{37}Cl] (38), 432 M^+-H [^{37}Cl] (31), 431 M^+ [^{35}Cl] (100), 264 (33), 168 (80), 153 (97).

6.2.7.2 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin (85)



85

Edukt: 316 mg (0,77 mmol, 5,6-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-on **80**)

Ausbeute: 284 mg (0,66 mmol, 86 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 212 °C

C₂₆H₂₀NO₃Cl (429,91) ber.: C 72,63 H 4,70 N 3,26
 gef.: C 71,82 H 4,78 N 3,48

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,81 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,98 (s, 3 H, -OCH₃), 6,68 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,47 (t, 1 H, ³J = 7,8 Hz, Ar-H), 7,62-7,84 (m, 4 H, Ar-H), 7,90-7,94 (m, 2 H, Ar-H), 8,54 (d, 1 H, ³J = 8,3 Hz, Ar-H), 9,33 (d, 1 H, ³J = 8,2 Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 56,3 (2 C, -OCH₃ an C-3', -5'), 61,2 (-OCH₃ an C-4'), 106,3 (2 C, C-2', -6'), 125,2, 127,2 (2 C), 127,4, 127,6, 128,3, 130,0, 130,6, 130,8 (9 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12), 120,3, 126,0, 132,3, 135,1, 136,9, 137,7, 139,4 (2 C), 141,7, 151,0, 153,9 (2 C) (12 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1', -3', -4', -5').

IR (KBr):

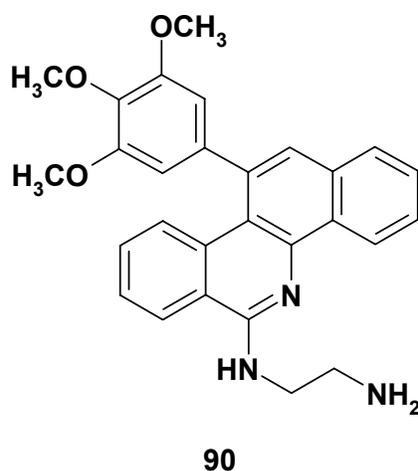
ν/cm⁻¹ = 2934 (w, v, -OCH₃), 1577 (m, v, >C=N- zyklisch), 1506 (m), 1408 (m), 1346 (m), 1278 (m), 1232 (m), 1124 (s), 749 (m).

MS (EI):

m/z (%) = 431 M⁺ [³⁷Cl] (10), 430 M⁺-H [³⁷Cl] (8), 429 M⁺ [³⁵Cl] (27), 414 M⁺-CH₃ [³⁵Cl] (14), 132 (9), 131 (9), 46 (9), 45 (9), 44 (100).

6.2.8 *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-yl]-ethylen-1,2-diamin (**90**)

227 mg (0,53 mmol) 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin **85** wurden mit 10 ml Ethylendiamin versetzt und für 1 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde Ethylendiamin entfernt und der Rückstand in 10 ml Dichlormethan gelöst. Die organische Phase wurde mit 10 ml NaOH (10 %) geschüttelt, mit 10 ml H₂O gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde aus Toluol/Heptan umkristallisiert und 48 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.



Ausbeute: 70 mg (0,15 mmol, 29 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 121 °C

C₂₈H₂₇N₃O₃ (453,54)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ /ppm (TMS) = 3,35 (br, s, 2 H, -CH₂-NH₂), 3,71 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,78 (s, 3 H, -OCH₃), 4,07 (d, 2 H, ³J = 5,4 Hz, -CH₂-NH-), 6,71 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,39-7,44 (m, 1 H, Ar-H), 7,53-7,66 (m, 5 H, Ar-H), 7,93-7,96 (m, 1 H, Ar-H), 8,06-8,08 (m, 1 H, >NH), 8,18 (br, s, 2 H, -NH₂), 8,45 (d, 1 H, ³J = 7,6 Hz, Ar-H), 9,16-9,19 (m, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ /ppm (TMS) = 38,2 (-CH₂-NH₂), 38,9 (-CH₂-NH-), 56,0 (2 C, -OCH₃ an C-3', -5'), 60,3 (-OCH₃ an C-4'), 106,3 (2 C, C-2', -6'), 123,7, 124,8 (2 C), 125,7, 126,0, 126,9,

127,2, 127,3, 128,5 (9 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12), 114,2, 119,3, 129,8, 132,3, 133,6, 136,9, 137,1, 139,6, 142,2 (9 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1'), 153,3 (2 C, C-3', -5'), 153,5 (C-4').

IR (KBr):

ν/cm^{-1} = 3382 (br, w, v, $-\text{NH}_2$), 1576 (s, v, $>\text{C}=\text{N}$ - zyklisch), 1534 (m, v, $>\text{NH}$), 1502 (m), 1464 (m, δ , $-\text{CH}_2-$), 1126 (s), 762 (m).

MS (EI):

m/z (%) = 453 M^+ (11), 424 (11), 423 $\text{M}^+-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (28), 410 $\text{M}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (100), 264 (11), 44 $[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2]^+$ (13).

MS (ESI):

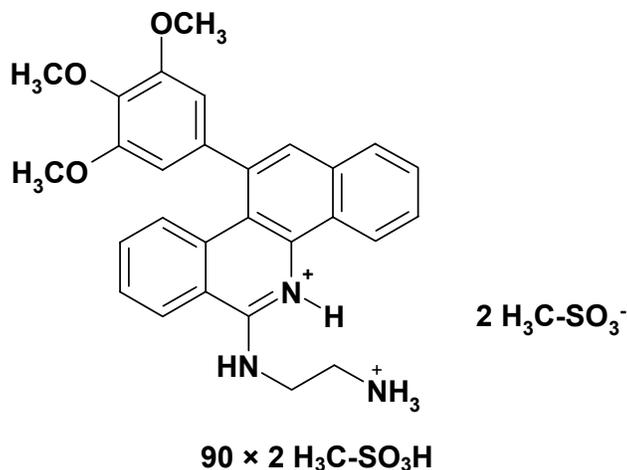
m/z = 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS:

ber.:	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	454,21252
gef.:	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	454,21245

Bildung des Dimethansulfonat-Salzes $90 \times 2 \text{H}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{H}$:

Die freie Base wurde mit 10 ml Aceton gelöst und mit ca. 1 ml Methansulfonsäure versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgetrennt und für 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.



Schmelzpunkt: 184 °C (Zersetzung)

C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₉ S ₂ (645,75)	ber.:	C 55,80	H 5,46	N 6,51	S 9,93
	gef.:	C 54,01	H 5,55	N 6,74	S 9,99

HPLC-Reinheit: 97 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 2,40 (s, 3 H, H₃C-SO₃⁻), 3,36 (quart, 2 H, ³J = 6,0 Hz, -CH₂-NH₃⁺), 3,71 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,78 (s, 3 H, -OCH₃), 4,06 (t, 2 H, ³J = 5,9 Hz, -CH₂-NH-), 6,71 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,42-7,45 (m, 1 H, Ar-H), 7,55-7,67 (m, 5 H, Ar-H), 7,93-7,98 (m, 5 H, Ar-H, >NH, -NH₃⁺), 8,38 (d, 1 H, Ar-H), 9,15-9,18 (m, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 38,2 (-CH₂-NH₃⁺), 38,9 (-CH₂-NH-), 39,7 (2 × H₃C-SO₃⁻), 56,0 (2 C, -OCH₃ an C-3', -5'), 60,3 (-OCH₃ an C-4'), 106,2 (2 C, C-2', -6'), 123,6, 124,7, 124,9, 125,7, 126,1, 126,9, 127,2, 127,4, 128,5 (9 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -10, -12), 114,2, 119,3, 129,7, 132,3, 133,5, 136,9, 137,1, 139,5, 142,0 (9 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1'), 153,3 (2 C, C-3', -5'), 153,4 (C-4').

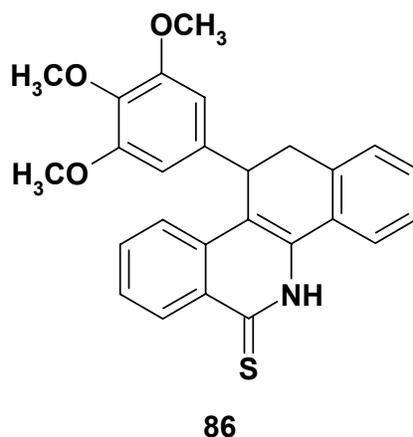
IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3394 (br, m, v, -NH₂), 2958 (m, v, -CH₂-), 2930 (m, v, -CH₂-), 1644 (s, δ, -NH₂), 1192 (s), 1126 (s), 762 (m, δ, -CH₂-).

6.2.9 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridin-6-thion (86)

Synthesevorschrift nach Kock [2003]:

Eine Lösung aus 1,24 g (3 mmol) 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on **77** und 0,89 g (4 mmol) P_2S_5 in 10 ml Pyridin wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in 50 ml Eiswasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert und die organische Phase zur Trockene einrotiert. Danach wurde aus Wasser/DMF (1/1) umkristallisiert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser/DMF (1/1) gewaschen und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.



$C_{26}H_{23}NO_3S$ (429,53)

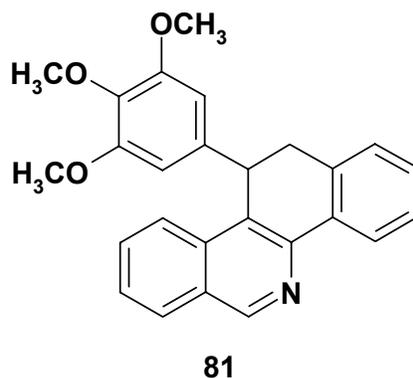
Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter zu **81** (6.2.10) umgesetzt.

6.2.10 11,12-Dihydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin (81)

Synthesevorschrift nach Kock [2003]:

Eine Lösung aus 2,0 g (4,7 mmol) 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-thion **86** und 4,35 g Raney-Nickel (Gewicht feucht mit Wasser) in 10 ml DMF und 10 ml Ethanol wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das

Reaktionsgemisch wurde filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Die Lösungsmittel wurden abrotiert, der Rückstand wurde in 5 ml Wasser gelöst und mit Ammoniak alkalisiert. Danach wurde der Niederschlag abgesaugt, aus Methanol/Wasser (1/1) umkristallisiert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.



$C_{26}H_{23}NO_3$ (397,47)

Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter zu **83** (6.2.11) umgesetzt.

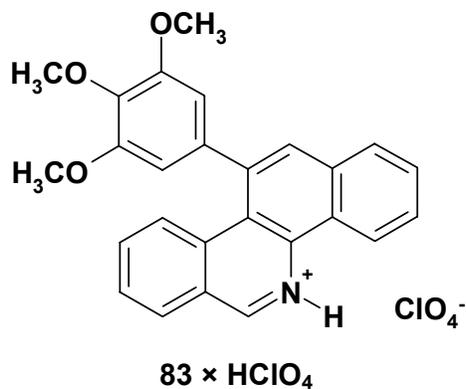
6.2.11 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (**83** × $HClO_4$)

Synthesevorschrift in Anlehnung an Kock [2003]:

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,5 mmol) 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin **81** in 68 ml Dioxan wurde eine Lösung von 2,28 g (10,0 mmol) DDQ in 50 ml Dioxan gegeben und für 13 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde dieses in 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und 30 min. kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 300 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend dreimal mit je 250 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 50 ml einrotiert.

Zur Fällung des 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorates **83** × $HClO_4$ wurden 14 ml einer Mischung aus 70 %iger Perchlorsäure und Wasser (1/1) zugegeben und über Nacht kräftig gerührt. Der entstandene Niederschlag wur-

de abgesaugt, mit wenig Diethylether gewaschen, aus Methanol umkristallisiert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.



Schmelzpunkt: 277 °C

C₂₆H₂₂NO₇Cl (495,91)

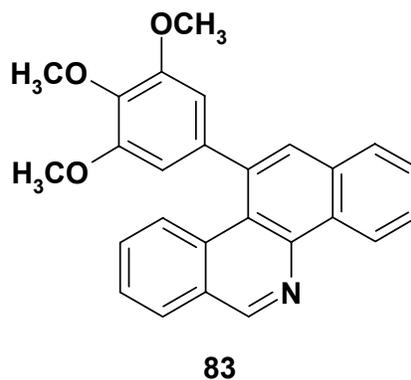
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,73 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,80 (s, 3 H, -OCH₃), 6,79 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,59-7,62 (m, 1 H, Ar-H), 7,66-7,73 (m, 2 H, Ar-H), 7,78-7,84 (m, 2 H, Ar-H), 8,06 (s, 1 H, Ar-H), 8,10-8,13 (m, 1 H, Ar-H), 8,33 (d, 1 H, ³J = 7,7 Hz, Ar-H), 9,32-9,36 (m, 1 H, Ar-H), 9,65 (s, 1 H, Ar-H).

≡N⁺-H-Proton nicht detektierbar.

Freisetzung der Base 83:

Die Freisetzung erfolgte analog der unter 6.2.1 angegebenen Vorschrift.



Schmelzpunkt: 199 °C

C₂₆H₂₁NO₃ (395,46)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz):

δ/ppm (TMS) = 3,73 (s, 6 H, 2 × -OCH₃), 3,81 (s, 3 H, -OCH₃), 6,79 (s, 2 H, Ar-H, H-2', -6'), 7,56-7,59 (m, 1 H, Ar-H), 7,65-7,71 (m, 2 H, Ar-H), 7,73-7,80 (m, 2 H, Ar-H), 8,04 (s, 1 H, Ar-H), 8,07-8,12 (m, 1 H, Ar-H), 8,30 (d, 1 H, ³J = 8,0 Hz, Ar-H), 9,34-9,37 (m, 1 H, Ar-H), 9,61 (s, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz):

δ/ppm (TMS) = 56,0 (2 C, -OCH₃ an C-3', -5'), 60,3 (-OCH₃ an C-4'), 106,4 (2 C, C-2', -6'), 124,5, 126,1, 126,9, 127,0, 127,5, 127,9, 128,8, 129,5, 130,0, 152,8 (10 C, zugeordnet C-1, -2, -3, -4, -6, -7, -8, -9, -10, -12), 119,5, 127,4, 130,9, 131,7, 132,0, 137,0, 137,2, 139,0, 141,9, 153,4 (2 C) (11 C, zugeordnet C-4a, -4b, -6a, -10a, -10b, -11, -12a, -1', -3', -4', -5').

IR (KBr):

ν/cm⁻¹ = 3458 (br, w), 2936 (w, v, -OCH₃), 1578 (w, v, >C=N- zyklisch), 1124 (s), 760 (ms).

7 Anhang

7.1 „In Vitro Cell Line Screening“-Testdaten des *National Cancer Institutes*

In den folgenden Tabellen sind die Größen GI_{50} , TGI und LC_{50} als Konzentrationen in mol/l angegeben. Als log C wird der dekadische Logarithmus der Konzentration der Testsubstanz in mol/l bezeichnet. $E-x = 10^{-x}$ mol/l, $x = 4-8$.

7.1.1 6-Amino-11-(4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridinium-perchlorat (39 × HClO₄, BP-D2)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60(TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	96	95	91	91	101
-7,0	96	90	98	91	101
-6,0	68	79	16	58	81
-5,0	-18	1	-27	-39	-13
-4,0	12	60	4	38	-6
GI_{50}	1,62E-6		3,83E-7	1,21E-6	2,14E-6
TGI		> 1,00E-4			7,25E-6
LC_{50}	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	HOP-62	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	91	96	94	90	104	98	104
-7,0	94	96	102	104	89	98	109
-6,0	84	95	100	84	93	98	107
-5,0	5	56	52	29	43	13	-19
-4,0	48	59	15	45	9	18	38
GI_{50}	2,72E-6	> 1,00E-4	1,12E-5	4,10E-6	7,26E-6	3,65E-6	2,82E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	
LC_{50}	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	109	109	106	103	104	98	103
-7,0	95	100	105	95	107	90	103
-6,0	105	96	94	71	100	49	95
-5,0	93	21	12	19	13	15	20
-4,0	46	44	37	37	61	28	58
GI₅₀	8,20E-5	4,14E-6	3,47E-6	2,55E-6		9,68E-7	
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	97	86	101	107	119	101
-7,0	100	85	103	91	112	101
-6,0	99	55	92	96	102	86
-5,0	20	-18	82	93	39	14
-4,0	27	46	-6	40	176	40
GI₅₀	4,13E-6	1,17E-6	2,32E-5	6,56E-5		3,15E-6
TGI	> 1,00E-4		8,65E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	99	94	96	99	107	106	93	93
-7,0	94	95	109	120	115	102	88	96
-6,0	82	79	86	110	96	92	75	87
-5,0	-24	24	29	-5	50	44	3	42
-4,0	22		52	28	77	11	6	21
GI₅₀	1,99E-6	3,39E-6		3,34E-6	> 1,00E-4	7,58E-6	2,22E-6	6,52E-6
TGI		9,73E-5	> 1,00E-4		> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	123	105	98	106	118
-7,0	89	94	97	100	96
-6,0	106	92	105	96	108
-5,0	21	73	71	14	99
-4,0	37	73	80	60	105
GI₅₀	4,51E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4		> 1,00E-4
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	99	108	101	101	95	93	101	104
-7,0	93	102	96	114	97	96	101	100
-6,0	98	86	95	20	78	102	93	101
-5,0	23	50	-39	-58	-11	27	13	27
-4,0	32	15	29	-43	-5	18	1	35
GI₅₀	4,39E-6	1,00E-5	2,17E-6	4,79E-7	2,07E-6	4,93E-6	3,46E-6	4,88E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4		1,81E-6	7,57E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4		> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	94	101
-7,0	91	95
-6,0	79	89
-5,0	22	63
-4,0	10	42
GI₅₀	3,21E-6	4,13E-5
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	93	94	86	104	92	102	113
-7,0	91	97	120	105	73	99	90
-6,0	49	87	123	96	-39	89	94
-5,0	7	-20	32	63	-57	60	81
-4,0	25	59	60	36	5	31	62
GI₅₀	9,51E-7			3,01E-5	1,61E-7	2,22E-5	> 1,00E-4
TGI	> 1,00E-4		> 1,00E-4	> 1,00E-4		> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4		> 1,00E-4	> 1,00E-4

7.1.2 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (74, BP-O2)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	100	93	95	99	102	98
-7,0	102	87	96	90	106	96
-6,0	106	78	68	81	89	53
-5,0	14	-29	7	14	27	6
-4,0	19	-24	5	19	14	4
GI₅₀	4,02E-6	1,82E-6	1,98E-6	2,88E-6	4,26E-6	1,17E-6
TGI	> 1,00E-4	5,37E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	104	112	101	103	98	97	98	92	93
-7,0	103	97	98	93	99	100	90	99	97
-6,0	103	104	84	74	87	84	92	96	84
-5,0	36	47	42	46	60	31	76	19	23
-4,0	23	38	36	30	51	32	65	13	8
GI₅₀	6,17E-6	8,73E-6	6,54E-6	7,42E-6	> 1,00E-4	4,34E-6	> 1,00E-4	3,92E-6	3,61E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	99	99	103	99	102	95	79
-7,0	101	100	98	100	97	91	73
-6,0	94	74	78	77	91	77	69
-5,0	44	18	26	28	4	34	2
-4,0	30	2	16	23	-18	14	-45
GI₅₀	7,60E-6	2,67E-6	3,45E-6	3,56E-6	2,95E-6	4,18E-6	1,90E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	1,49E-5	> 1,00E-4	1,09E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	92	110	99	101	71	97
-7,0	97	98	108	100	86	93
-6,0	92	95	105	100	87	96
-5,0	48	19	40	92	-3	44
-4,0	36	4	45	66	-18	37
GI₅₀	9,00E-6	3,89E-6	7,04E-6	> 1,00E-4	2,59E-6	7,76E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,30E-6	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	99	87	94	96	64	112	103	107
-7,0	99	99	116	95	82	107	106	101
-6,0	99	93	100	91	32	70	105	80
-5,0	52	28	18	51	20	2	56	39
-4,0	40	16	10	29	-11	-64	41	27
GI₅₀	1,53E-5	4,62E-6	4,07E-6	1,13E-5	4,31E-7	1,98E-6	2,44E-5	5,48E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,40E-5	1,08E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,12E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	107	107	99	101	99	103
-7,0	141	108	101	100	109	101
-6,0	120	82	93	90	103	95
-5,0	26	22	40	57	61	50
-4,0	-7	4	11	53	57	
GI₅₀	5,57E-6	3,36E-6	6,43E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4	1,09E-5
TGI	6,20E-5	> 1,00E-4				
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	99	68	97	108	100	90	101	103
-7,0	104	36	100	111	109	97	104	102
-6,0	83	44	104	102	96	88	112	90
-5,0	40	4	64	64	-4	59	90	49
-4,0	35	-37	53	41	-10	52	72	15
GI₅₀	5,88E-6	3,58E-8	> 1,00E-4	3,96E-5	2,87E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,22E-6
TGI	> 1,00E-4	1,28E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,16E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	91	101
-7,0	102	98
-6,0	82	90
-5,0	37	56
-4,0	28	48
GI₅₀	5,06E-6	5,89E-5
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	96	96	104	83	100	89	69
-7,0	105	97	97	33	101	94	85
-6,0	85	71	94	28	55	91	87
-5,0	15	-17	31	-20	-31	29	38
-4,0	12	-9	28	-53	-65	16	28
GI₅₀	3,14E-6	1,74E-6	4,98E-6	4,49E-8	1,14E-6	4,61E-6	5,80E-6
TGI	> 1,00E-4	6,43E-6	> 1,00E-4	3,83E-6	4,35E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	8,13E-5	3,64E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

7.1.3 5,6,11,12-Tetrahydro-11-(2,4-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridin-6-on (75, BP-O3)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	94	130	110	118	104	118
-7,0	100	120	113	113	94	114
-6,0	87	89	101	93	85	78
-5,0	11	-11	19	21	22	17
-4,0	12	-10	12	25	19	11
GI₅₀	3,07E-6	2,47E-6	4,22E-6	3,93E-6	3,58E-6	2,88E-6
TGI	> 1,00E-4	7,84E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	101	112	101	94	96	98	101	104	109
-7,0	97	113	92	75	91	94	102	104	102
-6,0	93	96	73	64	90	77	99	94	54
-5,0	26	44	46	39	46	26	56	9	-7
-4,0	23	37	40	46	45	28	52	7	6
GI₅₀	4,42E-6	7,56E-6	7,35E-6	3,64E-6	8,08E-6	3,43E-6	> 1,00E-4	3,30E-6	1,17E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	104	100	112	104	96	100	87
-7,0	94	98	98	109	97	106	89
-6,0	95	90	79	90	87	88	76
-5,0	5	-2	14	20	-39	22	19
-4,0	30	18	11	25	-48	24	15
GI₅₀	3,16E-6	2,70E-6	2,77E-6	3,75E-6	1,96E-6	3,76E-6	2,87E-6
TGI	> 1,00E-4		> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,87E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	104	95	100	95	129	98
-7,0	97	108	106	92	126	104
-6,0	80	66	93	91	76	95
-5,0	37	19	10	59	-16	17
-4,0	36	11	17	56	-12	19
GI₅₀	4,92E-6	2,15E-6	3,28E-6	> 1,00E-4	1,91E-6	3,79E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,72E-6	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	103	105	122	102	73	118	96	105
-7,0	99	96	122	101	28	120	84	92
-6,0	91	87	95	81	23	81	60	55
-5,0	42	54	4	19	7	1	57	22
-4,0	28	42	23	9	2	-27	45	24
GI₅₀	6,97E-6	2,04E-5	3,15E-6	3,17E-6	3,27E-8	2,43E-6	4,14E-5	1,40E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	1,05E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,12E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	90	99	88	98	101	99
-7,0	94	93	82	98	90	91
-6,0	90	91	65	86	86	94
-5,0	-5	3	-8	27	33	25
-4,0	-10	13	1	29	49	67
GI₅₀	2,65E-6	2,94E-6	1,59E-6	4,05E-6	4,73E-6	> 1,00E-4
TGI	8,86E-6	> 1,00E-4				
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	100	113	107	102	91	88	121	86
-7,0	93	99	107	96	70	91	120	87
-6,0	78	73	81	91	-2	81	111	69
-5,0	30	21	39	31	-19	32	79	-9
-4,0	32	19	35	29	-10	35	57	-11
GI₅₀	3,82E-6	2,79E-6	5,53E-6	4,78E-6	1,92E-7	4,28E-6	> 1,00E-4	1,74E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,51E-7	> 1,00E-4	> 1,00E-4	7,74E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	98	108
-7,0	93	103
-6,0	74	93
-5,0	29	10
-4,0	26	28
GI₅₀	3,42E-6	3,28E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	103	102	102	88	109	106	73
-7,0	98	92	94	94	115	106	82
-6,0	87	36	79	59	66	91	69
-5,0	13	1	18	14	-9	-2	32
-4,0	11	2	15	12	9	21	78
GI₅₀	3,15E-6	5,72E-7	3,00E-6	1,56E-6	1,62E-6	2,76E-6	
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4			> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

7.1.4 6-Amino-11-(2,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridinium-perchlorat (47 × HClO₄, BP-D12)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	99	107	118	97
-7,0	97	110	122	96
-6,0	97	109	127	98
-5,0	62	25	53	73
-4,0	-14	6	18	5
GI₅₀	1,43E-5	5,07E-5	1,25E-5	2,19E-5
TGI	6,61E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	119	100	95	95	101	84	94	101	110
-7,0	109	105	98	95	111	98	93	103	106
-6,0	116	100	90	93	106	96	86	103	102
-5,0	53	96	12	80	62	17	32	105	56
-4,0	20	20	-17	26	-20	-33	3	-16	-11
GI₅₀	1,25E-5	4,04E-5	3,24E-6	3,53E-5	1,41E-5	3,85E-6	4,65E-6	2,85E-5	1,22E-5
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	2,57E-5	> 1,00E-4	5,72E-5	2,22E-5	> 1,00E-4	7,33E-5	6,88E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Kolonkarzinom

Zelllinie	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	107	105	97	93	102
-7,0	104	105	102	89	106
-6,0	96	77	90	37	97
-5,0	3	10	17	3	88
-4,0	-82	-11	12	-24	33
GI₅₀	3,15E-6	2,51E-6	3,52E-6	5,69E-7	4,91E-5
TGI	1,09E-5	2,97E-5	> 1,00E-4	1,32E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	4,19E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	106	103	104	104
-7,0	101	107	118	109
-6,0	99	97	106	99
-5,0	100	8	97	16
-4,0	13	-37	-56	-16
GI₅₀	3,76E-5	3,37E-6	2,04E-5	3,90E-6
TGI	> 1,00E-4	1,48E-5	4,33E-5	3,25E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,19E-5	> 1,00E-4

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	103	113	104	109	95	103	113	100
-7,0	107	109	104	107	105	107	106	98
-6,0	92	46	97	108	84	102	98	69
-5,0	18	-5	3	86	61	55	65	20
-4,0	-76	-38	-81	32	27	-76	-4	
GI₅₀	3,71E-6	8,60E-7	3,19E-6	4,60E-5	2,12E-5	1,09E-5	1,62E-5	2,48E-6
TGI	1,56E-5	7,86E-6	1,10E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	2,63E-5	8,66E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	5,30E-5	> 1,00E-4	4,29E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,34E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	112	95	100	93	109
-7,0	98	97	108	88	105
-6,0	111	94	92	95	94
-5,0	48	-23	67	35	61
-4,0	31	-19	56	4	29
GI₅₀	9,33E-6	2,37E-6	> 1,00E-4	5,67E-6	2,24E-5
TGI	> 1,00E-4	6,31E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	98	86	102	96	120	100	103	101
-7,0	96	104	106	105	119	109	109	108
-6,0	97	104	100	97	121	104	88	101
-5,0	9	84	36	17	59	37	18	93
-4,0	-51	-3	28	-14	2	18	-5	25
GI₅₀	3,43E-6	2,45E-5	6,11E-6	3,85E-6	1,45E-5	6,40E-6	3,53E-6	4,30E-5
TGI	1,42E-5	9,20E-5	> 1,00E-4	3,54E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,29E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	9,58E-5	> 1,00E-4						

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	102	96
-7,0	102	113
-6,0	98	79
-5,0	72	68
-4,0	13	1
GI₅₀	2,34E-5	1,88E-5
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	102	105	102	106	99	92
-7,0	98	102	100	125	97	107
-6,0	100	84	95	120	84	105
-5,0	84	-13	46	23	-28	103
-4,0	7	-55	19	-44	-44	-54
GI₅₀	2,80E-5	2,24E-6	8,42E-6	5,25E-6	2,03E-6	2,17E-5
TGI	> 1,00E-4	7,34E-6	> 1,00E-4	2,18E-5	5,68E-6	4,53E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	7,59E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,44E-5

7.1.5 6-Amino-11-(4-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (14 × HCl, BP-16)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60(TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	107	94	99	98	101
-7,0	106	95	104	97	99
-6,0	103	100	99	97	96
-5,0	45	38	34	40	41
-4,0	-23	4	3	7	-31
GI₅₀	8,33E-6	6,35E-6	5,63E-6	6,57E-6	6,78E-6
TGI	4,64E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	3,67E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	106	102	100	101	100	106	102	102	100
-7,0	100	99	99	100	106	114	100	101	102
-6,0	101	96	96	95	104	104	94	94	109
-5,0	74	53	82	72	103	84	72	48	84
-4,0	29	20	12	29	14	-6	29	-23	-11
GI₅₀	3,35E-5	1,23E-5	2,85E-5	3,20E-5	3,94E-5	2,39E-5	3,24E-5	9,04E-6	2,28E-5
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	8,67E-5	> 1,00E-4	4,76E-5	7,60E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	103	94	106	107	103	99	100
-7,0	115	107	98	102	105	96	98
-6,0	106	112	97	101	101	89	88
-5,0	91	55	44	82	80	41	77
-4,0	-18	-79	-77	-6	22	-34	34
GI₅₀	2,37E-5	1,08E-5	7,75E-6	2,32E-5	3,29E-5	6,57E-6	4,31E-5
TGI	6,85E-5	2,57E-5	2,32E-5	8,54E-5	> 1,00E-4	3,54E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	6,10E-5	6,00E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	106	103	104	104
-7,0	101	107	118	109
-6,0	99	97	106	99
-5,0	100	8	97	16
-4,0	13	-37	-56	-16
GI₅₀	3,76E-5	3,37E-6	2,04E-5	3,90E-6
TGI	> 1,00E-4	1,48E-5	4,33E-5	3,25E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,19E-5	> 1,00E-4

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	100	91	104	103	98	98	102	102
-7,0	102	105	100	110	108	92	106	98
-6,0	102	94	94	111	100	83	102	96
-5,0	77	97	82	107	95	34	94	76
-4,0	-87	-81	-36	10	53	-74	14	24
GI₅₀	1,46E-5	1,84E-5	1,88E-5	3,86E-5	> 1,00E-4	4,71E-6	3,51E-5	3,13E-5
TGI	2,95E-5	3,52E-5	4,98E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	2,07E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	5,94E-5	6,71E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,00E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	104	102	100	109	101	93
-7,0	113	99	104	104	102	114
-6,0	100	99	99	100	105	109
-5,0	104	66	74	94	76	111
-4,0	22	-3	53	32	31	49
GI₅₀	4,59E-5	1,70E-5	> 1,00E-4	5,16E-5	3,81E-5	9,58E-5
TGI	> 1,00E-4	9,07E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	99	94	101	101	101	107	96	94
-7,0	99	91	106	96	101	108	98	105
-6,0	98	87	110	97	104	106	700	105
-5,0	73	56	81	68	96	98	79	98
-4,0	1	16	28	5	-12	15	21	22
GI₅₀	2,09E-5	1,41E-5	3,82E-5	1,96E-5	2,67E-5	3,81E-5	3,15E-5	4,24E-5
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	7,77E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	105	96
-7,0	101	104
-6,0	96	102
-5,0	42	76
-4,0	14	-1
GI₅₀	7,01E-6	2,17E-5
TGI	> 1,00E-4	9,78E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	95	100	100	82	100	91	94
-7,0	98	100	109	116	97	102	111
-6,0	103	97	105	90	105	88	92
-5,0	32	57	103	22	68	70	67
-4,0	2	-13	49	-51	-50	-33	-2
GI₅₀	5,55E-6	1,25E-5	9,49E-5	3,82E-6	1,42E-5	1,58E-5	1,76E-5
TGI	> 1,00E-4	6,46E-5	> 1,00E-4	1,99E-5	3,77E-5	4,82E-5	9,38E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,67E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

7.1.6 6-Amino-11,12-dihydro-2,3,8,9-tetramethoxy-11-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (69 × HCl, BP-17)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	106	100	103	98
-7,0	102	90	101	101
-6,0	103	85	100	100
-5,0	64	53	63	33
-4,0	-32	-50	-27	-34
GI₅₀	1,41E-5	1,07E-5	1,39E-5	5,63E-6
TGI	4,67E-5	3,27E-5	4,96E-5	3,15E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	93	93	103	101	95	106	114	102	98
-7,0	85	102	98	100	105	107	109	94	97
-6,0	82	93	84	93	89	108	89	86	100
-5,0	69	82	74	56	72	92	74	59	99
-4,0	-86	-60	-94	-56	-83	-85	-88	-83	-67
GI₅₀	1,33E-5	1,69E-5	1,39E-5	1,13E-5	1,39E-5	1,74E-5	1,41E-5	1,16E-5	1,98E-5
TGI	2,79E-5	3,80E-5	2,75E-5	3,17E-5	2,91E-5	3,32E-5	2,87E-5	2,60E-5	3,96E-5
LC₅₀	5,87E-5	8,53E-5	5,46E-5	8,89E-5	6,10E-5	6,35E-5	5,84E-5	5,85E-5	7,95E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	106	61	100	98	105	100	105
-7,0	107	91	96	97	106	92	111
-6,0	100	78	86	93	96	101	111
-5,0	62	55	36	58	58	75	94
-4,0	-35	-98	-97	-86	-20	-79	1
GI₅₀	1,32E-5	1,07E-5	5,25E-6	1,14E-5	1,27E-5	1,46E-5	2,98E-5
TGI	4,36E-5	2,28E-5	1,87E-5	2,53E-5	5,59E-5	3,09E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	4,85E-5	4,43E-5	5,63E-5	> 1,00E-4	6,51E-5	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	U251
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	103	115	94	95	99
-7,0	95	111	99	101	100
-6,0	89	98	99	93	96
-5,0	70	87	90	81	75
-4,0	-60	-70	-67	-66	-95
GI₅₀	1,44E-5	1,72E-5	1,80E-5	1,62E-5	1,40E-5
TGI	3,48E-5	3,58E-5	3,74E-5	3,53E-5	2,76E-5
LC₅₀	8,42E-5	7,48E-5	7,80E-5	7,74E-5	5,45E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	105	108	102	105	91	94	99
-7,0	105	100	95	113	70	84	102
-6,0	95	100	99	102	75	83	100
-5,0	71	89	103	102	52	93	88
-4,0	-85	-93	-64	-61	-73	-79	-99
GI₅₀	1,37E-5	1,64E-5	2,08E-5	2,08E-5	1,03E-5	1,77E-5	1,59E-5
TGI	2,87E-5	3,08E-5	4,13E-5	4,22E-5	2,60E-5	3,46E-5	2,95E-5
LC₅₀	5,99E-5	5,79E-5	8,21E-5	8,54E-5	6,53E-5	6,75E-5	5,47E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	95	110	81	106	99	105
-7,0	92	101	82	97	98	112
-6,0	93	87	76	93	97	109
-5,0	78	84	74	90	87	113
-4,0	-75	-80	-33	-89	-60	-79
GI₅₀	1,53E-5	1,61E-5	1,67E-5	1,68E-5	1,79E-5	2,13E-5
TGI	3,24E-5	3,24E-5	4,88E-5	3,20E-5	3,89E-5	3,88E-5
LC₅₀	6,89E-5	6,54E-5	> 1,00E-4	6,08E-5	8,49E-5	7,08E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	94	96	98	106	82	89	117	98
-7,0	94	135	97	103	61	97	97	97
-6,0	90	139	90	90	61	87	96	93
-5,0	48	139	65	57	50	73	62	58
-4,0	-90	-80	-98	-73	-51	-91	-71	-65
GI₅₀	8,85E-6	2,54E-5	1,24E-5	1,13E-5	1,01E-5	1,38E-5	1,23E-5	1,16E-5
TGI	2,22E-5	4,30E-5	2,50E-5	2,75E-5	3,13E-5	2,79E-5	2,93E-5	2,96E-5
LC₅₀	5,11E-5	7,29E-5	5,07E-5	6,69E-5	9,70E-5	5,64E-5	6,98E-6	7,54E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	100	92
-7,0	104	98
-6,0	99	99
-5,0	73	96
-4,0	-65	-67
GI₅₀	1,47E-5	1,91E-5
TGI	3,38E-5	3,89E-5
LC₅₀	7,80E-5	7,89E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	91	108	114	109	101	109	108
-7,0	85	106	115	123	98	14	108
-6,0	83	96	92	117	89	113	100
-5,0	59	85	100	88	83	88	93
-4,0	-67	-77	-96	-11	-88	-40	-20
GI₅₀	1,19E-5	1,65E-5	1,80E-5	2,43E-5	1,56E-5	1,98E-5	2,42E-5
TGI	2,94E-5	3,35E-5	3,24E-5	7,71E-5	3,05E-5	4,89E-5	6,68E-5
LC₅₀	7,31E-5	6,80E-5	5,84E-5	> 1,00E-4	5,97E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

7.1.7 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (15 × HCl, BP-18)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	97	97	95	96	95	107
-7,0	97	93	86	91	90	108
-6,0	56	22	10	66	65	13
-5,0	-9	-23	-24	11	-49	-4
-4,0	-26	-45	-66	-23	-75	-27
GI₅₀	1,23E-6	3,98E-7	2,98E-7	1,94E-6	1,34E-6	4,03E-7
TGI	7,33E-6	3,04E-6	2,00E-6	2,09E-5	3,86E-6	6,01E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,18E-5	> 1,00E-4	1,05E-5	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	93	99	109	105	98	92	103	105	96
-7,0	93	86	96	99	94	98	102	97	94
-6,0	68	54	73	80	75	84	94	70	57
-5,0	14	12	28	25	13	33	47	-11	-27
-4,0	-49	-65	-77	-84	-70	-46	-39	-69	-66
GI₅₀	2,18E-6	1,22E-6	3,27E-6	3,55E-6	2,52E-6	4,58E-6	8,68E-06	1,77E-6	1,20E-6
TGI	1,67E-5	1,43E-5	1,86E-5	1,71E-5	1,45E-5	2,60E-5	3,55E-5	7,32E-6	4,76E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	6,32E-5	5,56E-5	4,91E-5	5,80E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,76E-5	3,89E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO205	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	95	107	92	99	93	99
-7,0	86	99	97	94	92	87
-6,0	85	45	41	94	35	38
-5,0	6	13	8	2	9	12
-4,0	-54	-73	-98	-59	-66	-79
GI₅₀	2,77E-6	8,00E-7	6,99E-7	3,01E-6	5,53E-7	5,73E-7
TGI	1,26E-5	1,41E-5	1,19E-5	1,09E-5	1,32E-5	1,37E-5
LC₅₀	8,52E-5	5,37E-5	3,54E-5	7,19E-5	6,06E-5	4,81E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	101	87	102	112	98	96
-7,0	98	94	93	108	84	91
-6,0	60	60	67	66	52	53
-5,0	11	1	-19	15	14	13
-4,0	-78	-76	-86	-69	-59	-96
GI₅₀	1,61E-6	1,49E-6	1,59E-6	2,07E-6	1,11E-6	1,20E-6
TGI	1,32E-5	1,02E-5	6,03E-6	1,50E-5	1,55E-5	1,31E-5
LC₅₀	4,81E-5	4,55E-5	2,90E-5	5,96E-5	7,60E-5	3,78E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	96	96	98	96	98	101	97	101
-7,0	98	90	91	95	93	73	97	85
-6,0	74	72	42	88	67	58	92	62
-5,0	20	41	4	23	43	2	30	20
-4,0	-97	-64	-54	-52	-69	-98	-7	-90
GI₅₀	2,83E-6	5,12E-6	6,83E-7	3,80E-6	5,29E-6	1,40E-6	4,80E-6	1,90E-6
TGI	1,49E-5	2,46E-5	1,19E-5	2,00E-5	2,43E-5	1,05E-5	6,60E-5	1,53E-5
LC₅₀	3,96E-5	7,37E-5	8,50E-5	9,26E-5	6,78E-5	3,32E-5	> 1,00E-4	4,34E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	105	100	87	101	105	107
-7,0	86	93	85	94	99	104
-6,0	64	30	82	97	92	65
-5,0	12	13	25	49	16	18
-4,0	-61	-76	-25	-44	-24	-25
GI₅₀	1,85E-6	4,83E-7	3,63E-6	9,62E-6	3,55E-6	2,06E-6
TGI	1,46E-5	1,40E-5	3,13E-5	3,39E-5	2,48E-5	2,66E-5
LC₅₀	7,03E-5	5,11E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	101	90	95	99	101	96	100	108
-7,0	107	86	100	96	87	92	100	104
-6,0	91	68	85	66	31	75	83	79
-5,0	25	-10	39	37	-29	21	30	25
-4,0	-77	-96	-69	-51	-71	-80	-73	-92
GI₅₀	4,13E-6	1,71E-6	5,74E-6	3,52E-6	4,59E-7	2,91E-6	4,15E-6	3,48E-6
TGI	1,75E-5	7,53E-6	2,30E-5	2,63E-5	3,29E-6	1,62E-5	1,95E-5	1,65E-5
LC₅₀	5,45E-5	2,95E-5	6,70E-5	9,82E-5	3,18E-5	5,07E-5	5,95E-5	4,40E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	99	100
-7,0	96	95
-6,0	62	75
-5,0	16	-12
-4,0	-50	-100
GI₅₀	1,78E-6	1,94E-6
TGI	1,73E-5	7,27E-6
LC₅₀	9,93E-5	2,70E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	92	103	101	102	100	111	98
-7,0	89	101	80	105	88	90	95
-6,0	18	61	58	81	-7	63	77
-5,0	9	6	8	-2	-49	-3	57
-4,0	-77	-29	-71	-48	-73	-97	-17
GI₅₀	3,55E-7	1,59E-6	1,44E-6	2,36E-6	2,52E-7	1,58E-6	1,24E-5
TGI	1,26E-5	1,52E-5	1,25E-5	9,42E-6	8,43E-7	9,15E-6	5,93E-5
LC₅₀	4,81E-5	> 1,00E-4	5,46E-5	> 1,00E-4	1,05E-5	3,18E-5	> 1,00E-4

7.1.8 6-Amino-11-(3-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (50 × HClO₄, BP-D18)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	90	114	98	92	95	112
-7,0	95	118	107	102	77	102
-6,0	88	110	94	82	76	72
-5,0	2	6	20	30	-1	24
-4,0	-61	-35	70	1	-46	-43
GI₅₀	2,77E-6	3,81E-6	3,92E-6	4,14E-6	2,17E-6	2,90E-6
TGI	1,07E-5	1,43E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,84E-6	2,32E-5
LC₅₀	6,66E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	104	113	100	103	103	106	101	103
-7,0	101	121	97	95	98	103	98	95
-6,0	104	106	91	94	101	107	99	104
-5,0	36	52	40	63	40	60	10	22
-4,0	-97	-94	-86	-70	-79	-60	-79	-78
GI₅₀	6,24E-6	1,03E-5	6,29E-6	1,25E-5	6,86E-6	1,20E-5	3,55E-6	4,56E-6
TGI	1,87E-5	2,26E-5	2,07E-5	2,98E-5	2,17E-5	3,16E-5	1,29E-5	1,66E-5
LC₅₀	4,42E-5	4,98E-5	5,16E-5	7,11E-5	5,73E-5	8,29E-5	4,74E-5	5,25E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	100	91	104	114	96	99	100
-7,0	102	93	100	110	102	103	94
-6,0	95	98	91	95	99	89	91
-5,0	25	48	17	24	4	11	16
-4,0	-77	-93	-100	-87	-96	-75	-80
GI₅₀	4,39E-6	9,28E-6	3,61E-6	4,34E-6	3,28E-6	3,14E-6	3,50E-6
TGI	1,76E-5	2,19E-5	1,41E-5	1,66E-5	1,10E-5	1,34E-5	1,46E-5
LC₅₀	5,43E-6	4,94E-5	3,75E-5	4,68E-5	3,49E-5	5,11E-5	4,90E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-539	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	102	107	101	95
-7,0	99	112	102	102
-6,0	97	108	101	100
-5,0	39	21	21	26
-4,0	-76	-85	-85	-97
GI₅₀	6,37E-6	4,66E-6	4,31E-6	4,70E-6
TGI	2,18E-5	1,58E-5	1,57E-5	1,62E-5
LC₅₀	5,95E-5	4,67E-5	4,68E-5	4,12E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	102	88	108	100	98	96	103	96
-7,0	105	93	106	102	100	92	110	100
-6,0	102	89	107	103	92	96	110	90
-5,0	37	18	30	55	38	19	52	33
-4,0	-94	-73	-90	-87	-98	-100	-94	-98
GI₅₀	6,33E-6	3,54E-6	5,47E-6	1,08E-5	5,94E-6	3,99E-6	1,03E-5	5,10E-6
TGI	1,92E-5	1,57E-5	1,78E-5	2,44E-5	1,89E-5	1,46E-5	2,27E-5	1,79E-5
LC₅₀	4,60E-5	5,56E-5	4,67E-5	5,50E-5	4,42E-5	3,84E-5	4,98E-5	4,30E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	91	106	96	103	105
-7,0	115	102	91	103	93
-6,0	116	103	97	106	96
-5,0	24	50	64	61	31
-4,0	-95	-86	-95	-75	-56
GI₅₀	5,26E-6	1,00E-5	1,22E-5	1,20E-5	5,05E-6
TGI	1,61E-5	2,33E-5	2,52E-5	2,80E-5	2,27E-5
LC₅₀	4,22E-5	5,44E-5	5,22E-5	6,51E-5	8,61E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	100	95	107	102	123	88
-7,0	98	91	114	101	112	70
-6,0	100	93	105	102	119	105
-5,0	30	40	52	53	47	17
-4,0	-90	-90	-100	-78	-83	-99
GI₅₀	5,24E-6	6,53E-6	1,03E-5	1,06E-5	9,22E-6	4,19E-6
TGI	1,79E-5	2,03E-5	2,20E-5	2,56E-5	2,31E-5	1,40E-5
LC₅₀	4,67E-5	4,90E-5	4,69E-5	6,16E-5	5,58E-5	3,79E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	89	106
-7,0	78	110
-6,0	74	105
-5,0	20	53
-4,0	-76	-96
GI₅₀	2,74E-6	1,04E-5
TGI	1,61E-5	2,25E-5
LC₅₀	5,32E-5	4,88E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	101	102	90	108	111	98
-7,0	88	96	88	91	116	96
-6,0	86	90	91	92	108	95
-5,0	7	9	39	24	32	31
-4,0	-82	-76	-86	-44	-95	-58
GI₅₀	2,86E-6	3,09E-6	6,21E-6	4,15E-6	5,81E-6	5,13E-6
TGI	1,20E-5	1,27E-5	2,06E-5	2,24E-5	1,79E-5	2,25E-5
LC₅₀	4,41E-5	4,93E-5	5,16E-5	> 1,00E-4	4,45E-5	8,20E-5

7.1.9 6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (16 × HCl, BP-19)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	109	100	105	96
-7,0	97	99	98	95
-6,0	95	87	96	80
-5,0	2	15	23	13
-4,0	-50	3	-19	-7
GI₅₀	3,05E-6	3,29E-6	4,31E-6	2,79E-6
TGI	1,09E-5	> 1,00E-4	3,55E-5	4,50E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	102	100	99	101	99	101	101	104	104
-7,0	94	102	99	102	109	103	96	106	100
-6,0	96	90	101	90	101	98	86	95	102
-5,0	51	43	54	48	75	3	23	22	66
-4,0		-44	-84	-52	-66	-91	-84	-66	-69
GI₅₀	1,07E-5	7,01E-6	1,07E-5	9,13E-6	1,50E-5	3,21E-6	3,74E-6	4,14E-6	1,31E-5
TGI	> 1,00E-4	3,01E-5	2,46E-5	3,03E-5	3,40E-5	1,08E-5	1,64E-5	1,78E-5	3,07E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,46E-5	9,55E-5	7,68E-5	3,66E-5	4,84E-5	6,59E-5	7,23E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	101	97	95	114	99	103	103
-7,0	116	112	97	108	105	91	103
-6,0	103	102	95	96	104	94	94
-5,0	60	-25	23	11	47		24
-4,0	-11	-100	-81	-65	1	-85	8
GI₅₀	1,40E-5	2,57E-6	4,24E-6	3,51E-6	9,01E-6	2,95E-6	4,26E-6
TGI	6,94E-5	6,38E-6	1,67E-5	1,40E-5	> 1,00E-4	9,98E-6	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	2,17E-5	5,01E-5	6,40E-5	> 1,00E-4	3,85E-5	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	101	100	98	99
-7,0	99	101	105	106
-6,0	96	83	107	106
-5,0	42	-9	-11	17
-4,0	-51	-83	-69	-86
GI₅₀	7,03E-6	2,30E-6	3,02E-6	4,24E-6
TGI	2,82E-5	8,07E-6	8,03E-6	1,46E-5
LC₅₀	9,81E-5	3,59E-5	4,75E-5	4,48E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	97	87	101	91	95	102	101	103
-7,0	101	78	100	93	108	110	102	99
-6,0	100	58	100	89	95	84	100	104
-5,0	26	-18	40	80	56	-58	57	18
-4,0	-81	-88	-90	-24	-50	-98	-47	-84
GI₅₀	4,71E-6	1,26E-6	6,76E-6	1,96E-5	1,13E-5	1,73E-6	1,17E-5	4,24E-6
TGI	1,74E-5	5,84E-6	2,02E-5	5,90E-5	3,37E-5	3,90E-6	3,54E-5	1,50E-5
LC₅₀	5,12E-5	2,88E-5	4,90E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	8,79E-6	> 1,00E-4	4,61E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	106	99	100	103	101	102
-7,0	87	94	104	107	99	127
-6,0	80	97	96	99	96	101
-5,0	75	-35	55	36	65	28
-4,0	-74	-92	-2	-99	-26	-52
GI₅₀	1,48E-5	2,27E-6	1,20E-5	6,07E-6	1,46E-5	5,01E-6
TGI	3,21E-5	5,45E-6	9,27E-5	1,86E-5	5,20E-5	2,24E-5
LC₅₀	6,94E-5	1,86E-5	> 1,00E-4	4,36E-5	> 1,00E-4	9,42E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	107	102	98	99	83	105	82	97
-7,0	107	110	110	99	93	106	89	102
-6,0	104	86	105	90	87	105	79	97
-5,0	61	9	30	-11	54	58	8	91
-4,0	-93	-83	-94	-76	-8	-72	-91	-38
GI₅₀	1,18E-5	2,95E-6	5,39E-6	2,49E-6	1,16E-5	1,15E-5	2,56E-6	2,09E-5
TGI	2,50E-5	1,25E-5	1,75E-5	7,85E-6	7,43E-5	2,78E-5	1,19E-5	5,11E-5
LC₅₀	5,28E-5	4,38E-5	4,43E-5	3,97E-5	> 1,00E-4	6,75E-5	3,82E-5	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	100	89
-7,0	103	98
-6,0	88	88
-5,0	23	14
-4,0	-34	-60
GI₅₀	3,84E-6	3,25E-6
TGI	2,56E-5	1,54E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	7,37E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	97	98	99	80	98	90	96
-7,0	97	100	107	92	99	105	109
-6,0	96	86	107	69	54	95	96
-5,0	26	-21	57	-49	-50	4	46
-4,0	4	-96	-70	-89	-81	-72	4
GI₅₀	4,55E-6	2,16E-6	1,14E-5	1,45E-6	1,09E-6	3,11E-6	8,25E-6
TGI	> 1,00E-4	6,33E-6	2,82E-5	3,84E-6	3,31E-6	1,12E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	2,41E-5	7,01E-5	1,05E-5	1,03E-5	5,16E-5	> 1,00E-4

7.1.10 6-Amino-11-(2-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthridinium-perchlorat (51 × HClO₄, BP-D19)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	100	119	104	112	98	104
-7,0	104	120	112	103	98	125
-6,0	102	111	87	94	91	109
-5,0	17	-28	11	11	15	-23
-4,0	-36	-60	-43	-64	-69	-67
GI₅₀	4,09E-6	2,76E-6	3,05E-6	3,40E-6	3,46E-6	2,80E-6
TGI	2,09E-5	6,33E-6	1,58E-5	1,40E-5	1,51E-5	6,72E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	4,84E-5	> 1,00E-4	6,45E-5	5,94E-5	4,15E-5

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	99	92	107	102	99	98	106	105	87
-7,0	106	91	104	102	100	99	110	98	96
-6,0	111	87	98	93	95	98	110	94	89
-5,0	46	40	48	26	50	58	86	21	15
-4,0	-84	-57	-83	-90	-49	-23	-22	-64	-75
GI₅₀	8,61E-6	6,15E-6	9,18E-6	4,32E-6	1,01E-5	1,25E-5	2,17E-5	3,97E-6	3,35E-6
TGI	2,26E-5	2,59E-5	2,32E-5	1,66E-5	3,20E-5	5,23E-5	6,27E-5	1,76E-5	1,46E-5
LC₅₀	5,48E-5	8,54E-5	5,58E-5	4,50E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,80E-5	5,30E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO205	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	104	97	100	98	106	100
-7,0	90	93	100	98	105	104
-6,0	90	90	97	98	102	99
-5,0	50	15	16	9	26	19
-4,0	-40	-91	-91	-82	-39	-78
GI₅₀	1,00E-5	3,40E-6	3,79E-6	3,43E-6	4,81E-6	4,06E-6
TGI	3,61E-5	1,39E-5	1,46E-5	1,24E-5	2,49E-5	1,56E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	4,13E-5	4,77E-5	4,41E-5	> 1,00E-4	5,13E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	99	95	97	96	107	103
-7,0	98	92	88	96	111	106
-6,0	92	91	96	87	109	113
-5,0	35	27	42	44	8	31
-4,0	-81	-39	-76	-58	-57	-100
GI₅₀	5,44E-6	4,42E-6	7,07E-6	7,24E-6	3,83E-6	5,85E-6
TGI	2,00E-5	2,58E-5	2,27E-5	2,70E-5	1,33E-5	1,72E-5
LC₅₀	5,40E-5	> 1,00E-4	6,04E-5	8,33E-5	7,73E-5	4,15E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	101	91	96	96	109	108	102	111
-7,0	107	104	96	93	113	111	111	108
-6,0	97	98	83	93	108	102	107	100
-5,0	25	52	15	66	61	31	76	36
-4,0	-93	-67	-80	-15	-77	-100	-8	-94
GI₅₀	4,48E-6	1,04E-5	3,05E-6	1,58E-5	1,20E-5	5,34E-6	2,03E-5	6,12E-6
TGI	1,62E-5	2,74E-5	1,45E-5	6,51E-5	2,77E-5	1,72E-5	8,11E-5	1,90E-5
LC₅₀	4,30E-5	7,24E-5	4,87E-5	> 1,00E-4	6,39E-5	4,14E-5	> 1,00E-4	4,60E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	90	103	100	107	103	108
-7,0	83	93	103	98	104	111
-6,0	68	90	96	103	103	99
-5,0	23	11	53	83	75	45
-4,0	-92	-56	-48	-43	-45	-30
GI₅₀	2,46E-6	3,20E-6	1,08E-5	1,84E-5	1,61E-5	8,05E-6
TGI	1,58E-5	1,47E-5	3,34E-5	4,59E-5	4,22E-5	3,96E-5
LC₅₀	4,30E-5	8,05E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	104	95	104	94	97	94	117	93
-7,0	101	107	107	95	97	100	129	100
-6,0	97	111	103	107	84	86	137	98
-5,0	42	65	58	62	-6	57	78	42
-4,0	-70	-93	-23	1	-86	-89	-54	-93
GI₅₀	7,12E-6	1,24E-5	1,25E-5	1,56E-5	2,40E-6	1,12E-5	1,63E-5	7,23E-6
TGI	2,38E-5	2,57E-5	5,16E-5	> 1,00E-4	8,58E-6	2,46E-5	3,90E-5	2,05E-5
LC₅₀	6,66E-5	5,33E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	3,54E-5	5,40E-5	9,35E-5	4,83E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	101	91
-7,0	95	95
-6,0	92	95
-5,0	29	67
-4,0	-54	-100
GI₅₀	4,59E-6	1,27E-5
TGI	2,22E-5	2,52E-5
LC₅₀	8,92E-5	5,02E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	101	106	93	96	92	101	98
-7,0	91	109	94	107	97	93	81
-6,0	86	94	89	100	88	96	83
-5,0	5	40	46	50	1	37	44
-4,0	-75	-10	-65	-41	-20	-66	2
GI₅₀	2,78E-6	6,41E-6	8,03E-6	9,78E-6	2,73E-6	6,07E-6	6,85E-6
TGI	1,16E-5	6,18E-5	2,60E-5	3,52E-5	1,18E-5	2,29E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	4,90E-5	> 1,00E-4	7,35E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,95E-5	> 1,00E-4

7.1.11 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-hydroxy-2,4-dimethoxy-phenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (17 × HCl, BP-20)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	102	99	92	98
-7,0	93	97	90	98
-6,0	99	89	84	89
-5,0	49	15	52	41
-4,0	-29	2	-5	-37
GI₅₀	9,63E-6	3,35E-6	1,10E-5	6,53E-6
TGI	4,26E-5	> 1,00E-4	8,25E-5	3,37E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	102	98	106	99	106	110	100	109	113
-7,0	101	99	103	101	106	100	98	94	112
-6,0	100	96	102	91	85	92	96	92	116
-5,0	92	24	101	58	89	13	59	64	91
-4,0	-16	-8	-85	-42	-62	-61	-59	-35	-52
GI₅₀	2,45E-5	4,31E-6	1,88E-5	1,21E-5	1,80E-5	3,44E-6	1,20E-5	1,37E-5	1,94E-5
TGI	7,16E-5	5,71E-5	3,49E-5	3,80E-5	3,86E-5	1,51E-5	3,18E-5	4,40E-5	4,33E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,49E-5	> 1,00E-4	8,27E-5	7,06E-5	8,41E-5	> 1,00E-4	9,66E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	101	138	110	103	92	107
-7,0	96	120	98	101	85	94
-6,0	96	139	108	96	96	98
-5,0	69	108	79	73	54	46
-4,0	-33	-97	-90	3	-93	16
GI₅₀	1,53E-5	1,92E-5	1,49E-5	2,11E-5	1,06E-5	8,46E-6
TGI	4,77E-5	3,37E-5	2,94E-5	> 1,00E-4	2,32E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	5,90E-5	5,81E-5	> 1,00E-4	5,10E-5	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	106	97	103	104
-7,0	98	101	107	99
-6,0	98	93	104	97
-5,0	33	37	45	84
-4,0	-46	-84	-87	-95
GI₅₀	5,55E-6	5,92E-6	8,25E-6	1,55E-5
TGI	2,63E-5	2,03E-5	2,20E-5	2,94E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	5,25E-5	5,25E-5	5,59E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	104	71	106	100	102	108	110	106
-7,0	104	66	99	101	106	107	104	100
-6,0	93	91	100	102	104	95	99	97
-5,0	74	26	90	89	71	11	102	67
-4,0	-95	-84	-85	-43	1	-97	-60	-76
GI₅₀	1,39E-5	4,25E-6	1,69E-5	1,98E-5	2,00E-5	3,45E-6	2,10E-5	1,31E-5
TGI	2,75E-5	1,71E-5	3,26E-5	4,72E-5	> 1,00E-4	1,27E-5	4,26E-5	2,93E-5
LC₅₀	5,44E-5	4,87E-5	6,30E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	3,70E-5	8,66E-5	6,56E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	115	111	104	101	103	103
-7,0	108	99	98	93	102	99
-6,0	105	86	95	83	96	100
-5,0	95	42	74	26	88	67
-4,0	-59	-89	21	-88	-38	-23
GI₅₀	1,96E-5	6,44E-6	2,80E-5	3,82E-6	1,99E-5	1,56E-5
TGI	4,14E-5	2,08E-5	> 1,00E-4	1,71E-5	4,98E-5	5,52E-5
LC₅₀	8,77E-5	5,01E-5	> 1,00E-4	4,69E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	105	111	96	105	124	107	95	101
-7,0	107	97	83	106	116	104	94	101
-6,0	104	92	90	87	108	101	105	103
-5,0	99	63	81	54	105	91	85	100
-4,0	-88	-92	-93	-73	-1	-68	-66	-54
GI₅₀	1,82E-5	1,21E-5	1,51E-5	1,07E-5	3,30E-5	1,81E-5	1,71E-5	2,10E-5
TGI	3,37E-5	2,54E-5	2,92E-5	2,65E-5	9,78E-5	3,74E-5	3,65E-5	4,43E-5
LC₅₀	6,24E-5	5,35E-5	5,66E-5	6,55E-5	> 1,00E-4	7,74E-5	7,81E-5	9,35E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	106	103
-7,0	100	101
-6,0	96	93
-5,0	50	23
-4,0	-54	-76
GI₅₀	9,92E-6	4,10E-6
TGI	3,03E-5	1,70E-5
LC₅₀	9,23E-5	5,47E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	106	103	106	144	103	107	107
-7,0	95	102	98	115	100	105	109
-6,0	88	90	88	104	93	99	91
-5,0	17	-28	72	-57	-75	34	63
-4,0	3	-58	-76	-100	-94	-76	-12
GI₅₀	3,44E-6	2,19E-6	1,41E-5	2,17E-6	1,80E-6	5,72E-6	1,50E-5
TGI	> 1,00E-4	5,80E-6	3,07E-5	4,43E-6	3,57E-6	2,04E-5	6,93E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	5,49E-5	6,68E-5	9,05E-6	7,08E-6	5,81E-5	> 1,00E-4

7.1.12 6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,4,6-trimethoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridiniumchlorid (18 × HCl, BP-21)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	99	99	102	100
-7,0	96	104	94	97
-6,0	96	80	83	71
-5,0	11	16	22	5
-4,0	-34	5	-8	-13
GI₅₀	3,45E-6	2,94E-6	3,46E-6	2,09E-6
TGI	1,75E-5	> 1,00E-4	5,49E-5	1,94E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	100	103	105	101	102	112	100	106	99
-7,0	99	96	102	103	104	103	89	105	99
-6,0	117	93	97	93	92	92	88	99	120
-5,0	66	62	78	45	31	16	55	4	73
-4,0	5	-80	-93	-30	-73	-94	-91	-69	-57
GI₅₀	1,85E-5	1,21E-5	1,46E-5	7,99E-6	4,88E-6	3,53E-6	1,08E-5	3,29E-6	1,51E-5
TGI	> 1,00E-4	2,27E-5	2,86E-5	3,98E-5	1,99E-5	1,39E-5	2,38E-5	1,14E-5	3,64E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	6,12E-5	5,59E-5	> 1,00E-4	6,05E-5	3,97E-5	5,24E-5	5,47E-5	8,78E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	109	136	107	107	103	96	102
-7,0	105	111	101	98	96	102	101
-6,0	90	93	91	73	102	83	105
-5,0	16	-46	-62	3	35	-13	70
-4,0	-52	-98	-63	-67	7	-89	8
GI₅₀	3,47E-6	2,04E-6	1,86E-6	2,13E-6	5,94E-6	2,21E-6	2,09E-5
TGI	1,72E-5	4,67E-6	3,95E-6	1,10E-5	> 1,00E-4	7,30E-6	> 1,00E-4
LC₅₀	9,45E-5	1,19E-5	8,36E-6	5,70E-5	> 1,00E-4	3,07E-5	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	101	99	105	100
-7,0	104	92	109	102
-6,0	108	94	106	87
-5,0	64	13	87	9
-4,0	-59	-98	-84	-84
GI₅₀	1,30E-5	3,46E-6	1,64E-5	2,96E-6
TGI	3,32E-5	1,30E-5	3,23E-5	1,24E-5
LC₅₀	8,51E-5	3,68E-5	6,35E-5	4,30E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	103	96	105	99	111	105	103	106
-7,0	103	83	100	102	107	94	102	97
-6,0	87	67	99	110	104	89	118	93
-5,0	-86	-7	-52	74	61	-91	102	42
-4,0	-78	-88	-88	-47	-34	-89	-45	-89
GI₅₀	1,64E-6	1,68E-6	2,12E-6	1,58E-5	1,30E-5	1,65E-6	2,27E-5	7,04E-6
TGI	3,18E-6	8,02E-6	4,54E-6	4,08E-5	4,41E-5	3,14E-6	4,94E-5	2,10E-5
LC₅₀	6,18E-6	3,37E-5	9,73E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,95E-6	> 1,00E-4	5,06E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	111	114	103	106	110	107
-7,0	102	108	106	99	114	102
-6,0	110	100	101	92	104	118
-5,0	72	27	69	59	84	70
-4,0	-51	-88	1	-98	-45	-74
GI₅₀	1,50E-5	4,86E-6	1,91E-5	1,14E-5	1,83E-5	1,38E-5
TGI	3,83E-5	1,73E-5	> 1,00E-4	2,36E-5	4,48E-5	3,08E-5
LC₅₀	9,76E-5	4,71E-5	> 1,00E-4	4,92E-5	> 1,00E-4	6,84E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	106	100	99	104	106	106	89	104
-7,0	106	95	81	107	120	118	92	105
-6,0	100	88	92	103	133	107	96	109
-5,0	34	44	10	7	129	9	26	48
-4,0	-82	-88	-89	-91	94	-80	-92	9
GI₅₀	5,76E-6	7,19E-6	3,22E-6	3,57E-6	> 1,00E-4	3,81E-6	4,58E-6	9,32E-6
TGI	1,97E-5	2,14E-5	1,25E-5	1,17E-5	> 1,00E-4	1,26E-5	1,67E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	5,30E-5	5,13E-5	4,02E-5	3,78E-5	> 1,00E-4	4,64E-5	4,42E-5	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	97	102
-7,0	100	105
-6,0	75	103
-5,0	18	58
-4,0	-55	-88
GI₅₀	2,73E-6	1,13E-5
TGI	1,76E-5	2,49E-5
LC₅₀	8,54E-5	5,49E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	102	102	107	127	101	103	101
-7,0	102	100	108	105	105	106	110
-6,0	87	90	88	105	98	100	97
-5,0	11	30	12	-47	14	36	29
-4,0	-45	-87	-82	-87	-95	-80	-26
GI₅₀	3,08E-6	4,64E-6	3,14E-6	2,30E-6	3,72E-6	6,01E-6	4,97E-6
TGI	1,56E-5	1,81E-5	1,34E-5	4,90E-6	1,35E-5	2,03E-5	3,42E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	4,83E-5	4,59E-5	1,17E-5	3,88E-5	5,47E-5	> 1,00E-4

7.1.13 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridiniumchlorid (19 × HCl, BP-22)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60(TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	95	95	100	78	91
-7,0	97	78	87	75	93
-6,0	11	38	-3	66	-3
-5,0	-57	-60	-52	-14	-42
-4,0	-56	-74	-92	-36	-54
GI₅₀	3,50E-7	5,07E-7	2,58E-7	1,58E-6	2,79E-7
TGI	1,43E-6	2,45E-6	9,20E-7	6,61E-6	9,20E-7
LC₅₀	7,81E-6	7,89E-6	8,91E-6	> 1,00E-4	4,35E-5

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	89	90	73	92	85	105	94	101
-7,0	91	86	64	95	88	103	89	73
-6,0	15	45	26	91	34	127	16	-19
-5,0	-47	26	-9	58	-32	100	-13	-38
-4,0	-40	2	-39	17	-40	-7	-31	-24
GI₅₀	3,46E-7	7,47E-7	2,32E-7	1,56E-5	5,09E-7	2,95E-5	3,44E-7	1,78E-7
TGI	1,75E-6	> 1,00E-4	5,53E-6	> 1,00E-4	3,30E-6	8,62E-5	3,62E-6	6,21E-7
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	87	86	85	88	88	101	84
-7,0	108	90	73	79	77	102	80
-6,0	90	28	13	13	74	98	13
-5,0	-62	-86	-47	-17	-53	92	5
-4,0	-99	-100	-100	-39	-46	-18	-12
GI₅₀	1,83E-6	4,44E-7	2,39E-7	2,77E-7	1,54E-6	2,41E-5	2,80E-7
TGI	3,90E-6	1,77E-6	1,63E-6	2,75E-6	3,83E-6	6,89E-5	2,00E-5
LC₅₀	8,31E-6	4,82E-6	1,15E-5	> 1,00E-4		> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	97	96	98	75	74	91
-7,0	94	96	98	107	72	99
-6,0	39	99	31	-8	6	20
-5,0	1	-32	-25	-34	-54	-7
-4,0	-37	-47	-88	-32	-8	-82
GI₅₀	6,40E-7	2,37E-6	5,22E-7	3,11E-7	2,15E-7	4,15E-7
TGI	1,03E-5	5,72E-6	3,56E-6	8,49E-7	1,25E-6	5,50E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	2,48E-5	> 1,00E-4		3,74E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	89	105	83	80	97	81	88	92
-7,0	94	102	72	80	78	80	92	88
-6,0	26	90	26	-1	56	25	27	90
-5,0	-22	75	-7	-20	-13	-11	-11	28
-4,0	-81	-21	-66	-39	-15	-66	-27	-59
GI₅₀	4,46E-7	1,83E-5	2,98E-7	2,34E-7	1,20E-6	3,48E-7	4,38E-7	4,41E-6
TGI	3,53E-6	6,02E-5	5,98E-6	9,59E-7	6,43E-6	5,02E-6	5,12E-6	2,11E-5
LC₅₀	2,98E-5	> 1,00E-4	5,30E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,14E-5	> 1,00E-4	7,96E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	100	102	70	95	78
-7,0	75	81	74	93	104
-6,0	31	61	56	29	33
-5,0	-7	3	-8	-28	7
-4,0	-60	6	-47	-7	-17
GI₅₀	3,72E-7	1,56E-6	1,23E-6	4,72E-7	5,73E-7
TGI	6,69E-6	> 1,00E-4	7,56E-6	3,26E-6	1,89E-5
LC₅₀	6,48E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	95	81	85	85	64	95	99	94
-7,0	88	88	94	93	69	89	119	89
-6,0	35	42	23	88	-21	97	131	27
-5,0	11		3	-42	-44	19	118	-4
-4,0	-71	-64	-51	-78	-57	-29	-12	-22
GI₅₀	5,30E-7	6,82E-7	4,13E-7	1,95E-6	1,64E-7	3,97E-6	3,33E-5	4,27E-7
TGI	1,37E-5	1,02E-5	1,14E-5	4,75E-6	5,88E-7	2,45E-5	8,04E-5	7,54E-6
LC₅₀	5,53E-5	6,06E-5	9,52E-5	1,66E-5	2,84E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	98	92
-7,0	95	95
-6,0	49	20
-5,0	10	-67
-4,0	4	-89
GI₅₀	9,58E-7	4,03E-7
TGI	> 1,00E-4	1,71E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	6,40E-6

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	91	76	83	95	92	92	74
-7,0	71	70	87	93	92	99	93
-6,0	8	-13	94	15	93		25
-5,0	-5	-49	-24	-9	-63	-36	11
-4,0	-46	-62	-54	-12	-57	-87	-43
GI₅₀	2,18E-7	1,73E-7	2,35E-6	3,59E-7	1,89E-6	3,11E-7	4,29E-7
TGI	4,24E-6	6,93E-7	6,27E-6	4,26E-6	3,95E-6	9,89E-7	1,59E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	1,14E-5	7,34E-5	> 1,00E-4	8,26E-6	1,90E-5	> 1,00E-4

7.1.14 6-Amino-11-(3,5-dimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridinium-perchlorat (53 × HClO₄, BP-D22)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60(TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	97	94	96	96	98
-7,0	93	95	77	103	96
-6,0	5	34	17	42	18
-5,0	-1	21	13	22	13
-4,0	35	-49		42	18
GI₅₀	3,11E-7	5,41E-7	2,82E-7	7,52E-7	3,89E-7
TGI		2,01E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	100	105	97	97	101	109	87	117	98
-7,0	106	77	104	97	95	99	92	99	99
-6,0	57	44	87	76	55	98	43	101	62
-5,0	16	43	41	80	44		32	19	38
-4,0	-3	5	-91	1	-21	-58	34	-4	30
GI₅₀	1,47E-6	6,44E-7	6,34E-6	2,42E-5	3,05E-6	3,07E-6	7,14E-7	4,19E-6	3,14E-6
TGI	7,29E-5	> 1,00E-4	2,04E-5	> 1,00E-4	4,79E-5	9,90E-6	> 1,00E-4	6,49E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,89E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	7,25E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	107	96	104	90	101	82	106
-7,0	106	90	102	52	103	49	91
-6,0	105	99	23	13	98	18	23
-5,0	8	-23	23	3	18	13	23
-4,0	34	-32	-100	-12	21	14	-57
GI₅₀	3,68E-6	2,52E-6	4,54E-7	1,11E-7	4,02E-6	9,14E-8	4,03E-7
TGI	> 1,00E-4	6,48E-6	1,53E-5	1,57E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	1,93E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	3,91E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	8,14E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	95	98	106	99
-7,0	102	102	104	60
-6,0	93	102	8	22
-5,0	63		22	20
-4,0	-20	-62	-76	-100
GI₅₀	1,43E-5	3,24E-6	3,64E-7	1,81E-7
TGI	5,72E-5	1,01E-5	1,67E-5	1,47E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	6,40E-5	5,43E-5	3,83E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	102	94	95	96	103	109	97	72
-7,0	67	80	95	102	104	59	109	21
-6,0	36	36	28	94	93	-9	56	7
-5,0	28	53	6	52	61	-18	46	8
-4,0	1	8	-24	37	35	-91	2	-72
GI₅₀	3,61E-7		4,69E-7	1,40E-5	2,56E-5	1,38E-7	4,06E-6	2,69E-8
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	1,62E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	7,47E-7	> 1,00E-4	1,24E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	2,72E-5	> 1,00E-4	5,30E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	105	103	106	98	91	104
-7,0	111	104	104	102	98	100
-6,0	77	100	104	99	77	106
-5,0	49	-36	70	30	19	26
-4,0	44	-53	28	-18	-15	-34
GI₅₀	8,96E-6	2,34E-6	2,94E-5	5,15E-6	2,92E-6	5,02E-6
TGI	> 1,00E-4	5,43E-6	> 1,00E-4	4,20E-5	3,66E-5	2,73E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	6,82E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	104	54	102	98	99	95	91	96
-7,0	107	2	66	105	88	92	90	98
-6,0	70	-37	32	91	-2	33	46	90
-5,0	22	-46	35	25	-45	29	24	64
-4,0	-78	-100	-64	5	-76	-3	-74	61
GI₅₀	2,62E-6	1,21E-8	2,96E-7	4,19E-6	2,66E-7	5,22E-7	8,10E-7	> 1,00E-4
TGI	1,66E-5	1,15E-7	2,24E-5	> 1,00E-4	9,48E-7	7,93E-5	1,77E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	5,22E-5	1,19E-5	7,20E-5	> 1,00E-4	1,48E-5	> 1,00E-4	5,74E-5	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	94	101
-7,0	87	79
-6,0	29	14
-5,0	29	7
-4,0	16	-19
GI₅₀	4,33E-7	2,80E-7
TGI	> 1,00E-4	1,85E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	94	98	95	97	101	95	101
-7,0	104	102	93	27	102	79	101
-6,0	92	90	37	-47	95	22	94
-5,0	18	-18	22	-44	-69	44	40
-4,0	-25	-16	-37	-100	-59	-45	15
GI₅₀	3,71E-6	2,33E-6	5,89E-7	4,75E-8	1,88E-6	3,27E-7	6,54E-6
TGI	2,65E-5	6,78E-6	2,34E-5	2,35E-7	3,79E-6	3,12E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	1,29E-5	7,65E-6	> 1,00E-4	> 1,00E-4

7.1.15 6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (20 × HCl, BP-23)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	101	103	103	99
-7,0	105	102	104	99
-6,0	102	94	94	98
-5,0	86	33	51	60
-4,0	-52	4	-23	
GI₅₀	1,81E-5	5,22E-6	1,03E-5	1,48E-5
TGI	4,18E-5	> 1,00E-4	4,91E-5	9,88E-5
LC₅₀	9,65E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	96	103	97	102	92	92	94	98	97
-7,0	102	109	100	96	109	102	91	100	102
-6,0	91	97	98	107	101	80	86	103	97
-5,0	70	96	76	81	56	34	89	98	88
-4,0	-34	-48	-90	-24	-70	-80	-80	-77	-47
GI₅₀	1,57E-5	2,09E-5	1,44E-5	1,97E-5	1,11E-5	4,53E-6	1,70E-5	1,88E-5	1,91E-5
TGI	4,72E-5	4,66E-5	2,88E-5	5,89E-5	2,77E-5	2,00E-5	3,36E-5	3,63E-5	4,47E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,75E-5	> 1,00E-4	6,91E-5	5,49E-5	6,66E-5	7,02E-5	> 1,00E-4

Kolonkarzinom

Zelllinie	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	106	101	103	98	100	92
-7,0	106	96	113	99	95	93
-6,0	95	69	79	94	89	93
-5,0	32	19	32	48	50	90
-4,0	-95	-92	-62	4	-77	12
GI₅₀	5,17E-6	2,42E-6	4,15E-6	8,93E-6	9,95E-6	3,15E-5
TGI	1,78E-5	1,47E-5	2,20E-5	> 1,00E-4	2,47E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	4,40E-5	4,17E-5	7,47E-5	> 1,00E-4	6,11E-5	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	96	97	115	99
-7,0	102	104	118	107
-6,0	101	101	118	99
-5,0	95	61	119	54
-4,0	-56	-82	-62	-87
GI₅₀	1,99E-5	1,20E-5	2,41E-5	1,07E-5
TGI	4,27E-5	2,68E-5	4,55E-5	2,43E-5
LC₅₀	9,14E-5	6,00E-5	8,59E-5	5,47E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	96	79	100	109	97	100	98	97
-7,0	103	76	102	94	105	94	100	95
-6,0	99	69	88	99	94	92	79	84
-5,0	33	58	15	93	65	66	35	59
-4,0	-60	-70	-89	-25	-19	-77	-69	-76
GI₅₀	5,51E-6	1,15E-5	3,33E-6	2,32E-5	1,50E-5	1,29E-5	4,45E-6	1,17E-5
TGI	2,26E-5	2,84E-5	1,39E-5	6,15E-5	5,94E-5	2,89E-5	2,16E-5	2,73E-5
LC₅₀	7,77E-5	6,98E-5	4,22E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,50E-5	6,59E-5	6,40E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	106	92	100	99	97
-7,0	93	96	110	94	108
-6,0	93	97	97	94	104
-5,0	81	80	76	63	82
-4,0	-55	-87	-6	-81	-45
GI₅₀	1,70E-5	1,52E-5	2,06E-5	1,23E-5	1,78E-5
TGI	3,96E-5	3,03E-5	8,49E-5	2,74E-5	4,42E-5
LC₅₀	9,24E-5	6,04E-5	> 1,00E-4	6,11E-5	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	95	93	100	95	68	98	93	103
-7,0	95	118	108	99	90	102	95	98
-6,0	84	102	102	96	75	94	90	94
-5,0	51	101	79	75	56	67	74	74
-4,0	-84	-71	-89	-72	-45	-72	-73	-43
GI₅₀	1,01E-5	1,98E-5	1,48E-5	1,49E-5	1,14E-5	1,32E-5	1,46E-5	1,61E-5
TGI	2,38E-5	3,86E-5	2,94E-5	3,24E-5	3,58E-5	3,02E-5	3,20E-5	4,29E-5
LC₅₀	5,58E-5	7,55E-5	5,84E-5	7,08E-5	> 1,00E-4	6,90E-5	7,01E-5	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	98	101
-7,0	101	105
-6,0	96	96
-5,0	58	94
-4,0	-41	-61
GI₅₀	1,19E-5	1,92E-5
TGI	3,82E-5	4,04E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	8,49E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	103	102	93	99	102	96
-7,0	97	98	106	111	101	105
-6,0	105	89	91	113	105	98
-5,0	99	30	63	108	45	95
-4,0	-39	-90	-68	-73	-80	-58
GI₅₀	2,27E-5	4,53E-6	1,25E-5	2,09E-5	8,15E-6	1,97E-5
TGI	5,23E-5	1,77E-5	3,03E-5	3,94E-5	2,29E-5	4,19E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	4,66E-5	7,33E-5	7,45E-5	5,78E-5	8,89E-5

7.1.16 6-Amino-11-(2-ethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (54 × HClO₄, BP-D23)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	K-562	MOLT-4	RPMI-8226
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	105	101	98	103
-7,0	97	99	86	101
-6,0	92	81	83	97
-5,0	34	18	31	50
-4,0	-21	-6	-4	-6
GI₅₀	5,34E-6	3,13E-6	4,33E-6	9,87E-6
TGI	4,12E-5	5,72E-5	7,62E-5	7,69E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	99	94	107	105	109	114	109	97	109
-7,0	103	95	106	100	103	100	98	97	115
-6,0	111	91	98	94	102	94	90	89	119
-5,0	85	90	68	66	87	66	60	85	71
-4,0	5	-23	-82	-29	-57	-76	-27	-68	-33
GI₅₀	2,76E-5	2,25E-5	1,32E-5	1,49E-5	1,82E-5	1,29E-5	1,31E-5	1,70E-5	1,60E-5
TGI	> 1,00E-4	6,26E-5	2,85E-5	4,98E-5	4,05E-5	2,90E-5	4,91E-5	3,59E-5	4,85E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,16E-5	> 1,00E-4	9,00E-5	6,54E-5	> 1,00E-4	7,59E-5	> 1,00E-4

Kolonkarzinom

Zelllinie	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	132	110	110	106	102	115
-7,0	113	108	108	99	97	111
-6,0	90	102	87	100	77	109
-5,0	-34	28	27	67	4	112
-4,0	-97	-95	-76	6	-84	6
GI₅₀	2,11E-6	5,09E-6	4,19E-6	1,91E-5	2,32E-6	5,85E-6
TGI	5,35E-6	1,70E-5	1,84E-5	> 1,00E-4	1,10E-5	1,94E-5
LC₅₀	1,83E-5	4,32E-5	5,59E-5	> 1,00E-4	4,10E-5	> 1,00E-4

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	97	95	89	111
-7,0	98	102	80	108
-6,0	94	101	96	102
-5,0	92	37	103	34
-4,0	-55	-80	-86	-85
GI₅₀	1,93E-5	6,22E-6	1,90E-5	5,85E-6
TGI	4,22E-5	2,06E-5	3,50E-5	1,94E-5
LC₅₀	9,24E-5	5,51E-5	6,44E-5	5,09E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	107	111	99	106	99	110	104	103
-7,0	105	87	94	112	103	102	103	94
-6,0	92	96	93	113	100	104	105	98
-5,0	28	50	39	91	77	111	87	60
-4,0	-89	-86	-98	-25	3	-95	-50	-77
GI₅₀	4,50E-6	9,87E-6	6,32E-6	2,25E-5	2,33E-5	1,97E-5	1,86E-5	1,19E-5
TGI	1,73E-5	2,32E-5	1,93E-5	6,09E-5	> 1,00E-4	3,46E-5	4,30E-5	2,74E-5
LC₅₀	4,65E-5	5,40E-5	4,48E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,05E-5	9,98E-5	6,32E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	112	100	105	111	101
-7,0	104	104	106	99	107
-6,0	113	98	101	90	101
-5,0	74	94	83	59	92
-4,0	-30	-82	13	-87	-4
GI₅₀	1,70E-5	1,78E-5	2,93E-5	1,16E-5	2,81E-5
TGI	5,16E-5	3,42E-5	> 1,00E-4	2,55E-5	9,66E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	6,56E-5	> 1,00E-4	5,60E-5	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	104	110	111	95	103	96	91	103
-7,0	98	121	111	105	101	104	90	103
-6,0	97	106	100	97	136	102	91	102
-5,0	60	112	58	79	99	87	61	89
-4,0	-94	-92	-31	-54	61	-73	-50	-7
GI₅₀	1,16E-5	2,02E-5	1,22E-5	1,66E-5	> 1,00E-4	1,70E-5	1,25E-5	2,54E-5
TGI	2,45E-5	3,55E-5	4,47E-5	3,92E-5	> 1,00E-4	3,49E-5	3,52E-5	8,47E-5
LC₅₀	5,18E-5	6,24E-5	> 1,00E-4	9,29E-5	> 1,00E-4	7,19E-5	9,94E-5	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	102	97
-7,0	101	90
-6,0	91	66
-5,0	54	70
-4,0	-19	-75
GI₅₀	1,13E-5	1,37E-5
TGI	5,46E-5	3,02E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	6,69E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	96	107	105	126	102	103
-7,0	93	100	107	128	95	108
-6,0	97	87	98	109	100	107
-5,0	75	23	79	104	6	112
-4,0	-57	-71	-66	-94	-90	-89
GI₅₀	1,56E-5	3,76E-6	1,58E-5	1,87E-5	3,44E-6	2,03E-5
TGI	3,73E-5	1,74E-5	3,50E-5	3,34E-5	1,17E-5	3,60E-5
LC₅₀	8,92E-5	5,96E-5	7,74E-5	5,98E-5	3,84E-5	6,38E-5

7.1.17 6-Amino-11,12-dihydro-11-(2,3-dimethoxyphenyl)benzo[c]-phenanthridiniumchlorid (21 × HCl, BP-24)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	100	77	89	92	93	89
-7,0	88	105	94	96	86	78
-6,0	82	107	79	85	76	76
-5,0	38	34	27	45	17	12
-4,0	-26	-29	-35	-10	-58	-25
GI₅₀	5,35E-6	6,04E-6	3,65E-6	7,60E-6	2,73E-6	2,53E-6
TGI	3,96E-5	3,47E-5	2,76E-5	6,54E-5	1,68E-5	2,10E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	7,84E-5	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	90	102	98	97	96	102	92	99	102
-7,0	103	94	97	92	98	110	90	103	104
-6,0	81	101	96	71	87	102	90	94	101
-5,0	27	59	65	22	61	67	66	40	67
-4,0	-100	-7	-67	-91	-47	11	-24	-84	-68
GI₅₀	3,75E-6	1,35E-5	1,31E-5	2,65E-6	1,27E-5	2,02E-5	1,49E-5	6,46E-6	1,34E-5
TGI	1,62E-5	7,73E-5	3,11E-5	1,55E-5	3,69E-5	> 1,00E-4	5,44E-5	2,10E-5	3,14E-5
LC₅₀	4,03E-5	> 1,00E-4	7,39E-5	4,31E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,34E-5	7,32E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	83	81	107	102	96	92	91
-7,0	85	91	94	101	96	98	84
-6,0	77	95	86	87	98	89	91
-5,0	50	99	36	35	37	34	48
-4,0	-69	-49	-100	-54	-92	-45	-90
GI₅₀	1,00E-5	2,13E-5	5,24E-6	5,12E-6	6,05E-6	5,17E-6	8,82E-6
TGI	2,63E-5	4,64E-5	1,84E-5	2,45E-5	1,93E-5	2,70E-5	2,22E-5
LC₅₀	6,88E-5	> 1,00E-4	4,31E-5	8,93E-5	4,74E-5	> 1,00E-4	5,11E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	101	108	96	85	86	97
-7,0	99	109	93	90	89	90
-6,0	91	90	103	87	83	82
-5,0	60	21	79	69	45	35
-4,0	-42	-80	-94	-7	-46	-100
GI₅₀	1,24E-5	3,78E-6	1,47E-5	1,76E-5	7,36E-6	4,72E-6
TGI	3,86E-5	1,61E-5	2,86E-5	8,07E-5	3,14E-5	1,81E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	5,05E-5	5,55E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,25E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	93	86	102	93	98	108	84	92
-7,0	89	81	94	82	93	102	74	88
-6,0	88	79	89	89	79	107	89	91
-5,0	56	49	47	42	50	33	51	53
-4,0	-100	-66	-62	-32	-95	-100	-64	-93
GI₅₀	1,10E-5	9,39E-6	8,59E-6	6,83E-6	9,94E-6	5,94E-6	1,02E-5	1,04E-5
TGI	2,30E-5	2,68E-5	2,70E-5	3,69E-5	2,21E-5	1,78E-5	2,77E-5	2,30E-5
LC₅₀	4,79E-5	7,29E-5	7,75E-5	> 1,00E-4	4,88E-5	4,22E-5	7,50E-5	5,06E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	89	104	82	105	96	86
-7,0	86	86	83	102	94	81
-6,0	83	62	80	102	94	76
-5,0	38	40	42	99	56	39
-4,0	-77	-100	-20	17	-51	-30
GI₅₀	5,46E-6	3,51E-6	6,25E-6	3,94E-5	1,14E-5	4,97E-6
TGI	2,15E-5	1,94E-5	4,74E-5	> 1,00E-4	3,34E-5	3,66E-5
LC₅₀	5,86E-5	4,40E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	9,76E-5	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	98	73	100	100	103	81	90	74
-7,0	95	65	92	100	65	83	90	97
-6,0	93		82	85	74	79	83	96
-5,0	75	-21	59	61	36	63	62	36
-4,0	-74	-96	-35	-28	-89	-91	-42	-100
GI₅₀	1,46E-5	1,72E-7	1,25E-5	1,32E-5	4,36E-6	1,21E-5	1,31E-5	5,83E-6
TGI	3,17E-5	9,93E-7	4,24E-5	4,86E-5	1,96E-5	2,56E-5	3,96E-5	1,84E-5
LC₅₀	6,85E-5	2,45E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,91E-5	5,42E-5	> 1,00E-4	4,29E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	96	98
-7,0	97	93
-6,0	84	80
-5,0	34	70
-4,0	-36	-96
GI₅₀	4,81E-6	1,31E-5
TGI	3,06E-5	2,63E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	5,27E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	94	93	82	96	91	97	84
-7,0	96	94	73	90	91	93	66
-6,0	86	102	74	79	91	82	68
-5,0	30	58	55	49	16	68	30
-4,0	-83	-15	-78	-64	-60	-92	-37
GI₅₀	4,38E-6	1,30E-5	1,10E-5	9,57E-6	3,49E-6	1,30E-5	2,99E-6
TGI	1,83E-5	6,21E-5	2,60E-5	2,73E-5	1,62E-5	2,67E-5	2,81E-5
LC₅₀	5,07E-5	> 1,00E-4	6,15E-5	7,54E-5	7,31E-5	5,48E-5	> 1,00E-4

7.1.18 6-Amino-11,12-dihydro-11-(3-pyridyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (23 × HCl, BP-26)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	97	100	83	95	100	100
-7,0	104	91	86	94	103	90
-6,0	100	90	61	102	100	83
-5,0	10	-32	-3	20	-9	-17
-4,0	-45	-52	-81	-56	-50	-62
GI₅₀	3,59E-6	2,12E-6	1,48E-6	4,33E-6	2,86E-6	2,13E-6
TGI	1,53E-5	5,46E-6	8,84E-6	1,83E-5	8,21E-6	6,79E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	7,95E-5	3,98E-5	8,23E-5	9,85E-5	5,50E-5

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	98	102	106	102	101	101	105	99
-7,0	109	93	105	103	102	101	98	100
-6,0	100	98	92	88	111	96	105	83
-5,0	33	48	47	42	62	43	6	4
-4,0	-9	-75	-55	-40	-47	-80	-78	-69
GI₅₀	5,65E-6	9,15E-6	8,50E-6	6,67E-6	1,29E-5	7,47E-6	3,60E-6	2,60E-6
TGI	6,09E-5	2,46E-5	2,89E-5	3,23E-5	3,71E-5	2,25E-5	1,18E-5	1,14E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	6,25E-5	9,00E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,73E-5	4,65E-5	5,48E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	97	97	101	96	98	96
-7,0	86	100	99	93	105	90
-6,0	86	90	90	91	83	95
-5,0	20	20	16	5	19	10
-4,0	-66	-80	-74	-71	-81	-71
GI₅₀	3,51E-6	3,71E-6	3,52E-6	3,01E-6	3,28E-6	3,42E-6
TGI	1,71E-5	1,58E-5	1,52E-5	1,18E-5	1,55E-5	1,35E-5
LC₅₀	6,47E-5	5,01E-5	5,41E-5	5,36E-5	4,87E-5	5,56E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	110	90	103	98	105	98
-7,0	109	96	100	103	98	94
-6,0	98	77	96	98	74	100
-5,0	20	19	11	17	-12	21
-4,0	-85	-50	-90	-90	-56	-86
GI₅₀	4,09E-6	2,95E-6	3,47E-6	3,94E-6	1,88E-6	4,28E-6
TGI	1,54E-5	1,90E-5	1,29E-5	1,45E-5	7,25E-6	1,57E-5
LC₅₀	4,61E-5	9,86E-5	4,02E-5	4,25E-5	7,30E-5	4,61E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	94	101	100	101	101	105	99	101
-7,0	102	93	97	98	99	107	97	96
-6,0	92	81	85	92	95	111	96	86
-5,0	35	20	22	49	37	7	50	27
-4,0	-86	-76	-70	-22	-96	-100	-42	-88
GI₅₀	5,39E-6	3,19E-6	3,65E-6	9,65E-6	5,96E-6	3,87E-6	1,01E-5	4,13E-6
TGI	1,93E-6	1,61E-5	1,75E-5	4,90E-5	1,90E-5	1,17E-5	3,52E-5	1,72E-5
LC₅₀	5,00E-5	5,31E-5	6,05E-5	> 1,00E-4	4,52E-5	3,42E-5	> 1,00E-4	4,67E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	117	92	93	97	104	101
-7,0	117	91	86	95	106	104
-6,0	96	86	87	100	105	88
-5,0	38	2	29	88	42	21
-4,0	4	-77	-51	-48	-9	-41
GI₅₀	6,24E-6	2,68E-6	4,36E-6	1,91E-5	7,46E-6	3,73E-6
TGI	> 1,00E-4	1,07E-5	2,31E-5	4,45E-5	6,62E-5	2,20E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	4,54E-5	9,70E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	101	97	100	110	104	101	98	108
-7,0	100	93	91	112	100	101	106	100
-6,0	97	101	100	98	86	104	99	92
-5,0	43	9	37	40		33	29	43
-4,0	-48	-40	-62	-11	-67	-55	-23	-17
GI₅₀	7,45E-6	3,59E-6	6,11E-6	6,62E-6	2,63E-6	5,74E-6	5,04E-6	7,09E-6
TGI	2,97E-5	1,53E-5	2,35E-5	6,15E-5	1,01E-5	2,36E-5	3,61E-5	5,17E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	7,56E-5	> 1,00E-4	5,64E-5	8,69E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	101	104
-7,0	102	98
-6,0	96	91
-5,0	32	31
-4,0	-33	-54
GI₅₀	5,22E-6	4,85E-6
TGI	3,10E-5	2,33E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	9,07E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	90	92	104	103	110	102	96
-7,0	94	101	96	108	103	89	82
-6,0	82	94	88	98	67	89	79
-5,0	1	11	37	13	-7	24	31
-4,0	-96	-6	-76	-39	-63	-89	-53
GI₅₀	2,48E-6	3,42E-6	5,47E-6	3,70E-6	1,68E-6	3,99E-6	3,94E-6
TGI	1,01E-5	4,43E-5	2,11E-5	1,80E-5	7,94E-6	1,63E-5	2,33E-5
LC₅₀	3,32E-5	> 1,00E-4	5,87E-5	> 1,00E-4	5,75E-5	4,49E-5	9,28E-5

7.1.19 6-Amino-11,12-dihydro-11-(2-thienyl)benzo[*c*]phenanthridiniumchlorid (25 × HCl, BP-28)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	107	107	98	104	115	104
-7,0	107	100	83	90	113	104
-6,0	103	86	91	76	114	94
-5,0	15	-16	2	8	4	-26
-4,0	-26	-63	-91	-59	-39	-72
GI₅₀	4,02E-6	2,24E-6	2,87E-6	2,39E-6	3,82E-6	2,33E-6
TGI	2,33E-5	6,91E-6	1,05E-5	1,30E-5	1,24E-5	6,06E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	5,22E-5	3,64E-5	7,29E-5	> 1,00E-4	3,31E-5

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	113	99	103	104	100	98	103	100	107
-7,0	108	94	94	121	93	104	109	104	103
-6,0	115	96	90	112	92	100	112	98	107
-5,0	43	36	52	51	49	48	76	14	21
-4,0	-87	-91	-83	-89	-78	-66	-82	-78	-81
GI₅₀	7,98E-6	5,85E-6	1,03E-5	1,01E-5	9,66E-6	9,09E-6	1,47E-5	3,73E-6	4,63E-6
TGI	2,14E-5	1,92E-5	2,42E-5	2,32E-5	2,44E-5	2,64E-5	3,04E-5	1,43E-5	1,62E-5
LC₅₀	5,17E-5	4,76E-5	5,68E-5	5,29E-5	6,01E-5	7,26E-5	6,28E-5	4,98E-5	5,01E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	97	91	104	103	116	102
-7,0	89	79	102	107	104	102
-6,0	91	84	101	105	107	95
-5,0	57	16	24	56	31	16
-4,0	-71	-68	-100	-86	-55	-87
GI₅₀	1,13E-5	3,15E-6	4,58E-6	1,10E-5	5,62E-6	3,71E-6
TGI	2,77E-5	1,54E-5	1,56E-5	2,48E-5	2,31E-5	1,43E-5
LC₅₀	6,81E-5	6,10E-5	3,95E-5	5,59E-5	8,82E-5	4,39E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	99	97	97	97	118	105
-7,0	94	90	96	98	115	110
-6,0	93	89	101	92	96	101
-5,0	27	24	19	31		27
-4,0	-89	-67	-91	-94	-61	-100
GI₅₀	4,43E-6	3,96E-6	4,21E-6	4,92E-6	3,03E-6	4,95E-6
TGI	1,70E-5	1,82E-5	1,50E-5	1,78E-5	1,01E-5	1,64E-5
LC₅₀	4,59E-5	6,52E-5	4,25E-5	4,46E-5	6,67E-5	4,05E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	101	99	96	100	113	106	107	103
-7,0	106	110	91	98	115	102	109	100
-6,0	104	93	87	98	111	95	110	89
-5,0	39	63	33	68	60	11	70	36
-4,0	-100	-50	-70	-77	-93	-100	-96	-94
GI₅₀	6,78E-6	1,31E-5	4,84E-6	1,32E-5	1,17E-5	3,43E-6	1,32E-5	5,37E-6
TGI	1,91E-5	3,64E-5	2,09E-5	2,93E-5	2,47E-5	1,24E-5	2,65E-5	1,88E-5
LC₅₀	4,37E-5	> 1,00E-4	6,42E-5	6,50E-5	5,24E-5	3,53E-5	5,30E-5	4,56E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	90	96	103	111	105	103
-7,0	99	95	103	113	103	100
-6,0	97	96	99	111	105	96
-5,0	35	9	45	97	61	27
-4,0	-67	-68	-91	-88	-68	-66
GI₅₀	5,68E-6	3,37E-6	8,19E-6	1,80E-5	1,21E-5	4,66E-6
TGI	2,19E-5	1,29E-5	2,15E-5	3,34E-5	2,96E-5	1,97E-5
LC₅₀	6,79E-5	5,79E-5	5,00E-5	6,21E-5	7,20E-5	6,74E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	101	105	103	101	99	92	108	102
-7,0	97	103	101	99	119	108	120	96
-6,0	84	97	102	102	103	97	123	102
-5,0	43	30	55	50	-2	40	75	61
-4,0	-85	-97	-100	-65	-84	-80	-72	-76
GI₅₀	6,86E-6	5,02E-6	1,07E-5	9,96E-6	3,22E-6	6,77E-6	1,47E-5	1,20E-5
TGI	2,18E-5	1,72E-5	2,26E-5	2,71E-5	9,58E-6	2,17E-5	3,23E-5	2,78E-5
LC₅₀	5,34E-5	4,25E-5	4,75E-5	7,35E-5	3,84E-5	5,65E-5	7,08E-5	6,46E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	106	97
-7,0	109	97
-6,0	110	98
-5,0	39	51
-4,0	-92	-100
GI₅₀	7,03E-6	1,01E-5
TGI	1,98E-5	2,17E-5
LC₅₀	4,76E-5	4,66E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	106	99	97	108	105	89	100
-7,0	102	103	96	111	99	87	89
-6,0	95	99	102	110	90	93	86
-5,0	11	15	43	31	-15	34	42
-4,0	-76	-74	-85	-53	-60	-97	-46
GI₅₀	3,44E-6	3,88E-6	7,50E-6	5,80E-6	2,42E-6	5,28E-6	6,72E-6
TGI	1,33E-5	1,48E-5	2,15E-5	2,36E-5	7,24E-6	1,81E-5	3,01E-5
LC₅₀	4,99E-5	5,36E-5	5,31E-5	9,30E-5	5,91E-5	4,39E-5	> 1,00E-4

7.1.20 6-Amino-11-(4-chlorphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (30 × HCl, BP-33)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	109	95	99	94	126	96
-7,0	95	99	95	80	92	88
-6,0	90	71	82	73	77	63
-5,0	33	1	7	39	37	-22
-4,0	-26	-48	7	-36	-28	-52
GI₅₀	5,07E-6	1,98E-6	2,65E-6	4,72E-6	4,73E-6	1,42E-6
TGI	3,64E-5	1,05E-5	> 1,00E-4	3,33E-5	3,71E-5	5,53E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	8,46E-5

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	73	91	99	136	95	96	107	105	100
-7,0	72	87	98	158	96	94	93	94	96
-6,0	64	87	104	120	94	89	87	87	101
-5,0	32	66	77	137	72	54	70	40	51
-4,0	-83	-92	-64	-35	-90	-74	-100	-90	-67
GI₅₀	2,72E-6	1,26E-5	1,56E-5	3,21E-5	1,37E-5	1,08E-5	1,31E-5	6,13E-6	1,02E-5
TGI	1,90E-5	2,62E-5	3,52E-5	6,27E-5	2,78E-5	2,64E-5	2,58E-5	2,02E-5	2,71E-5
LC₅₀	5,20E-5	5,24E-5	7,93E-5	> 1,00E-4	5,66E-5	6,46E-5	5,08E-5	4,90E-5	7,21E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	99	96	100	95	97	96
-7,0	93	98	101	90	86	95
-6,0	91	93	91	92	81	92
-5,0	68	43	36	58	24	39
-4,0	-51	-61	-100	-100	-100	-100
GI₅₀	1,43E-5	7,39E-6	5,59E-6	1,12E-5	3,50E-6	6,11E-6
TGI	3,73E-5	2,62E-5	1,84E-5	2,33E-5	1,56E-5	1,90E-5
LC₅₀	9,76E-5	7,92E-5	4,29E-5	4,82E-5	3,95E-5	4,36E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	103	87	97	93	87	102
-7,0	97	89	103	104	82	101
-6,0	101	68	104	88	107	97
-5,0	54	17	80	64	22	55
-4,0	-100	-87	-69	-95	-100	-100
GI₅₀	1,06E-5	2,23E-6	1,59E-5	1,22E-5	4,67E-6	1,08E-5
TGI	2,24E-5	1,45E-5	3,44E-5	2,53E-5	1,52E-5	2,27E-5
LC₅₀	4,73E-5	4,38E-5	7,42E-5	5,22E-5	3,89E-5	4,76E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	53	80	101	97	104	96	71	97
-7,0	34	96	100	95	85	100	66	102
-6,0	31	67	94	91	67	89	64	99
-5,0	40	31	55	65	64	49	49	56
-4,0	-100	-92	-49	-86	-100	-97	-41	-100
GI₅₀	1,50E-8	2,95E-6	1,12E-5	1,26E-5	1,21E-5	9,21E-6	8,57E-6	1,09E-5
TGI	1,93E-5	1,79E-5	3,40E-5	2,70E-5	2,45E-5	2,15E-5	3,49E-5	2,28E-5
LC₅₀	4,40E-5	4,58E-5	> 1,00E-4	5,78E-5	4,95E-5	4,75E-5	> 1,00E-4	4,78E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	137	98	102	94	87	96
-7,0	129	82	98	91	92	96
-6,0	91	79	93	88	90	86
-5,0	89	46	57	73	59	62
-4,0	-90	-89	-100	-84	-65	-86
GI₅₀	1,64E-5	7,80E-6	1,10E-5	1,39E-5	1,18E-5	1,21E-5
TGI	3,14E-5	2,20E-5	2,30E-5	2,90E-5	2,99E-5	2,63E-5
LC₅₀	5,98E-5	5,13E-5	4,80E-5	6,04E-5	7,58E-5	5,71E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	99	105	102	97	95	97	95	106
-7,0	100	103	104	87	87	93	107	92
-6,0	98	89	99	91	72	92	78	63
-5,0	97	55	59	52	63	78	69	74
-4,0	-70	-87	-100	-89	-68	-100	-97	-82
GI₅₀	1,91E-5	1,08E-5	1,14E-5	1,03E-5	1,25E-5	1,43E-5	1,30E-5	1,43E-5
TGI	3,80E-5	2,42E-5	2,35E-5	2,34E-5	3,01E-5	2,74E-5	2,61E-5	2,99E-5
LC₅₀	7,58E-5	5,45E-5	4,85E-5	5,31E-5	7,25E-5	5,23E-5	5,22E-5	6,23E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	DU-145
log C	Zellwachstum in %
-8,0	96
-7,0	89
-6,0	96
-5,0	80
-4,0	-89
GI₅₀	1,51E-5
TGI	2,98E-5
LC₅₀	5,90E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	108	94	103	96	94	96	102
-7,0	97	95	94	104	91	92	91
-6,0	97	98	90	70	88	98	77
-5,0	10	10	64	65	-58	68	61
-4,0	-100	-88	-99	-62	-87	-79	-80
GI₅₀	3,48E-6	3,51E-6	1,22E-5	1,32E-5	1,82E-6	1,33E-5	1,19E-5
TGI	1,23E-5	1,26E-5	2,47E-5	3,27E-5	4,01E-6	2,91E-5	2,69E-5
LC₅₀	3,50E-5	4,08E-5	5,01E-5	8,09E-5	8,81E-6	6,36E-5	6,09E-5

7.1.21 6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridiniumchlorid (31 × HCl, BP-34)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	89	101	97	99	95	83
-7,0	77	98	85	93	79	73
-6,0	-21	-4	10	15	15	-2
-5,0	-22	-11	-13	-12	8	-27
-4,0	-46	-48	-60	-68	-10	-56
GI₅₀	1,87E-7	2,96E-7	2,95E-7	3,55E-7	2,82E-7	2,05E-7
TGI	6,04E-7	9,20E-7	2,81E-6	3,56E-6	2,90E-5	9,43E-7
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,16E-5	4,73E-5	> 1,00E-4	6,35E-5

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	99	95	102	81	96	102	107	103	90
-7,0	92	86	102	70	88	105	113	97	76
-6,0	33	41	35	36	49	43	25	11	-44
-5,0	14	29	7	12	-26	22	32	-11	-45
-4,0	-94	-82	-95	-74	-69	-73	-90	-69	-76
GI₅₀	5,10E-7	6,32E-7	5,92E-7	3,83E-7	9,23E-7	7,73E-7	5,19E-7	3,48E-7	1,64E-7
TGI	1,35E-5	1,82E-5	1,18E-5	1,39E-5	4,44E-6	1,71E-5	1,82E-5	3,14E-6	4,28E-7
LC₅₀	3,91E-5	5,16E-5	3,65E-5	5,30E-5	3,62E-5	5,69E-5	4,68E-5	4,69E-5	1,50E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	97	98	98	97	103	106	105
-7,0	88	96	96	92	105	103	102
-6,0	76	19	19	23	90	21	20
-5,0	7	4	2	13	-37	-4	17
-4,0	-68	-91	-98	-70	-85	-78	-75
GI₅₀	2,38E-6	3,98E-7	3,93E-7	4,06E-7	2,08E-6	4,39E-7	4,28E-7
TGI	1,23E-5	1,09E-5	1,05E-5	1,44E-5	5,13E-6	6,95E-6	1,52E-5
LC₅₀	5,74E-5	3,66E-5	3,33E-5	5,71E-5	1,87E-5	4,16E-5	5,38E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-295	SF-539	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %			
-8,0	88	99	102	93
-7,0	78	95	101	91
-6,0	20	5	5	26
-5,0	2	-21	1	15
-4,0	-77	-87	-75	-82
GI₅₀	3,03E-7	3,19E-7	3,39E-7	4,30E-7
TGI	1,07E-5	1,57E-6	1,02E-5	1,42E-5
LC₅₀	4,54E-5	2,72E-5	4,64E-5	4,70E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	97	112	101	87	112	96	98	95
-7,0	93	98	100	91	106	65	99	87
-6,0	36	21	-19	29	-19	-25	20	39
-5,0	13	35	-6	6	-11	-82	31	35
-4,0	-88	-80	-86	-88	-94	-99	-90	-82
GI₅₀	5,66E-7	4,17E-7	2,62E-7	4,52E-7	2,81E-7	1,46E-7	4,20E-7	5,95E-7
TGI	1,34E-5	2,03E-5	6,87E-7	1,17E-5	7,02E-7	5,25E-7	1,81E-5	2,01E-5
LC₅₀	4,22E-5	5,50E-5	3,56E-5	3,98E-5	2,99E-5	2,75E-6	4,70E-5	5,35E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	112	89	98	99	118
-7,0	109	106	96	99	115
-6,0	-6	45	88	29	38
-5,0	-15	31	44	-12	22
-4,0	-90	-80	-86	-79	-85
GI₅₀	3,25E-7	8,25E-7	7,30E-6	5,04E-7	7,07E-7
TGI	8,80E-7	1,91E-5	2,18E-5	5,07E-6	1,60E-5
LC₅₀	2,92E-5	5,38E-5	5,30E-5	3,67E-5	4,69E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	104	106	102	87	98	98	108	92
-7,0	103	101	93	93	99	89	112	93
-6,0	32	2	44	33	-29	49	63	29
-5,0	-1	-16	18	15	-24	49	49	9
-4,0	-89	-90	-86	-85	-93	-89	-70	-34
GI₅₀	5,66E-7	3,28E-7	7,47E-7	5,28E-7	2,41E-7	9,31E-7	8,11E-6	4,70E-7
TGI	9,23E-6	1,32E-6	1,50E-5	1,41E-5	5,91E-7	2,26E-5	2,57E-5	1,63E-5
LC₅₀	3,58E-5	2,89E-5	4,50E-5	4,45E-5	2,38E-5	5,20E-5	6,80E-5	> 1,00E-4

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	96	113
-7,0	87	111
-6,0	26	-4
-5,0	17	-10
-4,0	-68	-78
GI₅₀	4,06E-7	3,39E-7
TGI	1,60E-5	9,22E-7
LC₅₀	6,20E-5	3,90E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	107	106	96	109	97	98	106
-7,0	95	104	90	109	92	95	85
-6,0	13		50	-6	-50	28	46
-5,0	6		32	-7	-26	-35	78
-4,0	-81	-82	-85	-67	-74	-79	-78
GI₅₀	3,53E-7	3,31E-7	9,81E-7	3,26E-7	1,97E-7	4,70E-7	
TGI	1,17E-5	1,00E-5	1,89E-5	8,86E-7	4,42E-7	2,80E-6	3,17E-5
LC₅₀	4,38E-5	4,10E-5	5,05E-5	5,20E-5		2,24E-5	6,61E-5

7.1.22 6-Amino-11-(3-bromphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (65 × HClO₄, BP-D34)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	100	77	91	60	91	78
-7,0	100	99	171	94	80	164
-6,0	100	68	87	47	85	76
-5,0	40	16	37	20	53	38
-4,0	-22	5	8	9	-9	30
GI₅₀	6,84E-6	2,18E-6	5,45E-6	8,48E-7	1,14E-5	4,87E-6
TGI	4,47E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	7,28E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	106	105	106	94	105	135	96	96	93
-7,0	119	115	112	86	102	137	102	92	95
-6,0	124	104	108	96	109	109	100	94	110
-5,0	66	76	68	81	78	75	72	22	65
-4,0	-41	-78	-64	-89	-91	-76	-73	-67	-50
GI₅₀	1,40E-5	1,48E-5	1,38E-5	1,52E-5	1,46E-5	1,46E-5	1,42E-5	4,05E-6	1,34E-5
TGI	4,13E-5	3,12E-5	3,28E-5	3,00E-5	2,89E-5	3,13E-5	3,14E-5	1,76E-5	3,65E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	6,60E-5	7,82E-5	5,91E-5	5,73E-5	6,73E-5	6,95E-5	6,46E-5	9,90E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	107	98	100	95	94	105
-7,0	104	106	97	95	100	106
-6,0	101	104	102	100	96	109
-5,0	55	32	31	7	27	31
-4,0	-58	-53	-99	-90	-75	-83
GI₅₀	1,12E-5	5,65E-6	5,35E-6	3,42E-6	4,64E-6	5,72E-6
TGI	3,09E-5	2,38E-5	1,73E-5	1,17E-5	1,84E-5	1,87E-5
LC₅₀	8,56E-5	9,14E-5	4,20E-5	3,85E-5	5,70E-5	5,16E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	103	104	109	105	108	101
-7,0	107	98	118	101	112	100
-6,0	97	99	114	106	122	97
-5,0	47	38	68	64	10	35
-4,0	-77	-71	-57	-84	-84	-100
GI₅₀	8,67E-6	6,33E-6	1,40E-5	1,24E-5	4,37E-6	5,64E-6
TGI	2,39E-5	2,22E-5	3,49E-5	2,70E-5	1,27E-5	1,81E-5
LC₅₀	6,03E-5	6,37E-5	8,72E-5	5,90E-5	4,32E-5	4,25E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-62
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	92	101	105	88	110	99	104
-7,0	93	90	104	85	111	98	113
-6,0	96	85	103	88	110	102	101
-5,0	53	38	59	69	41	36	43
-4,0	-97	-60	-49	-74	-96	-95	-100
GI₅₀	1,05E-5	5,58E-6	1,21E-5	1,35E-5	7,42E-6	6,10E-6	7,63E-6
TGI	2,26E-5	2,45E-5	3,51E-5	3,04E-5	1,99E-5	1,88E-5	2,00E-5
LC₅₀	4,88E-5	7,96E-5	> 1,00E-4	6,80E-5	4,61E-5	4,54E-5	4,48E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	115	112	103	109	106	102
-7,0	116	114	107	109	106	96
-6,0	43	97	104	109	120	94
-5,0	5	37	76	93	90	62
-4,0	-92	-71	-91	-56	-49	-88
GI₅₀	8,06E-7	6,01E-6	1,44E-5	1,94E-5	1,94E-5	1,20E-5
TGI	1,14E-5	2,19E-5	2,87E-5	4,19E-5	4,43E-5	2,60E-5
LC₅₀	3,72E-5	6,39E-5	5,72E-5	9,05E-5	> 1,00E-4	5,59E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	107	100	99	105	73	112	106	103
-7,0	107	95	96	112	67	110	109	102
-6,0	110	110	98	102	60	106	99	100
-5,0	75	48	64	77	43	92	74	81
-4,0	-62	-87	-100	-70	-54	-96	-70	-94
GI₅₀	1,53E-5	9,14E-6	1,21E-5	1,52E-5	3,95E-6	1,68E-5	1,46E-5	1,51E-5
TGI	3,53E-5	2,26E-5	2,45E-5	3,32E-5	2,77E-5	3,10E-5	3,26E-5	2,92E-5
LC₅₀	8,17E-5	5,33E-5	4,95E-5	7,27E-5	9,01E-5	5,71E-5	7,28E-5	5,62E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	DU-145
log C	Zellwachstum in %
-8,0	117
-7,0	114
-6,0	114
-5,0	94
-4,0	-39
GI₅₀	2,15E-5
TGI	5,11E-5
LC₅₀	> 1,00E-4

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	101	101	95	106	104	109	99
-7,0	88	95	103	108	98	113	99
-6,0	86	101	97	108	90	113	98
-5,0	5	34	78	59	13	67	60
-4,0	-81	-57	-97	-60	-53	-78	-69
GI₅₀	2,78E-6	5,83E-6	1,44E-5	1,19E-5	3,30E-6	1,30E-5	1,20E-5
TGI	1,13E-5	2,38E-5	2,78E-5	3,15E-5	1,56E-5	2,89E-5	2,93E-5
LC₅₀	4,33E-5	8,44E-5	5,37E-5	8,30E-5	8,97E-5	6,42E-5	7,15E-5

7.1.23 6-Amino-11-(2,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[c]phenanthridiniumperchlorat (66 × HClO₄, BP-D35)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60(TB)	K-562	MOLT-4	SR
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	95	100	99	85	97
-7,0	86	103	103	83	92
-6,0	83	102	95	79	81
-5,0	16	21	28	13	-6
-4,0	-33	-27	13		-42
GI₅₀	3,09E-6	4,36E-6	4,72E-6	2,74E-6	2,27E-6
TGI	2,08E-5	2,69E-5	> 1,00E-4	9,57E-5	8,59E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	99	102	98	100	97	100	99	95
-7,0	93	103	87	97	95	97	95	93
-6,0	97	99	71	95	93	98	96	92
-5,0	48	53	32	74	49	57	47	37
-4,0	3		-13	18	3	12	-100	-100
GI₅₀	8,95E-6	1,15E-5	3,45E-6	2,68E-5	9,39E-6	1,41E-5	8,71E-6	5,82E-6
TGI	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,20E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	2,09E-5	1,86E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,57E-5	4,31E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	97	100	107	100	101	96	95
-7,0	92	93	100	105	93	92	97
-6,0	92	102	96	89	91	95	96
-5,0	49	30	35	28	11	11	44
-4,0	-16	-86	-63	-28	-37	-44	-94
GI₅₀	9,54E-6	5,33E-6	5,78E-6	4,30E-6	3,26E-6	3,42E-6	7,81E-6
TGI	5,65E-5	1,83E-5	2,30E-5	3,17E-5	1,70E-5	1,56E-5	2,10E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	4,93E-5	7,41E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,84E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	103	93	105	92	90	99
-7,0	99	105	99	95	92	99
-6,0	92	142	96	94	97	94
-5,0	49	-12	41	62	52	45
-4,0	5	-75	-89	4	-3	-67
GI₅₀	9,70E-6	3,96E-6	6,75E-6	1,61E-5	1,09E-5	7,82E-6
TGI	> 1,00E-4	8,38E-6	2,06E-5	> 1,00E-4	8,78E-5	2,52E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	4,01E-5	5,01E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	7,05E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	103	90	96	97	85	92	92	97
-7,0	98	98	98	102	88	94	91	93
-6,0	92	95	85	106	79	94	97	96
-5,0	37	44	35	69	56	42	60	55
-4,0	-100	-42	-27	-6	-19	-82	8	7
GI₅₀	5,92E-6	7,61E-6	5,07E-6	1,81E-5	1,20E-5	7,00E-6	1,56E-5	1,28E-5
TGI	1,87E-5	3,25E-5	3,72E-5	8,36E-5	5,52E-5	2,17E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	4,33E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,49E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	91	110	88	97	96	92
-7,0	90	96	91	94	99	93
-6,0	92	83	93	92	96	89
-5,0	60	44	42	56	86	51
-4,0	10	-6	18	16	-19	7
GI₅₀	1,59E-5	7,09E-6	6,86E-6	1,41E-5	2,20E-5	1,04E-5
TGI	> 1,00E-4	7,64E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	6,60E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	97	79	97	105	95	98	99
-7,0	100	82	92	92	102	105	95
-6,0	87	86	93	122	105	105	88
-5,0	47	29	64	53	83	47	60
-4,0	-62	-32	13	-15	26	-5	10
GI₅₀	8,65E-6	4,33E-6	1,91E-5	1,09E-5	3,80E-5	9,01E-6	1,57E-5
TGI	2,72E-5	2,98E-5	> 1,00E-4	5,94E-5	> 1,00E-4	8,07E-5	> 1,00E-4
LC₅₀	7,83E-5	> 1,00E-4					

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	96	100
-7,0	94	95
-6,0	79	99
-5,0	25	67
-4,0	-40	-62
GI₅₀	3,40E-6	1,36E-5
TGI	2,41E-5	3,33E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	8,12E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	101	90	97	92	101	94	83
-7,0	98	93	97	107	99	99	76
-6,0	87	88	103	107	103	96	79
-5,0	30	18	59	70	-34	20	34
-4,0	-100	-20	-7	-20	-56	-26	-3
GI₅₀	4,42E-6	3,46E-6	1,38E-5	1,66E-5	2,43E-6	4,06E-6	4,41E-6
TGI	1,70E-5	3,01E-5	7,85E-5	5,93E-5	5,67E-6	2,73E-5	8,53E-5
LC₅₀	4,12E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	5,38E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4

7.1.24 6-Amino-11,12-dihydro-11-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridiniumchlorid (33 × HCl, BP-36)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60(TB)	K-562	MOLT-4	SR
log C	Zellwachstum in %				
-8,0	103	99	100	107	94
-7,0	99	96	172	113	103
-6,0	78	98	155	159	67
-5,0	5	60	93	103	103
-4,0	-64	37	48	49	49
GI₅₀	2,41E-6	2,66E-5	9,11E-5	9,45E-5	9,64E-5
TGI	1,18E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
LC₅₀	6,33E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	97	99	121	97	95	97	100	99
-7,0	89	89	122	90	90	94	92	97
-6,0	86	79	101	84	89	94	89	84
-5,0	24	39	33	45	39	57	19	-1
-4,0	-73	-59	-79	-46	-76	-95	-98	-58
GI₅₀	3,81E-6	5,20E-6	5,62E-6	7,63E-6	5,91E-6	1,12E-5	3,60E-6	2,53E-6
TGI	1,76E-5	2,49E-5	1,98E-5	3,15E-5	2,18E-5	2,38E-5	1,45E-5	9,79E-6
LC₅₀	5,76E-5	8,15E-5	5,53E-5	> 1,00E-4	5,97E-5	5,06E-5	3,87E-5	7,14E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	106	86	93	96	95	103	101
-7,0	96	83	87	101	95	101	105
-6,0	97	82	85	75	93	85	95
-5,0	40	32	22	16	28	13	3
-4,0	-100	-100	-75	-79	-77	-84	-100
GI₅₀	6,58E-6	4,32E-6	3,62E-6	2,67E-6	4,57E-6	3,04E-6	3,09E-6
TGI	1,92E-5	1,74E-5	1,70E-5	1,47E-5	1,85E-5	1,36E-5	1,08E-5
LC₅₀	4,38E-5	4,17E-5	5,52E-5	4,91E-5	5,56E-5	4,43E-5	3,28E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	92	95	97	104	98	91
-7,0	96	86	98	102	93	90
-6,0	82	76	91	86	85	79
-5,0	28		13	23	29	20
-4,0	-65	-94	-100	-100	-22	-100
GI₅₀	3,99E-6	2,20E-6	3,33E-6	3,70E-6	4,26E-6	3,10E-6
TGI	2,02E-5	9,85E-6	1,30E-5	1,53E-5	3,76E-5	1,46E-5
LC₅₀	6,93E-5	3,38E-5	3,60E-5	3,91E-5	> 1,00E-4	3,82E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	105	90	95	101	99	98	102	95
-7,0	93	86	96	84	97	104	104	91
-6,0	92	88	78	92	85	116	115	88
-5,0	25	15	7	30	42	-8	62	29
-4,0	-97	-96	-81	-79	-84	-100	-19	-100
GI₅₀	4,24E-6	3,34E-6	2,46E-6	4,79E-6	6,64E-6	3,41E-6	1,40E-5	4,37E-6
TGI	1,60E-5	1,37E-5	1,20E-5	1,89E-5	2,17E-5	8,59E-6	5,87E-5	1,67E-5
LC₅₀	4,11E-5	3,84E-5	4,47E-5	5,45E-5	5,42E-5	2,85E-5	> 1,00E-4	4,09E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	36	104	90	93	97	101
-7,0	21	91	92	96	99	138
-6,0	10	85	89	92	95	72
-5,0	-33	-2	56	35	74	8
-4,0	-73	-99	-10	-100	-52	-100
GI₅₀	< 1,00E-8	2,55E-6	1,24E-5	5,48E-6	1,56E-5	2,20E-6
TGI	1,73E-6	9,60E-6	7,10E-5	1,82E-5	3,88E-5	1,19E-5
LC₅₀	2,67E-5	3,15E-5	> 1,00E-4	4,26E-5	9,66E-5	3,44E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	103	86	99	90	99	103	104
-7,0	94	89	91	84	98	99	96
-6,0	90	74	85	83	94	101	89
-5,0	33	-11	45	19	48	51	38
-4,0	-85	-97	-75	-96	-85	-88	-66
GI₅₀	5,12E-6	1,91E-6	7,35E-6	3,26E-6	9,15E-6	1,02E-5	5,78E-6
TGI	1,91E-5	7,44E-6	2,35E-5	1,46E-5	2,30E-5	2,33E-5	2,31E-5
LC₅₀	5,03E-5	2,85E-5	6,14E-5	3,98E-5	5,47E-5	5,31E-5	6,96E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	109	98
-7,0	102	89
-6,0	90	92
-5,0	36	35
-4,0	-47	-100
GI₅₀	5,60E-6	5,40E-6
TGI	2,72E-5	1,81E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	4,26E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	94	96	93	104	99	93	104
-7,0	91	88	84	109	91	103	90
-6,0	86	79	89	100	65	74	94
-5,0	6	-30	31	-3	-48	-41	16
-4,0	-69	-29	-74	-72	-93	-95	-47
GI₅₀	2,82E-6	1,84E-6	4,69E-6	3,06E-6	1,36E-6	1,62E-6	3,65E-6
TGI	1,20E-5	5,29E-6	1,98E-5	9,44E-6	3,75E-6	4,41E-6	1,80E-5
LC₅₀	5,60E-5	> 1,00E-4	5,92E-5	4,80E-5	1,08E-5	1,47E-5	> 1,00E-4

7.1.25 6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(4-methoxyphenyl)-benzo[c]phenanthridiniumchlorid (70 × HCl, BP-37)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	101	112	99	105	111	114
-7,0	89	108	87	103	108	132
-6,0	55	98	86	98	95	122
-5,0	-57	-78	-88	-54	-72	-69
-4,0	-54	-84	-83	-60	-75	-73
GI₅₀	1,10E-6	1,87E-6	1,61E-6	2,06E-6	1,87E-6	2,39E-6
TGI	3,08E-6	3,60E-6	3,13E-6	4,39E-6	3,72E-6	4,37E-6
LC₅₀	8,63E-6	6,93E-6	6,06E-6	9,35E-6	7,40E-6	7,99E-6

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	113	103	102	96	103	108	95	109
-7,0	106	98	106	92	107	111	91	95
-6,0	113	95	90	85	100	112	90	90
-5,0	-62	-68	-84	-35	-15	6	-94	-69
-4,0	-56	-58	-83	-71	-38	-60	-66	-55
GI₅₀	2,29E-6	1,89E-6	1,69E-6	1,96E-6	2,72E-6	3,85E-6	1,66E-6	1,79E-6
TGI	4,43E-6	3,83E-6	3,29E-6	5,12E-6	7,36E-6	1,24E-5	3,09E-6	3,69E-6
LC₅₀	8,57E-6	7,76E-6	6,39E-6	2,60E-5	> 1,00E-4	6,97E-5	5,78E-6	7,59E-6

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	100	106	104	108	113	104
-7,0	98	100	97	102	114	107
-6,0	89	94	104	100	115	101
-5,0	-82	-61	-96	-84	-25	-78
-4,0	-42	-16	-80	-64	-44	-77
GI₅₀	1,68E-6	1,92E-6	1,87E-6	1,86E-6	2,90E-6	1,93E-6
TGI	3,30E-6	4,03E-6	3,32E-6	3,48E-6	6,60E-6	3,66E-6
LC₅₀			5,90E-6	6,50E-6	> 1,00E-4	6,95E-6

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	101	101	105	108	139	97
-7,0	93	96	98	100	151	104
-6,0	94	89	93	103	151	96
-5,0	-81	-42	-92	-8	-32	-96
-4,0	-67	-57	-68	-74	-60	-69
GI₅₀	1,78E-6	1,98E-6	1,71E-6	2,98E-6	3,57E-6	1,74E-6
TGI	3,44E-6	4,78E-6	3,18E-6	8,42E-6	6,68E-6	3,16E-6
LC₅₀	6,62E-6	3,38E-5	5,92E-6	4,35E-5	4,29E-5	5,75E-6

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	96	102	104	98	107	107	102	101
-7,0	100	102	100	91	108	110	107	101
-6,0	91	123	98	96	106	103	104	99
-5,0	-93	-61	-50	-80	-88	-84	20	-92
-4,0	-57	-32	-41	-51	-76	-82	-76	-79
GI₅₀	1,67E-6	2,49E-6	2,11E-6	1,83E-6	1,94E-6	1,92E-6	4,44E-6	1,80E-6
TGI	3,12E-6	4,65E-6	4,58E-6	3,52E-6	3,51E-6	3,55E-6	1,63E-5	3,29E-6
LC₅₀	5,83E-6			6,78E-6	6,37E-6	6,55E-6	5,36E-5	6,00E-6

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	112	95	105	103	107	105
-7,0	89	85	102	103	111	102
-6,0	103	86	96	109	107	98
-5,0	-69	-91	-67	-53	-47	-68
-4,0	-17	-49	-66	-62	-46	-64
GI₅₀	2,04E-6	1,59E-6	1,90E-6	2,32E-6	2,34E-6	1,95E-6
TGI	3,98E-6	3,06E-6	3,86E-6	4,71E-6	4,93E-6	3,90E-6
LC₅₀			7,83E-6	9,55E-6	> 1,00E-4	7,79E-6

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	105	104	105	116	112	98	108	97
-7,0	100	109	105	106	113	95	112	88
-6,0	103	109	95	95	101	93	111	76
-5,0	-87	-88	-92	-58	-92	-87	-45	-88
-4,0	-61	-92	-79	-63	-64	-57	-46	-39
GI₅₀	1,90E-6	2,00E-6	1,74E-6	1,98E-6	1,84E-6	1,73E-6	2,45E-6	1,44E-6
TGI	3,48E-6	3,58E-6	3,22E-6	4,20E-6	3,35E-6	3,27E-6	5,12E-6	2,90E-6
LC₅₀	6,36E-6	6,42E-6	5,97E-6	8,91E-6	6,08E-6	6,20E-6	> 1,00E-4	

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	102	95
-7,0	106	96
-6,0	84	98
-5,0	-5	-82
-4,0	-98	-90
GI₅₀	2,41E-6	1,84E-6
TGI	8,74E-6	3,51E-6
LC₅₀	3,02E-5	6,67E-6

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	94	104	99	101	108	95	96
-7,0	82	102	94	102	96	91	96
-6,0	89	95	90	103	94	89	93
-5,0	-93	-51	-91	-53	-40	-100	-58
-4,0	-63	-52	-70	-54	-37	-65	-44
GI₅₀	1,64E-6	2,04E-6	1,66E-6	2,19E-6	2,12E-6	1,61E-6	1,92E-6
TGI	3,08E-6	4,47E-6	3,13E-6	4,57E-6	5,00E-6	2,96E-6	4,13E-6
LC₅₀	5,79E-6	9,78E-6	5,91E-6	9,54E-6	> 1,00E-4	5,44E-6	

7.1.26 6-Amino-11,12-dihydro-2,9-dimethoxy-11-(3,4-dimethoxy-phenyl)benzo[c]phenanthridiniumchlorid (71 × HCl, BP-38)

Leukämie

Zelllinie	CCRF-CEM	HL-60 (TB)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	99	89	103	95	96	102
-7,0	98	93	93	102	93	102
-6,0	101	94	57	88	100	101
-5,0	56	57	29	42	12	-49
-4,0	-41	-75	-57	-61	-72	-69
GI₅₀	1,14E-5	1,12E-5	1,74E-6	6,60E-6	3,72E-6	2,19E-6
TGI	3,76E-5	2,70E-5	2,16E-5	2,54E-5	1,39E-5	4,71E-6
LC₅₀	> 1,00E-4	6,49E-5	8,19E-5	7,78E-5	5,49E-5	1,13E-5

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zelllinie	A549/ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
log C	Zellwachstum in %								
-8,0	101	99	97	101	102	95	101	105	94
-7,0	104	94	87	104	95	95	107	98	89
-6,0	104	89	79	96	90	92	101	100	86
-5,0	91	68	69	36	78	73	71	55	68
-4,0	-76	-79	-96	-92	-76	-41	-50	-99	-72
GI₅₀	1,76E-5	1,33E-5	1,31E-5	5,90E-6	1,52E-5	1,58E-5	1,49E-5	1,07E-5	1,35E-5
TGI	3,51E-5	2,91E-5	2,63E-5	1,93E-5	3,20E-5	4,34E-5	3,88E-5	2,27E-5	3,06E-5
LC₅₀	6,99E-5	6,38E-5	5,27E-5	4,74E-5	6,75E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4	4,80E-5	6,95E-5

Kolonkarzinom

Zelllinie	COLO 205	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	99	95	98	94	97	101
-7,0	98	89	96	93	100	96
-6,0	89	70	97	87	96	102
-5,0	7	22	53	11	84	70
-4,0	-30	-100	-92	-92	-35	-98
GI₅₀	2,96E-6	2,63E-6	1,04E-5	3,09E-6	1,92E-5	1,32E-5
TGI	1,53E-5	1,51E-5	2,30E-5	1,28E-5	5,05E-5	2,62E-5
LC₅₀	> 1,00E-4	3,89E-5	5,10E-5	3,93E-5	> 1,00E-4	5,21E-5

Anhang

ZNS-Krebs

Zelllinie	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	109	88	100	98	107	100
-7,0	106	91	98	100	92	103
-6,0	99	82	89	94	87	105
-5,0	78	59	65	79	88	73
-4,0	-90	-72	-89	-50	-71	-100
GI₅₀	1,46E-5	1,16E-5	1,24E-5	1,68E-5	1,73E-5	1,36E-5
TGI	2,91E-5	2,80E-5	2,63E-5	4,09E-5	3,57E-5	2,65E-5
LC₅₀	5,77E-5	6,75E-5	5,58E-5	9,94E-5	7,36E-5	5,15E-5

Melanom

Zelllinie	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	103	87	94	95	106	105	104	111
-7,0	101	98	92	95	97	104	99	98
-6,0	96	87	86	91	97	109	101	98
-5,0	54	84	69	76	90	53	92	89
-4,0	-94	-70	-89	-83	-90	-100	-76	-100
GI₅₀	1,07E-5	1,65E-5	1,31E-5	1,45E-5	1,66E-5	1,04E-5	1,78E-5	1,61E-5
TGI	2,32E-5	3,50E-5	2,72E-5	3,00E-5	3,15E-5	2,22E-5	3,53E-5	2,96E-5
LC₅₀	5,05E-5	7,39E-5	5,65E-5	6,19E-5	5,97E-5	4,71E-5	7,00E-5	5,44E-5

Ovarialkarzinom

Zelllinie	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3
log C	Zellwachstum in %					
-8,0	105	102	96	101	100	110
-7,0	106	99	90	92	97	103
-6,0	78	93	94	75	98	95
-5,0	70	77	65	77	81	84
-4,0	-75	-78	-79	-79	-64	-69
GI₅₀	1,38E-5	1,49E-5	1,27E-5	1,49E-5	1,64E-5	1,67E-5
TGI	3,05E-5	3,14E-5	2,83E-5	3,11E-5	3,63E-5	3,54E-5
LC₅₀	6,73E-5	6,62E-5	6,30E-5	6,49E-5	8,03E-5	7,51E-5

Anhang

Nierenzellkarzinom

Zelllinie	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RXF 393	SN12C	TK-10	UO-31
log C	Zellwachstum in %							
-8,0	102	96	90	101	98	95	104	114
-7,0	102	90	96	98	91	102	115	108
-6,0	89	98	99	93	87	101	109	90
-5,0	64	84	74	55	68	77	82	52
-4,0	-95	-98	-90	-68	-79	-79	-81	-94
GI₅₀	1,22E-5	1,54E-5	1,41E-5	1,10E-5	1,32E-5	1,49E-5	1,58E-5	1,03E-5
TGI	2,52E-5	2,90E-5	2,84E-5	2,80E-5	2,89E-5	3,12E-5	3,19E-5	2,27E-5
LC₅₀	5,21E-5	5,44E-5	5,73E-5	7,12E-5	6,35E-5	6,54E-5	6,46E-5	4,99E-5

Prostatakarzinom

Zelllinie	PC-3	DU-145
log C	Zellwachstum in %	
-8,0	95	105
-7,0	104	96
-6,0	105	92
-5,0	57	85
-4,0	-91	-78
GI₅₀	1,12E-5	1,64E-5
TGI	2,43E-5	3,32E-5
LC₅₀	5,27E-5	6,73E-5

Mammakarzinom

Zelllinie	MCF7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	BT-549	T-47D
log C	Zellwachstum in %						
-8,0	95	100	104	98	103	105	95
-7,0	97	94	91	102	103	100	92
-6,0	90	95	76	86	104	85	85
-5,0	62	71	54	56	82	54	62
-4,0	-100	-77	-86	-62	-43	-86	-26
GI₅₀	1,19E-5	1,39E-5	1,07E-5	1,12E-5	1,81E-5	1,07E-5	1,36E-5
TGI	2,41E-5	3,01E-5	2,43E-5	2,99E-5	4,54E-5	2,44E-5	5,04E-5
LC₅₀	4,91E-5	6,54E-5	5,53E-5	7,97E-5	> 1,00E-4	5,56E-5	> 1,00E-4

8 Literaturverzeichnis

Acheson, R. M.; Bond, G. J. F.

Addition Reactions of Heterocyclic Compounds. Part II. Phenanthridine and Methyl Acetylenedicarboxylate in Methanol.

J Chem Soc **1956**, 246-250.

Bertz, J.; Giersiepen, K.; Haberland, J.; Hentschel, S.; Kaatsch, P.; Katalinic, A.; Stabenow, R.; Stegmaier, C.; Ziegler, H.

Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. und das RKI. Saarbrücken **2006**.

Bockmühl, M.; Windisch, K.

Verfahren zur Darstellung von *N*-methylschwefligsauren Salzen sekundärer aromatisch-aliphatischer Amine.

Deutsches Reich Patentschrift Nr. 421 505, **1920**.

Bockmühl, M.; Windisch, K.

Verfahren zur Darstellung von *N*-methansulfinsäuren Salzen sekundärer aromatisch-aliphatischer Amine.

Deutsches Reich Patentschrift Nr. 467 627 (Zusatz zum Patent 421 505), **1928**.

Bockmühl, M.; Schwarz, A.

Verfahren zur Darstellung von *N*-methylschwefligsauren Salzen sekundärer aromatisch-aliphatischer Amine.

Deutsches Reich Patentschrift Nr. 476 663 (Zusatz zum Patent 421 505), **1929**.

Bockmühl, M.; Stein, L.

Verfahren zur Darstellung von ω -Methylsulfonsäuren primärer oder sekundärer Pyrazolonamine.

Deutsches Reich Patentschrift Nr. 617 237, **1934**.

Boyd, M. R.; Paull, K. D.

Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute *in vitro* anticancer drug discovery screen.

Drug Dev Res **1995**, *34*, 91-109.

Butula, L.

Aminoalkane sulfonic acids. Synthesis of some mitodepressive heterocyclic aminoalkane sulfonic acids.

Pharmazie **1978**, *33*, 428-430.

Chen, J. J.; Fang, H. Y.; Duh, C. Y.; Chen, I. S.

New indolopyridoquinazoline, benzo[*c*]phenanthridines and cytotoxic constituents from *Zanthoxylum integrifoliolum*.

Planta Med **2005**, *71*, 470-475.

Clark, R. L.; Deane, F. M.; Anthony, N. G.; Johnston, B. F.; McCarthy, F. O.; Mackay, S. P.

Exploring DNA topoisomerase I inhibition by the benzo[*c*]phenanthridines fagaronine and ethoxidine using steered molecular dynamics.

Bioorg Med Chem **2007**, *15*, 4741-4752.

Clement, B.; Weide, M.

Phenanthridinderivate und ihre Herstellung.

Deutsche Patentanmeldung **1995**, 195 38 088.6-44; PCT/DE 96/01958; USA 29.02.2000, 6.030.981; Europa 23.04.2003, 0873 315 131.

Clement, B.; Weide, M.; Wolschendorf, U.; Kock, I.

A two-step synthesis of cytostatically active benzo[*c*]phenanthridine derivatives.

Angew Chem Int Ed Engl **2005**, *44*, 635-638.

Cushman, M.; Cheng, L.

Total Synthesis of Nitidine Chloride.

J Org Chem **1978**, *43*, 286-288.

Dewing, T.; Gray, W. H.; Platt, B. C.; Stephenson, D.
Anti-bacterial substances allied to sulphanilamide.
J Chem Soc **1942**, 239-244.

Dvořák, Z.; Šimánek, V.
Metabolism of sanguinarine: the facts and the myths.
Curr Drug Metab **2007**, 8, 173-176.

Fleury, F.; Sukhanova, A.; Ianoul, A.; Devy, J.; Kudelina, I.; Duval, O.; Alix, A. J. P.;
Jardillier, J. C.; Nabiev, I.
Molecular determinants of site-specific inhibition of human DNA topoisomerase I by
fagaronine and ethoxidine. Relation to DNA binding.
J Biol Chem **2000**, 275, 3501-3509.

Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Urban & Fischer Verlag, Jena, München, 8. Auflage **2001**.

Gillespie, J. P.; Amoros, L. G.; Stermitz, F. R.
Synthesis of fagaronine. An anticancer benzophenanthridine alkaloid.
J Org Chem **1974**, 39, 3239-3241.

Grob, C. A.; Fischer, B.
Die Amid-Iminol-Tautomerie.
Helv Chim Act **1955**, 38, 1794-1802.

Heald, R. A.; Stevens, M. F.
Antitumour polycyclic acridines. Palladium(0) mediated syntheses of quino[4,3,2-*kl*]-
acridines bearing peripheral substituents as potential telomere maintenance inhibi-
tors.
Org Biomol Chem **2003**, 1, 3377-3389.

Herbert, J. M.; Augereau, J. M.; Gleye, J.; Maffrand, J. P.
Chelerythrine is a potent and specific inhibitor of protein kinase C.
Biochem Biophys Res Commun **1990**, *172*, 993-999.

Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.
Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 7. Auflage **2005**.

Hutchinson, I.; McCarroll, A. J.; Heald, R. A.; Stevens, M. F.
Synthesis and properties of bioactive 2- and 3-amino-8-methyl-8*H*-quino[4,3,2-*kl*]-
acridine and 8,13-dimethyl-8*H*-quino[4,3,2-*kl*]acridinium salts.
Org Biomol Chem **2004**, *2*, 220-228.

Janin, Y. L.; Bisagni, E.
A formal new access to the Benzo[*c*]phenanthridine alkaloids, synthesis of Nitidine
and *o*-Methyl-Fagaronine analogues.
Tetrahedron Letters **1993**, *49*, 10305-10316.

Janin, Y. L.; Croisy, A.; Riou, J. F.; Bisagni, E.
Synthesis and evaluation of new 6-amino-substituted benzo[*c*]phenanthridine deriva-
tives.
J Med Chem **1993**, *36*, 3686-3692.

Kerry, M. A.; Duval, O.; Waigh, R. D.; Mackay, S. P.
The role of the iminium bond in the inhibition of reverse transcriptase by quaternary
benzophenanthridines.
J Pharm Pharmacol **1998**, *50*, 1307-1315.

Kock, I.
Synthese und Testung von Benzo[*c*]phenanthridin-Derivaten als potentielle Zytostati-
ka.
Dissertation, Universität Kiel **2003**.

Kock, I.; Heber, D.; Weide, M.; Wolschendorf, U.; Clement, B.
Synthesis and biological evaluation of 11-substituted 6-aminobenzo[c]phenanthridine derivatives, a new class of antitumor agents.

J Med Chem **2005**, *48*, 2772-2777.

Kock, I.; Clement, B.

A new synthetic approach to the benzo[c]phenanthridine ring system.

Synthesis **2005**, *7*, 1052-1054.

Kojda, G.

Pharmakologie/Toxikologie systematisch.

UNI-MED Verlag AG, Bremen, Lorch/Württemberg, 2. Auflage **2002**.

Larsen, A. K.; Grondard, L.; Couprie, J.; Desoize, B.; Comoe, L.; Jardillier, J. C.; Riou, J. F.

The antileukemic alkaloid fagaronine is an inhibitor of DNA topoisomerases I and II.

Biochem Pharmacol **1993**, *46*, 1403-1412.

Lynch, M. A.; Duval, O.; Sukhanova, A.; Devy, J.; MacKay, S. P.; Waigh, R. D.; Nabiev, I.

Synthesis, biological activity and comparative analysis of DNA binding affinities and human DNA topoisomerase I inhibitory activities of novel 12-alkoxy-benzo[c]phenanthridinium salts.

Bioorg Med Chem Lett **2001**, *11*, 2643-2646.

Mackay, S. P.; Meth-Cohn, O.; Waigh, R. D.

Synthesis of quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids and their analogues.

Adv Heterocycl Chem **1997**, *67*, 345-389.

Mackay, S. P.; Comoe, L.; Desoize, B.; Duval, O.; Jardillier, J. C.; Waigh, R. D.

The effect of 12-alkoxy modification on the *in vitro* antileukaemic activity of *N*-methyl 2,3,8,9-tetramethoxybenzo[c]phenanthridinium salts.

Anticancer Drug Des **1998**, *13*, 797-813.

Messmer, W. M.; Tin-Wa, M.; Fong, H. H.; Bevelle, C.; Farnsworth, N. R.; Abraham, D. J.; Trojanek, J.

Fagaronine, a new tumor inhibitor isolated from *Fagara zanthoxyloides* Lam. (*Rutaceae*).

J Pharm Sci **1972**, *61*, 1858-1859.

Morgan, G. T.; Walls, L. P.

Researches in the Phenanthridine Series. Part II.

Nitro- and Amino-phenanthridines.

J Chem Soc **1932**, 2225-2231.

Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M.

Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 8. Auflage **2001**.

Nakanishi, T. S.; Suzuki, M.; Mashiba, A.; Ishikawa, K.; Yokotsuka, T.

Synthesis of NK109, an anticancer benzo[*c*]phenanthridine alkaloid.

J Org Chem **1998**, *63*, 4235-4239.

Nakanishi, T.; Suzuki, M.

Synthesis and cytotoxic activities of a new benzo[*c*]phenanthridine alkaloid, 7-hydroxynitidine, and some 9-oxygenated benzo[*c*]phenanthridine derivatives.

Org Lett **1999**, *1*, 985-988.

Nakanishi, T.; Masuda, A.; Suwa, M.; Akiyama, Y.; Hoshino-Abe, N.; Suzuki, M.

Synthesis of derivatives of NK109, 7-OH benzo[*c*]phenanthridine alkaloid, and evaluation of their cytotoxicities and reduction-resistant properties.

Bioorg Med Chem Lett **2000**, *10*, 2321-2323.

Nyangulu, J. M.; Hargreaves, S. L.; Sharples, S. L.; Mackay, S. P.; Waigh, R. D.; Duval, O.; Mberu, E. K.; Watkins, W. M.

Antimalarial benzo[*c*]phenanthridines.

Bioorg Med Chem Lett **2005**, *15*, 2007-2010.

Padmapriya, A. A.; Just, G.; Lewis, N. G.

A new method for the esterification of sulphonic acids.

Synthetic communications **1985**, *15*, 1057-1062.

Panzer, A.; Joubert, A. M.; Bianchi, P. C.; Hamel, E.; Seegers, J. C.

The effect of the chelidonine on tubulin polymerisation, cell cycle progression and selected signal transmission pathways.

Eur J Cell Biol **2000**, *80*, 111-118.

Parenty, A. D.; Smith, L. V.; Guthrie, K. M.; Long, D. L.; Plumb, J.; Brown, R.; Cronin, L.

Highly stable phenanthridinium frameworks as a new class of tunable DNA binding agents with cytotoxic properties.

J Med Chem **2005**, *48*, 4504-4506.

Pezzuto, J. M.; Antosiak, S. K.; Messmer, W. M.; Slaytor, M. B.; Honig, G. R.

Interaction of the antileukemic alkaloid, 2-hydroxy-3,8,9-trimethoxy-5-methylbenzo[c]phenanthridine (fagaronine), with nucleic acids.

Chem Biol Interact **1983**, *43*, 323-339.

Peytou, V.; Condom, R.; Patino, N.; Guedj, R.; Aubertin, A. M.; Gelus, N.; Bailly, C.; Terreux, R.; Cabrol-Bass, D.

Synthesis and antiviral activity of ethidium-arginine conjugates directed against the TAR RNA of HIV-1.

J Med Chem **1999**, *42*, 4042-4053.

Phillips, S.; Castle, R.

A Review of the Chemistry of the Antitumor Benzo[c]phenanthridine Alkaloids Niti-dine and Fagaronine and of the Related Antitumor Alkaloid Coralyne.

J Heterocyclic Chem **1981**, *18*, 223.

Reese, C. B.

The tautomerism and steric properties of 9-substituted phenanthridines.

J Chem Soc **1958**, 895-899.

Sethi, M. L.

Inhibition of reverse transcriptase activity by benzophenanthridine alkaloids.

J Nat Prod **1979**, *42*, 187-196.

Simeon, S.; Rios, J. L.; Villar, A.

Pharmacological activities of benzophenanthridine and phenanthrene alkaloids.

Pharmazie **1989**, *44*, 593-597.

Stenzel, L.

Dissertation in Vorbereitung, Universität Kiel **2007**.

Stermitz, F. R.; Gillespie, J. P.; Amoros, L. G.; Romero, R.; Stermitz, T. A.; Larson, K. A.; Earl, S.; Ogg, J. E.

Synthesis and biological activity of some antitumor benzophenanthridinium salts.

J Med Chem **1975**, *18*, 708-713.

Suchomelova, J.; Bochorakova, H.; Paulova, H.; Musil, P.; Taborska, E.

HPLC quantification of seven quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids in six species of the family *Papaveraceae*.

J Pharm Biomed Anal **2007**, *44*, 283-287.

Takahashi, K.; Okamoto, T.; Yamada, K.; Iida, H.

A convenient synthesis of substituted stilbens by condensation of *o*- or *p*-tolunitrile with *p*-substituted benzaldehydes.

Synthesis **1977**, 58-59.

Tane, P.; Wabo, H. K.; Connolly, J. D.

A new benzophenanthridine alkaloid from *Zanthoxylum buesgenii*.

Fitoterapia **2005**, *76*, 656-660.

Troll, T.

Dibenzo[*b,d*]pyridine (Phenanthridine).

In: Houben-Weyl. Methoden der organischen Chemie Band E7b, (Hrsg.: Kreher, R.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 4. Auflage 1992, 157-204.

Vanquelef, E.; Amoros, M.; Boustie, J.; Lynch, M. A.; Waigh, R. D.; Duval, O.

Synthesis and antiviral effect against herpes simplex type 1 of 12-substituted benzo[*c*]phenanthridinium salts.

J Enzyme Inhib Med Chem 2004, 19, 481-487.

Vogt, A.; Tamewitz, A.; Skoko, J.; Sikorski, R. P.; Giuliano, K. A.; Lazo, J. S.

The benzo[*c*]phenanthridine alkaloid, sanguinarine, is a selective, cell-active inhibitor of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1.

J Biol Chem 2005, 280, 19078-19086.

Wang, H.; Gupta, R.; Lown, J. W.

Synthesis, DNA binding, sequence preference and biological evaluation of minor groove-selective N1-alkoxyalkyl-bis-benzimidazoles.

Anticancer Drug Des 1994, 9, 153-160.

Weide, M.

Synthese und Testung von Hemmstoffen der flavinhaltigen Monooxygenase.

Dissertation, Universität Kiel 1995.

Wolschendorf, U.

Synthese und Testung substituierter 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine als potentielle Zytostatika.

Dissertation, Universität Kiel 2000.

Zajoncová, L.; Kosina, P.; Vicar, J.; Ulrichova, J.; Pec, P.

Study of the inhibition of alpha-amylase by the benzo[*c*]phenanthridine alkaloids sanguinarine and chelerythrine.

J Enzyme Inhib Med Chem 2005, 20, 261-267.

Zebothsen, I.

Charakterisierung, Metabolismus und Interaktionspotential zytostatisch wirksamer 6-Aminobenzo[c]phenanthridine.

Dissertation, Universität Kiel **2005**.

Zee-Cheng, R. K.; Cheng, C. C.

Preparation and antileukemic activity of some alkoxybenzo[c]phenanthridinium salts and corresponding dihydro derivatives.

J Med Chem **1975**, *18*, 66-71.

Die vorliegende Arbeit entstand am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter Anregung und Leitung von

Herrn Prof. Dr. Bernd Clement.

Für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten Themas und die mir zugestandene Planungsfreiheit möchte ich mich bei meinem Doktorvater bedanken.

Den Mitarbeitern des *National Cancer Institutes* danke ich für die Durchführung der *in vitro*-Testung der Benzo[*c*]phenanthridine.

Herrn Prof. Dr. D. Heber möchte ich für zahlreiche Anregungen, fachliche Diskussionen und Hilfe bei Fragen zur Nomenklatur meinen Dank aussprechen.

Bei Herrn Dr. Ulrich Girreser bedanke ich mich für seine fachliche Beratung bei synthetischen und spektroskopischen Problemen, seine wertvollen Ideen und stete Diskussionsbereitschaft und Unterstützung.

Lena und Melissa danke ich für ihre tatkräftige und engagierte Mitarbeit bei der Durchführung von Synthesen und Aufnahme von IR-Spektren. Maren, Melissa und Susan sei für die Aufnahme von NMR-Spektren gedankt. Für die Durchführung von MS-Analysen und seine freundliche Hilfe bei analytischen Problemen aller Art möchte ich Sven meinen Dank aussprechen.

Meinen Kollegen Anja B., Anja F., Jürke, Thomas B., Thomas K. und Torben danke ich für die schöne Zusammenarbeit bei der Betreuung des Biochemie-Praktikums.

Bei Anja möchte ich mich besonders für unsere nette Bürogemeinschaft, ihre Unterstützung und ständige Diskussionsbereitschaft bedanken.

Silke und Björn gilt mein Dank für die freundschaftliche Atmosphäre bei der Arbeit im Labor, Britta und Martin für hilfreiche Tipps für das synthetische Arbeiten.

Für das sorgfältige und kritische Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Anja B., Britta, Ilka, Inga, Silke und Uli.

Ich möchte mich für das angenehme Arbeitsklima bei allen Mitarbeitern des Pharmazeutischen Instituts, insbesondere denen meines Arbeitskreises recht herzlich bedanken. Detlef und Arne gilt besonderer Dank für die schnelle und zuverlässige Hilfe

Danksagung

bei EDV-Problemen sowie Susanne und Moni für die Erledigung organisatorischer Angelegenheiten.

Dirk, Ule, Conny & Frank, Anne & Torsten, Juliane, Katharina und Jelka danke ich für viele schöne gemeinsame Stunden und ihre Hilfe bei Problemen aller Art.

Ich danke meinen Eltern sehr herzlich, dass sie mir immer mit ihrer Erfahrung zur Seite stehen, für ihr Verständnis und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Mein größter Dank gilt Lutz für seine unermüdliche Geduld, Unterstützung und Aufmunterung.

Persönliche Daten

Name	Dana zur Nieden
Geburtsdatum	6. April 1978
Geburtsort	Wuppertal
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1984 – 1988	Kath. Grundschule Kyffhäuser Str., Wuppertal
1988 – 1997	St. Anna-Gymnasium, Wuppertal
Juni 1997	allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

WS 1997 – SS 2001	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
März 2000	1. Staatsexamen
November 2001	2. Staatsexamen
Januar – Juni 2002	Pharmaziepraktikum bei Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen
Juli – Dezember 2002	Pharmaziepraktikum in der Apotheke im Plaza, Kiel
Januar 2003	3. Staatsexamen Erteilung der Approbation

Berufliche Tätigkeit und Weiterbildung

Februar – März 2003	Apothekerin in der Apotheke im Plaza, Kiel
April 2003 – März 2007	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Pharmazeuti- schen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. Bernd Clement
seit April 2007	Apothekerin bei KVP Pharma + Veterinär-Produkte, Kiel
August 2006	Fachapothekerin für Pharmazeutische Analytik

Der Inhalt dieser Abhandlung wurde – abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer – selbständig von mir erarbeitet und in dieser Form zusammengestellt. Die Arbeit hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Kiel, im September 2007

Dana zur Nieden

Phenanthridine sind Heterozyklen mit vielfältigen pharmakologischen Wirkungen. Da die Gewinnung von Naturstoffen mit Phenanthridin-Grundgerüst aus natürlichen Quellen nicht mit guten Ausbeuten möglich ist, besteht ein großes Interesse an der synthetischen Herstellung. Im Rahmen dieser Arbeit wurden auf Grundlage der Synthesemethoden von Clement und Weide [1995] zwei weitere 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine und drei weitere 11-substituierte 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine hergestellt. Es konnte mit 2-Butenylbenzamid außerdem eine unerwartete, bisher nicht beschriebene Substanz erhalten werden. Desweiteren sollten durch Substitution an der exozyklischen Amino-Gruppe die physiko-chemischen Eigenschaften so beeinflusst werden, dass die Wasserlöslichkeit der lipophilen Heterozyklen verbessert wird. Hierzu wurde einerseits der Versuch unternommen, von der Verbindung 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin ein Prodrug zu bilden. Zum anderen wurde durch die Synthese von *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammoniumdimethansulfonat eine Substanz mit einer guten Löslichkeit in wässrigen Medien erhalten. Die Löslichkeit dieser Verbindung wurde mit einer HPLC-Methode untersucht.

Darüber hinaus werden in dieser Arbeit die Ergebnisse der Testung des *National Cancer Institutes* (NCI) vorgestellt. Dabei konnte eine zytostatische Wirkung für alle getesteten Substanzen belegt werden. Die Ergebnisse lassen auf eine selektive Wirkung der Benzo[*c*]phenanthridine für Leukämie und Mammakarzinom schließen. Aus den Testwerten der insgesamt 45 getesteten Benzo[*c*]phenanthridine lassen sich vielfältige Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten.

Phenanthridines possess various pharmacological effects. These heterocycles can be isolated from natural material only in poor yields. Therefore the production by synthesis is of major interest. In this thesis two new 11-substituted 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridines and three new 11-substituted 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridines based on the concepts of synthesis by Clement and Weide [1995] are presented. Additionally the non-expected, so far not described compound 2-Butenylbenzamide was obtained. To influence the physico-chemical characteristics and especially to improve the water solubility of these lipophilic heterocycles different substituents were attached to the exocyclic amino group. For this purpose two diverse routes of synthesis were retrieved. The first attempt was to create a prodrug of 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridine. Secondly, a substance of good solubility in aqueous media was achieved by the synthesis of *N*-[11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)benzo[*c*]phenanthridin-6-yl]ethylen-1,2-diammonium-dimethansulfonate. The determination of this solubility was performed by a HPLC-method.

Furthermore, results of the National Cancer Institute's (NCI) testing of different Benzo[*c*]phenanthridines were shown. Cytostatic properties were verified for all tested compounds whereas selective effects of Benzo[*c*]phenanthridines for leukemia and breast cancer were suggested. By evaluating the NCI's results of all 45 tested Benzo[*c*]phenanthridines more information about structure-activity relationships were obtained.