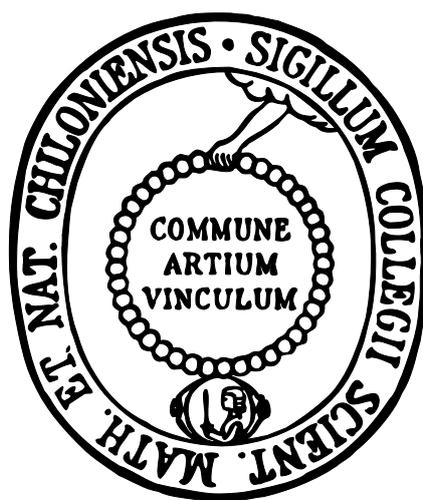


**Neue isostere stickstoffhaltige Heterozyklen auf
Benzo[c]phenanthridin-Basis:
Synthetischer Zugang und antitumorale Wirksamkeit**



Dissertation

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

vorgelegt von

Tamara Natalie Steinhauer

Kiel 2016

Erster Gutachter:

Prof. Dr. Bernd Clement

Zweiter Gutachter:

Prof. Dr. Christian Peifer

Tag der mündlichen Prüfung:

26.05.2016

Zum Druck genehmigt:

26.05.2016

Prof. Dr. Wolfgang J. Duschl
(Dekan)

Conserva tus sueños, nunca sabes cuando te harán falta.

–Carlos Ruiz Zafón

Für meinen Vater

Vorbemerkung

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Bernd Clement an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Pharmazeutisches Institut, Abteilung Pharmazeutische/Medicinische Chemie, im Zeitraum Januar 2013 bis April 2016 angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden an folgenden Stellen bereits veröffentlicht:

Fachzeitschriften:

1. T. N. Steinhauer, D. S. Längle, C. Meier, U. Girreser, L. Stenzel, D. Heber, B. Clement
„Triggering the Directional Selectivity of a Ring-Closure Reaction Leads to Pyridoazacarb-
azoles with Anticancer Properties.”
Chem. Eur. J. **2015**, *1*, 6668-6672. (Hot Paper)
2. T. N. Steinhauer, U. Girreser, C. Meier, M. Cushman, B. Clement
„One-Step Synthetic Access to Isosteric and Potent Anticancer Nitrogen Heterocycles with
the Benzo[c]phenanthridine Scaffold.”
Chem. Eur. J. **2016**, *22*, available online.

Posterbeiträge:

- T. N. Steinhauer, C. Meier, D. S. Längle, I. Kock, U. Girreser, B. Clement
„A Facile and Versatile Route to Natural Product-Inspired *N*-Containing Heterocycles with
Antitumor Properties.”
23rd International Symposium on Medicinal Chemistry, EFMC-ISMC, **2014**, Lisbon, Portugal.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
STRUKTURFORMELVERZEICHNIS.....	VIII
1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.1 Inzidenz und Definition maligner Tumorerkrankungen	1
1.2 Therapeutische Optionen bei malignen Tumorerkrankungen	2
1.2.1 Überblick über generelle Therapiemöglichkeiten bei malignen Tumorerkrankungen.....	2
1.2.2 Mitosehemmstoffe	7
1.2.3 Inhibitoren der humanen Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (Tdp I).....	11
1.3 Benzo[c]phenanthridine	17
1.3.1 Natürlich vorkommende Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide.....	17
1.3.2 Gegenwärtige Forschung auf dem Gebiet der Benzo[c]phenanthridin-Klasse in der Tumorthherapie	18
1.3.3 6-Aminobenzo[c]phenanthridine.....	19
1.4 Stickstoffisostere Verbindungen mit Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst.....	22
1.4.1 Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline	22
1.4.2 11 <i>H</i> -Pyrido[3,2- <i>i</i>]-1-azacarbazole	27
1.5 Zielsetzung	30
2 SYNTHETISCHER TEIL	34
2.1 Synthetische Arbeiten auf dem Gebiet der <i>o</i>-Methylhetarencarbonitril- Vorstufen	34
2.1.1 Synthese von 2-Methylpyridin-3-carbonitril (57)	35
2.1.2 Synthese von 3-Methylpyridin-4-carbonitril (58)	36
2.1.3 Synthese von 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (59)	37
2.2 Synthetische Arbeiten auf dem Gebiet neuer 6-Amino-11,12-dihydropyrido- phenanthroline und 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthroline	40
2.2.1 Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2- <i>c</i>][1,7]phenan- throline (74)	40
2.2.2 Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3- <i>c</i>][1,8]phenan- throline (76) und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazolen (77)	42

2.2.3	Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]-phenanthrolinen (78).....	44
2.3	Mechanistische Betrachtungen zur Bildung der neuen isosteren heterozyklischen Systeme.....	47
2.4	Systematische Benennung der neuen isosteren Tetrazyklen.....	50
2.5	Dehydrierung der 11,12-Position der neuartigen isosteren Heterozyklenklassen .	53
2.5.1	Oxidation der 11,12-Position von 11-Nicht-Halogenphenyl-substituierten Verbindungen der Pyridophenanthroline 74 und 76	53
2.5.2	Oxidation der 11,12-Position von 11-Halogenphenyl-substituierten Verbindungen der Pyridophenanthroline 74 und 76	57
2.5.3	Oxidation der 11,12-Position der 1-Azapyrimidophenanthroline 78	58
2.6	6-Oxo-Funktionalisierung der neuen isosteren heterozyklischen Ringsysteme	63
2.7	6-<i>N,N</i>-Dimethyl-2-aminoethoxy-Funktionalisierung neuer 11-substituierter 6-Aminopyridophenanthroline.....	66
2.8	Weitere synthetische Modifikationen der neuen isosteren heterozyklischen Systeme.....	69
2.8.1	Darstellung von 11-unsubstituierten Derivaten der neuen Heterozyklenklassen.....	69
2.8.2	6-Chlor-Funktionalisierung des 11,12-Dihydropyrido[3,2- <i>c</i>][1,7]phenanthrolins 74c	75
2.9	Zusammenfassung.....	77
2.10	Ausblick.....	80
3	SPEKTROSKOPISCHER TEIL.....	84
3.1	Spektroskopische Charakterisierung von 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydropyrido[3,2-<i>c</i>][1,7]phenanthrolin-6-on (97c)	84
3.1.1	Einleitung	84
3.1.2	¹ H-NMR-Spektroskopie	84
3.1.3	¹ H, ¹ H-COSY-Spektrum	86
3.1.4	¹³ C-NMR-Spektroskopie	87
3.1.5	¹ H, ¹³ C-HSQC- und HMBC-Spektren.....	89
3.1.6	¹ H, ¹⁵ N-HMBC-Spektrum	93
3.1.7	Zusammenfassung	94
4	BESTIMMUNG DER LIPOPHILIE MITTELS HPLC-ANALYTIK	97
4.1	Einleitung	97
4.2	Beschreibung der Methode.....	99
4.3	Ergebnisse der Lipophiliebestimmung der neuen heterozyklischen Systeme.....	100

4.4	Zusammenfassung und Diskussion	110
5	UNTERSUCHUNGEN AUF ANTIPROLIFERATIVE AKTIVITÄT AM NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)	117
5.1	National Cancer Institute (NCI) Developmental Therapeutics Program (DTP)	117
5.1.1	<i>NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening</i>	119
5.1.2	Beschreibung des <i>in vitro</i> präklinischen Entwicklungsverfahrens	124
5.2	<i>In vitro</i> antiproliferative Aktivität der neuen stickstoffhaltigen Tetrazyklen	125
5.2.1	<i>In vitro</i> antiproliferative Aktivität der Pyrido[3,2- <i>c</i>][1,7]phenanthroline	126
5.2.2	<i>In vitro</i> antiproliferative Aktivität der Pyrido[4,3- <i>c</i>][1,8]phenanthroline	131
5.2.3	<i>In vitro</i> antiproliferative Aktivität der 11 <i>H</i> -Pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazole	136
5.2.4	<i>In vitro</i> antiproliferative Aktivität der 1-Azapyrimido[5,4- <i>c</i>][1,9]phenanthroline	137
5.2.5	Selektivität ausgewählter Derivate auf einzelne Tumorarten	140
5.3	NCI-COMPARE-Studien zum Wirkmechanismus ausgewählter Verbindungen	143
5.3.1	Das Verfahren des NCI-COMPARE-Programms	144
5.3.2	Ergebnisse der NCI-COMPARE-Studien ausgewählter Verbindungen	145
5.4	Zusammenfassung	161
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	165
7	EXPERIMENTELLER TEIL	173
7.1	Synthesen	173
7.1.1	Geräte und Materialien	173
7.1.2	Synthesevorschriften und dargestellte Verbindungen	175
7.1.2.1	Synthesen der <i>o</i> -Methylhetarencarbonitril-Vorstufen	175
7.1.2.2	Synthesevorschrift zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydro- pyrido[3,2- <i>c</i>][1,7]phenanthrolinen (74)	182
7.1.2.3	Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2- <i>c</i>][1,7]phenan- throline	183
7.1.2.4	Synthesevorschrift zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihy- dropyrido[4,3- <i>c</i>][1,8]phenanthrolinen (76) und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11 <i>H</i> - pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazolen (77)	199
7.1.2.5	Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3- <i>c</i>][1,8]phenan- throline	200
7.1.2.6	Dargestellte 6-substituierte 5,6-Dihydro-11 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazole	216
7.1.2.7	Synthesevorschrift zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12- dihydropyrimido[5,4- <i>c</i>][1,9]phenanthrolinen (78)	228

7.1.2.8	Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]-phenanthroline	229
7.1.2.9	Synthesevorschriften zur 11,12-Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolinen	249
7.1.2.10	Dargestellte 11-substituierte 6-Aminopyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline	250
7.1.2.11	Dargestellte 11-substituierte 6-Aminopyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline	254
7.1.2.12	Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-1-azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline .	258
7.1.2.13	Darstellung von 6-Amino-1-azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin	261
7.1.2.14	Synthesevorschrift zur 6-Oxo-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Aminopyridophenanthrolinen.....	263
7.1.2.15	Dargestellte 11-substituierte 5,6,11,12-Tetrahydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-one	264
7.1.2.16	Dargestellte 11-substituierte 5,6-Dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-one .	266
7.1.2.17	Dargestellte 11-substituierte 5,6,11,12-Tetrahydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-one	270
7.1.2.18	Dargestellte 11-substituierte 5,6-Dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-one .	274
7.1.2.19	Synthese von 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin	276
7.1.2.20	Synthesevorschrift zur Darstellung von 11-substituierten 6-(<i>N,N</i> -Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen und 6-(<i>N,N</i> -Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen	278
7.1.2.21	Dargestellte 11-substituierte 6-(<i>N,N</i> -Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline	279
7.1.2.22	Dargestellte 11-substituierte 6-(<i>N,N</i> -Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline	283
7.2	HPLC-Analytik zur Bestimmung der Lipophilie	285
7.2.1	Materialien und Geräte.....	285
7.2.2	Beschreibung der HPLC-Methode zur Bestimmung der Lipophilie.....	285
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	286
	ANHANG (TESTDATEN DES <i>NCI-60 DTP HUMAN TUMOR CELL LINE SCREENINGS</i>).....	i
	ERKLÄRUNG ZU § 8 ABSATZ 1 DER PROMOTIONSORDNUNG	
	LEBENS LAUF	
	KURZFASSUNG	
	ABSTRACT	

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

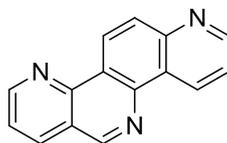
abs.	absolutiert
AcCl	Acetylchlorid
AP-Stelle	<i>apurinic/apyrimidinic site</i> = DNA Stelle, die weder Purine noch Pyrimidine enthält
aq.	<i>aqueous</i> = wässrig
BEC	<i>Biological Evaluation Committee (National Cancer Institute)</i>
br	verbreitertes Signal (NMR-Spektroskopie)
bzw.	beziehungsweise
CDCl ₃	deuteriertes Chloroform
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i> (NMR-Spektroskopie)
C _q	quartäres Kohlenstoffatom
d	Dublett (NMR-Spektroskopie)
D	Debye
δ	chemische Verschiebung in ppm
Da	Dalton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCl	deuterierte Salzsäure
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett eines Dubletts (NMR-Spektroskopie)
ddd	Dublett eines Dubletts eines Dubletts (NMR-Spektroskopie)
DDG	<i>Drug Development Group</i>
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzochinon
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-(1 <i>H</i>)-on
DMSO	Dimethylsulfoxid
[D ₆]DMSO	deuteriertes Dimethylsulfoxid
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i> = Desoxyribonukleinsäure
dq	Dublett eines Quartetts (NMR-Spektroskopie)
dt	Dublett eines Triplets (NMR-Spektroskopie)
DTP	<i>Developmental Therapeutics Program (National Cancer Institute)</i>
equiv.	<i>equivalents</i> = Äquivalente
ESI	Elektrosprayionisation
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FID	<i>free induction decay</i> (NMR-Spektroskopie)
GI ₅₀	<i>Growth Inhibition</i> 50%

GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HEK-Zellen	<i>Human Embryonic Kidney cells</i> = humane embryonale Nierenzellen
HER-2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> = humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
His	Histidin
HMO	Hückel-Molekül-Orbital
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> (NMR-Spektroskopie)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> (NMR-Spektroskopie)
Hz	Hertz
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration 50%
IR	Infrarot
i. Vac.	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
<i>k'</i>	Kapazitätsfaktor
KO ^t Bu	Kalium- <i>tert.</i> -butanolat
LA	<i>Lewis acid</i> = Lewis-Säure
LC ₅₀	<i>Lethal Concentration 50%</i>
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
logD _{7.4}	dekadischer Logarithmus des D-Wertes bei pH = 7.4
logP	dekadischer Logarithmus des Okanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten
clogP	<i>calculated logP</i> = berechneter logP-Wert
Lsg.	Lösung
Lys	Lysin
m	Multipllett (NMR-Spektroskopie)
(m)	<i>medium</i> = mittel (Bandenintensität IR-Spektroskopie)
M	Molar
max.	maximal
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MGM GI ₅₀	<i>mean graph midpoint GI₅₀</i> , GI ₅₀ -Wert gemittelt über alle getesteten Zelllinien
MG_MID	<i>mean graph midpoint</i>
MHz	Megahertz
MS	Massenspektrometrie
MTD	<i>Maximum Tolerated Dose</i>
n.b.	nicht beobachtet
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> = Kernspinresonanz

NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NSCLC	<i>Non small cell lung cancer</i> = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Pd	Palladium
pH	<i>potentia hydrogenii</i> (negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration)
ppm	<i>parts per million</i>
R_f	Retentionsfaktor
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> = Ribonukleinsäure
RPMI-1640	am Roswell Park Memorial Institute entwickeltes Zellkulturmedium
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
(s)	<i>strong</i> = stark (Bandenintensität IR-Spektroskopie)
sat.	<i>saturated</i> = gesättigt
SET	<i>single electron transfer</i> = Ein-Elektronen-Übergang
SCAN1	<i>Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy</i> = Spinozerebelläre Ataxie mit Axonaler Neuropathie
t	Triplett (NMR-Spektroskopie)
T	Tesla
tägl.	täglich
Tdp I	Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I
Tdp II	Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase II
TGI	<i>total growth inhibition</i>
THF	Tetrahydrofuran
Topo I	Topoisomerase I
Topo II	Topoisomerase II
TPP	Triphenylphosphan
Tris-Base	2-Amino-2-(hydroxymethyl)-propan-1,3-diol
(w)	<i>weak</i> = schwach (Bandenintensität IR-Spektroskopie)

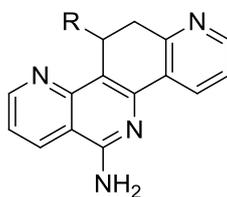
STRUKTURFORMELVERZEICHNIS

Substanzklasse der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline (86)



86

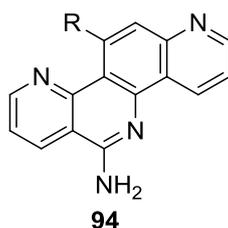
Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline (74)



74

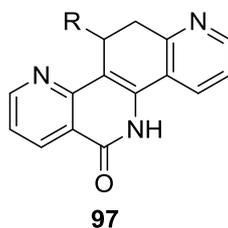
Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
74a	M1		6-Amino-11-phenyl-11,12-dihydropyrido[3,2-c]-[1,7]phenanthrolin
74b	M5		6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydro-pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin
74c	M8		6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin
74d	M16		6-Amino-11-(3-chlorphenyl)-11,12-dihydro-pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin
74e	M18		6-Amino-11-(3,4-dichlorphenyl)-11,12-dihydro-pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin
74f	M20		6-Amino-11-(fur-2-yl)-11,12-dihydro-pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin
74g	M12/30		6-Amino-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin
74m	M32		6-Amino-11-(2,4-dimethoxy-3-hydroxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin

Dargestellte 11-substituierte 6-Aminopyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline (94)



Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
94c	M8-D		6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin
94d	M16-D		6-Amino-11-(3-chlorophenyl)-pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin

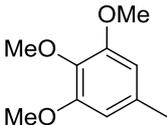
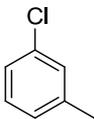
Dargestelltes 11-substituiertes 5,6,11,12-Tetrahydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-on (97)



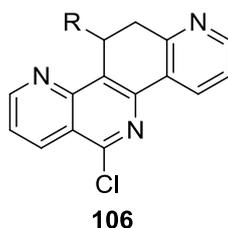
Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
97c	M8-O		11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-on

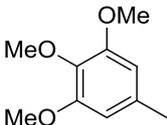
Dargestellte 11-substituierte 5,6-Dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-one (98)



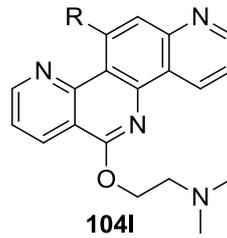
Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
98c	M8-D-O		11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5,6-dihydro-pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-on
98d	M16-D-O		11-(3-Chlorphenyl)-5,6-dihydro-pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-on

Dargestelltes 11-substituiertes 6-Chlor-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (106)



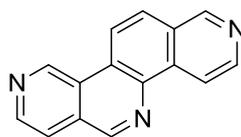
Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
106c	M8-Cl		6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin

Dargestellte 11-substituierte 6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline (104I)



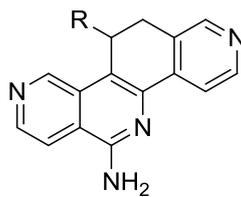
Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
104cl	M8-D-60EthNCH32		6-(<i>N,N</i> -Dimethyl-2-aminoethoxy)-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrido[3,2- <i>c</i>][1,7]phenanthrolin
104dl	M16-D-60EthNCH32		6-(<i>N,N</i> -Dimethyl-2-aminoethoxy)-11-(3-chlorophenyl)pyrido[3,2- <i>c</i>][1,7]phenanthrolin

Substanzklasse der Pyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline (88)



88

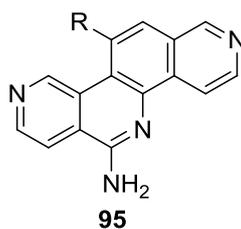
Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline (76)



76

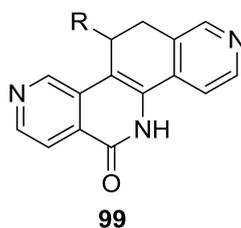
Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
76a	C1		6-Amino-11-phenyl-11,12-dihydropyrido[4,3-c]-[1,8]phenanthrolin
76b	C5		6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydro-pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin
76c	C8		6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin
76d	C16		6-Amino-11-(3-chlorphenyl)-11,12-dihydro-pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin
76e	C18		6-Amino-11-(3,4-dichlorphenyl)-11,12-dihydro-pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin
76f	C20		6-Amino-11-(fur-2-yl)-11,12-dihydro-pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin
76g	C12/30		6-Amino-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin
76n	C33		6-Amino-11-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin

Dargestellte 11-substituierte 6-Aminopyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline (95)



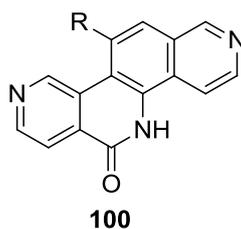
Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
95c	C8-D		6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin
95d	C16-D		6-Amino-11-(3-chlorphenyl)-pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin

Dargestellte 11-substituierte 5,6,11,12-Tetrahydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-one (99)

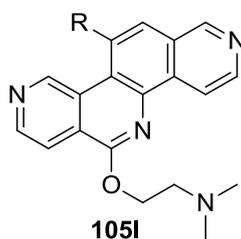


Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
99c	C8-O		11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-on
99g	C12/30-O		11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-on

Dargestelltes 11-substituiertes 5,6-Dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-on (100)

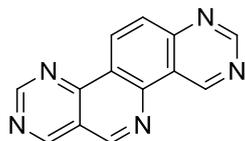


Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
100d	C16-D-O		11-(3-Chlorphenyl)-5,6-dihydro-pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-on

Dargestelltes 11-substituiertes 6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (105l)

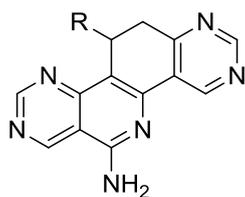
Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
105dl	C16-D-6OETHNCH32		6-(<i>N,N</i> -Dimethyl-2-aminoethoxy)-11-(3-chlorphenyl)pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin

Substanzklasse der 1-Azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline (91)



91

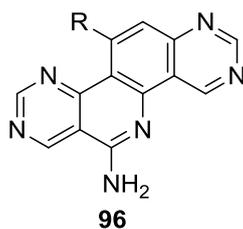
Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline (78)

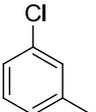
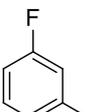


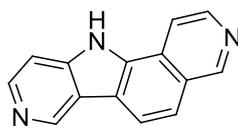
78

Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
78a	G1		6-Amino-1-aza-11-phenyl-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78b	G5		6-Amino-1-aza-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78c	G8		6-Amino-1-aza-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78d	G16		6-Amino-1-aza-11-(3-chlorphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78e	G18		6-Amino-1-aza-11-(3,4-dichlorphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78f	G20		6-Amino-1-aza-11-(fur-2-yl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78g	G12/30		6-Amino-1-aza-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78h	G24		6-Amino-1-aza-11-(3-methoxyphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78i	G22		6-Amino-1-aza-11-(3-fluorphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
78j	G31		6-Amino-1-aza-11-(3-trifluormethylphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin

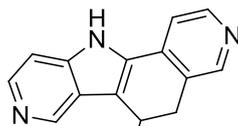
Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-1-azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline (96)



Ziffer	Interner Code	11-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
96d	G16-D		6-Amino-1-aza-11-(3-chlorphenyl)- pyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
96i	G22-D		6-Amino-1-aza-11-(3-fluorphenyl)- pyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin
96k	G4-D	-H	6-Amino-1-azapyrimido[5,4-c][1,9]- phenanthrolin

Substanzklasse der 11*H*-Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazole (93)

93

Dargestellte 6-substituierte 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazole (77)

77

Ziffer	Interner Code	6-Substituent	Bezeichnung nach IUPAC
77a	CA1		6-Phenyl-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazol
77b	CA5		6-(3-Bromphenyl)-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazol
77d	CA16		6-(3-Chlorphenyl)-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazol
77e	CA18		6-(3,4-Dichlorphenyl)-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazol
77f	CA20		6-(Fur-2-yl)-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazol
77g	CA12/30		6-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-5,6-dihydro-11 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>i</i>]-3-azacarbazol

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 Inzidenz und Definition maligner Tumorerkrankungen

Maligne Neoplasien stellten mit einem Anteil von 26% die zweithäufigste Todesursache nach Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (39%) im Jahre 2014 in Deutschland dar.¹ Nicht zuletzt aufgrund des demographischen Wandels und dem damit einhergehenden stetigen Altern der Bevölkerung war in der Zeitspanne von 2002 bis 2012 eine Zunahme an Krebsneuerkrankungen um 13% bei Männern und eine Erhöhung um 10% bei Frauen zu verzeichnen. Dass dennoch gleichzeitig ein geschlechtergemittelter Rückgang der Sterblichkeitsraten um 11% beobachtet werden konnte, kann neben einer Zunahme an Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen vor allem auf den medizinischen Fortschritt auf dem Gebiet der Onkologie und damit in der Behandlung maligner Tumore zurückgeführt werden.^{2,3}

Zieht man jedoch das dennoch vergleichsweise hohe Risiko an einer Krebserkrankung zu sterben (ein Fünftel aller Frauen und ein Viertel aller Männer) und den prognostizierten weltweiten Anstieg an Krebsneuerkrankungen um 70% in den nächsten zwanzig Jahren in Betracht, so wird die immense Notwendigkeit der Forschung an neuen therapeutischen Ansätzen und Früherkennungsmaßnahmen deutlich.^{2,4}

Die Verschiebung des Forschungsschwerpunktes von der Entwicklung von Herzkreislaufmedikamenten und Antidiabetika sowie Kontrazeptiva in den 90er Jahren hin zu vorrangigen Medikamentenprojekten im Onkologie-Sektor verdeutlicht diese Sachverhalte. So fallen ein Drittel der Medikamentenprojekte mit einer Aussicht auf Zulassung bis 2017 des Verbands forschender Arzneimittelhersteller und damit mit Abstand der größte Anteil an Projekten auf Arzneistoffe zur Behandlung maligner Tumorerkrankungen.³

Neben genetischen Dispositionen sind vor allem ein hoher Body-Mass-Index und eine ungesunde Lebensführung wie vitaminarme Ernährung, physische Inaktivität aber auch Rauchen und der Konsum von Alkohol Risikofaktoren für die Entstehung maligner Tumorerkrankungen. Virale Infektionen stellen aufgrund des niedrigen Impfstatus und mangelnder Prävention vor allem in den Entwicklungsländern eine weitere Gefahr dar. So sind in diesen Ländern bis zu 20% aller durch Krebs verursachten Todesfälle auf Infektionen mit Hepatitis A, B oder humanen Papillomaviren zurückzuführen.^{2,4}

In Deutschland waren neben der am häufigsten vorkommenden Tumorart, dem Mammakarzinom, mit 72200 Neuerkrankungen im Jahr 2012 vor allem das Prostatakarzinom (63700 Neuerkrankungen), Darmkarzinome (62200 Neuerkrankungen) und Lungenkarzinome mit 52500 Neuerkrankungen die am häufigsten neu diagnostizierten Tumorarten.²

Die Malignität von Tumoren ist durch ihr unkontrolliertes, infiltrierendes, destruierendes und metastasierendes Wachstumsverhalten charakterisiert. Die unkontrollierte Erhöhung der Zellzahl und damit das Tumorwachstum kommt dabei durch ein Ungleichgewicht zwischen Apoptose- und Proliferationsrate, also durch einen Verlust der Kontrolle über Zelltei-

lung und Wachstum, zustande.⁵ Die Tumorgenese ist ein vielstufiger Prozess. Die Entwicklung eines malignen Tumors von der Entartung einer einzigen Zelle bis hin zum Vorhandensein des soliden Tumors benötigt oft Jahrzehnte und ist durch eine Vielzahl genetischer Veränderungen geprägt. All diese Veränderungen tragen zu einem Wachstumsvorteil einer Tumorzelle gegenüber einer normalen Zelle bei und fördern somit die fortschreitende Transformation einer gesunden in eine Tumorzelle.⁶ Diese, durch genetische Veränderung entstandenen entscheidenden Wachstumsvorteile, führen zu einer stark erhöhten Zellproliferation in Tumorgewebe und wurden von HANAHAN und WEINBERG als ein Erhalt der Proliferations-signalwege, ein Umgehen von Wachstumssuppressoren, eine dauerhafte nicht zum Zelltod führende Zellteilung (Unsterblichkeit), eine Induktion von Angiogenese und eine Aktivierung von Invasion und Metastasierung charakterisiert.⁷ Dabei ist meist nicht der Primärtumor an sich, sondern die gebildeten Metastasen für den Tod von Krebspatienten verantwortlich.⁴ Die prognostiziert steigende Inzidenz an malignen Tumorerkrankungen neben der bis heute schwierigen Behandelbarkeit einiger Tumorarten, aber auch die Problematik der Resistenzentwicklung von Tumorzellen vor und während der Behandlung macht die Forschung auf dem Gebiet der Onkologie zu einem bedeutenden Schwerpunkt nicht nur im Bereich der universitären Grundlagenforschung, sondern auch im Rahmen der Arzneistoffentwicklung der pharmazeutischen Industrie.

1.2 Therapeutische Optionen bei malignen Tumorerkrankungen

1.2.1 Überblick über generelle Therapiemöglichkeiten bei malignen Tumorerkrankungen

Die Behandlung von malignen Tumorerkrankungen richtet sich primär nach Art und Fortschritt der Erkrankung, wobei zunächst eine Differenzierung im Sinne von kurativer, das heißt heilender oder palliativer Therapie, die zur Verlängerung der Lebenszeit und/oder zum Erhalt oder der Verbesserung der Lebensqualität dient, erfolgt.⁵ Neben der chemotherapeutischen Behandlung, die bei der Verwendung von Senfgas im ersten Weltkrieg entdeckt wurde, stehen weitere Therapieoptionen, wie Operation und Bestrahlung zur Verfügung. Seit den späten 1970er und Anfängen der 1980er Jahre sind Kombinationstherapien eine weitere vielversprechende Option. Hierbei unterscheidet man zwischen einer adjuvanten Chemotherapie, bei der die Applikation von Zytostatika im Anschluss an eine Operation oder Bestrahlung erfolgt und einer neoadjuvanten Chemotherapie, die die Gabe von Zytostatika im Vorfeld einer Operation oder Bestrahlung erfordert.^{5,6}

Da der Fokus dieser Arbeit auf den Zytostatika als Therapiemöglichkeit bei malignen Tumorerkrankungen liegt, werden diese nachfolgend genauer diskutiert.

Die moderne Ära der Chemotherapie begann 1946 mit einer Publikation über die Wirksamkeit der Behandlung von Lymphomen mit dem Alkylanz Chlormethin, welches aus dem im

ersten Weltkrieg eingesetzten Senfgas entwickelt und 1949 zugelassen wurde. Viele weitere Chemotherapeutika, die auf einer zufälligen Entdeckung beruhen, fanden Einzug in die Behandlung von Tumorerkrankungen, ohne dass ihr genauer Wirkmechanismus bekannt war. Einige dieser Vertreter stellen zum Teil bis heute therapeutisch wertvolle Substanzen dar. So wurden die zytotoxischen Eigenschaften von Cisplatin ⁵ Ende der 1960er Jahre zufällig bei einer Studie über das Zellwachstum von *Escherichia coli* unter Einfluss von elektrischem Strom gefunden. Dabei konnte eine Inhibition des Zellwachstums durch die Bildung von ⁵ in den verwendeten Elektroden gezeigt werden.⁶

Die Inhibition des Zellwachstums durch zytostatisch aktive Substanzen betrifft neben den Tumorzellen auch die gesunden Zellen in einem Organismus, was die erheblichen Nebenwirkungen bei der Applikation von Chemotherapeutika für den Patienten erklärt. So sind vor allem Gewebe mit hohen Proliferationsraten wie beispielsweise Haarfollikel, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten und Zellen des Gastrointestinaltraktes betroffen, was zu den häufigsten Nebenwirkungen, wie Alopezie, verringerter Erythrozytenzahl, aber auch zu Leuko- und Thrombopenien führt. Als spürbare Nebenwirkungen für den Patienten sind vor allem Immunsuppression, Anämien und Störungen des Gastrointestinaltraktes beschrieben.⁵

Eine Klassifizierung von Zytostatika kann aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen vorgenommen werden. Man klassifiziert folglich in Antimetabolite, Substanzen die zur Änderung hormoneller Prozesse führen, Zytostatika deren Wirkung auf Radikalreaktionen beruht, DNA-Alkylantien, weitere Substanzen die mit der DNA und DNA-assoziierten Enzymen interagieren, Hemmstoffe der Mitose und Kinaseinhibitoren, die die Signalwege des Tumorwachstums und der Tumorphiliferation hemmen. In der modernen Chemotherapie werden Zytostatika verschiedener Klassen oft in Kombinationstherapieregimen eingesetzt, was neben einer Verhinderung oder Verlangsamung von Resistenzentwicklungen zu einer Potenzierung der Wirksamkeit führt.^{5,6} Eine Übersicht über die im Folgenden zur Erläuterung der Wirkmechanismen aufgeführten Chemotherapeutika ist in Abbildung 1.1 gezeigt.

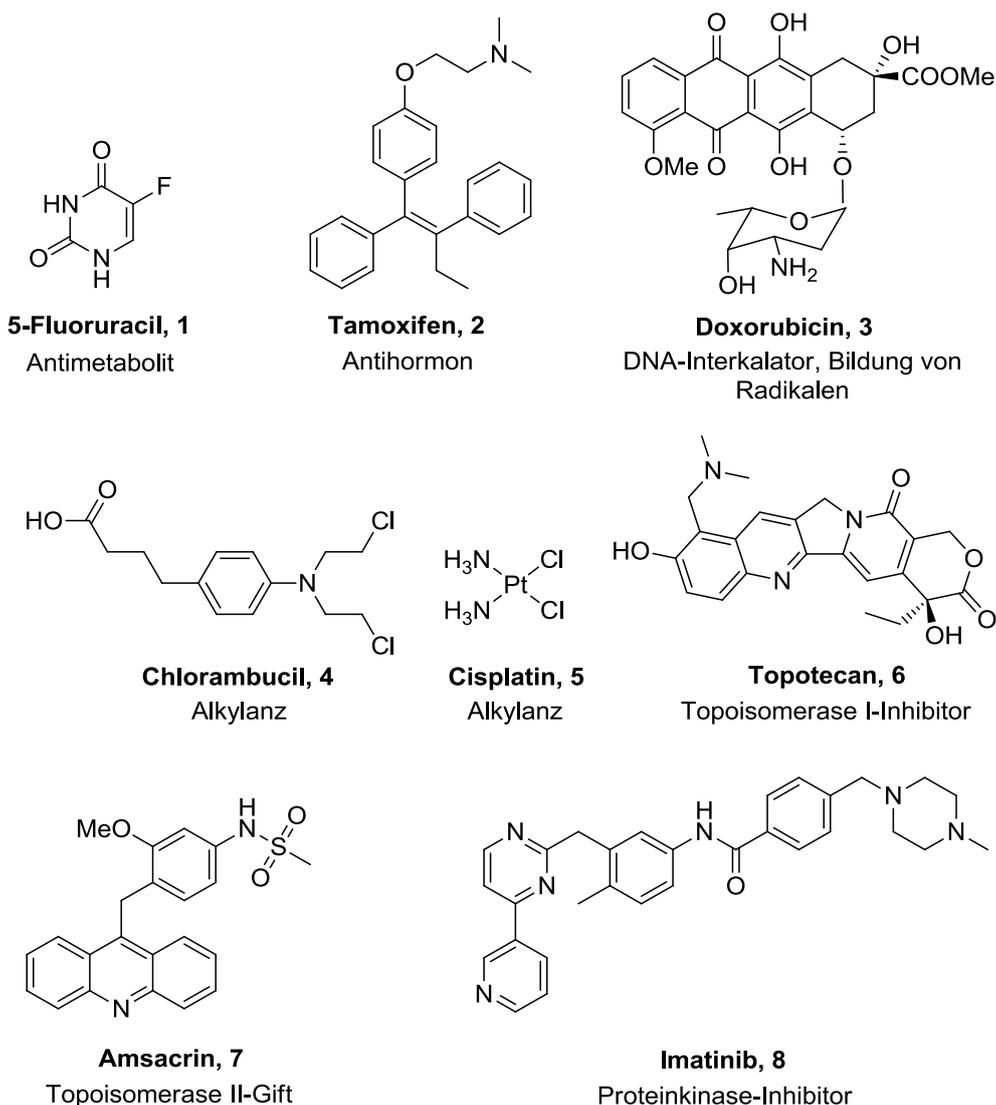


Abbildung 1.1: Häufig zur Behandlung maligner Tumorerkrankungen eingesetzte Chemotherapeutika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen.^{5,6}

Die Klasse der Antimetabolite beinhaltet Analoga körpereigener Verbindungen, deren Applikation durch die Interaktion mit beispielsweise Enzymen (Inhibition durch Verdrängung des natürlichen Substrats) oder der DNA/RNA (Einbau der Analogstrukturen in Nucleinsäuren) zur Inhibition metabolischer Routen führt. Einen wichtigen Vertreter stellt 5-Fluoruracil **1** dar, dessen Wirkmechanismus auf der Inhibition des Enzyms Thymidylat-Synthase beruht, was letztendlich in einer Hemmung der DNA-Synthese resultiert. Weiter werden fluoridierte Metabolite von **1** als falsche Bausteine sowohl in die RNA als auch in die DNA eingebaut, was zu einer Inhibition der DNA-Synthese und einem Abbau der DNA führt, sowie weitreichende Effekte auf den Zellmetabolismus und Zellviabilität beinhaltet.^{5,6} 5-Fluoruracil **1** ist eines der am häufigsten verschriebenen Chemotherapeutika, was beispielsweise bei der Behandlung des Kolorektalen- und des Mammakarzinoms eingesetzt wird. Daneben findet es weitreichende Anwendung bei der Behandlung von Tumoren der Atemwege und bei Kopf-/Halskarzinomen.⁸

Mit der Entdeckung der steroidhormonabhängigen Zellproliferation von Mamma- und Prostatakarzinomen in den 1970er Jahren begann die Forschung auf dem Gebiet der Antihormone. So werden Substanzen, die an Estrogen- oder Androgen-Rezeptoren binden, vor allem bei der Therapie von Brust- respektive Prostatakrebs, bei denen ein starkes hormonabhängiges Wachstum vorliegt, eingesetzt.^{5,6} Das erste zugelassene Antihormon war in den 1970er Jahren Tamoxifen **2**. Diese Substanz gilt bis heute als Goldstandard und wird bei der Therapie von Estrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen eingesetzt. In den 1990er Jahren wurde Tamoxifen **2** zusätzlich zur Prävention des Mammakarzinoms bei Frauen mit stark erhöhtem Risiko zugelassen.⁹ Die in der Leber durch CYP2D6 und CYP3A4 gebildeten aktiven Metabolite 4-Hydroxytamoxifen und *N*-Desmethyl-4-hydroxytamoxifen konkurrieren mit dem natürlichen Estrogen um die Bindung am Estrogenrezeptor, wobei die Tamoxifenmetabolite eine stark erhöhte Affinität aufweisen und somit die Wirkung peripherer Estrogene inhibiert wird.^{5,6,10}

Die Anthrazyklin-Antibiotika sind aufgrund ihrer Chinonstruktur dazu befähigt Radikale auszubilden, welche über den captodativen Effekt hohe Stabilität erreichen. Somit entfalten die Anthrazykline ihre zytostatische Aktivität über die Generierung von radikalinduzierten DNA-Strangbrüchen. Daneben werden weitere Wirkmechanismen wie die Interkalation in die DNA aber auch die Hemmung von Topoisomerase II diskutiert.^{5,6} Doxorubicin **3** ist ein wichtiger Vertreter der Anthrazykline und dient als Standardtherapeutikum zur Behandlung einer Vielzahl solider Tumore.⁶

Die Wirkungsweise einer der am häufigsten eingesetzten Klasse von Zytostatika, den Alkylantien, beruht hauptsächlich auf der Alkylierung von Nukleinsäuren. Da ein wesentlicher Angriff an den Basen der DNA erfolgt, die sich durch das Vorhandensein einer großen Anzahl nukleophiler Zentren (Stickstoff- und Sauerstoffatome, hauptsächlich N^7 des Guanins, N^1 des Adenins, N^3 des Cytosins und N^3 des Thymins) auszeichnen, folgen neben Inter- und Intrastrangvernetzungen, DNA-Fragmentierung und Basenfehlpaarungen. Diese Alkylierungen führen in letzter Konsequenz zu einer Beeinträchtigung der Zellteilung. Die alkylierende Substanz beinhaltet zumeist mindestens ein elektrophiles Zentrum, welches zur Reaktion mit den nukleophilen Zentren der Nukleobasen befähigt ist. Hier sind vor allem Senfgas-Analoga wie Chlorambucil **4**, welches vornehmlich zur Behandlung von chronischer lymphatischer Leukämie und von Lymphomen eingesetzt wird, zu nennen. Aber auch weitere Substanzen mit nukleophilen Teilstrukturen wie Epoxide oder Übergangsmetallkomplexe finden breite Anwendung. Letztere sind vor allem in Form von Cisplatin **5** und dessen Analoga zur Behandlung einer Vielzahl solider Tumore indiziert. Die Vernetzung von DNA-Strängen wird hierbei durch die intrazelluläre Aktivierung des Diammin-Komplexes in den Aquo-Komplex und anschließender Komplexierung zweier vicinaler Guanin-Einheiten herbeigeführt.^{5,6}

Eine Interaktion mit der DNA kann neben den bisher genannten Mechanismen auch über eine Interkalation in die DNA erzielt werden. Besonders konjugierte aromatische oder heteroaromatische Systeme sind zu solch einer Interkalation befähigt, die zu einer teilweisen Entdrillung der DNA führt. Diese durch Interkalation hervorgerufenen strukturellen Änderungen innerhalb der DNA beeinträchtigen neben der Erkennung die Funktion DNA-assoziiertes Proteine, wie beispielsweise Topoisomerasen.⁶

Die Enzymfamilie der Topoisomerasen ist für das Überleben aller Organismen von eminenter Bedeutung, da sie durch die Herbeiführung transienter DNA-Einzel- (Topoisomerase I) respektive Doppelstrangbrüche (Topoisomerase II) dazu befähigt sind, die Topologie des genetischen Materials zu regulieren.¹¹ Topoisomerasen sind folglich entscheidend für zelluläre Prozesse wie DNA-Replikation, Transkription und Rekombination. Diese Eigenschaften machen Enzyme dieser Familie zu wertvollen Targets bei der Behandlung maligner Tumorerkrankungen.¹² Die meisten klinisch relevanten Topoisomerase-Inhibitoren beruhen auf einer Verhinderung der Dissoziation des Enzyms von der DNA, wodurch es zu einer Anreicherung dieses spaltbaren Komplexes kommt, was wiederum DNA-Strangbrüche und die Induktion von Apoptose zur Folge hat (Topoisomerase-Gifte). Des Weiteren führen diese Substanzen zu einer Stabilisierung des spaltbaren Komplexes, während Topoisomerase-Inhibitoren lediglich eine Enzymhemmung aber keine Komplexstabilisierung bewirken.^{5,13} Die Verwendung dieser Begriffe ist in der Literatur allerdings fließend. Topotecan **6**, eine Substanz aus der Klasse der Camptothecine, wird als Topoisomerase I (Topo I)-Inhibitor erfolgreich zur Behandlung von Eierstock- und kleinzelligen Lungenkarzinomen eingesetzt. Ein prominentes Beispiel der Topoisomerase-Gifte stellt das vom *National Cancer Institute* (NCI) entwickelte Amsacrin **7** dar, welches zur Behandlung maligner Lymphome und akuter nicht-lymphatischer Leukämie eingesetzt wird.⁶

Eine vergleichsweise neue, selektive Herangehensweise zur Behandlung von Krebs stellen die sogenannten Signaltransduktionsinhibitoren dar, weshalb die Targets dieser Inhibitoren Enzyme der tumorspezifischen Signaltransduktionskaskaden darstellen. Letztere spielen bei der Tumorgenese in Prozessen wie Vaskularisation, Wachstum und Proliferation eine übergeordnete Rolle. Die wohl wichtigste Klasse von Enzymen, die in diesem Zusammenhang als Targets genutzt werden, stellen die Kinasen dar. Seit der Zulassung des ersten Proteinkinaseinhibitors Imatinib **8** im Jahr 2001 zur Behandlung von Patienten mit Philadelphia Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie schreitet die Entwicklung auf diesem Gebiet ständig voran. Es wurden im Verlauf der letzten 15 Jahre eine Vielzahl an Proteinkinaseinhibitoren mit unterschiedlichen Targets und hohen Selektivitäten entwickelt und zugelassen. Eine Tatsache, die die Therapie maligner Tumorerkrankungen vor allem im Sinne von Kombinationstherapieschemata revolutionierte.⁶

Weitere aktuelle Themen auf dem Gebiet der Chemotherapie sind neben dem Einsatz monoklonaler Antikörper Immun- und Gentherapien. Ein weiterer Ansatz liegt in der Optimierung sowohl der Pharmakokinetik und der Toxikologie, als auch in der Verbesserung der Wirksamkeit neuer und auch etablierter Chemotherapeutika. Hier kommen beispielweise die Nanotechnologie, polymerchemische Ansätze, Antibody-Drug Konjugate oder auch der Einsatz von Liposomen und Mizellen in Frage.⁶

Da sich durch die in Abschnitt 5.3.2 beschriebenen NCI-COMPARE Studien Hinweise ergaben, dass es sich bei den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Heterozyklen um Verbindungen mit antimitotischer Wirkung beziehungsweise um Inhibitoren der humanen Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (Tdp I) handelt, werden diese beiden Wirkmechanismen in den nachfolgenden Abschnitten 1.2.2 und 1.2.3 genauer erläutert.

1.2.2 Mitosehemmstoffe

Durch die in den 1980er Jahren durchgeführten klinischen Studien mit dem Antimitotikum Paclitaxel **12** und deren vielversprechenden Ergebnissen kam es zu einem sprunghaften Anstieg des Interesses an der Neuentwicklung von Zytostatika mit verwandten Wirkmechanismen. Paclitaxel **12** zeichnet sich durch sein breites zytostatisches Wirkungsspektrum aus und ist eines der kommerziell erfolgreichsten je entwickelten Zytostatika, was Tubulin als Target bis heute zu einem stark beforschten Gebiet macht.¹⁴

Bei den Mikrotubuli handelt es sich um filamentartige Strukturen, die eine entscheidende Bedeutung im Hinblick auf die Zellmorphologie, beim Aufbau des Zytoskeletts aber auch bei der Zellteilung durch die Bildung der mitotischen Spindel besitzen. So wird durch den Verlust der Integrität der Mikrotubuli Apoptose eingeleitet, da eine Passage durch verschiedene Zellzyklus-Checkpoints nur bei völliger Intaktheit dieser Strukturen erfolgen kann.⁶ Ein dynamisches Gleichgewicht, was zwischen dem Protein Tubulin und den durch Polymerisation resultierenden Strukturen, den Mikrotubuli, vorliegt, ist für die Funktion letzterer von enormer Bedeutung und wird durch die Hydrolyse von Guanosintriphosphat (GTP) kontrolliert.^{6,14} Dieser Polymerisationsvorgang spielt bei der Zellteilung, bei der die Mikrotubuli eine tragende Bedeutung durch den Aufbau der mitotischen Spindel haben, eine entscheidende Rolle. Während der Zellteilung werden die Mikrotubuli depolymerisiert und das frei gewordene Tubulin ist dazu befähigt einen neuen Polymerisationszyklus und damit den Aufbau der mitotischen Spindel einzugehen. Der Spindelapparat dient während der Zellteilung vor allem der korrekten Chromosomensegregation und dem Transport derselben zu der neu generierten Tochterzelle. Das beschriebene Gleichgewicht zwischen freiem Tubulin und den Mikrotubuli ist äußerst anfällig für externe Einflüsse, was beim Einsatz von Antimitotika, deren Wirkung entweder auf der Bindung an Tubulin (Inhibition der Polymerisation) oder durch eine Stabilisierung der Mikrotubuli (Inhibition der Depolymerisation) erfolgt, ausgenutzt wird. Allen als Antimitotika wirkenden Substanzen ist damit gemein, dass sie zu einer Störung dieses sensiblen Gleichgewichts führen, was in einer Inhibition der Mitose beim Übergang von der Meta- in die Anaphase resultiert, wodurch Apoptose initiiert wird.⁶

Die zytostatische Wirkung von Antimitotika kann generell durch die Wechselwirkung der Wirkstoffe mit drei verschiedenen Bindestellen des Tubulin-Dimers, welches aus einer α - und einer β -Untereinheit besteht, erfolgen. Die Benennung der Bindestellen erfolgt hierbei nach den bekanntesten Liganden. Somit sind neben der *Vinca*-Bindestelle die Colchicin-Bindestelle und die Taxol-Bindestelle bekannt. Die Hemmung der Mitose kann generell durch zwei unterschiedliche Wirkmechanismen erfolgen, wobei eine Bindung eines Inhibitors an der *Vinca*-Bindestelle oder an der Colchicin-Bindestelle meist zu einer Inhibition der Tubulinpolymerisation führt, während eine Stabilisierung der Mikrotubuli häufig durch die Bindung an der Taxol-Bindestelle erreicht wird (Wirkmechanismen jeweils für hohe Inhibitorkonzentrationen).⁶ Eine Darstellung des Tubulin-Dimers mit den drei verschiedenen Bindestellen ist in Abbildung 1.2 gegeben.

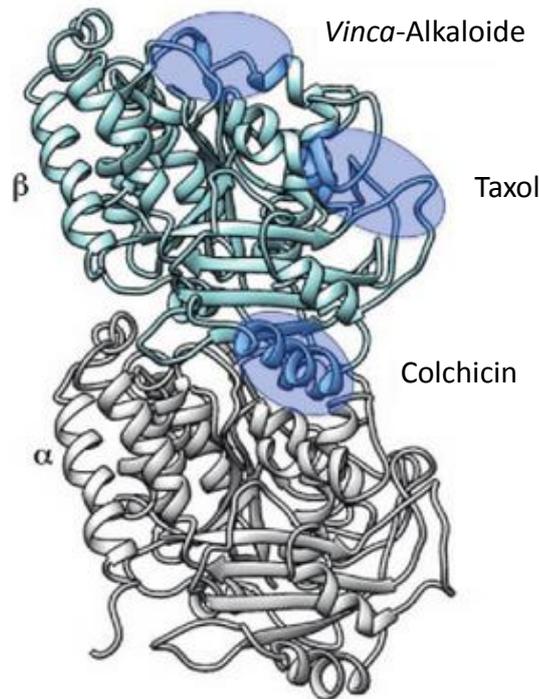


Abbildung 1.2: Das Tubulin-Dimer besitzt drei zur Bindung von Inhibitoren befähigte Bindestellen (modifiziert nach AVENDAÑO *et al.*⁶).

Die seit fast 60 Jahren für die Chemotherapie zugelassenen und aus *Vinca rosea* isolierten Zytostatika Vincristin **9** und Vinblastin **10** (Abbildung 1.3) entfalten ihre Wirkung durch ihre spezifische Bindung an die *Vinca*-Stelle der β-Untereinheit des Tubulins und führen durch die Inhibition der Tubulinpolymerisation zu einer Gleichgewichtsverschiebung hin zu freien Tubulin-Dimeren. Folglich wird der Aufbau des Spindelapparates gehemmt, was zu einem Zellzyklusarrest in der Metaphase führt.^{5,6}

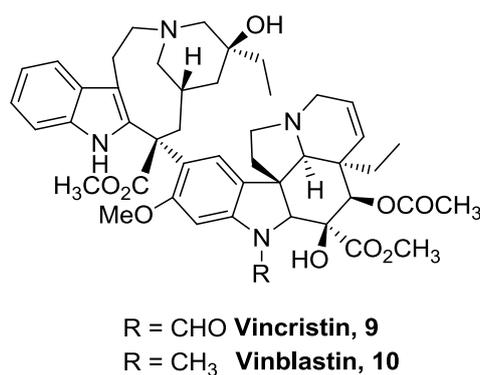


Abbildung 1.3: Die aus *Vinca rosea* isolierten Antimitotika Vincristin **9** und Vinblastin **10**.⁶

Der seit 2013 als Antibody-Drug-Konjugat Trastuzumab Emtansin **11** zugelassene, und aus *Maytenus ovatus* isolierbare Wirkstoff Maytansin 1, stellt einen im Vergleich zu Vincristin **9** 1000fach potenteren Inhibitor der Tubulinpolymerisation dar (Abbildung 1.4). Die Zulassung erfolgte für die Behandlung *human epidermal growth factor receptor2* (HER-2) positiver Mammakarzinome. Durch die Konjugation des Wirkstoffs an den humanisierten anti-HER-2

monoklonalen Antikörper Trastuzumab wird eine höhere Selektivität auf HER-2 exprimierende Zellen erreicht, wodurch erniedrigte Nebenwirkungspotentiale erzielt werden. Zusätzlich kann der stark toxische Wirkstoff Maytansin 1, der ohne Konjugation ein wesentlich zu hohes Toxizitätsprofil aufwies, eingesetzt werden.^{6,15,16}

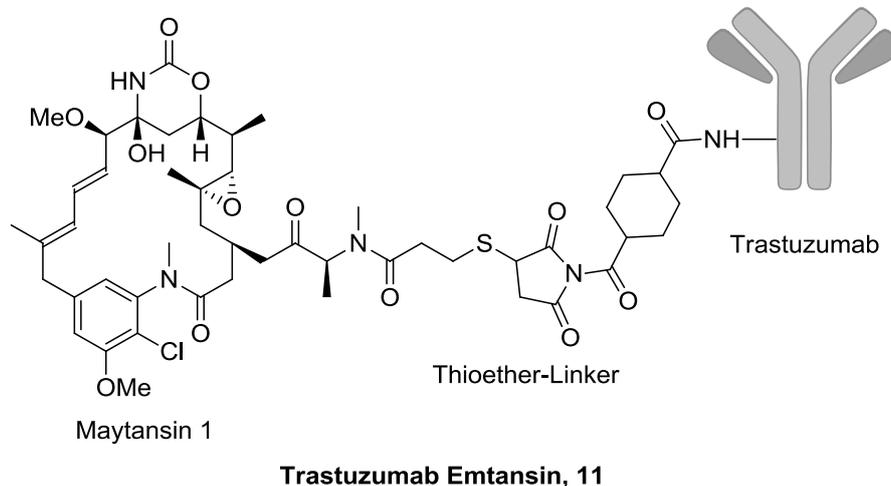


Abbildung 1.4: Das zur Behandlung HER-2 positiver Mammakarzinomen eingesetzte Trastuzumab Emtansin 11 (modifiziert nach AVENDAÑO *et al.*⁶).

Die Bindung an die Colchicin-Bindestelle des Tubulins kann durch eine Vielzahl unterschiedlicher Strukturen erfolgen, was zu der bereits für die Bindung an die *Vinca*-Bindestelle beschriebenen Inhibition der Tubulinpolymerisation führt. Der Namensgeber der Colchicin-Bindestelle, Colchicin selbst, wird aufgrund von in klinischen Studien beobachteten hohen Toxizitäten nicht in der Therapie maligner Tumorerkrankungen eingesetzt. Eine Vielzahl weiterer Substanzen, die an die Colchicin-Bindestelle des Tubulins binden, befinden sich momentan in klinischen Studien.⁶

Einen dritten möglichen Angriffspunkt für Inhibitoren der Mitose stellt die Taxol-Bindestelle dar. Wie bereits beschrieben, kommt es durch die Inhibitorbindung zu einer Stabilisierung der Mikrotubuli, was letztendlich eine Hemmung der Depolymerisation (der Abbau der Kernspindel wird blockiert) zur Folge hat.^{5,6} Einen wichtigen Vertreter stellt hier das bereits erwähnte, aus *Taxus brevifolia* isolierte und mittlerweile semisynthetisch gewonnene Terpen Paclitaxel **12** dar. Eine weitere potente Analogstruktur ist Docetaxel **13**, welches zur Behandlung von Brustkrebs indiziert ist. Wegen der häufig beobachteten Resistenzentwicklungen unter Paclitaxel-Therapie und der äußerst geringen Wasserlöslichkeit, was den Zusatz toxischer Additive für die Galenik bedarf, befinden sich momentan strukturverwandte Substanzen mit verbesserten Eigenschaften in klinischen Studien.^{6,17–19} So konnte beispielsweise für das Paclitaxel-Analogon Cabazitaxel **14**, das bereits zur Behandlung von Prostata- und Brustkrebs zugelassen ist, eine Wirksamkeit bei Docetaxel-resistenten Tumoren gezeigt werden.²⁰ Die erwähnten, zur Stabilisierung der Mikrotubuli befähigten Substanzen sind nachfolgend in Abbildung 1.5 dargestellt.

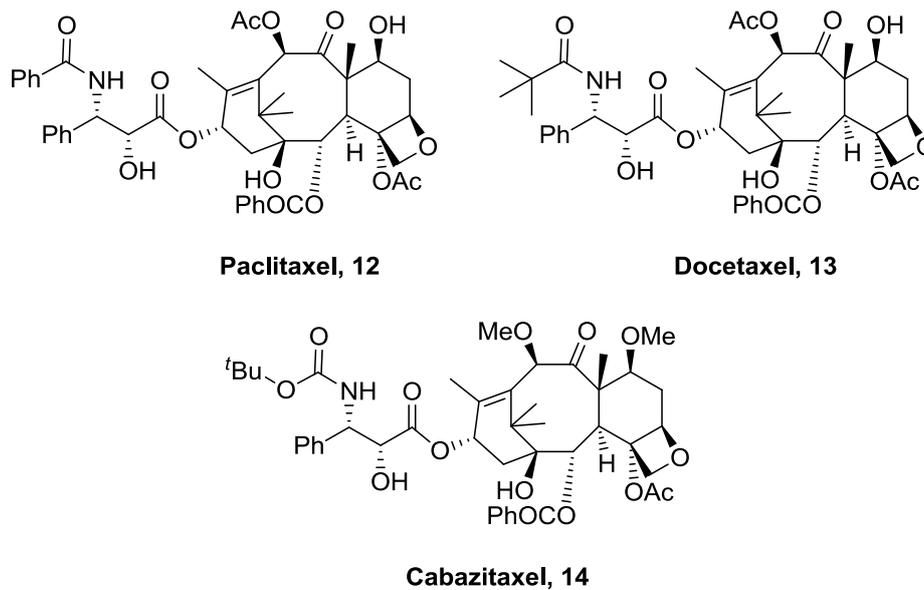


Abbildung 1.5: Paclitaxel 12 und seine Analogstrukturen Docetaxel 13 und Cabazitaxel 14 führen zu einer Stabilisierung der Mikrotubuli.^{5,6}

Ein weiterer entscheidender Vorteil des Einsatzes von Antimitotika zur Behandlung maligner Tumorerkrankungen liegt in deren Potential, die Tumervaskularisation zu unterbrechen. Durch die selektive, schnelle Beschädigung des bereits gebildeten Blutgefäßsystems des Tumors kommt es zu einem durch Ischämie und einer damit einhergehenden Nährstoffunterversorgung ausgelösten Zelltod. Die Tumervaskularisation ist vor allem bei Tumorwachstum und Metastasierung ein entscheidender Faktor, weshalb sie ein wertvolles Target für die Chemotherapie darstellt. Momentan befinden sich einige Mitosehemmstoffe, die neben ihrem eigentlichen Target Tubulin zusätzlich die Tumervaskularisation beeinflussen, in klinischen Studien. In diesem Zusammenhang werden beispielsweise die an die Colchicin-Bindestelle bindenden Combrestatin-Derivate Combrestatin A-4-3-O-Phosphat und Combrestatin A-2-Phosphat als besonders effizient in Bezug auf ihre antivaskulären Eigenschaften beschrieben. Neben ihrem Einsatz als potentielle Zytostatika wird die Anwendung dieser potentiellen Arzneistoffe bei der altersbedingten feuchten Form der Makuladegeneration untersucht.^{6,21,22}

Der Einsatz von Hemmstoffen der Mitose weist hohe therapeutische Erfolge bei einer Vielzahl maligner Tumorerkrankungen auf und ist daher in therapeutischen Regimen nicht mehr wegzudenken. Limitierend sind allerdings die zum Teil starken Nebenwirkungen, die sich bei Mitosehemmstoffen neben weiteren unerwünschten Wirkungen oft auf dosislimitierende Neurotoxizitäten belaufen.²³ Diese Fakten unterstreichen die Notwendigkeit der weiteren Forschung auf dem Gebiet der Mitosehemmstoffe. Neuere Ansätze konzentrieren sich daher unter anderem auf spezifischere Therapieoptionen, die sich im Falle der Antimitotika auf das Targeting mitotischer Kinasen oder die Inhibition von Motorproteinen, die die Funktion der Mikrotubuli steuern, beziehen. Obwohl sich einige Verbindungen zur Inhibition wichtiger mitotischer Kinasen in weiterführenden klinischen Studien befinden oder befanden, konnte bislang keine Zulassung erfolgen.

Ein weiteres in den letzten Jahren in diesem Zusammenhang stark beforschtes Target stellen die bereits erwähnten Kinesine als Motorproteine der Mikrotubuli dar. Auch hier gelang bis dato keine Zulassung, da eine für viele Arzneistoffkandidaten beschriebene hohe antitumorale Aktivität in Xenograft-Modellen nicht in den darauffolgenden klinischen Studien bestätigt werden konnte. Als mögliche Auswege des bislang eher begrenzten Erfolges dieser spezifischen Inhibitoren der Mitose werden Kombinations- und personalisierte Therapien gesehen und sind Gegenstand der aktuellen Forschung.²⁴

1.2.3 Inhibitoren der humanen Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (Tdp I)

Bei der Tdp I handelt es sich um ein eukaryotisches Reparaturenzym, welches die Hydrolyse von 3'-DNA-Addukten katalysiert. Das Vorhandensein eines Tdp I-Homologs konnte bislang in allen untersuchten Eukaryoten gezeigt werden. Trotz seiner, für die Stabilität des Genoms, entscheidenden Rolle wurde Tdp I erst 1996 in der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* entdeckt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Tdp I die Hydrolyse von 3'-Phosphotyrosyl-Bindungen katalysiert, welche intrazellulär bei der enzymatischen Aktivität der in Abschnitt 1.2.1 beschriebenen Topo I gebildet werden. In den letzten 20 Jahren konnten eine Vielzahl weiterer Substrate der Tdp I identifiziert werden, die sich generell in zwei Subtypen untergliedern lassen. So ist neben der Hydrolyse von Protein-DNA-Addukten (beispielsweise der durch einen Topoisomerase-Inhibitor stabilisierte spaltbare Komplex aus Topo I und DNA) auch die Reparatur von modifizierten Nukleotiden, die durch endo- oder exogene Faktoren wie oxidativem Stress, Strahlung oder verschiedenen Chemotherapeutika initiiert werden können, bekannt. Tdp I gehört zur Superfamilie der Phospholipase D, welche generell dazu befähigt ist, die Hydrolyse von Phosphodiestern oder Phosphatidyl-Bindungen durch Wasser oder einen Alkohol zu katalysieren.²⁵⁻²⁷ Die Notwendigkeit von Reparaturenzymen zum Erhalt der Stabilität des Genoms wird bei der Betrachtung der Anzahl an pro Tag gebildeten Einzelstrangbrüchen deutlich. So werden täglich zehntausende Einzelstrangbrüche durch Faktoren wie Zellmetabolismus, spontanen Zerfall, katalytische Enzymintermediate (beispielsweise Topo I) oder Replikationsfehler initiiert. Daraus kann neben einer Verhinderung der Transkription eine Instabilität des Genoms und damit einhergehende Apoptose resultieren, weshalb zelluläre Reparaturmechanismen, wie unter anderem die Tdp I, eine enorme Wichtigkeit besitzen.²⁶

Der katalytische Mechanismus der Hydrolyse einer 3'-Phosphotyrosyl-Bindung, welche bei der Bindung von Topo I an die DNA entsteht, ist in Abbildung 1.6 gezeigt. Die Reaktionskaskade wird durch den nukleophilen Angriff des Histidin263 am Phosphor im Sinne einer S_N2-Reaktion initiiert. Dies führt zu einer Spaltung der kovalenten Phosphotyrosyl-Bindung, die bei der Reaktion der Topo I mit der DNA gebildet wurde. Durch die Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen Tdp I und DNA kommt es folglich zu einer Dissoziation der Topo I. Begünstigt wird die Reaktion durch die stabilisierende Koordination der beiden Lysin-Reste Lys495 und Lys265 der Tdp I (Abbildung 1.6 A). Die Ausbildung einer kovalenten Bindung (Tdp I-DNA) als Reaktionsintermediat während des katalytischen Zyklus ist ein unter

Reparaturenzymen einzigartiger mechanistischer Zwischenschritt, der, wie später beschrieben wird, möglicherweise in der Chemotherapie gezielt ausgenutzt werden könnte. Das zweite katalytische His493 entfaltet seine Funktion durch seine Brönstedt-Säure/Base Funktion. Somit fungiert His493 in einem Folgeschritt als Brönstedt-Säure, was zu einer Protonierung des Phenoxy-Anions des Tyrosyl-Restes der Topo I führt. Dieser Schritt ist aufgrund der Herabsetzung der Nukleophilie der Topo I von entscheidender Bedeutung, da nur so ein erneuter Angriff von Topo I an die DNA und somit eine Umkehrung der Reaktion unterbunden werden kann (Abbildung 1.6 B). In einem letzten Schritt wird durch die Brönstedt-basischen Eigenschaften des His493, welche durch Deprotonierung initiiert wurden, ein Molekül Wasser aktiviert und greift in einer zweiten S_N2 Reaktion nukleophil am Phosphor an, um die Phosphoamid-Bindung zu hydrolysieren (Abbildung 1.6 C). Am Ende des katalytischen Zyklus der Tdp I bleibt ein DNA-Einzelstrangbruch zurück (Abbildung 1.6 D), dessen Enden nachfolgend durch das Enzym Polynukleotidkinase 3'-Phosphatase repariert werden. In einem finalen Schritt kann der Strang wieder zusammengeführt werden.^{25,27}

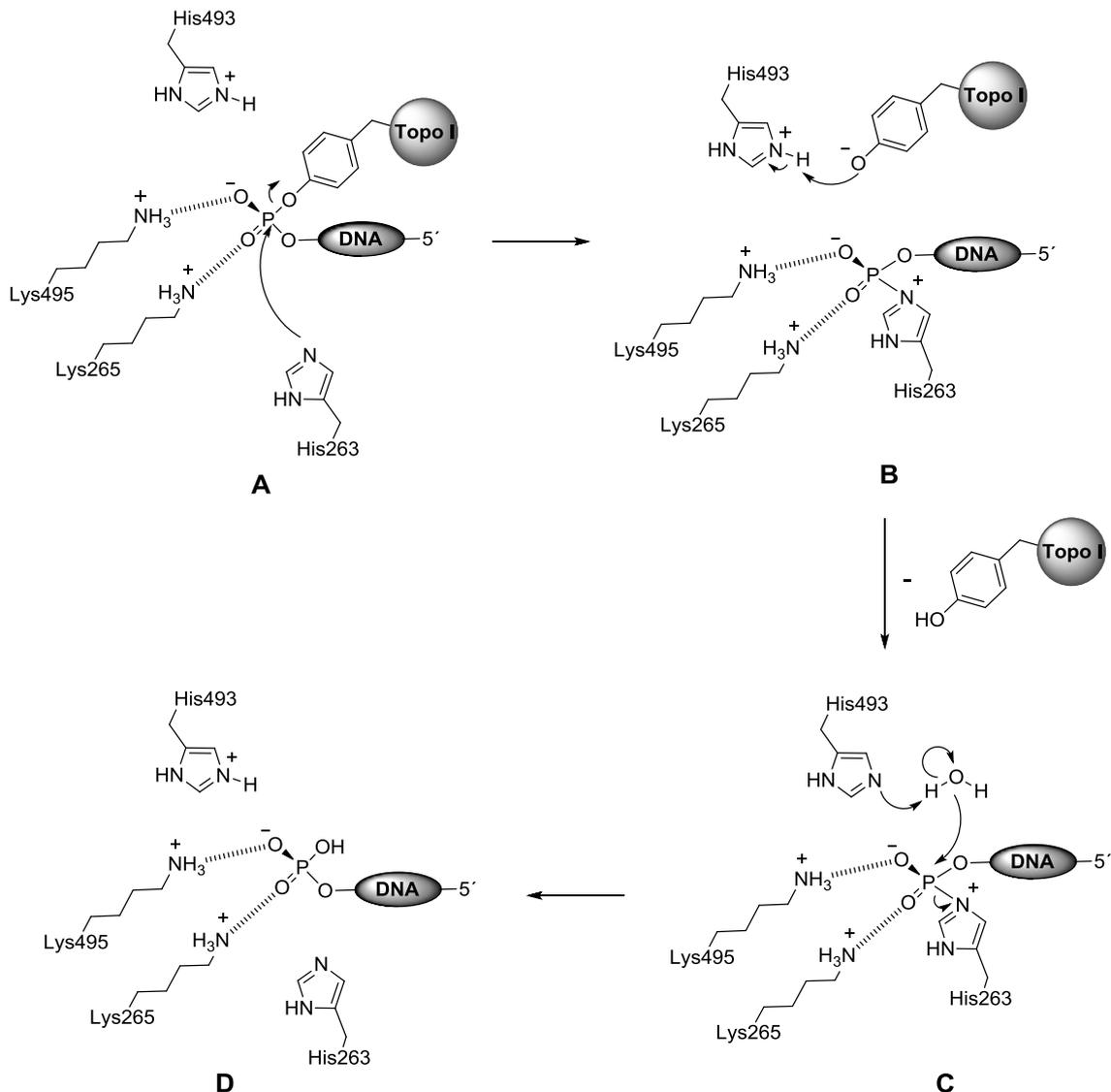


Abbildung 1.6: Mechanismus der Tdp I (modifiziert nach DEXHEIMER *et al.*²⁷).

Die Fähigkeit der Tdp I zur Spaltung von kovalenten DNA-Topo I-Bindungen durch Hydrolyse der 3'-Phosphotyrosyl-Bindung gehört zu den am besten untersuchten Funktionen dieses Enzyms. Wegen der eminenten Bedeutung der Topo I in der Änderung der Topologie der DNA und damit wichtigen Rolle in Prozessen wie DNA-Replikation und -Transkription stellt Topo I ein für die Chemotherapie wichtiges Target dar. Die Bedeutung von Topo I bei der Behandlung maligner Tumorerkrankungen wurde bereits unter Abschnitt 1.2.1 diskutiert. Dabei spielt vor allem die Stabilisierung des spaltbaren Komplexes, was letzten Endes zum Zelltod führt, eine entscheidende Rolle. Eine solche Stabilisierung kann beispielsweise durch Camptothecin und dessen Analoga erreicht werden. Da Tdp I in der Lage ist, die kovalente Phosphotyrosyl-Bindung zwischen Topo I und DNA wieder zu spalten, kann Tdp I als Gegenspieler von Topo I-Inhibitoren angesehen werden. Aufgrund dieser Tatsachen wird Tdp I eine entscheidende Rolle bei der Resistenzentwicklung gegen Topo I-Inhibitoren wie den Camptothecinen Topotecan **6** oder Irinotecan zugeschrieben.²⁵ Diese Annahme wird verstärkt durch die Tatsache, dass eine Überexpression von Tdp I in *Human Embryonic Kidney 293* (HEK293) Zellen zu einer erhöhten Resistenzentwicklung gegenüber Camptothecin führt.²⁸ Des Weiteren konnte anhand von Zellen des Kolorektalen-Karzinoms gezeigt werden, dass es durch eine Überexpression von Tdp I zu einer protektiven Wirkung gegenüber der durch Irinotecan (Topo I-Hemmstoff) induzierten Zytotoxizität kommt.²⁹ Eine verminderte Fähigkeit zur Reparatur des permanenten spaltbaren Topo I-DNA-Komplexes, der durch inkorrekte Funktion der Topo I, aber auch durch oxidativen Stress initiiert werden kann, konnte auch *in vivo* an Tdp I Knockout-Mäusen gezeigt werden. Außerdem führte bei diesen Knockout-Mäusen eine Behandlung mit Topotecan **6**, welches die Konzentration an permanentem spaltbaren DNA-Topo I-Komplex erhöht (Induktion permanenter DNA-Einzelstrangbrüche), zu einer Verminderung an Darmstammzellen und zu Defekten des blutbildenden Systems.³⁰ Zusätzlich konnten HIRANO *et al.* in *in vivo*-Studien an Tdp I Knockout-Mäusen eine Hypersensitivität gegenüber Camptothecin und Bleomycin feststellen.³¹ Diese Studien unterstreichen die Relevanz der Tdp I *in vivo* und stellen das hohe Potential von Tdp I als potentiell Target in der Chemotherapie heraus.

Neben dem stabilisierten DNA-Topo I-Komplex wurden in den letzten Jahren weitere Substrate der Tdp I, von denen viele durch Chemotherapien hervorgerufen werden können, gefunden. So werden neben kleinen DNA-Addukten wie 3'-Phosphoglykolaten und AP-Stellen (apurinic/apyrimidinic), welche durch Applikation von Chemotherapeutika wie Bleomycin, endogene reaktive Sauerstoffspezies oder Gammastrahlung induziert werden, auch alkylierte DNA-Basen, die unter anderem durch Alkylantien hervorgerufen werden können, beschrieben. Aufgrund dieser Befähigung zur Reparatur verschiedenster, auch durch Zytostatika hervorgerufener DNA-Addukte und der möglichen Beteiligung von Tdp I an der Resistenzentwicklung gegenüber Topo I-Inhibitoren wird der Tdp I als Target eine immer höhere Bedeutung zugesprochen.²⁵

Wie auch bei den Inhibitoren der Topoisomerasen kann die Inhibition der Tdp I auf zwei verschiedene Arten und Weisen erfolgen (Abbildung 1.7). Die erste Möglichkeit liegt in einer Unterbindung der katalytischen Aktivität der Tdp I im ersten Schritt des nukleophilen Angriffs und damit in der Inhibition der Bildung des kovalenten Tdp I-DNA-Intermediats

(Abbildung 1.7 A). Ein zweiter Ansatzpunkt ist die Stabilisierung des kovalenten Tdp I-DNA-Komplexes (Abbildung 1.7 B). Während die erste Strategie vor allem bei der Kombination von Zytostatika im Sinne einer Wirkungsverstärkung interessant zu sein scheint, könnte bei der zweiten Strategie die Zytotoxizität allein durch Inhibition der Tdp I erreicht werden. Dass eine Erhöhung der Konzentration des Tdp I-DNA-Adduktes zytotoxische Folgen hat, kann bei Patienten, bei denen Tdp I homozygot punktmutiert vorliegt, anhand der Entwicklung der neurodegenerativen Erkrankung Spinozerebelläre Ataxie mit Axonaler Neuropathie (SCAN1) beobachtet werden.²⁵

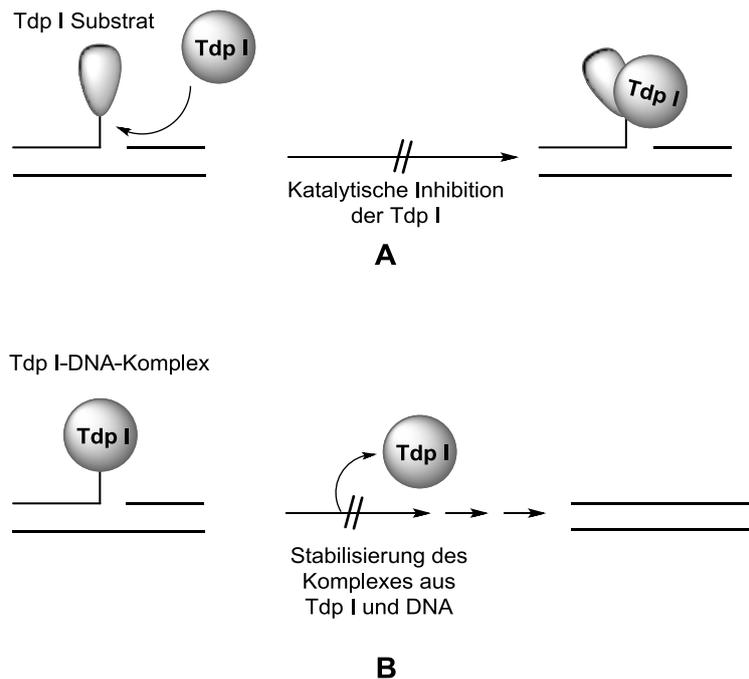


Abbildung 1.7: Die beiden therapeutisch nutzbaren Strategiemöglichkeiten bei der Verwendung von Tdp I als Target (modifiziert nach COMEAUX *et al.*²⁵).

Die Entdeckung der Tdp I und die Erkenntnis ihrer potentiellen Rolle in der Therapie maligner Tumorerkrankungen führte rasch zu großen Bemühungen, Inhibitoren für dieses Enzym zu finden. So konnten in *High-Throughput-Screenings*, von denen mehrere durch das *National Cancer Institute* (NCI) initiiert wurden, einige potente Inhibitoren identifiziert werden.²⁵ Hier seien neben Furamidin **15** auch Methyl-3,4-dephostatin **16** und das Steroid-Derivat NSC 88915 **17** als potente Inhibitoren der Tdp I exemplarisch genannt (Abbildung 1.8).^{32–34} Weiterhin konnten verschiedene potente Inhibitoren der Tdp I aus *Macropteranthes leichhardtii* isoliert werden.³⁵ Daneben wurden einige Arylidenthiothiazolidinone als hoch wirksame Inhibitoren der Tdp I im unteren mikromolaren Bereich beschrieben.³⁶

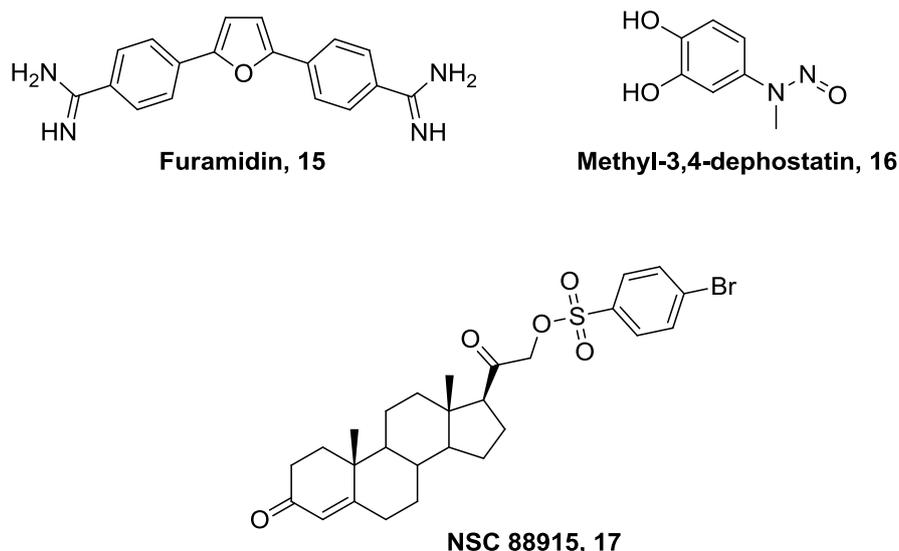


Abbildung 1.8: Als potente Inhibitoren der Tdp I gefundene Substanzen.^{32–34}

Einen sehr aktuellen Ansatz auf dem Gebiet der Tdp I-Inhibitoren stellen duale Topo I/Tdp I-Inhibitoren dar, von denen man sich wegen der gleichzeitigen Stabilisierung des spaltbaren Komplexes (Topo I-Inhibition) und der Inhibition dessen Reparatur (Hemmung der Tdp I), vielversprechende chemotherapeutische Möglichkeiten verspricht. Auf dem Gebiet der dualen Inhibitoren erwiesen sich bislang vor allem Indenoisochinolin-Strukturen wie **18** und **19** als besonders potente Verbindungen (Abbildung 1.9). Die Potenz der Stabilisierung des Topo I-DNA spaltbaren Komplexes lag bei diesen Verbindungen im unteren mikromolaren Bereich und damit vergleichbar zu Camptothecin bei zusätzlicher Inhibition der Tdp I im unteren mikromolaren Bereich.^{37,38}

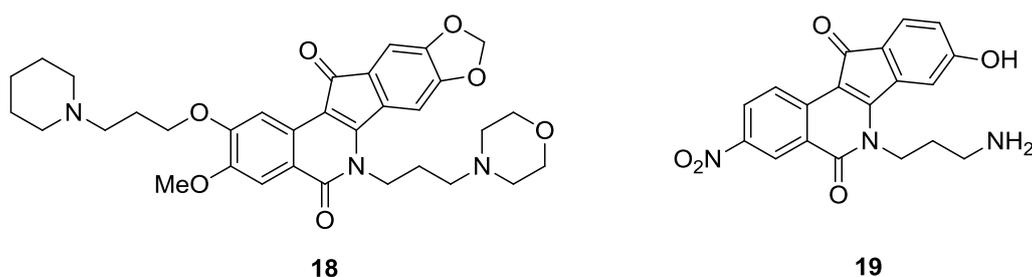


Abbildung 1.9: Die Indenoisochinoline **18** und **19** sind duale Topo I/Tdp I Inhibitoren.^{37,38}

Seit 2009 ist eine weitere humane Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase bekannt, Tdp II, die aufgrund ihrer Fähigkeit zur Spaltung der kovalenten Topo II-DNA-Phosphotyrosyl-Bindung des spaltbaren Komplexes als Gegenspieler von Topo II-Inhibitoren angesehen werden kann. Die Aktivität von Tdp II wird, ähnlich wie die Aktivität von Tdp I bei unterbrochener Funktion von Topo I, bei einer Beeinträchtigung der Topo II-Funktion (verminderte Religation von Topo II) für den Erhalt des Genoms benötigt. Auch hier konnte eine Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber Topo II induzierten DNA-Doppelstrangbrüchen bei geringerer zellulärer Tdp II-Konzentration gezeigt werden.^{39,40} Auch die Tdp II wird gerade im Hinblick auf Resistenzentwicklungen gegenüber Topo II-Inhibitoren als ein vielversprechendes Target in der Therapie

maligner Tumorerkrankungen diskutiert. Die Forschung an selektiven Tdp II-Inhibitoren befindet sich noch in einem anfänglichen Stadium und bietet noch viel Raum für Weiterentwicklungen. Die ersten von RAOOF *et al.* im Jahre 2013 beschriebenen selektiven Tdp II-Inhibitoren stellen verschieden substituierte Toxoflavine **20** und Deazaflavine **21** dar (Abbildung 1.10).⁴¹

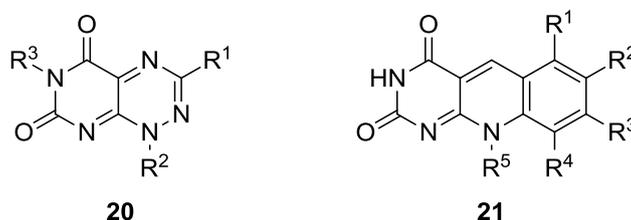


Abbildung 1.10: Toxoflavine **20** und Deazaflavine **21** sind die ersten bekannten selektiven und potenten Tdp II-Inhibitoren.

Die vergleichsweise neue Entdeckung und die bislang fehlende Kristallstruktur der humanen Tdp II verdeutlichen, dass es sich bei diesem Enzym um ein völlig neues, bislang kaum untersuchtes Target für die Therapie maligner Tumorerkrankungen handelt. Die für den Erhalt der Topologie der DNA entscheidende Funktion des Enzyms zur Reparatur des permanenten Topo II-DNA-Komplexes macht es als mögliches Target in der Chemotherapie im Hinblick auf Resistenzentwicklungen aber auch in Bezug auf eine Steigerung der Sensitivität von Tumorzellen gegenüber Topo II-Inhibitoren sehr interessant.⁴⁰

Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Tdp I-Inhibitoren hingegen befinden sich in einem weiter entwickelten Status. So konnten neben der Aufklärung der Kristallstruktur auch Entwicklungen von *High-Throughput*-Verfahren zur Identifikation neuer Tdp I-Inhibitoren den Grundstein für eine mögliche Anwendung von Tdp I als Target in der Chemotherapie legen.²⁷ Die eminente Bedeutung bei der Reparatur von durch Topo I-Inhibitoren initiierten DNA-Einzelstrangbrüchen konnte auch *in vivo* gezeigt werden und unterstreicht neben der erhöhten Aktivität von Tdp I in schnell proliferierenden Zellen und damit einer gewissen Tumorselektivität auch im Hinblick auf eine Polychemotherapie (Synergismus von Topo I- und Tdp I-Inhibitoren) die Relevanz von Tdp I als Target.^{26,30} Trotz allem sind bis zum heutigen Tage vergleichsweise wenige Substanzen als Tdp I-Inhibitoren in der Literatur beschrieben, weshalb ein gesteigertes Interesse an der Identifikation von Tdp I-Inhibitoren für eine potentielle therapeutische Anwendung besteht.

1.3 Benzo[c]phenanthridine

Die nunmehr fast 200-jährige Geschichte der Substanzklasse der Benzo[c]phenanthridine nahm 1839 ihren Ursprung, als PROBST sie erstmalig als Bestandteil von *Chelidonium majus* identifizierte.⁴² Vertreter der zu Chrysen **22** stickstoffisosteren Struktur des Benzo[c]phenanthridins (**23**) besitzen ein weitreichendes pharmakologisches Wirkungsspektrum, was diese Substanzklasse im Hinblick auf die Arzneistoffentwicklung hochinteressant macht (Abbildung 1.11). So wurden neben der antitumoralen Wirksamkeit auch antimykotische und antiinflammatorische Wirkungen neben einer Vielzahl weiterer biologischer Aktivitäten beschrieben.^{43,44}

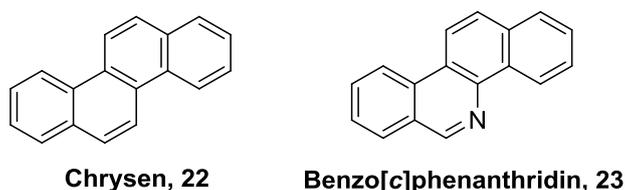


Abbildung 1.11: Chrysen **22** und eines seiner Stickstoffisostere: Benzo[c]phenanthridin (**23**).

Bis zum heutigen Tage stellt das Benzo[c]phenanthridin-Gerüst **23** eine wichtige Leitstruktur bei der Entwicklung von antitumoral wirksamen Substanzen dar, so wurden beispielsweise erst kürzlich vielversprechende Aktivitäten einiger Benzo[c]phenanthridin-Analoga in resistenten Tumorzelllinien beschrieben.⁴⁵

1.3.1 Natürlich vorkommende Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide

Seit ihrer Entdeckung wurden an die 100 verschiedene Derivate der Substanzklasse der Benzo[c]phenanthridine isoliert. Die häufigsten natürlichen Vertreter stellen Sanguinarin **24** und Chelerythrin **25** dar, für die zytotoxische Aktivitäten und die Induktion von Apoptose beschrieben sind. Ihre Isolierung gelang aus Mohngewächsen (*Papaveraceae*). Daneben stellen die aus Mohn- und Rautengewächsen (*Papaveraceae* und *Rutaceae*) isolierbaren Derivate Fagaronin **26**, welches antileukämische Aktivitäten aufweist, und das stark zytotoxische Derivat Nitidin **27** wichtige Leitstrukturen auf Benzo[c]phenanthridin-Basis dar (Abbildung 1.12).^{43,46,47} Als Wirkmechanismen der natürlich vorkommenden Benzo[c]phenanthridine werden vor allem die Inhibition von Topo I und II aber auch antimitotische Aktivitäten beschrieben. So konnte Fagaronin **26** als dualer Topo I/II-Inhibitor im mikromolaren Bereich charakterisiert werden. Ein ähnlicher Wirkmechanismus ist für Nitidin **27** bekannt, wobei hier eine deutliche Bevorzugung der Inhibition von Topo I beschrieben ist, während eine Hemmung der Topo II lediglich bei hohen Konzentrationen beobachtet werden konnte. Für Sanguinarin **24** wurde eine potente Inhibition der Depolymerisation der Mikrotubuli beschrieben, welche zu einer Hemmung der Zellproliferation und letztendlich zum Zelltod führt.^{48–50}

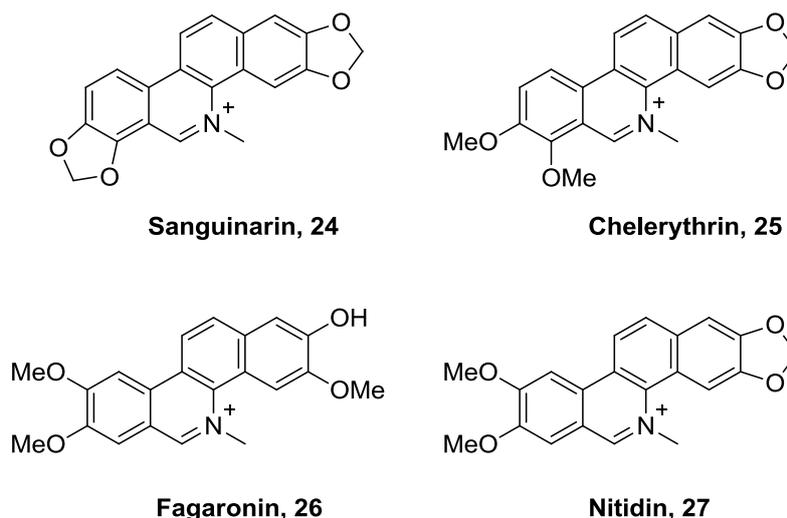


Abbildung 1.12: Einige natürlich vorkommende Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide, wie Sanguinarin **24**, Chelerythrin **25**, Fagaronin **26** und Nitidin **27** weisen potente antitumorale Wirksamkeiten auf.^{43,46,47}

Die Ausbeuten der pflanzlichen Extraktionen beliefen sich allerdings auf wenige Prozent (0.003-0.007% für Nitidin **27**, 1.99% und 3.43% für Sanguinarin **24** und Chelerythrin **25** jeweils aus *Papaveraceae*-Spezies). Diese Tatsache in Kombination mit einer für Nitidin **27** gefundenen akuten Toxizität neben Stabilitätsproblemen und einem lediglich begrenzten antitumoralen Wirkungsspektrum eröffnete die Forschung auf dem Gebiet der Synthese von Verbindungen mit Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst.^{43,51,52}

Seit nunmehr 120 Jahren, seitdem die erste Totalsynthese des Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüsts von GRAEBE beschrieben wurde, konnte eine Vielzahl unterschiedlich funktionalisierter Benzo[c]phenanthridin-Derivate synthetisiert werden.⁵³ Einige Substanzen mit Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst befinden sich momentan in klinischen Studien, was zum einen die Aktualität dieser Substanzklasse aber auch deren Potenz als potentielle Arzneistoffe bei der Behandlung maligner Tumorerkrankungen verdeutlicht. Auf einige dieser Derivate wird in folgendem Abschnitt 1.3.2 genauer eingegangen.

1.3.2 Gegenwärtige Forschung auf dem Gebiet der Benzo[c]phenanthridin-Klasse in der Tumorthherapie

Einige von der Substanzklasse der Benzo[c]phenanthridine abgeleitete heterozyklische Verbindungen befinden sich momentan als potentielle Arzneistoffe zur Behandlung maligner Tumorerkrankungen in klinischen Studien. Die momentan vielversprechendsten Derivate sind in Abbildung 1.13 dargestellt.⁶ Die beiden erstmalig 2007 beschriebenen Indenoisochinolone LMP400 (Indotecan) **28** und LMP776 (Indimitecan) **29** wurden als potente Topo I-Inhibitoren charakterisiert. Sie weisen gegenüber dem oft als Vergleichsstruktur bei der Entwicklung von Topo I-Inhibitoren verwendeten Camptothecin eine höhere Stabilität sowie eine gesteigerte Persistenz des stabilisierten spaltbaren DNA-Komplexes auf, was mit therapeutischen Vorteilen wie kürzeren Infusionszeiten in Verbindung gebracht wird. Weiter werden geringere Resistenzentwicklungen der Tumorzellen im Vergleich zu Camptothecin-

Derivaten beschrieben. Beide Indenoisochinoline **28** und **29** wurden vom NCI für die klinische Weiterentwicklung ausgewählt und befinden sich momentan in klinischen Studien der Phase I an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Lymphomen.^{54–56}

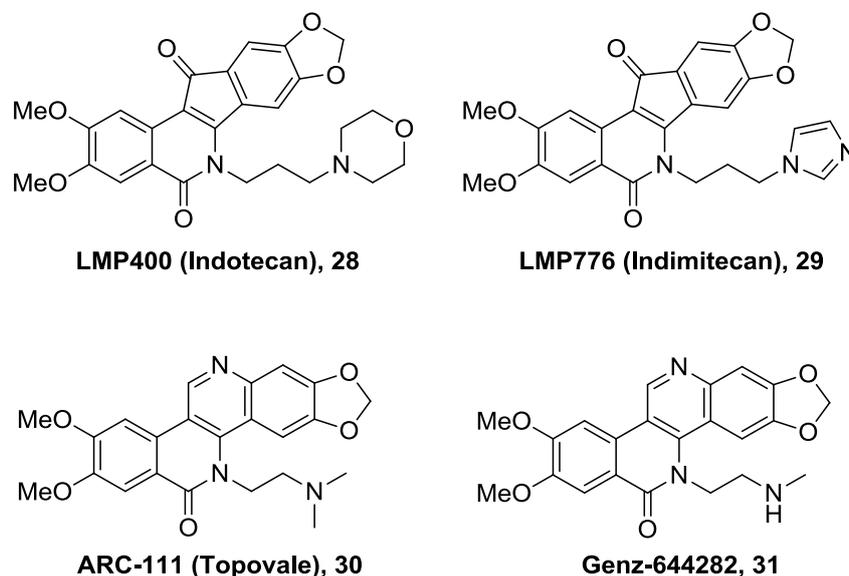


Abbildung 1.13: Auf Benzo[*c*]phenanthridin (**23**) basierende Strukturen, die sich momentan in klinischen Studien befinden.⁶

Auch das unter dem Namen Topovale bekannte ARC-111 **30**, dessen Target Topo I ist, ist ein vielversprechender neuer potentieller Arzneistoff in der Krebstherapie. Es konnte bereits in Xenograft-Studien gezeigt werden, dass ARC-111 **30** eine höhere Potenz als das Camptothecin-Derivat Irinotecan aufweist. Aufgrund dieser Eigenschaften befindet sich **30** momentan in klinischen Studien.^{6,57}

Auch das Dibenzonaphthyridon Genz-644282 **31**, welches sich von ARC-111 **30** durch seine *N*-Monomethyl-Seitenkette unterscheidet, wurde als potenter Topo I-Inhibitor charakterisiert. Eine Verbesserung des therapeutischen Index wird gerade im Hinblick auf den Vergleich der Toxizität auf humane und murine Knochenmarkszellen beschrieben, bei denen sich Genz-644282 **31** im Vergleich zu den Camptothecin-Derivaten Topotecan **6** und Irinotecan als überlegen herausstellte. Des Weiteren konnte in verschiedenen Xenograft-Studien eine höhere oder vergleichbare Wirksamkeit von Genz-644282 **31** gegenüber den jeweiligen Standardtherapeutika gezeigt werden. Auf der Basis dieser Eigenschaften befindet sich **31** momentan in vom NCI geförderten klinischen Studien für maligne solide Tumore.^{6,58,59}

1.3.3 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine

Eine effiziente einstufige Syntheseroute zu den tetrazyklischen 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen **37** wurde 1995 zufällig von CLEMENT und WEIDE während der Synthese substituierter Stilbenderivate als Hemmstoffe der Flavinhaltigen Monooxygenase entdeckt.⁶⁰ Der literaturbekannte Zugang zu diesen Stilbenderivaten nach TAKAHASHI *et al.* beinhaltet eine Umsetzung von *o*-Tolunitril **32** mit einer Aldehydkomponente

36, wodurch verschiedene Substitutionsmuster in das resultierende Stilben eingebracht werden können.⁶¹ Zur Erhöhung der Ausbeute wurde beim Einsatz von 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzaldehyd (**33**) die Temperatur während der Synthese auf 35 °C erhöht. Dabei konnte neben der erwarteten Synthese des funktionalisierten Stilbens **34** überraschenderweise die Bildung eines 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridins **35** als Hauptprodukt beobachtet werden (Abbildung 1.14).⁶⁰

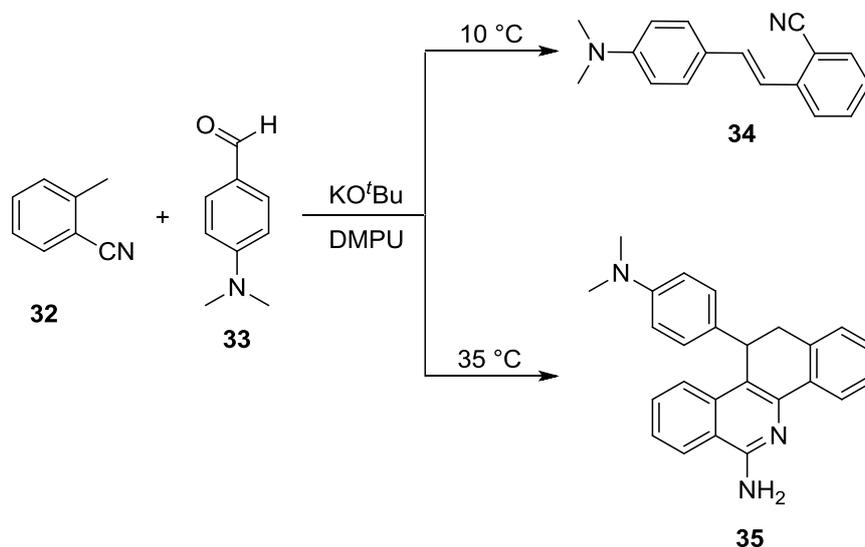


Abbildung 1.14: Entdeckung einer einfachen Route zur Darstellung von 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen,⁶⁰ KO^tBu = Kalium-*tert.*-butanolat, DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-(1*H*)-on.

Eine Steigerung der Ausbeute des substituierten 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridins **35** war durch eine Verdopplung der Äquivalente an *o*-Tolunitril **32** möglich.⁶⁰ Die auf diesem Wege entwickelte Eintopf-Zwei-Komponentenreaktion besitzt neben ihrer hohen Effizienz den großen Vorteil der breiten strukturellen Variabilität des Substituenten in Position 11, der durch diverse Aldehydkomponenten **36** eingeführt werden kann. Seit der Entdeckung dieser vielseitigen Syntheseroute wurde eine Vielzahl unterschiedlich substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin-Derivate **37** dargestellt. Eine Überführung in die vollständig konjugierten Strukturen **38** konnte durch Dehydrierung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ) erzielt werden (Abbildung 1.15).^{60,62–66}

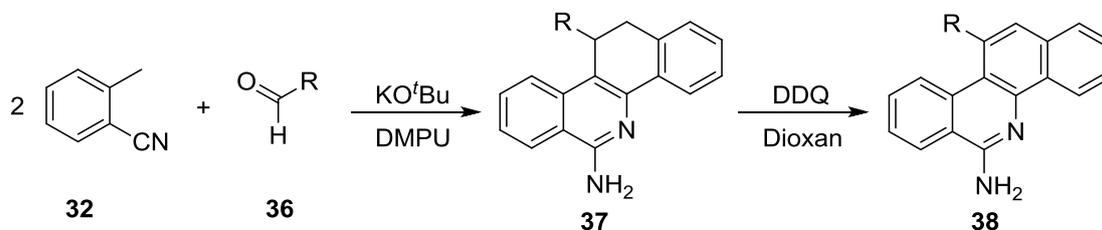


Abbildung 1.15: Durch den Einsatz verschiedener Aldehydkomponenten **36** kann eine Vielzahl unterschiedlich substituierter 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin-Derivate **37** erhalten werden. Nachfolgende Dehydrierung liefert die vollständig konjugierten heterozyklischen Systeme **38**.^{60,62–66}

Wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den natürlich vorkommenden Benzo[*c*]phenanthridin-Derivaten **24**, **25**, **26**, **27**, deren vielversprechendes antitumorales Potential bereits in Abschnitt 1.3.1 diskutiert wurde, erfolgten Testungen bezüglich des zytotoxischen Potentials der neu synthetisierten Derivate **37** und **38** am NCI. Einige Verbindungen wiesen potente antitumorale Eigenschaften mit *mean graph midpoint* (MGM) GI_{50} -Werten kleiner als $1 \mu\text{M}$ und damit stärkere antiproliferative Aktivitäten als die beiden natürlichen Vertreter Fagaronin **26** und Nitidin **27** auf. Eine starke Abhängigkeit der zytotoxischen Aktivität von der Substitution in Position 11 konnte ebenfalls beobachtet werden. So erwiesen sich Di- oder Trimethoxyphenyl-substituierte Verbindungen im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* als besonders potent.^{65,66} Für einige Derivate der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridin-Klasse konnten im *NCI hollow fiber assay* potente zytostatische Aktivitäten *in vivo* gezeigt werden, auch hier erwiesen sich Methoxyphenyl-Substitutionsmuster als aktivitätspotenzierend. Die höchste Aktivität konnte dabei für ein in 11,12-dehydriertes und 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituiertes Derivat gefunden werden.⁶⁵ Als mögliche Wirkmechanismen wurden für einige dieser Derivate neben antimitotischen Eigenschaften auch die Hemmung der Topo I und II gefunden.⁶⁷ Trotz der vielversprechenden antitumoralen Aktivitäten dieser Substanzklasse sowohl *in vivo* als auch *in vitro* war ein möglicher späterer Einsatz als Arzneistoff aufgrund von ungünstigen physikochemischen Eigenschaften wie einer hohen Lipophilie ($\log D_{7,4} > 5$) und einer geringen Löslichkeit in wässrigen Medien im nano- bis unteren mikromolaren Bereich und der damit verbundenen niedrigen Bioverfügbarkeit sehr unwahrscheinlich.^{68,69} Ein Ansatz, diese ungünstigen physikochemischen Parameter zu umgehen, bestand in einer isosteren Abänderung des Grundgerüsts, welches durch die Einführung von zusätzlichen Stickstoffatomen in den Grundkörper erreicht wurde. Die daraus resultierenden azaanalogen Strukturen sind in nachfolgendem Abschnitt 1.4 genauer erläutert.

1.4 Stickstoffisostere Verbindungen mit Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst

Ein entscheidender Nachteil der Substanzklasse der Benzo[c]phenanthridine lag in der äußerst geringen Wasserlöslichkeit bei physiologischem pH-Wert und einer hohen Lipophilie.^{69,70} Ein pharmazeutisch gängiger Weg zur Verbesserung von Absorptions-, Verteilungs-, Metabolismus-, Ausscheidungs-, Löslichkeits- und Toxizitätsprofilen potentieller Arzneistoffe ist das sogenannte „*scaffold hopping*“, welches oft durch isosteren Austausch verschiedener funktioneller Gruppen oder Atome erzielt wird.⁷¹

Ein Ansatz, die ungünstigen physikochemischen Eigenschaften der Benzo[c]phenanthridin-Klasse zu verbessern, bestand in einer isosteren Modifikation des Grundgerüsts, welche durch die Einführung zusätzlicher Stickstoffatome in das Ringgerüst erfolgte.^{68,72} Die resultierende Steigerung der Polarität des Grundgerüsts und die Einführung zusätzlicher Wasserstoffbrückenakzeptoren sollten zu einer Verbesserung der Wasserlöslichkeit der Verbindungen führen. Eine erhöhte antitumorale Wirksamkeit für *N*-Isostere gegenüber den CH-Analogstrukturen konnte außerdem für einige Azaindenoisoquinolin-Derivate, deren Wirkmechanismus in der Stabilisierung des kovalenten Komplexes aus Topo I und DNA besteht, gezeigt werden. Als Ursache für die verbesserte Wirksamkeit wird eine erhöhte Komplexstabilität für die *N*-isosteren heterozyklischen Systeme beschrieben. Es wurde dabei gezeigt, dass die interkalatorischen Eigenschaften dieser Substanzklasse durch den π -elektronenärmeren Heteroaromaten Pyridin stark verbessert werden konnten. Die Erklärung für diesen Sachverhalt liegt in einer Begünstigung der Bildung des Charge-Transfer-Komplexes zwischen Azaindenoisoquinolin und den elektronenspendenden DNA-Basenpaaren, was in einer Erhöhung der π - π -Stapelwechselwirkungen resultiert.^{73,74}

Die bisherigen Entwicklungen auf dem Gebiet der aza-analogen Benzo[c]phenanthridine sind in den nachfolgenden Abschnitten 1.4.1 und 1.4.2 beschrieben.

1.4.1 Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline

Die Einführung von zwei zusätzlichen Stickstoffatomen in das Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst ließ sich aufgrund der hohen Variabilität der 1995 von CLEMENT und WEIDE beschriebenen Synthesemethode durch einen einfachen Austausch des *o*-Tolunitrils **32** gegen ein entsprechendes *o*-Methylhetarencarbonitril realisieren.^{60,72} So gelang STENZEL erstmalig die Synthese der bis dato nicht literaturbekannten stickstoffisosteren Substanzklasse der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **40**, welche durch den Einsatz von 4-Methylpyridin-3-carbonitril (**39**) erhalten werden konnte (Abbildung 1.16).

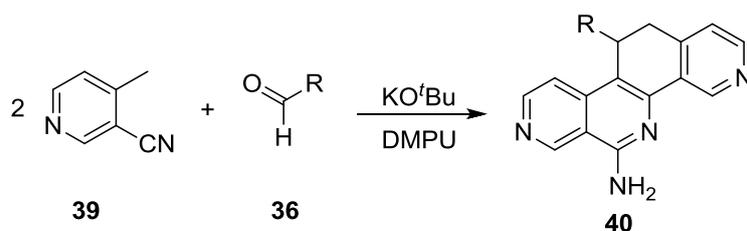


Abbildung 1.16: Durch den Einsatz von 4-Methylpyridin-3-carbonitril (39) in einer Eintopfreaktion konnte die Substanzklasse der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline 40 erstmalig dargestellt werden.⁷²

Die Darstellung einer großen Substanzbibliothek unterschiedlich substituierter Derivate dieser Heterozyklenklasse wurde von MEIER beschrieben. Es konnte dadurch gezeigt werden, dass die hohe Variabilität der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Synthesemethode auch auf eine erste stickstoffisostere Verbindung übertragen werden konnte. Ferner wurden zwei Dehydrierungsmethoden entwickelt, durch welche der Zugang zu den vollständig konjugierten Systemen 41 möglich wurde. Die Wahl der Dehydrierungsmethode war dabei abhängig vom Substitutionsmuster des 11-Restes. Für Derivate, welche in 11-Position einen Substituenten ohne Halogenatom tragen, erfolgte die Dehydrierung mittels Palladium auf Aktivkohle, während 11,12-Dehydro-11-halogenphenyl-substituierte Derivate durch den Einsatz von Natriumhydrid (NaH) zugänglich waren (Abbildung 1.17).^{68,70}

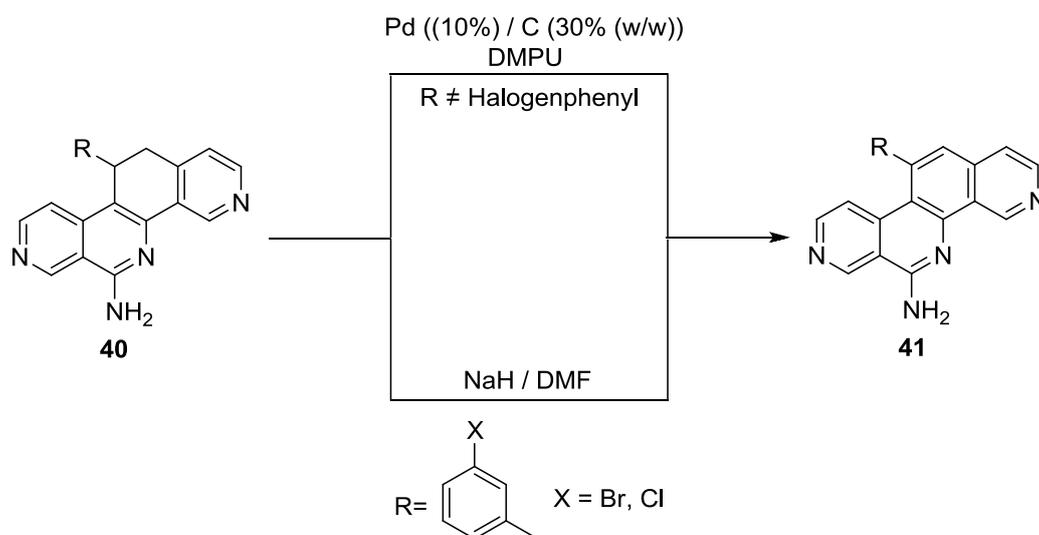


Abbildung 1.17: Die 11,12-dehydrierten Derivate 41 waren durch zwei verschiedene Methoden zugänglich,^{68,70} DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

Untersuchungen der physikochemischen Eigenschaften der neuen Substanzklasse der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline 40 und 41 ergaben eine deutliche Erniedrigung der Lipophilie. Im Mittel konnte ein um den Faktor 1.71 erniedrigter $\log D_{7,4}$ -Wert durch die Einführung von zwei zusätzlichen endozyklischen Stickstoffatomen beobachtet werden. Vergleicht man die Wasserlöslichkeit bei physiologischem pH-Wert der 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridin-Klasse 37 mit den stickstoffisosteren Derivaten der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline 40, so konnte lediglich eine marginale Verbesserung durch die Einführung zusätzlicher Stickstoffatome in den Grundkörper realisiert werden.^{68,70}

Neben der hohen Variabilität des Substituenten in Position 11, der durch die Aldehydkomponente **36** eingeführt wird, konnte MEIER ein hohes Potential der Funktionalisierung der Position 6 der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline **40** und **41** aufzeigen. So war neben einer durch eine Diazotierung und anschließender Hydrolyse realisierten 6-Oxo-Funktionalisierung, welche in einer Lactam-Struktur resultierte (Verbindungen **42** und **43**), eine weitere Überführung in die entsprechenden 6-Chlor-Derivate (Strukturen **44** und **45**) möglich.^{68,70,75}

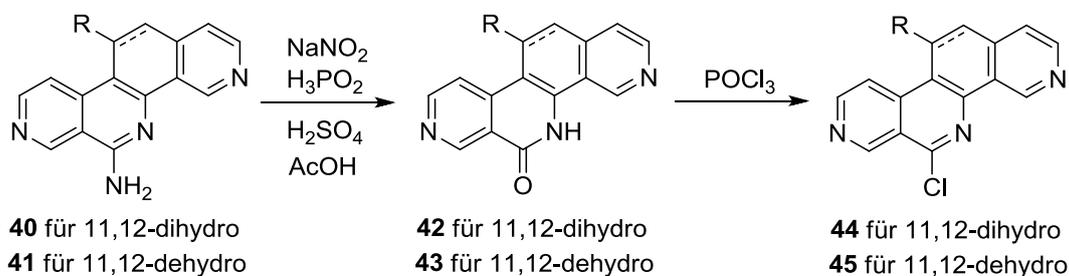


Abbildung 1.18: Eine Funktionalisierung der 6-Position der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline **40** und **41** konnte in einem beziehungsweise zwei Schritten erzielt werden.^{68,70,75}

Anhand der auf diesen Wegen dargestellten, weiter funktionalisierten und im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* getesteten Derivate konnten ausführliche Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufgestellt werden. Für die in 11-Position funktionalisierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline **40** waren nur für wenige Derivate vielversprechende antitumorale Aktivitäten zu beobachten. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine 11-Funktionalisierung im Sinne eines Halogenphenyl-Substituenten zu einer gesteigerten antiproliferativen Aktivität führte. So waren die potentesten 11,12-Dihydro-Derivate **40d** mit einem 11-(3-Chlorphenyl)-Substituenten (MGM GI_{50} 3.80 μM) und **40b** (11-(3-Bromphenyl-Substituent)), welches einen MGM GI_{50} -Wert von 2.69 μM aufwies.⁷⁰

Für die vollständig konjugierten tetrazyklischen Ringsysteme **41** konnte für die meisten Derivate eine verbesserte antitumorale Aktivität im Vergleich zu den Dihydro-Analoga **40** und eine Bevorzugung anderer 11-Substituenten für eine Erhöhung dieser Aktivität beobachtet werden. Während für 11-Halogenphenyl-substituierte Derivate eine Dehydrierung in 11,12-Position eher zu einem Wirkverlust führte, wurde eine Verbesserung der antiproliferativen Aktivität vor allem für Phenyl- oder Methoxyphenyl-substituierte Derivate beschrieben. Mit einem MGM GI_{50} -Wert von 0.76 μM zeigte Derivat **41c** (11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Substituent) die vielversprechendsten wachstumshemmenden Eigenschaften der 11,12-dehydrierten Verbindungen **41**.⁷⁰

In Bezug auf die Funktionalität der 6-Position wurde die semizyklische Amidin-Struktur der Derivate **40** und **41** als leicht vorteilhaft gegenüber der Lactam-Funktionalität der Derivate **42** und **43**, in Bezug auf die zytotoxischen Eigenschaften, beschrieben. Eine Aussage über die Auswirkung einer 6-Chlor-Funktionalisierung (Derivate **44** und **45**) auf die antiproliferative Aktivität war hinsichtlich der begrenzten Anzahl getesteter Derivate nur schwer möglich.⁷⁰

Weiter konnte durch den Vergleich der MGM GI_{50} -Werte der Benzo[*c*]phenanthridin-Klasse **37** und **38** mit denen der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline **40** und **41** gezeigt werden, dass durch die Einführung zweier zusätzlicher Stickstoffatome die antitumorale Aktivität erhalten

blieb, da die MGM GI₅₀-Werte der vielversprechenden Derivate beider Substanzklassen im unteren mikromolaren Bereich lagen.^{62,63,66,70}

Eine drastische Verbesserung der zytotoxischen Eigenschaften auf dem Gebiet der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline beschrieb MEIER durch Anknüpfung einer basischen Seitenkette an die Strukturen **42**, **43**, **44** und **45**. Als Ausgangsverbindung für die Strukturoptimierung mittels Seitenketten wurden hierfür die besonders zytotoxischen und damit vielversprechenden Verbindungen mit einem 11-Chlorphenyl- (für die 11,12-Dihydro-Derivate) beziehungsweise einem 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Substituenten (für die 11,12-dehydrierten Derivate) herangezogen.⁷⁰

Eine Verknüpfung über Sauerstoff konnte dabei durch eine Mitsunobu-Reaktion der entsprechenden Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin-6-one **42** und **43** mit einem ω-Dimethylaminoalkylalkohol nach einer Vorschrift von KISELEV *et al.* erfolgen.^{70,73} Auch eine Verknüpfung über Stickstoff ließ sich durch eine einfache nukleophile Substitutionsreaktion an die entsprechenden 6-Chlorpyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline **44** und **45** durch Umsetzung mit einem ω-Dimethylaminoalkylamin in Anlehnung an eine Vorschrift von ZUR NIEDEN realisieren.^{66,70} Die Reaktionssequenzen zur Anknüpfung basischer Seitenketten sind in Abbildung 1.19 dargestellt.

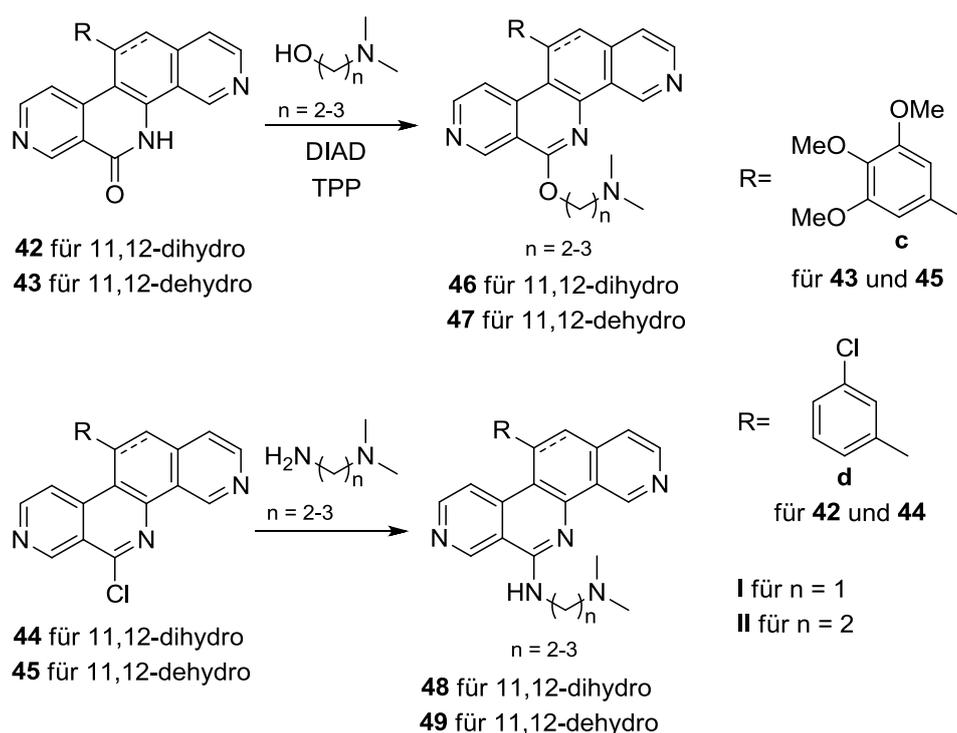
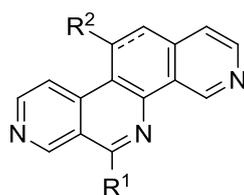


Abbildung 1.19: Die Funktionalisierung durch basische Seitenketten an die Struktur der Pyrido[3,4-c][1,9]-phenanthroline kann entweder Sauerstoff- oder Stickstoff-verknüpft erfolgen.^{66,70,73}

Untersuchungen der antiproliferativen Aktivität der Seitenketten-substituierten Verbindungen **46**, **47** und **48** ergaben äußerst vielversprechende Resultate. Die vom NCI getesteten *O*- beziehungsweise *N*-alkylierten Verbindungen aus der Substanzklasse der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline und die dazugehörigen MGM GI₅₀-Werte sind in Tabelle 1.1 zusammengestellt. Die Anknüpfung einer hydrophilen Seitenkette führte in allen Fällen zu einer Ver-

besserung der antitumoralen Wirksamkeit. Anhand der beiden 11-Chlorphenyl-funktionalisierten Derivate **48dl** und **46dl** konnte gezeigt werden, dass eine *O*-Verknüpfung zu einem stärker wirksamen Seitenketten-Derivat (MGM GI₅₀ 0.45 µM, **46dl**) führt, als die vergleichbare über *N*-funktionalisierte Verbindung (MGM GI₅₀ 2.45 µM, **48dl**). Eine enorme Steigerung der zytotoxischen Aktivität durch die Anknüpfung einer hydrophilen Seitenkette konnte für die 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-funktionalisierten und in 11,12-Position dehydrierten Derivate **47cl** (MGM GI₅₀ 0.049 µM) und **47cII** (MGM GI₅₀ 0.060 µM) gefunden werden.^{70,76}

Tabelle 1.1: Im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* getestete Seitenketten-Derivate der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthrolin-Klasse.^{70,76}



46, 47 und 48

Ziffer	R ¹	R ²	11,12-	MGM GI ₅₀ /µM
48dl			dihydro	2.45
46dl			dihydro	0.45
47cl			dehydro	0.049
47cII			dehydro	0.060

Aufgrund der beobachteten Instabilität des mit einer *N,N*-Dimethylaminopropoxy-Seitenkette funktionalisierten Derivats **47cII** wurde **47cl** als hoch wirksame Verbindung weiteren Untersuchungen hinsichtlich physikochemischer Eigenschaften und möglicher Wirkmechanismen untersucht.^{70,77}

MEIER konnte durch Untersuchungen des Hydrochlorid-Salzes von **47cl** eine signifikante Verbesserung der Löslichkeit, welche bei physiologischem pH-Wert als 1 mM ermittelt wurde, durch Anknüpfung der basischen Seitenkette zeigen. Auch der logD_{7,4}-Wert fiel mit 3.70 in den von LIPINSKI *et al.* als günstig für eine orale Applikationsart beschriebenen Bereich von clogP ≤ 5.^{70,78}

Anhand erster durch NCI-COMPARE-Studien erhaltener Hinweise und anschließenden Untersuchungen bezüglich der Hemmung humaner Topoisomerasen gelang die Identifikation von **47cl** als potenter dualer Topo I/II-Inhibitor mit IC_{50} -Werten unterhalb von $10 \mu\text{M}$. Damit besitzt die von MEIER entwickelte Struktur **47cl** stärkere inhibitorische Effekte gegenüber Topo I und II als die zugelassenen Topo-Inhibitoren Etoposid und Derivate des Camptothecins. Die in der Struktur von **47cl** vereinten Vorteile der günstigen physikochemischen Eigenschaften zusammen mit der hoch potenten Wirksamkeit als dualer Topo I/II-Inhibitor machen diese Substanz zu einem vielversprechenden Kandidaten für die Weiterentwicklung als potentiellen Arzneistoff.⁷⁰ Auch die Wahl dieses Derivates als neue Leitstruktur und damit die Übertragung der für die Antitumoraktivität relevanten Strukturmerkmale aus 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Substituenten und *N,N*-Dimethylaminoethoxy-Seitenkette scheint für die Entwicklung weiterer hoch potenter Strukturen ein erfolgversprechender Ansatz zu sein.

1.4.2 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole

Bei der Untersuchung der Anwendbarkeit der von CLEMENT und WEIDE entwickelten einstufigen Zwei-Komponentenreaktion auf weitere *o*-Methylhetarencarbonitrile konnte STENZEL 2009 bei der Verwendung von 3-Methylpyridin-2-carbonitril (**50**) unerwartet eine bis zu diesem Zeitpunkt nicht literaturbekannte Substanzklasse, die 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51**, erhalten. Die eigentlich erwarteten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[2,3-*c*]-[1,10]phenanthroline **52** traten lediglich als Nebenprodukt auf (Abbildung 1.20).^{60,72}

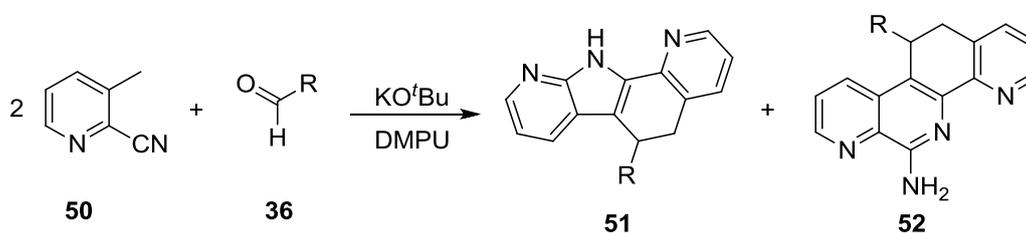


Abbildung 1.20: Der Einsatz von 3-Methylpyridin-2-carbonitril (**50**) führte zu den beiden Substanzklassen **51** und **52**.⁷²

Eine mechanistische, auf elektronischen Polarisierungen beruhende Erklärung für diesen Sachverhalt konnte 2015 gegeben werden. Der postulierte Reaktionsmechanismus zur Bildung der Azacarbazol-Klasse **51** ist in Abbildung 1.21 wiedergegeben. Die Reaktionssequenz wird durch den nukleophilen Angriff des durch die starke Base KO^tBu deprotonierten Methylpyridincarbonitrils **50a** an den Carbonyl-Kohlenstoff der Aldehydkomponente **36** initiiert, wodurch Alkoholat **53** gebildet wird. Nach anschließender Eliminierung von Wasser entsteht das aza-analoge Stilben **54**, dessen exozyklische Doppelbindung im Sinne einer vinylogenen Michael-Addition mit einem zweiten Äquivalent deprotoniertem Methylpyridincarbonitril **50a** zu Intermediat **55a** und der dazu mesomeren Grenzstruktur des Carbanions **55b** reagiert. Eine nachfolgende intramolekulare 6-*exo-dig*-Zyklisierung liefert Iminonitril **56a**. Durch Tautomerie entsteht Enaminonitril **56b**, welches in dieser Reaktionssequenz als Schlüsselstruktur für die Erklärung der Bildung der Pyridoazacarbazol-Klasse **51** als Hauptprodukt

dient. Ausgehend von Enaminonitril **50b** sind zwei unterschiedliche intramolekulare Ringschlussreaktionen denkbar, wobei eine 5-*exo-trig*-Zyklisierung unter Abspaltung von Kaliumcyanid zu den entsprechenden Pyridoacarbazolen **51** führt, während durch den konkurrierenden intramolekularen Ringschluss im Sinne einer 6-*exo-dig*-Zyklisierung die Pyridophenanthroline **52** erhalten werden können. Beide Zyklisierungsreaktionen sind nach den Baldwin-Regeln kinetisch favorisiert.⁷⁹ Durch die *ortho*-Stellung des endozyklischen Stickstoffatoms zur Nitril-Funktionalität in Struktur **50b** kommt es allerdings zu einer starken, durch Erhöhung der Elektrophilie erklärbaren, elektronischen Favorisierung der 5-*exo-trig*-Zyklisierung. Deshalb konnte die Bildung der Pyridophenanthroline **52** in LC-MS-Untersuchungen lediglich in geringen Mengen als Nebenprodukte beobachtet werden.⁸⁰

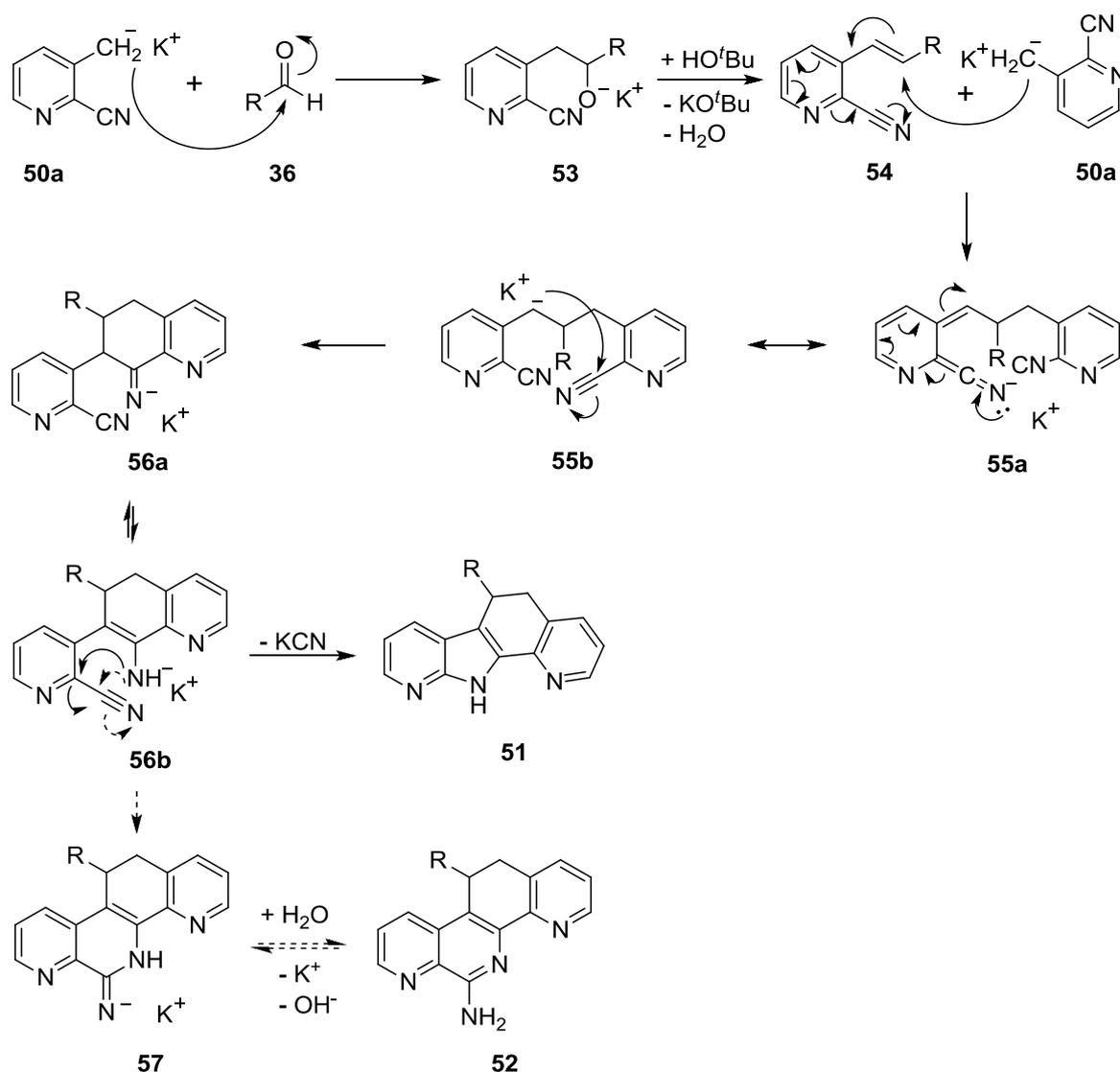


Abbildung 1.21: Postulierter Mechanismus für die Bildung von **51**.⁸⁰

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten auch für die Substanzklasse der 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** einige in 6-substituierte Derivate mit zum Teil potenten antitumoralen Eigenschaften dargestellt werden. Das wirksamste Derivat aus dieser Serie war eine 6-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-substituierte Verbindung, welche mit einem

MGM GI₅₀-Wert von 0.32 µM vielversprechende antitumorale Eigenschaften aufwies. NCI-COMPARE-Studien bezüglich eines möglichen Wirkmechanismus dieses Derivates ergaben hohe Korrelationen mit antimitotisch wirksamen Verbindungen, weshalb eine Hemmung der Tubulinpolymerisation als mögliche Ursache für die zellwachstumshemmende Aktivität angesehen werden kann.^{70,80-82}

Trotz dieser vielversprechenden *in vitro*-Aktivitäten im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* wurden für Derivate der Klasse **51** eine äußerst geringe Wasserlöslichkeit bei physiologischem pH-Wert neben hohen Lipophilien mit logD_{7,4}-Werten > 5 gefunden. Aufgrund dieser ungünstigen physikochemischen Eigenschaften wurde von einer Weiterentwicklung dieser Substanzklasse abgesehen.⁷⁰

1.5 Zielsetzung

Mit der Entwicklung eines synthetisch einfachen und effizienten Zugangs zu 11-substituierten 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridinen **37** und **38** wurde 1995 von CLEMENT und WEIDE der Grundstein für die Synthese einer Vielzahl unterschiedlich substituierter und zum Teil hoch wirksamer Derivate dieser Substanzklasse gelegt.^{60,62–66} Die auf diesem Wege dargestellten Tetrazyklen erwiesen sich allerdings im Hinblick auf ihre physikochemischen Eigenschaften als problematisch für die Weiterentwicklung als potentielle Arzneistoffe. So wurde eine hohe Lipophilie ($\log D_{7.4} > 5$) und geringe Wasserlöslichkeit bei physiologischem pH-Wert (nano- bis unterer mikromolarer Bereich) beschrieben.^{69,70}

Ein weitverbreiteter Ansatz zur Verbesserung der molekularen Eigenschaften hinsichtlich der Optimierung von physikochemischen, aber auch pharmakokinetischen Eigenschaften wie Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung und auch der Toxizität stellt das sogenannte „*scaffold hopping*“ dar.⁷¹ Vor allem der isostere Ersatz von endozyklischen CH-Einheiten durch *N*-Atome hat sich aufgrund der Erhöhung der Polarität des Grundgerüsts zur Verbesserung physikochemischer Eigenschaften bewährt. So wird für aromatische, zyklische Systeme neben einer Reduktion der Lipophilie auch eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit durch die Einführung zusätzlicher Wasserstoffbrückenakzeptoren beschrieben.^{74,83} Des Weiteren konnte für einige Azaindenoisochinolin-Derivate, deren Wirkmechanismus in der Stabilisierung des kovalenten Komplexes aus Topo I und DNA besteht, eine erhöhte Komplexstabilität und damit eine erhöhte Wirksamkeit für stickstoffisostere heterozyklische Systeme im Vergleich zu ihren CH-Analoga beobachtet werden.^{73,74}

Im Hinblick auf die Substanzklasse der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine **37** und **38** konnten erste erfolgversprechende Resultate bei der Optimierung der Lipophilie bereits durch die Synthese der isosteren Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **40** und **41** erzielt werden. Einige dieser neuen aza-analogen Strukturen zeigten hohe antiproliferative Aktivitäten. Somit war der Erhalt der antitumoralen Eigenschaften durch die Einführung zweier zusätzlicher endozyklischer Stickstoffatome gegeben.^{68,70}

Das vorrangige Ziel der vorliegenden Arbeit bestand daher zunächst in der Untersuchung des synthetischen Potentials der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Synthesemethode hinsichtlich des Aufbaus neuartiger tetrazyklischer Ringsysteme. So waren weitere Modifikationen in Bezug auf Anzahl und Position der endozyklischen Stickstoffatome durch eine Substitution der *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente und anschließender Zyklisierung in der Eintopf-Zwei-Komponentenreaktion von großem Interesse (Abbildung 1.22).

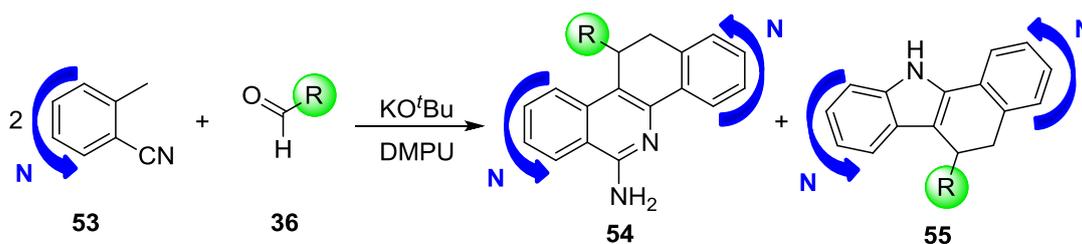


Abbildung 1.22: Übersicht über die im Rahmen dieser Arbeit geplanten synthetischen Variationen der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Synthesemethode.

Neben der Synthese unterschiedlich substituierter Derivate waren auch theoretische, mechanistische Überlegungen bezüglich der elektronisch bevorzugten Bildung von Pyrido- und Pyrimidophenanthroline-Strukturen **54** oder deren Konkurrenzprodukten, den entsprechenden Pyridoazacarbazolen **55**, ein Bestreben dieser Arbeit.

Für die Substanzklasse der 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** konnte, wie bereits in Abschnitt 1.4.2 erläutert, ein elektronisch favorisierter 5-*exo-trig*-Ringschluss als Ursache für das Auftreten dieser Substanzklasse als Hauptprodukt identifiziert werden. Die konkurrierende 6-*exo-dig*-Zyklisierung zu den 6-Amino-11,12-dihydropyrido[2,3-*c*][1,10]-phenanthrolinen **52** war hier nur in geringem Ausmaß zu beobachten.⁸⁰ Es wäre folglich attraktiv, anhand von neuen heterozyklischen Systemen mit unterschiedlicher Position der Stickstoffatome und damit veränderter Verteilungen der elektronischen Dichten zu zeigen, ob sich diese mechanistischen Überlegungen auf die Bildung der neuen Tetrazyklen übertragen ließen. Dadurch wären nicht nur Vorhersagen über die Produktbildung sondern auch eine Identifikation der für die Favorisierung einer der beiden Konkurrenzreaktionen ursächlichen molekularen Struktur möglich.

Des Weiteren war eine Übertragung der Strukturmerkmale, die sich bei der Substanzklasse der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **40** und **41** und den 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazolen **51** als besonders günstig im Hinblick auf die antitumorale Aktivität erwiesen hatten, auf die neuen Heterozyklen ein grundlegendes Ziel, um so zu weiteren, hoch wirksamen Derivaten mit variierender Anzahl und Position der Ring-Stickstoffatome zu gelangen. Dadurch könnten durch Modifikation des Substituenten in Position 11 (Pyrido- und Pyrimidophenanthroline **54**) beziehungsweise Position 6 (Pyridoazacarbazol-Klassen **55**) Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden, die neben dem Einfluss des durch die Aldehydkomponente **36** eingeführten Substitutionsmusters auch die Bedeutung des heterozyklischen Grundkörpers auf die antitumorale Wirksamkeit aufzeigen würden. Die Identifikation der für eine Inhibition des Tumorzellwachstums notwendigen und hauptursächlichen Strukturmerkmale war dabei von übergeordneter Bedeutung. Die dargestellten Derivate sollten hierfür am NCI bezüglich ihrer antitumoralen Aktivität untersucht und das zytostatische Potential anhand der ermittelten MGM GI₅₀-Werte eingestuft und verglichen werden.

Mögliche strukturelle Modifikationen lägen bei den Pyrido- und Pyrimidophenanthrolinen **54** neben der Anzahl und Position endozyklischer Stickstoffatome in einer Variation des Substituenten in Position 11 (grün), einer Darstellung von 11,12-hydrierten- und 11,12-dehydrierten-Derivaten (gelb), aber auch in einer Funktionalisierung der 6-Position (orange). In

diesem Zusammenhang müsste überprüft werden, ob die Syntheserouten, die zur Funktionalisierung der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridin-Derivate **37** und **38** sowie der Pyrido[3,4-*c*]-[1,9]phenanthroline **40** und **41** eingesetzt wurden, auf die neuen heterozyklischen Systeme übertragbar wären. Gegebenenfalls müssten Modifikationen der bereits bekannten Methoden oder weitere Synthesestrategien entwickelt werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit geplanten synthetischen Variationen und Funktionalisierungen an Pyrido- und Pyrimidophenanthrolinen **56** mit unterschiedlicher Anzahl und Position von endozyklischen Stickstoffatomen ist in Abbildung 1.23 gegeben.

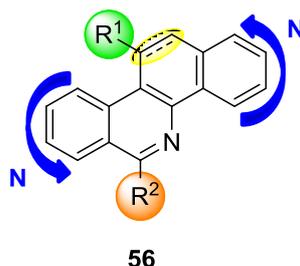


Abbildung 1.23: Modifikationsmöglichkeiten an den Substanzklassen der Pyrido- und Pyrimidophenanthrolinen **56**.

Im Hinblick auf die Funktionalisierung der Position 6 wäre vor allem die Einführung einer *N,N*-Dimethylaminoethoxy-Seitenkette besonders interessant, da dieses Strukturmerkmal, wie bereits unter Abschnitt 1.4.1 beschrieben, bei der Substanzklasse der Pyrido[3,4-*c*]-[1,9]phenanthroline **40** und **41** zu einer Potenzierung der antitumoralen Aktivität führte.

Wie unter Abschnitt 1.4.2 erläutert, musste von einer Weiterentwicklung der Substanzklasse der 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** aufgrund von ungünstigen physikochemischen Eigenschaften abgesehen werden, obwohl einige Derivate vielversprechende antitumorale Eigenschaften aufwiesen. Als ursächlich für die hohe Lipophilie und die begrenzte Wasserlöslichkeit bei physiologischem pH-Wert wurde hier die Bildung hydrophober dimerer Strukturen diskutiert (Abbildung 1.24).^{70,84}

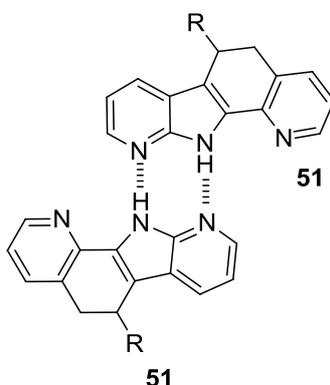


Abbildung 1.24: Die Ausbildung von dimeren Strukturen wird bei den 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazolen **51** als Ursache für die hohe Lipophilie und die schlechte Löslichkeit angesehen.^{70,84}

Die Ausbildung dieser, über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierten Dimere ist vor allem aufgrund der Anordnung der endozyklischen Stickstoffatome auf einer molekularen Hemisphäre möglich. Es galt folglich zu untersuchen, ob durch eine Variation der Positionen der Ring-Stickstoffatome die antitumorale Wirksamkeit der Pyridoazacarbazole **55** bei gleichzeitiger Verbesserung der physikochemischen Eigenschaften erhalten oder sogar optimiert werden könnte. Auch hier läge der Ansatz in einer Übertragung der Substitutionsmuster in Position 6, welche sich bei der Substanzklasse der 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** als besonders wirksam erwiesen hatten.

Eine Untersuchung der Lipophilie der synthetisierten Derivate unterschiedlicher Heterozyklenklassen **54** und **55** und deren funktionalisierten Strukturen wäre hinsichtlich der hohen Vielfalt unterschiedlich substituierter heterozyklischer Systeme in Anbetracht erster Anhaltspunkte über die orale Bioverfügbarkeit als potentielle Arzneistoffe von großem Interesse.

Zur Erlangung erster Hinweise bezüglich des Wirkmechanismus besonders wirksamer Derivate der neuen Strukturen war die Durchführung von NCI-COMPARE-Studien relevant, um neben der Bedeutung der exozyklischen Substitutionen für einen möglichen Wirkmechanismus auch Informationen über den Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers zu erlangen.

2 SYNTHETISCHER TEIL

2.1 Synthetische Arbeiten auf dem Gebiet der *o*-Methylhetarencarbonitril-Vorstufen

Anhand der Synthese der Substanzklassen der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **40** und deren vollständig konjugierten Analoga **41** sowie der Darstellung der 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** konnten bereits erste Anhaltspunkte über die Vielseitigkeit der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Synthesemethode bezüglich der *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente gewonnen werden. Einige der auf diesem Wege synthetisierten Derivate wiesen vielversprechende antitumorale Aktivitäten im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* auf.^{68,70,80,82}

Ein vorrangiges Ziel dieser Arbeit bestand in der Synthese neuer stickstoffhaltiger Heterozyklen mit Benzo[*c*]phenanthridin-Grundgerüst. Deshalb mussten zunächst weitere *o*-Methylhetarencarbonitril-Vorstufen gefunden werden, da diese Strukturelemente die Anzahl und Position der Stickstoffatome im späteren Heterozyklus maßgeblich beeinflussen. Dabei war darauf zu achten, dass diese Nitrile aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaften in der etablierten Eintopf-Zwei-Komponentenreaktion einsetzbar waren. Eine direkte Nachbarschaft der im ersten Schritt zu deprotonierenden Methylgruppe zur Nitril-Funktionalität ist hier für das Gelingen der zyklisierenden Reaktionsschritte hin zu den tetrazyklischen Systemen **54** und **55** von übergeordneter Bedeutung (Abbildung 2.1). Mechanistische Erklärungen der Ringschlussreaktionen sind in Abschnitt 1.4.2 gegeben.

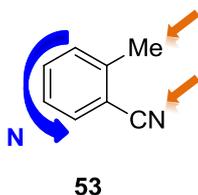


Abbildung 2.1: Strukturelle Voraussetzungen der *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente für den Einsatz in der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Zyklisierungsreaktion.

Neben der Abschätzung des synthetischen Potentials dieser Eintopfreaktion war die Entwicklung neuer stickstoffhaltiger Heterozyklen auch aus pharmazeutischer Sicht ein interessanter Ansatz, da Pyridin- und Pyrimidin-Strukturen weitverbreitete Motive in zugelassenen Arzneistoffen darstellen.⁸³

Um den Einfluss der Position der endozyklischen Stickstoffatome auf die antitumorale Wirksamkeit überprüfen zu können, mussten folglich weitere *o*-Methylhetarencarbonitril-Derivate in der Syntheseroute zum Einsatz kommen. Daneben war eine weitere Erhöhung der An-

zahl von Ring-Stickstoffatomen und der damit verbundene erwartete Einfluss sowohl auf die antitumorale Aktivität als auch auf die physikochemischen Eigenschaften von Bedeutung. Im Rahmen dieser Arbeit wurden deshalb drei weitere *o*-Methylhetarencarbonitril-Vorstufen **57**, **58** und **59** dargestellt und als Edukte in der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Synthesemethode eingesetzt (Abbildung 2.2).

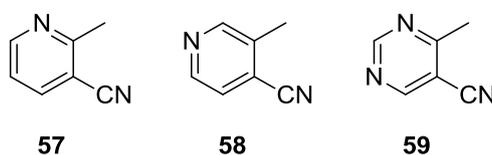


Abbildung 2.2: In dieser Arbeit als *o*-Methylhetarencarbonitril-Vorstufen eingesetzte Verbindungen.

Der synthetische Zugang zu den Vorstufen **57**, **58** und **59** wird in den nachfolgenden Abschnitten 2.1.1, 2.1.2 und 2.1.3 genauer diskutiert.

2.1.1 Synthese von 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**)

Die dreistufige Synthese von 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) wurde bereits von KISELEV *et al.* beschrieben und beinhaltet in einem ersten Schritt die Kondensation von 3-Aminocrotononitril (**60**) und Ethylpropiolat (**61**) zu Pyridon **62**. Danach wird durch Phosphoroxychlorid in das entsprechende Chlorpyridin **63** überführt. Die Reduktion von **63** zu *o*-Methylhetarencarbonitril **57** erfolgt mittels Ammoniumformiat in Anwesenheit von Palladium auf Aktivkohle (Abbildung 2.3).⁷⁴

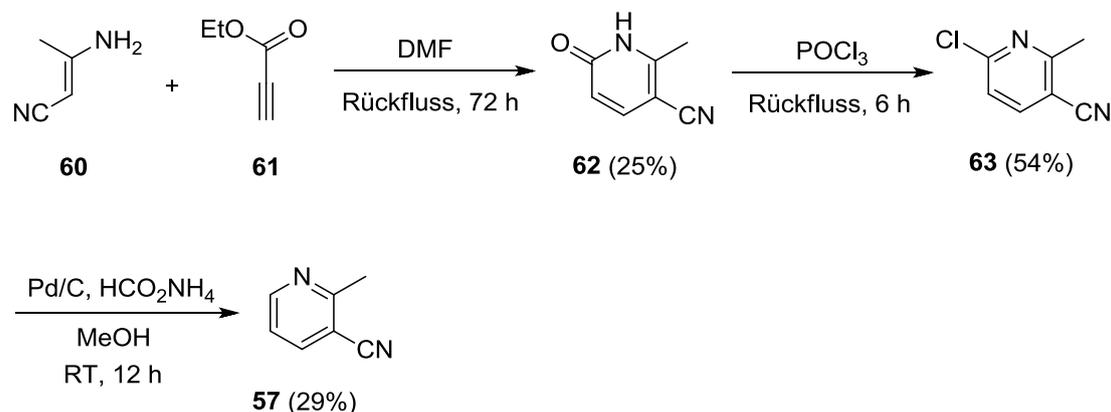


Abbildung 2.3: Reaktionssequenz zur Darstellung von 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) in Anlehnung an KISELEV *et al.*⁷⁴

Bei eigenen synthetischen Umsetzungen von 3-Aminocrotononitril (**60**) und Ethylpropiolat (**61**) zu Pyridon **62** konnten die von KISELEV *et al.*⁷⁴ beschriebenen Ausbeuten (31%) mit 25% nicht in vollem Umfang erreicht werden. Eine Erhöhung der Ausbeute von 18% (Reaktionsbedingungen laut literaturbekannter Vorschrift) auf 25% konnte dennoch durch eine Halbierung der verwendeten Lösungsmittelmenge beobachtet werden. Da die Bildung eines Niederschlages des Produktes **62** aus der Reaktionslösung die Ausbeute maßgeblich beeinflusst

und eine nicht zu vernachlässigende Löslichkeit von **62** auch in der Kälte gegeben war, konnte die Niederschlagsmenge durch Reduktion der Lösungsmittelmenge erhöht und somit optimiert werden. Die Ausbeuten der zweiten Reaktionsstufe waren mit denen der Literatur⁷⁴ vergleichbar. Bei der abschließenden Reduktion des Chlorpyridin-Derivats **63** zur Zielverbindung **57**, welche über eine katalytische Hydrierung mit Ammoniumformiat als Wasserstoffquelle durchgeführt wurde, führte die beschriebene säulenchromatographische Aufreinigungsmethode mit dem Fließmittel Chloroform nicht zur gewünschten Reinheit des Produktes **57**. Durch weitere Optimierungen der säulenchromatographischen Methode konnte jedoch ein Fließmittelgemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat für die Aufreinigung etabliert werden, wodurch die Zielstruktur **57**, wenn auch in niedrigeren Ausbeuten von 29% als in der Literatur beschrieben (81%)⁷⁴, in hoher Reinheit als farblose Kristalle erhalten wurde. Das Hauptaugenmerk wurde in diesem letzten Schritt auf die Darstellung eines hochreinen Produktes gelegt. So wurde eine Reduktion der Ausbeute zugunsten der Reinheit in Kauf genommen. In der Literatur⁷⁴ wird Verbindung **57** als beiger Feststoff beschrieben. Die Isolierung als kristalline, farblose Kristalle deutet auf eine höhere Reinheit der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Substanz im Vergleich zu der in der Literatur beschriebenen Verbindung hin.

2.1.2 Synthese von 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**)

Eine weitere, für den Einsatz in der von CLEMENT und WEIDE entdeckten Syntheseroute interessante *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente stellt 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) dar, bei dem die Position des endozyklischen Stickstoffatoms im Vergleich zu dem unter Abschnitt 2.1.1 beschriebenen 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) um eine Position versetzt vorliegt. Eine vierstufige synthetische Route zur Darstellung von **58** wurde bereits von KISELEV *et al.* beschrieben (Abbildung 2.4).⁷⁴

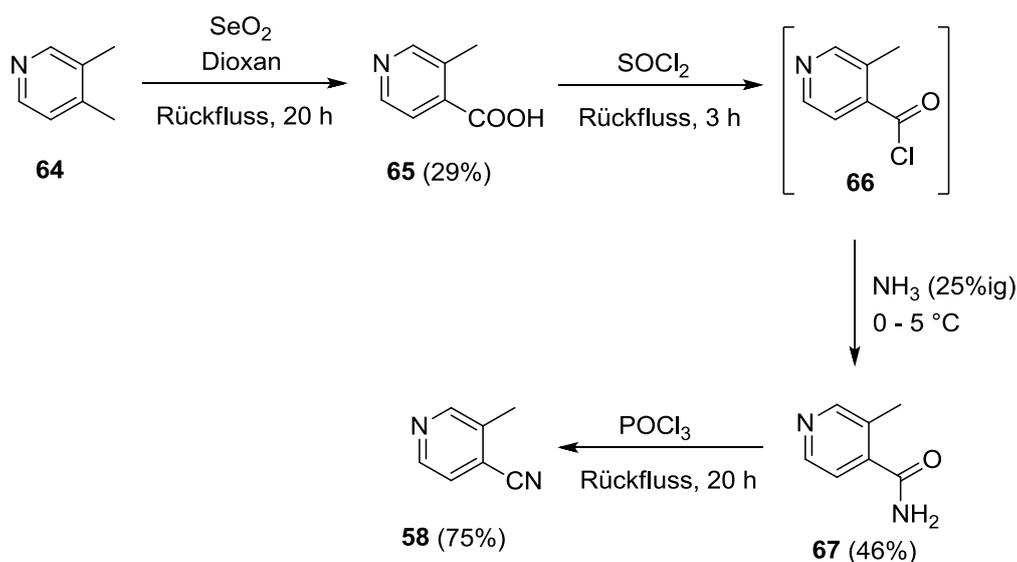


Abbildung 2.4: Syntheseweg zur Darstellung von 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) in Anlehnung an KISELEV *et al.*⁷⁴ und DUNN *et al.*⁸⁵

Die primäre selektive Oxidation der 4-Methyl-Funktionalität des 3,4-Lutidins (**64**) zur entsprechenden Carbonsäure mittels Selendioxid wurde durch Kombination und Modifikation von zwei literaturbekannten Vorschriften von KISELEV *et al.*⁷⁴ und DUNN *et al.*⁸⁵ durchgeführt. Bei der Wahl des Lösungsmittels wurde das von DUNN *et al.* verwendete Dioxan gegenüber dem von KISELEV *et al.*⁷⁴ eingesetzten Diphenylether wegen des festen Aggregatzustandes des Diphenylethers bei Raumtemperatur (RT) favorisiert. Dies war gerade im Hinblick auf die starke Toxizität der verwendeten Ausgangsmaterialien, Selendioxid und 3,4-Lutidin (**64**), ein sicherheitsrelevanter Aspekt. Eine heiße Filtration des nach Beendigung durch Reduktion von Selendioxid gebildeten Selens, welche bei der Verwendung von Diphenylether zur Produktabtrennung notwendig gewesen wäre, konnte durch den Einsatz von Dioxan vermieden werden. Aufgrund dieser Variation des Lösungsmittels wurden die Reaktionsbedingungen nach DUNN *et al.*⁸⁵ gewählt, die Aufarbeitung und Aufreinigung des Rohproduktes wurden nach KISELEV *et al.*⁷⁴ durchgeführt. Auf diese Weise konnte Nikotinsäure **65** in moderaten Ausbeuten von 29% erhalten werden.

Die sich anschließenden drei Reaktionsschritte sind von KISELEV *et al.*⁷⁴ in der Literatur beschrieben und wurden ohne weitere Modifikation im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt. Carbonsäure **65** wurde dabei durch Umsetzung mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid **66** überführt. Eine Isolierung des Intermediats **66** erfolgte nicht. Die Zwischenstufe wurde *in situ* durch eine nukleophile Substitution mit Ammoniak zu dem korrespondierenden Amid **67** umgesetzt. Die Darstellung der Zielverbindung 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) erfolgte schließlich in guten Ausbeuten von 75% durch Dehydratisierung unter Ausnutzung der Oxophilie des Phosphors.⁷⁴

2.1.3 Synthese von 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**)

Von großem Interesse war neben der Variation der endozyklischen Stickstoffposition der *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente **53** die weitere Erhöhung der Anzahl von Ringstickstoffatomen. Methylpyrimidincarbonitril-Edukte waren bislang nicht auf ihren Einsatz in der etablierten einstufigen Zyklisierungsreaktion überprüft worden und stellten somit für diese Arbeit attraktive Ausgangsmaterialien dar. Da die daraus resultierenden heterozyklischen Systeme im Vergleich zu den bislang synthetisierten Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthrolinen **40** und deren 11,12-dehydrierten Analogstrukturen **41** zwei zusätzliche endozyklische Stickstoffatome aufwiesen, Eigenschaften die nicht nur im Hinblick auf physikochemische Parameter sondern auch bezüglich der antitumoralen Aktivität interessant wären, wurde im Rahmen dieser Arbeit 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) synthetisiert.

Die elegante einstufige Zyklisierungsreaktion ausgehend von 3-Aminocrotononitril (**60**) und Triethylorthoformiat (**68**) wurde bereits von SASADA *et al.* beschrieben.⁸⁶

Die Originalvorschrift beinhaltet eine Umsetzung von 3-Aminocrotononitril (**60**) und Triethylorthoformiat (**68**) in einem geschlossenen System bei einer Temperatur von 100 °C. Zusätzlich ist lediglich eine sehr geringe Ansatzgröße von 0.50 mmol (bezogen auf Triethylorthoformiat (**68**)) beschrieben.⁸⁶ Da Pyrimidincarbonitril **59** im Rahmen dieser Arbeit als Ausgangsmaterial für weitere Ringschlussreaktionen benötigt wurde, war eine Vergrößerung

des Reaktionsansatzes (100fach) notwendig. Ferner wurden Überlegungen bezüglich der Substitution des in der Originalvorschrift verwendeten Toluols (Siedepunkt: 111 °C)⁸⁷ angestellt, da auf die Durchführung der Reaktion in einem geschlossenen System aus Sicherheitsgründen nicht zuletzt aufgrund der Ansatzgröße verzichtet werden wollte. In zwei parallelen Reaktionsansätzen, die sich lediglich durch die Variation des Lösungsmittels unterschieden, konnte durch LC-MS-Untersuchungen gezeigt werden, dass eine Verwendung von Xylol anstelle des in der Originalvorschrift verwendeten Toluols bei gleichen Reaktionszeiten zu einer höheren Ausbeute führte. Erklärt werden kann dieses Phänomen durch den im Vergleich zu Toluol um 30 °C höheren Siedepunkt des Xylol-Isomerengemisches von 140 °C.⁸⁸ Durch Variation der Reaktionszeit und Kontrolle via LC-MS-Untersuchungen konnte eine ideale Reaktionszeit von neun Stunden in Xylol zur Bildung von **59** gefunden werden. Die modifizierte Reaktionssequenz in Anlehnung an SASADA *et al.* zur Darstellung der Zielverbindung **59** ist in Abbildung 2.5 gegeben.⁸⁶

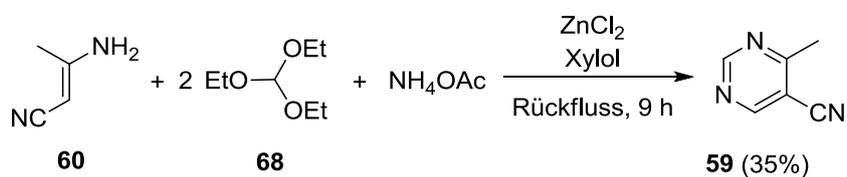


Abbildung 2.5: Einstufige Zyklisierung zu 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**), modifiziert in Anlehnung an SASADA *et al.*⁸⁶

Die einstufige Zyklisierung zu Methylpyrimidincarbonitril **59** wird durch die Reaktion des C1-Fragments Triethylorthoformiat **68**, dessen elektrophile Eigenschaften durch die Koordination von ZnCl₂ an eines der Ether-Sauerstoffatome erhöht werden, im Sinne eines nukleophilen Angriffs der Aminfunktion des 3-Aminocrotononitrils (**60**) an **68** initiiert. Unter Abspaltung von Ethanol wird Intermediat **69** erhalten, welches durch anschließende Eliminierung von Ethanol zu Verbindung **70** reagiert. Der Stickstoff in Position 1 wird durch den nukleophilen Angriff von Ammoniak, welcher aus Ammoniumacetat freigesetzt wird, an die Imin-Doppelbindung des Intermediats **70** unter Abspaltung von Ethanol eingeführt. Nach einem anschließenden nukleophilen Angriff der Aminfunktion von **71** an ein weiteres, durch ZnCl₂-Koordination aktiviertes Molekül Triethylorthoformiat (**68**) wird Intermediat **72** gebildet, welches nach Eliminierung von Ethanol und anschließender intramolekularer Zyklisierung in Produkt **59** überführt wird. Dieser von SASADA *et al.* postulierte Reaktionsmechanismus zur Bildung von **59** ist in Abbildung 2.6 dargestellt.⁸⁶

Auch bei der Darstellung dieser *o*-Methylhetarencarbonitril-Vorstufe stand die Reinheit des Produktes gegenüber der Ausbeute im Vordergrund. Durch die in der Literatur⁸⁶ beschriebene säulenchromatographische Aufreinigungsmethode konnte Methylpyrimidincarbonitril **59**, wie literaturbekannt, als hellgelbes Öl erhalten werden. Untersuchungen per LC-MS-Kopplung, NMR-Spektroskopie und DC (Dünnschichtchromatographie) ergaben allerdings keine hohe Reinheit der dargestellten Zielverbindung **59**. Es wurde daher im Rahmen dieser Arbeit eine Optimierung der Aufreinigungsmethode durch eine sich an die säulenchromato-

graphische Trennung anschließende Vakuumdestillation entwickelt. Die Zielverbindung **59** konnte dadurch in Ausbeuten von 35% als farblose Kristalle erhalten werden.

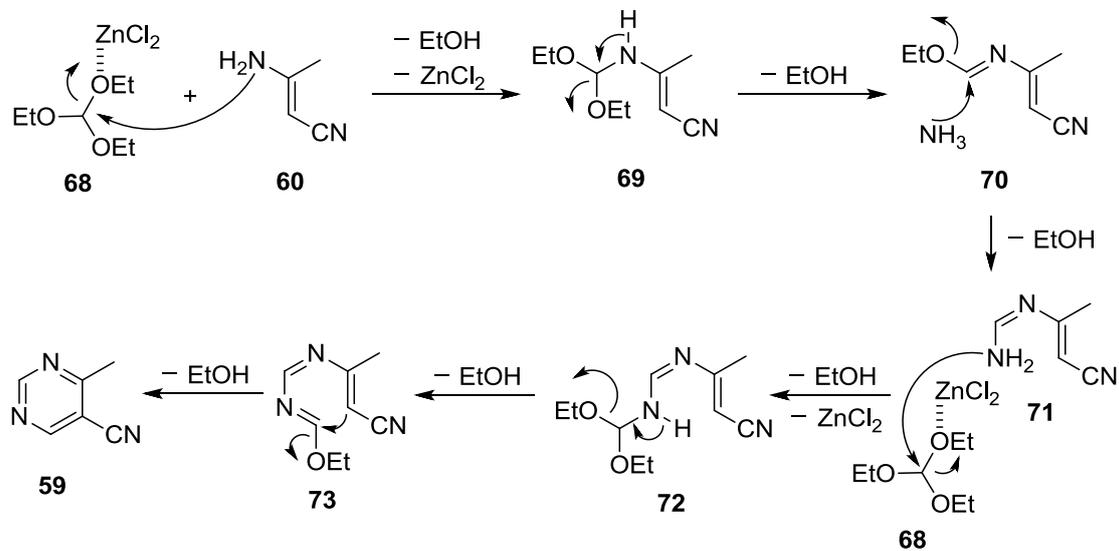


Abbildung 2.6: Von SASADA *et al.* postulierter Reaktionsmechanismus zur Bildung von **59**.⁸⁶

2.2 Synthetische Arbeiten auf dem Gebiet neuer 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthroline und 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthroline

Zur Verbesserung der physikochemischen Eigenschaften der 6-Aminobenzo[c]phenanthridin-Klasse **37** konnten in vorangegangenen Arbeiten bereits zwei neue aza-analoge Strukturen durch die von CLEMENT und WEIDE 1995 entwickelte Eintopfreaktion synthetisiert werden, indem das ursprüngliche Ausgangsmaterial *o*-Tolunitril **32** durch die entsprechenden stickstoffisosteren Verbindungen **39** und **50** substituiert wurde. Die daraus resultierten neuen aza-analogen Strukturen der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **40** und deren vollständig konjugierte Analoga **41**, sowie die 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** wiesen bei Testungen der antitumoralen Aktivität im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* vielversprechende antiproliferative Eigenschaften auf.^{60,68,70,80,82}

Die Variation des Stickstoff-Substitutionsmusters im heterozyklischen Grundgerüst war ein vorrangiges Ziel dieser Arbeit, weshalb die *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponenten **57** und **58** in der einstufigen Zyklisierungsreaktion eingesetzt und auf ihre Anwendbarkeit in der Syntheseroute überprüft wurden. Der Einsatz von Methylpyrimidincarbonitrilen in der einstufigen Reaktionssequenz war bislang nicht erfolgt, weshalb 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) hinsichtlich der Funktion als Edukt überprüft wurde.

Außerdem sollten die auf diesem Wege dargestellten verschiedenen Heterozyklensysteme am NCI auf ihre antitumoralen Wirksamkeiten untersucht werden, um so neben dem Einfluss des über die Aldehydkomponente eingeführten exozyklischen Substitutionsmusters auch Anhaltspunkte über den Beitrag des heterozyklischen Grundkörpers zur antiproliferativen Aktivität zu erlangen.

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse der Synthese von vier neuen bislang nicht literaturbekannten Heterozyklenklassen, den 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthrolinen (**74**), den 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen (**76**), den 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[4,3-*i*]-3-azacarbazolen (**77**) und den 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-*c*][1,9]phenanthrolinen (**78**) beschrieben.

2.2.1 Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthrolinen (**74**)

Das erste *o*-Methylhetarencarbonitril-Derivat, welches im Rahmen dieser Arbeit auf seine Anwendbarkeit in der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Synthesemethode überprüft wurde, war das unter Abschnitt 2.1.1 beschriebene 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**). Die von WEIDE⁶⁰ gefundenen und von MEIER⁷⁰ für die Substanzklasse der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **40** optimierten Reaktionsbedingungen konnten hier nach Modifikation von Lösungsmittelmenge und Hydrolysebedingungen für einen Großteil der Derivate ebenfalls angewendet werden. Auf diesem Wege konnten verschieden substituierte

Verbindungen der nicht literaturbekannten Substanzklasse der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline (**74**) erstmalig dargestellt werden (Abbildung 2.7).

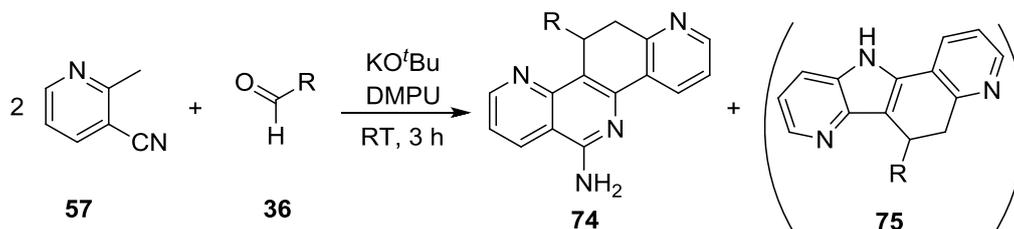


Abbildung 2.7: Synthetischer Zugang zu 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen **74** in Anlehnung an WEIDE und MEIER.^{60,70}

Die Reaktion des Methylpyridincarbonitrils **57** zu den entsprechenden Pyridoacarbazolen **75** konnte unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden. Mechanistische Erklärungen für diesen Sachverhalt sind unter Abschnitt 2.3 gegeben.

Bei der praktischen Durchführung konnte für die Substanzklasse der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline (**74**) eine Erhöhung der Ausbeute durch eine Reduktion der Menge des Lösungsmittels DMPU bei einer gleichzeitigen Versechsfachung des zur Hydrolyse verwendeten Eiswassers beobachtet werden. Eine destillative Entfernung des DMPUs aus dem Reaktionsansatz war aufgrund des hohen Siedepunktes von 246 – 247 °C⁸⁹ nicht möglich, da diese Temperaturen zu einer Zersetzung der gebildeten Produkte geführt hätten (Schmelzpunkte im Bereich von 157 – 265 °C, unter Zersetzung). Deshalb war eine direkte Isolierung durch Hydrolyse notwendig und zielführend. Durch die so optimierten Reaktionsbedingungen konnten sieben Derivate des neuen heterozyklischen Systems der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **74** in moderaten Ausbeuten zwischen 25% und 66% dargestellt und vollständig charakterisiert werden (Abbildung 2.8).

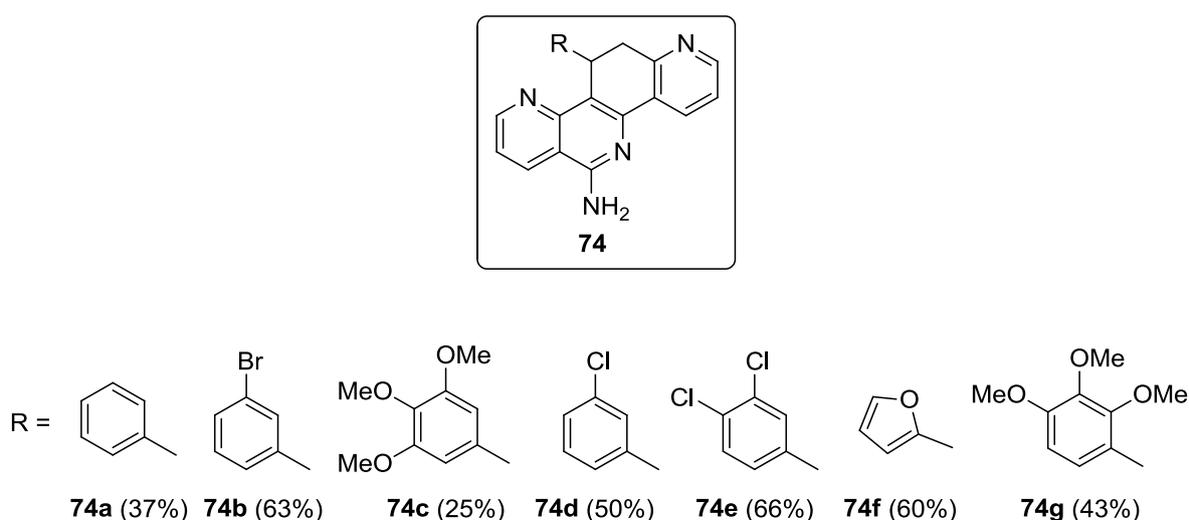


Abbildung 2.8: Im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **74**.

Obwohl die durchschnittlichen Ausbeuten der Derivate **74a-g** im Vergleich zu der Substanzklasse der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **40**⁷⁰ leicht verbessert sind, lag die Ausbeute des Derivats **74c** mit einem 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Rest bei lediglich 25%. Eine Isolierung der Verbindung durch die etablierte Hydrolyse auf Eiswasser führte hier nicht zu der Bildung eines Niederschlages. Es musste folglich eine Aufarbeitungsmethode zur Isolierung von **74c** entwickelt werden. Da eine durch den polaren Substituenten in Position 11 herbeigeführte erhöhte Wasserlöslichkeit des Derivats **74c** als Hauptursache für das Ausbleiben eines Niederschlages nach der Hydrolyse angesehen wurde, wurde in weiteren Ansätzen auf einer gekühlten, gesättigten NaCl-Lösung hydrolysiert. Dadurch konnte eine Niederschlagsbildung erzielt und Derivat **74c** isoliert werden. Eine Anpassung der säulenchromatographischen Aufreinigungsmethode an das durch die Fällung zusätzlicher Nebenprodukte und Edukte stärker verunreinigte Rohprodukt gelang durch zwei aufeinanderfolgende chromatographische Trennschritte, wobei zunächst mit Dichlormethan/Methanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert wurde. In einer sich anschließenden Aufreinigung wurde das isolierte Produkt erneut, diesmal mit dem Fließmittel Ethylacetat säulenchromatographisch an Kieselgel von noch vorhandenen Verunreinigungen getrennt. Eine rationale Entscheidung für die als Edukte eingesetzten Aldehydkomponenten **36**, die über das Substitutionsmuster in Position 11 entscheiden, wurde dabei durch die Annahme getroffen, dass der Substituent in Position 11 die antitumorale Wirksamkeit entscheidend beeinflusst, und dass eine Übertragung diese Substitutionsmuster auf den neuen Tetrazyklus **74** zu weiteren hochwirksamen Derivaten führen würde. Die Beeinflussung der zytotoxischen Eigenschaften durch die strukturellen Eigenschaften der Funktionalität in Position 11 konnte bereits für die Substanzklasse der Benzo[*c*]phenanthridine **37**, und den davon abgeleiteten aza-analogen Strukturen **40** und **51**, gezeigt werden.^{65,70} Da ein Ziel dieser Arbeit in der Entwicklung weiterer aza-analoger Strukturen bestand, wurden vorrangig Derivate synthetisiert, deren analoge Strukturen der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthrolin-Klasse **40** und deren vollständig konjugierten Analoga **41** sich als besonders wirksam herausgestellt hatten oder Vorstufen von solchen potentiell stark zytotoxischen Derivaten. Eine Übersicht über die antitumorale Wirksamkeit verschieden substituierter Derivate der Substanzklasse der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline **74** und weiter funktionalisierten analogen Strukturen ist in Abschnitt 5.2.1 gegeben. Der Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers auf die zellwachstumshemmenden Eigenschaften wird serienübergreifend unter Abschnitt 5.4 diskutiert.

2.2.2 Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen (**76**) und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen (**77**)

Eine weitere für den Einsatz in der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Reaktionssequenz interessante *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente war 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**), bei dem die Position des Stickstoffatoms im Vergleich zu dem unter Abschnitt 2.2.1 beschriebenen 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) um eine Position versetzt vorliegt. Die re-

sultierenden Stickstoffheterozyklen wiesen folglich ein verändertes endozyklisches Stickstoff-Substitutionsmuster auf. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) ein mögliches Edukt für die etablierte Zyklisierungsreaktion darstellt. Durch die basenkatalysierte Umsetzung von zwei Äquivalenten **58** mit einer Aldehydkomponente **36** im Lösungsmittel DMPU konnten so Derivate von zwei nicht literaturbekannten Substanzklassen, den 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen (**76**) und den 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen (**77**), erstmalig dargestellt werden (Abbildung 2.9).

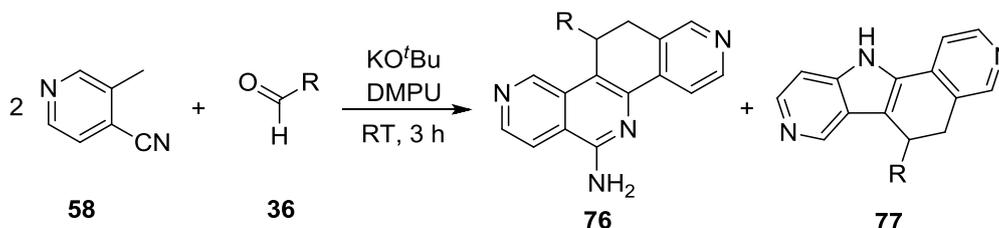


Abbildung 2.9: Durch den Einsatz von 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) konnten in dieser Arbeit die beiden neuen heterozyklischen Systeme **76** und **77** erhalten werden.

Mechanistische Erklärung zur gleichzeitigen Bildung der substituierten Tetrazyklen **76** und **77** sind in Abschnitt 2.3 gegeben.

Die Wahl der Aldehydkomponente **36** erfolgte für die Systeme **76** und **77** analog zu der unter Abschnitt 2.2.1 beschriebenen rationalen Auswahl anhand der antitumoralen Wirksamkeiten der bereits beschriebenen Pyridophenanthroline **40**.⁷⁰ Da hier zusätzlich die Bildung der Pyridoazacarbazole **77** beobachtet wurde, wurden für diese Substanzklasse Derivate des isosteren Tetrazyklus **51** als Leitstrukturen herangezogen. Eine Übersicht der zellwachstumshemmenden Eigenschaften der Pyridophenanthroline **76** und der Pyridoazacarbazole **77** ist unter den Abschnitt 5.2.2 und 5.2.3 gegeben und wird in Abschnitten 5.4 serienübergreifend diskutiert.

Durch die Variation der eingesetzten Aldehydkomponente **36** konnten im Rahmen dieser Arbeit sieben Derivate der neuen Pyridophenanthroline-Klasse **76** in Ausbeuten zwischen 18% und 33% und sechs Derivate des unbekanntes Pyridoazacarbazol-Systems **77** in Ausbeuten zwischen 6% und 16% synthetisiert und vollständig charakterisiert werden (Abbildung 2.10). Eine Anwendung der von WEIDE⁶⁰ gefundenen und von MEIER⁷⁰ weiter entwickelten Synthesebedingungen war auch für die Darstellung der beiden neuen aza-analogen Strukturen **76** und **77** gegeben. Lediglich die Menge des zur Synthese verwendeten Lösungsmittels DMPU wurde zugunsten der Ausbeuten, wie bereits bei der unter Abschnitt 2.2.1 vorgestellten Synthese der Pyridophenanthroline **74**, verringert. Auch die zur Hydrolyse verwendete Menge an Eiswasser wurde im Rahmen dieser Optimierung der Aufarbeitung erhöht. Die dennoch eher geringen Ausbeuten lassen sich durch die Bildung von zwei konkurrierenden Produkten erklären, deren Bildung anhand von mechanistischen Überlegungen unter Abschnitt 2.3 genauer erläutert wird.

Trotz einer problemlosen säulenchromatographischen Trennung der Derivate der beiden heterozyklischen Systeme **76** und **77**, ergaben sich bei den Pyridoazacarbazolen **77** auch hin-

sichtlich der niedrigen Ausbeuten erhebliche Aufreinigungsschwierigkeiten. Obwohl hohe Reinheiten (> 90%, untersucht per LC-MS-Kopplung) für die wenigsten der Derivate **77a-e** erreicht werden konnten, waren eine vollständige Charakterisierung und erste, vorläufige Aussagen über die antitumorale Aktivität der Verbindungen, anhand der Testergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings*, dennoch möglich.

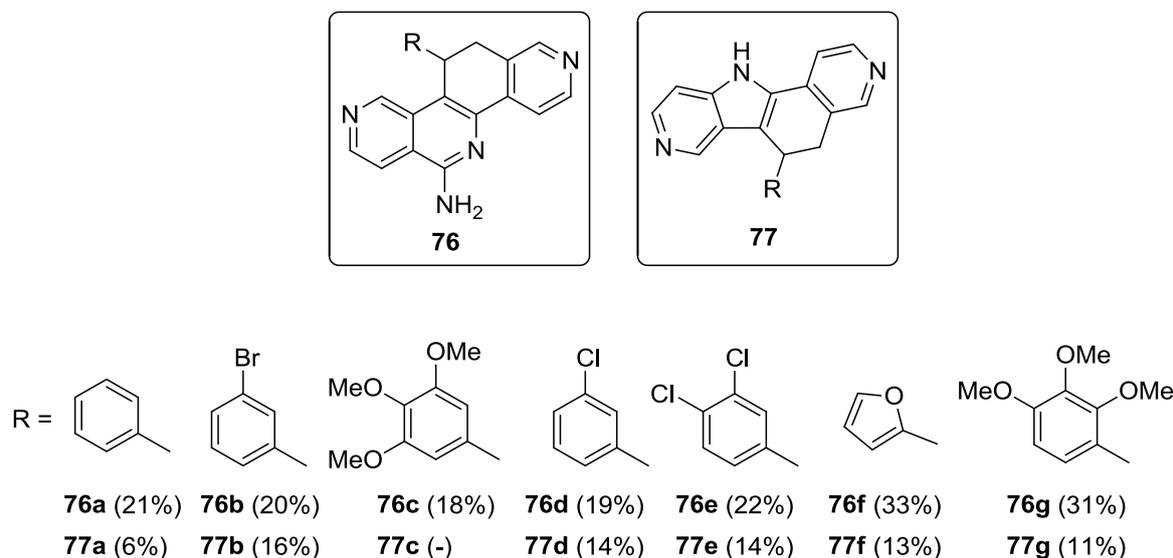


Abbildung 2.10: Dargestellte Derivate der Pyridophenanthroline **76** und der Pyridoazacarbazole **77**.

Ähnlich wie bei der unter Abschnitt 2.2.1 beschriebenen Substanzklasse der 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline (**74**) konnte eine Isolierung der 11- beziehungsweise 6-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Derivate **76c** und **77c** nach einer Hydrolyse auf Eiswasser aufgrund der hohen Polarität und der dadurch angenommen höheren Wasserlöslichkeit der Verbindungen nicht erreicht werden. Für Pyridophenanthrolin **76c** führte auch hier eine Hydrolyse auf einer gekühlten gesättigten NaCl-Lösung zum Erfolg. Das korrespondierende Pyridoazacarbazol **77c** konnte dabei nicht isoliert werden. Ob eine Bildung während der Reaktion schlicht nicht erfolgte oder ob lediglich ein Ausbleiben der Niederschlagsbildung verantwortlich für diesen Sachverhalt ist, sollte in nachfolgenden Arbeiten geklärt werden.

2.2.3 Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen (**78**)

Die in vorangegangenen Arbeiten durch die von CLEMENT und WEIDE entwickelte Synthesemethode dargestellten heterozyklischen Systeme waren entweder 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine **37** oder die aza-analogen Strukturen der Pyridophenanthroline **40** und Pyridoazacarbazole **51** mit zwei zusätzlichen endozyklischen Stickstoffatomen. Beim isosteren Austausch von zwei CH-Einheiten durch zwei Stickstoffatome (6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine **37** und Pyridophenanthroline **40**) konnte die antitumorale Wirksamkeit durch die Einführung zusätz-

licher Stickstoffatome in das Grundgerüst bei gleichzeitiger Verbesserung der physikochemischen Parameter wie der Lipophilie, erhalten bleiben.⁷⁰ Das Einbringen von zwei weiteren endozyklischen Stickstoffatomen in das heterozyklische Ringsystem erschien daher nicht nur wegen der veränderten elektronischen Eigenschaften des resultierenden Heterozyklus und der Untersuchung des antitumoralen Potentials dieses neuen Ringsystems, sondern auch im Hinblick auf die Anwendbarkeit von Methylpyrimidincarbonitrilen in der einstufigen Zyklisierungsreaktion, äußerst interessant.

Es konnte anhand eines ersten Beispiels in dieser Arbeit gezeigt werden, dass auch Methylpyrimidincarbonitrile geeignete Edukte in der einstufigen Zyklisierungsreaktion darstellen. Durch den Einsatz von 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) war durch eine Übertragung der von MEIER⁷⁰ angepassten Reaktionsbedingungen der Zugang zu einem neuen tetrazyklischen Ringsystem, den 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen (**78**), möglich (Abbildung 2.11). Eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Steigerung der Ausbeute bestand auch bei dieser Substanzklasse in einer Verringerung der eingesetzten Lösungsmittelmenge und einer Erhöhung des zur Hydrolyse verwendeten Eiswasseranteils, was zu einer erleichterten Niederschlagsbildung führte.

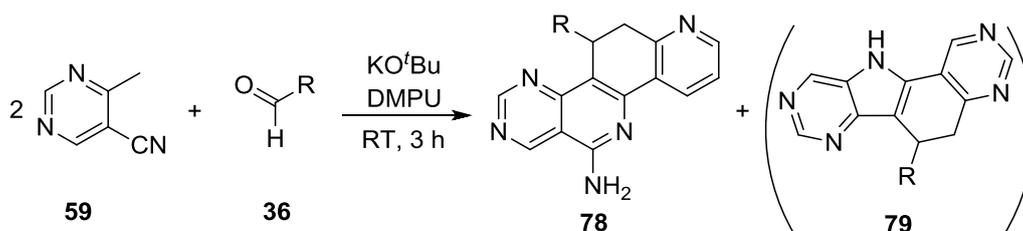


Abbildung 2.11: Durch Verwendung von 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) in der etablierten einstufigen Eintopfreaktion konnte das neue, viergliedrige Ringsystem **78** erstmalig erhalten werden.

Die Konkurrenzreaktion zu den Derivaten **79** konnte hier nicht beobachtet werden, mechanistische Erklärungen für das Auftreten der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** als alleinige Produkte sind unter Abschnitt 2.3 gegeben.

Da Tetrazyklus **78** das erste im Arbeitskreis synthetisierte Azapyrimidophenanthrolin-System darstellt, war eine Untersuchung der antitumoralen Aktivität dieser neuen Verbindungsklasse und der Vergleich der zytotoxischen Eigenschaften mit denen der Pyridophenanthrolin-Strukturen **40**, **74** und **76**, von besonderem Interesse. Um Struktur-Aktivitäts-Beziehungen im Hinblick auf die Abhängigkeit der antitumoralen Aktivität von der Substitution in Position 11 aufstellen zu können, wurden zehn Derivate der neuartigen Substanzklasse der 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline (**78**) dargestellt. Da eine Übertragbarkeit der Strukturmerkmale, die sich bei den Pyridophenanthrolinen **40** als besonders günstig auf die antiproliferative Aktivität der Verbindungen auswirkten, auf die neuen aza-analogen Strukturen **78** aufgrund der beiden zusätzlichen Ring-Stickstoffatome möglicherweise weniger gegeben wäre als bei einer schlichten Variation der Stickstoffposition, wurde hier eine größere Anzahl unterschiedlich 11-substituierter Derivate synthetisiert (Abbildung 2.12). Eine Darstellung von Derivaten mit potentiell hohen antitumoralen Aktivitäten erfolg-

te aus interseriellen Vergleichsgründen durch die Synthese von Derivaten mit 11-Substituenten, die sich bei der Pyridophenanthrolin-Klasse **40** als besonders potent erwiesen hatten. Zudem spielte die Darstellung von Derivaten mit elektronenarmen 11-Substituenten für die weitere 11,12-Dehydrierung dieser Substanzklasse eine wichtige Rolle. Die Oxidation der 1-Aza-11,12-dihydropyrimidophenanthroline **78** zu den entsprechenden dehydrierten Verbindungen **96** wird in Abschnitt 2.5.3 diskutiert.

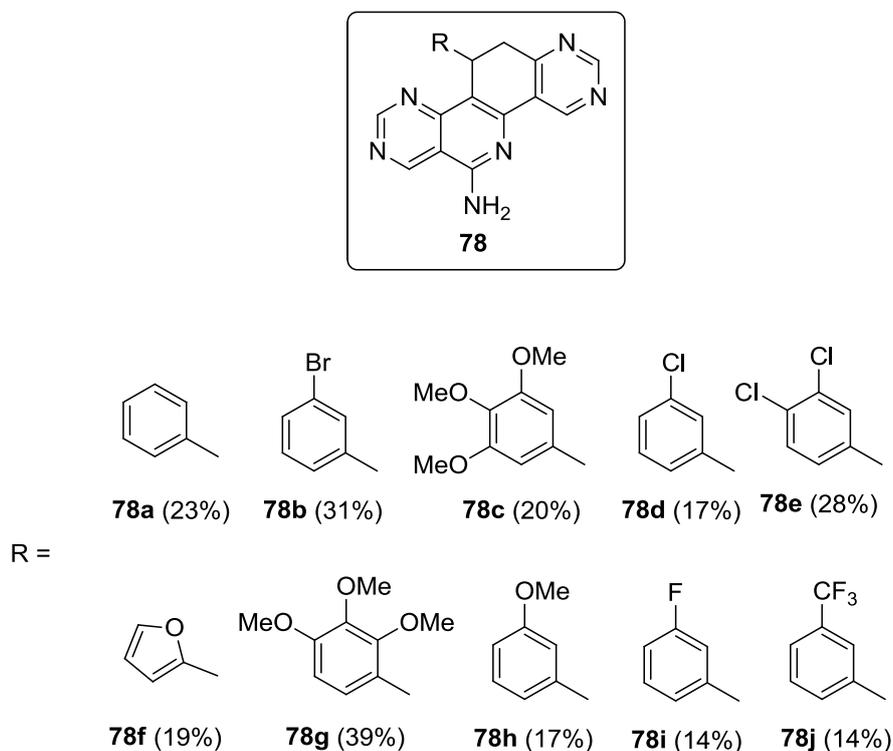


Abbildung 2.12: Im Rahmen dieser Arbeit dargestellte Derivate der neuen Substanzklasse der 1-Azapyrimidophenanthroline **78**.

Obwohl bei der Darstellung der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** eine gleichzeitige Bildung der Konkurrenzprodukte **79** nicht beobachtet werden konnte, sind die Ausbeuten im Vergleich zu den Derivaten der unter Abschnitt 2.2.1 beschriebenen Pyridophenanthroline **74** mit Werten zwischen 14% und 39% deutlich geringer. Möglicherweise ist die erhöhte Polarität des Grundgerüsts, welche durch das Vorhandensein von zwei zusätzlichen endozyklischen Stickstoffatomen zustande kommt, Ursache für diese Beobachtung. Eine resultierende verbesserte Wasserlöslichkeit und die damit verbundene erschwerte Produktisolierung nach der Hydrolyse wären die Konsequenzen. Dass ein isosterer Austausch von CH-Einheiten durch Stickstoffatome zu einem Verlust der Ausbeute führen kann, wurde bereits durch den Vergleich der Ausbeuten der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridin-Derivate **37** mit den entsprechenden aza-analogen Verbindungen der 6-Aminopyridophenanthroline **40** beschrieben.⁷⁰ Vor allem bei den Derivaten **78c**, **78e** und **78h** ergaben sich erhebliche Probleme bei der Isolierung der Produkte, weshalb im Rahmen dieser Arbeit eine Optimierung der Aufarbeitungsmethode für diese Verbindungen erfolgte. Wie schon bei den in den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 beschriebenen isosteren Pyridophenanthrolin-Analogstrukturen **74c** und **76c** wur-

de die 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte Verbindung **78c** durch Hydrolyse auf einer gekühlten gesättigten NaCl-Lösung erhalten. Da sich bei dem 11-(3,4-Dichlorphenyl)-substituierten Derivat **78e** lediglich ein kolloidaler, nicht isolierbarer Niederschlag nach der Hydrolyse erhalten ließ, wurde dieser durch Ansäuern (pH = 2) in Lösung gebracht und durch Neutralisation erneut ausgefällt. Diese Prozedur brachte den gewünschten Erfolg einer Erhöhung der Partikelgröße und damit einer Ermöglichung der Filtration des Niederschlages.

Das 11-(3-Methoxyphenyl)-substituierte Derivat **78h** ließ sich durch die weiter oben beschriebenen Wege nicht isolieren. Als mögliche Ursache hierfür wird eine ausgeprägte Löslichkeit der Verbindung in dem als Lösungsmittel verwendeten DMPU gesehen. MEIER konnte bereits für ein 11-H-substituiertes Derivat der Pyridophenanthrolin-Klasse **40** eine Niederschlagsbildung nach erfolgter Entfernung des DMPUs über Extraktion zeigen.⁷⁵ Dieser Ansatz führte auch bei Verbindung **78h** zum Erfolg. Durch ein primäres Ansäuern des Hydrolyseproduktes und einer anschließenden Extraktion mit Dichlormethan konnte DMPU in die organische Phase überführt werden, während Derivat **78h** aufgrund der Protonierung der basischen Ring-Stickstoffatome bei pH = 1 in der wässrigen Phase vorlag. Durch eine anschließende Neutralisation konnte **78h** in moderaten Ausbeuten von 17% erhalten werden.

2.3 Mechanistische Betrachtungen zur Bildung der neuen isosteren heterozyklischen Systeme

Für die Substanzklasse der 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** konnte 2015 bereits gezeigt werden, dass die Position des Stickstoffatoms des Methylpyridincarbonitrils (**50**) und die damit verbundene Beeinflussung der Elektronendichte des heterozyklischen Systems zu einer bevorzugten Bildung der Substanzklasse **51** führt, während die Konkurrenzreaktion zu den entsprechenden Pyridophenanthrolinen **52** nur in geringen Mengen per LC-MS-Kopplung beobachtet wurde.⁸⁰ Die genaue mechanistische Darstellung dieser Bevorzugung einer der beiden konkurrierenden Reaktionen durch die Position der endozyklischen Stickstoffatome erfolgte für das tetrazyklische System **51** bereits unter Abschnitt 1.4.2.

Anhand der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten neuen Heterozyklenklassen **74**, **76**, **77** und **78** kann die starke Abhängigkeit der Bildung entweder von Pyridophenanthrolinen, Azapyrimidophenanthrolinen oder Pyridoazacarbazolen von der Position der Ring-Stickstoffatome der *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente belegt werden. Die Bildung der Ringsysteme erfolgt durch zwei konkurrierende Zyklisierungsreaktionen, die durch die Position des/der Stickstoffatoms(e) getriggert werden (Abbildung 2.13).

Durch die stark basischen Reaktionsbedingungen kommt es zu einer Deprotonierung der *o*-Methylhetarencarbonitrile **57**, **58** und **59**, wodurch die Carbanionen **57a**, **58a** und **59a** gebildet werden. Ein anschließender nukleophiler Angriff an die Carbonylfunktion der Aldehydkomponente **36** führt zu den Alkoholaten **79**, welche durch Eliminierung von Wasser in die entsprechenden aza-analogen Stilbene **80** überführt werden. Durch den nukleophilen Angriff eines zweiten, deprotonierten *o*-Methylhetarencarbonitrils **57a**, **58a** und **59a** an die exozyk-

liche Doppelbindung werden die Intermediate **81**, die durch die mesomeren Grenzstrukturen **81a** und **81b** beschrieben werden können, gebildet.

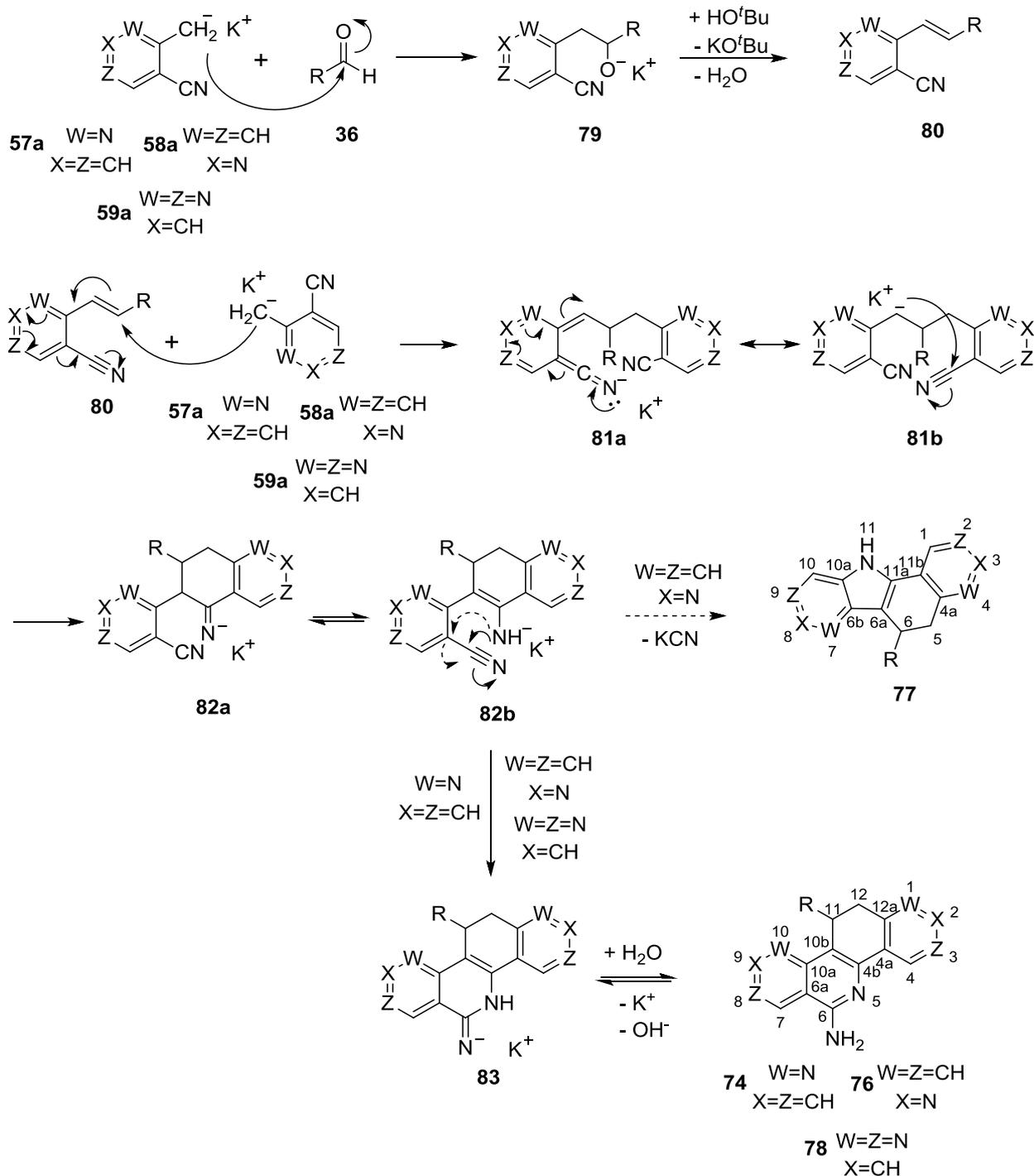


Abbildung 2.13: Postulierter Reaktionsmechanismus zur Bildung entweder von Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen **74**, Pyrido[3,4-c][1,8]phenanthrolinen **76**, 1-Azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen **78** oder Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen **77**.

Eine sich anschließende 6-*exo-dig*-Ringschlussreaktion führt zu den Iminonitrilen **82a**, welche zu den entsprechenden Enaminonitrilen **82b** tautomerisieren können. **82b** stellt die Schlüs-

selverbindung für den weiteren Reaktionsverlauf dar. Durch die elektronischen Eigenschaften dieser Struktur wird entweder eine 6-*exo-dig*-Zyklisierung, die zu den Pyridophenanthrolinen **74**, **76** und den 1-Azapyrimidophenanthrolinen **78** führt, oder die konkurrierende 5-*exo-trig*-Ringschlussreaktion, durch welche die Pyridoazacarbazole **77** gebildet werden, elektronisch begünstigt. Nach den Baldwin-Regeln, die kinetische Vorhersagen über die Wahrscheinlichkeit von Zyklisierungsreaktionen anhand von stereochemischen Parametern wie Bindungslängen und -winkel der Übergangszustände zulassen,⁷⁹ sind beide Konkurrenzreaktionen kinetisch wahrscheinlich. Die Bildung der heterozyklischen Systeme ist deshalb ausschließlich von der Ladungsverteilung der Schlüsselstruktur **82b**, welche durch die Position der Stickstoffatome des eingesetzten *o*-Methylhetarencarbonitrils bestimmt wird, abhängig. Betrachtet man die Bildung der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline **74** und die der 1-Azapyrimido[5,4-*c*][1,9]phenanthroline **78**, so ist ausschließlich die 6-*exo-dig*-Zyklisierung zu beobachten. Diese Tatsache kann durch die negative Polarisierung des aromatischen Kohlenstoffatoms, an dem die Nitril-Funktionalität substituiert ist, erklärt werden. Diese Polarisierung wird durch die Position des/der endozyklische(n) Stickstoffatoms(e) induziert und führt ausschließlich zu einem nukleophilen Angriff am Kohlenstoffatom der Nitrilfunktion im Sinne eines 6-*exo-dig*-Ringschlusses. Eine nukleophile Substitution unter Abspaltung von KCN an dieser Position kann bei der Bildung der Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazole **77** beobachtet werden. Hier sind die konkurrierenden Zyklisierungen nicht nur beide kinetisch nach BALDWIN⁷⁹, sondern durch die positive Partialladung des aromatischen Kohlenstoffatoms an der die Nitrilsubstitution funktionalisiert ist, auch elektronisch bevorzugt. Diese elektronische Situation führt zu der gleichzeitigen Bildung der beiden Konkurrenzprodukte **76** und **77**. Zum Vergleich wurde bei der Bildung der unter Abschnitt 1.4.2 beschriebenen Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** die gleichzeitige Zyklisierungsreaktion zu den entsprechenden Pyridophenanthrolinen **52** lediglich in äußerst geringen Mengen gefunden.⁸⁰ In einem vereinfachten mechanistischen Bild ist in diesem Fall die positive Polarisierung durch die *ortho*-Position des endozyklischen Stickstoffatoms und damit die Elektrophilie des benachbarten aromatischen Kohlenstoffatoms stärker erhöht. Die Partialladungen der Schlüsselstrukturen **82b** und **56b**, durch welche die Bildung entweder von Pyridophenanthrolinen **74** und **77**, 1-Azapyrimidophenanthrolinen **78** oder Pyridoazacarbazolen **51** und **77** erklärt werden können, sind in Abbildung 2.14 gegeben.

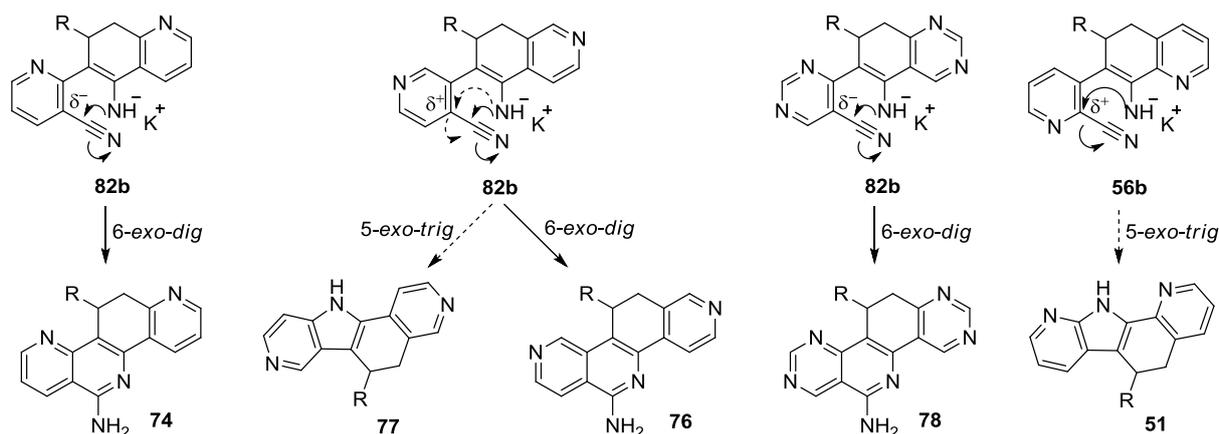


Abbildung 2.14: Die durch die Position der/des Stickstoffatom(s) induzierte Partialladung ist maßgeblich für die Bevorzugung einer der beiden Zyklisierungsmöglichkeiten.

Durch die Berechnung der Hückel-Molekül-Orbital- (HMO) Elektronendichten der Verbindungen **82b** mit *MarvinSketch* 6.0.6 konnte die Abhängigkeit der Richtung des nukleophilen Angriffs von der Position des endozyklischen Stickstoffatoms weiter verdeutlicht werden. Für die Pyridophenanthroline **74** und die 1-Azapyrimidophenanthroline **78**, bei denen ausschließlich die 6-*exo-dig*-Zyklisierung beobachtet wurde, wurden vergleichsweise hohe Ladungsdichten (1.07 bzw. 1.08) für das aromatische Kohlenstoffatom, an dem die Nitrilfunktionalität substituiert ist, gefunden. Eine für eine Substitutionsreaktion unter KCN-Abspaltung benötigte Elektrophilie ist damit nicht gegeben, weshalb die konkurrierende 5-*exo-trig*-Zyklisierung nicht beobachtet wird. Im Gegensatz dazu konnte bei der Verwendung von 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) eine gleichzeitige Bildung der beiden Ringsysteme **76** und **77** beobachtet werden. Die Ladungsdichte des zur Nitrilfunktion benachbarten Kohlenstoffatoms ist hier mit 1.04 deutlich geringer, weshalb ein nukleophiler Angriff unter Abspaltung von KCN im Sinne eines 5-*exo-trig*-Ringschlusses neben einer 6-*exo-dig*-Zyklisierung auftritt. Die Substanzklasse der Pyridoazacarbazole **51** hingegen wurde als Hauptprodukt in der einstufigen Reaktion gefunden.⁸⁰ Eine berechnete Ladungsdichte von 1.02 des zur Nitrilfunktion benachbarten Kohlenstoffatoms zeigt den geringsten Wert für alle im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Serien. Diese Tatsache verdeutlicht die starke Begünstigung des elektrophilen Angriffs an dieser Position im Sinne einer 5-*exo-trig*-Zyklisierung, welche zu Substanzklasse **51** als Hauptprodukt führt. Die Ladungsdichte des Nitril-Kohlenstoffs, der bei der Bildung der Pyridophenanthroline-Klassen nukleophil angegriffen wird, war mit einer Ladungsdichte von 0.82 bei diesen Berechnungen unabhängig von der Position der/des Stickstoffatom(s) und damit nicht maßgeblich für die Bevorzugung einer der beiden konkurrierenden Reaktionen.

2.4 Systematische Benennung der neuen isosteren Tetrazyklen

Da es sich bei den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten tetrazyklischen Ringsystemen **74**, **76**, **77** und **78** um neue, nicht literaturbekannte Heterozyklenklassen handelt, soll nachfolgend eine systematische Benennung dieser Verbindungen erfolgen.

Der Aufbau des Grundkörpers der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline (**86**) beinhaltet formal ein 1,7-Phenanthrolin-Stammsystem **85**. An dieses Stammsystem ist eine Pyridin-Einheit **84** anneliert (Abbildung 2.15).

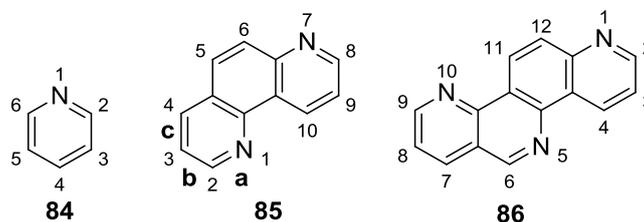


Abbildung 2.15: Das tetrazyklische System der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline (**86**) leitet sich von der 1,7-Phenanthrolin-Stammverbindung **85**, an welche eine Pyridin-Einheit **84** anneliert ist, ab.

Die systematische Bezifferung des heterozyklischen Systems erfolgt nach einer räumlichen Ausrichtung des Moleküls so, dass sich eine maximale Anzahl von Ringen in horizontaler Orientierung und im ersten Quadranten befindet. Eine anschließende Nummerierung der Atome erfolgt nach festgelegten Prioritätsregeln, wobei hier ausschließlich für die Benennung des Systems **86** maßgebliche Regeln betrachtet werden. Die Nummerierung der Stickstoffatome wird dabei so gewählt, dass sich in der Gesamtheit möglichst kleine Ziffern ergeben. Die weitere Nummerierung erfolgt im Uhrzeigersinn. Eine Benennung der Verknüpfung der Atome erfolgt, wie bei Verbindung **85** in Abbildung 2.15 gezeigt, durch Buchstaben. In einem nächsten Schritt erfolgt die systematische Benennung des Tetrazyklus **86**. Das Präfix „Pyrido“ ergibt sich dabei aus der Annelierung des Pyridin-Rings **84** an das Stammsystem „Phenanthrolin“ **85**. Da eine Annelierung an der „*c*-Bindung“ des Phenanthrolins **85** erfolgt, resultiert die Bezeichnung „*c*“ in eckigen Klammern. Eine genauere Definition der Verknüpfung ist durch die Angabe der Zahlen „3,2“, ebenfalls in der eckigen Klammer, gegeben. Formal liegt eine 2,3-Verknüpfung mit der Pyridin-Einheit vor. Da nun aber die Zählweise des Phenanthrolin-Stammsystems **85** aufgrund der möglichst minimalen Ziffern beim Zusammentreffen mit der Pyridin-Einheit in umgekehrter Reihenfolge vorliegt (formal trifft man bei der Annelierung zunächst auf Position 3 der Pyridin-Einheit), resultiert die Bezeichnung „[3,2-*c*]“.⁹⁰

Die systematische Benennung der weiteren in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen erfolgte nach den für Pyridophenanthrolin **86** erläuterten Regeln. Deshalb werden im Folgenden lediglich die für die einzelne Heterozyklenklasse auftretenden Besonderheiten bei der Benennung diskutiert.

Bei der Substanzklasse der Pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthroline (**88**) liegt eine Annelierung einer Pyridin-Einheit **84** an ein 1,8-Phenanthrolin-Stammsystem **87** vor (Abbildung 2.16).

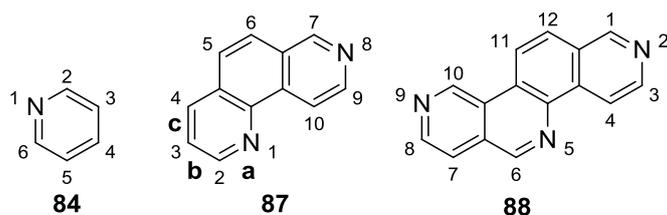


Abbildung 2.16: Systematische Bezifferung der Heterozyklenklasse der Pyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline (88).

Die Annelierung erfolgt an der 3,4-Position der Pyridin-Einheit **84** und der Bindung „c“ des 1,8-Phenanthrolins **87**. Da auch hier bei der Annelierung formal zunächst ein Zusammentreffen mit der Position 4 des Pyridins **84** erfolgt, resultiert die Bezeichnung der Annelierung als „[4,3-c]“.

Das tetrazyklische Ringsystem der 1-Azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline (**91**) besteht aus einem 7-Aza-1,9-phenanthrolin-Stammsystem **90** an welches eine Pyrimidin-Einheit **89** anneliert ist (Abbildung 2.17).

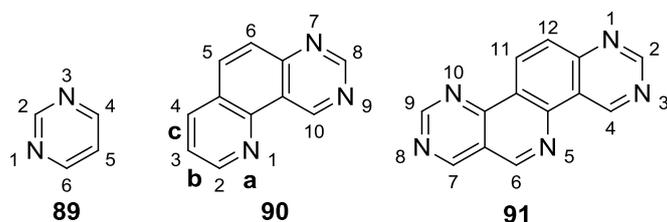


Abbildung 2.17: Die Klasse der 1-Azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline **91** ist aus einem 7-Aza-1,9-phenanthrolin (**90**) und einer annelierten Pyrimidin-Einheit **89** aufgebaut.

Die vorliegende Verknüpfung über die Bindung „c“ des 7-Aza-1,9-phenanthrolin-Stammsystems **90** mit den Atomen 4 und 5 des Pyrimidins **89** wird wegen der umgekehrten Zählweise in den beiden Systemen als „[5,4-c]“ angegeben.

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Pyridoazacarbazol-Klasse der 11*H*-Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazole (**93**) setzt sich aus einem 9*H*-3-Azacarbazol-Stammsystem **92**, an welches eine Pyridin-Einheit **84** anneliert ist, zusammen (Abbildung 2.18).

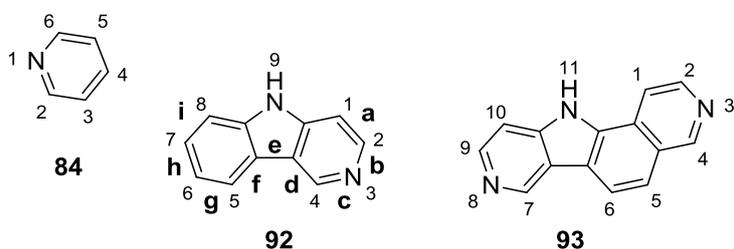


Abbildung 2.18: Das System der 11*H*-Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazole (**93**) besteht aus einem 9*H*-3-Azacarbazol (**92**) und einem annelierten Pyridin (**84**).

Die Annelierung ist bei dieser Substanzklasse über die „*i*“-Bindung des 9*H*-3-Azacarbazols (**92**) mit der 3,4-Verknüpfung des Pyridins (**84**) gegeben. Bei der Zusammenführung der beiden Bausteine **84** und **92** trifft das 9*H*-3-Azacarbazol (**92**) primär auf Atom 3 des Pyridins **84**,

was in der genauen Bezeichnung „[3,4-*i*]“ für die Art der Verknüpfung im Gesamtsystem **93** resultiert. Das Wasserstoffatom am Indol-Stickstoff wird durch „11H“ in der Bezeichnung des 11H-Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazol-Grundkörpers **93** aufgenommen.

2.5 Dehydrierung der 11,12-Position der neuartigen isosteren Heterozyklenklassen

Die Oxidation der 11,12-Position der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Pyridophenanthroline **74** und **76** und der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** war aufgrund der resultierenden vollständig durchkonjugierten Ringsysteme ein attraktives Ziel dieser Arbeit. Untersuchungen bezüglich der antitumoralen Aktivität am NCI ergaben für die Substanzklasse der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine **38** und den aza-analogen Pyridophenanthrolin-Strukturen **41** für einige Derivate eine deutliche Steigerung der zellwachstumshemmenden Eigenschaften durch die Oxidation in 11,12-Position.^{65,70}

Für die Entwicklung als potentielle Arzneistoffe besitzt eine Dehydrierung in 11,12-Position weitere Vorteile. Die durch Oxidation erhaltenen vollständig konjugierten heterozyklischen Systeme wiesen kein Stereozentrum in Position 11 mehr auf. Da sich bei potentiellen Arzneistoffen, die als Enantiomere vorliegen, große Unterschiede im Hinblick auf Pharmakodynamik und Pharmakokinetik ergeben können, müssen Razemate bei der Zulassung im Falle einer Wirksamkeit beider Enantiomere als verschiedene Wirkstoffe betrachtet werden. Die Erhebung pharmakodynamischer Daten sowohl *in vitro* als auch *in vivo* ist sowohl mit dem Razemat als auch mit den beiden enantiomeren Formen obligat, während Wirkung und Toxizität ausschließlich durch den Einsatz des Razemats überprüft werden dürfen. Daneben muss bei einer eventuellen Zulassung stets eine Begründung für die Wahl des Razemats anstelle eines der beiden Enantiomere erfolgen. Dieser Trend zu enantiomerenreinen Arzneistoffkandidaten setzt sich auch bei den Neueinführungen der letzten Jahre fort.^{91–93}

2.5.1 Oxidation der 11,12-Position von 11-Nicht-Halogenphenyl-substituierten Verbindungen der Pyridophenanthroline **74** und **76**

Für die Substanzklasse der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthrolin-Klasse **40** konnte für Derivate ohne Halogenatom im 11-Substituenten bereits eine Dehydrierungsmethode entwickelt werden. Diese bestand in einer Umsetzung der entsprechenden 11,12-Dihydropyridophenanthroline **40** zu den korrespondierenden Pyridophenanthrolinen **41** mittels Palladium (10%) auf Aktivkohle (30% (w/w)) bei einer Reaktionszeit von 10 bis 30 Minuten unter Rückfluss in DMPU (Abbildung 2.19).⁶⁸

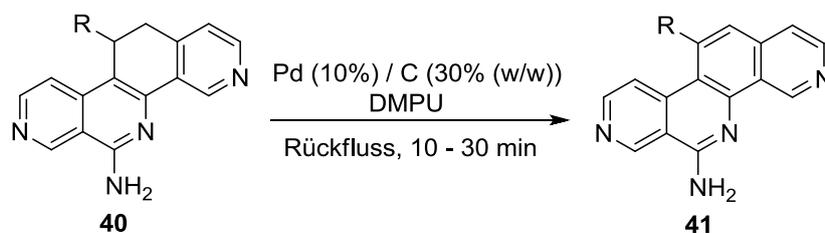


Abbildung 2.19: Synthesemethode nach MEIER zur Oxidation der 11,12-Dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline **40**.⁶⁸

Auf diesem Wege konnten in vorangegangenen Arbeiten sechs vollständig konjugierte Derivate der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline-Klasse **41** in Ausbeuten zwischen 58% und 89% dargestellt werden.^{68,70}

Aufgrund der hohen strukturellen Ähnlichkeiten der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzklassen der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **74** und der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline **76** zu den Derivaten der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline-Klasse **40**^{68,70} (Unterscheidung lediglich in der Position von zwei endozyklischen Stickstoffatomen) wurde daher zunächst eine Übertragung der bekannten Reaktionsbedingungen auf die neuen Ringsysteme unternommen.

Als besonders interessant im Hinblick auf eine potentiell hohe antitumorale Wirksamkeit der Zielstrukturen **94c** und **95c** wurde dabei die Dehydrierung der Pyridophenanthroline **74c** und **76c** mit einem 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Substituenten angesehen, da das analoge Derivat der Pyridophenanthroline-Klasse **41c** mit einem MGM GI₅₀-Wert von 0.76 μM das potenteste Derivat dieser Substanzklasse ohne weitere Funktionalisierungen war (Abbildung 2.20).⁷⁰ Derivat **41c** wurde daher als Leitstruktur für die Synthese der neuen vollständig konjugierten Ringsysteme **94c** und **95c** mit potentiell hohen antitumoralen Aktivitäten ausgewählt.

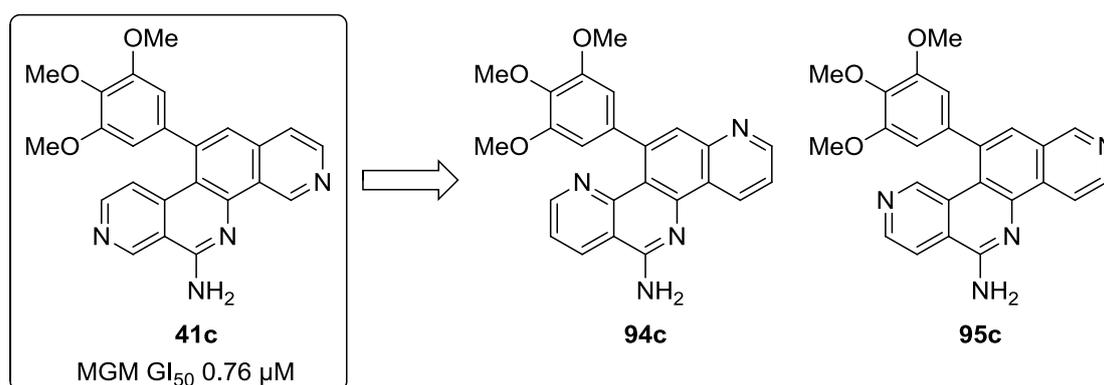


Abbildung 2.20: Das von MEIER synthetisierte Pyridophenanthrolin **41c**⁷⁰ diente als Leitstruktur bei der Darstellung der isosteren 11,12-dehydrierten Derivate **94c** und **95c**.

Bei der Umsetzung der beiden 11,12-Dihydropyridophenanthroline **74c** und **76c** nach den bekannten Reaktionsbedingungen für die Darstellung von **41c** (Pd (10%) (30% (w/w)), 10 min, Rückfluss)⁶⁸ konnte keine vollständige Umsetzung zu den Zielverbindungen **94c** und **95c** erreicht werden. Die vollständige Umsetzung zu den 11,12-dehydrierten Derivaten ist

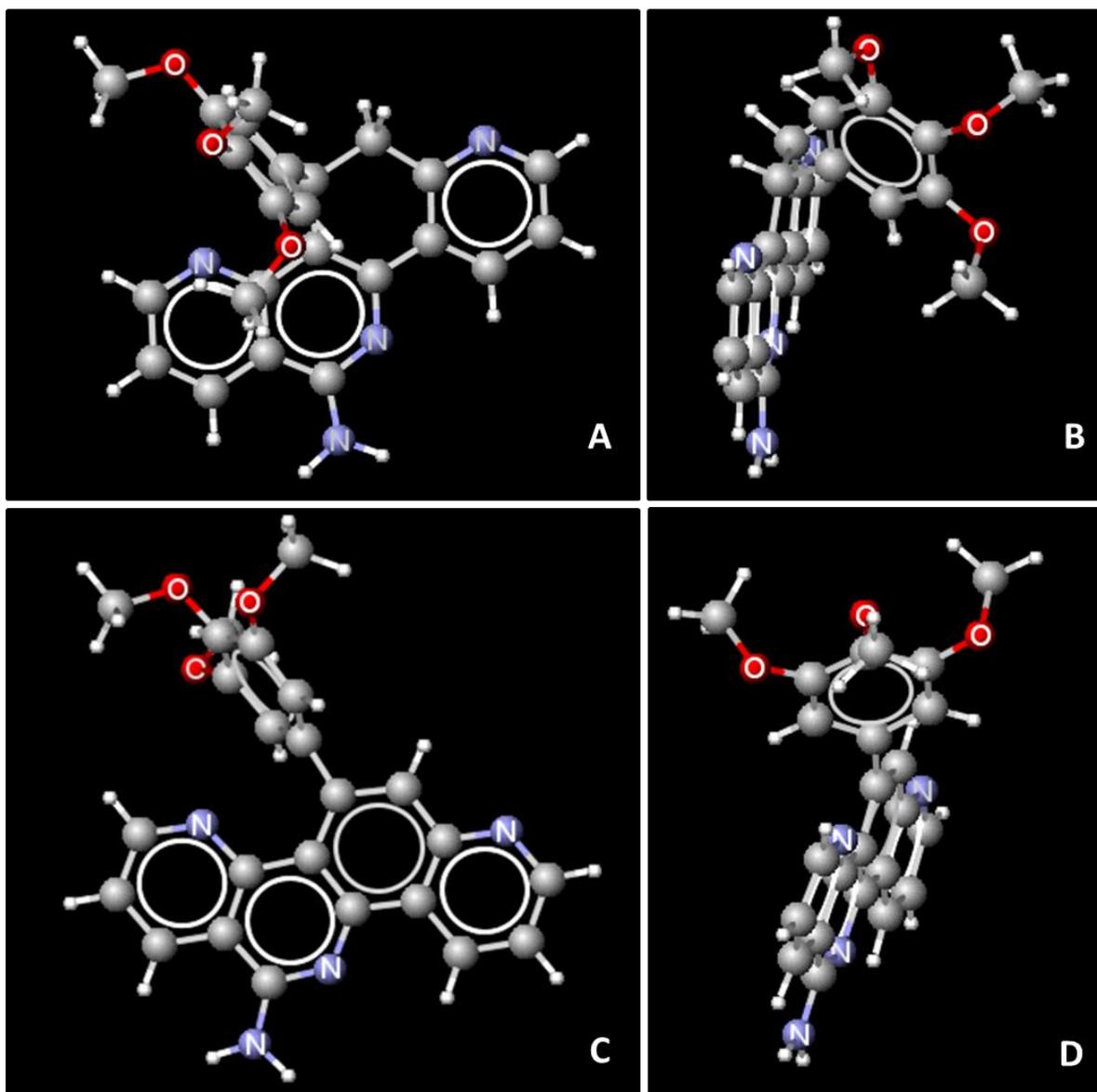


Abbildung 2.22: Vergleich der Konformationen zwischen 11,12-Dihydropyridophenanthrolin 74c (A und B) und der 11,12-dehydrierten Analogstruktur des Pyridophenanthrolins 94c (C und D), erstellt mit *Marvin-Sketch 6.0.6*.

Durch die Dehydrierung in 11,12-Position wird der 11-Substituent in räumliche Nähe zu Ring A des Pyridophenanthrolin-Grundgerüsts gebracht. Ein „Hinwegdrehen“ des Substituenten, um repulsiven Kräften zu entgehen, wie es bei der nicht-oxidierten Form möglich ist, kann hier nicht mehr erfolgen. Dies führt dazu, dass das π -Elektronensystem des 11-Substituenten orthogonal zu Ring A des Pyridophenanthrolins steht (Abbildung 2.22 D), während bei der nicht oxidierten Form eine Verdrehung des 11-Restes aus der Ebene heraus möglich ist (Abbildung 2.22 B). Eine Hemmung der Reaktivität kann folglich durch eine energetisch ungünstige Konformation des dehydrierten Systems im Sinne repulsiver Kräfte begründet sein. Da die Elektronendichte des 11-Trimethoxyphenyl-Substituenten durch die positiven mesomeren Effekte der drei Methoxygruppen recht hoch ist, könnten elektronische Abstoßungen mit Ring A des Pyridophenanthrolins, beziehungsweise mit dem freien Elektronenpaar des Ring-Stickstoffatoms in Position 10 des Grundkörpers, eine Oxidation verhindern. Da durch

die unterschiedliche Position der Stickstoffatome eine Variation der elektronischen Dichte-Verteilung resultiert, könnte bei den Heterozyklen **94** und **95** eine im Vergleich zu Ringsystem **41** höhere elektronische Abstoßung resultieren, was die drastischeren Reaktionsbedingungen und niedrigeren Ausbeuten der Serien **94** und **95** erklären würde. Eine genaue quantenmechanische Berechnung der Elektronendichten dieser isosteren Stickstoffheterozyklen sollte im Rahmen nachfolgender Arbeiten erfolgen.

2.5.2 Oxidation der 11,12-Position von 11-Halogenphenyl-substituierten Verbindungen der Pyridophenanthroline **74** und **76**

Zur Dehydrierung 11-Halogenphenyl-substituierter Derivate konnte in vorangegangenen Arbeiten bereits eine Oxidationsmethode mittels NaH und DMF entwickelt werden, wodurch zwei Verbindungen der 11,12-Dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin-Klasse **41** in Ausbeuten von 67% beziehungsweise 71% zugänglich gemacht werden konnten (Abbildung 2.23).⁷⁰

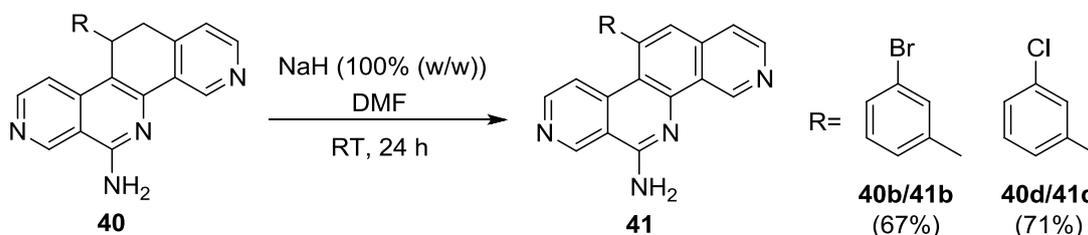


Abbildung 2.23: Dehydrierung der 11,12-Position 11-Halogenphenyl-substituierter Derivate der Pyridophenanthroline **40** zu den dehydrierten Analogstrukturen **41**.⁷⁰

Auch diese Oxidationsmethode wurde auf die neu entwickelten Ringsysteme **74** und **76** angewendet, da eine Diskrepanz zu den Pyridophenanthrolinen **40** lediglich in der Position zweier endozyklischer Stickstoffatome des Pyridophenanthrolin-Systems gegeben war.

Die Wahl des Substitutionsmusters in Position 11 fiel dabei für beide Serien **74** und **76** auf einen 3-Chlorphenyl-Substituenten, da die analoge Struktur dieser Derivate der 11,12-Dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin-Klasse **40** mit einem MGM GI₅₀-Wert von 3.80 μ M eines der wirksamsten 11,12-hydrierten-Derivate war. Ein deutlicher Verlust der zellwachstumshemmenden Eigenschaften wurde durch eine Oxidation der 11,12-Position dieses Derivats beschrieben (MGM GI₅₀ 16.2 μ M).⁷⁰ Es war daher interessant, im Sinne von Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu untersuchen, ob ein ähnlicher Verlust der Aktivität auch für die neuen heterozyklischen Serien **94** und **95** mit einem 11-(3-Chlorphenyl)-Substituenten zu beobachten wäre.

Für die Umsetzung des 11-(3-Chlorphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolins (**74d**) waren, wie auch schon bei der unter Abschnitt 2.5.1 beschriebenen Dehydrierung mit Palladium auf Aktivkohle, drastischere Reaktionsbedingungen als die bereits beschriebenen⁷⁰ notwendig. So konnte eine vollständige Umsetzung zu dem entsprechenden oxidierten Derivat **94d** erst bei einer Reaktionszeit von 20 Tagen, wobei die tägliche Zugabe einer Spatelspitze NaH erfolgte, beobachtet werden. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen er-

folgte dabei durch Reaktionskontrolle mittels LC-MS-Untersuchungen. Bei der Umsetzung des 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivats der 11,12-Dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-Klasse **74d** zu der entsprechenden 11,12-dehydrierten Verbindung **76d** konnte eine vollständige Umsetzung bereits nach 12 h beobachtet werden (Reaktionskontrolle über LC-MS-Kopplung) (Abbildung 2.24). Die Ausbeuten lagen für beide Derivate der neuen Serien mit 18% beziehungsweise 23% weit unter den beschriebenen 71% für das strukturelle Analogon der Serie **41**.⁷⁰ Mögliche Erklärungen für die deutlichen Differenzen der Reaktionsbedingungen aber auch der Ausbeuten sind unter Abschnitt 2.5.3 bei der Betrachtung der Dehydrierung der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** gegeben. Ein möglicher radikalischer Reaktionsmechanismus der Dehydrierung mittels Natriumhydrid wird unter Abschnitt 2.10 diskutiert.

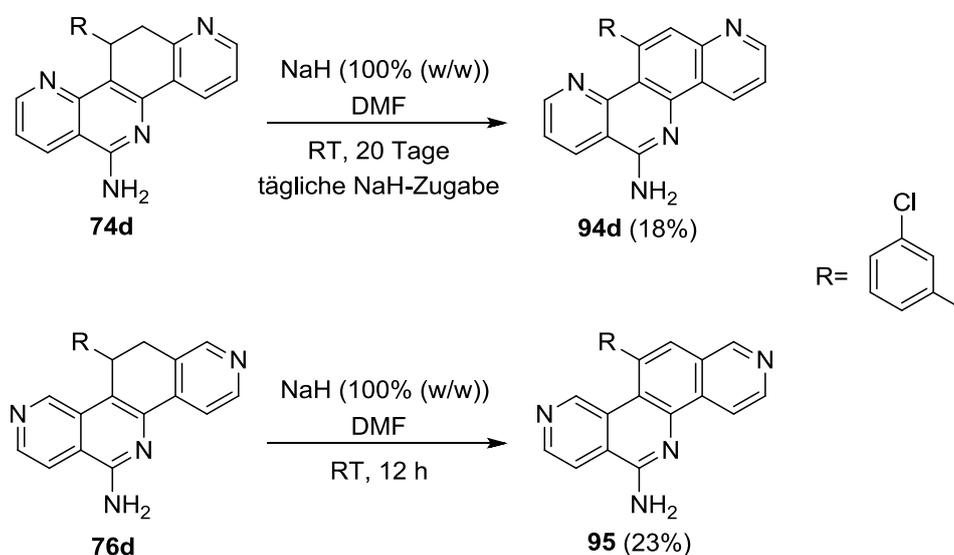
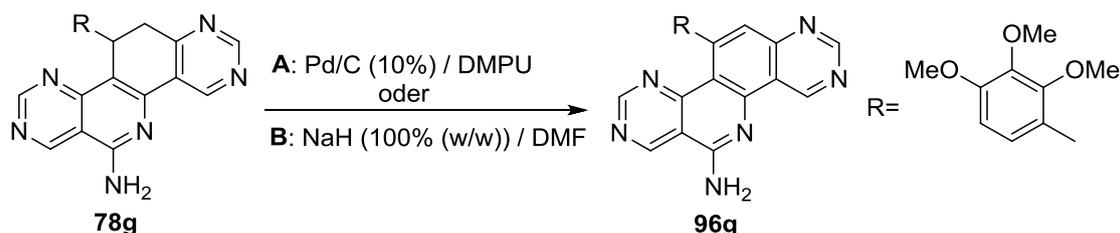


Abbildung 2.24: Dehydrierung der 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivate der Serien **74** und **76** nach optimierten Reaktionsbedingungen in Anlehnung an MEIER.⁷⁰

2.5.3 Oxidation der 11,12-Position der 1-Azapyrimidophenanthroline **78**

Auch bei der Dehydrierung der 1-Azapyrimidophenanthrolin-Klasse **78** diente das von MEIER synthetisierte 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline **41c** wegen der hohen antitumoralen Aktivität dieses Derivats (MGM GI₅₀ 0.76 μ M) als Leitstruktur.⁷⁰ Da jedoch die Isolierung der als Edukt verwendeten Verbindung **78c** vergleichsweise kompliziert war und lediglich in Ausbeuten von 20% erhalten werden konnte, wurde für die Optimierung der Reaktionsbedingungen auf Basis von hoher struktureller Ähnlichkeit, höheren Ausbeuten und leichterem Isolieren Derivat **78g** (11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-Substituent) ausgewählt. Die Darstellung der 1-Aza-11,12-dihydropyrimidophenanthroline **78** wurde bereits unter Abschnitt 2.2.3 erläutert.

Eine Zusammenstellung der verschiedenen verwendeten Reaktionsparameter zur Dehydrierung von **78g** ist in Tabelle 2.1 gegeben.

Tabelle 2.1: Getestete Reaktionsbedingungen zur Dehydrierung von **78g** zu dem entsprechend vollständig konjugierten Derivat **96g**.

Edukt	Bedingungen	Reaktionsumsatz (LC-MS)/%	Beobachtungen
	A: Pd/C (30% (w/w)) 15 min, Rückfluss	0	–
	A: Pd/C (30% (w/w)) 30 min, Rückfluss	25	Problematische Isolierung, geringe Gesamtausbeute
	A: Pd/C (50% (w/w)) 2.5 h, Rückfluss	75	Isolierung nicht möglich
 78g	A: Pd/C (50% (w/w)) 4 h, Rückfluss (1/2 LM-Menge)	99	Isolierung nicht möglich
	A: Pd/C (50% (w/w)) 4 h, Rückfluss (1/2 LM-Menge, Hydrolyse auf NaCl-Lsg. sat.)	0	Schwarzer Niederschlag, Zersetzung
	B: 24 h, RT	4	–
	B: 24 h, 40 °C	19	Kolloidales Präzipitat, Extraktion und Befreiung vom LM
	B: 48 h, 50 °C	58 Viele Nebenprodukte	Kolloidales Präzipitat, Extraktion und Befreiung vom LM

LM = Lösungsmittel, Lsg. = Lösung, sat. = *saturated* = gesättigt.

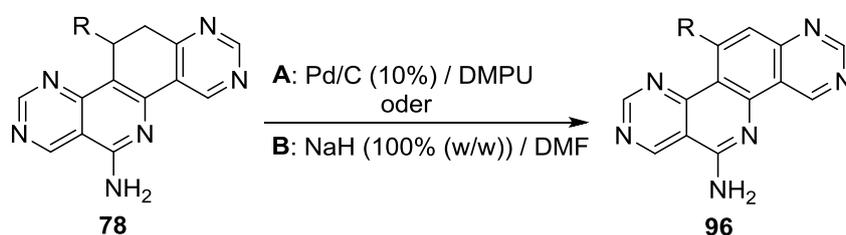
Auch bei den 1-Aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolinen **78** war eine Übertragung der zur Dehydrierung der Substanzklasse **40** entwickelten Synthesemethode für 11-Nicht-Halogenphenyl-substituierte Derivate mittels Palladium auf Aktivkohle⁶⁸ nicht möglich. Es erfolgten, nicht zuletzt wegen des veränderten Grundkörpers (1-Azapyrimidophenanthrolin im Vergleich zu einem Pyridophenanthrolin), ausführliche Studien bei denen nicht nur eine Variation der Oxidationsmethode, sondern auch die Reaktionsbedingungen modifiziert wurden.

Durch eine Umsetzung des Derivats **78g** nach MEIER (Pd/C (10%) (30% (w/w)))⁶⁸ konnte lediglich das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die Bildung der 11,12-dehydrierten Verbindung konnte per LC-MS-Kopplung nicht nachgewiesen werden. Durch eine Verdopplung der Reaktionszeit von 15 auf 30 Minuten konnte eine Umsetzung zu 25% erhalten werden (LC-MS-Kopplung). Da aber aufgrund der hohen Ähnlichkeit der R_f -Werte von Edukt **78g** und Produkt **96g** eine säulenchromatographische Trennung der beiden Verbindungen nicht möglich war, musste durch weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen versucht werden, eine 100%ige Umsetzung zu erreichen. Durch eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 2.5 Stunden bei einem zusätzlichen Einsatz von 50 Gewichtsprozent des Katalysators konnte zwar eine Steigerung des Produktanteils auf 75% erhalten werden, eine Isolierung des Produktes gelang wegen des Ausbleibens eines Niederschlages nach der Zugabe von Wasser jedoch nicht. Auch eine Extraktion der sauren wässrigen Phase mittels DCM führte nicht zum Erfolg, da das Produkt nicht wie erwartet in die wässrige Phase übergang, sondern in der organischen Phase verblieb. Die Problematik von DMPU im Zusammenhang mit der Produktisolierung der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Tetrazyklen wurde bereits unter Abschnitt 2.2.1 diskutiert. Mögliche Erklärungen liegen hier in einer vergleichsweise niedrigen Löslichkeit der Verbindungsklasse **96** in sauren, wässrigen Lösungen gegenüber einer hohen Löslichkeit in DMPU. Eine weitere Erhöhung der Reaktionszeit bei gleichzeitiger Verringerung der eingesetzten Lösungsmittelmenge führte zwar zu nahezu vollständigen Umsetzungen (99%, bestimmt per LC-MS-Kopplung) eine Isolierung des Produktes **96g** gelang allerdings auch hier aus den oben genannten Gründen nicht. Ein Ansatz zur Generierung eines Niederschlages bestand in der Zugabe einer gesättigten NaCl-Lösung anstelle von Wasser, um so eine möglicherweise erhöhte Löslichkeit des Produktes **96g** in wässriger Lösung als Ursache für das Ausbleiben eines Niederschlages ausschließen zu können. Eine Fällung konnte zwar erreicht werden, das Präzipitat bestand aber lediglich aus Zersetzungsprodukten.

Da die guten Löslichkeiten sowohl des Produktes **96g**, als auch des Ausgangsmaterials **78g** in DMPU hauptverantwortlich für den Fehlschlag der Isolierung waren, DMPU aber hinsichtlich seines hohen Siedepunktes (246 - 247 °C)⁸⁹ bei der Reaktion unter Rückfluss als Lösungsmittel nicht ersetzt werden konnte, erfolgten weitere Oxidationsversuche dieses Derivats mit der bereits bekannten Methode B, unter Verwendung von Natriumhydrid und DMF (24 h RT, 100% (w/w) NaH).⁷⁰ Eine Übertragung der Methode auf die neue Substanzklasse **78** gelang auch hier, ähnlich der Dehydrierung der Pyridophenanthrolin-Klasse **74** (Abschnitt 2.5.2), nicht. So konnte nach exakter Durchführung der Reaktion nach den beschriebenen Bedingungen keine Umsetzung zu **96g** beobachtet werden (LC-MS-Kopplung). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C resultierte in 19%igem Produktanteil (bestimmt per LC-MS-Kopplung), wobei eine Isolierung der Verbindung nach erfolgter Hydrolyse erst nach Extraktion in DCM und anschließender Entfernung des Lösungsmittels erfolgen konnte. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C und eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 48 Stunden resultierte zwar in einer Erhöhung des Produktanteils (58%, untersucht über LC-MS-Kopplung), die benötigte vollständige Umsetzung wurde aber nicht erzielt. Zudem waren bereits anhand der starken Erhöhung der Peakanzahl im LC-MS-Spektrum erste Anzeichen möglicher Zersetzungen zu beobachten. Wie bereits in Abschnitt 2.5.1 anhand eines 11-

(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Derivats der Pyridophenanthroline **74** über dreidimensionale Strukturvergleiche zwischen 11,12-hydrierter- und 11,12-dehydrierter Form erläutert, scheint das Substitutionsmuster aufgrund möglicher elektronischer Abstoßungen zwischen Pyridophenanthrolin-Grundkörper und 11-Substituent den Erfolg der Dehydrierungsreaktionen maßgeblich zu beeinflussen. Da auch bei der Substanzklasse der 1-Azapyrimidophenanthroline **96** eine solche Abstoßung als mögliche Ursache für das Misslingen der Dehydrierung angesehen wurde, wurde der Einfluss des 11-Substituenten durch eine Variation desselben untersucht. Die eingesetzten Derivate und die verwendeten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 2.2 dargestellt.

Tabelle 2.2: Dehydrierungsversuche verschieden 11-substituierter Derivate der 1-Azapyrimidophenanthrolin-Klasse 78.



Edukt	Bedingungen	Reaktionsumsatz (LC-MS)/%	Beobachtungen
 96f	A: Pd/C (40% (w/w)) 20 min, Rückfluss	0	–
 96h	A: Pd/C (50% (w/w)) 1 h, 4 h, Rückfluss	49 (1 h)	- Kolloidaler Niederschlag (1 h) - Isolierung nicht möglich (4 h)
 96b	B: 24 h, RT B: 24 h, 50 °C	0 (RT) Zersetzung (50 °C)	–
 96d	B: 24 h, 50 °C B: 24 h, RT	Zersetzung (50 °C) 100 (RT)	Ausbeute: 77% (RT)

Eine erste Abhängigkeit der Dehydrierung von der elektronischen Beschaffenheit des 11-Substituenten lässt sich anhand der in Tabelle 2.2 durchgeführten Umsetzungen erkennen. Während eine vollständige Oxidation nach Methode A zu den Derivaten **96f** und **96h** auch durch eine Erhöhung der Reaktionszeit und der Menge des verwendeten Palladiumkatalysators nicht möglich war, konnte ein erster Erfolg bei der Dehydrierung mittels Methode B des

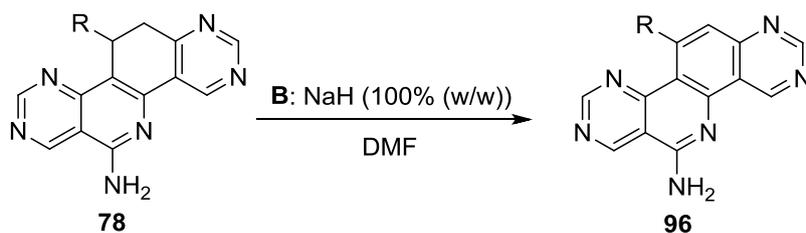
Derivats **96d**, einem 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten 1-Azapyrimidophenanthrolin, erzielt werden. Hier waren die Reaktionsbedingungen nach MEIER⁷⁰ exakt übertragbar, wodurch die Darstellung von **96d** in Ausbeuten von 77% möglich war. Gleiche Bedingungen führten bei dem 11-(3-Bromphenyl)-substituierten Derivat **78b** zu keinem Reaktionsumsatz, eine Erhöhung der Reaktionstemperatur resultierte lediglich in einer vollständigen Zersetzung (überprüft per LC-MS-Kopplung). Diese Beobachtungen untermauern die unter Abschnitt 2.5.1 herausgearbeiteten Vermutungen bezüglich elektronischer Abstoßungen zwischen dem Substituenten in Position 11 und dem heterozyklischen Grundgerüst. Der 11-(3-Chlorphenyl)-Substituent stellt aufgrund des negativen induktiven Effektes des Chloratoms den elektronenärmsten Substituenten in der Reihe der in Tabelle 2.2 aufgeführten Derivate dar. Eine elektronische Abstoßung des A-Ringes des 1-Azapyrimidophenanthrolin-Gerüsts mit diesem 11-Rest scheint in diesem Fall am geringsten ausgeprägt zu sein. Auch mögliche Interaktionen mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffatoms in Position 10 des Grundkörpers würden mit einem elektronenarmen 11-Substituenten energetisch günstiger ausfallen. Eine weitere mögliche Ursache für die problematischen Umsetzungen der Nicht-Halogenphenyl-substituierten Derivate **96g,h,f** (Methode A: Umsetzung mit Palladium auf Aktivkohle) könnten in einer, durch die Koordination von Stickstoffatomen ausgelösten Inaktivierung des Palladiumkatalysators liegen. Durch die beiden im Vergleich zu den bislang aufgeführten Pyridophenanthrolin-Serien **94** und **95** zusätzlichen endozyklischen Stickstoffatome der 1-Azapyrimidophenanthrolin-Klasse **96** könnte dieser Effekt bei den 1-Azapyrimidophenanthrolinen **96** stärker zum Tragen kommen. Eine Vergiftung von Palladiumkatalysatoren durch stickstoffhaltige heterozyklische Systeme wurde bereits von LIU *et al.* beschrieben.⁹⁴ Auch MALIK *et al.* beobachteten eine Inaktivierung des Palladiumkatalysators bei C-H-Acetoxylierungsreaktionen von Pyridin-Derivaten und fanden das Heteroatom als Hauptursache für diesen Sachverhalt.⁹⁵ Die partielle Vergiftung des Palladiumkatalysators bei den hier beschriebenen Dehydrierungsreaktionen würde die Erhöhung des Produktanteils durch eine Steigerung der Katalysatormenge erklären.

Die Vermutung der elektronischen Bevorzugung von Reaktionen, bei denen Derivate mit elektronenarmen 11-Resten zum Einsatz kommen, wurde durch die Umsetzung weiterer 11-Halogenphenyl-substituierter Derivate untersucht (Tabelle 2.3).

Eine vollständige Umsetzung konnte dabei durch Anpassung der Reaktionsbedingungen (Erhöhung der Reaktionszeit auf sieben Tage unter täglicher Zugabe einer Spatelspitze Natriumhydrid) für Derivat **96i** mit einem 11-(3-Fluorphenyl)-Substituenten gezeigt werden. Eine Isolierung war bei diesem Derivat in 18%iger Ausbeute nach Extraktion der angesäuerten wässrigen Phase, Extraktion mit Dichlormethan und anschließender Neutralisation möglich. Auch wenn eine vollständige Dehydrierung der Derivate **78e** und **78j** selbst durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht gelang, kann dennoch eine Tendenz der bevorzugten Oxidation von Derivaten mit elektronenarmen 11-Substituenten beobachtet werden. So konnten tendenziell die höchsten Anteile an dehydriertem Produkt **96** bei Derivaten mit elektronenarmen 11-Substituenten per LC-MS-Kopplung beobachtet werden. Diese Tatsache stützt die These möglicher elektronischer Abstoßungen zwischen 11-Substituent und A-Ring des Azapyrimidophenanthrolins (respektive freiem Elektronenpaar in 10-Position des Grundkör-

pers), welche durch die räumliche Nähe der durch Dehydrierung geänderten Konformation zustande kommt. Die Änderung der Konformation durch Dehydrierung wurde bereits für die Pyridophenanthrolin-Serie **94** in Abschnitt 2.5.1 beschrieben. Quantenmechanische Berechnungen zur Verteilung der elektronischen Dichte der oxidierten Derivate der im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Serien **94**, **95** und **96** und deren 11,12-dihydrierte Analogstrukturen **74**, **76** und **78** sollten zur Verifizierung der hier dargestellten Beobachtungen Teil zukünftiger Untersuchungen sein.

Tabelle 2.3: Dehydrierungsversuche von Derivaten der 1-Azapyrimidophenanthroline **78 mit elektronenarmen 11-Resten.**



Edukt	Bedingungen	Reaktionsumsatz (LC-MS)/%	Beobachtungen
 96e	B: 24 h - 7 Tage, RT - 50 °C	Max. 50	–
 96i	B: 24 h - 7 Tage, RT - 50 °C B: 7 Tage, RT, tägl. 1 Spatelspitze NaH	100 (7 Tage, tägl. NaH-Zugabe)	Ausbeute: 18% (7 Tage, tägl. NaH-Zugabe)
 96j	B: 24 h - 7 Tage, RT - 50 °C	Max. 55	–

Tägl. = täglich, Max. = maximal.

2.6 6-Oxo-Funktionalisierung der neuen isosteren heterozyklischen Ringsysteme

Um den Einfluss des Substituenten in Position 6 auf die antitumorale Eigenschaften der neuen heterozyklischen Systeme zu untersuchen, war eine synthetische Transformation der semizyklischen Amidin-Struktur in eine Lactam-Funktionalität ein interessanter Ansatz. Da sich somit auch die Eigenschaften dieses Wasserstoffbrücken-Donor-Akzeptor-Systems umkehren würden, könnten sich starke Unterschiede bezüglich der zellwachstumshemmenden

Eigenschaften ergeben. Für einige Derivate der Pyridophenanthrolin-Klasse **40** und **41** wurde ein leichter Rückgang der im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* ermittelten anti-proliferativen Eigenschaften durch den Austausch der 6-Amino- gegen eine 6-Oxo-Funktion gefunden.⁷⁰ Da sich die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Heterozyklen im Vergleich zu der bereits untersuchten Substanzklasse durch die Position und Anzahl der endozyklischen Stickstoffatome unterscheiden, wären hier möglicherweise Unterschiede in dieser Tendenz gegeben. Um den Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers in Kombination mit der Funktionalität in 6-Position untersuchen zu können, wurden verschiedene 11-substituierte Derivate in 6-Position zu den korrespondierenden 6-Oxo-funktionalisierten Strukturen diazotiert und anschließend hydrolysiert. Auch die unter Abschnitt 1.3.2 beschriebenen, auf Benzo[c]phenanthridin basierenden Strukturen, Indotecan **28**, Indimitecan **29**, Topovale **30** und Genz-644282 **31**, weisen ein zyklisches Amid als Strukturmerkmal und damit eine Oxo-Funktionalität auf. Da sich diese potenten Topoisomerase-Inhibitoren momentan in klinischen Studien befinden,⁶ war eine Einführung der 6-Oxo-Struktur in die neuen heterozyklischen Systeme bezüglich der antitumoralen Wirksamkeit sehr interessant.

MEIER *et al.* konnten bereits eine von KORNBLUM beschriebene Diazotierungsmethode durch Modifikation auf die Substanzklasse der Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline **40** und **41** übertragen und somit sechs 6-Oxo-funktionalisierte Derivate in guten Ausbeuten zwischen 64% und 91% darstellen (Abbildung 2.25).^{70,75,96}

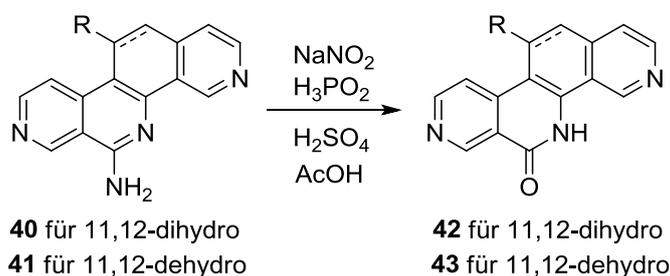


Abbildung 2.25: Darstellungsmethode der 6-Oxo-funktionalisierten Derivate **42** und **43** im Sinne einer Diazotierungsreaktion und anschließender Hydrolyse nach MEIER *et al.* in Anlehnung an KORNBLUM.^{75,96}

Die Diazotierungsreaktion mittels Natriumnitrit wurde wegen der hohen strukturellen Ähnlichkeit der neuen heterozyklischen Systeme auf diese angewendet. Für die beiden Substanzklassen der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **74** (beziehungsweise **94**, im Falle der 11,12-dehydrierten Form) und der Pyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline **76** (und deren oxidierte Analogstrukturen **95**) konnten in Anlehnung an diese Methode insgesamt sechs 6-Oxo-funktionalisierte Derivate in moderaten Ausbeuten zwischen 22% und 83% erstmalig dargestellt und vollständig charakterisiert werden (Abbildung 2.26). Eine Aufreinigung des Derivats **100c** gelang aufgrund der schlechten Löslichkeit in den gängigen organischen Lösungsmitteln nicht. Die Auswahl der Substituenten in Position 11 erfolgte zumeist auf Basis von vermuteten hohen antitumoralen Eigenschaften der resultierenden neuen Derivate durch Vergleiche mit den bereits im *NCI-60 Human Tumor Cell Line Screening* getesteten Pyridophenanthrolinen **40** und **41**.⁷⁰ Die Lactam-Funktionalität stellt außerdem eine wichtige Struktur für die Anknüpfung basischer Seitenketten dar, welche in Abschnitt 2.7 diskutiert wird. Eine starke

Abhängigkeit der Ausbeuten sowohl vom heterozyklischen Grundgerüst, als auch von der Substitution in Position 11 konnte im Rahmen dieser Darstellungen beobachtet werden.

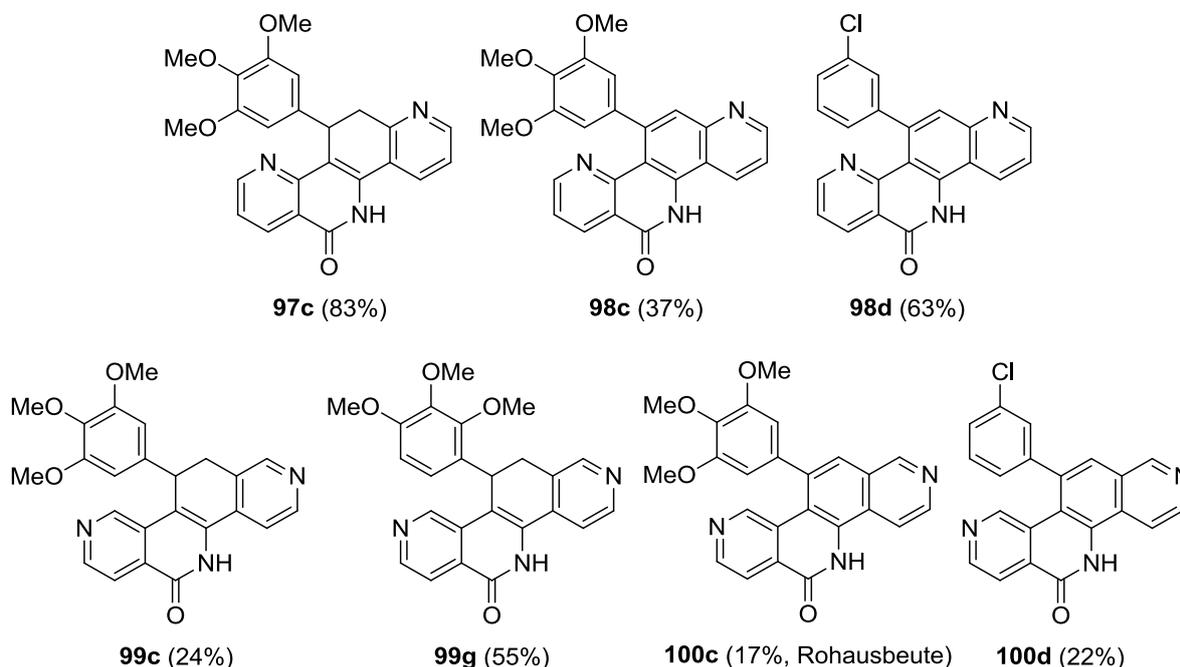


Abbildung 2.26: Dargestellte 5,6,11,12-Tetrahydropyridophenanthrolin-6-one **97** und **99** und 5,6-Dihydropyridophenanthrolin-6-one **98** und **100**.

Dass der heterozyklische Grundkörper einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität in der Diazotierungsreaktion zu haben scheint, konnte anhand der 1-Azapyrimidophenanthrolin-Klasse **78** verdeutlicht werden. Hier wurde nach Durchführung der Diazotierungs-Hydrolyse-Reaktionssequenz mit dem 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-funktionalisierten Derivat **78g** weder Edukt noch Produkt per LC-MS-Kopplung nachgewiesen.

Eine weitere Methode zur Transformation semizyklischer Amidine in die entsprechenden Lactame wurde von BECH SOMMER *et al.* für Isochinolin-Derivate der Struktur **101** beschrieben und beinhaltet eine Acetylierungsreaktion der Aminfunktion im Sinne einer nukleophilen Substitution. Durch eine sich anschließende saure Hydrolyse können die Lactame **102** erhalten werden (Abbildung 2.27).⁹⁷

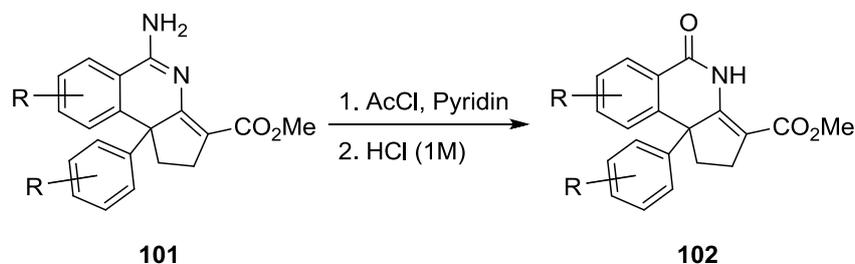


Abbildung 2.27: Überführung der semizyklischen Amidine **101** in die Lactam-Funktionen **102** nach BECH SOMMER *et al.*⁹⁷, AcCl = Acetylchlorid.

Da das 6-Oxo-funktionalisierte Derivat **103g** durch die Diazotierung mittels Natriumnitrit und anschließender Hydrolyse nicht zugänglich gemacht werden konnte, wurde versucht, über diese zweite Methode zur Zielverbindung zu gelangen (Abbildung 2.28).

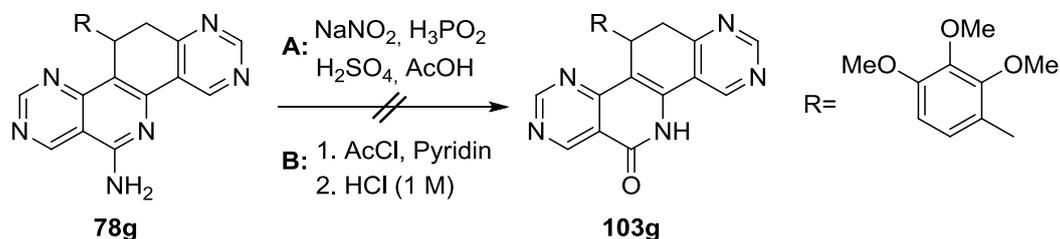


Abbildung 2.28: Eine Überführung der semizyklischen Amidin-Struktur **78g** in das entsprechende Lactam **103g** war durch keine der beiden Methoden A^{75,96} und B⁹⁷ möglich.

LC-MS-Untersuchungen des nach Methode B umgesetzten Reaktionsansatzes ergaben ein zweifach-acetyliertes Produkt, welches trotz der sauren Hydrolyse, die nach der Vorschrift von BECH SOMMER *et al.*⁹⁷ bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von zwei Tagen durchgeführt wurde, stabil war. Vermutlich wurde neben der Aminfunktion in Position 6 auch der basische Stickstoff in Position 5 acetyliert. Durch Erhöhung der Temperatur bei der Hydrolyse (1 M HCl in DCM, Rückfluss, 24 h) konnte das gewünschte Produkt nur in Spuren per LC-MS-Kopplung nachgewiesen werden. Als Hauptprodukt trat nun ein einfach-acetyliertes Produkt auf, wobei es sich vermutlich um die 6-Acetamid-Struktur, welche über elektronische Delokalisierung mit Ring B des 1-Azapyrimidophenanthrolins stabilisiert wird, handelt. Ursächlich für diese Beobachtungen können neben einer erhöhten Reaktivität der endozyklischen Stickstoffatome des Eduktes **78g** gegenüber Acetylierungsreaktionen eine vergleichsweise hohe Stabilität des ein- oder mehrfach-acetylierten Produktes sein. Die Veränderung der Hydrolysebedingungen durch eine Variation der Säure sowie der Reaktions-temperatur und -zeit sollte daher in weiteren Arbeiten erfolgen.

2.7 6-*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy-Funktionalisierung neuer 11-substituierter 6-Aminopyridophenanthroline

Eine Steigerung der antitumoralen Eigenschaften durch die Einführung einer Aminoalkyl-Seitenkette wurde bereits für nicht-Camptothecin-artige, viergliedrige Heterozyklen beschrieben.^{52,98,99} So wies das Phenanthrolin Topovale **30** mit einer Lactam-*N,N*-Dimethylaminoethyl-Seitenkette in Xenograft-Studien potente antitumorale Eigenschaften auf. Das *N*-Monomethylethyl-Seitenketten-substituierte strukturelle Analogon Genz-644282 **31** befindet sich momentan in klinischen Phase I-Studien.^{6,100} Auch die über Aminoalkyl-Seitenketten funktionalisierten, strukturverwandten Derivate Indotecan **28** und Indimitecan **29** werden momentan in klinischen Studien der Phase I untersucht.^{54–56}

Eine drastische Verbesserung der zellwachstumshemmenden Eigenschaften durch Anknüpfung einer *N,N*-Dimethylaminoethoxy-Seitenkette beschrieb auch MEIER für die Substanzklasse der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **41**. Das 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte

und 6-*N,N*-Dimethylaminoethoxy-funktionalisierte Derivat **47cl** (MGM GI₅₀ 0.049 μM) konnte als potenter dualer Topo I/II-Inhibitor identifiziert werden, dessen Hemmeigenschaften die von Etoposid und Camptothecin übertrafen. Die zusätzlich günstigen physikochemischen Eigenschaften, wie eine Löslichkeit von 1 mM bei physiologischem pH-Wert und ein logD_{7.4}-Wert von 3.70 des Hydrochlorids, machen **47cl** zu einer interessanten neuen Leitstruktur für die Entwicklung weiterer, potentiell hochwirksamer Derivate neuer heterozyklischer Systeme (Abbildung 2.29).⁷⁰

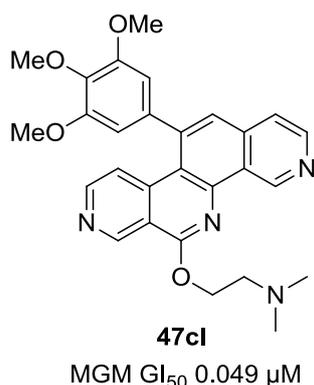


Abbildung 2.29: Die von MEIER synthetisierte hoch potente Verbindung **47cl**⁷⁰ diente als Leitstruktur für die Anknüpfung basischer Seitenketten an die neuen Heterozyklen **94** und **95**.

Außerdem könnte anhand neuer Seitenketten-funktionalisierter Derivate mit veränderter Position der endozyklischen Stickstoffatome der Einfluss des heterozyklischen Grundgerüsts auf die antitumorale Wirksamkeit untersucht werden.

Die Auswahl des Substitutionsmusters in Position 11 erfolgte zum einen aufgrund von Analogieschlüssen mit der Leitstruktur **47cl** (11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Rest), zum anderen wurde ein 11-(3-Chlorphenyl)-Substituent als besonders vielversprechend angesehen. 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Derivate der neuen 11,12-Dihydropyridophenanthroline **74** und **76** erwiesen sich mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich als besonders potent in Bezug auf die zellwachstumshemmenden Eigenschaften. Es war daher interessant zu untersuchen, ob sich diese Eigenschaften durch Anknüpfung einer basischen Seitenkette potenzieren ließen. Ferner wurden im Rahmen dieser Arbeit aus den unter Abschnitt 2.5 erläuterten Gründen, wie antitumorale Wirksamkeit und höheren Aussichten als potentielle Arzneistoffkandidaten (Verlust des Stereozentrums in Position 11), ausschließlich 11,12-dehydrierte Verbindungen mit einer basischen Seitenkette funktionalisiert. Die zugehörigen Resultate des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* bezüglich der antiproliferativen Aktivität der neuen Dimethylaminoalkyl-funktionalisierten Verbindungen sind in den Abschnitten 5.2.1 und 5.2.2 erläutert.

Die erforderliche Reaktionssequenz zur Darstellung *N,N*-Dimethylaminoethoxy-funktionalisierter Pyridophenanthroline **104** und **105** ist in Abbildung 2.30 dargestellt.

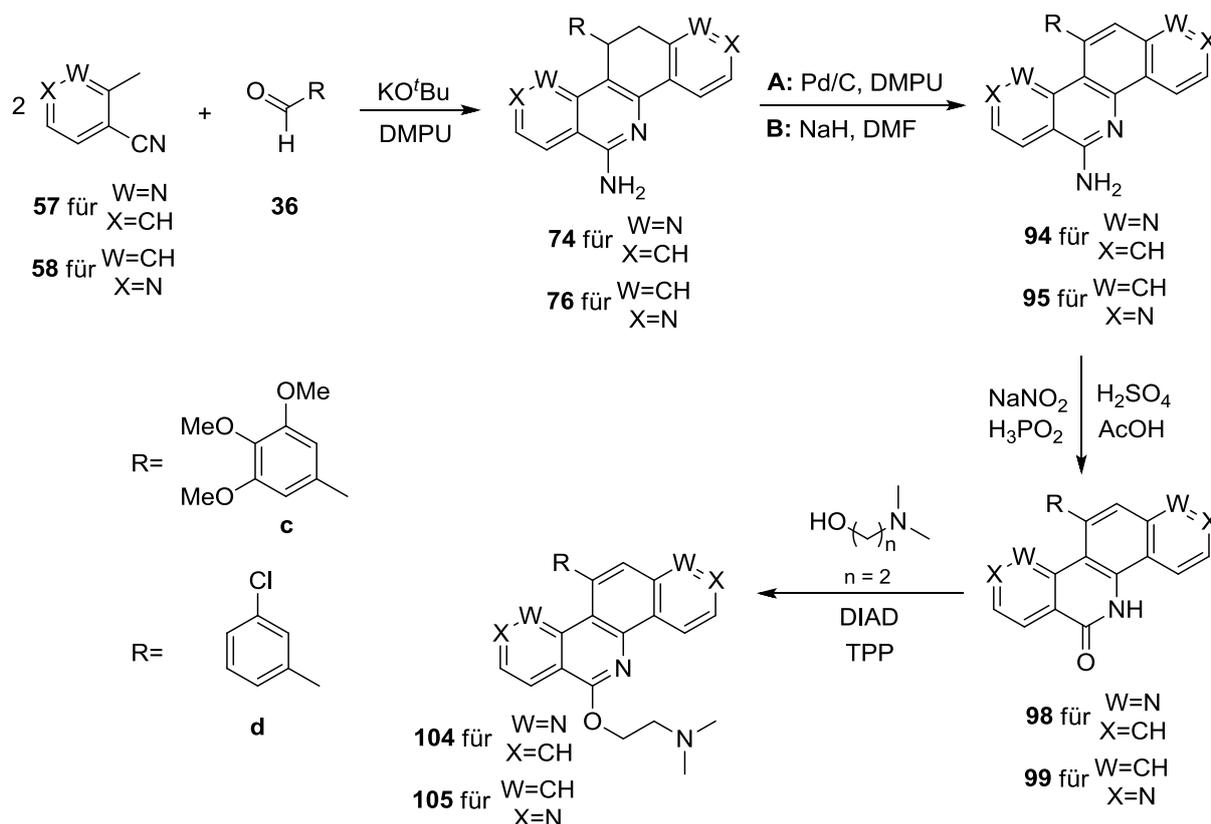


Abbildung 2.30: Reaktionssequenz zur Darstellung *N,N*-Dimethylaminoethoxy-funktionalisierter Pyridophenanthroline **104** und **105**.^{60,68,70,73,75,96}

Die entsprechenden 11,12-Dihydropyridophenanthrolin-Derivate **74** und **76** konnten durch weitere Optimierung der von CLEMENT und WEIDE entwickelten und von MEIER angepassten Synthesemethode^{60,70} zugänglich gemacht werden (Abschnitt 2.2). Die nachfolgende Dehydrierung der 11,12-Position zu den Verbindungen **94** und **95** konnte durch Umsetzung mit Palladium auf Aktivkohle (Methode A, für 11-Nicht-Halogenphenyl-substituierte Derivate) oder mittels Natriumhydrid (Methode B, für 11-Halogenphenyl-funktionalisierte Strukturen) durch Modifikation literaturbekannter Methoden^{68,70} realisiert werden (Abschnitt 2.5). Eine anschließende für Analogstrukturen literaturbekannte Diazotierungsreaktion mit nachfolgender Hydrolyse^{75,96} lieferte die entsprechenden 6-Oxo-funktionalisierten Strukturen **98** und **99**. In einem letzten Schritt wurde die *N,N*-Dimethylaminoethoxy-Funktionalisierung des Lactam-Sauerstoffs im Sinne einer Mitsunobu-Reaktion in Anlehnung an in der Literatur beschriebene Methoden^{70,73} durchgeführt. Es konnten somit im Rahmen dieser Arbeit drei nicht literaturbekannte 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierte Derivate mit zwei verschiedenen heterozyklischen Grundkörpern in guten Ausbeuten zwischen 34% und 95% erfolgreich dargestellt und vollständig charakterisiert werden (Abbildung 2.31).

Die Synthese der zu Verbindung **104cl** stickstoffisosteren Struktur der Pyrido[4,3-*c*][1,8]-phenanthroline gelang im Rahmen dieser Arbeit durch die fehlende Möglichkeit zur säulenchromatographischen Aufreinigung der Ausgangsverbindung **100c** (Abschnitt 2.6) nicht. Das 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierte Produkt konnte zwar massenspektrometrisch nachgewiesen werden, eine säulenchromatographische Aufreinigung war allerdings

nicht möglich. Eine hohe Reinheit der 6-Oxo-funktionalisierten Vorstufe scheint folglich relevant zu sein.

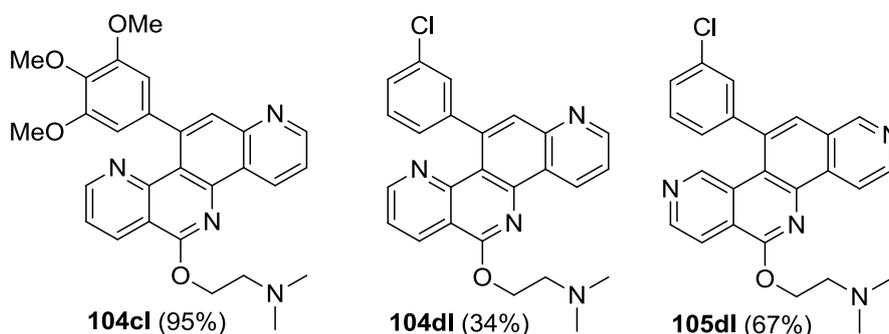


Abbildung 2.31: Im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich dargestellte 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierte Pyridophenanthroline 104cl, 104dl und 105dl.

2.8 Weitere synthetische Modifikationen der neuen isosteren heterozyklischen Systeme

2.8.1 Darstellung von 11-unsubstituierten Derivaten der neuen Heterozyklenklassen

Der synthetische Zugang zu den in 11-Stellung unsubstituierten Verbindungen der neuen heterozyklischen Systeme war aufgrund der Untersuchung des Einflusses des 11-Restes auf die antitumorale Aktivität ein zusätzlicher interessanter Aspekt dieser Arbeit. Weitere Modifikationen der Pyridoazacarbazol-Klasse wurden wegen der geringen Wachstumshemmung im *NCI-60 Human Tumor Cell Line Screening* nicht vorgenommen (Abschnitt 5.2.3).

Für die kohlenstoffanaloge Substanzklasse der 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine **37** konnten KOCK und CLEMENT eine solche 11-H-Substitution durch den Einsatz von Formaldehyd in der etablierten einstufigen Reaktionssequenz erzielen.¹⁰¹ Auch bei den stickstoffisosteren Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthrolinen **40** führte der Einsatz von Formaldehyd zu dem entsprechend 11-unsubstituierten Derivat **40k** (Abbildung 2.32).⁷⁵

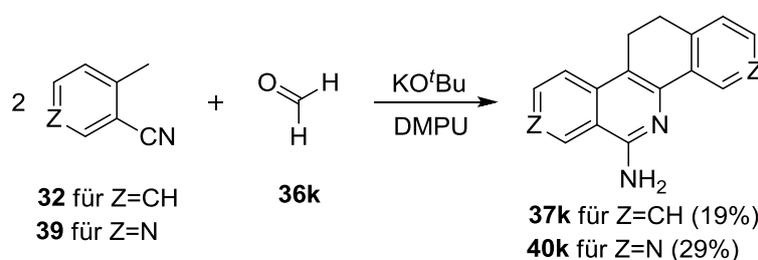


Abbildung 2.32: Durch den Einsatz von Formaldehyd (36k) in der einstufigen Zyklisierungsreaktion konnte das 11-unsubstituierte Derivat der Benzo[*c*]phenanthridin-Klasse **37k** und die stickstoffisostere Verbindung **40k** dargestellt werden.^{75,101}

Auf Basis der Strukturanalogie der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Pyridophenanthroline **74** und **76** sowie das 1-Azapyrimidophenanthroline **78** zu den bereits in vorangegangenen Arbeiten untersuchten Pyridophenanthrolinen **40** wurde zunächst versucht, die 11-unsubstituierten Derivate der neuen Serien durch Übertragung der Reaktionsbedingungen zur Umsetzung mit Formaldehyd **36k** in Anlehnung an MEIER *et al.*⁷⁵ darzustellen.

Bei der Substanzklasse der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** ergaben sich allerdings nach den Standardreaktionsbedingungen⁷⁵ (3 h, RT, Hydrolyse auf Wasser und anschließende Entfernung des DMPUs durch saure Extraktion) erhebliche Isolierungsprobleme nach der Neutralisation der wässrigen Phase. Diese Beobachtung kann durch die beiden zusätzlichen endozyklischen Stickstoffatome der Substanzklasse und einer damit verbundenen erhöhten Polarität des Grundgerüsts, sowie zwei zusätzlichen Wasserstoffbrückenakzeptoren erklärt werden. Diese Eigenschaften erhöhen offenbar die Löslichkeit im wässrigen Milieu derart, dass eine Fällung nicht mehr möglich ist. In dem nach Eindampfen der wässrigen Phase erhaltenen Niederschlag konnte das Produkt **78k** zwar in Spuren nachgewiesen werden, eine säulenchromatographische Aufreinigung war aber wegen zahlreicher Nebenprodukte nicht möglich. Weitere Optimierungsversuche beinhalteten die Variation von Reaktionstemperatur und -zeit sowie die Hydrolyse auf einer Ammoniumchlorid-Lösung nach KOCK und CLEMENT.¹⁰¹ Ferner wurde eine destillative Entfernung des DMPUs versucht. All diese Bedingungen führten jedoch stets zu äußerst geringen Rohausbeuten und vielen Nebenprodukten, weshalb die Isolierung von **78k** im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden konnte (Abbildung 2.33).

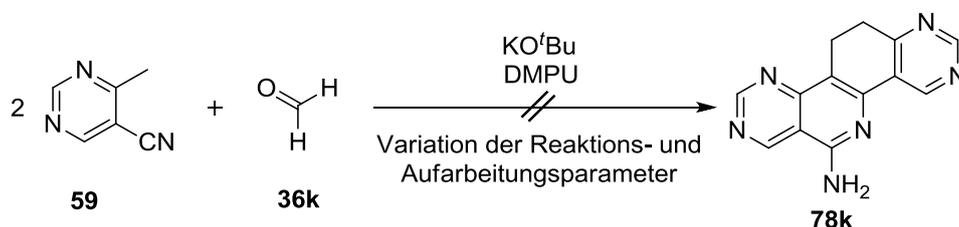


Abbildung 2.33: Die Synthese von **78k** unter Einsatz von Formaldehyd (**36k**) war im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgreich.

Für die Substanzklasse der Pyrido[4,3-*c*][1,9]phenanthroline **76** ergaben sich ähnliche Probleme. Eine Niederschlagsisolierung war hier zwar möglich, dennoch resultierten durch das Vorhandensein einer Vielzahl von Nebenprodukten erhebliche Schwierigkeiten bei der Aufreinigung. Durch die zusätzliche Konkurrenzreaktion zwischen Pyridoazacarbazol **77k** und Pyridophenanthrolin **76k** waren die Rohausbeuten der einzelnen Produkte überaus gering (Abbildung 2.34).

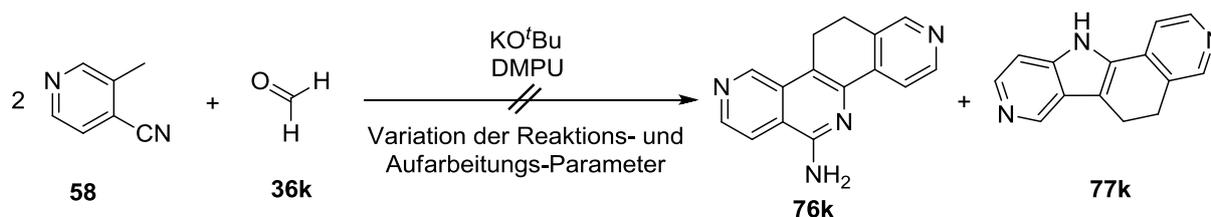


Abbildung 2.34: Durch die direkte Umsetzung mit Formaldehyd (**36k**) konnten die 11-unsubstituierten Derivate **76k** und **77k** im Rahmen dieser Arbeit nicht dargestellt werden.

Betrachtet man jedoch die Ausbeuten, die für die Synthese des 11-unsubstituierten Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthrolins **40k** (29%) beschrieben wurden und die, die bei der Synthese des 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridins **37k** (19%) erzielt werden konnten, waren im Vergleich zu weiteren 11-substituierten Derivaten beider Serien deutlich niedrigere Ausbeuten bei der Umsetzung mit Formaldehyd (**36k**) zu beobachten.^{65,70,75,101} Eine sich entweder durch zwei Konkurrenzreaktionen ergebende (Pyridophenanthrolin **76k** und Pyridoazacarbazol **77k**) oder durch deutlich geringere Niederschlagsbildungen aufgrund einer erhöhten Wasserlöslichkeit (1-Azapyrimidophenanthrolin **78k**) resultierende zusätzliche Erniedrigung der Ausbeute ist somit der Grund dafür, dass diese Derivate im Rahmen dieser Arbeit nicht dargestellt werden konnten.

Eine weitere Strategie zur Darstellung der 11-unsubstituierten Verbindungen stellt die Eliminierung des Substituenten in Position 11 dar. Dieser Weg besitzt den Vorteil der direkten Darstellung von 11,12-dehydrierten Verbindungen, die aufgrund der Steigerung der Planarität des Grundgerüsts die pharmakologisch interessanteren Strukturen darstellen (Abschnitt 2.5).

Eine zur Eliminierung von Li *et al.* für azapolyzyklische, aromatische Strukturen beschriebene Synthesemethode beinhaltet die Abspaltung von Benzol aus Benzo[*c*]phenanthridinen durch *ipso*-Protonierung mittels Trifluormethansulfonsäure.¹⁰² Diese Eliminationsstrategie stellte sich bereits bei der Synthese des Grundgerüsts der Substanzklasse der Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** als vielversprechendes Konzept heraus.⁸⁰

Durch Übertragung der bei der Darstellung des Grundgerüsts der Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** gefundenen Reaktionsbedingungen⁸⁰ konnte das 11-unsubstituierte Derivat der 1-Azapyrimidophenanthrolin-Klasse **96k** in Ausbeuten von 21% im Rahmen dieser Arbeit erstmalig synthetisiert und vollständig charakterisiert werden. Es war anhand dieser Reaktion möglich zu zeigen, dass die Eliminierung auch unter Verwendung des 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-substituierten Derivats **78g** anstelle der 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Verbindung **78c** erfolgen kann. Zur Darstellung des Grundkörpers der Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole **51** wurde eine Abspaltung des 6-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Substituenten durchgeführt.⁸⁰ Da das entsprechende Derivat der 1-Azapyrimidophenanthroline **78c** nur schwer und in relativ niedrigen Ausbeuten zugänglich war (Abschnitt 2.2.3), war hier das 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat **78g** als Edukt geeigneter. Im Rahmen von Vorversuchen konnte dennoch gezeigt werden, dass eine Abspaltung des 11-Substituenten der 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Struktur **78c** ebenfalls zur Darstellung von **96k** her-

angezogen werden kann. Die Ausbeuten lagen hier mit 20% in der gleichen Größenordnung. Unter Eliminierung des 11-Substituenten des Derivats **78g** konnte die 11-unsubstituierte Verbindung **96k** in Ausbeuten von 21% erstmalig erfolgreich dargestellt werden (Abbildung 2.35).

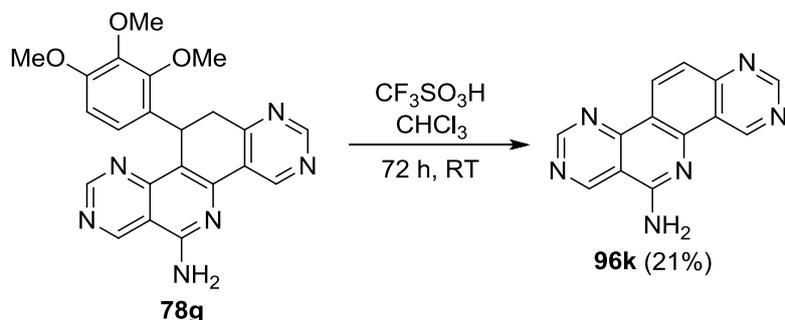


Abbildung 2.35: Synthese des 11-unsubstituierten Derivats **96k** durch *ipso*-Protonierung und anschließender Eliminierung des 11-Substituenten der Ausgangsverbindung **78g** in Anlehnung an^{80,102}.

Eine Übertragung der Reaktionsbedingungen zur Eliminierung des Substituenten in Position 11 auf Derivate der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthrolin-Klasse **74** führte nicht wie erwartet zu dem entsprechend 11-unsubstituierten Derivat **94k**. Stattdessen konnte unter Verwendung der 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-substituierten Verbindung **74g** eine regioselektive Etherspaltung der aktivierten Methoxyfunktion in Position 3' beobachtet werden, wodurch Verbindung **74m** in Ausbeuten von 59% zugänglich war (Abbildung 2.36).

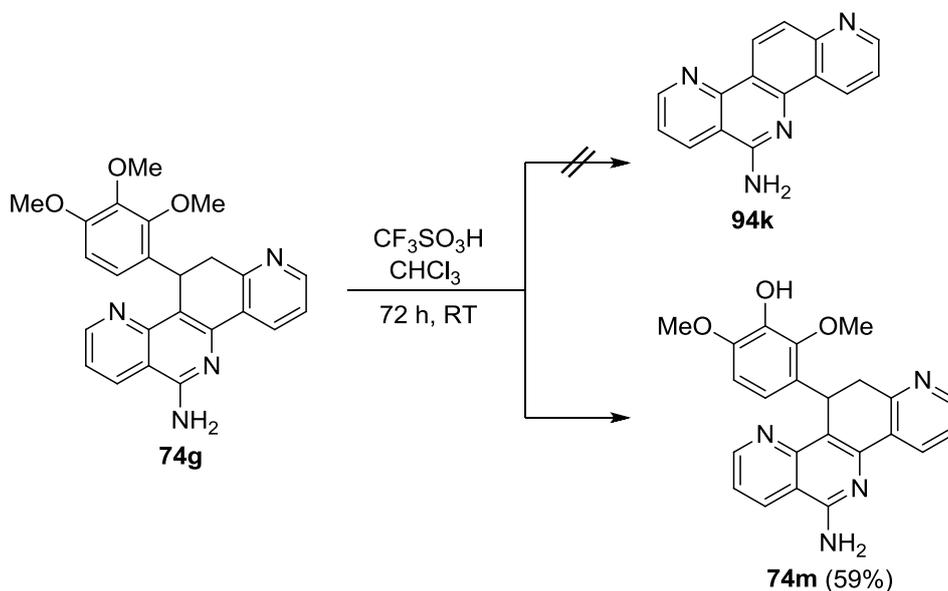


Abbildung 2.36: Die Umsetzung von **74g** mit Trifluormethansulfonsäure führte nicht wie erwartet zu einer Eliminierungsreaktion unter Darstellung von **94k**. Stattdessen wurde eine regioselektive Etherspaltung zu Derivat **74m** beobachtet.

Die 3'-Position der Etherspaltung konnte dabei zweifelsfrei unter Zuhilfenahme ein- und zweidimensionaler NMR-spektroskopischer Techniken belegt werden. Ein Vergleich relevanter Ausschnitte des aromatischen und des aliphatischen Bereichs der ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **74g** und **74m** ist in Abbildung 2.37 gegeben.

Der Einfluss des 11-Restes auf die Bevorzugung der Etherspaltung gegenüber der 11-Rest-Eliminierung wurde durch Verwendung des 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Derivats **74c** überprüft. Hier konnte allerdings weder eine Eliminierungsreaktion noch eine Etherspaltung beobachtet werden. Dieser Sachverhalt spricht für einen dominierenden Einfluss des heterozyklischen Grundsystems auf die Bevorzugung einer der beiden konkurrierenden Reaktionen. Ob veränderte Verteilungen der elektronischen Dichten der tetrazyklischen Systemen durch die Variation von Position und Anzahl der Stickstoffatome hierfür als Ursache in Betracht kommen, sollte im Rahmen nachfolgender Arbeiten durch quantenmechanische Berechnungen geklärt werden.

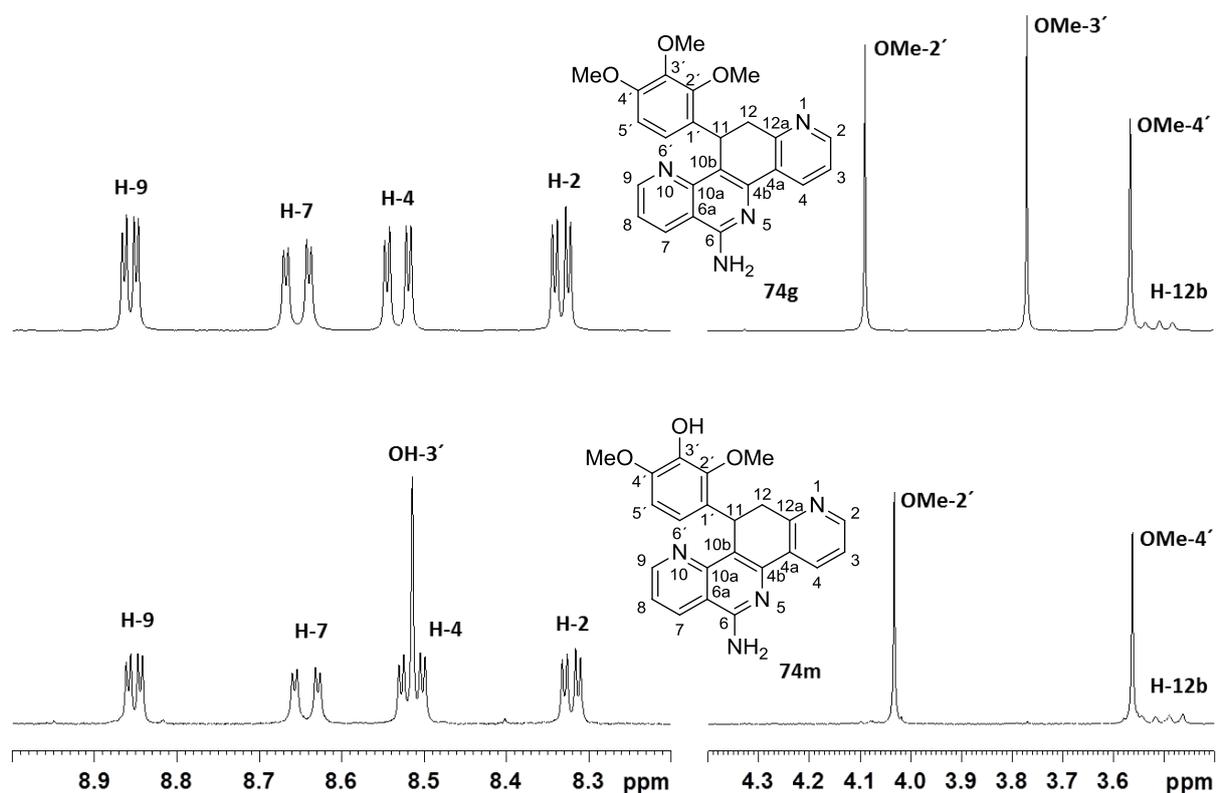


Abbildung 2.37: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **74g** und **74m**.

Auch die Darstellung des in 11-Position unsubstituierten Derivats der Pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolin-Klasse **95k** ausgehend von der 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Verbindung **76c** konnte aufgrund der konkurrierenden Etherspaltung nicht erreicht werden (Abbildung 2.38).

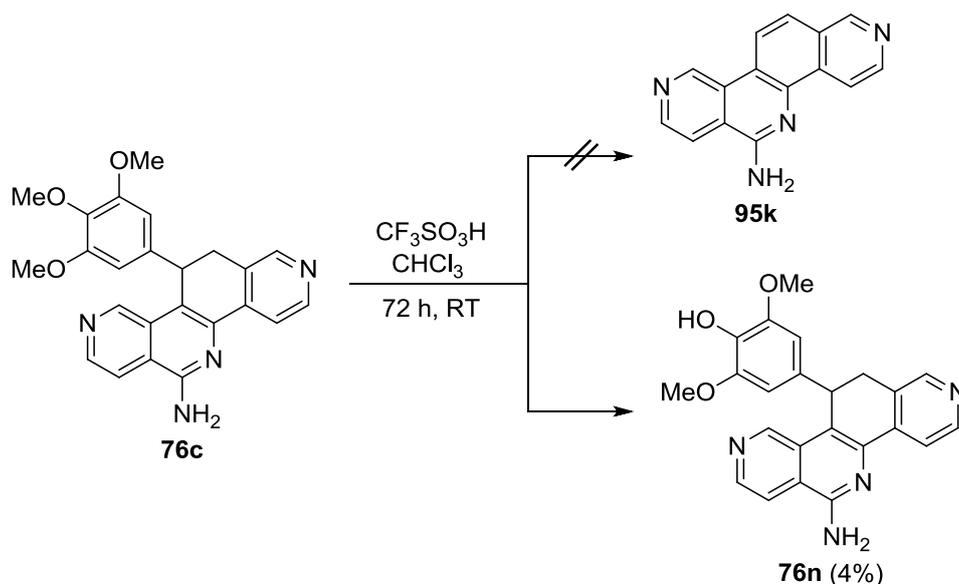


Abbildung 2.38: Bei der Umsetzung von **76c** mit Trifluormethansulfonsäure konnte anstelle der Eliminierung des Substituenten in Position 11 eine regioselektive Etherspaltung in Position 4' beobachtet werden.

Als Produkt der Reaktion wurde das 11-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxy)-substituierte Derivat **76n**, welches aus der regioselektiven Etherspaltung der Methoxyfunktion in Position 4' hervorgeht, erhalten. Eine Spaltung von Triether-Strukturen durch starke Säuren ist literaturbekannt. Die Regioselektivität bei der Spaltung von Methyltriethern, wie sie auch im Rahmen dieser Arbeit bei der Synthese von **74m** und **76n** beobachtet werden konnte, ist ebenfalls in der Literatur beschrieben und wird durch die räumliche Anordnung der mittleren Methoxyfunktion begründet. Durch ihre Stellung außerhalb der Ebene des Benzol-Ringsystems wird die Konjugation teilweise aufgehoben, was zu einer erhöhten Basizität dieser Gruppe führt. Bei einer anschließenden sauren Etherspaltung kann das Sauerstoffatom folglich leichter protoniert werden, was den nukleophilen Angriff an der Methyl-Funktionalität unter Spaltung des Ethers erleichtert.¹⁰³

Ein Versuch die konkurrierende Etherspaltung zu unterdrücken, bestand in einer Umsetzung ausgehend von dem 11-Phenyl-substituierten Derivat **74a**. Die Bildung eines Eliminierungsproduktes konnte hier aber anhand von LC-MS-Untersuchungen nicht beobachtet werden. Die Rückgewinnung des eingesetzten Eduktes **74a** spricht für eine Hemmung der Reaktion, die möglicherweise in einer unzureichenden Protonierung des Phenyl-Substituenten begründet liegt. Diese Protonierung kann bei einem elektronenreichen System wie einer Trimethoxyphenyl-Funktion deutlich leichter erfolgen.

Die Struktur von **76n** ist aus pharmakologischer Sicht dennoch hoch interessant, da die isostere Analogstruktur der Benzo[*c*]phenanthridin-Klasse, deren Wirkmechanismus auf der Inhibition der Tubulinpolymerisation beruht, mit einem MGM GI₅₀-Wert von 0.98 μM potente antitumorale Wirksamkeiten aufweist.^{63,67} Ferner findet sich das 3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-Substitutionsmotiv auch in dem zugelassenen Topo II-Inhibitor Etoposid, weshalb **76n** in zukünftigen Arbeiten bezüglich der zellwachstumshemmenden Eigenschaften getestet werden sollte.

2.8.2 6-Chlor-Funktionalisierung des 11,12-Dihydropyrido[3,2-c]-[1,7]phenanthrolins **74c**

Das 6-Oxo-funktionalisierte Derivat der 11,12-Dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **97c** zeigte mit einem MGM GI_{50} -Wert von $0.71 \mu\text{M}$ erstaunlich potente antitumorale Eigenschaften. Die im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* untersuchten Verbindungen der Substanzklasse der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **74** und die Ergebnisse der durchgeführten Testungen sind unter Abschnitt 5.2.1 erläutert. Durch die in dieser Arbeit erfolgte synthetische Transformation des semizyklischen Amidins der Struktur **74c**, welches keine signifikanten zellwachstumshemmenden Eigenschaften im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* aufwies, in eine Lactam-Funktionalität (Verbindung **97c**), konnten die antitumoralen Aktivitäten erheblich verbessert werden. Interessant wäre folglich die Untersuchung einer Struktur, die in 6-Position weder Wasserstoffbrückendonor- noch -akzeptor Eigenschaften aufwies, um den Einfluss der Funktionalisierung dieser Position besser abschätzen zu können. Für ein 11-(3-Chlorphenyl)-substituiertes Derivat der Pyridophenanthroline **40** konnte bereits eine leichte Verbesserung der antitumoralen Aktivität durch die Einführung eines Chloratoms an Position 6 im Vergleich zu der 6-Amino-funktionalisierten Analogstruktur beobachtet werden.⁷⁰ Ermutigt durch diese Ergebnisse erfolgte die 6-Chlor-Funktionalisierung ausgehend von der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Struktur **74c** nach der in Abbildung 2.39 beschriebenen Reaktionssequenz.

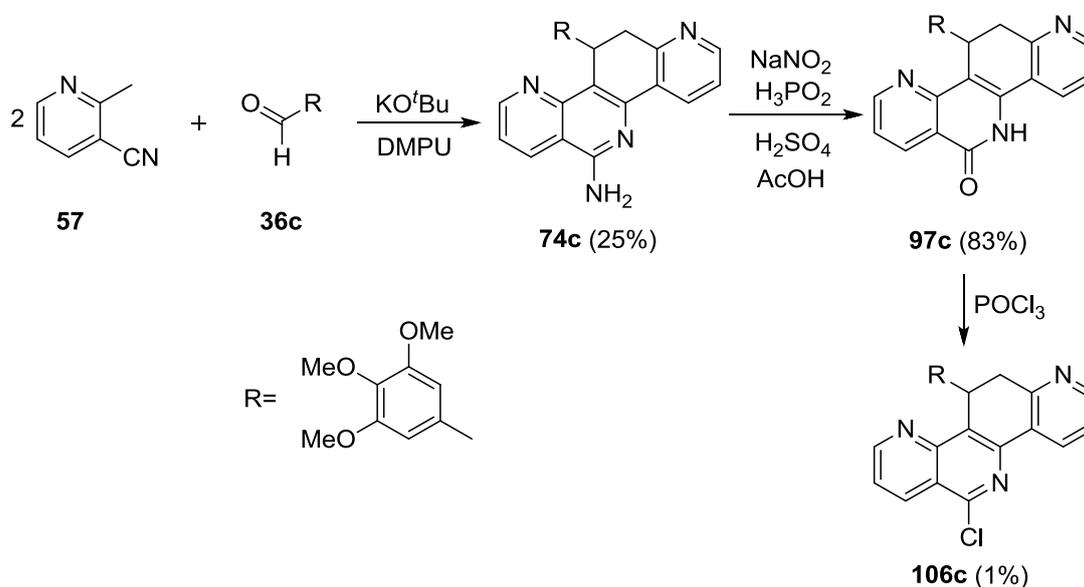


Abbildung 2.39: Modifizierte Syntheseroute zur Darstellung des 6-Chlor-funktionalisierten Derivats **106c**.^{60,66,70,75,96}

Nach der von CLEMENT und WEIDE entwickelten und von MEIER modifizierten Eintopf-Zwei-Komponentenreaktion^{60,70} konnte das entsprechend 11-substituierte Derivat **74c** durch weitere Optimierung der Aufarbeitung synthetisch zugänglich gemacht werden (Abschnitt

2.2.1). Eine nachfolgende Diazotierungsreaktion und anschließende Hydrolyse in Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften^{75,96} lieferte Derivat **97c** (Abschnitt 2.6). Die 6-Chlor-Funktionalisierung wurde durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid in Anlehnung an ZUR NIEDEN und MEIER realisiert.^{66,70} Verbindung **106c** konnte dadurch in Ausbeuten von 1% (bezogen auf die letzte Stufe) erhalten werden. Als Hauptursache für die geringe Ausbeute kommt eine Rückreaktion zu Lactam-Struktur **97c** nach der Hydrolyse mit Wasser in Frage. Aufgrund der starken elektrophilen Eigenschaften des Kohlenstoffatoms in Position 6 durch die direkte Nachbarschaft des Chloratoms und des Stickstoffatoms in Position 5 (beide mit negativem induktivem Effekt) ist ein nukleophiler Angriff von Wasser dort erleichtert. Die resultierende Lactim-Form **107c** steht im tautomeren Gleichgewicht zu Lactam-Struktur **97c** (Abbildung 2.40). Eine Testung bezüglich der antitumoralen Aktivität von Verbindung **106c** konnte im Rahmen dieser Arbeit aufgrund der geringen Ausbeute nicht erfolgen. Eine vollständige Zuordnung der Protonen und Kohlenstoffkerne und damit die zweifelsfreie Identifikation der Struktur **106c** war anhand ein- und zweidimensionaler NMR-spektroskopischen Techniken dennoch möglich.

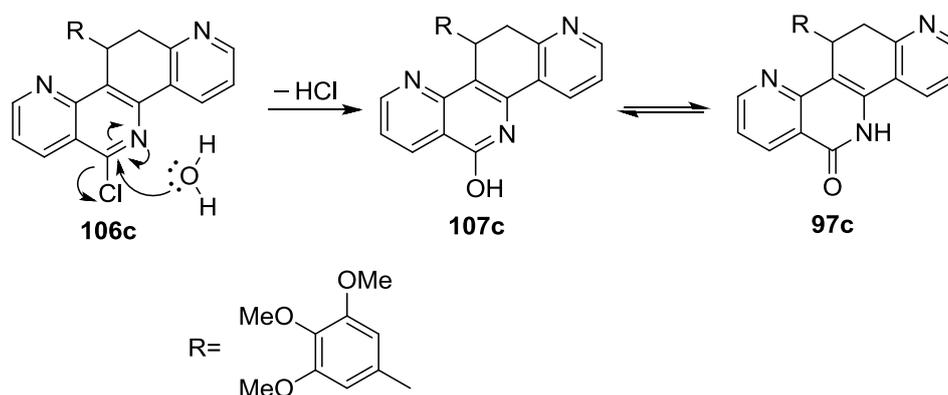


Abbildung 2.40: Der nukleophile Angriff von Wasser und die damit verbundene Rückreaktion zu Lactam-Struktur **97c** könnte ursächlich für die geringe Ausbeute bei der Darstellung von **106c** sein.

2.9 Zusammenfassung

Die Darstellung neuer stickstoffhaltiger Heterozyklen nach der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Eintopf-Zwei-Komponentenreaktion erforderte den Einsatz neuartiger *o*-Methylhetarencarbonitril-Vorstufen. Durch die Optimierung von literaturbekannten Synthese- und Aufreinigungsmethoden konnten im Rahmen dieser Arbeit drei weitere mögliche Edukte **57**, **58** und **59** für die einstufige Zyklisierungsreaktion dargestellt werden. Die Reinheiten übertrafen aufgrund der erhaltenen Kristallinität der Substanzen die der Literatur.

Durch den Einsatz dieser *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponenten in der etablierten Eintopfreaktion konnten die vier bislang nicht literaturbekannten heterozyklischen Systeme **74**, **76**, **77** und **78**, die sich in Anzahl und/oder Position der endozyklischen Stickstoffatome unterscheiden, erhalten werden. Durch die Variation der Aldehydkomponente **36**, war die Darstellung und vollständige Charakterisierung von insgesamt 31 11,12-Dihydropyridophenanthrolinen **74** und **76**, 1-Aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolinen **78** und 5,6-Dihydropyridozacarbazolen **77**, wobei Optimierungen bezüglich der Lösungsmittelmenge und der Aufarbeitungsmethode erfolgten, möglich. Es konnte somit gezeigt werden, dass die hohe Variabilität der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Synthesemethode nicht allein auf den Einsatz unterschiedlicher Aldehydkomponenten begrenzt ist sondern, dass durch den Einsatz verschiedener *o*-Methylhetarencarbonitrile große Substanzbibliotheken unterschiedlich substituierter Derivate verschiedener Heterozyklenklassen zugänglich gemacht werden können. Durch ausführliche mechanistische Überlegungen zur Bildung der neuen tetrazyklischen Strukturen konnte die Partialladung des zur Nitrilfunktion benachbarten Kohlenstoffatoms des Intermediats **82b**, welche durch die Position der endozyklischen Stickstoffatome determiniert wird, als hauptursächlich für die Bevorzugung einer der beiden konkurrierenden Reaktionen zu entweder Pyridophenanthrolinen und 1-Azapyrimidophenanthrolinen oder Pyridozacarbazolen identifiziert und durch die Berechnung der HMO-Elektronendichten verifiziert werden. Auf Basis dieser Erkenntnisse ist es nun möglich, anhand der Struktur der eingesetzten *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente detaillierte Vorhersagen über die Produktbildung zu treffen.

Im Rahmen weiterer Modifikationen der synthetisierten Derivate konnten durch Optimierung zweier bekannter Dehydrierungsmethoden sechs in 11,12-dehydrierte Derivate der neuen Tetrazyklen **94**, **95** und **96** erfolgreich dargestellt und vollständig charakterisiert werden. Dabei mussten für die neuen heterozyklischen Systeme durch Variation der Reaktionsparameter wesentlich drastischere Methoden gewählt werden. Eine deutliche Abhängigkeit des Gelingens der Oxidation sowohl von dem heterozyklischen Grundsystem als auch von der Substitution in Position 11 konnte dabei beobachtet werden. Anhand von dreidimensionalen Strukturmodellen wurden elektronische Abstoßungen zwischen dem Substituenten in Position 11 und dem elektronischen System des Grundkörpers, beziehungsweise dem freien Elektronenpaar des endozyklischen Stickstoffatoms in Position 10, als mögliche Erklärungen für diese Beobachtung gefunden. Durch den Einsatz unterschiedlich 11-substituierter Strukturen und Variation der Reaktionsbedingungen bei der Dehydrierung der 1-Azapyrimido-

phenanthroline **78** konnten erste Anhaltspunkte für die nötige elektronische Struktur des 11-Restes gewonnen werden. So scheint die Dehydrierung von Derivaten mit elektronenarmen 11-Substituenten aufgrund von verminderten repulsiven Wechselwirkungen grundsätzlich günstiger.

Die synthetische Transformation der semizyklischen Amidin-Struktur in eine Lactam-Funktionalität der neuen Pyridophenanthroline gelang durch eine Diazotierungsmethode mit anschließender Hydrolyse. So wurden im Rahmen dieser Arbeit sieben bislang nicht literaturbekannte 6-Oxo-funktionalisierte Derivate aus zwei verschiedenen neuen Pyridophenanthrolin-Klassen dargestellt und vollständig charakterisiert. Eine deutliche Abhängigkeit der Ausbeute von dem heterozyklischen Grundkörper und dem Substitutionsmuster in Position 11 konnte auch hier beobachtet werden. Die 6-Oxo-Funktionalisierung des 1-Azapyrimidophenanthrolins **78g** konnte durch diese Methode nicht erreicht werden. Auch die Acetylierung des primären Amins und nachfolgende Hydrolyse eignete sich selbst nach Variation der Reaktionsparameter der Hydrolysereaktion aufgrund der hohen Stabilität des Acetylierungs-Produktes nicht zur Darstellung des 1-Azapyrimidophenanthrolin-6-ons.

Weitere synthetische Modifikationen der neuen Heterozyklenklassen bestanden in einer 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-Funktionalisierung. In vierstufigen Reaktionssequenzen konnten im Sinne einer Mitsunobu-Reaktion basische Seitenketten an drei der neuen Derivate der Pyridophenanthrolin-6-one **98** und **99** angeknüpft werden.

Die Umsetzung von Formaldehyd in der etablierten einstufigen Zyklisierung mit den *o*-Methylhetarencarbonitrilen **58** und **59** führte auch nach Variation der Reaktionsparameter für keine der drei Substanzklassen zu den gewünschten 11-unsubstituierten Derivaten **76k**, **77k** und **78k**. Ein massenspektrometrischer Nachweis der Verbindungen konnte zwar erfolgen, die Isolierung schlug aber aufgrund vieler Nebenprodukte und geringen Rohausbeuten fehl. Ein Ausweg stellte die 11-Rest-Eliminierung im Sinne einer durch Trifluormethansulfonsäure realisierten *ipso*-Protonierung dar, wodurch das 11,12-dehydrierte und 11-unsubstituierte Derivat **96k** der 1-Azapyrimidophenanthrolin-Serie im Rahmen dieser Arbeit erstmalig zugänglich gemacht werden konnte. Beim Einsatz des 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-funktionalisierten Derivats **74g** der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthrolin-Klasse **74** konnte anstelle der 11-Rest-Eliminierung eine regioselektive Etherspaltung an Position 3' beobachtet werden, welche anhand von ein- und zweidimensionalen NMR-spektroskopischen Untersuchungen zweifelsfrei aufgeklärt werden konnte. Eine ähnliche Reaktion wurde bei der Umsetzung von **76c** (11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-funktionalisiertes Derivat der Pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolin-Serie **76**) beobachtet. Die Etherspaltung erfolgte hier regioselektiv an Position 4'. Die so dargestellten Hydroxyphenyl-substituierten Derivate konnten in dieser Arbeit aufgereinigt und vollständig charakterisiert werden.

Eine weitere Modifikation des Substitutionsmusters in Position 6 bestand in der Einführung einer Chlor-Funktionalität über eine nukleophile Substitution mittels Phosphoroxychlorid. Dadurch konnte die bislang nicht literaturbekannte Struktur **106c** erhalten werden. Die Ausbeuten dieser Reaktion waren wegen einer möglichen Rückreaktion zu Lactim-Struktur **107c** und anschließender Tautomerie zu Lactam **97c** äußerst gering.

Von einer weiteren Modifikation der Substanzklasse der Pyrido[3,4-*j*]-3-azacarbazole **77** wurde aufgrund der eingeschränkten antitumoralen Wirksamkeiten im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* (Abschnitt 5.2.3) und hinsichtlich der geringen Ausbeuten in denen diese Derivate zugänglich waren, neben der problematischen Aufreinigung im Rahmen dieser Arbeit abgesehen.

2.10 Ausblick

Bei der Dehydrierung der neuen heterozyklischen Systeme ergaben sich im Rahmen dieser Arbeit vor allem bei der Substanzklasse der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** erhebliche Probleme. Unter Verwendung von Dehydrierungsmethode A (Palladium auf Aktivkohle) wurde eine Inaktivierung des Palladiumkatalysators durch die Koordination des Palladiums an die endozyklischen Stickstoffatome als wahrscheinlich angesehen. Deshalb sollte in zukünftigen Arbeiten entweder versucht werden, diese Methode durch eine andere zu ersetzen (zum Beispiel könnte die Oxidation mittels DDQ, die bei der Benzo[c]phenanthridin-Klasse **37** eingesetzt wurde auf ihre Anwendbarkeit geprüft werden), oder die bestehende Methode weiter zu optimieren. MEIER konnte zwar für einige Derivate der Pyridophenanthroline-Klasse **40** eine Zersetzung bei der Umsetzung mit DDQ beobachten,⁷⁰ da für die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten heterozyklischen Systeme jedoch stets drastischere Reaktionsbedingungen von Nöten waren, scheint dies ein lohnender Ansatz zu sein. Mögliche Optimierungen der Methode A für heterozyklische Systeme mit zusätzlichen endozyklischen Stickstoffatomen könnten durch Schützen dieser Heteroatome entweder koordinativ, beispielsweise im Sinne von Lewis-Säuren (LA), oder kovalent zum Beispiel durch *N*-Oxid-Bildung, *N*-Silylierung oder *N*-Alkylierung, erfolgen. MALIK *et al.* berichteten durch Anwendung der Strategie der *N*-LA-Koordination und der Bildung von *N*-Oxiden von deutlich erhöhten Reaktivitäten bei Palladium-katalysierten Acetoxylierungsreaktionen von Pyridinderivaten, die durch die Koordination heterozyklischer Stickstoffatome stark gehemmt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass sich Bortrifluorid-Diethyletherat als Lewis-Säure zur Koordination unter Ausnutzung der Lewis-basischen Eigenschaften des Stickstoffatoms sehr gut eignet. Als noch effektiver erwies sich die Bildung von *N*-Oxiden als Schutzgruppe zur Verhinderung der Stickstoff-Palladium-Koordination.⁹⁴ Die Bildung der *N*-Oxide könnte mittels Umsetzung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) nach KOKATLA *et al.* erfolgen, die Entschützung wäre im Anschluss an die erfolgte Dehydrierung durch eine nukleophile Substitution mittels Phosphoroxchlorid nach HOWARD und OLSZEWSKI möglich.^{104,105} Es erscheint durch bereits literaturbeschriebener Erfolge lohnenswert, die koordinativen Eigenschaften des Stickstoffatoms durch derartige Strategien zu blockieren.

Auch bei der Dehydrierung einiger Derivate der neuen heterozyklischen Systeme mit Methode B unter Verwendung von Natriumhydrid konnte für einige Derivate der Pyridophenanthroline **74** und der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** keine vollständige Umsetzung beobachtet werden. Zum Teil war eine Verlängerung der Reaktionszeit auf bis zu 20 Tage unter täglicher Zugabe von Natriumhydrid notwendig um zu einer vollständigen Konversion zu gelangen. CAPRA und LE GALL berichten von der oxidativen Umwandlung von Iminen in Azadiene unter Verwendung von Natriumhydrid und beschreiben dabei eine deutliche Verbesserung der Ausbeute durch Reaktionsführung in einer Mischung aus Sauerstoff und Stickstoff anstelle der ausschließlichen Reaktionsführung unter Stickstoff-Atmosphäre.¹⁰⁶ Ein möglicher Reaktionsmechanismus zur Dehydrierung mittels Natriumhydrid liegt in einem sauerstoffvermittelten Ein-Elektronen-Übergang (SET) (Abbildung 2.41), was die im Rahmen dieser

Arbeit beobachtete Steigerung der Umsetzung unter täglicher Zugabe von Natriumhydrid, wodurch das System Luftsauerstoff ausgesetzt ist, erklären würde. Durch die Deprotonierung mittels Natriumhydrid wird Anion **109** gebildet, welches durch einen sauerstoffvermittelten Ein-Elektronen-Übergang zu Radikal **110** reagiert. Durch nachfolgende Deprotonierung und Ein-Elektronen-Übergang an Kohlenstoffatom 12 und abschließende Rekombination der Radikale an den Positionen 11 und 12 wird das dehydrierte Derivat **113** gebildet (Abbildung 2.41). Zur Verifizierung dieses postulierten Reaktionsmechanismus, aber auch aufgrund einer möglichen Steigerung des Verhältnisses an oxidiertem Produkt, sollten im Rahmen zukünftiger Arbeiten Versuche zur Reaktionsführung unter Sauerstoff-Stickstoff-Atmosphäre, neben Versuchen zur Dehydrierung in der Mikrowelle erfolgen.

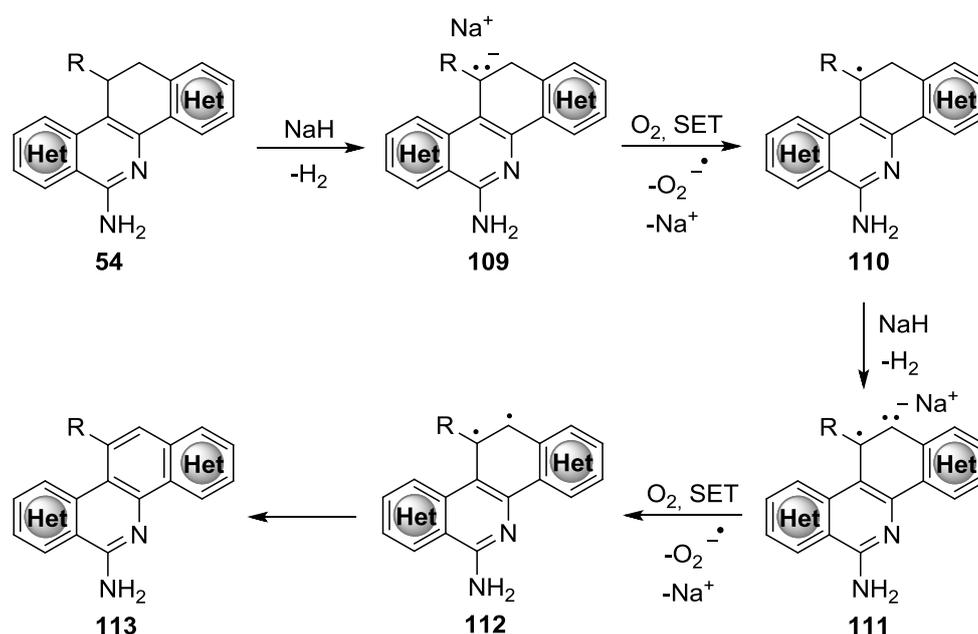


Abbildung 2.41: Möglicher Reaktionsmechanismus der 11,12-Dehydrierung mittels Natriumhydrid, in Analogie zu¹⁰⁶.

Nicht nur bei der Dehydrierung der 11,12-Position, sondern auch bei der Funktionalisierung der Position 6 waren erhebliche Unterschiede bezüglich der Reaktivitäten der heterozyklischen Systeme, die sich lediglich durch die Anzahl und Position endozyklischer Stickstoffatome unterscheiden, zu beobachten. Anhand von quantenmechanischen Berechnungen der elektronischen Dichteverteilung sollte daher geklärt werden, ob diese im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Reaktivität der einzelnen Positionen steht. Auch die Theorie der elektronischen Abstoßung des Substituenten in Position 11 mit dem heterozyklischen Grundsystem, die als mögliche Ursache für die verminderte Dehydrierungsfähigkeit einiger im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Strukturen angesehen wird, könnte auf diese Weise weiter aufgeklärt werden.

Da es sich bei den in dieser Arbeit dargestellten Tetrazyklen **74**, **76**, **77** und **78** um nicht in der Literatur beschriebene Systeme handelt, wäre die Darstellung der Grundkörper interessant. Das 11-unsubstituierte Derivat der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** konnte im Rahmen dieser Arbeit bereits dargestellt werden. Die Abspaltung der Aminfunktion müsste in

nachfolgenden Arbeiten untersucht werden. Das in der Literatur beschriebene Vorgehen der Abspaltung über die entsprechende 6-Oxo-Struktur, anschließender Chlorierung mittels Phosphoroxychlorid und reduktiver Palladium-katalysierter Abspaltung des Chloratoms⁷⁵ müsste für diese Serie optimiert werden, da die entsprechende 6-Oxo-Verbindung **103g** auch durch Änderung der Reaktionssequenz der ersten Stufe (Acetylierung der Aminfunktion und anschließende Hydrolyse) wegen der hohen Stabilität der acetylierten Zwischenstufe im Rahmen dieser Arbeit nicht zugänglich war. Es sollten daher weitere Hydrolysebedingungen durch Variation von Temperatur, Zeit und Säure getestet werden.

Bei den Pyridophenanthrolin-Serien **74** und **76** wäre eine Eliminierung des Substituenten in Position 11 durch die Variation verschiedener Substitutionsmuster denkbar, da hier durch den Einsatz von 11-Trimethoxyphenyl-substituierten Derivaten die Etherspaltungen begünstigt waren. So sollten vor allem weitere elektronenreiche 11-Reste im Sinne von beispielsweise an verschiedenen Positionen Methoxyphenyl-substituierten Derivaten (Variation der Anzahl und Position der Methoxy-Funktionen der Phenyl-Einheit) eingesetzt werden. Die Abspaltung der Aminfunktion wäre auch hier nach der Methode von MEIER *et al.*⁷⁵ schwierig, da die 6-Chlor-funktionalisierte Zwischenstufe **106c** lediglich in 1%iger Ausbeute zugänglich war. Eine Alternative stellt eine bereits beschriebene Syntheseroute unter Umsetzung des entsprechenden 6-Oxo-funktionalisierten Benzo[*c*]phenanthridin-Derivats **114** in die 6-Thion-substituierte Verbindung **115** mittels Phosphorpentasulfid dar. In einem abschließenden Schritt wird das Thion durch Raney-Nickel reduktiv entschweifelt, wodurch die 6-unsubstituierte Verbindung **116** erhalten werden kann (Abbildung 2.42).¹⁰¹ Zur Darstellung der Grundkörper sollte daher versucht werden diese Syntheseroute auf die neuen Heterozyklenklassen zu übertragen.

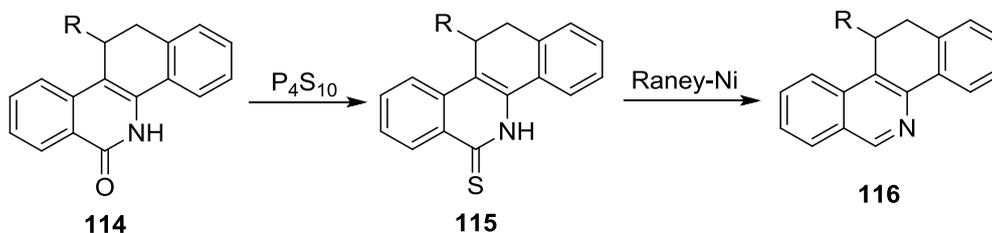


Abbildung 2.42: Syntheseroute zur Entfernung des 6-Substituenten nach KOCK und CLEMENT.¹⁰¹

Sollten zukünftig weitere Entwicklungen auf dem Gebiet der Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazole angestrebt werden, wären hier vor allem synthetische Modifikationen der Substanzklasse zur Erhöhung der Zytotoxizität interessant. Der Indol-Stickstoff wäre hier als nukleophiles Zentrum eine leicht zugängliche Position für weitere Funktionalisierungen, wie beispielsweise der Anknüpfung verschieden substituerter hydrophiler Seitenketten.

Ferner kann die synthetische Bandbreite der Eintopf-Zwei-Komponentenreaktion nach CLEMENT und WEIDE auf weitere *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponenten ausgeweitet werden. In diesem Zusammenhang wäre neben einer weiteren Variation der Position und Anzahl der Stickstoffatome die Anwendbarkeit der Route auf andere Ringgrößen interessant. Außerdem wäre die Ausweitung der Syntheseroute auf zusätzliche Heteroatome, wie beispielsweise

Sauerstoff oder Schwefel zu überprüfen. Somit stünden eine Vielzahl weiterer möglicher Edukte für die Zyklisierungsreaktion zur Verfügung, die durch die einstufige Synthese zu neuen heterozyklischen Systemen umgesetzt werden könnten. Es würden sich hier neben einer Pyrazin-Struktur auch die Verwendung von Furan-, Thiophen-, Oxazol-, Imidazol-, Pyrrol- oder Pyrazol-Derivaten anbieten.

Auftreten des Signals bei hohem Feld (3.52 ppm) zweifelsfrei möglich. Die Protonen der einzelnen Methylfunktionen sind sowohl chemisch als auch magnetisch äquivalent. Eine Zuordnung der Methylprotonen der Methoxyfunktion in Position 4' war ebenfalls durch ein Integral von drei und der Hochfeldverschiebung des Signals (3.51 ppm) möglich. Weiter war eine Zuordnung der aromatischen Protonen der Positionen 2' und 6' des 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Substituenten durch ihre chemische Äquivalenz (Integral von zwei) und des für aromatische Protonen hochfeldverschobenen Signals, welches durch die *ortho*-Position der Methoxygruppen bewirkt wird, zu dem Signal bei einer chemischen Verschiebung von 6.33 ppm möglich. Die Multipllettstruktur (Singulett) verifiziert diesen Sachverhalt durch die fehlenden Kopplungen zu anderen Protonen, was für die Kerne der Positionen 2' und 6' gegeben ist.

Weitere Signale des aliphatischen Bereichs waren ein Dublett von Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 3.82 ppm, ein verbreitertes Dublett bei einer chemischen Verschiebung von 3.96 ppm und ein leicht entschirmtes verbreitertes Dublett bei einer chemischen Verschiebung von 5.31 ppm. Diese Signale konnten im Folgenden dem ABX-System der Protonen H-11, H-12a und H-12b zugeordnet werden. Durch den negativen induktiven Effekt des elektronenreichen 3,4,5-Trimethoxyphenyl-Substituenten resultiert eine Entschirmung des Protons in Position 11, was eine Verschiebung zu tiefem Feld als Konsequenz hat. Eine Zuordnung des Protons in Position 11 zu der Multipllettstruktur des verbreiterten Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 5.31 ppm war damit möglich, wobei diese Multipllettstruktur durch eine 3J -Kopplung von 6.8 Hz mit dem Proton H-12a erklärt werden kann. Die auftretende Signalbreite kommt durch eine zusätzliche 3J -Kopplung mit H-12b zustande, die in dem verwendeten Magnetfeld mit einer Feldstärke von 300 MHz nicht aufgelöst werden konnte. Durch Modifikation der Prozessierungsparameter des Rohdatensatzes (Sinusmultiplikation des FIDs (*free induction decay*) und Hochrechnen der Auflösung konnte die $^3J(\text{H-11},\text{H-12b})$ -Kopplung zu 2.0 Hz bestimmt und die Multipllettstruktur in Dubletts von Dubletts aufgelöst werden. Die Auflösung des verbreiterten Dubletts des Protons H-12b in die Multipllettstruktur eines Dubletts von Dubletts mit einer zusätzlichen $^3J(\text{H-12b},\text{H-11})$ -Kopplung von 2.0 Hz war durch diese Technik ebenfalls möglich. Die beiden Signale bei chemischen Verschiebungen von 3.82 ppm und 3.96 ppm waren somit den aliphatischen Protonen in Position 12 zuzuordnen, wobei für beide Signale eine 2J -Kopplung von 16.1 Hz (H-12a,H-12b) auftrat. Das azide Proton in Position 5 konnte aufgrund der DCI-Zugabe (H-/D-Tausch), die aus Löslichkeitsgründen erfolgen musste, nicht beobachtet werden.

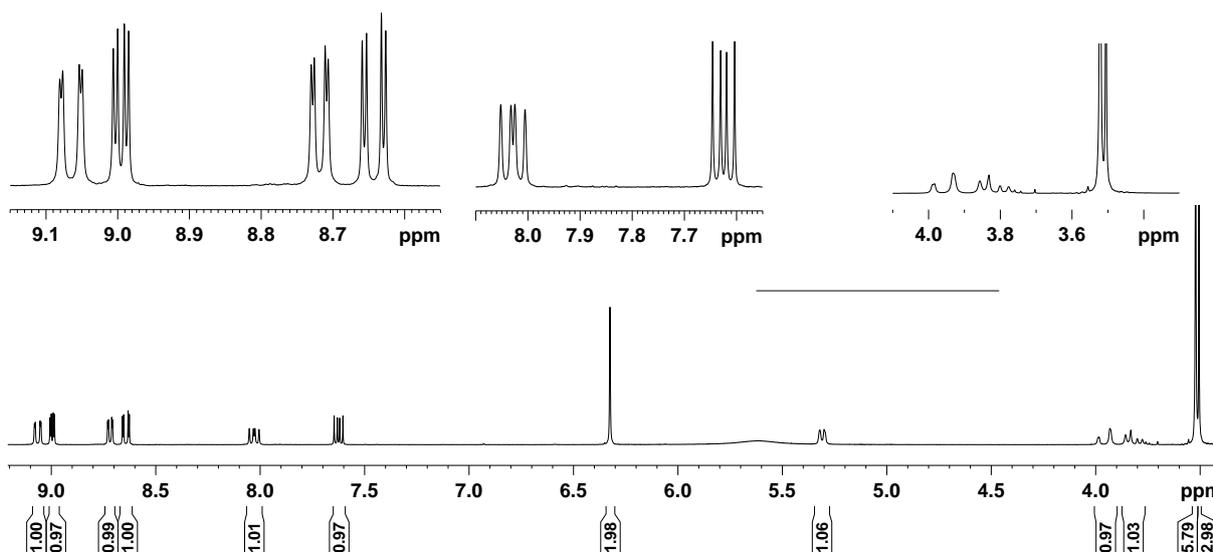


Abbildung 3.2: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 97c.

3.1.3 ^1H , ^1H -COSY-Spektrum

Die Identifikation der beiden AMX-Systeme der Ringe A und D war anhand des zweidimensionalen homonuklearen ^1H , ^1H -COSY-Spektrums möglich. Ersichtlich war eine Kopplung des Dubletts eines Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 9.07 ppm mit dem Dublett eines Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 8.72 ppm und dem Dublett von Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 8.03 ppm. Da außerdem eine Kopplung des Protons bei einer chemischen Verschiebung von 8.03 ppm mit den zuvor bei der Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums identifizierten Protonen der Position 12 erkennbar war (6J -Kopplung, dargestellt durch orange Umrandung des Kreuzsignals in dem in Abbildung 3.3 dargestellten vergrößerten Bereich des ^1H , ^1H -COSY-Spektrums), konnte dieses erste AMX-System den drei Protonen des Ringes D zugeordnet werden (Kopplungen dargestellt durch orange Umrandung der Kreuzsignale in dem in Abbildung 3.3 dargestellten ^1H , ^1H -COSY-Spektrum). Das zweite AMX-System (Ring A) besteht aus den Protonen 7, 8 und 9. Die zugehörigen Signale wurden jeweils als Dubletts von Dubletts bei chemischen Verschiebungen von 9.00 ppm, 8.64 ppm und 7.62 ppm im tiefen Feld des Spektrums durch die auftretenden Kreuzsignale identifiziert (Kopplungen dargestellt durch grüne Umrandung der Kreuzsignale in dem in Abbildung 3.3 dargestellten ^1H , ^1H -COSY-Spektrum).

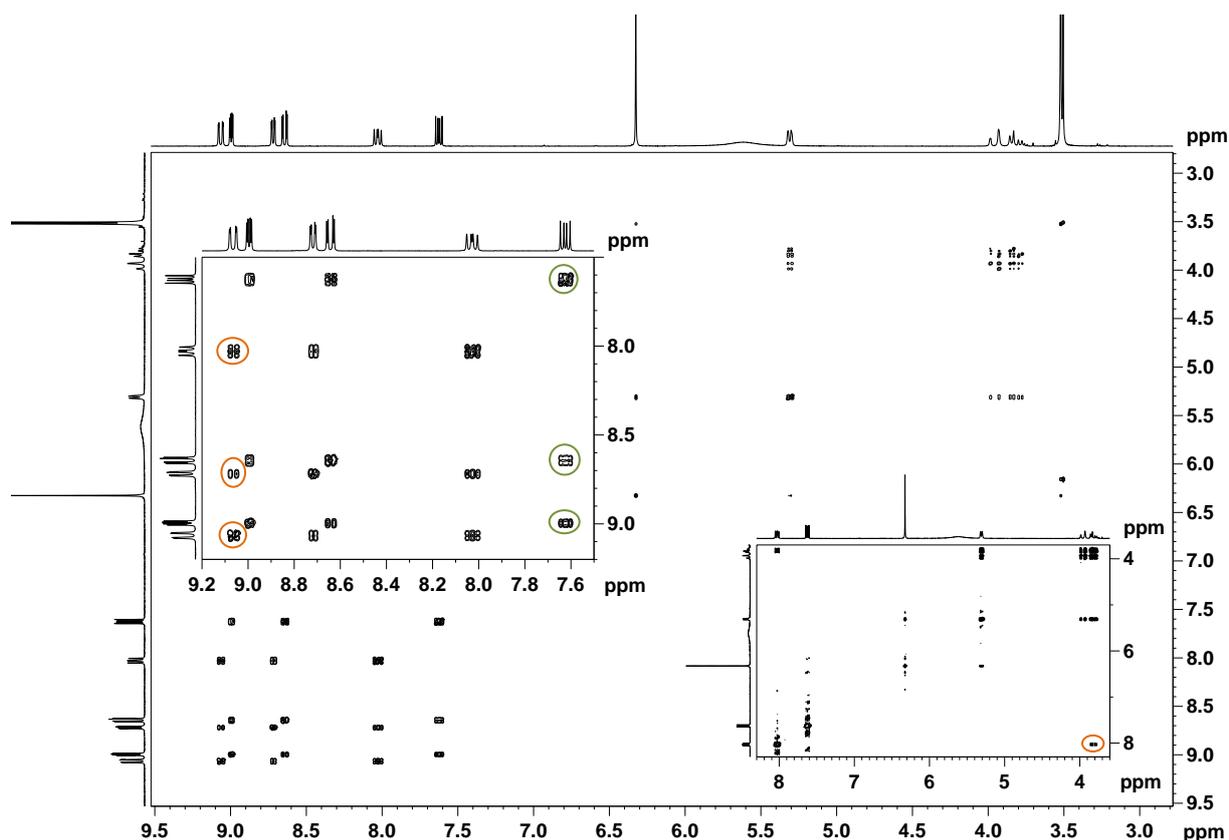


Abbildung 3.3: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrum der Verbindung **97c**.

Die Zuordnung der beiden Protonen der Positionen 3 und 8 war anhand der Kopplungskonstanten möglich. Für die beiden Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 8.03 ppm ($^3J=8.1$ Hz, $^3J=5.8$ Hz) und 7.62 ppm ($^3J=8.0$ Hz, $^3J=4.6$ Hz) wurden jeweils zwei vergleichsweise große Kopplungskonstanten, die durch 3J -Kopplungen mit den entsprechenden beiden benachbarten Kernen (H-2, H-4 beziehungsweise H-7, H-9) auftreten, beobachtet. Damit konnten die Protonen der Positionen 3 (8.03 ppm) und 8 (7.62 ppm) zugeordnet werden, da eine Identifikation der beiden Spinsysteme der Ringe A und D bereits anhand des ^1H -NMR-Spektrums erfolgt war. Eine weitere Zuordnung der aromatischen Protonen der Ringe A und D erfolgte anhand von zweidimensionalen heteronuklearen ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) NMR-Techniken, die in Abschnitt 3.1.5 erläutert werden.

3.1.4 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Das protonenentkoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum und das DEPT135-Spektrum des Pyridophenanthrolin-6-ons **97c**, aufgenommen in $[\text{D}_6]$ DMSO und 2% DCI (36%) in D_2O bei einer Feldstärke von 75 MHz und einer Temperatur von 25 °C, sind in Abbildung 3.4 dargestellt.

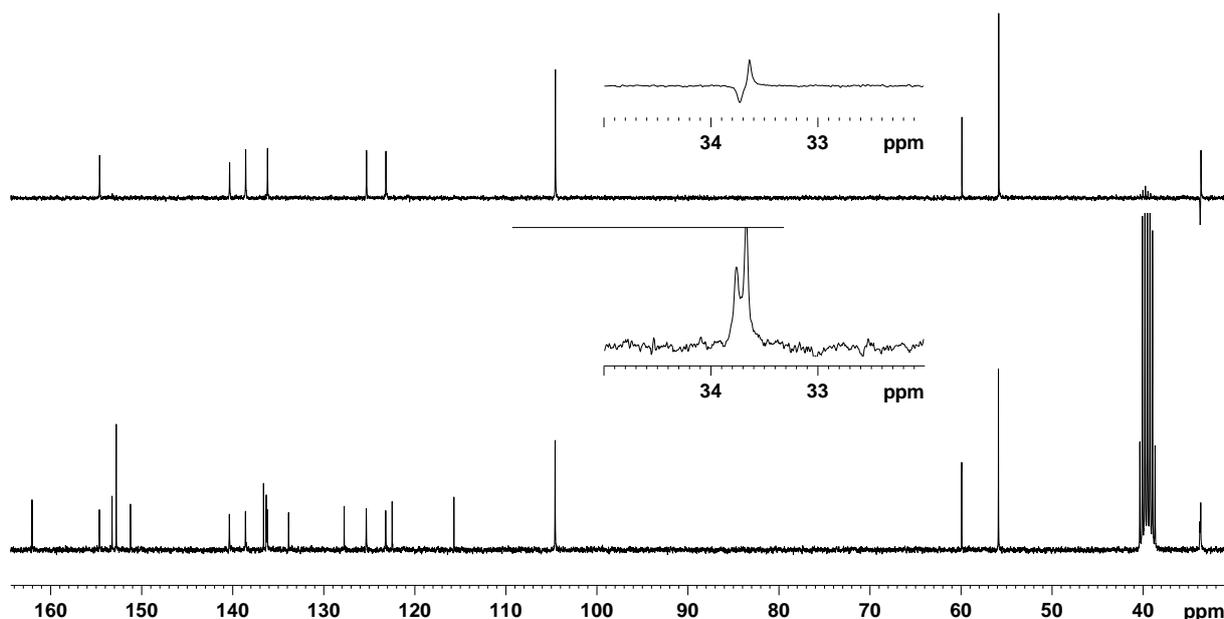


Abbildung 3.4: ^{13}C -NMR-Spektrum und DEPT135-Spektrum des Pyridophenanthrolin-6-ons **97c**.

Insgesamt treten im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **97c** 21 Signale auf. Verglichen mit der Summenformel der Verbindung ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$) ergibt sich somit eine Differenz von drei Kohlenstoffatomen, die durch die chemische Äquivalenz von C-5' und C-3', C-2' und C-6' sowie OCH_3 -3' und OCH_3 -5' erklärt werden kann.

Diese chemische Äquivalenz erlaubt anhand der Intensitäten eine Zuordnung der beiden Kohlenstoffatome der Methoxyfunktionen der Positionen 3' und 5'. Durch die zusätzliche Verschiebung zu hohem Feld des Signals bei einer chemischen Verschiebung von 55.9 ppm kann hier von den Kohlenstoffatomen OCH_3 -3' und OCH_3 -5' ausgegangen werden. Weitere Signale mit hohen Intensitäten stellen in diesem Spektrum die Signale bei chemischen Verschiebungen von 152.8 ppm und 104.6 ppm dar. Die starke Tieffeldverschiebung des Signals bei einer chemischen Verschiebung von 152.8 ppm spricht aufgrund des negativen induktiven Effektes der Methoxyfunktionen für die beiden Kohlenstoffatome der Positionen C-3' und C-5', wodurch das Signal bei einer chemischen Verschiebung von 104.6 ppm den aromatischen Kohlenstoffatomen der Positionen 2' und 6' zugeordnet werden kann. Eine Verifizierung der Zuordnung konnte anhand heteronuklearer (^1H , ^{13}C) zweidimensionaler NMR-spektroskopischer Techniken erfolgen, die in Abschnitt 3.1.5 diskutiert werden.

Die Zuordnung der aliphatischen Protonen der Positionen 12 und 11 ist zum einen aufgrund ihrer Hochfeldverschiebung und zum anderen über das DEPT135-Spektrum durch das negative Signal der Methylengruppe in Position 12 möglich. Es erfolgt damit die Zuordnung von C-12 (33.8 ppm) und C-11 (33.7 ppm). Auch das Kohlenstoffatom in Position 6 ist durch seine starke Verschiebung zu tiefem Feld (162.0 ppm, Entschirmung durch die Nachbarschaft zweier Atome mit negativem induktiven Effekt) zweifelsfrei möglich.

Außerdem kann anhand des Vergleichs von DEPT135-Spektrum und ^{13}C -NMR-Spektrum eine Unterscheidung von protonentragenden Kohlenstoffkernen und quartären Kohlenstoffatomen, die im DEPT135-Spektrum kein Signal liefern, erfolgen. So konnten die Signale bei chemischen Verschiebungen von 162.0 ppm, 153.3 ppm, 152.8 ppm, 151.2 ppm, 136.6 ppm,

136.3 ppm, 133.9 ppm, 127.8 ppm, 122.5 ppm und 115.7 ppm, als Signale quartärer Kohlenstoffkerne identifiziert werden. Eine Zuordnung dieser quartären Kohlenstoffatome war durch die Auswertung des heteronuklearen ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrums möglich und wird in Abschnitt 3.1.5 erläutert

3.1.5 ^1H , ^{13}C -HSQC- und HMBC-Spektren

Durch ^1H , ^{13}C -heteronukleare NMR-spektroskopische Techniken (HSQC, HMBC) konnte die vollständige Zuordnung der Kohlenstoffatome erfolgen. Zusätzlich war eine Unterscheidung der bislang nicht zugeordneten Protonensignale der Ringe A und D möglich. Das ^1H , ^{13}C -HSQC-Spektrum der Verbindung **97c** ist in Abbildung 3.5 dargestellt.

Anhand des ^1H , ^{13}C -HSQC-Spektrums (Korrelationspektrum des ^{13}C - und des ^1H -NMR-Spektrums, Kreuzsignale für $^1J(\text{C},\text{H})$ -Kopplungen) konnte eine Zuordnung der bereits im ^1H -NMR-Spektrum identifizierten Protonen zu den jeweiligen protonentragenden Kohlenstoffatomen vorgenommen werden. Ferner war über diese Korrelation eine Verifizierung der durch das ^{13}C -NMR-Spektrum getroffenen Zuordnungen der chemisch äquivalenten Kerne C-5' und C-3', C-2' und C-6' und OCH_3 -3' und OCH_3 -5' möglich.

Eine genaue Zuordnung der jeweiligen drei Protonen der beiden AMX-Spinsysteme der Ringe A und D konnte durch die Auswertung der homonuklearen eindimensionalen NMR-Spektren noch nicht erfolgen. Lediglich eine Zuordnung der Protonen 3 und 8 war anhand der beiden großen Kopplungskonstanten (Kopplungen zu den jeweils benachbarten beiden Protonen) möglich. Eine Identifikation der quartären Kohlenstoffatome konnte bereits anhand des Vergleichs zwischen DEPT135- und ^{13}C -NMR-Spektrum erfolgen. Eine genaue Zuordnung sowohl der Ringprotonen des Grundgerüsts als auch der quartären Kohlenstoffatome war anhand des in Abbildung 3.6 dargestellten ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrums möglich (gezeigt ist lediglich der aromatische Bereich des ^{13}C -NMR-Spektrums auf der Abszisse des Korrelationspektrums, da der aliphatische Bereich für die weitere Zuordnung nicht relevant war).

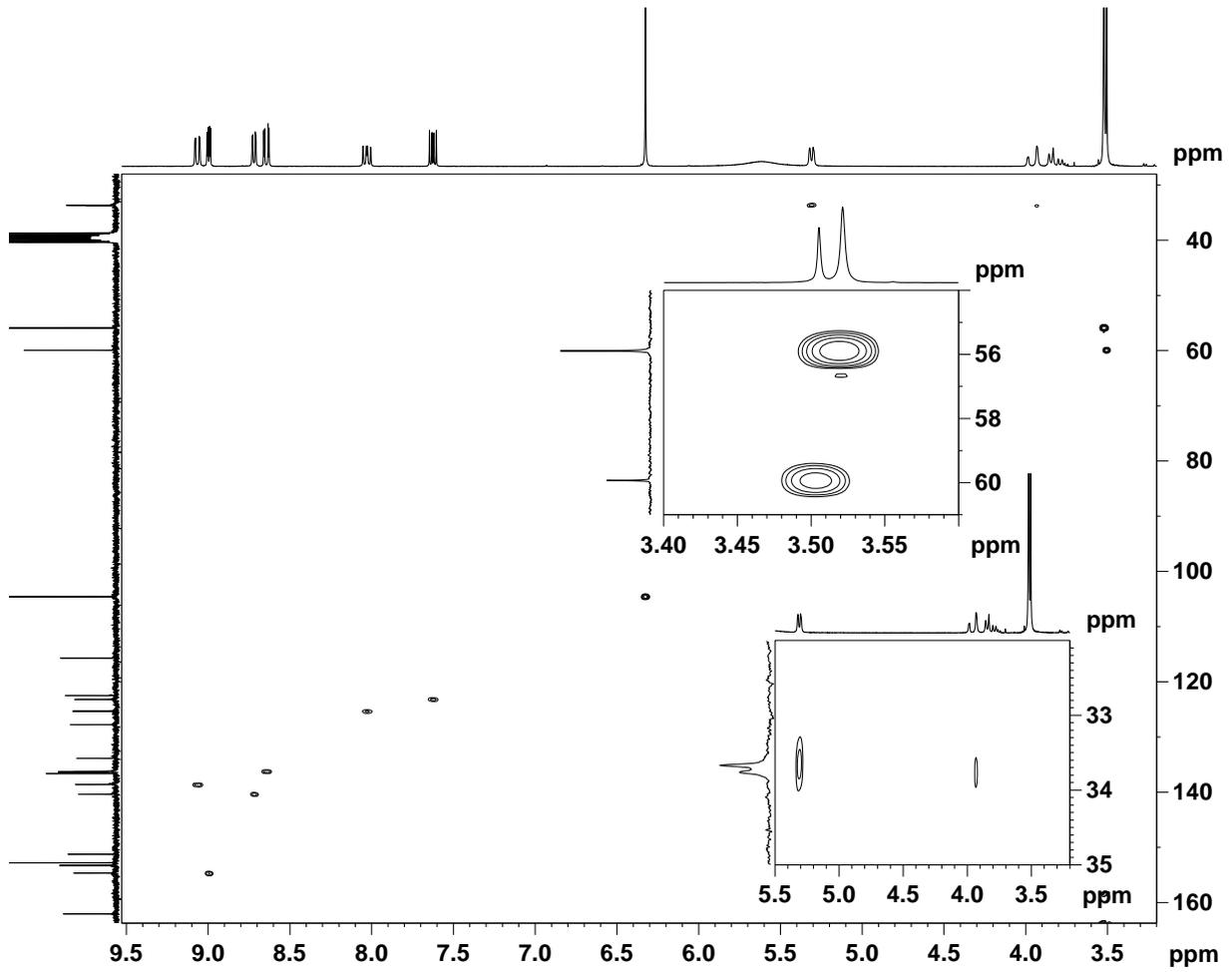


Abbildung 3.5: ^1H , ^{13}C -HSQC-Spektrum der Verbindung 97c.

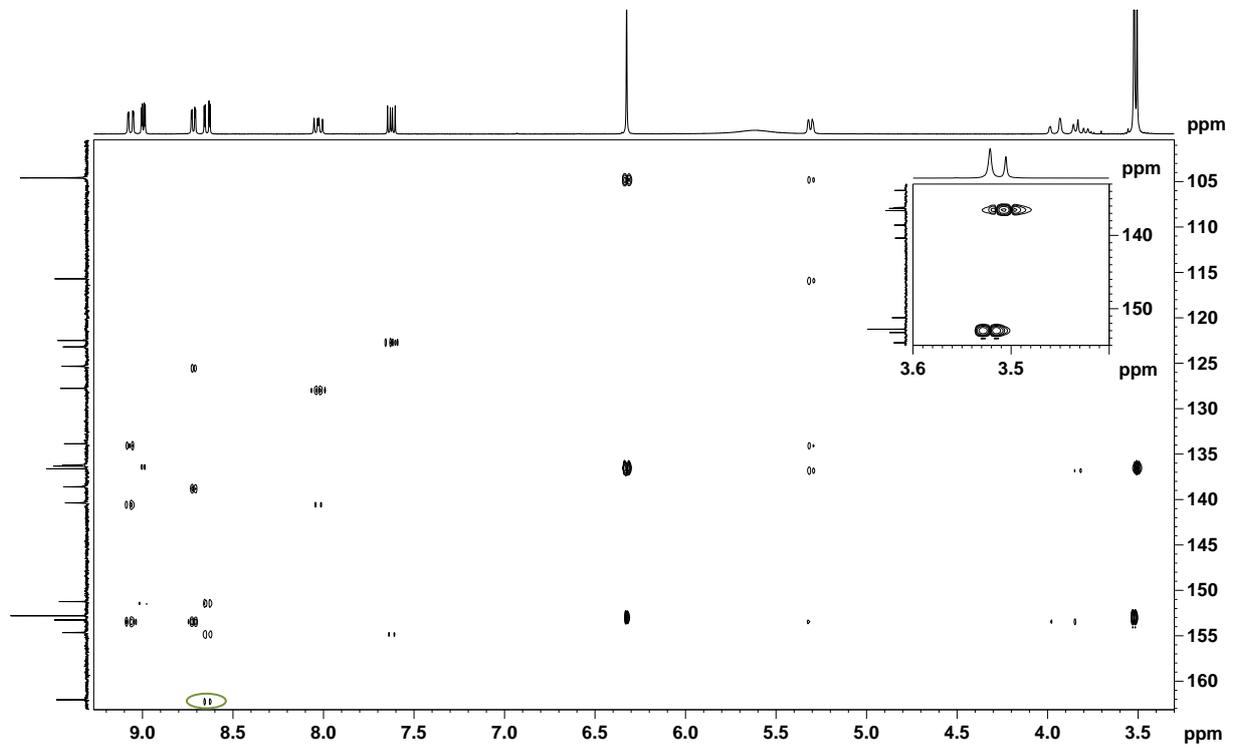
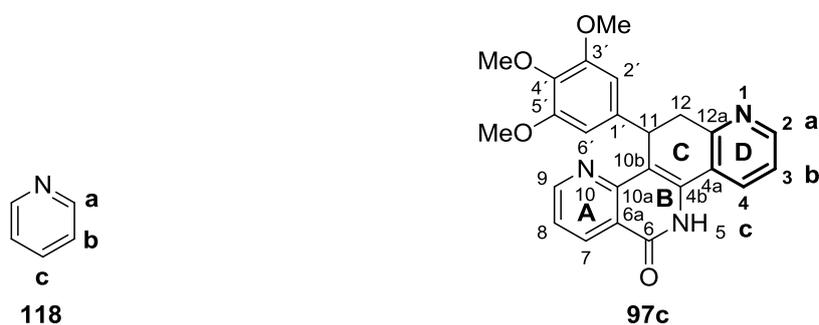


Abbildung 3.6: ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum des Pyridophenanthrolin-6-ons 97c.

Das quartäre Kohlenstoffatom der Lactam-Funktionalität in Position 6 konnte durch seine starke Verschiebung in Richtung Tieffeld (entschirmter Kern) im ^{13}C -NMR-Spektrum eindeutig dem Signal bei einer chemischen Verschiebung von 162.0 ppm zugeordnet werden. Im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum liefert eine $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Kopplung über mehrere Bindungen ein Kreuzsignal ($^2J(\text{H},\text{C})$ - und $^3J(\text{H},\text{C})$ -Kopplungen zeigen besonders intensive Kreuzsignale). Korrelationspeaks direkt gebundener Protonen und Kohlenstoffatome werden bei diesem Verfahren unterdrückt.¹⁰⁷ Im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum der Verbindung **97c** ist eine Kopplung (korrespondierendes Kreuzsignal in dem in Abbildung 3.6 dargestellten Spektrums grün umrandet dargestellt) des quartären Kohlenstoffatoms in Position 6 (162.0 ppm) mit dem Proton bei einer chemischen Verschiebung von 8.64 ppm (Dublett eines Dubletts) erkennbar. Da in einem mit 8.0 Hz parametrisierten $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Experiment $^2J(\text{H},\text{C})$ - und $^3J(\text{H},\text{C})$ -Kopplungen als besonders intensive Kreuzsignale im Spektrum erkennbar sind, während $^4J(\text{H},\text{C})$ -Kopplungen durch die kleineren Kopplungskonstanten seltener auftreten und $^1J(\text{H},\text{C})$ -Kopplungen durch die Messtechnik unterdrückt werden, kann dieses Kreuzsignal der $^3J(\text{H}-7,\text{C}-6)$ -Kopplung zugeordnet werden. Damit ist das Signal mit der Multipllettstruktur eines Dubletts von Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von 8.64 ppm eindeutig dem Signal des Protons in Position 7 zuzuordnen. Daraufhin ist ferner die Identifikation des Signals des Protons in Position 9 (aufgrund der Zugehörigkeit zu einem Spinsystem, ermittelt über das $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-Experiment) bei einer chemischen Verschiebung von 9.00 ppm (Dublett eines Dubletts) möglich. Die Unterscheidung der Protonen 2 und 4 des zweiten AMX-Systems (Rings D) ist anhand dieses $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Experiments nur schwer möglich, kann aber durch die als Kreuzsignale auftretenden $^2J(\text{H},\text{C})$ - und $^3J(\text{H},\text{C})$ -Kopplungen nachträglich verifiziert werden. Die primäre Zuordnung der Signale erfolgte jedoch mittels Vergleich der Kopplungskonstanten und Inkrementberechnungen der chemischen Verschiebungen,¹⁰⁸ wobei Pyridin (**118**) als heterozyklische Analogstruktur herangezogen wurde. Der Vergleich der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten in Pyridin (**118**), verglichen mit Struktur **97c** ist in Abbildung 3.7 dargestellt.



a: $\delta = 8.58$ ppm	$^3J(\text{H}-\text{a},\text{H}-\text{b}) = 6.0$ Hz	$\delta = 8.72$ ppm (H-2)	$J(\text{H},\text{H}) = 5.8$ Hz	$J(\text{H},\text{H}) = 1.3$ Hz
b: $\delta = 7.38$ ppm	$^3J(\text{H}-\text{b},\text{H}-\text{c}) = 7.6$ Hz	$\delta = 8.03$ ppm (H-3)	$J(\text{H},\text{H}) = 8.1$ Hz	$J(\text{H},\text{H}) = 5.8$ Hz
c: $\delta = 7.75$ ppm	$^4J(\text{H}-\text{a},\text{H}-\text{c}) = 1.9$ Hz	$\delta = 9.07$ ppm (H-4)	$J(\text{H},\text{H}) = 8.1$ Hz	$J(\text{H},\text{H}) = 1.3$ Hz

Abbildung 3.7: Vergleich der Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen von Pyridin (**118**) mit den spektroskopischen Daten von **97c**.¹⁰⁸

Vergleicht man die chemischen Verschiebungen der Verbindung **97c** mit denen von Pyridin (**118**), so lässt sich bereits anhand des zweifelsfrei zugeordneten Signals bei einer chemischen Verschiebung von 8.03 ppm (H-3, Dublett eines Dubletts) eine deutliche Differenz zu der Modellverbindung Pyridin (**118**) (chemische Verschiebung des Protons in Position b, 7.38 ppm) erkennen. Die Unterschiede der chemischen Verschiebungen ist durch die weitere Annelierung und Konjugation des Rings D in Verbindung **97c** zu erklären. Die Kopplungskonstanten sind deshalb Größen mit höherer Vergleichbarkeit für Verbindung **97c** und der Modellverbindung **118**. Folglich kann die Unterscheidung der beiden Protonen der Positionen 2 und 4 anhand der Größe der auftretenden Kopplungen erfolgen. Eine große 3J -Kopplung von 7.6 Hz wird bei Pyridin (**118**) zwischen den Protonen der Positionen b und c beobachtet.¹⁰⁸ Die Kopplungskonstante von 8.1 Hz, die die Kopplung der Signale bei chemischen Verschiebungen von 8.03 ppm (H-3) und 9.07 ppm in Verbindung **97c** wiedergibt, liegt in einer sehr ähnlichen Größenordnung. Da auch die zweite 3J -Kopplung (H-a,H-b) mit 6.0 Hz, die in Pyridin (**118**) beobachtet werden kann,¹⁰⁸ nahezu der Kopplung zwischen dem Proton bei einer chemischen Verschiebung von 8.03 ppm (H-3) mit dem Proton bei einer chemischen Verschiebung von 8.72 ppm der Verbindung **97c** entspricht, können die Protonen H-2 (8.72 ppm) und H-4 (9.07 ppm) zugeordnet werden. Eine Zuordnung der entsprechenden ^{13}C -NMR-Signale konnte wie für alle protonen tragenden Kohlenstoffatome anhand des $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrums erfolgen.

Für die vollständige Zuordnung aller Protonen und Kohlenstoffatome verbleiben die quartären Kohlenstoffkerne. Diese können über die Korrelationen im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum durch die Kopplung über mehrere Bindungen erfolgen. Die aus dem $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum als Kreuzsignale ausgelesenen $J(\text{H,C})$ -Fernkopplungen, durch welche die eindeutige Zuordnung der quartären Kohlenstoffatome möglich war, sind nachfolgend in Abbildung 3.8 schematisch dargestellt.

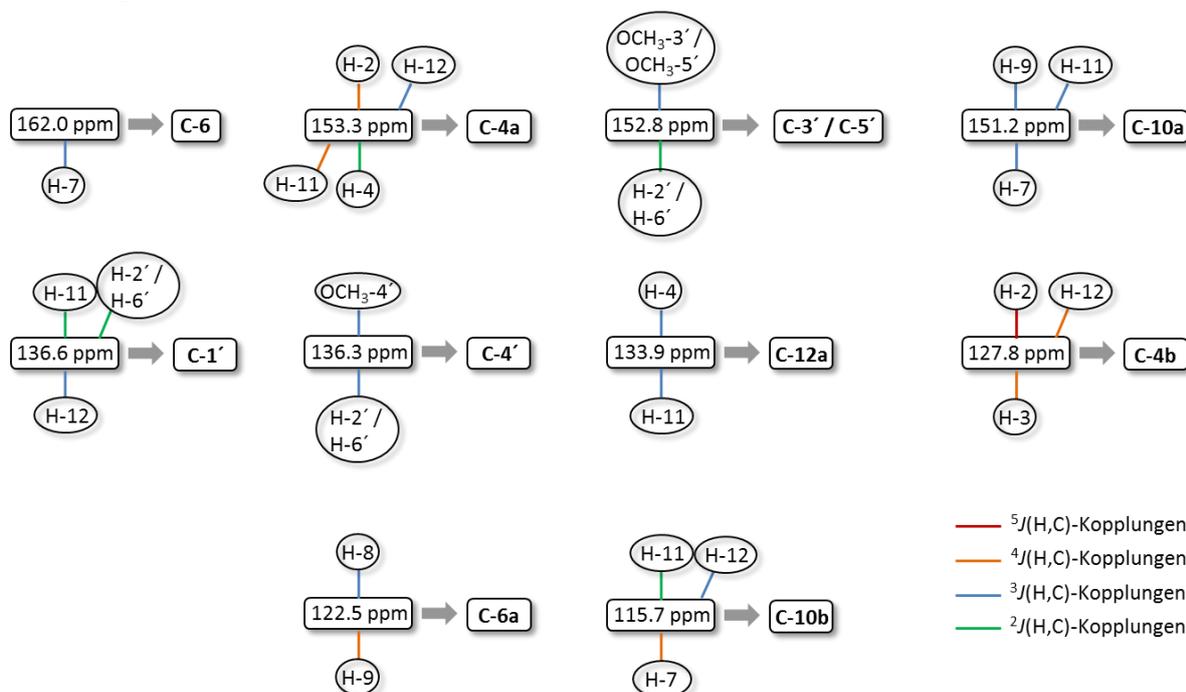


Abbildung 3.8: Zuordnung der quartären Kohlenstoffatome anhand der Kopplungen im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum.

Die Zuordnung aller in Verbindung **97c** vorhandenen Protonen und Kohlenstoffkerne war somit im Rahmen dieser Arbeit durch die Auswertung ein- und zweidimensionaler homo- und heteronuklearer NMR-Spektren möglich.

3.1.6 ^1H , ^{15}N -HMBC-Spektrum

Eine Zuordnung der Stickstoffatome konnte durch die Auswertung des heteronuklearen zweidimensionalen ^1H , ^{15}N -HMBC-Spektrums erfolgen, welches in Abbildung 3.9 dargestellt ist. Die Identifikation der tertiären aromatischen Stickstoffatome ist auch hier durch die Kopplung der Protonen mit den Stickstoffkernen über mehrere Bindungen möglich. Das sekundäre Amin in Position 5 konnte in ^1H , ^{15}N -HSQC-Experimenten nicht beobachtet werden. Dies kann durch das zugesetzte DCI (36%) in D_2O und dem resultierenden H-/D-Tausch erklärt werden. Das ^1H , ^{15}N -HMBC-Spektrum des Pyridophenanthrolin-6-ons **97c** ist in Abbildung 3.9 dargestellt. Auf der Abszisse (aus dem Datensatz berechnetes ^{15}N -NMR-Spektrum) sind zwei ^{15}N -NMR-Signale bei chemischen Verschiebungen von -166.1 ppm und -81.7 ppm erkennbar. Die Zuordnung zu den beiden tertiären Stickstoffatomen der Positionen 1 und 10 der Verbindung **97c** erfolgte nun anhand der als Kreuzsignale auftretenden ^1H , ^{15}N -Kopplungen über mehrere Bindungen. Die Korrelationen des ^{15}N -NMR-Signals bei einer chemischen Verschiebung von -166.1 ppm mit den ^1H -NMR-Signalen der Kerne H-2 und H-3 ließ die zweifelsfreie Zuordnung des Signals zu Stickstoffatom N-1 zu. Da das ^{15}N -NMR-Signal bei einer chemischen Verschiebung von -81.7 ppm eine deutliche Kopplung zu dem Proton in Position 9 zeigte, war auch hier die eindeutige Zuordnung zu N-10 möglich.

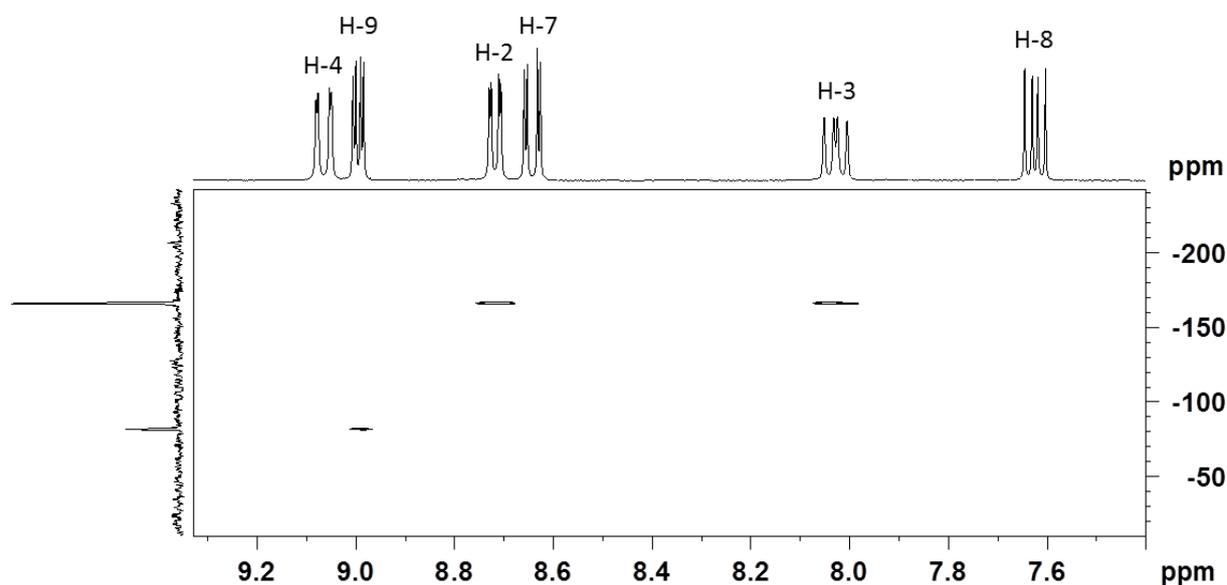


Abbildung 3.9: ^1H , ^{15}N -HMBC-Spektrum der Verbindung **97c**.

3.1.7 Zusammenfassung

Durch die Durchführung ein- und zweidimensionaler homo- und heteronuklearer NMR-Experimente und die Auswertung der korrespondierenden Spektren konnte im Rahmen dieser Arbeit eine vollständige Zuordnung aller Protonen und Kohlenstoffkerne sämtlicher Derivate der neuen heterozyklischen Systeme erfolgen. Eine Zuordnung der Stickstoffatome war größtenteils ebenfalls möglich. Eine exemplarische Zuordnung der ^1H -, ^{13}C - und ^{15}N -NMR-Signale wurde in diesem Kapitel anhand des Pyridophenanthrolin-6-ons **97c** ausführlich besprochen. Eine Zusammenstellung dieser Auswertung ist der nachfolgenden Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.1: Übersicht über die vollständige Zuordnung der ^1H -, ^{13}C - und ^{15}N -NMR-Signale der Verbindung 97c.

Atom- position	^1H -NMR		^{13}C -NMR	^{15}N -NMR
	δ/ppm	Multiplettstruktur, Kopplungs- konstanten und Intensität	δ/ppm und Intensität	δ/ppm
1	–	–	–	–166.1
2	8.72	dd, $^3J(\text{H-2},\text{H-3})=5.8$ Hz $^4J(\text{H-2},\text{H-4})=1.3$ Hz (1H)	140.4 (1C)	–
3	8.03	dd, $^3J(\text{H-3},\text{H-4})=8.1$ Hz $^3J(\text{H-3},\text{H-2})=5.8$ Hz (1H)	125.3 (1C)	–
4	9.07	dd, $^3J(\text{H-4},\text{H-3})=8.1$ Hz $^4J(\text{H-4},\text{H-2})=1.3$ Hz (1H)	138.6 (1C)	–
4a (C _q)	–	–	153.3 (1C)	–
4b (C _q)	–	–	127.8 (1C)	–
5	n.b.	–	–	n.b.
6 (C _q)	–	–	162.0 (1C)	–
6a (C _q)	–	–	122.5 (1C)	–
7	8.64	dd, $^3J(\text{H-8},\text{H-8})=8.0$ Hz $^4J(\text{H-7},\text{H-9})=1.8$ Hz (1H)	136.2 (1C)	–
8	7.62	dd, $^3J(\text{H-8},\text{H-7})=8.0$ Hz $^3J(\text{H-8},\text{H-9})=4.6$ Hz (1H)	123.2 (1C)	–
9	9.00	dd, $^3J(\text{H-9},\text{H-8})=4.6$ Hz $^3J(\text{H-9},\text{H-7})=1.8$ Hz (1H)	154.6 (1C)	–
10	–	–	–	–81.7
10a (C _q)	–	–	151.2 (1C)	–
10b (C _q)	–	–	115.7 (1C)	–
11	5.31	br d, $^3J(\text{H-11},\text{H-12b})=6.8$ Hz (1H)	33.7 (1C)	–
12a/b	3.96 3.82	br d, $^2J(\text{H-12b},\text{H-12a})=16.1$ Hz (1H) dd, $^2J(\text{H-12a},\text{H-12b})=16.1$ Hz $^3J(\text{H-12a},\text{H-11})=6.8$ Hz (1H)	33.8 (1C)	–
12a (C _q)	–	–	133.9 (1C)	–
1' (C _q)	–	–	136.6 (2C)	–
2',6'	6.33	s (2H)	104.6 (2C)	–
3',5' (C _q)	–	–	152.8 (1C)	–
4' (C _q)	–	–	136.3 (1C)	–
OCH ₃ -3'	3.52	s (6H)	55.9 (2C)	–
OCH ₃ -5'	–	–	–	–
OCH ₃ -4'	3.51	s (3H)	59.9 (1C)	–

δ = chemische Verschiebung, n.b. = nicht beobachtet, C_q = quartäres Kohlenstoffatom.

Das Ergebnis der Auswertung ein- und zweidimensionaler homo- und heteronuklearer NMR-Spektren ist Abbildung 3.10 anhand der Struktur von Pyridophenanthrolin-6-on **97c** durch die exakte Zuordnung der ^1H - (A) ^{13}C - (B) und ^{15}N -NMR-Signale (C) zu den einzelnen Atomkernen gegeben.

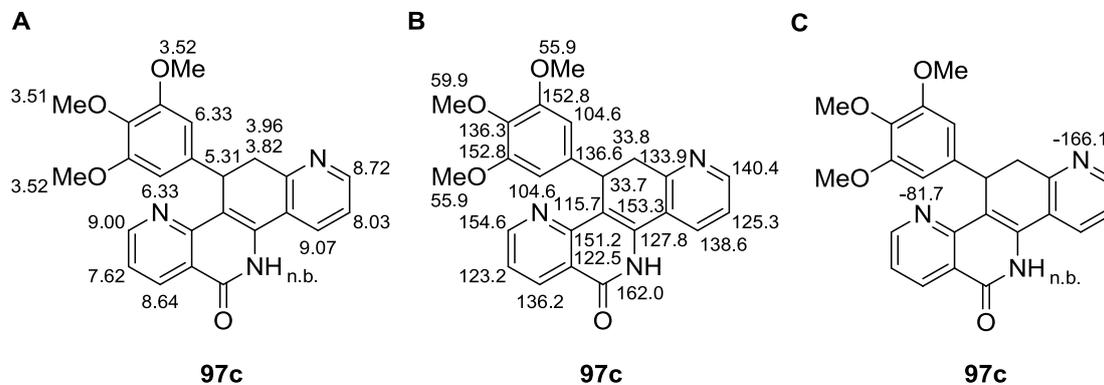


Abbildung 3.10: Vollständige Zuordnung der ^1H - (A) ^{13}C - (B) und ^{15}N -NMR-Signale (C) der Verbindung **97c**, n.b. = nicht beobachtet.

4 BESTIMMUNG DER LIPOPHILIE MITTELS HPLC-ANALYTIK

4.1 Einleitung

Die Definition des Verteilungskoeffizienten P ist durch das Verhältnis der Gleichgewichtskonzentrationen einer gelösten Substanz S in einem System aus zwei nichtmischbaren Flüssigkeiten gegeben.¹⁰⁹ Ein System aus n -Oktanol und Wasser, welches aufgrund der Ähnlichkeit von n -Oktanol zu natürlichen Lipidmembranen (lipophile Kette und hydrophile Kopfgruppe) und Wasser, das wässrige Umgebungen im Organismus wie das Zytosol nachahmt, ist in der Medizinischen Chemie zur Bestimmung der Lipophilie potentieller Arzneistoffe weit verbreitet.¹¹⁰ Der Verteilungskoeffizient P_{OW} einer gelösten Substanz S in einem System aus n -Oktanol (O) und Wasser (W) ist durch Gleichung 1 definiert.^{109,111}

$$P_{OW} = \frac{[S_O]}{[S_W]} \quad (1)$$

Der Zähler beschreibt die Gleichgewichtskonzentration der Substanz S in der n -Octanol-Phase, während durch den Nenner die Gleichgewichtskonzentration der Substanz S in der wässrigen Phase gegeben ist. Zur Beschreibung der Lipophilie wird die Größe P zur Basis 10 logarithmiert und man erhält den dimensionslosen $\log P$ -Wert. Eine weitere häufig verwendete Größe ist der logarithmierte Verteilungskoeffizient D ($\log D$ -Wert), der ein Quotient der Summen aus den Konzentrationen aller neutralen und ionisierten Zustände der Substanz S in der n -Oktanol (Zähler) und in der wässrigen Phase (Nenner) darstellt. Eine starke pH-Abhängigkeit des $\log D$ -Wertes ist im Gegensatz zum $\log P$ -Wert, durch welchen lediglich ein Zustand der Substanz repräsentiert wird, gegeben.^{109,111}

Näherungsweise können die intermolekularen Wechselwirkungen, die zu einem Verteilungsgleichgewicht zwischen einem zweiphasigen nichtmischbaren System führen, durch die sogenannte solvatochrome Gleichung (Gleichung 2) beschrieben werden.¹¹¹

$$\log P = vV_w + p\pi^* + a\alpha + b\beta + c \quad (2)$$

Der $\log P$ -Wert wird durch das berechnete Van-der-Waals-Volumen V_w und die solvatochromen Parameter π^* (Dipol/Polarisierbarkeit), α (Wasserstoffbrückendonator-Azidität) und β (Wasserstoffbrückenakzeptor-Basizität) determiniert. v , p , a , b und c stellen Regressionsparameter zur Gewichtung der einzelnen Beiträge dar. Eine Separation der Gleichung 2 in zwei Terme unterschiedlich gearteter Beiträge ist durch die Aufteilung in einen Volumenterm (V_w), der die aufgewendete Energie zur Bildung einer Kavität im Lösungsmittel beschreibt (endergon) und den exergonen Teil aus den Termen π^* , α und β , die Interaktionen mit dem Lösungsmittel widerspiegeln, möglich.^{111,112}

Da sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Prozesse durch die Lipophilie einer Verbindung stark beeinflusst werden, besitzt die Bestimmung dieses physikochemischen Parameters im Rahmen der Arzneistoffentwicklung eine übergeordnete Rolle. So liegt eine nahezu proportionale Beziehung zwischen dem logP-Wert und der zellulären Wandergeschwindigkeit eines Xenobiotikums im Organismus vor. Biologische Systeme bestehen vereinfacht dargestellt aus wässrigen Phasen, die durch Lipidmembranen separiert werden. Der Transport und die Verteilung über diese Barrieren werden durch die Lipophilie einer Substanz determiniert und sind daher wichtige Kriterien für die biologische Aktivität einer Verbindung.^{93,110,111}

Auch bei der allgemein akzeptierten *Lipinski rule of five* zur Abschätzung der oralen Bioverfügbarkeit einer Substanz spielt die Lipophilie eine tragende Rolle. Die von LIPINSKI *et al.* als entscheidend definierten Parameter umfassen neben einer maximalen Anzahl von fünf Wasserstoffbrückendonoren, eine Begrenzung der Wasserstoffbrückenakzeptoren auf zehn, ein maximales Molekulargewicht von 500 Da und einen berechneten clogP-Wert von kleiner als fünf.⁷⁸

Aufgrund der großen Bedeutung der Lipophilie in pharmakokinetischen Prozessen und damit auch bei der erfolgreichen Entwicklung eines neuen Arzneistoffs bis hin zur Markteinführung kombiniert mit möglichen Ursachen von Fehlschlägen in der pharmazeutischen Entwicklung, die durch ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften zustande kommen können,^{113–115} bestand ein Ziel dieser Arbeit in der Bestimmung der Lipophilie der neuartigen heterozyklischen Systeme. Ein anschließender Vergleich mit den bereits in vorangegangenen Arbeiten ermittelten logD_{7,4}-Werten weiterer isosterer viergliedriger stickstoffhaltiger Heterozyklen⁷⁰ war aufgrund des Einflusses von Anzahl und Position endozyklischer Stickstoffatome ein zusätzlich interessanter Aspekt. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Einführung von zwei zusätzlichen Stickstoffatomen in den heterozyklischen Grundkörper zu einer drastischen Erniedrigung der Lipophilie führt (Vergleich der Benzo[c]phenanthridin-Klasse **37** mit dem Pyridophenanthrolin-System **40**).⁷⁰ Da im Rahmen dieser Arbeit die Synthese eines heterozyklischen Systems mit zwei weiteren endozyklischen Stickstoffatomen (1-Azapyrimidophenanthroline **78**) erfolgte, galt es zu untersuchen, ob eine zusätzliche Erniedrigung der Lipophilie auch bei diesem System zu beobachten wäre. Für die Substanzklasse der Pyridoazacarbazole **51** wurde, wie bereits unter Abschnitt 1.5 diskutiert, die Ausbildung von Dimerstrukturen als Ursache für die hohe Lipophilie dieser Heterozyklen vermutet.^{70,84} Diese über Wasserstoffbrückenbindungen zustande kommenden Wechselwirkungen würden durch die Position der endozyklischen Stickstoffatome auf einer molekularen Hemisphäre ermöglicht. Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten, zu Verbindungsklasse **51** isosteren Pyridoazacarbazol-Strukturen **77** sind aufgrund der veränderten Anordnung der Ring-Stickstoffatome nicht zu einer Ausbildung solcher Dimere befähigt. Folglich war die Untersuchung der Lipophilie des neuen heterozyklischen Systems **77** zur Verifizierung dieser These interessant.

4.2 Beschreibung der Methode

Eine genaue Beschreibung der zur Bestimmung der Lipophilie ($\log D_{7.4}$) verwendeten HPLC-Methode ist unter Abschnitt 7.2 gegeben. Es handelt sich dabei um eine modifizierte Gradientenelution nach OECD,¹⁰⁹ wobei eine C8-Säule als stationäre Phase verwendet wurde, während die mobile Phase aus zwei Ammoniumformiat-Puffersystemen (pH 7.4) unterschiedlicher Molaritäten (20 mM und 18 mM) und Methanol (95% und 5% (v/v)) bestand. Die Detektion erfolgte mittels eines UV-Detektors bei einer Wellenlänge von 220 nm. Die Auswertung wurde durch die Kalibrierung mit zehn Standards, deren $\log D_{7.4}$ -Werte bekannt waren, durchgeführt. Über die durch Gleichung 3 gegebene Beziehung zwischen Kapazitätsfaktor k' , Retentionszeit t_R und Totzeit t_0 ¹⁰⁹ wurden zunächst die k' -Werte für die einzelnen Standards berechnet.

$$k' = \frac{(t_R - t_0)}{t_0} \quad (3)$$

Die Auswahl der Standards erfolgte anhand der erwarteten $\log D_{7.4}$ -Werte der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten heterozyklischen Verbindungen durch den Vergleich der $\log D_{7.4}$ -Werte der bereits untersuchten Pyridophenanthroline **40** und Pyridoazacarbazole **51**.⁷⁰ Zur Auswertung wurde eine lineare Regression der k' -Werte der Standards gegen die $\log D_{7.4}$ -Werte herangezogen. Durch die Verwendung von zehn der von der OECD empfohlenen Standards¹⁰⁹ war ein $\log P$ -Bereich von $\log P = 0.5$ bis zu einem Wert von 5.7 abgedeckt, was für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ausreichend war. Die $\log P$ -Werte entsprechen bei nichtionisierbaren Verbindungen den $\log D_{7.4}$ -Werten.

Die ermittelten Retentionszeiten und die daraus berechneten k' -Werte der zehn verwendeten Standards mit den zugehörigen $\log P$ -Werten sind exemplarisch für einen Lauf anhand nachfolgender Tabelle 4.1 zusammengestellt. Die zur Berechnung der Kapazitätsfaktoren herangezogene Totzeit t_0 betrug 2.50 min.

Tabelle 4.1: Zusammenstellung der zur Bestimmung der $\log P$ -Werte notwendigen Parameter der zehn verwendeten Standards, $\log P$ -Werte nach OECD.¹⁰⁹

Standard	$\log P$	Retentionszeit/min	k'
4-Acetylpyridin	0.5	14.91	4.96
Acetanilid	1.0	18.14	6.26
Acetophenon	1.7	23.74	8.50
Methylbenzoat	2.1	28.32	10.33
Ethylbenzoat	2.6	31.53	11.61
Benzophenon	3.2	32.34	11.94
Phenylbenzoat	3.6	34.15	12.66
Diphenylether	4.2	36.14	13.46
1,2-Diphenylethan	4.8	38.73	14.50
Triphenylamin	5.7	40.63	15.25

k' = Kapazitätsfaktor.

Durch eine anschließende Auftragung der aus den Retentionszeiten berechneten k' -Werte gegen die $\log P$ -Werte und lineare Regression konnten anhand der Geradengleichung und der Retentionszeiten (und Totzeiten) der zu untersuchenden Verbindungen die korrespondierenden $\log D_{7.4}$ -Werte ermittelt werden. Exemplarisch ist in Abbildung 4.1 eine zur Kalibrierung verwendete Regressionsgerade der zehn Standards dargestellt. Ein linearer Zusammenhang ($R^2 = 0.94$) in dem betrachteten $\log P$ -Bereich von 0.5 bis 5.7 konnte dabei belegt werden.

Zusätzlich zu den im Rahmen dieser Arbeit experimentell bestimmten $\log D_{7.4}$ -Werten wurden für alle untersuchten Verbindungen mittels *ChemDraw Ultra 12.0.3 calculated logP* (clogP)-Werte berechnet. Die Berechnung der clogP-Werte verläuft inkrementbasiert, indem das Molekül in einzelne Substrukturen mit bekannten Inkrementen zerlegt wird. Die einzelnen so ermittelten clogP-Werte setzen sich additiv zu einem für das Molekül gesamten clogP-Wert zusammen, wobei Korrekturterme zur Berücksichtigung intramolekularer Wechselwirkungen ebenfalls in die Gleichung einfließen.¹⁰⁹ Eine große Differenz zwischen dem experimentell ermittelten $\log D_{7.4}$ -Wert und dem berechneten clogP-Wert kann dabei Hinweise auf mögliche intramolekulare Wechselwirkungen geben, die durch die Korrekturfaktoren bei der Berechnung nicht in allen Fällen ausreichend wiedergegeben werden können.¹¹¹

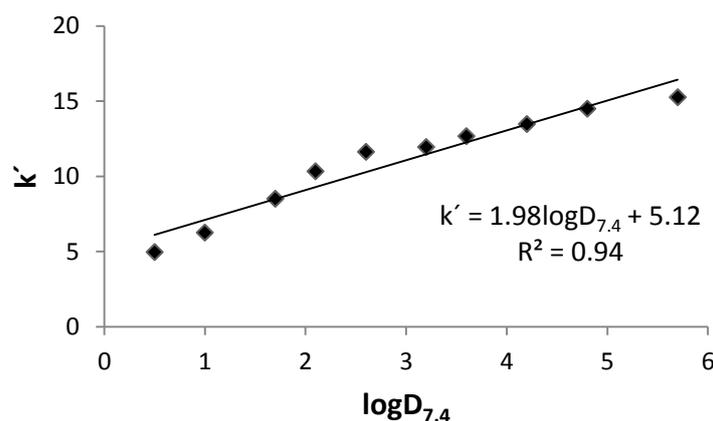


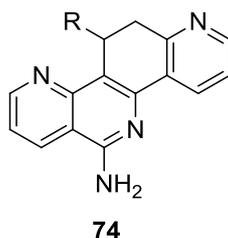
Abbildung 4.1: Exemplarische Auftragung der k' -Werte der Standards gegen die $\log D_{7.4}$ -Werte und anschließende lineare Regression.

4.3 Ergebnisse der Lipophiliebestimmung der neuen heterozyklischen Systeme

Durch die in den Abschnitten 4.2 und 7.2 beschriebene analytische HPLC-Methode konnte im Rahmen dieser Arbeit die Lipophilie von insgesamt 45 Derivaten aus vier verschiedenen erstmalig synthetisierten und weiter funktionalisierten heterozyklischen Systeme bei physiologischem pH-Wert ($\log D_{7.4}$) bestimmt werden. Zusätzlich erfolgte eine Berechnung der korrespondierenden clogP-Werte mittels *ChemDraw Ultra 12.0.3*. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind nachfolgend tabellarisch zusammengestellt.

Eine Auflistung der mittels HPLC-Analytik ermittelten $\log D_{7.4}$ -Werte verglichen mit den berechneten clogP -Werten der im Rahmen dieser Arbeit erstmalig dargestellten unterschiedlich 11-substituierten 11,12-Dihydropyridophenanthroline **74** und **76**, der 11-substituierten 1-Aza-11,12-dihydropyrimidophenanthroline **78** und der 5,6-Dihydropyridoazacarbazole **77** ist nachfolgend in den Tabelle 4.2 bisTabelle 4.5 angegeben. Bei sämtlichen untersuchten Verbindungen handelt es sich um schwache Basen, die Abweichungen zwischen clogP - und $\log D_{7.4}$ -Werten beruhen folglich nicht auf einer partiellen Protonierung der Heterozyklen.

Tabelle 4.2: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse **74**.



Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
74a		2.91	3.55
74b		3.49	4.42
74c		2.41	2.85
74d		3.41	4.27
74e		3.95	4.86
74f		2.44	2.73
74g		2.89	2.45
74m		2.32	2.12

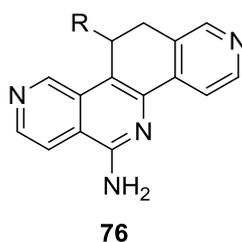
$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Betrachtet man die $\log D_{7.4}$ -Werte der unterschiedlich 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **74** (Tabelle 4.2) wird eine deutliche Abhängigkeit der Lipophilie vom Substitutionsmuster in Position 11 erkennbar. 11-Methoxyphenyl-substituierte

Derivate und die 11-(Fur-2-yl)-substituierte Verbindung **74f** weisen niedrigere Lipophilien als Halogenphenyl-substituierte Analogstrukturen (Verbindungen **74b,d,e**) oder das Phenyl-substituierte Derivat **74a** auf. Innerhalb der Reihe der 11-(Methoxyphenyl)-substituierten Derivate scheint eine Methoxy-Funktionalisierung der Positionen 2, 3 und 4 der Phenyl-Einheit (Derivat **74g**) im Vergleich zu einer (3,4,5-Trimethoxy)-Funktionalisierung (Verbindung **74c**) zu erhöhten Lipophilien zu führen. Mögliche Erklärungen und der interserielle Vergleich mit weiteren isosteren Heterozyklenklassen sind unter Abschnitt 4.4 gegeben.

Die Differenz der experimentell ermittelten $\log D_{7,4}$ -Werte und der berechneten clogP -Werte ist für die 11-(Halogenphenyl)-substituierten Verbindungen **74b,d,e** am deutlichsten ausgeprägt (durchschnittliche Differenz 0.90), wobei die berechneten clogP -Werte stets höhere Werte annehmen als die $\log D_{7,4}$ -Werte. Dieser Unterschied fiel für die weiteren untersuchten Derivate der Verbindungsklasse **74** deutlich geringer aus (im Mittel um einen Wert von 0.40). Die $\log D_{7,4}$ -Werte lagen hier gegenüber den clogP -Werten meist niedriger, bei den in den Positionen 2,3 und 4 11-(Methoxyphenyl)-substituierten Derivaten (2,3,4-Methoxy- bzw. Hydroxysubstitutionsmuster an der Phenyl-Einheit) **74g** und **74m** lagen die clogP -Werte allerdings unter den $\log D_{7,4}$ -Werten.

Tabelle 4.3: Experimentell ermittelte $\log D_{7,4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse **76**.



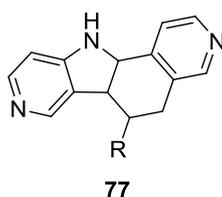
Ziffer	R	$\log D_{7,4}$	clogP
76a		3.06	3.34
76b		3.48	4.21
76c		2.41	2.64
76d		3.41	4.06
76e		3.89	4.65
76f		2.69	2.52
76g		3.12	2.24

$\log D_{7,4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Die in Tabelle 4.3 dargestellten experimentell erfassten $\log D_{7.4}$ -Werte und die korrespondierenden clogP -Werte unterschiedlich 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c]-[1,8]phenanthroline **76** zeigen ähnliche Tendenzen bezüglich der Abhängigkeit der Lipophilie von der Substitution in Position 11 wie die bereits diskutierte Heterozyklenklasse **74**. Auch hier sind deutlich höhere $\log D_{7.4}$ -Werte für die 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivate (Verbindungen **76b,d,e**) im Vergleich zu den 11-(Methoxyphenyl)-substituierten analogen Strukturen (Derivate **76c,g**) und der 11-(Fur-2-yl)-substituierten Verbindung **76f** zu beobachten. Ferner konnte auch bei dieser Heterozyklenklasse ein 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Substituent im Vergleich zu einem 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-Substituenten als Lipophilieerniedrigend identifiziert werden.

Auch bei dieser Heterozyklenklasse war die Differenz der clogP -Werte gegenüber den $\log D_{7.4}$ -Werten bei den 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivaten (durchschnittliche Differenz 0.71) deutlich höher als der Unterschied der beiden Parameter für die restlichen Verbindungen (im Mittel um 0.23). Bei den 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivaten lag der clogP -Wert stets über dem experimentell ermittelten Wert, während bei den Verbindungen **76f** und **76g** ein im Vergleich zu dem experimentell bestimmten $\log D_{7.4}$ -Wert niedrigerer clogP -Wert erhalten wurde. Eine erstaunlich hohe Differenz des clogP -Wertes von 0.88 gegenüber dem experimentell bestimmten Wert wurde für das 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat **76g** beobachtet, weshalb es aus den Berechnungen der Differenzen aus $\log D_{7.4}$ - und clogP -Werten ausgenommen wurde. Mögliche Erklärungen für diese Sachverhalte und Vergleiche innerhalb der heterozyklischen Systeme sind zusammenfassend unter Abschnitt 4.4 gegeben.

Tabelle 4.4: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse **77**.



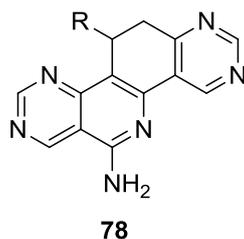
Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
77b		3.85	3.85
77d		3.77	3.70
77e		4.12	4.29
77f		2.96	2.16
77g		3.24	1.88

$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra* 12.0.3.

Bei den unterschiedlich 6-substituierten Pyridoazacarbazolen **77** zeigten sich ähnliche Tendenzen bezüglich der Substituenteneinflüsse auf die Lipophilie (Tabelle 4.4), wie sie bereits für die Pyridophenanthrolin-Klassen **74** und **76** beobachtet werden konnten (Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3). 6-(Halogenphenyl)-substituierte Derivate (Verbindungen **77b,d,e**) wiesen eine höhere Lipophilie als das 6-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat **77g** oder die 6-(Fur-2-yl)-substituierte Verbindung **77f** auf. Bei dieser Substanzklasse ergab sich eine hohe Kongruenz der clogP -Werte und der korrespondierenden $\text{logD}_{7.4}$ -Werte für die meisten der untersuchten 6-substituierten Derivate. Eine starke Abweichung von 1.36 ergab sich lediglich für Derivat **77g**. Die Ergebnisse der Lipophiliebestimmung und deren Diskussion werden unter Abschnitt 4.4 in einen globalen interseriellen Zusammenhang gestellt.

Die in Tabelle 4.5 dargestellten $\text{logD}_{7.4}$ - und clogP -Werte der 11-substituierten 1-Aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline **78** zeigten ähnliche Tendenzen bezüglich der Lipophilie in Abhängigkeit des 11-Substituenten wie die bereits diskutierten isosteren Heterozyklenklassen **74** und **76**. Auch bei diesem heterozyklischen System wiesen Derivate, die in 11-Position über einen Halogenphenyl-Substituenten (Verbindungen **78b,d,e,i,j**) funktionalisiert sind, höhere Lipophilien auf als 11-(Methoxyphenyl)-substituierte Derivate (Verbindungen **78c,g,h**) und das 11-(Fur-2-yl)-substituierte Derivat **78f**.

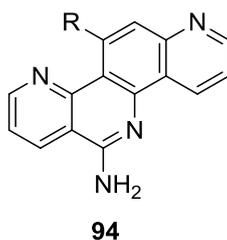
Die Differenz zwischen den clogP -Werten und den experimentell ermittelten Werten war mit einer mittleren Differenz von 1.15 für dieses tetrazyklische System besonders hoch. Anders als bei den bereits diskutierten isosteren Tetrazyklen **74** und **76** liegen hier bei allen Derivaten die berechneten clogP -Werte deutlich unter den experimentell ermittelten $\text{logD}_{7.4}$ -Werten. Ein weiterer Unterschied ergab sich bei der Differenz der clogP - und der $\text{logD}_{7.4}$ -Werte der Derivate mit 11-(Halogenphenyl)-Substituenten (Verbindungen **78b,d,e,i,j**). Während die Analogstrukturen mit identischer 11-Funktionalisierung der heterozyklischen Systeme **74** und **76** die größten Differenzen zwischen $\text{logD}_{7.4}$ - und clogP -Werten zeigten, stellten diese Verbindungen bei den Heterozyklen **78** mit durchschnittlichen Differenzen von 0.89 die Derivate mit den niedrigsten Abweichungen der beiden Werte dar. Eine Diskussion dieser Ergebnisse erfolgt unter Abschnitt 4.4 vergleichend mit weiteren isosteren Analogstrukturen.

Tabelle 4.5: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse **78**.

Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
78a		2.75	1.70
78b		3.28	2.65
78c		2.23	1.00
78d		3.32	2.41
78e		3.90	3.00
78f		2.23	0.87
78g		2.95	0.60
78h		2.71	1.61
78i		2.94	1.84
78j		3.48	2.58

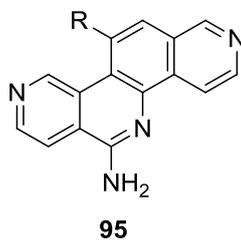
$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Einige Derivate der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten 11-substituierten heterozyklischen Systeme **74**, **76** und **78** wurden in die entsprechenden 11,12-dehydrierten Verbindungen (**94**, **95** und **96**) überführt. Auch von diesen Derivaten wurden experimentelle $\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt sowie Berechnungen der clogP -Werte mittels *ChemDraw Ultra 12.0.3* durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4.6 bis Tabelle 4.8) zusammengestellt.

Tabelle 4.6: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse 94.

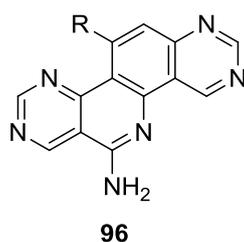
Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
94c		3.16	3.41
94d		4.19	4.84

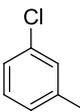
$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Tabelle 4.7: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse 95.

Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
95c		3.59	3.00
95d		4.33	4.42

$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

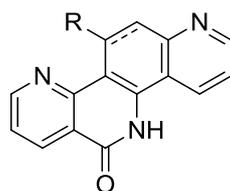
Tabelle 4.8: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse **96**.

Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
96d		2.63	2.67
96k	-H	2.38	0.37

$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Vergleicht man die experimentell ermittelten $\log D_{7.4}$ -Werte der unterschiedlich 11-substituierten Derivate der 11,12-dehydrierten Verbindungsklassen **94** und **95** (Tabelle 4.6 und Tabelle 4.7) mit denen der korrespondierenden 11,12-dihydrierten Analogstrukturen **74** und **76** (Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3) so war zum Teil eine deutliche Erhöhung der Lipophilie durch die vollständige Konjugation des heterozyklischen Grundsystems erkennbar (durchschnittlich um 0.77 für die Serien **74** und **94** beziehungsweise um 1.55 für die Tetrazyklen **76** und **95**). Dieser Trend konnte für das vollständig konjugierte System der 1-Azapyrimidophenanthroline **96** (Tabelle 4.8) im Vergleich zu den 11,12-dihydrierten Analogstrukturen **78** (Tabelle 4.5) nicht beobachtet werden. Hier wurde eine Abnahme der Lipophilie durch eine Konjugation des heterozyklischen Systems beobachtet (Differenz von 0.69 für Derivate **78d** und **96d**). Der Einfluss der Position der endozyklischen Stickstoffatome auf die Lipophilie für die vollständig konjugierten Systeme **94**, **95** und **96** ist in der serienübergreifenden Diskussion unter Abschnitt 4.4 gegeben.

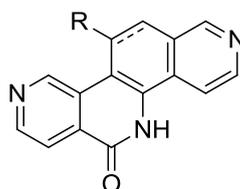
Ferner wurden im Rahmen dieser Arbeit 6-Oxo-Funktionalisierungen einiger sowohl 11,12-dehydrierter Verbindungen als auch von 11,12-Dihydro-Derivaten der neuen heterozyklischen Systeme durchgeführt (Tetrazyklen **97**, **98**, **99** und **100**). Die experimentelle Bestimmung der $\log D_{7.4}$ -Werte erfolgte auch für diese Verbindungen. Eine tabellarische Zusammenstellung der $\log D_{7.4}$ -Werte verglichen mit den berechneten clogP -Werten der untersuchten Derivate ist nachfolgend in Tabelle 4.9 und Tabelle 4.10 gegeben. Die 6-Oxo-Funktionalisierung der beiden Pyridophenanthroline-Serien **74** und **76** und deren jeweilige 11,12-dehydrierten Analogstrukturen **97** und **98** führte im Fall von einer 11-(Methoxyphenyl)-Funktionalisierung zu einer Herabsetzung der Lipophilie um eine durchschnittliche Differenz von 0.52. Ein reziprokes Verhalten wurde für die 11-(3-Chlorphenyl)-funktionalisierten Derivate (unabhängig von der Hybridisierung in 11,12-Position) gefunden. Hier nahm die Lipophilie durch das Strukturelement einer Lactam-Funktionalität um einen durchschnittlichen Wert von 0.57 zu oder blieb wie im Fall des 11-(2,3,4-Methoxyphenyl)-funktionalisierten Derivats **98d** gegenüber seinem 6-Amino-Struktur analogon **94c** nahezu konstant.

Tabelle 4.9: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse 97 und des korrespondierenden vollständig konjugierten Systems 98.

97 für 11,12-Dihydro
98 für 11,12-Dehydro

Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
97c		2.33	2.10
98c		2.30	2.66
98d		4.20	4.07

$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Tabelle 4.10: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte der Heterozyklenklasse 99 und des korrespondierenden vollständig konjugierten Systems 100.

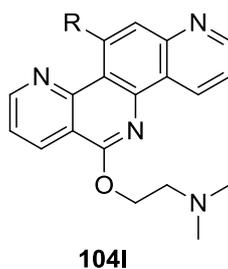
99 für 11,12-Dihydro
100 für 11,12-Dehydro

Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
99c		2.05	1.89
99g		2.78	1.49
100d		3.82	3.65

$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Die Anknüpfung basischer Seitenketten war ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit. Im speziellen wurde die 6-Position über eine *N,N*-Dimethylaminoethoxy-Seitenkette funktionalisiert. Die experimentell bestimmten $\log D_{7.4}$ -Werte, verglichen mit den berechneten clogP -Werten der dargestellten Derivate aus zwei verschiedenen heterozyklischen Systemen, sind in Tabelle 4.11 und Tabelle 4.12 aufgeführt.

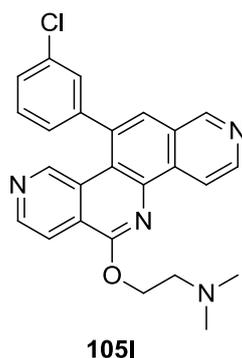
Tabelle 4.11: Experimentell ermittelte $\log D_{7.4}$ -Werte und berechnete clogP -Werte für die 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierten Verbindungen 104I.



Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
104cl		3.70	4.50
104dl		4.62	5.91

$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Tabelle 4.12: Experimentell ermittelter $\log D_{7.4}$ -Wert und berechneter clogP -Wert für das 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierte Derivat 105dl.



Ziffer	R	$\log D_{7.4}$	clogP
105dl		4.47	5.49

$\log D_{7.4}$ -Werte bestimmt mittels HPLC-Analytik, modifiziert nach OECD,¹⁰⁹ clogP -Werte berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*.

Auffällig ist auch bei diesen Verbindungen eine deutliche Diskrepanz zwischen den $\log P$ - und den $\log D_{7.4}$ -Werten. Für alle drei untersuchten Verbindungen **104cl**, **104dl** und **105dl** lagen die berechneten Werte deutlich über den experimentell bestimmten Lipophilien. Bei allen drei untersuchten Derivaten wurde durch die Anknüpfung der basischen Seitenkette eine leichte Erhöhung der Lipophilie im Vergleich zu den korrespondierenden 6-Aminopyridophenanthrolin-Strukturen **94** und **95** um eine durchschnittliche Differenz von 0.37 gefunden. Dieser Aspekt wird im nachfolgenden Abschnitt 4.4 genauer diskutiert.

4.4 Zusammenfassung und Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit konnten die $\log D_{7.4}$ -Werte von 45 Verbindungen aus vier verschiedenen heterozyklischen Systemen bestimmt und die zugehörigen $\log P$ -Werte berechnet werden. Die Ergebnisse sollen hier noch einmal zusammenfassend diskutiert werden. Außerdem wird ein Vergleich der $\log D_{7.4}$ -Werte der einzelnen isosteren Stickstoffheterozyklen mit bereits in vorangegangenen Arbeiten⁷⁰ ermittelten Lipophilien weiterer isosterer Tetrazyklen gegeben. Für die interserielle Betrachtung wurden Derivate aller mithilfe der von CLEMENT und WEIDE entwickelten Zyklisierungsreaktion dargestellten heterozyklischen Systeme **37**, **40**, **74**, **76**, **77** und **78** herangezogen. Die einzelnen Tetrazyklen sind zur Übersicht in Abbildung 4.2 gezeigt.

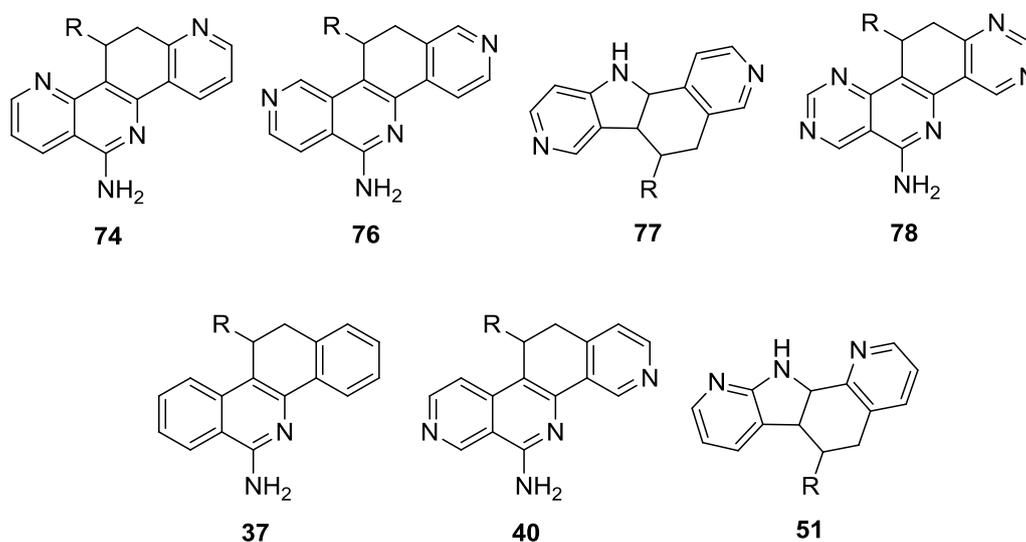


Abbildung 4.2: Im Rahmen dieser Arbeit bezüglich der Lipophilie untersuchte heterozyklische Systeme **74**, **76**, **77** und **78**, sowie die in vorangegangenen Arbeiten⁷⁰ analysierten isosteren Tetrazyklen **37**, **40** und **51**.

Eine graphische Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten $\log D_{7.4}$ -Werte der neuen heterozyklischen Systeme **74**, **76**, **77** und **78** in Abhängigkeit von den Substitutionsmustern in Position 11 beziehungsweise 6 ist vergleichend mit den bereits ermittelten Daten für die isosteren Tetrazyklen **37**, **40** und **51**⁷⁰ in Abbildung 4.3 gegeben.

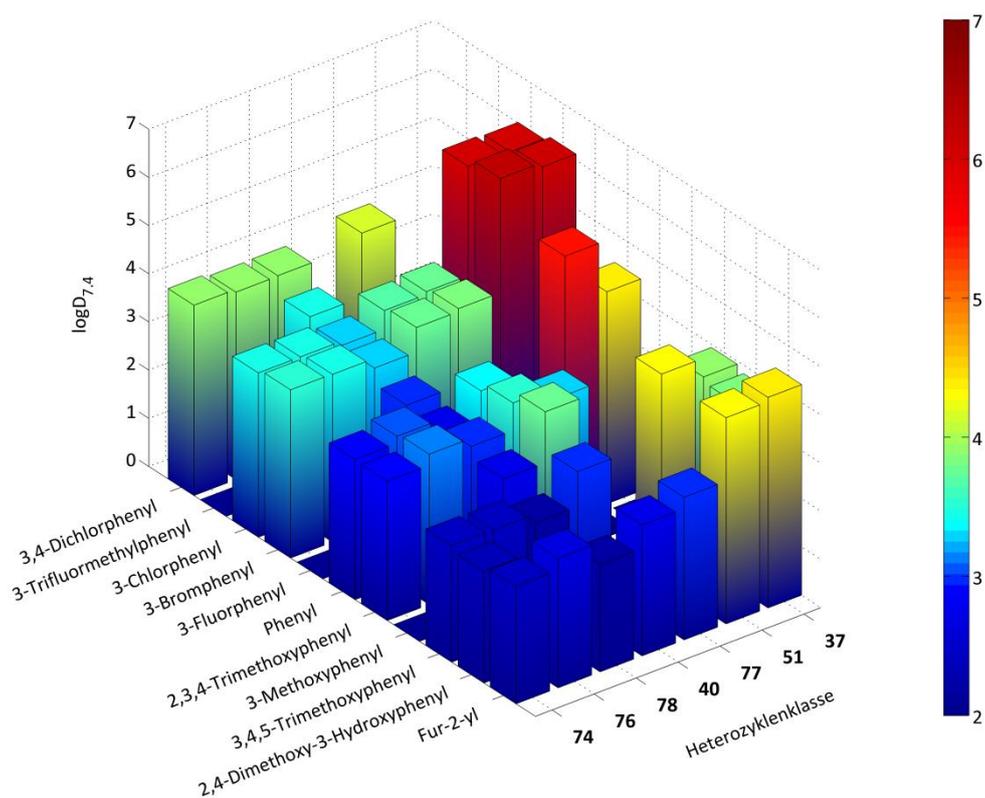


Abbildung 4.3: $\log D_{7,4}$ -Werte in Abhängigkeit von den Substitutionsmustern in Position 11 beziehungsweise 6, $\log D_{7,4}$ -Werte für die Heterozyklenklassen 40, 77 und 51 entnommen aus MEIER 2014.⁷⁰

Vergleicht man die heterozyklischen Systeme untereinander, wird der in vorangegangenen Arbeiten⁷⁰ beobachtete Trend der deutlichen Erniedrigung der Lipophilie durch die Einführung zusätzlicher endozyklischer Stickstoffatome auch für die neuartigen Heterozyklen deutlich (Vergleich der Benzo[*c*]phenanthridin-Klasse **37** mit den stickstoffisosteren Pyridophenanthrolinen **40**, **74**, **76**, und **78**). Durch die zusätzlichen Heteroatome und die polare Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung wird ein permanentes Dipolmoment induziert (Dipolmoment Pyridin 2.22 D),¹¹⁶ welches sich als ein Teil des exergonen Terms in der solvatochromen Gleichung zur Beschreibung der Lipophilie (Gleichung 2) wiederfindet. Die Position der beiden endozyklischen Stickstoffatome scheint dabei eine untergeordnete Rolle auf die Lipophilie zu haben, so besitzen die aza-analogen Serien **40**, **74**, **76** und **78** (mit gleichem Substituenten in 11-Position) sehr ähnliche $\log D_{7,4}$ -Werte. Vielmehr ist das bereits bei den jeweiligen Tabellen der einzelnen heterozyklischen Systeme beschriebene Substitutionsmuster in Position 11 beziehungsweise 6 determinierend für die Lipophilie. Methoxyphenyl- beziehungsweise Fur-2-yl-substituierte Verbindungen (dunkelblauer Bereich der Grafik) weisen gegenüber Halogenphenyl-substituierten Verbindungen (grüne bis rote Bereiche der Grafik) stark erniedrigte Lipophilie-Werte auf. Aus Gleichung 2 wird die entscheidende Rolle der Wasserstoffbrücken-donor- und -akzeptor-Fähigkeiten des Moleküls deutlich, die als Beiträge in den exergonen Term eingehen. Methoxyphenyl-Funktionalitäten liefern zusätzliche Wasserstoffbrückenakzeptoren und senken somit neben ihrem Beitrag zur Polarität des Moleküls (Induktion von Dipolmomenten) die Lipophilie. Der Fur-2-yl-Substituent wirkt sich durch seinen geringeren

sterischen Anspruch (Reduktion des endergonen Volumenterms (Gleichung 2)) und die zusätzliche Wasserstoffbrückenakzeptor-Stelle ebenfalls erniedrigend auf die $\log D_{7,4}$ -Werte aus. Auffällig bei allen Pyridophenanthrolin-Systemen war eine erhöhte Lipophilie durch eine 2,3,4-Trimethoxyphenyl-Substitution im Vergleich zu einer 3,4,5-Trimethoxyphenyl-Funktionalisierung in 11-Position. Dieser Sachverhalt wurde bereits von MEIER für die Substanzklasse der Pyridophenanthroline **40** und von ZEBOTHSSEN für die Substanzklasse der Benzo[c]phenanthridine beschrieben und durch die verminderte Torsionsfähigkeit des 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-Substituenten begründet.^{69,70} Der mögliche Einfluss sterischer Parameter wird auch durch die für die Pyridophenanthrolin-Serien ermittelten großen Differenzen der $\log P$ - und der $\log D_{7,4}$ -Werte für Derivate mit einem 2,3,4-Trimethoxyphenyl-Substituenten deutlich. Die berechneten Werte lagen hier stets deutlich unter den experimentell ermittelten Größen. CARON *et al.* beschrieben bereits, dass der Einfluss intramolekularer Wechselwirkungen zu erhöhten Differenzen der experimentellen und berechneten $\log P$ -Werte führt.¹¹¹ Ferner ergaben sich die größten Differenzen zwischen $\log P$ - und $\log D_{7,4}$ -Werten für Halogenphenyl-substituierte Derivate der neuen Tetrazyklen **74**, **76** und **77**, wobei stets höhere Werte berechnet wurden.

Betrachtet man die Lipophilien unterschiedlich substituierter 1-Azapyrimidophenanthroline **78** im Vergleich zu den Pyridophenanthrolinen **40**, **74** und **76** (Abbildung 4.3) wird deutlich, dass eine weitere Erniedrigung der Lipophilie durch die Einführung von zwei zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen nicht erfolgte. Vielmehr liegen die $\log D_{7,4}$ -Werte aller aza-analogen Heterozyklen **40**, **74**, **76** und **78** in einer ähnlichen Größenordnung (Mittelwert über alle Serien und Derivate von 3.15, mittlerer $\log D_{7,4}$ -Wert der Derivate der Serie **78** 3.00), obwohl die Pyrimidin-Einheit mit 2.33 D¹¹⁷ ein höheres Dipolmoment aufweist als die Pyridin-Einheit (2.22 D)¹¹⁶ und sich die beiden zusätzlichen Wasserstoffbrückenakzeptoren erniedrigend auf die Lipophilie auswirken sollten. Eine mögliche Erklärung liegt zum einen in einem kleineren Beitrag des Dipolmoments beim Übergang von den Pyridophenanthrolin-Klassen **40**, **74** und **76** zu den 1-Azapyrimidophenanthrolinen **78** im Vergleich zu der starken Erhöhung des Dipolmoments durch den Austausch zweier Benzol-Fragmente (Dipolmoment Benzol 0 D)¹¹⁸ durch zwei Pyridin-Einheiten (Dipolmoment Pyridin 2.22 D)¹¹⁶ zum anderen können aber auch teilweise auftretende Kompensationen der einzelnen Dipolmomente (das Gesamtdipolmoment ergibt sich durch vektorielle Addition der einzelnen Dipolmomente)¹¹⁹ bei den Tetrazyklen **78** zu niedrigeren Gesamtdipolmomenten und damit zu geringeren Beiträgen des exergonen polaren Terms in Gleichung 2 führen. Diese Überlegungen könnten auch die hohen Differenzen zwischen den $\log P$ -Werten, die stets niedriger als die experimentell bestimmten Werte lagen, erklären.

Vergleicht man die $\log D_{7,4}$ -Werte der beiden Pyridoazacarbazol-Klassen **51** und **77**, so fallen deutlich niedrigere Werte für die Lipophilie der Substanzklasse **77** auf (Reduktion um einen durchschnittlichen Wert von 1.67). Als Ursache für die hohe Lipophilie der Pyridoazacarbazole **51** wurde bereits die Ausbildung von Dimerstrukturen diskutiert.^{70,84} Diese über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierten Strukturen wären bei dieser Substanzklasse aufgrund der Anordnung sämtlicher endozyklischer Stickstoffatome auf einer molekularen Hemisphäre möglich und würden zu einer Erhöhung des endergonen Volumenterms der Gleichung 2

beitragen, was eine Steigerung der Lipophilie erklären könnte. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Pyridoazacarbazole **77** unterscheiden sich von den Tetrazyklen **51** durch die Position der endozyklischen Stickstoffatome, eine Ausbildung von Dimerstrukturen wäre folglich nicht mehr möglich (Abbildung 4.4). Anhand der beobachteten deutlichen Reduktion der Lipophilie der Pyridoazacarbazol-Struktur **77** (mittlerer $\log D_{7.4}$ -Wert 3.59) gegenüber vergleichsweise sehr hohen Lipophilien der Pyridoazacarbazole **51** (mittlerer $\log D_{7.4}$ -Wert 5.27) konnte die in vorangegangenen Arbeiten aufgestellte These der Dimerbildung^{70,84} weiter bestätigt und als plausibel angenommen werden.

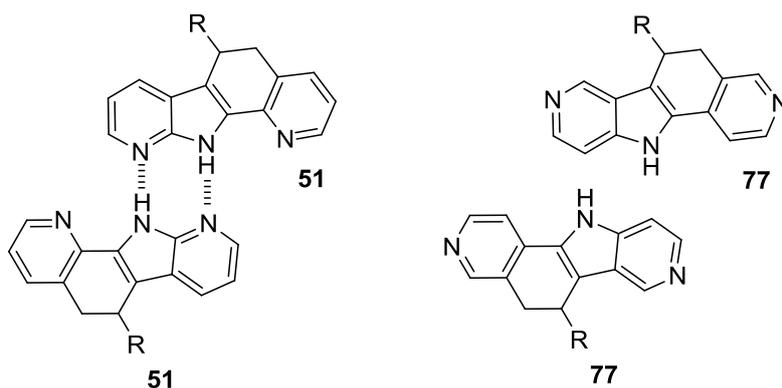


Abbildung 4.4.: Vergleich der beiden Pyridoazacarbazol-Klassen **51** und **77** bezüglich der Möglichkeit der Ausbildung von Dimerstrukturen.

Durch die Dehydrierung der 11,12-Position wurde für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Pyridophenanthroline **94** und **95** (Tabelle 4.6 und Tabelle 4.7) eine Erhöhung der Lipophilie um einen mittleren Wert von 0.76 gefunden. Ein Anstieg der Lipophilie durch eine vollständige Konjugation des heterozyklischen Grundkörpers wurde bereits für die Substanzklasse der Pyridophenanthroline **40** und deren 11,12-dehydrierten Analogstrukturen **41** beschrieben⁷⁰ und ist möglicherweise durch eine gesteigerte elektronische Delokalisierung und einer damit verbundenen Abnahme der Wasserstoffbrückenakzeptor-Basizität der endozyklischen Stickstoffatome erklärbar.

Vergleicht man die experimentell bestimmten Lipophilien der einzelnen isosteren Pyridophenanthroline **41**, **94** und **95** ergeben sich Werte in ähnlichen Größenordnungen von im Mittel 3.82, die Position der Ring-Stickstoffatome scheint daher auch bei den vollständig konjugierten Systemen eine untergeordnete Rolle zu spielen (Abbildung 4.5). Da aber lediglich vier Verbindungen der Tetrazyklen **94** und **95** in dieser Arbeit untersucht wurden und nur ein Derivat der Pyridophenanthroline **41** als vergleichbare Analogstruktur aus vorangegangenen Arbeiten⁷⁰ herangezogen werden konnte, ist eine signifikante Aussage erschwert. Anders als bei den 11,12-Dihydro-Derivaten der Pyridophenanthroline **40**,⁷⁰ **74** und **76**, bei denen durch die Einführung von zwei weiteren endozyklischen Stickstoffatomen (1-Azapyrimidophenanthroline **78**) keine deutliche Reduktion der Lipophilie zu beobachten war, waren bei den 11,12-dehydrierten Analogstrukturen deutlich erniedrigte Lipophilie-Werte für die 1-Azapyrimidophenanthroline-Strukturen **96** im Vergleich zu den isosteren Analogstrukturen **41**,⁷⁰ **94** und **95** erkennbar. Auch für dieses heterozyklische System müssten weitere Derivate

synthetisiert und bezüglich ihrer Lipophilie untersucht werden, um signifikante Aussagen treffen zu können.

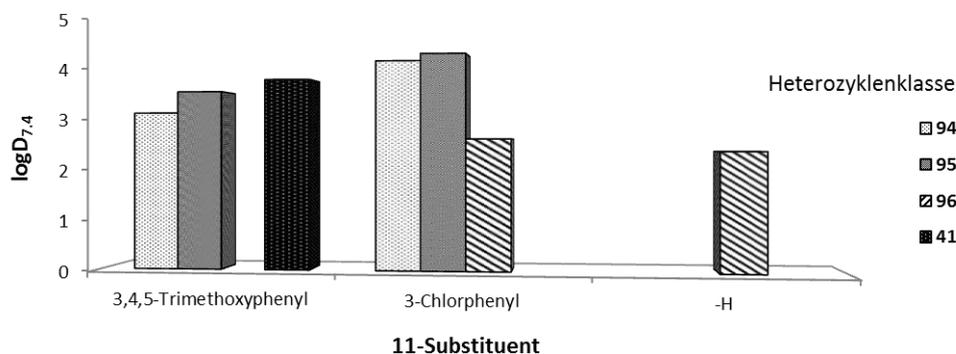


Abbildung 4.5: $\log D_{7,4}$ -Werte der isosteren vollständig konjugierten Systeme 41, 94, 95 und 96, $\log D_{7,4}$ -Wert für die Heterozyklenklasse 41 entnommen aus MEIER 2014.⁷⁰

Auch bei den 6-Oxo-funktionalisierten heterozyklischen Systemen **97** und **99** und deren 11,12-dehydrierten Analogstrukturen **98** und **100** sowie für die von MEIER untersuchte Struktur **43**⁷⁰ ist aufgrund der Datenlage eine signifikante vergleichende Beurteilung der einzelnen Serien nicht sinnvoll. Einige Trends sind dennoch erkennbar. Eine 11-(Methoxyphenyl)-Substitution im Vergleich zu einer 11-(3-Chlorphenyl)-Funktionalisierung führt auch hier, wie bereits bei den 6-Amino-funktionalisierten Analogstrukturen **74**, **76** und **78** beschrieben, zu einer erniedrigten Lipophilie. Intraserielle Unterschiede der Lipophilie konnten bei den Lactam-Strukturen zwischen 11,12-dehydrierten und 11,12-dihydrierten Verbindungen nicht beobachtet werden. Auch die Position des endozyklischen Stickstoffatoms scheint hier eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die mittlere Lipophilie aller im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 6-Oxo-funktionalisierten Strukturen lag bei einem Wert von 2.91 (Abbildung 4.6).

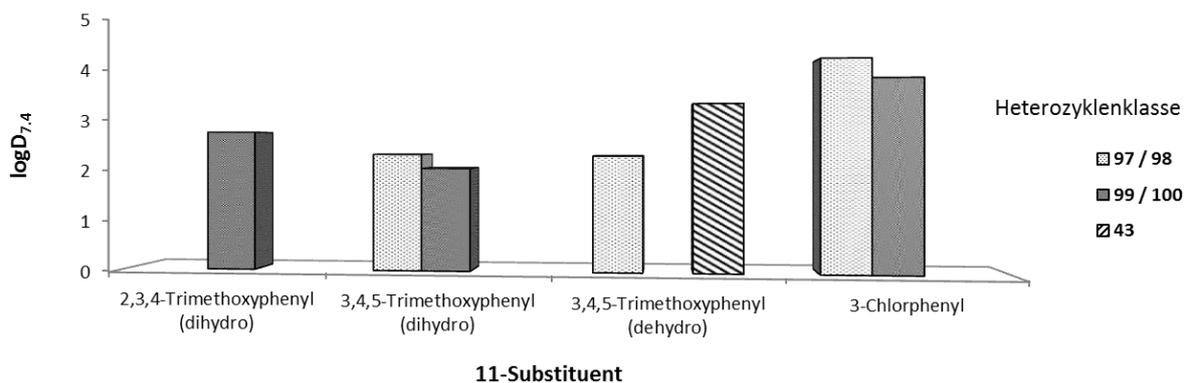


Abbildung 4.6: Lipophilien 6-Oxo-funktionalisierter isosterer heterozyklischer Systeme, $\log D_{7,4}$ -Wert für die Heterozyklenklasse 43 entnommen aus MEIER 2014.⁷⁰

Die Lipophilien der im Rahmen dieser Arbeit 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierten Derivate mit entweder einem 11-(Chlorphenyl)- oder einem 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-Substituenten aus zwei verschiedenen heterozyklischen Systemen **104I** und **105I** sind ver-

glichen mit der bereits im Rahmen vorangegangener Arbeiten untersuchten isosteren 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Verbindung **47ci**⁷⁰ in Abbildung 4.7 dargestellt.

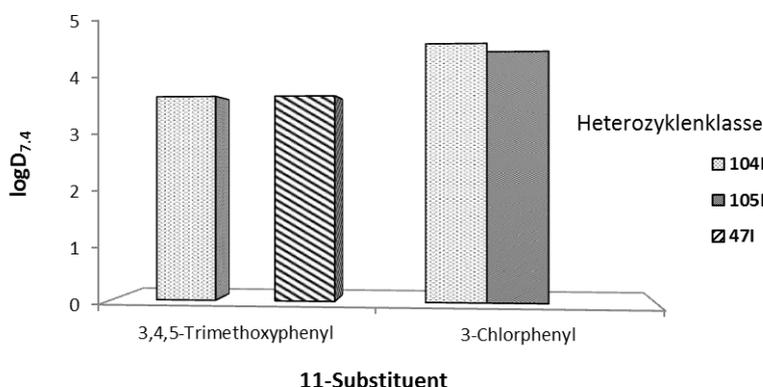


Abbildung 4.7: Graphische Darstellung der $\log D_{7,4}$ -Werte der 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierten heterozyklischen Systeme **104I**, **105I** und **47I**, $\log D_{7,4}$ -Wert für die Heterozyklenklasse **47I** entnommen aus MEIER 2014.⁷⁰

Tendenziell sind ähnliche aber dennoch leicht erhöhte Lipophilien der Seitenketten-funktionalisierten Derivate **104I** und **105I** verglichen mit den 11,12-dehydrierten 6-Amino-funktionalisierten Systemen **74** und **76** zu beobachten. Diese Tendenz wurde bereits für die Pyridophenanthroline **41** und deren 6-Dimethylaminoalkyl-funktionalisierte Analogstrukturen beschrieben, wobei auch für dieses tetrazyklische System eine minimale Erhöhung der Lipophilie für die Seitenketten-funktionalisierten Verbindungen gefunden wurde.⁷⁰ Als Ursache für die nahezu konstanten Werte der Lipophilie kann eine Erhöhung des Van-der-Waals-Volumens (Volumenterm (Gleichung 2), Erhöhung des endergonen Beitrags zur Lipophilie) bei gleichzeitiger Einführung eines zusätzlichen Wasserstoffbrückenakzeptors (Erhöhung des exergonen Terms in Gleichung 2) herangezogen werden, wobei kompensatorische Effekte der beiden sich gegensätzlich auf die Lipophilie auswirkenden Kräfte möglich wären. Die Position der endozyklischen Stickstoffatome scheint auch für diese Derivate keinen großen Einfluss auf die Lipophilie zu haben, auch hier war das Substitutionsmuster der Position 11 der entscheidende Faktor. Der mittlere $\log D_{7,4}$ -Wert aller Seitenketten-funktionalisierter Derivate aus drei heterozyklischen Systemen **47I**, **104I** und **105I** betrug 4.12.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sämtliche im Rahmen dieser Arbeit bezüglich ihrer Lipophilie untersuchten verschieden 11- und 6-funktionalisierten Verbindungen aus vier heterozyklischen Systemen $\log D_{7,4}$ -Werte kleiner als fünf aufwiesen und damit das Lipophiliekriterium für eine orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen nach LIPINKSI⁷⁸ erfüllen. Außerdem werden im Zusammenhang mit einer hohen Lipophilie (> 5) Faktoren wie geringe Absorption und Löslichkeit und eine rasche Metabolisierung diskutiert,¹¹⁴ was die vielversprechenden Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit bezüglich ihrer Lipophilie untersuchten verschieden funktionalisierten heterozyklischen Systeme als potentielle Arzneistoffe unterstreicht. Auch die weiteren Kriterien der *Lipinski rule of five*⁷⁸ werden von allen im Rahmen dieser Arbeit dargestellten und bezüglich ihrer Lipophilie untersuchten Derivate erfüllt. So sind in allen Strukturen weniger als fünf Wasserstoffbrückendonoren und weniger als

zehn Wasserstoffbrückenakzeptoren vorhanden. Auch ein Molekulargewicht von 500 Da wurde für keines der untersuchten Derivate überschritten. Diese Ergebnisse sprechen für vielversprechende physikochemische Profile der im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelten heterozyklischen Systeme.

5 UNTERSUCHUNGEN AUF ANTIPROLIFERATIVE AKTIVITÄT AM NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)

Ein entscheidendes Ziel dieser Arbeit bestand in der *in vitro*-Evaluierung des antitumoralen Potentials der neuen heterozyklischen Systeme. Ferner war die Erstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen im Hinblick auf die Position und Anzahl der endozyklischen Stickstoffatome der heterozyklischen Ringsysteme, aber auch bezüglich verschiedener Substitutionsmuster der Positionen 6 beziehungsweise 11 und der Einfluss weiterer Funktionalisierungen der Tetrazyklen von großem Interesse.

Das *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* bietet eine einzigartige Möglichkeit zur Untersuchung der antitumoralen Aktivität potentieller Zytostatika und zeichnet sich vor allem durch die hohe Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der ermittelten Parameter aus.¹²⁰ Aufgrund dieser Vorteile wurde die Untersuchung der antitumoralen Aktivitäten der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten, unterschiedlich funktionalisierten tetrazyklischen Ringsysteme am National Cancer Institute (NCI) in Bethesda, Maryland, USA durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung des Testsystems (Abschnitt 5.1), sowie die Ergebnisse der Testungen der vier neuen unterschiedlich funktionalisierten heterozyklischen Systeme sind in den nachfolgenden Abschnitten 5.2.1 bis 5.2.4 gegeben. Zusätzlich wurden durch die Durchführung von NCI-COMPARE-Studien (Abschnitt 5.3) erste Hinweise auf mögliche Wirkmechanismen der Substanzen gewonnen, sowie potentielle Selektivitäten ausgewählter Verbindungen auf einzelne Tumorarten ermittelt (Abschnitt 5.2.5).

5.1 National Cancer Institute (NCI) Developmental Therapeutics Program (DTP)

Das NCI ist eine Organisation des U.S. *National Institute of Health* (NIH), das neben der Identifikation neuer Chemotherapeutika über das *Developmental Therapeutics Program* (DTP) auch Programme zur Ursache, Prävention, Diagnose und Behandlung maligner Tumorerkrankungen unterhält.¹²¹ Da Teile des DTP im Rahmen dieser Arbeit zur Beurteilung der antitumoralen Aktivität der dargestellten heterozyklischen Systeme herangezogen wurden, wird das Verfahren hier genauer erläutert.

Die Hauptaufgabe des präklinischen Evaluierungsprogramms des DTP besteht in der Entwicklung von Chemotherapeutika zur Behandlung maligner Tumorerkrankungen. Die fundamentale Rolle des NCI auf dem Gebiet der Krebsforschung spiegelt sich durch die Beteiligung der Organisation an der Entdeckung und Weiterentwicklung von ungefähr 40% der in den USA zugelassenen Zytostatika wieder.¹²²

Das Verfahren des NCI DTP zur Entwicklung neuer Chemotherapeutika umfasst neben primären *in vitro*-Untersuchungen auf antitumorale Aktivität auch weitreichende *in vivo*-Modelle zur Dosisfindung und Abschätzung der Wirksamkeit im Organismus bis hin zur klinischen Entwicklung neuer Arzneistoffe zur Behandlung maligner Tumorerkrankungen.^{122,123} Der Eintritt eines neuen potentiellen Zytostatikums in die einzelnen Phasen des DTP geschieht sukzessive und wird nach jedem durchlaufenen Schritt neu evaluiert. Die einzelnen Stufen des Entwicklungsverfahrens sind in Abbildung 5.1 graphisch dargestellt.

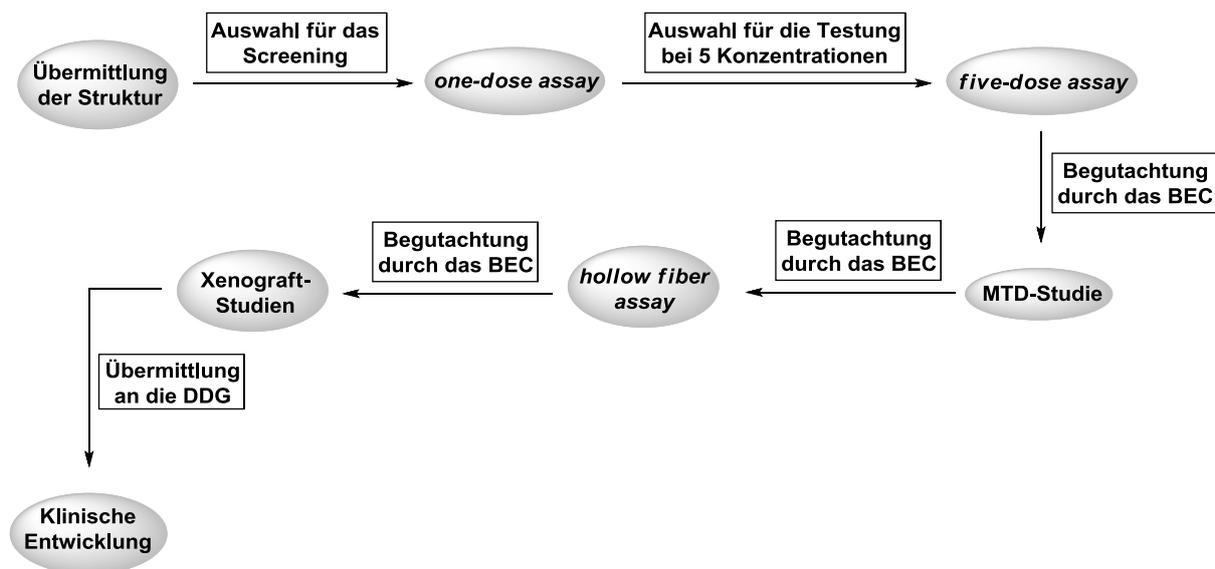


Abbildung 5.1: Phasen des präklinischen Entwicklungsprogramms des NCI bis hin zur klinischen Entwicklung neuer Chemotherapeutika, modifiziert nach SHOEMAKER und dem NCI Anti-Cancer Screening Paradigm,^{123,124} BEC = Biological Evaluation Committee, MTD = Maximum Tolerated Dose, DDG = Drug Development Group.

In einem primären Schritt erfolgt die elektronische Übermittlung der chemischen Struktur an das NCI über die Website des DTP unter der Angabe von Stereochemie, Molekulargewicht, Aggregatzustand und der Reinheit der Verbindung, sowie der biologischen Rationale für die Aufnahme der Verbindung in das präklinische Entwicklungsprogramm. Anhand von Kriterien wie für die Arzneistoffentwicklung problematischer Toxikophore oder für die bestehende NCI-Datenbank neuartiger Strukturen wird über die Durchführung eines Vortests an 60 humanen Tumorzelllinien aus neun verschiedenen Tumorarten bei einer Konzentration von 10 μM entschieden (*one-dose assay*). Bei einem positiven Befund erfolgt der Versand von ungefähr 10 mg der zu untersuchenden Verbindung an das NCI und die anschließende Durchführung des *one-dose assays*. Zeigt die Verbindung ausreichende zellwachstumshemmende Eigenschaften (normalerweise ein Tumorzellwachstum von unter 60%) erfolgt die Testung an 60 humanen Tumorzelllinien bei fünf verschiedenen Konzentrationen (*five-dose assay*, Konzentrationen zwischen 10^{-4} und 10^{-8} M).¹²⁴⁻¹²⁷

Die weiteren Schritte des DTP beinhalten *in vivo*-Studien, wobei die erste durchgeführte Studie eine MTD-Studie zur Ermittlung der akuten Toxizität im Hinblick auf die Dosisfindung für die sich anschließenden *in vivo*-Studien und mögliche klinische Studien der Phase I beinhaltet. Für die weiteren *in vivo*-Untersuchungen werden Verbindungen ausgewählt, die re-

produzierbar vielversprechende Zellantwortmuster im *five-dose assay* zeigten. Bevorzugt für die weitere Entwicklung *in vivo* werden ferner Verbindungen mit potentiell neuen Wirkmechanismen. Die Entscheidung für diese Auswahl obliegt dem BEC (*Biological Evaluation Committee*) bestehend aus Mitarbeitern des NCI, welches auch über den Eintritt in weitere *in vivo Efficacy-Studien* zur Beurteilung der antitumoralen Aktivität in murinen Organismen entscheidet.^{122–124,128} Diese *Efficacy-Studien* werden primär in sogenannten *hollow fiber assays* durchgeführt, bei denen mit relativ geringem Zeit- und Materialaufwand sowie einem möglichst limitierten Einsatz an Studientieren aussagekräftige Ergebnisse bezüglich der antitumoralen Aktivität einer Verbindung *in vivo* gewonnen werden können. Bei diesem Verfahren werden Mäusen mit Tumorzellen bestückte Hohlfasern intraperitoneal und subkutan implantiert. Nach erfolgter Applikation des potentiellen Chemotherapeutikums werden die sich in den Hohlfasern befindlichen Tumorzellen (verwendet werden meist drei verschiedene Zelllinien pro Maus, insgesamt 12 verschiedene Tumorzelllinien) in einem MTT-Assay auf ihre metabolische Aktivität getestet und damit die Zellviabilität ermittelt.^{122,129} Verbindungen, bei denen in diesem *in vivo*-Vortest signifikante Hemmungen des Tumorwachstums beobachtet werden konnten, werden durch das BEC für weitere *in vivo*-Studien im Sinne von Xenograft-Modellen ausgewählt, bei denen subkutan eingebrachte humane Tumorzellen in athymischen Nacktmäusen zu soliden Tumoren heranwachsen. Auf diese Art und Weise kann die Wirksamkeit von potentiellen Zytostatika anhand humaner Tumore *in vivo* erfolgen. Xenograft-Modelle stellen das bei der Entwicklung neuer Chemotherapeutika am häufigsten verwendete präklinische Verfahren dar. Die Ergebnisse dieser Studien sind damit maßgeblich für die weitere Entwicklung einer Substanz in klinischen Studien der Phase I.^{123,130} Über eine weitere klinische Entwicklung besonders potenter Arzneistoffkandidaten entscheidet beim NCI die sogenannte *Drug Development Group (DDG)*, der Verbindungen mit signifikanten zellwachstumshemmenden Eigenschaften aus den Xenograft-Modellen zu klinischen Studien vorgeschlagen werden.¹²³ Durch dieses einzigartige präklinische Entwicklungsverfahren des DTP, das sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Untersuchungen der antitumoralen Aktivität potentieller Chemotherapeutika beinhaltet, konnten heutzutage therapeutisch bedeutsame Zytostatika wie beispielsweise Paclitaxel **12** oder Cisplatin **5** neben einer Vielzahl weiterer Verbindungen identifiziert werden.¹³¹

5.1.1 NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening

Das im Rahmen dieser Arbeit zur *in vitro*-Evaluierung der antitumoralen Aktivität der funktionalisierten heterozyklischen Systeme herangezogene *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* stellt aufgrund seiner Komplexität durch die Vielzahl von 60 humanen Tumorzelllinien aus neun verschiedenen Tumorarten (Leukämie, Melanom, Lungenkarzinom, Kolonkarzinom, ZNS-Krebs, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom und Nierenkarzinom) ein einzigartiges und hoch reproduzierbares präklinisches Entwicklungsverfahren dar und soll im Folgenden näher beschrieben werden.¹²²

Im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* werden seit mehr als 20 Jahren im Sinne eines *High-Throughput*-Verfahrens pro Jahr circa 3000 Verbindungen synthetischen oder

natürlichen Ursprungs auf ihre antitumorale Wirksamkeit untersucht. Aufgrund der Vielzahl zu testender Verbindungen werden, wie bereits unter Abschnitt 5.1 beschrieben, sämtliche zu Testungen am NCI ausgewählten Substanzen primär in einem sogenannten *one-dose assay* bei einer Konzentration von 10 μM bezüglich ihrer wachstumshemmenden Eigenschaften auf die 60 humanen Tumorzelllinien des NCI untersucht. Die Ergebnisse dieses primären *screens* werden als sogenannte *mean graphs* der Zellwachstumsprozente für jede Zelllinie relativ zu einer Kontrolle (ohne zu testende Substanz) und zu der anfänglichen Zellzahl angegeben.^{132,133} Eine genaue Beschreibung des Verfahrens ist aufgrund seiner Identität mit dem *five-dose assay*, bei dem Testungen in fünf verschiedenen Konzentrationen erfolgen, in Abschnitt 5.1.2 gegeben. Exemplarisch sind in Abbildung 5.2 die Zellwachstumsprozente, wie sie im NCI *one-dose assay* generiert und übermittelt werden, für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte und auf antitumorale Aktivität untersuchte Verbindung **97c**, dargestellt.

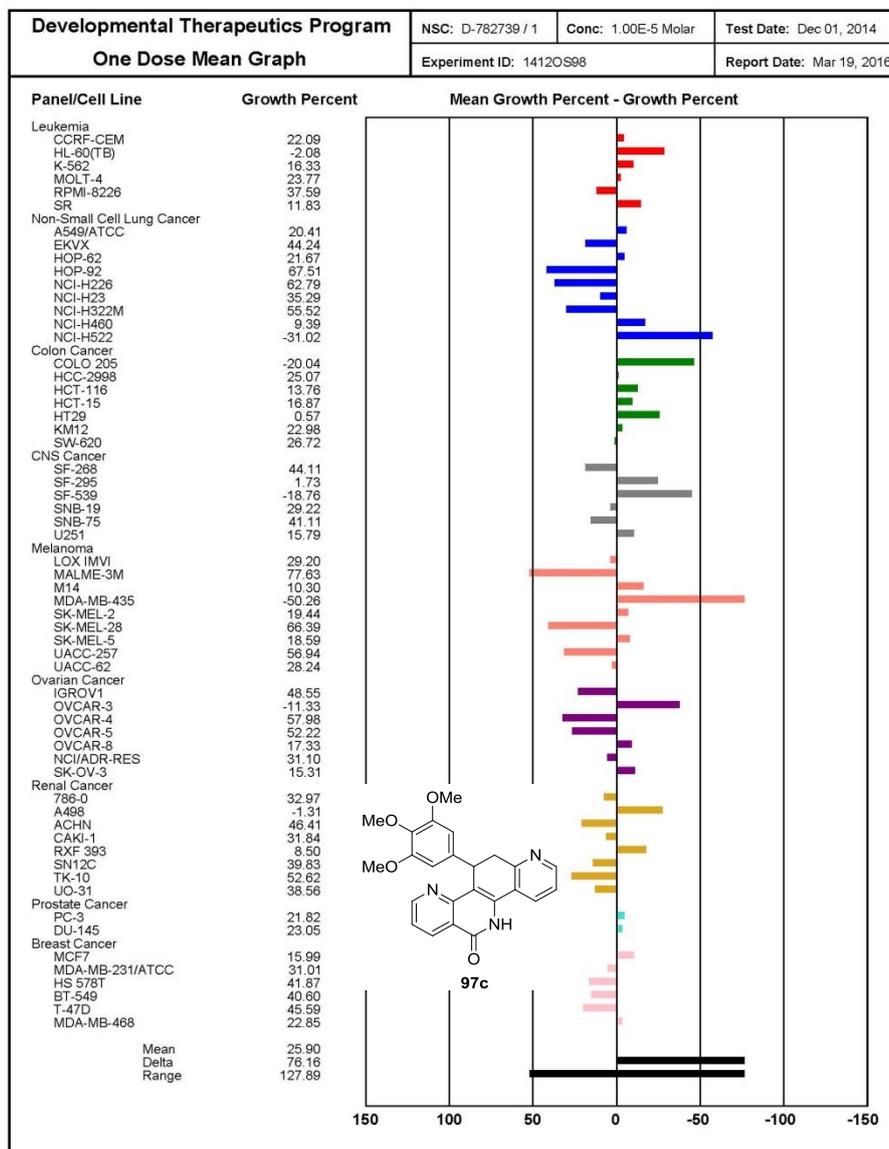


Abbildung 5.2: Ergebnisse des NCI *one-dose assays* für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Verbindung **97c**.

Aufgetragen sind die Zellwachstumsprozente für die einzelnen Zelllinien normiert auf Anfangszellzahl und auf das Zellwachstum der Kontrolle (ohne Testsubstanz). Anhand dieser Darstellung können sowohl Aussagen über die Hemmung des Tumorzellwachstums (Werte zwischen 0 und 100, dabei bedingt ein Wert von 100 keine Inhibition des Wachstums während ein Wert von 0 für eine vollständige Wachstumshemmung erhalten wird) als auch über die letalen Wirkungen einer Verbindung auf eine einzelne Zelllinie (negative Werte) getroffen werden. Der mittlere Wert der Inhibition des Zellwachstums („mean“, Abbildung 5.2) gemittelt über alle 60 untersuchten Zelllinien stellt die entscheidende Größe für die Entscheidung bezüglich weiterer Untersuchungen im *five-dose assay* dar.¹³²

Verbindungen, die sich im NCI *one-dose assay* durch vielversprechende wachstumshemmende Eigenschaften auszeichneten, werden nachfolgend bei fünf verschiedenen Konzentrationen zwischen 10^{-4} und 10^{-8} M auf alle 60 humanen Tumorzelllinien getestet. Durch dieses Verfahren können sogenannte Dosis-Wirkungskurven für die einzelnen Zelllinien generiert werden, anhand derer zur Beurteilung des antitumoralen Potentials wichtige Größen wie GI_{50} (*growth inhibition 50*), TGI- (*total growth inhibition*) und LC_{50} -Wert (*lethal concentration 50*) ermittelt werden können. Eine genaue Definition der Parameter ist nachfolgend durch eine graphische Darstellung einer exemplarischen Dosis-Wirkungskurve gegeben (Abbildung 5.3).

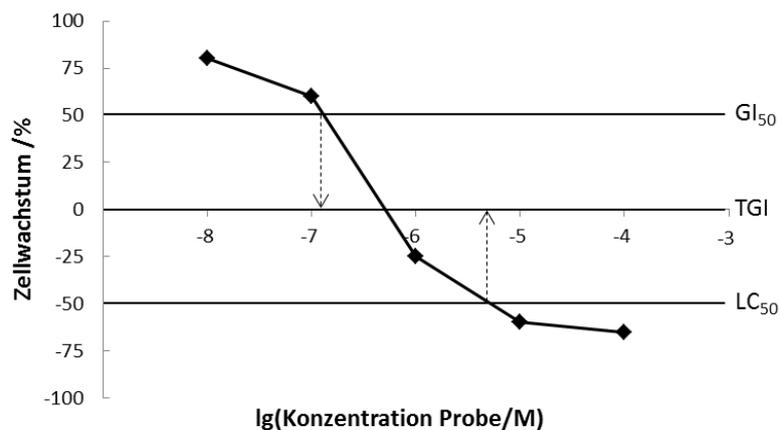


Abbildung 5.3: Simulierte Dosis-Wirkungskurve der Testung einer Probe bei fünf verschiedenen Konzentrationen an einer Tumorzelllinie (normiert auf die Anfangszellzahl und auf das Zellwachstum der Kontrolle (ohne Testsubstanz)), modifiziert nach SHOEMAKER.¹²³

Anhand der 60 Dosis-Wirkungskurven einer Verbindung, die durch die konzentrationsabhängige Testung der Inhibition des Tumorzellwachstums für jede der 60 getesteten Zelllinien erhalten werden, können wichtige Größen wie GI_{50} , TGI- und LC_{50} -Wert durch lineare Interpolation für jede Zelllinie ermittelt werden. Die Größen sind nach Entlogarithmierung und Normalisierung auf die anfängliche Zellzahl und das Zellwachstum der Kontrolle definiert als:^{123,133}

GI_{50} : 50% *growth inhibition* oder die Konzentration, bei der das Zellwachstum um 50% gehemmt wird.

TGI: *Total growth inhibition* oder die Konzentration, die zu einer vollständigen Inhibition des Zellwachstums führt.

LC₅₀: *50% lethal concentration* oder die Konzentration, die zu einem Zelltod von 50% der Tumorzellen führt.

Der TGI-Wert kann als ein Maß für die zytostatische Aktivität einer Verbindung angesehen werden, während der LC₅₀-Wert als Parameter der Zytotoxizität einer Verbindung gilt.¹²²

Für alle drei der für jede der 60 Zelllinien ermittelten Kenngrößen können nun *mean graphs*, die das Zellantwortmuster einer Verbindung widerspiegeln, konstruiert werden. Dabei wird in Form von Balken die Abweichung (Delta) einer Zelllinie von dem über alle Zelllinien gemittelten logarithmierten Wert der entsprechenden Konzentration dargestellt.¹²³ Es ist allerdings zu beachten, dass wenn die ermittelte Größe außerhalb des getesteten Konzentrationsbereiches liegt, die minimale beziehungsweise die maximale Testkonzentration für die jeweilige Zelllinie angenommen wird. Aufgrund dessen handelt es sich bei den mittleren oder durchschnittlichen GI₅₀-, TGI- und LC₅₀-Werten mitunter nicht um „reale“ Mittelwerte. Ein Über- beziehungsweise Unterschreiten der minimalen respektive der maximalen Testkonzentration ist in den *mean graphs* durch „<“- (der wahre Wert liegt unterhalb der minimalen Testkonzentration) und „>“-Bezeichnungen (der wahre Wert liegt oberhalb der maximalen Testkonzentration) repräsentiert und muss bei der Auswertung der Daten im Fall von starker Häufung kritisch beurteilt werden.^{120,123,126}

Eine wichtige Größe, die sich vor allem zur Vergleichbarkeit der antitumoralen Aktivität verschiedener Verbindungen etabliert hat, ist der MGM GI₅₀-Wert, der die durchschnittliche Konzentration, die zu einer 50%igen Inhibition des Tumorzellwachstums führt, gemittelt über alle 60 getesteten Zelllinien darstellt. Hierbei ist erneut zu beachten, dass es sich aufgrund von einzelnen GI₅₀-Werten, die ober- beziehungsweise unterhalb des getesteten Konzentrationsbereichs liegen, möglicherweise nicht um einen wahren Durchschnitt handelt.¹²⁶

Der MGM GI₅₀ ist damit gegeben durch Gleichung 4:

$$\text{MGM GI}_{50} = \frac{\sum \text{GI}_{50}}{60} \quad (4)$$

$$\lg \text{MGM GI}_{50} = \text{MG_MID GI}_{50} \quad (5)$$

Der sogenannte *mean graph midpoint* (MG_MID) GI₅₀ stellt den Logarithmus des MGM GI₅₀-Wertes zur Basis 10 (Gleichung 5) dar und wird in der graphischen Repräsentation des *mean graphs* (Balkendiagramm der GI₅₀-Werte) als vertikale Achse auf einen Schnittpunkt von 0 als Referenzwert gesetzt. Der für jede Verbindung die bei fünf Konzentrationen getestet wurde erhaltene *mean graph* kann nicht nur als charakteristischer Fingerabdruck des Zellantwortmusters der Verbindung angesehen werden, vielmehr sind durch die Betrachtung der Abweichung des GI₅₀-Wertes für eine Tumorzelllinie vom MG_MID GI₅₀-Wert auch Aussagen bezüglich der Sensitivität einzelner Zelllinien auf die Testverbindung möglich. Eine erhöhte Sensitivität einer Zelllinie im Vergleich zu sämtlichen getesteten Zelllinien wird dabei durch

eine negative Differenz des GI_{50} -Wertes für diese Zelllinie von dem MG_MID GI_{50} -Wert repräsentiert und durch horizontale nach rechts orientierte Balken im *mean graph* dargestellt. Dabei besteht eine direkte Proportionalität der Länge des entsprechenden Balkens zu der zellwachstumshemmenden Potenz einer Verbindung auf die entsprechende Zelllinie, die als Logarithmus des entsprechenden GI_{50} -Wertes ausgedrückt wird. Eine geringere Sensitivität einer einzelnen Zelllinie gegenüber dem Durchschnitt wird durch positive Differenzen in nach links orientierten Balken ausgehend vom MG_MID GI_{50} -Wert, der das Zentrum der graphischen Repräsentation als arithmetisches Mittel der einzelnen GI_{50} -Werte darstellt, ausgedrückt.^{120,122,134}

Der *mean graph* der GI_{50} -Werte für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Verbindung **97c** ist zur Veranschaulichung der beschriebenen Größen in Abbildung 5.4 dargestellt.

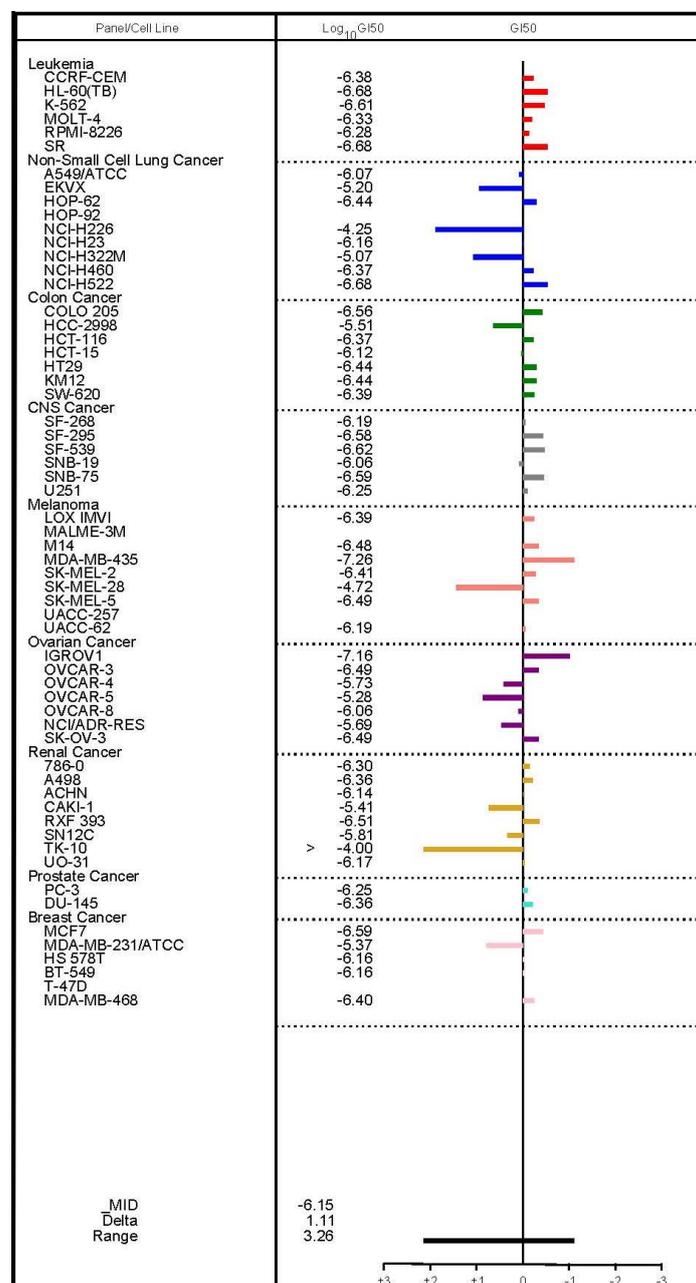


Abbildung 5.4: *Mean graph* der GI_{50} -Werte für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Verbindung **97c**.

Neben dem MGM GI_{50} -Wert, der durch die Entlogarithmierung des MGM_MID-Wertes (-6.15 für Verbindung **97c**) als wichtige Vergleichsgröße aus diesem *mean graph* der GI_{50} -Werte der Verbindung **97c** erhalten werden kann, sind weiter die bereits beschriebenen erhöhten (Balkendarstellung zur rechten Seite) beziehungsweise die erniedrigten (Balkendarstellung zur linken Seite) Sensitivitäten einzelner Zelllinien,¹²⁰ neben den entsprechenden $lgGI_{50}$ -Werten für jede getestete Zelllinie, erkennbar. Ferner trat bei dieser Verbindung für die TK-10 Zelllinie (Nierenkrebszelllinie) ein GI_{50} -Wert auf, der oberhalb der maximalen Testkonzentration von 10^{-4} M lag (dargestellt durch „>“).

5.1.2 Beschreibung des *in vitro* präklinischen Entwicklungsverfahrens

Das zur Ermittlung der antitumoralen Aktivität an 60 humanen Tumorzelllinien vom NCI verwendete Testsystem wird im Rahmen dieses Abschnittes kurz vorgestellt.

Die Kultivierung der 60 Zelllinien wird in RPMI-1640 als Zellkulturmedium unter Zusatz von 5% fötalem Rinderblutserum und 2 mM L-Glutamin durchgeführt. Die Zellen werden für das Experiment in Zelldichten von 5000 bis 40000 Zellen pro Well, abhängig von der Verdopplungszeit der einzelnen Zelllinien, auf 96-Well Mikrotiterplatten inokuliert und für 24 Stunden bei 37 °C, 5% CO₂, 95% Luft und 100% relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit werden jeweils zwei Mikrotiterplatten für jede Zelllinie *in situ* mit Trichloressigsäure fixiert. Die Zelldichte dieser Mikrotiterplatten wird anschließend zur Normalisierung hinsichtlich der anfänglichen Zellpopulation herangezogen.¹³²

Zur Vorbereitung der zu testenden Substanzen werden diese in Dimethylsulfoxid (DMSO) in 400fachen Konzentrationen bezogen auf die gewünschte maximale Endkonzentration gelöst und bis zur Testung eingefroren. Zu Testzwecken werden die gelösten Testsubstanzen aufgetaut und auf die zweifache Konzentration bezogen auf die gewünschte maximale Testkonzentration mit Medium, welches 50 µg/mL Gentamicin enthält, verdünnt. Durch anschließende serielle Verdünnungen werden fünf unterschiedlich konzentrierte Lösungen der zu testenden Substanz als 100 µL Aliquote auf die entsprechenden Mikrotiterplatten gegeben, welche 100 µL Medium enthalten. Anschließend wird für 48 Stunden bei 37 °C, 5% CO₂, 95% Luft und 100% relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Die Fixierung adhärenter Zellen erfolgt durch Zugabe von Trichloressigsäure (50 µL einer kalten 50%igen Lösung (w/v)) *in situ* und anschließender 60 minütiger Inkubation bei 4 °C. Für Zellen in Suspension erfolgt die Fixierung am Boden des Wells durch Zugabe von Trichloressigsäure (50 µL 80%ige Lösung (w/v)). Das weitere Vorgehen ist für alle Zelllinien identisch und beinhaltet das Verwerfen des Überstandes und das Waschen der Mikrotiterplatten mit Wasser und anschließende Trocknung.¹³²

Die Ermittlung des Zellwachstums wird durch Färbung mit dem Farbstoff Sulforhodamin B erreicht, indem 100 µL einer Lösung dieses Farbstoffes (0.4% (w/v) in 1%igem Eisessig) zu jeder Mikrotiterplatte hinzugegeben werden und für 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert wird. Der überschüssige Farbstoff wird durch Waschen mit 1%iger Essigsäure entfernt und die Mikrotiterplatten werden getrocknet. Protein-gebundener Farbstoff wird anschlie-

ßend durch die Base 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-propan-1,3-diol (Tris-Base) (10 mM) gelöst und die Absorption photometrisch bei einer Wellenlänge von 515 nm vermessen.^{132,135}

Das Prinzip der colorimetrischen Endpunktbestimmung des Sulforhodamin B Assays besteht in einer Bindung des Farbstoffs an die basischen Aminosäuren der Zellproteine und gibt Aufschluss über deren Konzentration, wobei ein linearer Zusammenhang zur Zelldichte besteht.¹³⁶

5.2 *In vitro* antiproliferative Aktivität der neuen stickstoffhaltigen Tetrazyklen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden vier nicht literaturbekannte, unterschiedlich substituierte heterozyklische Systeme synthetisiert und weiter funktionalisiert. Dabei handelt es sich um zwei neue Pyridophenanthrolin-Klassen **74** und **76**, um ein 1-Azapyrimidophenanthrolin-Ringsystem **78** und um die neuartigen Pyridoazacarbazole **77**. Die Auswahl des Substitutionsmusters in den Positionen 11 (Verbindungsklassen **74**, **76** und **78**) beziehungsweise 6 (Tetrazyklen **77**), welches über die Aldehydkomponente in der von CLEMENT UND WEIDE⁶⁰ entwickelten Synthesemethode eingeführt werden kann, wurde dabei durch den Vergleich der antitumoralen Wirksamkeiten bereits in vorangegangenen Arbeiten⁷⁰ untersuchter Derivate der isosteren Pyridophenanthroline **40** und Pyridoazacarbazole **51** durchgeführt. Ein deutlicher Einfluss des Substitutionsmusters in Position 11 beziehungsweise 6 sowie Auswirkungen weiterer Funktionalisierungen auf die zellwachstumshemmenden Eigenschaften konnte für diese heterozyklischen Systeme bereits beobachtet werden.⁷⁰

Es ergab sich daher im Rahmen dieser Arbeit die spannende Fragestellung, ob eine Übertragbarkeit der Strukturmerkmale, die sich bei den Systemen **40** und **51** als besonders günstig auf die antitumorale Aktivität ausgewirkt hatten, auf die neuen Tetrazyklen möglich wäre und so zu ähnlich potenten Derivaten führen würde. Da sich die neuartigen Tetrazyklen sowohl durch die Anzahl (Heterozyklenklasse **78**) als auch durch die Position (Systeme **74**, **76** und **77**) endozyklischer Stickstoffatome von den in vorangegangenen Arbeiten untersuchten Strukturen **40** und **51**⁷⁰ unterscheiden, war ferner der Einfluss der Ring-Stickstoffatome der Grundkörper auf die antitumorale Aktivität interessant. In den nachfolgenden Abschnitten 5.2.1 bis 5.2.4 sind die Ergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* für die unterschiedlich substituierten und weiter funktionalisierten Heterozyklen **74**, **76**, **77** und **78** anhand wichtiger Kenngrößen wie Tumorzellwachstum (ermittelt im *one-dose assay*) und, sofern bestimmt, die anhand der *five-dose assays* generierten MGM GI₅₀-, MGM TGI- und MGM LC₅₀-Werte aufgeführt und diskutiert. Die original vom NCI generierten Testdaten aller im Rahmen eines *five-dose assays* getesteten Verbindungen sind im Anhang dieser Arbeit aufgeführt. Eine Berechnung der Selektivitäten ausgewählter Derivate auf einzelne der neun vom NCI untersuchten Tumorarten ist unter Abschnitt 5.2.5 gegeben. Die Ergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* aller im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten und durch das NCI getesteten Derivate sind verglichen mit den von MEIER⁷⁰ untersuchten isosteren Pyridoazacarbazol- **51** und Pyridophenanthrolin-Strukturen **40** und deren vollstän-

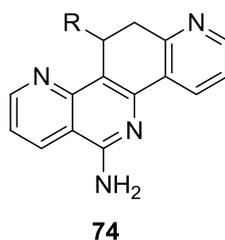
dig konjugierten Analogstrukturen **41** unter Abschnitt 5.4 gegeben, wobei auch eine Diskussion des Einflusses der Position und Anzahl der endozyklischen Stickstoffatome der Tetrazyklen auf die antiproliferativen Eigenschaften, indem interserielle Vergleiche gezogen werden, erfolgt.

5.2.1 *In vitro* antiproliferative Aktivität der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline

Die Ergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* der Derivate der in dieser Arbeit synthetisierten Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline sind nachfolgend tabellarisch, sortiert nach unterschiedlichen weiteren Funktionalisierungen, dargestellt und diskutiert.

Die zellwachstumshemmenden Eigenschaften der unterschiedlich 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline **74** werden anhand des im *one-dose assay* ermittelten Tumorzellwachstums und, sofern ein *five-dose assay* durchgeführt wurde, im Sinne von MGM GI₅₀-, MGM TGI- und MGM LC₅₀-Werten in Tabelle 5.1 gegeben.

Tabelle 5.1: Ergebnisse der Testungen des NCI der untersuchten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline **74**.



Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zellwachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
74a	M1	788510		72.49	–[c]	–[c]	–[c]
74b	M5	782844		24.01	1.18	18.20	75.86
74c	M8	782737		94.77	–[c]	–[c]	–[c]
74d	M16	782736		24.41	2.34	22.39	81.28
74e	M18	782845		23.63	3.72	14.79	54.95
74g	M12/30	788509		98.50	–[c]	–[c]	–[c]

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

Eine deutliche Abhängigkeit der *in vitro* antitumoralen Wirksamkeit der 11,12-Dihydropyridophenanthroline **74** von der Substitution in Position 11 wird anhand des Vergleichs der einzelnen MGM GI₅₀-Werte deutlich. So sind die höchsten Inhibitionen des Tumorzellwachstums bei Derivaten mit elektronenarmen 11-Resten, den Halogenphenyl-substituierten Derivaten (**74b,d,e**), zu beobachten (MGM GI₅₀-Werte zwischen 1.18 µM und 3.72 µM). Mit 50%igen Inhibitionen des Tumorzellwachstums im unteren mikromolaren Bereich handelt es sich bei diesen Derivaten um potente antiproliferativ wirksame Verbindungen. Diese Erkenntnisse decken sich mit den bereits beschriebenen 11-(Halogenphenyl)-substituierten Pyridophenanthrolinen **40**,⁷⁰ wobei sich die MGM GI₅₀-Werte der beiden Pyridophenanthrolin-Klassen **74** und **40** in einem ähnlichen Größenordnungsbereich befinden.

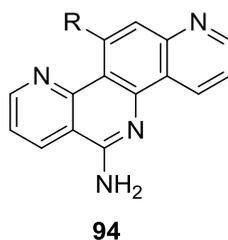
Wie auch bereits für die Substanzklasse der Pyridophenanthroline **40** beschrieben,⁷⁰ zeigten die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 11-(Phenyl)- und 11-(Methoxyphenyl)-substituierten Verbindungen (Strukturen **74a,c,g**) keine nennenswerte zytotoxische Aktivität. 11-(Methoxyphenyl)-substituierte Derivate der kohlenstoffisosteren Substanzklasse der Benzo-[c]phenanthridine **37** hingegen wiesen im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* potente antitumorale Aktivitäten auf. Hier sei ein 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituiertes Derivat (isostere Analogstruktur zu Verbindung **74c**) mit einem MGM GI₅₀-Wert von 3.16 µM exemplarisch genannt.⁶⁵

Neben den vielversprechenden antiproliferativen Aktivitäten der 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivate der Pyridophenanthroline **74** zeigen diese Verbindungen ferner deutliche Differenzen der MGM TGI- und der MGM LC₅₀-Werte. Für die potentielle Anwendung als Chemotherapeutika könnten sich damit in niedrigen Dosisbereichen vielversprechende zytostatische Eigenschaften über einen breiten Konzentrationsbereich ergeben, ohne dass toxische Effekte aufträten. Die Differenzen der MGM TGI- und der MGM LC₅₀-Werte der Pyridophenanthroline **74** übersteigen mit einem durchschnittlichen Wert von 52.24 die Differenzen der bereits beschriebenen stickstoffisosteren Strukturen **40** (durchschnittlicher Wert 40.86),⁷⁰ was leichte therapeutische Vorteile der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Strukturen **74** mit sich bringen könnte.

Der Einfluss einer Dehydrierung der Position 11,12 auf die antitumorale Aktivität der Heterozyklenklasse **74** wurde anhand von zwei unterschiedlich 11-substituierten Derivaten **94c,d** im Rahmen des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* untersucht (Tabelle 5.2). Eine deutliche Steigerung der zellwachstumshemmenden Eigenschaften im Vergleich zu Dihydro-Analogstruktur **74c** wurde für das 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat **94c** (MGM GI₅₀-Wert von 0.58 µM) gefunden, während der Einfluss auf das Zellwachstum des 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivats **94d** durch die 11,12-Dehydrierung im Vergleich zu Analogstruktur **74d** deutlich geringer ausfiel (Zellwachstum 59.69%, *one-dose assay*). Ähnliche Beobachtungen wurden bereits für Pyridophenanthrolin-Klasse **40** gemacht.⁷⁰ Die 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte isostere Analogstruktur **41d** wies ähnlich geringe zytotoxische Eigenschaften auf, wie die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Struktur **94d**. Auch die Potenzierung der antitumoralen Eigenschaften durch eine vollständige Konjugation des Ringsystems wurde von MEIER für das 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat **41c** beschrieben und lag mit einem MGM GI₅₀-Wert von 0.76 µM in einem ähnlichen Größenord-

nungsbereich wie die im Rahmen dieser Arbeit dargestellte isostere Struktur **94c**.⁷⁰ Bei der potenten Verbindung **94c** wird erneut eine ausgeprägte Differenz des MGM TGI- und des MGM LC₅₀-Wertes deutlich, wodurch möglicherweise bei einer Übertragbarkeit des Dosis-Wirkungsprofils auf *in vivo*-Modelle ein Erreichen der zytotoxischen Konzentration erst bei deutlich höheren Dosen als den für eine zytostatische Wirksamkeit benötigten erfolgen würde.

Tabelle 5.2: Ergebnisse der Testungen des NCI der untersuchten 6-Aminopyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **94**.



Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zellwachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
94c	M8-D	786402		22.12	0.58	25.12	87.10
94d	M16-D	788511		59.69	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

In Tabelle 5.3 sind die Ergebnisse des *NCI-60 Human Tumor Cell Line Screenings* der getesteten 6-Oxo-funktionalisierten Derivate der Pyridophenanthrolin-Klasse **97** (11,12-Dihydro) und **98** (11,12-Dehydro) zusammengestellt. Durch den Austausch eines Wasserstoffbrückendonors (Amino-Funktion in Position 6 bei den Verbindungen **74** und **94**) durch einen Wasserstoffbrückenakzeptor (6-Oxo-Struktur der Derivate **97** und **98**) konnte für die Pyridophenanthroline **98c** und **98d** eine leichte Abnahme der antitumoralen Aktivität im Vergleich zu den 6-Amino-funktionalisierten Analogstrukturen **94c** und **94d** beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits für die isostere Substanzklasse der Pyridophenanthroline **40** und deren 11,12-dehydrierten Analoga **41** beschrieben.⁷⁰

Das 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte 11,12-Dihydropyridophenanthrolin-6-on **97c** zeigte überraschenderweise hoch potente zellwachstumsinhibitorische Eigenschaften mit einem MGM GI₅₀-Wert von 0.71 μM, die die zytotoxischen Eigenschaften der korrespondierenden 6-Amino-funktionalisierten Analogstruktur **74c** (Tumorzellwachstum 94.77%, *one-dose assay*) bei Weitem übertrafen. Ferner konnten für diese Verbindung signifikante Selekt-

tivitäten auf einzelne Tumorarten ermittelt werden. Diese werden unter Abschnitt 5.2.5 genauer erläutert.

Tabelle 5.3: Ergebnisse der Testungen des NCI des untersuchten 5,6,11,12-Tetrahydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-ons **97c** und der 5,6-Dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-one **98**.



97 für 11,12-Dihydro

98 für 11,12-Dehydro

Ziffer	Internal Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zellwachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
97c	M8-O	782739		25.90	0.71	54.95	95.50
98c	M8-D-O	784601		25.84	1.12	77.63	>100.0
98d	M16-D-O	788513		85.62	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

Weitere interessante Eigenschaften des Pyridophenanthrolin-6-ons **97c** liegen in einer hohen Differenz des MGM TGI-Wertes und des MGM LC₅₀-Wertes, die verdeutlichen, dass eine vollständige Inhibition des Tumorzellwachstums bei Konzentrationen deutlich unterhalb des zytotoxischen Bereichs möglich ist. Die zytostatischen Eigenschaften dieser Verbindung werden auch anhand der in

Abbildung 5.5 dargestellten Dosis-Wirkungskurve aller getesteten NCI-Zelllinien deutlich, wobei eine Stagnation der Wachstumsinhibition im Bereich der Konzentration, die zu einer vollständigen Inhibition des Tumorzellwachstums (TGI) für einen Großteil der Tumorzelllinien führt, auftritt. Folglich kann eine zytostatische Wirksamkeit *in vitro* für einen relativ breiten Konzentrationsbereich aufrechterhalten werden, bevor eine zytotoxische Wirkung einsetzt. Auch der rasche Abfall des Tumorzellwachstums bei steigender Konzentration und damit das vergleichsweise schnelle Erreichen einer Hemmung des Tumorzellwachstums um 50% aber auch der vollständigen Wachstumsinhibition stellen aufgrund der niedrigen benötigten Konzentrationen Vorteile dieser Verbindung dar.

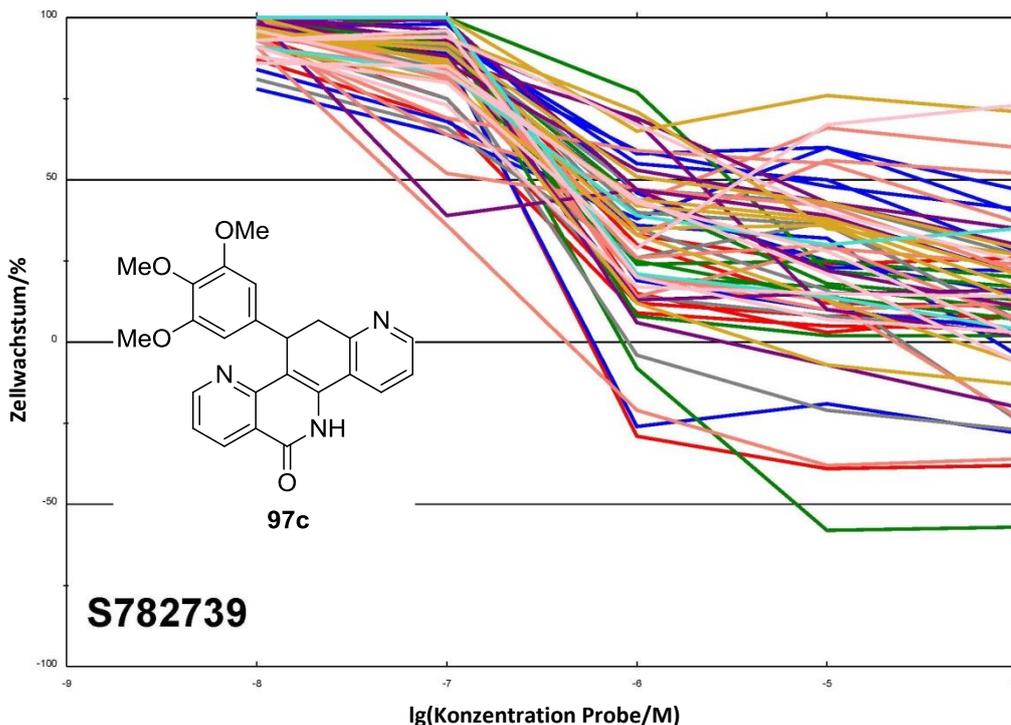


Abbildung 5.5: Dosis-Wirkungskurve aller getesteten NCI-Zelllinien des Pyridophenanthrolin-6-ons **97c**.

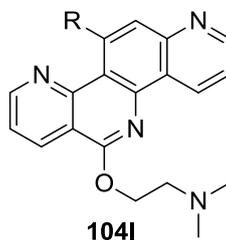
MEIER konnte durch die Anknüpfung einer *O*-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-Seitenkette an die 6-Position der Pyridophenanthroline **41** eine erhebliche Steigerung der antitumoralen Aktivität beobachten.⁷⁰ Die Funktionalisierung über eine Seitenkette erfolgte daher auch für die im Rahmen dieser Arbeit erstmalig dargestellte Heterozyklenklasse der Pyridophenanthroline **94**. Die Ergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* der 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierten Pyridophenanthroline **104I** sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst.

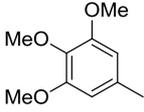
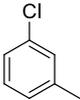
Eine deutliche Steigerung der zellwachstumshemmenden Eigenschaften im Vergleich zu den korrespondierenden 6-Aminopyridophenanthrolinen **94c** und **94d** in Ausmaßen wie sie für die Pyridophenanthroline-Klasse **41** und die 6-Aminoalkyl-funktionalisierten Analogstrukturen **47c** (MGM GI_{50} -Werte im nanomolaren Bereich) auftraten, konnte für keines der beiden unterschiedlich 11-substituierten Derivate **104cl** und **104dl** beobachtet werden. Das Tumorzellwachstum konnte zwar bei dem 11-(3-Chlorphenyl)- und 6-Seitenketten-funktionalisierten Derivat **104dl** im Vergleich zu der analogen 6-Aminopyridophenanthroline-Struktur **94d** (Zellwachstum 59.69%, *one-dose assay*) bei deutlich geringeren Konzentrationen halbiert werden (MGM GI_{50} -Wert von 1.48 μM), die geringe Differenz zwischen MGM TGI- und MGM LC_{50} -Wert weist aber auf ein schnelles Erreichen des zytotoxischen Bereiches hin, was sich auf die Anwendung als potentieller Arzneistoff nachteilig auswirken könnte.

Die Anknüpfung einer Dimethylaminoalkyl-Seitenkette an die 6-Position des 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Derivats **94c** (MGM GI_{50} -Wert von 0.58 μM), wodurch Verbindung **104cl** (MGM GI_{50} -Wert von 0.53 μM) erhalten werden konnte, führte zu keiner nennenswerten Potenzierung der antitumoralen Aktivität. Eine Reduktion des Tumorzellwachstums um 50% kann dennoch bei Konzentrationen im unteren mikromolaren Bereich erreicht werden. In Kombination mit der ausgeprägten Differenz des MGM TGI- und des MGM LC_{50} -

Wertes, die zytostatische Wirksamkeiten in einem relativ breiten Dosierungsbereich erlauben könnte, besitzt diese Verbindung durchaus interessante antitumorale Eigenschaften.

Tabelle 5.4: Ergebnisse der Testungen des NCI der untersuchten 6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline 104I.



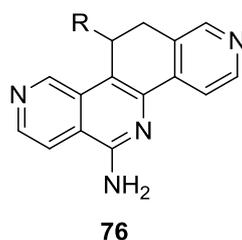
Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zell-wachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
104cl	M8-D-60EthNCH32	784600		-3.94	0.53	4.37	32.36
104dl	M16-D-60EthNCH32	788512		-1.51	1.48	3.98	11.75

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM.

5.2.2 *In vitro* antiproliferative Aktivität der Pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthroline

Die vom NCI erhaltenen Daten bezüglich der Inhibition des Tumorzellwachstums der 60 NCI-Zelllinien ist in diesem Abschnitt für die neuartige Heterozyklenklasse der Pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthroline tabellarisch gezeigt, wobei unterschiedliche Funktionalisierungen der Positionen 11 und 6 gesondert betrachtet werden.

Die Ergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* der unterschiedlich 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthroline **76** sind anhand der Daten der *one-dose assays* und, sofern diese ausreichend hohe Inhibitionen des Tumorzellwachstums zeigten, auch durch Auswertung der Im Rahmen der *five-dose assays* erhaltenen Dosis-Wirkungskurven und damit der MGM GI₅₀, MGM-TGI und MGM LC₅₀-Werte in Tabelle 5.5 gegeben.

Tabelle 5.5: Ergebnisse der Testungen des NCI der untersuchten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]-phenanthroline **76**.

Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zell-wachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
76b	C5	781929		14.47	0.51	8.91	58.88
76c	C8	781930		83.72	_[c]	_[c]	_[c]
76d	C16	781932		17.67	0.47	8.13	56.23
76e	C18	781933		-23.34	0.66	7.41	45.71
76g	C12/30	781931		98.79	_[c]	_[c]	_[c]

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

Eine deutliche Abhängigkeit der Potenz zur Inhibition des Tumorzellwachstums von der Substitution in Position 11 konnte auch für die Derivate des heterozyklischen Systems **76** beobachtet werden. Auch bei diesen aza-analogen Benzo[*c*]phenanthridin-Strukturen erwiesen sich die 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivate **76b,d,e** als weitaus potenter im Vergleich zu den beiden getesteten 11-(Trimethoxyphenyl)-substituierten Verbindungen **76c** und **76g**. Eine Substitution in Position 3 der Phenyl-Einheit mit einem Halogenatom (Verbindungen **76b** und **76d**) erwies sich dabei, wie auch bei den isosteren Pyridophenanthrolinen **74**, als besonders günstig im Hinblick auf die antitumorale Wirksamkeit *in vitro* (MGM GI₅₀-Werte von 0.51 μM beziehungsweise 0.47 μM). Diese Beobachtungen wurden bereits für 11-(3-Halogenphenyl)-substituierte Derivate der isosteren Heterozyklenklasse **40** gemacht.⁷⁰

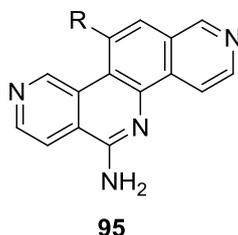
Im Vergleich zu den neuartigen Analogstrukturen **74** und zu Derivaten der bereits beschriebenen stickstoffisosteren Klasse **40**⁷⁰ zeigten einige Derivate der Substanzklasse der Pyridophenanthroline **76** erstaunlich potente antiproliferative Aktivitäten mit MGM GI₅₀-Werten, die eine Zehnerpotenz unter denen vergleichbarer Analogstrukturen der Klassen **74** und **40**

lagen. Die Inhibition des Tumorzellwachstums wird folglich nicht nur durch das Substituentenmuster in Position 11 sondern auch durch den heterozyklischen Grundkörper selbst stark beeinflusst. Vergleicht man die 11-Substituenten, die für eine Erhöhung des antitumoralen Potentials der Benzo[*c*]phenanthridin-Klasse **37** (11-(Methoxyphenyl)-Substitutionen)⁶⁵ verantwortlich gemacht wurden, mit denen die bei den aza-analogen Pyridophenanthrolinen **40** (11-(Halogenphenyl)-Funktionalisierungen)⁷⁰ zu einer gesteigerten Inhibition des Zellwachstums führten, werden ähnliche Effekte bezüglich des Einflusses des Stammsystems beobachtet.

Die neuartigen Strukturen **76** zeichnen sich nicht nur durch eine um den Faktor zehn verbesserte Potenz der Zellwachstumshemmung aus, gleichzeitig wurden die bereits für die isosteren Pyridophenanthroline **74** beobachteten deutlichen Differenzen der MGM TGI- und der MGM LC₅₀-Werte beibehalten und machen 11-(Halogenphenyl)-substituierte Derivate dieser Heterozyklenklasse zu Verbindungen mit interessanten Dosis-Wirkungsprofilen.

Der Einfluss einer vollständigen Konjugation des heterozyklischen Grundkörpers auf die Inhibition des Tumorzellwachstums wurde auch für die 6-Aminopyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthroline **95** für die beiden unterschiedlich 11-substituierten Derivate **95c** und **95d** untersucht. Die Ergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* sind in Tabelle 5.6 wiedergegeben.

Tabelle 5.6: Ergebnisse der Testungen des NCI der untersuchten 6-Aminopyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthroline **95**.



Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zellwachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
95c	C8-D	781934		36.13	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
95d	C16-D	784603		40.47	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

Auffällig ist zunächst, dass für keines der beiden 11,12-dehydrierten Derivate **95c** und **95d** ausreichende Inhibitionen des Tumorzellwachstums im *one-dose assay* erreicht wurden, so dass keine der beiden Verbindungen für weitere Testungen im *five-dose assay* ausgewählt

wurde. Eine deutliche Erniedrigung der Konzentration, die zu einer 50%igen Inhibition des Tumorzellwachstums führt, konnte für das 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat der Pyridophenanthroline **95c** durch die 11,12-Dehydrierung anders als für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Analogstruktur **94c** und die bereits beschriebene stickstoffisostere Struktur **41c**,⁷⁰ nicht beobachtet werden. Eine leicht erhöhte Inhibition des Tumorzellwachstums wurde zwar für Verbindung **95c** im Vergleich zu der 11,12-dihydrierten analogen Struktur **76c** gefunden, dennoch fiel dieser Einfluss deutlich geringer aus als für die isosteren Systeme **74** und **40**. Die Bedeutung der Position der endozyklischen Stickstoffatome und damit des heterozyklischen Grundkörpers für die antitumorale Aktivität wird auch anhand dieses Beispiels deutlich.

Für das 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Derivat **95d** (Zellwachstum 40.47%, *one-dose assay*) wurde, wie bereits für die in dieser Arbeit untersuchte stickstoffisostere Analogstruktur **94d** und die in vorangegangenen Arbeiten untersuchte Verbindung **41d**,⁷⁰ ein deutlich verminderter Einfluss auf die Inhibition des Tumorzellwachstums durch Dehydrierung der 11,12-Position gefunden (MGM GI₅₀-Wert des 11,12-dihydrierten Analogons **76d** 0.47 µM).

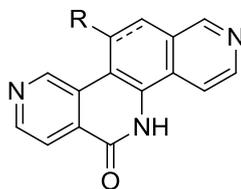
Zur Überprüfung der Bedeutung des Substitutionsmusters der Position 6 wurden auch für die Pyridophenanthroline **76** und deren 11,12-dehydrierte Analoga **95** zwei Verbindungen in die entsprechenden 6-Oxo-Strukturen **99c** und **100d** überführt (Tabelle 5.7). Bei dem 11,12-dihydrierten und 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Derivat **99c** (Zellwachstum 97.84%, *one-dose assay*) konnte im Vergleich zu der analogen 6-Amino-funktionalisierte Struktur **76c** (Zellwachstum 83.72%, *one-dose assay*) keine große Änderung der Inhibition des Zellwachstums beobachtet werden. Überraschend war hier dennoch das vergleichsweise schlechte Ansprechen der Tumorzellen auf diese Verbindung, da das isostere Pyridophenanthrolin **97c** mit einem MGM GI₅₀-Wert von 0.71 µM vielversprechende antiproliferative Aktivitäten zeigte. Der Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers muss hier als hauptursächlich angesehen werden, und scheint sich erheblich auf die zytotoxische Aktivität der Verbindungen auszuwirken.

Das in 11,12-Position dehydrierte und 11-(3-Chlorphenyl)-funktionalisierte Derivat **100d** zeigte mäßige zellwachstumsinhibitorische Eigenschaften im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* (Zellwachstum 35.24%, *one-dose assay*), die aber dennoch im Vergleich zu der 6-Amino-funktionalisierten Analogstruktur **95d** (Zellwachstum 40.47%, *one-dose assay*) durch die Lactam-Funktionalität leicht verbessert wurden. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu den zytotoxischen Aktivitäten der stickstoffisosteren Pyridophenanthroline **40**, bei denen durch eine 6-Oxo-Funktionalisierung stets eine leichte Abnahme des antitumoralen Potentials *in vitro* beobachtet wurde.⁷⁰

Zusätzlich zu der nur mäßig niedrigen Konzentration von 39.81 µM der Verbindung **100d**, die zu einer Tumorzellwachstumshemmung um 50% führt, konnte eine auffällig niedrige Differenz zwischen dem MGM TGI- und dem MGM LC₅₀-Wert gefunden werden. Der zytostatische Konzentrationsbereich für diese Verbindung scheint folglich sehr gering ausgeprägt zu sein, sodass Konzentrationen, bei denen zytotoxische Effekte auftreten würden, schnell erreicht wären. Genaue Interpretationen dieser Differenz sind aber aufgrund der Überschreitung der

maximalen Testkonzentration bei der Bestimmung des MGM LC₅₀-Wertes an dieser Stelle nicht zulässig. Die Befunde sollten daher nicht überinterpretiert werden.

Tabelle 5.7: Ergebnisse der Testungen des NCI des untersuchten 5,6,11,12-Tetrahydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-ons 99c und des 5,6-Dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-ons 100d.



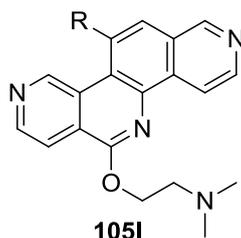
99 für 11,12-Dihydro
100 für 11,12-Dehydro

Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zellwachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
99c	C8-O	782738		97.84	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
100d	C16-D-O	788514		35.24	39.81	97.72	>100

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

Für Derivat **100d** war eine weitere Funktionalisierung der Position 6 im Sinne einer Anknüpfung einer Dimethylaminoalkyl-Seitenkette besonders interessant, da eine Kompensation des durch weitere Funktionalisierung (11,12-Dehydrierung und 6-Oxo-Funktionalisierung) deutlich erniedrigten Ansprechens der Tumorzelllinien durch die Seitenkette, welche für die bereits beschriebenen Pyridophenanthroline **41**⁷⁰ zu einer erheblichen Potenzierung der antitumoralen Aktivität führte, als möglich angesehen wurde.

In Tabelle 5.8 ist das Ergebnis des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* des 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierten Pyridophenanthrolins **105dl** dargestellt. Eine deutlich gesteigerte Potenz zur Inhibition des Tumorzellwachstums konnte für diese Verbindung durch das Anknüpfen der basischen Seitenkette nicht erzielt werden. Eine Auswahl für die Testungen in fünf Konzentrationen (*five-dose assay*) erfolgte für diese Verbindung nicht. Vergleiche mit der isosteren Analogstruktur der Pyridophenanthroline **104dl** (MGM GI₅₀ 1.48 μM) zeigen ferner eine deutliche Abhängigkeit der antitumoralen Aktivität von der Position der Ring-Stickstoffatome der Pyridophenanthrolin-Grundgerüste.

Tabelle 5.8: Ergebnisse der Testungen des NCI des untersuchten 6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolins 105dl.

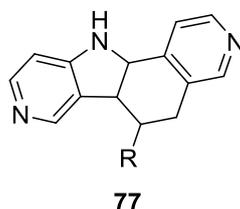
Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zell-wachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
105dl	C16-D-60EthNCH32	788514		26.25	– ^[c]	– ^[c]	– ^[c]

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

5.2.3 *In vitro* antiproliferative Aktivität der 11*H*-Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazole

Die Pyridoazacarbazole **77** wurden im Rahmen dieser Arbeit als Nebenprodukte bei der Synthese der Pyridophenanthroline **76** erhalten. Da für die isosteren Analogstrukturen **51** in vorangegangenen Arbeiten aber bereits ein erhebliches zytotoxisches Potential beobachtet werden konnte⁷⁰ und verschieden substituierte heteroannelierte Carbazol-Strukturen auch in der Literatur^{137–139} als Verbindungen mit vielversprechenden antitumoralen Eigenschaften *in vitro* beschrieben sind, wurden Derivate der neuartigen Pyridoazacarbazole **77** am NCI auf ihre antiproliferative Aktivität untersucht.

Die Testergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* für die beiden untersuchten unterschiedlich 6-substituierten Pyridoazacarbazol-Derivate **77d** und **77g** sind in Tabelle 5.9 dargestellt. Eine signifikante Inhibition des Tumorzellwachstums konnte für keines der beiden Derivate beobachtet werden, weshalb weitere Strukturen dieser Pyridoazacarbazole **77**, die dem NCI zu Testungen vorgeschlagen wurden, keine Aufnahme in das Testverfahren fanden. Erstaunlicherweise konnte selbst für die 6-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-substituierte Struktur **77g** keine potente antitumorale Aktivität gefunden werden, obwohl das bereits in vorangegangenen Arbeiten untersuchte isostere Analogon **51g** mit einem MGM GI₅₀-Wert von 0.32 μM eine potente Inhibition des Tumorzellwachstums aufwies.⁸⁰ Die strukturelle Differenz der beiden Verbindungen besteht lediglich in einer veränderten Position zweier endozyklischer Stickstoffatome, die aber offensichtlich maßgeblich für die antitumorale Aktivität ist.

Tabelle 5.9: Ergebnisse der Testungen des NCI der untersuchten 5,6-Dihydro-11H-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarb-azole 77.

Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zell-wachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
77d	CA16	782741		43.65	– ^[c]	– ^[c]	– ^[c]
77g	CA12/30	782740		77.96	– ^[c]	– ^[c]	– ^[c]

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

5.2.4 *In vitro* antiproliferative Aktivität der 1-Azapyrimido[5,4-*c*]-[1,9]phenanthroline

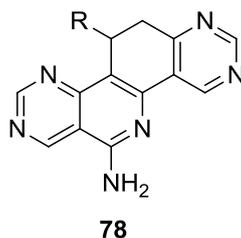
Das 1-Azapyrimido[5,4-*c*][1,9]phenanthrolin-Ringsystem stellt die erste im Arbeitskreis synthetisierte zu den Benzo[*c*]phenanthridinen **37** isostere heterozyklische Klasse mit insgesamt fünf endozyklischen Stickstoffatomen dar. Es war folglich von großem Interesse neben dem Einfluss der Position der Ring-Stickstoffatome auch die Bedeutung der weiteren Erhöhung der Stickstoffanzahl im Grundgerüst (verglichen mit den aza-analogen Benzo[*c*]phenanthridinen **40**, **74** und **76**) zu untersuchen.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* unterschiedlich 11-substituierter 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-*c*][1,9]phenanthroline **78** ist in Tabelle 5.10 gegeben.

Ein deutlicher Einfluss des Substitutionsmusters der Position 11 auf die antitumorale Aktivität ist auch für dieses heterozyklische System zu erkennen. So konnte für das 11-Phenyl- (Verbindung **78a**), das 11-(Fur-2-yl)- (Derivat **78f**) sowie für sämtliche getesteten 11-(Methoxyphenyl)-substituierten Derivate (**78c,g,h**) nahezu keine Inhibition des Tumorzellwachstums beobachtet werden (Zellwachstum zwischen 88.10% und 101.93%). Diese Erkenntnisse decken sich mit den im Rahmen dieser Arbeit dargestellten isosteren Pyridophenanthrolinen **74** und **76** und denen der bereits bekannten Strukturen **40**⁷⁰ (11-(Fur-2-yl)-Derivat ausschließlich für Klasse **40** getestet, die Analogderivate der Klassen **74** und **76** wurden vom NCI

nicht zu Testungen ausgewählt). Der Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers wird vor allem bei der Betrachtung der MGM GI_{50} -Werte der 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivate **78b,d,e** deutlich. 11-(3,4-Dichlorphenyl)-funktionalisierte Pyridophenanthroline der Klassen **40e**,⁷⁰ **74e** und **76e** zeigten MGM GI_{50} -Werte im unteren mikromolaren Bereich, die zwar im Vergleich zu den 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Verbindungen **40b,d**,⁷⁰ **74b,d**, **76b,d** geringfügig niedrigere antitumorale Aktivitäten aufwiesen, aber dennoch signifikante Zellwachstumshemmungen zeigten. Die vergleichbare isostere Analogstruktur der 1-Azapyrimidophenanthroline **78e** dagegen wies mit einem Zellwachstum von 94.53% keine nennenswerten Einflüsse auf das Tumorzellwachstum auf.

Die MGM GI_{50} -Werte der beiden 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Derivate der Heterozyklenklasse **78** liegen im Vergleich zu den isosteren, im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Derivaten der Pyridophenanthroline **74** und **76** und zu den bereits beschriebenen Derivaten der aza-analogen Strukturen **40**⁷⁰ ebenfalls leicht höher, was somit zweifelsfrei auf den Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers zurückgeführt werden kann. Die erhaltenen MGM GI_{50} -Werte der 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Verbindungen **78b,d,j** liegen aber dennoch im unteren mikromolaren Bereich. Zusammen mit den ausgeprägten Differenzen der MGM TGI- und der MGM LC_{50} -Werte konnten auch für diese Verbindungsklasse hoch wirksame, vielversprechende Kandidaten identifiziert werden.

Tabelle 5.10: Ergebnisse der Testungen des NCI der untersuchten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido-[5,4-c][1,9]phenanthroline **78**.


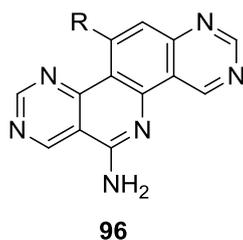
Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zellwachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
78a	G1	777956		96.02	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
78b	G5	777957		24.66	4.90	70.80	>100
78c	G8	777959		100.51	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
78d	G16	775809		22.25	4.68	60.26	>100
78e	G18	777958		94.53	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
78f	G20	777960		101.93	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
78g	G12/30	775808		96.96	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
78h	G24	781925		88.10	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
78j	G31	781926		30.38	4.90	38.91	93.33

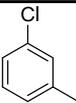
[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

Um den Einfluss einer 11,12-Dehydrierung auf die antitumorale Aktivität zu untersuchen, wurde das 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Derivat der 1-Azapyrimidophenanthroline **96d** im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* bezüglich seines Potentials der Hemmung des Tumorzellwachstum getestet. Ferner war eine Entfernung des Substituenten in Position 11 interessant um einen ersten Eindruck hinsichtlich der antitumoralen Aktivität des auf diese Weise erhaltenen Derivats **96k** zu erhalten.

Wie bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten stickstoffisosteren Pyridophenanthrolinen **74** und **76** und den bereits bekannten Strukturen **40**,⁷⁰ wurden die zellwachstumshemmenden Eigenschaften des 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivats **96g** durch eine 11,12-Dehydrierung deutlich herabgesetzt (Zellwachstum 83.92%, *one-dose assay*). Auch die 11-unsubstituierte Struktur **96k** zeigte keine nennenswerten antiproliferativen Eigenschaften auf die 60 getesteten Tumorzelllinien (Zellwachstum 96.05%, *one-dose assay*).

Tabelle 5.11: Ergebnisse der Testungen des NCI der untersuchten 6-Amino-1-azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline **96**.



Ziffer	Interner Code	NSC ^[a]	R	<i>one-dose assay</i> ^[b]	<i>five-dose assay</i>		
				Zellwachstum/%	MGM GI ₅₀ /μM	MGM TGI/μM	MGM LC ₅₀ /μM
96d	G16-D	781927		83.92	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]
96k	G4-D	781928	—H	96.05	— ^[c]	— ^[c]	— ^[c]

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, [b] Testkonzentration 10 μM, [c] Nicht getestet aufgrund unzureichender Hemmung des Tumorzellwachstums bei einer Konzentration von 10 μM.

5.2.5 Selektivität ausgewählter Derivate auf einzelne Tumorarten

Anhand des Vergleichs der MGM GI₅₀-Werte der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten und im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* untersuchten unterschiedlich substituierten und weiter funktionalisierten Derivate aus vier verschiedenen heterozyklischen Systemen konnten wichtige Rückschlüsse über den Einfluss der Substitutionen der Positionen 11 und 6 sowie des Grundkörpers bezüglich der Inhibition des Tumorzellwachstums gewonnen und das antitumorale Potential einer Vielzahl von Verbindungen ermittelt werden. Für einige besonders potente Verbindungen mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich wurden im Rahmen dieser Arbeit Selektivitäten auf die neun verschiedenen Tumorarten, die durch die im NCI getesteten 60 Zelllinien repräsentiert werden, berechnet.

Die Selektivität Δ einer Verbindung auf eine spezifische Tumorart ergibt sich dabei über die Differenz aus dem MG_MID GI₅₀-Wert (gemittelt über alle 60 getesteten Zelllinien) und dem

Mittelwert der GI_{50} -Werte einer Tumorart ($MW (GI_{50})_{Tumorart}$) für das entsprechende Derivat nach Gleichung 6.

$$\Delta = MG_{MID} GI_{50} - MW (GI_{50})_{Tumorart} \quad (6)$$

Eine erhöhte Selektivität einer Verbindung auf eine bestimmte Tumorart ist demnach bei einer positiven Differenz aus $MG_{MID} GI_{50}$ -Wert und $MW (GI_{50})_{Tumorart}$ gegeben. Diese Selektivität ist umso ausgeprägter, je positiver der entsprechende Δ -Wert ausfällt, während negative Werte für unspezifische inhibitorische Effekte auf einzelne Tumorarten erhalten werden. Differenzen von $\Delta \geq 0.25$ wurden für die in dieser Arbeit berechneten Werte als selektiv angenommen. Die für ausgewählte Derivate mit besonders ausgeprägten zellwachstumshemmenden Eigenschaften ($MGM GI_{50}$ -Werte im unteren mikromolaren Bereich) berechneten Selektivitäten sind in Tabelle 5.12 zusammengestellt, die zugehörigen Strukturen sind Abbildung 5.6 zu entnehmen.

Tabelle 5.12: Berechnete Selektivitäten ausgewählter, im Rahmen dieser Arbeit dargestellter Verbindungen.

Ziffer	74d	94c	97c	98c	104cl	104dl	76d	78d
NSC^[a]	782736	786402	782739	784601	784600	788512	781932	77580
Interner Code	M16	M8-D	M8-O	M8-D-O	M8-D-60EtHNCH32	M16-D-60EtHNCH32	C16	G16
MGM $GI_{50}/\mu M$	2.34	0.58	0.71	1.12	0.53	1.48	0.47	4.68
Leukämie	0.24	<u>0.27</u>	<u>0.39</u>	<u>0.33</u>	0.06	0.15	0.10	-0.79
NSCLC	-0.21	-0.20	-0.37	-0.26	-0.71	-0.05	0.01	-0.29
Kolonkarzinom	<u>0.30</u>	0.20	0.11	0.22	0.01	0.13	0.01	0.02
ZNS-Krebs	0.04	0.12	<u>0.35</u>	<u>0.25</u>	-0.01	0.03	0.09	0.11
Melanom	-0.04	-0.09	0.13	0.16	0.02	-0.05	-0.08	0.20
Ovarialkarzinom	-0.10	-0.25	-0.02	-0.15	0.01	-0.04	-0.09	-0.07
Nierenkarzinom	-0.15	0.11	-0.05	-0.23	0.15	0.05	-0.03	0.05
Prostatakarzinom	-0.06	0.02	0.16	0.11	-0.06	-0.13	0.11	0.12
Mammakarzinom	0.04	0.00	-0.01	0.14	-0.18	-0.14	0.07	0.14

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation, NSCLC = *non small cell lung cancer* = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

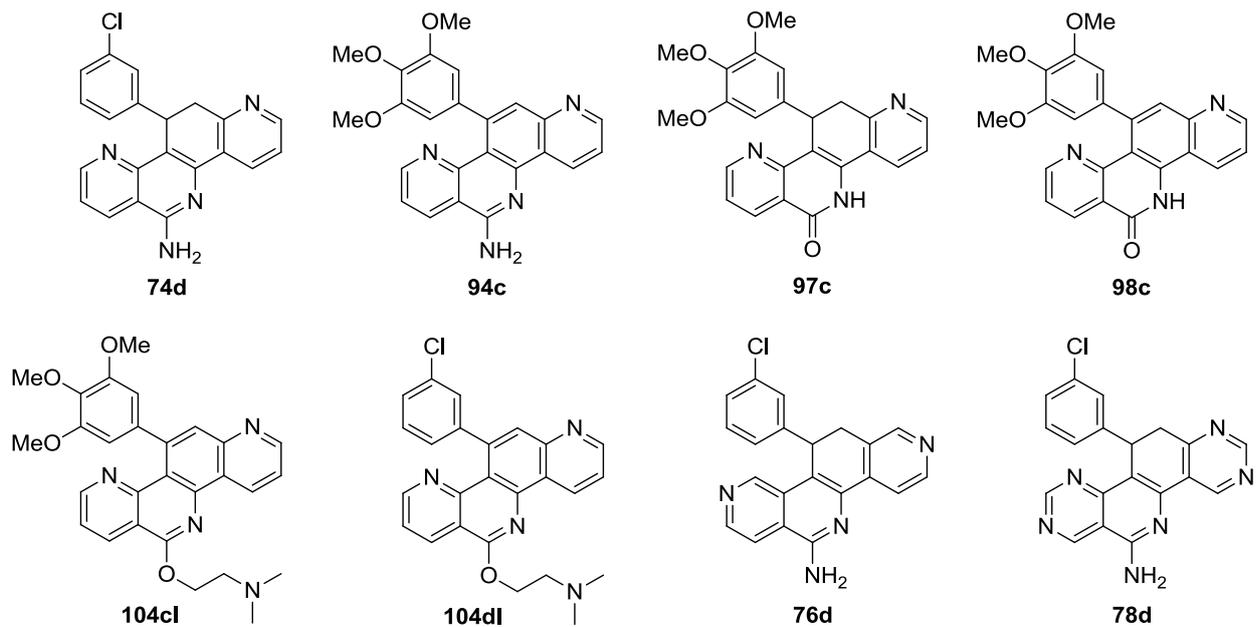


Abbildung 5.6: Strukturen der im Rahmen dieser Arbeit bezüglich ihrer Selektivität auf einzelne Tumorarten untersuchten Verbindungen.

Auffällig sind dabei zunächst hohe Selektivitäten für unterschiedlich 6- beziehungsweise 11-funktionalisierte Derivate der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline (Verbindungen **74d**, **94c**, **97c** und **98c**). Hier zeigten sich für drei der vier untersuchten Verbindungen ausgeprägte Selektivitäten auf Leukämiezelllinien mit Δ -Werten zwischen 0.27 und 0.39. Ähnlich hohe Selektivitäten für Leukämie wurden bereits für verschiedene Derivate der stickstoffisosteren Pyrido[3,4-c]-[1,9]phenanthroline und für Vertreter der kohlenstoffanalogen Benzo[*c*]phenanthridine beschrieben.^{62,63,66,70} Für das im Rahmen dieser Arbeit dargestellte 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Pyridophenanthrolin **74d** wurde neben einer mäßigen Selektivität für Leukämie (Δ 0.24) ein gutes Ansprechen der Tumorzelllinien des Kolonkarzinoms (Δ 0.30) gefunden. Eine gewisse Selektivität (Δ 0.20) für Kolonkarzinomzelllinien zeigte auch die 11,12-dehydrierte Verbindung **94c**. Für die 6-Oxo-funktionalisierte Struktur **97c** konnte neben einer überdurchschnittlichen Selektivität für Leukämiezelllinien (Δ 0.39) ferner eine ausgeprägte Selektivität für Zelllinien des ZNS-Krebses gefunden werden (Δ 0.35). Ein überdurchschnittlich gutes Ansprechen der Zelllinien des ZNS-Krebses (Δ 0.25) wurde auch für die 11,12-dehydrierte Analogstruktur **98c** ermittelt, die neben den bereits beschriebenen ausgeprägten Selektivitäten für Leukämiezelllinien (Δ 0.33) auch eine gewisse Selektivität für Zelllinien des Kolonkarzinoms zeigte (Δ 0.22).

Die beiden unterschiedlich 11-substituierten und 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierten Derivate der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **104cl** und **104dl** zeigten für keine der neun verschiedenen Tumorarten ausgeprägte Selektivitätsprofile. Eine gewisse Selektivität für Zelllinien des Nierenkarzinoms (Δ 0.15) konnte für das 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat **104cl** gefunden werden, während die 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Analogstruktur **104dl** leichte Selektivitäten bezüglich Leukämie aufwies (Δ 0.15). Für die zu Derivat **104cl** isostere Analogstruktur der Pyridophenanthroline-Klasse **47cl** konnte hingegen in vorangegangenen Arbeiten eine ausgeprägte Selektivität für Leukämie, eine gewisse Selektivität auf Zelli-

nien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und gering ausgeprägte Selektivitäten hinsichtlich des Nierenkarzinoms gefunden werden.⁷⁰

Das 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Derivat der Pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-Klasse **76d** zeigte anders als die isosteren Analogstrukturen **74d** und **40d**⁷⁰ keine ausgeprägten Selektivitäten auf einzelne Tumorarten. Leichte Selektivitäten (Δ 0.10 und Δ 0.11) waren für Zelllinien der Leukämie beziehungsweise des Prostatakarzinoms zu erkennen. 1-Azapyrimidophenanthrolin **78d** wies im Gegensatz zu der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten isosteren Strukturen **74d** und der bereits beschriebenen analogen Struktur **40d**⁷⁰ keinen spezifischen Einfluss auf das Wachstum von Leukämiezelllinien auf. Eine gewisse Selektivität (Δ 0.20) konnte allerdings für Tumorzelllinien des Melanoms ermittelt werden.

Selektivitäten einzelner Benzo[c]phenanthridin-Derivate auf Melanomzelllinien wurden bereits von Kock beschrieben, daneben wiesen Verbindungen dieses heterozyklischen Systems häufig Selektivitäten für Mamma-, Prostata-, Kolon-, ZNS- und Nierenkarzinom auf, wobei die am häufigsten beobachteten Selektivitäten solche hinsichtlich Zelllinien der Leukämie betrafen.^{62,63,66}

Auch bei den von MEIER untersuchten aza-analogen Benzo[c]phenanthridin-Derivaten, den Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolinen, waren die ausgeprägtesten Selektivitäten für Leukämie zu beobachten. Daneben wurden weitere Selektivitäten hinsichtlich Zelllinien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und gering ausgeprägte Selektivitäten für das Nierenkarzinom, allerdings ausschließlich für 6-(Dimethylaminoalkyl)-funktionalisierte Derivate, gefunden.⁷⁰

Die ausgeprägte Selektivität auf Leukämiezelllinien setzt sich auch für die meisten der im Rahmen dieser Arbeit bezüglich der Selektivität auf einzelne Tumorarten untersuchten Derivate fort, allerdings können die berechneten Selektivitäten lediglich als Vergleichsgrößen untereinander herangezogen werden, da eine genaue Festlegung eines Wertes, der eine Ober- oder Untergrenze zur Definition einer vorhandenen Selektivität angibt, nicht vorhanden ist. Quantitative Aussagen können aus diesem Grund nicht erfolgen. Tendenzen und interserielle Vergleiche bezüglich der unterschiedlichen Ansprechverhalten auf einzelne Tumorarten verschiedener Derivate waren aber dennoch möglich.

5.3 NCI-COMPARE-Studien zum Wirkmechanismus ausgewählter Verbindungen

Einige der erstmalig dargestellten unterschiedlich 11-substituierten Verbindungen und einige weiter funktionalisierte Strukturen zeigten im Rahmen des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* vielversprechende antitumorale Wirksamkeiten. Erste Erkenntnisse bezüglich möglicher Wirkmechanismen waren daher von großem Interesse. Eine vergleichsweise einfache Möglichkeit, erste Anhaltspunkte im Hinblick auf mögliche Targets zu gewinnen, bietet das sogenannte NCI-COMPARE-Programm,¹⁴⁰ welches im nachfolgenden Abschnitt 5.3.1 genauer vorgestellt wird. Ferner werden die Ergebnisse der NCI-COMPARE-Studien ausgewählter, im Rahmen dieser Arbeit dargestellter Verbindungen unter Abschnitt 5.3.2 erläutert.

5.3.1 Das Verfahren des NCI-COMPARE-Programms

Das *in vitro*-Testverfahren des NCI bietet ein beispielloses Werkzeug nicht nur zur quantitativen Aussage über die antitumorale Wirksamkeit einer Verbindung sondern zeichnet sich auch durch die Möglichkeit aus, qualitative Aussagen beispielsweise über den Wirkmechanismus zu treffen. Wie bereits unter Abschnitt 5.1.2 erläutert, werden anhand der im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* durch die Durchführung von *five-dose assays* generierten Dosis-Wirkungskurven für jede Zelllinie GI_{50} -Werte bestimmt. Die ermittelte über alle getesteten Zelllinien durchschnittliche Konzentration, die zu einer Inhibition des Tumorzellwachstums um 50% führt, wird als MGM GI_{50} -Wert bezeichnet. Anhand dieser Parameter ist es nun möglich, für jede Verbindung durch Subtraktion des logarithmierten GI_{50} -Wertes einer Zelllinie von dem logarithmierten MGM GI_{50} -Wert aller getesteten Zelllinien einen sogenannten *mean graph* zu erhalten. Die so für jede Zelllinie erhaltenen Delta-Werte treffen Aussagen über die Sensitivität einer Zelllinie gegenüber der getesteten Verbindung und können als ein charakteristischer Fingerabdruck im Sinne eines spezifischen Zellantwortmusters angesehen werden.^{120,141} Das NCI-COMPARE-Programm¹⁴⁰ nutzt exakt dieses für jede Verbindung individuelle Zellantwortmuster, indem in Computer-gestützten Algorithmen Vergleiche bezüglich der Ähnlichkeiten der *mean graph*-Profile verschiedener Verbindungen berechnet werden. Bei der Durchführung von NCI-COMPARE-Studien können Verbindungen, die für den Vergleich der Zellantwortmuster herangezogen werden, aus verschiedenen NCI-Datenbanken ausgewählt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden sämtliche Studien mit der Datenbank der *Synthetic_Compounds* durchgeführt, die über 40000 am NCI getestete zugelassene, sich in präklinischen Studien befindliche und weitere untersuchte potentielle Zytostatika beinhaltet. Die Qualität dieser Studien zur Generierung von Anhaltspunkten bezüglich möglicher Wirkmechanismen setzt voraus, dass Strukturen, die ähnliche Zellantwortmuster im *NCI-60 Human Tumor Cell Line Screening* zeigen, auch ähnliche Wirkmechanismen aufweisen. Die hohe Korrelation zwischen Zellantwortmuster und Wirkmechanismus konnte in der Vergangenheit bereits unter anderem für Topo II- und Pyrimidinbiosynthese-Inhibitoren sowie für Antimitotika gezeigt werden. Daneben wurden Korrelationen durch das NCI selbst für die Datenbank der *Standard_Agents*, unter der zugelassene Chemotherapeutika aufgeführt sind, beschrieben.^{120,141,142,141} Aktuelle Beispiele für die Entdeckung potenter Topo I-Inhibitoren mit Hilfe von NCI-COMPARE-Studien ist die zur Entwicklung der Indenoisochinoline Indotecan **28** und Indimitecan **29**, die sich momentan in Phase I der klinischen Studien befinden, verwendete Indenoisochinolin-Leitstruktur, die im Rahmen des NCI-COMPARE-Programms als Topo I-Inhibitor identifiziert werden konnte.⁵⁴

Die Bestimmung der Ähnlichkeit der Zellantwortmuster zweier Verbindungen wird über den Vergleich der Delta-Werte jeder getesteten Zelllinie der beiden Verbindungen realisiert, wobei die untersuchte Verbindung, deren Zellantwortmuster mit denen der in der NCI-Datenbank vorhandenen Verbindungen verglichen wird, als „seed“ bezeichnet wird. Es ergibt sich damit ein Datensatz aus maximal 60 Wertepaaren pro verglichenem Strukturpaar, aus denen im Anschluss sogenannte Pearsonsche Korrelationskoeffizienten (PCC), die Aussagen über die Ähnlichkeit der Zellantwortmuster zweier Verbindungen treffen, berechnet werden

können. Anhand dieser PCC-Werte kann eine Rangfolge, die Aussagen über die Höhe der Ähnlichkeit der Zellantwortmuster (und damit der Wirkmechanismen) verschiedener, mit der „seed“-Verbindung verglichener Strukturen erlauben, aufgestellt werden. Je höher der PCC-Wert ausfällt, umso größer ist die Ähnlichkeit der Zellantwortmuster. Ein Zahlenwert von eins entspricht dabei einer exakten Übereinstimmung der Zellantwortmuster, während ein PCC-Wert von null eine nichtvorhandene Korrelation wiedergibt. Deshalb ist anhand des NCI-COMPARE-Programms auch umgekehrt die Identifikation von Verbindungen möglich, die neue Targets adressieren und damit bislang unbekannte Wirkmechanismen aufweisen.^{120,122,134,143} Aufgrund des einzigartigen Umfangs der Datenbank des NCI und der damit einhergehenden Vielzahl charakteristischer Zellantwortmuster der darin enthaltenen Verbindungen stellt das NCI-COMPARE-Programm eine wertvolle Möglichkeit zur Identifikation möglicher Wirkmechanismen getesteter Verbindungen dar.¹²³

5.3.2 Ergebnisse der NCI-COMPARE-Studien ausgewählter Verbindungen

Für die Durchführung der NCI-COMPARE-Studien wurden vorrangig Verbindungen ausgewählt, die im Rahmen des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* vielversprechende antitumorale Wirksamkeiten mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich zeigten. Wie unter Abschnitt 5.2 diskutiert, waren dies bei den 11,12-dihydrierten isosteren Heterozyklenklassen **74**, **76** und **78** Derivate, die eine 11-(3-Halogenphenyl)-Substitution aufwiesen. Die Ergebnisse der NCI-COMPARE-Studien dieser Verbindungen sind in Tabelle 5.13 und in Tabelle 5.14 zusammengestellt. In Tabelle 5.15 finden sich die Ergebnisse für unterschiedlich 6- und 11-funktionalisierte Verbindungen der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline. Aufgeführt sind jeweils nur Verbindungen mit ähnlichen Zellantwortmustern, deren Wirkmechanismus bekannt war oder für welche zumindest Daten bezüglich ihrer Aktivität durch ein *High-Throughput-Screening* vorlagen. Letzteres war vor allem für Strukturen der Fall, die in einem vom NCI geförderten Screening-Programm auf die Inhibition der Tdp I getestet wurden. Die Testergebnisse und die Testbedingungen können in der Datenbank PubChem des NIH^{144,145} eingesehen werden. Da eine relative Häufung der Tdp I als mögliches Target für die untersuchten Strukturen auftrat, wurden Verbindungen mit hohen Korrelationen, von denen Hemmeigenschaften bezüglich dieses Enzyms bekannt sind, in die Zusammenstellung aufgenommen. Für alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien wurde der Standard-COMPARE-Algorithmus des NCI unter Verwendung des MGM GI₅₀-Wertes als Endpunkt durchgeführt. Als Vergleichsdatenbank wurde die der *Synthetic_Compounds* ausgewählt, die eine Anzahl von über 40000 Verbindungen enthält.¹⁴¹ Die minimale Korrelation wurde zu 0.2 gewählt und nur solche Korrelationspaare berücksichtigt, bei denen der Vergleich von mindestens 40 Tumorzelllinien möglich war. Die minimale Standardabweichung war auf 0.05 gesetzt. Als signifikante Korrelationen wurden Verbindungspaare definiert, deren Zellantwortmuster eine Ähnlichkeit (ausgedrückt über den PCC-Wert) von PCC > 0.7 aufwiesen. In der Literatur finden sich empirisch generierte Definitionen von PCC > 0.6 für signifikante Korrelationen, weshalb die meisten der hier aufgelisteten Verbindungen signifikante Ähnlichkei-

ten der Zellantwortmuster mit der *seed*-Verbindung zeigten und somit weitere Interpretationen bezüglich möglicher Wirkmechanismen zulässig waren.

Die in Tabelle 5.13 aufgeführten Ergebnisse der NCI-COMPARE-Studien 11-(3-Chlorphenyl)-substituierter Derivate der drei verschiedenen heterozyklischen Systeme **74**, **76** und **78**, die sich sowohl durch die Position als auch durch die Anzahl der endozyklischen Stickstoffatome unterscheiden, war vor allem aufgrund des möglichen Einflusses dieser Ring-Stickstoffatome auf den Wirkmechanismus hoch interessant. Für die stickstoffisostere Analogstruktur **40d** wurden in vorangegangenen Arbeiten im Rahmen von NCI-COMPARE-Studien keine signifikanten Korrelationen zu Verbindungen mit bekannten Wirkmechanismen gefunden und ein unbekannter Wirkmechanismus vermutet.⁷⁰

Betrachtet man die für die neuen heterozyklischen Systeme gefundenen Korrelationen der 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivate **74d**, **76d** und **78d**, so ist zunächst auffällig, dass sich hohe PCC-Werte vor allem mit weiteren 11-(Halogenphenyl)-substituierten aza-analogen Heterozyklen der Serien **74**, **76** und **78** ergaben, jedoch keine Korrelation mit Verbindungen der von MEIER untersuchten Pyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin-Klasse **40**⁷⁰ auftraten. Diese Befunde sprechen für einen ähnlichen Wirkmechanismus der 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Derivate der neuen Heterozyklenklassen **74**, **76** und **78**, der sich jedoch von dem der Derivate der isosteren Tetrazyklen **40** unterscheidet. Hohe Korrelationen ergaben sich zudem mit Verbindungen, die vom NCI positiv auf ihre inhibitorischen Aktivitäten gegenüber der Tdp I getestet wurden. Ferner lagen hohe Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit Verbindungen vor, deren Wirkmechanismus auf der Interaktion mit Tubulin beruhen. Bei dem 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivat der Pyridophenanthroline **74d** seien hier vor allem das Trimethoxyphenyl-funktionalisierte Biphenyl-Derivat **118** (PCC 0.82), welches eine signifikante Potenz der Inhibition der Tubulinpolymerisation aufweist,¹⁴⁶ neben dem Combrestatin-Derivat **120** (PCC 0.80), welches ebenfalls antimittotische Eigenschaften besitzt,¹⁴⁷ genannt. Combrestatine sind durch Bindung an die Colchicin-Bindestelle des Tubulins als Antimitotika bekannt, einige Derivate dieser Verbindungsklasse befinden sich momentan in klinischen Studien.⁶

Auch die hohen Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster der *seed*-Verbindung **74d** mit dem zugelassenen Benzimidazol-Anthelmintikum Fenbendazol **121** (PCC 0.80), für das eine Tubulinbindung und die Inhibition der Tubulinpolymerisation als Wirkmechanismus neben einer Hemmung des Wachstums Paclitaxel resistenter Tumore beschrieben ist,^{148,149} und dem Carbamat **122** (PCC 0.80), für das neben antimittotischen Eigenschaften auch die Inhibition der Tdp I bekannt ist,^{150,151} unterstreichen den möglichen Wirkmechanismus der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindung **74d**, der in antimittotischen Wirksamkeiten respektive der Inhibition der Tdp I liegen könnte.

Für die stickstoffisostere Struktur **76d** ergab sich im Rahmen der NCI-COMPARE-Studien ein ähnliches Bild, so wurden neben hohen Korrelationen mit weiteren 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Derivaten der Serien **74**, **76** und **78** vor allem hohe Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit antimittotisch wirksamen Verbindungen gefunden. Interessant sind hier vor allem die hohen Korrelationen mit den Strukturen **38o** und **38p** (PCC 0.77 beziehungsweise 0.75), bei denen es sich um kohlenstoffanaloge Benzo[c]phenanthridine-Derivate handelt.

Hier ergaben erste Untersuchungen bezüglich ihres Wirkmechanismus eine Hemmung der Tubulinpolymerisation.⁶⁷ Auch die hohen Korrelationen mit dem Antimitotikum Deoxydopodophyllotoxin **125**¹⁵² (PCC 0.74), für welches kürzlich vielversprechende Eigenschaften in Xenograft-Studien des Magenkarzinoms gezeigt werden konnten¹⁵³ und dem zugelassenen Anthelmintikum Mebendazol **130** (PCC 0.72), für das die Bindung an Tubulin als Wirkmechanismus und auch antitumorale Aktivitäten *in vitro* und *in vivo* beschrieben sind,^{154,155} weisen auf antimitotische Eigenschaften des Derivats **76d** hin. Daneben wurden auch für dieses Pyridophenanthrolin hohe Korrelationen mit einem Inhibitor der Tdp I **131**¹⁵⁶ (PCC 0.70) gefunden.

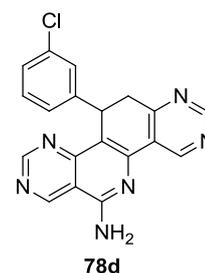
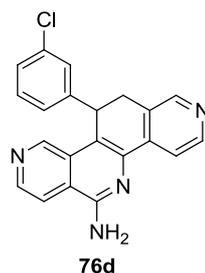
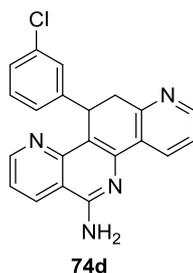
Auch das 1-Azapyrimidophenanthrolin **78d** zeigt neben hohen Korrelationen mit 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Derivaten der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten heterozyklischen Systeme **74**, **76** und **78** deutliche Ähnlichkeiten des Zellantwortmusters mit dem des bereits bei der NCI-COMPARE-Studie von **76d** beschriebenen antimitotisch wirksamen Deoxydopodophyllotoxins **125**¹⁵² (PCC 0.77). Ferner traten hohe Korrelationen mit Pyridoazacarbazol-Derivat **51g** (PCC 0.73) auf, für welches im Rahmen vorangegangener NCI-COMPARE-Studien Hinweise auf antimitotische Wirksamkeiten gefunden wurden.⁷⁰ Die Anhaltspunkte bezüglich der Interaktion mit Tubulin als Wirkmechanismus der Verbindung **78d** wurden durch hohe Korrelationen mit dem antimitotisch wirksamen Picropodophyllin-Acetat **128**¹⁵⁷ (PCC 0.71) und TN 16 **129** (PCC 0.70) weiter verdichtet. Für TN 16 ist die Inhibition der Tubulinpolymerisation durch die Bindung an die Colchicin-Bindestelle des Tubulins als Wirkmechanismus beschrieben.¹⁵⁸ Eine weitere interessante Korrelation mit einem PCC-Wert von 0.71 ergab sich mit dem 6-Oxo- und 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Derivat der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **97c**. Dieser Befund lässt erste Rückschlüsse auf einen ähnlichen Wirkmechanismus dieser Verbindung und den 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Derivaten der heterozyklischen Systeme **74**, **76** und **78** zu. Auch für Derivat **97c** wurden im Rahmen dieser Arbeit NCI-COMPARE-Studien durchgeführt, deren Ergebnisse später in diesem Abschnitt bei der Diskussion der Tabelle 5.15 genauer erläutert werden.

Für das 1-Azapyrimidophenanthrolin **78d** ergaben sich außerdem deutliche Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit Verbindungen, die in einem *High-Throughput-Screening* als Inhibitoren der Tdp I identifiziert wurden und in der Datenbank PubChem^{144,145} gelistet sind. Hier sind Stilbenderivat **126**¹⁵⁹ (PCC 0.75) und Verbindung **127**¹⁶⁰ (PCC 0.73) zu nennen.

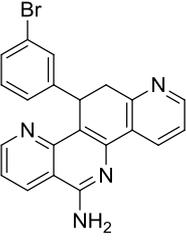
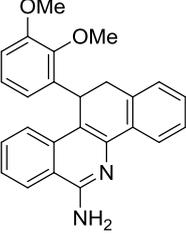
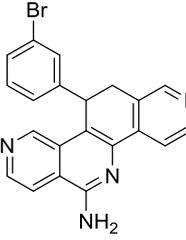
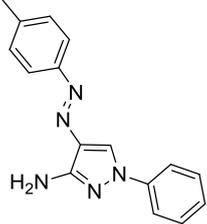
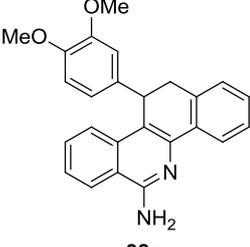
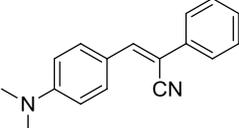
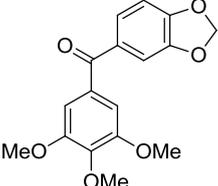
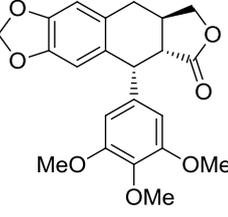
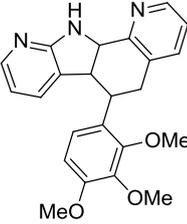
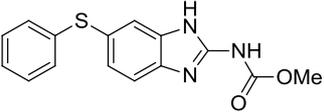
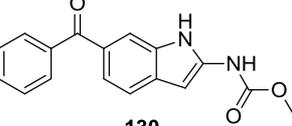
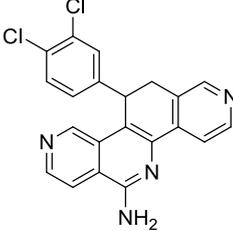
Für alle drei untersuchten 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten isosteren stickstoffhaltigen Heterozyklen **74d**, **76d** und **78d** ergaben sich somit Hinweise auf antimitotische Wirksamkeiten und/oder der Inhibition der Tdp I als mögliche Wirkmechanismen.

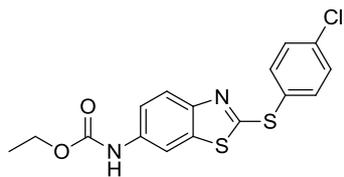
Für die 11-(3,4-Dichlorphenyl)-substituierten Derivate der Pyridophenanthroline **74** und **76** wurden durch NCI-COMPARE-Studien ähnliche Befunde bezüglich der Wirkmechanismen erhalten. Diese sind hier aufgrund des im Rahmen des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* beobachteten geringeren antitumoralen Eigenschaften und der Häufigkeit der Korrelationen dieser Verbindungen mit hier im Detail besprochenen Derivaten nicht genauer aufgeführt.

Tabelle 5.13: Ergebnisse der NCI-COMPARE-Studien für 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Derivate der drei verschiedenen heterozyklischen Systeme 74, 76 und 78 aufgelistet nach absteigenden PCC-Werten.



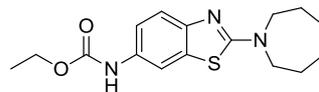
Verbindung 74d NSC^[a]: 782736 Interner Code: M16	Verbindung 76d NSC^[a]: 781932 Interner Code: C16	Verbindung 78d NSC^[a]: 77580 Interner Code: G16
<p>117 NSC 631583 PCC = 0.85 Inhibition der Tdp I¹⁶¹</p>	<p>76b NSC 781929 PCC = 0.94</p>	<p>74e NSC 782845 PCC = 0.84</p>
<p>74e NSC 782845 PCC = 0.84</p>	<p>76e NSC 781933 PCC = 0.89</p>	<p>78b NSC 777957 PCC = 0.84</p>
<p>118 NSC 36768 PCC = 0.82 Inhibition der Tubulinpolymerisation,¹⁴⁶ Inhibition der Tdp I¹⁶²</p>	<p>78j NSC 781926 PCC = 0.81</p>	<p>125 Deoxypodophyllotoxin NSC 614496 PCC = 0.77 Inhibition der Tubulinpolymerisation^{152,153}</p>

 <p>74b NSC 782844 PCC = 0.82</p>	 <p>38o NSC 705882 PCC = 0.77 Inhibition der Tubulinpolymerisation⁶⁷</p>	 <p>76b NSC 781929 PCC = 0.76</p>
 <p>119 NSC 21683 PCC = 0.81 Inhibition der Tdp I¹⁶³</p>	 <p>38p NSC 705878 PCC = 0.75 Inhibition der Tubulinpolymerisation⁶⁷</p>	 <p>126 NSC 639648 PCC = 0.75 Inhibition der Tdp I¹⁵⁹</p>
 <p>120 NSC 50869 PCC = 0.80 Inhibition der Tubulinpolymerisation,¹⁴⁷ Inhibition der Tdp I¹⁶⁴</p>	 <p>125 Deoxypodophyllotoxin NSC 614496 PCC = 0.74 Inhibition der Tubulinpolymerisation^{152,153}</p>	 <p>51g NSC 765626 PCC = 0.73 Hinweise auf antimittotische Wirkung über COMPARE⁷⁰</p>
 <p>121 Fenbendazol NSC 757824 PCC = 0.80 Anthelmintikum, Inhibition der Tubulinpolymerisation¹⁴⁸</p>	 <p>130 Mebendazol NSC 184849 PCC = 0.72 Anthelmintikum, Inhibition der Tubulinpolymerisation¹⁵⁴</p>	 <p>76e NSC 781933 PCC = 0.73</p>

**122**

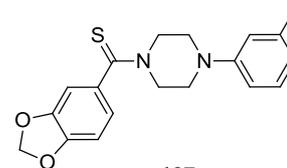
NSC 275971

PCC = 0.80

Inhibition der Tubulin-
polymerisation,¹⁵⁰Inhibition der Tdp I¹⁵¹**131**

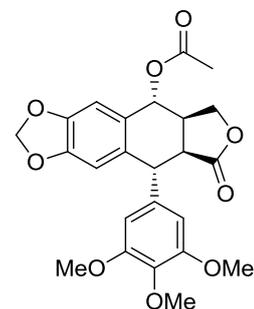
NSC 281383

PCC = 0.70

Inhibition der Tdp I¹⁵⁶**127**

NSC 93301

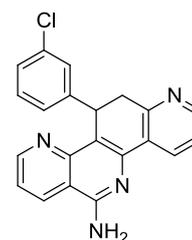
PCC = 0.73

Inhibition der Tdp I¹⁶⁰**128**

Picropodophyllin-Acetat

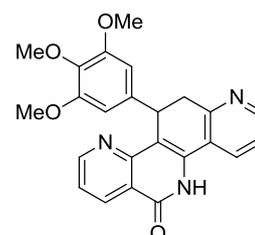
NSC 31708

PCC = 0.71

Antimitotisch, IGF-1R-
Inhibitor¹⁵⁷**74d**

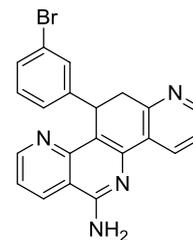
NSC 782736

PCC = 0.71

**97c**

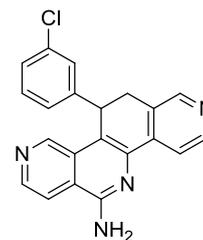
NSC 782739

PCC = 0.71

**74b**

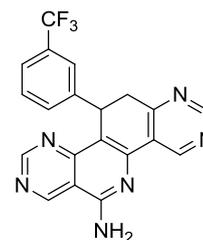
NSC 782844

PCC = 0.70

**76d**

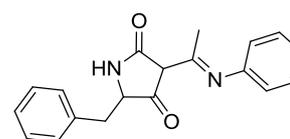
NSC 781932

PCC = 0.70

**78j**

NSC 781926

PCC = 0.70

**129**

TN 16

NSC 100445

PCC = 0.70

Antimitotische Wirksamkeit¹⁵⁸

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation.

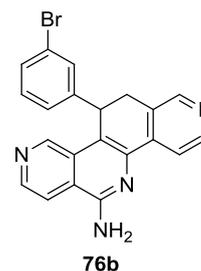
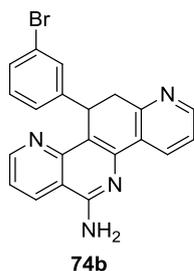
Auch die 11-(3-Bromphenyl)-substituierten Pyridophenanthroline **74b** und **76b**, die sich durch die unterschiedliche Position der endozyklischen Stickstoffatome unterscheiden, zeigten im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* vielversprechende Ergebnisse mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich (Abschnitt 5.2). Deshalb wurden auch für

diese beiden Derivate NCI-COMPARE-Studien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 5.14 zusammengefasst.

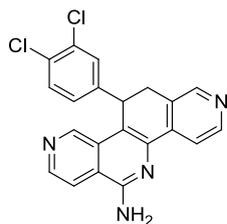
Generell ließen sich ähnliche Beobachtungen wie für die bereits diskutierten 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivate der isosteren Tetrazyklen **74d**, **76d** und **78d** machen. So traten auch bei dem 11-(3-Bromphenyl)-substituierten Derivat der Pyridophenanthroline **74b** eine große Anzahl von Korrelationen mit 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivaten der stickstoffisosteren Heterozyklenklassen **74**, **76** und **78** auf. Eine hohe Korrelation war ferner mit dem Pyridophenanthrolin-6-on **97c** zu erkennen (PCC 0.75). Dieser Befund wurde bereits bei den NCI-COMPARE-Studien des 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivats **78g** beobachtet. Allerdings war auch bei Verbindung **74b** keine Ähnlichkeit der Zellantwortmuster mit Derivaten der von MEIER beschriebenen Pyridophenanthrolin-Strukturen **40**⁷⁰ zu erkennen, was auf unterschiedliche Wirkmechanismen der untersuchten Derivate der neuen heterozyklischen Systeme **74**, **76** und **78** gegenüber den Tetrazyklen **40** hindeutet. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der NCI-COMPARE-Analyse von Verbindung **74b** waren außerdem Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit Strukturen, die bei den in diesem Abschnitt beschriebenen NCI-COMPARE-Studien hohe Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit den neuen 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Heterozyklen gezeigt hatten, zu erkennen. So traten hier die gleichen Derivate (Struktur **117**, Struktur **119**, Biphenyl-Derivat **118** und Carbamat **122**) mit hohen Korrelationen (PCC 0.82, 0.81, 0.75 und 0.72) auf. Die Wirkmechanismen dieser Strukturen liegen vor allem in der Inhibition der Tdp I sowie in der Inhibition der Tubulinpolymerisation (Tetramethoxy-Biphenyl **118** und Carbamat **122**).^{146,150,161–163,151} Die nun für Derivat **74b** angenommenen Wirkmechanismen der Interaktion mit Tubulin und der Inhibition der Tdp I wurden weiter durch hohe Korrelationen der Zellantwortmuster mit Combrestatin-Derivat **123** (PCC 0.74) sowie mit Tetrazyklus **124** (PCC 0.73), welche Tdp I-inhibitorische Effekte in einem *High-Throughput-Screening* zeigten, untermauert.^{165,166} Für die stickstoffisostere Analogstruktur **76b** wurden neben hohen Korrelationen mit den beiden 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Derivaten der 1-Azapyrimidophenanthroline **78d,b** (PCC 0.76 beziehungsweise 0.74) ähnliche Zellantwortmuster mit bereits bei den NCI-COMPARE-Studien 11-(Chlorphenyl)-substituierter Derivate aufgetretenen Strukturen mit antimitotischen und Tdp I-inhibitorischen Effekten gefunden. So wurden hohe Korrelationen mit Combrestatin-Derivat **120** (PCC 0.80), dessen Wirkmechanismus neben der Inhibition der Tubulinpolymerisation in der Hemmung der Tdp I liegt,^{147,164} beobachtet. Außerdem waren ausgeprägte Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster (PCC 0.71) der *seed*-Verbindung **76b** mit dem Antimitotikum TN 16¹⁵⁸ erkennbar.

Diese Befunde ergeben auch für die 11-(3-Bromphenyl)-substituierten Tetrazyklen **74b** und **76b** Hinweise auf antimitotische Aktivitäten und der Inhibition der Tdp I als mögliche Wirkmechanismen.

Tabelle 5.14: Ergebnisse der NCI-COMPARE-Studien für 11-(3-Bromphenyl)-substituierte Derivate der beiden heterozyklischen Systemen 74 und 76 aufgelistet nach absteigenden PCC-Werten.

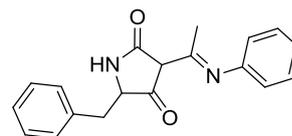


Verbindung 74b NSC ^[a] : 782844 Interner Code: M5	Verbindung 76b NSC ^[a] : 781929 Interner Code: C5
<p>74d NSC 782736</p> <p>PCC = 0.82</p>	<p>78d NSC 775809</p> <p>PCC = 0.76</p>
<p>117 NSC 631583</p> <p>PCC = 0.82</p> <p>Inhibition der Tdp I¹⁶¹</p>	<p>78b NSC 777957</p> <p>PCC = 0.74</p>
<p>119 NSC 21683</p> <p>PCC = 0.81</p> <p>Inhibition der Tdp I¹⁶³</p>	<p>120 NSC 50869</p> <p>PCC = 0.80</p> <p>Inhibition der Tubulinpolymerisation¹⁴⁷</p> <p>Inhibition der Tdp I¹⁶⁴</p>

**76e**

NSC 781933

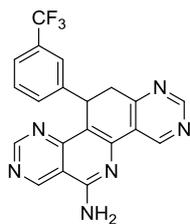
PCC = 0.80

**129**

TN 16

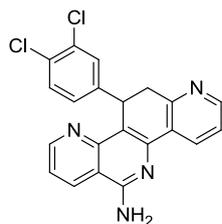
NSC 100445

PCC = 0.71

Antimitotische Wirksamkeit¹⁵⁸**78j**

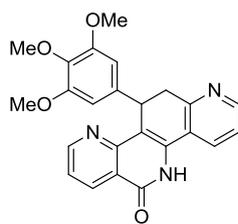
NSC 781926

PCC = 0.78

**74e**

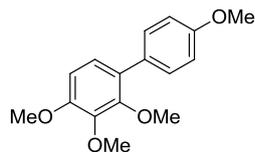
NSC 782845

PCC = 0.78

**97c**

NSC 782739

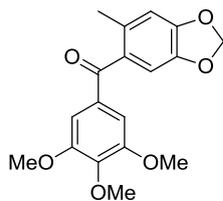
PCC = 0.75

**118**

NSC 36768

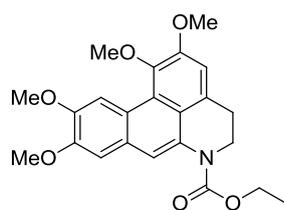
PCC = 0.75

Inhibition der Tubulinpolymerisation,¹⁴⁶Inhibition der Tdp I¹⁶²

**123**

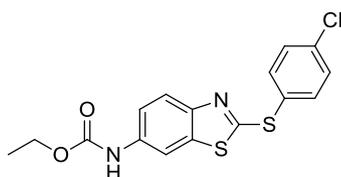
NSC 403529

PCC = 0.74

Inhibition der Tdp I¹⁶⁵**124**

NSC 143241

PCC = 0.73

Inhibition der Tdp I¹⁶⁶**122**

NSC 275971

PCC = 0.72

Inhibition der Tubulinpolymerisation,¹⁵⁰Inhibition der Tdp I¹⁵¹

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation.

Das 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte Pyridophenanthrolin-6-on **97c** zeigte im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* überraschend hohe antitumorale Eigenschaften, die die der isosteren Analogstruktur **99c** deutlich übertrafen (Abschnitt 5.2). Außerdem konnten für diese Struktur vergleichsweise ausgeprägte Selektivitäten bezüglich der Inhibition des Tumorzellwachstums von Leukämiezelllinien und Tumorzelllinien des ZNS-Krebses berechnet werden (Abschnitt 5.2.5). Deshalb war die Durchführung von NCI-COMPARE-Studien für dieses Derivat besonders attraktiv. Für die beiden unterschiedlich 11-substituierten 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierten Derivate der Pyrido[3,2-*c*][1,9]phenanthroline **104cl** und **104dl** wurden im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* zwar potente zellwachstumshemmende Eigenschaften gefunden, MGM GI₅₀-Werte im nanomolaren Bereich, wie sie für die zu Verbindung **104cl** isostere Analogstruktur **47cl** beschrieben wurden,⁷⁰ konnten allerdings nicht beobachtet werden. Pyridophenanthrolin **47cl** wurde im

Rahmen vorangegangener Arbeiten als potenter dualer Inhibitor der Topo I und II identifiziert.⁷⁰ Es war daher von großem Interesse im Sinne von NCI-COMPARE-Studien erste Anhaltspunkte bezüglich der Ähnlichkeit der Wirkmechanismen der Analogstruktur **104cl** zu dieser Verbindung zu erlangen. Um erste Aussagen bezüglich des Einflusses des Substitutionsmusters in Position 11 auf einen möglichen Wirkmechanismus treffen zu können, wurde auch Verbindung **104dl** in NCI-COMPARE-Studien untersucht. Die Ergebnisse der Korrelationen der Zellantwortmuster der drei Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline **97c**, **104cl** und **104dl** sind in Tabelle 5.15 zusammengestellt.

Für Verbindung **97c** ergaben sich hohe Korrelationen mit 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivaten der Substanzklassen **74** und **78**, was auf einen gemeinsamen Wirkmechanismus dieser Strukturen hindeutet. Daneben konnten hohe Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster der *seed*-Verbindung **97c** mit den antimittotisch wirksamen Colchicin-Derivaten **132** und **133** gefunden werden (PCC 0.74 beziehungsweise 0.71).^{167,168} Ferner wurden hohe Korrelationen (PCC 0.73) mit Picropodophyllin-Acetat **128** beobachtet. Die antimittotisch wirksame Analogstruktur Picropodophyllin befindet sich als IGF-1R-Inhibitor momentan in Phase I/II klinischen Studien zur Behandlung wiederkehrender maligner Astrozytome.^{157,169}

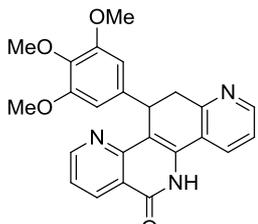
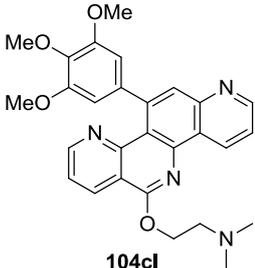
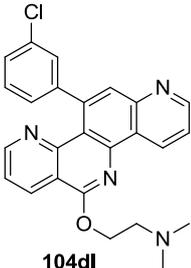
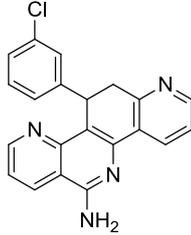
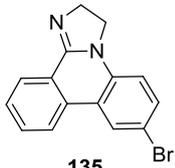
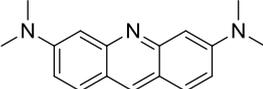
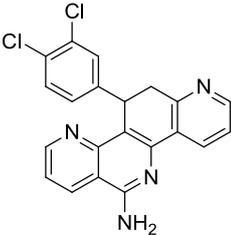
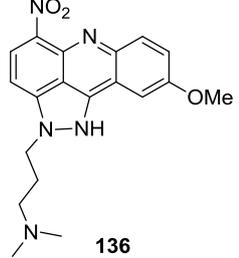
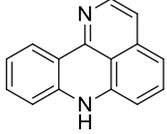
Zusätzlich konnte eine hohe Ähnlichkeit des Zellantwortmusters der untersuchten Verbindung **97c** mit dem zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassenen Taxan-Antimitotikum Docetaxel **13**⁶ (PCC 0.71) gefunden werden. Die zusätzlichen hohen Korrelationen mit einem PCC-Wert von 0.73 mit Pyridoazacarbazol **51g**, welches durch NCI-COMPARE-Studien in vorangegangenen Arbeiten als mögliches antimittotisch wirksames Derivat identifiziert wurde,⁷⁰ zusammen mit den bereits beschriebenen Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster ausschließlich mit Tubulin-interagierenden Substanzen, liefern wichtige Hinweise, dass auch der Wirkmechanismus des Pyridophenanthrolin-6-ons **97c** in einer Interaktion mit Tubulin liegen könnte.

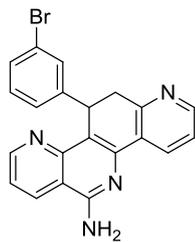
NCI-COMPARE-Studien des 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten und 6-Dimethylaminoalkyl-Seitenketten-funktionalisierten Derivats **104cl** zeigten auffällig niedrige Korrelationen der Zellantwortmuster mit den in der Datenbank der *Synthetic_Compounds* gelisteten Substanzen. Die höchste Korrelation mit einer Verbindung, deren Wirkmechanismus bekannt ist, konnte für Tetrazyklus **135** (PCC 0.59) erhalten werden. Diese Korrelation ist aber aufgrund des niedrigen PCC-Wertes möglicherweise nicht mehr als signifikant anzusehen, weshalb die Hinweise auf den Wirkmechanismus deutlich weniger aussagekräftig sind. Gewisse Korrelationen konnten dennoch mit den Tdp I-Inhibitoren **135**¹⁷⁰ (PCC 0.59) und der Chlor-substituierten Analogstruktur **137**¹⁷¹ (PCC 0.55) beobachtet werden. Zusätzlich traten Korrelationen mit dem dualen Topo I/II-Inhibitor Pyrazoloacridin **136**¹⁷² (PCC 0.56) auf. Durch die gering ausgeprägten Korrelationen sind Rückschlüsse auf einen möglichen Wirkmechanismus der Verbindung **104cl** dennoch nicht sinnvoll. Biologische Testungen bezüglich der Inhibition von Topo I und Topo II wären aber dennoch interessant, zumal die bereits beschriebene isostere Analogstruktur **47cl** ausgeprägte hemmende Eigenschaften bezüglich dieser Enzyme aufwies.⁷⁰ Es ist dennoch naheliegend, dass Verbindung **104cl** nach einem neuartigen Wirkmechanismus agiert, und die Korrelationen deshalb deutlich geringer ausfallen, als bei den bislang betrachteten Derivaten der neuen heterozyklischen Systeme. Ein klinisch relevantes

Beispiel für NCI-COMPARE-negative Profile stellt der 2003 zur Behandlung des multiplen Myeloms zugelassene Proteasom-Inhibitor Bortezomib dar, bei dessen Entwicklung NCI-COMPARE-Studien zum Einsatz kamen, die ebenfalls keine relevanten Korrelationen zu Verbindungen mit bekannten Wirkmechanismen zeigten.^{6,123} Die Entdeckung von Strukturen mit neuen Wirkmechanismen kann somit deutliche klinische Relevanz aufweisen und wird vom NCI gefördert.^{128,141} Die Untersuchung in biologischen Testsystemen zur Evaluierung des Wirkmechanismus der 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierten Verbindung **104cl** scheint somit durchaus interessant.

NCI-COMPARE-Studien der 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Analogverbindung **104dl** ergaben bezüglich der Korrelationen ein anderes Bild. Hier konnten ausgeprägte Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster der *seed*-Verbindung **104dl** mit Acridinorange **137** (PCC 0.71) und dem Tetrazyklus **138** (PCC 0.70) beobachtet werden. Für beide Verbindungen sind DNA-interkalatorische Eigenschaften beschrieben.^{173,174} Das zu Acridinorange **137** strukturverwandte Topo II-Gift *m*-Amsacrin ist in einigen Ländern zur Behandlung chronischer lymphatischer- und nicht-lymphatischer Leukämie zugelassen und besitzt durch sein Acridin-Grundgerüst DNA-interkalatorische Eigenschaften.¹⁷⁵ Zusätzlich waren Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit Etoposid-Derivat **139** erkennbar (PCC 0.69), für welches die Inhibition der Topo II als Wirkmechanismus bekannt ist.¹⁷⁶ Interessanterweise zeigten NCI-COMPARE-Studien der 11,12-Dihydro-Analogstruktur der Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline **46dl**, die in vorangegangenen Arbeiten erfolgten, hohe Korrelationen mit Amsacrin- und Etoposid-Derivaten, deren Wirkmechanismen in der DNA-Interkalation und der Inhibition der Topo II liegen. Untersuchungen bezüglich der Inhibition der Topo II im Dekatenierungsassay und der Hemmung der Topo I im Relaxationsassay ergaben allerdings keine Aktivitäten dieser 6-Aminoalkyl-Seitenketten-funktionalisierten Verbindung, weshalb Vermutungen über einen anderen Wirkmechanismus als Ursache für die antitumorale Aktivität dieser Verbindung nahe lagen.⁷⁰ Aus diesem Kontext heraus wäre die Evaluierung der inhibitorischen Eigenschaften gegenüber Topo II und bezüglich der Fähigkeit zur DNA-Interkalation der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindung **104dl** hoch interessant und sollte Gegenstand nachfolgender Untersuchungen sein.

Tabelle 5.15: Ergebnisse der NCI-COMPARE-Studien unterschiedlich 6- und 11-funktionalisierter Derivate der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline aufgelistet nach absteigenden PCC-Werten.

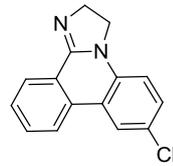
 <p style="text-align: center;">97c</p>	 <p style="text-align: center;">104cl</p>	 <p style="text-align: center;">104dl</p>
<p style="text-align: center;">Verbindung 97c NSC^[a]: 782739 Interner Code: M8-O</p>	<p style="text-align: center;">Verbindung 104cl NSC^[a]: 784600 Interner Code: M8-D-60EthNCH32</p>	<p style="text-align: center;">Verbindung 104dl NSC^[a]: 788512 Interner Code: M16-D-60EthNCH32</p>
 <p style="text-align: center;">74d NSC 782736 PCC = 0.78</p>	 <p style="text-align: center;">135 NSC 144619 PCC = 0.59 Inhibition der Tdp I¹⁷⁰</p>	 <p style="text-align: center;">137 Acridinorange NSC 194350 PCC = 0.71 DNA-Interkalation¹⁷³</p>
 <p style="text-align: center;">74e NSC 782845 PCC = 0.76</p>	 <p style="text-align: center;">136 Pyrazoloacridin NSC 627168 PCC = 0.56 Inhibition der Topo I und II¹⁷²</p>	 <p style="text-align: center;">138 NSC 670692 PCC = 0.70 DNA-Interkalation¹⁷⁴</p>



74b

NSC 782844

PCC = 0.75

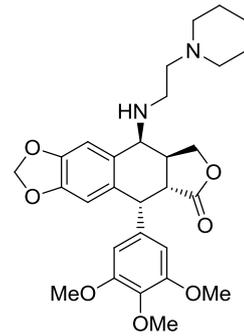


137

NSC 141591

PCC = 0.55

Inhibition der Tdp I¹⁷¹

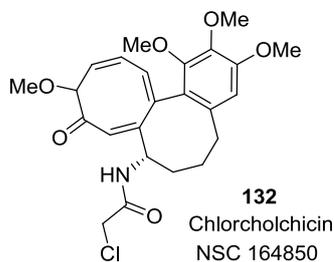


139

NSC 691851

PCC = 0.69

Inhibition der Topo II¹⁷⁶

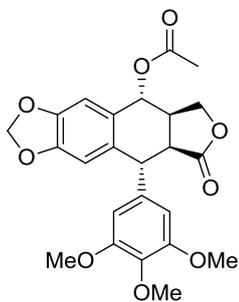


132

Chlorcholchicin
NSC 164850

PCC = 0.74

Bindung an Tubulin¹⁶⁷

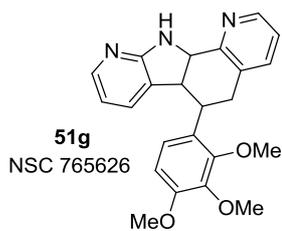


128

Picropodophyllin-Acetat
NSC 31708

PCC = 0.73

Antimitotisch, IGF-1R-Inhibitor¹⁵⁷

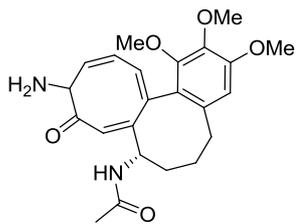


51g

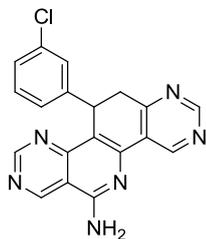
NSC 765626

PCC = 0.73

Hinweise auf antimitotische Wirkung
über COMPARE⁷⁰

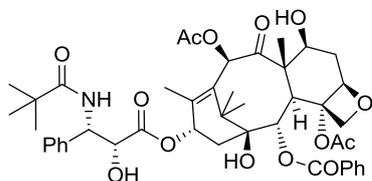
**133**Colchicinamid
NSC 403144

PCC = 0.71

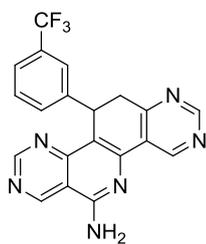
Inhibition der Mitose¹⁶⁸**78d**

NSC 775809

PCC = 0.71

**13**Docetaxel
NSC 782739

PCC = 0.71

Stabilisierung der Mikrotubuli,
Antimitotikum⁶**78j**

NSC 781926

PCC = 0.70

[a] Code des NCI zur Substanzidentifikation.

5.4 Zusammenfassung

Ein Großteil der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten und weiter funktionalisierten Derivate aus vier verschiedenen neuartigen stickstoffhaltigen heterozyklischen Systemen wurden im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* bezüglich ihrer *in vitro* antitumoralen Wirksamkeit untersucht. Aussagen im Sinne erster Struktur-Wirkungs-Beziehungen waren für 11,12-dihydrierte Derivate der Pyridophenanthroline **74** und **76** und die isosteren Analogstrukturen der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** anhand der getesteten Derivate in dieser Arbeit möglich. Ein deutlicher Einfluss des Substitutionsmusters in Position 11 auf die zellwachstumshemmenden Eigenschaften konnte für alle drei untersuchten Phenanthrolin-Klassen belegt werden. Als besonders günstig im Hinblick auf die antiproliferative Aktivität stellten sich dabei Verbindungen mit elektronenarmen 11-Resten im Sinne von 11-Halogenphenyl-Funktionalisierungen heraus. Dabei wirkte sich vor allem eine Halogenatom-Substitution in Position 3 der Phenyl-Einheit potenzierend aus, wodurch für entsprechende 11-(3-Halogenphenyl)-substituierte Derivate der Tetrazyklen **74**, **76** und **78** potente Kandidaten mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich identifiziert werden konnten. Die analogen 11-(3,4-Dichlorphenyl)-substituierten Verbindungen aller Serien zeigten im Vergleich zu den 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Analogstrukturen stets leicht erniedrigte zytotoxische Eigenschaften. Diese Beobachtungen, neben zusätzlichen Erkenntnissen bezüglich einer fehlenden antiproliferativen Aktivität von 11,12-Dihydro und 11-(Phenyl)- oder 11-(Methoxyphenyl)-substituierten Derivaten decken sich mit den Befunden, die in vorangegangenen Arbeiten für die isosteren Pyridophenanthroline **40**⁷⁰ gemacht werden konnten. Eine Übertragbarkeit der für die Inhibition des Tumorzellwachstums als günstig gefundenen Substitutionen der Position 11 war damit für sämtliche neuen aza-analogen Pyridophenanthrolin- und 1-Azapyrimidophenanthrolin-Strukturen möglich. Zusätzlich konnten für nahezu alle wirksamen Derivate der neuen heterozyklischen Serien deutliche Differenzen der MGM TGI- und der MGM LC₅₀-Werte beobachtet werden, die zum Teil die für die Pyridophenanthroline **40** gefundenen⁷⁰ Differenzen übertrafen. Diese Tatsache könnte sich bei einer Übertragbarkeit auf *in vivo*-Modelle als vorteilhaft erweisen, da eine zytostatische Wirksamkeit der neuen Serien über einen breiten Dosisbereich ermöglicht würde, bevor zytotoxische Effekte zu verzeichnen wären. Beim Vergleich der antitumoralen Aktivität der verschiedenen 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivate des neuartigen tetrazyklischen Systems **76** mit den bereits beschriebenen isosteren Analogstrukturen **40**⁷⁰ und in dieser Arbeit dargestellten Tetrazyklen **74** und **78** fallen für Derivate der Pyridophenanthroline **76** MGM GI₅₀-Werte auf, die gegenüber den isosteren Tetrazyklen **74**, **78** und **40** um eine Zehnerpotenz erniedrigt sind. Diese Beobachtung verdeutlicht den Einfluss der Position der endozyklischen Ring-Stickstoffatome auf die zellwachstumshemmenden Eigenschaften. Dabei erwies sich eine 2- und 9-Position der Stickstoffatome des Pyridophenanthrolin-Grundkörpers (Serie **76**) im Falle der 11,12-dihydrierten Strukturen als besonders vorteilhaft. Die isosteren 1-Azapyrimidophenanthrolin-Strukturen **78** hingegen zeigten unter den bislang untersuchten aza-analogen Benzo[c]phenanthridin-Strukturen die geringsten antitumoralen

Aktivitäten. Dennoch wurden für diese Substanzklasse mit MGM GI_{50} -Werten im unteren mikomolaren Bereich ebenfalls vielversprechende Kandidaten identifiziert.

Die als Nebenprodukt bei der Synthese der Pyridophenanthroline **76** dargestellten unterschiedlich 6-substituierten Pyridoazacarbazole **77** zeigten unabhängig von dem jeweiligen Substitutionsmuster in Position 6 keine signifikanten zellwachstumshemmenden Eigenschaften im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening*. Überraschend war hier vor allem, dass selbst das 11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat **77g** keinen nennenswerten Einfluss auf das Tumorzellwachstum aufwies, obwohl die isostere Analogstruktur **51g** mit einem MGM GI_{50} -Wert von 0.32 μ M äußerst potente antiproliferative Eigenschaften zeigte.⁸⁰ Auch diese Beobachtungen verdeutlichen den maßgeblichen Einfluss der Position der Ringstickstoffatome auf die antitumorale Wirksamkeit.

Die Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen für die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten unterschiedlich 11-substituierten 11,12-dehydrierten Verbindungen der drei heterozyklischen Systeme **94**, **95** und **96** gestaltete sich als deutlich schwieriger. Eine Steigerung der zellwachstumshemmenden Eigenschaften durch die vollständige Konjugation des Grundkörpers konnte für das 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierte Derivat der Pyridophenanthroline **94c** beobachtet werden, während eine 11,12-Dehydrierung für die 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Analogstruktur **94d** zu einem Verlust der *in vitro* antitumoralen Aktivität führte. Diese Befunde decken sich mit den Beobachtungen vorangegangener Arbeiten für die Tetrazyklen **41**,⁷⁰ unterscheiden sich jedoch von denen der isosteren Verbindungen der Substanzklasse **95**, bei der eine vollständige Konjugation des Ringsystems bei einem 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Derivat (Verbindung **95c**) nur zu einer marginalen Potenzierung der antitumoralen Eigenschaften führte, während sich der bereits erwähnte Trend des Verlustes der zellwachstumshemmenden Potenz für die 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Analogstruktur **95d** fortführte. Diese Ergebnisse verdeutlichen auch für die 11,12-dehydrierten Strukturen einen fundamentalen Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers auf die antitumorale Aktivität.

Ein eindeutiger Trend der Abhängigkeit der antitumoralen Aktivität von der Substitution in Position 6 war für die beiden heterozyklischen Systeme **97** und deren 11,12-dehydrierte Analogstrukturen **98** sowie für die isosteren stickstoffhaltigen Heterozyklen **99** und deren vollständig konjugierte Strukturen **100** nicht zu erkennen. Durch den Austausch eines Wasserstoffbrückendonors (6-Amino-Struktur) durch einen Wasserstoffbrückenakzeptor (6-Oxo-Form) konnte für einige der untersuchten Verbindungen in Analogie zu den bereits untersuchten Derivaten der Serie **40**⁷⁰ eine leichte Abnahme der antitumoralen Aktivität beobachtet werden. Eine überraschend hohe Steigerung der zellwachstumshemmenden Eigenschaften durch die Einführung der Lactam-Funktionalität konnte allerdings für das 11,12-dehydrierte und in 11-Position 3,4,5-Trimethoxyphenyl-substituierte Derivat der Pyridophenanthroline **97c** mit einem MGM GI_{50} -Wert von 0.71 μ M beobachtet werden. Diese Verbindung besitzt im Hinblick auf die ausgeprägte Differenz des MGM TGI- und des MGM LC_{50} -Wertes neben einer vergleichsweise ausgeprägten Selektivität auf Leukämiezelllinien und Zelllinien des ZNS-Krebses weitere Vorteile. Die isostere Analogstruktur des heterozyklischen Systems **99c** hingegen wies keine signifikanten zellwachstumshemmenden Eigenschaften

auf, was den heterozyklischen Grundkörper auch für die 6-Oxo-funktionalisierten Strukturen als determinierenden Faktor bezüglich der antiproliferativen Aktivität verdeutlicht.

Im *NCI-60 Human Tumor Cell Line Screening* wurden außerdem drei 6-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-funktionalisierte Derivate aus zwei verschiedenen heterozyklischen Systemen auf ihre zellwachstumshemmenden Eigenschaften *in vitro* untersucht. Eine deutliche Steigerung der antitumoralen Aktivität konnte dabei in Ausmaßen, wie sie für Derivate der Pyridophenanthrolin-Klasse **40**, mit Verbindungen die MGM GI₅₀-Werten im nanomolaren Bereich aufwies beobachtet wurde,⁷⁰ nicht erreicht werden. Dennoch wurden im Rahmen dieser Arbeit potente Dimethylaminoalkyl-funktionalisierte Strukturen mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich erhalten.

Durch den Vergleich der MGM GI₅₀-Werte von vier unterschiedlich 11- und 6-substituierten isosteren heterozyklischen Systemen und davon abgeleiteten weiter funktionalisierten Derivaten konnte gezeigt werden, dass die antitumorale Aktivität dieser viergliedrigen Ringsysteme aus einem Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren aus Substitution der Positionen 11 und 6, der Position der endozyklischen Stickstoffatome und damit dem heterozyklischen Grundkörper selbst sowie der 11,12-dehydrierten- beziehungsweise dihydrierten-Form, deren Kombination die entscheidenden Pharmakophore dieser heterozyklischen Systeme darstellen, entscheidend beeinflusst werden.

Für einige besonders potente Verbindungen wurden im Rahmen dieser Arbeit Selektivitäten bezüglich der neun durch die Tumorzelllinien des NCI repräsentierten Tumorarten berechnet. Dabei zeigten sich vor allem für Derivate der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline vergleichsweise ausgeprägte Selektivitäten auf Leukämiezelllinien neben Selektivitäten auf Zelllinien des ZNS-Krebses. Dieser Trend korreliert mit bereits in vorangegangenen Arbeiten berechneten Selektivitäten der kohlenstoffanalogen Benzo[*c*]phenanthridin-Klasse und den Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthrolinen.^{62,63,66,70} Die untersuchten isosteren 11-(3-Chlorphenyl)-substituierten Derivate der Pyridophenanthroline **76d** und der 1-Azapyrimidophenanthroline **78d** zeigten keine ausgeprägten Selektivitäten auf einzelne Tumorarten, während die Analogstrukturen der Pyridophenanthroline **74d** und **40d**⁷⁰ Selektivitäten bezüglich des Kolonkarzinoms respektive Leukämiezelllinien aufwiesen. Der Einfluss der Ring-Stickstoffatome auf die Selektivität wird auch bei den 6-Dimethylaminoalkyl-funktionalisierten Verbindungen **104cl** und **104dl** im Vergleich zu der zu Verbindung **104cl** analogen Struktur der bereits beschriebenen Pyridophenanthroline **47cl**⁷⁰ deutlich. Während für Pyridophenanthrolin **47cl** ausgeprägte Selektivitäten auf Leukämiezelllinien beschrieben wurden,⁷⁰ sind für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten analogen Verbindungen keine Selektivitäten auf einzelne Tumorarten erkennbar. Aufgrund dieser Tatsachen kann davon ausgegangen werden, dass der heterozyklische Grundkörper nicht nur die antitumorale Wirksamkeit sondern auch die Selektivität auf die einzelnen Tumorarten entscheidend beeinflusst.

Um erste Anhaltspunkte bezüglich möglicher Wirkmechanismen zu erhalten, wurden für einige besonders potente Verbindungen NCI-COMPARE-Studien durchgeführt. Dabei zeigten sich für die 11,12-dihydrierten und 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Verbindungen der heterozyklischen Systeme **74**, **76** und **78** hohe Korrelationen mit weiteren 11-(Halogenphenyl)-substituierten Derivaten dieser neuen aza-analogen Verbindungen, jedoch nicht mit

Derivaten der bereits beschriebenen isosteren Analogstrukturen **40**.⁷⁰ Diese Tatsache spricht für einen ähnlichen Wirkmechanismus der neuen 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Tetrazyklen **74**, **76** und **78**, der sich von dem der Derivate der Struktur **40** zu unterscheiden scheint und verdeutlicht den möglichen Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers auf den Wirkmechanismus. Ferner wurden für einige der 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Verbindungen hohe Korrelationen mit dem 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten Pyridophenanthrolin-6-on **97c** gefunden. Diese Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster zeigten sich auch umgekehrt bei den NCI-COMPARE-Studien der Verbindung **97c**, was auf einen ähnlichen Wirkmechanismus nicht nur sämtlicher im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 11,12-dihydrierter 11-(3-Halogenphenyl)-funktionalisierter Ringsysteme, sondern auch des Derivats **97c** hindeutet. Durch die hohen Korrelationen der Derivate mit Strukturen, deren Wirkmechanismen in der Inhibition der Tubulinpolymerisation liegen, konnte Tubulin als ein erstes mögliches Target der neuen aza-analogen Heterozyklenklassen identifiziert werden. Zusätzlich wurden hohe Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit Inhibitoren der Tdp I gefunden, weshalb auch dieses Enzym als mögliches Target in Betracht kommt und in nachfolgenden Arbeiten in biologischen Systemen evaluiert werden sollte.

Die 6-Dimethylaminoethyl-funktionalisierte Verbindung **104cl** zeigte keine signifikanten Korrelationen (PCC-Werte < 0.60) zu Strukturen mit bekannten Wirkmechanismen, weshalb die Möglichkeit besteht, dass die antitumoralen Eigenschaften dieser Substanz auf die Interaktion mit einem neuartigen Target zurückzuführen sind. Gewisse Korrelationen traten dennoch mit Tdp I- und Topo II-Inhibitoren auf, weshalb in weiteren Arbeiten diesbezügliche biologische Untersuchungen erfolgen sollten, zumal sich die isostere Analogstruktur **47cl** in vorangegangenen Arbeiten als potenter dualer Inhibitor der Topo I/II herausstellte.⁷⁰ Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte analoge 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Verbindung **104dl** zeigte hohe Korrelationen mit DNA-Interkalatoren und Inhibitoren der Topo II, weshalb die Untersuchung in biologischen Testsystemen auch für diese Substanz eine attraktive Option darstellt.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Neben Erkrankungen des kardiovaskulären Systems stellen maligne Tumorerkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Industrienationen dar. Ein Fünftel aller Frauen und ein Viertel aller Männer wird statistisch gesehen an den Folgen einer Krebserkrankung sterben. Eine stetige Zunahme der Neuerkrankungen, nicht zuletzt aufgrund der Alterung der Bevölkerung, verdeutlicht die Notwendigkeit der Forschung auf dem Gebiet der Prävention und Behandlung maligner Neoplasien, was sich auch durch den hohen Anteil der Arzneimittelprojekte des Verbands forschender Arzneimittelhersteller von 33% auf dem Gebiet der Onkologie widerspiegelt.^{2,3}

Durch eine von CLEMENT und WEIDE entwickelte effiziente einstufige Syntheseroute konnte in vorangegangenen Arbeiten der Grundstein für die Darstellung hoch wirksamer 11-beziehungsweise 6-substituierter 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine und die davon abgeleiteten aza-analogen Strukturen der 6-Aminopyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline und der 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazole gelegt werden und damit die hohe Variabilität der Synthesemethode bezüglich des über die Aldehydkomponente eingeführten Substitutionsmusters gezeigt werden.^{60,62–66,70,80}

Durch den Einsatz von drei weiteren *o*-Methylhetarencarbonitril-Verbindungen, die durch die Optimierung literaturbekannter Vorschriften in hohen Reinheiten synthetisch zugänglich gemacht wurden, konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch Anpassung der Reaktionsbedingungen zwei neue nicht literaturbekannte stickstoffisostere Pyridophenanthrolin-Systeme **74**, **76** und die 1-Azapyrimidophenanthrolin-Klasse **78** neben neuartigen 11*H*-Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen **77** erfolgreich dargestellt werden. Es war dabei möglich, anhand des Einsatzes einer Pyrimidincarbonitril-Komponente zwei weitere endozyklische Stickstoffatome in das Ringsystem zu integrieren, wodurch das erste Azapyrimidophenanthrolin-System **78** unter Anwendung der etablierten Syntheseroute in dieser Arbeit zugänglich gemacht wurde. Bei der Darstellung der neuen heterozyklischen Systeme war ferner die Variation des Substitutionsmusters der Positionen 11 beziehungsweise 6 durch den Einsatz verschiedener Aldehydkomponenten möglich, sodass insgesamt 31 neuartige tetrazyklische Strukturen im Sinne der etablierten einstufigen Zwei-Komponentenreaktion erfolgreich dargestellt und vollständig charakterisiert werden konnten. Die Auswahl der Aldehydkomponenten erfolgte dabei durch die rationale Überlegung der möglichen Übertragbarkeit der sich als günstig auf die zellwachstumshemmenden Eigenschaften gefundenen Strukturmerkmale der Pyridophenanthroline **40** und der Pyridoazacarbazole **51**,⁷⁰ was bei nachfolgenden Testungen der Verbindungen im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* die Untersuchung des Einflusses des heterozyklischen Grundkörpers auf die antitumorale Aktivität ermöglichte. Es konnte somit im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass die von CLEMENT und WEIDE etablierte einstufige Reaktionssequenz für den Aufbau einer Vielzahl unter-

schiedlicher stickstoffhaltiger Heterozyklen geeignet ist und die Darstellung großer Substanzbibliotheken von Verbindungen mit potentiellen antitumoralen Eigenschaften durch die Variation sowohl von Aldehydkomponente als auch des *o*-Methylhetarencarbonitrils möglich ist.

Durch ausführliche mechanistische Überlegungen konnte die Position des/der endozyklischen Stickstoffatoms(e) des *o*-Methylhetarencarbonitrils als Hauptursache für die Bevorzugung einer der beiden möglichen konkurrierenden Ringschlussreaktionen, einer *6-exo-dig*-Zyklisierung, die zur Bildung der Pyridophenanthroline und der 1-Azapyrimidophenanthroline führt neben einer *5-exo-trig*-Ringschlussreaktion, durch welche die korrespondierenden Pyridoazacarbazole erhalten werden können, identifiziert werden. Die Begünstigung einer der beiden konkurrierenden nukleophilen Angriffspunkte wird dabei durch die Ausbildung von Partialladungen erklärbar, deren Größe und Lokalisation durch die Position der Ringstickstoffatome determiniert wird und durch Berechnungen der HMO-Elektronendichten verifiziert werden konnte. Durch diese Überlegungen ist es nun möglich, anhand des Stickstoff-Substitutionsmusters der *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponente detaillierte Vorhersagen über die Produktbildung zu treffen.

Im Rahmen nachfolgender Arbeiten sollte vor allem die Überprüfung der Anwendbarkeit der synthetischen Route auf *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponenten anderer Ringgrößen erfolgen. Hier wären vor allem Furan-, Thiophen-, Oxazol-, Imidazol-, Pyrrol- oder Pyrazol-Strukturen interessant. Da im Rahmen dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden konnte, dass auch Azapyrimidophenanthroline durch die einstufige Synthesemethode darstellbar sind, wäre ferner zu überprüfen, ob auch weitere Analogstrukturen, beispielsweise durch den Einsatz eines Methylpyrazincarbonitrils, als Edukte in Frage kommen. Zusätzlich wäre die Substitution der Stickstoffatome durch Sauerstoff oder Schwefel denkbar, wodurch sich durch geänderte Bindungswinkel und -längen neben unterschiedlichen Van-der-Waals-Radien der Heteroatome und Elektronegativitäten interessante Eigenschaften auch in Bezug auf die antitumoralen Aktivitäten der resultierenden heterozyklischen Systeme ergeben würden. Dieser Ansatz wäre beispielsweise auf fünfgliedrige Systeme der Ringe A und D im Sinne von beispielsweise Oxazol-, Furan- oder Thiophenstrukturen anwendbar, da nur so der Erhalt der Aromatizität gegeben wäre. Generell wäre der Einsatz von *o*-Methylhetarencarbonitril-Komponenten zu bevorzugen, die aufgrund ihrer Struktur eine elektronische Delokalisierung des gebildeten Stilbenintermediats über das gesamte Ringsystem zuließen, da so der zweite nukleophile Angriff des deprotonierten *o*-Methylhetarencarbonitrils ermöglicht wird. Durch die Optimierung bekannter Synthesemethoden^{68,70} zur 11,12-Dehydrierung der heterozyklischen Systeme konnten im Rahmen dieser Arbeit sechs vollständig konjugierte Derivate der neuartigen Tetrazyklen **94**, **95** und **96** erstmalig dargestellt und vollständig charakterisiert werden. Es konnte dabei gezeigt werden, dass das Gelingen dieses Dehydrierungsschrittes neben der Substitution in Position 11 entscheidend von der Struktur des heterozyklischen Grundkörpers beeinflusst wird, weshalb für jedes Derivat eine gesonderte Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgen musste. Anhand dreidimensionaler Strukturmodelle wurden elektronische Abstoßungen zwischen dem Substituenten der Position 11 und dem heterozyklischen Grundkörper beziehungsweise dem Stickstoffatom der Position 10 als mög-

liche Ursachen für die Notwendigkeit wesentlich drastischerer Reaktionsbedingungen gefunden. Durch weitreichende Studien der 11,12-Dehydrierung an Derivaten der 1-Azapyrimidophenanthrolin-Klasse **78** war die Identifikation von Substitutionsmustern der Position 11, die für eine Realisierung der vollständigen Konjugation des Ringsystems besonders geeignet sind, möglich. Es konnte dabei gezeigt werden, dass durch den Einsatz von 11-(Halogenphenyl)-substituierten und damit elektronenarmen 11-Resten deutlich höhere Reaktionsumsätze als mit korrespondierenden 11-(Methoxyphenyl)-substituierten Verbindungen erreicht werden können. Diese Beobachtungen wurden ebenfalls auf mögliche repulsive Wechselwirkungen des heterozyklischen Grundkörpers mit dem Substituenten der Position 11 zurückgeführt und sollten im Rahmen nachfolgender Arbeiten durch quantenmechanische Berechnungen der Verteilung der elektronischen Dichte untersucht werden. Als eine weitere Erklärung für die deutlich drastischeren Reaktionsbedingungen, die für die 11,12-Dehydrierung der 1-Azapyrimidophenanthroline mittels Palladium auf Aktivkohle im Rahmen dieser Arbeit gewählt werden musste, wurde eine Koordination der endozyklischen Stickstoffatome an den Palladiumkatalysator, was zu einer Vergiftung des Katalysators führt, diskutiert. Hier wäre die Anwendung von Schutzgruppenkonzepten im Sinne von koordinativer oder kovalenter Absättigung der Ring-Stickstoffatome beispielsweise durch *N*-oxid-Bildung oder die Koordination an Lewis-Säuren ein interessanter Aspekt nachfolgender Untersuchungen. Bei der Oxidation mittels Natriumhydrid wurde ein radikalischer Mechanismus als möglich angesehen, weshalb untersucht werden sollte, ob eine Reaktionsführung unter Sauerstoff zu einer Erhöhung des Reaktionsumsatzes geeignet wäre.

Weitere Funktionalisierungen der neuartigen Pyridophenanthrolin-Klassen **74** und **76** erfolgten durch die Transformation der semizyklischen Amidin-Funktion in eine Lactam-Struktur, wodurch die Wasserstoffbrückendonator-Stelle der Position 6 durch eine Diazotierungsreaktion und anschließender Hydrolyse in eine Wasserstoffbrückenakzeptor-Funktion umgewandelt werden konnte. Auf diese Weise waren in dieser Arbeit sieben unterschiedlich 11-substituierte 6-Oxo-funktionalisierte Pyridophenanthroline zugänglich.

Diese 6-Oxo-funktionalisierten Strukturen eigneten sich für die Anknüpfung einer *N,N*-Dimethylaminoethyl-Seitenkette, ein Konzept, das sich in vorangegangenen Arbeiten als begünstigend auf die antitumoralen Eigenschaften der isosteren Pyridophenanthroline **41** ausgewirkt hatte.⁷⁰ Eine Potenzierung der antiproliferativen Aktivitäten durch die Funktionalisierung über eine basische Seitenkette ist außerdem für nicht-Camptothecin-artige viergliedrige Ringsysteme wie die Phenanthroline Genz-644282 **31** oder Topovale **30** und die Indenoisochinoline Indotecan **28** und Indimitecan **29** beschrieben, die sich momentan in Phase I der klinischen Studien befinden.^{6,52,98-100} Durch die Funktionalisierung des Lactam-Sauerstoffs konnten im Rahmen dieser Arbeit drei neuartige 6-Dimethylaminoalkyl-funktionalisierte Heterozyklen aus zwei Pyridophenanthrolin-Klassen **104di** und **105di**, die sich durch die Position der endozyklischen Stickstoffatome unterscheiden, dargestellt und vollständig charakterisiert werden. Die Auswahl der für diese Funktionalisierung in Frage kommenden Derivate erfolgte dabei als Reaktion auf die Testergebnisse des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* bezüglich der antitumoralen Aktivität der korrespondierenden Ausgangsverbindungen und durch Übertragung der Strukturmerkmale, die sich bei den bereits untersuchten

isosteren Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthrolinen⁷⁰ als besonders begünstigend auf die *in vitro* antitumorale Aktivität herausgestellt hatten.

Unterschiedliche Reaktivitäten der neuen isosteren Heterozyklen konnten auch bezüglich der Eliminierung eines Trimethoxyphenyl-Restes der Position 11 durch *ipso*-Protonierung beobachtet werden. Diese Eliminierung konnte lediglich für das 1-Azapyrimidophenanthrolin-System **78** erzielt werden, bei den isosteren Pyridophenanthrolinen **74** und **76** war eine Etherspaltung der aktivierten Methoxy-Funktion bevorzugt. Auf diese Weise konnte dennoch ein pharmakologisch hoch interessantes 11-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-substituiertes Pyridophenanthrolin **76n** erhalten werden, welches aufgrund seines, auch in dem Topo II-Inhibitor Etoposid vorkommenden Strukturmotivs durch das NCI bezüglich möglicher potenter zellwachstumshemmender Eigenschaften untersucht werden sollte. Auch die weitere Funktionalisierung im Sinne einer 11,12-Dehydrierung und einer damit verbundenen Erhöhung der Planarität des Grundgerüsts bei zusätzlichem Verlust des Stereozentrums in Position 11 und eine anschließende Anknüpfung einer basischen Seitenkette zur eventuellen Steigerung der antitumoralen Aktivitäten wären interessante Aspekte.

Bei allen vier im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Pyridophenanthrolin-Systeme **74** und **76**, dem 1-Azapyrimidophenanthrolin-Tetrazyklus **78** und der Pyridoazacarbazol-Struktur **77** handelt es sich um neue, nicht literaturbekannte heterozyklische Systeme, sodass die Synthese der Grundkörper dieser Ringsysteme ein attraktives Ziel nachfolgender Arbeiten wäre.

Da sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Prozesse entscheidend von der Lipophilie eines potentiellen Arzneistoffs abhängig sind und der Einfluss der Position und Anzahl unterschiedlicher endozyklischer Stickstoffatome auf die Lipophilie ein interessanter Aspekt dieser Arbeit war, wurde ein Großteil der dargestellten 11- beziehungsweise 6-substituierten und teilweise weiter funktionalisierten Derivate mittels HPLC-Analytik bezüglich ihrer Lipophilie untersucht. Es konnte dabei gezeigt werden, dass die Einführung zusätzlicher Ring-Stickstoffatome im Vergleich zu den kohlenstoffanalogen Verbindungen der Benzo[*c*]phenanthridine mit einer deutlichen Reduktion der Lipophilie um eine Größenordnung von zwei einherging. Dieser Befund korreliert mit den in vorangegangenen Untersuchungen zur Lipophilie der Pyridophenanthroline **40** erhaltenen Resultate.⁷⁰ Durch den Vergleich verschieden 11-substituierter Derivate der isosteren Pyridophenanthrolin-Klassen **74** und **76** mit den Analogstrukturen der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** wurde das Substitutionsmuster der Position 11 als entscheidendes Strukturmerkmal für die Lipophilie der untersuchten Verbindungen identifiziert. Dabei wirkten sich 11-Methoxyphenyl-Substitutionen im Vergleich zu 11-Halogenphenyl-Motiven erniedrigend auf die Lipophilie aus. Die Position und Anzahl der Ring-Stickstoffatome und damit der heterozyklische Grundkörper selbst spielte dabei eine untergeordnete Rolle. So wiesen Verbindungen der isosteren Heterozyklenklassen mit gleichem Substituenten in Position 11 sehr ähnliche logD_{7,4}-Werte auf.

Durch den Vergleich der logD_{7,4}-Werte der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Pyridoazacarbazole **77** mit den bereits beschriebenen isosteren Analogstrukturen **51** konnte die Ausbildung von Dimerstrukturen, die als mögliche Ursache für die erhöhten Lipophilien der Heterozyklenklasse **51** diskutiert wurde,^{70,80,84} weiter bestätigt werden. Die Ausbildung von

Dimeren ist aufgrund der Anordnung der endozyklischen Stickstoffatome bei der neuartigen Pyridoazacarbazol-Serie **77** nicht mehr möglich, was eine deutliche Reduktion der Lipophilie der Tetrazyklen **77** erklären könnte. Für alle 45 in dieser Arbeit untersuchten Derivate der neuen heterozyklischen Systeme wurden $\log D_{7.4}$ -Werte gefunden, die mit Werten kleiner als fünf den *Lipinski rule of five*⁷⁸ entsprachen. Zusätzlich wurden sämtliche weiteren von LIPINSKI formulierten Kriterien für die orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen (weniger als fünf Wasserstoffbrückendonoren, weniger als zehn Wasserstoffbrückenakzeptoren und ein Molekulargewicht < 500 Da)⁷⁸ für alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verbindungen erfüllt, was sie neben ihren potenten antitumoralen Wirksamkeiten zu interessanten Leitstrukturen für die Therapie maligner Tumorerkrankungen macht.

Die Mehrheit der dargestellten Derivate der neuen heterozyklischen Systeme wurde im *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* bezüglich ihrer *in vitro* antitumoralen Aktivität untersucht. Dabei konnten für die verschiedenen 11-substituierten und 11,12-dihydrierten Derivate der Pyridophenanthroline **74** und **76** sowie für Derivate der isosteren Analogstruktur **78** weiterführende Erkenntnisse im Sinne von Struktur-Wirkungs-Beziehungen gewonnen werden. Im Einklang mit den bereits untersuchten stickstoffisosteren Pyridophenanthrolinen **40**⁷⁰ wirkten sich elektronenarme 11-Substituenten wie Halogenphenyl-Einheiten, begünstigend auf die antiproliferativen Eigenschaften der neuen heterozyklischen Systeme aus. Die hohe antitumorale Wirksamkeit *in vitro* korreliert somit mit einer vergleichsweise hohen Lipophilie, die im Rahmen dieser Arbeit für 11-(Halogenphenyl)-substituierte Verbindungen bestimmt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem eine Halogen-Funktionalisierung der Position 3 der Phenyl-Einheit für alle Serien zu besonders potenten Derivaten führte. Die Übertragbarkeit besonders günstiger Pharmakophore wurde damit im Rahmen dieser Arbeit für 11,12-dihydrierte Verbindungen im Sinne des Substitutionsmusters der Position 11 für die neuen Pyridophenanthroline-Klassen **74** und **76** und die 1-Azapyrimidophenanthroline **78** belegt. Durch rationale Analogiebetrachtungen konnten somit neuartige heterozyklische Systeme mit potenten antitumoralen Aktivitäten im unteren mikromolaren Bereich zugänglich gemacht werden. Zusätzlich war anhand interserieller Vergleiche der antitumoralen Wirksamkeiten von Analogderivaten ein deutlicher Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers auf die zellwachstumshemmenden Eigenschaften erkennbar. Dies zeigte sich vor allem bei Pyridophenanthroline-System **76**, dessen 11,12-dihydrierten und 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Derivate MGM GI₅₀-Werte aufwiesen, die im Vergleich zu den isosteren Strukturen **74** und **40**⁷⁰ um eine Zehnerpotenz erniedrigt waren.

Bei den neuartigen Pyridoazacarbazol-Strukturen **77** war eine Übertragbarkeit der sich als besonders begünstigend bezüglich der antitumoralen Aktivität erwiesenen 6-Substituenten der isosteren Analoga **51**⁷⁰ nicht gegeben, was auf den dominierenden Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers zurückzuführen sein muss. Ähnliche Beobachtungen wurden für die vollständig konjugierten und auch für die in Position 6 weiter funktionalisierten Derivate der beiden isosteren Pyridophenanthroline **74** und **76** und der 1-Azapyrimidophenanthroline **78** gemacht. Die Erstellung einfacher Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gestaltete sich für diese Derivate deutlich schwieriger. Eine interserielle Übertragbarkeit der sich für ein heterozyklisches System als besonders günstig erwiesenen Pharmakophore war häufig nicht gegeben.

Vor allem für die unterschiedlich 11-substituierten, 11,12-dehydrierten und 6-*N,N*-Dimethylaminoethoxy-funktionalisierten Derivate der beiden isosteren heterozyklischen Systeme **74** und **76** konnte durch die Anknüpfung einer basischen Seitenkette eine Potenzierung der antiproliferativen Aktivität in Ausmaßen, wie sie für die Pyridophenanthroline **40** beobachtet wurden (MGM GI₅₀-Werte im nanomolaren Bereich),⁷⁰ nicht gefunden werden. Dennoch konnten im Rahmen dieser Arbeit potente 6-*O*-(Dimethylaminoethyl)-funktionalisierte Strukturen mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich erhalten werden.

Durch den globalen interseriellen Vergleich von insgesamt 6 aza-analogen heterozyklischen Systemen auf Benzo[*c*]phenanthridin-Basis konnte gezeigt werden, dass die antitumorale Aktivität vor allem für die vollständig konjugierten und die in 6-Position weiter funktionalisierten Derivate von einem diffizilen Zusammenspiel aus Substitutionsmuster der Positionen 11 und 6, dem heterozyklischen Grundkörper selbst, aber auch der Hybridisierung der Atome in 11,12-Position abhängt. Einfache Vorhersagen über die antitumorale Aktivität dieser Verbindungen sind damit nicht mehr möglich. Strukturoptimierungen in Bezug auf eine Potenzierung der antiproliferativen Aktivität müssen daher für jedes heterozyklische System gesondert erfolgen. Erste Leitstrukturen der neuen Tetrazyklen konnten im Rahmen dieser Arbeit mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich gefunden werden. Weitere Vorteile eines Großteils der untersuchten Derivate der stickstoffisosteren Pyridophenanthroline und der 1-Azapyrimidophenanthroline liegen in den deutlichen Differenzen der MGM TGI- und der MGM LC₅₀-Werte, was bei einer Übertragbarkeit auf *in vivo*-Modelle zytostatische Aktivitäten über breite Dosierungsbereiche ermöglichen würde, bevor mit zytotoxischen Effekten zu rechnen wäre.

Einige der besonders potenten Derivate der neuen heterozyklischen Systeme zeigten vergleichsweise hohe Selektivitäten auf einzelne der neun verschiedenen durch die Zelllinien des NCI repräsentierten Tumorarten. Neben Selektivitäten auf Leukämiezelllinien waren für Derivate der Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline **74** vor allem Selektivitäten bezüglich Zelllinien des ZNS-Krebses zu beobachten. Auch in Bezug auf die Selektivität traten kaum interserielle Konvergenzen auf, so wurden für die Analogstrukturen der isosteren heterozyklischen Systeme **76** und **78** keine ausgeprägten Selektivitäten auf einzelne Tumorarten gefunden. Diese Tatsachen sprechen für einen dominierenden Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers nicht nur auf die antitumorale Aktivität sondern auch hinsichtlich der Selektivität.

Um erste Anhaltspunkte bezüglich möglicher Wirkmechanismen ausgewählter im Rahmen dieser Arbeit synthetisierter Verbindungen zu erlangen, wurden NCI-COMPARE-Studien durchgeführt. Dabei konnten für 11-(3-Halogenphenyl)-substituierte und 11,12-dihydrierte Derivate der neuartigen Pyridophenanthroline **74** und **76** und den stickstoffisosteren Analogstrukturen **78** hohe interserielle Korrelationen mit weiteren Halogenphenyl-substituierten Derivaten der neuen heterozyklischen Systeme sowie mit einem 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-substituierten und 6-Oxo-funktionalisierten Derivat **97c**, welches überraschend hohe antitumorale Eigenschaften zeigte, jedoch nicht mit Derivaten der bereits untersuchten Pyridophenanthroline **40**,⁷⁰ gefunden werden. Diese Beobachtungen sprechen für ähnliche Wirkmechanismen der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Derivate aus drei aza-analogen Benzo[*c*]phenanthridin-Klassen, die sich aber von denen der Pyridophenanthroline

40 zu unterscheiden scheinen. Erste Anhaltspunkte, dass die untersuchten Derivate der neuen Heterozyklenklassen nach einem ähnlichen Wirkmechanismus wie Derivate der kohlenstoffisosteren Benzo[*c*]phenanthridine **38** agieren, wurden für das 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Derivat der Pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthroline **76d** durch hohe Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit 11-(Methoxyphenyl)-substituierten Benzo[*c*]phenanthridinen, die antimitotische Wirksamkeit zeigten,⁶⁷ gefunden. Durch signifikante Korrelationen der untersuchten 11-(3-Halogenphenyl)-substituierten Derivate der isosteren Heterozyklen **74**, **76** und **78** aber auch der Lactam-Struktur **97c** mit weiteren antimitotisch wirksamen Verbindungen konnte im Rahmen dieser Arbeit Tubulin als ein mögliches Target der neuen Systeme identifiziert werden. Zusätzlich wurden hohe Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster der untersuchten 11,12-dihydrierten Verbindungen mit Inhibitoren der Tdp I beobachtet, weshalb dieses Enzym als ein weiteres mögliches Target diskutiert werden muss.

Tubulin stellt dabei ein besonders interessantes Target dar, da Antimitotika hohe therapeutische Erfolge bei der Behandlung maligner Tumorerkrankungen verzeichnen und in vielen therapeutischen Regimen zum Einsatz kommen. Dennoch stellen dosislimitierende Neurotoxizitäten ein weitverbreitetes Problem dieser Gruppe von Zytostatika dar, weshalb die Forschung auf diesem Gebiet eine wichtige Bedeutung besitzt.²³ Die Potenz zur Inhibition der Tubulinpolymerisation der neuartigen Strukturen sollte daher in nachfolgenden Arbeiten evaluiert werden.

Die Entwicklung neuer Inhibitoren der Tdp I stellt vor allem aufgrund des Synergismus zwischen Topo I- und Tdp I-Inhibitoren, was möglicherweise im Sinne einer Polychemotherapie ausgenutzt werden könnte, zusammen mit der erhöhten Aktivität der Tdp I in schnell proliferierenden Geweben und der damit einhergehenden gewissen Tumorselektivität, ein attraktives Forschungsziel dar.²⁶

Die Evaluierung der Tdp I-inhibitorischen Fähigkeiten der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verbindungen sollte in nachfolgenden Studien erfolgen. Diesbezüglich sind mittlerweile auch *High-Throughput-Screening*-Methoden etabliert, die als Orientierungen dienen könnten.^{32,145} Da auch die Kristallstruktur der humanen Tdp I (PDB Code: 1RFF) bekannt ist,¹⁷⁷ wären ferner *Molecular-Modelling*-Studien und sich an deren Ergebnisse orientierenden weiteren Strukturoptimierungen der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen denkbar.

Das 6-*O*-(Dimethylaminoethyl)-funktionalisierte Pyridophenanthrolin **104cl** zeigte im Rahmen von NCI-COMPARE Studien keine signifikanten Korrelationen mit Strukturen, deren Wirkmechanismen bekannt waren. Die isostere Analogstruktur **47cl**, die in dieser Arbeit als Leitstruktur für die Anknüpfung basischer Seitenketten verwendet wurde, wurde hingegen als potenter dualer Topo I/II-Inhibitor identifiziert.⁷⁰ Diese Tatsache, neben der um eine Zehnerpotenz verminderten Wirksamkeit der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Analogstruktur **104cl**, verdeutlicht erneut den Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers nicht nur auf die zellwachstumshemmenden Eigenschaften sondern auch auf einen möglichen Wirkmechanismus. Da für die 6-Seitenketten-funktionalisierte Struktur **104cl** dennoch gewisse Ähnlichkeiten der Zellantwortmuster mit Inhibitoren der Topo I/II und der Tdp I auftraten, sollten im Rahmen nachfolgender Arbeiten diesbezügliche Untersuchungen in biologischen

Testsystemen erfolgen. Zusätzlich konnte für einige Indenoisochinolin-Strukturen gezeigt werden, dass sterisch anspruchsvolle Seitenketten zu einem Verlust der Inhibition der Tdp I führen.³⁸ Aus diesem Kontext heraus wäre auch die Synthese von 6-*O*-Aminoethyl-funktionalisierten Analogstrukturen und die Testung der Potenz bezüglich der Inhibition der Tdp I dieser Derivate interessante Ansatzpunkte nachfolgender Arbeiten.

Die 11-(3-Chlorphenyl)-substituierte Analogstruktur **104dl** zeigte erstaunlich hohe Korrelationen mit DNA-Interkalatoren und Topo II-Inhibitoren, weshalb diese beiden Mechanismen als Ursache der potenten antitumoralen Aktivität dieser Verbindung in Betracht gezogen werden müssen. Diese Aspekte sollten in nachfolgenden Arbeiten im Sinne von biologischen Testungen verifiziert werden.

7 EXPERIMENTELLER TEIL

7.1 Synthesen

7.1.1 Geräte und Materialien

NMR-Spektroskopie

Kernresonanzspektrometer Bruker Avance III 300, Bruker Topspin 2.1 Software, 298 K.

^1H -NMR:	Messfrequenz = 300.13 MHz
^{13}C -NMR:	Messfrequenz = 75.47 MHz
^{15}N -NMR:	Messfrequenz = 30.42 MHz
^{19}F -NMR:	Messfrequenz = 282.03 MHz

^1H -NMR: Die chemischen Verschiebungen wurden auf die verwendeten Lösungsmittelsignale bezogen. $[\text{D}_5]\text{DMSO}$ in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$: 2.50 ppm, CHCl_3 in CDCl_3 : 7.26 ppm.

^{13}C -NMR: Die chemischen Verschiebungen wurden auf die verwendeten Lösungsmittelsignale bezogen. $[\text{D}_5]\text{DMSO}$ in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$: 39.52 ppm, CHCl_3 in CDCl_3 : 77.16 ppm.

^{15}N -NMR: Die Spektren wurden auf den externen Standard Nitromethan in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ kalibriert ($\delta/\text{ppm} = 0$).

^{19}F -NMR: Die Spektren wurden auf den externen Standard Fluortrichlormethan (CFCl_3) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ kalibriert.

Folgende Abkürzungen wurden zur Charakterisierung der Signale verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, ddd = Dublett eines Dubletts eines Dubletts, dt = Dublett eines Tripletts, t = Triplet, dq = Dublett eines Quartetts, br = verbreitertes Signal, J = Kopplungskonstante in Hz.

Massenspektrometrie

Bruker Agilent SL, Elektronensprayionisierung (ESI) mit einer Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8-Säule, 125×4.6 mm; $5 \mu\text{m}$, Bruker DataAnalysis 4.0 SP4 Software.

Die folgenden Parameter wurden zur Elution verwendet:

Eluent A: 5% Acetonitril, 90% 0.1%ige Essigsäure; Eluent B: 100% Acetonitril; Gradient: 0-1 min (5% A), 1-10 min (5-90% B), 10-12.9 min (90% B), 12.9-13 min (90-5% B); Flussrate: 1.2 mL/min.

Hochauflösende Massenspektrometrie

Bruker Daltonics APEX QE FT-ICR Massenspektrometer mit einem 9.4 T Magneten. Die Aufnahme der Spektren erfolgte am Institut für Physikalische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparatur Stuart Scientific SMP3, die Angabe der Schmelzpunkte erfolgt unkorrigiert.

Dünnschichtchromatographie

Macherey-Nagel, Düren SIL/UV₂₅₄ 0.2 mm Kieselgel Dünnschichtchromatographie (DC) Fertigplatten. Die Visualisierung der Spots erfolgte durch Bestrahlung bei einer Wellenlänge von 254 nm (Fluoreszenzlöschung) oder einer Wellenlänge von 365 nm (Eigenfluoreszenz).

Präparative Chromatographie

Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte an Kieselgel G60, 0.063-0.2 mm der Firma Macherey-Nagel, Düren.

Infrarot-Spektroskopie

PerkinElmer Spectrum 100FT-IR Spektrometer und Shimadzu IRAffinity-1S FTIR Spektrometer, beide mit universalem ATR-Aufsatz, die Auswertung erfolgte ohne ATR-Korrektur.

Folgende Abkürzungen wurden zur Charakterisierung der Signale verwendet:

(w) = *weak* = schwache Intensität der Bande, (m) = *medium* = mittlere Intensität der Bande, (s) = *strong* = starke Intensität der Bande.

Chemikalien und Arbeitstechniken

Alle Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Alfa-Aesar/Lancaster, AstaTech Inc., Fluka, Sigma-Aldrich, Merck und VWR kommerziell bezogen und ohne vorherige Aufreinigung eingesetzt. Die für die Säulenchromatographie verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch frisch destilliert.

Feuchtigkeits- oder Luftsauerstoff-empfindliche Reaktionen wurden in ofengetrockneten Glasgeräten durchgeführt. Vor dem Beginn der Reaktion wurde mehrere Minuten mit Stickstoff begast.

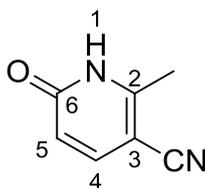
N,N-Dimethylformamid (DMF) wurde über 5 g/L wasserfreiem Calciumhydrid über Nacht gerührt, abdekantiert und unter reduziertem Druck abdestilliert.

Chloroform wurde 24 h über CaCl₂ gerührt und anschließend abdekantiert. Das so erhaltene vorgetrocknete Chloroform besaß einen ausreichend geringen Wassergehalt für die synthetischen Zwecke dieser Arbeit.

7.1.2 Synthesevorschriften und dargestellte Verbindungen

7.1.2.1 Synthesen der *o*-Methylhetarencarbonitril-Vorstufen

2-Methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbonitril (**62**)



Modifizierte Synthesemethode in Anlehnung an KISELEV *et al.*:⁷⁴ Zu einer Lösung aus Aminocrotononitril (**60**) (20.9 g, 25.5 mmol) in absolutiertem (abs.) DMF (60 mL) wurde Ethylpropiolat (**61**) (25.8 mL, 255 mmol) hinzugegeben und anschließend für 1 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Anschließend wurde für 72 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das Präzipitat wurde mit Methanol (MeOH) (70 mL) und Diethylether (Et₂O) (30 mL) gewaschen. Nach anschließendem Trocknen konnte das Produkt als hellbrauner Feststoff erhalten werden.

C₇H₆N₂O (134.14 g/mol)

Ausbeute: 8.71 g (64.9 mmol), 25%

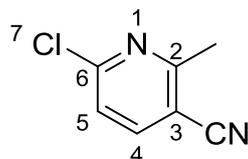
Schmelzpunkt: 284 °C (Lit.⁷⁴ > 300 °C)

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =12.41 (br s, 1H; H-1), 7.59 (d, ³J(H-4,H-5)=9.5 Hz, 1H; H-4), 6.25 (d, ³J(H-5,H-4)=9.5 Hz, 1H; H-5), 2.38 ppm (s, 3H; CH₃).

MS (ESI):

m/z (%): 135 (100) [M+H]⁺.

6-Chlor-2-methylpyridin-3-carbonitril (63)

Modifizierte Synthesemethode in Anlehnung an KISELEV *et al.*:⁷⁴ Phosphoroxychlorid (42.5 mL, 0.455 mol) wurde langsam zu 2-Methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbonitril (**62**) (6.10 g, 0.045 mol) zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 6 h unter Rückfluss wurde überschüssiges Phosphoroxychlorid im Vakuum (i. Vac.) abdestilliert. Anschließend wurde der Rückstand langsam mit Eiswasser (200 mL) versetzt, das gebildete Präzipitat wurde abgesaugt und mit Eiswasser (3 × 100 mL) und Et₂O (2 × 80 mL) gewaschen. Durch Trocknen konnte das Produkt als brauner Feststoff erhalten werden.

C₇H₅ClN₂ (152.58 g/mol)

Ausbeute: 3.73 g (24.4 mmol), 54%

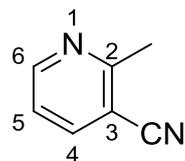
Schmelzpunkt: 108 °C (Lit.⁷⁴ 104-105 °C)

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, CDCl₃):

δ =7.85 (d, ³J(H-4,H-5)=8.2 Hz, 1H; H-4), 7.29 (dd, ³J(H-5,H-4)=8.2 Hz, ⁶J(H-5,CH₃)=0.5 Hz, 1H; H-5), 2.76 ppm (br s, 3H; CH₃).

MS (ESI):

m/z (%): 153 (100) [M+H]⁺ (³⁵Cl), 155 (34) [M+H]⁺ (³⁷Cl).

2-Methylpyridin-3-carbonitril (57)

Modifizierte Synthesemethode in Anlehnung an KISELEV *et al.*:⁷⁴ Eine Suspension aus 6-Chlor-2-methylpyridin-3-carbonitril (**63**) (3.73 g, 0.024 mol) und Ammoniumformiat (15.2 g, 0.240 mol) in MeOH (92 mL) wurde bei RT so lange gerührt, bis eine klare Lösung erhalten werden konnte. Nach der Zugabe von Palladium (Pd) (5% auf Aktivkohle, 1.30 g) wurde die Reaktionslösung für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung über eine kurze, mit Celite gepackte Säule filtriert und bis zur vollständigen Elution mit MeOH gewaschen (DC-Kontrolle). Nach anschließender Befreiung vom Lösungsmittel wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat (EtOAc)/Cyclohexan (1:1)) aufgereinigt. Das Produkt konnte in Form von farblosen Kristallen erhalten werden.

C₇H₆N₂ (118.14 g/mol)

Ausbeute: 0.826 g (6.99 mmol), 29%

Schmelzpunkt: 57 °C (Lit.⁷⁴ 55 °C)

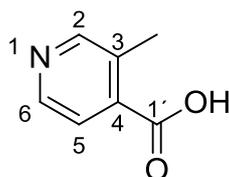
DC (EtOAc/Cyclohexan (1:1)): $R_f = 0.41$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, CDCl₃):

$\delta = 8.69$ (dd, $^3J(\text{H-6}, \text{H-5}) = 5.0$ Hz, $^4J(\text{H-6}, \text{H-4}) = 1.8$ Hz, 1H; H-6), 7.91 (ddd, $^3J(\text{H-4}, \text{H-5}) = 7.9$ Hz, $^4J(\text{H-4}, \text{H-6}) = 1.8$ Hz, $^5J(\text{H-4}, \text{CH}_3) = 0.3$ Hz, 1H; H-4), 7.26 (ddd, $^3J(\text{H-5}, \text{H-4}) = 7.9$ Hz, $^3J(\text{H-5}, \text{H-6}) = 5.0$ Hz, $^6J(\text{H-5}, \text{CH}_3) = 0.6$ Hz, 1H; H-5), 2.79 ppm (br s, 3H; CH₃).

MS (ESI):

m/z (%): 119 (100) [$M+H$]⁺.

3-Methyl-4-nikotinsäure (65)

Synthesemethode in Anlehnung an KISELEV *et al.*⁷⁴ und DUNN *et al.*⁸⁵ Eine Lösung aus Selen-dioxid (62.0 g, 0.559 mol) und 3,4-Lutidin (**64**) (31.4 mL, 0.280 mol) in Dioxan (300 mL) wurde für 16 h mechanisch gerührt und unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde heiß über Celite filtriert und das Filtrat für 12 h bei 4 °C gelagert. Das entstandene Präzipitat wurde abgesaugt und aus Ethanol (EtOH) umkristallisiert. Nach anschließendem Trocknen konnte das Produkt als gelber Feststoff erhalten werden.

C₇H₇NO₂ (137.14 g/mol)

Ausbeute: 11.1 g (80.9 mmol), 29%

Schmelzpunkt: 218 °C (Lit.⁷⁴ 220-222 °C)

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

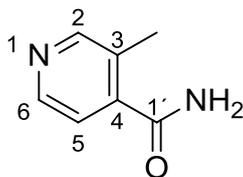
δ =13.65 (br s, 1H; OH), 8.57 (t, ⁴J(H-2,H-6)=0.6 Hz, ⁵J(H-2,H-5)=0.6 Hz, 1H; H-2), 8.53 (dd, ³J(H-6,H-5)=5.0 Hz, ⁴J(H-6,H-2)=0.6 Hz, 1H; H-6), 7.64 (d, ³J(H-5,H-6)=5.0 Hz, 1H; H-5), 2.47 ppm (s, 3H; CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =167.5 (1C, C-1'), 152.4 (1C, C-2), 147.8 (1C, C-6), 137.7 (1C, C-4), 132.4 (1C, C-3), 122.8 (1C, C5), 17.5 ppm (1C, CH₃).

MS (ESI):

m/z (%): 138 (100) [M+H]⁺.

3-Methyl-4-nikotinamid (67)

Synthesemethode in Anlehnung an KISELEV *et al.*:⁷⁴ Thionylchlorid (44.3 mL, 0.611 mol) wurde langsam zu (65) (11.1 g, 0.081 mol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde überschüssiges Thionylchlorid destillativ entfernt und das Rohprodukt i. Vac. getrocknet. Der entstandene Feststoff wurde langsam zu einer eisgekühlten, wässrigen Ammoniak-Lösung (25%ig) (665 mL) gegeben. Anschließend wurde die Lösung mit K_2CO_3 versetzt, bis eine vollständige Sättigung eintrat. Nach anschließender Extraktion mit $CHCl_3$ (2×300 mL) und EtOAc (2×300 mL) wurde die wässrige Phase bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mit heißem EtOAc (4×225 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und vom Lösungsmittel befreit. Das entstandene Rohprodukt war ausreichend rein (Nachweis über NMR-Spektroskopie) und konnte ohne weitere Aufreinigung in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt werden.

 $C_7H_8N_2O$ (136.15 g/mol)

Ausbeute: 5.11 g (37.5 mmol), 46%

Schmelzpunkt: 144 °C (Lit.⁷⁴ 140-142 °C)

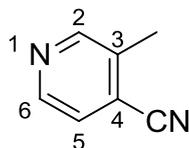
 1H -NMR (300 MHz, 25 °C, $[D_6]DMSO$):

δ =8.48 (t, $^4J(H-2,H-6)=0.6$ Hz, $^5J(H-2,H-5)=0.6$ Hz, 1H; H-2), 8.45 (dd, $^3J(H-6,H-5)=4.9$ Hz, $^4J(H-6,H-2)=0.6$ Hz, 1H; H-6), 7.92 (s, 2H; NH_2), 7.30 (dq, $^3J(H-5,H-6)=4.9$ Hz, $^3J(H-5,CH_3)=0.6$ Hz, 1H; H-5), 2.33 ppm (d, $^3J(H-CH_3,H-2)=0.4$ Hz, 3H; CH_3).

 ^{13}C -NMR (75 MHz, 25 °C, $[D_6]DMSO$):

δ =169.0 (1C, C-1'), 151.3 (1C, C-2), 147.3 (1C, C-6), 143.7 (1C, C-4), 129.3 (1C, C-3), 120.8 (1C, C-5), 16.1 ppm (1C, CH_3).

MS (ESI): m/z (%): 137 (100) $[M+H]^+$.

3-Methylpyridin-4-carbonitril (58)

Synthesemethode in Anlehnung an KISELEV *et al.*:⁷⁴ 3-Methyl-4-nikotinamid (**67**) (5.11 g, 0.037 mol) wurde unter Eiskühlung vorgelegt und langsam Phosphoroxychlorid (163 mL, 1.74 mol) hinzuge tropft. Die entstandene Suspension wurde für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach anschließendem Abdestillieren von Phosphoroxychlorid wurde der Rückstand mit Eis (50 g) versetzt. Schließlich wurde mit einer wässrigen Ammoniak-Lösung (25%ig) neutralisiert und mit CHCl_3 extrahiert (3×100 mL), die organischen Phasen wurden vereinigt und über eine kurze, mit Kieselgel gepackte, Säule filtriert und mit CHCl_3 (300 mL) nachgewaschen. Nach anschließender Befreiung vom Lösungsmittel konnte das Produkt in Form von farblosen Kristallen erhalten werden.

 $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2$ (118.14 g/mol)

Ausbeute: 3.30 g (28.0 mmol), 75%

Schmelzpunkt: 51 °C (Lit.⁷⁴ 45-47 °C)

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, CDCl_3):

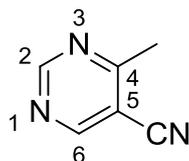
δ =8.67 (br s, 1H; H-2), 8.60 (d, $^3J(\text{H-6},\text{H-5})=4.9$ Hz, 1H; H-6), 7.46 (d, $^3J(\text{H-5},\text{H-6})=4.9$ Hz, 1H; H-5), 2.55 ppm (d, $^4J(\text{H-CH}_3,\text{H-2})=0.2$ Hz, 3H; CH_3).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 25 °C, CDCl_3):

δ =151.2 (1C, C-2), 147.8 (1C, C-6), 135.5 (1C, C-3), 125.1 (1C, C-5), 120.8 (1C, C-4), 115.8 (1C, CN), 17.6 ppm (1C, CH_3).

MS (ESI):

m/z (%): 119 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 92 (5) $[\text{M}-\text{HCN}+\text{H}]^+$.

4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (59)

Modifizierte Synthesemethode in Anlehnung an SASADA *et al.*:⁸⁶ Eine Suspension aus 3-Aminocrotononitril (**60**) (2.05 g, 25.0 mmol), Triethylorthoformiat (**69**) (12.5 mL, 75.0 mmol), ZnCl₂ (340 mg, 2.49 mmol) und Ammoniumacetat (3.85 g, 50.0 mmol) in Xylol (50 mL) (Isomerenmischung, Siedepunkt 140 °C) wurde für 9 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde eine gesättigte, wässrige NaHCO₃-Lösung (125 mL) zugegeben und mit CHCl₃ (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus EtOAc und Cyclohexan (1:1) und anschließender Destillation i.Vac. Das Produkt konnte in Form von farblosen Kristallen erhalten werden.

C₆H₅N₃ (119.12 g/mol)

Ausbeute: 1.05 g (8.82 mmol), 35%

Schmelzpunkt: 35 °C (Lit.:⁸⁶ hellgelbes Öl)

DC (EtOAc/Cyclohexan (9:1)): *R_f* = 0.44

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, CDCl₃):

δ =9.22 (s, 1H; H-2), 8.87 (s, 1H; H-6), 2.76 ppm (s, 3H; CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, CDCl₃):

δ =170.4 (1C, C-4), 160.0 (1C, C-2), 159.8 (1C, C-6), 114.5 (1C, CN), 109.5 (1C, C-5), 23.6 ppm (1C, CH₃).

MS (ESI):

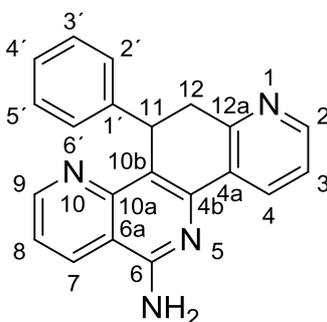
m/z (%): 120 (100) [M+H]⁺.

7.1.2.2 Synthesevorschrift zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen (74)

Modifizierte Synthesevorschrift in Anlehnung an WEIDE⁶⁰ und MEIER⁷⁰: Zu einer Lösung aus Kalium-*tert.*-butanolat (KO^tBu) (250 mg, 2.23 mmol) in 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-(1*H*)-on (DMPU) (2.50 mL) wurde im Stickstoffstrom eine Lösung aus 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) (250 mg, 2.12 mmol) und dem entsprechenden Aldehyd (**36**) (1.05 mmol) in DMPU (3.00 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei RT gerührt, auf Eiswasser (250 mL) hydrolysiert und weitere 4 h gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen (4×5 mL). Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus Dichlormethan (DCM) und MeOH (9:1).

7.1.2.3 Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c]-[1,7]phenanthroline

6-Amino-11-phenyl-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (74a)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.2 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.12 mmol) 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) und 107 μ L (111 mg, 1.05 mmol) Benzaldehyd, durchgeführt.

C₂₁H₁₆N₄ (324.38 g/mol)

Ausbeute: 124 mg (0.383 mmol), 37%

Schmelzpunkt: 157 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): R_f = 0.44

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =8.91 (dd, 3J (H-9,H-8)=4.3 Hz, 4J (H-9,H-7)=1.7 Hz, 1H; H-9), 8.68 (dd, 3J (H-7,H-8)=8.4 Hz, 4J (H-7,H-9)=1.7 Hz, 1H; H-7), 8.51 (dd, 3J (H-4,H-3)=7.8 Hz, 4J (H-4,H-2)=1.7 Hz, 1H; H-4), 8.35 (dd, 3J (H-2,H-3)=4.8 Hz, 4J (H-2,H-4)=1.7 Hz, 1H; H-2), 7.46 (dd, 3J (H-8,H-7)=8.4 Hz, 3J (H-8,H-9)=4.3 Hz, 1H; H-8), 7.34 (dd, 3J (H-3,H-4)=7.8 Hz, 3J (H-3,H-2)=4.8 Hz, 1H; H-3), 7.23 (br s, 2H; NH₂), 7.10-6.96 (m, 5H; H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 5.34 (br d, 3J (H-11,H-12b)=7.0 Hz, 1H; H-11), 3.61 (dd, 2J (H-12b,H-12a)=16.2 Hz, 3J (H-12b,H-11)=7.0 Hz, 1H; H-12b), 3.30 ppm (dd, 2J (H-12a,H-12b)=16.2 Hz, 3J (H-12a,H-11)=1.2 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =157.3 (1C, C-6), 156.6 (1C, C-4a), 153.6 (1C, C-9), 150.3 (1C, C-10a), 148.7 (1C, C-2), 146.0 (1C, C-4b), 144.3 (1C, C-1'), 132.9 (1C, C-7), 131.1 (1C, C-4), 130.3 (1C, C-12a), 128.0 (2C, C-11-Phenylrest), 127.2 (2C, C-11-Phenylrest), 125.8 (1C, C-3'), 122.2 (1C, C-3), 120.6 (1C, C-8) 116.9 (1C, C-10b), 112.8 (1C, C-6a), 38.7 (1C, C-12), 35.2 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-301.9 (1N, NH₂), -145.8 (1N, N-5), -77.1 (1N, N-10), -68.5 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =1656 (m), 1597 (s), 1431 (s), 1365 (m), 1157 (m), 698 cm^{-1} (s).

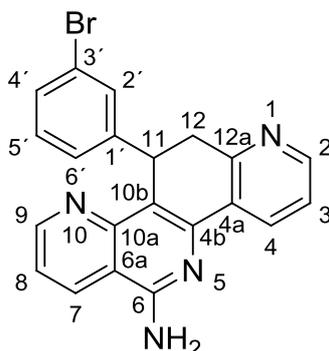
MS (ESI):

m/z (%): 325 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 325.1450 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 325.1448.

6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (74b)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.2 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.12 mmol) 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) und 122 μ L (194 mg, 1.05 mmol) 3-Brombenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₁H₁₅BrN₄ (403.27 g/mol)

Ausbeute: 265 mg (0.657 mmol), 63%

Schmelzpunkt: 241 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): R_f = 0.55

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =8.92 (dd, ³ J (H-9,H-8)=4.3 Hz, ⁴ J (H-9,H-7)=1.7 Hz, 1H; H-9), 8.69 (dd, ³ J (H-7,H-8)=8.4 Hz, ⁴ J (H-7,H-9)=1.7 Hz, 1H; H-7), 8.51 (dd, ³ J (H-4,H-3)=7.6 Hz, ⁴ J (H-4,H-2)=1.8 Hz, 1H; H-4), 8.38 (dd, ³ J (H-2,H-3)=4.9 Hz, ⁴ J (H-2,H-4)=1.8 Hz, 1H; H-2), 7.48 (dd, ³ J (H-8,H-7)=8.3 Hz, ³ J (H-8,H-9)=4.3 Hz, 1H; H-8), 7.36 (dd, ³ J (H-3,H-4)=7.6 Hz, ³ J (H-3,H-2)=4.9 Hz, 1H; H-3), 7.29 (br s, 2H; NH₂), 7.24-7.18 (m, 2H; H-11-Bromphenylrest), 7.06-6.90 (m, 2H; H-11-Bromphenylrest), 5.33 (br d, ³ J (H-11,H-12b)=7.2 Hz, 1H; H-11), 3.61 (dd, ² J (H-12b,H-12a)=16.3 Hz, ³ J (H-12b,H-11)=7.2 Hz, 1H; H-12b), 3.29 ppm (dd, ² J (H-12a,H-12b)=16.3 Hz, ³ J (H-12a,H-11)=1.2 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =157.5 (1C, C-6), 156.2 (1C, C-4a), 153.7 (1C, C-9), 150.2 (1C, C-10a), 148.9 (1C, C-2), 147.2 (1C, C-1'), 146.1 (1C, C-4b), 132.9 (1C, C-7), 131.2 (1C, C-4), 130.3 (1C, C-11-Bromphenylrest), 130.1 (1C, C-12a), 130.0 (1C, C-11-Bromphenylrest), 128.8 (1C, C-11-Bromphenylrest), 126.2 (1C, C-11-Bromphenylrest), 122.3 (1C, C-3) 121.5 (1C, C-3'), 120.7 (1C, C-8), 116.1 (1C, C-10b), 112.8 (1C, C-6a), 38.5 (1C, C-12), 35.0 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-301.0 (1N, NH₂), -145.8 (1N, N-5), -77.8 (1N, N-10), -68.7 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3330 (m), 3206 (m), 1558 (s), 1432 (s), 1396 (s), 1333 (m), 782 (s), 506 cm^{-1} (s).

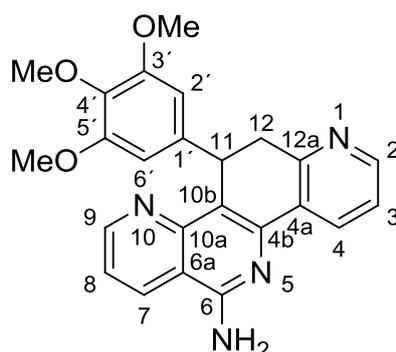
MS (ESI):

m/z (%): 405 (100) $[M+H]^+$ (^{81}Br), 403 (98) $[M+H]^+$ (^{79}Br), 203 (38) $[M+2H]^{++}$ (^{81}Br), 202 (31) $[M+2H]^{++}$ (^{79}Br).

HRMS (ESI):

m/z : 403.0549 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 403.0553.

6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (74c)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.2 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.12 mmol) 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) und 206 mg (1.05 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, durchgeführt.

Zur Beendigung der Reaktion wurde auf einer im Eisbad gekühlten gesättigten NaCl-Lösung (250 mL) hydrolysiert. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Anschließend wurde mit CHCl_3 (6×10 mL) gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte durch zwei Säulenchromatographiemethoden an Kieselgel. Zunächst wurde mit DCM und MeOH (9:1) eluiert. Bei der darauffolgenden Trennung wurde EtOAc als Fließmittel verwendet.

 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (414.46 g/mol)

Ausbeute: 107 mg (0.259 mmol), 25%

Schmelzpunkt: 243 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.45$

DC (EtOAc): $R_f = 0.21$

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$):

$\delta = 8.96$ (dd, $^3J(\text{H-9}, \text{H-8}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-9}, \text{H-7}) = 1.7$ Hz, 1H; H-9), 8.68 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-7}, \text{H-9}) = 1.7$ Hz, 1H; H-7), 8.50 (dd, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 7.8$ Hz, $^4J(\text{H-4}, \text{H-2}) = 1.7$ Hz, 1H; H-4), 8.39 (dd, $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 4.9$ Hz, $^4J(\text{H-2}, \text{H-4}) = 1.7$ Hz, 1H; H-2), 7.48 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-8}, \text{H-9}) = 4.3$ Hz, 1H; H-8), 7.36 (dd, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 7.8$ Hz, $^3J(\text{H-3}, \text{H-2}) = 4.9$ Hz, 1H; H-3), 7.23 (br s, 2H; NH_2), 6.31 (s, 2H; H-2', H-6'), 5.29 (br d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 6.9$ Hz, 1H; H-11), 3.59 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 16.2$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 6.9$ Hz, 1H; H-12b), 3.50 (s, 3H; OCH_3 -4'), 3.46 (s, 6H; OCH_3 -3', OCH_3 -5'), 3.31 ppm (br d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 16.2$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =157.2 (1C, C-6), 156.9 (1C, C-4a), 153.6 (1C, C-9), 152.3 (2C, C-3', C-5'), 150.3 (1C, C-10a), 148.7 (1C, C-2), 145.8 (1C, C-4b), 140.1 (1C, C-1'), 135.7 (1C, C-4'), 132.9 (1C, C-7), 131.2 (1C, C-4), 130.3 (1C, C-12a), 122.2 (1C, C-3), 120.6 (1C, C-8), 117.2 (1C, C-10b), 112.8 (1C, C-6a), 104.6 (2C, C-2', C-6'), 59.8 (1C, OCH₃-4'), 55.5 (2C, OCH₃-3', OCH₃-5'), 38.6 (1C, C-12), 35.3 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-301.7 (1N, NH₂), -145.8 (1N, N-5), -77.0 (1N, N-10), -69.2 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3433 (m), 3231 (m), 1577 (s), 1415 (s), 1121 (s), 1003 (s), 526 cm⁻¹ (s).

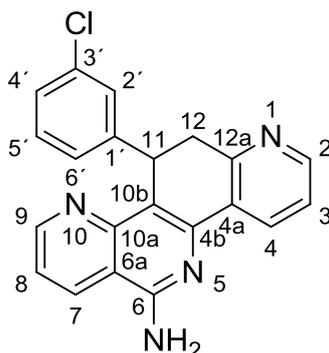
MS (ESI):

m/z (%): 415 (100) [M+H]⁺, 247 (7) [M-3,4,5-Trimethoxybenzen+H]⁺, 208 (6) [M+2H]⁺⁺.

HRMS (ESI):

m/z : 415.1762 ([M+H]⁺),

berechnet für [M+H]⁺: 415.1765.

6-Amino-11-(3-chlorphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (74d)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.2 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.12 mmol) 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) und 119 μ L (148 mg, 1.05 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₁H₁₅ClN₄ (358.82 g/mol)

Ausbeute: 188 mg (0.523 mmol), 50%

Schmelzpunkt: 246 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.52$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 8.92$ (dd, $^3J(\text{H-9}, \text{H-8}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-9}, \text{H-7}) = 1.7$ Hz, 1H; H-9), 8.69 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-7}, \text{H-9}) = 1.7$ Hz, 1H; H-7), 8.51 (dd, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 7.8$ Hz, $^4J(\text{H-4}, \text{H-2}) = 1.8$ Hz, 1H; H-4), 8.38 (dd, $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 4.9$ Hz, $^4J(\text{H-2}, \text{H-4}) = 1.8$ Hz, 1H; H-2), 7.48 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-8}, \text{H-9}) = 4.3$ Hz, 1H; H-8), 7.36 (dd, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 7.8$ Hz, $^3J(\text{H-3}, \text{H-2}) = 4.9$ Hz, 1H; H-3), 7.29 (br s; 2H, NH₂), 7.12 - 7.06 (m, 2H; H-11-Chlorphenylrest), 7.05 - 7.01 (m, 1H; H-11-Chlorphenylrest), 6.96 - 6.88 (m, 1H; H-11-Chlorphenylrest), 5.34 (br d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 7.0$ Hz, 1H; H-11), 3.62 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 16.3$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 7.0$ Hz, 1H; H-12b), 3.30 ppm (dd, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 16.3$ Hz, $^3J(\text{H-12a}, \text{H-11}) = 1.2$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 157.5$ (1C, C-6), 156.2 (1C, C-4a), 153.7 (1C, C-9), 150.2 (1C, C-10a), 148.9 (1C, C-2), 146.9 (1C, C-1'), 146.0 (1C, C-4b), 132.9 (1C, C-7), 132.7 (1C, C-3'), 131.3 (1C, C-4), 130.1 (1C, C-12a), 130.0 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 127.1 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 125.95 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 125.88 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 122.3 (1C, C-3), 120.7 (1C, C-8), 116.1 (1C, C-10b), 112.8 (1C, C-6a), 38.4 (1C, C-12), 35.0 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -301.1$ (1N, NH₂), -146.0 (1N, N-5), -77.7 (1N, N-10), -68.8 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3319 (m), 3189 (s), 1574 (s), 1421 (s), 1364 (m), 1333 (s), 763 (s), 527 cm^{-1} (s).

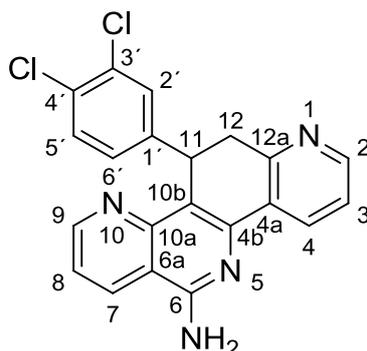
MS (ESI):

m/z (%): 359 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 180 (65) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl), 361 (33) $[M+H]^+$ (^{37}Cl), 181 (18) $[M+2H]^{++}$ (^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 359.1057 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 359.1058.

6-Amino-11-(3,4-dichlorphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (74e)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.2 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.12 mmol) 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) und 184 mg (1.05 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₁H₁₄Cl₂N₄ (393.27 g/mol)

Ausbeute: 273 mg (0.693 mmol), 66%

Schmelzpunkt: 261 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.60$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 8.91$ (dd, $^3J(\text{H-9}, \text{H-8}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-9}, \text{H-7}) = 1.7$ Hz, 1H; H-9), 8.69 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-7}, \text{H-9}) = 1.7$ Hz, 1H; H-7), 8.51 (dd, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 7.8$ Hz, $^4J(\text{H-4}, \text{H-2}) = 1.8$ Hz, 1H; H-4), 8.38 (dd, $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 5.0$ Hz, $^4J(\text{H-2}, \text{H-4}) = 1.8$ Hz, 1H; H-2), 7.49 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-8}, \text{H-9}) = 4.3$ Hz, 1H; H-8), 7.36 (dd, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 7.8$ Hz, $^3J(\text{H-3}, \text{H-2}) = 5.0$ Hz, 1H; H-3), 7.31 (d, $^3J(\text{H-5}', \text{H-6}') = 8.4$ Hz, 1H; H-5'), 7.31 (br s, 2H; NH₂), 7.27 (dd, $^4J(\text{H-2}', \text{H-6}') = 2.2$ Hz, $^4J(\text{H-2}', \text{H-11}) = 0.5$ Hz, 1H; H-2'), 6.88 (ddd, $^3J(\text{H-6}', \text{H-5}') = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-6}', \text{H-2}') = 2.2$ Hz, $^4J(\text{H-6}', \text{H-11}) = 0.6$ Hz, 1H; H-6'), 5.33 (br d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 6.5$ Hz, 1H; H-11), 3.62 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 16.4$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 7.5$ Hz, 1H; H-12b), 3.30 ppm (dd, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 16.4$ Hz, $^3J(\text{H-12a}, \text{H-11}) = 1.2$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 157.6$ (1C, C-6), 156.0 (1C, C-4a), 153.8 (1C, C-9), 150.1 (1C, C-10a), 149.0 (1C, C-2), 146.1 (1C, C-4b), 145.6 (1C, C-1'), 133.0 (1C, C-7), 131.3 (1C, C-4), 130.6 (1C, C-3'), 130.3 (1C, C-5'), 130.0 (1C, C-12a), 129.2 (1C, C-2'), 128.6 (1C, C-4'), 127.5 (1C, C-6') 122.4 (1C, C-3), 120.8 (1C, C-8), 115.7 (1C, C-10b), 112.8 (1C, C-6a), 38.3 (1C, C-12), 34.6 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -301.0$ (1N, NH₂), -146.0 (1N, N-5), -78.2 (1N, N-10), -68.4 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3470 (m), 3197 (s), 1575 (s), 1492 (s), 1396 (m), 1384 (m), 788 (s), 508 cm^{-1} (s).

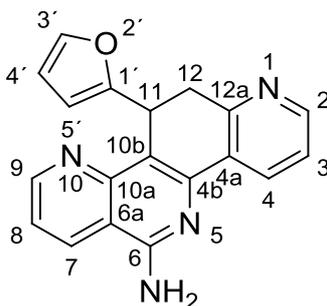
MS (ESI):

m/z (%): 393 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl , ^{35}Cl), 395 (79) $[M+H]^+$ (^{35}Cl , ^{37}Cl), 197 (27) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl , ^{35}Cl), 198 (24) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl , ^{37}Cl), 397 (15) $[M+H]^+$ (^{37}Cl , ^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 393.0666 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 393.0668.

6-Amino-11-(fur-2-yl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (74f)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.2 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.12 mmol) 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) und 87.0 μ L (101 mg, 1.05 mmol) Furfural, durchgeführt.

C₁₉H₁₄N₄O (314.34 g/mol)

Ausbeute: 197 mg (0.626 mmol), 60%

Schmelzpunkt: 258 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.53$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 8.96$ (dd, $^3J(\text{H-9}, \text{H-8}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-9}, \text{H-7}) = 1.7$ Hz, 1H; H-9), 8.68 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-7}, \text{H-9}) = 1.7$ Hz, 1H; H-7), 8.47 (dd, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 7.8$ Hz, $^4J(\text{H-4}, \text{H-2}) = 1.8$ Hz, 1H; H-4), 8.39 (dd, $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 4.8$ Hz, $^4J(\text{H-2}, \text{H-4}) = 1.8$ Hz, 1H; H-2), 7.49 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-8}, \text{H-9}) = 4.3$ Hz, 1H; H-8), 7.37 (ddd, $^3J(\text{H-3}', \text{H-4}') = 1.9$ Hz, $^4J(\text{H-3}', \text{H-5}') = 0.9$ Hz, $^5J(\text{H-3}', \text{H-11}) = 0.3$ Hz, 1H; H-3'), 7.34 (dd, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 7.8$ Hz, $^3J(\text{H-3}, \text{H-2}) = 4.8$ Hz, 1H; H-3), 7.25 (br s, 2H; NH₂), 6.06 (dd, $^3J(\text{H-4}', \text{H-5}') = 3.2$ Hz, $^3J(\text{H-4}', \text{H-3}') = 1.9$ Hz, 1H; H-4'), 5.40 (dt, $^3J(\text{H-5}', \text{H-4}') = 3.2$ Hz, $^4J(\text{H-5}', \text{H-3}') = 0.9$ Hz, 1H; H-5'), 5.37 - 5.32 (m, 1H; H-11), 3.47 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 16.4$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 6.2$ Hz, 1H; H-12b), 3.44 ppm (dd, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 16.4$ Hz, $^3J(\text{H-12a}, \text{H-11}) = 2.8$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 157.4$ (1C, C-6), 156.8 (1C, C-1'), 156.6 (1C, C-4a), 153.7 (1C, C-9), 150.2 (1C, C-10a), 148.7 (1C, C-2), 145.7 (1C, C-4b), 141.5 (1C, C-3'), 132.8 (1C, C-7), 131.3 (1C, C-4), 129.7 (1C, C-12a), 122.2 (1C, C-3), 120.6 (1C, C-8), 114.9 (1C, C-10b), 112.6 (1C, C-6a), 110.0 (1C, C-4'), 105.6 (1C, C-5'), 35.5 (1C, C-12), 29.9 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -301.3$ (1N, NH₂), -145.4 (1N, N-5), -77.9 (1N, N-10), -68.9 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3435 (m), 3197 (m), 1577 (s), 1493 (m), 1396 (m), 1309 (s), 788 (s), 550 cm^{-1} (s).

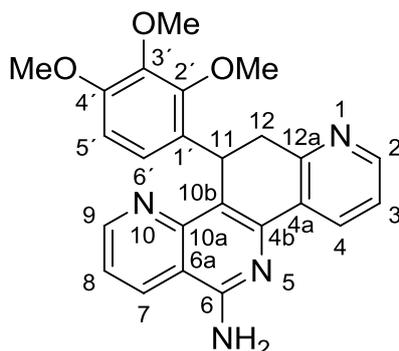
MS (ESI):

m/z (%): 315 (100) $[M+H]^+$, 158 (39) $[M+2H]^{++}$.

HRMS (ESI):

m/z : 315.1244 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 315.1240.

6-Amino-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (74g)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.2 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolinen, ausgehend von 1.00 g (8.46 mmol) 2-Methylpyridin-3-carbonitril (**57**) und 824 mg (4.20 mmol) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₄H₂₂N₄O₃ (414.46 g/mol)

Ausbeute: 751 mg (1.81 mmol), 43%

Schmelzpunkt: 265 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.54$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 8.86$ (dd, $^3J(\text{H-9}, \text{H-8}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-9}, \text{H-7}) = 1.7$ Hz, 1H; H-9), 8.65 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-7}, \text{H-9}) = 1.7$ Hz, 1H; H-7), 8.53 (dd, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 7.8$ Hz, $^4J(\text{H-4}, \text{H-2}) = 1.8$ Hz, 1H; H-4), 8.33 (dd, $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 4.9$ Hz, $^4J(\text{H-2}, \text{H-4}) = 1.8$ Hz, 1H; H-2), 7.43 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-8}, \text{H-9}) = 4.3$ Hz, 1H; H-8), 7.33 (dd, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 7.8$ Hz, $^3J(\text{H-3}, \text{H-2}) = 4.9$ Hz, 1H; H-3), 7.21 (br s, 2H; NH₂), 6.26 (d, $^3J(\text{H-5}' , \text{H-6}') = 8.7$ Hz, 1H; H-5'), 5.90 (d, $^3J(\text{H-6}' , \text{H-5}') = 8.7$ Hz, 1H; H-6'), 5.57 (br d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 6.9$ Hz, 1H; H-11), 4.09 (s, 3H; OCH₃-2'), 3.77 (s, 3H; OCH₃-3'), 3.56 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.51 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 16.3$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 6.9$ Hz, 1H; H-12b), 3.09 ppm (br d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 16.3$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 157.3$ (1C, C-6), 156.6 (1C, C-4a), 153.6 (1C, C-9), 151.7 (1C, C-4'), 150.6 (1C, C-2'), 150.1 (1C, C-10a), 148.6 (1C, C-2), 146.6 (1C, C-4b), 141.9 (1C, C-3'), 132.8 (1C, C-7), 131.1 (1C, C-4), 130.3 (1C, C-12a), 129.4 (1C, C-1'), 122.1 (1C, C-3), 121.4 (1C, C-6'), 120.5 (1C, C-8), 116.7 (1C, C-10b), 112.9 (1C, C-6a), 106.9 (1C, C-5'), 60.8 (1C, OCH₃-2'), 60.3 (1C, OCH₃-3'), 55.5 (1C, OCH₃-4'), 38.1 (1C, C-12), 29.2 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -302.0$ (1N, NH₂), -145.7 (1N, N-5), -76.8 (1N, N-10), -68.4 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =1635 (s), 1595 (s), 1489 (s), 1289 (m), 1253 (m), 1091 (s), 783 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

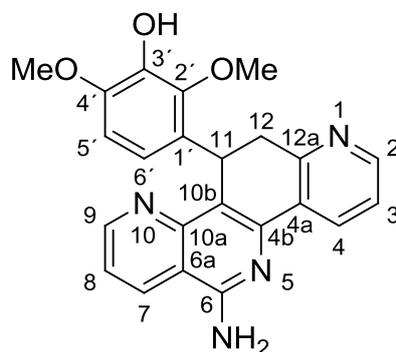
m/z (%): 415 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 415.1773 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 415.1765.

6-Amino-11-(2,4-dimethoxy-3-hydroxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (74m)



Synthesevorschrift in Anlehnung an STEINHAUER *et al.*⁸⁰ und Li *et al.*¹⁰² Zu einer Lösung aus 6-Amino-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (**74g**) (1.41 g, 3.38 mmol) in über CaCl₂ vorgetrocknetem CHCl₃ (9.01 mL) wurde langsam im Stickstoffstrom Trifluormethansulfonsäure (22.5 mL, 256 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung für 72 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde auf Eis (110 g) hydrolysiert und die entstandene Lösung 24 h bei RT gerührt. Der durch Neutralisation mit einer 1 M NaOH-Lösung entstandene Niederschlag wurde nach 4 h abgesaugt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (9:1).

C₂₃H₂₀N₄O₃ (400.43 g/mol)

Ausbeute: 793 mg (1.98 mmol), 59%

Schmelzpunkt: 180 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): R_f = 0.37

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ=8.85 (dd, ³J(H-9,H-8)=4.3 Hz, ⁴J(H-9,H-7)=1.7 Hz, 1H; H-9), 8.64 (dd, ³J(H-7,H-8)=8.4 Hz, ⁴J(H-7,H-9)=1.7 Hz, 1H; H-7), 8.51 (dd, ³J(H-4,H-3)=7.8 Hz, ⁴J(H-4,H-2)=1.8 Hz, 1H; H-4), 8.51 (br s, 1H; OH-3'), 8.32 (dd, ³J(H-2,H-3)=4.9 Hz, ⁴J(H-2,H-4)=1.8 Hz, 1H; H-2), 7.43 (dd, ³J(H-8,H-7)=8.4 Hz, ³J(H-8,H-9)=4.3 Hz, 1H; H-8), 7.33 (dd, ³J(H-3,H-4)=7.8 Hz, ³J(H-3,H-2)=4.9 Hz, 1H; H-3), 7.18 (br s, 2H; NH₂), 6.18 (d, ³J(H-6',H-5')=8.6 Hz, 1H; H-6'), 5.62 (d, ³J(H-5',H-6')=8.6 Hz, 1H; H-5'), 5.56 (br d, ³J(H-11,H-12b)=7.3 Hz, 1H; H-11), 4.03 (s, 3H; OCH₃-2'), 3.56 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.50 (dd, ²J(H-12b,H-12a)=16.2 Hz, ³J(H-12b,H-11)=7.3 Hz, 1H; H-12b), 3.09 ppm (br d, ²J(H-12a,H-12b)=16.2 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =157.2 (1C, C-6), 156.8 (1C, C-4a), 153.6 (1C, C-9), 152.2 (1C, C-10a), 148.6 (1C, C-2), 147.2 (1C, C-4'), 146.5 (1C, C-4b), 145.4 (1C, C-2'), 139.4 (1C, C-3'), 132.7 (1C, C-7), 131.0 (1C, C-4), 130.4 (1C, C-12a), 129.4 (1C, C-1'), 122.1 (1C, C-3), 120.5 (1C, C-8), 117.0 (1C, C-10b), 116.4 (1C, C-5'), 112.9 (1C, C-6a), 106.4 (1C, C-6'), 59.8 (1C, OCH₃-2'), 55.6 (1C, OCH₃-4'), 38.2 (1C, C-12), 29.2 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-302.4 (1N, NH₂), -145.9 (1N, N-5), -76.3 (1N, N-10), -68.6 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3424 (m), 3341 (m), 1639 (s), 1577 (s), 1491 (s), 1288 (s), 893 (s), 787 cm⁻¹ (m).

MS (ESI):

m/z (%): 401 (100) [M+H]⁺.

HRMS (ESI):

m/z : 401.1610 ([M+H]⁺),

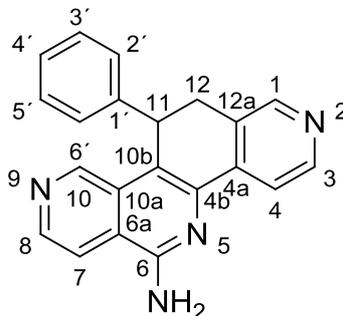
berechnet für [M+H]⁺: 401.1608.

7.1.2.4 Synthesevorschrift zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen (76) und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen (77)

Modifizierte Synthesevorschrift in Anlehnung an WEIDE⁶⁰ und MEIER⁷⁰: Zu einer Lösung aus KO^tBu (500 mg, 4.46 mmol) in DMPU (5.00 mL) wurde im Stickstoffstrom eine Lösung aus 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) (500 mg, 4.23 mmol) und dem entsprechenden Aldehyd (**36**) (2.10 mmol) in DMPU (6.00 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei RT gerührt, auf Eiswasser (500 mL) hydrolysiert und weitere 4 h gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen (4 × 10 mL). Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (9:1).

7.1.2.5 Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline

6-Amino-11-phenyl-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (76a)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 214 μ L (223 mg, 2.10 mmol) Benzaldehyd, durchgeführt.

C₂₁H₁₆N₄ (324.38 g/mol)

Ausbeute: 114 mg (0.433 mmol), 21%

Schmelzpunkt: 240 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.31$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.22$ (br s, 1H; H-10), 8.59 (d, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 5.6$ Hz, 1H; H-7), 8.54 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 4.9$ Hz, 1H; H-3), 8.33 (br s, 1H; H-1), 8.16 (d, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.6$ Hz, 1H; H-8), 8.08 (d, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 4.9$ Hz, 1H; H-4), 7.37 (br s, 2H; NH₂), 7.19-7.02 (m, 3H; H-3', H-4', H-5'), 7.02-6.93 (m, 2H; H-2', H-6'), 5.16 (d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 7.1$ Hz, 1H; H-11), 3.51 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 15.9$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 7.1$ Hz, 1H; H-12b), 3.16 ppm (d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 15.9$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 156.1$ (1C, C-6), 148.9 (1C, C-1), 148.6 (1C, C-3), 148.4 (1C, C-10), 144.1 (1C, C-7), 143.0 (1C, C-1'), 142.8 (1C, C-12a), 141.5 (1C, C-4b), 129.6 (1C, C-10a), 129.3 (1C, C-4a), 128.4 (2C, C-3', C-5'), 127.2 (2C, C-2', C-6'), 126.4 (1C, C-4'), 121.4 (1C, C-6a), 117.7 (1C, C-4), 116.9 (1C, C-8), 116.4 (1C, C-10b), 36.0 (1C, C-11), 32.6 ppm (1C, C-12).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -301.3$ (1N, NH₂), -140.1 (1N, N-5), -66.0 (1N, N-2), -59.9 ppm (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =1651 (s), 1564 (s), 1456 (m), 1323 (m), 1037 (m), 843 (s), 665 cm^{-1} (s).

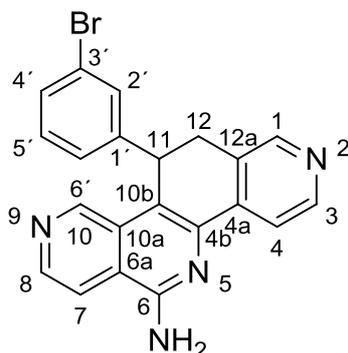
MS (ESI):

m/z (%): 325 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 325.1451 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 325.1448.

6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (76b)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 245 μ L (389 mg, 2.10 mmol) 3-Brombenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₁H₁₅BrN₄ (403.27 g/mol)

Ausbeute: 170 mg (0.421 mmol), 20%

Schmelzpunkt: 151 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.35$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =9.24 (br s, 1H; H-10), 8.61 (d, ³ J (H-7,H-8)=5.7 Hz, 1H; H-7), 8.56 (d, ³ J (H-3,H-4)=5.0 Hz, 1H; H-3), 8.36 (br s, 1H; H-1), 8.17 (dd, ³ J (H-8,H-7)=5.7 Hz, ⁴ J (H-8,H-10)=0.8 Hz, 1H; H-8), 8.08 (dd, ³ J (H-4,H-3)=5.0 Hz, ⁵ J (H-4,H-1)=0.5 Hz, 1H; H-4), 7.42 (br s, 2H; NH₂), 7.31-7.25 (m, 2H; H-2', H-4'), 7.09-7.01 (m, 1H; H-5'), 6.88-6.84 (m, 1H; H-6'), 5.20 (d, ³ J (H-11,H-12b)=7.0 Hz, 1H; H-11), 3.50 (dd, ² J (H-12b,H-12a)=16.0 Hz, ³ J (H-12b,H-11)=7.0 Hz, 1H; H-12b), 3.17 ppm (d, ² J (H-12a,H-12b)=16.0 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =156.2 (1C, C-6), 149.0 (1C, C-1), 148.8 (1C, C-3), 148.2 (1C, C-10), 145.9 (1C, C-1'), 144.3 (1C, C-7), 142.9 (1C, C-12a), 141.4 (1C, C-4b), 130.6 (1C, C-5'), 130.1 (1C, C-2'), 129.5 (1C, C-10a), 129.4 (1C, C-4'), 129.0 (1C, C-4a), 126.2 (1C, C-6'), 121.7 (1C, C-3') 121.4 (1C, C-6a), 117.7 (1C, C-4), 116.9 (1C, C-8), 115.6 (1C, C-10b), 35.5 (1C, C-11), 32.4 ppm (1C, C-12).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-300.7 (1N, NH₂), -140.4 (1N, N-5), -65.4 (1N, N-2), -59.4 ppm (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3324 (m), 3184 (s), 1630 (m), 1564 (s), 1422 (s), 1333 (m), 1036 (s), 772 cm^{-1} (s).

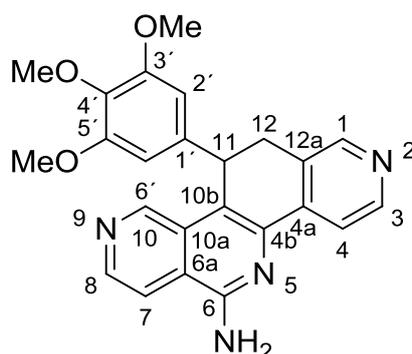
MS (ESI): m/z (%):

403 (100) $[M+H]^+$ (^{79}Br), 405 (97) $[M+H]^+$ (^{81}Br), 203 (43) $[M+2H]^{++}$ (^{81}Br), 202 (32) $[M+2H]^{++}$ (^{79}Br).

HRMS (ESI):

m/z : 403.0559 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 403.0553.

6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (76c)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 412 mg (2.10 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, durchgeführt.

Zur Beendigung der Reaktion wurde auf einer im Eisbad gekühlten gesättigten NaCl-Lösung (500 mL) hydrolysiert. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Anschließend wurde mit CHCl₃ (6 × 10 mL) gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte durch zwei Säulenchromatographiemethoden an Kieselgel. Zunächst wurde mit DCM und MeOH (9:1) eluiert. Bei der darauffolgenden Trennung wurde EtOAc als Fließmittel verwendet.

C₂₄H₂₂N₄O₃ (414.46 g/mol)

Ausbeute: 158 mg (0.380 mmol), 18%

Schmelzpunkt: 208 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): *R_f* = 0.36

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =9.34 (s, 1H; H-10), 8.63 (d, ³*J*(H-8,H-7)=5.4 Hz, 1H; H-8), 8.62 (d, ³*J*(H-3,H-4)=3.3 Hz, 1H; H-3), 8.44 (s, 1H; H-1), 8.19 (br s, 1H; H-7), 8.17 (br s, 1H; H-4), 7.45 (br s, 2H; NH₂), 6.30 (s, 2H; H-2', H-6'), 5.12 (d, ³*J*(H-11,H-12b)=6.3 Hz, 1H; H-11), 3.55 (br s, 1H; H-12b), 3.52 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.48 (s, 6H; OCH₃-3', OCH₃-5'), 3.19 ppm (d, ²*J*(H-12a,H-12b)=15.5 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =156.1 (1C, C-6), 152.6 (2C, C-3', C-5'), 148.5 (1C, C-10), 147.3 (1C, C-1), 147.1 (1C, C-3), 144.5 (1C, C-8), 143.1 (1C, C-4a), 142.1 (1C, C-4b), 138.5 (1C, C-1'), 136.1 (1C, C-4'), 130.3 (1C, C-12a), 129.6 (1C, C-10a), 121.7 (1C, C-6a), 118.0 (1C, C-7), 117.4 (1C, C-6a), 117.0 (1C, C-4), 104.5 (2C, C-2', C-6'), 59.8 (1C, OCH₃-4'), 55.6 (2C, OCH₃-3', OCH₃-5'), 36.2 (1C, C-11), 32.6 ppm (1C, C-12).

^{15}N -NMR (30 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]$ DMSO (0.2% MeNO_2 in $[\text{D}_6]$ DMSO als externer Standard)):
 $\delta = -300.6$ (1N, NH_2), -142.1 (1N, N-5), -86.3 (1N, N-2), -59.8 ppm (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 2937$ (m), 1708 (m), 1642 (s), 1577 (s), 1330 (s), 1232 (s), 1122 (s), 772 (m), 535 cm^{-1} (s).

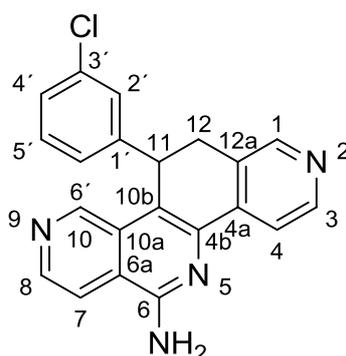
MS (ESI):

m/z (%): 416 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 208 (48) $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$.

HRMS (ESI):

m/z : 415.1762 ($[\text{M}+\text{H}]^+$),

berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.1765.

6-Amino-11-(3-chlorphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (76d)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 238 μ L (295 mg, 2.10 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₁H₁₅ClN₄ (358.82 g/mol)

Ausbeute: 145 mg (0.405 mmol), 19%

Schmelzpunkt: 153 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.29$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.24$ (br s, 1H; H-10), 8.61 (d, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 5.5$ Hz, 1H; H-7), 8.56 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 4.4$ Hz, 1H; H-3), 8.36 (br s, 1H; H-1), 8.17 (d, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.5$ Hz, 1H; H-8), 8.09 (d, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 4.4$ Hz, 1H; H-4), 7.42 (br s, 2H; NH₂), 7.14-7.12 (m, 3H; H-2', H-4', H-5'), 7.86-7.83 (m, 1H; H-6'), 5.20 (d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 7.1$ Hz, 1H; H-11), 3.51 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 16.6$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 7.1$ Hz, 1H; H-12b), 3.17 ppm (d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 16.6$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 156.2$ (1C, C-6), 149.0 (1C, C-1), 148.8 (1C, C-3), 148.2 (1C, C-10), 145.6 (1C, C-1'), 144.3 (1C, C-7), 142.9 (1C, C-12a), 141.4 (1C, C-4b), 133.0 (1C, C-3'), 130.3 (1C, C-5'), 129.5 (1C, C-10a), 129.0 (1C, C-4a), 127.2 (1C, C-2'), 126.5 (1C, C-4'), 125.9 (1C, C-6') 121.4 (1C, C-6a), 117.7 (1C, C-4), 116.9 (1C, C-8), 115.6 (1C, C-10b), 35.6 (1C, C-11), 32.4 ppm (1C, C-12).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -300.5$ (1N, NH₂), -140.5 (1N, N-5), -59.5 ppm (1N, N-9), N-2 nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3321 (m), 3180 (m), 1594 (s), 1566 (s), 1424 (s), 1333 (m), 830 (m), 665 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

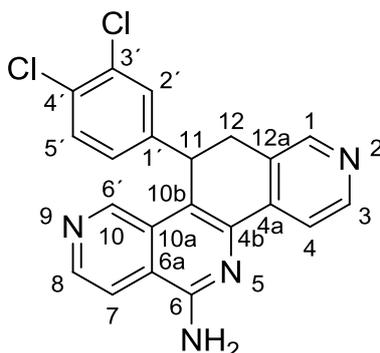
m/z (%): 359 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 180 (100) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl), 361 (36) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 359.1057 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 359.1058.

6-Amino-11-(3,4-dichlorphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (76e)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 368 mg (2.10 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₁H₁₄Cl₂N₄ (393.27 g/mol)

Ausbeute: 182 mg (0.462 mmol), 22%

Schmelzpunkt: 231 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.42$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.25$ (br s, 1H; H-10), 8.62 (d, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 5.7$ Hz, 1H; H-7), 8.56 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 5.1$ Hz, 1H; H-3), 8.36 (br s, 1H; H-1), 8.17 (d, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.7$ Hz, 1H; H-8), 8.08 (d, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 5.1$ Hz, 1H; H-4), 7.44 (br s, 2H; NH₂), 7.38 (d, $^4J(\text{H-2}'', \text{H-6}') = 2.1$ Hz, 1H; H-2''), 7.33 (d, $^3J(\text{H-5}'', \text{H-6}') = 8.4$ Hz, 1H; H-5''), 6.79 (dd, $^3J(\text{H-6}'', \text{H-5}') = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-6}'', \text{H-2}') = 2.1$ Hz, 1H; H-6''), 5.20 (d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 7.0$ Hz, 1H; H-11), 3.50 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 15.8$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 7.0$ Hz, 1H; H-12b), 3.17 ppm (d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 15.8$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 156.3$ (1C, C-6), 149.0 (1C, C-1), 148.8 (1C, C-3), 148.2 (1C, C-10), 144.4 (1C, C-7), 144.2 (1C, C-3'), 142.9 (1C, C-12a), 141.3 (1C, C-4b), 131.0 (1C, C-4'), 130.5 (1C, C-5'), 129.44 (1C, C-10a), 129.34 (1C, C-6'), 129.2 (1C, C-1'), 128.8 (1C, C-4a), 121.5 (1C, C-2'), 121.4 (1C, C-6a), 117.7 (1C, C-4), 116.9 (1C, C-8), 115.3 (1C, C-10b), 35.0 (1C, C-11), 32.2 ppm (1C, C-12).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -300.5$ (1N, NH₂), -140.5 (1N, N-5), -65.2 (1N, N-2), -59.3 ppm (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3313 (m), 3179 (m), 1613 (s), 1566 (s), 1444 (s), 1335 (m), 1029 (s), 776 cm^{-1} (s).

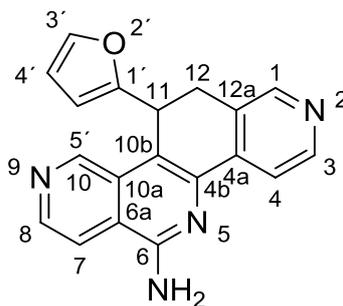
MS (ESI):

m/z (%): 393 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl , ^{35}Cl), 395 (68) $[M+H]^+$ (^{35}Cl , ^{37}Cl), 197 (19) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl , ^{35}Cl), 198 (12) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl , ^{37}Cl), 397 (15) $[M+H]^+$ (^{37}Cl , ^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 393.0559 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 393.0668.

6-Amino-11-(fur-2-yl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (76f)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 174 μ L (202 mg, 2.10 mmol) Furfural, durchgeführt.

C₁₉H₁₄N₄O (314.34 g/mol)

Ausbeute: 221 mg (0.702 mmol), 33%

Schmelzpunkt: 240 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.31$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.44$ (br s, 1H; H-10), 8.63 (d, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 5.7$ Hz, 1H; H-7), 8.51 (br s, 1H; H-1), 8.51 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 4.5$ Hz, 1H; H-3), 8.16 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.7$ Hz, $^4J(\text{H-8}, \text{H-10}) = 0.7$ Hz, 1H; H-8), 8.01 (dd, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 4.5$ Hz, $^5J(\text{H-4}, \text{H-1}) = 0.4$ Hz, 1H; H-4), 7.40 (dd, $^3J(\text{H-4}', \text{H-3}') = 1.9$ Hz, $^3J(\text{H-4}', \text{H-5}') = 0.9$ Hz, 1H; H-4'), 7.35 (br s, 2H; NH₂), 6.13 (dd, $^4J(\text{H-3}', \text{H-5}') = 3.2$ Hz, $^3J(\text{H-3}', \text{H-4}') = 1.9$ Hz, 1H; H-3'), 5.63 (dt, $^4J(\text{H-5}', \text{H-3}') = 3.2$ Hz, $^4J(\text{H-5}', \text{H-11}') = 0.9$ Hz, 1H; H-5'), 5.21 (d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 4.0$ Hz, 1H; H-11), 3.43 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 15.8$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 4.0$ Hz, 1H; H-12b), 3.30 ppm (d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 15.8$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 156.1$ (1C, C-6), 155.6 (1C, C-1'), 148.8 (1C, C-3), 148.6 (1C, C-10), 148.5 (1C, C-1), 144.0 (1C, C-7), 142.4 (1C, C-12a), 142.0 (1C, C-4'), 140.9 (1C, C-4b), 129.9 (1C, C-4a), 129.8 (1C, C-10a), 121.0 (1C, C-6a), 117.8 (1C, C-4), 116.7 (1C, C-8), 114.6 (1C, C-10b), 110.1 (1C, C-3'), 106.1 (1C, C-5'), 30.1 (1C, C-11), 28.8 ppm (1C, C-12).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -301.1$ (1N, NH₂), -149.6 (1N, N-5), -65.7 (1N, N-2), -60.0 ppm (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3329$ (m), 3154 (s), 1668 (s), 1568 (s), 1458 (s), 1333 (m), 1040 (s), 725 cm^{-1} (s).

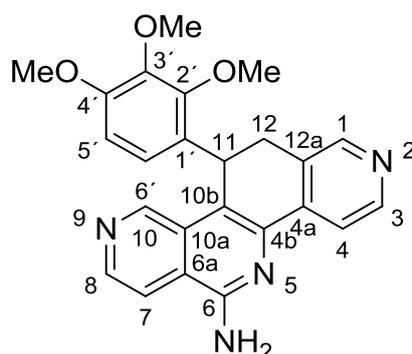
MS (ESI):

m/z (%): 315 (100) $[M+H]^+$, 158 (33) $[M+2H]^{++}$.

HRMS (ESI):

m/z : 315.1245 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 315.1240.

6-Amino-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (76g)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 412 mg (2.10 mmol) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₄H₂₂N₄O₃ (414.46 g/mol)

Ausbeute: 268 mg (0.646 mmol), 31%

Schmelzpunkt: 225 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.31$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCl (36%) in D₂O):

$\delta = 9.15$ (br s, 1H; H-10), 8.98 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 6.2$ Hz, 1H; H-3), 8.94 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.9$ Hz, $^4J(\text{H-8}, \text{H-10}) = 0.4$ Hz, 1H; H-8), 8.85 (s, 1H; H-1), 8.79 (d, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 6.2$ Hz, 1H; H-4), 6.66 (br s, 2H; NH₂), 6.29 (d, $^3J(\text{H-5}' , \text{H-6}') = 8.8$ Hz, H-5'), 5.41 (d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 8.1$ Hz, 1H; H-11), 4.02 (s, 3H; OCH₃-2'), 3.72 (s, 3H; OCH₃-3'), 3.59 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 16.0$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 8.1$ Hz, 1H; H-12b), 3.55 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.39 ppm (br d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 16.0$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCl (36%) in D₂O):

$\delta = 155.9$ (1C, C-6), 153.2 (1C, C-4'), 150.6 (1C, C-2'), 146.1 (1C, C-10), 145.7 (1C, C-4a), 143.0 (1C, C-7), 142.2 (1C, C-3'), 141.0 (1C, C-3), 140.3 (1C, C-1), 136.3 (1C, C-4b), 134.6 (1C, C-12a), 139.5 (1C, C-10a), 126.6 (1C, C-6a), 125.4 (1C, C-1'), 122.6 (1C, C-6'), 122.1 (1C, C-10b), 121.2 (1C, C-8), 121.4 (1C, C-4), 107.8 (1C, C-5'), 61.8 (1C, OCH₃-2'), 60.8 (1C, OCH₃-3'), 56.0 (1C, OCH₃-4'), 31.4 (1C, C-12), 29.7 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCl (36%) in D₂O (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -175.0$ (1N, N-2), -105.3 (1N, N-9), N-5 und NH₂ nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3332 (m), 3154 (s), 1637 (m), 1565 (s), 1450 (s), 1281 (s), 1088 (s), 802 (s), 681 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

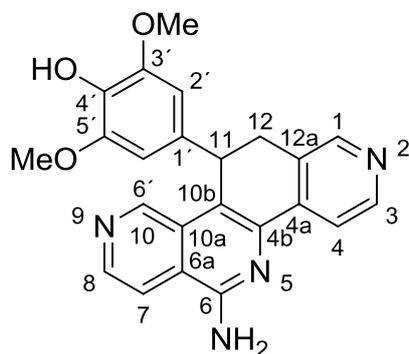
m/z (%): 415 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 415.1760 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 415.1770.

6-Amino-11-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (76n)



Synthesevorschrift in Anlehnung an STEINHAUER *et al.*⁸⁰ und Li *et al.*¹⁰² Zu einer Lösung aus 6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (**76c**) (300 mg, 0.724 mmol) in über CaCl_2 vorgetrocknetem CHCl_3 (1.90 mL) wurde langsam im Stickstoffstrom Trifluormethansulfonsäure (4.80 mL, 18.7 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung für 72 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde auf Eis (15 g) hydrolysiert und die entstandene Lösung 24 h bei RT gerührt. Der durch Neutralisation mit einer 1 M NaOH-Lösung gebildete Niederschlag wurde nach 4 h abgesaugt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (9:1).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (400.43 g/mol)

Ausbeute: 9.80 mg (0.025 mmol), 4%

Schmelzpunkt: 174 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.38$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$):

$\delta = 9.33$ (s, 1H; H-10), 8.62 (d, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 5.8$ Hz, 1H; H-7), 8.60 (d, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 5.7$ Hz, 1H; H-4), 8.40 (s, 1H; H-1), 8.16 (d, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.8$ Hz, 1H; H-8), 8.14 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 5.7$ Hz, 1H; H-3), 7.37 (br s, 2H; NH_2), 6.24 (s, 2H; H-2', H-6'), 5.05 (d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 6.4$ Hz, 1H; H-11), 3.52 (br s, 1H; H-12b), 3.47 (s, 6H; OCH_3 -3', OCH_3 -5'), 3.15 ppm (d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 15.7$ Hz, 1H; H-12a), OH-4' nicht beobachtet.

^{13}C -NMR (75 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]$ DMSO):

δ =156.0 (1C, C-6), 148.6 (1C, C-10), 147.7 (2C, C-1, C-4'), 147.4 (1C, C-4), 144.4 (1C, C-7), 142.7 (1C, C-4a), 142.2 (1C, C-4b), 134.4 (1C, C-1'), 132.9 (2C, C-3', C-5'), 130.3 (1C, C-12a), 129.6 (1C, C-10a), 121.6 (1C, C-6a), 117.9 (1C, C-3), 117.6 (1C, C-10b), 116.9 (1C, C-8), 104.8 (2C, C-2', C-6'), 55.8 (2C, OCH_3 -3', OCH_3 -5'), 36.0 (1C, C-11), 32.8 ppm (1C, C-12).

IR (ATR):

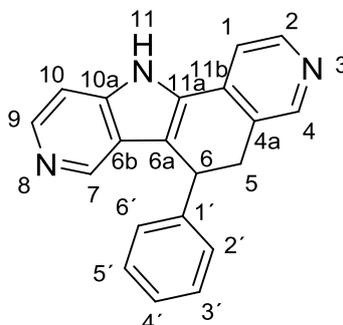
$\tilde{\nu}$ =2499 (m), 2438 (m), 1657 (s), 1489 (s), 1423 (s), 1325 (s), 1111 (s), 779 (m), 679 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

m/z (%): 401 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.1.2.6 Dargestellte 6-substituierte 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazole

6-Phenyl-5,6-dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazol (77a)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 214 μ L (223 mg, 2.10 mmol) Benzaldehyd, durchgeführt.

$C_{20}H_{15}N_3$ (297.35 g/mol)

Ausbeute: 38.2 mg (0.128 mmol), 6%

Schmelzpunkt: 242 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.12$

1H -NMR (300 MHz, 25 °C, $[D_6]DMSO$):

$\delta = 12.71$ (br s, 1H; NH), 8.54 (d, $^3J(H-2,H-1) = 4.7$ Hz, 1H; H-2), 8.46 (s, 1H; H-4), 8.20 (s, 1H; H-7), 8.13 (d, $^3J(H-9,H-10) = 5.8$ Hz, 1H; H-9), 7.74 (d, $^3J(H-1,H-2) = 4.7$ Hz, 1H; H-1), 7.52 (d, $^3J(H-10,H-9) = 5.8$ Hz, 1H; H-10), 7.34-7.12 (m, 5H; H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 4.63 (t, $^3J(H-6,H-5a) = 7.6$ Hz, $^3J(H-6,H-5b) = 7.6$ Hz, 1H; H-6), 3.40 (dd, $^2J(H-5b,H-5a) = 15.8$ Hz, $^3J(H-5b,H-6) = 7.6$ Hz, 1H; H-5b), 3.20 ppm (dd, $^2J(H-5a,H-5b) = 15.8$ Hz, $^3J(H-5a,H-6) = 7.6$ Hz, 1H; H-5a).

^{13}C -NMR (75 MHz, 25 °C, $[D_6]DMSO$):

$\delta = 148.8$ (1C, C-2), 148.7 (1C, C-4), 143.7 (1C, C-1'), 141.5 (1C, C-10a), 141.3 (1C, C-7), 139.7 (1C, C-9), 134.4 (1C, C-11b), 132.8 (1C, C-11a), 129.3 (1C, C-4a), 128.9 (1C, C-4'), 128.6 (2C, C-6-Phenylrest), 127.5 (2C, C-6-Phenylrest), 126.8 (1C, C-6b), 117.0 (1C, C-6a), 115.5 (1C, C-1), 107.6 (1C, C-10), 37.2 (1C, C-6), 34.3 ppm (1C, C-5).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2361 (s), 2341 (s), 1653 (w), 1599 (s), 1541 (m), 1456 (m), 1246 (m), 1055 (m), 696 (s), 669 cm^{-1} (s).

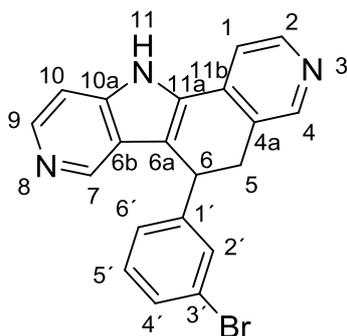
MS (ESI):

m/z (%): 298 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 298.1342 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 298.1339.

6-(3-Bromphenyl)-5,6-dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazol (77b)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 245 μ L (389 mg, 2.10 mmol) 3-Brombenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₀H₁₄BrN₃ (376.25 g/mol)

Ausbeute: 126 mg (0.336 mmol), 16%

Schmelzpunkt: 208 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.10$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 12.41$ (br s, 1H; NH), 8.54 (d, $^3J(\text{H-2}, \text{H-1}) = 4.9$ Hz, 1H; H-2), 8.46 (s, 1H; H-4), 8.23 (s, 1H; H-7), 8.19 (d, $^3J(\text{H-9}, \text{H-10}) = 5.4$ Hz, 1H; H-9), 7.69 (d, $^3J(\text{H-1}, \text{H-2}) = 4.9$ Hz, 1H; H-1), 7.50-7.41 (m, 3H; H-6-Bromphenylrest, H-10), 7.27-7.17 (m, 2H; H-6-Bromphenylrest), 4.67 (t, $^3J(\text{H-6}, \text{H-5a}) = 7.3$ Hz, $^3J(\text{H-6}, \text{H-5b}) = 7.3$ Hz, 1H; H-6), 3.41 (dd, $^2J(\text{H-5b}, \text{H-5a}) = 15.8$ Hz, $^3J(\text{H-5b}, \text{H-6}) = 7.3$ Hz, 1H; H-5b), 3.19 ppm (dd, $^2J(\text{H-5a}, \text{H-5b}) = 15.8$ Hz, $^3J(\text{H-5a}, \text{H-6}) = 7.3$ Hz, 1H; H-5a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 148.9$ (1C, C-2), 148.7 (1C, C-4), 146.7 (1C, C-1'), 142.4 (1C, C-7), 141.3 (1C, C-9), 141.1 (1C, C-10a), 134.4 (1C, C-11b), 132.1 (1C, C-11a), 130.8 (1C, C-6-Bromphenylrest), 130.3 (1C, C-6-Bromphenylrest), 129.7 (1C, C-6-Bromphenylrest), 128.9 (1C, C-4a), 126.6 (1C, C-6-Bromphenylrest), 122.7 (1C, C-6b), 121.8 (1C, C-3'), 115.8 (1C, C-6a), 115.3 (1C, C-1), 107.3 (1C, C-10), 36.7 (1C, C-6), 34.1 ppm (1C, C-5).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2963 (m), 1598 (s), 1566 (s), 1471 (m), 1422 (m), 1260 (s), 1028 (s), 787 (s), 667 cm^{-1} (s).

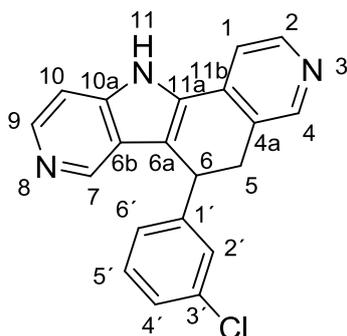
MS (ESI):

m/z (%): 190 (100) $[M+2H]^{++}$ (^{81}Br), 198 (93) $[M+2H]^{++}$ (^{79}Br), 376 (30) $[M+H]^+$ (^{79}Br), 378 (29) $[M+H]^+$ (^{81}Br).

HRMS (ESI):

m/z : 376.0441 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 376.0444.

6-(3-Chlorphenyl)-5,6-dihydro-11H-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazol (77d)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11H-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 238 μ L (295 mg, 2.10 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₀H₁₄ClN₃ (331.80 g/mol)

Ausbeute: 96.0 mg (0.289 mmol), 14%

Schmelzpunkt: 196 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): R_f = 0.11

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =12.48 (br s, 1H; NH), 8.54 (d, 3J (H-2,H-1)=4.9 Hz, 1H; H-2), 8.46 (s, 1H; H-4), 8.24 (s, 1H; H-7), 8.19 (d, 3J (H-9,H-10)=5.8 Hz, 1H; H-9), 7.71 (d, 3J (H-1,H-2)=4.9 Hz, 1H; H-1), 7.45 (d, 3J (H-10,H-9)=5.8 Hz, 1H; H-10), 7.34-7.27 (m, 3H; H-2', H-4', H-5'), 7.19-7.14 (m, 1H; H-6'), 4.68 (t, 3J (H-6,H-5a)=7.3 Hz, 3J (H-6,H-5b)=7.3 Hz, 1H; H-6), 3.41 (dd, 2J (H-5b,H-5a)=15.9 Hz, 3J (H-5b,H-6)=7.3 Hz, 1H; H-5b), 3.20 ppm (dd, 2J (H-5a,H-5b)=15.9 Hz, 3J (H-5a,H-6)=7.3 Hz, 1H; H-5a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =148.8 (1C, C-2), 148.7 (1C, C-4), 146.5 (1C, C-1'), 142.3 (1C, C-7), 141.2 (1C, C-10a), 141.1 (1C, C-9), 134.5 (1C, C-11b), 133.1 (1C, C-3'), 132.2 (1C, C-11a), 130.5 (1C, C-6-Chlorphenylrest), 128.9 (1C, C-4a), 127.4 (1C, C-6-Chlorphenylrest), 126.8 (1C, C-6-Chlorphenylrest), 126.2 (1C, C-6-Chlorphenylrest), 122.7 (1C, C-6b), 115.8 (1C, C-6a), 115.4 (1C, C-1), 107.3 (1C, C-10), 36.7 (1C, C-6), 34.1 ppm (1C, C-5).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2989 (w), 1597 (s), 1568 (m), 1473 (m), 1244 (m), 1171 (m), 1029 (s), 786 (s), 692 cm^{-1} (s).

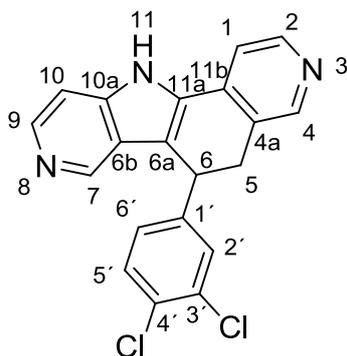
MS (ESI):

m/z (%): 166 (100) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl), 332 (78) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 168 (34) $[M+H]^+$ (^{37}Cl), 334 (29) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 332.0943 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 332.0949.

6-(3,4-Dichlorphenyl)-5,6-dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazol (77e)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 368 mg (2.10 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₀H₁₃Cl₂N₃ (366.24 g/mol)

Ausbeute: 110 mg (0.301 mmol), 14%

Schmelzpunkt: 154 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.14$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 12.50$ (br s, 1H; NH), 8.54 (d, $^3J(\text{H-2}, \text{H-1}) = 5.0$ Hz, 1H; H-2), 8.46 (s, 1H; H-4), 8.29 (s, 1H; H-7), 8.20 (d, $^3J(\text{H-9}, \text{H-10}) = 5.9$ Hz, 1H; H-9), 7.72 (d, $^3J(\text{H-1}, \text{H-2}) = 5.0$ Hz, 1H; H-1), 7.55 (d, $^4J(\text{H-2}', \text{H-6}') = 2.2$ Hz, 1H; H-2'), 7.51 (d, $^3J(\text{H-5}', \text{H-6}') = 8.3$ Hz, 1H; H-5'), 7.46 (dd, $^3J(\text{H-10}, \text{H-9}) = 5.9$ Hz, $^5J(\text{H-10}, \text{H-7}) = 0.9$ Hz, 1H; H-10), 7.14 (dd, $^3J(\text{H-6}', \text{H-5}') = 8.2$ Hz, $^4J(\text{H-6}', \text{H-2}') = 2.2$ Hz, 1H; H-6'), 4.72 (t, $^3J(\text{H-6}, \text{H-5a}) = 7.3$ Hz, $^3J(\text{H-6}, \text{H-5b}) = 7.3$ Hz, 1H; H-6), 3.41 (dd, $^2J(\text{H-5b}, \text{H-5a}) = 16.0$ Hz, $^3J(\text{H-5b}, \text{H-6}) = 7.3$ Hz, 1H; H-5b), 3.19 ppm (dd, $^2J(\text{H-5a}, \text{H-5b}) = 16.0$ Hz, $^3J(\text{H-5a}, \text{H-6}) = 7.3$ Hz, 1H; H-5a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 148.9$ (1C, C-2), 148.8 (1C, C-4), 145.1 (1C, C-1'), 142.2 (1C, C-7), 141.2 (1C, C-9), 141.1 (1C, C-10a), 134.4 (1C, C-11b), 132.3 (1C, C-11a), 131.1 (1C, C-3'), 130.7 (1C, C-2'), 129.6 (1C, C-5'), 129.3 (1C, C-4'), 128.7 (1C, C-4a), 127.9 (1C, C-6'), 122.6 (1C, C-6b), 115.42 (1C, C-1), 115.38 (1C, C-6a), 107.3 (1C, C-10), 36.1 (1C, C-6), 33.9 ppm (1C, C-5).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2964 (m), 1671 (w), 1560 (s), 1468 (m), 1400 (m), 1261 (s), 1029 (s), 807 (s), 677 cm^{-1} (m).

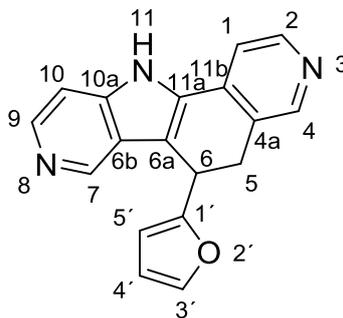
MS (ESI):

m/z (%): 183 (100) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl , ^{35}Cl), 185 (61) $[M+2H]^{++}$ (^{35}Cl , ^{37}Cl), 366 (36) $[M+H]^+$ (^{35}Cl , ^{35}Cl), 368 (27) $[M+H]^+$ (^{35}Cl , ^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 366.0559 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 366.0559.

6-(Fur-2-yl)-5,6-dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazol (77f)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 174 μL (202 mg, 2.10 mmol) Furfural, durchgeführt.

C₁₈H₁₃N₃O (287.23 g/mol)

Ausbeute: 75.3 mg (0.262 mmol), 13%

Schmelzpunkt: 188 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.30$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =12.54 (br s, 1H; NH), 8.53 (d, $^3J(\text{H-2},\text{H-1})=5.0$ Hz, 1H; H-2), 8.520 (s, 1H; H-4), 8.517 (s, 1H; H-7), 8.22 (d, $^3J(\text{H-9},\text{H-10})=5.8$ Hz, 1H; H-9), 7.69 (d, $^3J(\text{H-1},\text{H-2})=5.0$ Hz, 1H; H-1), 7.53 (dd, $^3J(\text{H-3}',\text{H-4}')=1.9$ Hz, $^4J(\text{H-3}',\text{H-5}')=0.9$ Hz, 1H; H-3'), 7.46 (d, $^3J(\text{H-10},\text{H-9})=5.8$ Hz, 1H; H-10), 6.32 (dd, $^3J(\text{H-4}',\text{H-5}')=3.2$ Hz, $^3J(\text{H-4}',\text{H-3}')=1.9$ Hz, 1H; H-4'), 7.53 (dt, $^3J(\text{H-5}',\text{H-4}')=3.2$ Hz, $^4J(\text{H-5}',\text{H-3}')=0.9$ Hz, 1H; H-5'), 4.76 (t, $^3J(\text{H-6},\text{H-5a})=6.7$ Hz, $^3J(\text{H-6},\text{H-5b})=6.7$ Hz, 1H; H-6), 3.35 (br s, 1H; H-5b), 3.33 ppm (br s, 1H; H-5a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =155.7 (1C, C-1'), 148.8 (1C, C-2), 148.7 (1C, C-4), 142.2 (1C, C-7), 142.1 (1C, C-3'), 140.91 (1C, C-10a), 140.89 (1C, C-9), 134.2 (1C, C-11b), 131.9 (1C, C-11a), 129.0 (1C, C-4a), 122.9 (1C, C-6b), 115.5 (1C, C-1), 114.3 (1C, C-6a), 110.4 (1C, C-4'), 107.3 (1C, C-10), 105.9 (1C, C-5'), 30.7 (1C, C-5), 30.4 ppm (1C, C-6).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2917 (w), 1560 (s), 1462 (m), 1381 (m), 1283 (m), 1170 (m), 1030 (s), 925 (m), 808 (s), 697 cm^{-1} (s).

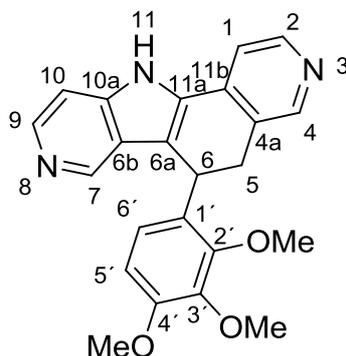
MS (ESI):

m/z (%): 145 (100) $[M+2H]^{++}$, 288 (57) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 288.1139 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 288.1131.

6-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-5,6-dihydro-11H-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazol (77g)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.4 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen und 6-substituierten 5,6-Dihydro-11H-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen, ausgehend von 500 mg (4.23 mmol) 3-Methylpyridin-4-carbonitril (**58**) und 412 mg (2.10 mmol) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₃H₂₁N₃O₃ (387.43 g/mol)

Ausbeute: 89.3 mg (0.231 mmol), 11%

Schmelzpunkt: 178 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.21$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =12.42 (br s, 1H; NH), 8.53 (d, ³ J (H-2,H-1)=5.0 Hz, 1H; H-2), 8.43 (s, 1H; H-4), 8.16 (br s, 2H; H-7, H-9), 7.69 (d, ³ J (H-1,H-2)=5.0 Hz, 1H; H-1), 7.45 (d, ³ J (H-10,H-9)=5.7 Hz, 1H; H-10), 6.61 (d, ³ J (H-5',H-6')=8.7 Hz, 1H; H-5'), 6.49 (d, ³ J (H-6',H-5')=8.7 Hz, 1H; H-6'), 4.84 (t, ³ J (H-6,H-5a)=7.4 Hz, ³ J (H-6,H-5b)=7.4 Hz, 1H; H-6), 3.87 (s, 3H; OCH₃-2'), 3.80 (s, 3H; OCH₃-3'), 3.71 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.32 (dd, ² J (H-5b,H-5a)=15.9 Hz, ³ J (H-5b,H-6)=7.4 Hz, 1H; H-5b), 3.12 ppm (dd, ² J (H-5a,H-5b)=15.9 Hz, ³ J (H-5a,H-6)=7.4 Hz, 1H; H-5a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =152.2 (1C, C-4'), 150.9 (1C, C-2'), 148.8 (1C, C-4), 148.7 (1C, C-2), 142.1 (1C, C-9), 141.8 (1C, C-3'), 141.2 (1C, C-10a), 140.8 (1C, C-7), 134.5 (1C, C-11b), 132.5 (1C, C-11a), 129.3 (1C, C-4a), 128.6 (1C, C-1'), 122.8 (1C, C-6b), 122.5 (1C, C-6'), 116.7 (1C, C-6a), 115.3 (1C, C-1), 107.9 (1C, C-5'), 107.3 (1C, C-10), 61.2 (1C, OCH₃-2'), 60.4 (1C, OCH₃-3'), 55.7 (1C, OCH₃-4'), 33.8 (1C, C-5), 30.6 ppm (1C, C-6).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2934 (w), 1598 (s), 1492 (s), 1462 (s), 1279 (s), 1091 (s), 802 (s), 697 cm^{-1} (m).

MS (ESI):

m/z (%): 388 (100) $[M+H]^+$, 195 (72) $[M+2H]^{++}$.

HRMS (ESI):

m/z : 388.1651 ($[M+H]^+$),

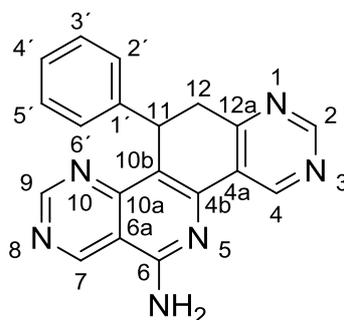
berechnet für $[M+H]^+$: 388.1656.

7.1.2.7 Synthesevorschrift zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen (78)

Modifizierte Synthesevorschrift in Anlehnung an WEIDE⁶⁰ und MEIER⁷⁰: Zu einer Lösung aus KO^tBu (250 mg, 2.23 mmol) in DMPU (2.50 mL) wurde im Stickstoffstrom eine Lösung aus 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) (250 mg, 2.10 mmol) und dem entsprechenden Aldehyd (**36**) (1.05 mmol) in DMPU (3.00 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei RT gerührt, auf Eiswasser (200 mL) hydrolysiert und weitere 4 h gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen (4 × 5 mL). Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (9:1).

7.1.2.8 Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline

6-Amino-1-aza-11-phenyl-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78a)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.10 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 107 μ L (111 mg, 1.05 mmol) Benzaldehyd, durchgeführt.

C₁₉H₁₄N₆ (326.35 g/mol)

Ausbeute: 77.1 mg (0.263 mmol), 23%

Schmelzpunkt: 260 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.52$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.76$ (s, 1H; H-7), 9.36 (s, 1H; H-4), 9.27 (s, 1H; H-9), 9.01 (s, 1H; H-2), 7.83 (br s, 2H; NH₂), 7.15-7.04 (m, 3H; H-3', H-4', H-5'), 7.02-6.96 (m, 2H; H-2', H-6'), 5.25 (d, ³ J (H-11, H-12b)=7.4 Hz, 1H; H-11), 3.70 (dd, ² J (H-12b, H-12a)=16.7 Hz, ³ J (H-12b, H-11)=7.4 Hz, 1H; H-12b), 3.21 ppm (d, ² J (H-12a, H-12b)=16.7 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 165.8$ (1C, C-12a), 158.8 (1C, C-9), 158.6 (1C, C-2), 157.7 (1C, C-6), 157.2 (1C, C-7), 153.2 (1C, C-10a), 151.7 (1C, C-4), 148.8 (1C, C-4b), 143.3 (1C, C-1'), 128.4 (2C, C-3', C-5'), 127.2 (1C, C-4a), 127.0 (2C, C-2', C-6'), 126.3 (1C, C-4'), 115.5 (1C, C-10b), 110.1 (1C, C-6a), 37.8 (1C, C-12), 34.1 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -297.1$ (1N, NH₂), -144.5 (1N, N-5), -106.9 (1N, N-10), -92.6 (1N, N-8), -91.8 (1N, N-3), -89.7 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3416 (m), 3343 (m), 3215 (s), 2923 (m), 1660 (s), 1590 (s), 1444 (s), 824 cm^{-1} (m).

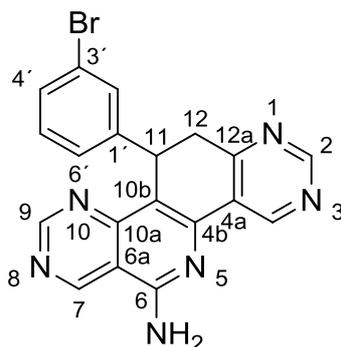
MS (ESI):

m/z (%): 327 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 327.1348 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 327.1253.

6-Amino-1-aza-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78b)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 500 mg (4.20 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 285 μL (389 mg, 2.10 mmol) 3-Brombenzaldehyd, durchgeführt.

C₁₉H₁₃BrN₆ (405.25 g/mol)

Ausbeute: 260 mg (0.642 mmol), 31%

Schmelzpunkt: 257 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.53$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.77$ (s, 1H; H-7), 9.36 (s, 1H; H-4), 9.28 (s, 1H; H-9), 9.03 (s, 1H; H-2), 7.87 (br s, 2H; NH₂), 7.30-7.27 (m, 1H; H-2'), 7.26-7.24 (m, 1H; H-5'), 7.05 (td, ³ J (H-4',H-5')=7.7 Hz, ⁴ J (H-4',H-6')=0.4 Hz, 1H; H-4'), 6.93-6.88 (m, 1H; H-6'), 5.25 (br d, ³ J (H-11,H-12b)=7.7 Hz, 1H; H-11), 3.71 (dd, ² J (H-12b,H-12a)=16.9 Hz, ³ J (H-12b,H-11)=7.7 Hz, 1H; H-12b), 3.24 ppm (dd, ² J (H-12a,H-12b)=16.9 Hz, ³ J (H-12a,H-11)=1.1 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 165.5$ (1C, C-12a), 158.9 (1C, C-9), 158.6 (1C, C-2), 157.8 (1C, C-6), 157.2 (1C, C-7), 153.1 (1C, C-10a), 151.8 (1C, C-4), 148.9 (1C, C-4b), 146.1 (1C, C-1'), 130.5 (1C, C-4'), 129.9 (1C, C-2'), 129.3 (1C, C-5'), 127.1 (1C, C-4a), 125.9 (1C, C-6'), 121.7 (1C, C-3'), 114.6 (1C, C-10b), 110.1 (1C, C-6a), 37.6 (1C, C-12), 33.9 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -296.4$ (1N, NH₂), -144.8 (1N, N-5), -107.7 (1N, N-10), -92.4 (1N, N-8), -91.4 (1N, N-3), -89.8 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3447 (m), 3324 (m), 3179 (m), 2934 (w), 2877 (w), 1653 (s), 1588 (s), 1440 (m), 1066 (s), 821 cm^{-1} (w).

MS (ESI):

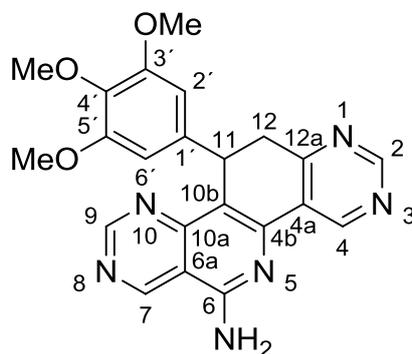
m/z (%): 407 (100) $[M+H]^+$ (^{81}Br), 405 (96) $[M+H]^+$ (^{79}Br).

HRMS (ESI):

m/z : 405.0458 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 405.0458.

6-Amino-1-aza-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78c)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.10 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 206 mg (1.05 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, durchgeführt.

Zur Beendigung der Reaktion wurde auf einer im Eisbad gekühlten gesättigten NaCl-Lösung (250 mL) hydrolysiert. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Anschließend wurde mit CHCl_3 (6 \times 10 mL) gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel. Eluiert wurde mit DCM und MeOH (9:1).

C₂₂H₂₀N₆O₃ (416.43 g/mol)

Ausbeute: 87.8 mg (0.211 mmol), 20%

Schmelzpunkt: 191 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): R_f = 0.60

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =9.77 (s, 1H; H-7), 9.35 (s, 1H; H-4), 9.31 (s, 1H; H-9), 9.04 (s, 1H; H-2), 7.82 (br s, 2H; NH₂), 6.29 (s, 2H; H-2', H-6'), 5.20 (d, ³J(H-11,H-12b)=7.5 Hz, 1H; H-11), 3.70 (dd, ²J(H-12b,H-12a)=16.9 Hz, ³J(H-12b,H-11)=7.5 Hz, 1H; H-12b), 3.51 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.50 (s, 6H; OCH₃-2', OCH₃-5'), 3.26 ppm (d, ²J(H-12a,H-12b)=16.9 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =165.9 (1C, C-12a), 158.5 (1C, C-9), 158.3 (1C, C-2), 157.4 (1C, C-6), 156.9 (1C, C-7), 152.9 (1C, C-10a), 152.3 (2C, C-3', C-5'), 151.4 (1C, C-4), 148.4 (1C, C-4b), 138.8 (1C, C-1'), 135.8 (1C, C-4'), 127.0 (1C, C-4a), 115.3 (1C, C-10b), 110.0 (1C, C-6a), 104.1 (2C, C-2', C-6'), 59.5 (1C, OCH₃-4'), 55.3 (2C, OCH₃-3', OCH₃-5'), 37.5 (1C, C-12), 34.0 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-297.0 (1N, NH₂), -144.1 (1N, N-5), -107.0 (1N, N-10), -92.6 (1N, N-8), -91.5 (1N, N-3), -89.7 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3367 (m), 3192 (m), 3934 (m), 2838 (m), 1640 (m), 1589 (s), 1566 (s), 1440 (m), 1099 (s),
824 cm^{-1} (s).

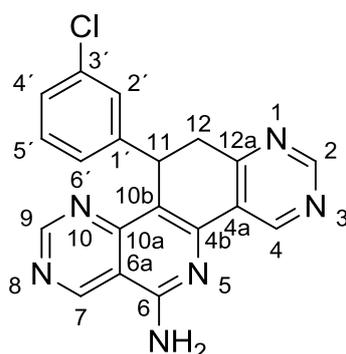
MS (ESI):

m/z (%): 417 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 417.1660 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 417.1670.

6-Amino-1-aza-11-(3-chlorphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78d)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.10 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 119 μL (148 mg, 1.05 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd, durchgeführt.

C₁₉H₁₃ClN₆ (360.80 g/mol)

Ausbeute: 64.5 mg (0.179 mmol), 17%

Schmelzpunkt: 132 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.59$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.77$ (s, 1H; H-7), 9.36 (s, 1H; H-4), 9.28 (s, 1H; H-9), 9.03 (s, 1H; H-2), 7.88 (br s, 2H; NH₂), 7.16-7.10 (m, 3H; H-2', H-4', H-5'), 6.93-6.85 (m, 1H; H-6'), 5.25 (d, ³ J (H-11, H-12b)=7.5 Hz, 1H; H-11), 3.71 (dd, ² J (H-12b, H-12a)=17.0 Hz, ³ J (H-12b, H-11)=7.5 Hz, 1H; H-12b), 3.25 ppm (dd, ² J (H-12a, H-12b)=17.0 Hz, ³ J (H-12a, H-11)=1.0 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 165.5$ (1C, C-12a), 158.9 (1C, C-9), 158.7 (1C, C-2), 157.8 (1C, C-6), 157.2 (1C, C-7), 153.1 (1C, C-10a), 151.8 (1C, C-4), 148.9 (1C, C-4b), 145.9 (1C, C-1'), 133.0 (1C, C-3'), 130.3 (1C, C-5'), 127.1 (1C, C-4a), 127.0 (C-2'), 126.4 (1C, C-4'), 125.6 (1C, C-6'), 114.7 (1C, C-10b), 110.1 (1C, C-6a), 37.5 (1C, C-12), 33.9 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -297.2$ (1N, NH₂), -145.0 (1N, N-5), -106.9 (1N, N-10), -92.8 (1N, N-8), -91.9 (1N, N-3), -89.1 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3335 (m), 3183 (s), 2923 (w), 1588 (s), 1568 (s), 1441 (m), 824 (s), 689 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

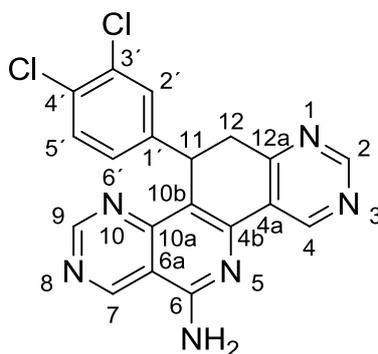
m/z (%): 361 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 363 (33) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 361.0955 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 361.0963.

6-Amino-1-aza-11-(3,4-dichlorphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78e)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 500 mg (4.20 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 368 mg (2.10 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd, durchgeführt.

Zur Aufarbeitung wurde die nach der Hydrolyse erhaltene Lösung mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (37%ig) auf pH = 1 gebracht. Die Präzipitation des Produktes wurde durch anschließende Neutralisation mit Ammoniak-Lösung (25%ig) erreicht.

C₁₉H₁₂Cl₂N₆ (395.24 g/mol)

Ausbeute: 230 mg (0.582 mmol), 28%

Schmelzpunkt: 240 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): R_f = 0.44

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ=9.77 (s, 1H; H-7), 9.36 (s, 1H; H-4), 9.27 (s, 1H; H-9), 9.04 (s, 1H; H-2), 7.89 (br s, 2H; NH₂), 7.63 (dd, ⁴J(H-2',H-6')=2.2 Hz, ⁴J(H-2',H-11)=0.5 Hz, 1H; H-2'), 7.32 (d, ³J(H-5',H-6')=8.3 Hz, 1H; H-5'), 6.87 (ddd, ³J(H-6',H-5')=8.3 Hz, ⁴J(H-6',H-2')=2.2 Hz, ⁴J(H-6',H-11)=0.5 Hz, 1H; H-6'), 5.25 (br d, ³J(H-11,H-12b)=7.7 Hz, 1H; H-11), 3.71 (dd, ²J(H-12b,H-12a)=17.1 Hz, ³J(H-12b,H-11)=7.7 Hz, 1H; H-12b), 3.25 ppm (dd, ²J(H-12a,H-12b)=17.1 Hz, ³J(H-12a,H-11)=1.1 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ=165.2 (1C, C-12a), 158.9 (1C, C-9), 158.7 (1C, C-2), 157.8 (1C, C-6), 157.2 (1C, C-7), 153.0 (1C, C-10a), 151.9 (1C, C-4), 148.9 (1C, C-4b), 144.5 (1C, C-1'), 130.9 (1C, C-4'), 130.5 (1C, C-5'), 129.3 (1C, C-2'), 129.0 (1C, C-3'), 127.2 (1C, C-6'), 127.0 (C-4a), 114.3 (1C, C-10b), 110.1 (1C, C-6a), 37.4 (1C, C-12), 33.5 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ=-296.2 (1N, NH₂), -144.9 (1N, N-5), -108.1 (1N, N-10), -92.4 (1N, N-8), -91.3 (1N, N-3), -89.6 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3316 (m), 3181 (m), 2880 (w), 1643 (s), 1589 (s), 1439 (m), 1346 (s), 818 cm^{-1} (s).

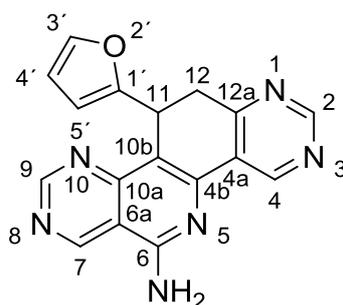
MS (ESI):

m/z (%): 395 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl , ^{35}Cl), 397 (56) $[M+H]^+$ (^{35}Cl , ^{37}Cl), 399 (12) $[M+H]^+$ (^{37}Cl , ^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 395.0574 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 395.0573.

6-Amino-1-aza-11-(fur-2-yl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78f)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 500 mg (4.20 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 174 μ L (202 mg, 2.10 mmol) Furfural, durchgeführt.

C₁₇H₁₂N₆O (316.32 g/mol)

Ausbeute: 123 mg (0.389 mmol), 19%

Schmelzpunkt: 238 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): R_f = 0.35

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =9.76 (s, 1H; H-7), 9.32 (s, 1H; H-9), 9.31 (s, 1H; H-4), 9.05 (s, 1H; H-2), 7.84 (br s, 2H; NH₂), 7.39 (dd, ³ J (H-4',H-3')=1.8 Hz, ³ J (H-4',H-5')=0.7 Hz, 1H; H-4'), 6.11 (dd, ⁴ J (H-3',H-5')=3.2 Hz, ³ J (H-3',H-4')=1.8 Hz, 1H; H-3'), 6.58 (dt, ⁴ J (H-5',H-3')=3.2 Hz, ⁴ J (H-5',H-11)=0.9 Hz, 1H; H-5'), 5.25 (br d, ³ J (H-11,H-12b)=7.0 Hz, 1H; H-11), 3.58 (dd, ² J (H-12b,H-12a)=16.9 Hz, ³ J (H-12b,H-11)=7.0 Hz, 1H; H-12b), 3.34 ppm (dd, ² J (H-12a,H-12b)=16.9 Hz, ³ J (H-12a,H-11)=1.2 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =165.8 (1C, C-12a), 158.8 (1C, C-9), 158.5 (1C, C-2), 157.8 (1C, C-6), 157.1 (1C, C-7), 155.5 (1C, C-1'), 153.0 (1C, C-10a), 151.8 (1C, C-4), 148.4 (1C, C-4b), 141.9 (1C, C-4'), 126.7 (1C, C-4a), 113.5 (1C, C-10b), 110.1 (1C, C-3'), 109.9 (1C, C-6a), 105.9 (1C, C-5'), 34.5 (1C, C-12), 28.8 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-296.5 (1N, NH₂), -144.4 (1N, N-5), -108.0 (1N, N-10), -92.7 (1N, N-8), -91.6 (1N, N-3), -90.0 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3328 (m), 3218 (m), 2966 (w), 1637 (s), 1589 (s), 1441 (m), 1059 (s), 823 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

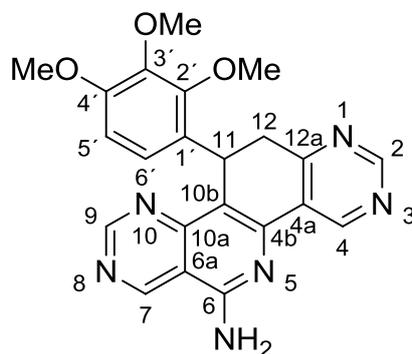
m/z (%): 317 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 317.1147 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 317.1145.

6-Amino-1-aza-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78g)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (2.10 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 206 mg (1.05 mmol) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₂H₂₀N₆O₃ (416.43 g/mol)

Ausbeute: 171 mg (0.411 mmol), 39%

Schmelzpunkt: 287 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.55$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =9.75 (s, 1H; H-7), 9.38 (s, 1H; H-4), 9.23 (s, 1H; H-9), 8.99 (s, 1H; H-2), 7.81 (br s, 2H; NH₂), 6.32 (d, ³ J (H-5',H-6')=8.7 Hz, 1H; H-5'), 5.96 (d, ³ J (H-6',H-5')=8.7 Hz, 1H; H-6'), 5.45 (d, ³ J (H-11,H-12b)=7.8 Hz, 1H; H-11), 4.05 (s, 3H; OCH₃-2'), 3.77 (s, 3H; OCH₃-3'), 3.63 (dd, ² J (H-12b,H-12a)=16.3 Hz, ³ J (H-12b,H-11)=7.8 Hz, 1H; H-12b), 3.59 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.02 ppm (d, ² J (H-12a,H-12b)=16.3 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =165.8 (1C, C-12a), 158.8 (1C, C-9), 158.5 (1C, C-2), 157.6 (1C, C-6), 157.0 (1C, C-7), 153.0 (1C, C-10a), 152.0 (1C, C-4'), 151.6 (1C, C-4), 150.5 (1C, C-2'), 149.3 (1C, C-4b), 142.0 (1C, C-3'), 128.4 (1C, C-1'), 127.3 (1C, C-4a), 121.2 (1C, C-6'), 115.2 (1C, C-10b), 110.2 (1C, C-6a), 107.1 (1C, C-5'), 60.8 (1C, OCH₃-2'), 60.3 (1C, OCH₃-3'), 55.5 (1C, OCH₃-4'), 37.2 (1C, C-12), 28.3 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-297.2 (1N, NH₂), -144.9 (1N, N-5), -106.8 (1N, N-10), -92.6 (1N, N-8), -91.9 (1N, N-3), -89.0 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3315 (m), 3156 (s), 2943 (m), 2841 (w), 1644 (m), 1591 (s), 1460 (s), 1085 (s), 825 cm^{-1} (m).

MS (ESI):

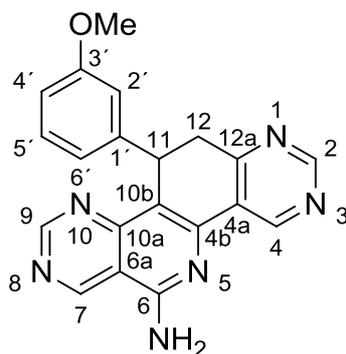
m/z (%): 417 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 417.1661 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 417.1670.

6-Amino-1-aza-11-(3-methoxyphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78h)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 500 mg (4.20 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 255 μ L (286 mg, 2.10 mmol) 3-Methoxybenzaldehyd, durchgeführt.

Zur Aufarbeitung wurde die nach der Hydrolyse erhaltene Lösung mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (37%ig) auf pH = 1 gebracht und anschließend mit DCM (3 \times 250 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit einer wässrigen Ammoniak-Lösung (25%ig) neutralisiert. Das gebildete Präzipitat wurde nach 4 h abgesaugt.

C₂₀H₁₆N₆O (356.38 g/mol)

Ausbeute: 130 mg (0.365 mmol), 17%

Schmelzpunkt: 244 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): R_f = 0.45

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =9.76 (s, 1H; H-7), 9.35 (s, 1H; H-9), 9.23 (s, 1H; H-4), 9.02 (s, 1H; H-2), 7.83 (br s, 2H; NH₂), 7.01 (t, ³ J (H-5',H-4')=8.1 Hz, 1H; H-5'), 6.63 (ddd, ³ J (H-4',H-5')=8.1 Hz, ⁴ J (H-4',H-2')=3.0 Hz, ⁴ J (H-4',OCH₃-3')=0.7 Hz, 1H; H-4'), 6.51 (dt, ³ J (H-6',H-5')=7.7 Hz, ⁴ J (H-6',H-11)=0.7 Hz, 1H; H-6'), 5.22 (br d, ³ J (H-11,H-12b)=7.5 Hz, 1H; H-11), 3.68 (dd, ² J (H-12b,H-12a)=17.0 Hz, ³ J (H-12b,H-11)=7.5 Hz, 1H; H-12b), 3.59 (s, 3H; OCH₃-3'), 3.25 ppm (d, ² J (H-12a,H-12b)=17.0 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =165.9 (1C, C-12a), 159.1 (1C, C-3'), 158.8 (1C, C-9), 158.6 (1C, C-2), 157.6 (1C, C-6), 157.1 (1C, C-7), 153.1 (1C, C-10a), 151.7 (1C, C-4), 148.7 (1C, C-4b), 144.9 (1C, C-1'), 129.4 (1C, C-5'), 127.2 (1C, C-4a), 119.1 (1C, C-6'), 115.4 (1C, C-10b), 113.3 (1C, C-2'), 111.1 (1C, C-4'), 110.1 (1C, C-6a), 54.7 (1C, OCH₃-3'), 37.7 (1C, C-12), 34.0 ppm (1C, C-11).

^{15}N -NMR (30 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (0.2% MeNO_2 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ als externer Standard)):
 $\delta = -296.9$ (1N, NH_2), -145.0 (1N, N-5), -107.1 (1N, N-10), -92.7 (1N, N-8), -91.8 (1N, N-3),
 -89.2 ppm (1N, N-1).

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3337$ (m), 3208 (m), 2960 (w), 1659 (s), 1585 (s), 1436 (m), 1047 (s), 823 cm^{-1} (w).

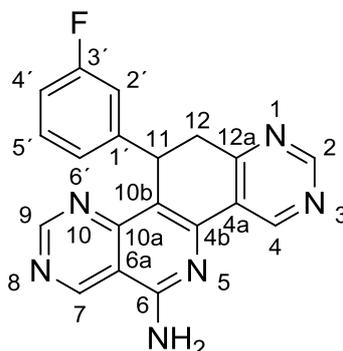
MS (ESI):

m/z (%): 357 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 357.1460 ($[\text{M}+\text{H}]^+$),

berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357.1458.

6-Amino-1-aza-11-(3-fluorphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78i)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 500 mg (4.20 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 221 μL (261 mg, 2.10 mmol) 3-Fluorbenzaldehyd, durchgeführt.

C₁₉H₁₃FN₆ (344.35 g/mol)

Ausbeute: 103 mg (0.300 mmol), 14%

Schmelzpunkt: 119 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.44$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.78$ (s, 1H; H-7), 9.36 (s, 1H; H-4), 9.28 (s, 1H; H-9), 9.03 (s, 1H; H-2), 7.87 (br s, 2H; NH₂), 7.15 (dd, ³ J (H-5',H-4')=8.0 Hz, ³ J (H-5',H-6')=8.0 Hz, 1H; H-5'), 6.94-6.76 (m, 3H; H-2', H-4', H-6'), 5.27 (d, ³ J (H-11,H-12b)=7.6 Hz, 1H; H-11), 3.71 (dd, ² J (H-12b,H-12a)=17.1 Hz, ³ J (H-12b,H-11)=7.6 Hz, 1H; H-12b), 3.26 ppm (dd, ² J (H-12a,H-12b)=17.1 Hz, ³ J (H-12a,H-11)=1.1 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 165.6$ (1C, C-12a), 162.1 (1C, C-3'), 158.9 (1C, C-9), 158.6 (1C, C-2), 157.9 (1C, C-6), 157.2 (1C, C-7), 153.1 (1C, C-10a), 151.9 (1C, C-4), 148.9 (1C, C-4b), 146.4 (1C, C-1'), 130.3 (1C, C-5'), 127.1 (1C, C-4a), 123.0 (1C, C-6'), 114.9 (1C, C-10b), 113.9 (1C, C-2'), 113.2 (1C, C-4'), 110.2 (1C, C-6a), 37.6 (1C, C-12), 33.9 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -296.5$ (1N, NH₂), -144.6 (1N, N-5), -107.7 (1N, N-10), -92.5 (1N, N-8), -91.7 (1N, N-3), -89.5 ppm (1N, N-1).

¹⁹F-NMR (282 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (CFCl₃ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -113.11$ ppm (1F, F-3').

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3327 (m), 3193 (s), 1589 (s), 1568 (s), 1440 (m), 1349 (s), 824 cm^{-1} (m).

MS (ESI):

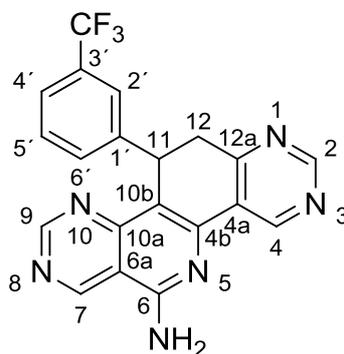
m/z (%): 345 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 345.1251 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 345.1259.

6-Amino-1-aza-11-(3-trifluormethylphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (78j)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.7 beschriebenen Synthesemethode zur Darstellung von 11-substituierten 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolinen, ausgehend von 500 mg (4.20 mmol) 4-Methylpyrimidin-5-carbonitril (**59**) und 366 mg (2.10 mmol) 3-Trifluormethylbenzaldehyd, durchgeführt.

C₂₀H₁₃F₃N₆ (394.35 g/mol)

Ausbeute: 113 mg (0.287 mmol), 14%

Schmelzpunkt: 192 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.50$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.77$ (s, 1H; H-7), 9.36 (s, 1H; H-4), 9.27 (s, 1H; H-9), 9.02 (s, 1H; H-2), 7.89 (br s, 2H; NH₂), 7.50 (s, 1H; H-2'), 7.43 (d, $^3J(\text{H-4}', \text{H-5}') = 7.8$ Hz, 1H; H-4'), 7.30 (t, $^3J(\text{H-5}', \text{H-6}') = 7.8$ Hz, $^3J(\text{H-5}', \text{H-4}') = 7.8$ Hz, 1H; H-5'), 7.16 (d, $^3J(\text{H-6}', \text{H-5}') = 7.8$ Hz, 1H; H-6'), 5.35 (d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12b}) = 7.7$ Hz, 1H; H-11), 3.74 (dd, $^2J(\text{H-12b}, \text{H-12a}) = 16.6$ Hz, $^3J(\text{H-12b}, \text{H-11}) = 7.7$ Hz, 1H; H-12b), 3.26 ppm (d, $^2J(\text{H-12a}, \text{H-12b}) = 16.6$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 165.4$ (1C, C-12a), 158.9 (1C, C-9), 158.7 (1C, C-2), 157.9 (1C, C-6), 157.2 (1C, C-7), 153.1 (1C, C-10a), 151.9 (1C, C-4), 149.0 (1C, C-4b), 144.8 (1C, C-1'), 130.9 (1C, C-6'), 129.5 (1C, C-5'), 129.3 (1C, C-3'), 127.1 (1C, C-4a), 124.1 (1C, CF₃-3'), 123.7 (1C, C-2'), 123.3 (1C, C-4'), 114.6 (1C, C-10b), 110.2 (1C, C-6a), 37.6 (1C, C-12), 34.0 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -296.1$ (1N, NH₂), -144.6 (1N, N-5), -108.1 (1N, N-10), -92.7 (1N, N-8), -91.4 (1N, N-3), -89.6 ppm (1N, N-1).

¹⁹F-NMR (282 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (CFCl₃ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -61.14$ ppm (3F, CF₃-3').

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3335 (m), 3189 (m), 1643 (m), 1591 (s), 1443 (m), 1346 (s), 825 cm^{-1} (m).

MS (ESI):

m/z (%): 395 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 395.1219 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 395.1227.

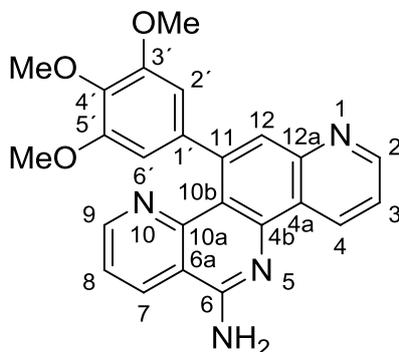
7.1.2.9 Synthesevorschriften zur 11,12-Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolinen

Methode A: Zur 11,12-Dehydrierung 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthroline zu den entsprechenden 6-Aminopyridophenanthrolinen (Derivate ohne Halogenatom am 11-Substituenten): Modifizierte Synthesemethode in Anlehnung an MEIER *et al.*:⁶⁸ Pd (30% auf Aktivkohle) (50% (w/w), bezogen auf das eingesetzte 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolin) wurde zu einer stickstoffgefluteten Lösung aus dem zu dehydrierenden 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolin gegeben und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt war, wurde über Celite filtriert und mit DCM (3 × 60 mL) gewaschen. Nach anschließender Befreiung vom Lösungsmittel wurde Wasser (200 mL) hinzugegeben. Die kolloidale Lösung wurde für 12 h gelagert und das gebildete Präzipitat abgesaugt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (9:1).

Methode B: Zur 11,12-Dehydrierung 11-substituierter 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthroline und 11-substituierter 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthroline zu den entsprechenden 6-Aminopyridophenanthrolinen und 6-Amino-1-azapyrimidophenanthrolinen (11-Halogenphenyl-substituierte Derivate): Modifizierte Synthesemethode in Anlehnung an MEIER:⁷⁰ Zu einer Lösung aus dem zu dehydrierenden 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolin oder 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolin in DMF abs. wurde langsam portionsweise NaH (100% (w/w), 60%ige Suspension in Mineralöl, bezogen auf das eingesetzte 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolin oder 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolin) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde zwischen 12 h und 20 Tagen, je nach Reaktivität des zu dehydrierenden Derivats, bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde auf Eiswasser (100 mL) hydrolysiert, das gebildete Präzipitat abgesaugt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (9:1) aufgereinigt.

7.1.2.10 Dargestellte 11-substituierte 6-Aminopyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline

6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (94c)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.9 beschriebenen Synthesemethode A zur 11,12-Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen, ausgehend von 200 mg (0.483 mmol) **74c** und 100 mg Pd (30% auf Aktivkohle), durchgeführt.

C₂₄H₂₀N₄O₃ (412.44 g/mol)

Ausbeute: 34.4 mg (0.0834 mmol), 17%

Schmelzpunkt: 131 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.80$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.42$ (d, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 8.4$ Hz, 1H; H-4), 8.99 (dd, $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-2}, \text{H-4}) = 1.6$ Hz, 1H; H-2), 8.82 (d, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 8.4$ Hz, 1H; H-7), 8.63 (dd, $^3J(\text{H-9}, \text{H-8}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-9}, \text{H-7}) = 1.4$ Hz, 1H; H-9), 7.72 (br s, 2H; NH₂), 7.67 (dd, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-3}, \text{H-2}) = 4.3$ Hz, 1H; H-3), 7.64 (s, 1H; H-12), 7.56 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-8}, \text{H-9}) = 4.3$ Hz, 1H; H-8), 6.63 (s, 2H; H-2', H-6'), 3.75 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.69 ppm (s, 6H; OCH₃-3', OCH₃-5').

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 156.6$ (1C, C-6), 152.1 (2C, C-3', C-5'), 151.22 (1C, C-2), 151.16 (1C, C-9), 149.4 (1C, C-10a), 147.8 (1C, C-12a), 147.4 (1C, C-1'), 142.0 (1C, C-11), 140.4 (1C, C-4b), 136.2 (1C, C-4'), 133.1 (1C, C-4), 132.6 (1C, C-7), 125.2 (1C, C-12), 124.0 (1C, C-4a), 121.7 (1C, C-8), 121.0 (1C, C-3), 115.2 (1C, C-10b), 113.8 (1C, C-6a), 106.3 (2C, C-2', C-6'), 60.2 (1C, OCH₃-4'), 55.9 ppm (2C, OCH₃-3', OCH₃-5').

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =1634 (m), 1599 (s), 1404 (m), 1342 (m), 1233 (m), 1123 (s), 789 (s), 725 cm^{-1} (m).

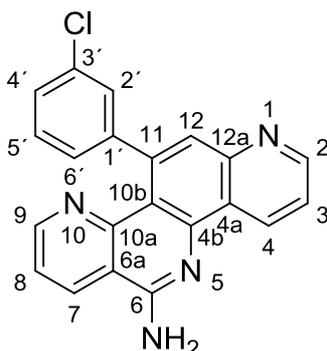
MS (ESI):

m/z (%): 413 (100) $[M+H]^+$, 207 (34) $[M+2H]^{++}$.

HRMS (ESI):

m/z : 413.1614 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 413.1608.

6-Amino-11-(3-chlorphenyl)pyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (94d)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.9 beschriebenen Synthesemethode B zur 11,12-Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolinen, ausgehend von 1.09 g (3.01 mmol) **74d** und 1.09 g NaH (454 mmol) und einer Reaktionszeit von 20 Tagen, unter täglicher Zugabe einer Spatelspitze NaH, durchgeführt.

C₂₁H₁₃ClN₄ (356.81 g/mol)

Ausbeute: 189 mg (0.530 mmol), 18%

Schmelzpunkt: 255 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.62$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.40$ (ddd, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-4}, \text{H-2}) = 1.8$ Hz, $^5J(\text{H-4}, \text{H-12}) = 0.7$ Hz, 1H; H-4), 8.98 (dd, $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-2}, \text{H-4}) = 1.8$ Hz, 1H; H-2), 8.77 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-7}, \text{H-9}) = 1.7$ Hz, 1H; H-7), 8.55 (dd, $^3J(\text{H-9}, \text{H-8}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-9}, \text{H-7}) = 1.7$ Hz, 1H; H-9), 7.67 (dd, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-3}, \text{H-2}) = 4.3$ Hz, 1H; H-3), 7.60 (br s; 2H, NH₂), 7.54 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-8}, \text{H-9}) = 4.3$ Hz, 1H; H-8), 7.53 (d, $^5J(\text{H-12}, \text{H-4}) = 0.7$ Hz, 1H; H-12), 7.42 - 7.35 (m, 3H, H-11-Chlorphenylrest), 7.32 - 7.26 ppm (m, 1H, H-11-Chlorphenylrest).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 156.7$ (1C, C-6), 151.7 (1C, C-2), 151.2 (1C, C-9), 149.3 (1C, C-10a), 148.2 (1C, C-12a), 147.2 (1C, C-1'), 145.3 (1C, C-4b), 140.2 (1C, C-3'), 132.9 (1C, C-4), 132.6 (1C, C-7), 132.0 (1C, C-11), 129.2 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 128.1 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 127.2 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 125.9 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 125.7 (1C, C-12), 124.5 (1C, C-4a), 121.8 (1C, C-8), 121.3 (1C, C-3), 114.9 (1C, C-10b), 113.8 ppm (1C, C-6a).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -298.0$ (1N, NH₂), -166.4 (1N, N-1), -81.9 ppm (1N, N-10), N-5 nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3458 (m), 1638 (m), 1479 (m), 1389 (m), 1292 (m), 858 (s), 779 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

m/z (%): 357 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 359 (33) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

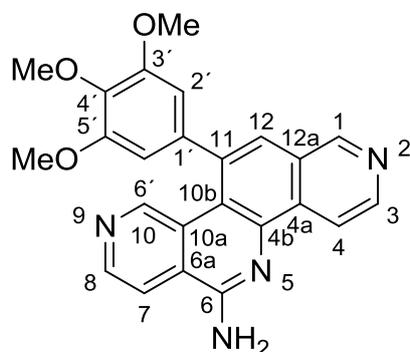
HRMS (ESI):

m/z : 357.0905 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 357.0902.

7.1.2.11 Dargestellte 11-substituierte 6-Aminopyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline

6-Amino-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (95c)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.9 beschriebenen Synthesemethode A zur 11,12-Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen, ausgehend von 547 mg (1.32 mmol) **76c** und 274 mg Pd (30% auf Aktivkohle), durchgeführt.

Nach der Hydrolyse mit Wasser wurde mit wässriger Salzsäure-Lösung (37%ig) auf pH = 1 gebracht und mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit einer wässrigen Ammoniak-Lösung (25%ig) neutralisiert, das gebildete Präzipitat nach 4 h abgesaugt und, wie in der allgemeinen Synthesemethode beschrieben, aufgereinigt.

C₂₄H₂₀N₄O₃ (412.44 g/mol)

Ausbeute: 47.9 mg (0.116 mmol), 9%

Schmelzpunkt: 234 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.32$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.35$ (s, 1H; H-1), 8.81 (s, 1H; H-10), 8.80 (d, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 5.3$ Hz, 1H; H-4), 8.69 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 5.3$ Hz, 1H; H-3), 8.67 (d, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.5$ Hz, 1H; H-8), 8.27 (d, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 5.5$ Hz, 1H; H-7), 7.80 (s, 1H; H-12), 7.75 (br s; 2H, NH₂), 6.82 (s, 2H; H-2', H-6'), 3.79 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.73 ppm (s, 6H; OCH₃-3', OCH₃-5').

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 155.4$ (1C, C-6), 153.7 (2C, C-3', C-5'), 151.0 (1C, C-1), 149.8 (1C, C-10), 145.2 (1C, C-8), 143.1 (1C, C-3), 142.2 (1C, C-4b), 138.8 (1C, C-11), 138.4 (1C, C-1'), 137.2 (1C, C-4'), 132.7 (1C, C-4a), 127.9 (1C, C-10a), 127.5 (1C, C-12a), 123.3 (1C, C-6a), 122.9 (1C, C-12), 117.2 (1C, C-4) 116.7 (1C, C-7), 115.6 (1C, C-10b), 106.2 (2C, C-2', C-6'), 60.3 (1C, OCH₃-4'), 56.1 ppm (2C, OCH₃-3', OCH₃-5').

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -297.2$ (1N, NH₂), -148.2 (1N, N-5), -73.8 (1N, N-2), -64.2 (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3338 (w), 2926 (m), 1584 (s), 1453 (s), 1324 (s), 1122 (s), 809 (m), 747 cm^{-1} (m).

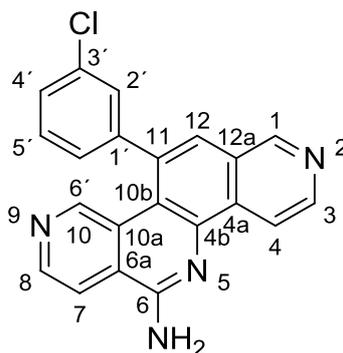
MS (ESI):

m/z (%): 413 (100) $[M+H]^+$, 207 (28) $[M+2H]^{++}$.

HRMS (ESI):

m/z : 413.1606 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 413.1608.

6-Amino-11-(3-chlorphenyl)pyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin (95d)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.9 beschriebenen Synthesemethode B zur 11,12-Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolinen, ausgehend von 285 mg (0.794 mmol) **76d** und 285 mg NaH (119 mmol) und einer Reaktionszeit von 12 h, durchgeführt.

C₂₁H₁₃ClN₄ (356.81 g/mol)

Ausbeute: 64.3 mg (0.180 mmol), 23%

Schmelzpunkt: 234 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.50$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 9.32$ (br s, 1H; H-1), 8.77 (dt, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 5.8$ Hz, $^5J(\text{H-4}, \text{H-1}) = 0.7$ Hz, $^5J(\text{H-4}, \text{H-12}) = 0.7$ Hz, 1H; H-4), 8.71 (d, $^4J(\text{H-10}, \text{H-8}) = 0.4$ Hz, 1H; H-10), 8.69 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 5.8$ Hz, 1H; H-3), 8.66 (d, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.6$ Hz, 1H; H-8), 8.27 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 5.7$ Hz, $^5J(\text{H-7}, \text{H-10}) = 0.3$ Hz, 1H; H-7), 7.77 (br s, 2H; NH₂), 7.74 (d, $^4J(\text{H-12}, \text{H-1}) = 0.7$ Hz, 1H; H-12), 7.63-7.61 (m, 1H; H-2'), 7.59-7.52 (m, 2H; H-4', H-5'), 7.47-7.42 ppm (m, 1H; H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 155.4$ (1C, C-6), 151.3 (1C, C-1), 149.5 (1C, C-10), 145.4 (1C, C-1'), 145.2 (1C, C-8), 143.7 (1C, C-3), 142.3 (1C, C-4b), 136.5 (1C, C-11), 134.0 (1C, C-3'), 132.7 (1C, C-4a), 131.2 (1C, C-4'), 128.3 (1C, C-2'), 127.8 (1C, C-5'), 127.7 (1C, C-10a), 127.5 (1C, C-6'), 123.44 (1C, C-12), 123.39 (1C, C-6a), 117.1 (1C, C-4), 116.9 (1C, C-7), 114.9 ppm (1C, C-10b) C-12a vermutlich isochron mit C-6' bei 127.5 ppm.

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -296.7$ (1N, NH₂), -148.0 (1N, N-5), -70.3 (1N, N-2), -63.9 ppm (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =1618 (s), 1560 (s), 1495 (m), 1440 (m), 1398 (s), 1323 (m), 870 (m), 679 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

m/z (%): 357 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 359 (33) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

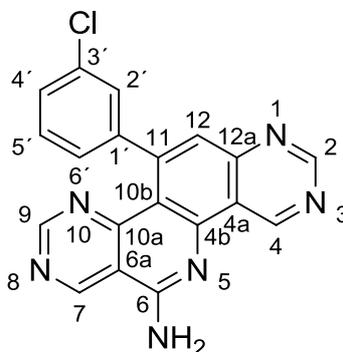
HRMS (ESI):

m/z : 357.0906 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 357.0902.

7.1.2.12 Dargestellte 11-substituierte 6-Amino-1-azapyrimido[5,4-c][1,9]-phenanthroline

6-Amino-1-aza-11-(3-chlorphenyl)pyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (96d)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.9 beschriebenen Synthesemethode B zur 11,12-Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolinen, ausgehend von 80.0 mg (0.222 mmol) **78d** und 80.0 mg NaH (3.33 mmol) und einer Reaktionszeit von 24 h, durchgeführt.

$C_{19}H_{11}ClN_6$ (358.78 g/mol)

Ausbeute: 58.1 mg (0.162 mmol), 77%

Schmelzpunkt: 247 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.45$

1H -NMR (300 MHz, 25 °C, $[D_6]DMSO$):

$\delta = 10.30$ (s, 1H; H-4), 9.86 (s, 1H; H-7), 9.40 (s, 1H; H-2), 9.00 (s, 1H; H-9), 8.18 (br s; 2H, NH_2), 7.46-7.43 (m, 2H; H-2', H-4'), 7.43-7.39 (m, 1H; H-5'), 7.42 (d, $^4J(H-12, H-11-Clorphenylrest) = 0.7$ Hz, 1H, H-12), 7.35-7.30 ppm (m, 1H, H-6').

^{13}C -NMR (75 MHz, 25 °C, $[D_6]DMSO$):

$\delta = 157.6$ (1C, C-4), 157.0 (2C, C-2, C-9), 156.9 (1C, C-6), 156.6 (1C, C-7), 153.3 (1C, C-10a), 151.5 (1C, C-12a), 148.5 (1C, C-4b), 145.4 (1C, C-11), 145.2 (1C, C-1'), 132.3 (1C, C-3'), 129.4 (1C, C-5'), 127.9 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 127.1 (1C, C-6'), 126.9 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 123.8 (1C, C-12), 120.3 (1C, C-4a) 113.8 (1C, C-10b), 111.1 ppm (1C, C-6a).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3168 (m), 2962 (w), 1595 (s), 1567 (s), 1401 (m), 1058 (s), 701 cm^{-1} (s).

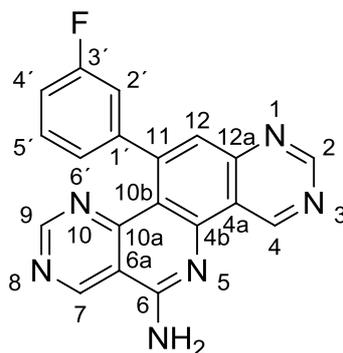
MS (ESI):

m/z (%): 359 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 361 (33) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 359.0880 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 359.0807.

6-Amino-1-aza-11-(3-fluorphenyl)pyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (96i)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.9 beschriebenen Synthesemethode B zur 11,12-Dehydrierung von 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Amino-1-aza-11,12-dihydropyrimidophenanthrolinen, ausgehend von 50.0 mg (0.145 mmol) **78i** und 50.0 mg NaH (208 mmol) und einer Reaktionszeit von 7 Tagen, unter täglicher Zugabe einer Spatelspitze NaH, durchgeführt.

Nach der Hydrolyse mit Wasser wurde mit wässriger Salzsäure-Lösung (37%ig) auf pH = 1 gebracht und mit DCM (3 × 100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit einer wässrigen Ammoniak-Lösung (25%ig) neutralisiert, das gebildete Präzipitat nach 4 h abgesaugt und, wie in der allgemeinen Synthesemethode beschrieben, aufgereinigt.

C₁₉H₁₁FN₆ (342.33 g/mol)

Ausbeute: 9.00 mg (0.0263 mmol), 18%

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.44$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 10.32$ (s, 1H; H-4), 9.86 (s, 1H; H-7), 9.41 (s, 1H; H-2), 9.00 (s, 1H; H-9), 8.18 (br s, 2H; NH₂), 7.49 - 7.39 (m, 1H; H-5'), 7.44 (d, $^4J(\text{H-12}, \text{H-11-Fuorphenylrest}) = 0.7$ Hz, 1H; H-12), 7.28 - 7.19 ppm (m, 3H; H-2', H-4', H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 161.7$ (1C, C-3'), 157.6 (1C, C-2), 157.1 (1C, C-4), 157.0 (1C, C-9), 156.9 (1C, C-6), 156.6 (1C, C-7), 153.3 (1C, C-10a), 151.5 (1C, C-12a), 148.5 (1C, C-4b), 145.6 (1C, C-11), 145.5 (1C, C-1'), 129.6 (1C, C-5'), 124.4 (1C, C-6'), 123.7 (1C, C-12), 120.3 (1C, C-4a), 115.2 (1C, C-2'), 113.9 (1C, C-10b), 113.7 (1C-C4'), 111.1 ppm (1C, C-6a).

¹⁹F-NMR (282 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (CFCl₃ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

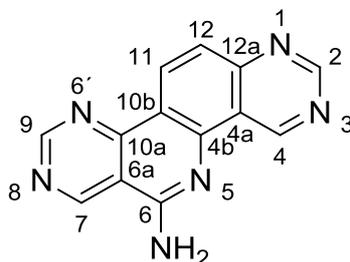
$\delta = -114.6$ ppm (1F, F-3').

MS (ESI):

m/z (%): 343 (100) [M+H]⁺.

7.1.2.13 Darstellung von 6-Amino-1-azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin

6-Amino-1-azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (96k)



Synthesevorschrift in Anlehnung an STEINHAUER *et al.*⁸⁰ und LI *et al.*:¹⁰² Zu einer Lösung aus 6-Amino-1-aza-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrimido[5,4-c][1,9]phenanthrolin (**78g**) (100 mg, 0.240 mmol) in über CaCl_2 vorgetrocknetem CHCl_3 (4.80 mL) wurde langsam im Stickstoffstrom Trifluormethansulfonsäure (4.80 mL, 18.8 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung für 72 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde auf Eis (8 g) hydrolysiert und die entstandene Lösung 24 h bei RT gerührt. Der durch Neutralisation mit einer 1 M NaOH-Lösung entstandene Niederschlag wurde nach 4 h abgesaugt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (9:1).

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_6$ (248.24 g/mol)

Ausbeute: 12.6 mg (0.0508 mmol), 21%

Schmelzpunkt: 242 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.31$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$):

$\delta = 10.20$ (s, 1H; H-4), 9.95 (s, 1H; H-7), 9.58 (s, 1H; H-9), 9.41 (s, 1H; H-2), 9.05 (d, $^3J(\text{H-11}, \text{H-12}) = 9.0$ Hz, 1H; H-11), 8.22 (br s, 2H; NH_2), 7.75 ppm (dd, $^3J(\text{H-12}, \text{H-11}) = 9.0$ Hz, $^5J(\text{H-12}, \text{H-2}) = 0.5$ Hz, 1H; H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$):

$\delta = 159.2$ (1C, C-9), 157.0 (1C, C-6), 159.9 (1C, C-7), 156.8 (1C, C-2), 156.7 (1C, C-4), 153.0 (1C, C-4b), 152.8 (1C, C-10a), 146.7 (1C, C-12a), 129.4 (1C, C-11), 121.1 (1C, C-12), 120.5 (1C, C-4a), 115.4 (1C, C-10b), 110.8 ppm (1C, C-6a).

$^{15}\text{N-NMR}$ (30 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (0.2% MeNO_2 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ als externer Standard)):

$\delta = -277.1$ (1N, NH_2), -108.5 (1N, N-10), -99.8 (1N, N-3), -90.8 (1N, N-1), -89.0 ppm (1N, N-7), N-5 nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3315 (m), 3117 (s), 1666 (s), 1584 (s), 1481 (m), 828 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

m/z (%): 249 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 249.0875 ($[M+H]^+$),

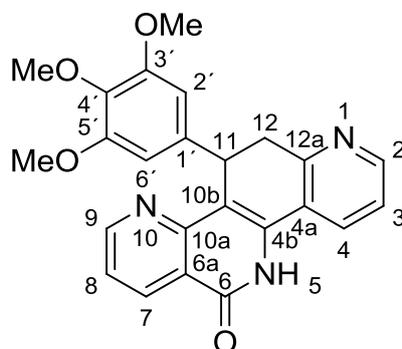
berechnet für $[M+H]^+$: 249.0883.

7.1.2.14 Synthesevorschrift zur 6-Oxo-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Aminopyridophenanthrolinen

Synthesemethode in Anlehnung an MEIER *et al.*⁷⁵ und KORNBLUM:⁹⁶ Zu einer Lösung aus 250 mg der zu diazotierenden 6-Amino-funktionalisierten Verbindung in Eisessig (5.00 mL) und Wasser (2.00 mL) wurde eine zweite Lösung bestehend aus wässriger Schwefelsäure (3 N Lösung) (5.00 mL), H_3PO_2 (1.00 mL, 50% (w/w) in H_2O) und NaNO_3 (250 mg, 3.62 mmol) langsam tropfenweise hinzugegeben. Die Herstellung der zweiten Lösung erfolgte durch portionsweise, langsame Zugabe von NaNO_3 und H_3PO_2 zu der auf 4 °C vorgekühlten Schwefelsäure-Lösung. Nach anschließender Zugabe von CuSO_4 (3.00 g, 18.8 mmol) wurde die Reaktionslösung für 1 h bei 4 °C gerührt und schließlich bei 7 °C für 12 h gelagert. CuSO_4 wurde abfiltriert und das Filtrat mit wässriger Ammoniak-Lösung (25%ig) auf pH = 9 eingestellt. Der gebildete Niederschlag wurde nach 4 h abgesaugt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mit dem Fließmittelgemisch DCM/MeOH (9:1).

7.1.2.15 Dargestellte 11-substituierte 5,6,11,12-Tetrahydropyrido[3,2-c][1,7]-phenanthrolin-6-one

11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-on (97c)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.14 beschriebenen Synthesemethode zur 6-Oxo-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Aminopyridophenanthrolinen, ausgehend von 250 mg (0.603 mmol) **74c**, durchgeführt.

C₂₄H₂₁N₃O₄ (M = 415.44 g/mol)

Ausbeute: 209 mg (0.502 mmol), 83%

Schmelzpunkt: 299 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): *R_f* = 0.61

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCI (36%) in D₂O):

δ =9.07 (dd, ³*J*(H-4,H-3)=8.1 Hz, ⁴*J*(H-4,H-2)=1.3 Hz, 1H; H-4), 9.00 (dd, ³*J*(H-9,H-8)=4.6 Hz, ⁴*J*(H-9,H-7)=1.8 Hz, 1H; H-9), 8.72 (dd, ³*J*(H-2,H-3)=5.8 Hz, ⁴*J*(H-2,H-4)=1.3 Hz, 1H; H-2), 8.64 (dd, ³*J*(H-7,H-8)=8.0 Hz, ⁴*J*(H-7,H-9)=1.8 Hz, 1H; H-7), 8.03 (dd, ³*J*(H-3,H-4)=8.1 Hz, ³*J*(H-3,H-2)=5.8 Hz, 1H; H-3), 7.62 (dd, ³*J*(H-8,H-7)=8.0 Hz, ³*J*(H-8,H-9)=4.6 Hz, 1H; H-8), 6.33 (s, 2H; H-2', H-6'), 5.31 (br d, ³*J*(H-11,H-12b)=6.8 Hz, 1H; H-11), 3.96 (br d, ²*J*(H-12b,H-12a)=16.1 Hz, 1H; H-12b), 3.82 (dd, ²*J*(H-12a,H-12b)=16.1 Hz, ³*J*(H-12a,H-11)=6.8 Hz, 1H; H-12a), 3.52 (s, 6H; OCH₃-3', OCH₃-5'), 3.51 ppm (s, 3H; OCH₃-4'), NH nicht beobachtet.

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCI (36%) in D₂O):

δ =162.0 (1C, C-6), 154.6 (1C, C-9), 153.3 (1C, C-4a), 152.8 (2C, C-3', C-5'), 151.2 (1C, C-10a), 140.4 (1C, C-2), 138.6 (1C, C-4), 136.6 (1C, C-1'), 136.3 (1C, C-4'), 136.2 (1C, C-7), 133.9 (1C, C-12a), 127.8 (1C, C-4b), 125.3 (1C, C-3), 123.2 (1C, C-8), 122.5 (1C, C-6a), 115.7 (1C, C-10b), 104.6 (2C, C-2', C-6'), 59.9 (1C, OCH₃-4'), 55.9 (2C, OCH₃-3', OCH₃-5'), 33.8 (1C, C-12), 33.7 ppm (1C, C-11).

^{15}N -NMR (30 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO} + 2\% \text{DCI}$ (36%) in D_2O (0.2% MeNO_2 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ als externer Standard)):

$\delta = -166.1$ (1N, N-1), -81.7 (1N, N-10), NH nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 3424$ (m), 2935 (m), 1648 (s), 1503 (m), 1418 (m), 1233 (s), 1123 (s), 508 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

m/z (%): 416 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

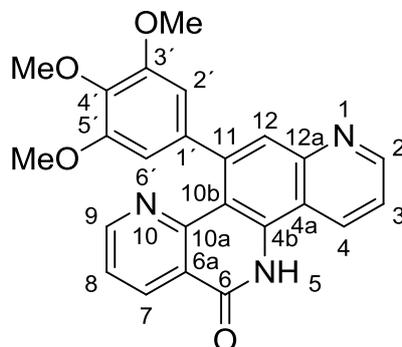
HRMS (ESI):

m/z : 416.1607 ($[\text{M}+\text{H}]^+$),

berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 416.1605.

7.1.2.16 Dargestellte 11-substituierte 5,6-Dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-one

11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5,6-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-on (98c)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.14 beschriebenen Synthesemethode zur 6-Oxo-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Aminopyridophenanthrolinen, ausgehend von 300 mg (0.727 mmol) **94c**, durchgeführt.

C₂₄H₁₉N₃O₄ (413.43 g/mol)

Ausbeute: 111 mg (0.269 mmol), 37%

Schmelzpunkt: 148 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.55$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCI (36%) in D₂O):

δ =12.55 (br s, 1H; NH), 9.96 (d, $^3J(\text{H-4},\text{H-3})=8.6$ Hz, 1H; H-4), 9.32 (dd, $^3J(\text{H-2},\text{H-3})=5.4$ Hz, $^4J(\text{H-2},\text{H-4})=1.2$ Hz, 1H; H-2), 8.56 (A Teil des ABX Systems, $^3J(\text{H-9},\text{H-8})=4.0$ Hz, 1H; H-9), 8.52 (B Teil des ABX Systems, $^3J(\text{H-7},\text{H-8})=7.4$ Hz, $^4J(\text{H-7},\text{H-9})=2.0$ Hz, 1H; H-7), 8.15 (dd, $^3J(\text{H-3},\text{H-4})=8.6$ Hz, $^3J(\text{H-3},\text{H-2})=5.4$ Hz, 1H; H-3), 7.98 (s, 1H; H-12), 7.55 (X Teil des ABX Systems, 1H; H-8), 6.60 (s, 2H; H-2', H-6'), 3.74 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.66 ppm (s, 6H; OCH₃-3', OCH₃-5').

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCI (36%) in D₂O):

δ =161.7 (1C, C-6), 152.7 (1C, C-9), 152.6 (2C, C-3', C-5'), 150.1 (1C, C-10a), 147.1 (1C, C-11), 145.8 (1C, C-2), 140.9 (1C, C-4), 138.6 (1C, C-1'), 138.2 (1C, C-12a), 137.1 (1C, C-4'), 136.1 (1C, C-4b), 135.3 (1C, C-7), 123.9 (1C, C-8), 122.3 (1C, C-6a), 121.9 (1C, C-3), 118.2 (1C, C-4a), 117.4 (1C, C-12), 115.4 (1C, C-10b), 106.2 (2C, C-2', C-6'), 60.4 (1C, OCH₃-4'), 56.2 ppm (2C, OCH₃-3', OCH₃-5').

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCI (36%) in D₂O (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-175.4 (1N, N-1), -65.9 (1N, N-10), NH nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2933 (m), 2830 (m), 1669 (s), 1586 (m), 1419 (m), 1236 (m), 1130 (s), 791 cm^{-1} (s).

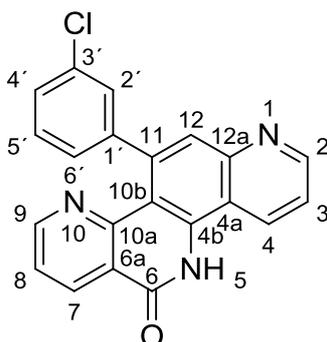
MS (ESI):

m/z (%): 414 (100) $[M+H]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 414.1455 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 414.1448.

11-(3-Chlorphenyl)-5,6-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-on (98d)

Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.14 beschriebenen Synthesemethode zur 6-Oxo-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Aminopyridophenanthrolinen, ausgehend von 102 mg (0.284 mmol) **94d**, durchgeführt.

C₂₁H₁₂ClN₃O (357.79 g/mol)

Ausbeute: 63.3 mg (0.178 mmol), 63%

Schmelzpunkt: 260 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.61$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 11.02$ (br s, 1H; NH), 10.10 (br d, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 8.4$ Hz, 1H; H-4), 9.38 (dd, $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 5.5$ Hz, $^4J(\text{H-2}, \text{H-4}) = 1.4$ Hz, 1H; H-2), 8.91 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 8.4$ Hz, $^4J(\text{H-7}, \text{H-9}) = 1.8$ Hz, 1H; H-7), 8.58 (dd, $^3J(\text{H-9}, \text{H-8}) = 4.3$ Hz, $^4J(\text{H-9}, \text{H-7}) = 1.8$ Hz, 1H; H-9), 8.27 (dd, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-3}, \text{H-2}) = 5.5$ Hz, 1H; H-3), 8.02 (s, 1H; H-12), 7.63 (dd, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 8.4$ Hz, $^3J(\text{H-8}, \text{H-9}) = 4.3$ Hz, 1H; H-8), 7.48 - 7.36 (m, 2H; H-4', H-5'), 7.27 - 7.23 (m, 1H; H-2'), 7.22 - 7.15 ppm (m, 1H; H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 159.8$ (1C, C-6), 153.3 (1C, C-9), 149.2 (1C, C-10a), 145.6 (1C, C-11), 145.4 (1C, C-2), 145.0 (1C, C-1'), 143.8 (1C, C-4), 141.5 (1C, C-4b), 137.7 (1C, C-12a), 134.1 (1C, C-7), 132.7 (1C, C-3'), 130.1 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 128.2 (1C, C-2'), 127.7 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 127.3 (1C, C-6'), 126.3 (1C, C-4a), 124.3 (1C, C-8), 123.4 (1C, C-3), 119.7 (1C, C-10b), 119.2 (1C, C-12), 115.9 ppm (1C, C-6a).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

$\delta = -183.9$ (1N, N-1), -69.9 (1N, N-10), NH nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3649 (m), 2361 (s), 1717 (w), 1595 (m), 1420 (s), 1260 (m), 1224 (m), 858 (m), 740 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

m/z (%): 358 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 360 (43) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

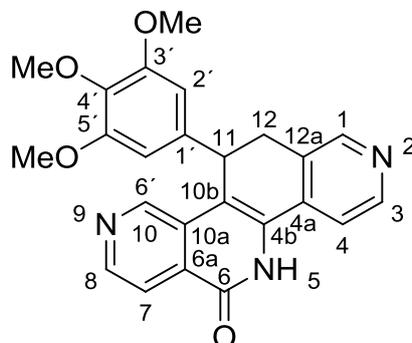
HRMS (ESI):

m/z : 358.0746 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 358.0741.

7.1.2.17 Dargestellte 11-substituierte 5,6,11,12-Tetrahydropyrido[4,3-c][1,8]-phenanthrolin-6-one

11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-on (99c)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.14 beschriebenen Synthesemethode zur 6-Oxo-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Aminopyridophenanthrolinen, ausgehend von 236 mg (0.569 mmol) **76c**, durchgeführt.

C₂₄H₂₁N₃O₄ (415.44 g/mol)

Ausbeute: 57.0 mg (0.137 mmol), 24%

Schmelzpunkt: 299 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (9:1)): $R_f = 0.43$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =12.11 (br s, 1H; NH), 9.20 (br s, 1H; H-10), 8.70 (d, $^3J(\text{H-8,H-7})=5.2$ Hz, 1H; H-8), 8.60 (d, $^3J(\text{H-3,H-4})=5.3$ Hz, 1H; H-3), 8.42 (s, 1H; H-1), 8.10 (dd, $^3J(\text{H-7,H-8})=5.2$ Hz, $^5J(\text{H-7,H-10})=0.6$ Hz, 1H; H-7), 8.01 (d, $^3J(\text{H-4,H-3})=5.3$ Hz, 1H; H-4), 6.34 (s, 2H; H-2', H-6'), 4.95 (d, $^3J(\text{H-11,H-12b})=6.8$ Hz, 1H; H-11), 3.42 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.51 (s, 6H; OCH₃-3', OCH₃-5'), 3.44 (br d, $^3J(\text{H-12b,H-11})=6.8$ Hz, 1H; H-12b), 3.13 ppm (d, $^2J(\text{H-12a,H-12b})=15.3$ Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =161.1 (1C, C-6), 152.7 (2C, C-3', C-5'), 149.0 (1C, C-1), 148.5 (1C, C-3), 147.7 (1C, C-10), 146.8 (1C, C-8), 136.9 (1C, C-1'), 136.3 (1C, C-4'), 135.6 (1C, C-4a), 133.4 (1C, C-4b), 131.4 (1C, C-6a), 130.3 (1C, C-10a), 129.2 (1C, C-12a), 119.4 (1C, C-7), 116.8 (1C, C-4), 113.7 (1C, C-10b), 104.5 (2C, C-2', C-6'), 59.8 (1C, OCH₃-4'), 55.6 (2C, OCH₃-3', OCH₃-5'), 35.7 (1C, C-11), 32.7 ppm (1C, C-12).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-234.8 (1N, NH), -67.3 (1N, N-2), -54.4 ppm (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =3337 (w), 2928 (m), 1585 (s), 1455 (s), 1235 (s), 1123 (s), 747 (m), 539 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

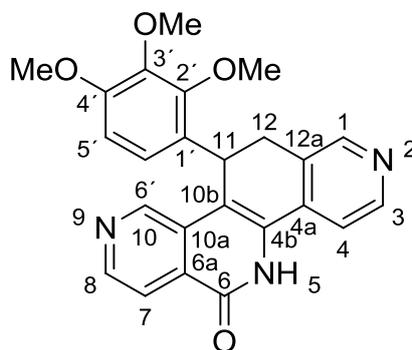
m/z (%): 416 (100) $[M+H]^+$, 209 (14) $[M+2H]^{++}$.

HRMS (ESI):

m/z : 416.1602 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 416.1605.

**11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-on
(99g)**



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.14 beschriebenen Synthesemethode zur 6-Oxo-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Aminopyridophenanthrolinen, ausgehend von 671 mg (1.62 mmol) **76g**, durchgeführt.

Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel erfolgte mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (85:15).

C₂₄H₂₁N₃O₄ (415.44 g/mol)

Ausbeute: 373 mg (0.898 mmol), 55%

Schmelzpunkt: 249 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (85:15)): *R_f* = 0.76

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =12.11 (br s, 1H; NH), 8.90 (br s, 1H; H-10), 8.67 (d, ³*J*(H-8,H-7)=5.2 Hz, 1H; H-8), 8.57 (d, ³*J*(H-3,H-4)=5.2 Hz, 1H; H-3), 8.39 (s, 1H; H-1), 8.10 (dd, ³*J*(H-7,H-8)=5.2 Hz, ⁵*J*(H-7,H-10)=0.8 Hz, 1H; H-7), 8.01 (d, ³*J*(H-4,H-3)=5.2 Hz, 1H; H-4), 6.34 (d, ³*J*(H-5',H-6')=8.8 Hz, 1H; H-5'), 6.03 (d, ³*J*(H-6',H-5')=8.8 Hz, 1H; H-6'), 5.11 (d, ³*J*(H-11,H-12b)=7.3 Hz, 1H; H-11), 4.08 (s, 3H; OCH₃-2'), 3.78 (s, 3H; OCH₃-3'), 3.60 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.44 (dd, ²*J*(H-12b,H-12a)=15.6 Hz, ³*J*(H-12b,H-11)=7.3 Hz, 1H; H-12b), 3.07 ppm (br d, ²*J*(H-12a,H-12b)=15.6 Hz, 1H; H-12a).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =161.1 (1C, C-6), 152.4 (1C, C-4'), 150.3 (1C, C-2'), 149.4 (1C, C-1), 148.8 (1C, C-3), 147.1 (1C, C-10), 146.8 (1C, C-8), 141.8 (1C, C-3'), 135.1 (1C, C-4a), 133.8 (1C, C-4b), 131.4 (1C, C-6a), 130.1 (1C, C-10a), 128.9 (1C, C-12a), 125.1 (1C, C-1'), 121.6 (1C, C-6'), 119.5 (1C, C-7), 116.7 (1C, C-4), 113.2 (1C, C-10b), 107.3 (1C, C-5'), 61.3 (1C, OCH₃-2'), 60.3 (1C, OCH₃-3'), 55.5 (1C, OCH₃-4'), 31.5 (1C, C-12), 29.3 ppm (1C, C-11).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-235.0 (1N, NH), -63.5 (1N, N-2), -54.4 ppm (1N, N-9).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2934 (m), 2835 (m), 1659 (s), 1457 (m), 1230 (s), 1096 (s), 790 (m), 687 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

m/z (%): 416 (100) $[M+H]^+$.

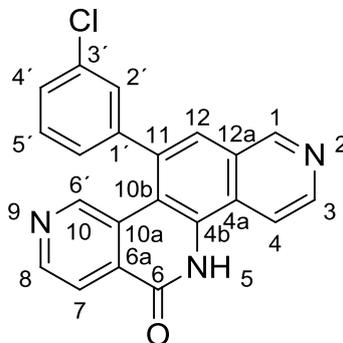
HRMS (ESI):

m/z : 416.1606 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 416.1605.

7.1.2.18 Dargestellte 11-substituierte 5,6-Dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-one

11-(3-Chlorphenyl)-5,6-dihydropyrido[4,3-c][1,8]phenanthrolin-6-on (100d)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.14 beschriebenen Synthesemethode zur 6-Oxo-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyridophenanthrolinen und 6-Aminopyridophenanthrolinen, ausgehend von 306 mg (0.856 mmol) **95d**, durchgeführt.

Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel erfolgte mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (85:15).

C₂₁H₁₂ClN₃O (357.79 g/mol)

Ausbeute: 66.1 mg (0.185 mmol), 22%

Schmelzpunkt: 139 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (85:15)): $R_f = 0.53$

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 12.41$ (br s, 1H; NH), 9.39 (d, $^4J(\text{H-1}, \text{H-12}) = 0.3$ Hz, 1H; H-1), 8.77 (dt, $^3J(\text{H-4}, \text{H-3}) = 6.2$ Hz, $^4J(\text{H-4}, \text{H-1}) = 0.8$ Hz, 1H; H-4), 8.68 (d, $^3J(\text{H-3}, \text{H-4}) = 6.2$ Hz, 1H; H-3), 8.67 (d, $^3J(\text{H-8}, \text{H-7}) = 5.1$ Hz, 1H; H-8), 8.53 (d, $^5J(\text{H-10}, \text{H-7}) = 0.8$ Hz, 1H; H-10), 8.18 (dd, $^3J(\text{H-7}, \text{H-8}) = 5.1$ Hz, $^5J(\text{H-7}, \text{H-10}) = 0.8$ Hz, 1H; H-7), 7.88 (d, $^4J(\text{H-12}, \text{H-1}) = 0.3$ Hz, 1H; H-12), 7.56 (dd, $^3J(\text{H-5}', \text{H-6}') = 7.4$ Hz, $^3J(\text{H-5}', \text{H-4}') = 0.6$ Hz, 1H; H-5'), 7.61-7.59 (m, 1H; H-4'), 7.67-7.65 (m, 1H; H-2'), 7.47 ppm (ddd, $^3J(\text{H-6}', \text{H-5}') = 7.4$ Hz, $^4J(\text{H-6}', \text{H-4}') = 1.7$ Hz, $^4J(\text{H-6}', \text{H-2}') = 1.7$ Hz, 1H; H-6').

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

$\delta = 160.4$ (1C, C-6), 152.5 (1C, C-1), 149.4 (1C, C-10), 147.2 (1C, C-8), 144.5 (1C, C-1'), 144.3 (1C, C-3), 136.5 (1C, C-11), 134.0 (1C, C-3'), 133.5 (1C, C-4b), 132.6 (1C, C-6a), 131.2 (1C, C-5'), 128.6 (1C, C-10a), 128.4 (1C, C-2'), 128.1 (1C, C-4'), 127.6 (1C, C-6'), 127.0 (1C, C-12), 124.81 (1C, C-4a), 124.76 (1C, C-12), 119.4 (1C, C-7), 114.7 (1C, C-4), 133.3 ppm (1C, C-10b).

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2934 (m), 1660 (m), 1586 (s), 1410 (s), 1233 (s), 1120 (s), 795 (s), 674 cm^{-1} (m).

MS (ESI):

m/z (%): 358 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 360 (36) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

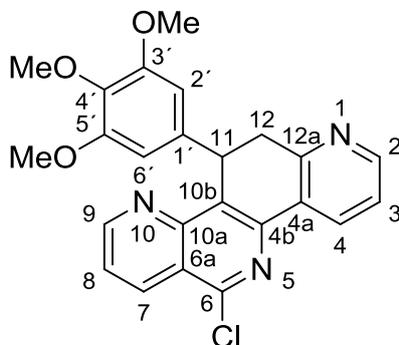
HRMS (ESI):

m/z : 358.0745 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 358.0742.

7.1.2.19 Synthese von 6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin

6-Chlor-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin (106c)



Synthesevorschrift in Anlehnung an ZUR NIEDEN⁶⁶ und MEIER:⁷⁰ 11-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5,6,11,12-tetrahydropyrido[3,2-c][1,7]phenanthrolin-6-on (**97c**) (300 mg, 0.722 mmol) wurde in Phosphoroxchlorid (15.0 mL) suspendiert. Anschließend wurde so lange wässrige Salzsäure (37%ige Lösung) zugegeben, bis eine klare Lösung vorlag. Die Reaktionslösung wurde für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt und auf Eis (200 g) hydrolysiert. Anschließend wurde der pH-Wert durch langsames Zutropfen von Ammoniak-Lösung (25%, aq.) unter Eiskühlung auf pH = 9 eingestellt. Eine Temperatur von 15 °C wurde dabei nicht überschritten. Der entstandene kolloidale Niederschlag wurde für 24 h stehen gelassen und anschließend abgesaugt. Auf eine weitere Aufreinigung des Rohproduktes konnte, aufgrund der mittels LC-MS-Untersuchung ermittelten hohen Reinheit, verzichtet werden.

C₂₄H₂₀ClN₃O₃ (433.89 g/mol)

Ausbeute: 2.80 mg (6.45 μmol), 1%

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ=9.25 (dd, ³J(H-9,H-8)=4.3 Hz, ⁴J(H-9,H-7)=1.7 Hz, 1H; H-9), 8.72 (dd, ³J(H-7,H-8)=8.5 Hz, ⁴J(H-7,H-9)=1.7 Hz, 1H; H-7), 8.54 (dd, ³J(H-4,H-3)=7.9 Hz, ⁴J(H-4,H-2)=1.7 Hz, 1H; H-4), 8.50 (dd, ³J(H-2,H-3)=5.1 Hz, ⁴J(H-2,H-4)=1.7 Hz, 1H; H-2), 7.82 (dd, ³J(H-8,H-7)=8.5 Hz, ³J(H-8,H-9)=4.3 Hz, 1H; H-8), 7.45 (dd, ³J(H-3,H-4)=7.9 Hz, ³J(H-3,H-2)=5.1 Hz, 1H; H-3), 6.31 (s, 2H; H-2', H-6'), 5.55 (br d, ³J(H-11,H-12b)=7.1 Hz, 1H; H-11), 3.72 (dd, ²J(H-12b,H-12a)=16.5 Hz, ³J(H-12b,H-11)=7.1 Hz, 1H; H-12b), 3.50 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.47 (s, 6H; OCH₃-3', OCH₃-5'), 3.40 ppm (br d, ²J(H-12a,H-12b)=16.5 Hz, 1H; H-12a).

^{13}C -NMR (75 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$):

δ =156.8 (1C, C-4b), 156.0 (1C, C-9), 152.5 (2C, C-3', C-5'), 150.1 (1C, C-2), 149.9 (1C, C-6), 149.8 (1C, C-10a), 146.7 (1C, C-12a), 138.1 (1C, C-1'), 136.1 (1C, C-4'), 135.0 (1C, C-7), 131.6 (1C, C-4), 128.7 (1C, C-10b), 128.5 (1C, C-4a), 124.3 (1C, C-8), 122.7 (1C, C-3), 121.8 (1C, C-6a), 104.6 (2C, C-2', C-6'), 59.8 (1C, OCH_3 -4'), 55.6 (2C, OCH_3 -3', OCH_3 -5'), 37.6 (1C, C-12), 35.5 ppm (1C, C-11).

MS (ESI):

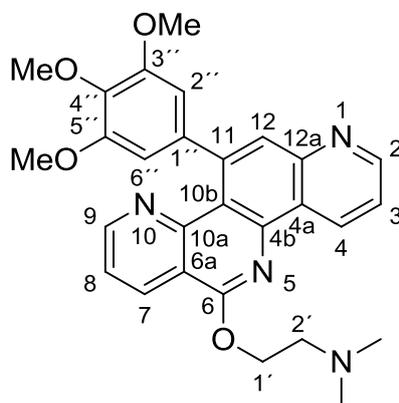
m/z (%): 434 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{35}Cl), 436 (33) $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{37}Cl).

7.1.2.20 Synthesevorschrift zur Darstellung von 11-substituierten 6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthrolinen und 6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen

Synthesevorschrift in Anlehnung an KISELEV *et al.*⁷³ und MEIER:⁷⁰ Zu einer Suspension aus dem entsprechenden 11-substituierten Pyridophenanthrolin-6-on (283 mg) und Triphenylphosphan (TPP) (539 mg, 2.06 mmol, 3 equiv.) in Tetrahydrofuran (THF) abs. (70.0 mL) wurden nacheinander *N,N*-Dimethyl-2-aminoethanol (206 μ L, 2.06 mmol, 3 equiv.) und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) (409 μ L, 2.06 mmol, 3 equiv.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 72 h bei RT gerührt, wobei ein Aufklaren der Lösung zu beobachten war. Nach Befreiung vom Lösungsmittel erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus DCM und MeOH (85:15).

7.1.2.21 Dargestellte 11-substituierte 6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)-pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline

6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)-11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthroline (104cl)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.20 beschriebenen Synthesemethode zur 6-*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Aminopyridophenanthroline-6-onen, ausgehend von 283 mg (0.685 mmol) **98c**, durchgeführt.

C₂₈H₂₈N₄O₄ (485.55 g/mol)

Ausbeute: 316 mg (0.652 mmol), 95%

Schmelzpunkt: 160 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (85:15)): *R_f* = 0.41

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCl (36%) in D₂O):

δ =11.34 (br s, 1H; HN(CH₃)₂), 10.16 (br d, ³*J*(H-4,H-3)=8.2 Hz, 1H; H-4), 9.43 (dd, ³*J*(H-2,H-3)=5.4 Hz, ⁴*J*(H-2,H-4)=1.5 Hz, 1H; H-2), 8.98 (dd, ³*J*(H-7,H-8)=8.3 Hz, ⁴*J*(H-7,H-9)=1.8 Hz, 1H; H-7), 8.76 (dd, ³*J*(H-9,H-8)=4.4 Hz, ⁴*J*(H-9,H-7)=1.8 Hz, 1H; H-9), 8.31 (dd, ³*J*(H-3,H-4)=8.2 Hz, ³*J*(H-3,H-2)=5.4 Hz, 1H; H-3), 8.12 (s, 1H; H-12), 7.72 (dd, ³*J*(H-8,H-7)=8.3 Hz, ³*J*(H-8,H-9)=4.4 Hz, 1H; H-8), 6.60 (s, 2H; H-2'', H-6''), 5.22 (t, ³*J*(CH₂-1',CH₂-2')=4.7 Hz, 2H; CH₂-1'), 3.82 (t, ³*J*(CH₂-2',CH₂-1')=4.7 Hz, 2H; CH₂-2'), 3.76 (s, 3H; OCH₃-4'), 3.64 (s, 6H; OCH₃-3'', OCH₃-5''), 2.96 ppm (s, 6H; N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCl (36%) in D₂O):

δ =159.4 (1C, C-6), 152.9 (1C, C-9), 152.5 (2C, C-3'', C-5''), 149.3 (1C, C-10a), 147.4 (1C, C-11), 145.0 (1C, C-4), 143.3 (1C, C-2), 141.2 (1C, C-4b), 138.4 (1C, C-1''), 137.6 (1C, C-12a), 137.1 (1C, C-4''), 133.6 (1C, C-7), 125.8 (1C, C-4a), 124.0 (1C, C-8), 122.7 (1C, C-3), 119.7 (1C, C-10b), 118.9 (1C, C-12), 115.6 (1C, C-6a), 106.3 (2C, C-2'', C-6''), 61.1 (1C, CH₂-1'), 60.4 (1C, OCH₃-4'), 56.1 (2C, OCH₃-3'', OCH₃-5''), 54.9 (1C, CH₂-2'), 42.7 ppm (2C, N(CH₃)₂).

^{15}N -NMR (30 MHz, 25 °C, $[\text{D}_6]\text{DMSO} + 2\% \text{DCI}$ (36%) in D_2O (0.2% MeNO_2 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ als externer Standard)):

$\delta = -343.7$ (1N, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), -182.5 (1N, N-1), -68.1 ppm (1N, N-10), N-5 nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu} = 2636$ (m), 2826 (w), 2771 (w), 1660 (m), 1585 (s), 1411 (s), 1330 (s), 1232 (s), 1121 (s), 795 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

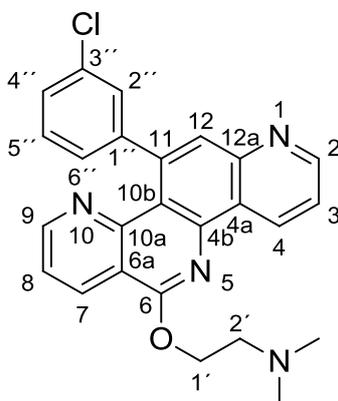
m/z (%): 485 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI):

m/z : 485.2202 ($[\text{M}+\text{H}]^+$),

berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.2183.

6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)-11-(3-chlorphenyl)pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthrolin (104dl)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.20 beschriebenen Synthesemethode zur 6-*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Aminopyrido-phenanthrolin-6-onen, ausgehend von 264 mg (0.738 mmol) **98d**, durchgeführt.

C₂₅H₂₁ClN₄O (428.91 g/mol)

Ausbeute: 109 mg (0.253 mmol), 34%

Schmelzpunkt: 115 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (85:15)): *R_f* = 0.48

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCl (36%) in D₂O):

δ =11.02 (br s, 1H; HN(CH₃)₂), 10.10 (br d, ³*J*(H-4,H-3)=8.4 Hz, 1H; H-4), 9.38 (dd, ³*J*(H-2,H-3)=5.5 Hz, ⁴*J*(H-2,H-4)=1.3 Hz, 1H; H-2), 8.91 (dd, ³*J*(H-7,H-8)=8.3 Hz, ⁴*J*(H-7,H-9)=1.8 Hz, 1H; H-7), 8.58 (dd, ³*J*(H-9,H-8)=4.4 Hz, ⁴*J*(H-9,H-7)=1.8 Hz, 1H; H-9), 8.27 (dd, ³*J*(H-3,H-4)=8.4 Hz, ³*J*(H-3,H-2)=5.5 Hz, 1H; H-3), 8.01 (s, 1H; H-12), 7.63 (dd, ³*J*(H-8,H-7)=8.3 Hz, ³*J*(H-8,H-9)=4.4 Hz, 1H; H-8), 7.46-7.36 (m, 2H; H-11-Chlorphenylrest), 7.26-7.15 (m, 2H; H-11-Chlorphenylrest), 5.15 (t, ³*J*(CH₂-1',CH₂-2')=4.6 Hz, 2H; CH₂-1'), 3.79 (t, ³*J*(CH₂-2',CH₂-1')=4.6 Hz, 2H; CH₂-2'), 2.93 ppm (s, 6H; N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCl (36%) in D₂O):

δ =159.8 (1C, C-6), 153.3 (1C, C-9), 149.2 (1C, C-10a), 145.6 (1C, C-11), 145.4 (1C, C-2), 145.0 (1C, C-1''), 143.8 (1C, C-4), 141.5 (1C, C-4b), 137.7 (1C, C-12a), 134.1 (1C, C-7), 132.7 (1C, C-3''), 130.1 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 128.2 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 127.7 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 127.3 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 126.3 (1C, C-4a), 124.3 (1C, C-8), 123.4 (1C, C-3), 119.7 (1C, C-10b), 119.2 (1C, C-12), 115.9 (1C, C-6a), 62.0 (1C, CH₂-1'), 55.3 (1C, CH₂-2'), 43.0 ppm (2C, N(CH₃)₂).

¹⁵N-NMR (30 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO + 2% DCl (36%) in D₂O (0.2% MeNO₂ in [D₆]DMSO als externer Standard)):

δ =-342.9 (1N, N(CH₃)₂), -183.9 (1N, N-1), -69.8 ppm (1N, N-10), N-5 nicht beobachtet.

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2770 (w), 1607 (m), 1589 (s), 1464 (m), 1315 (s), 1163 (m), 918 (m), 785 cm^{-1} (s).

MS (ESI):

m/z (%): 429 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 431 (33) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

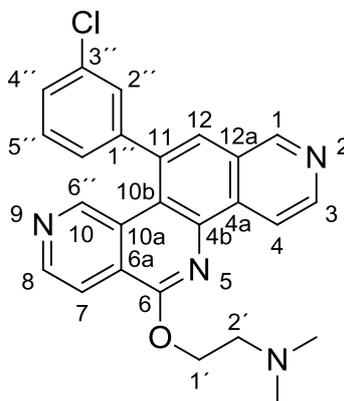
HRMS (ESI):

m/z : 429.1490 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 429.1477.

7.1.2.22 Dargestellte 11-substituierte 6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)-pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthroline

6-(*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy)-11-(3-chlorphenyl)pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolin (105dl)



Die Reaktion wurde nach der unter Abschnitt 7.1.2.20 beschriebenen Synthesemethode zur 6-*N,N*-Dimethyl-2-aminoethoxy-Funktionalisierung von 11-substituierten 6-Aminopyridophenanthrolin-6-onen, ausgehend von 92.2 mg (0.269 mmol) **100d**, durchgeführt.

C₂₅H₂₁ClN₄O (428.91 g/mol)

Ausbeute: 77.4 mg (0.180 mmol), 67%

Schmelzpunkt: 139 °C (Zersetzung)

DC (DCM/MeOH (85:15)): *R_f* = 0.19

¹H-NMR (300 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =9.39 (s, 1H; H-1), 8.75 (br s, 1H; H-4), 8.73 (br s, 1H; H-3), 8.71 (s, 1H; H-8), 8.66 (s, 1H; H-10), 8.11 (dd, ³*J*(H-7,H-8)=5.4 Hz, ⁴*J*(H-7,H-10)=0.8 Hz, 1H; H-7), 7.96 (s, 1H; H-12), 7.65-7.55 (m, 3H; H-2'', H-4'', H-5''), 7.45-7.37 (m, 1H; H-6''), 4.86 (t, ³*J*(CH₂-1',CH₂-2')=5.5 Hz, 2H; CH₂-1'), 2.97 (t, ³*J*(CH₂-2',CH₂-1')=5.5 Hz, 2H; CH₂-2'), 3.39 ppm (s, 6H; N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, 25 °C, [D₆]DMSO):

δ =157.7 (1C, C-6), 151.7 (1C, C-1), 149.2 (1C, C-10), 146.1 (1C, C-8), 144.8 (2C, C-3, C-4), 139.6 (1C, C-4b), 136.2 (1C, C-11), 134.1 (1C, C-3''), 133.0 (1C, C-4a), 131.4 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 128.4 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 128.3 (1C, C-10a), 128.2 (1C, C-11-Chlorphenylrest), 127.6 (1C, C-6''), 126.8 (1C, C-12), 124.3 (1C, C-6a), 118.0 (1C, C-10b), 116.7 (1C, C-7), 64.6 (1C, CH₂-1'), 57.1 (1C, CH₂-2'), 45.3 ppm (2C, N(CH₃)₂), C-12a vermutlich isochron mit C-6'' bei 127.6 ppm, C-1'' vermutlich isochron mit C-8 bei 146.1 ppm.

IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ =2972 (m), 2808 (w), 1738 (s), 1701 (s), 1375 (m), 1260 (s), 1107 (s), 762 (m), 677 cm^{-1} (m).

MS (ESI):

m/z (%): 429 (100) $[M+H]^+$ (^{35}Cl), 431 (40) $[M+H]^+$ (^{37}Cl).

HRMS (ESI):

m/z : 429.1489 ($[M+H]^+$),

berechnet für $[M+H]^+$: 429.1477.

7.2 HPLC-Analytik zur Bestimmung der Lipophilie

7.2.1 Materialien und Geräte

Ammoniumformiat (Fluka, Buchs), Ammoniak (25%ig), MeOH (HPLC-Qualität, J. T. Baker, Griesheim). Die im Rahmen der HPLC-Methode verwendeten Standards 4-Acetylpyridin, Acetanilid, Acetophenon, Methylbenzoat, Ethylbenzoat, Benzophenon, Phenylbenzoat, Diphenylether, 1,2-Diphenylethan und Triphenylamin wurden von den Firmen Alfa-Aesar, Fluka, Merck, Roth und Sigma-Aldrich bezogen.

Die Einstellung der pH-Werte der Pufferlösungen erfolgte mit einem Metrohm 632 pH-Meter (Metrohm, Filderstadt).

7.2.2 Beschreibung der HPLC-Methode zur Bestimmung der Lipophilie

Die Bestimmung der Lipophilie ($\log D_{7.4}$) wurde chromatographisch mit einem linearen Gradienten mit einem Agilent 1100 HPLC-System unter UV-Detektion bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Auswertung erfolgte über die Chemstation-Software. Die Verbindungen wurden in MeOH (gegebenenfalls zusätzlich Eisessig) gelöst und analysiert. Die Berechnung der entsprechenden $\log D_{7.4}$ -Werte erfolgte über Korrelation der experimentell ermittelten Kapazitätsfaktoren mit bekannten $\log P$ -Werten von zehn Standards (4-Acetylpyridin, Acetanilid, Acetophenon, Methylbenzoat, Ethylbenzoat, Benzophenon, Phenylbenzoat, Diphenylether, 1,2-Diphenylethan, Triphenylamin) in einem linearen Modell. Die $\log P$ -Werte entsprechen den $\log D_{7.4}$ -Werten bei nichtionisierbaren Verbindungen und lagen im Bereich von 0.5 - 5.7.¹⁰⁹ Die Totzeit wurde durch den durch das Lösungsmittel verursachten Injektionspeak ermittelt. Weitere Details sind Abschnitt 4 zu entnehmen.

Stationäre Phase:	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8-Säule (4.6 × 150 mm, 5 μm)
Mobile Phase:	Eluent A: (95% (v/v) NH ₄ HCO ₂ (aq.) Puffer (pH 7.4) (21.05 mM), 5% (v/v) MeOH) Eluent B: (5% (v/v) NH ₄ HCO ₂ (aq.) Puffer (pH 7.4) (360 mM), 95% (v/v) MeOH) Gradient: 100% A - 100% B (0 - 40 min), 100% B (40 - 41 min), 100% B - 100% A (41 - 42 min), 100% A (42 - 48 min, Äquilibration)
Flussrate:	0.7 mL/min
Injektionsvolumen:	3 μL
Detektionswellenlänge:	220 nm

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. *Statistisches Bundesamt*, Wiesbaden.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>
(entnommen am 07.01.2016).
2. *Robert Koch Institut*: Krebs in Deutschland 2011/2012, Berlin.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html
(entnommen am 23.12.2015).
3. *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)*.
<https://www.vfa.de/>
(entnommen am 23.12.2015).
4. *World Health Organization*: Cancer Fact Sheet N^o 297, Genf.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
(entnommen am 23.12.2015).
5. MUTSCHLER E., GEISLINGER G., KROEMER H. K., RUTH P., SCHÄFER-KORTING M.
Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
9. Auflage, *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, Stuttgart, **2008**.
6. AVENDAÑO C., MENÉNDEZ J. C.
Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs.
2nd edition, *Elsevier Science*, Amsterdam, **2015**.
7. HANAHAN D., WEINBERG R. A.
The Hallmarks of Cancer.
Cell **2000**, *100*, 57–70.
8. LONGLEY D. B., HARKIN D. P., JOHNSTON P. G.
5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies.
Nat. Rev. Cancer **2003**, *3*, 330–338.
9. JORDAN V. C.
Tamoxifen: A most Unlikely Pioneering Medicine.
Nat. Rev. Drug Discovery **2003**, *2*, 205–213.
10. DESTA Z., WARD B. A., SOUKHOVA N. V., FLOCKHART D. A.
Comprehensive Evaluation of Tamoxifen Sequential Biotransformation by the Human Cytochrome P450 System *in vitro*: Prominent Roles for CYP3A and CYP2D6.
J. Pharm. Exp. Ther. **2004**, *310*, 1062–1075.
11. DEWEESE J. E., OSHEROFF N.
The DNA Cleavage Reaction of Topoisomerase II: Wolf in Sheep's Clothing.
Nucleic Acids Res. **2009**, *37*, 738–748.

12. UMEMURA K., MIZUSHIMA T., KATAYAMA H., KIRYU Y., YAMORI T., ANDOH T.
Inhibition of DNA Topoisomerases II and/or I by Pyrazolo[1,5-*a*]indole Derivatives and their Growth Inhibitory Activities.
Mol. Pharmacol. **2002**, *62*, 873–880.
13. NITISS J. L.
Targeting DNA Topoisomerase II in Cancer Chemotherapy.
Nat. Rev. Cancer **2009**, *9*, 338–350.
14. WOOD K. W., CORNWELL W. D., JACKSON J. R.
Past and Future of the Mitotic Spindle as an Oncology Target.
Curr. Opin. Pharmacol. **2001**, *1*, 370–377.
15. EISENSTEIN M.
Medicine: Eyes on the Target.
Nature **2015**, *527*, S110-S112.
16. KUPCHAN S. M., KOMODA Y., COURT W. A., THOMAS G. J., SMITH R. M., KARIM A., GILMORE C. J., HALTIWANGER R. C., BRYAN R. F.
Tumor Inhibitors. LXXIII. Maytansine, a Novel Antileukemic Ansa Macrolide from *Maytenus ovatus*.
J. Am. Chem. Soc. **1972**, *94*, 1354–1356.
17. STERNBERG C. N., SKONECZNA I. A., CASTELLANO D., THEODORE C., BLAIS N., VOOG E., BELLMUNT J., PETERS F., LE-GUENNEC S., CERBONE L., RISSE M.-L., MACHIELS J.-P.
Larotaxel with Cisplatin in the First-Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer: A Randomized, Active-Controlled, Phase III Trial (CILAB).
Oncology **2013**, *85*, 208–215.
18. SAIF M. W., SARANTOPOULOS J., PATNAIK A., TOLCHER A. W., TAKIMOTO C., BEERAM M.
Tasetaxel, a New Oral Taxane, in Combination With Capecitabine: a Phase I, Dose-Escalation Study in Patients with Advanced Solid Tumors.
Cancer Chemother. Pharmacol. **2011**, *68*, 1565–1573.
19. RAMANATHAN R. K., PICUS J., RAFTOPOULOS H., BERNARD S., LOCKHART A. C., FRENETTE G., MACDONALD J., MELIN S., BERG D., BRESCIA F., HOCHSTER H., COHN A.
A Phase II Study of Milataxel: A Novel Taxane Analogue in Previously Treated Patients with Advanced Colorectal Cancer.
Cancer Chemother. Pharmacol. **2008**, *61*, 453–458.
20. PALLER C. J., ANTONARAKIS E. S.
Cabazitaxel: A Novel Second-Line Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.
Drug Des. Devel. Ther. **2011**, *5*, 117–124.
21. HORI K., SAITO S.
Microvascular Mechanisms by which the Combretastatin A-4 Derivative AC7700 (AVE8062) Induces Tumour Blood Flow Stasis.
Br. J. Cancer **2003**, *89*, 1334–1344.

22. THORPE P. E.
Vascular Targeting Agents as Cancer Therapeutics.
Clin. Cancer Res. **2004**, *10*, 415–427.
23. DOMINGUEZ-BRAUER C., THU K. L., MASON J. M., BLASER H., BRAY M. R., MAK T. W.
Targeting Mitosis in Cancer: Emerging Strategies.
Mol. Cell **2015**, *60*, 524–536.
24. CHANDRASEKARAN G., TÁTRAI P., GERGELY F.
Hitting the Brakes: Targeting Microtubule Motors in Cancer.
Br. J. Cancer **2015**, *113*, 693–698.
25. COMEAUX E. Q., VAN WAARDENBURG R. C.
Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I Resolves Both Naturally and Chemically Induced DNA Adducts and its Potential as a Therapeutic Target.
Drug Metab. Rev. **2014**, *46*, 494–507, und darin enthaltene Literatur.
26. IYAMA T., WILSON D. M.
DNA Repair Mechanisms in Dividing and non-Dividing Cells.
DNA Repair **2013**, *12*, 620–636, und darin enthaltene Literatur.
27. DEXHEIMER T. S., ANTONY S., MARCHAND C., POMMIER Y.
Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase as a Target for Anticancer Therapy.
Anti Cancer Agents Med. Chem. **2008**, *8*, 381–389, und darin enthaltene Literatur.
28. BARTHELMES H. U., HABERMEYER M., CHRISTENSEN M. O., MIELKE C., INTERTHAL H., POULIOT J. J., BOEGE F., MARKO D.
TDP1 Overexpression in Human Cells Counteracts DNA Damage Mediated by Topoisomerase I and II.
J. Biol. Chem. **2004**, *279*, 55618–55625.
29. MEISENBERG C., GILBERT D. C., CHALMERS A., HALEY V., GOLLINS S., WARD S. E., EL-KHAMISY S. F.
Clinical and Cellular Roles for TDP1 and TOP1 in Modulating Colorectal Cancer Response to Irinotecan.
Mol. Cancer Ther. **2015**, *14*, 575–585.
30. KATYAL S., EL-KHAMISY S. F., RUSSELL H. R., LI Y., JU L., CALDECOTT K. W., MCKINNON P. J.
TDP1 Facilitates Chromosomal Single-Strand Break Repair in Neurons and is Neuroprotective *in vivo*.
EMBO J. **2007**, *26*, 4720–4731.
31. HIRANO R., INTERTHAL H., HUANG C., NAKAMURA T., DEGUCHI K., CHOI K., BHATTACHARJEE M. B., ARIMURA K., UMEHARA F., IZUMO S., NORTHROP J. L., SALIH M. A. M., INOUE K., ARMSTRONG D. L., CHAMPOUX J. J., TAKASHIMA H., BOERKOEL C. F.
Spinocerebellar Ataxia with Axonal Neuropathy: Consequence of a Tdp1 Recessive Neomorphic Mutation?
EMBO J. **2007**, *26*, 4732–4743.

32. ANTONY S., MARCHAND C., STEPHEN A. G., THIBAUT L., AGAMA K. K., FISHER R. J., POMMIER Y.
Novel High-Throughput Electrochemiluminescent Assay for Identification of Human Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase (Tdp1) Inhibitors and Characterization of Furamide (NSC 305831) as an Inhibitor of Tdp1.
Nucleic Acids Res. **2007**, *35*, 4474–4484.
33. MARCHAND C., LEA W. A., JADHAV A., DEXHEIMER T. S., AUSTIN C. P., INGLESE J., POMMIER Y., SIMONOV A.
Identification of Phosphotyrosine Mimetic Inhibitors of Human Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I by a Novel Alpha Screen High-Throughput Assay.
Mol. Cancer Ther. **2009**, *8*, 240–248.
34. DEXHEIMER T. S., GEDIYA L. K., STEPHEN A. G., WEIDLICH I., ANTONY S., MARCHAND C., INTERTHAL H., NICKLAUS M., FISHER R. J., NJAR V. C., POMMIER Y.
4-Pregnen-21-ol-3,20-dione-21-(4-bromobenzenesulfonate) (NSC 88915) and Related Novel Steroid Derivatives as Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase (Tdp1) Inhibitors.
J. Med. Chem. **2009**, *52*, 7122–7131.
35. TIAN L.-W., FENG Y., TRAN T. D., SHIMIZU Y., PFEIFER T., FORSTER P. I., QUINN R. J.
Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I Inhibitors from the Australian Plant *Macropteranthes leichhardtii*.
J. Nat. Prod. **2015**, *78*, 1756–1760.
36. SIRIVOLU V. R., VERNEKAR S. K. V., MARCHAND C., NAUMOVA A., CHERGUI A., RENAUD A., STEPHEN A. G., CHEN F., SHAM Y. Y., POMMIER Y., WANG Z.
5-Arylideneethiothiazolidinones as Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I.
J. Med. Chem. **2012**, *55*, 8671–8684.
37. LV P.-C., AGAMA K., MARCHAND C., POMMIER Y., CUSHMAN M.
Design, Synthesis, and Biological Evaluation of *O*-2-Modified Indenoisoquinolines as Dual Topoisomerase I-Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I Inhibitors.
J. Med. Chem. **2014**, *57*, 4324–4336, und darin enthaltene Literatur.
38. NGUYEN T. X., ABDELMALAK M., MARCHAND C., AGAMA K., POMMIER Y., CUSHMAN M.
Synthesis and Biological Evaluation of Nitrated 7-, 8-, 9-, and 10-Hydroxyindenoisoquinolines as Potential Dual Topoisomerase I (Top1)-Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (TDP1) Inhibitors.
J. Med. Chem. **2015**, *58*, 3188–3208.
39. CORTES LEDESMA F., EL KHAMISY S. F., ZUMA M. C., OSBORN K., CALDECOTT K. W.
A Human 5'-Tyrosyl DNA Phosphodiesterase that Repairs Topoisomerase-Mediated DNA Damage.
Nature **2009**, *461*, 674–678.
40. CALDECOTT K. W.
Tyrosyl DNA Phosphodiesterase 2, an Enzyme fit for Purpose.
Nat. Struct. Mol. Biol. **2012**, *19*, 1212–1213, und darin enthaltene Literatur.

41. RAOOF A., DEPLEDGE P., HAMILTON N. M., HAMILTON N. S., HITCHIN J. R., HOPKINS G. V., JORDAN A. M., MAGUIRE L. A., MCGONAGLE A. E., MOULD D. P., RUSHBROOKE M., SMALL H. F., SMITH K. M., THOMSON G. J., TURLAIS F., WADDELL I. D., WASZKOWYCZ B., WATSON A. J., OGILVIE D. J.
Toxoflavins and Deazaflavins as the First Reported Selective Small Molecule Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase II.
J. Med. Chem. **2013**, *56*, 6352–6370.
42. PROBST J. M. A.
Beschreibung und Darstellungsweise einiger bei der Analyse des *Chelidonium majus* neu aufgefundenen Stoffe.
Ann. Pharm. **1839**, *29*, 113–131.
43. SUCHOMELOVÁ J., BOCHOŘÁKOVÁ H., PAULOVÁ H., MUSIL P., TÁBORSKÁ 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, und darin enthaltene Literatur.
44. SLANINOVÁ I., PĚNČÍKOVÁ K., URBANOVÁ J., SLANINA J., TÁBORSKÁ E.
Antitumour Activities of Sanguinarine and Related Alkaloids.
Phytochem. Rev. **2014**, *13*, 51–68, und darin enthaltene Literatur.
45. EL-READI M. Z., EID S., ASHOUR M. L., TAHRANI A., WINK M.
Modulation of Multidrug Resistance in Cancer Cells by Chelidonine and *Chelidonium majus* Alkaloids.
Phytomedicine **2013**, *20*, 282–294.
46. FLEURY F., SUKHANOVA A., IANOUL A., DEVY J., KUDELINA I., DUVAL O., ALIX A. J., 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, und darin enthaltene Literatur.
47. MESSMER W. M., TIN-WA M., FONG H. H. S., BEVELLE C., FARNSWORTH N. R., ABRAHAM D. J., TROJÁNEK J.
Fagaronine, A new Tumor Inhibitor Isolated from *Fagara zanthoxyloides* Lam. (*Rutaceae*).
J. Pharm. Sci. **1972**, *61*, 1858–1859.
48. LARSEN A. K., GRONDARD L., COUPRIE J., DESOIZE B., COMOIE 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.
49. WANG L. K., JOHNSON R. K., HECHT S. M.
Inhibition of Topoisomerase I Function by Nitidine and Fagaronine.
Chem. Res. Toxicol. **1993**, *6*, 813–818.
50. LOPUS M., PANDA D.
The Benzophenanthridine Alkaloid Sanguinarine Perturbs Microtubule Assembly Dynamics through Tubulin Binding. A possible Mechanism for its Antiproliferative Activity.
FEBS J. **2006**, *273*, 2139–2150.

51. CUSHMAN M., CHENG L.
Total Synthesis of Nitidine Chloride.
J. Org. Chem. **1978**, *43*, 286–288, und darin enthaltene Literatur.
52. JANIN Y. L., CROISY A., RIOU J. F., BISAGNI E.
Synthesis and Evaluation of new 6-Amino- Substituted Benzo[c]phenanthridine Derivatives.
J. Med. Chem. **1993**, *36*, 3686–3692, und darin enthaltene Literatur.
53. GRAEBE C.
Ueber Derivate des Chrysens.
Justus Liebigs Ann. Chem. **1904**, *335*, 122–138.
54. ANTONY S., AGAMA K. K., MIAO Z.-H., TAKAGI K., WRIGHT M. H., ROBLES A. I., VARTICOVSKI L., NAGARAJAN M., MORRELL A., CUSHMAN M., POMMIER Y.
Novel Indenoisoquinolines NSC 725776 and NSC 724998 Produce Persistent Topoisomerase I Cleavage Complexes and Overcome Multidrug Resistance.
Cancer Res. **2007**, *67*, 10397–10405.
55. ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01051635>
(entnommen am 16.01.2016).
56. ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01794104>
(entnommen am 16.01.2016).
57. LI T.-K., HOUGHTON P. J., DESAI S. D., DAROUFI P., LIU A. A., HARS E. S., RUCHELMAN A. L., LAVOIE E. J., LIU L. F.
Characterization of ARC-111 as a Novel Topoisomerase I-Targeting Anticancer Drug.
Cancer Res. **2003**, *63*, 8400–8407.
58. KURTZBERG L. S., ROTH S., KRUMBHOLZ R., CRAWFORD J., BORMANN C., DUNHAM S., YAO M., ROULEAU C., BAGLEY R. G., YU X.-J., WANG F., SCHMID S. M., LAVOIE E. J., TEICHER B. A.
Genz-644282, a Novel non-Camptothecin Topoisomerase I Inhibitor for Cancer Treatment.
Clin. Cancer Res. **2011**, *17*, 2777–2787.
59. ClinicalTrials.gov.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00942799>
(entnommen am 16.01.2016).
60. WEIDE M.
Synthese und Testung von Hemmstoffen der flavinhaltigen Monooxygenase.
Dissertation, Kiel **1995**.
61. TAKAHASHI K., OKAMOTO T., YAMADA K., IIDA H.
A Convenient Synthesis of Substituted Stilbenes by Condensation of *o*- or *p*-Tolunitrile with *p*-Substituted Benzaldehydes.
Synthesis **1977**, *1*, 58–59.

62. WOLSCHEENDORF U.
Synthese und Testungen Substituierter Benzo[c]phenanthridine als potentielle Zytostatika.
Dissertation, Kiel **2000**.
63. KOCK I.
Synthese und Testung von Benzo[c]phenanthridin-Derivaten als potentielle Zytostatika.
Dissertation, Kiel **2003**.
64. CLEMENT B., WEIDE M., WOLSCHEENDORF U., KOCK I.
A Two-Step Synthesis of Cytostatically Active Benzo[c]phenanthridine Derivatives.
Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 635–638.
65. KOCK I., HEBER D., WEIDE M., WOLSCHEENDORF 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.
66. ZUR NIEDEN D.
Benzo[c]phenanthridine: Neue Derivate, zytostatische Wirksamkeit und Verbesserung der Wasserlöslichkeit.
Dissertation, Kiel **2007**.
67. MARKO D.
Unveröffentlichte Arbeiten, Kaiserslautern **2003–2004**.
68. MEIER C., KOTTHAUS J., STENZEL L., GIRRESER U., HEBER D., CLEMENT B.
Synthesis and Physicochemical Characterization of Novel 6-Aminopyrido[3,4-c][1,9]-phenanthrolines as Aza-Analogs of Benzo[c]phenanthridines.
Tetrahedron **2012**, *68*, 9105–9112.
69. ZEBOTHSEN I.
Charakterisierung, Metabolismus und Interaktionspotential zytostatisch wirksamer 6-Aminobenzo[c]phenanthridine.
Dissertation, Kiel **2005**.
70. MEIER C.
Zur Entwicklung neuer aza-analoger Benzo[c]phenanthridine mit antitumorale Wirkung.
Dissertation, Kiel **2014**.
71. VAINIO M. J., KOGEJ T., RAUBACHER F., SADOWSKI J.
Scaffold Hopping by Fragment Replacement.
J. Chem. Inf. Model. **2013**, *53*, 1825–1835, und darin enthaltene Literatur.
72. STENZEL L.
Synthese neuer Benzo[c]phenanthridin-Derivate und deren Stickstoff-Analoga als potentielle Zytostatika.
Dissertation, Kiel **2009**.

73. KISELEV E., DEGUIRE S., MORRELL A., AGAMA K., DEXHEIMER T. S., POMMIER Y., CUSHMAN M.
7-Azaindenoisoquinolines as Topoisomerase I Inhibitors and Potential Anticancer Agents.
J. Med. Chem. **2011**, *54*, 6106–6116.
74. KISELEV E., AGAMA K., POMMIER Y., CUSHMAN M.
Azaindenoisoquinolines as Topoisomerase I Inhibitors and Potential Anticancer Agents: A Systematic Study of Structure-Activity Relationships.
J. Med. Chem. **2012**, *55*, 1682–1697.
75. MEIER C., SÖMMER P., GIRRESER U., CLEMENT B.
Synthesis of Pyrido[3,4-*c*][1,9]phenanthroline - A Five-Step Procedure to a Novel *N*-Containing Ring Skeleton.
Synthesis **2013**, *45*, 893–895.
76. National Cancer Institute (NCI), Cancer Screen.
<http://dtp.nci.nih.gov>.
77. MEIER C.
Unveröffentlichte Arbeiten, Kiel **2014**.
78. LIPINSKI C. A., LOMBARDO F., DOMINY B. W., FEENEY P. J.
Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings.
Adv. Drug Del. Rev. **1997**, *23*, 3–25.
79. BALDWIN J. E.
Rules for Ring Closure.
J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1976**, 734–736.
80. STEINHÄUER T. N., LÄNGLE D. S., MEIER C., GIRRESER U., STENZEL L., HEBER D., CLEMENT B.
Triggering the Directional Selectivity of a Ring-Closure Reaction Leads to Pyridoaza-carbazoles with Anticancer Properties.
Chem. Eur. J. **2015**, *21*, 6668–6672.
81. STEINHÄUER T. N.
Synthese von 7-Azaindolo[3,2-*h*]chinolin und Chino[7,8-*f*]-1,7-naphthyridin.
Bachelor-Arbeit, Kiel **2010**.
82. LÄNGLE D. S.
Synthese neuer 10-substituierter 7-Azaindolo[3,2-*h*]chinoline.
Bachelor-Arbeit, Kiel **2010**.
83. RITCHIE T. J., MACDONALD S. J. F., PEACE S., PICKETT S. D., LUSCOMBE C. N.
The Developability of Heteroaromatic and Heteroaliphatic Rings – Do Some Have a Better Pedigree as Potential Drug Molecules than Others?
Med. Chem. Commun. **2012**, *3*, 1062–1069, und darin enthaltene Literatur.
84. LÄNGLE D. S.
Synthese von leicht modifizierbaren 11*H*-Pyrido[3,2-*i*]-1-azacarbazolen mit potentiellen antitumoralen Eigenschaften.
Master-Arbeit, Kiel **2012**.

85. DUNN A. D.
The Selenium Dioxide Oxidation of 2,3- and 3,4-Dimethylpyridines.
Org. Pep. Proced. Int. **1999**, *31*, 120–123.
86. SASADA T., KOBAYASHI F., SAKAI N., KONAKAHARA T.
An Unprecedented Approach to 4,5-Disubstituted Pyrimidine Derivatives by a ZnCl₂-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction.
Org. Lett. **2009**, *11*, 2161–2164.
87. *Safety Data Sheet*, Toluene pure | AppliChem.
https://www.applichem.com/fileadmin/datenblaetter/A1159_en_GB.pdf
(aktualisiert: 29.11.2014).
88. *Sicherheitsdatenblatt*, Xylol (Isomerengemisch), technisch | VWR.
https://de.vwr.com/store/catalog/product.jsp?catalog_number=28973.294
(aktualisiert: 05.01.2015).
89. *Sicherheitsdatenblatt*, 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone, 98% | VWR.
https://us.vwr.com/store/catalog/product.jsp?product_id=7988757
(aktualisiert: 22.01.2014).
90. HELLWICH K.-H.
Chemische Nomenklatur: Die systematische Benennung organisch-chemischer Verbindungen; ein Lehrbuch für Pharmazie- und Chemiestudenten.
3. überarbeitete Auflage, *Govi-Verl.*, Eschborn, **2008**.
91. LÜLLMANN H., HEIN L., MOHR K.
Taschenatlas Pharmakologie.
4. überarbeitete Auflage, *Thieme*, Stuttgart, New York, **2001**.
92. *Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft*: Fachgruppen Pharmazeutische Chemie und Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik der DPhG.
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/1998/daz-18-1998/uid-3216>
(entnommen am 06.02.2016).
93. KLEBE G.
Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen.
1. Auflage, *Spektrum Akad. Verl.*, Heidelberg, **2002**.
94. MALIK H. A., TAYLOR B. L. H., KERRIGAN J. R., GROB J. E., HOUK K. N., DU BOIS J., HAMANN L. G., PATTERSON A. W.
Non-Directed Allylic C-H Acetoxylation in the Presence of Lewis Basic Heterocycles.
Chem. Sci. **2014**, *5*, 2352–2361.
95. LIU Y.-J., XU H., KONG W.-J., SHANG M., DAI H.-X., YU J.-Q.
Overcoming the Limitations of Directed C-H Functionalizations of Heterocycles.
Nature **2014**, *515*, 389–393, und darin enthaltene Literatur.
96. KORNBLUM N.
Organic Reactions.
Volume 2, *Wiley-VCH*, Weinheim, **1944**.

97. BECH SOMMER M., BEGRUP M., BOEGESOE K. P.
Application of (2-Cyanoaryl)arylacetonitriles in Cyclization and Annulation Reactions. Preparation of 3-Arylindans, 4-Aryl-3,4-dihydronaphthalenes, 4-Arylisoquinolines, 1-Aminonaphthalenes, and Heterocyclic Analogues.
J. Org. Chem. **1990**, *55*, 4822–4827.
98. GENÈS C., LENGLET G., DEPAUW S., NHILI R., PRADO S., DAVID-CORDONNIER M.-H., MICHEL S., TILLEQUIN F., PORÉE F.-H.
Synthesis and Biological Evaluation of *N*-Substituted Benzo[*c*]phenanthrolines and Benzo[*c*]phenanthrolinones as Antiproliferative Agents.
Eur. J. Med. Chem. **2011**, *46*, 2117–2131.
99. CUSHMAN M., JAYARAMAN M., VROMAN J. A., FUKUNAGA A. K., FOX B. M., KOHLHAGEN G., STRUMBERG D., POMMIER Y.
Synthesis of New Indeno[1,2-*c*]isoquinolines: Cytotoxic Non-Camptothecin Topoisomerase I Inhibitors.
J. Med. Chem. **2000**, *43*, 3688–3698.
100. XU Y., HER C.
Inhibition of Topoisomerase (DNA) I (TOP1): DNA Damage Repair and Anticancer Therapy.
Biomolecules **2015**, *5*, 1652–1670.
101. KOCK I., CLEMENT B.
A New Synthetic Approach to the Benzo[*c*]phenanthridine Ring System.
Synthesis **2005**, *7*, 1052–1054.
102. LI A., KINDELIN P. J., KLUMPP D. A.
Charge Migration in Dicationic Electrophiles and its Application to the Synthesis of Aza-Polycyclic Aromatic Compounds.
Org. Lett. **2006**, *8*, 1233–1236.
103. WILCOX C. F., SEAGER M. A.
Cleavage of Hindered Aromatic Ethers. Kinetics.
J. Org. Chem. **1969**, *34*, 2319–2323, und darin enthaltene Literatur.
104. KOKATLA H. P., THOMSON P. F., BAE S., DODDI V. R., LAKSHMAN M. K.
Reduction of Amine *N*-Oxides by Diboron Reagents.
J. Org. Chem. **2011**, *76*, 7842–7848.
105. HOWARD E., OLSZEWSKI W. F.
The Reaction of Triphenylphosphine with Some Aromatic Amine Oxides.
J. Am. Chem. Soc. **1959**, *81*, 1483–1484.
106. CAPRA J., LE GALL T.
Oxidative Conversion of Imines into 2-Azadienes.
Synlett **2010**, *3*, 441–444.
107. FRIEBOLIN H.
Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie: Eine Einführung.
4. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.

108. PRETSCH E., BÜHLMANN P., BADERTSCHER M.
Structure Determination of Organic Compounds: Tables of spectral data.
4. revised and enlarged edition, *Springer*, Berlin, Heidelberg, **2009**.
109. OECD Guideline.
OPPTS 830.7570 for the Testing of Chemicals, Partition Coefficient (*n*-Octanol/Water),
Estimation by Liquid Chromatography **1996**.
110. SILVERMAN R. B.
Medizinische Chemie für Organiker, Biochemiker und Pharmazeutische Chemiker, *Wiley VCH*, Weinheim, **1995**.
111. CARON G., REYMOND F., CARRUPT P.-A., GIRAULT H. H., TESTA B.
Combined Molecular Lipophilicity Descriptors and Their Role in Understanding Intramo-
lecular Effects.
Pharm. Sci. Technol. Today **1999**, 2, 327–335, und darin enthaltene Literatur.
112. EL TAYAR N., TESTA B., CARRUPT P. A.
Polar Intermolecular Interactions Encoded in Partition Coefficients: An Indirect Estima-
tion of Hydrogen-Bond Parameters of Polyfunctional Solutes.
J. Phys. Chem. **1992**, 96, 1455–1459.
113. TESTA B., CRIVORI P., REIST M., CARRUPT P.-A.
The Influence of Lipophilicity on the Pharmacokinetic Behavior of Drugs: Concepts and
Examples.
Perspect. Drug Discovery Des. **2000**, 19, 179–211.
114. ARNOTT J. A., KUMAR R., PLANEY S. L.
Lipophilicity Indices for Drug Development.
J. Appl. Biopharm. Pharmacokinet. **2012**, 7, 863–875, und darin enthaltene Literatur.
115. VAN DE WATERBEEMD H., SMITH D. A., BEAUMONT K., WALKER D. K.
Property-Based Design: Optimization of Drug Absorption and Pharmacokinetics.
J. Med. Chem. **2001**, 44, 1313–1333.
116. SØRENSEN G. O., MAHLER L., RASTRUP-ANDERSEN N.
Microwave Spectra of [¹⁵N] and [¹³C] Pyridines, Quadrupole Coupling Constants, Dipole
Moment and Molecular Structure of Pyridine.
J. Mol. Struct. **1974**, 20, 119–126.
117. BLACKMAN G. L., BROWN R. D., BURDEN F. R.
The Microwave Spectrum, Dipole Moment, and Nuclear Quadrupole Coupling Constants
of Pyrimidine.
J. Mol. Spectrosc. **1970**, 35, 444–454.
118. BREITMAIER E., JUNG G.
Organische Chemie: Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekül-
struktur, Naturstoffe, Synthesepaltung, Nachhaltigkeit.
7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, *Thieme*, Stuttgart, New York, **2014**.
119. MOORE W. J., HUMMEL D. O.
Physikalische Chemie.
4. Auflage, *de Gruyter*, Berlin, New York, **1986**.

120. 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.
121. *National Cancer Institute (NCI) - Mission.*
<http://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-cancer-institute-nci>
(entnommen am 22.02.2016).
122. MONGA M., SAUSVILLE E. A.
Developmental Therapeutics Program at the NCI: Molecular Target and Drug Discovery Process.
Leukemia **2002**, *16*, 520–526.
123. SHOEMAKER R. H.
The NCI60 Human Tumour Cell Line Anticancer Drug Screen.
Nat. Rev. Cancer **2006**, *6*, 813–823.
124. *NCI Anti-Cancer Screening Paradigm.*
<https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/compoundSubmission/decision.htm>
(entnommen am 22.02.2016).
125. *NCI 60 Submission Request Procedure.*
<https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/compoundSubmission/submissionProcedures.htm>
(entnommen am 24.02.2016).
126. BECK D. E., ABDELMALAK M., LV W., REDDY P. V. N., TENDER G. S., O'NEILL E., AGAMA K., MARCHAND C., POMMIER Y., CUSHMAN M.
Discovery of Potent Indenoisoquinoline Topoisomerase I Poisons Lacking the 3-Nitro Toxicophore.
J. Med. Chem. **2015**, *58*, 3997–4015.
127. *NCI Selection Guidelines.*
<https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/compoundSubmission/structureSelection.htm>
(entnommen am 22.02.2016).
128. *NCI Data Retrieval and Testing Decisions.*
<https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/compoundSubmission/decision.htm>
(entnommen am 22.02.2016).
129. *Hollow Fiber Assay Adopted as Prerequisite for Xenograft Studies.*
https://dtp.cancer.gov/timeline/flash/milestones/M13_hollow_fiber.htm
(entnommen am 23.02.2016).
130. MORTON C. L., HOUGHTON P. J.
Establishment of Human Tumor Xenografts in Immunodeficient Mice.
Nat. Protoc. **2007**, *2*, 247–250.
131. CHABNER B. A.
NCI-60 Cell Line Screening.
J. Natl. Cancer Inst. **2016**, *108*, 388.

132. *NCI 60 Screening Methodology*.
https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm
(entnommen am 22.02.2016).
133. *NCI 60 Human Tumor Cell Lines Screen*.
https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm
(entnommen am 22.02.2016).
134. PAULL K. D., SHOEMAKER R. H., HODES L., MONKS A., SCUDIERO D. A., RUBINSTEIN L., PLOWMAN J., BOYD M. R.
Display and Analysis of Patterns of Differential Activity of Drugs Against Human Tumor Cell Lines: Development of Mean Graph and COMPARE Algorithm.
J. Natl. Cancer Inst. **1989**, *81*, 1088–1092.
135. MONKS A., SCUDIERO D., SKEHAN P., SHOEMAKER R., PAULL K., VISTICA D., HOSE C., LANGLEY J., CRONISE P., VAIGRO-WOLFF A.
Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines.
J. Natl. Cancer Inst. **1991**, *83*, 757–766.
136. SKEHAN P., STORENG R., SCUDIERO D., MONKS A., MCMAHON J., VISTICA D., WARREN J. T., BOKESCH H., KENNEY S., BOYD M. R.
New Colorimetric Cytotoxicity Assay For Anticancer-Drug Screening.
J. Natl. Cancer Inst. **1990**, *82*, 1107–1112.
137. LI B., YUE Z.-Z., FENG J.-M., HE Q., MIAO Z.-H., YANG C.-H.
Design and Synthesis of Pyrido[3,2-*a*]carbazole Derivatives and Their Analogues as Potent Antitumour Agents.
Eur. J. Med. Chem. **2013**, *66*, 531–539.
138. INDUMATHI T., MUTHUSANKAR A., SHANMUGHAVEL P., PRASAD K. J. R.
Synthesis of Hetero Annulated Carbazoles: Exploration of *in vitro* Cytotoxicity and Molecular Docking Studies.
Med. Chem. Commun. **2013**, *4*, 450–455.
139. VAIRAVELU L., ZELLER M., RAJENDRA PRASAD K. J.
Solvent-free Synthesis of Heteroannulated Carbazoles: A Novel Class of Anti-Tumor Agents.
Bioorg. Chem. **2014**, *54*, 12–20.
140. *NCI Private COMPARE*.
https://dtp.cancer.gov/compare-web-private_compare/login.do
(entnommen am 10.03.2016).
141. *NCI-COMPARE Analysis*.
https://dtp.cancer.gov/databases_tools/compare.htm
(entnommen am 25.02.2016).
142. WEINSTEIN J. N.
An Information-Intensive Approach to the Molecular Pharmacology of Cancer.
Science **1997**, *275*, 343–349.

143. HOLBECK S. L., COLLINS J. M., DOROSHOW J. H.
Analysis of Food and Drug Administration-Approved Anticancer Agents in the NCI-60 Panel of Human Tumor Cell Lines.
Mol. Cancer Ther. **2010**, *9*, 1451–1460.
144. *Datenbank PubChem*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
(entnommen am 04.03.2016).
145. *qHTS for Inhibitors of Human Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 (TDP1)*, PubChem AID: 686979.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/686979#section=Top>
(entnommen am 09.03.2016).
146. ITOH Y., BROSSI A., HAMEL E., LIN C. M.
Colchicine Models: Synthesis and Binding to Tubulin of Tertamethoxybiphenyls.
Helv. Chim. Acta **1988**, *71*, 1199–1209.
147. PETTIT G. R., TOKI B., HERALD D. L., VERDIER-PINARD P., BOYD M. R., HAMEL E., PETTIT R. K.
Antineoplastic Agents. 379. Synthesis of Phenstatin Phosphate 1a.
J. Med. Chem. **1998**, *41*, 1688–1695.
148. LUBEGA G. W., PRICHARD R. K.
Interaction of Benzimidazole Anthelmintics with *Haemonchus contortus* Tubulin: Binding Affinity and Anthelmintic Efficacy.
Exp. Parasitol. **1991**, *73*, 203–213.
149. DUAN Q., LIU Y., BOOTH C. J., ROCKWELL S.
Use of Fenbendazole-Containing Therapeutic Diets for Mice in Experimental Cancer Therapy Studies.
J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. **2012**, *51*, 224–230, und darin enthaltene Literatur.
150. DUANMU C., SHAHRIK L. K., HO H. H., HAMEL E.
Tubulin-dependent Hydrolysis of Guanosine Triphosphate as a Screening Test to Identify New Antitubulin Compounds with Potential as Antimitotic Agents: Application to Carbamates of Aromatic Amines.
Cancer Res. **1989**, *49*, 1344–1348.
151. *PubChem Biological Test Results* NSC 275971.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/321836#section=Biological-Test-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
152. GUERRAM M., JIANG Z.-Z., SUN L., ZHU X., ZHANG L.-Y.
Antineoplastic Effects of Deoxypodophyllotoxin, a Potent Cytotoxic Agent of Plant Origin, on Glioblastoma U-87 MG and SF126 Cells.
Pharmacol. Rep. **2015**, *67*, 245–252.
153. WANG Y.-R., XU Y., JIANG Z.-Z., GUERRAM M., WANG B., ZHU X., ZHANG L.-Y.
Deoxypodophyllotoxin Induces G2/M Cell Cycle Arrest and Apoptosis in SGC-7901 Cells and Inhibits Tumor Growth *in vivo*.
Molecules **2015**, *20*, 1661–1675, und darin enthaltene Literatur.

154. BAI R.-Y., STAEDTKE V., APRHYS C. M., GALLIA G. L., RIGGINS G. J.
Antiparasitic Mebendazole Shows Survival Benefit in 2 Preclinical Models of Glioblastoma Multiforme.
Neuro Oncol. **2011**, *13*, 974–982, und darin enthaltene Literatur.
155. PANTZIARKA P., BOUCHE G., MEHEUS L., SUKHATME V., SUKHATHE V. P.
Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)-Mebendazole as an Anti-Cancer Agent.
ecancer **2014**, *8*, 443, und darin enthaltene Literatur.
156. *PubChem Biological Test Results* NSC 281383.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/322919#section=Biological-Test-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
157. WARAKY A., AKOPYAN K., PARROW V., STRÖMBERG T., AXELSON M., ABRAHMSÉN L., LINDQVIST A., LARSSON O., ALEEM E.
Picropodophyllin Causes Mitotic Arrest and Catastrophe by Depolymerizing Microtubules via Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor-Independent Mechanism.
Oncotarget **2014**, *5*, 8379–8392.
158. ROACH M. C., LUDUENA R. F.
The effect of TN-16 on the Alkylation of Tubulin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. **1985**, *129*, 200–205, und darin enthaltene Literatur.
159. *PubChem Biological Test Results* NSC 636948.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5377203#section=Biological-Test-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
160. *PubChem Biological Test Results* NSC 93301.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/261316#section=BioAssay-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
161. *PubChem Biological Test Results* NSC 631583.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/364824#section=Biological-Test-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
162. *PubChem Biological Test Results* NSC 36768.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/165441#section=BioAssay-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
163. *PubChem Biological Test Results* NSC 21683.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6403437#section=Biological-Test-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
164. *PubChem Biological Test Results* NSC 50869.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/242314#section=Biological-Test-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
165. *PubChem Biological Test Results* NSC 403529.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/345759#section=BioAssay-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
166. *PubChem Biological Test Results* NSC 143241.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/285758#section=BioAssay-Results>
(entnommen am 03.03.2016).

167. SHARMA S., POLIKS B., CHIAUZZI C., RAVINDRA R., BLANDEN A. R., BANE S.
Characterization of the Colchicine Binding Site on Avian Tubulin Isotype β VI.
Biochemistry **2010**, *49*, 2932–2942.
168. UFFER A.
Über Colchiceinamide.
Helv. Chim. Acta **1952**, *35*, 2135–2139.
169. ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721577?term=Picropodophyllin&rank=1>
(entnommen am 04.03.2016).
170. *PubChem Biological Test Results* NSC 144691.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/286440#section=BioAssay-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
171. *PubChem Biological Test Results* NSC 141591.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/285027#section=Biological-Test-Results>
(entnommen am 03.03.2016).
172. ADJEI A. A., CHARRON M., ROWINSKY E. K., SVINGEN P. A., MILLER J., REID J. M., SEBOLT-LEOPOLD J., AMES M. M., KAUFMANN S. H.
Effect of Pyrazoloacridine (NSC 366140) on DNA Topoisomerases I and II.
Clin. Cancer Res. **1998**, *4*, 683–691.
173. KAHL G.
The Dictionary of Genomics, Transcriptomics and Proteomics.
5th edition, *Wiley-VCH*, Weinheim, **2015**.
174. STANSLAS J., HAGAN D. J., ELLIS M. J., TURNER C., CARMICHAEL J., WARD W., HAMMONDS T. R., STEVENS M. F. G.
Antitumor Polycyclic Acridines. 7. Synthesis and Biological Properties of DNA Affinic Tetra- and Pentacyclic Acridines.
J. Med. Chem. **2000**, *43*, 1563–1572, und darin enthaltene Literatur.
175. KETRON A. C., DENNY W. A., GRAVES D. E., OSHEROFF N.
Amsacrine as a Topoisomerase II Poison: Importance of Drug-DNA Interactions.
Biochemistry **2012**, *51*, 1730–1739.
176. ZHANG Y. L., GUO X., CHENG Y. C., LEE K. H.
Antitumor Agents. 148. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 4 β -Amino Derivatives of Etoposide with Better Pharmacological Profiles.
J. Med. Chem. **1994**, *37*, 446–452.
177. DAVIES D. R., INTERTHAL H., CHAMPOUX J. J., HOL W. G. J.
Explorations of Peptide and Oligonucleotide Binding Sites of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase Using Vanadate Complexes.
J. Med. Chem. **2004**, *47*, 829–837.

ANHANG (TESTDATEN DES *NCI-60 DTP HUMAN TUMOR CELL LINE SCREENINGS*)

Für alle im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen, für welche ein *five-dose assay* durchgeführt wurde, sind im nachfolgenden Anhang die Originaldaten des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* aufgeführt. Dargestellt ist der interne Substanzcode, die NSC Nummer (vom NCI zur Substanzidentifikation vergeben) und das Testdatum. Den Tabellen selbst sind die für die einzelnen Zelllinien getesteten Konzentrationen, die entsprechenden Absorptionswerte und die daraus berechneten Wachstumsprozente zu entnehmen. Des Weiteren sind Größen wie die berechneten GI_{50} -, TGI- und LC_{50} -Werte, jeweils als Konzentrationen in mol/L, für jede der getesteten Zelllinien gegeben.

Nachfolgend aufgeführt sind alle im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten und im NCI *five-dose assay* getesteten Verbindungen.

Derivate der Substanzklasse der Pyrido[3,2-c][1,7]phenanthroline (74)

M5 (**74b**) (NSC 782844)
M16 (**74d**) (NSC 782736)
M18 (**74e**) (NSC 782845)
M8-D (**94c**) (NSC 784602)
M8-O (**97c**) (NSC 782739)
M8-D-O (**98c**) (NSC 784601)
M8-D-60EthNCH32 (**104cl**) (NSC 784600)
M16-D-60EthNCH32 (**104dl**) (NSC 788512)

Derivate der Substanzklasse der Pyrido[4,3-c][1,8]phenanthroline (76)

C5 (**76b**) (NSC 781929)
C16 (**76d**) (NSC 781932)
C18 (**76e**) (NSC 781933)
C16-D-O (**100d**) (NSC 784604)

Derivate der Substanzklasse der 1-Azapyrimido[5,4-c][1,9]phenanthroline (78)

G5 (**78b**) (NSC 777957)
G16 (**78d**) (NSC 775809)
G31 (**78j**) (NSC 781926)

M5 (74b) (NSC 782844)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 782844 / 1				Experiment ID : 1501NS15				Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : December 11, 2015				Test Date : January 12, 2015				QNS :			MC :				
COMI : M5				Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related				SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration						Percent Growth				GI50	TGI	LC50
			Mean Optical Densities						-8.0	-7.0	-6.0	-5.0			
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.717	2.388	2.485	2.642	1.377	1.044	0.618	106	115	39	20	-14	7.26E-7	3.86E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.653	1.899	1.765	1.745	0.735	0.648	0.636	89	88	7	.	-3	2.91E-7	7.86E-6	> 1.00E-4
K-562	0.199	1.349	1.444	1.393	0.547	0.409	0.229	108	104	30	18	3	5.39E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.703	2.412	2.507	2.520	1.386	1.076	0.551	106	106	40	22	-22	7.05E-7	3.18E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	1.023	2.450	2.589	2.726	2.356	1.513	0.863	110	119	93	34	-16	5.43E-6	4.87E-5	> 1.00E-4
SR	0.437	1.800	1.703	1.715	0.681	0.592	0.390	93	94	18	11	-11	3.77E-7	3.27E-5	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.479	1.567	1.592	1.638	1.123	0.758	0.395	102	107	59	26	-18	1.88E-6	3.92E-5	> 1.00E-4
EKVX	0.760	2.344	2.179	2.203	1.704	1.393	0.729	90	91	60	40	-4	3.07E-6	8.08E-5	> 1.00E-4
HOP-62	0.811	2.017	1.855	1.950	1.383	1.157	0.343	87	94	47	29	-58	8.80E-7	2.15E-5	8.13E-5
HOP-92	1.204	1.598	1.610	1.627	1.396	1.252	0.590	103	107	49	12	-51	9.50E-7	1.55E-5	9.64E-5
NCH-H226	1.302	2.403	2.372	2.346	2.264	2.126	1.101	97	95	87	75	-15	1.88E-5	6.74E-5	> 1.00E-4
NCH-H23	0.666	2.004	1.910	1.912	1.569	1.212	0.414	93	93	67	41	-38	4.52E-6	3.30E-5	> 1.00E-4
NCH-H322M	0.626	1.848	1.736	1.692	1.352	1.139	0.418	91	87	59	42	-33	3.46E-6	3.61E-5	> 1.00E-4
NCH-H460	0.184	2.102	2.275	2.170	0.685	0.231	0.075	109	104	26	2	-60	4.92E-7	1.10E-5	7.02E-5
NCH-H522	1.034	1.869	1.819	1.826	1.292	1.063	0.519	94	95	31	3	-50	5.03E-7	1.16E-5	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.622	1.955	1.836	1.898	1.157	0.442	0.139	91	96	40	-29	-78	6.65E-7	3.81E-6	2.71E-5
HCC-2998	1.230	3.370	3.344	3.285	2.934	1.531	0.149	99	96	80	14	-88	2.83E-6	1.37E-5	4.25E-5
HCT-116	0.356	2.597	2.412	2.583	0.868	0.480	0.020	92	99	23	6	-95	4.42E-7	1.14E-5	3.59E-5
HCT-15	0.304	2.152	2.039	2.080	0.867	0.490	0.165	94	96	30	10	-46	5.04E-7	1.51E-5	> 1.00E-4
HT29	0.284	1.426	1.384	1.428	0.511	0.316	0.152	96	100	20	3	-47	4.22E-7	1.14E-5	> 1.00E-4
KM12	0.491	2.803	2.799	2.679	1.057	0.730	0.104	100	95	24	10	-79	4.33E-7	1.31E-5	4.75E-5
SW-620	0.296	2.371	2.417	2.313	0.873	0.849	0.142	102	97	28	27	-52	4.79E-7	2.18E-5	9.38E-5
CNS Cancer															
SF-268	0.582	2.131	2.050	2.022	1.289	1.026	0.200	95	93	46	29	-66	8.08E-7	2.01E-5	6.83E-5
SF-295	1.038	3.258	3.103	3.073	2.066	1.205	0.298	93	92	46	8	-71	8.28E-7	1.24E-5	5.36E-5
SNB-19	1.209	2.923	2.866	2.895	2.409	2.220	0.138	96	98	70	59	-89	1.15E-5	2.51E-5	5.47E-5
SNB-75	0.966	1.889	1.858	1.652	1.162	1.026	0.540	75	74	23	7	-44	3.00E-7	1.34E-5	> 1.00E-4
U251	0.375	1.570	1.592	1.590	0.815	0.501	0.034	102	102	37	11	-91	6.25E-7	1.27E-5	3.95E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.205	1.596	1.568	1.512	0.758	0.438	0.069	98	94	40	17	-67	6.47E-7	1.59E-5	6.32E-5
MALME-3M	0.783	1.819	1.802	1.719	1.325	1.372	0.333	98	90	52	57	-57	1.15E-5	3.14E-5	8.60E-5
M14	0.484	1.923	1.842	1.892	0.918	0.591	0.162	94	98	30	7	-67	5.09E-7	1.26E-5	5.98E-5
MDA-MB-435	0.515	2.726	2.591	2.574	0.451	0.334	0.230	94	93	-13	-35	-55	2.56E-7	7.61E-7	5.38E-5
SK-MEL-2	1.113	1.875	1.888	1.842	1.472	1.472	0.524	102	96	47	47	-53	8.71E-7	2.96E-5	9.34E-5
SK-MEL-28	0.575	1.893	1.795	1.892	1.329	1.112	0.148	93	100	57	41	-74	2.74E-6	2.26E-5	6.15E-5
SK-MEL-5	0.773	2.719	2.754	2.780	1.421	1.128	0.002	102	103	33	18	-100	5.76E-7	1.43E-5	3.79E-5
UACC-257	0.918	1.537	1.580	1.633	1.300	1.397	0.666	107	115	62	77	-28	1.82E-5	5.46E-5	> 1.00E-4
UACC-62	0.535	2.091	2.012	2.001	0.925	0.863	0.181	95	94	25	21	-66	4.36E-7	1.74E-5	6.53E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.704	2.496	2.509	2.423	1.746	1.401	0.467	101	96	58	39	-34	2.64E-6	3.43E-5	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.402	1.375	1.392	1.337	0.375	0.245	0.124	102	96	-7	-39	-69	2.80E-7	8.58E-7	2.31E-5
OVCAR-4	0.615	1.454	1.371	1.362	1.198	1.006	0.434	90	89	70	47	-30	7.13E-6	4.10E-5	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.803	2.088	1.968	2.033	1.816	1.402	0.418	91	96	79	47	-48	7.84E-6	3.11E-5	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.565	1.915	1.962	2.010	1.766	1.035	0.504	104	107	89	35	-11	5.24E-6	5.80E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.709	2.371	2.362	2.251	1.088	0.756	0.618	99	93	23	3	-13	4.08E-7	1.51E-5	> 1.00E-4
SK-OV-3	1.189	2.235	2.156	2.218	1.636	1.370	0.542	92	98	43	17	-54	7.40E-7	1.74E-5	8.68E-5
Renal Cancer															
786-0	0.746	2.464	2.311	2.336	1.718	0.861	0.157	91	93	57	7	-79	1.36E-6	1.20E-5	4.58E-5
A498	1.555	2.441	2.321	2.358	1.614	1.155	0.238	86	91	7	-26	-85	3.04E-7	1.60E-6	2.58E-5
ACHN	0.519	2.168	2.059	2.075	1.476	0.976	0.397	93	94	58	28	-24	1.84E-6	3.48E-5	> 1.00E-4
CAKI-1	0.577	3.047	2.868	2.935	1.651	1.179	0.518	93	95	43	24	-10	7.49E-7	5.04E-5	> 1.00E-4
RXF 393	0.951	1.889	1.702	1.685	1.272	0.685	0.379	102	99	43	-28	-60	7.65E-7	4.06E-6	4.84E-5
SN12C	0.597	2.210	2.257	2.243	1.735	1.127	0.423	103	102	71	33	-29	3.51E-6	3.38E-5	> 1.00E-4
TK-10	0.974	1.788	1.736	1.662	1.558	1.361	0.820	94	85	72	48	-16	7.94E-6	5.62E-5	> 1.00E-4
UO-31	0.674	2.536	2.431	2.380	1.863	1.242	0.343	94	92	64	30	-49	2.60E-6	2.42E-5	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.505	1.907	1.897	1.944	1.123	0.768	0.245	99	103	44	19	-52	7.91E-7	1.85E-5	9.49E-5
DU-145	0.451	2.019	2.053	2.026	1.268	0.648	0.090	102	100	52	13	-80	1.13E-6	1.37E-5	4.74E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.509	2.831	2.687	2.596	0.968	0.910	0.256	90	90	20	17	-50	3.70E-7	1.81E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.736	1.883	1.958	1.874	1.396	0.995	0.254	107	99	58	23	-66	1.65E-6	1.80E-5	6.66E-5
HS 578T	1.280	2.302	2.400	2.167	2.047	1.494	0.827	110	87	75	21	-35	2.90E-6	2.35E-5	> 1.00E-4
BT-549	1.037	2.266	2.111	2.181	1.545	0.923	0.563	87	93	41	-11	-46	6.81E-7	6.16E-6	> 1.00E-4
T-47D	0.727	1.516	1.407	1.434	1.000	0.945	0.586	86	90	35	28	-19	5.24E-7	3.87E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.815	1.353	1.378	1.353	0.858	0.807	0.504	105	100	8	-1	-38	3.49E-7	7.67E-6	> 1.00E-4

M16 (74d) (NSC 782736)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 782736 / 1			Experiment ID : 1501NS12					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : December 11, 2015			Test Date : January 05, 2015					QNS :			MC :				
COMI : M16			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration						Percent Growth				GI50	TGI	LC50
			Mean Optical Densities						-8.0	-7.0	-6.0	-5.0			
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.496	2.270	2.240	2.254	1.706	0.716	0.468	98	99	68	12	-6	2.12E-6	4.86E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.691	2.493	2.502	2.557	1.675	0.695	0.562	100	104	55	.	-19	1.21E-6	1.03E-5	> 1.00E-4
K-562	0.237	2.179	2.172	2.240	0.815	0.446	0.240	100	103	30	11	.	5.30E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.509	2.454	2.432	2.442	1.932	0.762	0.481	99	99	73	13	-6	2.43E-6	5.04E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.852	2.463	2.405	2.438	2.417	1.198	0.737	96	98	97	21	-13	4.20E-6	4.11E-5	> 1.00E-4
SR	0.305	1.800	1.575	1.568	0.800	0.374	0.229	85	84	33	5	-25	4.69E-7	1.43E-5	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.370	1.949	1.886	1.863	1.623	0.675	0.391	96	95	79	19	-1	3.08E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
EKVX	0.671	1.668	1.766	1.680	1.623	1.111	0.676	93	84	80	37	.	4.90E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-62	0.818	1.892	1.826	1.754	1.527	1.087	0.228	94	87	66	25	-72	2.45E-6	1.81E-5	5.91E-5
NCH-H226	1.554	2.319	2.221	2.312	2.201	2.265	0.725	87	99	85	93	-53	1.96E-5	4.32E-5	9.48E-5
NCH-H23	0.697	1.947	1.922	1.859	1.763	1.127	0.627	98	93	85	34	-10	4.93E-6	5.94E-5	> 1.00E-4
NCH-H322M	0.786	1.968	1.943	2.014	1.937	1.392	0.806	98	104	97	51	2	1.06E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H460	0.354	3.020	3.079	3.105	2.740	0.556	0.305	102	103	89	8	-14	3.03E-6	2.26E-5	> 1.00E-4
NCH-H522	1.013	2.362	2.173	2.224	1.359	0.696	0.226	86	90	26	-31	-78	4.17E-7	2.82E-6	2.53E-5
Colon Cancer															
COLO 205	0.375	1.423	1.443	1.345	1.134	0.191	0.089	102	93	72	-49	-76	1.53E-6	3.94E-6	1.08E-5
HCC-2998	0.850	2.696	2.560	2.794	2.230	1.198	0.115	93	105	75	19	-87	2.77E-6	1.51E-5	4.50E-5
HCT-116	0.219	2.082	2.068	2.096	1.259	0.451	0.077	99	101	56	12	-65	1.36E-6	1.45E-5	6.43E-5
HCT-15	0.372	2.220	2.104	2.079	1.360	0.628	0.260	94	92	53	14	-30	1.22E-6	2.06E-5	> 1.00E-4
HT29	0.210	1.423	1.444	1.455	0.750	0.223	0.150	102	103	45	1	-29	8.05E-7	1.08E-5	> 1.00E-4
KM12	0.488	2.919	2.904	2.875	1.429	0.851	0.177	99	98	39	15	-64	6.46E-7	1.55E-5	6.69E-5
SW-620	0.344	2.435	2.381	2.369	1.332	0.794	0.267	97	97	47	22	-23	8.80E-7	3.08E-5	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.637	2.379	2.351	2.335	1.896	1.226	0.428	98	98	72	34	-33	3.79E-6	3.21E-5	> 1.00E-4
SF-295	0.829	2.994	2.898	2.826	2.448	0.894	0.239	96	92	75	3	-71	2.21E-6	1.10E-5	5.18E-5
SF-539	0.882	2.699	2.581	2.593	2.256	0.774	0.337	93	94	76	-12	-62	1.98E-6	7.25E-6	5.77E-5
SNB-19	0.553	1.865	1.873	1.806	1.462	0.825	0.205	101	95	69	21	-63	2.50E-6	1.77E-5	7.01E-5
SNB-75	0.932	1.861	1.710	1.615	1.423	0.885	0.598	84	74	53	-5	-36	1.12E-6	1.87E-6	> 1.00E-4
U251	0.446	2.137	2.099	2.084	1.542	0.799	0.047	98	97	65	21	-90	2.17E-6	1.54E-5	4.38E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.409	2.545	2.505	2.536	2.118	1.214	0.034	98	100	80	38	-92	5.12E-6	1.95E-5	4.76E-5
MALME-3M	0.807	1.682	1.698	1.695	1.338	1.379	0.659	102	101	61	65	-18	1.52E-5	6.04E-5	> 1.00E-4
M14	0.436	1.729	1.684	1.711	1.138	0.529	0.161	96	99	54	7	-63	1.23E-6	1.27E-5	6.50E-5
MDA-MB-435	0.577	2.907	2.829	2.699	0.632	0.394	0.317	97	91	2	-32	-45	2.90E-7	1.17E-6	> 1.00E-4
SK-MEL-2	0.851	1.530	1.572	1.596	1.274	0.959	0.271	106	110	62	16	-68	1.84E-6	1.54E-5	6.07E-5
SK-MEL-28	0.643	1.977	1.973	1.888	1.619	1.281	0.273	100	93	73	48	-58	8.17E-6	2.84E-5	8.48E-5
SK-MEL-5	0.874	2.413	2.393	2.368	1.711	1.185	0.004	99	97	54	20	-100	1.34E-6	1.47E-5	3.86E-5
UACC-257	0.978	2.062	1.918	1.926	1.742	1.723	0.614	87	87	71	69	-37	1.50E-5	4.45E-5	> 1.00E-4
UACC-62	0.695	2.314	2.241	2.241	1.318	0.996	0.235	95	96	38	19	-66	6.28E-7	1.66E-5	6.44E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.598	2.254	2.287	2.241	1.925	1.241	0.668	102	99	80	39	4	5.36E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.778	2.186	2.179	2.222	1.530	0.590	0.330	100	103	53	-24	-58	1.11E-6	4.88E-6	5.93E-5
OVCAR-4	0.826	1.859	1.806	1.708	1.606	1.236	0.615	95	85	75	40	-26	5.14E-6	4.05E-5	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.568	1.650	1.635	1.560	1.588	0.995	0.631	99	92	94	39	6	6.42E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.456	2.010	1.949	2.001	1.909	0.776	0.387	96	99	93	21	-15	3.95E-6	3.76E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.577	1.911	1.861	1.937	1.231	0.537	0.497	96	102	49	-7	-14	9.59E-7	7.50E-6	> 1.00E-4
SK-OV-3	1.108	2.214	2.219	2.149	1.916	1.324	0.733	100	94	73	20	-34	2.69E-6	2.32E-5	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.713	2.248	2.189	2.182	2.148	1.038	0.508	96	96	93	21	-29	3.99E-6	2.65E-5	> 1.00E-4
A498	1.498	2.381	2.144	2.260	2.027	1.267	0.910	73	86	60	-15	-39	1.35E-6	6.24E-6	> 1.00E-4
ACHN	0.591	2.255	2.252	2.231	2.128	1.136	0.551	100	99	92	33	-7	5.13E-6	6.71E-5	> 1.00E-4
CAKI-1	0.685	3.159	3.096	2.989	2.441	1.366	0.610	97	93	71	28	-11	3.04E-6	5.18E-5	> 1.00E-4
RFX 393	1.265	1.713	1.648	1.698	1.480	0.993	0.551	85	96	48	-22	-56	9.08E-7	4.90E-6	6.52E-5
SN12C	0.521	1.571	1.571	1.620	1.557	0.896	0.420	100	105	99	36	-19	5.93E-6	4.45E-5	> 1.00E-4
TK-10	0.883	1.818	1.746	1.760	1.675	1.318	0.792	92	94	85	47	-10	8.11E-6	6.57E-6	> 1.00E-4
UC-31	0.771	2.866	2.736	2.705	2.508	1.359	0.589	94	92	83	28	-24	3.98E-6	3.49E-5	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.585	2.102	2.020	2.039	1.743	0.782	0.351	95	96	76	13	-40	2.60E-6	1.76E-5	> 1.00E-4
DU-145	0.448	2.073	2.099	2.086	1.772	0.614	0.378	102	101	81	10	-16	2.77E-6	2.49E-5	> 1.00E-4
Breast Cancer															
MCF7	0.329	1.927	1.841	1.833	0.842	0.542	0.194	95	94	32	13	-41	5.14E-7	1.76E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.605	1.516	1.446	1.604	1.379	0.867	0.315	92	110	85	29	-48	4.19E-6	2.37E-5	> 1.00E-4
HS 578T	1.110	2.245	2.194	2.180	2.046	1.415	0.853	96	94	82	27	-23	3.83E-6	3.44E-5	> 1.00E-4
BT-549	0.925	1.989	1.967	1.923	1.716	0.994	0.502	98	94	74	6	-46	2.28E-6	1.33E-5	> 1.00E-4
T-47D	0.740	1.550	1.487	1.442	1.303	0.996	0.574	92	87	70	32	-22	3.28E-6	3.85E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-468	1.040	1.769	1.738	1.684	1.474	1.137	0.791	96	88	60	13	-24	1.61E-6	2.27E-5	> 1.00E-4

M18 (74e) (NSC 782845)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 782845 / 1			Experiment ID : 1501NS12					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : December 11, 2015			Test Date : January 05, 2015					QNS :			MC :				
COMI : M18			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration					Percent Growth					GI50	TGI	LC50
			Mean Optical Densities												
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.496	2.370	2.277	2.298	2.215	0.694	0.312	95	96	92	11	-37	3.27E-6	1.66E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.691	2.407	2.337	2.322	2.302	0.766	0.577	96	95	94	4	-16	3.09E-6	1.62E-5	> 1.00E-4
K-562	0.237	2.049	2.128	1.989	1.688	0.412	0.164	104	97	80	10	-31	2.67E-6	1.73E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.509	2.333	2.323	2.263	2.215	0.683	0.293	99	96	93	10	-43	3.30E-6	1.52E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.852	2.386	2.399	2.432	2.355	1.089	0.737	101	103	98	15	-14	3.81E-6	3.40E-5	> 1.00E-4
SR	0.305	1.612	1.522	1.558	1.330	0.381	0.170	93	96	78	6	-44	2.46E-6	1.30E-5	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.370	1.856	1.790	1.793	1.874	0.660	0.053	96	96	101	20	-86	4.23E-6	1.53E-5	4.58E-5
EKVX	0.671	1.826	1.792	1.632	1.744	1.022	0.102	97	83	93	30	-85	4.86E-6	1.84E-5	4.99E-5
HOP-62	0.818	1.959	1.849	1.787	1.756	0.975	0.169	90	85	82	14	-79	2.96E-6	1.40E-5	4.83E-5
NCH-H226	1.554	2.442	2.309	2.317	2.382	2.244	0.807	85	86	93	78	-48	1.66E-5	4.15E-5	> 1.00E-4
NCH-H23	0.697	1.967	1.917	1.909	1.898	1.141	0.211	96	95	95	35	-70	5.59E-6	2.16E-5	6.47E-5
NCH-H322M	0.786	1.933	1.861	1.938	1.953	1.295	0.078	94	100	102	44	-90	7.98E-6	2.14E-5	5.03E-5
NCH-H460	0.354	3.053	3.053	3.064	3.033	0.573	0.134	100	100	99	8	-62	3.47E-6	1.30E-5	6.69E-5
NCH-H522	1.013	2.436	2.286	2.233	1.961	0.735	0.265	89	86	67	-27	-74	1.50E-6	1.30E-5	3.06E-5
Colon Cancer															
COLO 205	0.375	1.437	1.459	1.402	1.415	0.317	0.067	102	97	98	-15	-82	2.65E-6	7.31E-6	3.29E-5
HCC-2998	0.850	2.632	2.632	2.628	2.619	1.448	0.118	100	100	99	34	-86	5.62E-6	1.91E-5	4.99E-5
HCT-116	0.219	2.033	2.059	2.125	1.970	0.487	0.037	101	105	96	15	-83	3.71E-6	1.41E-5	4.57E-5
HCT-15	0.372	2.156	2.168	2.203	2.153	0.763	0.062	101	103	100	22	-83	4.36E-6	1.61E-5	4.81E-5
HT29	0.210	1.376	1.403	1.375	1.319	0.285	0.042	102	100	97	6	-80	3.22E-6	1.19E-5	4.48E-5
KM12	0.488	2.931	2.989	2.930	2.359	0.870	0.079	102	100	77	16	-84	2.73E-6	1.44E-5	4.56E-5
SW-620	0.344	2.473	2.383	2.372	2.160	0.778	0.162	96	95	85	20	-53	3.50E-6	1.90E-5	9.13E-5
CNS Cancer															
SF-268	0.637	2.405	2.311	2.339	2.188	1.250	0.261	95	96	88	35	-59	5.14E-6	2.34E-5	8.00E-5
SF-295	0.829	2.965	2.858	2.760	2.964	0.737	0.082	95	90	100	-11	-90	2.82E-6	7.94E-6	3.10E-5
SF-539	0.882	2.474	2.359	2.363	2.347	0.579	0.072	93	93	92	-34	-92	2.15E-6	5.35E-6	1.87E-5
SNB-19	0.553	1.789	1.755	1.758	1.741	0.752	0.085	97	97	96	16	-85	3.77E-6	1.44E-5	4.53E-5
SNB-75	0.932	1.961	1.826	1.748	1.696	0.780	0.101	87	79	74	-16	-89	1.85E-6	6.60E-6	2.90E-5
U251	0.446	2.049	1.981	2.020	2.025	0.680	0.054	96	98	98	15	-88	3.78E-6	1.39E-5	4.26E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.409	2.550	2.524	2.551	2.457	0.939	0.029	99	100	96	25	-93	4.40E-6	1.62E-5	4.32E-5
MALME-3M	0.807	1.676	1.594	1.648	1.512	1.228	0.267	91	97	81	48	-67	8.94E-6	2.63E-5	7.13E-5
M14	0.436	1.805	1.752	1.775	1.714	0.540	0.105	96	98	93	8	-76	3.20E-6	1.23E-5	4.89E-5
MDA-MB-435	0.577	2.930	2.914	2.827	1.682	0.271	-0.008	99	96	47	-53	-100	8.67E-7	2.95E-6	9.31E-6
SK-MEL-2	0.851	1.588	1.615	1.627	1.553	0.977	0.260	104	105	95	17	-69	3.79E-6	1.58E-5	5.96E-5
SK-MEL-28	0.643	1.872	1.800	1.801	1.915	0.838	0.031	94	94	103	16	-95	4.07E-6	1.39E-5	3.91E-5
SK-MEL-5	0.874	2.521	2.493	2.535	2.433	1.211	0.005	98	101	95	20	-99	4.00E-6	1.48E-5	3.87E-5
UACC-257	0.978	1.971	1.906	1.892	1.925	1.671	0.045	94	92	95	70	-95	1.32E-5	2.65E-5	5.31E-5
UACC-62	0.695	2.232	2.077	2.114	1.809	0.842	0.066	90	92	72	10	-91	2.28E-6	1.25E-5	3.93E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.598	2.214	2.226	2.291	2.150	1.318	0.271	101	105	96	45	-55	7.83E-6	2.81E-5	8.97E-5
OVCAR-3	0.778	2.201	2.197	2.251	2.116	0.681	0.009	100	104	94	-13	-99	2.59E-6	7.63E-6	2.72E-5
OVCAR-4	0.826	1.965	1.926	1.856	1.863	1.248	0.001	97	90	91	37	-100	5.76E-6	1.86E-5	4.32E-5
OVCAR-5	0.568	1.512	1.483	1.484	1.505	0.934	0.216	97	97	99	39	-62	6.51E-6	2.42E-5	7.59E-5
OVCAR-8	0.456	1.964	1.935	1.956	1.941	0.777	0.381	98	99	98	21	-17	4.24E-6	3.65E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.577	1.830	1.879	1.941	1.839	0.616	0.508	104	109	101	3	-12	3.31E-6	1.61E-5	> 1.00E-4
SK-OV-3	1.108	2.164	2.148	2.132	2.157	1.197	0.273	99	97	99	8	-75	3.49E-6	1.26E-5	4.97E-5
Renal Cancer															
786-0	0.713	2.249	2.147	2.150	2.195	0.880	0.180	93	94	96	11	-75	3.49E-6	1.34E-5	5.13E-5
A498	1.498	2.337	2.139	2.150	2.166	1.135	0.180	76	78	80	-24	-88	1.93E-6	5.84E-6	2.54E-5
ACHN	0.591	2.074	2.042	2.016	2.050	0.960	0.019	98	96	98	25	-97	4.55E-6	1.60E-5	4.12E-5
CAKI-1	0.685	3.262	3.238	3.098	3.045	1.232	0.364	99	94	92	21	-47	3.90E-6	2.05E-5	> 1.00E-4
RFX 393	1.265	1.699	1.619	1.662	1.556	0.936	0.254	82	92	67	-26	-80	1.52E-6	5.25E-6	2.78E-5
SN12C	0.521	1.410	1.461	1.485	1.631	0.826	0.246	106	108	125	34	-53	6.71E-6	2.48E-5	9.27E-5
TK-10	0.883	1.795	1.719	1.735	1.815	1.228	0.149	92	93	102	38	-83	6.46E-6	2.05E-5	5.32E-5
UC-31	0.771	2.837	2.810	2.770	2.646	1.440	0.291	99	97	91	32	-62	4.99E-6	2.20E-5	7.41E-5
Prostate Cancer															
PC-3	0.585	2.106	2.017	2.056	1.986	0.782	0.261	94	97	92	13	-55	3.40E-6	1.55E-5	8.32E-5
DU-145	0.448	2.110	2.153	2.124	2.102	0.624	0.007	103	101	100	11	-98	3.60E-6	1.25E-5	3.60E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.329	1.979	1.857	1.737	1.713	0.539	0.095	93	85	84	13	-71	2.99E-6	1.42E-5	5.60E-5
MDA-MB-231/ATCC	0.605	1.425	1.375	1.413	1.410	0.761	0.230	94	99	98	19	-62	4.05E-6	1.71E-5	7.10E-5
HS 578T	1.110	2.208	2.108	2.141	2.139	1.281	0.676	91	94	94	16	-39	3.62E-6	1.92E-5	> 1.00E-4
BT-549	0.925	1.997	1.972	1.956	1.949	1.096	0.408	98	96	95	16	-56	3.73E-6	1.67E-5	8.28E-5
T-47D	0.740	1.546	1.487	1.391	1.345	0.813	0.281	93	81	75	9	-62	2.39E-6	1.34E-5	6.77E-5
MDA-MB-468	1.040	1.689	1.623	1.697	1.684	1.060	0.432	90	101	99	3	-59	3.25E-6	1.12E-5	7.28E-5

M8-D (94c) (NSC 784602)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results																	
NSC : D - 784602 / 1			Experiment ID : 1507NS15					Test Type : 08			Units : Molar						
Report Date : December 11, 2015			Test Date : July 06, 2015					QNS :			MC :						
COMI : M8-D			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J									
Panel/Cell Line	Time	Zero	Ctrl	Log10 Concentration				Percent Growth				GI50	TGI	LC50			
				Mean Optical Densities													
				-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0				
Leukemia																	
CCRF-CEM	0.692	2.753	2.736	2.819	1.212	0.768	0.665	99	103	25	4	-4	4.81E-7	3.02E-5	>	1.00E-4	
HL-60(TB)	0.841	2.543	2.283	2.242	0.724	0.708	0.597	85	82	-14	-16	-29	2.17E-7	7.17E-7	>	1.00E-4	
K-562	0.295	2.008	2.053	1.332	0.539	0.383	0.217	103	61	14	5	-26	1.69E-7	1.45E-5	>	1.00E-4	
MOLT-4	0.637	2.451	2.446	2.292	1.334	0.612	0.401	100	91	38	-4	-37	6.04E-7	8.05E-6	>	1.00E-4	
RPMI-8226	0.825	2.550	2.511	2.547	1.394	1.038	0.658	98	100	33	12	-20	5.56E-7	2.39E-5	>	1.00E-4	
SR	0.433	1.853	1.695	1.188	0.715	0.396	0.298	89	53	20	-9	-31	1.24E-7	4.97E-6	>	1.00E-4	
Non-Small Cell Lung Cancer																	
A549/ATCC	0.461	2.409	2.306	1.770	1.244	0.522	0.346	95	67	40	3	-25	4.34E-7	1.29E-5	>	1.00E-4	
EKVX	0.686	2.369	2.143	2.186	1.440	1.049	0.624	87	89	45	22	-9	7.63E-7	5.04E-5	>	1.00E-4	
HOP-62	0.802	1.699	1.705	1.606	1.277	0.930	0.796	82	73	43	12		5.99E-7	8.71E-5	>	1.00E-4	
HOP-92	1.384	2.232	2.189	2.297	1.985	1.801	1.400	95	108	71	49	2	9.17E-6	>	1.00E-4		
NCH-H226	0.817	1.949	1.958	1.923	1.664	1.528	0.881	101	98	75	63	6	1.68E-5	>	1.00E-4		
NCH-H23	0.712	2.200	2.171	2.077	1.512	0.998	0.656	98	92	54	19	-8	1.28E-6	5.12E-5	>	1.00E-4	
NCH-H322M	0.574	1.559	1.527	1.467	0.873	0.886	0.523	97	91	30	32	-9	4.71E-7	6.01E-5	>	1.00E-4	
NCH-H460	0.322	3.209	3.258	3.247	0.823	0.463	0.269	102	101	17	5	-17	4.08E-7	1.88E-5	>	1.00E-4	
NCH-H522	0.945	2.787	2.420	1.692	1.201	1.011	0.551	80	41	14	4	-42	5.76E-8	1.20E-5	>	1.00E-4	
Colon Cancer																	
COLO 205	0.441	2.029	1.928	1.583	0.693	0.503	0.397	94	72	16	4	-10	2.46E-7	1.89E-5	>	1.00E-4	
HCC-2998	0.472	1.751	1.761	1.775	1.216	0.743	0.551	101	102	58	21	6	1.66E-6	>	1.00E-4		
HCT-15	0.529	2.958	2.718	2.583	1.279	0.765	0.516	90	85	31	10	-3	4.40E-7	6.19E-5	>	1.00E-4	
HT29	0.349	2.480	2.458	1.275	0.703	0.604	0.170	99	43	17	12	-51	7.62E-8	1.55E-5	>	9.54E-5	
KM12	0.710	3.331	3.304	2.626	1.537	1.371	0.548	99	73	32	25	-23	3.60E-7	3.34E-5	>	1.00E-4	
SW-620	0.265	2.095	2.068	1.939	0.806	0.772	0.363	99	91	30	28	5	4.68E-7	>	1.00E-4		
CNS Cancer																	
SF-268	0.682	2.213	2.141	2.056	1.362	0.886	0.801	95	90	44	13	8	7.52E-7	>	1.00E-4		
SF-295	0.986	2.949	2.699	2.686	1.214	1.085	0.777	87	87	12	5	-21	3.08E-7	1.55E-5	>	1.00E-4	
SF-539	1.258	3.025	2.880	2.905	1.535	0.980	1.003	92	93	16	-22	-20	3.61E-7	2.60E-6	>	1.00E-4	
SNB-19	0.660	2.147	2.118	2.091	1.299	1.057	0.883	98	96	43	27	15	7.37E-7	>	1.00E-4		
SNB-75	0.955	1.934	1.689	1.668	0.926	1.036	0.631	75	73	-3	8	-34	2.00E-7		>	1.00E-4	
U251	0.407	2.045	1.993	1.926	0.984	0.702	0.160	97	93	35	18	-61	5.53E-7	1.69E-5		7.29E-5	
Melanoma																	
LOX IMVI	0.258	1.966	1.892	1.796	0.795	0.474	0.125	96	90	31	13	-52	4.82E-7	1.57E-5		9.40E-5	
MALME-3M	0.719	1.204	1.135	1.075	0.951	1.037	0.170	86	73	48	66	-76	2.90E-5		>	6.52E-5	
M14	0.435	1.763	1.693	1.503	0.613	0.372	0.088	95	80	13	-14	-80	2.84E-7	3.02E-6		3.50E-5	
MDA-MB-435	0.448	2.619	2.438	1.064	0.463	0.501	0.234	92	28	1	2	-48	4.55E-8	1.12E-5	>	1.00E-4	
SK-MEL-2	1.098	2.837	2.842	2.572	1.740	1.076	0.362	100	85	37	-2	-67	5.33E-7	8.86E-6		5.47E-5	
SK-MEL-28	0.467	1.385	1.359	1.310	1.000	0.843	0.491	97	92	58	41	3	2.93E-6	>	1.00E-4		
SK-MEL-5	0.550	2.519	2.623	2.216	0.770	0.407	0.059	105	85	11	-26	-89	2.96E-7	1.99E-6		2.39E-5	
UACC-257	1.075	2.479	2.364	2.378	1.845	1.632	0.846	92	93	55	40	-21	2.08E-6	4.47E-5	>	1.00E-4	
UACC-62	0.748	2.432	2.345	1.987	1.270	1.080	0.382	95	74	31	20	-49	3.58E-7	1.94E-5	>	1.00E-4	
Ovarian Cancer																	
IGROV1	0.790	2.404	2.350	2.282	1.716	1.100	0.839	97	92	57	19	3	1.56E-6	>	1.00E-4		
OVCAR-3	0.501	1.797	1.725	1.505	0.517	0.493	0.400	94	77	1	-2	-20	2.29E-7	2.68E-6		>	1.00E-4
OVCAR-4	0.595	1.429	1.363	1.373	1.128	0.896	0.623	92	93	64	36	3	3.16E-6	>	1.00E-4		
OVCAR-5	0.953	1.812	1.730	1.765	1.544	1.313	1.076	90	94	69	42	14	4.98E-6	>	1.00E-4		
OVCAR-8	0.501	2.317	2.396	2.328	1.282	0.683	0.476	104	101	43	10	-5	7.56E-7	4.60E-5	>	1.00E-4	
NCIADR-RES	0.536	1.752	1.740	1.678	0.907	0.715	0.401	99	94	30	15	-25	4.92E-7	2.34E-5	>	1.00E-4	
SK-OV-3	0.857	2.308	2.203	2.115	1.386	1.259	0.819	93	87	36	28	-4	5.38E-7	7.25E-5	>	1.00E-4	
Renal Cancer																	
786-0	1.179	2.953	2.924	2.835	1.749	1.214	0.541	98	93	32	2	-54	5.11E-7	1.08E-5		8.45E-5	
ACHN	0.564	2.405	2.306	2.326	1.377	0.626	0.516	95	96	44	3	-9	7.69E-7	1.91E-5	>	1.00E-4	
CAKI-1	0.621	3.056	2.702	2.560	1.361	0.856	0.512	85	80	30	10	-18	4.00E-7	2.26E-5	>	1.00E-4	
RXF 393	0.947	1.705	1.776	1.623	1.282	0.850	0.637	109	89	44	-10	-33	7.42E-7	6.48E-6	>	1.00E-4	
SN12C	0.653	2.379	2.322	2.436	1.519	0.870	0.705	97	103	50	13	3	1.01E-6	>	1.00E-4		
TK-10	0.816	1.921	1.810	1.667	1.405	0.802	0.154	90	77	53	-2	-81	1.15E-6	9.28E-6	>	4.05E-5	
UO-31	0.783	2.249	2.076	1.977	1.502	1.232	0.714	88	81	49	31	-9	9.36E-7	5.98E-6	>	1.00E-4	
Prostate Cancer																	
PC-3	0.474	1.518	1.460	1.310	0.899	0.859	0.587	94	80	41	37	11	5.79E-7	>	1.00E-4		
DU-145	0.429	1.876	1.903	1.837	0.841	0.305	0.013	102	97	28	-29	-97	4.87E-7	3.13E-6		2.03E-5	
Breast Cancer																	
MCF7	0.571	2.976	2.685	2.473	1.112	0.977	0.623	88	79	22	17	2	3.27E-7	>	1.00E-4		
MDA-MB-231/ATCC	0.572	1.428	1.435	1.431	1.028	0.746	0.651	101	100	53	20	9	1.25E-6	>	1.00E-4		
HS 578T	0.984	2.117	2.105	2.072	1.451	1.244	1.011	99	96	41	23	2	6.92E-7	>	1.00E-4		
BT-549	0.701	1.560	1.510	1.404	0.803	0.480	0.206	94	82	12	-32	-71	2.85E-7	1.88E-6		2.96E-5	
T-47D	0.892	1.992	1.835	1.888	1.403	1.160	0.680	86	89	46	24	-24	8.24E-7	3.20E-5	>	1.00E-4	
MDA-MB-468	0.579	1.148	1.127	1.208	0.745	0.750	0.542	96	111	29	30	-6	5.55E-7	6.68E-5	>	1.00E-4	

M8-O (97c) (NSC 782739)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 782739 / 1			Experiment ID : 1503RS53					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : March 22, 2016			Test Date : March 23, 2015					QNS :			MC :				
COMI : M8-O			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration					Percent Growth					GI50	TGI	LC50
			Mean Optical Densities												
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.783	2.581	2.515	2.728	1.054	0.846	0.919	96	108	15	3	8	4.22E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HL-60(TB)	1.039	2.776	2.728	2.561	0.742	0.637	0.647	97	88	-29	-39	-38	2.11E-7	> 5.67E-7	> 1.00E-4
K-562	0.185	1.654	1.569	1.281	0.357	0.309	0.305	94	75	12	8	8	2.46E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.836	2.684	2.670	2.493	1.395	1.066	1.048	99	90	30	12	11	4.65E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.844	2.217	2.122	2.123	1.304	1.172	1.205	93	93	33	24	26	5.29E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SR	0.321	1.282	1.154	0.985	0.412	0.369	0.360	87	69	9	5	4	2.09E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549(ATCC)	0.458	1.982	1.939	1.957	1.162	0.810	0.788	97	98	46	23	22	8.45E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
EKVX	0.839	1.834	1.780	1.715	1.428	1.314	1.251	95	88	59	48	41	6.30E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-62	0.711	1.153	1.081	1.012	0.868	0.854	0.681	84	68	36	32	-4	3.61E-7	> 7.64E-5	> 1.00E-4
HOP-92	1.299	1.794	1.683	1.616	1.489	1.596	1.495	78	64	38	60	40		> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H226	0.832	2.148	2.114	2.075	1.593	1.618	1.447	97	94	58	60	47	5.59E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H23	0.717	2.370	2.276	2.193	1.421	1.123	0.970	94	89	43	25	15	6.93E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H322M	0.977	2.173	2.094	2.097	1.634	1.570	1.308	93	94	55	50	28	8.43E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H460	0.258	3.007	3.037	3.053	0.794	0.525	0.373	101	102	19	10	4	4.25E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H522	1.023	2.377	2.307	2.196	0.754	0.831	0.738	95	87	-26	-19	-28	2.11E-7	5.85E-7	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.485	1.480	1.533	1.440	0.444	0.205	0.210	105	96	-8	-58	-57	2.75E-7	8.30E-7	6.97E-6
HCC-2998	0.828	2.355	2.317	2.399	2.007	1.160	1.082	97	103	77	22	17	3.09E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HCT-116	0.256	2.306	2.219	2.156	0.762	0.536	0.399	96	93	25	14	7	4.24E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HCT-15	0.310	1.995	1.973	1.867	1.054	0.606	0.530	99	92	44	18	13	7.57E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HT29	0.358	1.690	1.765	1.730	0.463	0.391	0.389	106	103	8	2	2	3.61E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
KM12	0.482	2.681	2.618	2.419	0.920	0.849	0.700	97	88	20	17	10	3.62E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SW-620	0.247	2.076	1.994	1.928	0.680	0.706	0.609	96	92	24	25	20	4.11E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.602	2.228	2.139	2.076	1.257	1.180	0.724	95	91	40	36	7	6.42E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-295	0.877	2.648	2.518	2.211	1.132	1.014	0.935	93	75	14	8	3	2.60E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-539	0.854	2.361	2.320	2.117	0.816	0.674	0.624	97	84	-4	-21	-27	2.42E-7	8.90E-7	> 1.00E-4
SNB-19	0.755	2.302	2.242	2.162	1.487	1.415	1.171	96	91	47	43	27	8.66E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SNB-75	1.003	2.428	2.151	1.950	1.374	1.536	1.085	81	66	26	37	6	2.55E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
U251	0.601	2.177	2.073	2.096	1.155	0.854	0.457	93	95	35	16	-24	5.64E-7	2.51E-5	> 1.00E-4
Melanoma															
LOX IMVI	0.352	2.142	2.039	1.901	0.823	0.880	0.486	94	87	26	30	7	4.04E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MALME-3M	0.815	1.402	1.389	1.121	1.067	1.204	1.169	98	52	43	66	60		> 1.00E-4	> 1.00E-4
M14	0.522	2.188	2.118	1.879	0.876	0.685	0.724	96	81	21	10	12	3.33E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.491	2.810	2.612	1.320	0.389	0.307	0.314	101	36	-21	-38	-36	5.54E-8	4.28E-7	> 1.00E-4
SK-MEL-2	1.346	2.478	2.502	2.484	1.509	1.672	1.618	102	101	14	29	24	3.86E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.941	2.633	2.428	2.047	1.883	1.822	1.523	93	69	59	55	37	1.92E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-5	0.723	3.032	3.002	2.618	1.175	1.027	0.559	99	82	20	13	-23	3.26E-7	2.33E-5	> 1.00E-4
UACC-257	1.063	1.977	1.892	1.828	1.362	1.573	1.536	91	84	33	56	52		> 1.00E-4	> 1.00E-4
UACC-62	0.968	2.699	2.588	2.079	1.777	1.702	1.356	94	64	47	42	22	6.48E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.610	1.885	1.966	1.108	1.203	1.106	0.877	106	39	47	39	21	6.87E-8	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.413	1.628	1.665	1.581	0.488	0.383	0.330	103	96	6	-7	-20	3.26E-7	2.85E-6	> 1.00E-4
OVCAR-4	0.712	1.767	1.743	1.619	1.267	1.164	1.082	98	86	53	43	35	1.85E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.551	1.448	1.413	1.331	1.167	0.933	0.820	96	87	69	43	30	5.19E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.616	2.302	2.430	2.281	1.411	0.991	0.807	108	99	47	22	11	8.81E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.629	2.148	2.165	2.046	1.661	0.781	0.680	101	93	68	10	2	2.04E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.931	1.728	1.748	1.634	1.038	1.054	1.062	102	88	13	15	16	3.24E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.688	2.370	2.316	2.136	1.273	1.294	0.901	97	86	35	36	13	5.05E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
A498	1.391	2.314	2.235	2.129	1.700	1.511	1.308	91	80	33	13	-6	4.40E-7	4.82E-5	> 1.00E-4
ACHN	0.483	2.156	2.198	1.906	1.220	1.113	0.841	102	85	44	38	21	7.16E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CAKI-1	0.569	3.004	2.892	2.855	2.295	1.426	1.224	95	94	71	35	27	3.85E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RXF 393	0.610	1.251	1.216	1.167	0.687	0.567	0.533	95	87	12	-7	-13	3.11E-7	4.24E-6	> 1.00E-4
SN12C	0.813	2.850	2.732	2.679	1.862	1.698	1.395	94	92	51	43	29	1.53E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
TK-10	1.148	2.195	2.254	2.238	1.828	1.943	1.889	106	104	65	76	71	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UO-31	1.016	2.747	2.668	2.569	1.737	1.657	1.318	95	90	42	37	17	6.70E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.469	1.494	1.406	1.324	0.870	0.778	0.823	91	83	39	30	35	5.67E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
DU-145	0.495	2.135	2.229	2.139	0.846	0.719	0.555	106	100	21	14	4	4.34E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Breast Cancer															
MCF7	0.416	2.200	2.046	1.717	0.728	0.676	0.667	91	73	17	15	14	2.59E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-231(ATCC)	0.776	1.813	1.744	1.750	1.476	1.187	1.039	93	94	67	40	25	4.24E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HS 578T	1.132	2.486	2.294	2.289	1.717	1.505	1.153	86	85	43	28	2	6.89E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
BT-549	1.325	2.838	2.775	2.577	1.988	1.644	1.251	96	83	44	21	-6	6.93E-7	6.17E-5	> 1.00E-4
T-47D	0.872	1.626	1.538	1.475	1.089	1.374	1.423	88	80	29	67	73		> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.996	1.821	1.766	1.790	1.159	1.056	1.023	93	96	20	7	3	4.02E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4

M8-D-O (98c) (NSC 784601)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results																
NSC : D - 784601 / 1			Experiment ID : 1507NS15					Test Type : 08			Units : Molar					
Report Date : December 11, 2015			Test Date : July 06, 2015					QNS :			MC :					
COMI : M8-D-O			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J								
Panel/Cell Line	Time	Zero	Ctrl	Log10 Concentration				Percent Growth				GI50	TGI	LC50		
				Mean Optical Densities												
				-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia																
CCRF-CEM	0.692	2.741	2.905	2.785	1.440	0.935	0.761	108	102	37	12	3	6.23E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HL-60(TB)	0.841	2.659	2.627	2.490	0.727	0.858	0.569	98	91	-14	1	-32	2.46E-7	.	> 1.00E-4	
K-562	0.295	1.941	1.763	1.792	0.656	0.544	0.452	89	91	22	15	10	3.92E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MOLT-4	0.637	2.514	2.408	2.281	1.492	0.796	0.574	94	88	46	8	-10	7.82E-7	2.88E-5	> 1.00E-4	
RPMI-8226	0.825	2.366	2.319	2.381	1.648	1.195	0.731	97	101	53	24	-11	1.30E-6	4.75E-5	> 1.00E-4	
SR	0.433	1.719	1.507	1.444	0.782	0.593	0.424	84	79	27	12	-2	3.59E-7	7.19E-5	> 1.00E-4	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.461	2.358	2.305	2.390	1.455	1.039	0.644	97	102	52	30	10	1.28E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
EKVX	0.686	2.232	2.022	2.031	1.404	1.164	0.864	86	87	46	31	18	8.18E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-62	0.802	1.941	1.711	1.764	1.463	1.358	0.976	80	84	60	49	15	7.76E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-92	1.384	2.351	2.323	2.336	2.098	1.876	1.763	97	98	74	51	41	1.22E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H226	0.817	2.003	1.880	2.124	1.732	1.604	1.085	90	110	77	68	23	2.36E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H23	0.712	2.232	2.149	2.134	1.600	1.247	0.775	95	94	58	35	4	2.30E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H322M	0.574	1.695	1.603	1.629	1.081	1.102	0.856	92	94	45	47	25	7.98E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H460	0.322	3.232	3.291	3.284	0.915	0.714	0.464	102	102	20	13	5	4.33E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H522	0.945	2.807	2.570	2.501	1.291	1.333	0.927	87	84	19	21	-2	3.28E-7	8.25E-5	> 1.00E-4	
Colon Cancer																
COLO 205	0.441	1.968	1.898	1.965	0.925	0.651	0.711	95	100	32	14	18	5.38E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCC-2998	0.472	1.811	1.714	1.844	1.302	0.798	0.537	93	102	62	24	5	2.08E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-15	0.529	2.916	2.754	2.778	1.513	1.312	0.842	93	94	41	33	13	6.83E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HT29	0.349	2.199	2.208	2.172	0.673	0.598	0.474	100	99	18	13	7	3.97E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
KM12	0.710	3.365	3.225	3.185	1.774	1.792	1.097	95	93	40	41	15	6.51E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SW-620	0.265	2.080	1.987	1.966	0.820	0.963	0.532	95	94	31	38	15	4.93E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CNS Cancer																
SF-268	0.682	2.396	2.270	2.248	1.568	1.482	0.923	93	91	52	47	14	2.16E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-295	0.986	2.811	2.564	2.605	1.384	1.171	0.839	86	89	22	10	-15	3.79E-7	2.54E-5	> 1.00E-4	
SF-539	1.258	3.061	2.934	2.998	1.780	1.147	1.250	93	97	29	-9	.	4.88E-7	5.84E-6	> 1.00E-4	
SNB-19	0.660	2.119	2.076	2.102	1.384	1.246	0.969	97	99	50	40	23	9.81E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-75	0.955	2.073	1.787	1.825	1.108	1.120	0.920	74	78	14	15	-4	2.71E-7	6.29E-5	> 1.00E-4	
U251	0.407	2.010	1.953	2.064	0.968	0.794	0.440	96	103	35	24	2	6.03E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Melanoma																
LOX IMVI	0.258	2.015	1.917	1.831	0.851	0.862	0.319	94	89	34	34	3	5.11E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MALME-3M	0.719	1.183	1.150	1.133	0.977	0.992	0.795	93	89	56	59	16	1.62E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
M14	0.435	1.821	1.756	1.711	0.784	0.615	0.525	95	92	25	13	6	4.25E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-435	0.448	2.721	1.815	1.910	0.645	0.594	0.694	60	64	9	6	11	1.81E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-2	1.098	2.760	2.803	2.741	1.859	1.658	1.187	103	99	46	34	5	8.33E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-28	0.467	1.523	1.354	1.438	0.987	0.898	0.689	84	92	49	41	21	9.57E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-5	0.550	2.787	2.728	2.670	1.255	0.377	0.457	97	95	32	-31	-17	5.10E-7	3.17E-6	> 1.00E-4	
UACC-257	1.075	2.430	2.261	2.418	1.724	1.921	1.443	88	99	48	62	27	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-62	0.748	2.493	2.281	2.306	1.320	1.234	0.524	88	89	33	28	-30	4.96E-7	3.03E-5	> 1.00E-4	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.790	2.618	2.528	2.541	1.841	1.596	0.899	95	96	57	44	6	3.61E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-3	0.501	1.894	1.850	1.789	0.645	0.887	0.569	97	92	10	28	5	3.29E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-4	0.595	1.521	1.432	1.468	1.174	1.052	0.817	90	94	63	49	24	8.87E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-5	0.953	1.900	1.760	1.823	1.653	1.461	1.452	85	92	74	54	53	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-8	0.501	2.324	2.327	2.406	1.609	1.118	0.710	100	104	61	34	11	2.51E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI/ADR-RES	0.536	1.804	1.782	1.740	0.906	0.618	0.636	97	95	29	6	8	4.82E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-OV-3	0.857	2.356	2.073	2.435	1.625	1.486	1.033	81	105	51	42	12	1.35E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Renal Cancer																
786-O	1.179	2.982	2.906	2.868	1.951	1.866	1.344	96	94	43	38	9	7.22E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
ACHN	0.564	2.425	2.275	2.408	1.444	1.268	0.741	92	99	47	38	10	8.85E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CAKI-1	0.621	3.107	2.787	2.856	1.649	1.253	0.948	87	90	41	25	13	6.63E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RXF 393	0.947	1.735	1.633	1.729	1.304	0.979	0.894	87	99	45	4	-6	8.18E-7	2.62E-5	> 1.00E-4	
SN12C	0.653	2.412	2.434	2.397	1.580	1.621	1.058	101	99	53	55	23	1.43E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
TK-10	0.816	1.864	1.794	1.783	1.522	1.429	1.049	93	92	67	59	22	1.72E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UO-31	0.783	2.259	2.031	2.000	1.537	1.103	0.995	85	82	51	22	14	1.09E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Prostate Cancer																
PC-3	0.474	1.521	1.419	1.461	0.965	0.914	0.683	90	94	47	42	20	8.58E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
DU-145	0.429	2.061	2.096	2.044	1.210	0.824	0.672	102	99	48	24	15	9.07E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Breast Cancer																
MCF7	0.571	2.929	2.550	2.603	1.172	1.065	0.843	84	86	25	21	12	3.94E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-231/ATCC	0.572	1.463	1.439	1.482	1.070	0.790	0.675	97	102	56	24	12	1.54E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HS 578T	0.984	2.151	2.073	2.090	1.546	1.462	1.098	93	95	48	41	10	9.14E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
BT-549	0.701	1.680	1.570	1.503	1.008	1.061	0.612	89	82	31	37	-13	4.27E-7	5.52E-5	> 1.00E-4	
T-47D	0.892	2.123	1.914	2.013	1.450	1.401	1.327	83	91	45	41	35	7.89E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-468	0.579	1.215	1.273	1.280	0.914	0.832	0.575	109	107	53	40	.	1.61E-6	9.61E-5	> 1.00E-4	

M8-D-60EthNCH32 (104cl) (NSC 784600)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results																
NSC : D - 784600 / 1			Experiment ID : 1507NS15					Test Type : 08			Units : Molar					
Report Date : December 11, 2015			Test Date : July 06, 2015					QNS :			MC :					
COMI : M8-D-60EthNCH32			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J								
Panel/Cell Line	Time	Zero	Ctrl	Log10 Concentration				Percent Growth				GI50	TGI	LC50		
				Mean Optical Densities												
				-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia																
CCRF-CEM	0.692	2.741	2.583	2.409	1.598	0.661	0.660	92	84	44	-4	-5	7.14E-7	8.09E-6	>	1.00E-4
HL-60(TB)	0.841	2.659	2.650	2.689	1.900	0.606	0.443	99	102	58	-28	-47	1.25E-6	4.73E-6	>	1.00E-4
K-562	0.295	1.941	1.735	1.684	0.618	0.266	0.147	87	84	20	-10	-50	3.39E-7	4.63E-6	>	9.81E-5
MOLT-4	0.637	2.514	2.430	2.295	0.848	0.543	0.522	96	88	11	-15	-18	3.14E-7	2.71E-6	>	1.00E-4
RPMI-8226	0.825	2.366	2.295	2.234	1.116	0.632	0.602	95	91	19	-23	-27	3.72E-7	2.79E-6	>	1.00E-4
SR	0.433	1.719	1.660	1.435	0.507	0.379	0.340	95	78	6	-12	-22	2.44E-7	2.07E-6	>	1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.461	2.358	2.294	2.108	0.812	0.094	0.078	97	87	18	-80	-83	3.46E-7	1.54E-6	>	4.98E-6
EKVX	0.686	2.232	2.062	1.954	1.257	0.443	0.353	89	82	37	-35	-49	5.14E-7	3.24E-6	>	1.00E-4
HOP-62	0.802	1.941	1.687	1.570	1.343	0.384	0.339	78	67	48	-52	-58	7.50E-7	3.00E-6	>	9.52E-6
HOP-92	1.384	2.351	2.215	2.217	1.909	0.647	0.512	86	86	54	-53	-63	1.10E-6	3.20E-6	>	9.33E-6
NCH-H226	0.817	2.003	1.963	1.892	1.288	0.314	0.314	97	91	40	-62	-62	6.23E-7	2.46E-6	>	7.67E-6
NCH-H23	0.712	2.232	2.247	2.107	1.306	0.455	0.410	101	92	39	-36	-42	6.19E-7	3.31E-6	>	1.00E-4
NCH-H322M	0.574	1.695	1.618	1.562	0.949	0.219	0.346	93	88	33	-62	-40	4.97E-7	2.24E-6	>	1.00E-4
NCH-H460	0.322	3.232	3.204	3.040	0.712	0.209	0.149	99	93	13	-35	-54	3.49E-7	1.88E-6	>	6.29E-5
NCH-H522	0.945	2.807	2.563	2.537	1.535	0.570	0.489	87	85	32	-40	-48	4.57E-7	2.78E-6	>	1.00E-4
Colon Cancer																
COLO 205	0.441	1.968	1.935	1.678	0.835	0.377	0.461	98	81	26	-15	-1	3.64E-7	.	>	1.00E-4
HCC-2998	0.472	1.811	1.838	1.808	1.035	0.267	0.282	102	100	42	-44	-40	7.27E-7	3.10E-6	>	1.00E-4
HCT-15	0.529	2.916	2.795	2.708	1.301	0.637	0.488	95	91	32	5	-8	5.01E-7	2.34E-6	>	1.00E-4
HT29	0.349	2.199	2.086	1.929	0.806	0.355	0.352	94	85	25	.	.	3.83E-7	>	1.00E-4	
KM12	0.710	3.365	3.336	3.342	2.108	0.843	0.897	99	99	53	5	7	1.14E-6	>	1.00E-4	
SW-620	0.265	2.080	1.898	1.630	0.735	0.332	0.221	90	75	26	4	-17	3.24E-7	1.52E-6	>	1.00E-4
CNS Cancer																
SF-268	0.682	2.396	2.287	2.227	1.371	0.704	0.470	94	90	40	1	-31	6.36E-7	1.10E-6	>	1.00E-4
SF-295	0.986	2.811	2.709	2.620	1.628	0.417	0.322	94	89	35	-58	-67	5.33E-7	2.39E-6	>	8.26E-6
SF-539	1.258	3.061	3.114	2.841	2.058	0.764	0.505	103	88	44	-39	-60	7.41E-7	3.39E-6	>	3.31E-5
SNB-19	0.660	2.119	2.013	2.006	1.196	0.789	0.595	93	92	37	9	-10	5.76E-7	2.95E-6	>	1.00E-4
SNB-75	0.955	2.073	1.791	1.865	1.296	0.396	0.265	75	81	31	-59	-72	4.14E-7	2.20E-6	>	8.01E-6
U251	0.407	2.010	1.923	1.814	0.793	0.062	0.044	95	88	24	-85	-89	3.91E-7	1.66E-6	>	4.78E-6
Melanoma																
LOX IMVI	0.258	2.015	1.927	1.696	0.423	0.042	0.077	95	82	9	-84	-70	2.75E-7	1.26E-6	>	4.34E-6
MALME-3M	0.719	1.183	1.151	1.126	0.850	0.412	0.291	93	88	28	-43	-60	4.31E-7	2.50E-6	>	2.70E-5
M14	0.435	1.821	1.732	1.773	0.833	0.454	0.101	94	97	29	1	-77	4.85E-7	1.04E-6	>	4.54E-5
MDA-MB-435	0.448	2.721	2.511	2.579	1.377	0.312	0.092	91	94	41	-30	-80	6.71E-7	3.75E-6	>	2.51E-5
SK-MEL-2	1.098	2.760	2.688	2.630	1.826	0.734	0.466	96	92	44	-33	-58	7.44E-7	3.71E-6	>	4.89E-5
SK-MEL-28	0.467	1.523	1.508	1.407	0.896	0.162	0.113	99	89	41	-65	-76	6.39E-7	2.42E-6	>	7.15E-6
SK-MEL-5	0.550	2.787	2.655	2.764	1.129	0.205	0.247	94	99	26	-63	-55	4.68E-7	1.96E-6	>	7.18E-6
UACC-257	1.075	2.430	2.364	2.294	1.576	0.820	0.321	95	90	37	-24	-70	5.67E-7	4.06E-6	>	3.68E-5
UACC-62	0.748	2.493	2.332	2.235	1.249	0.410	0.432	91	85	29	-45	-42	4.20E-7	2.45E-6	>	1.00E-4
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.790	2.618	2.605	2.585	1.268	0.305	0.391	99	98	26	-61	-51	4.66E-7	1.99E-6	>	7.41E-6
OVCAR-3	0.501	1.894	1.891	1.867	1.037	0.300	0.209	100	98	38	-40	-58	6.40E-7	3.09E-6	>	3.50E-5
OVCAR-4	0.595	1.521	1.402	1.398	0.851	0.350	0.175	87	87	28	-41	-71	4.18E-7	2.52E-6	>	2.00E-5
OVCAR-5	0.953	1.900	1.807	1.786	1.562	0.483	0.515	90	88	64	-49	-46	1.34E-6	3.68E-6	>	1.00E-4
OVCAR-8	0.501	2.324	2.253	1.886	0.993	0.165	0.170	96	76	27	-67	-66	3.39E-7	1.94E-6	>	6.58E-6
NCI/ADR-RES	0.536	1.804	1.778	1.627	0.845	0.263	0.247	98	86	24	-51	-54	3.83E-7	2.10E-6	>	9.69E-6
SK-OV-3	0.857	2.356	2.274	2.154	1.327	0.331	0.235	95	86	31	-61	-73	4.58E-7	2.18E-6	>	7.53E-6
Renal Cancer																
786-0	1.179	2.982	2.882	2.877	1.292	0.121	0.083	94	94	6	-90	-93	3.18E-7	1.16E-6	>	3.86E-6
ACHN	0.564	2.425	2.426	1.946	0.940	0.075	0.090	100	74	20	-87	-84	2.81E-7	1.54E-6	>	4.54E-6
CAKI-1	0.621	3.107	2.867	2.802	1.402	0.423	0.323	90	88	31	-32	-48	4.68E-7	3.14E-6	>	1.00E-4
RXF 393	0.947	1.735	1.700	1.649	1.193	0.308	0.333	96	89	31	-68	-65	4.73E-7	2.07E-6	>	6.64E-6
SN12C	0.653	2.412	2.265	2.137	1.346	0.386	0.402	92	84	39	-41	-39	5.81E-7	3.09E-6	>	1.00E-4
TK-10	0.816	1.864	1.712	1.661	0.976	0.062	0.119	86	81	15	-92	-85	2.94E-7	1.39E-6	>	4.04E-6
UO-31	0.783	2.259	2.072	1.983	0.951	0.144	0.195	87	81	11	-82	-75	2.80E-7	1.32E-6	>	4.57E-6
Prostate Cancer																
PC-3	0.474	1.521	1.485	1.469	0.924	0.532	0.599	97	95	43	6	12	7.31E-7	>	1.00E-4	
DU-145	0.429	2.061	2.083	2.008	0.917	0.478	0.437	101	97	30	3	.	5.01E-7	>	1.00E-4	
Breast Cancer																
MCF7	0.571	2.929	2.722	2.643	1.130	0.628	0.504	91	88	24	2	-12	3.89E-7	1.48E-6	>	1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.572	1.463	1.472	1.368	1.016	0.248	0.320	101	89	50	-57	-44	9.86E-7	2.94E-6	.	.
HS 578T	0.984	2.151	2.019	1.999	1.682	1.025	0.820	89	87	60	4	-17	1.50E-6	1.49E-6	>	1.00E-4
BT-549	0.701	1.680	1.544	1.604	1.102	0.419	0.173	86	92	41	-40	-75	6.65E-7	3.19E-6	>	1.89E-5
T-47D	0.892	2.123	2.005	1.937	1.452	1.173	0.737	90	85	46	23	-17	7.69E-7	3.70E-6	>	1.00E-4
MDA-MB-468	0.579	1.215	1.174	1.226	0.885	0.476	0.265	94	102	48	-18	-54	9.19E-7	5.36E-6	>	7.65E-5

M16-D-60EthNCH32 (104dI) (NSC 788512)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 788512 / 1			Experiment ID : 1602NS45				Test Type : 08			Units : Molar					
Report Date : February 25, 2016			Test Date : February 01, 2016				QNS :			MC :					
COMI : M16-D-60EthNCH32			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related				SSPL : U38J								
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration					Percent Growth				GI50	TGI	LC50	
			Mean Optical Densities					-8.0	-7.0	-6.0	-5.0				-4.0
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.512	2.517	2.460	2.374	1.654	0.452	0.161	97	93	57	-12	-69	1.26E-6	6.73E-6	4.70E-5
HL-60(TB)	0.957	2.956	2.818	2.830	2.900	0.463	0.305	93	94	97	-52	-68	2.08E-6	4.50E-6	9.75E-6
K-562	0.267	1.813	1.733	1.782	1.149	0.072	0.038	95	98	57	-73	-86	1.13E-6	2.74E-6	6.65E-6
MOLT-4	0.755	2.841	2.678	2.770	1.358	0.402	0.165	92	97	29	-47	-78	4.88E-7	2.41E-6	1.27E-5
RPMI-8226	1.173	3.086	3.112	3.089	2.959	0.891	0.489	101	100	93	-24	-58	2.34E-6	6.24E-6	5.71E-5
SR	0.361	1.769	1.611	1.406	0.808	0.131	0.108	89	74	32	-64	-70	3.71E-7	2.15E-6	7.16E-6
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.572	2.506	2.406	2.444	1.952	0.119	0.122	95	97	71	-79	-79	1.39E-6	2.98E-6	6.40E-6
EKVX	0.878	2.741	2.465	2.521	2.305	0.539	0.171	85	88	77	-39	-81	1.70E-6	4.62E-6	1.87E-5
HOP-62	0.895	2.193	1.964	2.081	1.826	0.287	0.351	82	91	72	-68	-81	1.43E-6	3.26E-6	7.44E-6
HOP-92	1.351	2.023	1.969	1.957	1.856	1.269	0.416	92	90	75	-6	-69	2.04E-6	8.42E-6	4.96E-5
NCH-H226	0.957	1.787	1.738	1.767	1.731	1.274	0.390	94	98	93	38	-59	6.09E-6	2.46E-5	8.04E-5
NCH-H23	0.752	2.245	2.182	2.086	1.891	0.230	0.157	96	89	76	-69	-79	1.51E-6	3.34E-6	7.35E-6
NCH-H460	0.239	2.597	2.694	2.652	1.314	0.038	0.048	104	102	46	-84	-80	8.36E-7	2.24E-6	5.44E-6
NCH-H522	1.194	2.644	2.532	2.490	2.304	0.226	0.269	92	89	77	-81	-78	1.47E-6	3.06E-6	6.35E-6
Colon Cancer															
COLO 205	0.486	1.804	1.747	1.794	1.313	0.095	0.161	96	99	63	-81	-67	1.23E-6	2.74E-6	6.12E-6
HCC-2998	0.892	2.877	2.896	2.597	2.376	0.131	0.193	101	86	75	-85	-78	1.43E-6	2.93E-6	6.01E-6
HCT-116	0.416	2.918	2.776	2.837	1.763	0.028	0.075	94	97	54	-93	-82	1.08E-6	2.32E-6	5.07E-6
HCT-15	0.375	2.373	2.183	2.168	1.422	0.116	0.006	90	90	52	-69	-98	1.05E-6	2.70E-6	6.95E-6
HT29	0.294	1.872	1.806	1.731	1.093	0.025	0.001	96	91	51	-91	-100	1.01E-6	2.27E-6	5.11E-6
KM12	0.521	2.792	2.839	2.834	2.138	0.123	0.059	102	102	71	-76	-89	1.39E-6	3.03E-6	6.62E-6
SW-620	0.291	2.194	2.140	2.001	1.093	0.054	0.029	97	90	42	-82	-90	6.84E-7	2.19E-6	5.55E-6
CNS Cancer															
SF-268	0.647	2.212	2.116	2.018	1.523	0.444	0.257	94	88	56	-31	-60	1.17E-6	4.37E-6	4.40E-5
SF-295	0.809	2.107	1.925	1.926	1.478	0.076	0.096	88	88	58	-88	-84	1.13E-6	2.50E-6	5.52E-6
SF-539	1.250	3.206	3.108	3.195	3.009	0.075	0.088	95	99	90	-94	-92	1.65E-6	3.08E-6	5.76E-6
SNB-19	0.647	1.896	1.884	1.902	1.569	0.373	0.136	99	101	74	-42	-79	1.60E-6	4.32E-6	1.62E-5
SNB-75	1.174	1.920	1.627	1.693	1.590	1.094	0.208	61	70	56	-7	-82	1.23E-6	7.78E-6	3.73E-5
U251	0.684	2.304	2.289	2.281	2.036	0.069	0.069	99	99	83	-90	-90	1.56E-6	3.03E-6	5.88E-6
Melanoma															
LOX IMVI	0.628	2.146	2.080	1.914	1.380	0.463	0.145	96	85	50	-26	-77	9.68E-7	4.50E-6	2.94E-5
M14	0.662	2.463	2.325	2.332	2.307	0.152	0.188	92	93	91	-77	-72	1.76E-6	2.50E-6	6.90E-6
MDA-MB-435	0.470	2.142	2.104	2.107	1.810	0.041	-0.008	98	98	80	-91	-100	1.50E-6	2.93E-6	5.74E-6
SK-MEL-2	1.325	2.466	2.507	2.447	2.423	0.398	0.306	104	98	96	-70	-77	1.90E-6	3.79E-6	7.58E-6
SK-MEL-28	0.981	2.571	2.479	2.487	2.414	0.049	0.061	94	95	90	-95	-94	1.65E-6	3.07E-6	5.71E-6
SK-MEL-5	1.262	3.462	3.467	3.423	3.453	0.029	0.046	100	98	100	-98	-96	1.78E-6	3.20E-6	6.73E-6
UACC-257	1.387	2.565	2.500	2.522	2.562	0.285	0.261	94	96	100	-79	-81	1.89E-6	3.60E-6	6.85E-6
UACC-62	1.028	3.168	3.100	3.119	3.088	0.586	0.228	97	98	96	-43	-78	2.15E-6	4.91E-6	1.59E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.656	2.091	2.097	1.984	1.346	0.347	0.283	100	93	48	-47	-57	9.05E-7	3.20E-6	1.97E-5
OVCAR-3	0.567	2.051	2.080	1.994	1.619	0.323	0.088	102	96	71	-43	-84	1.52E-6	4.19E-6	1.47E-5
OVCAR-4	0.607	1.313	1.173	1.251	1.062	0.221	0.086	80	91	64	-64	-86	1.30E-6	3.19E-6	7.83E-6
OVCAR-5	0.584	1.471	1.391	1.389	1.210	0.314	0.015	91	91	71	-46	-97	1.50E-6	4.02E-6	1.18E-5
NCIADR-RES	0.672	3.124	2.994	2.898	2.525	0.051	0.167	95	91	76	-92	-75	1.42E-6	2.82E-6	5.59E-6
SK-OV-3	1.219	2.387	2.291	2.332	2.254	1.613	0.073	92	95	89	34	-94	5.05E-6	1.84E-5	4.52E-5
Renal Cancer															
786-0	0.995	2.881	2.715	2.759	2.462	0.062	0.303	91	94	78	-94	-70	1.45E-6	2.84E-6	5.55E-6
A498	1.515	2.511	2.514	2.563	2.348	1.541	0.335	100	105	84	3	-78	2.60E-6	1.08E-5	4.50E-5
ACHN	0.647	2.592	2.538	2.468	1.463	0.221	0.024	97	94	42	-66	-96	6.98E-7	2.45E-6	7.12E-6
CAKI-1	0.577	2.469	2.301	2.288	1.614	0.214		91	90	55	-63	-100	1.10E-6	2.92E-6	7.76E-6
RXF 393	1.183	1.838	1.780	1.811	1.662	0.112	0.427	91	96	73	-91	-64	1.39E-6	2.80E-6	5.65E-6
SN12C	0.758	2.768	2.678	2.643	2.033	0.671	0.144	96	94	63	-11	-81	1.51E-6	7.03E-6	3.58E-5
TK-10	1.167	2.344	2.229	2.197	2.010	0.624	0.111	90	88	72	-47	-97	1.52E-6	4.04E-6	1.20E-5
UO-31	1.057	2.295	2.105	2.025	1.735	0.309	0.243	85	78	55	-71	-77	1.09E-6	2.73E-6	6.83E-6
Prostate Cancer															
PC-3	0.877	2.721	2.642	2.676	2.506	0.652	0.149	96	98	88	-26	-83	2.17E-6	5.95E-6	2.65E-5
DU-145	0.519	2.073	2.120	2.086	1.859	0.256	0.058	103	101	86	-51	-89	1.84E-6	4.26E-6	9.87E-6
Breast Cancer															
MCF7	0.422	2.252	1.995	1.999	1.640	0.047	0.049	86	86	67	-89	-88	1.28E-6	2.68E-6	5.61E-6
MDA-MB-231/ATCC	0.799	1.695	1.717	1.766	1.460	0.312	0.200	102	108	74	-61	-75	1.50E-6	3.53E-6	8.29E-6
HS 578T	0.811	1.689	1.677	1.699	1.564	0.519	0.517	99	101	86	-36	-36	1.97E-6	5.06E-6	> 1.00E-4
BT-549	1.314	2.547	2.432	2.455	2.373	1.810	0.073	91	93	86	40	-94	6.11E-6	1.99E-5	4.68E-5
T-47D	0.924	1.906	1.818	1.841	1.763	0.734	0.372	91	93	85	-21	-60	2.16E-6	6.39E-6	5.62E-5
MDA-MB-468	0.820	1.891	1.785	1.808	1.633	0.079	0.121	90	92	76	-90	-85	1.43E-6	2.86E-6	5.72E-6

C5 (76b) (NSC 781929)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 781929 / 1			Experiment ID : 1409NS57					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : December 11, 2015			Test Date : September 22, 2014					QNS :			MC :				
COMI : C5			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration				Percent Growth				GI50	TGI	LC50		
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0				-5.0	-4.0
Leukemia															
CCRF-CEM	0.706	2.961	2.840	2.873	1.057	0.848	0.452	95	96	16	6	-36	3.73E-7	1.41E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.871	3.014	3.066	3.131	0.855	0.720	0.412	102	105	-2	-17	-53	3.29E-7	9.61E-7	8.36E-5
K-562	0.234	1.994	2.148	1.932	0.415	0.324	0.197	109	96	10	5	-16	3.46E-7	1.74E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.857	3.177	3.070	2.978	1.433	0.953	0.469	95	91	25	4	-45	4.18E-7	1.21E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.844	2.510	2.447	2.423	1.166	0.905	0.531	96	95	19	4	-37	3.92E-7	1.23E-5	> 1.00E-4
SR	0.136	0.626	0.598	0.497	0.197	0.157	0.183	94	74	12	4	10	2.43E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.446	1.542	1.532	1.610	0.838	0.561	0.139	99	106	36	10	-69	6.27E-7	1.36E-5	5.79E-5
EKVX	0.718	2.085	2.042	1.949	1.153	1.066	0.351	97	90	32	25	-51	4.87E-7	2.15E-5	9.67E-5
HOP-62	0.794	1.698	1.640	1.597	1.071	1.046	0.216	94	89	31	28	-73	4.64E-7	1.89E-5	5.94E-5
HOP-92	1.199	1.734	1.688	1.651	1.422	1.285	0.530	91	84	42	16	-56	6.39E-7	1.67E-5	8.30E-5
NCH-H226	0.753	1.705	1.782	1.773	1.217	0.929	0.389	108	107	49	18	-48	9.49E-7	1.89E-5	> 1.00E-4
NCH-H23	0.710	1.902	1.864	1.851	1.172	0.831	0.296	97	96	39	10	-58	6.35E-7	1.41E-5	7.56E-5
NCH-H322M	1.060	2.463	2.314	2.416	1.818	1.563	0.085	89	97	54	36	-92	1.66E-6	1.91E-5	4.69E-5
NCH-H460	0.320	2.696	2.699	2.715	0.591	0.413	0.124	100	101	11	4	-61	3.70E-7	1.15E-5	6.72E-5
NCH-H522	0.825	1.910	1.805	1.756	0.640	0.478	0.197	90	86	-22	-42	-76	2.14E-7	6.20E-7	1.71E-5
Colon Cancer															
COLO 205	0.496	1.800	1.774	1.637	0.514	0.267	0.106	98	87	1	-46	-79	2.73E-7	1.07E-6	1.30E-5
HCC-2998	0.797	2.694	2.725	2.753	2.184	1.400	0.126	102	103	73	32	-84	3.62E-6	1.88E-5	5.07E-5
HCT-116	0.446	3.051	2.999	2.855	1.140	0.572	0.100	98	92	27	5	-78	4.42E-7	1.14E-5	4.62E-5
HCT-15	0.293	1.677	1.667	1.513	0.568	0.318	0.056	99	88	20	2	-81	3.62E-7	1.05E-5	4.22E-5
HT29	0.281	1.671	1.699	1.678	0.361	0.234	0.091	102	100	6	-17	-68	3.41E-7	1.79E-6	4.49E-5
KM12	0.471	2.679	2.630	2.475	1.067	0.712	0.139	98	91	27	11	-70	4.36E-7	1.36E-5	5.60E-5
SW-620	0.312	2.096	2.086	1.960	0.748	0.671	0.115	99	92	24	20	-63	4.20E-7	1.74E-5	6.95E-5
CNS Cancer															
SF-268	0.604	2.109	2.096	2.009	1.308	0.861	0.314	99	93	47	17	-48	8.52E-7	1.83E-5	> 1.00E-4
SF-295	0.619	1.873	1.856	1.703	0.647	0.585	0.116	99	86	2	-5	-81	2.71E-7	1.95E-6	3.86E-5
SF-539	0.944	2.630	2.608	2.551	0.870	0.833	0.193	99	84	-8	-12	-80	2.35E-7	8.21E-7	3.66E-5
SNB-19	0.570	1.977	1.856	1.837	0.918	0.820	0.116	91	90	25	18	-80	4.10E-7	1.52E-5	4.95E-5
SNB-75	0.776	1.720	1.552	1.466	0.901	0.873	0.096	82	73	13	10	-88	2.43E-7	1.27E-5	4.12E-5
U251	0.495	2.324	2.272	2.323	0.614	0.459	0.044	97	100	7	-7	-91	3.42E-7	2.97E-6	3.23E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.264	1.781	1.702	1.581	0.696	0.409	0.104	95	87	28	10	-61	4.27E-7	1.37E-5	7.02E-5
MALME-3M	0.969	1.660	1.600	1.605	1.127	1.088	0.224	92	93	33	28	-74	5.15E-7	1.87E-5	5.79E-5
M14	0.426	1.622	1.585	1.461	0.328	0.360	0.099	97	87	-23	-15	-77	2.15E-7	6.15E-7	3.65E-5
MDA-MB-435	0.501	2.494	2.390	1.828	0.394	0.418	0.106	95	67	-21	-17	-79	1.54E-7	5.71E-7	3.44E-5
SK-MEL-2	1.178	2.361	2.346	2.266	1.234	1.036	0.210	99	92	5	-12	-82	3.03E-7	1.91E-6	3.47E-5
SK-MEL-28	0.960	2.827	2.805	2.592	2.193	1.678	0.127	99	87	66	38	-87	3.81E-6	2.03E-5	5.09E-5
SK-MEL-5	1.006	2.854	2.906	2.819	1.506	0.772	0.071	103	98	27	-23	-93	4.75E-7	3.45E-6	2.42E-5
UACC-257	1.094	1.837	1.805	1.853	1.678	1.554	0.202	96	102	79	62	-82	1.21E-5	2.70E-5	6.02E-5
UACC-62	0.858	2.952	2.806	2.754	1.359	1.173	0.148	93	91	24	15	-83	4.06E-7	1.42E-5	4.62E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.637	2.258	2.319	2.257	1.386	0.954	0.265	104	100	46	20	-58	8.50E-7	1.78E-5	7.80E-5
OVCAR-3	0.505	1.649	1.696	1.640	0.579	0.546	0.404	104	99	6	4	-20	3.39E-7	1.41E-5	> 1.00E-4
OVCAR-4	0.689	1.504	1.439	1.416	1.142	0.951	0.496	92	89	56	32	-28	1.73E-6	3.41E-5	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.704	2.043	1.990	1.833	1.345	1.149	0.249	96	84	48	33	-65	8.75E-7	2.18E-5	7.09E-5
OVCAR-8	0.735	2.264	2.355	2.378	1.394	1.070	0.648	106	107	43	22	-12	7.80E-7	4.46E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.679	2.081	2.123	2.057	0.726	0.680	0.608	103	98	3	-	-10	3.23E-7	1.02E-5	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.811	1.745	1.787	1.698	1.151	0.993	0.291	105	95	36	19	-64	5.86E-7	1.71E-5	6.77E-5
Renal Cancer															
786-0	0.583	2.240	2.215	2.171	1.058	0.688	0.247	99	96	29	6	-58	4.82E-7	1.26E-5	7.58E-5
A498	1.530	2.350	2.273	2.214	1.413	1.152	0.937	91	83	-8	-25	-39	2.33E-7	8.24E-7	> 1.00E-4
ACHN	0.525	2.229	2.181	2.224	1.407	0.685	0.074	97	100	52	9	-86	1.10E-6	1.25E-5	4.19E-5
CAKI-1	0.454	2.774	2.810	2.660	0.988	0.769	0.123	102	95	23	14	-73	4.22E-7	1.44E-5	5.43E-5
RXF 393	0.881	1.554	1.568	1.515	0.864	0.861	0.173	102	94	-2	-2	-80	2.88E-7	9.54E-7	4.08E-5
SN12C	0.769	2.434	2.455	2.425	1.552	1.123	0.478	101	99	47	21	-38	8.77E-7	2.29E-5	> 1.00E-4
TK-10	0.903	1.882	1.841	1.845	1.271	1.011	0.260	96	96	38	11	-71	6.13E-7	1.36E-5	5.52E-5
UO-31	0.559	2.047	1.998	1.911	1.342	0.864	0.069	97	91	53	20	-88	1.20E-6	1.55E-5	4.49E-5
Prostate Cancer															
PC-3	0.473	1.937	1.870	1.871	0.866	0.668	0.108	95	95	27	13	-77	4.60E-7	1.40E-5	5.00E-5
DU-145	0.382	1.734	1.777	1.725	0.483	0.447	0.054	103	99	7	5	-86	3.44E-7	1.13E-5	4.02E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.353	1.901	1.841	1.697	0.580	0.461	0.097	96	87	15	7	-73	3.24E-7	1.22E-5	5.21E-5
MDA-MB-231/ATCC	0.818	2.023	2.078	1.988	1.444	0.951	0.452	105	97	52	11	-45	1.11E-6	1.57E-5	> 1.00E-4
HS 578T	0.938	1.976	1.912	1.912	1.185	1.216	0.650	94	94	24	27	-31	4.23E-7	2.92E-5	> 1.00E-4
BT-549	1.033	2.225	2.213	2.130	1.436	0.910	0.582	99	92	34	-12	-44	5.26E-7	5.48E-6	> 1.00E-4
T-47D	0.815	1.664	1.634	1.547	1.046	1.124	0.622	97	86	27	36	-24	4.11E-7	4.04E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.791	1.368	1.324	1.316	0.718	0.599	0.205	92	91	-9	-24	-74	2.57E-7	8.08E-7	3.28E-5

C16 (76d) (NSC 781932)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 781932 / 1			Experiment ID : 1409NS57					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : December 11, 2015			Test Date : September 22, 2014					QNS :			MC :				
COMI : C16			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration					Percent Growth					GI50	TGI	LC50
			Mean Optical Densities												
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.706	2.817	2.964	2.894	1.104	1.001	0.465	107	104	19	14	-34	4.29E-7	1.95E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.871	2.784	2.664	2.495	0.994	0.850	0.478	94	85	6	-2	-45	2.78E-7	5.27E-6	> 1.00E-4
K-562	0.234	1.892	1.985	1.750	0.451	0.378	0.210	106	91	13	9	-10	3.38E-7	2.87E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.857	3.095	3.054	3.058	1.499	1.123	0.531	98	98	29	12	-38	4.94E-7	1.73E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.844	2.499	2.616	2.651	1.214	1.059	0.594	107	109	22	13	-30	4.80E-7	2.02E-5	> 1.00E-4
SR	0.136	0.638	0.641	0.533	0.221	0.194	0.197	101	79	17	12	12	2.93E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.446	1.531	1.521	1.598	0.777	0.472	0.069	99	106	30	2	-85	5.52E-7	1.06E-5	4.00E-5
EKVX	0.713	2.119	1.970	1.975	1.112	0.981	0.095	89	90	28	19	-87	4.41E-7	1.51E-5	4.48E-5
HOP-62	0.794	1.701	1.570	1.666	1.017	0.972	0.212	86	96	25	20	-73	4.41E-7	1.63E-5	5.61E-5
HOP-92	1.199	1.694	1.687	1.677	1.424	1.323	0.342	98	96	45	25	-71	8.11E-7	1.82E-5	5.99E-5
NCH-H226	0.753	1.774	1.783	1.818	1.148	0.854	0.382	101	104	39	10	-49	6.72E-7	1.47E-5	> 1.00E-4
NCH-H23	0.710	1.786	1.716	1.677	0.940	0.584	0.270	94	90	21	-18	-62	3.82E-7	3.51E-6	5.36E-5
NCH-H322M	1.060	2.485	2.294	2.287	1.631	1.530	0.098	87	86	40	33	-91	6.09E-7	1.85E-5	4.68E-5
NCH-H460	0.320	2.642	2.712	2.750	0.582	0.422	0.116	103	105	11	4	-64	3.85E-7	1.16E-5	6.26E-5
NCH-H522	0.825	1.696	1.472	1.629	0.697	0.619	0.264	74	92	-16	-25	-68	2.47E-7	7.18E-7	3.82E-5
Colon Cancer															
COLO 205	0.496	1.751	1.620	1.753	0.465	0.377	0.103	90	100	-6	-24	-79	2.96E-7	8.72E-7	2.95E-5
HCC-2998	0.797	2.346	2.304	2.274	1.649	0.956	0.112	97	95	55	10	-86	1.29E-6	1.28E-5	4.23E-5
HCT-116	0.446	2.730	2.543	2.727	0.978	0.536	0.127	92	100	23	4	-72	4.48E-7	1.13E-5	5.17E-5
HCT-15	0.293	1.694	1.575	1.568	0.592	0.286	0.039	92	91	21	-2	-87	3.88E-7	7.93E-6	3.66E-5
HT29	0.281	1.524	1.477	1.525	0.342	0.261	0.145	96	100	5	-7	-49	3.36E-7	2.56E-6	> 1.00E-4
KM12	0.471	2.496	2.478	2.323	0.952	0.625	0.084	99	91	24	8	-82	4.09E-7	1.22E-5	4.38E-5
SW-620	0.312	2.076	2.026	2.008	0.771	0.646	0.131	97	96	26	19	-58	4.55E-7	1.76E-5	7.87E-5
CNS Cancer															
SF-268	0.604	2.032	1.917	1.873	1.235	0.808	0.294	92	89	44	14	-51	7.41E-7	1.65E-5	9.52E-5
SF-295	0.619	1.913	1.761	1.805	0.596	0.501	0.074	88	92	-4	-19	-88	2.73E-7	9.14E-7	2.81E-5
SF-539	0.944	2.706	2.549	2.590	0.820	0.743	0.165	91	93	-13	-21	-83	2.55E-7	7.52E-7	2.94E-5
SNB-19	0.570	1.914	1.876	1.839	0.929	0.692	0.079	97	94	27	9	-86	4.53E-7	1.24E-5	4.17E-5
SNB-75	0.776	1.712	1.546	1.593	0.991	0.982	0.264	82	87	23	22	-86	3.80E-7	1.78E-5	6.58E-5
U251	0.495	2.181	2.231	2.263	0.504	0.415	0.009	103	105	1	-16	-98	3.36E-7	1.08E-6	2.58E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.264	1.608	1.499	1.390	0.596	0.313	0.077	92	84	25	4	-71	3.73E-7	1.12E-5	5.23E-5
MALME-3M	0.869	1.605	1.505	1.456	1.104	1.068	0.163	86	80	32	27	-81	4.19E-7	1.78E-5	5.14E-5
M14	0.426	1.606	1.489	1.534	0.437	0.461	0.142	90	94	1	3	-67	2.97E-7	1.10E-5	5.75E-5
MDA-MB-435	0.501	2.456	2.202	1.936	0.519	0.478	0.194	87	73	1	-5	-61	2.10E-7	1.48E-6	6.30E-5
SK-MEL-2	1.178	2.308	2.202	2.281	1.341	1.112	0.306	91	98	14	-6	-74	3.74E-7	5.25E-6	4.45E-5
SK-MEL-28	0.960	2.750	2.639	2.571	1.947	1.725	0.067	94	90	55	43	-93	2.60E-6	2.06E-5	4.82E-5
SK-MEL-5	1.006	2.892	2.880	2.917	1.305	0.651	0.010	99	101	16	-35	-99	3.98E-7	2.04E-6	1.70E-5
UACC-257	1.094	1.691	1.663	1.828	1.478	1.345	0.249	95	123	64	42	-77	4.36E-6	2.25E-5	5.90E-5
UACC-62	0.858	2.878	2.810	2.686	1.250	1.007	0.126	97	91	19	7	-85	3.71E-7	1.20E-5	4.16E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.637	2.322	2.297	2.159	1.319	0.869	0.251	99	90	40	14	-61	6.44E-7	1.53E-5	7.19E-5
OVCA3-3	0.505	1.609	1.615	1.533	0.513	0.543	0.374	101	93	1	3	-26	2.93E-7	1.31E-5	> 1.00E-4
OVCA4-4	0.689	1.471	1.372	1.410	1.138	0.972	0.532	87	92	57	36	-23	2.23E-6	4.10E-5	> 1.00E-4
OVCA4-5	0.704	1.872	1.769	1.713	1.213	1.002	0.219	91	86	44	25	-69	7.06E-7	1.86E-5	6.31E-5
OVCA4-8	0.735	2.205	2.292	2.387	1.210	0.968	0.521	108	112	32	16	-29	6.01E-7	2.25E-5	> 1.00E-4
NCIADR-RES	0.679	1.965	1.961	1.862	0.544	0.522	0.586	100	92	-20	-23	-14	2.37E-7	6.63E-7	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.811	1.699	1.650	1.777	1.040	0.962	0.163	94	109	26	17	-80	5.10E-7	1.50E-5	4.91E-5
Renal Cancer															
786-0	0.583	2.206	2.031	2.072	0.940	0.606	0.255	89	92	22	1	-56	3.96E-7	1.06E-5	7.79E-5
A498	1.530	2.355	2.269	2.311	1.422	1.184	0.869	90	95	-7	-23	-43	2.75E-7	8.52E-7	> 1.00E-4
ACHN	0.525	2.177	2.132	2.077	1.253	0.646	0.045	97	94	44	7	-92	7.61E-7	1.19E-5	3.80E-5
CAKI-1	0.454	2.732	2.569	2.639	0.999	0.790	0.170	93	96	24	15	-63	4.34E-7	1.55E-5	6.88E-5
RFX 393	0.881	1.483	1.489	1.465	0.769	0.766	0.162	101	97	-13	-13	-82	2.68E-7	7.65E-7	3.46E-5
SN12C	0.769	2.376	2.417	2.404	1.396	0.921	0.384	103	102	39	9	-50	6.68E-7	1.44E-5	9.97E-5
TK-10	0.903	1.771	1.723	1.699	1.270	1.009	0.203	94	92	42	12	-78	6.96E-7	1.37E-5	4.94E-5
UO-31	0.559	1.974	1.889	1.855	1.219	0.807	0.078	94	92	47	17	-86	8.41E-7	1.48E-5	4.48E-5
Prostate Cancer															
PC-3	0.473	1.861	1.865	1.816	0.806	0.073	0.055	100	97	24	-85	-88	4.39E-7	1.66E-6	4.80E-6
DU-145	0.382	1.659	1.633	1.611	0.406	0.379	0.010	98	96	2		-97	3.09E-7	4.65E-6	3.23E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.353	1.884	1.721	1.634	0.528	0.414	0.147	89	84	11	4	-58	2.92E-7	1.16E-5	7.31E-5
MDA-MB-231/ATCC	0.818	1.922	1.912	1.935	1.295	0.848	0.314	99	101	43	3	-62	7.63E-7	1.10E-5	6.60E-5
HS 578T	0.938	1.968	1.984	1.974	1.195	1.195	0.720	102	101	25	25	-23	4.66E-7	3.29E-5	> 1.00E-4
BT-549	1.033	2.165	2.029	2.112	1.361	0.853	0.700	88	95	29	-17	-32	4.82E-7	4.20E-6	> 1.00E-4
T-47D	0.815	1.715	1.633	1.600	1.027	1.025	0.533	91	87	24	23	-35	3.84E-7	2.52E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.791	1.356	1.357	1.281	0.576	0.448	0.198	100	87	-27	-43	-75	2.10E-7	5.76E-7	1.62E-5

C18 (76e) (NSC 781933)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 781933 / 1			Experiment ID : 1409NS57					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : December 11, 2015			Test Date : September 22, 2014					QNS :			MC :				
COMI : C18			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration					Percent Growth					GI50	TGI	LC50
			Mean Optical Densities												
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.706	2.948	2.862	2.873	1.096	0.820	0.385	96	97	17	5	-45	3.88E-7	1.26E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.871	2.828	3.015	3.031	1.008	0.767	0.439	110	110	7	-12	-50	3.84E-7	2.34E-6	> 1.00E-4
K-562	0.234	1.892	1.999	2.064	0.537	0.381	0.215	106	110	18	9	-8	4.52E-7	3.28E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.857	3.069	3.120	3.160	1.404	0.782	0.491	102	104	25	-9	-43	4.80E-7	5.48E-6	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.844	2.488	2.444	2.411	1.581	0.907	0.584	97	95	45	4	-31	7.89E-7	1.29E-5	> 1.00E-4
SR	0.136	0.576	0.560	0.551	0.218	0.174	0.167	96	94	19	9	7	3.84E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.446	1.397	1.338	1.391	0.821	0.365	0.091	94	99	39	-18	-80	6.65E-7	4.83E-6	3.29E-5
EKVX	0.718	2.178	2.125	2.035	1.441	1.090	0.152	96	90	49	25	-79	9.71E-7	1.75E-5	5.28E-5
HOP-62	0.794	1.684	1.697	1.563	1.134	0.663	0.069	101	89	38	-16	-91	5.83E-7	4.99E-6	2.80E-5
HOP-92	1.199	1.740	1.690	1.663	1.540	1.281	0.246	91	86	63	15	-79	1.88E-6	1.45E-5	4.88E-5
NCH-H226	0.753	1.698	1.754	1.750	1.309	0.453	0.379	106	105	59	-40	-50	1.23E-6	3.94E-6	> 1.00E-4
NCH-H23	0.710	1.824	1.801	1.774	1.303	0.695	0.262	98	96	53	-2	-63	1.14E-6	9.13E-6	6.09E-5
NCH-H322M	1.060	2.430	2.332	2.334	1.778	1.492	0.082	93	93	52	32	-92	1.31E-6	1.80E-5	4.55E-5
NCH-H460	0.320	2.637	2.643	2.614	0.816	0.275	0.106	100	99	21	-14	-67	4.28E-7	3.99E-6	4.78E-5
NCH-H522	0.825	1.875	1.764	1.796	0.704	0.606	0.189	89	92	-15	-27	-77	2.49E-7	7.30E-7	2.91E-5
Colon Cancer															
COLO 205	0.496	1.669	1.673	1.780	0.533	0.102	0.089	100	108	3	-79	-82	3.56E-7	1.09E-6	4.40E-6
HCC-2998	0.797	2.609	2.524	2.617	2.007	0.716	0.088	95	100	67	-10	-89	1.85E-6	7.37E-6	3.20E-5
HCT-116	0.446	2.860	2.848	2.771	1.011	0.559	0.057	100	96	23	5	-87	4.32E-7	1.12E-5	3.94E-5
HCT-15	0.293	1.821	1.717	1.675	0.666	0.354	0.054	93	90	24	4	-82	4.09E-7	1.11E-5	4.26E-5
HT29	0.281	1.629	1.713	1.696	0.393	0.260	0.076	106	105	8	-8	-73	3.70E-7	3.31E-6	4.45E-5
KM12	0.471	2.630	2.675	2.477	1.117	0.630	0.156	102	93	30	7	-67	4.80E-7	1.26E-5	5.92E-5
SW-620	0.312	2.042	1.944	1.957	0.761	0.387	0.106	94	95	26	4	-66	4.49E-7	1.15E-5	5.92E-5
CNS Cancer															
SF-268	0.604	2.136	2.069	2.070	1.403	0.946	0.224	96	96	52	22	-63	1.18E-6	1.83E-5	7.04E-5
SF-295	0.619	2.018	1.971	1.891	0.930	0.554	0.104	97	91	22	-11	-83	3.94E-7	4.76E-6	3.49E-5
SF-539	0.944	2.805	2.736	2.654	1.518	0.775	0.228	96	92	31	-18	-76	4.86E-7	4.29E-6	3.58E-5
SNB-19	0.570	1.863	1.767	1.758	1.092	0.734	0.091	93	92	40	13	-84	6.50E-7	1.35E-5	4.45E-5
SNB-75	0.776	1.634	1.521	1.441	1.024	0.848	0.054	87	78	29	8	-93	3.68E-7	1.21E-5	3.76E-5
U251	0.495	2.151	2.117	2.116	0.737	0.393	0.029	98	98	15	-21	-94	3.75E-7	2.06E-6	2.51E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.264	1.651	1.534	1.297	0.570	0.307	0.083	92	75	22	3	-69	2.93E-7	1.10E-5	5.48E-5
MALME-3M	0.869	1.615	1.585	1.578	1.229	1.076	0.217	96	95	48	28	-75	9.15E-7	1.86E-5	5.71E-5
M14	0.426	1.523	1.501	1.439	0.605	0.288	0.097	98	92	16	-33	-77	3.60E-7	2.16E-6	2.46E-5
MDA-MB-435	0.501	2.555	2.487	2.442	0.390	0.244	0.065	97	94	-22	-51	-87	2.41E-7	6.46E-7	8.96E-6
SK-MEL-2	1.178	2.218	2.219	2.263	1.326	0.724	0.167	100	104	14	-39	-86	4.01E-7	1.86E-6	1.74E-5
SK-MEL-28	0.960	2.831	2.778	2.662	2.146	1.595	0.120	97	91	63	34	-88	2.85E-6	1.90E-5	4.91E-5
SK-MEL-5	1.006	2.610	2.652	2.633	1.552	0.762	0.084	103	101	34	-24	-92	5.80E-7	3.83E-6	2.41E-5
UACC-257	1.094	1.575	1.612	1.656	1.387	1.472	0.100	108	117	61	79	-91	1.48E-5	2.91E-5	5.74E-5
UACC-62	0.858	2.866	2.721	2.673	1.191	0.633	0.168	93	90	17	-26	-80	3.52E-7	2.44E-6	2.74E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.637	2.382	2.301	2.319	1.691	1.012	0.228	95	96	60	21	-64	1.85E-6	1.78E-5	6.81E-5
OVCAR-3	0.505	1.643	1.691	1.675	0.643	0.487	0.125	104	103	12	-4	-75	3.82E-7	5.86E-6	4.43E-5
OVCAR-4	0.689	1.524	1.473	1.403	1.269	1.012	0.289	94	86	69	39	-58	4.28E-6	2.51E-5	8.25E-5
OVCAR-5	0.704	2.003	1.932	1.829	1.621	0.954	0.256	95	87	71	19	-64	2.52E-6	1.70E-5	6.83E-5
OVCAR-8	0.735	2.060	2.170	2.159	1.825	0.829	0.491	108	107	82	7	-33	2.69E-6	1.50E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.679	2.196	2.184	2.134	1.035	0.659	0.551	99	96	23	-3	-19	4.30E-7	7.69E-6	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.811	1.670	1.779	1.661	1.030	0.836	0.137	113	99	25	3	-83	4.63E-7	1.08E-5	4.12E-5
Renal Cancer															
786-0	0.583	2.433	2.413	2.322	1.240	0.440	0.127	99	94	36	-25	-78	5.65E-7	3.90E-6	2.98E-5
A498	1.530	2.297	2.111	2.124	1.531	1.109	0.228	76	77	.	-28	-85	2.27E-7	1.01E-6	2.45E-5
ACHN	0.525	2.184	2.220	2.124	1.275	0.371	0.110	102	96	45	-29	-79	8.07E-7	4.04E-6	2.60E-5
CAKI-1	0.454	2.973	3.010	2.798	1.473	0.735	0.107	101	93	40	11	-77	6.58E-7	1.34E-5	4.98E-5
RXF 393	0.881	1.512	1.514	1.436	1.102	0.620	0.147	100	88	35	-30	-83	5.22E-7	3.48E-6	2.40E-5
SN12C	0.769	2.322	2.289	2.237	1.622	0.680	0.404	98	95	55	-12	-47	1.18E-6	6.68E-6	> 1.00E-4
TK-10	0.903	1.832	1.745	1.729	1.405	0.892	0.101	91	89	54	-1	-89	1.18E-6	9.48E-6	3.60E-5
UO-31	0.559	1.983	1.966	1.913	1.479	0.484	0.058	99	95	65	-14	-90	1.54E-6	6.72E-6	3.02E-5
Prostate Cancer															
PC-3	0.473	2.030	2.016	2.001	0.982	0.623	0.100	99	98	33	10	-79	5.43E-7	1.28E-5	4.72E-5
DU-145	0.382	1.763	1.835	1.809	0.876	0.450	0.026	105	103	36	5	-93	6.15E-7	1.12E-5	3.63E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.353	2.001	1.865	1.797	0.520	0.441	0.104	92	88	10	5	-71	3.06E-7	1.17E-5	5.36E-5
MDA-MB-231/ATCC	0.818	1.769	1.832	1.743	1.281	0.949	0.270	107	97	49	14	-67	9.37E-7	1.48E-5	6.15E-5
HS 578T	0.938	2.004	1.907	1.887	1.432	1.128	0.617	91	89	46	18	-34	8.18E-7	2.20E-5	> 1.00E-4
BT-549	1.033	2.185	2.196	2.162	1.430	0.977	0.307	101	98	34	-5	-70	5.70E-7	7.30E-6	4.86E-5
T-47D	0.815	1.696	1.546	1.485	1.046	0.918	0.544	83	76	26	12	-33	3.33E-7	1.82E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.791	1.287	1.261	1.264	0.714	0.581	0.289	95	95	-10	-27	-64	2.70E-7	8.07E-7	4.30E-5

C16-D-O (100d) (NSC 784604)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results																
NSC : D - 784604 / 1			Experiment ID : 1507NS15					Test Type : 08			Units : Molar					
Report Date : December 11, 2015			Test Date : July 06, 2015					QNS :			MC :					
COMI : C16-D-O			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J								
Panel/Cell Line	Time	Zero	Ctrl	Log10 Concentration					Percent Growth					GI50	TGI	LC50
				Mean Optical Densities					-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
				-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia																
CCRF-CEM	0.692	2.635	2.904	2.975	2.630	2.658	2.658	114	117	100	101	101	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HL-60(TB)	0.841	2.702	2.773	2.705	2.864	2.632	2.779	104	100	109	96	104	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
K-562	0.295	2.251	2.327	2.382	2.225	2.049	2.167	104	107	99	90	96	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MOLT-4	0.637	2.604	2.595	2.516	2.066	2.161	2.187	100	96	73	77	79	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RPMI-8226	0.825	2.421	2.476	2.568	2.232	2.114	1.972	103	109	88	81	72	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SR	0.433	1.955	1.862	1.762	0.882	0.729	0.764	94	87	29	19	22	4.42E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.461	2.330	2.215	2.211	2.006	2.004	1.721	94	94	83	83	67	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
EKVX	0.686	2.323	2.085	2.138	2.076	1.910	1.754	85	89	85	75	65	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-62	0.802	1.652	1.568	1.701	1.913	1.594	0.772	90	106	131	93	-4	2.79E-5	9.15E-5	> 1.00E-4	
HOP-92	1.384	2.280	2.246	2.309	2.357	2.370	1.731	96	103	109	110	39	6.95E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H226	0.817	2.021	1.974	1.986	1.749	1.722	1.373	96	97	77	75	46	7.38E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H23	0.712	2.210	2.132	2.127	1.987	1.522	0.967	95	94	85	54	17	1.29E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H322M	0.574	1.616	1.539	1.559	1.480	1.275	1.153	93	95	87	67	56	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H460	0.322	3.214	3.281	3.333	2.938	2.672	2.471	102	104	90	81	74	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCH-H522	0.945	2.777	2.542	2.574	2.192	2.072	1.635	87	89	68	62	38	3.04E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Colon Cancer																
COLO 205	0.441	1.712	1.693	1.807	1.386	1.176	1.216	99	107	74	58	61	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCC-2998	0.472	1.803	1.718	1.784	1.711	1.310	1.607	94	99	93	63	85	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-15	0.529	2.984	2.868	2.917	2.411	2.157	2.033	95	97	77	66	61	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HT29	0.349	2.188	2.110	2.098	1.745	1.566	1.682	96	95	76	66	72	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
KM12	0.710	3.376	3.325	3.360	3.026	2.463	2.634	98	99	87	66	72	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SW-620	0.265	1.955	1.918	2.144	1.757	1.596	1.500	98	111	88	79	73	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CNS Cancer																
SF-268	0.682	2.237	2.156	2.179	2.020	1.694	0.957	95	96	86	65	18	2.08E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-295	0.986	2.876	2.691	2.795	2.703	2.630	1.317	90	96	91	87	17	3.40E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-539	1.258	2.985	2.821	2.954	2.613	2.397	1.452	91	98	78	66	11	1.96E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-19	0.660	2.134	2.082	2.153	2.012	1.751	0.885	96	101	92	74	15	2.56E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-75	0.955	2.064	1.756	1.837	1.624	1.705	0.923	72	79	60	68	-3	1.77E-5	8.97E-5	> 1.00E-4	
U251	0.407	1.924	1.940	1.909	1.581	0.947	0.487	101	99	77	36	5	4.52E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Melanoma																
LOX IMVI	0.258	1.921	1.848	1.687	1.271	0.685	0.840	96	86	61	26	35	2.04E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MALME-3M	0.719	1.192	1.178	1.212	1.442	1.362	1.066	97	104	153	136	73	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
M14	0.435	1.857	1.816	1.936	1.947	1.770	1.639	97	106	106	94	85	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-435	0.448	2.645	2.437	2.636	2.236	2.118	2.038	91	100	81	76	72	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-2	1.098	2.635	2.692	2.610	2.489	2.502	1.568	104	98	90	91	31	4.79E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-28	0.467	1.344	1.312	1.333	1.198	1.092	1.183	96	99	83	71	82	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-5	0.550	2.619	2.672	2.756	2.403	2.375	1.997	103	107	90	88	70	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-257	1.075	2.440	2.386	2.531	2.598	2.631	2.529	96	107	112	114	107	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-62	0.748	2.455	2.343	2.370	2.034	2.000	1.384	93	95	75	73	37	4.43E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.790	2.590	2.533	2.646	2.565	2.564	1.546	97	103	99	99	42	7.22E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-3	0.501	1.888	1.862	1.852	1.487	0.973	0.749	98	97	71	34	18	3.70E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-4	0.595	1.395	1.293	1.383	1.315	1.334	1.345	87	99	90	92	94	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-5	0.953	1.849	1.728	1.786	2.072	1.961	1.856	86	93	125	113	101	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-8	0.501	2.267	2.312	2.326	1.926	1.408	1.061	103	103	81	51	32	1.17E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI/ADR-RES	0.536	1.784	1.785	1.762	1.577	1.269	1.088	100	98	83	59	44	3.99E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-OV-3	0.857	2.126	1.915	2.085	2.027	1.734	1.118	83	97	92	69	21	2.47E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Renal Cancer																
786-O	1.179	2.979	2.889	2.826	2.609	2.471	1.085	95	92	79	72	-8	1.88E-5	7.94E-5	> 1.00E-4	
ACHN	0.564	2.412	2.323	2.289	1.543	1.348	1.242	95	93	53	42	37	1.91E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CAKI-1	0.621	3.069	2.750	2.805	2.219	2.141	1.857	87	89	65	62	50	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RXF 393	0.947	1.697	1.679	1.675	1.268	1.176	0.834	98	97	43	31	-12	7.37E-7	5.23E-5	> 1.00E-4	
SN12C	0.653	2.242	2.341	2.341	1.957	1.787	1.420	106	106	82	71	48	8.42E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
TK-10	0.816	1.816	1.728	1.676	1.721	1.705	1.062	91	86	91	89	25	4.02E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UO-31	0.783	2.212	1.968	1.809	1.622	1.644	1.523	83	72	59	60	52	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Prostate Cancer																
PC-3	0.474	1.466	1.463	1.485	1.378	1.339	1.292	100	102	91	87	82	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
DU-145	0.429	1.945	1.975	1.964	1.605	1.455	1.317	102	101	78	68	59	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Breast Cancer																
MCF7	0.571	2.887	2.698	2.829	2.650	2.120	2.066	92	97	90	67	65	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-231/ATCC	0.572	1.467	1.465	1.459	1.275	0.896	0.932	100	99	79	36	40	4.71E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HS 578T	0.984	2.098	2.038	2.053	1.699	1.745	1.302	95	96	64	68	29	2.88E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
BT-549	0.701	1.570	1.524	1.549	1.397	1.107	0.912	95	98	80	47	24	7.94E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
T-47D	0.892	1.819	1.743	1.750	1.537	1.564	1.378	92	93	70	72	52	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-468	0.579	1.181	1.149	1.159	1.109	0.972	0.891	95	96	88	65	52	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4	

G5 (78b) (NSC 777957)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 777957 / 1			Experiment ID : 1402NS22					Test Type : 08		Units : Molar					
Report Date : December 11, 2015			Test Date : February 03, 2014					QNS :		MC :					
COMI : G5 (134313)			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration					Percent Growth					GI50	TGI	LC50
			Mean Optical Densities												
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.524	2.223	2.220	2.151	1.992	0.659	0.637	100	96	86	8	7	2.91E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.770	2.302	2.334	2.086	2.349	0.764	0.785	102	86	103		1	3.24E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
K-562	0.244	1.317	1.348	1.309	1.157	0.406	0.335	103	99	85	15	8	3.17E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.622	2.102	2.044	2.028	1.969	1.039	0.687	96	95	91	28	4	4.49E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.780	2.134	2.151	2.141	2.053	1.065	0.937	101	101	94	21	12	4.01E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SR	0.276	0.814	0.771	0.807	0.744	0.309	0.307	92	99	87	6	6	2.87E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.433	1.575	1.575	1.537	1.611	0.729	0.572	100	97	103	26	12	4.87E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-62	0.874	1.641	1.641	1.566	1.556	0.967	0.958	100	90	89	12	11	3.21E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-92	1.040	1.549	1.541	1.508	1.456	1.337	1.147	98	92	82	58	21	1.66E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H226	1.503	3.184	3.140	3.198	3.182	2.581	2.045	97	101	100	64	32	2.77E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H23	0.583	1.452	1.443	1.454	1.577	1.077	0.934	99	100	114	57	40	2.61E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H322M	0.892	1.853	1.829	1.842	1.914	1.453	1.126	98	99	106	58	24	1.76E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H460	0.262	1.968	2.052	1.971	1.925	0.489	0.307	105	100	97	13	3	3.66E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H522	0.889	1.558	1.458	1.516	1.546	0.707	0.630	85	94	98	-20	-29	2.55E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.580	1.568	1.571	1.508	1.539	0.405	0.252	100	94	97	-30	-57	2.34E-6	5.79E-6	5.61E-5
HCC-2998	0.863	2.170	2.049	2.213	2.318	1.409	1.119	91	103	111	42	20	7.91E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HCT-116	0.300	2.019	2.016	1.859	1.824	0.658	0.407	100	91	89	21	6	3.71E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HCT-15	0.309	1.656	1.640	1.533	1.371	0.620	0.460	99	91	79	23	11	3.29E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HT29	0.261	1.097	1.160	1.139	1.173	0.325	0.287	108	105	109	8	3	3.82E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
KM12	0.563	2.350	2.264	2.265	2.160	0.959	0.559	95	95	89	22	3	3.85E-6	9.23E-5	> 1.00E-4
SW-620	0.240	1.300	1.317	1.331	1.197	0.537	0.518	102	103	90	28	26	4.43E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.553	1.576	1.578	1.559	1.557	1.038	0.598	100	98	98	47	4	8.87E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-295	0.941	2.731	2.671	2.515	2.579	1.176	1.188	97	88	91	13	14	3.38E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-539	0.912	2.301	2.349	2.163	2.207	0.860	0.826	103	90	93	-6	-9	2.73E-6	8.75E-6	> 1.00E-4
SNB-19	0.652	2.000	1.942	1.944	1.805	1.001	0.965	96	96	85	26	23	3.94E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SNB-75	0.876	1.662	1.589	1.487	1.486	0.885	0.873	91	78	78	1		2.30E-6	5.89E-5	> 1.00E-4
U251	0.556	2.001	1.992	1.987	1.921	0.829	0.701	99	99	94	19	10	3.88E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Melanoma															
LOX IMVI	0.321	1.704	1.673	1.678	1.699	0.908	0.468	98	98	100	42	11	7.37E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MALME-3M	0.834	1.400	1.435	1.052	1.430	0.888	0.960	106	38	105	9	22	2.05E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
M14	0.417	1.380	1.380	1.310	1.238	0.571	0.519	100	93	85	16	11	3.23E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.588	2.108	2.171	1.809	1.109	0.219	0.449	104	80	34	-63	-24	4.55E-7	2.25E-6	
SK-MEL-2	1.168	2.170	2.137	2.157	2.124	1.337	1.226	97	99	95	17	6	3.79E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.727	1.787	1.773	1.710	1.719	1.249	1.005	99	93	94	49	26	9.60E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-5	0.892	3.243	3.185	3.203	3.029	1.748	0.539	98	98	91	36	-40	5.63E-6	3.01E-5	> 1.00E-4
UACC-257	0.999	1.860	1.823	1.848	1.818	1.581	1.333	96	99	95	68	39	4.07E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UACC-62	1.037	2.783	2.725	2.753	2.507	1.445	1.212	97	98	84	23	10	3.65E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.558	1.832	1.871	1.834	1.830	1.057	0.610	103	100	100	39	4	6.63E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.411	1.064	1.038	1.115	1.098	0.361	0.304	96	108	105	-12	-26	2.95E-6	7.86E-6	> 1.00E-4
OVCAR-4	0.662	1.258	1.233	1.178	1.195	1.027	0.815	96	86	89	61	26	2.06E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.725	1.704	1.700	1.577	1.628	1.035	0.936	100	87	92	32	22	4.97E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.535	1.769	1.782	1.764	1.797	0.973	0.747	101	100	102	35	17	6.06E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.550	1.510	1.502	1.509	1.556	0.731	0.620	99	100	105	19	7	4.34E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-OV-3	1.162	2.076	2.069	1.990	2.000	1.193	1.285	99	91	92	3	13	2.97E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.679	2.439	2.425	2.360	2.336	1.283	0.726	99	95	94	34	3	5.47E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
A498	1.329	2.170	2.171	2.111	1.947	1.305	0.985	100	93	74	-2	-26	2.05E-6	9.45E-6	> 1.00E-4
ACHN	0.437	1.399	1.351	1.288	1.294	0.781	0.550	95	88	89	36	12	5.40E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CAKI-1	0.611	2.294	2.238	2.141	2.089	1.012	0.754	97	91	88	24	8	3.90E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SN12C	1.400	3.099	3.084	3.141	3.088	2.109	1.514	99	102	99	42	7	7.19E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
TK-10	0.968	1.866	1.823	1.817	1.873	1.374	1.047	95	95	101	45	9	8.20E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UO-31	0.694	2.003	1.879	1.836	1.742	1.203	0.815	91	87	80	39	9	5.37E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.583	2.165	2.129	2.112	1.989	1.006	0.878	98	97	89	27	19	4.22E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
DU-145	0.320	1.115	1.169	1.177	1.194	0.476	0.326	107	108	110	20	1	4.61E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Breast Cancer															
MC7F	0.443	1.891	1.756	1.777	1.545	0.873	0.624	91	92	76	30	13	3.65E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.670	1.698	1.686	1.694	1.531	0.998	0.778	99	100	84	32	11	4.47E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HS 578T	1.217	2.372	2.337	2.375	2.368	1.719	1.206	97	100	100	43		7.65E-6	9.52E-5	> 1.00E-4
BT-549	1.381	2.442	2.463	2.384	2.370	1.923	1.302	102	95	93	51	-6	1.04E-5	7.92E-5	> 1.00E-4
T-47D	0.810	1.329	1.305	1.240	1.264	0.930	0.857	95	83	87	23	9	3.82E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.875	1.849	1.815	1.802	1.599	1.183	0.758	97	95	74	32	-13	3.71E-6	5.04E-5	> 1.00E-4

G16 (78d) (NSC 775809)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 775809 / 1			Experiment ID : 1311NS86					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : December 11, 2015			Test Date : November 12, 2013					QNS :			MC :				
COMI : G16 (131098)			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration					Percent Growth					GI50	TGI	LC50
			Mean Optical Densities												
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.539	1.768	1.687	1.800	1.486	0.752	0.590	93	103	77	17	4	2.84E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.667	2.535	2.700	2.682	2.195	0.653	0.705	109	108	82	-2	2	2.39E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.612	1.939	2.210	2.304	2.305	1.217	0.658	120	127	128	46	3	8.84E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.957	2.229	2.377	2.361	2.135	1.278	0.972	112	110	93	25	1	4.29E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SR	0.252	0.880	0.914	0.914	0.724	0.282	0.205	105	105	75	5	-19	2.28E-6	1.59E-5	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549(ATCC)	0.398	1.239	1.280	1.312	1.328	0.605	0.405	105	109	111	25	1	5.06E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-62	0.830	1.838	1.800	1.786	1.750	1.075	1.024	96	95	91	24	19	4.13E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-92	0.944	1.519	1.488	1.422	1.403	1.294	0.831	95	83	80	61	-12	1.41E-5	6.84E-5	> 1.00E-4
NCI-H226	0.851	2.189	2.110	2.089	2.102	1.666	1.476	94	93	93	61	47	5.88E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H23	0.672	2.006	2.014	2.050	2.036	1.303	1.015	101	103	102	47	26	8.93E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H322M	0.888	2.167	2.161	2.203	2.167	1.610	1.112	100	103	100	56	18	1.46E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H460	0.386	3.097	3.123	3.133	3.066	0.673	0.486	101	101	99	11	4	3.58E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H522	1.103	2.074	2.129	2.117	2.065	1.462	0.966	106	104	99	37	-12	6.17E-6	5.59E-5	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.527	1.407	1.399	1.429	1.408	0.443	0.222	99	103	100	-16	-58	2.70E-6	7.28E-6	6.48E-5
HCC-2998	0.568	1.816	1.835	1.820	1.869	1.280	0.680	102	100	104	57	9	1.40E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HCT-116	0.207	1.577	1.432	1.512	1.454	0.430	0.165	89	95	91	16	-21	3.54E-6	2.76E-5	> 1.00E-4
HCT-15	0.284	2.080	1.923	1.970	1.756	0.676	0.357	91	94	82	22	4	3.40E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
KM12	0.508	2.469	2.500	2.518	2.223	1.039	0.612	102	102	87	27	5	4.17E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SW-620	0.314	2.411	2.361	2.332	2.194	0.885	0.776	98	96	90	27	22	4.32E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.564	1.842	1.845	1.820	1.763	1.046	0.521	100	98	94	38	-8	6.04E-6	6.79E-5	> 1.00E-4
SF-295	0.641	2.500	2.297	2.332	2.261	0.755	0.807	89	91	87	6	9	2.87E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-539	0.954	2.626	2.480	2.605	2.406	0.895	0.876	91	99	87	-6	-8	2.49E-6	8.58E-6	> 1.00E-4
SNB-19	0.705	2.139	2.107	2.093	2.009	1.077	1.127	98	97	91	26	29	4.27E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SNB-75	0.763	1.513	1.308	1.338	1.343	0.842	0.855	73	77	77	11	12	2.56E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
U251	0.597	1.785	1.788	1.861	1.812	0.871	0.730	100	106	102	23	11	4.57E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Melanoma															
LOX IMVI	0.316	1.986	1.973	2.005	1.977	0.948	0.460	99	101	99	38	9	6.34E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
M14	0.452	1.404	1.332	1.366	1.155	0.341	0.330	92	96	74	-25	-27	1.75E-6	5.63E-6	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.554	2.493	2.305	2.392	1.319	0.453	0.577	90	95	39	-18	1	6.45E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-2	1.069	2.058	2.063	2.102	2.060	1.338	1.242	100	104	100	27	17	4.87E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.627	1.819	1.662	1.747	1.601	1.038	0.815	87	94	82	34	16	4.69E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-5	0.621	2.382	2.430	2.338	2.263	0.870	0.274	103	98	93	14	-56	3.52E-6	1.59E-5	8.22E-5
UACC-257	1.042	1.741	1.855	1.884	1.899	1.630	1.414	116	120	122	84	53	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UACC-62	0.774	2.759	2.719	2.651	2.477	1.043	0.840	98	95	86	14	3	3.13E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.763	2.270	2.390	2.450	2.346	1.588	0.880	108	112	105	55	8	1.26E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.513	1.556	1.631	1.669	1.601	0.552	0.390	107	111	104	4	-24	3.46E-6	1.36E-5	> 1.00E-4
OVCAR-4	0.665	1.471	1.341	1.397	1.361	1.050	0.900	84	91	86	48	29	8.73E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.693	1.608	1.528	1.494	1.495	0.932	0.897	91	88	88	26	22	4.09E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.632	1.774	1.777	1.881	1.874	1.017	0.784	100	109	109	34	13	6.06E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.494	1.703	1.738	1.772	1.701	0.727	0.606	103	106	100	19	9	4.16E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.933	1.658	1.677	1.652	1.679	1.050	1.032	103	99	103	16	14	4.07E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.506	2.005	1.824	1.837	1.709	0.748	0.402	88	89	80	16	-21	2.96E-6	2.75E-5	> 1.00E-4
A498	1.386	2.345	2.284	2.259	2.071	1.276	1.055	94	91	71	-8	-24	1.86E-6	7.94E-6	> 1.00E-4
ACHN	0.448	1.864	1.793	1.770	1.728	0.935	0.556	95	93	90	34	8	5.26E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CAKI-1	0.613	2.480	2.278	2.325	2.212	1.047	0.956	89	92	86	23	18	3.72E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RXF 393	0.735	1.214	1.181	1.167	1.131	0.639	0.628	93	90	83	-13	-15	2.19E-6	7.30E-6	> 1.00E-4
SN12C	0.945	2.953	2.962	2.968	2.923	1.856	1.208	100	101	98	45	13	8.18E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
TK-10	0.971	2.003	2.022	1.947	1.934	1.435	1.153	102	95	93	45	18	7.85E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UO-31	0.831	2.265	2.107	2.233	1.999	1.427	1.010	89	98	81	42	12	6.13E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.671	1.519	1.444	1.434	1.362	0.855	0.774	91	90	82	22	12	3.36E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
DU-145	0.354	1.415	1.475	1.518	1.421	0.472	0.343	106	110	101	11	-3	3.67E-6	5.93E-5	> 1.00E-4
Breast Cancer															
MCF7	0.349	1.813	1.678	1.696	1.567	0.580	0.497	91	92	83	16	10	3.11E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-231(ATCC)	0.612	1.330	1.368	1.393	1.366	0.797	0.604	105	109	105	26	-1	4.94E-6	8.95E-5	> 1.00E-4
HS 578T	1.009	2.164	2.110	2.077	2.050	1.283	1.144	95	92	90	24	12	4.01E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
BT-549	0.820	1.316	1.253	1.260	1.243	0.868	0.486	87	89	85	10	-41	2.93E-6	1.56E-5	> 1.00E-4
T-47D	0.857	1.638	1.559	1.560	1.576	1.032	1.011	90	90	92	22	20	4.02E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.681	1.164	1.138	1.119	1.066	0.648	0.396	95	91	80	-5	-42	2.24E-6	8.76E-6	> 1.00E-4

G31 (78j) (NSC 781926)

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 781926 / 1			Experiment ID : 1409NS57					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : December 11, 2015			Test Date : September 22, 2014					QNS :			MC :				
COMI : G31			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : U38J							
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration				Percent Growth				GI50	TGI	LC50		
			Mean Optical Densities												
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.706	2.992	3.125	3.084	3.015	1.168	0.460	106	104	101	20	-35	4.28E-6	2.33E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.871	3.045	3.083	3.079	3.064	1.003	0.568	102	102	101	6	-35	3.44E-6	1.41E-5	> 1.00E-4
K-562	0.234	1.967	2.143	1.936	1.943	0.473	0.176	110	98	99	14	-25	3.74E-6	2.28E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.857	3.116	3.073	3.105	3.112	1.454	0.666	98	100	100	26	-22	4.78E-6	3.49E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.844	2.535	2.643	2.643	2.583	1.354	0.702	106	106	103	30	-17	5.33E-6	4.38E-5	> 1.00E-4
SR	0.136	0.522	0.484	0.505	0.427	0.183	0.144	90	96	75	12	2	2.52E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.446	1.500	1.493	1.558	1.602	0.748	0.490	99	106	110	29	4	5.45E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
EKVX	0.718	2.135	1.997	2.034	2.099	1.249	0.823	90	93	97	37	14	6.18E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-62	0.794	1.744	1.630	1.661	1.769	1.194	0.633	88	93	103	42	-20	7.41E-6	4.72E-5	> 1.00E-4
HOP-92	1.199	1.687	1.669	1.656	1.658	1.403	1.044	96	94	94	42	-13	6.92E-6	5.79E-5	> 1.00E-4
NCH-H226	0.753	1.677	1.759	1.829	1.807	1.205	0.585	109	116	114	49	-21	9.61E-6	5.01E-5	> 1.00E-4
NCH-H23	0.710	1.900	1.867	1.856	1.800	1.107	0.766	97	96	92	33	5	5.18E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H322M	1.060	2.541	2.403	2.321	2.319	1.624	0.934	91	85	85	38	-12	5.56E-6	5.78E-5	> 1.00E-4
NCH-H460	0.320	2.698	2.761	2.796	2.781	0.654	0.371	103	104	103	14	2	3.96E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCH-H522	0.825	1.691	1.649	1.779	1.706	1.036	0.544	95	110	102	24	-34	4.66E-6	2.61E-5	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.496	1.874	1.773	1.769	1.780	0.621	0.223	93	92	93	9	-55	3.26E-6	1.38E-5	8.32E-5
HCC-2998	0.797	2.782	2.737	2.592	2.710	1.866	0.602	98	90	96	54	-24	1.12E-5	4.87E-5	> 1.00E-4
HCT-116	0.446	2.901	2.850	2.793	2.824	1.146	0.350	98	96	97	29	-22	4.85E-6	3.70E-5	> 1.00E-4
HCT-15	0.293	1.767	1.653	1.697	1.599	0.570	0.342	92	95	89	19	3	3.57E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HT29	0.281	1.501	1.515	1.516	1.708	0.398	0.175	101	101	117	10	-38	4.20E-6	1.59E-5	> 1.00E-4
KM12	0.471	2.644	2.630	2.620	2.451	1.068	0.366	99	99	91	27	-22	4.43E-6	3.56E-5	> 1.00E-4
SW-620	0.312	2.104	2.090	2.098	2.013	0.782	0.592	99	100	95	26	16	4.51E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.604	2.216	2.122	2.031	1.985	1.242	0.429	94	89	86	40	-29	5.94E-6	3.77E-5	> 1.00E-4
SF-295	0.619	1.900	1.757	1.785	1.820	0.642	0.272	89	91	94	2	-56	2.99E-6	1.07E-5	7.83E-5
SF-539	0.944	2.820	2.619	2.670	2.463	0.724	0.180	89	92	81	-23	-81	1.98E-6	5.97E-6	2.90E-5
SNB-19	0.570	1.969	2.046	1.953	2.017	0.931	0.435	106	99	103	26	-24	4.88E-6	3.32E-5	> 1.00E-4
SNB-75	0.776	1.591	1.423	1.497	1.466	0.892	0.714	79	89	85	14	-8	3.11E-6	4.37E-5	> 1.00E-4
U251	0.495	2.310	2.301	2.234	2.354	0.675	0.181	99	96	102	10	-63	3.69E-6	1.36E-5	6.56E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.264	1.710	1.598	1.553	1.524	0.788	0.065	92	89	87	36	-76	5.36E-6	2.11E-5	5.91E-5
MALME-3M	0.969	1.578	1.534	1.598	1.552	1.227	0.633	94	103	96	51	-27	1.02E-5	4.47E-5	> 1.00E-4
M14	0.426	1.562	1.445	1.526	1.501	0.427	0.270	90	97	95		-37	2.97E-6	1.00E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.501	2.406	2.176	2.268	2.225	0.375	0.584	88	93	90	-25	4	2.24E-6	.	> 1.00E-4
SK-MEL-2	1.178	2.236	2.299	2.246	2.278	1.495	0.785	106	101	104	30	-33	5.36E-6	2.97E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.960	2.773	2.671	2.769	2.592	2.006	0.227	94	100	90	58	-76	1.14E-5	2.69E-5	6.35E-5
SK-MEL-5	1.006	2.720	2.717	2.788	2.808	1.436	0.246	100	104	105	25	-76	4.88E-6	1.77E-5	5.57E-5
UACC-257	1.094	1.806	1.790	1.880	1.887	1.442	0.955	98	110	111	49	-13	9.56E-6	6.21E-5	> 1.00E-4
UACC-62	0.858	2.988	2.943	2.899	2.880	1.248	0.372	98	96	95	18	-57	3.86E-6	1.76E-5	8.15E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.637	2.339	2.388	2.298	2.251	1.409	0.596	103	98	95	45	-7	8.06E-6	7.49E-5	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.505	1.684	1.682	1.641	1.621	0.527	0.351	100	96	95	2	-30	3.03E-6	1.14E-5	> 1.00E-4
OVCAR-4	0.689	1.531	1.428	1.524	1.501	1.119	0.850	88	99	96	51	19	1.08E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.704	1.983	1.863	1.795	1.789	1.418	0.307	91	85	85	56	-56	1.13E-5	3.14E-5	8.77E-5
OVCAR-8	0.735	2.310	2.341	2.419	2.391	1.434	0.808	102	107	105	44	5	8.08E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.679	2.113	2.078	2.050	2.063	0.833	0.687	98	96	96	11	1	3.48E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.811	1.804	1.684	1.799	1.783	1.109	0.913	88	99	98	30	10	5.07E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.583	2.198	2.067	2.106	2.096	1.006	0.388	92	94	94	26	-34	4.43E-6	2.74E-5	> 1.00E-4
A498	1.530	2.293	2.335	2.288	2.374	1.426	1.198	106	99	111	-7	-22	3.28E-6	8.75E-6	> 1.00E-4
ACHN	0.525	2.218	2.146	2.187	2.053	1.251	0.387	96	98	90	43	-26	7.06E-6	4.16E-5	> 1.00E-4
CAKI-1	0.454	2.598	2.451	2.591	2.556	0.927	0.692	93	100	98	22	11	4.29E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RXF 393	0.881	1.510	1.502	1.553	1.509	0.830	0.686	99	107	100	-6	-22	2.97E-6	8.81E-6	> 1.00E-4
SN12C	0.769	2.497	2.620	2.616	2.537	1.515	0.622	107	107	102	43	-19	7.66E-6	4.92E-5	> 1.00E-4
TK-10	0.903	1.844	1.779	1.704	1.745	1.357	0.855	93	85	89	48	-5	9.05E-6	7.94E-5	> 1.00E-4
UO-31	0.559	2.048	1.923	1.865	1.771	1.227	0.540	92	88	81	45	-3	7.22E-6	8.50E-5	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.473	1.903	1.926	1.934	1.959	0.814	0.491	102	102	104	24	1	4.71E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
DU-145	0.382	1.699	1.753	1.745	1.729	0.536	0.387	104	104	102	12	.	3.78E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Breast Cancer															
MCF7	0.353	1.966	1.729	1.801	1.702	0.553	0.362	85	90	84	12	-1	2.96E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.818	1.995	2.033	2.084	2.082	1.464	0.362	103	108	107	55	-56	1.11E-5	3.13E-5	8.87E-5
HS 578T	0.938	1.955	1.936	2.012	1.943	1.206	0.812	98	106	99	26	-13	4.71E-6	4.59E-5	> 1.00E-4
BT-549	1.033	2.234	2.080	2.200	2.165	1.295	0.583	87	97	94	22	-44	4.08E-6	2.15E-5	> 1.00E-4
T-47D	0.815	1.640	1.538	1.535	1.543	1.033	0.796	88	87	88	26	-2	4.15E-6	8.29E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.791	1.346	1.346	1.408	1.313	0.751	0.497	100	111	94	-5	-37	2.78E-6	8.89E-6	> 1.00E-4

ERKLÄRUNG ZU § 8 ABSATZ 1 DER PROMOTIONSORDNUNG

Der Inhalt dieser Abhandlung wurde, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig von mir erarbeitet und in dieser Form zusammengestellt. Die Arbeit hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Die Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden.

Kiel, im April 2016

Tamara Natalie Steinhauer

DANKSAGUNG

An allererster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Bernd Clement für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Bereitstellung des spannenden Promotionsthemas, seine ständige Diskussionsbereitschaft, die außergewöhnliche Förderung und die Freiheiten in der Forschung bedanken.

Den Mitarbeitern des Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute danke ich für die Durchführung der *in vitro* Studien der Verbindungen.

Bei Herrn Dr. Ulrich Girreser möchte ich mich für die ausgezeichneten Hilfestellungen bei analytischen Fragestellungen, synthetischen Problemen und seine Unterstützung während meiner Promotionszeit ganz herzlich bedanken. Des Weiteren danke ich ihm für das kritische Korrekturlesen meiner Arbeit.

Für die zuverlässigen spektroskopischen Messungen möchte ich mich bei Dr. Ulrich Girreser, Susan Häuer, Martin Schütt, Sven Wichmann und Melissa Zietz recht herzlich bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Dieter Heber möchte ich mich für das aufmerksame und schnelle Korrekturlesen meiner Arbeit, Hilfestellungen bei der Nomenklatur der synthetisierten Verbindungen sowie für die synthetischen Gesprächsrunden recht herzlich bedanken.

Melissa Zietz danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Eduktsynthesen.

Martin Clemen danke ich nicht nur für die langjährige Freundschaft, sondern auch für die Durchführung der HRMS-Messungen.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinem guten Freund Dr. Christopher Meier, der mich nicht nur mit fachlichen Diskussionen während meiner Promotionszeit sehr unterstützt hat, sondern auch durch seinen einzigartigen Charakter ein wichtiger Bestandteil meines Lebens geworden ist.

Daniel Längle danke ich für die schöne gemeinsame Zeit und die nicht selbstverständliche Unterstützung sowohl auf fachlicher als auch auf mentaler Ebene.

Für die vielen gemeinsamen und lustigen Stunden bei der Betreuung des zweiten Semesters möchte ich André Gollmack, Dr. Christopher Meier, Dorian Schmidt, Dr. Eugen Johannes, Dr. Janis Rambow, Lydia Kuhl, Martin Schütt und Dr. Rebecca Horbert recht herzlich danken.

Bei Franziska Gersonde möchte ich mich für die großartige und außergewöhnliche Unterstützung vor allem in der Zeit des Zusammenschreibens bedanken.

Dr. Felix Litty danke ich für die hilfreichen Tipps in der Schreibphase, den ein oder anderen Kaffee und für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Arbeit.

Meiner ehemaligen Bürokollegin Melissa Zietz und meinem ehemaligen Bürokollegen Dr. Lukas Riebling danke ich für die positive Atmosphäre und die gemeinsamen Kochabende. Bei Dr. Lukas Riebling möchte ich mich außerdem für das Korrekturlesen meiner Arbeit und die vielen Diskussionen bedanken.

Bei Birte, Chris, Carmen, Carsten, Felix, Franzi, Helene, Heyka, Jennifer, Julia, Laura E., Laura S., Lena, Lukas und Swetlana möchte ich mich für die tolle Zeit und die schönen gemeinsamen Stunden bedanken.

Auch den hier nicht namentlich erwähnten Mitarbeitern des Arbeitskreises und des Institutes möchte ich ganz herzlich für die tolle Arbeitsatmosphäre danken, die diese Zeit zu einer unvergesslichen gemacht hat.

Meinen Freunden Andreas und Kristin, Martin und Kristin und Ole und Maike möchte ich für die Unterstützung während der Zeit der Erstellung dieser Arbeit und die unvergleichbare Freundschaft danken.

Dennis danke ich für den Rückhalt und dafür, dass er mir mit vollstem Verständnis den Rücken freigehalten und damit erheblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Bei meiner Familie und vor allem bei meiner wundervollen Schwester Alexandra möchte ich mich für die Unterstützung und den Rückhalt recht herzlich bedanken.

Mein innigster Dank gilt meinem Vater, dafür dass er immer an mich geglaubt, mich in all meinen Vorhaben bedingungslos unterstützt und mir diesen Weg ermöglicht hat.

Vielen, vielen Dank!

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Tamara Natalie Steinhauer
Geburtsdatum	13. Dezember 1986
Geburtsort	Horgen / Schweiz
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schul Ausbildung

1993 bis 1997	Grundschule Richard-Dorer-Schule, Schönwald
1997 bis 2006	Schwarzwald-Gymnasium, Triberg und Scheffel-Gymnasium, Bad Säckingen
Juni 2006	allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

Okt. 2006 bis Sept. 2009	Studium Bachelor of Science Chemie an der Universität Konstanz
Okt. 2009 bis Nov. 2010	Studium Bachelor of Science Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
November 2010	Erteilung des Grades Bachelor of Science Chemie
Okt. 2010 bis Dez. 2012	Studium Master of Science Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Dezember 2012	Erteilung des Grades Master of Science Chemie

Promotion

Seit Januar 2013	wissenschaftliche Mitarbeiterin am pharmazeuti- schen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Anfertigung der vorliegenden Disser- tation unter Leitung von Prof. Dr. B. Clement
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

KURZFASSUNG

Maligne Tumorerkrankungen zählen neben Erkrankungen des kardiovaskulären Systems zu den häufigsten Todesursachen in Industrienationen. So wird statistisch gesehen jede fünfte Frau und jeder vierte Mann an den Folgen einer Krebserkrankung sterben. Für die nächsten Jahre wird ein weltweiter Neuanstieg an Krebserkrankungen um 70% erwartet. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der weiteren Forschung auf diesem Gebiet und spiegelt sich durch den hohen Anteil der Forschungsprojekte der pharmazeutischen Industrie an potentiellen Chemotherapeutika wieder.

Ein einfacher Zugang zu 6-Aminobenzo[c]phenanthridinen mit vielversprechenden antitumoralen Wirksamkeiten wurde 1995 von CLEMENT und WEIDE etabliert. Diese vielseitige Synthesemethode eignete sich auch zur Darstellung erster aza-analoger Verbindungen.

Durch den Einsatz von drei verschiedenen *o*-Methylhetarencarbonitrilen konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass diese effiziente einstufige Reaktionssequenz nicht nur hohe Variabilitäten bezüglich des über die Aldehydkomponente eingeführten Substitutionsmusters, sondern auch im Hinblick auf die Darstellung einer Vielzahl isosterer stickstoffhaltiger Heterozyklen besitzt.

Das synthetische Potential dieser Eintopfreaktion wurde dabei durch die Darstellung einer großen Substanzbibliothek unterschiedlich substituierter Derivate aus vier nicht literaturbekannten heterozyklischen Systemen, den Pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthrolinen, den Pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolinen, den 1-Azapyrimido[5,4-*c*][1,9]phenanthrolinen und den 11*H*-Pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazolen demonstriert, die in weiteren Reaktionsschritten für zusätzliche Funktionalisierungen zugänglich waren und im Vergleich zu der *C*-analogen Klasse der Benzo[c]phenanthridine deutlich erniedrigte Lipophilien aufwiesen. Zusätzlich ist die Richtung des nukleophilen Angriffs nun vorhersagbar und kann durch die elektronische Verteilung des *o*-Methylhetarencarbonitrils und damit über die Position der Ring-Stickstoffatome gesteuert werden. Durch die Bevorzugung entweder einer 6-*exo-dig*-Zyklisierung oder dem konkurrierenden 5-*exo-trig*-Ringschluss waren eine Vielzahl an Verbindungen aus vier neuen Tetrazyklen zugänglich.

Im Rahmen des *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screenings* (NCI, Maryland, USA) wurden die neuartigen Strukturen auf ihre antitumoralen Eigenschaften untersucht. Dabei wurden für Derivate der neuartigen Pyridophenanthrolin-Klassen und des 1-Azapyrimidophenanthrolin-Systems vielversprechende Kandidaten mit MGM GI₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich und teilweise potenteren Aktivitäten als die Naturstoffe Nitidin und Fagaronin identifiziert. Anhand erster Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurde eine deutliche Abhängigkeit der antitumoralen Aktivität von der Substitution der Position 11 neben einem Einfluss des heterozyklischen Grundkörpers beobachtet. Als mögliche Wirkmechanismen wurde neben der Inhibition der humanen Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (Tdp I) auch Tubulin als mögliches Target in NCI-COMPARE-Studien identifiziert. Der einfache synthetische Zugang, potente zellwachstumshemmende Eigenschaften und die Erfüllung der *Lipinski rule of five*, machen Verbindungen der neuen heterozyklischen Systeme zu interessanten Leitstrukturen im Hinblick auf die Entwicklung neuer Chemotherapeutika.

ABSTRACT

Malignant tumor diseases are ranked among the main causes of death in industrial nations besides diseases that affect the cardiovascular system. Statistically, every fifth woman and every fourth man will die from the causes of a cancer burden. An increase of about 70% of new cancer cases is expected in the next few years. This fact illustrates the need for further research projects in this field and is reflected by a high rate of projects being investigated by the pharmaceutical industry lying in the field of potential chemotherapeutic agents.

In 1995 CLEMENT and WEIDE established a facile synthetic access to 6-aminobenzo[*c*]phenanthridines with promising antitumor activities. This versatile synthetic method was also applicable for the synthesis of first aza-analogous structures.

Within the scope of this thesis three different *o*-methylhetarenecarbonitriles were used as educts. It was demonstrated that the efficient one-step synthetic route is a versatile tool to build up a variety of differently substituted nitrogen-containing heterocycles besides the high variability regarding the substitution pattern defined by the aldehyde component.

Synthesizing a large library of differently substituted derivatives originating from four hitherto unknown heterocyclic ring systems, namely the pyrido[3,2-*c*][1,7]phenanthrolines, the pyrido[4,3-*c*][1,8]phenanthrolines, the 1-azapyrimido[5,4-*c*][1,9]phenanthrolines and the 11*H*-pyrido[3,4-*i*]-3-azacarbazoles which were accessible for further functionalization and showed up to possess distinctly reduced lipophilicities compared to the *C*-analogous benzo[*c*]phenanthridine class, the high efficacy of this one-pot synthesis could be pointed out. Additionally, the direction of the nucleophilic attack is now predictable and can be triggered through the electronic distribution of the *o*-methylhetarenecarbonitrile by means of the position of the endocyclic nitrogen atoms. Favoring either a 6-*exo-dig* cyclization or the concurring 5-*exo-trig* ring closure, a variety of structures out of four new tetracycles were accessible.

Within the scope of the *NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screening* (NCI, Maryland, USA) the newly derived structures were investigated concerning their antitumor properties. In this regard derivatives of the novel pyridophenanthrolines and the 1-azapyrimidophenanthroline system showed up to be promising candidates possessing MGM GI₅₀ values in the lower micromolar range, partially exhibiting more potent activity than the naturally occurring fagaronine and nitidine. Preliminary structure activity relationships revealed that the antitumor potential is strongly dependent on the substitution pattern of position eleven but also on the heterocyclic scaffold. Performing NCI-COMPARE studies, the inhibition of human tyrosyl DNA phosphodiesterase I (Tdp I) was identified as possible mechanism of action besides tubulin, which was also found to be a potential target. The facile synthetic access, the potent growth inhibitory properties and the accordance with the *lipinski rule of five* are emerging the compounds of the new heterocyclic systems to be interesting lead structures for the development of new chemotherapeutic agents.