

# Design and Synthesis of Carbazolomaleimides and Morphogenic Natural Product-Inspired Compounds as Novel BMP Stimulators

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

**Sven Herschel**

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Kiel, 2025

## **Vorbemerkung**

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Prof. Dr. Dennis Schade in der Zeit von Februar 2021 bis März 2025 an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel angefertigt. In dem Zeitraum von Februar bis Mai 2024 wurden Teile dieser Arbeit im Rahmen eines Forschungsaufenthalts an der University of Canterbury in Christchurch, Neuseeland, unter der Anleitung von Dr. Daniel J. Foley bearbeitet.

- |                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. Gutachter:               | Prof. Dr. Dennis Schade      |
| 2. Gutachter:               | Prof. Dr. Christian Peifer   |
| 3. Gutachter:               | Prof. Dr. Matthias Gehringer |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 01.07.2025                   |

## Abstract

Pluripotent stem cells can differentiate into virtually any cell type of the human body, making them a valuable tool in regenerative medicine and drug discovery. However, achieving targeted differentiation requires a profound understanding of the biology that guides cell fate decisions. In this context, chemical probes serve as valuable tools for investigating and modulating growth factor-mediated signaling.

In a stem cell-based, phenotypic screen probing Bone Morphogenetic Protein (BMP)-dependent aspects during early embryogenesis and osteogenesis, indoyl maleimides and the natural product-inspired derivative **IM1** were identified as potential BMP stimulators.

Optimization of the indoyl maleimide cluster yielded carbazolomaleimide **2b** with enhanced osteogenic potency. Mechanistic studies revealed that **2b** induces an osteogenic morphology by targeting noncanonical BMP signaling, in part via GSK3 $\beta$  inhibition. When combined with canonical BMP potentiators, **2b** synergistically amplified BMP-dependent osteogenic outputs, highlighting the potential of dual-targeting strategies. Thus, **2b** serves as a new and promising tool for modulating noncanonical BMP signaling.

Following the structure elucidation of **IM1**, a diastereospecific, 8-step diversity-oriented synthesis was established, yielding 25 novel **IM1** derivatives. This SAR collection enabled the identification of crucial structural, conformational, and stereochemical features essential for BMP activity. Optical resolution of the most active diastereomers yielded four enantiomers with highly stereospecific BMP activity. Both active and inactive enantiomers serve as a high-quality chemical probe set for target deconvolution and represent a significant expansion of the molecular BMP toolbox, advancing our understanding of BMP signaling in health and disease.

## Kurzzusammenfassung

Pluripotente Stammzellen besitzen die Fähigkeit, sich in nahezu jeden Zelltyp des menschlichen Körpers zu differenzieren, was sie äußerst wertvoll für die regenerative Medizin und Arzneimittelentwicklung macht. Eine gezielte Differenzierung erfordert jedoch ein fundiertes Verständnis der Signalwege, die das Zellschicksal steuern. In diesem Kontext bieten niedermolekulare Werkzeuge eine vielversprechende Möglichkeit, Wachstumsfaktor-vermittelte Signalwege zu untersuchen und gezielt zu modulieren.

In einer phänotypischen Screening-Plattform, die Knochenmorphogenetische Protein-(BMP-)abhängige Aspekte während der frühen Embryogenese und Osteogenese untersucht, wurden Indoyl-Maleimide sowie das Naturstoff-inspirierte Derivat **IM1** als potenzielle BMP-Stimulatoren identifiziert.

Durch synthetische Optimierung des Maleimid-Clusters konnte das Carbazolomaleimid **2b** mit erhöhter osteogener Potenz dargestellt werden. Mechanistische Studien zeigten, dass **2b** eine osteogene Morphologie induziert, indem es synergistisch den nicht-kanonischen BMP-Signalweg adressiert – teilweise durch Inhibition von GSK3 $\beta$ . In Kombination mit einem kanonischen BMP-Potentiator verstärkte **2b** synergistisch BMP-abhängige osteogene Effekte. Carbazolomaleimid **2b** stellt somit ein neues und vielversprechendes molekulares Werkzeug zur gezielten Modulation des nicht-kanonischen BMP-Signalwegs dar.

Nach Strukturaufklärung des zweiten Screening-Hits **IM1** konnte eine achtstufige, diversitätsorientierte Syntheseroute entwickelt werden, aus der 25 neue **IM1**-Derivate hervorgingen. Diese SAR-Kollektion ermöglichte die Identifizierung essenzieller pharmakophorer Struktur- und Konformationsmerkmale. Die optische Auflösung der aktivsten Diastereomere lieferte vier Enantiomere mit hoher stereospezifischer BMP-Aktivität. Sowohl aktive als auch inaktive Enantiomere dienen als hochwertige molekulare Werkzeuge für die Target-Identifikation und erweitern außerdem den chemischen Raum niedermolekularer BMP-Stimulatoren. Zudem versprechen die neuen molekularen Werkzeuge, das fundamentale Verständnis des BMP-Signalwegs für medizinische und biotechnologische Anwendungen maßgeblich zu erweitern.