

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	I
Danksagung	I
Zusammenfassung der Dissertation	IV
Summary of the Thesis	V
VERÖFFENTLICHUNGEN	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
INHALTSVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Proteinkinasen und ihre biologischen Funktionen.....	1
1.2 MKK4 als pharmakologischer Angriffspunkt	2
1.2.1 Signalkaskade der MKK4 und ihre physiologische Bedeutung	2
1.2.2 MKK4 als Schlüsselenzym in der Leberregeneration	3
1.3 Struktureller Aufbau von Proteinkinasen am Beispiel MKK4	6
1.4 Proteinkinaseinhibitoren	8
1.5 MKK4 Inhibitoren	9
1.6 Topliss-Schema.....	11
2 AUFGABENSTELLUNG.....	15
3 CHEMISCHER TEIL.....	17
3.1 Derivatisierung des <i>hits</i> 1B6 mit pyrazolbasiertem <i>hinge</i> -Bindungsmotiv	17
3.2 Modifizierung des <i>hits</i> 1C11 mit indazolbasiertem <i>hinge</i> -Bindungsmotiv	19
3.3 Darstellung der kombinierten Phenylcarbamoyl-Serie durch Heck-Reaktion	22
3.3.1 Darstellung der Olefine durch Vinylierung der Indazolkomponente und anschließender Heck-Reaktion (Variante 1).....	24
3.3.2 Darstellung der Olefine durch Vinylierung von Bromisovanillin und anschließender Heck-Reaktion (Variante 2).....	26
3.3.3 Synthese 3-alkoxysubstituierter Indazole ausgehend von Vinylisovanillin	28
3.3.4 Synthese weiterer 3-alkyl- und 3-arylsubstituierter Indazolederivate	29
3.3.5 Synthese 4-substituierter Indazolederivate	31
3.3.6 Darstellung 3-aminosubstituierter Indazolederivate.....	32
3.4 Entwicklung neuer MKK4-Inhibitoren ausgehend von Vemurafenib.....	34
3.4.1 Validierung des 5 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyrazins	34

3.4.2	Validierung des 1 <i>H</i> -Pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridins	35
3.5	1 <i>H</i> -Pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin als <i>hinge</i> -Bindungsmotiv zur Entwicklung neuer MKK4-Inhibitoren	36
3.5.1	Darstellung von <i>N</i> -(2,4-Difluor-3-(5-aryl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-3-carbonyl)phenyl)propan-1-sulfonamiden	38
3.5.2	Die Sulfamoylverbindung als Leitstruktur	42
3.5.3	Modifizierung des Sulfamoylphenylrestes (linker Molekülteil)	42
3.5.4	Variation des Sulfonamidrestes (rechter Molekülteil)	45
3.5.5	Synthese der von 2,4,6-Trifluoranilin abgeleiteten Verbindungen	48
3.5.6	Synthese der von 2,6-Difluoranilin abgeleiteten Verbindungen	48
3.6	Optimierung einzelner Synthesen im Multigramm Maßstab	57
4	BIOLOGISCHE ERGEBNISSE UND DISKUSSION	63
4.1	Beschreibung der Testverfahren	63
4.1.1	DiscoverX KINOMEscan™ Bindungsassay ⁹⁹	63
4.1.2	Radiometrischer Assay von ProQinase ¹⁰¹	64
4.2	Derivate mit pyrazolbasiertem <i>hinge</i> -Bindungsmotiv	66
4.3	C-C Stabilisierte Indazolderivate	67
4.4	Kombinierte Serie	67
4.5	Von Vemurafenib abgeleitete Verbindungen	71
4.5.1	Variation des Phenyl-Substitutionsmusters	72
4.6	Modifikationen der neuen Leitstruktur 175	78
4.6.1	Modifikationen des Sulfamoylrestes	78
4.6.2	Zweitsubstitution des Sulfamoylphenylrestes	80
4.6.3	Modifikation der Sulfonamidseitenkette	81
4.6.4	Modifikationen des Fluormusters	83
4.6.5	Weitere Derivate der 2,6-Difluorverbindungen	85
5	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	97
6	EXPERIMENTELLER TEIL	99
6.1	Materialien und Methoden	99
6.2	Allgemeine Vorschriften (AV)	100
6.3	Synthese der in Kapitel 3.1 beschriebenen Verbindungen	103
6.4	Synthese der in Kapitel 3.2 beschriebenen Verbindungen	110
6.5	Synthese der in Kapitel 3.3.1 beschriebenen Verbindungen	118

6.6	Synthese der in Kapitel 3.3.2 beschriebenen Verbindungen	120
6.7	Synthese der in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Verbindungen	138
6.8	Synthese der in Kapitel 3.3.4 beschriebenen Verbindungen	142
6.9	Synthese der in Kapitel 3.3.5 beschriebenen Verbindungen	151
6.10	Synthese der in Kapitel 3.3.6 beschriebenen Verbindungen	155
6.11	Synthese der in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Verbindungen	163
6.12	Synthese der in Kapitel 3.5.1 beschriebenen Verbindungen	165
6.13	Synthese der in Kapitel 3.5.3 beschriebenen Verbindungen	181
6.14	Synthese der in Kapitel 3.5.4 beschriebenen Verbindungen	190
6.15	Synthese der in Kapitel 3.5.5 beschriebenen Verbindungen	196
6.16	Synthese der in Kapitel 3.5.6 beschriebenen Verbindungen	198
6.17	Synthese von Reagenzien	221
7	LISTE DER TESTVERBINDUNGEN.....	223
8	AUFLISTUNG DER BIOLOGISCHEN DATEN	233
8.1	POC-Werte der Testverbindungen im KINOMEScan™-Assay	233
8.2	IC ₅₀ -Werte der Testverbindungen im ³³ PanQinase® Assay	236
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	237