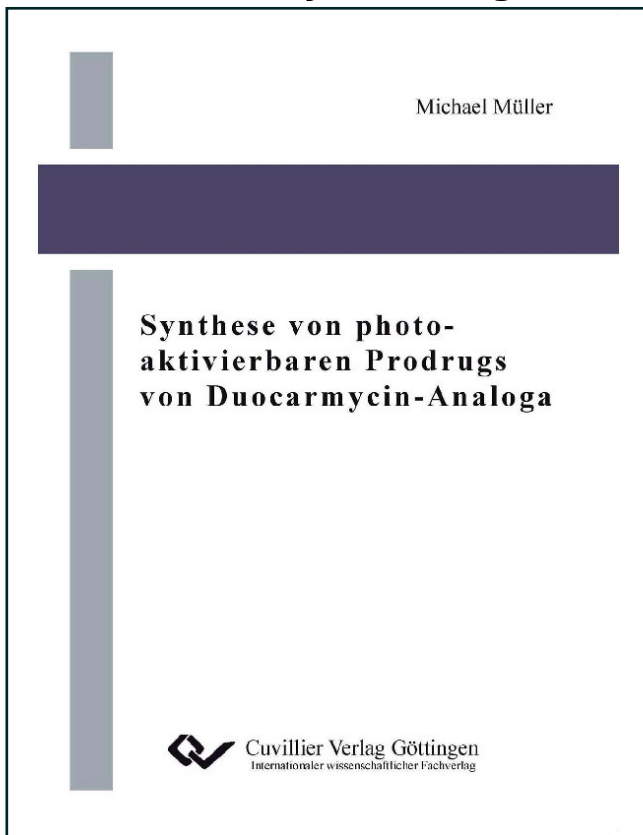




Michael Müller (Autor)

Synthese von photo-aktivierbaren Prodrugs von Duocarmycin-Analoga



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/124>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	I
A. Allgemeiner Teil.....	1
1 Einleitung.....	2
2 Tumorentstehung und Tumorwachstum	4
3 Konzepte der Tumorthherapie.....	7
3.1 Chemotherapie	7
3.2 Selektive Krebstherapien mit reversibel detoxifizierten Wirkstoffen (Prodrugs).....	12
3.3 Präklinische und klinische Studien im Rahmen des ADEPT-Konzepts	16
4 CC-1065, Duocarmycine und Yatakemycin.....	18
4.1 Analoga der Naturstoffe CC-1065 und Duocarmycin	20
4.2 <i>seco</i> -Verbindungen und Prodrugs als Analoga der Duocarmycine und des CC-1065.....	26
5 Bifunktionale Alkylantien und DNA-Interstrang-Quervernetzungen	32
6 Laserresektion, photodynamische Therapie und photoaktivierbare Prodrugs ..	38
6.1 Laserresektionen	38
6.2 Photodynamische Therapie	40
6.3 Photolabile Schutzgruppen und photoaktivierbare Prodrugs.....	42
6.4 Einsatz photoaktivierbarer Prodrugs in einer selektiven Krebstherapie	49
B. Aufgabenstellung	51
1 Stand der Forschung zu Beginn der Arbeiten	52
2 Zielsetzung der Arbeit	56
3 Planung der Arbeit.....	59
C. Darstellung der Ergebnisse.....	65
1 Synthese des <i>seco</i>-CBI-Grundgerüsts.....	66
1.1 Synthese des Iodaromaten 105	66
1.2 Synthese des <i>N</i> -Boc- <i>seco</i> -CBI.....	67
1.2.1 Racemische Synthese des <i>seco</i> -CBI-Grundgerüsts	67
1.2.2 Asymmetrische Synthese des <i>N</i> -Boc- <i>seco</i> -CBI	69
2 Synthese des <i>seco</i>-CBI-DMAI Hydrochlorids (+)-(1<i>S</i>)-81.....	74

3	Synthese photolabiler Schutzgruppen.....	76
3.1	Synthesen und Untersuchungen unter Lichtausschluss	76
3.2	Darstellung von 3,4-Methyendioxy-6-Nitrobenzylbromid (100)	76
3.3	Darstellung von 2-Brom-2-(3,4-methyendioxy-6-nitro-benzo- 1-yl)essigsäure- <i>tert</i> -butylester (102).....	77
3.4	Synthese der Cumarin-Schutzgruppe 101	79
3.5	Untersuchungen zur Synthese photolabiler Schutzgruppen mit einem Absorptionsmaximum um 532 nm.....	80
4	Das bifunktionale <i>seco</i>-Drug (n = 4)	84
4.1	Synthese des bifunktionalen <i>seco</i> -Drugs (-)-(1' <i>S</i>)- 92	84
4.2	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten für	
	das bifunktionale <i>seco</i> -Drug (-)-(1' <i>S</i>)- 92	87
4.3	<i>In-vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchung des bifunktionalen <i>seco</i> -Drugs (-)-(1' <i>S</i>)- 92 . 91	
4.3.1	Der HTCFA-Test zur Bestimmung der Zytotoxizität	91
4.3.2	Ergebnis der Untersuchung der <i>In-vitro</i> -Zytotoxizität des bifunktionalen Prodrugs (-)-(1' <i>S</i>)- 92 an humanen Bronchialkarzinomzellen (A549)	93
5	Photoaktivierbare Prodrugs mit CBI-DMAI Pharmakophor	95
5.1	Synthese des photoaktivierbaren CBI-DMAI Prodrugs mit	
	unsubstituierter Methylenbrücke (+)-(1 <i>S</i>)- 94	95
5.2	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Eigenschaften	
	des Prodrugs (+)-(1 <i>S</i>)- 94	98
5.3	Synthese der photoaktivierbaren CBI-DMAI Prodrugs mit substituiertes Methylenbrücke (1 <i>S</i>)- 95 und (1 <i>S</i>)- 96	101
5.4	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Prodrugs (1 <i>S</i>)- 95	106
6	Bifunktionale photoaktivierbare Prodrugs.....	110
6.1	Synthese der bifunktionalen photoaktivierbaren Prodrugs mit <i>ortho</i> - Nitrobenzylschutzgruppe (1' <i>S</i>)- 97 und (1' <i>S</i>)- 98	110
6.2	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten für das	
	bifunktionale Prodrug (1' <i>S</i>)- 97	114
6.3	Untersuchungen zur Synthese eines bifunktionalen photoaktivierbaren	
	Prodrugs mit Cumarin-Schutzgruppe (1' <i>S</i>)- 99	117
7	Kinetik der photolytischen Aktivierung der Prodrugs.....	119
7.1	Versuchsdurchführung.....	119

7.2	Ergebnisse der Belichtungsstudie für das photoaktivierbare CBI-DMAI Prodrug mit unsubstituierter Methylenbrücke (+)-(1 <i>S</i>)- 94	121
7.3	Ergebnisse der Belichtungsstudie für das photoaktivierbare CBI-DMAI-Prodrug mit <i>tert</i> -Butylester (1 <i>S</i>)- 95	125
7.4	Ergebnisse der Belichtungsstudie für das photoaktivierbare CBI-DMAI-Prodrug mit freier Säure (1 <i>S</i>)- 96	130
7.5	Ergebnisse der Belichtungsstudie für das photoaktivierbare bifunktionale Prodrug mit <i>tert</i> -Butylester (1' <i>S</i>)- 97	134
7.6	Ergebnisse der Belichtungsstudie für das photoaktivierbare bifunktionale Prodrug mit freien Säuren (1' <i>S</i>)- 98	138
8	<i>In-vitro</i>-Zytotoxizitätsuntersuchungen der photoaktivierbaren Prodrugs	144
8.1	Ergebnisse der <i>In-vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen für die photoaktivierbare CBI-DMAI-Prodrugs	145
8.2	Ergebnisse der <i>In-vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen für die bifunktionalen photoaktivierbare Prodrugs	148
D.	Zusammenfassung	151
E.	Experimenteller Teil.....	163
1	Allgemeine Methoden	164
1.1	Verwendete Geräte.....	164
1.2	Chromatographische Methoden	165
1.3	Materialien und Geräte für HPLC-MS-Messungen	167
1.4	Materialien für die <i>In-vitro</i> -Zytotoxizitätsuntersuchungen	168
2	Synthese des <i>seco</i>-CBI-Grundgerüsts.....	169
2.1	Synthese des Iodaromaten 105	169
2.1.1	1-Benzylxy-3-naphthalincarbonsäureethylester (119)	169
2.1.2	1-Benzylxy-3-naphthalincarbonsäure (120).....	170
2.1.3	3-Amino-1-benzylxy-N-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-naphthalin (121).....	171
2.1.4	2-Amino-4-benzylxy-1-iod-N-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-naphthalin (105)	172
2.2	Racemische Synthese des <i>seco</i> -CBI-Grundgerüsts.....	173
2.2.1	<i>rac</i> -Glycidyl-4-nitrobenzolsulfonat ((±)- 106).....	173
2.2.2	<i>rac</i> -[2-Amino-4-benzylxy-N-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-N-(2,3-epoxypropyl)-1-iod-naphthalin] ((±)- 109)	174

2.2.3	<i>rac</i> -5-Benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1- (hydroxymethyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol ((±)- 110)	175
2.2.4	<i>rac</i> -[3-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-Hydroxymethyl-5-Hydroxy- 1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol] ((±)- 87)	177
2.3	Asymmetrische Synthese des (1 <i>S</i>)- <i>seco</i> -CBI Grundgerüsts	178
2.3.1	(+)-(2 <i>S</i>)-Glycidyl-3-nitrobenzolsulfonat ((+)-(<i>S</i>)- 124)	178
2.3.2	(+)-(2 <i>S</i>)-Glycidyl-4-nitrobenzolsulfonat ((+)-(<i>S</i>)- 106)	179
2.3.3	(+)-[(2' <i>R</i>)-2-Amino-4-benzyloxy- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N</i> -(2,3- epoxypropyl)-1-iod-naphthalin] ((+)-(2' <i>R</i>)- 109)	181
2.3.4	(+)-[(1 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1- Hydroxymethyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol] ((+)-(1 <i>S</i>)- 110)	183
2.3.5	(-)-(1 <i>S</i>)-5-Benzyloxy-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1-chlormethyl- 1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol ((-)-(1 <i>S</i>)- 111)	185
2.3.6	(-)-[(1 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-Hydroxymethyl-5-Hydroxy-1,2- dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol] ((-)-(1 <i>S</i>)- 87)	186
2.3.7	(-)-[(1 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)-1-chlormethyl-5- Hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol] ((-)-(1 <i>S</i>)- 88)	188
3	Synthese des (1<i>S</i>)-<i>seco</i>-CBI-DMAI Hydrochlorids	190
3.1	(+)-[(1 <i>S</i>)-1-Chlormethyl-3-[5-(2- <i>N,N</i> -dimethylamino)ethoxy]-indol-2- yl)carbonyl]-5-Hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol]-Hydrochlorid ((+)-(1 <i>S</i>)- 81)	190
4	Synthese des bifunktionalen <i>seco</i>-Drugs (n = 4)	193
4.1	Untersuchungen zu Synthese ausgehend vom benzylierten Alkohol (-)-(1 <i>S</i>)- 110	193
4.1.1	1,6-Bis[(1 <i>S</i>)-1-Hydroxymethyl-5-benzyloxy-1,2- dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-3-yl]hexan-1,6-dion ((-)-(1' <i>S</i>)- 148)	193
4.1.2	(-)-1,6-Bis[(1 <i>S</i>)-1-Chlormethyl-5-benzyloxy-1,2- dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-3-yl]hexan-1,6-dion ((-)-(1' <i>S</i>)- 150)	195
4.2	Synthese ausgehend vom debenzylierten Alkohol (-)-(1 <i>S</i>)- 87	197
4.2.1	(-)-1,6-Bis[(1 <i>S</i>)-1-Hydroxymethyl-5-Hydroxy-1,2- dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-3-yl]hexan-1,6-dion ((-)-(1' <i>S</i>)- 151)	197
4.2.2	(-)-1,6-Bis[(1 <i>S</i>)-1-Chlormethyl-5-Hydroxy-1,2- dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-3-yl]hexan-1,6-dion ((-)-(1' <i>S</i>)- 92)	198
5	Synthese photolabiler Schutzgruppen	200

5.1	Synthese photolabiler <i>ortho</i> -Nitrobenzyl Schutzgruppen.....	200
5.1.1	3,4-Methylenedioxy-6-nitro-benzylalkohol (128)	200
5.1.2	3,4-Methylenedioxy-6-nitro-benzylbromid (100).....	201
5.1.3	2-(3,4-Methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-essigsäure (129).....	202
5.1.4	2-(3,4-Methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (130).....	203
5.1.5	2-Brom-2-(3,4-Methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)essigsäure- <i>tert</i> -butylester (102).....	204
5.2	Synthese einer Cumarin-Schutzgruppe.....	206
5.2.1	[<i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl-(4-methyl-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-7-yl)- amino]-essigsäure- <i>tert</i> -butyl ester (132)	206
5.2.2	[<i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl-(4-Hydroxymethyl-2-oxo-2 <i>H</i> - chromen-7-yl)-amino]-essigsäure- <i>tert</i> -butyl ester (133).....	207
5.2.3	[(4-Brommethyl-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-7-yl)- <i>tert</i> - butoxycarbonylmethyl-amino]-essigsäure- <i>tert</i> -butyl ester (101).....	209
5.3	Untersuchungen zur Synthese einer photolabilen Schutzgruppe mit Absorptionsmaximum um 532 nm.....	210
5.3.1	3-Methyl-4-nitrobenzoesäure-ethylester (139)	210
5.3.2	3-Brommethyl-4-nitrobenzoesäure-ethylester (140).....	211
5.3.3	3-Brommethyl-4-nitrobenzaldehyd (135)	212
5.3.4	4-Brom-2-brommethyl-1-Nitrobenzol (142).....	213
5.3.5	1-((5-Brom-2-nitrobenzyl)oxy)-naphthalin (146)	214
6	Photolabile Prodrugs mit CBI-DMAI als Pharmakophor	216
6.1	CBI-DMAI Prodrug mit unsubstituierter Methylenbrücke.....	216
6.1.1	(1 <i>S</i>)-1-(Hydroxymethyl)-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- 5-[(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)methoxy]- 1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]indol ((+)-(1 <i>S</i>)- 153)	216
6.1.2	(1 <i>S</i>)-1-(Chlormethyl)-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-5- [(3,4 - methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)methoxy]- 1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]indol ((-)-(1 <i>S</i>)- 155)	218
6.1.3	(1 <i>S</i>)-1-Chlormethyl-5-[(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)methoxy]-3- [(5-(2-(<i>N,N</i> -dimethylamino)ethoxy)indol-2-carbonyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> - benz[<i>e</i>]indol] ((+)-(1 <i>S</i>)- 94)	219

6.1.4	(1 <i>S</i>)-1-Chlormethyl-5-[(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)methoxy]-3-[(5-(2-(<i>N,N</i> -dimethylamino)ethoxy)indol-2-carbonyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol]-Hydrochlorid ((1 <i>S</i>)- 94)	222
6.2	CBI-DMAI Prodrugs mit substituierter Methylenbrücke	224
6.2.1	(1 <i>S</i>)-1-Hydroxymethyl-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-5-[(2-(<i>tert</i> -butoxy)-1-(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-2-oxoethoxy]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol ((1 <i>S</i>)- 156)	224
6.2.2	(1 <i>S</i>)-1-Chlormethyl-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-5-[(2-(<i>tert</i> -butoxy)-1-(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-2-oxoethoxy]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol ((1 <i>S</i>)- 157)	226
6.2.3	(+)-(1 <i>S</i>)-1-Hydroxymethyl-3-[5-(2- <i>N,N</i> -dimethylamino)ethoxy]-indol-2-yl)carbonyl]-5-Hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-Hydrochlorid ((+)-(1 <i>S</i>)- 158)	228
6.2.4	(1 <i>S</i>)-1-Hydroxymethyl-3-[5-(2- <i>N,N</i> -dimethylamino)ethoxy]-indol-2-yl)carbonyl]-5-[(2-(<i>tert</i> -butoxy)-1-(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-2-oxoethoxy]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol ((1 <i>S</i>)- 159)	230
6.2.5	(1 <i>S</i>)-1-Chlormethyl-3-[5-(2- <i>N,N</i> -dimethylamino)ethoxy-indol-2-yl)carbonyl]-5-[(2-(<i>tert</i> -butoxy)-1-(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-2-oxoethoxy]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol ((1 <i>S</i>)- 95)	232
6.2.6	(1 <i>S</i>)-1-Chlormethyl-3-[5-(2- <i>N,N</i> -dimethylamino)ethoxy]-indol-2-yl)carbonyl]-5-[(2-(carboxy)-1-(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-2-oxoethoxy]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benz[<i>e</i>]indol-Trifluoracetat ((1 <i>S</i>)- 96)	235
7	Bifunktionale Photoaktivierbare Prodrugs	237
7.1.1	1,5-Bis[(1 <i>S</i>)-1-(Hydroxymethyl)-5-Hydroxy-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]indol-3-yl)]pentan-1,5-dion ((-)-(1' <i>S</i>)- 117)	237
7.1.2	1,5-Bis(1 <i>S</i>)-1-(Hydroxymethyl)-5-[(2-(<i>tert</i> -butoxy)-1-(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-2-oxoethoxy]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]indol-3-yl)]pentan-1,5-dion ((1' <i>S</i>)- 160)	239
7.1.3	1,5-Bis(1 <i>S</i>)-1-(Chlormethyl)-5-[(2-(<i>tert</i> -butoxy)-1-(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-2-oxoethoxy]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]indol-3-yl)]pentan-1,5-dion ((1' <i>S</i>)- 97)	241
7.1.4	1,5-Bis(1 <i>S</i>)-1-(Chlormethyl)-5-[(2-(carboxy)-1-(3,4-methylenedioxy-6-nitro-benzo-1-yl)-2-oxoethoxy]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]indol-3-yl)]pentan-1,5-dion ((1' <i>S</i>)- 98)	244

8	Untersuchungen zur Synthese eines Cumarin-geschützten dimeren Prodrug..	247
8.1.1	1,5-Bis[(1 <i>S</i>)-1-(Hydroxymethyl)-5-[(4-Hydroxymethyl-2-oxo- 2 <i>H</i> -chromen-7-yl)-amino-bis(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)]-1,2-dihydro-3 <i>H</i> - benzo[<i>e</i>]indol-3-yl)]pentan-1,5-dion ((-)-(1' <i>S</i>)- 161).....	247
9	Untersuchung der photolytischen Aktivierung der Prodrugs.....	249
9.1	Transformation des Prodrugs (+)-(1 <i>S</i>)- 94 bei UV-Bestrahlung	249
9.2	Transformation des Prodrugs (1 <i>S</i>)- 95 bei UV-Bestrahlung.....	250
9.3	Transformation des Prodrugs (1 <i>S</i>)- 96 bei UV-Bestrahlung.....	251
9.4	Transformation des Prodrugs (1' <i>S</i>)- 97 bei UV-Bestrahlung	252
9.5	Transformation des Prodrugs (1' <i>S</i>)- 98 bei UV-Bestrahlung	253
F.	Anhang.....	255
1	<i>In-vitro</i>-Zytotoxizitätsassays.....	256
2	Abkürzungen und Akronyme	262
3	Literatur	265
4	Danksagung.....	276
5	Lebenslauf	279