

Berichte aus der Pharmazie

**Duc Hoàng Lande**

**Neuartige Bisindolylcyclobutendione als  
potentielle Antimalaria-Wirkstoffe**

Shaker Verlag  
Aachen 2016

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Braunschweig, Techn. Univ., Diss., 2016

Copyright Shaker Verlag 2016

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-4520-8

ISSN 0945-0939

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen  
Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9  
Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • E-Mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

Infolge des eingeschränkten Arsenal an Medikamenten gegen Malaria und der zunehmenden Resistenz des Parasiten bleibt Malaria, welche durch Protozoen der Gattung *Plasmodium* verursacht wird, eine der gefährlichsten Infektionskrankheiten. Aufgrund der essentiellen zellulären Funktionen von plasmodialen Proteinkinasen bildet diese Enzymgruppe eins der neuen potentiellen Wirkstofftargets für Malariamittel. Im Verlauf des Entwicklungsprozesses von Proteinkinaseinhibitoren zu Arzneistoffen wurden Bisindolylmaleimide (BIMs) als potente Hemmstoffe vieler Kinasen identifiziert. BIMs wurden auf Basis des natürlich vorkommenden promiskuitiven Kinaseinhibitors Staurosporin entwickelt. In struktureller Analogie zu BIMs und in Kombination mit rationalem computerchemischem Ligandendesign wurden in der vorliegenden Arbeit neue, strukturell diverse Cyclobutendion-Derivate mit dem Ziel der Optimierung der antiplasmodialen Wirkung synthetisiert und charakterisiert. Dazu wurden erstmals verschiedene Synthesesequenzen zur Darstellung *N*-unsubstituierter Bisindolylcyclobutendione entwickelt. Diese wurden in Anlehnung an bekannte Methoden und Reaktionen wie die Friedel-Crafts-Acylierung und die Liebeskind-Srogl-Kupplung konzipiert und optimiert. Die sequentielle Synthese, bei der zunächst die Deprotonierung des Indols durch eine Grignard-Verbindung erfolgt, lieferte die höchste Reaktionsausbeute. Des Weiteren wurden Synthesenebenprodukte und Zersetzungsprodukte isoliert und charakterisiert. Es handelte sich dabei um Quadratsäure-Pyridinium-Ylide, Indolylquadraine und Maleinsäureanhydride. Dadurch konnten Hinweise auf die Optimierung der Reaktionsbedingungen und die Stabilität der Cyclobutendion-Derivate gewonnen werden. Insbesondere wurden Maleinsäureanhydride als wichtige Zersetzungsprodukte identifiziert, welche durch eine Photooxidation der Cyclobutendion-Derivate entstehen.

Durch die biologische Testung an *Plasmodium falciparum* wurden Bisindolylcyclobutendione als potentielle Antimalaria-Wirkstoffe identifiziert und Erkenntnisse über ihre Struktur-Wirkungsbeziehungen gewonnen. Basierend auf der strukturellen Verwandtschaft zu den bekannten Bisindolylmaleimiden wurde eine Hemmung von plasmodialen Kinasen angenommen, um die Aktivität gegen die erythrozytären Stadien der Plasmodium-Stämme zu erklären. Die Auswertung der antiplasmodialen Aktivität der Bisindolylcyclobutendione ergab vielversprechende Verbindungen mit submikromolarer Inhibition und einem Selektivitätsindex gegenüber der humanen THP-1-Zelllinie von 30 - 259.