

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Down Syndrom	1
1.2 DYRK1A	2
1.3 Inhibitoren der DYRK1A	7
1.4 <i>Docking tool GOLD</i>	14
1.5 Bindemodi etablierter DYRK1A-Inhibitoren	16
1.6 Aufgabenstellung	21
2 Molecular Docking	28
2.1 Analyse der ATP-Bindetasche von DYRK1A	28
2.2 <i>Re-docking</i> -Studien und <i>docking</i> von Harmin in DYRK1A	33
2.3 <i>Docking</i> von 11 <i>H</i> -Indolo[3,2- <i>c</i>]chinolin-6-carbonsäuren in DYRK1A	36
2.4 <i>Docking</i> von 11 <i>H</i> -Indolo[3,2- <i>c</i>]chinolin-6-carbonsäuren in andere Kinasen	45
2.5 Vergleiche mit den Bindemodi anderer Kinasen	47
2.6 Schlussfolgerungen für die weitere Synthese	51
3 Synthese	61
3.1 11 <i>H</i> -Indolo[3,2- <i>c</i>]chinolin-6-carbonsäuren	61
3.2 Versuche zur Darstellung 8-halogenierter 9 <i>H</i> -Carbazol-4-carbonsäuren aus 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -carbazol-4(9 <i>H</i>)-onen	111
3.3 <i>b</i> -Anellierte 7-Chlorindole	127
3.4 3-Substituierte 7-Chlorindole	141
3.5 9 <i>H</i> -Fluoren-4-carbonsäuren	145

4 Kinaseinhibitorische Aktivität	147
4.1 Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von 11 <i>H</i> -Indolo[3,2- <i>c</i>]chinolin-6-carbonsäuren und analogen Verbindungen.....	147
4.2 2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -carbazol-4(9 <i>H</i>)-one und Analoga	160
4.3 <i>b</i> -Anellierte 7-Chlorindole	164
4.4 3-Substituierte 7-Chlorindole	167
4.5 9 <i>H</i> -Fluoren-4-carbonsäuren	171
5 Co-Kristallstrukturen von 11<i>H</i>-Indolo[3,2-<i>c</i>]chinolin-6-carbonsäuren in DYRK1A	172
6 Bestimmung der Zytotoxizität	189
7 Zusammenfassung	194
8 Summary	197
9 Experimenteller Teil	200
9.1 <i>Molecular Docking</i>	200
9.2 Geräte und Methoden.....	201
9.3 Synthesen und analytische Daten	206
9.4 Kinaseinhibitorische Aktivität	344
9.5 Bestimmung der Co-Kristallstrukturen	347
9.6 Bestimmung der Zytotoxizität	357
10 Literaturverzeichnis	359