

ABSTRACT

Malignant neoplasms are the second most deadly class of diseases affecting humankind. This work describes the synthesis and biological investigation of a series of novel colchicinoids as well as a library of nifuroxazide analogs. Characterization of the extraordinary biological activity in human cancer cell lines of these compounds was performed in cooperation with renowned work groups. For the colchicinoid series, inspiration was drawn from an outstandingly active exo-methylene colchicinoid discovered recently by the *Schmalz* group with a surprising selectivity towards resistant cell lines with a corresponding AC_{50} of below 10 nM. Preliminary studies had indicated a possible *Michael*-acceptor-character, which was investigated and ultimately confirmed. Further, potentially reactive colchicinoids were then prepared in this work, with some of them showing similar or superior apoptosis induction in highly resistant cell lines. In the course of the syntheses, previously undescribed transformations were observed and a possible mechanistic explanation for these unusual reactions was proposed. Furthermore, a library of 23 nifuroxazide analogs was prepared, which was screened for their surprising activity in hard to treat multidrug resistant cancer stem cells. The recently discovered concept of inducing primary cilia formation as means of breaking drug resistance was advanced by describing first trends in structure-activity-relationship.

KURZZUSAMMENFASSUNG

Bösartige Tumore sind die zweittödlichste Erkrankungsform des Menschen. Die vorliegende Dissertation beschreibt die Synthese und biologische Untersuchung einer Reihe von neuartigen Colchicinoiden sowie einer Bibliothek von Nifuroxazid-Analoga. Die Charakterisierung der aussergewöhnlichen biologischen Aktivitäten dieser Verbindungen in menschlichen Krebszelllinien wurde in Kooperation mit angesehenen Forschungsgruppen durchgeführt. Als Inspiration für die Colchicinoid-Synthese diente ein kürzlich von der Arbeitsgruppe *Schmalz* entdecktes, exo-methylen-Colchicinoid mit überraschenden AC_{50} von weniger als 10 nM in verschiedenen, teils resistenten Krebszelllinien. Erste Studien hatten auf einen möglichen *Michael*-Akzeptor-Charakter hingewiesen, was weiter untersucht und bestätigt werden konnte. Weitere potentiell reaktive Colchicinoide wurden in dieser Arbeit dargestellt, von denen einige ähnliche oder überlegene Apoptoseinduktion und Resistenzüberwindung zeigten. Im Zuge der Synthesen wurden einige nicht literaturbeschriebene Transformationen beobachtet und Vorschläge zum Mechanismus dieser chemisch ungewöhnlichen Reaktionen gemacht. Es wurde zudem eine Bibliothek von 23 Nifuroxazid-Analoga hergestellt, die im Hinblick auf ihre überraschende Aktivität in schwer therapierbaren, multidrugresistenten Krebsstammzellen untersucht wurden. Das kürzlich entdeckte Konzept der Induktion von primären Cilien zur Resistenzbrechung konnte durch die Beschreibung von ersten Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-Trends vorangebracht werden.