



(10) **DE 10 2012 006 903 A1** 2013.10.10

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2012 006 903.0**

(22) Anmeldetag: **05.04.2012**

(43) Offenlegungstag: **10.10.2013**

(51) Int Cl.: **C07D 471/14 (2012.01)**

**A61K 31/4745 (2012.01)**

(71) Anmelder:  
**Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, 24118,  
Kiel, DE**

(74) Vertreter:  
**MÜLLER FOTTNER STEINECKE Rechtsanwälte  
Patentanwälte, 80335, München, DE**

(72) Erfinder:  
**Clement, Bernd, Prof. Dr., 24106, Kiel, DE; Meier,  
Christopher, 24118, Kiel, DE; Heber, Dieter, Prof.  
Dr., 24113, Molfsee, DE; Stenzel, Lars, Dr., 28876,  
Oyten, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

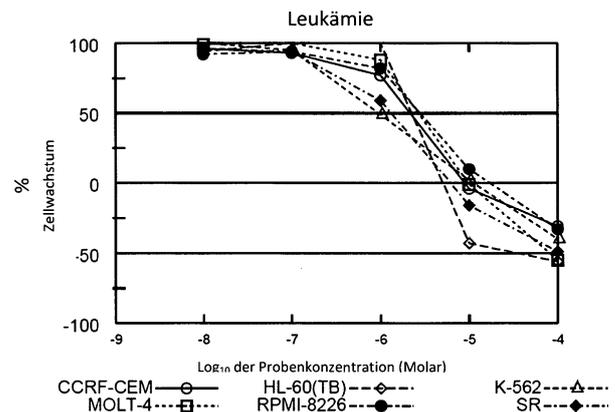
<b>DE</b>	<b>195 38 088</b>	<b>A1</b>
<b>WO</b>	<b>91/ 07 403</b>	<b>A1</b>
<b>WO</b>	<b>01/ 12 632</b>	<b>A2</b>

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Neue aromatische Heterocyclus, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel enthaltend  
neue aromatische Heterocyclus**

(57) Zusammenfassung: Es werden neue Phenanthrolinderivate als Arzneimittel sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen bereitgestellt.



## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue aromatische Heterocyclen, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, enthaltend diese Heterocyclen.

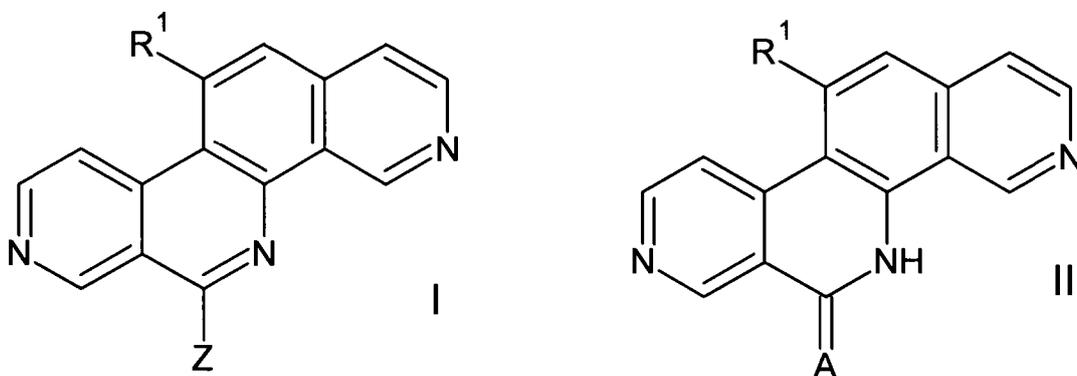
**[0002]** Viele Krebserkrankungen sind bislang nicht durch selektiv wirkende Wirkstoffe therapierbar. Nach Angaben der World Health Organization (WHO) wurde weltweit im Jahr 2000 bei ca. 10 Millionen Menschen Krebs diagnostiziert, ca. 6 Millionen verstarben (World Cancer Report 2003, [www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/wcr/World-CancerReport.pdf](http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/wcr/World-CancerReport.pdf)). Nach Schätzung der WHO wird die Zahl der durch Krebserkrankungen hervorgerufenen Todesfälle bis 2030 auf ca. 11,5 Millionen pro Jahr ansteigen (Worlds Health Statistics – 2007, [www.who.int/whosis/whostat2007\\_10-highlights.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat2007_10-highlights.pdf)). Im Hinblick auf die große Anzahl von Menschen, die an Krebs erkrankt sind, die ungünstige Prognose für die Heilung bestimmter Krebsarten aufgrund der schlechten Wirksamkeit bisheriger Medikamente, Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung gegenüber eingesetzten Arzneimitteln besteht ein dringender Bedarf an neuen Krebsmedikamenten.

**[0003]** Aus der DE 195 38 088 A1 sind 6-Aminobenzo[c]phenanthridine bekannt, welche teilweise über antitumorale, antimikrobielle, antifungizide, antivirale und antiinflammatorische Eigenschaften verfügen. Die genannten Verbindungen weisen aber noch Nachteile im pharmakologischen Profil insbesondere der geringen Wasserlöslichkeit auf.

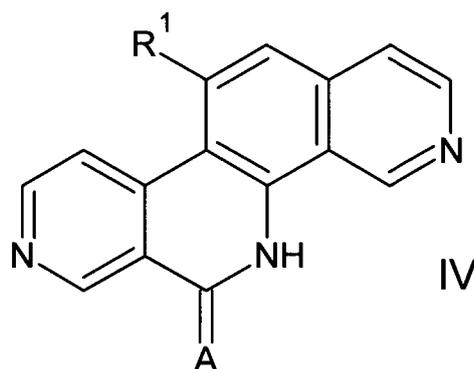
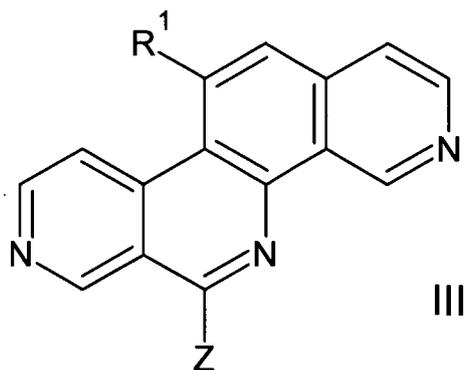
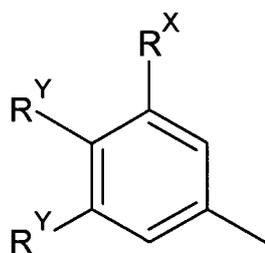
**[0004]** Es ist daher Aufgabe der Erfindung neue Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Des Weiteren ist es Aufgabe der Erfindung neue Arzneimittel insbesondere zur Therapie gegen Krebserkrankungen zur Verfügung zu stellen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es neue Arzneimittel mit einer pharmazeutisch akzeptablen Wasserlöslichkeit zur Verfügung zu stellen sowie ein Herstellungsverfahren wie nachstehend beschrieben, durch die die erfindungsmäßigen Verbindungen erhalten werden können.

**[0005]** Die Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen und der vorliegenden Beschreibung gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst. Die Unteransprüche und Beispiele geben vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung an.

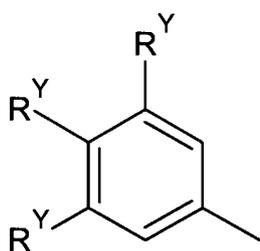
**[0006]** In einem Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Bereitstellung von Phenanthrolinderivate der allgemeinen Formeln I und II sowie der allgemeinen Formeln III und IV,



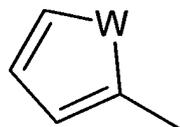
wobei  $R^1$  gleich einem Phenylring ist, der mindestens einen Substituenten  $R^X$  ausgewählt aus der Gruppe Cl, Br oder I in meta-Stellung trägt, wobei  $R^Y$ , welches gleich oder verschieden sein kann, gleich H, OH, OMe, OEt oder ein Halogen ist,



wobei  $R^1$  entweder gleich einem Phenylring ist, der mindestens einen Substituenten  $R^Y$  in meta-Stellung trägt, wobei  $R^Y$ , welches gleich oder verschieden sein kann, gleich H, OH, OMe, OEt oder ein Halogen ist



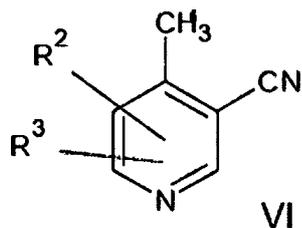
oder wobei  $R^1$  gleich einem fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus ist,



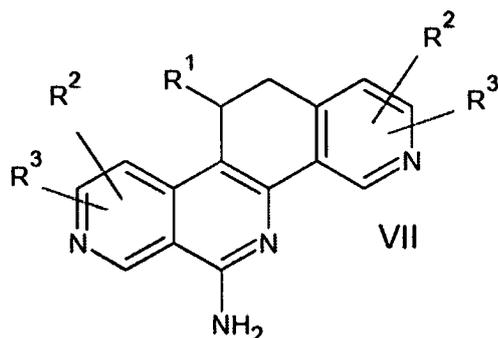
wobei Z gleich H, F, Cl, Br, I, NHX, OX, SX, und X gleich einem H, Dimethylaminoalkyl-, Diethylaminoalkyl-,  $\omega$ -(1,3-diazol-1-yl)-alkyl-, Hydroxyalkyl-Alkoxyalkyl-, Thiolalkyl-, Alkylthioalkylgruppe, Alkyl gleich Methyl, Ethyl oder Propyl, und A gleich O oder S ist, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Prodrugs.

**[0007]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung wie vorstehend beschrieben, umfassend mindestens die folgenden Schritte:

(i) Umsetzung von substituierten Aldehyden der allgemeinen Formel R<sup>1</sup>-CHO (V) mit



substituierten 4-Methylpyridin-3-carbonitrilen der allgemeinen Formel in aprotischen bipolaren Lösungsmitteln in Gegenwart von Basen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



(ii) Isolierung der Produkte und Derivatisierung an Position 6 unter Einfügen der Reste R<sup>4</sup> zu den Derivaten mit A- oder Z-Substitution in 6-Position, gemäß der Formeln I bis IV,

wobei R<sup>1</sup> ein H, ein cyclischer oder acyclischer, verzweigter oder unverzweigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, einfach oder mehrfach substituiert, ein aromatischer carbocyclischer oder heterocyclischer Rest, einfach oder mehrfach substituiert ist, und

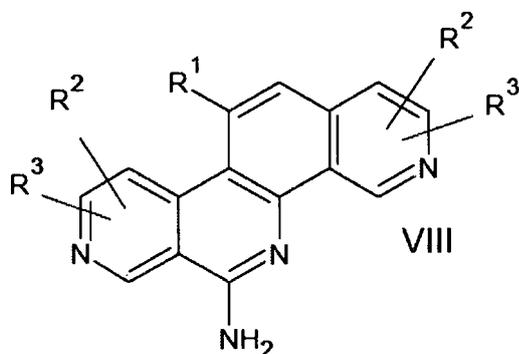
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, gleich oder verschieden sein können und ein H, Alkyloxyrest, Alkylenoxyrest, Halogenatom oder eine Nitrogruppe ist, und

R<sup>4</sup> ein H, eine Monoamino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, (Dialkyl-)aminoalkylamin-, Alkyl-, Alkoxy-, (Dialkyl-)aminoalkoxy-, Hydroxy-, Hydroxyalkylamino-, Hydroxyalkyloxy-, Thiol-, (Dialkyl-)aminoalkylthio-, Thiolalkyl-, Alkylthioalkylgruppe oder ein Halogenatom ist.

**[0008]** Die anschließende Derivatisierung an Position 6 unter Einfügen der Reste R<sup>4</sup> zu den Derivaten mit A- oder Z-Substitution in 6-Position entsprechend Verfahrensschritt (ii) führt zu den erfindungsgemäßen Verbindungen wie in der allgemeinen Formel III oder IV dargestellt.

**[0009]** Daher betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung wie vorstehend beschrieben, wobei zwischen den beiden Schritten (i) und (ii) optional der Verfahrensschritt

(i. a.) Dehydrierung und Isolierung der hieraus resultierenden Produkte der allgemeinen Formel

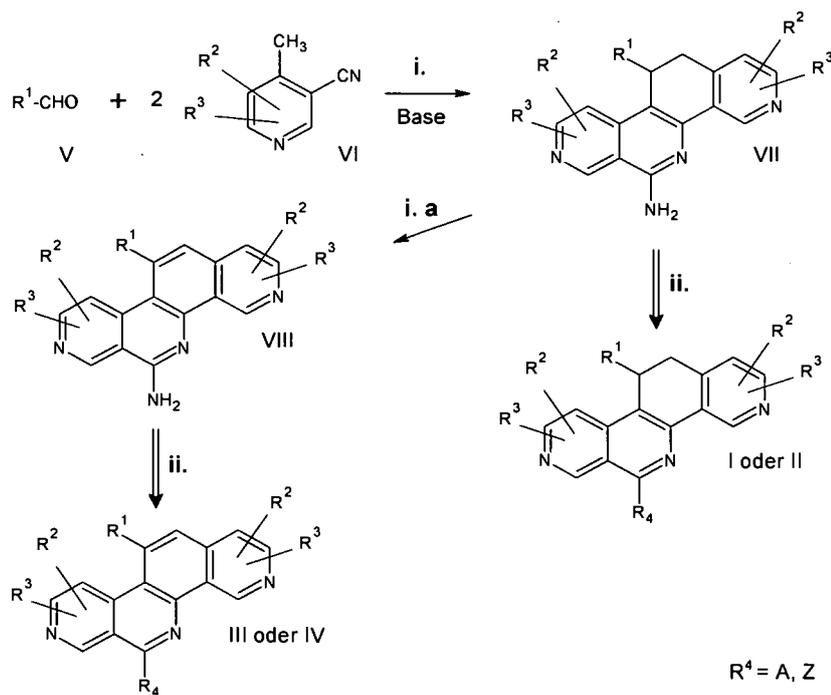


eingeführt sein kann.

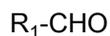
**[0010]** Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein wie oben beschriebenes Verfahren, wobei das aprotische dipolare Lösungsmittel vorzugsweise ein Amid wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder ein Harnstoff wie Tetramethylharnstoff, 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on und 1,3-Dimethylimidazolidinon oder ein Dimethylsulfoxid ist und wobei die Base ein Alkali- oder Erdalkaliumhydrid wie Natriumhydrid, Alkaliamid wie Natriumamid, Natriummethylacetamid, Alkali-, Erdalkali- oder Aluminiumalkoholat wie Kalium-tert-butylat, Natriummethylat, Natriumethylat oder Aluminiummethylat ist.

**[0011]** Es hat sich in den erfindungsgemäß durchgeführten Experimenten gezeigt, dass es überraschenderweise möglich ist, die erfindungsgemäßen Phenanthrolinderivate durch einfache Umsetzung von entsprechend substituierten Aldehyden mit entsprechend substituierten 4-Methylpyridin-3-carbonitrilen zu erhalten.

**[0012]** Der Reaktionsablauf lässt sich wie folgt darstellen:

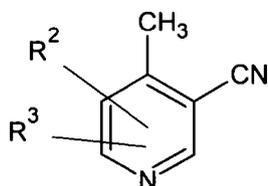


**[0013]** Im Einzelnen wird dabei so vorgegangen, dass eine Umsetzung von einem Aldehyd der Formel



V,

worin  $R^1$  sowohl Wasserstoff, ein cyclischer oder acyclischer, verzweigter oder unverzweigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der einfach oder mehrfach substituiert sein kann, als auch ein aromatischer carbocyclischer oder heterocyclischer Rest, der einfach oder mehrfach substituiert sein kann, mit 2 Mol eines 4-Methylpyridin-3-carbonitrils der Formel VI,



VI

wobei  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, ein H, einen Alkyloxyrest, einen Alkylenoxyrest, ein Halogenatom oder eine Nitrogruppe bedeuten, in Gegenwart von Base in einem aprotischen dipolaren Lösungsmittel zu einem 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin der Formel VII erfolgt.

**[0014]** Nach Isolierung durch Ausfällen der freien Base, Filtration und anschließender Aufreinigung, beispielsweise Umkristallisation (Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH) können diese Derivate der Formel VII mit den für die jeweiligen Reste R<sup>4</sup> an Position 6 entsprechenden chemischen Methoden (Diazotierung, Umsetzung von Carbonsäurederivaten mit anorganischen Säurechloriden, nukleophile Substitution am Aromaten, Synthese von Thionen/Thiolen und Reduktionsreaktionen, wie z. B. Entschwefelungen), welche dem Fachmann beispielsweise aus Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH oder Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3. Auflage, 2000 bekannt sind, in einem oder mehreren Schritten zu den Derivaten mit der Formel I oder II umgesetzt werden oder es kann nach dem Fachmann allgemein bekannten Methoden (z. B. aus "Comprehensive Organic Transformations", Richard C. Larock, 1989) mit einem geeigneten Dehydrierungsmittel in Ab- oder Anwesenheit von Lösungsmittel eine Dehydrierung zu den entsprechenden 6-Aminopyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolinen der Formel VIII erfolgen, welche im Anschluss nach Isolierung mit den für die jeweiligen Reste R<sup>4</sup> an Position 6 entsprechenden, dem Fachmann bekannten chemischen Methoden (Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH; Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3. Auflage, 2000), in einem oder mehreren Schritten zu den Derivaten mit der Formel III oder IV umgesetzt werden können, wobei der Rest R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Monoaminogruppe, eine Alkylaminogruppe, eine Dialkylaminogruppe, eine (Dialkyl-)aminoalkylaminogruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine (Dialkyl-)aminoalkoxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxyalkylaminogruppe, eine Hydroxyalkoxygruppe, eine Thiolgruppe, eine (Dialkyl-)aminoalkylthiogruppe, eine Thiolalkylaminogruppe, eine Thiolalkylthiogruppe, sowie ein Halogenatom sein kann. Eine Auswahl an N-substituierten Alkylendiamin-Seitenketten an Position 6 ist z. B. bei Genès dargestellt (Genès et al., Eu. J. Med. Chem. (46), 2011, 2117–2131). Die Einfuhr von Sauerstoff-, Schwefel- und Kohlenstoffnukleophilen wird z. B. von Cherng beschrieben (Cherng, Tetrahedron 58, 2002, 4931–4935), des Weiteren gelten die allgemein gültigen Methoden der nukleophilen Substitution am Aromaten, dem Fachmann bekannt aus Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH oder Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3. Auflage, 2000.

**[0015]** Als aprotische dipolare Lösungsmittel für die erfindungsgemäße Reaktion zur Herstellung von entsprechend substituierten 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolinen der Formel VII sind vorzugsweise Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Hexamethylphosphorsäure-trisamid oder Harnstoffe wie Tetramethylharnstoff, 1,3-Dimethyltetrahydro-pyrimidin-2-on und 1,3-Dimethylimidazolidinon oder Dimethylsulfoxid verwendbar.

**[0016]** Als Base können beispielsweise eingesetzt werden:

Alkali- oder Erdalkalihydride, wie Natriumhydrid, Alkaliamide wie Natriumamid, Natriummethylacetamid, Alkali-, Erdalkali- oder Aluminiumalkoholate wie Kalium-tert.-butylat, Natriummethylat, Natriumethylat oder Aluminiumethylat.

**[0017]** Die Reaktion kann wie folgt durchgeführt werden: Zu einer Lösung der Base in einem geeigneten dipolaren Lösungsmittel wird unter Inertbegasung eine Lösung der Verbindung V und VI in demselben Lösungsmittel langsam zugetropft. Nach mehrstündigem Rühren bei 25–40°C unter Inertbegasung wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen und der Rückstand abfiltriert. Die abfiltrierte Lösung wird mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel ausgeschüttelt. Die organische Phase wird weitgehend eingeeengt und anschließend im Vakuum destilliert. Die vereinigten Rückstände können durch Umkristallisation in einem geeigneten Lösungsmittel aufgereinigt werden. Das 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]-phenanthrolin VII kann dann nach allgemein gültigen Methoden (Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, 1989) mit einem geeigneten Dehydrierungsmittel in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels zum 6-Aminopyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin VIII dehydriert werden. Die Aminogruppe in 6-Position kann in einem oder mehreren Schritten mit allgemein gültigen chemischen Methoden (z. B. Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH; Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3. Auflage, 2000) gegen die oben genannten Reste R<sup>4</sup> ausgetauscht werden, so dass man zu den Formeln I oder II, bzw. für die 11,12-dehydrierten Derivate zu den Formeln III oder IV gelangt.

**[0018]** Besonders hervorzuheben beim erfindungsgemäßen Verfahren ist, dass sich hiermit Phenanthrolinderivate synthetisieren lassen, die in 11-Stellung sowohl aliphatische, als auch substituierte oder unsubstituierte aromatische Reste aufweisen. Es ist überraschend, dass die Synthese durch die vorstehend beschriebene einfache Reaktion möglich ist, wobei aufgrund der einzusetzenden

**[0019]** Ausgangssubstanz Aldehyd eine sehr große Variationsbreite in Bezug auf die zu erhaltenden Produkte besteht. Auch an der 6-Position erhält man eine beachtliche Variabilität durch die Möglichkeit des Austauschs der Aminogruppe gegen die genannten Reste. Durch die Kombination der beiden variablen Positionen ergibt sich ein sehr großes Spektrum an Verbindungen und die Möglichkeit des Aufbaus einer großen Bibliothek potentiell zytostatisch wirksamer Substanzen.

**[0020]** In einem Teilaspekt betrifft die vorliegende Erfindung auch Verbindungen, welche durch ein Verfahren wie vorstehend beschrieben erhältlich sind.

**[0021]** In einem weiteren Teilaspekt betrifft die Erfindung die vorstehenden Verbindungen zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Verwendung in der Krebstherapie.

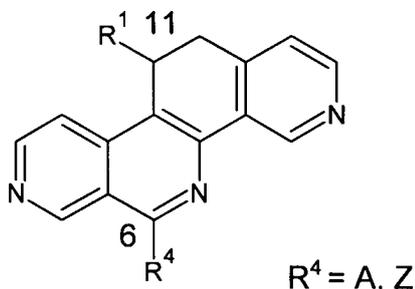
**[0022]** Bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Verbindung wie oben beschreiben zur Verwendung bei der Behandlung einer Erkrankung ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus mikrobiellen, fungiziden, viralen und/oder inflamatorischen Erkrankungen.

**[0023]** Ferner betrifft die Erfindung in einem Teilaspekt eine erfindungsmäßige Verbindung wie vorstehend beschrieben zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

**[0024]** Bevorzugt ist der Krebs ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Leukämie, Melanom oder Mammakarzinom.

**[0025]** Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine der vorstehend beschriebenen Verbindung in Kombination mit einem geeigneten Hilfsstoff.

**[0026]** Es hat sich in den erfindungsgemäß durchgeführten Experimenten gezeigt, dass die vorstehend beschriebenen Phenanthrolinderivate antitumorale Eigenschaften besitzen. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit ist anzunehmen, dass sie wie die Benzo[c]phenanthridine zudem antimikrobielle, antifungizide, antivirale und antiinflammatorische Eigenschaften besitzen. Zur Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften wurden die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II, sowie Verbindungen der Substanzklasse III in einem "in-vitro-Antitumor-Screening" des National Cancer Institute (NCI), Bethesda, Maryland, USA, untersucht. Getestet wurde gegen 60 verschiedene humanpathogene Tumorzellreihen, die neun Krebsarten entstammten (Leukämie, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Dickdarmkrebs, ZNS-Krebs, Melanom, Eierstockkrebs, Nierenkrebs, Prostatakrebs, Brustkrebs). Zur Ermittlung der Wirksamkeit werden die Tumorzellen den Verbindungen über zwei Tage ausgesetzt und danach indirekt über die Bestimmung der Proteinbiomasse mit Sulforhodamin B (SRB) die Wachstumshemmung ermittelt. Unbehandelte Kulturen dienen als Referenz.

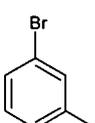
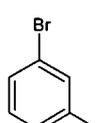
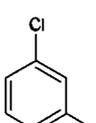
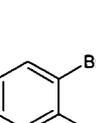
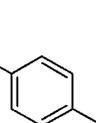
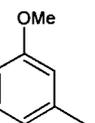
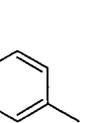


**[0027]** Strukturformel der am National Cancer Institute (NCI) getesteten Verbindungen der erfindungsgemäßen Phenanthrolinderivate der Formeln I und II.

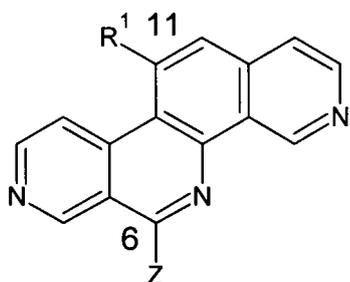
**[0028]** Bei den erfindungsgemäßen Untersuchungen wurden die Derivate zunächst in einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  an den 60 Zelllinien getestet. Es konnten für mehrere Derivate Wachstumshemmungen festgestellt werden. Überraschenderweise wiesen die erfindungsgemäßen Verbindungen Aktivitäten auf, die außerhalb der Kategorie von in ähnlicher Weise untersuchten Antitumorverbindungen liegen, so dass hier ein ganz neues Wirkungsspektrum erzielt wird.

**[0029]** Tabelle I zeigt die Ergebnisse dieses Tests, ausgewählt für 7 verschiedene Derivate der erfindungsgemäßen Phenanthrolinderivate der Formeln I und II mit unterschiedlichen Resten in 11-Position sowie in 6-Position. Die jeweiligen Reste sind in den ersten beiden Zeilen dargestellt. Die linke Spalte zeigt die verwendeten Zelllinien aus 3 ausgewählten Tumorarten, Leukämie, Melanom, sowie Brustkrebs. Die Tabelle macht Aussagen über wachstumshemmende Wirkungen der entsprechenden Derivate mit ihren unterschiedlichen Resten.

Tabelle I: Zytotoxizitätstests des NCI an 60 Tumorzelllinien (c = 1 µM) mit Derivaten der Formeln I und II.

Rest in 11-Position							
Rest in 6-Position	NH <sub>2</sub>	OH	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
Zelllinien	Zellwachstum in Prozent						
<b>Leukämie</b>							
CCRF-CEM	5,9	37,1	-	-	-	76,5	-
HL-60(TB)	-11,6	-16,1	3,1	76	70,3	78,8	102,7
MOLT-4	0,5	24,6	14,2	89,4	75,3	85,9	86,2
RPMI-8226	6,3	52,6	-	-	64,7	92,3	-
SR	0,4	10,6	3	91,8	-	41,4	75,5
K-562	-	-	14,9	99,7	84,9	-	87,6
<b>Mittelwert</b>	<b>0,3</b>	<b>21,8</b>	<b>8,8</b>	<b>89,2</b>	<b>73,8</b>	<b>75</b>	<b>70,4</b>
<b>Melanom</b>							
LOX IMVI	38	44,6	44,2	89,7	95,7	86,3	107,3
MALME-3M	-	50	43,9	108,6	98,2	93,1	115,4
M14	1,3	29,3	34,5	108,4	93,4	105,8	120,5
MDA-MB-435	-59,8	1,1	-39	117,6	107	17,2	99,3
SK-MEL-2	29,9	46,4	-10,5	101,4	94,1	117,2	133,1
SK-MEL-28	73,6	52,1	60,6	117	112,5	100,45	115,3
SK-MEL-5	17,2	28	-52,2	101,1	86,2	85,05	95,8
UACC-257	48,7	88,5	66	106	107,8	110,9	110
UACC-62	50,3	26,4	41,4	96,8	81,7	95,5	104,1
<b>Mittelwert</b>	<b>24,9</b>	<b>40,7</b>	<b>14,3</b>	<b>105,2</b>	<b>97,4</b>	<b>90,2</b>	<b>100,1</b>
<b>Brustkrebs</b>							
MCF7	27,8	25,3	19,5	91,2	83,4	81,6	88,6
MDA-MB-231/ATCC	68,2	52,7	63	106	80,6	91,5	106,9
HS-578T	20,3	51,3	-0,7	-	-	82,3	111,1
BT-549	29,7	53,5	44,7	103,5	67,8	91,6	144,3
T-47D	75,5	60,3	57,4	98,9	84,6	104,9	111,8
MDA-MB-468	-4,5	21	-22,3	103,3	87,6	48,9	104,5
<b>Mittelwert</b>	<b>36,2</b>	<b>44</b>	<b>30,3</b>	<b>100,6</b>	<b>80,8</b>	<b>83,5</b>	<b>111,2</b>
<b>Mittelwert über alle 60 Zelllinien</b>	<b>34,1</b>	<b>33,4</b>	<b>46,1</b>	<b>102,1</b>	<b>90,5</b>	<b>109</b>	<b>106,5</b>

[0030] Die ersten drei Derivate zeigen deutliche Wachstumshemmungen auf die Zellen der für das Beispiel ausgewählten Tumorarten, während die restlichen 4 Derivate keine bis nur sehr geringe wachstumshemmende Effekte auf diese Zellen haben. Heraus lässt sich ableiten, dass ein 3-Halogenphenylrest in 11-Position für die wachstumshemmende Wirkung der Phenanthrolinderivate der Formeln I und II essentiell ist. Weder Derivate mit Halogenatomen in 2- oder 4-Position (im Beispiel 2-Bromphenyl, bzw. 4-Bromphenyl), noch Derivate mit anderen funktionellen Gruppen in 3-Position des Phenylrings, noch der unsubstituierte Phenylring zeigen wachstumshemmende Effekte in diesem Ausmaß. Tabelle II zeigt die Ergebnisse dieses Tests, ausgewählt für 5 verschiedene Derivate der erfindungsgemäßen Phenanthrolinderivate der Formel III mit unterschiedlichen Resten in 11-Position. Die Reste in 11-Position sind in der ersten Zeile dargestellt. Die linke Spalte zeigt die verwendeten Zelllinien aus 3 ausgewählten Tumorarten, Leukämie, Melanom, sowie Brustkrebs. Die Tabelle macht Aussagen über wachstumshemmende Wirkungen der entsprechenden Derivate mit ihren unterschiedlichen Resten.



[0031] Strukturformel der am National Cancer Institute (NCI) getesteten Verbindungen der erfindungsgemäßen Phenanthrolinderivate der Formel III.

Tabelle II: Zytotoxizitätstests des NCI an 60 Tumorzelllinien (c = 1 µM) mit Derivaten der Formel III.

Rest in 11-Position					
<b>Zelllinien</b>	<b>Zellwachstum in Prozent</b>				
<b>Leukämie</b>					
CCRF-CEM	21,7	32,1	74,9	7,2	12,4
HL-60(TB)	18,9	26,0	118,7	-0,9	13,9
MOLT-4	2,3	11,9	90,1	-8,9	-0,9
RPMI-8226	80,7	76,2	96,8	33,5	62,7
SR	11,1	15,3	83,5	13,1	7,8
K-562	80,0	68,9	88,8	29,9	51,6
<b>Mittelwert</b>	<b>35,8</b>	<b>38,4</b>	<b>92,1</b>	<b>12,3</b>	<b>24,6</b>
<b>Melanom</b>					
LOX IMVI	41,0	37,9	89,3	-30,4	2,3
MALME-3M	91,0	73,7	123,8	35,5	59,7
M14	74,7	59,1	94,8	9,5	37,0
MDA-MB-435	-	-	-	-	-
SK-MEL-2	141,3	103,9	117,3	65,3	91,8
SK-MEL-28	102,1	69,4	119,5	41,5	42,4
SK-MEL-5	64	51,2	86,3	2,2	20,0
UACC-257	124,5	78,0	126,3	30,9	69,8
UACC-62	79,3	45,2	99,1	-	41,0
<b>Mittelwert</b>	<b>89,9</b>	<b>64,8</b>	<b>95,2</b>	<b>22,1</b>	<b>45,5</b>
<b>Brustkrebs</b>					
MCF7	39,8	37,1	89,9	22,8	25,0
MDA-MB-231/ATCC	112,0	77,1	90,8	-	74,9
HS-578T	83,9	64,2	90,5	-2,5	-
BT-549	59,4	61,4	95,0	8,31	16,2
T-47D	97,0	77,7	97,4	36	48,4
MDA-MB-468	98,2	53,7	81,5	-23,6	35,6
<b>Mittelwert</b>	<b>81,7</b>	<b>61,9</b>	<b>90,9</b>	<b>8,2</b>	<b>40,0</b>
<b>Mittelwert über alle 60 Zelllinien</b>	<b>69,9</b>	<b>55,6</b>	<b>98,0</b>	<b>16,8</b>	<b>39,1</b>

**[0032]** Die Tabelle II zeigt die besten Ergebnisse hinsichtlich einer wachstumshemmenden Wirkung für das Derivat mit dem Trimethoxyphenyl-Rest in 11-Position. Das Derivat mit nur einer Methoxygruppe in meta-Position erzielt ebenfalls beachtliche Wachstumshemmungen. Das 11-Phenyl-Derivat hat nur eine geringe Wirkung, während sich eine Substitution in o-Position am Beispiel des 2,3-Dimethoxyphenyl-Derivates als nachteilig erweist. Hieraus lässt sich ableiten, dass zumindest in der meta-Position des 11-Phenylrings ein Substituent vorhanden sein muss. Durch die Ergebnisse der Tabelle I ist zu erwarten, dass der Ersatz von Methoxy durch Halogen in Meta-Position ebenfalls zu guten wachstumshemmenden Effekten führt. Stellvertretend für einen fünfgliedrigen Heteroaromaten zeigt hier das 11-Furyl-Derivat gute zytotoxische Effekte.

**[0033]** Des Weiteren ist aus den Tabellen I und II zu entnehmen, dass die hier getesteten erfindungsgemäßen Phenanthrolinderivate Selektivitäten für bestimmte Tumorarten besitzen. Am deutlichsten ausgeprägt ist eine wachstumshemmende Wirkung auf Tumorzellen der Leukämie. Ferner ist eine gewisse Selektivität für Tumorzellen des Melanoms und des Mammakarzinoms (Brustkrebs) zu erkennen. Diese Ergebnisse sind repräsentativ für alle 60 Zelllinien. Von den wirksamsten Verbindungen sind des Weiteren Dosis-Wirkungs-Beziehungen für 5 Konzentrationen bestimmt worden. Die  $GI_{50}$  (growth inhibition 50%) beschreibt dabei die Konzentration der Testsubstanz, die für eine Hemmung des Zellwachstums um 50% erforderlich ist. Daraus wird der sog. "meangraph-midpoint" (MG\_MID) ermittelt, der als Mittelwert der logarithmierten  $GI_{50}$ -Werte einem durchschnittlichen Ansprechverhalten aller 60 Zelllinien auf die untersuchte Testsubstanz entspricht [Boyd und Paull, Drug. Develop. Res., 34, (1995) 91–109.]

$$MG_{MID} = \frac{\sum \log GI_{50}}{60}$$

**[0034]** Mit dieser Größe lässt sich die Aktivität einer Verbindung in dem verwendeten Testsystem charakterisieren und quantitativ mit der Aktivität anderer Verbindungen vergleichen (Tabelle 3). Die folgende Tabelle zeigt 4 Derivate der Formeln I und III mit ihren verwendeten Codes, die für die entsprechenden Substanzen ermittelten meangraph-midpoints und die daraus errechneten  $GI_{50}$ -Werte.

Code	MG_MID	$\sum \frac{GI_{50}}{60}$ [ $\mu$ M]
P4	-5,09	8,13
P5	-5,57	2,69
P5-O	-5,07	8,51
P16	-5,42	3,80
P26	-5,22	6,02
Fagaronin	-5,00	9,48

Legende zur Tabelle 3:

P4 = 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin, P5 = 6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydro-pyrido-[3,4-c][1,9]phenanthrolin, P5-O = 11-(3-bromphenyl)-6-oxo-5,6,11,12-tetrahydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin, P16 = 6-Amino-11-(3-chlorphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin, P26 = 6-Amino-11-(3,4-di-chlorphenyl)-11,12-dihydropyrido-[3,4-c][1,9]phenanthrolin.

**[0035]** Zusätzlich zu den erfindungsmäßen Verbindungen wurde Fagaronin getestet, ein pflanzliches Benzo[c]phenanthridin-Alkaloid, das als Leitsubstanz für die Entwicklung synthetischer Benzo[c]phenanthridin-Derivate gilt (Pommier, Y. Nat. Rev. Cancer, 6, (2006), 789; Pommier, Y. Chem. Rev. 109, (2009), 2984). Festzuhalten ist, dass alle Derivate der erfindungsgemäßen Phenanthroline, für die Dosis-Wirkungskurven bestimmt worden sind, eine bessere wachstumshemmende Wirkung aufweisen, als der Naturstoff Fagaronin.

**[0036]** Beispielhaft für 6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin sind die Dosis-Wirkungs-Kurven in der in den [Abb. 1](#) bis [Abb. 9](#) wiedergegeben. Die neun verschiedenen Abbildungen

beinhalten die verschiedenen Krebsformen. Aufgetragen ist jeweils das prozentuale Wachstum in Abhängigkeit von der Konzentration der Verbindung (als  $\log_{10}$  der molaren Konzentrationen). Die einzelnen Kurven einer jeden Krebsart sind verschiedene Zelllinien dieser Krebsform, die als Legenden in ihren üblichen Abkürzungen erscheinen. Horizontale Linien in den Abbildungen bedeuten Prozentwachstum +100, +50, 0, -50, -100. 100% Wachstum bedeutet z. B. keinen Unterschied zum Wachstum nach zwei Tagen ohne Substanzzusatz. Man erkennt bei den einzelnen Kurven, dass sich mit steigenden Konzentrationen der Substanz das Prozentwachstum verkleinert.

**[0037]** Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Phenanthrolinderivate ist ihre verbesserte Wasserlöslichkeit im Vergleich zu den 6-Aminobenzo[c]phenanthridinen. Hierbei ist vor allem die Löslichkeit in sauren wässrigen Medien zu nennen (2–20 mM in Phosphatpuffer pH = 2, und noch 0,01–0,5 mmol in Phosphatpuffer pH = 4), welche auf 2 zusätzliche, protonierbare Stickstoffatome zurückzuführen ist. Bei pH 7,4 konnten für zahlreiche Derivate Löslichkeiten im unteren mikromolaren Bereich ( $< 1\text{--}15\ \mu\text{M}$ ) gefunden werden, die Löslichkeit der 6-Aminobenzo[c]phenanthridine bei diesem pH-Wert liegt vorherrschend im nanomolaren Bereich. Die [Abb. 10](#) zeigt 4 Einzelgrafiken, stehend für 4 Phosphatpuffersysteme mit verschiedenen pH-Werten, in denen jeweils die Löslichkeiten der erfindungsgemäßen 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline auf der y-Achse aufgetragen sind, während auf der x-Achse die verschiedene Derivate mit unterschiedlichen Resten in 11-Position (3a: R = phenyl, 3b: R = 3-methoxyphenyl, 3d: R = 2,3-dimethoxyphenyl, 3e: R = 3,5-dimethoxyphenyl, 3f: R = 3,4,5-trimethoxyphenyl, 3g: R = 2,4,6-trimethoxyphenyl, 3h: R = furyl, 3i: R = thienyl, 3j: R = 3-bromophenyl, 3k: R = 4-bromophenyl, 3l: R = 3-chlorophenyl, 3m: R = 4-fluorophenyl, 3n: R = biphenyl, 3o: R = propyl) zu sehen sind.

**[0038]** Von den erfindungsgemäßen Phenanthrolinderivaten wurden des Weiteren logP-Werte als ein Maß für die Lipophilie der Substanzklasse bestimmt. Hierbei wurden sechs unterschiedliche 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline mit unterschiedlichen Resten in 11-Position mit den korrespondierenden Benzo[c]phenanthridinen verglichen. Die [Abb. 11](#) zeigt die logP-Werte auf der y-Achse, aufgetragen gegen die Derivate, die sich in den sechs benannten Resten in 11-Position unterscheiden, jeweils für die beiden verglichenen Substanzklassen. Desweiteren ist der Mittelwert (MW) aufgetragen.

**[0039]** Aus der Grafik wird ersichtlich, dass die logP-Werte der erfindungsgemäßen 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline im Mittel ungefähr um den Wert 2 niedriger sind als bei den entsprechenden Benzo[c]phenanthridinen.

**[0040]** Dies ist von enormer Wichtigkeit, betrachtet man die Eignung der Substanzklasse als Arzneistoff und vor allem seine orale Bioverfügbarkeit. Nach der "Rule of Five" von Lipinski (Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Adv. Drug. Deliv. Rev. 46 (2001), 3–26), einer allgemein anerkannten Faustregel für die Abschätzung der oralen Bioverfügbarkeit eines möglichen Arzneistoffs, ist ein Stoff oral bioverfügbar, wenn er nicht mehr als fünf Donatoren von Wasserstoffbrückenbindungen (z. B. OH- oder NH-Gruppen), nicht mehr als zehn Akzeptoren von Wasserstoffbrückenbindungen (z. B. Sauerstoff- oder Stickstoffatome), eine Molekülmasse von nicht mehr als 500 g/mol, sowie einen Verteilungskoeffizienten (logP) zwischen Oktanol und Wasser (Oktanol-Wasser-Verteilungs-koeffizient) von maximal 5 besitzt. Die untersuchten erfindungsgemäßen Derivate liegen alle innerhalb der Grenzbereiche der "Rule of Five" und eignen sich danach als oral applizierbare Arzneistoffe, z. B. in Form von Lösungen, Tabletten, Kapseln, etc.

**[0041]** Die Abbildungen zeigen Dosis-Wirkungs-Kurven von 9 verschiedenen Tumorarten aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromophenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin.

#### Kurze Beschreibung der Abbildungen

**[0042]** [Abb. 1](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für Leukämie-Tumore aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromophenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

**[0043]** [Abb. 2](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromophenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

**[0044]** [Abb. 3](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für Colonkarzinome aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromophenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

**[0045]** [Abb. 4](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für ZNS-Krebs aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromophenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

[0046] [Abb. 5](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für Melanome aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

[0047] [Abb. 6](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für Nierenzellkarzinome aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

[0048] [Abb. 7](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für Ovarialkarzinome aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

[0049] [Abb. 8](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für Prostatakarzinome aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

[0050] [Abb. 9](#): Dosis-Wirkungs-Kurven für Mammakarzinome aus dem 5-dose-assay (NCI) für 6-Amino-11-(3-bromphenyl)-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthrolin

[0051] [Abb. 10](#): pH-abhängige Löslichkeiten der 6-Amino-11,12-dihydropyrido[3,4-c][1,9]phenanthroline

[0052] [Abb. 11](#): logP-Werte in Abhängigkeit von den Resten in 11-Position

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Patentliteratur**

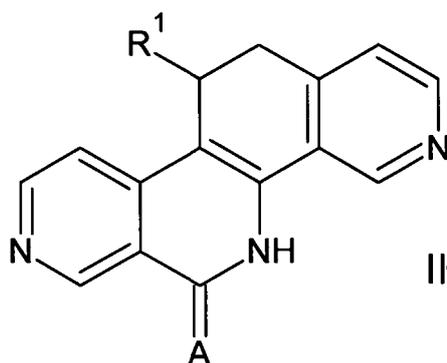
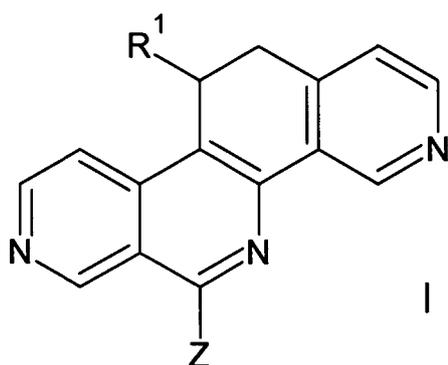
- DE 19538088 A1 [0003]

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

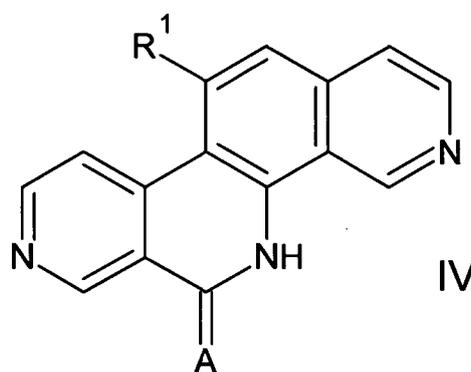
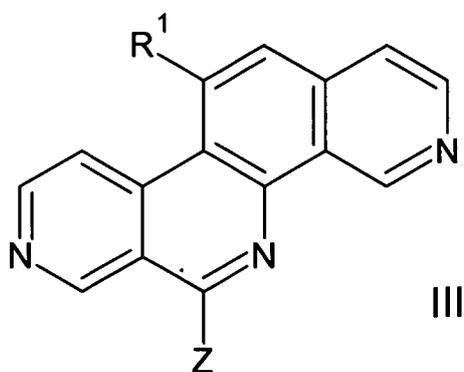
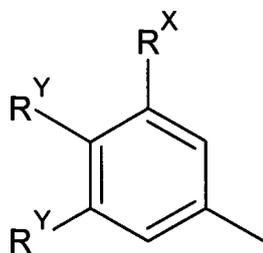
- World Cancer Report 2003, www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/wcr/WorldCancerReport.pdf [0002]
- Worlds Health Statistics – 2007, www.who.int/whosis/whostat2007\_10-highlights.pdf [0002]
- Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH [0014]
- Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH oder Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3. Auflage, 2000 [0014]
- "Comprehensive Organic Transformations", Richard C. Larock, 1989 [0014]
- Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH; Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3. Auflage, 2000 [0014]
- Genès et al., Eu. J. Med. Chem. (46), 2011, 2117–2131 [0014]
- Cherng, Tetrahedron 58, 2002, 4931–4935 [0014]
- Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH oder Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3. Auflage, 2000 [0014]
- Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, 1989 [0017]
- Organikum, 21. Auflage, 2001, Wiley-VCH; Organische Chemie, K. Peter C. Vollhardt, 3. Auflage, 2000 [0017]
- Boyd und Paull, Drug. Develop. Res., 34, (1995) 91–109, [0033]
- Pommier, Y. Nat. Rev. Cancer, 6, (2006), 789; Pommier, Y. Chem. Rev. 109, (2009), 2984 [0035]
- "Rule of Five" von Lipinski (Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Adv. Drug. Deliv. Rev. 46 (2001), 3–26) [0040]

## Patentansprüche

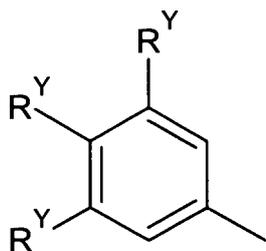
1. Verbindung der allgemeinen Formeln I und II sowie der allgemeinen Formeln III und IV,



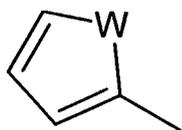
wobei  $R^1$  gleich einem Phenylring ist, der mindestens einen Substituenten  $R^X$  ausgewählt aus der Gruppe Cl, Br oder I in meta-Stellung trägt, wobei  $R^Y$ , welches gleich oder verschieden sein kann, gleich H, OH, OMe, OEt oder Halogen ist,



wobei  $R^1$  entweder gleich einem Phenylring ist, der mindestens einen Substituenten  $R^Y$  in meta-Stellung trägt, wobei  $R^Y$ , welches gleich oder verschieden sein kann, gleich H, OH, OMe, OEt oder Halogen ist



oder wobei  $R^1$  gleich einem fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus ist,



wobei Z gleich H, F, Cl, Br, I, NHX, OX, SX

wobei X gleich einem H, Dimethylaminoalkyl-, Diethylaminoalkyl-,  $\omega$ -(1,3-diazol-1-yl)-alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Thiolalkyl-, Alkylthioalkylgruppe ist,

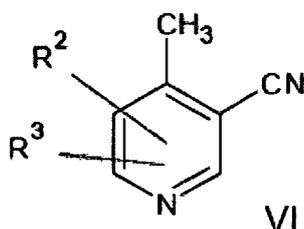
wobei Alkyl gleich Methyl, Ethyl oder Propyl

und wobei A gleich O oder S ist,

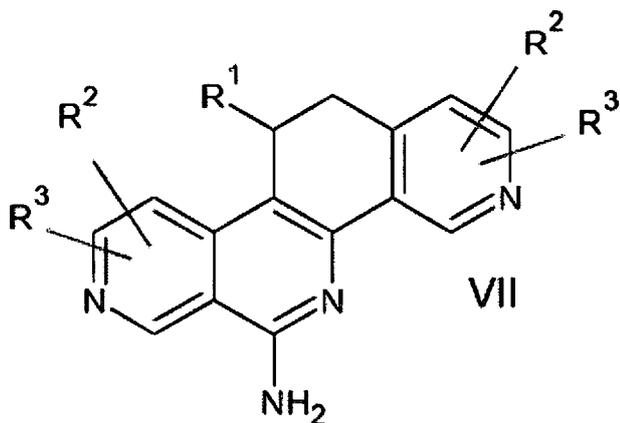
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Prodrugs.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, umfassend mindestens die folgenden Schritte:

(i) Umsetzung von substituierten Aldehyden der allgemeinen Formel  $R^1$ -CHO (V) mit substituierten 4-Methylpyridin-3-carbonitrilen der allgemeinen Formel



in aprotischen bipolaren Lösungsmitteln in Gegenwart von Basen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



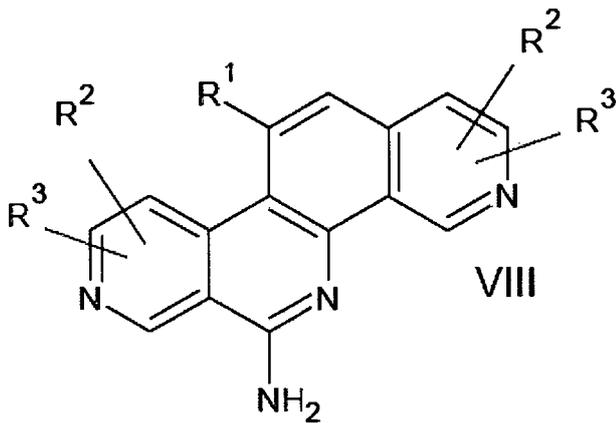
(ii) Isolierung der Produkte und Derivatisierung an Position 6 unter Einfügen der Reste  $R^4$  zu den Derivaten mit A- oder Z-Substitution in 6-Position, gemäß der Formel I bis IV, wobei

$R^1$  ein H, ein cyclischer oder acyclischer, verzweigter oder unverzweigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, einfach oder mehrfach substituiert, ein aromatischer carbocyclischer oder heterocyclischer Rest, einfach oder mehrfach substituiert ist, und

$R^2$  und  $R^3$ , gleich oder verschieden sein können und ein H, Alkyloxyrest, Alkylenoxyrest, Halogenatom oder eine Nitrogruppe ist, und

$R^4$  ein H, eine Monoamino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, (Dialkyl-)aminoalkylamin-, Alkyl-, Alkoxy-, (Dialkyl-)aminoalkyloxy-, Hydroxy-, Hydroxyalkylamino-, Hydroxyalkyloxy-, Thiol-, (Dialkyl-)aminoalkylthio-, Thiolalkyl-, Alkylthioalkylgruppe oder ein Halogenatom ist

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei zwischen den beiden Schritten (i) und (ii) optional der Verfahrensschritt (i. a.) Dehydrierung und Isolierung der hieraus resultierenden Produkte der allgemeinen Formel



eingeführt sein kann.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, wobei das aprotische dipolare Lösungsmittel vorzugsweise ein Amid wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretrisamid oder ein Harnstoff wie Tetramethylharnstoff, 1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2-on und 1,3-Dimethylimidazolidinon oder ein Dimethylsulfoxid ist, und

wobei die Base ein Alkali- oder Erdalkalihydrid wie Natriumhydrid, Alkaliamid wie Natriumamid, Natriummethylacetamid, Alkali-, Erdalkali- oder Aluminiumalkoholat wie Kaliumtert-butylat, Natriummethylat, Natriummethylat oder Aluminiummethylat ist.

5. Verbindung erhältlich durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4.

6. Verbindung nach Anspruch 1 oder 5 zur Verwendung als Arzneimittel.

7. Verbindung nach Anspruch 1 oder 5 zur Verwendung bei der Behandlung einer Erkrankung ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus mikrobiellen, fungiziden, viralen und/oder inflammatorischen Erkrankungen.

8. Verbindung nach Anspruch 1 oder 5 zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

9. Verbindung nach Anspruch 6, wobei der Krebs ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Leukämie, Melanom oder Mammakarzinom.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 5 bis 9 in Kombination mit einem geeigneten Hilfsstoff.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen  
Leukämie

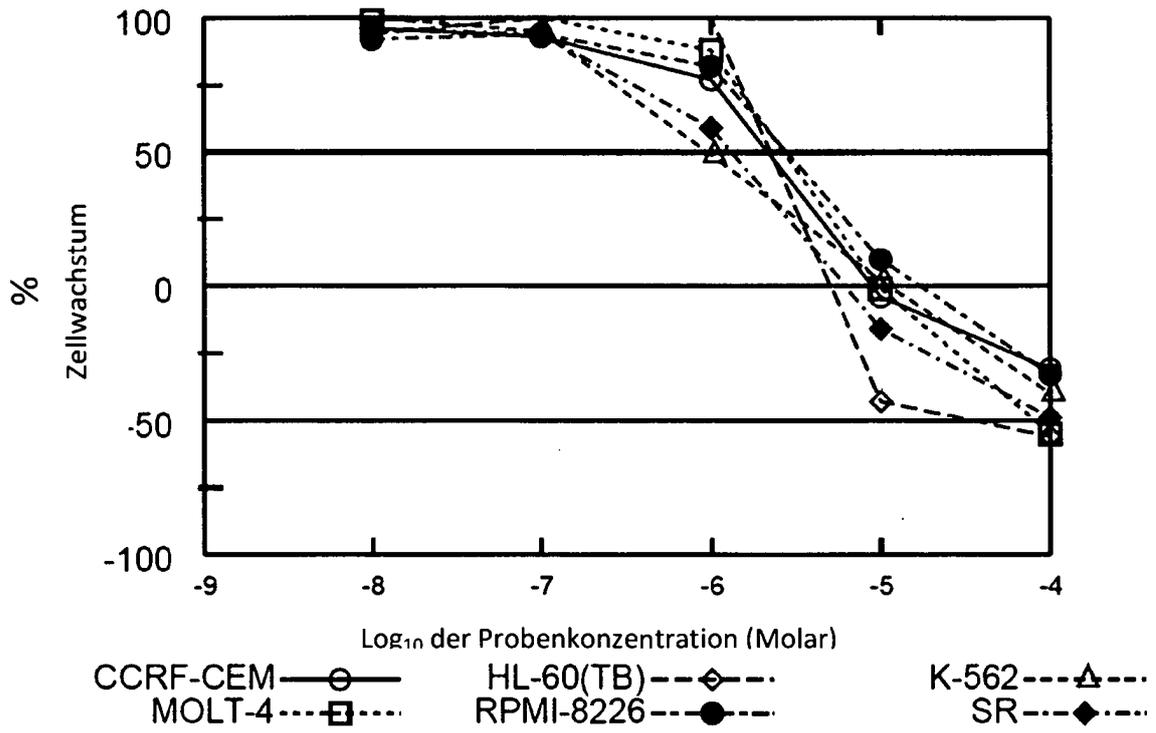


Abb. 1

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

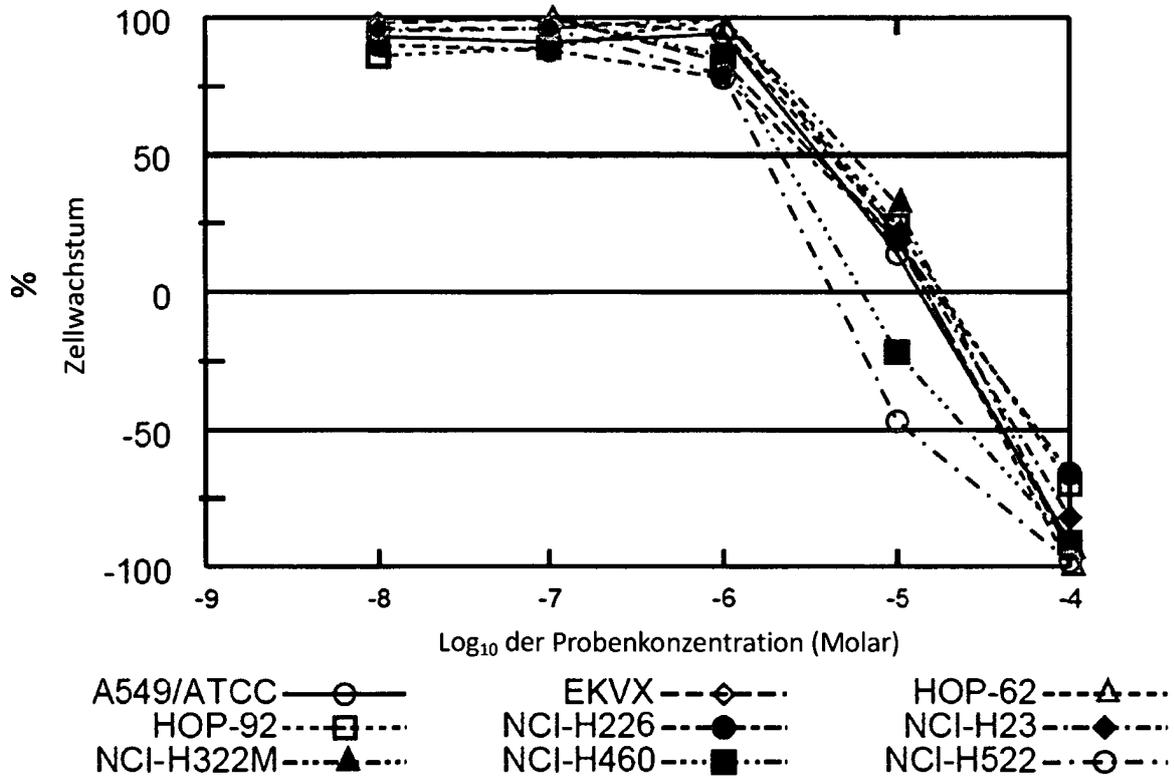


Abb. 2

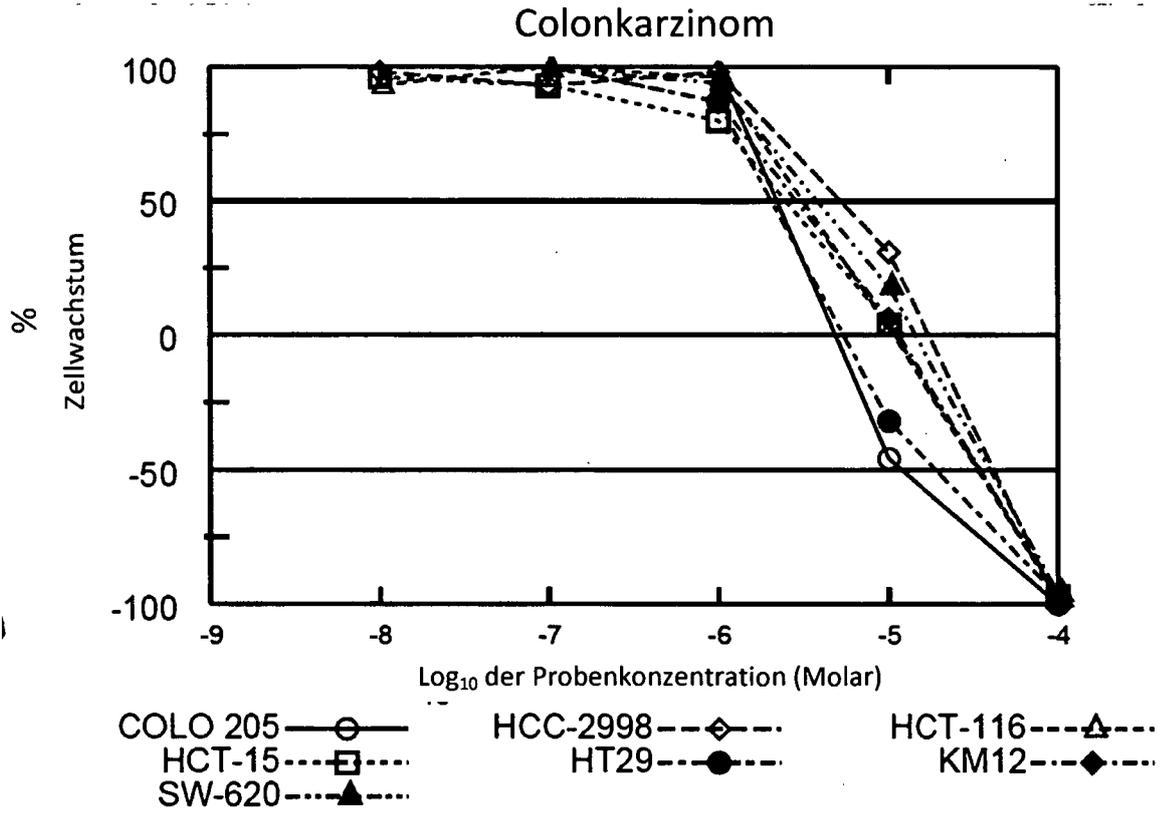


Abb. 3

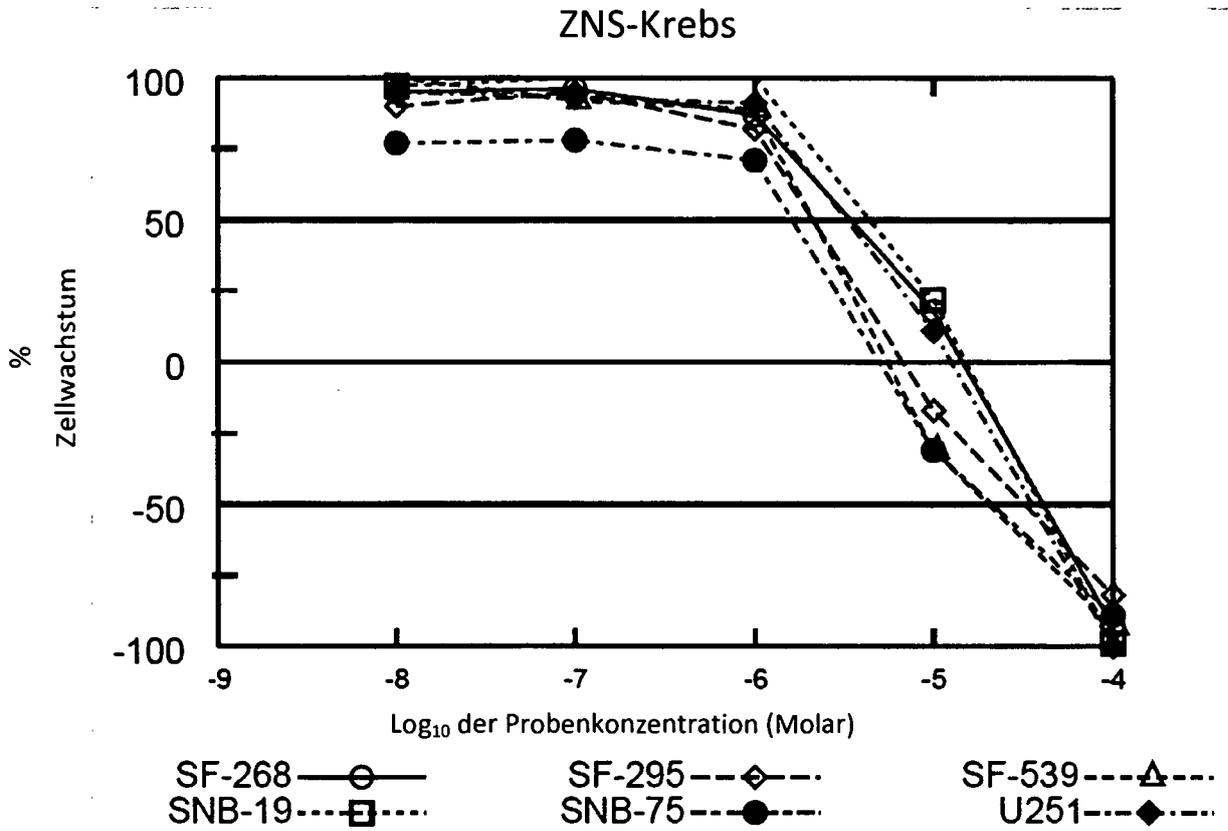


Abb. 4

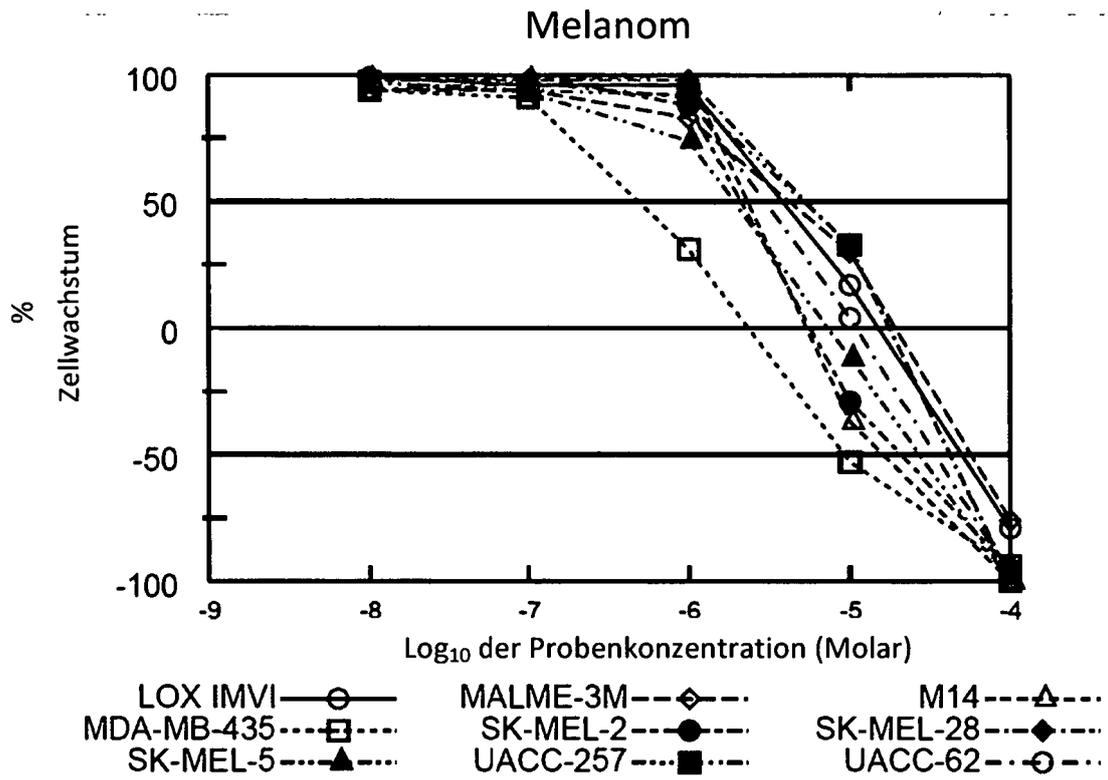


Abb. 5

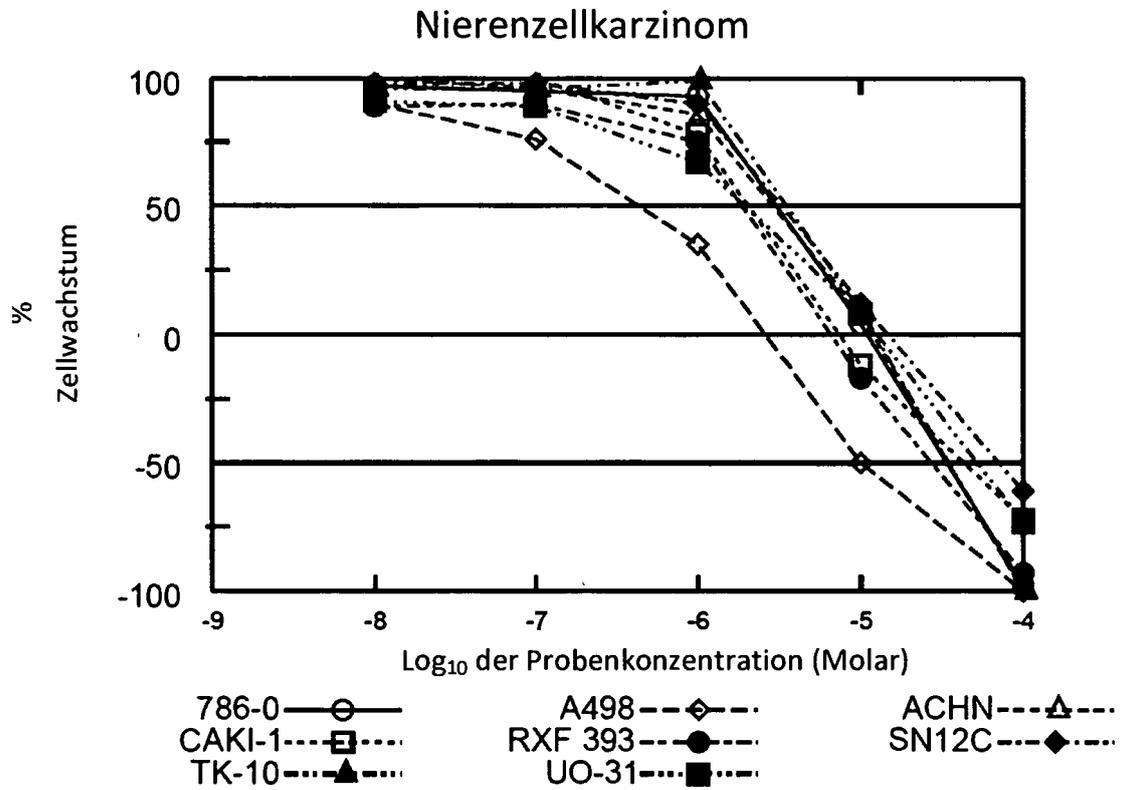


Abb. 6

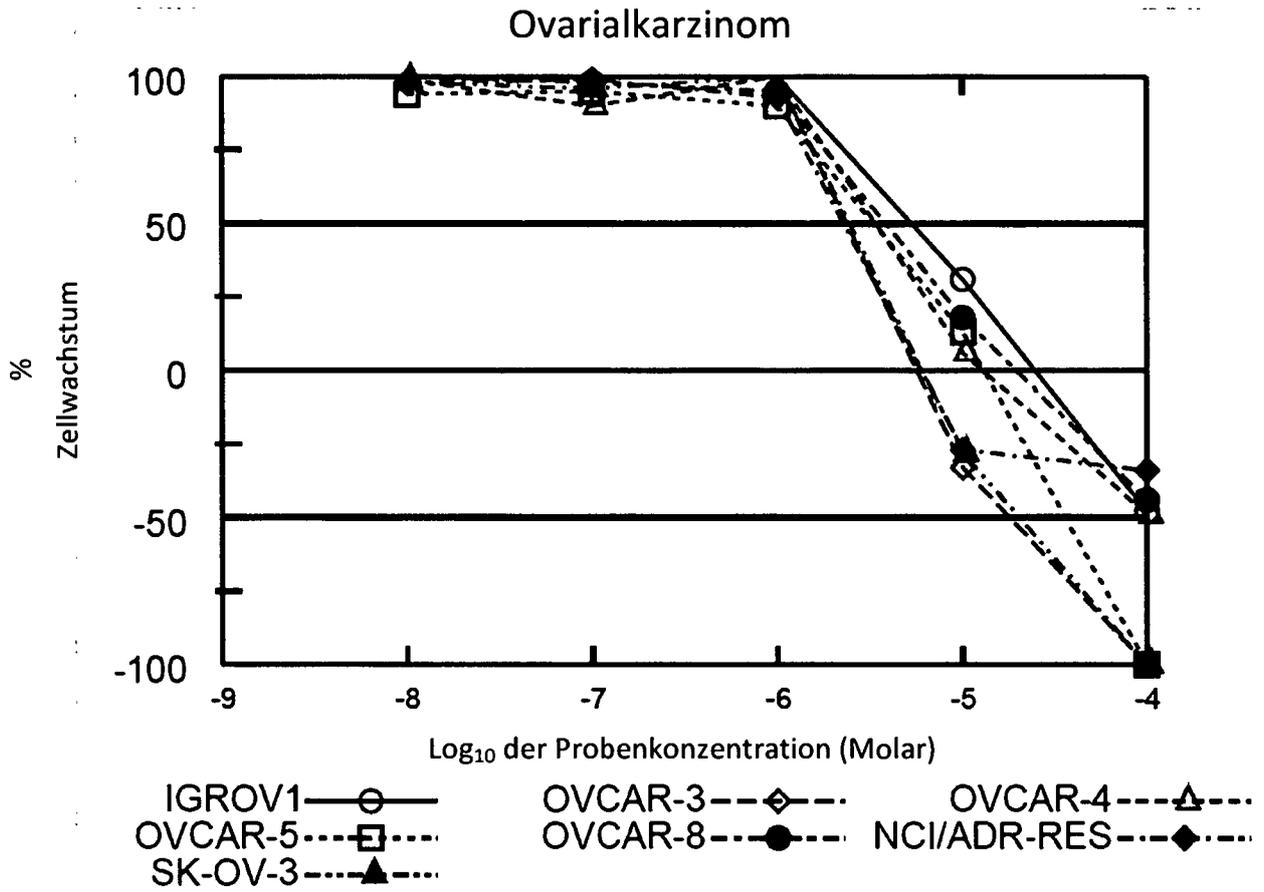


Abb. 7

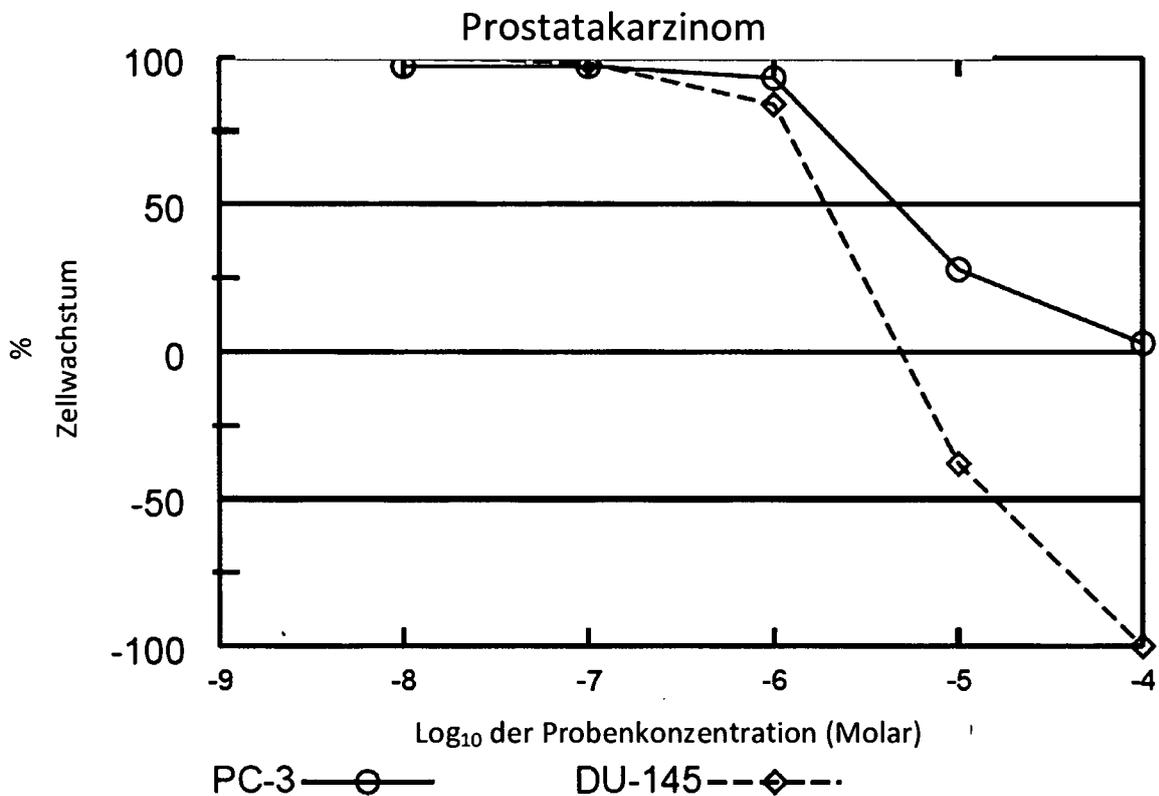


Abb. 8

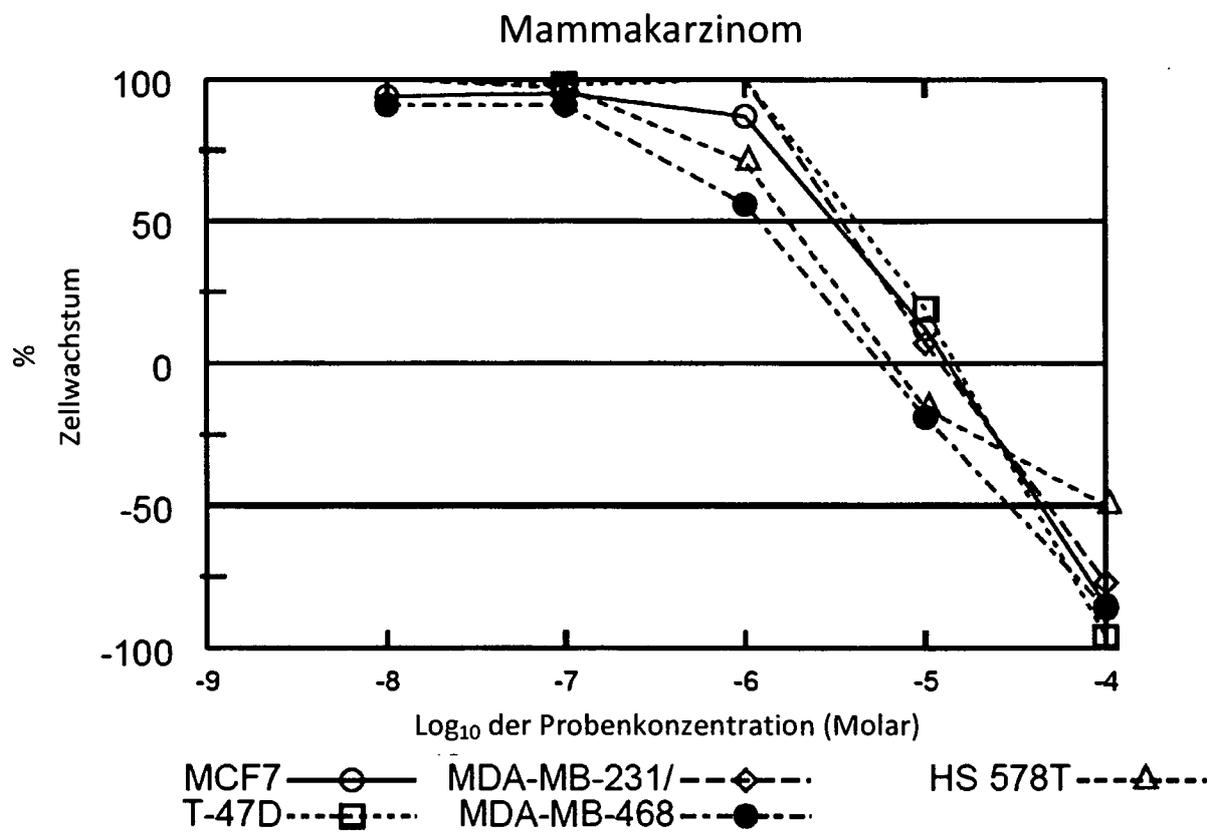
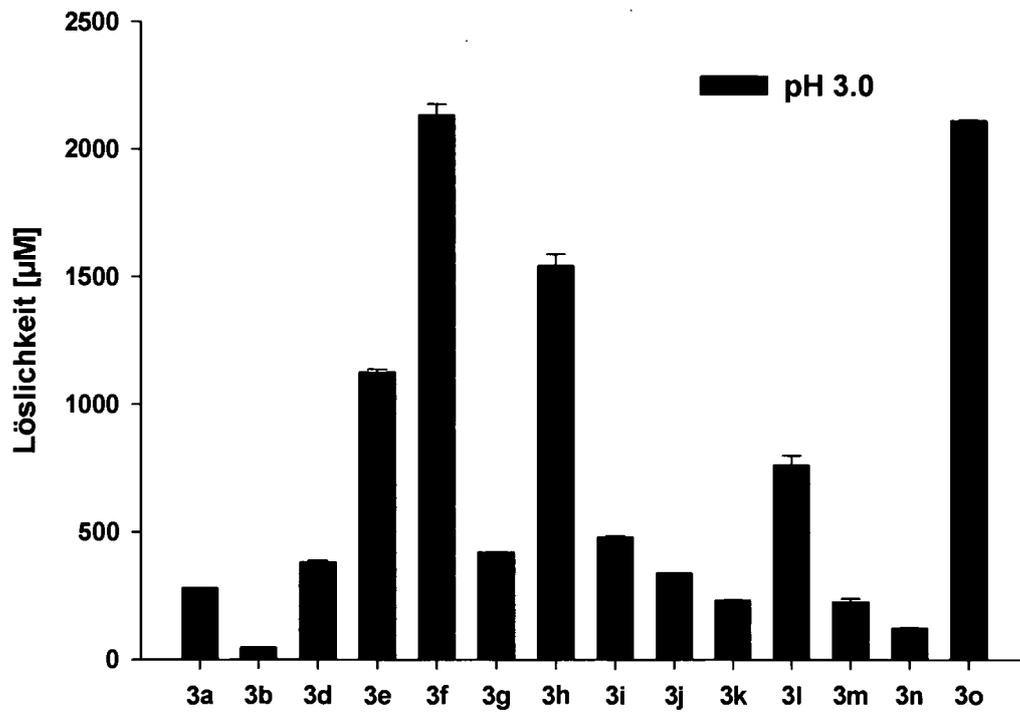
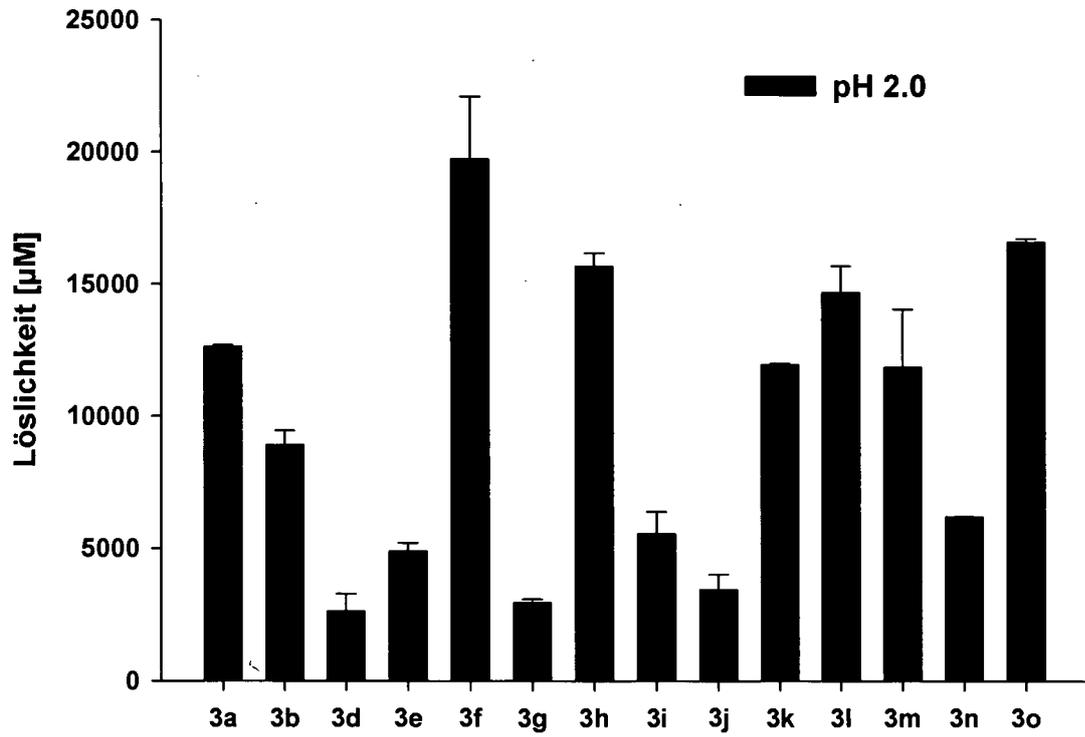


Abb. 9



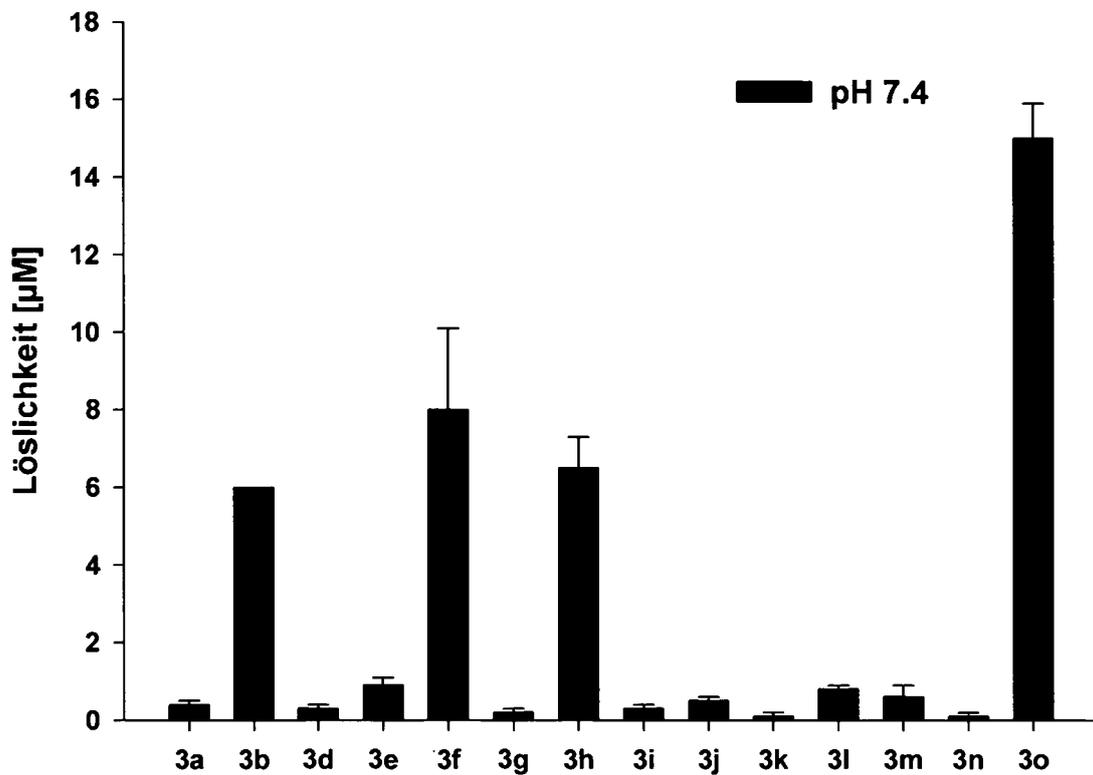
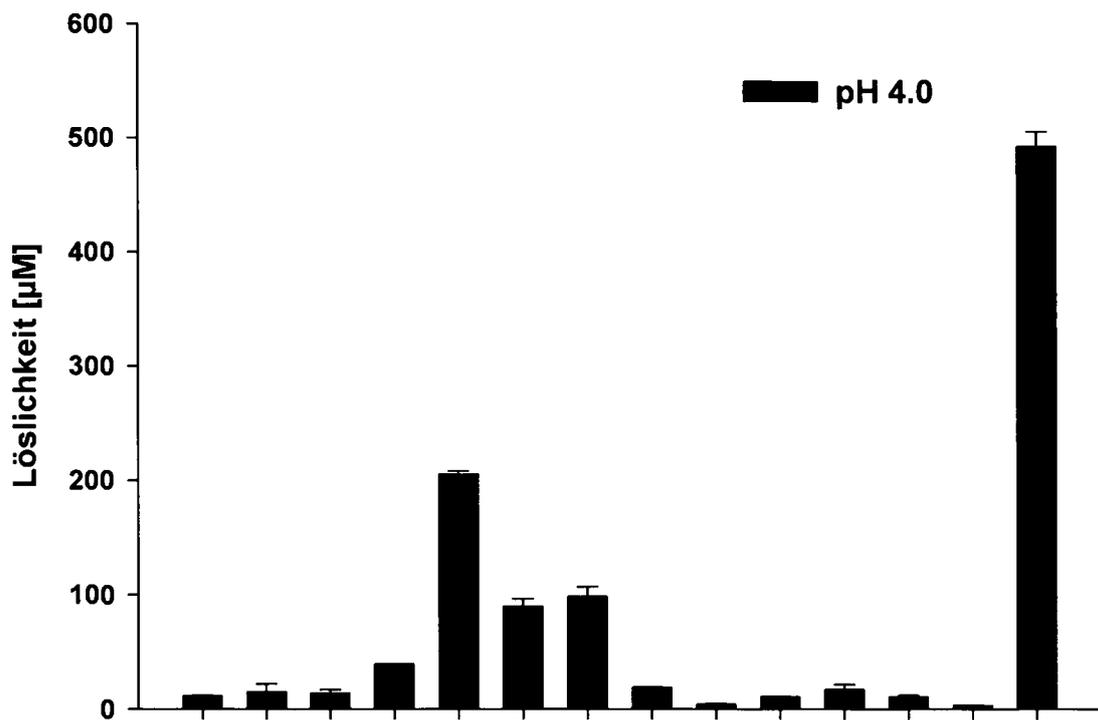


Abb. 10 Fort.

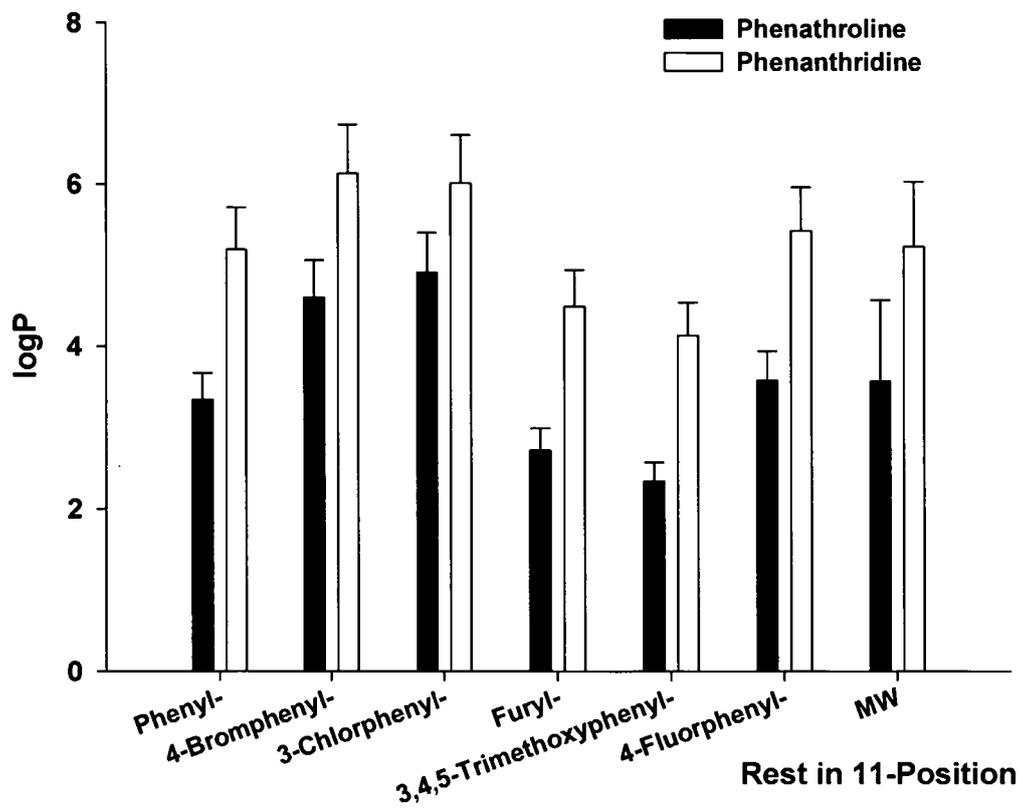


Abb. 11