

KURZZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund ihrer unmittelbaren Verknüpfung zur Migration von Krebszellen stellt die EVH1-Domäne ein interessantes *Target* für die Entwicklung neuartiger Krebstherapien dar. Diese Proteindomäne bindet spezifisch an prolinreiche Sequenzen von Partnerproteinen, in einer PPII-Helix-Konformation. Die vorliegende Arbeit beschreibt die stereoselektive Synthese Prolinabgeleiteter Module (**ProMs**), die in einer solchen PPII-Helix-Konformation fixiert sind. Neben der Bereitstellung bereits bekannter tricyclischer Diprolinanaloga konnten auf Basis von computergestützten Modellierungen neuartige konformationell definierte **ProM**-Bausteine (**DH-ProM-2** und **ProM-13**) entworfen und anschließend synthetisiert werden. Des Weiteren wurde eine effiziente und im Multi-Gramm Maßstab durchführbare Kupplungsstrategie zur Verknüpfung dieser Scaffolds in der Flüssigphase entwickelt. Diese ermöglichte nicht nur einen optimierten Zugang zu einem zuvor etablierten **ProM**-basierten EVH1-Inhibitor, sondern erlaubte zudem die Bereitstellung zweier neuer **ProM**-Liganden peptidischer Natur. Im Rahmen von Bindungsstudien, durchgeführt am *Leibniz*-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin, konnte die biologische Wirkung eines **ProM-13**-basierten Liganden eindrucksvoll unter Beweis gestellt werden. Letzterer erreichte für die anvisierte Proteindomäne eine Bindungsaffinität im nanomolaren Bereich und stellt den bis *dato* stärksten und selektivsten EVH1-Inhibitor dar.

ABSTRACT

Due to its major complicity in the migration of cancer cells, the EVH1-domain represents an interesting target for the anti-metastatic drug development. This specific protein domain is specialized in the recognition of proline-rich sequences in a PP-II-helix conformation. In this context, the present work describes the stereoselective synthesis of proline-derived modules (**ProMs**) rigidified in such a PPII-helix conformation. In addition to the preparation of already known tricyclic diproline analogues in substantial quantities, novel conformationally defined **ProM** building blocks (**DH-ProM-2** and **ProM-13**) could be designed *in silico* and were subsequently synthesized. Furthermore, an efficient and multi-gram scale coupling strategy was developed to combine these scaffolds in the liquid phase. This method allowed an optimized access to a previously established **ProM**-based EVH1 inhibitor and the synthesis of two new **ProM** containing ligands of peptidic nature. Binding studies conducted at the *Leibniz* Institute for Molecular Pharmacology (FMP) in Berlin exposed the **ProM-13**-based ligand as the strongest and most selective EVH1-inhibitor to date, achieving for the first time a binding affinity for the targeted protein domain in the nanomolar range.