

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ der Technischen Universität Braunschweig, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Abteilung Biochemie², Hamburg und Biochemisches Institut³ der Universitätsklinik Gießen, Germany

Pyrido[3,2-*b*]indol-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria^{4, 5}

K. GÖRLITZER¹, C. KRAMER¹, H. MEYER¹, R. D. WALTER², H. JOMAA³, J. WIESNER³

Herrn Prof. Dr. P. Nickel mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet

Eingegangen am 29. Juli 2003, angenommen am 5. September 2003

Prof. Dr. K. Görlitzer, Institut für Pharmazeutische Chemie, Beethovenstraße 55, D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de

Pharmazie 59: 243–250 (2004)

Ausgehend vom 3-Aminoindol-2-carbonsäureester **1** wurden als Schlüsselsubstanzen die anellierte Pyrido[3,2-*b*]indole **6** und **8** dargestellt. Das 4-Chlorpyridin-Derivat **8** reagierte mit den Phenol-Mannich-Basen **11** sowie der Novaldiamin-Base **13** zu den Amodiaquin- und Cycloquin-Analoga bzw. dem Chloroquin-Analogen **14**. Zur Prüfung auf Stabilität wurden die Halbstufenpotentiale der Verbindungen **12** und **14** durch Differenzpuls-Voltammetrie ermittelt. Zur Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria wurden die Substanzen **12** und **14** gegen einen Chloroquin-sensitiven und -resistenten *Plasmodium-falciparum*-Stamm *in vitro* getestet. Die größte Aktivität zeigte **12g** mit IC₅₀-Werten von 50 nM bzw. 38 nM. Beim *In-vivo*-Test an *Plasmodium-vinckei*-infizierten Mäusen wurden ED₅₀-Werte von 22 mg/kg und 26 mg/kg nach intraperitonealer bzw. oraler Applikation bestimmt.

Pyrido[3,2-*b*]indol-4-yl-amines – synthesis and investigation of activity against malaria

Starting with 3-aminoindole-2-carboxylic acid ester **1** the annulated pyrido[3,2-*b*]indoles **6** and **8** were synthesized as key substances. The 4-chloropyridine derivative **8** reacted with the phenol Mannich bases **11** and the novaldiamine base **13**, respectively, to yield the amodiaquine and cycloquine analogues **12** as well as the chloroquine analogue **14**. The stability of the compounds **12** and **14** were proven by the half wave potentials measured by differential pulse voltammetry. Compounds **12** and **14** were tested for *in vitro* antimalarial activity using a chloroquine sensitive and a chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* strain. The highest activity was shown by **12g** with IC₅₀ values of 50 nM and 38 nM, respectively. The *in vivo* activity of **12g** was tested in *Plasmodium vinckei* infected mice resulting in ED₅₀ values of 22 mg/kg and 26 mg/kg after intraperitoneal and oral administration, respectively.

1. Einleitung

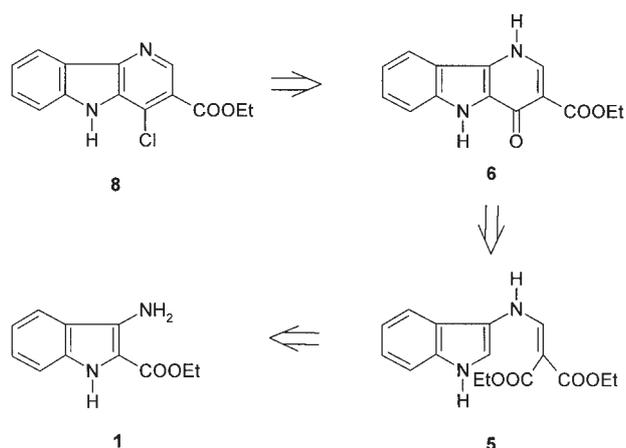
Nach der Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria bei 10-*H*-Indolo[3,2-*b*]chinolin-11-yl-aminen (Görlitzer et al. 1994; Görlitzer et al. 1995), Derivaten des Alkaloids Cryptolepin, sowie an Indeno[1,2-*b*]pyridin-4-yl-aminen (Görlitzer et al. 1997a) und Indeno[1,2-*d*]pyrimidin-4-yl-aminen (Görlitzer et al. 1997b) sollten als Fortsetzung der Etablierung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen an 6-5-6-Tricyclen die linear anellierte Pyrido[3,2-*b*]indol-4-yl-amine dargestellt werden. Als Amin-Komponenten sollten die Novaldiamin-Base und Phenol-Mannich-Basen verwendet werden, um zu Chloroquin- bzw. Amodiaquin- und Cycloquin-Analoga zu gelangen. Als Schlüsselsubstanz zur Synthese der Testverbindungen wurde der 4-Chlorpyrido[3,2-*b*]indol-3-carbonsäureethylester (**4**) ausgewählt, dessen retrosynthetische Analyse zum 3-Aminoindol-2-carbonsäureethylester (**1**) (Unangst 1983) führt (Schema 1).

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Synthesen

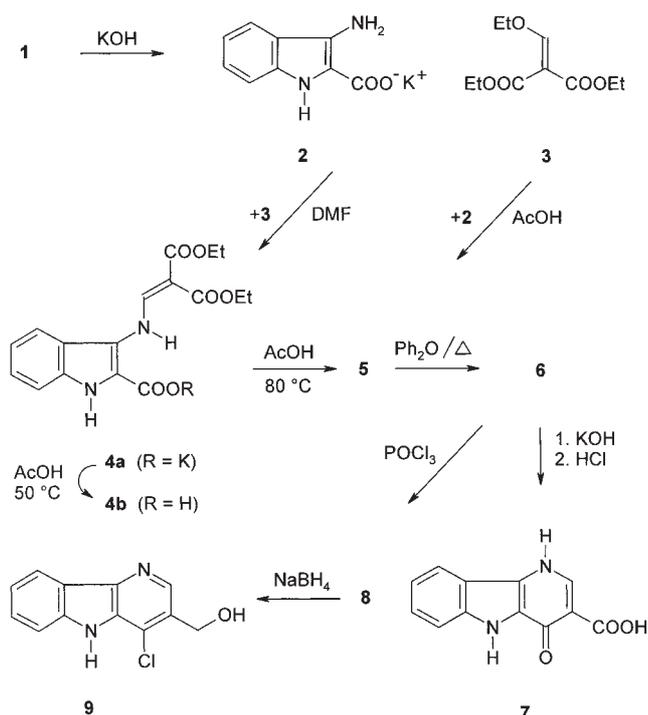
Das durch Verseifung des Esters **1** mit Kalilauge erhaltene Kaliumcarboxylat **2** (Boyarintseva et al. 1977; Görlitzer und Kramer 2000) reagierte mit Ethoxymethylenmalonsäurediethyl-ester **3** beim Erhitzen in Eisessig zum Aminomethylenmalonsäureester **5** (Minami et al. 1976). Führt man die Reaktion im Lösemittel DMF durch, so ließ sich ein Zwischenprodukt, das Kaliumsalz der 3-Enaminoindol-2-carbonsäure **4a** isolieren, das beim vorsichtigen Erwärmen in Eisessig die freie Säure **4b** lieferte. Beim Erhitzen von **4a** in Eisessig erfolgte Protonierung und Decarboxylierung zu **5**. Das Indol-Derivat **5** cyclisierte in siedendem Diphenylether zum 4-Pyridon-3-carbonsäureester **6**. Durch alkalische Hydrolyse von **6** wurde die Carbonsäure **7** erhalten, *N*-Ethylierung und nachfolgende Esterspaltung lieferten den Gyrasehemmer 1,5-Diethyl-4-oxo-4,5-dihydro-1-*H*-pyrido[3,2-*b*]-

Schema 1

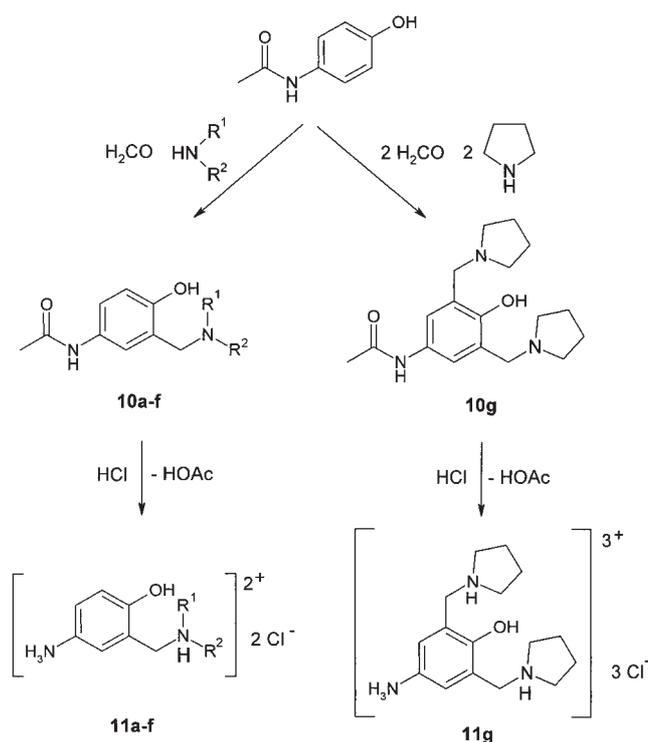


indol-3-carbonsäure (Minami et al. 1977). Durch Erhitzen von **6** mit Phosphorylchlorid wurde das 4-Chlorpyridin-Derivat **8** gebildet. Die Esterfunktion von **8** ließ sich mit Natriumborant zum Carbinol **9** reduzieren (Schema 2). Charakteristisch für die Pyrido[3,2-*b*]indole ist die chemische Verschiebung des 2-H-Signals im ^1H NMR-Spektrum. Beim Pyridon-3-carbonsäureester **6** tritt das Proton im tiefen Feld bei $\delta = 8.46$ in Resonanz. Der Elektronen-zug auf das 2-H wird durch die vinylogenen Carbonyl-Funktionen bei der Pyridon-3-carbonsäure **7** noch verstärkt, was eine paramagnetische Verschiebung auf $\delta = 8.74$ zur Folge hat. Im 4-Chlorpyridin-3-carbonsäureester **8** bewirkt der Pyridin-Stickstoff eine weitere Entschirmung des Protons, das jetzt bei $\delta = 8.88$ erscheint. Der Austausch der starken Elektronenakzeptor-Gruppe im Ester **8** gegen die Carbinol-Gruppe in **9** äußert sich in einer diamagnetischen Verschiebung der Absorption zu $\delta = 8.53$.

Schema 2



Schema 3



10, 11	a	b	c	d	e	f
R ¹	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	H	} (CH ₂) ₄ }	} (CH ₂) ₅ }
R ²	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉		

Durch Umsetzung von Paracetamol mit Paraformaldehyd und dem jeweiligen Amin wurden die mono- bzw. bisaminomethylierten 4'-Hydroxyacetanilide **10** dargestellt, die nach anschließender salzsaurer Hydrolyse die Hydrochloride der 4-Aminophenole **11** lieferten (Burckhalter et al. 1948) (Schema 3).

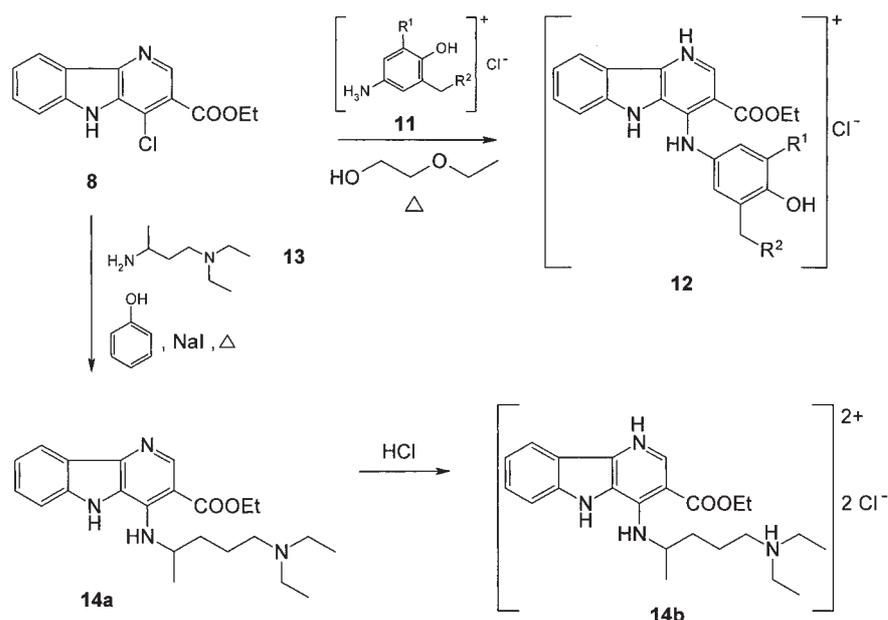
Durch Erhitzen des anellierten 4-Chlorpyridins **8** mit den Hydrochloriden der Mannich-Basen **11** in Ethylenglykolmonoethylether wurden die Amodiaquin-Derivate **12a-f** und das Pyronaridin-analoge **12g** dargestellt. Die Synthese des Chloroquin-Derivats **14** gelang durch Umsetzung von **8** und der Novaldiamin-Base **13** in einer Schmelze mit Natriumiodid und Phenol (Andersag 1948). Die Base **14a** wurde mit Chlorwasserstoff in das Dihydrochlorid **14b** überführt (Schema 4).

In den ^1H NMR-Spektren der am Pyridin-Stickstoff protonierten Verbindungen **12** und **14b** wird das 2-H zwischen $\delta = 8.8$ und 8.9 registriert. Überraschenderweise tritt das 2-H bei der Base von **12a** und bei **14a** nahezu unverändert in Resonanz, während alle anderen Protonen zu höherem Feld verschoben werden.

2.2. Elektrochemische Untersuchungen

Da 4-Aminophenole oxidationsempfindlich sind, wurden die Hydrochloride der Phenol-Mannich-Basen **12** auf ihre Stabilität geprüft. Als Referenzsubstanz wurde das Edukt **11a** herangezogen und das Chloroquin-analoge **14b** in die Untersuchungen einbezogen. Um objektive Aussagen zu

Schema 4



11, 12	R ¹	R ²
a	H	N(C ₂ H ₅) ₂ · HCl
b	H	N(C ₃ H ₇) ₂ · HCl
c	H	N(C ₄ H ₉) ₂ · HCl
d	H	NH-C(CH ₃) ₃ · HCl
e	H	 · HCl
f	H	 · HCl
g	CH ₂ -  · HCl	 · HCl

erhalten, wurden die Halbstufenpotentiale für das Redoxsystem 4-Aminophenol/1,4-Chinon-4-imin durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) ermittelt. Als Messverfahren diente die Differenz-Puls-Voltammetrie (DPV) mit dem Lösemittel Acetonitril und Lithiumperchlorat als Leitelektrolyt (Skala et al. 1977). Das Halbstufenpotential ($E_{1/2}$) errechnet sich aus dem Spitzenpotential (E_p) und der Pulsamplitude (ΔE) nach der Formel: $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$.

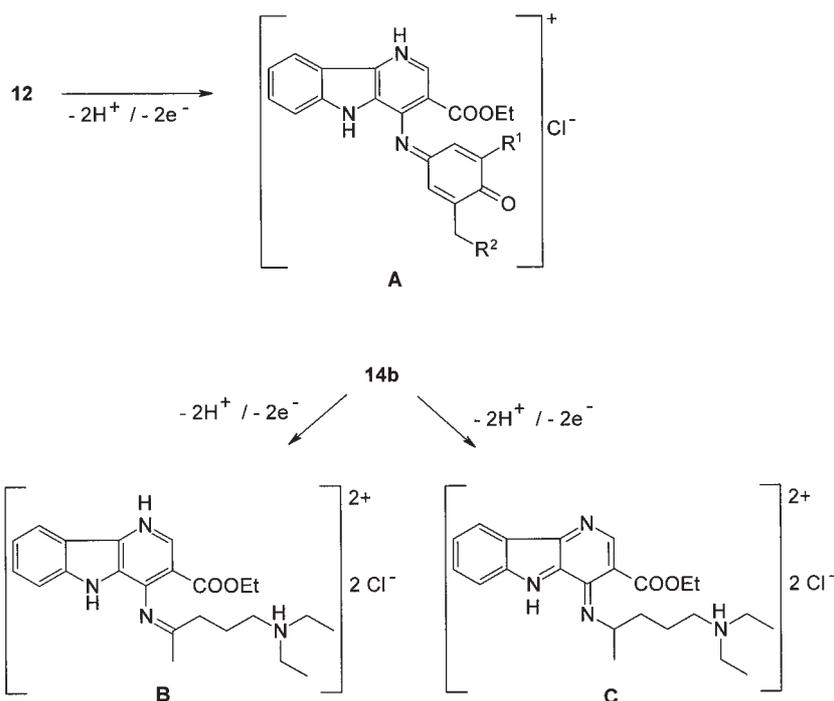
Die Referenzsubstanz **11a** ist im Gegensatz zu den vinylogenen Amidin-Hydrochloriden **12** und **14b** mit $E_{1/2} = 0.71$ V am empfindlichsten gegenüber Oxidationsmitteln. Die Amodiaquin-analogen Verbindungen **12a–f** und das bisaminomethylierte **12g** zeigen $E_{1/2}$ um 1.10 V unter Dehydrierung zum Chinonimin **A**. Die Stabilität ist damit deutlich besser und mit dem Redoxpaar 1,4-Dihydropyridin/Pyridin von Nifedipin ($E_{1/2} = 1.15$ V) vergleichbar (Ludvik et al. 1986, Ludvik et al. 1987). Das Chloroquin-analoge **14b** zeigt zwei deutlich getrennte Spitzenpotentiale, was auf eine zweistufige Dehydrierung schließen lässt. Als Reaktionsprodukte kommen die Strukturen **B** und **C** in Frage (Schema 5, Tabelle 1).

2.3. In vitro-Prüfungen auf Wirksamkeit gegen Malaria

Plasmodium falciparum, der Erreger der Malaria tropica, wurde in RPMI-1640-Medium, das mit humanem Serum supplementiert wurde, kultiviert. Dabei wurden humane Erythrozyten als Wirtszellen verwendet (Trager und Jensen 1976). Zur Bestimmung der Antimalaria-Aktivität wurde das Wachstum der Kulturen in Gegenwart verschiedener Konzentrationen der Testsubstanzen verfolgt. Als Maß für das Wachstum der Parasiten diente der Einbau von radioaktiv markiertem Hypoxanthin (Desjardins et al. 1979). Die inkorporierte Radioaktivität wurde als Impulse pro Minute (cpm, counts per minute) mit Hilfe eines β -Zählers gemessen.

Zunächst wurde die Aktivität der Substanzen gegen den Chloroquin-sensitiven *P. falciparum*-Stamm 3D7 bei drei unterschiedlichen Konzentrationen (0.02 μ M, 0.2 μ M und 1 μ M) getestet. Sämtliche Verbindungen führten bei der höchsten Konzentration von 1 μ M zu einer signifikanten Inhibition des Parasiten-Wachstums, wobei durch die Verbindungen **12b** und **12c** nur eine partielle Reduktion des Hypoxanthin-Einbaus beobachtet wurde (Tabelle 2). Die Substanzen **12d**, **12g** und **14b** zeigten auch noch bei einer

Schema 5



Konzentration von 0.2 μM deutliche Antimalaria-Aktivität. Dagegen war bei 0.02 μM keine der getesteten Substanzen wirksam.

Von den drei wirksamsten Substanzen wurden die IC_{50} -Werte gegen den Chloroquin-sensitiven 3D7- und den Chloroquin-resistenten Dd2-Stamm ermittelt. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Aktivitäten des t-Butylamodiaquin-Analogons **12d** und des Chloroquin-Analogons **14b** festgestellt. Beide Verbindungen zeigten eine IC_{50} von 150 nM gegen den 3D7- und ca. 200 nM gegen den Dd2-Stamm (Tabelle 3). Deutlich aktiver war das Pyronaridin-Analogon **12g** mit einer IC_{50} von 50 nM gegen den 3D7- und 38 nM gegen den Dd2-Stamm. Damit besitzt **12g** zwar eine geringere Aktivität als Chloroquin ($\text{IC}_{50} = 20$ nM) gegen den sensitiven 3D7-Stamm, ist aber ca. zweifach wirksamer als Chloroquin im Fall des resistenten Dd2-Stamms.

2.4. In-vivo-Prüfungen auf Wirksamkeit gegen Malaria

Die Wirksamkeit der Substanz **12g** wurde schließlich in einem murinen Malaria-Modell überprüft. Dazu wurden Mäuse mit dem Nager-spezifischen Malariaparasiten *Plasmodium vinckei* infiziert. Einer Gruppe von Versuchstieren wurden intraperitoneal unterschiedliche Dosen (10, 30, 100 mg/kg) der Substanz einmal täglich für drei Tage appliziert. Eine zweite Gruppe von Mäusen wurde oral mit Dosen von 30 und 100 mg/kg behandelt. Am vierten Tag wurde den Tieren Blut entnommen und die vorhandenen Parasiten ausgezählt. Der anschließend ermittelte ED_{50} -Wert liegt für die i.p.-Applikation bei ca. 22 mg/kg und für die orale Verabreichung bei ca. 26 mg/kg. Zusätzlich

Tabelle 1: Halbstufenpotentiale $E_{1/2}$ (V) vs GKE

Substanz	11a	12a	12b	12c	12d	12e	12f	12g	14b
$E_{1/2}$ (V)	0.71	1.08	1.08	1.06	1.08	1.07	1.11	1.12	1.10/1.61

Tabelle 2: In-vitro-Aktivität der Testsubstanzen gegen den *P. falciparum*-Stamm 3D7

Substanz	0.02 μM cpm	0.2 μM	1 μM
Kontrolle	14361	13847	14739
12a	15438	13557	787
12b	16635	14792	4820
12c	15666	13529	4679
12d	15357	2432	2369
12e	15032	9467	749
12f	13877	11147	865
12g	13893	1344	289
14b	13217	482	124

wurden bereits nach dem ersten Behandlungstag Blutausschläge von den mit 100 mg/kg i.p. behandelten Mäusen hergestellt. Bereits zu diesem Zeitpunkt konnten keine intakten Parasiten mehr nachgewiesen werden. Während der Versuchsdurchführung wurden auch bei der höchsten Dosis von 100 mg/kg keine toxischen Effekte beobachtet.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich Substanz **12g** durch signifikante In-vivo-Aktivität bei hoher oraler Bioverfügbarkeit, geringer Toxizität und rasch eintretender Wirkung auszeichnet. Weiterhin besteht offenbar keine Kreuzresistenz zwischen der Substanz **12g** und Chloroquin. Deshalb eignet sich die Substanz **12g** als Leitstruktur für die Entwicklung neuer Antimalariamittel.

Tabelle 3: IC_{50} -Werte für die Hemmung des Wachstums der *P. falciparum*-Stämme 3D7 und Dd2

Substanz	3D7 IC_{50} [nM]	Dd2
12d	150	220
12g	50	38
14b	150	210
Chloroquin	20	80

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: C–H–N–O Elementar Analyzer 1106, Carlo Erba; die Ergebnisse lagen bei den jeweiligen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. UV-Spektren: Philips Analytical PU 8730 Spektrophotometer. IR-Spektren: Philips Analytical PU 9800 FT-IR-Spektrometer. ¹H NMR (400.13 MHz) und ¹³C NMR (100.16 MHz): Bruker AM-400 und Bruker DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der NOE-Differenz- und DEPT-Messungen). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben. MS: Finnigan-MAT 8430 und Finnigan-MAT 8400-MSS I (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig). Elektronenstoß-Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV. Chemische Ionisation (CI)-MS: Reaktandgas siehe jeweilige Substanzbeschreibung. Differenzpuls-Voltmetrie (DPV): Anodische Oxidation; Messgeräte: Polarecrod E 506, Polarographierstand E 505, Titriergefäß EA 875-5; Bezugsselektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404; Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628, 4 mm; Scheibendurchmesser, 1500 U/min. (Alle Geräte Fa. Metrohm); Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E_p), Berechnung des Halbstufenpotentials nach $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$; Pulsamplitude (ΔE): –100 mV; Grundlösung: 0.05 mol LiClO₄/l MeCN; Probenvorbereitung: Konzentration ca. 0.5 mmol/l LiClO₄-Lösung. HPLC: L-6200A Gradienten-Pumpe, AS-2000 A Autosampler, D-6000A Interface, L-7450 Dioden-Array-Detektor, D-7000 HPLC System Manager (alle Geräte Fa. Merck und Hitachi), Trennsäule: LiChroCart 125-4, LiChrospher 100 RP-18 (5 μ m), isokratisch, Auftragsvolumen: 20 μ l, Detektion: 250 nm, Nettoretentionszeit (t_R): Totzeit (t_m) bestimmt mit Thio-harnstoff. Eluenten: (1): Triethylammoniumformiat-Puffer/MeCN (20 : 80); Flussrate 0.5 ml/min; $t_m = 2.20$. (2): Triethylammoniumformiat-Puffer/MeCN (20 : 80); Flussrate 1.0 ml/min; $t_m = 1.10$. (3): H₂O/MeOH (5 : 95); Flussrate 0.5 ml/min; $t_m = 2.12$. SC: Säule: 40 mm Durchmesser, 1000 mm Länge, Kieselgel 60 (Fa. Merck). FC: Säule: 40 mm Durchmesser, 1000 mm Länge, Kieselgel 60 (Fa. Merck). DC: DC-Platten: Polygram SIL G/UV₂₅₄-Fertigfolie für die DC, 40 \times 80 mm (Macherey-Nagel). Fließmittel: CHCl₃/EtOAc (9 + 2), CHCl₃/EtOAc/HOAc (9 + 2 + 1), Petroläther (30–75 °C)/Et₂O (1 + 1), Toluol/Aceton (6 + 4).

3.2. 3-(2,2-Diethoxycarbonyl-ethylenamino)-1H-indol-2-carbonsäure, Kaliumsalz (4a)

2.14 g (10 mmol) 3-Aminoindol-2-carbonsäure Kaliumsalz (2) (Boyarintseva et al. 1977) und 2.38 g (11 mmol) Ethoxymethylenmalonsäurediethylester werden in 20 ml wasserfreiem DMF 1 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Erkalten auf RT wird der Reaktionsansatz langsam unter heftigem Rühren auf 50 ml Eis/H₂O gegossen. Das Rohprodukt wird abgesaugt, mit 30 ml kaltem H₂O gewaschen, getrocknet und aus EtOH umkristallisiert. Ausbeute: 3.45 g (90%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 201 °C (Zers.) (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3375 (NH), 1722, 1693 (C=O, Ester), 1657 (C=C), 1611 (C=C, COO⁻). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 222 nm (4.28), 262 (3.98), 318 (3.61), 368 (3.59). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.27 und 1.28 (t, t, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 3 H, 3 H, OCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 4.14 und 4.22 (q, q, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 2 H, 2 H, OCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 7.13 (t, J = 7 Hz, 1 H, 5'-H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1 H, 7'-H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 8.86 (d, J = 15 Hz, 1 H, HC=C), 11.47 (s, 1 H, 1-NH), 12.24 (br. s, 1 H, NH). HPLC (1): $t_R = 0.48$ min. C₁₇H₁₇KN₂O₆ (384.4)

3.3. 3-(2,2-Diethoxycarbonyl-ethylenamino)-1H-indol-2-carbonsäure-Monohydrat (4b)

1.92 g (5 mmol) 4a werden in 20 ml Eisessig 4 h bei 50–60 °C gerührt. Man lässt erkalten, rührt den Ansatz in 30 ml Eis/H₂O ein und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Der Niederschlag wird mit H₂O säurefrei gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1.59 g (87%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 191 °C (Zers.) (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500–2400 (NH, OH), 1687 (C=O, Säure), 1649 (C=O, Ester), 1602 (C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 253 nm (4.23), 294 (4.35), 366 (4.36). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.27 und 1.28 (t, t, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 6 H, OCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 4.15 und 4.22 (q, q, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 6 H, OCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 7.20 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 5'-H), 7.37 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1 H, 7'-H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 8.86 (d, J = 14 Hz, 1 H, HC=C), 11.67 (d, J = 14 Hz, 1 H, NH), 11.84 (s, 1 H, Indol-NH), 13.72 (br. s, 1 H, COOH). MS (EI): m/z (%) = 346 (19) [M]⁺, 256 (100). HPLC (2): $t_R = 0.31$ min. C₁₇H₁₈N₂O₆ · H₂O (364.4)

3.4. N-(3-Indolyl)-aminomethylenmalonsäurediethylester (5)

3.4.1. Methode A

53.5 g (0.25 mol) 2 und 60.5 g (0.28 mol) Ethoxymethylenmalonsäurediethylester werden in 250 ml AcOH solange bei 80 °C gerührt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt. Nach dem Erkalten auf RT wird der

Reaktionsansatz langsam unter heftigem Rühren auf 800 ml Eis/H₂O gegossen. Das Rohprodukt wird abgesaugt, mit 500 ml kaltem H₂O gewaschen, getrocknet und aus EtOH umkristallisiert. Ausbeute: 1.21 g (80 %).

3.4.2. Methode B

Darstellung analog 4b aus 4a mit Eisessig bei 80 °C. Ausbeute: 1.24 g (82 %).

Fast farblose Kristalle, Schmp.: 110 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3273 (NH), 1684, 1650 (C=O), 1627, 1613 (C=C). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.23 und 1.28 (t, t, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 3 H, 3 H, OCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 4.10 und 4.22 (q, q, J = 7 Hz, J = 7 Hz, 2 H, 2 H, OCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 7.10 (t, J = 8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1 H, 7'-H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.61 (d, J = 3 Hz, 1 H, 2'-H), 8.40 (d, J = 14 Hz, 1 H, HC=C), 10.78 (d, J = 14 Hz, 1 H, NH), 11.22 (s, 1 H, Indol-NH). MS (EI): m/z (%) = 302 (27) [M]⁺, 256 (100) [M⁺–C₂H₆]. HPLC (2): $t_R = 0.50$ min. C₁₆H₁₈N₂O₄ (302.3)

3.5. 4,5-Dihydro-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester (6)

50 ml Ph₂O werden zum Sieden erhitzt. Es werden 6.0 g 5 auf einmal hinzugefügt und der Ansatz 12 min bei 252–254 °C gehalten. Man lässt auf RT abkühlen, saugt das nach 1 d kristallisierte Rohprodukt ab und kristallisiert um. Versetzt man nun die Mutterlauge des Reaktionsansatzes mit 60 ml n-Hexan, lässt sich unumgesetztes Edukt zurückgewinnen. Ausbeute: 3.97 g (78 %). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 288–289 °C (DMF/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200–3000 (NH), 1692 (C=O, Ester), 1628 (C=O, Pyridon), 1613 (C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 253 nm (4.05), 308 (3.85), 337 (3.25), 355 (3.12). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7.21 (t, J = 8 Hz, 1 H, 8-H), 7.44 (t, J = 8 Hz, 1 H, 7-H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 1 H, 9-H), 8.46 (s, 1 H, 2-H), 11.91 (s, 1 H, 5-NH), 13.10 (s, 1 H, 1-NH). MS (EI): m/z (%) = 256 (26) [M]⁺, 210 (100). HPLC (2): $t_R = 0.15$ min. C₁₄H₁₂N₂O₃ (256.3)

3.6. 4,5-Dihydro-4-oxo-1H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäure (7)

256 mg (1 mmol) 6 werden mit 40 ml EtOH und 20 ml 50 % KOH-Lösung 30 min erhitzt. Die nach dem Abkühlen erhaltene klare Lösung wird mit 50 ml H₂O verdünnt und vorsichtig mit 36 % HCl unter Eiskühlung angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, säurefrei gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0.20 g (87 %). Beigefarbige Kristalle, Schmp.: > 300 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3550–2300 (OH, NH), 1700 (C=O, Säure), 1638 (C=O, Pyridon). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (3.85), 259 (3.88), 283 (3.85), 325 (3.43), 338 (3.36). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.30 (t, J = 7 Hz, 1 H, 8-H), 7.53 (d, J = 7 Hz, 1 H, 7-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1 H, 9-H), 8.74 (d, J = 6 Hz, 1 H, 2-H), 12.38 (s, 1 H, 5-NH), 14.18 (br. s, 1 H, 1-NH), 16.09 (br. s, 1 H, COOH). MS (EI): m/z (%) = 228 (41) [M]⁺, 210 (100). HPLC (1): $t_R = 0.68$ min. C₁₂H₈N₂O₃ (228.2)

3.7. 4-Chlor-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester (8)

2.28 g (5 mmol) 6 werden in 50 ml POCl₃ unter Zugabe eines Tropfens DMF 2 h erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das schwarze, ölige Rohprodukt mit 50 ml Eis/H₂O versetzt. Das Öl wird durch Anreiben zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, mit H₂O halogen- und säurefrei gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0.32 g (23 %). Hellbraune Kristalle, Schmp.: 210 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3350–3110 (NH), 1735 (C=O), 1657, 1596 (C=N, C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4.05), 257 (4.04), 314 (3.94), 345 (3.35). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.39 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7.35 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 8-H), 7.65 (t, J = 7 Hz, 1 H, 7-H), 7.67 (J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 1 H, 9-H), 8.88 (s, 1 H, 2-H), 12.18 (s, 1 H, 5-NH). MS (EI): m/z (%) = 274 (100) [M]⁺. HPLC (1): $t_R = 0.54$ min. C₁₄H₁₁ClN₂O₂ (274.7)

3.8. (4-Chlor-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-yl)methanol (9)

824 mg (3 mmol) 8 werden in der zur Lösung notwendigen Menge MeOH unter Erwärmen und kräftigem Rühren gelöst. Man lässt auf RT erkalten und fügt 10 mmol NaBH₄ zum Ansatz hinzu. Unter dc Kontrolle wird der Reaktionsansatz solange mit kleinen Portionen NaBH₄ versetzt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt unter heftigem Schütteln mit 250 ml kaltem H₂O gemischt. Der sofort entstehende voluminöse Niederschlag wird abgesaugt und abgetrocknet. Ausbeute: 105 mg (15 %). Farblose Kristalle, Schmp.: 220 °C (Ligroin). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400–3500 (NH, OH), 1630, 1610 (C=N, C=C). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.79 (d, J = 6 Hz, 2 H, CH₂), 5.49 (t, J = 6 Hz, 1 H, OH), 7.30 (t, J = 8 Hz, 1 H, 8-H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1 H, 7-H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.19 (d,

$J = 8$ Hz, 1 H, 9-H), 8.53 (s, 1 H, 2-H), 11.87 (s, 1 H, NH). MS (EI): m/z (%) = 232 (80) $[M]^+$; 77 (100). $C_{12}H_9ClN_2O$ (232.7)

3.9. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aminomethylierung von Paracetamol (AAV 1)

1.51 g (10 mmol) Paracetamol werden unter Erwärmen in 30 ml EtOH gelöst. Zur Monoaminomethylierung wird in die auf RT abgekühlte Lösung eine eisgekühlte Mischung von 0.303 g (10 mmol) Paraformaldehyd und 10 mmol des jeweils angegebenen Amins in 5 ml EtOH eingetragen. Der Reaktionsansatz wird unter Rühren 12 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird langsam auf RT abgekühlt, das Rohprodukt **10** abgesaugt. Zur Bisaminomethylierung wird eine eisgekühlte Mischung von 0.606 g (20 mmol) Paraformaldehyd und 1.42 g (20 mmol) Pyrrolidin in 5 ml EtOH verwandt und die Reaktionszeit auf 1 d erhöht. Der Ansatz wird i. Vak. zu einer zähen, gelben Masse eingeeengt, zweimal abwechselnd in Benzol bzw. EtOH aufgenommen und jedesmal i. Vak. zur Trockne eingedampft.

3.10. *N*-[3-(*tert*-Butylaminomethyl)-4-hydroxyphenyl]acetamid (**10a**)

Darstellung gemäß AAV 1 durch Umsetzung mit *tert*-Butylamin. Ausbeute: 1.49 g (63 %). Farblose Kristalle (Hawley et al. 1996). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.10 (s, 9 H, tBu), 1.97 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 3.76 (s, 2 H, CH_2N), 6.55 (s, $J = 8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.19 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 3$ Hz, 1 H, 6-H), 7.27 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, 2-H), 9.59 (s, 1 H, NH). $C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236.3)

3.11. *N*-(4-Hydroxy-3-pyrrolidinomethylphenyl)acetamid (**10b**)

Darstellung gemäß AAV 1 durch Umsetzung mit Pyrrolidin. Ausbeute: 1.69 g (66 %). Gelbe Kristalle, Schmp.: 119 °C (EtOH) (Rangisetti et al. 2001). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3382 (OH, NH), 1655 (C=O), 1607 (C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (4.13), 295 (3.40). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.73 (mc, 4 H, NCH_2CH_2), 1.97 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 2.51 (mc, 4 H, NCH_2CH_2), 3.67 (s, 2 H, CH_2N), 6.63 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, 5-H), 7.26 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1 H, 6-H), 7.30 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, 2-H), 9.64 (s, 1 H, NH). MS (EI): m/z (%) = 234 (54) $[M]^+$; 70 (100). HPLC (2): $t_s = 0.11$ min. $C_{13}H_{18}NO_2$ (234.3)

3.12. *N*-(4-Hydroxy-3-piperidinomethylphenyl)acetamid (**10c**)

Darstellung gemäß AAV 1 durch Umsetzung mit Piperidin. Ausbeute: 1.54 g (62 %). Farblose Kristalle, Schmp.: 162 °C (EtOH) (Burckhalter et al. 1948). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3278 (OH, NH), 1653 (C=O), 1606 (C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 253 nm (4.14), 296 (3.45). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.42 (mc, 2 H, $NCH_2CH_2CH_2$), 1.51–1.55 (m, 4 H, NCH_2CH_2), 1.98 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 2.41 (br. s, 4 H, NCH_2CH_2), 3.55 (s, 2 H, CH_2N), 6.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.25 (d, $J = 3$ Hz, 1 H, 2-H), 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, 6-H), 9.63 (s, 1 H, NH), 10.45 (br. s, 1 H, OH). MS (EI): m/z (%) = 248 (94) $[M]^+$; 84 (100). HPLC (2): $t_s = 0.23$ min. $C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.3)

3.13. *N*-[4-Hydroxy-3,5-bis(pyrrolidinomethyl)phenyl]acetamid-Monohydrat (**10d**)

Darstellung gemäß AAV 1 durch Umsetzung mit Pyrrolidin. Ausbeute: 2.58 g (77 %). Farblose Kristalle, Schmp.: 75 °C (EtOH/ H_2O) (Stout et al. 1983). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3381, 3314 (OH, NH), 1659 (C=O), 1621, 1586 (C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 255 nm (4.12), 298 (3.47). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.72 (mc, 8 H, NCH_2CH_2), 1.96 (s, 3 H, Acetyl- CH_3), 2.50 (mc, 8 H, NCH_2CH_2), 3.63 (s, 4 H, CH_2N), 7.25 (s, 2 H, 2-H, 6-H), 9.61 (s, 1 H, NH). MS (EI): m/z (%) = 317 (40) $[M]^+$; 246 (100). HPLC (2): $t_s = 0.99$ min. $C_{18}H_{27}N_3O_2 \cdot H_2O$ (335.4)

3.14. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hydrochloride der Phenol-Mannich-Basen II (AAV 2)

10 mmol **10** werden in 50 ml 20 % HCl 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsansatz wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in EtOH gelöst, zur Trockne eingedampft, erneut in EtOH aufgenommen und durch Zugabe von Et_2O gefällt. Gegebenenfalls muss i. Vak. eingeeengt werden.

3.15. 4-Amino-2-diethylaminomethyl-phenol-dihydrochlorid (**11a**)

Darstellung aus **10a** gemäß AAV 2. Ausbeute: 2.35 g (88 %). Farblose Kristalle, Schmp.: 218–220 °C (Zers.) (Burckhalter et al. 1948). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3500–3200 (OH, NH), 1627, 1592 (C=C). UV (H_2O): λ_{max} (lg ϵ) = 227 nm (3.65), 235 (3.65), 286 (3.18), 306 (3.25). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.27 (t, $J = 7$ Hz, 6 H, $N(CH_2CH_3)_2$), 3.06 (m,

$J = 7$ Hz, 4 H, $N(CH_2CH_3)_2$), 4.22 (s, 2 H, CH_2N), 7.16 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.33 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.53 (d, $J = 3$ Hz, 1 H, 3-H), 10.09 (br. s, 1 H, OH), 10.37 (br. s, 3 H, NH_3^+), 10.90 (br. s, 1 H, NH^+). MS (EI): m/z (%) = 194 (85) $[M]^+$; 121 (100). HPLC (2): $t_s = 0.15$ min. $C_{11}H_{18}N_2O \cdot 2 HCl$ (267.2)

3.16. 4-Amino-2-(*tert*-butylaminomethyl)phenol-dihydrochlorid (**11d**)

Darstellung aus **10d** gemäß AAV 2. Ausbeute: 2.67 g (92 %). Gelbe Kristalle, Schmp.: 172 °C (EtOH) (Hawley et al. 1996). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3479, 3382, 3250 (OH, NH), 1640, 1602 (C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 282 nm (3.18), 303 (3.08). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, tBu), 3.99 (br. s, 2 H, CH_2N), 7.07 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.27 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.47 (d, $J = 3$ Hz, 1 H, 3-H), 8.82 (br. s, 2 H, NH_2^+), 10.28 (br. s, 3 H, NH_3^+), 10.70 (s, 1 H, OH). MS (EI): m/z (%) = 194 (46) $[M]^+$; 121 (100). HPLC (1): $t_s = 0.51$ min. $C_{11}H_{18}N_2O \cdot 2 HCl$ (267.2)

3.17. 4-Amino-2-pyrrolidinomethyl-phenol-dihydrochlorid (**11e**)

Darstellung aus **10e** gemäß AAV 2. Ausbeute: 2.10 g (82 %). Farblose Kristalle, Schmp.: 112 °C (EtOH) (Rangisetti et al. 2001). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3700–2300 (OH, NH), 1628, 1588 (C=C). UV (H_2O): λ_{max} (lg ϵ) = 235 nm (3.62), 285 (3.14), 310 (3.23). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.88 und 1.99 (mc, mc, 2 H, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_2), 3.11 und 3.37 (mc, mc, 2 H, 2 H, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_2), 4.29 (s, 2 H, CH_2N), 7.15 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.33 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.52 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, 3-H), 10.42 (br. s, 3 H, NH_3^+), 10.65 (br. s, 1 H, NH^+), 10.88 (br. s, 1 H, OH). MS (EI): m/z (%) = 192 (100) $[M]^+$. HPLC (2): $t_s = 0.09$ min. $C_{11}H_{16}N_2O \cdot 2 HCl$ (256.2)

3.18. 4-Amino-2-piperidinomethyl-phenol-dihydrochlorid (**11f**)

Darstellung aus **10f** gemäß AAV 2. Ausbeute: 2.07 g (74 %). Farblose Kristalle, Schmp.: 143 °C (EtOH/ Et_2O) (Burckhalter et al. 1948). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3403, 3332 (OH, NH), 1628, 1598 (C=C). UV (H_2O): λ_{max} (lg ϵ) = 235 nm (3.55), 285 (3.24), 307 (3.17). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.38 und 1.66 (br. s, br. s, 1 H, 1 H, $NCH_2CH_2CH_2$), 1.77 (mc, 4 H, $NCH_2CH_2CH_2$), 2.89 und 3.30 (m, 4 H, $NCH_2CH_2CH_2$), 4.19 (s, 2 H, CH_2N), 7.15 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.33 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.55 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 3-H), 10.39 (br. s, 3 H, NH_3^+), 10.80 (br. s, 1 H, NH^+). MS (EI): m/z (%) = 206 (100) $[M]^+$. HPLC (2): $t_s = 0.19$ min. $C_{12}H_{18}N_2O \cdot 2 HCl$ (279.2)

3.19. 4-Amino-2,6-bis-(pyrrolidinomethyl)phenol-trihydrochlorid-Monohydrat (**11g**)

Darstellung aus **10g** gemäß AAV 2. Ausbeute: 3.42 g (85 %). Hellgelbe Kristalle, Schmp.: 182 °C (EtOH) (Stout et al. 1983). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3700–2300 (OH, NH), 1621, 1574 (C=C). UV (H_2O): λ_{max} (lg ϵ) = 240 nm (3.88), 310 (3.56). 1H NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.90 und 2.02 (br. s, br. s, 4 H, 4 H, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_2), 3.18 und 3.41 (br. s, br. s, 4 H, 4 H, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_2), 4.52 (s, 4 H, CH_2N), 7.67 (s, 2 H, 2-H, 6-H), 10.54 (br. s, 3 H, NH_3^+), 10.82 (br. s, 2 H, NH^+). MS (EI): m/z (%) = 275 (49) $[M]^+$; 135 (100). HPLC (2): $t_s = 0.92$ min. $C_{16}H_{25}N_3O \cdot 3 HCl \cdot H_2O$ (402.8)

3.20. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Amodiaquin- und Cycloquin-Analoga 12 (AAV 3)

1 mmol **8** werden in 20 ml Ethylenglycolmonoethylether gelöst. Nach Zugabe von 1 mmol **11** wird unter N_2 für 2 h auf 120 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit H_2O aufgenommen, mehrfach mit EtOAc gewaschen, mit konz. NH_3 bis pH 9 alkalisiert und mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird sc gereinigt (Eluent: EtOAc/HNET₂ 99:1), in EtOH aufgenommen, mit Aktivkohle aufgeköcht und filtriert. Man engt auf ein Drittel ein, überschichtet vorsichtig mit Et_2O , kühlt, saugt ab. Zur Darstellung der Hydrochloride wird in EtOH aufgenommen. Anschließend wird unter Eiskühlung HCl-Gas eingeleitet. Der Ansatz wird vorsichtig mit Et_2O überschichtet und über Nacht gekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt.

3.21. 4-(3-Diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-5H-pyrido[3,2-b]-indol-3-carbonsäureethylester-Hemihydrat (**12a-Base**)

Darstellung mit **11a** gemäß AAV 3. Ausbeute: 0.18 g (41 %). Gelbe Kristalle, Schmp.: 162 °C (EtOH/ H_2O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3445 (OH, NH), 3266 (NH), 1681 (C=O), 1624 (C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 246 nm (4.47), 272 (4.51), 300 (4.24), 307 (4.24), 371 (3.97). 1H NMR

([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.95 (t, J = 7 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.53 (q, J = 7 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 3.61 (s, 2H, CH₂N), 4.32 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.75 (d, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 6.84 (d, J = 3 Hz, 1H, 2'-H), 7.00 (dd, J = 3 Hz, J = 8.5 Hz, 6'-H), 7.20 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1H, 7-H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.87 (s, 1H, 2-H), 9.70 (s, 1H, OH), 9.86 (s, 1H, NH). MS (EI): m/z (%) = 432 (82) [M]⁺, 313 (100). HPLC (3): t_s = 1.93 min.

C₂₅H₂₈N₄O₃ · 1/2 H₂O (441.5)

Dihydrochlorid-Monohydrat (12a): Darstellung aus **12a-Base** gemäß AAV 3. Ausbeute: 0.41 g (78 %). Bräunliche Kristalle, Schmp.: 215 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3410 (OH, NH), 3285 (NH), 1702 (C=O), 1637, 1619 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 225 nm (4.34), 246 (4.30), 274 (4.41), 362 (4.02). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, J = 7 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.00–3.20 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 4.16 (s, 2H, CH₂N), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.15 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.32 (d, J = 6 Hz, 1H, 6'-H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.62 (t, J = 8 Hz, 1H, 7-H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.56 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.82 (s, 1H, 2-H), 9.82 (s, 1H, OH), 10.81 (s, 1H, NH), 10.92 (s, 1H, NH⁺), 11.51 (br. s., 1H, Indol-NH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.48 (NCH₂CH₃), 13.93 (OCH₂CH₃), 46.16 (NCH₂CH₃), 49.48 (NCH₂), 61.83 (OCH₂), 113.44 (CH), 115.05 (q C), 116.54 (CH), 117.12 (q C), 121.32 (CH), 121.73 (CH), 121.92 (q C), 126.34 (CH), 127.68 (CH), 129.96 (CH), 137.41 (CH), 140.18 (q C), 142.83 (q C), 155.53 (q C), 165.51 (CO). MS (EI): m/z (%) = 432 (94) [M]⁺, 313 (100). HPLC (1): t_s = 2.66 min.

C₂₅H₂₈N₄O₃ · 2 HCl · H₂O (523.5)

3.22. 4-(3-Dipropylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester-dihydrochlorid-Dihydrat (12b)

Darstellung mit **11b** (Rangiseti et al. 2001) gemäß AAV 3. Ausbeute: 0.21 g (38 %). Farblose Kristalle, Schmp.: 208 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3411 (OH, NH), 3205 (NH), 1688 (C=O), 1640, 1619 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 225 nm (4.34), 274 (4.39), 359 (3.95). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.80 (t, J = 7 Hz, 6H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.70 (sext, J = 8 Hz, 4H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 2.98 (mc, 4H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 4.22 (d, J = 4 Hz, 2H, CH₂N), 4.27 (q, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 7.11 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.36 (dd, J = 9 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.38 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.63 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.47 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.93 (s, 1H, 2-H), 9.52 (br. s., 1H, NH⁺), 10.73 (br. s., 1H, OH), 10.87 (s, 1H, NH), 11.25 (br. s., 1H, Indol-NH). MS (EI): m/z (%) = 460 (78) [M]⁺, 301 (100). HPLC (2): t_s = 5.69 min.

C₂₇H₃₂N₄O₃ · 2 HCl · 2 H₂O (569.5)

3.23. 4-(3-Dibutylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester-dihydrochlorid-Monohydrat (12c)

Darstellung mit **11c** (Rangiseti et al. 2001) gemäß AAV 3. Ausbeute: 0.34 g (59 %). Beigefarbige Kristalle, Schmp.: 190 °C (Zers.) (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3419 (OH, NH), 3284 (NH), 1692 (C=O), 1638, 1618 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 226 nm (4.37), 245 (4.30), 274 (4.43), 360 (3.99). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.84 (t, J = 7 Hz, 6H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 1.20 (sext, J = 7 Hz, 4H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.68 (quint, J = 7 Hz, 4H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 3.00 (mc, 4H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 4.15–4.26 (m, 4H, CH₂N, OCH₂CH₃), 7.13 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 1H, 6'-H), 7.37 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.48 (s, 1H, 2'-H), 7.63 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.54 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.82 (s, 1H, 2-H), 10.02 (br. s., 1H, NH⁺), 10.77 (br. s., 1H, OH), 10.93 (s, 1H, NH), 11.57 (br. s., 1H, Indol-NH). MS (EI): m/z (%) = 488 (67) [M]⁺, 86 (100). HPLC (2): t_s = 6.24 min.

C₂₉H₃₆N₄O₃ · 2 HCl · H₂O (579.6)

3.24. 4-[3-(tert-Butylamino-methyl)-4-hydroxy-phenylamino]-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester-dihydrochlorid-Monohydrat (12d)

Darstellung mit **11d** gemäß AAV 3. Ausbeute: 0.24 g (47 %). Bräunliches Pulver, Schmp.: 242 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3420 (OH, NH), 3204 (NH), 1692 (C=C), 1638 (C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 224 nm (4.38), 244 (4.29), 274 (4.41), 361 (3.99). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.37 (s, 9H, tBu, CH₃), 4.03 (br. s., 2H, CH₂N), 4.21 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.04 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.21 (d, J = 9 Hz, 1H, 6'-H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.50 (d, J = 2 Hz, 1H, 2'-H), 7.61 (t, J = 8 Hz, 1H, 7-H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.50 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.85 (s, 1H, 2-H), 8.90 (br. s., 2H, NH₂⁺), 10.59 (s, 1H, OH), 10.93 (s, 1H, NH), 11.33 (br. s., 1H, Indol-NH). MS (EI): m/z (%) = 432 (14) [M]⁺, 58 (100). HPLC (1): t_s = 2.59 min.

C₂₅H₂₈N₄O₃ · 2 HCl · H₂O (523.5)

3.25. 4-[4-Hydroxy-3-(pyrrolidinomethyl)phenylamino]-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester-dihydrochlorid-Sesquihydrat (12e)

Darstellung mit **11e** gemäß AAV 3. Ausbeute: 0.33 g (63 %). Gelbe Kristalle, Schmp.: 191 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3380 (OH, NH), 3215 (NH), 1693 (C=O), 1638, 1619 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 225 nm (4.30), 246 (4.26), 274 (4.37), 361 (3.94). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.79–2.00 (m, 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 3.09–3.42 (m, 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 4.19 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.25 (d, J = 4.3 Hz, 2H, CH₂N), 7.17 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.13 (dd, J = 9 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.37 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 2'-H), 7.63 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 8.59 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.79 (s, 1H, 2-H), 10.52 (br. s., 1H, NH⁺), 10.95 (s, 1H, OH), 11.60 (br. s., 1H, Indol-NH). MS (EI): m/z (%) = 430 (100) [M]⁺. HPLC (1): t_s = 3.76 min.

C₂₅H₂₆N₄O₃ · 2 HCl · 1.5 H₂O (530.5)

3.26. 4-[4-Hydroxy-3-(piperidinomethyl)phenylamino]-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester-dihydrochlorid-Monohydrat (12f)

Darstellung mit **11f** gemäß AAV 3. Ausbeute: 0.35 g (67 %). Braune Kristalle, Schmp.: 249 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3390 (OH, NH), 3252 (NH), 1696 (C=O), 1638, 1619 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 227 nm (4.35), 246 (4.37), 273 (4.47), 301 (4.21), 364 (4.01). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.37 und 1.63 (br. s., br. s., 1H, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.71 (mc, 4H, NCH₂CH₂CH₂, NCH₂CH₂CH₂), 2.83–2.97 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.30–3.39 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 4.14 (s, 2H, CH₂N), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.17 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.34 (dd, J = 2.5 Hz, J = 9 Hz, 1H, 6'-H), 7.37 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.62 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.58 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.81 (s, 1H, 2-H), 10.32 (br. s., 1H, NH⁺), 10.73 (s, 1H, OH), 10.91 (s, 1H, NH), 11.48 (br. s., 1H, Indol-NH). MS (EI): m/z (%) = 444 (100) [M]⁺. HPLC (2): t_s = 2.63 min.

C₂₆H₂₈N₄O₃ · 2 HCl · H₂O (535.5)

3.27. 4-[4-Hydroxy-3,5-bis(pyrrolidinomethyl)-phenylamino]-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester-trihydrochlorid-Dihydrat (12g)

Darstellung aus **11g** gemäß AAV 3. Ausbeute: 0.36 g (56 %). Braune Kristalle, Schmp.: 193–195 °C (Zers.) (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3412 (OH, NH), 3190 (NH), 1699 (C=O), 1636, 1619 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 225 nm (4.40), 271 (4.41), 363 (4.05). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.85 (br. s., 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 1.95 (br. s., 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 3.11 (br. s., 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 3.43 (br. s., 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 4.33 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.43 (br. s., 4H, CH₂N), 7.38 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.63 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.63 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.57 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.93 (s, 1H, 2-H), 10.21 (br. s., 1H, OH), 10.56 (br. s., 2H, NH⁺), 10.84 (br. s., 1H, NH), 11.35 (br. s., 1H, Indol-NH). MS (EI): m/z (%) = 513 (87) [M]⁺, 43 (100). HPLC (2): t_s = 3.21 min.

C₃₀H₃₅N₅O₃ · 3 HCl · 2 H₂O (659.1)

3.28. 4-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-5H-pyrido[3,2-b]indol-3-carbonsäureethylester-Monohydrat (14a)

0.69 g (2.5 mmol) **8** werden mit 0.79 g (5 mmol) N¹, N¹-Diethyl-1,4-pentandiamin, 0.24 g (2.5 mmol) Phenol und 0.02 g NaI unter N₂ 1 h auf 160 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in 15 % H₂SO₄ aufgenommen und mehrfach mit CHCl₃ gewaschen. Anschließend wird mit 12 % NaOH alkalisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird sc gereinigt (Eluent: EtOAc/HNEt₂ 95:5), in EtOH aufgenommen, mit Aktivkohle aufgekocht, filtriert, engt auf ein Drittel ein, kühlt und saugt ab. Ausbeute: 0.32 g (31 %). Farblose Kristalle, Schmp.: 182 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424, 3228 (NH), 1679 (C=O), 1623 (C=C). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 nm (4.63), 269 (4.57), 288 (4.16), 300 (4.18), 310 (4.23), 359 (3.88), 372 (3.82). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.86 (t, J = 7 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.29 (d, J = 6 Hz, 3H, CHCH₃), 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.47–1.61 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.39 (m, 6H, NCH₂), 4.34 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂), 4.42 (mc, 1H, CH), 7.22 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.49 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.47 (d, J = 9 Hz, 1H, NH), 8.78 (s, 1H, 2-H), 10.97 (s, 1H, Indol-NH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.33 (CHCH₃), 14.18 (NCH₂CH₃), 22.32 (OCH₂CH₃), 22.54 (CH₂CH₂CH₂), 35.40 (CH₂CH₂CH₂), 46.14 (NCH₂CH₃), 48.85 (NCH), 51.89 (NCH₂CH₂), 60.33 (OCH₂), 103.34 (qC), 112.49 (CH), 119.69 (CH), 119.76 (qC), 120.27 (CH), 121.40 (qC), 127.58 (CH), 140.69 (qC), 143.26 (qC), 143.80 (qC), 145.70 (CH), 168.68 (CO). MS (EI): m/z (%) = 396 (38) [M]⁺, 86 (100).

C₂₃H₃₂N₄O₃ · H₂O (414.6)

Dihydrochlorid-Dihydrat (14b): 0.415 g (1 mmol) **14a** wird in 10 ml EtOH gelöst. Unter Eiskühlung wird HCl-Gas eingeleitet. Der Ansatz wird vorsichtig mit Et₂O überschichtet und über Nacht gekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 0.42 g (83 %). Braune Mikrokristalle, Schmp.: 210 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3397, 3270 (NH), 1697 (C=O), 1635, 1617 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{max} (lg ϵ) = 227 nm (4.32), 274 (4.48), 293 (4.31), 345 (3.90), 359 (3.88). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.18 (dt, J = 7 Hz, J = 5 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.39 (d, J = 6 Hz, 3H, CHCH₃), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.70–1.96 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.07 (m, 6H, NCH₂), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.85 (br. s, 1H, CH), 7.38 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.53 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.80 (s, 1H, 2-H), 9.62 (br. s, 1H, NH), 10.27 (br. s, 1H, NH⁺), 12.56 (br. s, 1H, Indol-NH), 15.87 (br. s, 1H, Pyridin-NH). MS (EI): m/z (%) = 396 (42) [M]⁺, 86 (100). HPLC (1): t_s = 1.89 min. C₂₃H₃₂N₄O₂ · 2 HCl · 2 H₂O (505.5)

3.29. In-vitro-Kultur von *P. falciparum*

Die Kultur von *P. falciparum* erfolgt in RPMI 1640-Medium, das mit 10 % humanem Serum und HEPES-Puffer supplementiert wird (Trager und Jensen, 1976). Als Wirtszellen dienen humane Erythrozyten. Für die Erhaltungskultur werden Petrischalen mit 10 cm Durchmesser verwendet. Das Kulturvolumen pro Schale beträgt 10 ml bei einem Hämatokrit von 5 %. Die Kulturen werden unter einer Atmosphäre von 5 % O₂, 3 % CO₂ und 92 % N₂ bei 37 °C gehalten. Das Medium wird täglich gewechselt, und die Kulturen bei Erreichen einer Parasitämie von maximal 5 % verdünnt. Die Parasitämie wird an Giemsa-gefärbten Ausstrichen mikroskopisch bestimmt.

3.30. Bestimmung der In-vitro-Antimalaria-Aktivität

Versuche zur Bestimmung der In-vitro-Antimalaria-Aktivität werden auf 96-well-Mikrotiterplatten durchgeführt (Desjardins et al. 1979; Ancelin et al. 1998). Die einzelnen Vertiefungen werden mit jeweils 0.2 ml einer Suspension der infizierten Erythrozyten (2 % Hämatokrit, 0.4 % Parasitämie) beschickt. Anschließend werden Verdünnungsreihen der Testsubstanzen auf den Platten hergestellt. Die Substanzen werden zuvor in DMSO gelöst und mit komplettem Kulturmedium vorverdünnt. Die Platten werden zunächst für 48 h inkubiert. Dann werden zu jeder Vertiefung 0.8 μ Ci [³H]Hypoxanthin in 50 μ l Medium zugesetzt, und die Platten für weitere 24 h inkubiert. Die Parasiten werden durch Filtration über Glasfaserfilter gemessen. Die inkorporierte Radioaktivität wird mit einem β -Zähler gemessen.

3.31. Bestimmung der In-vivo-Antimalaria-Aktivität

Die Bestimmung der In-vivo-Antimalaria-Aktivität erfolgt an *P. vinckei*-infizierten Balb/c-Mäusen entsprechend einem modifizierten Protokoll nach Peters (Peters 1980). Am Tag 0 werden die Mäuse durch i.p.-Injektion von ca. 5 × 10⁷ infizierten Erythrozyten aus dem Blut einer Donor-Maus infiziert. Die Behandlung erfolgt an den Tagen 1, 2 und 3 durch i.p.- oder p.o.-Applikation der Testsubstanz in einem Volumen von jeweils 0.2 ml. Die Substanz wird mit einer Konzentration von 150 mg/ml in DMSO vorgelöst und für die Applikation entsprechend mit H₂O verdünnt. Pro Dosisgruppe werden 3 Mäuse verwendet. Am Tag 4 wird die Parasitämie an Giemsa-gefärbten Blutaussstrichen ausgezählt.

⁴ Aus der Dissertation C. Kramer, TU Braunschweig, 1991

⁵ Aus der Dissertation H. Meyer, TU Braunschweig, 2003

Literatur

- Ancelin ML, Calas M, Bompart J, Cordina G, Martin D, Ben Bari M, Jeit T, Druille P, Vial HJ (1998) Antimalarial activity of 77 phospholipid polar head analogs: close correlation between inhibition of phospholipid metabolism and *in vitro* *Plasmodium falciparum* growth. *Blood* 91: 1426–1437.
- Andersag H (1948) Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen. *Chem Ber* 81: 499–507.
- Burckhalter JH, Tendick FH, Jones EM, Jones PA, Holcomb WF, Rawlins AL (1948) Aminoalkylphenols as Antimalarials. II (Heterocyclic-amino)- α -amino-*o*-cresols. The Synthesis of Camoquin. *J Am Chem Soc* 70: 1363–1373.
- Boyarintseva ON, Kurilo GN, Anisimova OS, Grinev AN (1977) Reaction of 3-aminoindole-2-carboxylic acids with an acetylenedicarboxylate ester. *Khim Geterotsikl Soedin*: 82–84; CA 86: 189761p.
- Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD (1979) Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrob Agents Chemother* 16: 710–718.
- Görlitzer K, Stockmann R, Walter RD (1994) Gegen Malaria wirksame 10H-Indolo[3,2-*b*]chinoline-11-yl-amine, 1. Mitt.: Phenol-Mannich-Basen vom Amodiaquin- und Cycloquin-Typ. *Pharmazie* 49: 231–235.
- Görlitzer K, Stockmann R, Walter RD (1995) Gegen Malaria wirksame 10H-Indolo[3,2-*b*]chinoline-11-yl-amine, 2. Mitt.: Chloroquin-Analoga. *Pharmazie* 50: 105–111.
- Görlitzer K, Herbig S, Walter RD (1997) Indeno[1,2-*b*]pyridin-4-yl-amine. *Pharmazie* 52: 504–510.
- Görlitzer K, Herbig S, Walter RD (1997) Indeno[1,2-*d*]pyrimidin-4-yl-amine. *Pharmazie* 52: 670–672.
- Görlitzer K, Kramer C (2000) Reaktionen von 4,5-Dihydro-4-oxo-1H-pyrido[3,2-*b*]indol-2-carbonsäureestern. *Pharmazie* 55: 273–281.
- Hawley SRR, Bray PG, O'Neill PM, Naisbitt DJ, Park BK, Ward S (1996) Manipulation of the N-alkyl substituent in amodiaquine to overcome the verapamil-sensitive chloroquine resistance component. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2345–2349.
- Ludvik J, Volke J, Pragst F (1986) Investigation of two radical intermediates in the anodic oxidation of 1,4-dihydropyridines by electrochemiluminescence. *J Electroanal Chem* 215: 179–190.
- Ludvik J, Volke J, Klima J (1987) Electrochemical oxidation mechanisms of different type 1,4-dihydropyridine derivatives in acetonitrile. *Electrochim Acta* 32: 1063–1071.
- Minami S, Yamabe S, Sakurai H, Hirose T (1976) Pyridonecarboxylic acid derivatives. *Japan Kokai* 76.136.698; CA 87: 5937s (1977).
- Peters W. in Kreier JP (1980) *Malaria*, vol. 1, p. 160–161.
- Rangiseti JB, Gupta CNVHB, Prasad AL, Srinivas P, Sridhar N, Parimoo P, Veeranjanyulu A (2001) Synthesis of new arylaminoquinoxalines and their antimalarial activity in mice. *J Pharm Pharmacol* 53: 1409–1414.
- Skala V, Volke J, Ohanka V, Kuthan J (1977) On dihydropyridines. XXXV. Electrochemical oxidation of 3,5-difunctional 1,4-dihydropyridine derivatives. *Collect Czech Chem Commun* 42: 292–305.
- Stout DM, Matier WL, Barcelon-Yang C, Reynolds RD, Brown BS (1983) Synthesis and Antiarrhythmic and Parasympatholytic Properties of Substituted Phenols. 1. Heteroarylamine Derivatives. *J Med Chem* 26: 808–813.
- Trager W, Jensen JB (1976) Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193: 673–675.
- Unangst PC (1983) Pyrido[1',2':1,2]pyrimido[5,4-*d*]indoles. A new heterocyclic ring system. *J Heterocycl Chem* 20: 495–499.