

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

[1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridin-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria⁴

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

Eingegangen am 5. September 2003, angenommen am 10. Oktober 2003

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

Pharmazie 59: 506–512 (2004)

Der 4-Chlorbenzothieno[3,2-*b*]pyridin-3-carbonsäureethylester (**2**) reagierte mit den Hydrochloriden der Mono- und Bis-Phenol-Mannich-Basen **6** zu den Amodiaquin- und Pyronaridin-Analogen **9**. Die Umsetzung von **2** mit der Novaldiamin-Base (**7**) in einer Phenolschmelze lieferte das Chloroquin-Analogue **10**. Die Stabilität der 4-Aminophenole **9** wurde durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode mit Hilfe der Differenz-Puls-Voltammetrie untersucht und die Halbstufenpotentiale mit $E_{1/2} \sim 1.05$ V ermittelt. **9g** zeigte die stärkste Wirkung gegen das Wachstum des Malaria-Parasiten *Plasmodium falciparum*. Die Prüfung gegen den Chloroquin-sensitiven Stamm 3D7 ergab einen IC_{50} -Wert von 150 nM, gegen den resistenten Stamm Dd2 einen IC_{50} -Wert von 210 nM. Das aus dem 3-Carbonsäureester **2** dargestellte 3-Carbinol **4** und das 3-Chlormethyl-Derivat **5** reagierten mit dem Phenol-Mannich-Salz **6a** bzw. der Novaldiamin-Base (**7**) überraschenderweise zum 4-Pyridon **8**.

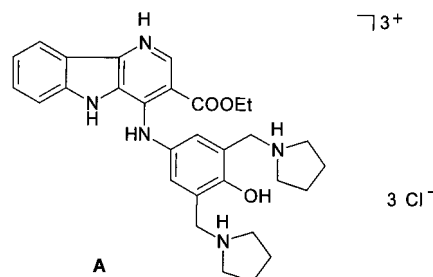
[1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridine-4-yl-amines – synthesis and investigation of activity against malaria

The ethyl 4-chlorobenzothieno[3,2-*b*]pyridine-3-carboxylate (**2**) reacted with the hydrochlorides of the mono- and bis-phenol Mannich bases **6** to yield the amodiaquine and pyronaridine analogues **9**. The chloroquine analogue **10** was formed by melting **2** with the novaldiamine base (**7**) in phenol. The stability of the 4-aminophenols **9** was investigated by anodic oxidation using the rotating platinum electrode by means of difference pulse voltammetry. The half wave potentials were measured giving $E_{1/2} \sim 1.05$ V. Compound **9g** displayed the highest activity against the growth of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Testing against the chloroquine sensitive 3D7 and the chloroquine resistant Dd2 strain resulted in IC_{50} values of 150 nM and 210 nM, respectively. Surprisingly, the 3-carbinol **4** and the 3-chloromethyl derivative **5**, synthesized from the 3-carboxylic acid ester **2**, reacted with the phenol Mannich base **6a** and the novaldiamine base (**7**), respectively, to yield the 4-pyridone **8**.

1. Einleitung

Chloroquin-, Amodiaquin- und Pyronaridin-Analogue mit dem linear anellierten Pyrido[3,2-*b*]indol-4-yl-Gerüst waren in einer vorherigen Arbeit bereits synthetisiert und auf ihre Wirksamkeit gegen Malaria geprüft worden. Die größte Aktivität zeigte das Trihydrochlorid der bis-aminomethylierten Phenol-Mannich-Base **A**. Die Prüfung *in vitro* ergab IC_{50} -Werte von 50 nM gegen den Chloroquin-sensitiven *P. falciparum*-Stamm 3D7 und 38 nM gegen den resistenten Dd2-Stamm. Außerdem konnten *P. vinckei*-infizierte Mäuse durch orale Applikation der Verbindung **A** geheilt werden ($ED_{50} = 26$ mg/kg). Dabei wurden keine toxischen Effekte beobachtet, so dass sich **A** als Leitstruktur für die Weiterentwicklung zu einem Antimalariamittel anbot (Görlitzer et al. 2004).

In Fortsetzung der Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden hier Substanzen vorgestellt, die anstelle des Pyrrol-Ringes von **A** einen Thiophen-Ring enthalten.

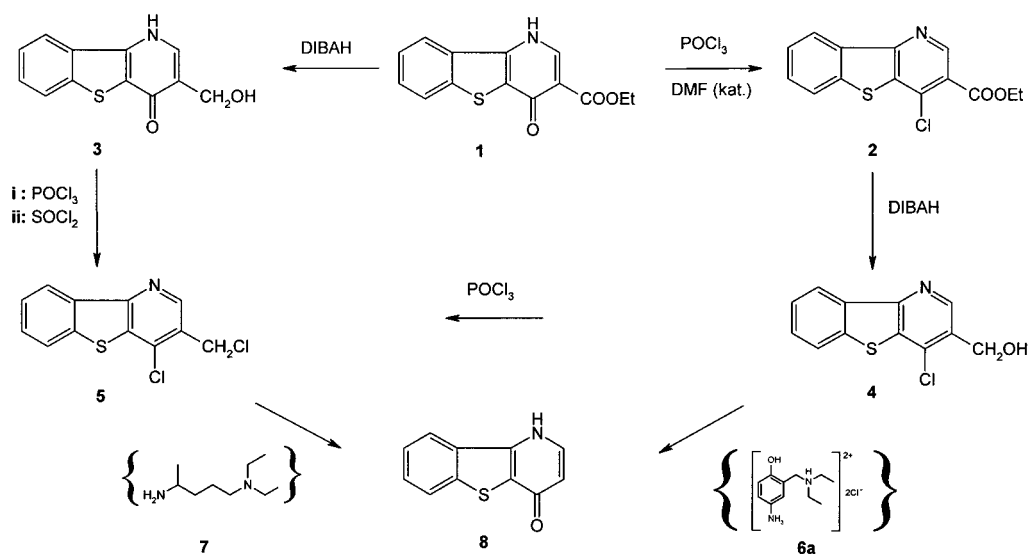


2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

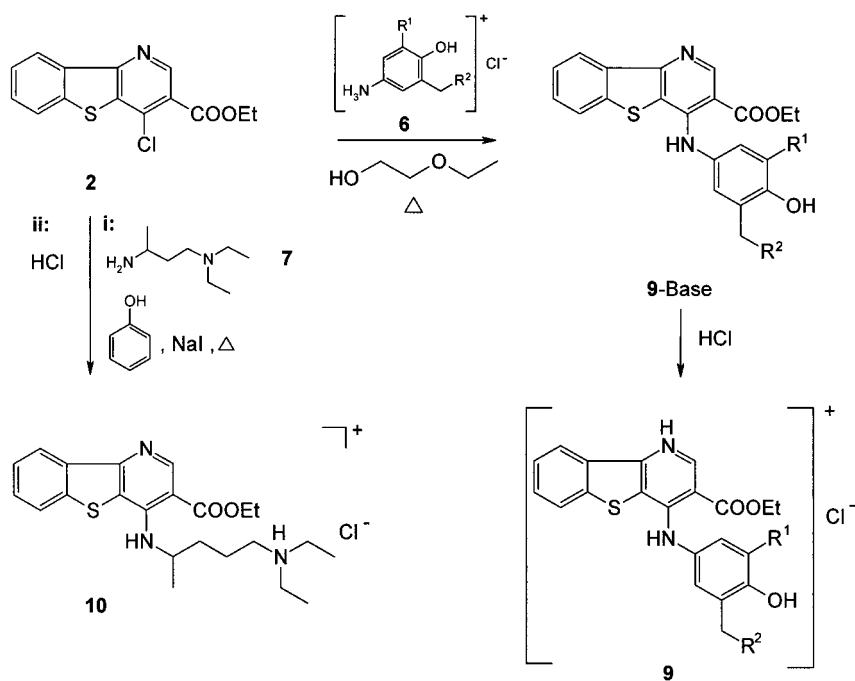
2.1. Synthesen

Als Ausgangssubstanzen zur Darstellung der Titelverbindungen kamen 4-Chlorbenzothieno[3,2-*b*]pyridine in Betracht. Der 3-Carbonsäureethylester **2** wurde durch Umsetzung des anellierten 4-Pyridon-3-carbonsäureesters **1** mit Phosphoroxotrichlorid erhalten (Görlitzer et al. 2000).

Schema 1

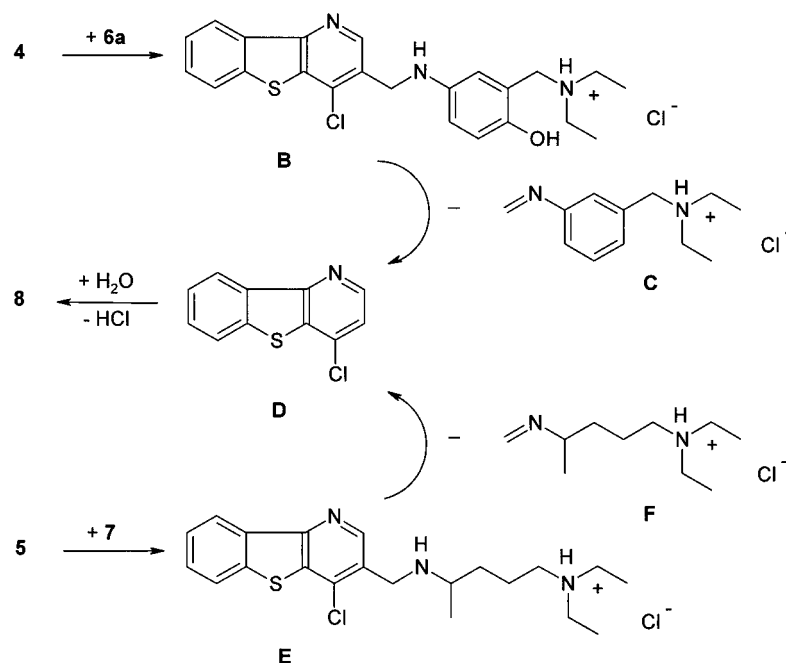


Schema 2



6, 9	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	N-C ₄ H ₈ · HCl
f	H	N-C ₅ H ₁₀ · HCl
g	CH ₂ -N-C ₄ H ₈ · HCl	N-C ₄ H ₈ · HCl

Schema 3



Durch Reduktion des Esters **2** mit Natriumborhydrid oder besser mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) war der (4-Chlor-3-pyridyl)methanol **4** zugänglich. Reaktion des Alkohols **4** mit Phosphoroxotrichlorid führte zur Chloromethyl-Verbindung **5**, die auch durch DIBAH-Reduktion des 4-Pyridon-3-carbonsäureesters **1** und nachfolgendes Erhitzen des gebildeten 3-Carbinols **3** mit Phosphoroxotrichlorid entstand. Die Umsetzung des 3-Hydroxymethyl-4-pyridons **3** mit Thionylchlorid lieferte nicht das erwartete 3-Chlormethyl-4-pyridon, sondern ebenfalls die dichlorierte Verbindung **5**.

In Abhängigkeit vom Elektronenzug des 3-Substituenten änderte sich die Resonanzfrequenz des 2-H im ^1H NMR-Spektrum. Das 2-H-Signal des 3-Carbonsäureesters **1** ($\delta = 8.55$) wurde beim Carbinol **3** ($\delta = 7.92$) zu höherem Feld verschoben. Beim 4-Chlorpyridin-3-carbonsäureester **2** trat 2-H im tiefen Feld bei $\delta = 9.08$ in Resonanz, die beim Carbinol **4** ($\delta = 8.83$) diamagnetisch verschoben wurde. Das 4-Chlor-3-chlormethylpyridin **5** nahm mit $\delta = 8.95$ eine Mittelstellung ein.

Nach dem Erhitzen des 4-Chlorpyridins **2** mit den Hydrochloriden der mono- und bis-aminomethylierten Phenol-Mannich-Basen **6** (Burckhalter et al. 1948, Görlitzer et al. 2004) in Ethylenglycolmonoethylether wurden die 4-Arylamino-pyridine **9** isoliert und daraus die Hydrochloride dargestellt. Der 4-Chlorpyridin-3-carbonsäureester **2** reagierte mit der Novaldiamin-Base **7** und Natriumiodid in einer Phenolschmelze (Andersag 1948) unter nucleophiler Substitution des 4-Chlors. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die Lösung der erhaltenen Base wurde das Monohydrochlorid **10** ausgefällt. Im ^1H NMR-Spektrum der vinylogenen Amidine **9**, der **9**-Hydrochloride sowie **10** wurde 2-H bei etwa $\delta = 9.00$ registriert.

Nach der Umsetzung des 4-Chlorpyridin-3-carbinols **4** mit der Novaldiamin-Base **7** allein oder in der Phenolschmelze wurden nur die Edukte zurückgewonnen. Wurde dagegen **4** mit dem Dihydrochlorid der Phenol-Mannich-Base **6a** in Ethylenglycolmonoethylether erhitzt, so gelang die Isolierung eines Produkts in guter Ausbeute (82%), dessen spektroskopische Daten für das 4-Pyridon **8** sprachen. Das

Vorliegen eines 4-Pyridons wurde durch die großen Unterschiede der chemischen Verschiebungen der Dubletts der miteinander koppelnden Protonen 2-H ($\delta = 8.12$) und 3-H ($\delta = 6.57$) ($J = 9$ Hz) im ^1H NMR-Spektrum bewiesen. Die Ergebnisse kehrten sich um, wenn anstelle von **4** die Dichlor-Verbindung **5** eingesetzt wurde. Zwischen **5** und **6a** kam es nicht zur Reaktion, während **5** mit der Novaldiamin-Base **7** als Lösemittel beim Erhitzen auf 95°C das 4-Pyridon **8** mit 87% Ausbeute ergab.

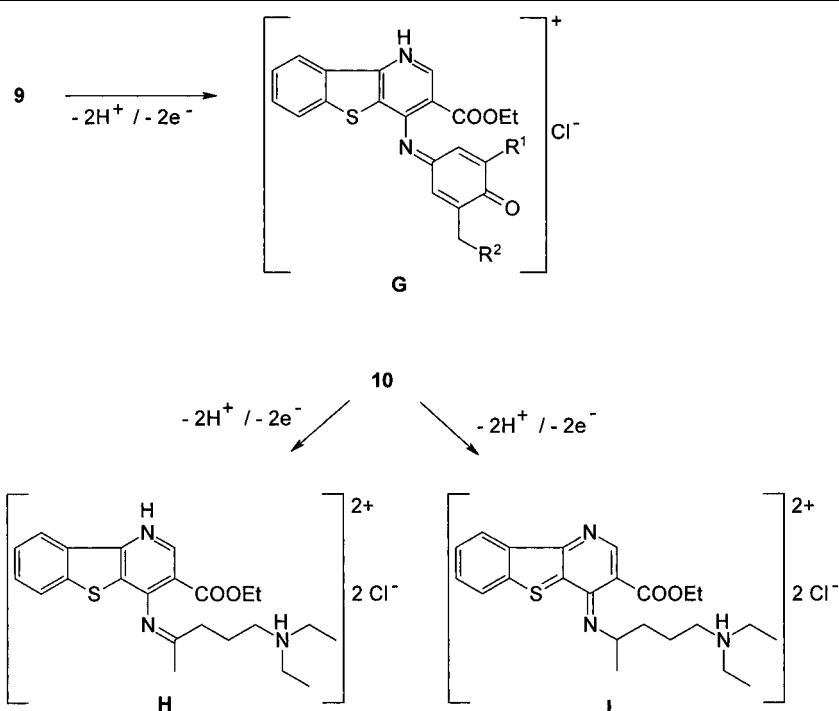
Möglicherweise reagierte das Carbinol **4** mit dem Dihydrochlorid **6a** über das 3-Arylaminomethyl-4-chlorpyridin **B** unter Eliminierung des Iminiumsals **C** zum 4-Chlorpyridin **D**, dessen Hydrolyse zu **8** führte. In analoger Weise zerfiel das aus der dichlorierten Verbindung **5** und der Novaldiamin-Base **7** primär gebildete 3-Alkylaminomethyl-4-chlorpyridin **E** in eine Methylenimino-Verbindung **F** und das 4-Chlorpyridin **D**, das mit Wasser zum 4-Pyridon **8** reagierte.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass alle Versuche scheiterten, aus dem 4-Pyridon **8** das 4-Chlorpyridin **D** zu synthetisieren. Die Umsetzung mit Thionylchlorid, Phosphoroxotrichlorid oder Phosphorpentachlorid ergab auch bei wasserfreier Aufarbeitung nur das unveränderte Edukt.

2.2. Elektrochemische Untersuchungen

Das 4-Aminophenol **6a** wurde leicht zum 1,4-Chinon-4-imin dehydriert ($E_{1/2} = 0.71$ V) (Görlitzer et al. 2004). Um die Stabilität der Amodiaquin- und Cycloquin-Analoga **9** zu prüfen, wurden die Halbstufenpotentiale durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) ermittelt. Als Messverfahren diente die Differenz-Puls-Voltammetrie (DPV) unter Verwendung von Acetonitril als Lösemittel 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 4-Aminopyridine **9** besaßen $E_{1/2}$ um 1.05 V unter Oxidation zum Chinonimin **G**. Die Testsubstanzen waren damit etwas labiler als Dihydropyridine (DHP) vom Nifedipin-

Scheme 4

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

Substanz	6a	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	10
$E_{1/2}$ (V)	0.71	1.04	1.03	1.05	1.10	1.08	1.03	1.06	1.01/1.31

Typ ($E_{1/2} = 1.15$ V) (Ludvik et al. 1986, 1987). Für das Chloroquin-analoge **10** wurden zwei separierte Spitzenpotentiale registriert, was auf eine zweistufige Dehydrierung schließen ließ. Als Reaktionsprodukte kamen die Strukturen **H** oder **I** in Betracht (Schema 4, Tabelle 1).

2.3. Prüfungen auf Wirksamkeit gegen Malaria (Görlitzer et al. 2004)

Die Verbindungen **9a–g** und **10** wurden zunächst gegen den Chloroquin-sensitiven *P. falciparum*-Stamm 3D7 bei drei unterschiedlichen Konzentrationen (0.02 μ M, 0.2 μ M und 1 μ M) *in vitro* getestet. Mit Ausnahme der Chloroquin-analogen Substanz **10** wurde mit allen Substanzen eine Inhibition des Parasitenwachstums bei 1 μ M beobachtet. Von den Amodiaquin-analogen Substanzen **9a–f**

Tabelle 2: Prüfung der Präparate **9a–g** und **10** am Chloroquin-sensitiven *Plasmodium falciparum*-Stamm 3D7

Substanz	0.02 μ M	0.2 μ M	1 μ M
	cpm		
Kontrolle	14361	13847	14739
9a	14034	12495	6249
9b	12704	11627	5962
9c	15744	13381	2970
9d	16355	14925	6552
9e	16156	13032	6552
9f	15651	12929	958
9g	14808	1594	295
10	16396	15365	12824

zeigte das Piperidinomethyl-Derivat **9f** die stärkste Wirkung. Als aktivste Substanz dieser Serie führte das Pyronaridin-Analogon **9g** auch noch bei einer Konzentration von 0.2 μ M zu einer signifikanten Wachstumshemmung (Tabelle 2).

In einem weiteren Versuch mit dem *P. falciparum*-Stamm 3D7 wurde für **9g** ein IC_{50} -Wert von 150 nM ermittelt. Die anschließende Prüfung gegen den Chloroquin-resistenten *P. falciparum*-Stamm Dd2 ergab einen IC_{50} -Wert von 210 nM. Als IC_{50} -Werte für die Referenzsubstanz Chloroquin wurden 20 nM mit dem 3D7- und 80 nM mit dem Dd2-Stamm bestimmt.

Die etwas geringere Aktivität der Verbindung **9g** gegen den Dd2-Stamm im Vergleich zum 3D7-Stamm ist nicht als Hinweis auf eine potentielle Kreuzresistenz mit Chloroquin zu werten, sondern könnte eher im unterschiedlichen Wachstumsverhalten der beiden Stämme begründet sein. Sensitivitätsunterschiede in dieser Größenordnung werden auch mit strukturell völlig unterschiedlichen Antimalaria-Wirkstoffen beobachtet (Wiesner et al. 2002). Allerdings ist **9g** 6mal weniger wirksam als die aktivste Substanz **A** aus der Pyrido[3,2-*b*]indol-Reihe, so dass eine Weiterentwicklung der [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridin-Derivate weniger sinnvoll erscheint.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Görlitzer et al. (2004). Methode (4): $H_2O/MeOH$ (5:95); Flussrate 1.0 ml/min; $t_m = 1.05$.

3.2. 1,4-Dihydro-3-hydroxymethyl-benzothieno[3,2-*b*]pyridin-4-on (3)

0.82 g (3 mmol) **2** (Görlitzer et al. 2000) werden in 50 ml THF suspendiert. Unter Eiskühlung werden 15 ml 1.0 M-Diisobutylaluminiumhydrid in THF tropfenweise zur gerührten Suspension gegeben. Während des Zutropfens entsteht eine klare, braune Lösung. Nach 30 min wird unter Eiskühlung solange tropfenweise $MeOH/1N HCl$ (2:1) zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist. Man rührt weitere 30 min bei RT und verdünnt mit 200 ml THF, gibt 4.83 g $Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$ hinzu, rührt weitere 30 min und destilliert i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit einer

Mischung aus H₂O/EtOAc aufgenommen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, i. Vak. auf 1/3 eingeeignet und abgesaugt. Ausbeute: 0.46 g (66%). Farbloses Pulver, Schmp.: 241 °C (Zers.) (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400–3200 (NH, OH), 1613 (C=O), 1583, 1559 (C=N, C=N). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4.43), 257 (4.48), 280 (3.95), 288 (3.84). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.48 (s, 2 H, CH₂OH), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1 H, 8-H), 7.61 (t, J = 8 Hz, 1 H, 7-H), 7.92 (s, 1 H, 2-H), 8.09 (d, J = 7 Hz, 1 H, 6-H), 8.37 (d, J = 7 Hz, 1 H, 9-H), 12.96 (br. s, 1 H, NH). MS (EI): m/z (%) = 231 (25) [M]⁺, 213 (100). HPLC (2): t_s = 0.13 min. C₁₂H₉NO₂S (231.3)

3.3. 4-Chlor-3-chlormethyl-benzothieno[3,2-b]pyridin (5)

3.3.1. Methode A

1.16 g (5 mmol) **3** 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: 1.13 g (84%).

3.3.2. Methode B

Darstellung aus 1.25 g (5 mmol) **4** analog 3.3.1. Ausbeute: 1.18 g (88%).

3.3.3. Methode C

0.58 g (2.5 mmol) **3** werden in 150 ml trockenem THF suspendiert, mit 5 ml frisch destilliertem SOCl₂ und einem Tropfen DMF 2 h unter Rückfluss und Feuchtigkeitsschluss erhitzt. Dann destilliert man das Lösungsmittel und den Überschuss an SOCl₂ ab, kühlt und nimmt den öligen Rückstand mit trockenem Et₂O auf. Man lässt den Ansatz über Nacht im Kühlschrank stehen und saugt das ausgefällte Rohprodukt ab. Ausbeute: 0.48 g (72%). Gelbes Pulver, Schmp.: 155 °C (CH₂Cl₂/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1594, 1573 (C=N, C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 245 nm (4.49), 299 (4.23), 335 (3.68). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 5.10 (s, 2 H, CH₂Cl), 7.66 (t, J = 7 Hz, 1 H, 8-H), 7.72 (t, J = 7 Hz, 1 H, 7-H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.42 (d, J = 8 Hz, 1 H, 9-H), 8.95 (s, 1 H, 2-H). MS (EI): m/z (%) = 267 (36)/269 (25) [M]⁺, 232 (100). HPLC (2): t_s = 2.43 min. C₁₂H₇ClNS (268.2)

3.4. 1H-Benzothieno[3,2-b]pyridine-4-on (8)

3.4.1. Methode A

0.27 g (1 mmol) **5** werden 3 h mit 1.11 g (7 mmol) N¹,N¹-Diethyl-1,4-pentandiamin (**7**) bei 95 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 5 ml Eis/H₂O hinzu. Das Rohprodukt wird abgesaugt. Ausbeute: 0.18 g (87%).

3.4.2. Methode B

0.25 g (1 mmol) **4** (Görlitzer et al. 2000) werden in 20 ml Ethylenglycolmonoethylther gelöst. Nach Zugabe von 0.27 g (1 mmol) 4-Amino-2-(diethylaminomethyl)phenol-dihydrochlorid (**6a**) (Burckhalter et al. 1948) wird unter N₂ 2 h auf 120 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit H₂O aufgenommen, mehrfach mit EtOAc gewaschen, mit konz. NH₃ bis pH 9 alkalisiert und mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 0.17 g (82%). Gelbes Pulver, Schmp.: 247 °C (Zers.) (THF/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3409 (NH), 1647 (C=O, Pyridon), 1598, 1577 (C=N, C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 239 nm (3.83), 261 (3.94), 277 (3.79), 301 (3.82), 319 (3.69), 345 (3.65), 364 (3.57), 383 (3.42). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.57 (d, J = 9 Hz, 1 H, 3-H), 7.50 (t, J = 7 Hz, 1 H, 8-H), 7.54 (t, J = 7 Hz, 1 H, 7-H), 8.05 (d, J = 6 Hz, 1 H, 6-H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 1 H, 2-H), 8.41 (d, J = 7 Hz, 1 H, 9-H), 12.60 (br. s, 1 H, NH). MS (EI): m/z (%) = 201 (100) [M]⁺. HPLC (2): t_s = 0.44 min. C₁₁H₇NOS (201.2)

3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) zur Darstellung der Amodi-aquin- und Cycloquin-Analoga 9

0.29 g (1 mmol) **2** werden in 20 ml Ethylenglycolmonoethylther gelöst. Nach Zugabe von 1 mmol des Hydrochlorids der Phenol-Mannich-Base **6** wird unter N₂ für 2 h auf 120 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit H₂O aufgenommen, mehrfach mit EtOAc gewaschen, mit konz. NH₃ bis pH 9 alkalisiert und mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird sc gereinigt (Eluent: EtOAc/HNET₂ 99 : 1), in EtOH aufgenommen, mit Aktivkohle aufgekocht und filtriert. Man engt auf ein Drittel ein, überschichtet vorsichtig mit Et₂O, kühlt und saugt ab. Zur Darstellung der

Hydrochloride wird der Rückstand in EtOH aufgenommen. Anschließend wird unter Eiskühlung HCl-Gas eingeleitet, vorsichtig mit Et₂O überschichtet, über Nacht gekühlt und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

3.6. 4-(3-Diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (9a)

Darstellung gemäß AAV 1 aus **2** durch Umsetzung mit **6a**. Ausbeute: 0.31 g (70%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 154 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3469 (OH, NH), 3251 (NH), 1673 (C=O), 1596, 1571 (C=N, C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 243 nm (4.50), 256 (4.55), 271 (4.48), 297 (4.26), 359 (3.91), 370 (3.93). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.02 (t, J = 7 Hz, 6 H, N(CH₂CH₃)₂), 1.39 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2.58 (q, J = 7 Hz, 4 H, N(CH₂CH₃)₂), 3.72 (s, 2 H, CH₂N), 4.38 (q, J = 7 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1 H, 2'-H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.49 (t, J = 7 Hz, 1 H, 8-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 1 H, 7-H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.31 (d, J = 8 Hz, 1 H, 9-H), 9.01 (s, 1 H, 2-H), 10.10 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10.99 (NCH₂CH₃), 14.11 (OCH₂CH₃), 45.82 (NCH₂CH₃), 54.56 (NCH₂), 60.90 (OCH₂), 104.18 (q C), 115.56 (CH), 116.82 (q C), 122.43 (CH), 123.01 (q C), 123.18 (CH), 124.89 (CH), 127.43 (q C), 128.63 (CH), 129.04 (CH), 129.39 (CH), 133.41 (q C), 140.61 (q C), 150.13 (CH), 150.33 (q C), 154.85 (q C), 157.47 (q C), 167.76 (CO). MS (EI): m/z (%) = 449 (100) [M]⁺. HPLC (2): t_s = 4.28 min.

C₂₅H₂₇N₃O₃S (449.5)

Dihydrochlorid-Monohydrat: Ausbeute: 0.49 g (91%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 225 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3459 (OH, NH), 3362 (NH), 1693 (C=O), 1606, 1584 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{max} (lg ϵ) = 254 nm (4.44), 273 (4.41), 359 (3.86). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.23 (t, J = 7 Hz, 6 H, N(CH₂CH₃)₂), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 3.08–3.18 (mc, 4 H, N(CH₂CH₃)₂), 4.24 (d, J = 5 Hz, 2 H, CH₂N), 4.45 (q, J = 7 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7.14 (d, J = 9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.42 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 6'-H), 7.59 (d, J = 7 Hz, 1 H, 2'-H), 7.64 (t, J = 7 Hz, 1 H, 8-H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 1 H, 7-H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.61 (d, J = 8 Hz, 1 H, 9-H), 9.04 (s, 1 H, 2-H), 9.42 (s, 1 H, OH), 10.58 (br. s, 1 H, NH), 10.98 (br. s, 1 H, NH⁺). MS (EI): m/z (%) = 449 (100) [M]⁺. HPLC (4): t_s = 2.24 min. C₂₅H₂₇N₃O₃S · 2 HCl · H₂O (540.5)

3.7. 4-(3-Dipropylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester-Sesquihydrat (9b)

Darstellung gemäß AAV 1 aus **2** durch Umsetzung mit **6b**. Ausbeute: 0.27 g (55%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 115 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3269 (NH), 1677 (C=O), 1996, 1572 (C=N, C=C). UV (1 N-HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 225 nm (4.45), 276 (4.47), 347 (3.94), 362 (3.97). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.79 (t, J = 7 Hz, 6 H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.62 (sext, J = 9 Hz, 4 H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 2.77 (br. s, 4 H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 4.03 (br. s, 2 H, CH₂N), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.37 (br. s, 1 H, 2'-H), 7.52 (t, J = 7 Hz, 1 H, 8-H), 7.57 (t, J = 7 Hz, 1 H, 7-H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.33 (d, J = 7 Hz, 1 H, 9-H), 9.05 (s, 1 H, 2-H), 10.10 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.59 (NCH₂CH₂CH₃), 14.10 (NCH₂CH₂CH₃), 18.96 (OCH₂CH₃), 54.88 (NCH₂CH₂), 55.56 (NCH₂), 60.89 (OCH₂), 104.20 (q C), 115.50 (CH), 116.85 (q C), 122.33 (CH), 123.03 (CH), 123.49 (q C), 124.89 (CH), 127.51 (q C), 128.80 (CH), 129.03 (CH), 129.54 (CH), 133.42 (q C), 140.58 (q C), 150.16 (CH), 150.43 (q C), 154.85 (q C), 157.26 (q C), 167.74 (CO). MS (EI): m/z (%) = 477 (88) [M]⁺, 72 (100).

C₂₇H₃₁N₃O₃S · 1.5 H₂O (504.7)

Dihydrochlorid-Hemihydrat: Ausbeute: 0.47 g (86%). Beigefarbige Kristalle, Schmp.: 230 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3375 (OH, NH), 3264 (NH), 1659 (C=O), 1606, 1585 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{max} (lg ϵ) = 254 nm (4.45), 274 (4.44), 360 (3.90). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.79 (t, J = 7 Hz, 6 H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 1.43 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.72 (sext, J = 8 Hz, 4 H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 2.99 (mc, 4 H, N(CH₂CH₂CH₃)₂), 4.27 (s, 2 H, CH₂N), 4.46 (q, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 7.20 (d, J = 9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.44 (dd, J = 9 Hz, J = 2.3 Hz, 1 H, 6'-H), 7.64 (t, J = 7 Hz, 1 H, 8-H), 7.67 (br. s, 1 H, 2'-H), 7.69 (t, J = 7 Hz, 1 H, 7-H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6-H), 8.77 (d, J = 8 Hz, 1 H, 9-H), 8.67 (s, 1 H, 2-H), 9.83 (br. s, 1 H, NH⁺), 10.78 (s, 1 H, NH), 11.13 (s, 1 H, OH). MS (EI): m/z (%) = 477 (2) [M]⁺, 318 (100). HPLC (2): t_s = 8.33 min. C₂₇H₃₁N₃O₃S · 2 HCl · 1/2 H₂O (559.6)

3.8. 4-(3-Dibutylaminomethyl-4-hydroxy-phenylamino)-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester-Hemihydrat (9c)

Darstellung gemäß AAV 1 aus **2** durch Umsetzung mit **6c**. Ausbeute: 0.30 g (59%). Bräunliche Kristalle, Schmp.: 145 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3506 (OH, NH), 3268 (NH), 1676 (C=O), 1596, 1572 (C=N, C=C). UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 243 nm (4.50), 257 (4.56), 271 (4.48), 298 (4.26), 357 (3.92), 370 (3.93). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.81 (t, J = 7 Hz, 6 H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 1.21 (sext,

J = 7 Hz, 4H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, 1.39 (mc, 7H, OCH₂CH₃, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 2.47 (br. s, 4H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 3.70 (s, 2H, CH₂N), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.14 (s, 1H, 2'-H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.51 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.53 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.31 (d, J = 7 Hz, 1H, 9-H), 9.03 (s, 1H, 9-H), 10.10 (s, 1H, NH). MS (EI): m/z (%) = 505 (5) [M]⁺, 86 (100). HPLC (4): t_s = 10.39 min.

C₂₉H₃₅N₃O₃S · 1/2 H₂O (514.7)

Dihydrochlorid-Monohydrat: Ausbeute: 0.48 g (82%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 210 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3411 (OH, NH), 3285 (NH), 2609, 1586 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 254 nm (4.20), 273 (4.19), 357 (3.71). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.79 (t, J = 7 Hz, 6H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 1.19 (sext, J = 7 Hz, 4H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.70 (quint, J = 8 Hz, 2H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 3.03 (mc, 4H, N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 4.27 (s, 2H, CH₂N), 4.46 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.25 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.45 (dd, J = 9 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.65 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.70 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 2'-H), 8.80 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.88 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.92 (s, 1H, 2-H), 10.13 (br. s, 1H, NH⁺), 10.89 (s, 1H, NH), 11.23 (s, 1H, OH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 13.41 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 14.05 (NCH₂CH₂CH₂), 19.48 (NCH₂CH₂), 24.74 (OCH₂CH₃), 50.23 (NCH₂), 51.74 (NCH₂CH₂), 62.05 (OCH₂), 104.37 (q C), 116.15 (CH), 116.93 (q C), 118.41 (q C), 123.01 (CH), 124.04 (CH), 125.92 (CH), 126.57 (q C), 130.61 (CH), 131.87 (CH), 133.69 (CH), 141.08 (q C), 152.72 (q C), 157.76 (q C), 165.77 (CO). MS (EI): m/z (%) = 505 (100) [M]⁺. HPLC (4): t_s = 4.92 min.

C₂₉H₃₅N₃O₃S · 2 HCl · H₂O (596.6)

3.9. 4-[3-(tert-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-phenylamino]-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (9d)

Darstellung gemäß AAV 1 aus 2 durch Umsetzung mit 6d. Ausbeute: 0.33 g (74%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 176 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3422 (OH, NH), 3301 (NH), 1679 (C=O), 1597, 1570 (C=N, C=C). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 256 nm (4.50), 270 (4.43), 297 (4.22), 359 (3.87), 371 (3.89). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.12 (s, 9H, tBu, CH₃), 1.39 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.88 (s, 2H, CH₂N), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.13 (s, 1H, 2'-H), 7.51 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.56 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.31 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 9.03 (s, 1H, 2-H), 10.09 (s, 1H, OH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 14.12 (NC(CH₃)₃), 27.93 (OCH₂CH₃), 44.20 (NC(CH₃)₃), 50.77 (NCH₂), 60.92 (OCH₂), 104.12 (q C), 115.71 (CH), 116.88 (q C), 122.53 (CH), 123.00 (CH), 124.80 (q C), 124.91 (CH), 126.92 (q C), 128.30 (CH), 128.50 (CH), 129.04 (CH), 133.42 (q C), 140.67 (q C), 150.15 (CH), 150.42 (q C), 154.83 (q C), 158.28 (q C), 167.83 (CO). MS (EI): m/z (%) = 449 (51) [M]⁺, 58 (100).

C₂₅H₂₇N₃O₃S · 1/4 H₂O (454.1)

Dihydrochlorid-Sesquihydrat: Ausbeute: 0.31 g (87%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 251 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3414 (OH, NH), 3258 (NH), 1695 (C=O), 1606, 1586 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 243 nm (4.46), 254 (4.50), 273 (4.47), 362 (3.92). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.35 (s, 9H, tBu, CH₃), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4.05 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N), 4.45 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.12 (d, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.39 (d, J = 6 Hz, 1H, 6'-H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.62 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.67 (d, J = 7 Hz, 1H, 9-H), 8.67 (s, 2H, NH⁺), 9.02 (s, 1H, 2-H), 10.80 (s, 1H, NH). MS (EI): m/z (%) = 449 (7) [M]⁺, 58 (100). HPLC (2): t_s = 1.19 min.

C₂₅H₂₇N₃O₃S · 2 HCl · 1.5 H₂O (549.5)

3.10. 4-[4-Hydroxy-3-(pyrrolidinomethyl)phenylamino]-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester-dihydrochlorid-Hemihydrat (9e)

Darstellung gemäß AAV 1 aus 2 durch Umsetzung mit 6e. Ausbeute: 0.31 g (60%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 207 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3467 (OH, NH), 3377 (NH), 1692 (C=O), 1609, 1586 (C=N, C=C). UV (1N-HCl): λ_{\max} (lg ϵ) = 206 nm (4.65), 226 (4.42), 252 (4.40), 276 (4.47), 331 (3.81), 348 (3.94), 362 (3.97). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.88 und 1.99 (mc, mc, 2H, 2H, NCH₂CH₂CH₂, NCH₂CH₂CH₂), 3.15 und 3.45 (mc, mc, 2H, 2H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 4.35 (s, 2H, CH₂N), 4.49 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.20 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.47 (d, J = 7 Hz, 1H, 6'-H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 2'-H), 7.68 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.74 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.86 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 9.03 (s, 1H, 2-H), 10.37 (br. s, 1H, NH⁺), 11.09 (s, 1H, NH). MS (EI): m/z (%) = 447 (21) [M]⁺, 332 (100). HPLC (2): t_s = 3.13 min.

C₂₅H₂₅N₃O₃S · 2 HCl · 1/2 H₂O (529.5)

3.11. 4-[4-Hydroxy-3-(piperidinomethyl)phenylamino]-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester-dihydrochlorid-Dihydrat (9f)

Darstellung gemäß AAV 1 aus 2 durch Umsetzung mit 6f. Ausbeute: 0.24 g (42%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 219 °C (Zers.) (EtOH/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3420 (OH, NH), 3248 (NH), 1690 (C=O), 1609, 1585 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 253.8 nm (4.51), 273.3 (4.49), 360.5 (3.96). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.33 und 1.64 (br. s, br. s, 1H, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.74 (s, 4H, NCH₂CH₂CH₂, NCH₂CH₂CH₂), 2.93 und 3.37 (s, s, 2H, 2H, NCH₂CH₂CH₂, NCH₂CH₂CH₂), 4.23 (s, 2H, CH₂N), 4.46 (q, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 7.27 (d, J = 9 Hz, 1H, 5'-H), 7.45 (dd, J = 9 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.64 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.69 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.78 (s, 1H, 2'-H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.88 (s, 1H, 2-H), 8.91 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 10.54 (br. s, 1H, NH⁺), 10.94 (s, 1H, NH), 11.18 (br. s, 1H, OH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 14.02 (NCH₂CH₂CH₂), 21.21 (NCH₂CH₂), 22.12 (OCH₂CH₃), 51.50 (NCH₂CH₂), 52.67 (NCH₂), 62.10 (OCH₂), 104.22 (q C), 116.23 (CH), 118.52 (q C), 123.10 (CH), 124.03 (CH), 125.90 (CH), 126.28 (q C), 130.67 (CH), 131.70 (CH), 133.97 (CH), 141.19 (q C), 152.75 (q C), 157.99 (q C), 165.62 (CO). MS (EI): m/z (%) = 461 (100) [M]⁺. HPLC (2): t_s = 5.80 min.

C₂₆H₂₇N₃O₃S · 2 HCl · 2 H₂O (570.5)

3.12. 4-[4-Hydroxy-3,5-bis(pyrrolidinomethyl)phenylamino]-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester-trihydrochlorid-Dihydrat (9g)

Darstellung gemäß AAV 1 aus 2 durch Umsetzung mit 6g. Ausbeute: 0.38 g (57%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 208 °C (Zers.) (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3407 (OH, NH), 3250 (NH), 1693 (C=O), 1608, 1586 (C=N, C=C). UV (H₂O): λ_{\max} (lg ϵ) = 255 nm (4.55), 270 (4.48), 296 (4.29), 359 (3.96). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.86 (br. s, 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 1.98 (br. s, 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 3.20 (br. s, 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 3.48 (br. s, 4H, NCH₂CH₂, NCH₂CH₂), 4.46 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.55 (br. s, 4H, CH₂N), 7.64 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.70 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.86 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.89 (br. s, 1H, 9-H), 8.91 (br. s, 1H, 2-H), 10.83 (br. s, 1H, OH), 10.96 (br. s, 1H, NH⁺), 11.33 (br. s, 1H, NH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 14.04 (NCH₂CH₂), 22.48 (OCH₂CH₃), 51.07 (NCH₂), 52.69 (NCH₂CH₂), 62.10 (OCH₂), 104.32 (q C), 118.87 (q C), 120.50 (q C), 123.33 (CH), 124.02 (CH), 125.90 (CH), 127.29 (q C), 130.60 (CH), 134.72 (CH), 141.31 (q C), 152.53 (q C), 156.29 (q C), 165.64 (CO). MS (EI): m/z (%) = 530 (69) [M]⁺, 390 (100). HPLC (2): t_s = 3.77 min.

C₃₀H₃₄N₄O₃S · 3 HCl · 2 H₂O (676.1)

3.13. 4-(4-Diethylamino-1-methyl-butylamino)-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureethylester-hydrochlorid-Hemihydrat (10)

0.73 g (2.5 mmol) 2 werden mit 0.79 g (5 mmol) 7, 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 in 20 ml EtOH aufgenommen. Anschließend wird unter Eiskühlung HCl-Gas eingeleitet. Der Ansatz wird vorsichtig mit Et₂O überschichtet, über Nacht gekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 0.73 g (64%). Farblose Kristalle, Schmp.: 198 °C (EtOH/Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3449 (NH), 1672 (C=O), 1559 (C=C). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 243 nm (4.39), 257 (4.58), 270 (4.48), 288 (4.25), 301 (4.18), 359 (3.88), 370 (3.83). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.15 (t, J = 7 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.38 (mc, 6H, Alkyl-CH₃, OCH₂CH₃), 1.66–1.87 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.03 (m, 6H, CH₂N), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.40 (mc, 1H, CH), 7.59 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H, 9-H), 8.86 (d, J = 9 Hz, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, 2-H), 9.88 (br. s, 1H, NH⁺). MS (EI): m/z (%) = 413 (24) [M]⁺, 86 (100). HPLC (2): t_s = 1.61 min.

C₂₃H₃₁N₃O₂S · HCl · 1/2 H₂O (459.1)

3.14. In vitro-Kultur von *P. falciparum* (Trager, Jensen 1976; Görlitzer et al. 2004)

3.15. Bestimmung der In-vitro-Antimalaria-Aktivität (Ancelin et al. 1998; Desjardins et al. 1979; Görlitzer et al. 2004)

⁴ Aus der Dissertation Holger Meyer, TU Braunschweig 2003

Literatur

Ancelin ML, Calas M, Bompard J, Cordina G, Martin D, Ben Bari M, Jé T, Druilhe 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.
- 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, Kramer C, Boyle Ch (2000) Gyraseinhibitoren 3. Mitt.: Darstellung und Reaktionen von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyridin-3-carbonsäureester. *Pharmazie* 55: 595–600.
- Görlitzer K, Kramer C, Meyer H, Walter RD, Jomaa H, Wiesner J (2004) Pyrido[3,2-*b*]indol-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria. *Pharmazie* 59: 243–250.
- 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.
- 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.
- Trager W, Jensen JB (1976) Human Malaria parasites in continuous culture. *Science* 193: 673–675.
- Wiesner J, Kettler K, Jomaa H, Schlitzer M (2002) Structure-activity relationships of novel anti-malarial agents. Part 3: N-(4-acylamino-3-benzoylphenyl)-4-propoxycinnamic acid amides. *Bioorg Med Chem Lett* 12: 543–545.