

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ der Technischen Universität Braunschweig und Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie² des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Germany

Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria

K. GÖRLITZER¹, B. GABRIEL¹, H. JOMAA², J. WIESNER²

Eingegangen am 12. Dezember 2005, angenommen am 23. Januar 2006

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

Pharmazie 61: 901–907 (2006)

Das durch Suzuki-Kreuzkupplung des 4-Bromthiophen-3-carbonsäuremethylesters (**2**) mit 2-Nitrophenylboronsäure erhaltene 4-Aryl-Derivat **3** cyclisierte unter reduktiven Bedingungen pH-abhängig zur tricyclischen Hydroxamsäure **4** oder zum Lactam **5**. Reaktion des Lactams **5** mit *P,P*-Dichlorphenylphosphinoxid führte zum Chlorthieno[3,4-*c*]chinolin **6**. Aus dem Chlorimin **6** wurden die Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl-amine **7–14** dargestellt. Zur Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria wurden die Substanzen **7a,b**, **8**, **9**, **10b**, **11**, **12** und **14a, b** gegen den Chloroquin-sensitiven 3D7 und -resistenten *Plasmodium falciparum*-Stamm Dd2 *in vitro* getestet. Die größte Aktivität zeigten **10b** mit IC₅₀-Werten von 130 nM bzw. 50 nM sowie **11** mit IC₅₀-Werten von 190 nM bzw. 44 nM.

Thieno[3,4-*c*]quinoline-4-yl-amines – synthesis and investigation of activity against malaria

The 4-aryl derivative **3**, obtained by Suzuki cross coupling of the methyl 4-bromothiophene-3-carboxylate (**2**) with 2-nitrophenylboronic acid cyclizes under reductive conditions pH-dependant to yield the tricyclic hydroxamic acid **4** or the lactam **5**. The chlorothieno[3,4-*c*]quinoline **6** was formed by reaction of the lactam **5** with *P,P*-dichlorophenylphosphinoxide. The amines **7–14** were synthesized from the chloroimine **6**. Compounds **7a,b**, **8**, **9**, **10b**, **11**, **12** and **14a, b** were tested for *in vitro* antimalarial activity using the chloroquine sensitive 3D7 and the chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* strain Dd2. The highest activity were shown by **10b** with IC₅₀ values of 130 nM and 50 nM, respectively and by **11** with IC₅₀ values of 190 nM and 44 nM, respectively.

1. Einleitung

Die durch Suzuki-Kreuzkupplung dargestellten 3(2)-(2-Nitrophenyl)thiophen-2(3)-carbon-säuremethylester wurden reduktiv zu tricyclischen Lactamen umgesetzt und in die 4-Chlorthieno[2,3-*c*] und -[3,2-*c*]chinoline überführt. Daraus wurden Analoga der Antimalariamittel Chloroquin, Amodiaquin und Pyronaridin sowie Substanzen hergestellt, bei denen eine basische Seitenkette zwei der Tricyclen miteinander verbindet. Die beste Wirkung zeigten Pyronaridin-Derivate, welche das Wachstum des Chloroquin-resistenten *Plasmodium falciparum*-Stammes Dd2 mit einem IC₅₀-Wert von 650 bzw. 750 nM hemmten (Görlitzer et al. 2004, 2006). Hier wird über die Synthese und biologische Prüfung der isomeren Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl-amine berichtet. Die Untersuchungen wurden auf Derivate des Amodiaquins mit *m*-ständiger phenolischer Hydroxyl-Gruppe ausgedehnt.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Synthesen

3,4-Dibromthiophen wurde in Diethylether mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) mono-metalliert und anschließend mit festem Kohlendioxid (Trockeneis) umgesetzt. Nach saurer

Aufarbeitung wurde die 4-Bromthiophen-3-carbonsäure (**1**) erhalten (Consiglio et al. 1980). Aus der Säure **1** wurde mit Thionylchlorid und Methanol der Methylester **2** gebildet. Der Ester **2** wurde in einer Suzuki-Reaktion (Miyaura und Suzuki 1995) mit der kommerziell erhältlichen 2-Nitrophenylboronsäure gekuppelt. Die optimierte Kreuzkupplung erfolgte in 1,2-Dimethoxyethan (DME) als Lösemittel mit [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-chlorid (Pddppf) als Katalysator unter Zusatz von Cäsiumfluorid. Der 4-(2-Nitrophenyl)thiophen-3-carbonsäuremethylester (**3**) lieferte bei der Reduktion mit Zink im Acetatpuffer pH 4.6 durch intramolekulare Cyclisierung des gebildeten Hydroxylamins mit dem Methylester die Hydroxamsäure **4**, während mit Eisen in Essigsäure das intermediär erzeugte aromatische Amin unter Ringschluss das Lactam **5** bildete. Das Lactam **5** wurde bereits früher auf anderem Wege dargestellt (Gronowitz und Timari 1990). Erhitzen des Lactams **5** mit *P,P*-Dichlorphenylphosphinoxid (Janin et al. 1993) ergab das 4-Chlorthieno[3,4-*c*]chinolin **6**³. Nach der Methode von Andersag (1948) wurden durch Reaktionen des cyclischen Chlorimins **6** mit *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,3-propanamin bzw. *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin (Novaldiamin-Base) in einer Phenolschmelze unter Zusatz von Natriumiodid das 4-Amin **7a** und das

Chloroquin-Analoge **7b** dargestellt und anschließend in die Dihydrochloride überführt. Das Chlorimin **6** ließ sich mit den Phenol-Mannich-Basen 4-Amino-2-diethylamino-methylphenol-dihydrochlorid (Burckhalter et al. 1948) und 4-Amino-2,6-bis-(1-pyrrolidinylmethyl)phenol-trihydrochlorid (Stout et al. 1983) beim Erhitzen in DME zu dem Amodiaquin-Analogen **8** bzw. dem Pyronaridin-Derivat **9** umsetzen (Schema 1).

Mit 1,4-Butandiamin (Putrescin) und 1,5-Pentandiamin (Vennerstrom et al. 1992) sowie *N,N'*-Bis-(3-aminopropyl)piperazin (Guillon et al. 2004) reagierte das 4-Chlor-Derivat **6** nach der Andersag-Methode zu den symmetrisch-verknüpften Tricyclen **10** und **11**. Neben der Verbindung **11** wurde als Hauptprodukt das in 4-Position monosubstituierte **12** isoliert (Schema 2).

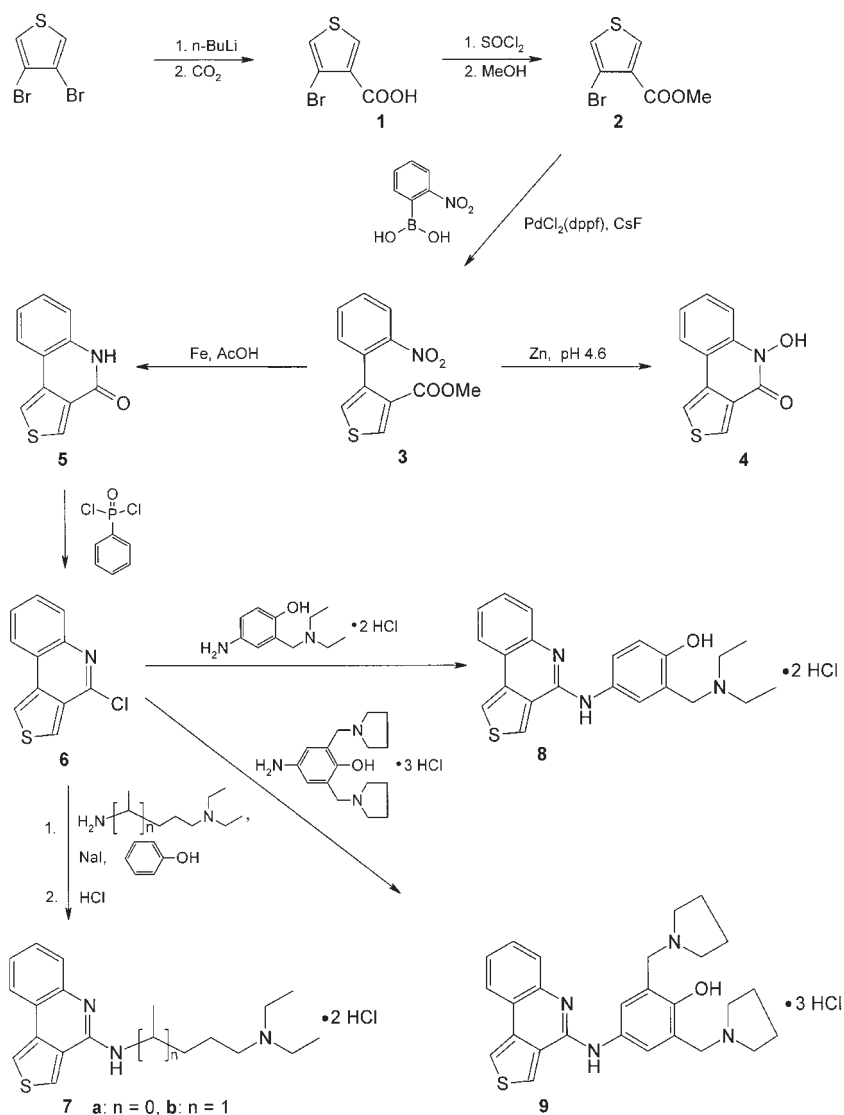
Um zu Phenol-Mannich-Basen zu gelangen, die wie Isoquin stabiler gegen Oxidation sind und keine toxischen Metabolite bilden (O'Neill et al. 2003), wurde das Chlorimin **6** mit 3-Aminophenol zum Amidin **13** umgesetzt. Das Phenol **13** lieferte mit Formaldehyd und Aminen die Aminomethylierungsprodukte **14**. **14a-c** zeigen Ähnlichkeit mit Isoquin (Schema 3).

2.2. Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria

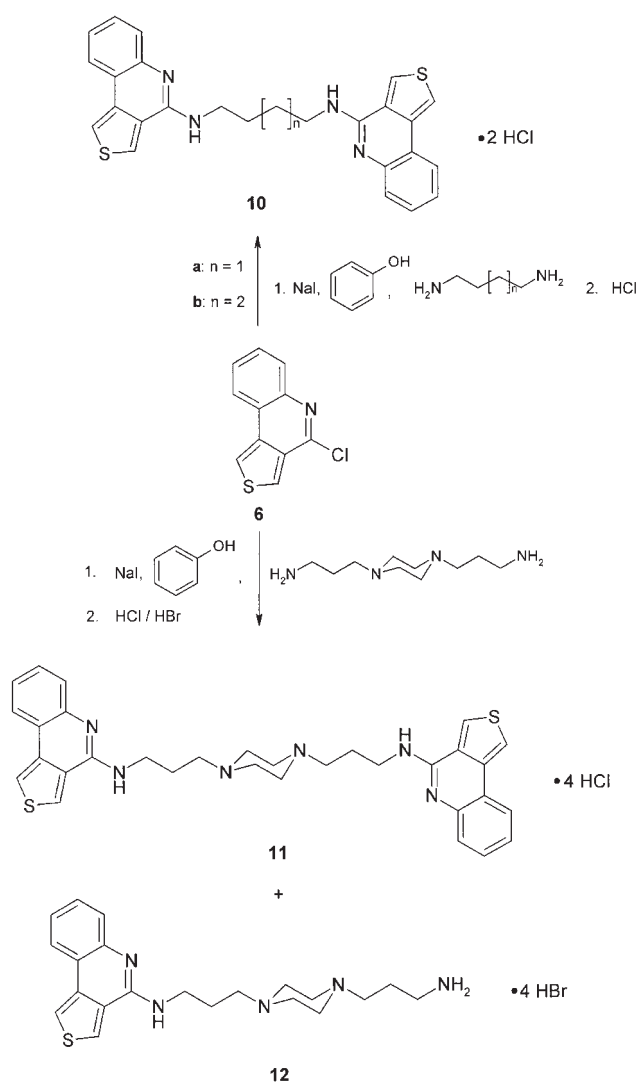
Plasmodium falciparum, der Erreger der Malaria tropica, wurde in Serum-supplementiertem RPMI-1640-Medium mit humanen Erythrozyten als Wirtszellen kultiviert (modifizierte Methode nach Trager und Jensen 1976). Die Kultur erfolgte unter einer kontrollierten Atmosphäre aus 92% N₂, 5% O₂ und 3% CO₂. Für die *In-vitro*-Prüfung auf Antimalaria-Aktivität wurde der Chloroquin-sensitive Stamm 3D7 und der multiresistente Stamm Dd2 verwendet. Die Wachstumshemmung der Parasiten wurde über die Inkorporation von ³H-markiertem Hypoxanthin bestimmt (modifizierte Methode nach Desjardins et al. 1979). Dazu wurden Verdünnungsserien der Testsubstanzen auf Mikrotiterplatten mit der Parasitenkultur inkubiert. Nach Inkubation für 48 h wurde [³H]-Hypoxanthin zugefügt und für weitere 24 h inkubiert. Die durch die Parasiten inkorporierte Radioaktivität wurde anschließend in dem nach Filtration über Glasfaserfilter erhaltenen Retentat gemessen.

Sämtliche Substanzen zeigten signifikante Antimalaria-Aktivität *in vitro*. Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden wegen der höheren Relevanz anhand der mit dem Chloroquin-resistenten Dd2-Stamm erhaltenen IC₅₀-Werten

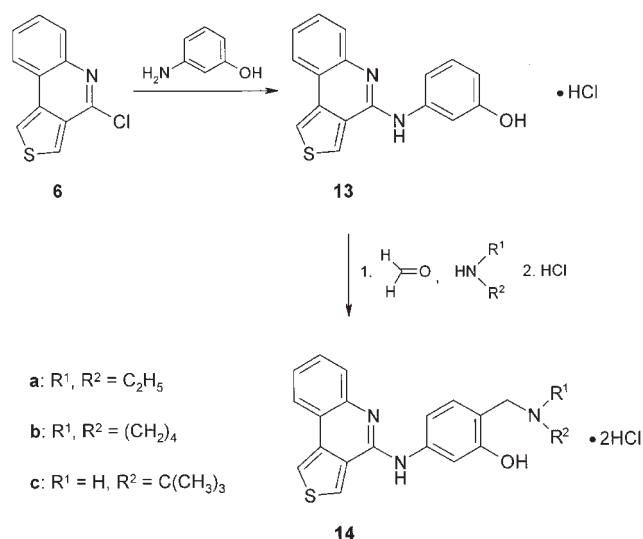
Schema 1



Schema 2



Schema 3

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

Substanz	Dd2	3D7
7a	1100	2000
7b	1100	1900
8	840	1500
9	200	210
10b	50	130
11	44	190
12	540	1900
14a	110	630
14b	420	630
Chloroquin	140	55

diskutiert. Das Chloroquin-analoge Thieno[3,4-*c*]chinolin **7a** zeigte moderate Aktivität mit einer IC_{50} von 1100 nM. Nur unwesentlich aktiver war das Amodiaquin-Derivat **8** ($\text{IC}_{50} = 840$ nM). Dagegen führte das Pyronaridin-Derivat **9** zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung ($\text{IC}_{50} = 200$ nM). Ähnliche Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden in den früheren Studien mit den entsprechenden Thieno[3,2-*c*]chinolin- und Thieno[2,3-*c*]chinolin-Verbindungen beobachtet, wobei allerdings die absoluten IC_{50} -Werte tendenziell höher lagen (Görlitzer et al. 2004, 2006). Vergleichsweise hohe Aktivität zeigten auch die als Isoquin-Derivate aufzufassenden Verbindungen **14a** und **14b** mit IC_{50} -Werten von 110 nM bzw. 420 nM. Die Aktivität des kurzkettenigen Derivats **7a** ($\text{IC}_{50} = 1100$ nM) war ähnlich gering wie die des Chloroquin-Derivats **7b**. Eine ebenfalls eher moderate Aktivität wurde mit dem *N,N'*-Bis-(3-aminopropyl)piperazin-Derivat **12** bestimmt ($\text{IC}_{50} = 540$ nM). Dagegen war die entsprechende dimere Verbindung **11** ca. 10fach aktiver ($\text{IC}_{50} = 44$ nM). Auch die dimere 1,5-Pentandiamin-Verbindung **10b** zeigte eine vergleichbar hohe Aktivität ($\text{IC}_{50} = 50$ nM). Diese Werte entsprechen dem IC_{50} -Wert von Chloroquin, der mit dem sensitiven 3D7-Stamm bestimmt wurde. Interessanterweise waren die früher untersuchten analogen dimeren Thieno[3,2-*c*]chinolin- und Thieno[2,3-*c*]chinolin-Verbindungen ca. 10fach weniger aktiv (Görlitzer et al. 2006).

Die beschriebenen Struktur-Wirkungsbeziehungen wurden im Wesentlichen durch die mit dem 3D7-Stamm erhaltenen Ergebnisse bestätigt. Dabei erwies sich allerdings der 3D7-Stamm als weniger sensitiv gegen die getesteten Verbindungen als der Dd2-Stamm, so dass konsistent höhere IC_{50} -Werte erhalten wurden. Ein umgekehrter Trend wurde zuvor mit den analogen Thieno[3,2-*c*]chinolin- und Thieno[2,3-*c*]chinolin-Verbindungen beobachtet; diese Substanzen waren deutlich aktiver gegen den 3D7- als gegen den Dd2-Stamm (Görlitzer et al. 2006). Bemerkenswerterweise wird auch für das 8-Aminochinolin Tafenoquin eine höhere *In-vitro*-Aktivität gegen multiresistente als gegen wildtypische *P. falciparum*-Blutstadien beschrieben (Brueckner et al. 2001). Obwohl die Ursache für dieses Phänomen unbekannt ist, könnten derartige Verbindungen mit selektiver Aktivität gegen Chloroquin-resistente *P. falciparum*-Stämme von besonderem therapeutischen Nutzen sein.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Görlitzer et al. (2004).

3.2. 4-Bromthiophen-3-carbonsäuremethylester (2)

4,84 g (20 mmol) 3,4-Dibromthiophen werden in 30 ml Et_2O gelöst, auf -70 °C gekühlt und 8,8 ml (22 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (2,5 M in

Hexan) zugesetzt. Nach 15 min bei -70°C wird die Lösung auf festes, mit Et_2O überschichtetes CO_2 gegeben. Der Ansatz wird langsam auf 0°C erwärmt, mit 100 ml HCl (7,4%) versetzt und die wässrige Phase mit 400 ml Et_2O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird unter DC-Kontrolle mit NaOH (8,0%) extrahiert und der sich beim Ansäuern der wässrigen Phase bildende Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 2,95 g (71,6%). Zu 2,06 g (10 mmol) der erhaltenen 4-Brom-3-thiophencarbonsäure (**1**) werden 10,56 g (91 mmol) SOCl_2 getropft und 15 min rückfließend erhitzt. Das überschüssige SOCl_2 wird i. Vak. entfernt, nach Zusatz von 35 ml MeOH 1 h zum Rückfluss erhitzt und danach der Ansatz i. Vak. eingengt. Ausbeute: 2,17 g (98,2%).

3.3. Methyl-4-(2-nitrophenyl)-3-thiophencarboxylat (**3**)

1,10 g (5 mmol) **2**, 1,25 g (7,5 mmol) 2-Nitrophenylboronsäure, 3,00 g (20 mmol) CsF und 0,40 g (0,5 mmol) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-chlorid (Komplex mit CH_2Cl_2 1:1) werden in einer Mischung aus 30 ml 1,2-Dimethoxyethan und 10 ml H_2O gelöst und unter N_2 -Atmosphäre 9,5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 100 ml Et_2O versetzt und der ausfallende Feststoff abgesaugt. Die organische Phase wird mit 150 ml einer gesättigten NaCl -Lösung und dann mit 150 ml H_2O gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: $\text{CHCl}_3/\text{Petroläther}$ 3:1) unterworfen. Ausbeute: 1,04 g (79,1%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 70°C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1713 (C=O), 1607 (C=C), 1518, 1357 (NO_2). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 221 nm (4,30). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3,67 (s, 3H, CH_3), 7,19 (d, J = 3,4 Hz, 1H, 5-H), 7,37 (dd, J = 1,5 Hz, J = 7,8 Hz, 1H, 6'-H), 7,52 (dt, J = 1,5 Hz, J = 7,8 Hz, 1H, 4'-H), 7,61 (dt, J = 1,5 Hz, J = 7,8 Hz, 1H, 5'-H), 8,11 (dd, J = 1,5 Hz, J = 7,8 Hz, 1H, 3'-H), 8,19 (d, J = 3,4 Hz, 1H, 2-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 51,63 (CH_3), 124,19 (C-3'), 124,72 (C-5), 128,65 (C-4'), 130,93 (C-3), 131,82 (C-1'), 132,39 (C-6'), 132,69 (C-5'), 134,16 (C-2), 139,18 (C-4), 148,61 (C-2'), 162,53 (C=O). Zuordnung der Signale über HSQC- und HMBC-Spektren gesichert! MS (EI): m/z (%) = 263 [$\text{M}]^{++}$ (1), 217 (100). HPLC: t_{s} = 1,18 min (1). $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ (263,3)

3.4. 4,5-Dihydro-5-hydroxythieno[3,4-c]chinolin-4-on (**4**)

0,62 g (2,35 mmol) **3** werden in 39 ml EtOH gelöst. Nach Zusatz von 8 ml Acetat-Pufferlösung pH 4,6 R (Ph. Eur. 1997) und fünf Zn-Granalien (Zink, aktiviertes R; Ph. Eur. 1997) wird der Ansatz 2 h rückfließend erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Et_2O gewaschen und unter Zusatz von wenigen Tropfen EtOH in HCl (0,1 mol/l) suspendiert. Der nach 1 h starken Rührens verbleibende Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 0,36 g (70,6%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 245°C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3436 (OH), 1625, 1601 (C=O, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 231 nm (4,38), 245 (4,37), 256 (4,27), 264 (4,30), 311 (3,71), 319 (3,71). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 8-H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 7-H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 6-H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 9-H), 8,45 (d, J = 3,1 Hz, 1H, 1-H), 8,57 (d, J = 3,1 Hz, 1H, 3-H), 11,08 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 113,40 (C-6), 115,75 (C-9a), 119,66 (C-1), 122,75 (C-8), 124,03 (C-9), 128,84 (C-7), 129,80 (C-3), 130,03 (C-3a), 134,35 (C-9b), 136,59 (C-5a), 154,15 (C-4). MS (EI): m/z (%) = 217 [$\text{M}]^{++}$ (11), 201 (100). HPLC: t_{s} = 4,23 min (2). $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ (217,2)

3.5. 4,5-Dihydrothieno[3,4-c]chinolin-4-on (**5**)

1,25 g (4,75 mmol) **3** werden in einer Mischung aus 120 ml THF, 12 ml AcOH und 12 ml H_2O gelöst, mit 3,55 g Fe-Späne versetzt und 7 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen der Fe-Späne wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen und der verbleibende Rückstand in 75 ml H_2O gelöst. Die wässrige Lösung wird mit HCl (1 mol/l) versetzt (pH \sim 1) und der ausfallende Feststoff abgesaugt. Ausbeute: 0,94 g (98,4%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 256°C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3434 (NH), 1669, 1590 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 230 nm (4,25), 238 (4,27), 248 (4,17), 258 (4,15), 304 (3,48), 353 (3,23). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 8-H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 6-H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 7-H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 9-H), 8,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H, 1-H), 8,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 3-H), 11,23 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 115,98 (C-6), 116,52 (C-9a), 119,10 (C-1), 122,18 (C-8), 123,99 (C-9), 128,52 (C-7), 130,04 (C-3), 130,80 (C-3a), 136,22 (C-9b), 136,25 (C-5a), 158,09 (C-4). Zuordnungen der Signale über HSQC- und HMBC-Spektren gesichert! MS (EI): m/z (%) = 201 [$\text{M}]^{++}$ (100). HPLC: t_{s} = 0,71 min (1). $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NOS}$ (201,2)

3.6. 4-Chlorthieno[3,4-c]chinolin (**6**)

0,60 g (3,0 mmol) **5** werden in 3,9 ml (27,9 mmol) Dichlorphenylphosphin-oxid gelöst und 3 h unter N_2 -Atmosphäre auf 160°C erhitzt. Der Ansatz wird in 210 ml Eiswasser eingetrührt und mit konz. Ammoniak alkalisiert. Die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert, das Lösemittel i. Vak. abgezo-

gen und der Rückstand einer FC (Eluent: $\text{EtOAc}/\text{Petroläther}$ 1:6) unterworfen. Ausbeute: 0,65 g (98,9%). Farblose Kristalle, Schmp.: 136°C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1583 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (4,39), 270 (4,49), 312 (3,74), 324 (3,75). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,46 (dt, J = 1,6 Hz, J = 7,6 Hz, 1H, 8-H), 7,51 (dt, J = 1,6 Hz, J = 7,6 Hz, 1H, 7-H), 7,85 (dd, J = 1,6 Hz, J = 7,6 Hz, 1H, 6-H), 8,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H, 1-H), 8,04 (dd, J = 1,6 Hz, J = 7,6 Hz, 1H, 9-H), 8,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H, 3-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 117,45 (C-6), 122,45 (C-9a), 123,16 (C-1), 125,68 (C-8), 127,67 (C-9), 128,56 (C-7), 128,95 (C-3), 131,44 (C-3a), 136,91 (C-9b), 142,39 (C-5a), 146,40 (C-4). MS (EI): m/z (%) = 219 [$\text{M}]^{++}$ (100). HPLC: t_{s} = 2,84 min (1). $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClNS}$ (219,7)

3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Phenolschmelze nach Andersag (AAV 1)

3.7.1. 0,22 g (1 mmol) **6**, 0,09 g (1 mmol) Phenol, 0,02 g (0,1 mmol) NaI und 2,1 mmol des jeweiligen Amins werden gemischt und 1 h auf 160°C erhitzt. Der Ansatz wird in 50 ml H_2SO_4 15% aufgenommen und mit 75 ml CHCl_3 ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit NaOH 10% alkalisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird die organische Phase eingengt und einer FC (Eluent: s. jeweilige Substanzbeschreibung) unterworfen.

3.7.2. Analog 3.7.1. mit 1,1 mmol des jeweiligen Amins. Die Aufarbeitung erfolgt mit 150 ml H_2SO_4 15% und 250 ml CHCl_3 .

3.8. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Hydrochloriden (AAV 2)

1 mmol der jeweiligen Base wird in 50 ml Et_2O oder der angegebenen Menge des jeweiligen Lösemittels gelöst und trockenes HCl durchgeleitet. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt. Gegebenenfalls müssen zur Fällung weitere Mengen des jeweils angegebenen Lösemittels zugegeben werden.

3.9. N^3 -(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)- N^1,N^1 -diethyl-1,3-propandiamin (**7a-Base**)

Aus 0,44 g (2 mmol) **6** und 0,55 g (4,2 mmol) N^1,N^1 -Diethyl-1,3-propan-diamin nach 3.7.1. FC: $\text{EtOAc}/\text{Petroläther}/\text{HNEt}_2$ 12:6:1. Ausbeute: 0,54 g (86,3%). Gelbes Öl. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3254 (NH), 1557 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4,34), 250 (4,31), 262 (4,22), 271 (4,39), 281 (4,29), 318 (3,77), 331 (3,80). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH_2CH_3), 1,86 (m, 2H, 2-H), 2,61 (q, J = 7,1 Hz, 4H, CH_2CH_3), 2,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H, 1-H), 3,79 (t, J = 5,8 Hz, 2H, 3-H), 7,18 (dt, J = 1,2 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, 8'-H), 7,40 (dt, J = 1,2 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, 7'-H), 7,65 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, 6'-H), 7,71 (d, J = 3,0 Hz, 1H, 1'-H), 7,86 (s, 1H, NH), 7,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H, 3'-H), 7,96 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, 9'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11,85 (CH_2CH_3), 24,87 (C-2), 42,60 (C-3), 47,19 (CH_2CH_3), 53,64 (C-1), 115,94 (C-6'), 119,54 (C-1'), 119,83 (C-9a'), 122,05 (C-8'), 122,86 (C-9'), 126,15 (C-7'), 127,51 (C-3a'), 128,21 (C-3'), 137,88 (C-9b'), 145,20 (C-5a'), 151,10 (C-4'). MS (EI): m/z (%) = 313 [$\text{M}]^{++}$ (22), 214 (100). HPLC: t_{s} = 0,97 min (1). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$ (313,5)

3.10. N^3 -(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)- N^1,N^1 -diethyl-1,3-propandiamin-dihydrochlorid-monohydrat (**7a**)

Aus 0,49 g (1,6 mmol) **7a-Base** nach 3.8. Ausbeute: 0,23 g (38,0%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 121°C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3465, 3402 (NH), 1651, 1614 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 231 nm (4,31), 242 (4,34), 250 (4,39), 263 (4,23), 271 (4,31), 280 (4,20), 318 (3,70), 332 (3,75). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 6H, CH_2CH_3), 2,20–2,23 (m, 2H, 2-H), 3,14 (q, J = 7,2 Hz, 4H, CH_2CH_3), 3,33 (s, 2H, 1-H), 4,05–4,10 (m, 2H, 3-H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 8'-H), 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 7'-H), 8,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 6'-H), 8,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 9'-H), 8,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H, 1'-H), 9,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H, 3'-H), 10,49 (s, 1H, $\text{N}^3\text{-H}$), 11,00 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 12,82 (s, 1H, $\text{N}^5\text{-H}$). $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8,47 (CH_2CH_3), 22,63 (C-2), 40,06 (C-3), 46,31 (CH_2CH_3), 48,10 (C-1), 117,57 (C-9a'), 118,75 (C-6'), 120,58 (C-1'), 122,89 (C-3a'), 123,95 (C-8'), 125,22 (C-9'), 128,84 (C-7'), 131,68 (C-3'), 133,13 (C-9b'), 134,31 (C-5a'), 148,82 (C-4'). MS (EI): m/z (%) = 313 [$\text{M}]^{++}$ (24), 214 (100). HPLC: t_{s} = 3,27 min (2). $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S} \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$ (404,4)

3.11. (*R,S*)- N^4 -(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)- N^1,N^1 -diethyl-1,4-pentandiamin (**7b-Base**)

Aus 0,44 g (2 mmol) **6** und 0,67 g (4,2 mmol) (*R,S*)- N^1,N^1 -Diethyl-1,4-pentandiamin nach 3.7.1. FC: $\text{EtOAc}/\text{Petroläther}/\text{HNEt}_2$ 12:6:1. Ausbeute: 0,29 g (42,4%). Gelbes Öl. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3332 (NH), 1584, 1556 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 236 nm (4,35), 250 (4,26), 264 (4,23), 272 (4,40), 283 (4,31), 317 (3,77), 332 (3,84). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 6H, CH_2CH_3), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH_3), 1,56–1,72 (m, 4H, CH_2CH_2), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 2,51 (q,

$J = 7,2$ Hz, 4H, CH_2CH_3), 4,57 (m, 1H, CH), 5,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, NH), 7,19 (dt, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H, 8'-H), 7,41 (dt, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H, 7'-H), 7,63 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H, 6'-H), 7,74 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, 1'-H), 7,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, 3'-H), 7,96 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H, 9'-H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 11,45 (CH_2CH_3), 21,09 (CH_3), 23,71 (C-2), 35,11 (C-3), 45,91 (C-4), 46,82 (CH_2CH_3), 52,88 (C-1), 116,12 (C-6'), 119,12 (C-1'), 119,85 (C-9a'), 122,29 (C-8'), 122,76 (C-9'), 126,44 (C-7'), 127,02 (C-3a'), 128,15 (C-3'), 137,95 (C-9b'), 144,87 (C-5a'), 149,92 (C-4'). MS (EI): m/z (%) = 341 [$\text{M}]^{++}$ (18), 86 (100). HPLC: $t_s = 0,68$ min (1). $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ (341,5)

3.12. (R,S)- N^4 -(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)- N^1,N^1 -diethyl-1,4-pentandi-aminodihydrochlorid (7b)

Aus 0,13 g (0,40 mmol) **7b-Base** nach 3.8. Ausbeute: 0,15 g (90,6%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 98 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3428 (NH), 1639, 1610 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 239 (4,31), 251 (4,33), 264 (4,21), 272 (4,32), 282 (4,21), 318 (3,71), 332 (3,76). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 1,42 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H, CH_3), 1,82–2,04 (m, 4H, CH_2CH_2), 3,09 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 5,08 (s, 1H, CH), 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, 8'-H), 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, 7'-H), 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 6'-H), 8,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 9'-H), 8,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 1'-H), 9,99 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 3'-H), 10,36 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 10,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, $\text{N}^4\text{-H}$), 12,77 (s, 1H, $\text{N}^5\text{-H}$). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8,35 (CH_2CH_3), 8,43 (CH_2CH_3), 19,72 (C-2), 19,98 (CH_3), 31,86 (C-3), 45,99 (CH_2CH_3), 48,98 (C-4), 50,23 (C-1), 117,50 (C-9a'), 118,80 (C-6'), 120,45 (C-1'), 122,84 (C-3a'), 123,94 (C-8'), 125,15 (C-9'), 128,82 (C-7'), 132,25 (C-3'), 133,21 (C-9b'), 134,43 (C-5a'), 148,19 (C-4'). MS (EI): m/z (%) = 341 [$\text{M}]^{++}$ (34), 86 (100). HPLC: $t_s = 2,71$ min (2). $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$ (414,4)

3.13. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung mit Phenol-Mannich-Basen (AAV 3)

0,22 g (1 mmol) **6** werden in 20 ml Ethylenglycolmonoethylether gelöst, mit 1 mmol des Hydrochlorids der entsprechenden Phenol-Mannich-Base versetzt und 9 h auf 120 °C erhitzt. Danach wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Weitere Aufarbeitung siehe jeweilige Substanzbeschreibung.

3.14. 4-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid (8)

Aus 0,37 g (1,7 mmol) **6** und 0,46 g (1,7 mmol) 4-Amino-2-diethyl-amino-methylphenol-dihydrochlorid nach 3.13. Der verbleibende Rückstand wird einer FC (Eluent: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1 : 4) unterworfen und nach Einengen des Fließmittels wird in die entsprechenden Fraktionen trockenes HCl eingeleitet. Ausbeute: 0,20 g (26,1%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 244 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3427 (OH, NH), 1632 (C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4,44), 279 (4,25), 323 (3,88), 339 (3,97), 355 (3,98). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 2,63 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, CH_2CH_3), 3,78 (s, 2H, ArCH_2), 6,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, 6-H), 7,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H, 8'-H), 7,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H, 7'-H), 7,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, 6'-H), 7,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, 9'-H), 7,88 (s, 1H, 3-H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, 5-H), 8,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, 1'-H), 9,09 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, 3'-H), 9,49 (s, 1H, NH), 10,10 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{tert. Amin}}$), 10,62 (s, 1H, OH), 12,00 (s, 1H, $\text{N}^5\text{-H}$). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 10,99 (CH_3), 45,89 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 54,84 (ArCH_2), 114,90 (C-6'), 117,47 (C-5), 120,05 (C-9a'), 121,22 (C-3), 121,83 (C-2), 122,09 (C-1'), 122,57 (C-6), 123,19 (C-3a'), 123,28 (C-8'), 126,04 (C-9'), 126,48 (C-7'), 127,95 (C-3'), 132,31 (C-9b'), 137,16 (C-4), 143,86 (C-5a'), 148,27 (C-1), 152,60 (C-4'). MS (EI): m/z (%) = 377 [$\text{M}]^{++}$ (67), 275 (100). HPLC: $t_s = 7,99$ min (2). $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ (450,4)

3.15. 4-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)-amino-2,6-bis(pyrrolidinomethyl)phenoltrihydrochlorid (9)

Aus 0,33 g (1,5 mmol) **6** und 0,58 g (1,5 mmol) 4-Amino-2,6-bis(dipyrrolidinomethyl)phenol-trihydrochlorid nach 3.13. Der verbleibende Rückstand wird einer Mischung aus *n*-Hexan/EtOAc/EtOH abs. (1 : 1 : 1) umkristallisiert. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit *n*-Hexan gewaschen. Ausbeute: 0,42 g (49,4%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: ab 235 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3410 (NH, OH), 1630, 1596 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4,50), 277 (4,20), 345 (3,94). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,92 ($s_{\text{br.}}$, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,04 ($s_{\text{br.}}$, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,24 ($s_{\text{br.}}$, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,54 ($s_{\text{br.}}$, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 4,54 (s, 4H, ArCH_2), 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, 8'-H), 7,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, 7'-H), 7,95 (s, 2H, 3-H, 5-H), 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 6'-H), 8,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 9'-H), 8,80 (s, 1H, 1'-H), 9,86 (s, 1H, 3'-H), 10,44 (s, 1H, NH), 10,89 (s, 2H, $\text{NH}_{\text{pyrrolidin}}$), 12,54 (s, 2H, OH, $\text{N}^5\text{-H}$). MS (EI): m/z (%) = 458 [$\text{M}]^{++}$ (22), 318 (100). HPLC: $t_s = 16,30$ min (2). $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{OS}$ (568,0)

3.16. N^1,N^4 -Bis(thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)butan-1,4-diamin (10a-Base)

Aus 0,33 g (1,5 mmol) **6** und 0,14 g (1,6 mmol) 1,4-Butandiamin nach 3.7.2. FC: EtOAc/Petroläther/HNEt₂ 12 : 6 : 1. Ausbeute: 0,38 g (55,8%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 251 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3377, 3320 (NH), 1556, 1528 (C=N, C=C). UV (CHCl_3): λ_{max} (lg ϵ) = 241 nm (4,54), 251 (4,45), 275 (4,65), 285 (4,61), 319 (3,99), 333 (4,07), 346 (3,97). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,85 (s, 4H, 2-H, 3-H), 3,67 (s, $J = 4$ Hz, 1-H, 4-H), 7,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 7,51 (s, 2H, $\text{N}^1\text{-H}$, $\text{N}^4\text{-H}$), 8,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8,40 (s, 2H, 1'-H, 1''-H), 8,55 (s, 2H, 3'-H, 3''-H). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 26,69 (C-2, C-3), 40,07 (C-1, C-4), 117,20 (C-6', C-6''), 119,49 (C-9a', C-9a''), 121,54 (C-1', C-1''), 122,22 (C-8', C-8''), 123,19 (C-9', C-9''), 125,62 (C-7', C-7''), 126,52 (C-3a', C-3a''), 127,83 (C-3', C-3''), 137,04 (C-9b', C-9b''), 144,70 (C-5a', C-5a''), 150,70 (C-4', C-4''). MS (EI): m/z (%) = 454 [$\text{M}]^{++}$ (6), 254 (100). HPLC: $t_s = 22,67$ min (2). $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}_2 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$ (499,6)

3.17. N^1,N^4 -Bis(thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)butan-1,4-diamin-dihydrochlorid (10a)

Aus 0,22 g (0,50 mmol) **10a-Base** nach 3.8. LM: 60 ml DMF (Fällungsintensivierung durch H_2O). Ausbeute: 0,12 g (45,5%). Gelbe Kristalle, Schmp.: ab 215 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3410 (NH), 1643, 1612 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 242 nm (4,57), 251 (4,60), 264 (4,44), 270 (4,46), 318 (3,93), 332 (3,96). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{F}_3\text{CCOOH}$): δ (ppm) = 2,18 (s, 4H, 2-H, 3-H), 3,90 (s, 4H, 1-H, 4-H), 7,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 7,95 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8,03 (s, 2H, 1'-H, 1''-H), 8,88 (s, 2H, 3'-H, 3''-H), 9,12 (s, 2H, $\text{N}^1\text{-H}$, $\text{N}^4\text{-H}$), 10,49 (s, 2H, $\text{N}^5\text{-H}$, $\text{N}^5''\text{-H}$). ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{F}_3\text{CCOOH}$): (ppm) = 25,02 (C-2, C-3), 42,67 (C-1, C-4), 117,74 (C-9a', C-9a''), 118,65 (C-6', C-6''), 119,28 (C-1', C-1''), 121,81 (C-3a', C-3a''), 123,72 (C-8', C-8''), 126,53 (C-9', C-9''), 129,79 (C-7', C-7''), 130,92 (C-3', C-3''), 131,93 (C-9b', C-9b''), 134,93 (C-5a', C-5a''), 149,27 (C-4', C-4''). MS (EI): m/z (%) = 454 [$\text{M}]^{++}$ (4), 200 (100). HPLC: $t_s = 5,64$ min (2). $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}_2$ (527,5)

3.18. N^1,N^5 -Bis(thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)pentan-1,5-diamin (10b-Base)

Aus 0,33 g (1,5 mmol) **6** und 0,15 g (1,5 mmol) 1,5-Pentandiamin nach 3.7.2. FC: EtOAc/Petroläther/HNEt₂ 12 : 6 : 1. Ausbeute: 0,17 g (24,2%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 189 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3431 (NH), 1645, 1613 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4,48), 272 (4,50), 281 (4,40), 332 (3,99). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,58–1,64 (m, 2H, 3-H), 1,81–1,88 (m, 4H, 2-H, 4-H), 3,70 (m, 4H, 1-H, 5-H), 7,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 7,69 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 8,14 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H, 1'-H, 1''-H), 8,58–8,80 (m, 2H, $\text{N}^1\text{-H}$, $\text{N}^5\text{-H}$), 8,99 (s, 2H, 3'-H, 3''-H). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 23,95 (C-3), 28,06 (C-2, C-4), 40,96 (C-1, C-5), 117,51 (C-6', C-6''), 118,39 (C-1', C-1''), 118,68 (C-9a', C-9a''), 122,80 (C-8', C-8''), 123,00 (C-9', C-9''), 123,44 (C-7', C-7''), 125,02 (C-3a', C-3a''), 128,17 (C-3', C-3''), 135,94 (C-9b', C-9b''), 149,91 (C-5a', C-5a''), C-4', C-4''). MS (EI): m/z (%) = 468 [$\text{M}]^{++}$ (3), 267 (100). HPLC: $t_s = 21,48$ min (2). $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}_2$ (468,6)

3.19. N^1,N^5 -Bis(thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)pentan-1,5-diamin-dihydrochlorid (10b)

Aus 0,17 g (0,36 mmol) **10b-Base** nach 3.8. LM: 60 ml DMF (Fällungsintensivierung durch H_2O). Ausbeute: 0,13 g (66,9%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 130 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424 (NH), 1642, 1609 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 242 nm (4,50), 251 (4,54), 271 (4,44), 279 (4,32), 318 (3,87), 332 (3,92). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,65–1,70 (m, 2H, 3-H), 1,89–1,96 (m, 4H, 2-H, 4-H), 3,91–3,96 (m, 4H, 1-H, 5-H), 7,40 (dt, $J = 0,9$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 2H, 8'-H, 8''-H), 7,51 (dt, $J = 0,9$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 2H, 7'-H, 7''-H), 8,21 (dd, $J = 0,9$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 2H, 6'-H, 6''-H), 8,27 (dd, $J = 0,9$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 2H, 9'-H, 9''-H), 8,66 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H, 1'-H, 1''-H), 9,71 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H, 3'-H, 3''-H), 10,75 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, $\text{N}^1\text{-H}$, $\text{N}^5\text{-H}$), 12,37 (s, 2H, $\text{N}^5\text{-H}$, $\text{N}^5''\text{-H}$). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 23,20 (C-3), 27,23 (C-2, C-4), 42,41 (C-1, C-5), 117,43 (C-9a', C-9a''), 118,59 (C-6', C-6''), 120,61 (C-1', C-1''), 122,71 (C-3a', C-3a''), 123,96 (C-8', C-8''), 125,13 (C-9', C-9''), 128,86 (C-7', C-7''), 131,59 (C-3', C-3''), 132,98 (C-9b', C-9b''), 134,21 (C-5a', C-5a''), 148,62 (C-4', C-4''). MS (EI): m/z (%) = 468 [$\text{M}]^{++}$ (3), 267 (100). HPLC: $t_s = 23,72$ min (2). $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}_2$ (541,6)

3.20. 1,4-Bis((3-thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)aminopropyl)piperazin (11-Base)

Aus 0,33 g (1,5 mmol) **6** und 0,30 g (1,5 mmol) *N,N*-Bis(3-aminopropyl)piperazin nach 3.7.2. FC: MeOH/EtOAc/HNEt₂ 14 : 2 : 1 (als 1. Fraktion

eluiert 11-Base, als 2. Fraktion 12-Base). Ausbeute: 0,31 g (36,5%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 195 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3399 (NH), 1648, 1557 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4,39), 264 (4,31), 272 (4,42), 281 (4,31), 317 (3,83), 331 (3,88). ¹H NMR ([D₅]Pyridin): δ (ppm) = 2,28 (m, J = 6,6 Hz, 4H, 2-H, 2'-H), 2,92 (t, J = 6,6 Hz, 4H, 1-H, 1'-H), 3,04 (s, 8H, H_{Piperazin}), 4,08 (t, J = 6,6 Hz, 4H, 3-H, 3'-H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H, 8''-H, 8'''-H), 7,51 (t, J = 7,4 Hz, 2H, 7''-H, 7'''-H), 7,62 (s, 2H, NH), 8,15 (d, J = 7,4 Hz, 2H, 6''-H, 6'''-H), 8,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H, 9''-H, 9'''-H), 8,31 (d, J = 2,7 Hz, 2H, 1''-H, 1'''-H), 9,19 (d, J = 2,7 Hz, 2H, 3''-H, 3'''-H). ¹³C NMR ([D₅]Pyridin): δ (ppm) = 25,46 (C-2, C-2'), 39,36 (C-1, C-1'), 51,34 (C-Piperazin), 55,20 (C-3, C-3'), 117,46 (C-6'', C-6'''), 120,36 (C-9a'', C-9a'''), 122,91 (C-1'', C-1'''), 122,96 (C-3a'', C-3a'''), 123,81 (C-8'', C-8'''), 123,97 (C-9'', C-9'''), 125,76 (C-7'', C-7'''), 128,62 (C-3'', C-3'''), 137,88 (C-9b'', C-9b'''), 150,21 (C-5a'', C-5a'''), 151,46 (C-4'', C-4'''). MS (EI): m/z (%) = 566 [M]⁺ (4), 270 (100). HPLC: t_s = 6,57 min (2). C₃₂H₃₄N₆S₂ (566,8)

3.21. 1,4-Bis((3-thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)aminopropyl)piperazintetrahydrochlorid (11)

Aus 0,28 g (0,5 mmol) 11-Base nach 3.8. LM: 500 ml CHCl₃; (Fällungsin-tensivierung mit Et₂O). Ausbeute: 0,10 g (28,1%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 233 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3409 (NH), 1649, 1614 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 231 nm (4,55), 243 (4,62), 251 (4,71), 265 (4,48), 318 (3,95), 334 (4,00). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,17–2,20 (m, 4H, 2-H, 2'-H), 3,10 (s, 4H, 1-H, 1'-H), 3,21 (s, 8H, H_{Piperazin}), 4,02 (t, J = 6,7 Hz, 4H, 3-H, 3'-H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H, 8''-H, 8'''-H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H, 7''-H, 7'''-H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H, 6''-H, 6'''-H), 8,28 (d, J = 7,7 Hz, 2H, 9''-H, 9'''-H), 8,61 (d, J = 3,0 Hz, 2H, 1''-H, 1'''-H), 9,59 (d, J = 3,0 Hz, 2H, 3''-H, 3'''-H), 10,73 (s, 4H, NH, NH_{Piperazin}), 12,63 (s, 2H, N^{5'}-H, N^{5''}-H). MS (EI): m/z (%) = 566 [M]⁺ (4), 270 (100). HPLC: t_s = 1,83 min (2). C₃₂H₃₈Cl₄N₆S₂ (712,6)

3.22. N-[3-[4-(3-aminopropyl)-1-piperazinyl]propyl]-N-thieno[3,4-c]chinolin-4-ylamin (12-Base)

Darstellung siehe 3.20. Ausbeute: 0,15 g (26,1%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 57 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3290 (NH₂, NH), 1584, 1558 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4,22), 264 (4,18), 272 (4,34), 281 (4,25), 317 (3,72), 330 (3,79). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,63–1,70 (m, 2H, 2'-H), 1,83–1,92 (m, 4H, 2-H, 3'-H), 2,45 (t, J = 7,4 Hz, 2H, 1'-H), 2,57–2,60 (m, 8H, H_{Piperazin}), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H, 3-H), 2,98–3,02 (m, 2H, NH₂), 3,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H, 1-H), 6,98 (s, 1H, NH), 7,19 (dt, J = 1,2 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, 8''-H), 7,41 (dt, J = 1,2 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, 7''-H), 7,64 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, 6''-H), 7,87 (d, J = 2,9 Hz, 1H, 1''-H), 7,93 (d, J = 2,9 Hz, 1H, 3''-H), 7,97 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, 9''-H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 24,65 (C-2'), 29,40 (C-2), 40,68 (C-1'), 41,64 (C-3), 53,39 (C-Piperazin), 56,66 (C-3'), 58,28 (C-1), 116,02 (C-6''), 119,79 (C-1'', C-9a''), 122,25 (C-8''), 122,82 (C-9''), 126,18 (C-7''), 127,18 (C-3a''), 128,21 (C-3''), 137,82 (C-9b''), 144,89 (C-5a''), 150,93 (C-4''). MS (EI): m/z (%) = 383 [M]⁺ (8), 270 (100). HPLC: t_s = 0,68 min (1). C₂₁H₂₉N₅S (383,6)

3.23. N-[3-[4-(3-aminopropyl)-1-piperazinyl]propyl]-N-thieno[3,4-c]chinolin-4-ylamin-tetrahydrobromid (12)

0,11 g (0,3 mmol) 12-Base werden in 5 ml EtOH abs. gelöst und 0,2 ml (1,2 mmol) HBr 47% zugetropft. Die entstehende Fällung wird durch Zusatz von 60 ml Et₂O intensiviert und danach der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 0,12 g (58,6%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 172 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3409 (NH), 1645, 1611 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 231 nm (4,32), 243 (4,40), 252 (4,49), 266 (4,27), 318 (3,71), 334 (3,76). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,03 (s, 2H, 2'-H), 2,26 (s, 2H, 2-H), 2,92 (s, 2H, 3'-H), 3,34 (s, 2H, 1'-H), 3,49 (s, 2H, 3-H), 3,63 (s, 8H, H_{Piperazin}), 3,85 (s, 2H, NH₂), 3,92 (s, 2H, 1-H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H, 8''-H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H, 7''-H), 7,97 (s, 2H, NH_{Piperazin}), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H, 6''-H), 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H, 9''-H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 1''-H), 9,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 3''-H), 10,35 (s, 1H, NH), 10,65 (s, 1H, NH₂·HCl), 11,99 (s, 1H, N^{5'}-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 22,47 (C-2'), 22,48 (C-2), 34,69 (C-1'), 35,54 (C-3), 36,18 (C-Piperazin), 39,66 (C-3'), 47,50 (C-1), 117,63 (C-9a''), 118,55 (C-6''), 121,00 (C-1''), 122,63 (C-3a''), 124,14 (C-8''), 125,51 (C-9''), 129,07 (C-7''), 131,63 (C-3'), 132,70 (C-9b''), 134,23 (C-5a''), 148,94 (C-4''). MS (EI): m/z (%) = 383 [M]⁺ (6), 80 (100). HPLC: t_s = 1,54 min (2). C₂₁H₃₃Br₄N₅S (707,2)

3.24. 3-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)aminophenol-hydrochlorid (13)

0,44 g (2 mmol) 6 und 0,44 g (4 mmol) 3-Aminophenol werden in 10 ml EtOH gelöst und 4 h rückfließend erhitzt. Der entstandene Niederschlag

wird abgesaugt und die Mutterlauge i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird einer FC (Eluent: EtOAc/Petroläther 1 : 1) unterworfen und nach Einengen des Fließmittelgemisches in die entsprechenden Fraktionen trockenes HCl eingeleitet. Ausbeute: 0,64 g (97,6%). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 282 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3137 (OH, NH), 1639, 1606 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 248 nm (4,46), 278 (4,29), 324 (3,90), 339 (4,05), 354 (4,06). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 6-H), 7,07–7,10 (m, 2H, 6'-H, 2-H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H, 5-H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 8'-H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 7'-H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 4-H), 8,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 9'-H), 8,79 (d, J = 2,8 Hz, 1H, 1'-H), 9,84 (s, 1H, 3'-H), 10,14 (s, 1H, NH), 12,19 (s, 1H, OH), 12,35 (s, 1H, N^{5'}-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 112,53 (C-2), 115,30 (C-6), 115,79 (C-6'), 118,15 (C-3), 119,16 (C-1'), 120,39 (C-9a'), 120,62 (C-8'), 123,00 (C-3a'), 124,06 (C-9'), 125,53 (C-7'), 128,99 (C-5), 130,68 (C-3'), 132,50 (C-4), 134,94 (C-9b'), 135,53 (C-5a'), 148,31 (C-4'), 158,77 (C-1). MS (EI): m/z (%) = 291 [M-H]⁺ (100). HPLC: t_s = 10,72 min (2). C₁₇H₁₃ClN₂OS (328,8)

3.25. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Mannich-Reaktion (AAV 4)

0,33 g (1 mmol) des Hydrochlorids der jeweiligen *m*-Aminophenol-Verbindung, 1,4 mmol der Amin-Komponente und 6,60 ml (2,25 mmol) einer Formaldehydlösung 37% werden 3 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer FC (Eluent: MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 4) unterworfen. Die entsprechenden Fraktionen werden zur Trockene eingengt, der Rückstand in EtOH abs. aufgenommen und HCl-Gas durchgeleitet. Der durch Zugabe von Et₂O hervorgerufene Niederschlag wird abgesaugt.

3.26. 5-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)amino-2-diethylaminomethylphenol-dihydrochlorid (14a)

Aus 0,33 (1 mmol) 13 und 0,11 g (1,4 mmol) Diethylamin nach 3.25. Ausbeute: 0,08 g (20,2%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 223 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3418 (OH, NH), 1636, 1606 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4,45), 256 (4,44), 276 (4,25), 341 (4,04), 354 (4,06). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,32 (s, 6H, CH₂CH₃), 3,16 (s, 4H, CH₂CH₃), 4,29 (s, 2H, ArCH₂), 7,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H, 6'-H), 7,31 (s, 1H, 6-H), 7,48–7,55 (m, 2H, 8'-H, 7'-H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H, 4-H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H, 3-H), 8,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H, 9'-H), 8,77 (s, 1H, 1'-H), 9,67 (s, 1H, 3'-H), 10,38 (s, 1H, NH), 11,04 (s, 1H, NH_{tert.Amin}), 12,47 (s, 2H, OH, N^{5'}-H). MS (ESI): m/z (%) = 378 [M + H]⁺ (5), 305 (100). HPLC: t_s = 8,81 min (2). C₂₂H₂₅Cl₂N₃OS (450,4)

3.27. 5-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)amino-2-pyrrolidinomethylphenol-dihydrochlorid (14b)

Aus 0,30 g (0,9 mmol) 13 und 0,09 g (1,3 mmol) Pyrrolidin nach 3.25. Ausbeute: 0,05 g (11,2%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 219 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3433 (OH, NH), 1611, 1506 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4,38), 256 (4,38), 276 (4,20), 341 (3,99), 354 (4,03). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,99 (sbr., 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3,18 (sbr., 4H, N(CH₂CH₂)₂), 4,24 (s, 2H, ArCH₂), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H, 8'-H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H, 4-H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H, 6'-H), 7,50 (t, J = 7,3 Hz, 1H, 7'-H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H, 9'-H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H, 3-H), 8,23 (s, 1H, 6-H), 8,56 (d, J = 2,9 Hz, 1H, 1'-H), 9,00 (d, J = 2,9 Hz, 1H, 3'-H), 9,36 (s, 1H, NH), 9,90 (s, 1H, NH_{pyrrolidin}), 10,20 (s, 1H, OH), 10,90 (s, 1H, N^{5'}-H). MS (ESI): m/z (%) = 376 [M + H]⁺ (100). HPLC: t_s = 7,74 min (2). C₂₂H₂₃Cl₂N₃OS (448,4)

3.28. 5-(Thieno[3,4-c]chinolin-4-yl)amino-2-tert.-butylaminomethylphenol-dihydrochlorid (14c)

Aus 0,25 g (0,75 mmol) 13 und 0,08 g (1,1 mmol) *tert.*-Butylamin nach 3.25. Ausbeute: 0,10 g (29,6%). Gelbe Kristalle, Schmp.: ab 199 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3410 (OH, NH), 1637, 1593 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 248 nm (4,30), 273 (4,15), 351 (3,90). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,43 (s, 9H, *tert.*-Butyl), 4,09 (s, 2H, ArCH₂), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 6'-H), 7,30 (s, 1H, 6-H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 8'-H), 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H, 7'-H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 4-H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H, 9'-H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 3-H), 8,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H, 1'-H), 9,07 (s, 2H, NH_{sek.Amin}), 9,85 (s, 1H, 3'-H), 10,89 (s, 1H, NH), 12,41 (s, 1H, OH), 12,56 (s, 1H, N^{5'}-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 25,07 (C(CH₃)₃), 38,94 (ArCH₂), 56,76 (C(CH₃)₃), 105,00 (C-2), 112,50 (C-9a'), 114,50 (C-3a'), 115,86 (C-4), 118,23 (C-6), 119,02 (C-6'), 119,31 (C-5), 120,67 (C-1'), 124,12 (C-8'), 125,71 (C-9'), C-7'), 129,08 (C-3'), 132,40 (C-9b'), 133,23 (C-3), 135,00 (C-5a'), 149,50 (C-4'), 151,00 (C-1). MS (ESI): m/z (%) = 378 [M + H]⁺ (100). HPLC: t_s = 8,16 min (2). C₂₂H₂₅Cl₂N₃OS · 3,5 H₂O (513,4)

3.29. 1-Chlor-4,5-dihydrothieno[3,4-c]chinolin-4-on (15)

0,60 g (3 mmol) **5** und 0,87 g (4,2 mmol) PCl_5 werden in 37,5 ml POCl_3 gelöst und 3 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in 360 ml Eiswasser eingerührt und mit festem NaHCO_3 neutralisiert. Der gebildete Schaum wird in Petroläther gelöst, mit ges. NaCl -Lösung und nachfolgend mit H_2O gewaschen und das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird einer FC (Eluent: EtOAc /Petroläther 1:9) unterworfen. Ausbeute: 0,16 g (24,0 %). Fast farblose Kristalle, Schmp.: 286°C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3437 (NH), 1685, 1665 (C=N, C=C). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 249 nm (4,51), 262 (4,33), 318 (3,79). ^1H NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 7,24 (dt, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1 H, 8-H), 7,32 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1 H, 6-H), 7,45 (dt, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1 H, 7-H), 8,44 (s, 1 H, 3-H), 8,62 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1 H, 9-H), 11,32 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 115,60 (C-9a), 116,30 (C-6), 122,20 (C-1), 122,24 (C-8), 123,46 (C-9), 127,86 (C-7), 129,27 (C-3), 129,60 (C-3a), 130,61 (C-9b), 136,74 (C-5a), 157,02 (C-4). MS (EI): m/z (%) = 235 $[\text{M}]^{+}$ (60), 201 (100). HPLC: $t_{\text{R}} = 1,74$ min (1). $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClNOS}$ (235,7)

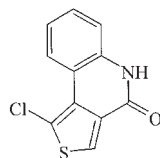
3.30. In vitro-Kultur von *P. falciparum*

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% O_2 , 3% CO_2 und 92% N_2 bei 37°C gehalten.

3.31. 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, 0,3 bis 0,4% Parasitämie) beschickt. Anschließend werden Verdünnungsserien 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 $0,8 \mu\text{Ci}$ [^3H]Hypoxanthin in $50 \mu\text{l}$ Medium zugesetzt, und die Platten für weitere 24 h inkubiert. Die Parasiten werden durch Filtration über Glasfaserfilter mit einer Zellernteapparatur (Micromate 196, Packard) geerntet. Die inkorporierte Radioaktivität wird mit einem β -Zähler (Matrix 9600, Packard) gemessen.

³ Nach Erhitzen von **6** mit $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ ließ sich nach der Aufarbeitung aus dem erhaltenen Gemisch von vier Substanzen neben der Isolierung von Edukt durch fraktionierende Kristallisation auch das Vorliegen des am Thiophen-Ring in 1-Stellung chlorierten Lactams **15** spektroskopisch nachweisen.



15

Literatur

- Ancelin ML, Calas M, Bompart 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 Chinolin-Verbindungen. *Chem Ber* 81: 499–507.
- Burckhalter JH, Tendick FH, Jones EM, Jones PA, Holcomb WF, Rawlins AL (1948) Amino-alkylphenols as antimalarials. II. (Heterocyclic-amino)- α -amino-*o*-cresols. The synthesis of camoquin. *J Am Chem Soc* 70: 1363–1373.
- Brueckner RP, Ohrt C, Baird JK, Milhous WK (2001) 8-Aminoquinolines. In: Rosenthal PJ (Hrsg): *Antimalarial Chemotherapy*, Human Press, Totowa, NJ, S.123–151.
- Consiglio G, Gronowitz S, Hörnfeldt A-B, Noto R, Spinelli D (1980) Linear free energy ortho-correlations in the thiophene series. *Chemica Scripta* 16: 117–121.
- 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, Gabriel B, Froberg P, Wobst I, Drutkowski G, Wiesner J, Jomaa H (2004) Thieno[2,3-*c*]chinoline – Synthese und biologische Prüfung. *Pharmazie* 59: 439–442.
- Görlitzer K, Gabriel B, Jomaa H, Wiesner J (2006) Thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria. *Pharmazie* 61: 278–284.
- Gronowitz S, Timari G (1990) Some reactions of thieno-fused quinoline *N*-oxides. *J Heterocycl Chem* 27: 1501–1504.
- Guillon J, Grellier P, Labaied M, Sonnet P, Léger J-M, Déprez-Poulain R, Forfar-Bares I, Dallemagne P, Lemaitre N, Péhourcq F, Rochette J, Sergheraert C, Jarry C (2004) Synthesis, antimalarial activity, and molecular modeling of new pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, bispyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, bispyrido[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines, and bispyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrazines. *J Med Chem* 47: 1997–2009.
- Janin YL, Bisagni E, Carrez D (1993) Synthesis of some benzo[*h*]quinoline derivatives. *J Heterocycl* 30: 1129–1131.
- Miyaura N, Suzuki A (1995) Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem Rev* 95: 2457–2483.
- O'Neill PM, Mukhtar A, Stocks PA, Randle LE, Hindley S, Ward SA, Storr RC, Bickley JF, O'Neil IA, Maggs JL, Hughes RH, Winstanley PA, Bray PG, Park BK (2003) Isoquine and related amodiaquine analogues: A new generation of improved 4-aminoquinoline antimalarials. *J Med Chem* 46: 4933–4945.
- Peters W (1980), in Kreier JP *Malaria*, vol. 1, p. 160–161.
- Stout DM, Matier WL, Barcelon-Yang C, Reynolds RD, Brown BS (1983) Synthesis and antiarrhythmic and parasympholytic 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.
- Vennerstrom JL, Ellis WY, Ager Jr. AL, Andersen SL, Gerena L, Milhous WK (1992) Bisquinolines. 1. *N,N*-Bis(7-chloroquinolin-4-yl)alkanediamines with potential against chloroquine-resistant malaria. *J Med Chem* 35: 2129–2134.
- 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.