

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Institut für Anorganische und Analytische Chemie² der Technischen Universität Braunschweig und Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie³ des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Germany

Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl-amine und Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-5-yl-amine – Potenzielle Antimalariamittel

K. GÖRLITZER¹, M. BODE¹, P. G. JONES², H. JOMAA³, J. WIESNER³

Eingegangen am 17. März 2006, angenommen am 24. April 2006

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

Pharmazie 62: 15–26 (2007)

doi: 10.1691/ph.2007.1.6546

Das Chlorimin **1a** reagierte mit der Novaldiamin-Base zum 5-(2-Methylpyrrolidiny)-Derivat **3**. Die 5-Chlor-benzonaphthyridine **1** und **9** setzten sich mit sekundären aliphatischen Aminen zu den Amidinen **5–8** und **10** um, mit primären aromatischen Aminen waren die aromatischen Amidine **11–14** zugänglich. Die Aminomethylierung von **13b** lieferte Gemische der Phenol-Mannich-Basen **15** und **16** vom Isoquin-Typ. Die Amodiaquin-Analoga **19** und **20** wurden durch Reaktion von **1b** und **9a** mit 4-Amino-2-piperidinomethyl-phenol-dihydrochlorid erhalten. Die Struktur der Substanzen **5a**-Kaliumsalz, **6b**, **10a**, **11e** und **18** wurde durch Röntgenkristallanalyse bewiesen. Zur Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria wurden die Substanzen **3**, **6a–e**, **7**, **10a**, **11a**, **15**, **16**, **19** und **20** gegen einen Chloroquin-sensitiven und -resistenten *Plasmodium-falciparum*-Stamm *in vitro* getestet. Die höchste Aktivität gegen den empfindlichen Stamm zeigte das Amodiaquin-analogue **20** mit einem IC₅₀-Wert von 160 nM. Das Gemisch der Isoquin-Derivate **15a** und **16a** wies gegenüber dem resistenten Stamm mit einem IC₅₀-Wert von 1100 nM die größte Wachstumshemmung auf.

Benzo[*c*][2,7]naphthyridine-5-yl-amines and benzo[*h*][1,6]naphthyridine-5-yl-amines – potential antimalarials

The chlorimine **1a** reacted with the novaldiamine-base to yield the 5-(2-methylpyrrolidiny)-derivative **3**. The 5-chloro-benzonaphthyridines **1** and **9** reacted with secondary aliphatic amines to give the amidines **5–8** and **10**, while the aromatic amidines **11–14** were obtained with primary aromatic amines. Mixtures of the phenol Mannich bases **15** and **16** of the isoquine type were isolated from the aminomethylation of **13b**. The amodiaquine analogues **19** and **20** were obtained from the reaction of **1b** and **9a** with 4-amino-2-piperidinomethyl-phenol dihydrochloride. The structure of the compounds **5a** (potassium salt), **6b**, **10a**, **11e** and **18** was proven by X-ray crystal analysis. Compounds **3**, **6a–e**, **7**, **10a**, **11a**, **16**, **19** and **20** were tested for *in vitro* antimalarial activity using a chloroquine-sensitive and -resistant *Plasmodium falciparum* strain. The highest activity against the sensitive strain was shown by the amodiaquine analogue **20** with an IC₅₀ value of 160 nM. The mixture of the isoquine derivatives **15a** and **16a** possessed the highest activity against the resistant strain with an IC₅₀ value of 1100 nM.

1. Einleitung

Im Rahmen von Struktur-Wirkungsbeziehungen angular tricyclischer Verbindungen, die Amin-Substituenten mit Aktivität gegen den Erreger der Malaria tropica, *Plasmodium falciparum*, besitzen (Görlitzer et al. 2004b, 2006a,b), sind 5-Chlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carbonsäuremethylester (Görlitzer et al. 2004a) und 5-Chlorbenzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (Görlitzer et al. 2005) als Edukte dargestellt worden. Diese Imidochloride sollten mit aliphatischen Aminen, wie der Novaldiamin-Base, und aromatischen Aminen, analog zur Synthe-

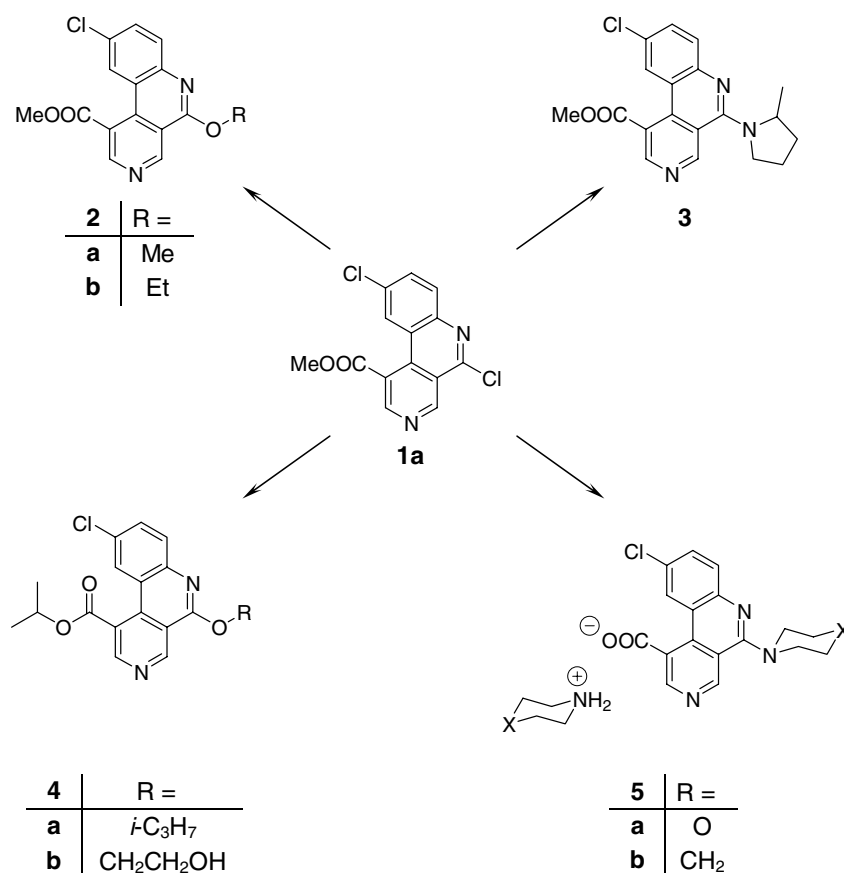
se der Wirkstoffe Amodiaquin und Cycloquin, umgesetzt werden. Über die Ergebnisse der chemischen Experimente und der biologischen Prüfung wird hier berichtet.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Synthesen

Um eine Chloroquin-analogue Testsubstanz zu erhalten, wurde das Chlorimin **1a** (Görlitzer et al. 2004a) mit *N*¹,*N*¹-Diethyl-1,4-pentandiamin (Novaldiamin-Base) in einer Phenolschmelze nach der Methode von Andersag

Schema 1

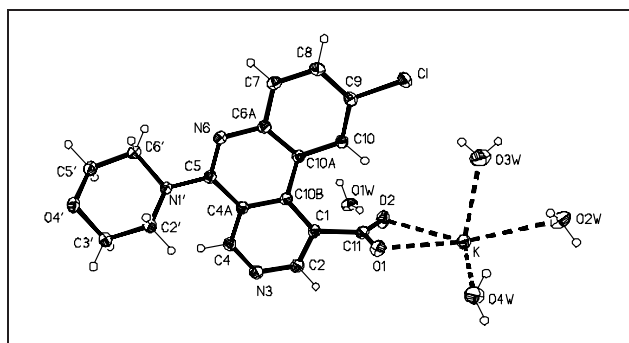


(1948) umgesetzt und ein komplexes Produktgemisch erhalten. Auch der Einsatz der Novaldiamin-Base als Lösungsmittel lieferte kein befriedigendes Ergebnis. Beim Erhitzen der Komponenten in Methanol konnte ein Feststoff isoliert werden, dessen ¹H-NMR-Spektrum zwei Signale für Methoxy-Gruppen aufwies. Demnach hat nicht das primäre aliphatische Amin, sondern das als Lösungsmittel fungierende Methanol unter Substitution des 5-Chloratoms zum Imidomethylester **2a** reagiert. Das gleiche Produkt **2a** wurde auch gebildet, wenn in einer Variante der Ullmann-Reaktion nach Buchwald (Kwong et al. 2002) in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid gearbeitet wurde. Mit Ethanol als Lösungsmittel konnte aus dem erhaltenen Rohprodukt in geringer Menge der korrespondierende Imidoethylester **2b** durch FC abgetrennt werden. **2b** war in quantitativer Ausbeute zugänglich, wenn **1a** mit Natriumethanolat erhitzt wurde. Wurde **1a** mit der Novaldiamin-Base nach der Buchwald-Methode in Isopropylalkohol unter Zusatz von Kupfer(I)-iodid, Kaliumcarbonat und Ethylenglykol umgesetzt, resultierte ein Gemisch, aus dem durch FC die 5-Isopropyl- und 5-(2-Hydroxyethoxy)-Derivate der Isopropylester **4a** und **4b** isoliert wurden. Durch Erhitzen von **1a** mit der Novaldiamin-Base in Anisol als aprotischem Lösemittel konnte erstmals ein Amidin gewonnen werden. Bei dem Produkt handelte es sich jedoch nicht um das erwartete Chloroquin-Analogon, da der Molpeak im MS um 73 *m/z* niedriger liegt und ungeradzahlig ist. Dies spricht für eine thermische Eliminierung von Diethylamin aus der Novaldiamin-Base unter Bildung des sekundären Amins 2-Methylpyrrolidin und nucleophilen Angriffs des Chlorimins **1a** zum Amidin **3**. Im Gegensatz zum primären aliphatischen Amin, der Novaldiamin-

Base, setzen sich sekundäre Amine mit dem Chlorimin **1a** problemlos um. Beim Erhitzen in Morpholin oder Piperidin als Modellsubstanzen trat neben der Amidin-Bildung zusätzlich Esterspaltung ein, und es wurden die Salze **5a** und **5b** isoliert (Schema 1).

Beim vorsichtigen Neutralisieren von **5a** mit ethanolischer Kalilauge wurde das Morpholinium-Salz deprotoniert, und es schieden sich Kristalle ab, die einer Röntgenstrukturanalyse zugeführt werden konnten. Dabei stellte sich heraus, dass das Kalium-Salz von **5a** vorlag. Kalium-**5a** stellt ein Trihemihydrat dar (Abb. 1); das vierte Wassermolekül liegt mit O4 auf einer zweizähligen Achse. Das Kaliumion weist eine unregelmäßige (6 + 1)-Koordination auf, mit kürzeren Bindungen (2,72–2,85 Å) zu O1(×2), O2, O4'(×2), O(3W) und O(4W) sowie einem längeren Kontakt zu O(2W) (3,07 Å).

Um eine Esterspaltung zu verhindern, wurde das Chlorimin **1a** in Methanol als protischem Lösungsmittel mit den

Abb. 1: Röntgenkristallstruktur von **5a**-Kaliumsalz

sekundären alicyclischen Aminen 1-Methylpiperazin, Morpholin, Piperidin und Pyrrolidin sowie mit Dimethylamin erhitzt und die in 5-Position basisch substituierten Verbindungen **6a–e** erhalten (Schema 2). Die Struktur von **6b** konnte durch Röntgenbeugung gesichert werden (Abb. 2). Die asymmetrische Einheit besteht aus zwei unabhängigen Molekülen, von denen nur eines abgebildet wird. Eine Least-Squares-Anpassung beider Moleküle ergab eine rms-Abweichung von 0,046 Å.

Beim Erhitzen von **1a** mit Ammoniumchlorid und Ammoniumacetat in DMF entstand weder das 5-Amino-Derivat noch durch Aminolyse der Esterfunktion ein Amid. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden ein zusätzliches aromatisches Proton und ein Singulett für sechs äquivalente Methylgruppen-Protonen registriert. Im IR-Spektrum fehlt die Ester-Carbonylvalenzschwingung. Nach dem MS enthält

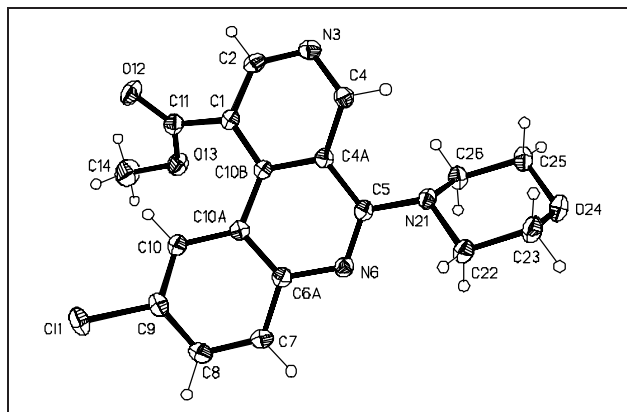
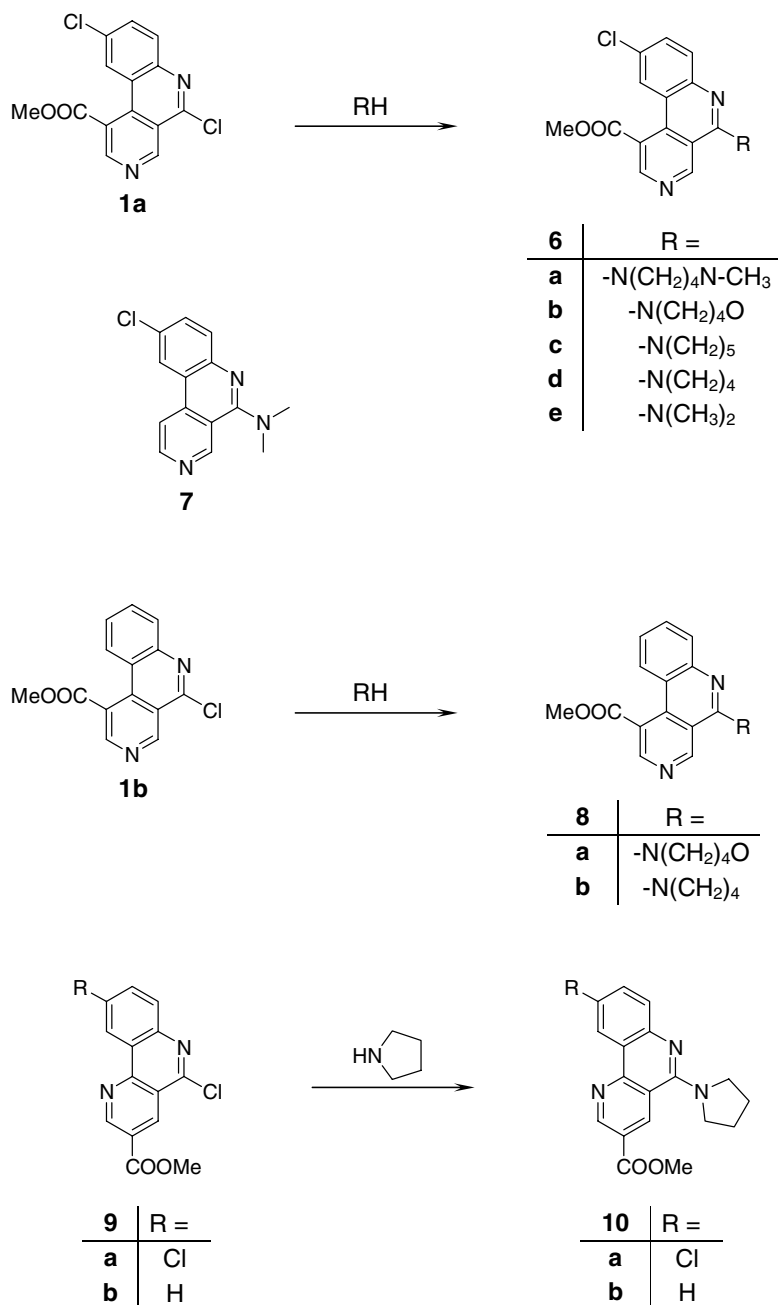
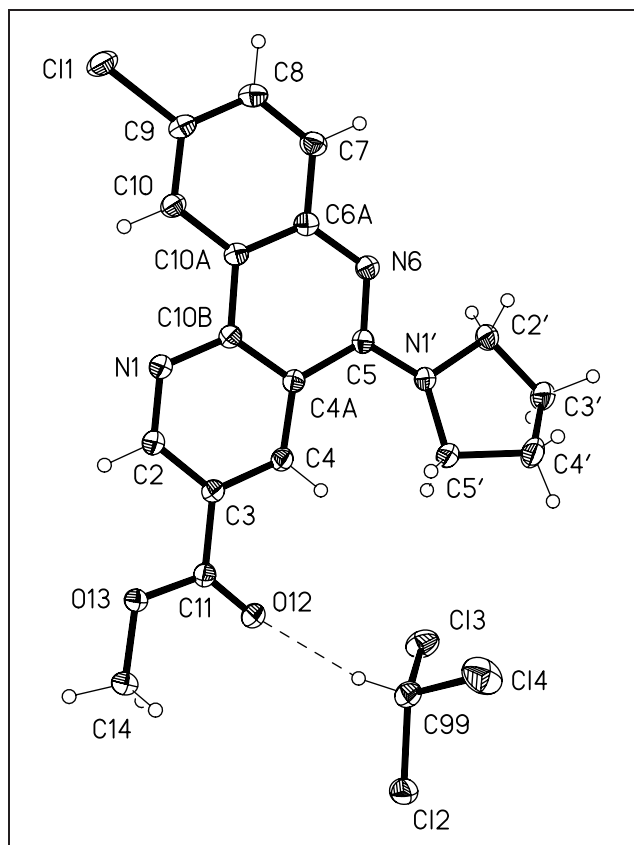


Abb. 2: Röntgenkristallstruktur von **6b**

Schema 2



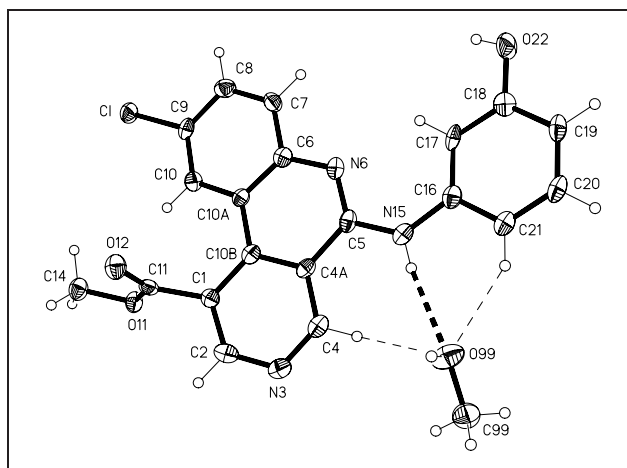
Abb. 3: Röntgenkristallstruktur von **10a**

die Substanz auf der Basis der Isotopenpeaks ein Chloratom und wegen des ungeraden Molpeaks drei Stickstoffatome. Das führt zu dem Schluss, dass erstens eine Demethoxycarbonylierung eingetreten und zweitens eine nucleophile Substitution durch Dimethylamin zu **7** erfolgt sein muss. Dimethylamin stammt als Hydrolyseprodukt aus dem Lösungsmittel DMF.

Das Chlorimin **1b** setzte sich mit Morpholin und Pyrrolidin in Methanol zu den Amidinen **8a** und **8b** um. Analog reagierten die 5-Chlor-benzo[h][1,6]naphthyridine **9a** und **9b** mit Pyrrolidin in Toluol zu den Amidinen **10a** und **10b** (Schema 2).

Aus der Lösung von **10a** in Deuteriochloroform zur Aufnahme der NMR-Spektren kristallisierte die Verbindung mit einem Molekül CDCl_3 aus, wie die Röntgenkristallstrukturanalyse zeigt (Abb. 3). Das CDCl_3 -Molekül bildet eine Wasserstoffbrücke zu O12, mit einem sehr kurzen Abstand $\text{H} \cdots \text{O}$ 2,18 Å. Darüber hinaus gehen von Chloratom C11 zwei kurze $\text{Cl} \cdots \text{Cl}$ -Kontakte zu C12 bzw. C13 symmetrieäquivalenter Einheiten aus (beide 3,38 Å; nicht abgebildet).

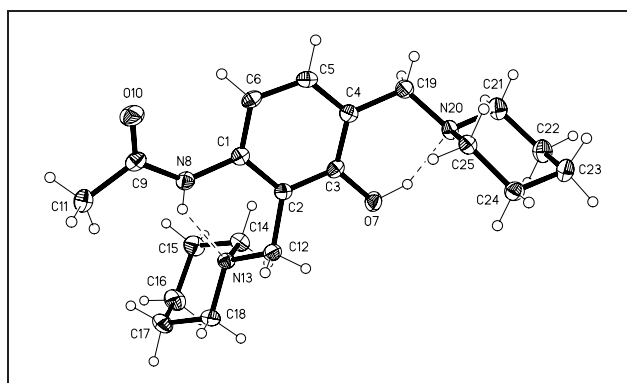
Um die Reaktivität der Chlorimine gegenüber primären aromatischen Aminen, weichen Nucleophilen, zu prüfen, wurde **1a** in reinem *o*-Toluidin rückfließend erhitzt. Bedingt durch die hohe Reaktionstemperatur erfolgte neben der nucleophilen Substitution auch die Entfernung der Esterfunktion zu **11a**. Die Umsetzung von **1a** mit *o*-Toluidin in Toluol ergab das erwartete Amidin **11b**. Analog wurde mit **1b** das Toluidino-Derivat **12b** erhalten. Die Substanzen **11a**, **11b** und **12b** sind aus pharmazeutischer Sicht interessant, denn sie weisen strukturelle Ähnlichkeit mit SK & F 96067 auf, das die im Magen lokalisierte H^+/K^+ -ATPase reversibel hemmt (Ife 1992). Auf die gleiche Weise setzten sich die Chlorimine **1a,b** sowie **9a,b** mit *p*-Toluidin, *p*-Anisidin und 3-Aminophenol zu den aromatischen Amidinen **11c–e**, **12c,e**, **13a,b** und **14b** um. *p*-Ani-

Abb. 4: Röntgenkristallstruktur von **11e**

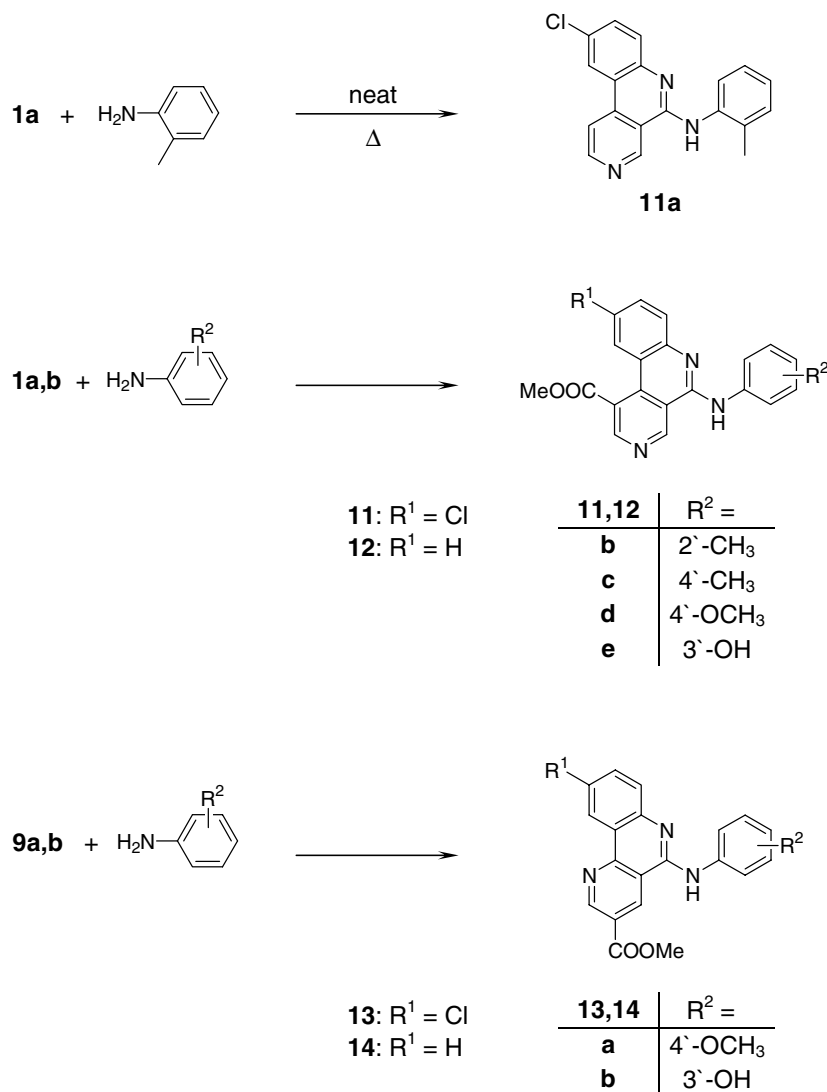
sidin wurde gewählt, um aus **11d** und **14b** nach Etherspaltung und Aminomethylierung Phenol-Mannich-Basen vom Amodiaquin-Typ herstellen zu können. Nach Etherspaltung mit Bortribromid ließen sich jedoch keine 4-Aminophenol-Derivate isolieren. Vermutlich entstehen durch Oxidation *p*-Chinonimine, die für verschiedene Folgereaktionen verantwortlich sind (Schema 3).

Derartige Reaktionen können mit den direkt darstellbaren 3-Aminophenolen **11e**, **12e**, **13b** und **14c** nicht geschehen, die in Isoquin-Derivate umgewandelt werden sollten. Vom 3-Aminophenol-Derivat **11e** konnten Einkristalle gewonnen werden, die der Röntgenbeugung unterworfen wurden. Die Röntgenkristallstrukturanalyse von **11e** zeigt, dass die Substanz ein Molekül Methanol enthält. Das NH-Proton an N15 bildet eine starke Wasserstoffbrücke zum Methanol-Sauerstoff O99 aus, zwei weitere schwache H-Brückenbindungen gehen von den Protonen an C4 und C21 zum selben Sauerstoffatom aus (Abb. 4). Nicht abgebildet sind zwei weitere klassische Wasserstoffbrücken $\text{O22} \cdots \text{N3}$ und $\text{O99} \cdots \text{O22}$ (zu symmetrieäquivalenten Einheiten).

Das 3-Aminophenol **13b** wurde der Aminomethylierung nach Mannich durch Behandlung mit Formaldehyd und Diethylamin unterzogen. Der Molpeak im EI-MS deutet auf eine zweifache Aminomethylierung hin, und damit auf ein Analogon des Cycloquins. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum geht jedoch hervor, dass ein Produktgemisch aus zwei Einzelsubstanzen im Verhältnis 67 : 33 vorliegt. Das bisaminomethylierte 3-Aminophenol zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für das Hauptprodukt zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,3$ Hz, während für die zweite Verbindung zwei Singulets registriert werden. Das Hauptprodukt muss entweder die Struktur **15a** oder **17a**,

Abb. 5: Röntgenkristallstruktur von **18**

Schema 3



die zweite Substanz die Struktur **16a** besitzen. Zur Klärung der Struktur des Hauptprodukts wurde 3-Hydroxyacetanilid (Metacetamol) mit Formaldehyd und Piperidin bisaminomethyliert. Einkristalle des Reaktionsprodukts zeigen bei der Röntgenstrukturanalyse, dass die Substitution in 2,6-Stellung zu **18** eingetreten ist (Abb. 5). Das Molekül weist zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken N8...N13 sowie O7...N20 auf.

Das NH-Proton bildet eine H-Brücke zu dem Stickstoffatom des Piperidinylmethyl-Restes in 2'-Position aus. Der andere Piperidin-Stickstoff ist ebenfalls an einer H-Brückenbindung mit dem Proton der phenolischen OH-Gruppe beteiligt. Die Ähnlichkeit der NMR-Spektren im Aromatenbereich mit **18** beweist die Struktur **15a**.

Wegen der Ähnlichkeit im physikalisch-chemischen Verhalten war eine Trennung der isomeren Verbindungen **15a** und **16a** mittels FC nicht herbeizuführen. Die Umsetzung von **13b** mit Formaldehyd und Piperidin lieferte ein Gemisch der Phenol-Bis-Mannich-Basen **15b** und **16b** im Verhältnis 62,5 : 37,5 (Schema 4).

Die Amodiaquin-Analoga **19** und **20** konnten durch Reaktion von 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)phenol-dihydrochlorid (Burckhalter et al. 1948, O'Neill et al. 2003) mit den Chloriminen **1b** und **9a** dargestellt werden (Schema 5).

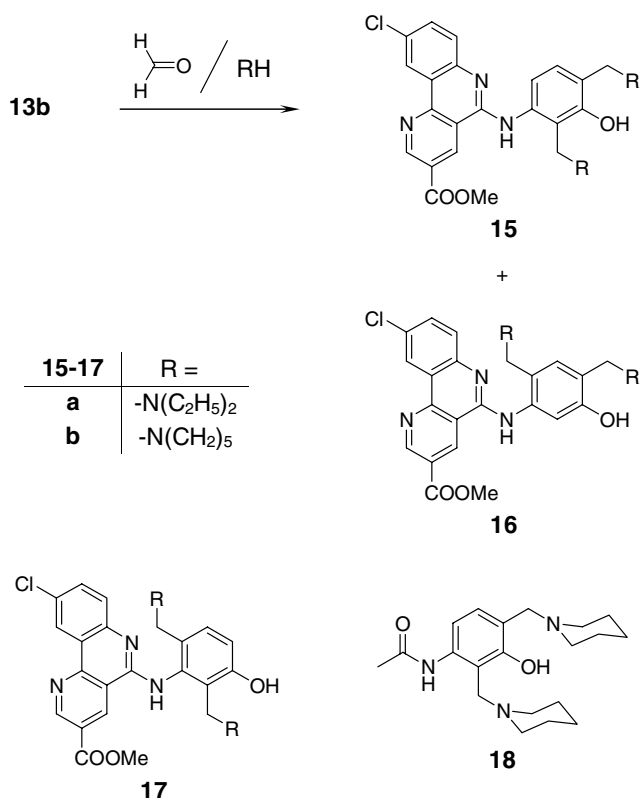
2.2. Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria

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 Chloroquin-resistente 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.

Zur Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria wurden die Substanzen **3**, **6a-e**, **7**, **10a**, **11a**, **15**, **16**, **19** und **20** ausgewählt. Alle Verbindungen führten im geprüften Konzentra-

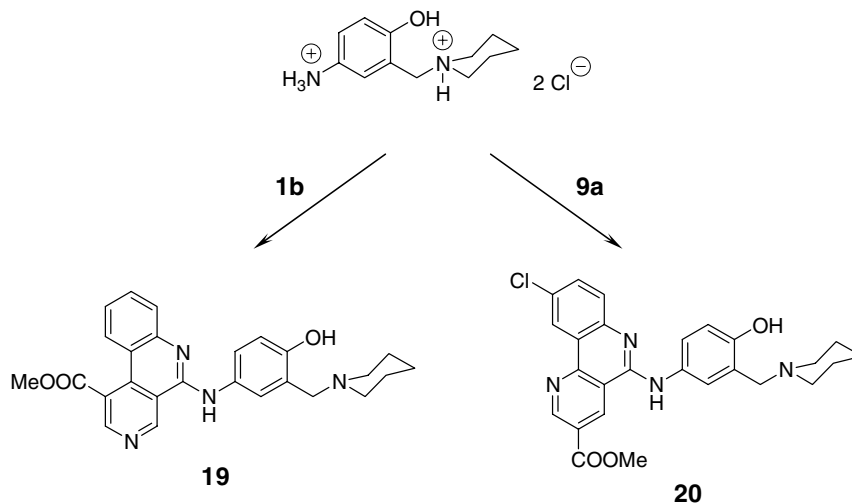
Schema 4



tionsbereich zu einer Hemmung des Parasitenwachstums. Die Aktivität der Referenzsubstanz Chloroquin wurde jedoch in keinem Fall erreicht. Für die meisten Substanzen (**3**, **6**, **10a** und **11a**) wurden IC₅₀-Werte im unteren mikromolaren Bereich ermittelt (Tab. 1).

Als besonders wirksam gegen den Chloroquin-empfindlichen Stamm 3D7 erwies sich die Amodiaquin-analoge Substanz **20** mit einem IC₅₀-Wert von 160 nM. Gegenüber dem resistenten Stamm Dd2 war das Gemisch der Isoquin-analogen Verbindungen **15a** und **16a** der Substanz **20** überlegen.

Schema 5

Tabelle 1: IC₅₀ [nM]-Werte für die Hemmung des Wachstums der *P. falciparum*-Stämme Dd2 und 3D7

Substanz	Dd2	3D7
3	6300	8000
6a	6500	>10000
6b	7000	>10000
6c	8500	>10000
6d	6500	>10000
6e	7500	>10000
7	5500	2000
10a	7500	>10000
11a	8000	>10000
15a + 16a	1100	1400
15b + 16b	2000	1900
19	3400	2500
20	2700	160
Chloroquin	140	55

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Görlitzer et al. (2004a).

3.2. Methyl-9-chlor-5-methoxybenzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (**2a**)

A. 307 mg (1 mmol) **1a** werden in 20 ml MeOH mit 1 ml Novaldiaminbase 6 h rückfließend erhitzt. Der sich nach dem Abkühlen abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit MeOH nachgewaschen. Ausbeute: 190 mg (63 %)

B. 307 mg (1 mmol) **1a** werden in 20 ml MeOH gelöst und mit 5 mol% CuI (9,5 mg), 2 eq. K₃PO₄ (425 mg), 2 eq. Ethylenglycol (124 mg) und 237 mg (1,5 mmol) Novaldiaminbase 6 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird nach dem Abkühlen mit 50 ml H₂O versetzt und mit einigen Tropfen NaOH-Lösung (40 %) alkalisiert. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt, aus MeOH umkristallisiert und mehrmals mit MeOH nachgewaschen. Ausbeute: 285 mg (94 %). Farbloser Feststoff, Schmp. 181 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1731 (C=O), 1613, 1571 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 nm (4,44), 250 (4,38), 261 (4,38), 307 (3,70), 325 (3,56), 340 (3,48), 356 (3,45). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4,12 (s, 3H, COOCH₃), 4,24 (s, 3H, 5-OCH₃), 7,66 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,7 Hz, 1H, 8-H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H, 7-H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 10-H), 8,97 (s, 1H, 2-H), 9,72 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 53,35 (COOCH₃), 54,18 (5-OCH₃), 115,28 (C-4a), 119,78 (C-10a), 123,63 (C-1), 125,25 (C-10), 129,73 (C-7), 130,13 (C-9), 131,65 (C-8), 135,97 (C-10b), 144,17 (C-6a), 149,29 (C-2), 150,95 (C-4), 158,78 (C-5), 169,23 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): *m/z* (%) = 302 [M]⁺ (³⁵Cl) (100). HPLC (2): t_R = 2,54 min. C₁₅H₁₁ClN₂O₃ (302,7)

3.3. Methyl-9-chlor-5-ethoxybenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (2b)

A. 307 mg (1 mmol) **1a** werden in 50 ml EtOH mit 1 ml Novaldiaminbase 8 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC mit Petroläther/EtOAc (2:1) als Eluent durchgeführt. Die erste Fraktion liefert **2b**. Ausbeute: 15 mg (4,7 %)

B. 23 mg (1 mmol) Natrium werden in 50 ml EtOH gelöst. Zu dieser Lösung werden 307 mg (1 mmol) **1a** gegeben und 6 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC mit Petroläther/EtOAc (2:1) als Eluent durchgeführt. Ausbeute: 310 mg (98 %). Farblos Feststoff, Schmp. 138 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2982 (C-H, Alkyl), 1728 (C=O), 1601 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 230 nm (4,51), 238 (4,51), 259 (4,36), 308 (3,71), 350 (3,46). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,56 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4,10 (s, 3H, OCH₃), 4,71 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7,66 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H, 7-H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 10-H), 8,97 (s, 1H, 2-H), 9,75 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 14,43 (OCH₂CH₃), 53,34 (OCH₃), 62,89 (OCH₂CH₃), 115,40 (C-4a), 119,72 (C-10a), 123,64 (C-1), 125,26 (C-10), 129,73 (C-7), 130,00 (C-9), 131,62 (C-8), 136,01 (C-10b), 144,39 (C-6a), 149,25 (C-2), 151,04 (C-4), 158,46 (C-5), 169,31 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 316 [M]⁺ (³⁵Cl) (83), 288 (100). HPLC (2): t_s = 3,23 min. C₁₆H₁₃ClN₂O₃ (316,7)

3.4. Methyl-9-chlor-5-[(2RS)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (3)

307 mg (1 mmol) **1a** werden mit 316 mg (2 mmol) Novaldiaminbase in 20 ml Anisol in der Wärme gelöst und 8 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird mittels FC (Petroläther/EtOAc 2:1) aufgereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wird in EtOH aufgenommen und der sich nach einiger Zeit abscheidende kristalline Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 120 mg (34 %). Gelbe Kristalle, Schmp. 119 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1732 (C=O), 1583, 1545 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 350 (3,86). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,40 (d, J = 6 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1,70–1,85 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 2,00–2,05 (m, 1H, 4'-H), 2,24–2,30 (m, 1H, 3'-H), 3,68 (m, 1H, 5'-H), 4,08 (s, 3H, OCH₃), 4,10–4,14 (m, 1H, 5'-H), 4,63–4,72 (m, 1H, 2'-H), 7,57 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 10-H), 8,67 (s, 1H, 2-H), 9,56 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 19,82 (2'-CH₃), 26,15 (C-4'), 33,66 (C-3'), 53,26 (OCH₃), 55,19 (C-5'), 55,47 (C-2'), 116,97 (C-4a), 118,45 (C-10a), 123,64 (C-1), 124,77 (C-10), 127,91 (C-9), 129,39 (C-7), 131,60 (C-8), 136,70 (C-10b), 145,76 (C-6a), 147,90 (C-2), 152,10 (C-4), 155,80 (C-5), 169,59 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 355 [M]⁺ (³⁵Cl) (35), 312 (100). HPLC (2): t_s = 4,34 min. C₁₉H₁₈ClN₃O₂ · 0,5 EtOH (378,8)

3.5. Isopropyl-9-chlor-5-isopropoxybenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (4a)

307 mg (1 mmol) **1a** werden in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 5 mol% CuI (9,5 mg), 2 eq. K₂CO₃ (276 mg), 2 eq. Ethylenglycol (124 mg) und 1 mmol (158 mg) Novaldiaminbase bei 80 °C 6 h erhitzt. Anschließend wird der Ansatz mit H₂O versetzt und mit Et₂O mehrmals ausgeschüttelt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther/EtOAc 1:1) durchgeführt. Die 1. aufgefängene Fraktion liefert **4a**. Ausbeute: 85 mg (24 %). Farblos Feststoff, Schmp. 152 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719 (C=O), 1600, 1576 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 251 nm (4,35), 261 (4,33), 304 (3,68), 342 (3,48). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,47 (d, J = 6,3 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂), 1,52 (d, J = 6,3 Hz, 6H, 5-OCH(CH₃)₂), 5,50 (sept., J = 6,3 Hz, 1H, COOCH(CH₃)₂), 5,74 (sept., J = 6,2 Hz, 1H, 5-OCH(CH₃)₂), 7,65 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 7-H), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 10-H), 8,93 (s, 1H, 2-H), 9,72 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 21,63 (5-OCH(CH₃)₂), 21,93 (COOCH(CH₃)₂), 69,75 (5-OCH(CH₃)₂), 70,81 (COOCH(CH₃)₂), 119,64 (C-10a), 129,71 (C-7), 130,30 (C-9), 131,53 (C-8), 135,84 (C-10b), 144,43 (C-6a), 149,02 (C-2), 150,71 (C-4), 157,99 (C-5), 168,51 (C=O). Die erwarteten Signale für C-1 und C-4a im Bereich von 110–130 ppm konnten nicht registriert werden. Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 358 [M]⁺ (³⁵Cl) (20), 274 (100). HPLC (1): t_s = 2,75 min. C₁₉H₁₉ClN₂O₃ (358,8)

3.6. Isopropyl-9-chlor-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (4b)

Darstellung analog **4a**. Die 2. Fraktion liefert **4b**. Ausbeute: 100 mg (28 %). Farblos Feststoff, Schmp. 151 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719 (C=O), 1611, 1574 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 nm (4,37), 302 (3,70), 339 (3,47). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 3,91 (t, J = 4,5 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-OH), 4,61 (d, J = 2,3 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-OH), 5,07 (s, 1H, OH), 5,40 (sept., J = 6,2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 7,83 (s, 2H, 7-H, 8-H), 8,04 (s, 1H, 10-H), 9,07 (s, 1H, 2-H), 9,77 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR

([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 21,20 (CH(CH₃)₂), 59,13 (CH₂-OH), 68,66 (O-CH₂), 70,61 (CH(CH₃)₂), 114,51 (C-4a), 119,15 (C-10a), 123,92 (C-1), 124,44 (C-10), 128,90 (C-9), 129,87 (C-7), 131,67 (C-8), 134,35 (C-10b), 143,56 (C-6a), 149,13 (C-2), 150,42 (C-4), 158,35 (C-5), 167,69 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 360 [M]⁺ (³⁵Cl) (9), 274 (100). HPLC (2): t_s = 1,58 min. C₁₈H₁₇ClN₂O₄ (360,8)

3.7. Morpholinium-9-chlor-5-(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (5a)

Darstellung analog **5b** aus **1a** mit 10 ml Morpholin. Ausbeute: 260 mg (60 %). Gelbliche Kristalle, Schmp. 212 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2497 (NH₂⁺, Ammonium), 1625 (C=O, Carboxylat), 1582, 1565 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4,40), 335 (3,82). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3,14 (t, J = 4,9 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 3,83 (t, J = 4,9 Hz, 4H, 2''-H, 6''-H), 3,90 (t, J = 4,5 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 7,73 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,7 Hz, 1H, 8-H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H, 7-H), 8,64 (s, 1H, 2-H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 10-H), 9,33 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 42,71 (C-3'', C-5''), 51,47 (C-3', C-5'), 63,65 (C-2'', C-6''), 65,96 (C-2', C-6'), 115,28 (C-4a), 121,14 (C-10a), 125,29 (C-10), 128,55 (C-9), 129,68 (C-7), 130,41 (C-8), 132,89 (C-1), 133,89 (C-10b), 143,45 (C-6a), 146,34 (C-2), 147,17 (C-4), 159,20 (C-5), 172,16 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 343 [M]⁺ (³⁵Cl) (45), 342 (100). HPLC (1): t_s = 3,77 min. C₂₁H₂₃ClN₄O₄ (430,9)

3.8. Piperidinium-9-chlor-5-(1-piperidinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (5b)

307 mg (1 mmol) **1a** werden mit 10 ml Piperidin 4 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz i. Vak. bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in EtOH aufgenommen. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 220 mg (52 %). Gelblicher Feststoff, Schmp. 220 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2526 (NH₂⁺, Ammonium), 1577 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 nm (4,51), 334 (3,92). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,51–1,54 (m, 2H, 4''-H), 1,67–1,76 (m, 6H, 4'-H, 3''-H, 5''-H), 1,84–1,89 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 3,10 (t, J = 5,2 Hz, 4H, 2''-H, 6''-H), 3,49 (t, J = 5,7 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 7,57 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 10-H), 8,84 (s, 1H, 2-H), 9,40 (s, 1H, 4-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 22,41 (C-4'), 22,55 (C-3', C-5'), 24,72 (C-4''), 25,96 (C-3'', C-5''), 44,30 (C-2', C-6'), 52,57 (C-2'', C-6''), 116,71 (C-4a), 121,06 (C-10a), 125,12 (C-10), 129,15 (C-9), 129,81 (C-7), 130,62 (C-8), 132,26 (C-1), 134,35 (C-10b), 144,65 (C-6a), 146,60 (C-2), 149,15 (C-4), 160,39 (C-5), 175,48 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 341 [M]⁺ (³⁵Cl) (45), 340 (100). HPLC (1): t_s = 3,77 min. C₂₃H₂₇ClN₄O₂ · 0,5 H₂O (436,0)

3.9. Methyl-9-chlor-5-(4-methyl-1-piperazinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (6a)

307 mg (1 mmol) **1a** werden in 20 ml MeOH mit 1 ml 1-Methylpiperazin 6 h rückfließend erhitzt. Der sich nach dem Abkühlen abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit MeOH mehrmals nachgewaschen. Ausbeute: 190 mg (51 %). Farblos Feststoff, Schmp. 150 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1722 (C=O), 1588, 1566 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 244 nm (4,55), 33, (3,86). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,29 (s, 3H, NCH₃), 2,61 (t, J = 4,5 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 3,50 (t, J = 4,5 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4,04 (s, 3H, OCH₃), 7,81–7,82 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7,87–7,88 (m, 1H, 10-H), 9,01 (s, 1H, 4-H), 9,48 (s, 1H, 2-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 45,71 (NCH₃), 50,79 (C-3', C-5'), 53,40 (OCH₃), 54,30 (C-2', C-6'), 115,53 (C-4a), 118,93 (C-10a), 123,51 (C-10), 123,94 (C-1), 128,51 (C-9), 130,22 (C-7), 131,54 (C-8), 135,04 (C-10b), 144,20 (C-6a), 148,17 (C-2), 151,76 (C-4), 158,66 (C-5), 168,81 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 370 [M]⁺ (³⁵Cl) (64), 83 (100). HPLC (2): t_s = 0,72 min. C₁₉H₁₉ClN₄O₂ (370,8)

3.10. Methyl-9-chlor-5-(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (6b)

Darstellung analog **6a** aus **1a** mit 1 ml Morpholin. Ausbeute: 220 mg (61 %). Gelbliche Kristalle, Schmp. 159 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1727 (C=O), 1588 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 244 nm (4,56), 336 (3,85). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3,51 (t, J = 4,5 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 3,90 (t, J = 4,5 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4,05 (s, 3H, OCH₃), 7,81 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 10-H), 9,02 (s, 1H, 2-H), 9,56 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 51,41 (C-3', C-5'), 53,93 (CH₃), 65,87 (C-2', C-6'), 115,46 (C-4a), 119,08 (C-10a), 123,52 (C-1), 123,97 (C-10), 128,73 (C-9), 130,30 (C-7), 131,56 (C-8), 135,04 (C-10b), 144,09 (C-6a),

148,23 (C-2), 151,83 (C-4), 158,66 (C-5), 168,79 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 357 [M]⁺ (³⁵Cl) (57), 356 (100). HPLC (2): t_R = 2,06 min. C₁₈H₁₆ClN₃O₃ (357,8)

3.11. Methyl-9-chlor-5-(1-piperidinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (6c)

Darstellung analog **6a** aus **1a** mit 1 ml Piperidin. Ausbeute: 172 mg (48 %). Gelbe Kristalle, Schmp. 137 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1721 (C=O), 1585, 1553 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 345 nm (3,87). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,71–1,77 (m, 2H, 4'-H), 1,84–1,89 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 3,50 (t, J = 5,3 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4,10 (s, 3H, CH₃), 7,62 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 10-H), 8,89 (s, 1H, 2-H), 9,51 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 24,66 (C-4'), 25,95 (C-3', C-5'), 52,69 (C-2', C-6'), 53,29 (CH₃), 116,73 (C-4a), 119,57 (C-10a), 123,93 (C-1), 124,82 (C-10), 129,67 (C-9), 130,10 (C-7), 131,51 (C-8), 136,43 (C-10b), 145,01 (C-6a), 148,23 (C-2), 152,41 (C-4), 159,76 (C-5), 169,44 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 355 [M]⁺ (³⁵Cl) (45), 355 (100). HPLC (1): t_R = 7,47 min. C₁₉H₁₈ClN₃O₂ (355,8)

3.12. Methyl-9-chlor-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (6d)

A. Darstellung analog **6a** aus **1a** mit 1 ml Pyrrolidin. Ausbeute: 260 mg (76 %).

B. 307 mg (1 mmol) **1a** werden in 30 ml Toluol mit 1 ml Pyrrolidin 2 h rückfließend erhitzt. Der verbleibende Rückstand wird nach Abzug des Lösungsmittels in MeOH aufgenommen, kurz aufgekocht und der sich abscheidende Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 330 mg (97 %). Gelbe Kristalle, Schmp. 152 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1728 (C=O), 1580, 1564 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4,45), 352 (3,91). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,03 (dt, J = 3,6 Hz, J = 6,6 Hz, 4H, 3'-H, 4'-H), 3,90 (dt, J = 4,4 Hz, J = 6,6 Hz, 4H, 2'-H, 5'-H), 4,08 (s, 3H, CH₃), 7,55 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 10-H), 8,85 (s, 1H, 2-H), 9,59 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 25,91 (C-3', C-4'), 51,77 (C-2', C-6'), 53,23 (CH₃), 116,13 (C-4a), 118,12 (C-10a), 123,61 (C-1), 124,75 (C-10), 127,44 (C-9), 129,05 (C-7), 131,64 (C-8), 136,77 (C-10b), 145,93 (C-6a), 147,83 (C-2), 151,68 (C-4), 155,37 (C-5), 169,57 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 341 [M]⁺ (³⁵Cl) (33), 312 (100). HPLC (1): t_R = 7,88 min. C₁₈H₁₆ClN₃O₂ (341,8)

3.13. Methyl-9-chlor-5-(dimethylamino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (6e)

A. 307 mg (1 mmol) **1a** werden mit 100 mg (1,5 mmol) NaN₃ und 80 mg (1,5 mmol) NH₄Cl in 20 ml DMF 6 h gerührt, wobei anfangs kurz aufgekocht wird. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, überschüssiges NaN₃ mit Na₂S₂O₃-Lösung (5 %) eliminiert und der sich abscheidende Feststoff isoliert. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther/EtOAc 2:1) durchgeführt und der erhaltene Feststoff nochmals mit Et₂O/H₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in MeOH aufgekocht. Ausbeute: 90 mg (29 %).

B. Darstellung analog **6a** aus **1a** mit 2 ml Dimethylamin (33 % in EtOH). Ausbeute: 300 mg (95 %). Gelblicher Feststoff, Schmp. 147 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1725 (C=O), 1587, 1553 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 344 nm (3,85). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,23 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4,10 (s, 3H, OCH₃), 7,61 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 10-H), 8,89 (s, 1H, 2-H), 9,54 (s, 1H, 4-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 42,89 (N(CH₃)₂), 53,31 (OCH₃), 116,25 (C-4a), 119,25 (C-10a), 123,93 (C-1), 124,78 (C-10), 129,19 (C-9), 129,78 (C-7), 131,64 (C-8), 136,70 (C-10b), 145,01 (C-6a), 148,14 (C-2), 152,40 (C-4), 159,16 (C-5), 169,43 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 315 [M]⁺ (³⁵Cl) (43), 314 (100). HPLC (1): t_R = 18,09 min. C₁₆H₁₄ClN₃O₂ (315,8)

3.14. 9-Chlor-N,N-dimethylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-amin (7)

307 mg (1 mmol) **1a** werden mit 107 mg (2 mmol) NH₄Cl und 77 mg (1 mmol) NH₄OAc in 20 ml DMF 6 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther/EtOAc 2:1) durchgeführt und der erhaltene Feststoff nochmals mit Et₂O/H₂O ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand nochmals in EtOH aufgekocht. Ausbeute: 120 mg (47 %). Gelbe Kristalle, Schmp. 132 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923, 2853 (CH, Alkyl, Aryl), 1602, 1575 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 332 nm (3,90). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,24 (s, 6H, CH₃), 7,59 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 8,14 (d, J = 5,5 Hz,

1H, 1-H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H, 10-H), 8,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H, 2-H), 9,50 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 42,39 (CH₃), 115,24 (C-1), 115,80 (C-4a), 120,38 (C-10a), 121,57 (C-10), 129,08 (C-7), 129,20 (C-9), 130,91 (C-8), 139,14 (C-10b), 143,67 (C-6a), 147,86 (C-4), 150,25 (C-2), 158,89 (C-5). MS (EI): m/z (%) = 257 [M]⁺ (³⁵Cl) (49), 256 (100). HPLC (1): t_R = 6,19 min. C₁₄H₁₂ClN₃ · 0,5 EtOH (280,7)

3.15. Methyl-5-(4-morpholinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (8a)

Darstellung analog **6a** aus **1b** mit 1 ml Morpholin. Ausbeute: 220 mg (68 %). Gelblicher Feststoff, Schmp. 155 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1721 (C=O), 1584, 1556 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 336 (3,77). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,55 (t, J = 4,6 Hz, 4H, 3'-H, 5'-H), 4,00 (t, J = 4,6 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4,08 (s, 3H, CH₃), 7,45 (dt, J = 1,3 Hz, J = 8,4 Hz, 1H, 9-H), 7,73 (dt, J = 1,3 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, 8-H), 7,94 (dd, J = 1 Hz, J = 8,2 Hz, 1H, 7-H), 8,03 (dd, J = 1 Hz, J = 8,4 Hz, 1H, 10-H), 8,90 (s, 1H, 2-H), 9,56 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) = DEPT: δ (ppm) = 51,92 (C-3', C-5'), 53,19 (CH₃), 66,77 (C-2', C-6'), 116,26 (C-4a), 119,01 (C-10a), 124,13 (C-1), 124,91 (C-9), 125,19 (C-10), 129,09 (C-7), 131,35 (C-8), 137,42 (C-10b), 146,16 (C-6a), 148,16 (C-2), 151,84 (C-4), 158,69 (C-5), 169,71 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 323 [M]⁺ (51), 322 (100). HPLC (1): t_R = 7,65 min. C₁₈H₁₇N₃O₃ · H₂O (341,4)

3.16. Methyl-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (8b)

Darstellung analog **6d** nach 3.12. B. aus **1b** mit 1 ml Pyrrolidin. Ausbeute: 510 mg (46 %). Gelber Feststoff, Schmp. 136 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719 (C=O), 1583, 1570 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 252 nm (4,43), 350 (3,84). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,03 (t, J = 6,6 Hz, 4H, 3'-H, 4'-H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 4H, 2'-H, 5'-H), 4,05 (s, 3H, CH₃), 7,25 (dt, J = 1,4 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, 9-H), 7,62 (dt, J = 1,3 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, 8-H), 7,78 (dd, J = 1 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, 7-H), 7,90 (dd, J = 1 Hz, J = 8,4 Hz, 1H, 10-H), 8,84 (s, 1H, 2-H), 9,58 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 25,93 (C-3', C-5'), 51,76 (C-2', C-6'), 53,09 (CH₃), 116,26 (C-4a), 117,47 (C-10a), 122,39 (C-9), 123,65 (C-1), 125,23 (C-10), 127,79 (C-7), 131,41 (C-8), 137,79 (C-10b), 147,42 (C-6a), 147,62 (C-2), 151,67 (C-4), 155,47 (C-5), 170,06 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 307 [M]⁺ (65), 278 (100). HPLC (1): t_R = 1,76 min. C₁₈H₁₇N₃O₂ · 0,5 H₂O (316,4)

3.17. Methyl-9-chlor-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[h][1,6]naphthyridin-1-carboxylat (10a)

Darstellung analog **6d** nach 3.12. B. aus **9a** mit 1 ml Pyrrolidin. Ausbeute: 202 mg (60 %). Gelber Feststoff, Schmp. 196 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1714 (C=O), 1602, 1573 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 250 nm (4,51), 276 (4,37), 301 (4,33), 360 (3,79). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,05 (t, J = 6,5 Hz, 4H, 3'-H, 4'-H), 3,88 (t, J = 6,5 Hz, 4H, 2'-H, 5'-H), 4,03 (s, 3H, CH₃), 7,53 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H, 7-H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H, 10-H), 9,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 4-H), 9,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 2-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 25,92 (C-3', C-4'), 51,44 (C-2', C-5'), 52,62 (CH₃), 114,82 (C-4a), 122,16 (C-10a), 122,60 (C-3), 123,71 (C-10), 127,91 (C-7), 128,13 (C-9), 131,86 (C-8), 136,45 (C-4), 146,11 (C-6a), 151,58 (C-2), 152,64 (C-10b), 155,23 (C-5), 165,41 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 341 [M]⁺ (³⁵Cl) (35), 312 (100). HPLC (1): t_R = 12,27 min. C₁₈H₁₆ClN₃O₂ (341,8)

3.18. Methyl-5-(1-pyrrolidinyl)benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (10b)

Darstellung analog **6d** nach 3.12. B. aus **9b** mit 2 ml Pyrrolidin. Ausbeute: 145 mg (47 %). Gelber Feststoff, Schmp. 172 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1725 (C=O), 1671, 1601 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 220 nm (4,53), 248 (4,38), 276 (4,33), 349 (3,75). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,05 (t, J = 6,6 Hz, 4H, 3'-H, 4'-H), 3,93 (t, J = 6,6 Hz, 4H, 2'-H, 6'-H), 4,02 (s, 3H, CH₃), 7,37 (dt, J = 1,5 Hz, J = 8,1 Hz, 1H, 9-H), 7,62–7,76 (dt + dd, 2H, J = 1,5 Hz, J = 8,3 Hz, 2H, 8-H, 7-H), 8,86 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1H, 10-H), 9,18 (d, J = 2 Hz, 1H, 4-H), 9,52 (d, J = 2 Hz, 1H, 2-H). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 25,94 (C-3', C-4'), 51,48 (C-2', C-5'), 52,54 (CH₃), 114,85 (C-4a), 121,54 (C-10a), 122,16 (C-3), 122,92 (CH-arom), 124,46 (CH-arom), 126,53 (CH-arom), 131,71 (CH-arom), 136,58 (C-4), 147,72 (C-6a), 151,63 (C-2), 153,79 (C-10b), 155,63 (C-5), 165,69 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 307 [M]⁺ (32), 278 (100). HPLC (2): t_R = 0,79 min. C₁₈H₁₇N₃O₃ · 0,5 H₂O (316,4)

3.19. 9-Chlor-N-(2-methylphenyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-amin (11a)

307 mg (1 mmol) **1a** werden mit 0,53 g *o*-Toluidin 4 h auf 160 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in EtOAc aufgenommen und zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther/EtOAc 2:1) durchgeführt. Ausbeute: 190 mg (59 %). Gelbgrüner Feststoff, Schmp. 177 °C (EtOAc). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3289 (NH), 1618, 1592 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 nm (4,49), 26, (4,27) sh, 340 (3,95). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,24 (s, 3 H, CH₃), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1 H, 5'-H), 7,28 (dt, J = 1,3 Hz, J = 7,5 Hz, 1 H, 4'-H), 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 1 H, 6'-H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, 3'-H), 7,59 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H, 8-H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, 10-H), 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1 H, 1-H), 8,95 (d, J = 5,6 Hz, 1 H, 2-H), 9,44 (s, 1 H, NH), 9,92 (s, 1 H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 18,24 (CH₃), 114,22 (C-4a), 116,16 (C-1), 119,79 (C-10a), 122,69 (C-10), 125,49 (C-5'), 126,01 (C-4'), 126,94 (C-3'), 127,21 (C-9), 128,38 (C-7), 130,35 (C-6'), 130,91 (C-8), 134,39 (C-1'), 137,94 (C-10b), 138,03 (C-2'), 144,41 (C-6a), 147,81 (C-4), 149,14 (C-2), 151,96 (C-5). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 319 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (64), 304 (100). HPLC (1): t_s = 10,35 min. C₁₉H₁₄ClN₃ (319,8)

3.20. Methyl-9-chlor-5-(2-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (11b)

307 mg (1 mmol) **1a** werden in 20 ml Toluol mit 2 ml *o*-Toluidin 16 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in MeOH aufgenommen, kurz aufgeköcht und der sich abscheidende Niederschlag abgesaugt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther/EtOAc 2:1) durchgeführt. Der verbleibende Feststoff wird abermals in MeOH aufgeköcht, abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen. Ausbeute: 310 mg (82 %). Gelber Feststoff, Schmp. 199 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429 (NH), 1725 (C=O), 1597, 1563 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 252 nm (4,52), 352 (3,93). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,23 (s, 3 H, CH₃), 4,04 (s, 3 H, OCH₃), 7,22 (dt, J = 1,3 Hz, J = 7,4 Hz, 1 H, 5'-H), 7,29 (dt, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1 H, 4'-H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1 H, 6'-H), 7,43 (dd, J = 1,1 Hz, J = 7,7 Hz, 1 H, 3'-H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,64 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, 10-H), 9,06 (s, 1 H, 2-H), 9,60 (s, 1 H, NH), 10,04 (s, 1 H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 18,27 (CH₃), 53,36 (OCH₃), 114,49 (C-4a), 117,50 (C-10a), 123,44 (C-1), 124,10 (C-10), 125,75 (C-5'), 126,11 (C-4'), 126,54 (C-9), 126,97 (C-3'), 129,10 (C-7), 30,44 (C-6'), 131,40 (C-8), 134,39 (C-1'), 134,51 (C-10b), 137,84 (C-2'), 145,58 (C-6a), 148,50 (C-2), 150,01 (C-4), 152,00 (C-5), 169,01 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 377 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100). HPLC (2): t_s = 1,76 min. C₂₁H₁₆ClN₂O₃ (377,8)

3.21. Methyl-9-chlor-5-(4-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (11c)

307 mg (1 mmol) **1a** werden in 20 ml Toluol mit 1,0 g (9 mmol) *p*-Toluidin 8 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt und der verbleibende Rückstand in EtOH aufgenommen. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals mit EtOH nachgewaschen. Ausbeute: 285 mg (75 %). Gelber Feststoff, Schmp. 212 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421 (NH), 1721 (C=O), 1695, 1597 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 358 nm (3,99). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,33 (s, 3 H, CH₃), 4,04 (s, 3 H, OCH₃), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7,65 (dd, J = 8,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,71 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, 10-H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 9,03 (s, 1 H, 2-H), 9,70 (s, 1 H, NH), 10,03 (s, 1 H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 20,50 (CH₃), 53,36 (OCH₃), 114,64 (C-4a), 117,63 (C-10a), 121,58 (C-3', C-5'), 123,35 (C-1), 124,07 (C-10), 126,88 (C-9), 128,81 (C-2', C-6'), 129,26 (C-7), 131,46 (C-8), 131,93 (C-4'), 134,29 (C-10b), 137,40 (C-1'), 145,14 (C-6a), 148,45 (C-2), 149,84 (C-4), 150,85 (C-5), 168,99 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 377 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (56), 376 (100). HPLC (2): t_s = 3,06 min. C₂₁H₁₆ClN₂O₃ (377,8)

3.22. Methyl-9-chlor-5-(4-methoxyanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (11d)

307 mg (1 mmol) **1a** werden in 40 ml Toluol mit 1,0 g (8 mmol) *p*-Anisidin 6 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. weitestgehend entfernt, der verbleibende Rückstand in MeOH aufgenommen und kurz aufgeköcht. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen. Ausbeute: 291 mg (74 %). Gelber Feststoff, Schmp. 230 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3356 (NH), 1718 (C=O), 1596, 1572 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4,54), 361 (3,99). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3,79 (s, 3 H, OCH₃), 4,04 (s, 3 H, COOCH₃), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, 7-H), 7,70 (dd, J = 2,1 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, 10-H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 9,02 (s, 1 H, 2-H), 9,67

(s, 1 H, NH), 10,01 (s, 1 H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 53,35 (COOCH₃), 55,16 (OCH₃), 113,59 (C-2', C-6'), 114,61 (C-4a), 117,54 (C-10a), 123,37 (C-1, C-3', C-5'), 124,07 (C-10), 126,65 (C-9), 129,16 (C-7), 131,45 (C-8), 132,90 (C-1'), 134,29 (C-10b), 145,31 (C-6a), 148,42 (C-2), 149,75 (C-4), 150,98 (C-5), 155,30 (C-4'), 169,01 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 393 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (100). HPLC (2): t_s = 1,81 min. C₂₁H₁₆ClN₂O₃ (393,8)

3.23. Methyl-9-chlor-5-(3-hydroxyanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (11e)

307 mg (1 mmol) **1a** werden in 20 ml Toluol mit 1,0 g (9 mmol) 3-Aminophenol 8 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt, der verbleibende Rückstand in MeOH aufgenommen und kurz aufgeköcht. Der sich nach einiger Zeit abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen. Ausbeute: 80 mg (21 %). Gelber Feststoff, Schmp. 197 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3438 (OH), 3356 (NH), 1728 (C=O), 1602, 1571 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 244 nm (4,64), 355 (4,17). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4,06 (s, 3 H, CH₃), 6,53 (ddd, J = 0,8 Hz, J = 2,3 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H, 4'-H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1 H, 5'-H), 7,39 (ddd, J = 1,1 Hz, J = 1,8 Hz, J = 7,4 Hz, 1 H, 6'-H), 7,67 (t, J = 2,1 Hz, 1 H, 2'-H), 7,76 (d + dd, J = 8,9 Hz + J = 1 Hz, J = 9 Hz, 2 H, 7-H, 8-H), 7,81 (dd, J = 1 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, 10-H), 9,05 (s, 1 H, 2-H), 9,40 (s, 1 H, OH), 9,66 (s, 1 H, NH), 10,05 (s, 1 H, 4-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 53,37 (CH₃), 108,41 (C-2'), 110,05 (C-4'), 112,10 (C-6'), 114,70 (C-4a), 117,70 (C-10a), 123,38 (C-1), 124,10 (C-10), 127,13 (C-9), 128,98 (C-5'), 129,39 (C-7), 131,54 (C-8), 134,31 (C-10b), 141,11 (C-1'), 145,06 (C-6a), 148,48 (C-2), 149,96 (C-4), 150,76 (C-5), 157,43 (C-3'), 169,00 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 379 [M]⁺⁺ (³⁵Cl) (70), 378 (100). HPLC (1): t_s = 13,30 min. C₂₀H₁₄ClN₂O₃ (379,8)

3.24. Methyl-5-(2-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (12b)

1,0 g (3,6 mmol) **1b** wird in 20 ml Toluol mit 2 ml *o*-Toluidin 6 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend i. Vak. entfernt, der verbleibende Rückstand in MeOH aufgenommen, kurz aufgeköcht, der sich abscheidende Niederschlag abgesaugt und mit MeOH mehrmals nachgewaschen. Ausbeute: 510 mg (41 %). Gelblicher Feststoff, Schmp. 173 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3281 (NH), 1733 (C=O), 1596, 1564 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 351 nm (3,88). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,24 (s, 3 H, CH₃), 4,05 (s, 3 H, OCH₃), 7,12–7,95 (m, 8 H, CH-arom), 9,01 (s, 1 H, 2-H), 9,49 (s, 1 H, NH), 10,01 (s, 1 H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 18,35 (CH₃), 53,33 (OCH₃), 114,51 (C-4a), 116,58 (C-10a), 123,00 (CH-arom), 123,69 (C-1), 125,01 (CH-arom), 125,50 (CH-arom), 126,08 (CH-arom), 126,81 (CH-arom), 127,26 (CH-arom), 130,42 (CH-arom), 131,47 (CH-arom), 134,40 (C-1'), 135,44 (C-10b), 138,18 (C-2'), 146,80 (C-6a), 148,13 (C-2), 149,79 (C-4), 151,56 (C-5), 169,30 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 343 [M]⁺⁺ (69), 328 (100). HPLC (2): t_s = 0,89 min. C₁₈H₁₇N₃O₂ (343,4)

3.25. Methyl-5-(4-methylanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (12c)

Darstellung analog **11c** aus 1,0 g (3,6 mmol) **1b**. Ausbeute: 490 mg (40 %). Gelber Feststoff, Schmp. 198 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3351 (NH), 1716 (C=O), 1617, 1594 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 256 nm (4,51), 356 (3,95). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,33 (s, 3 H, CH₃), 4,05 (s, 3 H, OCH₃), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 3'-H, 5'-H), 7,36–7,45 (m, J = 4 Hz, 1 H, 8-H), 7,71 (d, J = 4 Hz, 2 H, 7-H, 9-H), 7,89 (dd, J = 2 Hz, J = 8,3 Hz, 3 H, 10-H, 2'-H, 6'-H), 9,00 (s, 1 H, 2-H), 9,63 (s, 1 H, NH), 10,03 (s, 1 H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 20,48 (CH₃), 53,33 (OCH₃), 114,67 (C-4a), 116,74 (C-10a), 121,38 (C-2', C-6'), 123,33 (C-8), 123,64 (C-1), 124,99 (C-10), 127,46 (C-9), 128,79 (C-3', C-5'), 131,54 (C-7), 131,60 (C-4'), 135,39 (C-10b), 137,73 (C-1'), 146,40 (C-6a), 148,11 (C-2), 149,61 (C-4), 150,50 (C-5), 169,29 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 343 [M]⁺⁺ (61), 342 (100). HPLC (2): t_s = 1,47 min. C₂₁H₁₇N₃O₂ · 0,5 H₂O (352,4)

3.26. Methyl-5-(3-hydroxyanilino)benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (12e)

Darstellung analog **11e** aus **1b**. Ausbeute: 200 mg (58 %). Gelber Feststoff, Schmp. 141 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435, 3386 (NH, OH), 1716 (C=O), 1602 (C=C). UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 252 nm (4,44), 353 (3,91). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4,05 (s, 3 H, CH₃), 6,52 (ddd, J = 0,7 Hz, J = 2,3 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1 H, 5'-H), 7,38–7,45 (m, 2 H, 6'-H, 8-H), 7,69 (t, J = 2,1 Hz, 1 H, 2'-H), 7,72–7,79 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7,92 (dd, J = 0,8 Hz, J = 8,5 Hz, 10-H), 8,99 (s,

1 H, 2-H), 9,37 (s, 1H, OH), 9,56 (s, 1H, NH), 10,03 (s, 1H, 4-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 53,33 (CH₃), 108,26 (C-2'), 109,82 (C-4'), 111,97 (C-6'), 114,78 (C-4a), 116,83 (C-10a), 123,57 (C-10); 123,71 (C-1), 125,04 (C-7), 127,63 (C-9), 128,98 (C-5'), 131,59 (C-8), 135,45 (C-10b), 141,49 (C-1'), 146,36 (C-6a), 148,16 (C-2), 149,73 (C-4), 150,43 (C-5), 157,48 (C-3'), 169,33 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 345 [M]⁺ (58), 344 (100). HPLC (1): t_s = 2,82 min. C₂₀H₁₅N₃O₃ · 0,5 H₂O (354,4)

3.27. Methyl-9-chlor-5-(4-methoxyanilino)benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (13a)

Darstellung analog **11d** aus **9a**. Ausbeute: 320 mg (51 %). Gelber Feststoff, Schmp. 179 °C (MeOH). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 3425 (NH), 1705 (C=O), 1615, 1598 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 241 nm (4,46), 258 (4,56), 366 (3,92). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,99 (s, 3H, COOCH₃), 6,96 (d, J = 9 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 7,59 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H, 10-H), 9,37 (d, J = 1,7 Hz, 2-H), 9,49 (d, J = 1,7 Hz, 4-H), 9,62 (s, 1H, NH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 52,57 (COOCH₃), 55,13 (OCH₃), 113,41 (C-2', C-6'), 113,86 (C-4a), 121,91 (C-10a), 122,73 (C-10), 123,11 (C-3', C-5'), 124,15 (C-3), 127,23 (C-9), 128,06 (C-7), 131,37 (C-8), 133,15 (C-1'), 134,06 (C-4), 145,38 (C-6a), 150,45 (C-10b), 151,18 (C-5), 151,98 (C-2), 155,07 (C-4'), 164,71 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 393 [M]⁺ (³⁵Cl) (100). HPLC (2): t_s = 4,17 min. C₂₁H₁₆ClN₃O₃ (393,8)

3.28. Methyl-9-chlor-5-(3-hydroxyanilino)benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (13b)

Darstellung analog **11e** aus **9a**. Ausbeute: 260 mg (68 %). Gelber Feststoff, Schmp. 230 °C (MeOH). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 3381 (OH, NH), 1723 (C=O), 1602, 1580 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 237 nm (4,21), 257 (4,23), 360 (3,68). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3,99 (s, 3H, CH₃), 6,53 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H, 4'-H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H, 5'-H), 7,42 (dd, J = 0,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H, 6'-H), 7,62–7,68 (m, 3H, 2'-H, 7-H, 8-H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H, 10-H), 9,35 (s, 1H, OH), 9,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H, 2-H), 9,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H, 4-H), 9,63 (s, 1H, NH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 52,56 (CH₃), 108,36 (C-2'), 109,81 (C-4'), 112,08 (C-6'), 114,00 (C-4a), 122,04 (C-10a), 122,75 (C-10), 124,20 (C-3), 127,69 (C-9), 128,28 (C-7), 128,77 (C-5'), 131,43 (C-8), 134,24 (C-4), 141,30 (C-1'), 145,15 (C-6a), 150,44 (C-10b), 151,00 (C-5), 152,03 (C-2), 157,33 (C-3'), 164,68 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 379 [M]⁺ (³⁵Cl) (63), 378 (100). HPLC (2): t_s = 1,59 min. C₂₀H₁₄ClN₃O₃ · 0,5 H₂O (388,8)

3.29. Methyl-5-(3-hydroxyanilino)benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (14b)

272 mg (1 mmol) **9b** werden in 20 ml Anisol mit 1,0 g (9 mmol) 3-Aminophenol 16 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC (Petroläther/EtOAc 2:1) durchgeführt. Ausbeute: 160 mg (46 %). Gelber Feststoff, Schmp. 242 °C (MeOH). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 3380 (NH, OH), 1724 (C=O), 1605 (C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 215 nm (4,60), 240 (4,42), 258 (4,48), 363 (3,95). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4,00 (s, 3H, CH₃), 6,53 (ddd, J = 0,7 Hz, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H, 4'-H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1H, 5'-H), 7,40 (dt, J = 1,7 Hz, J = 8,1 Hz, 1H, CH-arom), 7,45 (dd, J = 1,1 Hz, J = 8,2 Hz, 1H, CH-arom), 7,68–7,72 (m, 3H, CH-arom), 8,70 (dd, J = 1 Hz, J = 8,7 Hz, 1H, 10-H), 9,36 (s, 1H, OH), 9,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H, 4-H), 9,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H, 2-H), 9,56 (s, 1H, NH). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 52,51 (CH₃), 108,17 (C-2'), 109,57 (C-4'), 111,88 (C-6'), 113,72 (C-4a), 123,49 (CH-arom), 123,55 (C-10a), 124,09 (C-3), 123,88 (CH-arom), 126,40 (CH-arom), 128,76 (C-5'), 131,51 (CH-arom), 134,13 (C-4), 141,62 (C-1'), 146,57 (C-6a), 150,70 (C-10b), 151,55 (C-5), 151,86 (C-2), 157,35 (C-3'), 164,84 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 345 [M]⁺ (99), 344 (100). HPLC (2): t_s = 0,77 min. C₂₀H₁₅N₃O₃ · 0,5 H₂O (354,4)

3.30. Methyl-5-[2,4-bis(diethylamino)methyl]-3-hydroxyanilino]-9-chlorbenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (15a) und Methyl-5-[2,4-bis(diethylamino)methyl]-5-hydroxyanilino]-9-chlorbenzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (16a) (67:33)

380 mg (1 mmol) **13b** werden in 50 ml EtOH mit 1 ml CH₂O-Lösung (35 %) und 1 ml Diethylamin 8 h rückfließend erhitzt. Zur Abtrennung von Verunreinigungen wird mittels FC gereinigt. Durch Petroläther/EtOAc (2:1) werden Verunreinigungen abgetrennt, ehe durch Petroläther/EtOAc/Diethylamin (20:10:2) **15a** und **16a** eluiert werden. Ausbeute: 100 mg (18 %) (67 % **15a** und 33 % **16a**). Gelber Feststoff, Schmp. 170 °C (EtOH). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 1729 (C=O), 1599, 1581 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{max}

(lg ε) = 269 nm (4,54), 285 (4,51), 375 (4,03). ¹H NMR (CDCl₃): **15a**: δ (ppm) = 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 6-H, 2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 6-H, 4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,65 (q, J = 7,2 Hz, 4-H, 2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,82 (q, J = 7,2 Hz, 4-H, 4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 3,78 (s, 2H, 2'-CH₂), 3,93 (s, 2H, 4'-CH₂), 4,05 (s, 3H, OCH₃), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 6'-H), 7,59 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,7 Hz, 1H, 8-H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 7-H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 5'-H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H, 10-H), 9,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H, 2-H), 9,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 4-H), 11,99 (s, 1H, OH). **16a**: δ (ppm) = 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 6-H, 2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 6-H, 4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,65 (q, J = 7,2 Hz, 4-H, 2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2,78 (q, J = 7,2 Hz, 4-H, 4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 3,70 (s, 2H, 2'-CH₂), 3,74 (s, 2H, 4'-CH₂), 4,05 (s, 3H, OCH₃), 6,73 (s, 1H, 6'-H), 7,61 (dd, J = 2,5 Hz, J = 7,9 Hz, 1H, 8-H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 7-H), 8,37 (s, 1H, 3'-H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H, 10-H), 9,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H, 2-H), 8,37 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃): **15a**: δ (ppm) = 11,14 (2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 11,15 (4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 46,13 (2-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 46,55 (4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 48,23 (2'-CH₂), 52,48 (CH₃), 56,89 (4'-CH₂), 110,46 (C-5'), 112,87 (C-2'), 115,05 (C-4a), 116,29 (C-4'), 122,65 (C-10a), 123,79 (C-10), 124,16 (C-3), 127,24 (C-6'), 128,40 (C-7), 129,08 (C-9), 131,86 (C-8), 133,34 (C-4), 141,03 (C-1'), 146,18 (C-6a), 150,98 (C-5), 152,12 (C-10b), 152,48 (C-2), 156,91 (C-3'), 165,20 (C=O). **16a**: δ (ppm) = 10,99 (4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 11,31 (2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 46,24 (4'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 46,33 (2'-CH₂N(CH₂CH₃)₂), 52,48 (CH₃), 56,73 (4'-CH₂), 57,45 (2'-CH₂), 107,94 (C-3'), 114,91 (C-4a), 115,69 (C-4'), 116,57 (C-2'), 122,61 (C-10a), 123,72 (C-10), 124,10 (C-3), 128,68 (C-7), 129,25 (C-9), 129,57 (C-6'), 131,95 (C-8), 133,14 (C-4), 140,47 (C-1'), 146,09 (C-6a), 150,56 (C-5), 152,12 (C-10b), 152,44 (C-2), 158,07 (C-5'), 165,20 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 549 [M]⁺ (³⁵Cl) (1), 58 (100). HPLC (2): t_s = 1,40 min. C₃₀H₃₆ClN₃O₃ (550,1)

3.31. Methyl-9-chlor-5-[3-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)-anilino]benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (15b) und Methyl-9-chlor-5-[5-hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)-anilino]benzo[h][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (16b) (62,5:37,5)

380 mg (1 mmol) **13b** werden in 50 ml EtOH mit 2 ml CH₂O-Lösung (35 %) und 2 ml Piperidin für 12 h rückfließend erhitzt. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit EtOH nachgewaschen. Ausbeute: 450 mg (78 %) (62,5 % **15b** und 37,5 % **16b**). Gelber Feststoff, Schmp. 218 °C (EtOH). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 1731 (C=O), 1624, 1602 (C=C, C=N). UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ε) = 270 nm (4,54), 374 (4,02). ¹H-NMR (CDCl₃): **15b**: δ (ppm) = 1,56 (s(br), 4H, 4''-H, 4'''-H), 1,65 (q, J = 4,7 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 1,72 (q, J = 5,3 Hz, 4H, 3'''-H, 5'''-H), 2,58 (s(br), 8H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 3,68 (s, 2H, 4'-CH₂), 3,81 (s, 2H, 4'-CH₂), 4,03 (s, 3H, OCH₃), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 6'-H), 7,60 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H, 7-H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 5'-H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H, 10-H), 9,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H, 4-H), 9,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 2-H), 11,10 (s, 1H, OH). **16b**: δ (ppm) = 1,56 (s(br), 4H, 4''-H, 4'''-H), 1,65 (q, J = 4,7 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 1,72 (q, J = 5,3 Hz, 4H, 3'''-H, 5'''-H), 2,58 (s(br), 8H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 3,58 (s, 2H, 2'-CH₂), 3,63 (s, 2H, 4'-CH₂), 4,03 (s, 3H, OCH₃), 6,71 (s, 1H, 6'-H), 7,60 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H, 7-H), 8,30 (s, 1H, 3'-H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H, 10-H), 8,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H, 4-H), 9,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H, 2-H), 10,89 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃): **15b**: δ (ppm) = 24,11 (C-4''), 24,61 (C-4'''), 25,79 (C-3'', C-5''), 25,84 (C-3''', C-5'''), 52,53 (CH₃), 53,65 (2'-CH₂), 53,75 (C-2''', C-6'''), 54,03 (C-2'', C-6''), 62,10 (4'-CH₂), 111,33 (C-5'), 113,03 (C-2'), 115,03 (C-4a), 115,85 (C-4'), 122,78 (C-10a), 123,79 (C-10), 124,32 (C-3), 127,36 (C-6'), 128,47 (C-7), 129,24 (C-9), 131,85 (C-8), 133,00 (C-4), 140,86 (C-1'), 145,95 (C-6a), 151,04 (C-5), 152,08 (C-10b), 152,67 (C-2), 156,77 (C-3'), 165,17 (C=O). **16b**: δ (ppm) = 24,05 (C-4''), 24,56 (C-4'''), 25,72 (C-3'', C-5''), 25,93 (C-3''', C-5'''), 52,53 (CH₃), 53,92 (C-2''', C-6'''), 54,28 (C-2'', C-6''), 61,82 (4'-CH₂), 63,02 (2'-CH₂), 108,48 (C-3'), 114,94 (C-4a), 115,37 (C-4'), 116,63 (C-2'), 122,78 (C-10a), 123,72 (C-10), 124,26 (C-3), 128,74 (C-7), 129,42 (C-9), 129,79 (C-6'), 131,94 (C-8), 132,86 (C-4), 140,32 (C-1'), 145,84 (C-6a), 150,62 (C-5), 152,08 (C-10b), 152,62 (C-2), 157,93 (C-5'), 165,17 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 573 [M]⁺ (³⁵Cl) (2), 84 (100). HPLC (1): t_s = 1,95 min. C₃₂H₃₆ClN₃O₃ · 0,5 H₂O (583,1)

3.32. N-[3-Hydroxy-2,4-bis(1-piperidinylmethyl)phenyl]acetamid (18)

1,51 g (10 mmol) 3-Hydroxyacetanilid werden mit 2,6 ml (30 mmol) CH₂O-Lösung (35 %) und 2,56 g (30 mmol) Piperidin in 50 ml EtOH 48 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak abgezogen, der verbleibende Rückstand in EtOH aufgenommen und der sich nach einiger Zeit abscheidende Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 2,45 g (71 %). Farblos Feststoff, Schmp. 150 °C (EtOH). IR (KBr): ν̄ (cm⁻¹) = 1690 (C=O), 1606 (C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 212 (4,44), 242 (3,84), 289 (3,60). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,50 (m, 12H, 3''-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H, 4''-H, 4'''-H), 2,02 (s, 3H, CH₃), 2,39 (s(br), 8H, 2''-H, 6''-H, 2'''-H, 6'''-H), 3,57 (s, 2H, 2'-CH₂), 3,59 (s, 2H, 4'-CH₂), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H, 5'-H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H, 6'-H), 10,78 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) + DEPT: δ (ppm) = 23,58 (C-4''), 23,74 (C-4'''), 24,24 (CH₃), 25,41 (C-3'', C-5''), 25,70 (C-3''', C-5'''), 53,02 (C-2'', C-6''), C-2''', C-6'''), 53,15 (2'-CH₂), 59,93 (4'-CH₂), 111,14 (C-6'), 112,21 (C-2'), 117,16 (C-4'), 127,29 (C-5'), 138,35 (C-1'), 156,19 (C-3'), 167,36 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 345 [$\text{M}]^{++}$ (16), 84 (100). HPLC (1): $t_{\text{s}} = -0,07$ min. $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ (345,5)

3.33. Methyl-5-[4-hydroxy-3-(1-piperidinylmethyl)anilino]benzo[*c*][2,7]naphthyridin-1-carboxylat (19)

1,0 g (3,6 mmol) **1b** wird mit 1,0 g 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)-phenol · 2 HCl (3,6 mmol) in 30 ml Toluol 8 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC angeschlossen. Durch Petroläther/EtOAc (1:1) werden Verunreinigungen und noch vorhandene Edukte abgetrennt ehe durch Petroläther/EtOAc/Diethylamin (20:20:2) das Produkt eluiert wird. Ausbeute: 360 mg (81 %). Gelber Feststoff, Zersetzungspunkt 196 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3366 (OH, NH), 1716 (C=O), 1599, 1580 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 255 nm (4,48), 362 (3,91). ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1,50 (s(br), 2H, 4''-H), 1,65 (t, J = 5,4 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 2,53 (s(br), 4H, 2''-H, 6''-H), 3,68 (s, 2H, 3'-CH₂), 4,07 (s, 3H, CH₃), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H, 5'-H), 7,30 (dt, J = 1,3 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, 9-H), 7,35 (s, 1H, NH), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H, 2'-H), 7,48 (dd, J = 2,7 Hz, J = 8,6 Hz, 1H, 6'-H), 7,63 (dt, J = 1,2 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, 8-H), 7,78 (dd, J = 0,9 Hz, J = 8,2 Hz, 1H, 7-H), 7,91 (dd, J = 0,9 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, 10-H), 8,88 (s, 1H, 2-H), 9,47 (s, 1H, 4-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 23,96 (C-4''), 25,83 (C-3'', C-5''), 53,23 (CH₃), 53,92 (C-2'', C-6''), 62,23 (3'-CH₂), 115,13 (C-4a), 116,21 (C-5'), 117,59 (C-10a), 121,81 (C-3'), 122,19 (C-2'), 122,24 (C-6'), 123,36 (C-9), 124,36 (C-1), 125,30 (C-10), 128,17 (C-7), 130,93 (C-1'), 131,48 (C-8), 136,97 (C-10b), 146,93 (C-6a), 147,64 (C-4), 148,41 (C-2), 150,21 (C-5), 154,66 (C-4'), 169,87 (C=O). Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 442 [$\text{M}]^{++}$ (100). HPLC (2): $t_{\text{s}} = 0,31$ min. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (460,5)

3.34. Methyl-9-chlor-5-(4-hydroxy-3-(1-piperidinylmethyl)anilino)benzo[*h*][1,6]naphthyridin-3-carboxylat (20)

307 mg (1 mmol) **9a** werden mit 590 mg (2 mmol) 4-Amino-2-(1-piperidinylmethyl)phenol · 2 HCl in 50 ml EtOH 8 h rückfließend erhitzt. Zur Aufreinigung wird eine FC durchgeführt. Durch Petroläther/EtOAc (2:1) werden unerwünschte Verbindungen abgetrennt ehe mit Petroläther/EtOAc/

Diethylamin (20:10:2) das gewünschte Produkt eluiert wird. Ausbeute: 90 mg (19 %). Gelber Feststoff, Schmp. 160 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3412 (NH, OH), 1724 (C=O), 1608 (C=C, C=N). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 242 nm (4,40), 259 (4,48), 366 (3,82). ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1,52 (s (br), 2H, 4''-H), 1,65–1,71 (m, 4H, 3''-H, 5''-CH₂), 2,59 (s (br), 4H, 2''-H, 6''-H), 3,74 (s, 2H, 3'-CH₂), 4,05 (s, 3H, CH₃), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H, 5'-H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 2'-H), 7,51 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H, 6'-H), 7,59 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, 8-H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H, 7-H), 8,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 10-H), 8,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H, 4-H), 9,57 (s, 1H, 2-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 23,93 (C-4''), 25,73 (C-3'', C-5''), 52,83 (CH₃), 53,93 (C-2'', C-6''), 62,02 (3'-CH₂), 116,45 (C-5'), 121,72 (C-3'), 122,22 (C-6'), 122,25 (C-2'), 122,72 (C-10a), 123,93 (C-10), 124,13 (C-3), 128,03 (C-7), 129,49 (C-9), 131,08 (C-1'), 132,07 (C-8), 132,51 (C-4), 145,41 (C-6a), 150,53 (C-5), 151,98 (C-10b), 152,53 (C-2), 154,76 (C-4'), 165,30 (C=O). Das erwartete Signal für C-4a im Bereich von 110–120 ppm konnte nicht registriert werden. Zuordnungen durch HSQC- und HMBC-Spektren gesichert MS (EI): m/z (%) = 476 [$\text{M}]^{++}$ (^{35}Cl) (70), 84 (100). HPLC (2): $t_{\text{s}} = 0,96$ min. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$ (504,0)

3.35. Röntgenstrukturanalysen

Datensammlung: Die Kristalle wurden in Inertöl auf Glasfäden montiert, in den Kaltgasstrom des Diffraktometers gebracht (Bruker SMART 1000 CCD) und mit monochromatisierter Mo-K α -Strahlung gemessen. Für Verbindungen **5a**-Kaliumsalz sowie **10a** erfolgte eine Absorptionskorrektur mit der Multi-Scan-Methode (Programm SADABS). **Strukturlösung:** direkte Methoden. **Strukturverfeinerung:** anisotrop gegen F^2 , Programm SHELXL-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen. Wasserstoffatome wurden wie folgt berücksichtigt: Wasser-H frei verfeinert mit Restraints zu den O–H- und H···H-Abständen, NH und OH frei verfeinert, Methylgruppen als starre Gruppen, ansonsten mit Riding-Modell. Vollständige Daten (außer Struktur Faktoren) werden unter den Nummern CCDC 601375-601379 beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: depo- sit@chemcryst.cam.ac.uk).

3.36. 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 (Träger und Jensen 1976). Als Wirtszellen dienen humane Erythrozyten. Für die Erhal-

Tabelle 2: Röntgenographische Daten

Verbindung	5a · Kaliumsalz × 3½ H ₂ O	6b	10a × CDCl ₃	11e × CH ₃ OH	18
Formel	C ₁₇ H ₂₀ ClKN ₃ O _{6,5}	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	C ₁₈ H ₁₆ DCl ₄ N ₃ O ₂	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₃ O ₄	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂
M _r	444,91	357,79	462,17	411,83	345,48
Habitus	hellgelbe Tafel	hellgelbe Tafel	gelbe Tafel	hellgelbe Nadel	farbloser Block
Kristallgröße (mm)	0,45 × 0,30 × 0,10	0,30 × 0,25 × 0,18	0,45 × 0,30 × 0,27	0,30 × 0,20 × 0,06	0,30 × 0,14 × 0,12
Kristallsystem	monoklin	triklin	triklin	orthorhombisch	triklin
Raumgruppe	C2/c	P(–1)	P(–1)	Pbcn	P(–1)
Gitterkonstanten					
a (Å)	25,8906(9)	9,575(2)	8,1587(6)	49,020(5)	6,2388(11)
b (Å)	8,3885(3)	13,159(2)	8,6987(6)	5,2177(5)	10,8814(19)
c (Å)	20,8558(7)	13,521(2)	14,2119(11)	14,4851(14)	14,878(3)
α (°)	90	108,239(5)	92,009(4)	90	102,930(3)
β (°)	121,900(1)	90,673(5)	101,725(4)	90	90,934(3)
γ (°)	90	93,205(5)	90,044(4)	90	106,057(3)
V (Å ³)	3845,4(2)	1614,7(5)	986,94(13)	3704,9(6)	942,7(3)
Z	8	4	2	8	2
D _x (Mg m ^{–3})	1,537	1,472	1,552	1,477	1,217
μ (mm ^{–1})	0,459	0,260	0,621	0,242	0,079
F (000)	1848	744	472	1712	376
T (K)	133	133	133	133	133
$2\theta_{\text{max}}$ (°)	61	60	61	52,7	60
Zahl der Reflexe:					
gemessen	40835	23461	21687	26717	10463
unabhängig	5848	9296	5997	3800	5372
R _{int}	0,0292	0,0563	0,0173	0,0909	0,0519
Parameter	286	453	254	276	235
Restraints	24	0	0	0	0
wR2 (F ² , alle Refl.)	0,1005	0,1245	0,0848	0,1450	0,1422
R1 (F, > 4 σ (F))	0,0359	0,0450	0,0299	0,0728	0,0636
S	1,029	1,035	1,050	1,126	1,038
max. $\Delta\rho$ (e Å ^{–3})	0,595	0,478	0,493	0,372	0,351

tungskultur 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.

3.37. Bestimmung der Antimalaria-Aktivität *in vitro*

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 µ Ci [³H]Hypoxanthin in 50 µl 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.

Literatur

- Ancelin ML, Calas M, Bompart J, Cordina G, Martin D, Ben Bari M, Jeit, 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.
- 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, Bode M, Froberg P, Drutkowski G (2004a) Benzo[*c*][2,7]naphthyridine aus 2,6-Dinor-nifedipin und dessen 2,5-Dicarbonyldimethylester-Isomer. *Pharmazie* 59: 15–20.
- Görlitzer K, Gabriel B, Froberg P, Wobst I, Drutkowski G, Wiesner J, Jomaa H (2004b) Thieno[2,3-*c*]chinoline – Synthese und biologische Prüfung. *Pharmazie* 59: 439–442.
- Görlitzer K, Bode M, Jones PG (2005) Benzo[*h*][1,6]naphthyridine aus 1,2-Dihydro-2-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonyldimethylester. *Pharmazie* 60: 172–174.
- Görlitzer K, Gabriel B, Jomaa H, Wiesner J (2006a) Thieno[3,2-*c*]chinolin-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria. *Pharmazie* 61: 278–284.
- Görlitzer K, Gabriel B, Jomaa H, Wiesner J (2006b) Thieno[3,4-*c*]chinolin-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria. *Pharmazie* 61: im Druck (P 5769).
- Ife RJ (1992) SK&F 96067 reversible gastric H⁺/K⁺-ATPase inhibitor. *Drugs Fut* 17: 796–798.
- Kwong FY, Klapars A, Buchwald SL (2002) Copper-catalyzed coupling of alkylamines and aryl iodides: an efficient system even in an air atmosphere. *Org Lett* 4: 581–584.
- 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.
- Trager W, Jensen JB (1976) Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193: 673–675.