

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup> und Institut für Anorganische und Analytische Chemie<sup>2</sup> der Technischen Universität Braunschweig und Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie<sup>3</sup> des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Germany

## Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl-arylamine – Phenol-Mannich-Basen vom Amodiaquin-, Cycloquin- und Pyronaridin-Typ

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, CH. ENGE<sup>1</sup>, P. G. JONES<sup>2</sup>, H. JOMAA<sup>3</sup>, J. WIESNER<sup>3</sup>

Eingegangen am 13. April 2006, angenommen am 8. Mai 2006

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

Pharmazie 62: 89–93 (2007)

doi: 10.1691/ph.2007.2.6574

2,5-Dichlor-4-methyl-benzo[*c*][2,7]naphthyridin (**1**) reagierte mit aromatischen Aminen selektiv unter Substitution in 5-Position zu den Amidinen **2**. Das 4-Aminophenol **2c** konnte auch durch Etherspaltung von **2b** dargestellt werden. Die Struktur von **2c** wurde durch Röntgenkristallanalyse bewiesen. Aminomethylierung von **2c** lieferte das Amodiaquin-Analogon **3**. Durch Umsetzung von **1** mit Phenol-Mannich-Base-Hydrochloriden wurden die mono- und bisaminomethylierten Derivate **4** und **5** erhalten. Die Verbindungen **3–5** wurden auf Wirksamkeit gegen Malaria mit einem Chloroquin-sensitiven und -resistenten *Plasmodium-falciparum*-Stamm *in vitro* getestet. Die besten Aktivitäten zeigten die Pyronaridin-analogen Substanzen **5a** und **5b** mit IC<sub>50</sub>-Werten um 200 nM.

### Benzo[*c*][2,7]naphthyridine-5-yl-arylamines – phenol Mannich bases of the amodiaquine-, cycloquine- and pyronaridine-type

2,5-Dichloro-4-methyl-benzo[*c*][2,7]naphthyridine (**1**) reacted with aromatic amines selectively by substitution at the 5-position to yield the amidines **2**. The 4-aminophenol **2c** could also be synthesized by cleavage of the ether **2b**. The structure of **2c** was proved by X-ray crystal analysis. Aminomethylation of **2c** yielded the amodiaquine analogue **3**. The mono- and bisaminomethylated derivatives **4** and **5** were obtained by reaction of compound **1** with phenol Mannich base hydrochlorides. Compounds **3–5** were tested *in vitro* for antimalarial activity using chloroquine-sensitive and resistant *Plasmodium-falciparum* strains. The highest activities were shown by the pyronaridine-type compounds **5a** and **5b** with IC<sub>50</sub> values of approximately 200 nM.

### 1. Einleitung

Im Rahmen der Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen bei angular tricyclischen 6-6-6-Ring-Verbindungen mit Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger der Malaria tropica, waren Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-2-yl-, 5-yl- und 2,5-diyl-novaldiamine (Görlitzer et al. 2006b) dargestellt worden. Als Edukt für die Synthesen diente 2,5-Dichlor-4-methyl-benzo[*c*][2,7]naphthyridin (**1**). In Fortführung dieser Untersuchungen wird hier über die Darstellung und biologische Prüfung von Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl-arylaminen berichtet, die als weitere funktionelle Gruppe eine Phenol-Mannich-Base besitzen und Ähnlichkeit mit den Antimalariamitteln Amodiaquin, Cycloquin und Pyronaridin aufweisen.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

#### 2.1. Synthesen

Um die Reaktivität von 2,5-Dichlor-4-methyl-benzo[*c*][2,7]naphthyridin (**1**) gegenüber aromatischen Aminen zu prüfen, wurde zunächst *p*-Toluidin als Modellsubstanz ein-

gesetzt. Beim Erhitzen in Toluol erfolgte die Substitution ausschliesslich in 5-Position zum Amidin **2a**. Der Molpeak im MS beweist, dass noch ein organisch gebundenes Chloratom vorhanden ist. Die Resonanz des Singulets für <sup>1</sup>H im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum bei δ = 8,15 ppm zeigt den Verbleib eines Chloratoms mit (–)-I-Effekt in der Nachbarposition an. Für die Synthese einer Amodiaquin-analogen Substanz aus **1** wurde auf eine Methodik von Streckowski et al. (2005) zurückgegriffen. Danach wurde **1** mit *p*-Anisidin zum Phenolether **2b** umgesetzt und dieser mit Bortribromid zum Phenol **2c** gespalten. Das Phenol **2c** konnte auch durch Reaktion von **1** mit 4-Aminophenol erhalten werden. Aufgrund oxidativer Prozesse musste allerdings das Reagenz erneut zugegeben werden, und meistens war eine chromatographische Reinigung erforderlich. Bei einem Ansatz liessen sich vom Produkt **2c** Einkristalle isolieren, deren Röntgenanalyse die Struktur bewies.

Der Trizyklus weicht signifikant von der Planarität ab; im Zentralring ragen die Atome C5' bzw. N6' (kristallographische Numerierung, s. Abb.) um 0,25 bzw. 0,17 Å aus der Ebene der restlichen vier Atome. Die zwei äußeren

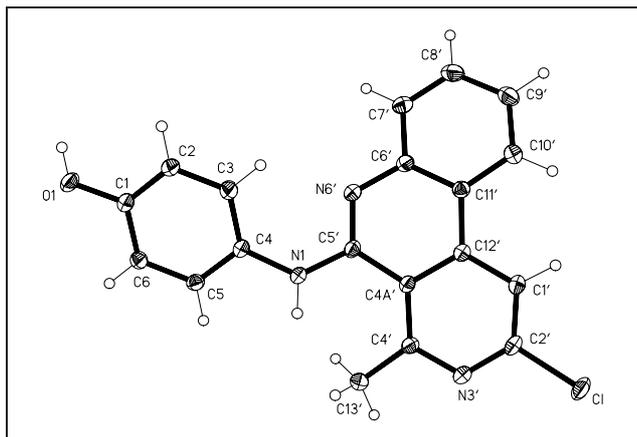


Abb.: Röntgenkristallstruktur von 2c

Ringe sind zur selben Seite des Zentralrings abgelenkt, mit Interplanarwinkeln zu diesem (beste Ebenen aller Nicht-H-Atome) von  $9,5^\circ$  (substituierter Ring) bzw.  $6,6^\circ$  (unsubstituierter Ring). Der Phenolring bildet mit dem Zentralring einen Winkel von  $23,9^\circ$ . Eine intermolekulare Wasserstoffbrücke  $O1-H \cdots N3'$  wird über die Gleitspie-

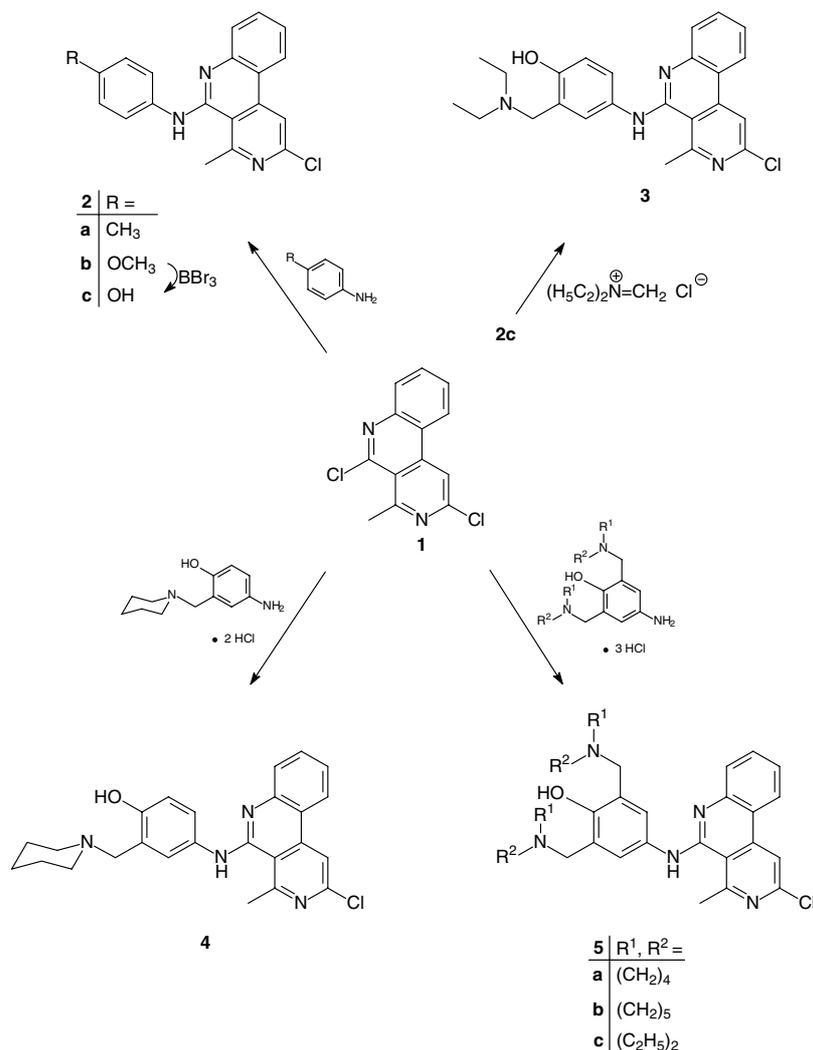
gelebene gebildet; die N1-H-Gruppe ist überraschenderweise an keiner H-Brücke beteiligt.

Die Aminomethylierung des Phenols **2c** durch Umsetzung mit Formaldehyd und Diethylamin verlief erfolglos. Erst die Reaktion mit *N,N*-Diethylmethyleniminiumchlorid (Böhme und Hartke 1960) führte zur Phenol-Mannich-Base **3**. Aufgrund der aufwendigen Reinigung und der geringen Ausbeute wurden 2- und 2,6-aminomethylierte 4-Aminophenole nach Burckhalter et al. (1948) dargestellt und mit **1** zur Reaktion gebracht. Mit 4-Amino-2-[(piperidin-1-yl)methyl]phenol-dihydrochlorid und Kaliumcarbonat wurde **4** erhalten. Mit 4-Amino-2,6-bis[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenol-trihydrochlorid wurde das Pyronaridin-Derivat **5a**, mit dem entsprechenden Piperidin-Derivat die Verbindung **5b** und mit dem Diethylamino-Derivat das Cycloquin-Analogon **5c** gewonnen. **5a** und **5b** wurden als Trihydrochloride, **5c** als Base isoliert (Schema).

## 2.2. Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria (Görlitzer et al. 2006b)

Die Substanzen **3–5** hemmten im geprüften Konzentrationsbereich das Wachstum des Parasiten *P. falciparum*. Das Amodiaquin-Derivat **3** zeigte die schwächste Wirkung

## Schema



**Tabelle 1: IC<sub>50</sub> [nM]-Werte für die Hemmung des Wachstums der *P. falciparum*-Stämme Dd2 und 3D7**

| Substanz   | Dd2  | 3D7  |
|------------|------|------|
| <b>3</b>   | 2100 | 1900 |
| <b>4</b>   | 800  | 1400 |
| <b>5a</b>  | 200  | 180  |
| <b>5b</b>  | 200  | 190  |
| <b>5c</b>  | 700  | 480  |
| Chloroquin | 140  | 55   |

mit IC<sub>50</sub>-Werten um 2000 nM gegen beide *P. falciparum*-Stämme. Das Piperidin-Derivat **4** war gegen den Chloroquin-resistenten Dd2-Stamm um den Faktor 2,5 wirksamer als **3**, besaß aber eine nur unwesentlich höhere Aktivität gegen den Chloroquin-empfindlichen Stamm 3D7.

Deutlich effektiver waren das Pyronaridin-Analogon **5a** und dessen Piperidin-Homologes **5b**, wobei allerdings die Hemmwirkung der Referenzsubstanz Chloroquin nicht erreicht wurde. Verglichen mit **5a** und **5b** war das ring-offene Bis-diethylaminomethyl-Derivat **5c** deutlich schwächer wachstumshemmend.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Görlitzer et al. (2006a)

#### 3.2. 2-Chlor-4-methyl-N-(4-methylphenyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-ylamin (**2a**)

0,26 g (1 mmol) **1** werden in 25 ml Toluol gelöst und mit 0,33 g (3 mmol) *p*-Toluidin versetzt. Es wird 5 h unter N<sub>2</sub> zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 0,18 g (54 %). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3398 (NH), 1584 (C=C). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 245 nm (4,65), 354 (4,04). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2,37 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3,19 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,28 (s, 1H, NH), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 1H, 9-H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 3H, 8-H, 3'-H, 5'-H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H, 7-H), 8,15 (s, 1H, 1-H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H, 10-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 20,88 (4'-CH<sub>3</sub>), 28,05 (4-CH<sub>3</sub>), 114,01 (C-1), 114,26 (C-4a), 118,69 (C-10a), 120,68 (C-3', C-5'), 122,66 (C-10), 123,85 (C-9), 127,43 (C-7), 129,46 (C-2', C-6'), 131,55 (C-8), 133,05 (C-4'), 136,96 (C-1'), 143,88 (C-10b), 145,41 (C-6a), 149,17 (C-2), 150,30 (C-5), 156,61 (C-4). Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert! MS (EI): m/z (%) = 333 [M]<sup>+</sup> (<sup>35</sup>Cl) (70), 332 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 8,37 min. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub> (333,8)

#### 3.3. 2-Chlor-4-methyl-N-(4-methoxyphenyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-ylamin (**2b**)

0,26 g (1 mmol) **1** werden in 40 ml Toluol mit 0,24 g (2 mmol) *p*-Anisidin 10 h unter N<sub>2</sub> zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird filtriert, anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. größtenteils abdestilliert. Der entstehende Niederschlag wird abgetrennt und umkristallisiert. Ausbeute: 0,25 g (71 %). Orangegelbe Nadeln, Schmp. 178 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3410 (NH), 1583, 1512 (C=C). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 246 nm (4,64), 358 (4,01). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3,15 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,18 (s, 1H, NH), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H, 9-H), 7,58–7,68 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 8,07 (s, 1H, 1-H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H, 10-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 28,04 (4-CH<sub>3</sub>), 55,56 (OCH<sub>3</sub>), 114,00 (C-1), 114,16 (C-2', C-6'), 114,42 (C-4a), 118,60 (C-10a), 122,59 (C-10), C-3', C-5'), 123,66 (C-9), 127,32 (C-7), 131,53 (C-8), 132,68 (C-1'), 143,85 (C-10b), 145,47 (C-6a), 149,15 (C-2), 150,50 (C-5), 155,98 (C-4), 156,53 (C-4'). MS (EI): m/z (%) = 349 [M]<sup>+</sup> (<sup>35</sup>Cl) (100), 334 (80). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 5,59 min. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O (349,8)

#### 3.4. 4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]phenol (**2c**)

A. 0,17 g (0,5 mmol) **2b** werden in 10 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und mit 0,5 g (2 mmol) BBr<sub>3</sub> versetzt. Nach 0,5 h Rühren bei RT werden 8 ml H<sub>2</sub>O zugefügt und 1 h weiter gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Ausbeute: 0,10 g (60 %).

B. 0,26 g (1 mmol) **1** werden in 40 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 0,12 g (1,1 mmol) *p*-Aminophenol 9 h unter N<sub>2</sub> rückfließend erhitzt. Nach 5 und 7 h werden nochmals je 0,12 g (1,1 mmol) *p*-Aminophenol zugegeben. Der Ansatz wird filtriert und stehen gelassen. Die Kristalle werden abgetrennt und i. Vak. getrocknet. Ausbeute: 0,24 g (71 %).

Gelbe Kristalle, Schmp. 244 °C (Zers., Toluol/MeOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3474 (NH), 3114 (OH in H-Brücke), 1593, 1508 (C=C). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 247 nm (3,94), 360 (3,28). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3,16 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 7,54 (t, J = 7,4 Hz, 1H, 9'-H), 7,77 (t, J = 7,4 Hz, 1H, 8'-H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H, 7'-H), 8,69 (s, 1H, 1'-H), 8,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H, 10'-H), 10,17 (s (br), 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 26,49 (4'-CH<sub>3</sub>), 113,79 (C-1'), 114,32 (C-4a'), 116,44 (C-2, C-6), 118,03 (C-10a'), 124,70 (C-10'), 125,35 (C-9'), 126,74 (C-3, C-5, C-7'), 132,93 (C-8'), 144,20 (C-6a', C-10b'), 151,85 (C-2'), 152,59 (C-1, C-4), 157,14 (C-5'). MS (EI): m/z (%) = 335 [M]<sup>+</sup> (<sup>35</sup>Cl) (100), 80 (70). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 1,83 min. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O (335,8)

#### 3.5. 4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2-(diethyl-amino-methyl)phenol (**3**)

0,17 g (0,5 mmol) **2c** werden in 80 ml EtOH unter Erhitzen gelöst. Anschließend werden 0,24 g (2 mmol) *N,N*-Diethylmethyleniminiumchlorid hinzugegeben und der Ansatz unter N<sub>2</sub> zum Rückfluss erhitzt. Nach 3 h werden noch einmal 0,24 g (2 mmol) *N,N*-Diethylmethyleniminiumchlorid hinzugefügt. Nach insgesamt 5 h Reflux wird der Ansatz einer SC (Eluent: EtOAc/HNEt<sub>2</sub> 200:1) unterzogen. Nach Aushärten der Fraktion im Kühlschrank wird das gewünschte Produkt durch Umkristallisieren erhalten. Ausbeute: 0,06 g (29 %). Blassgelbe Nadeln, Schmp. 150 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3436 (NH), 2961, 2929, 2849 (CH), 1592 (C=C). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 246 nm (4,64), 360 (3,99). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,67 (q, J = 7,2 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,21 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6,84 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,1 Hz, 1H, 5-H), 7,19 (s, 1H, NH), 7,34 (dt, J = 1,4 Hz, J = 7,5 Hz, 1H, 9'-H), 7,45 (dd, J = 2,7 Hz, J = 8,4 Hz, 1H, 6-H), 7,46 (s, 1H, 3-H), 7,62 (dt, J = 1,3 Hz, J = 7,6 Hz, 1H, 8'-H), 7,69 (dd, J = 1,1 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, 7'-H), 8,15 (s, 1H, 1'-H), 8,16 (d, J = 9,1 Hz, 1H, 10'-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 11,21 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28,05 (4'-CH<sub>3</sub>), 46,38 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57,09 (ArCH<sub>2</sub>), 114,01 (C-1'), 114,21 (C-4a'), 116,19 (C-5), 118,55 (C-10a'), 121,88 (C-3), 121,92 (C-6), 122,28 (C-2), 122,68 (C-10'), 123,52 (C-9'), 127,28 (C-7'), 130,91 (C-4), 131,50 (C-8'), 143,92 (C-10b'), 145,63 (C-6a'), 149,13 (C-2'), 150,67 (C-5'), 154,82 (C-1), 156,52 (C-4'). Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert! MS (EI): m/z (%) = 420 [M]<sup>+</sup> (<sup>35</sup>Cl) (80), 347 (100). HPLC (MeCN/Puffer pH 2 80:20): t<sub>s</sub> = 0,67 min. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O (420,9)

#### 3.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bisaminomethylierung von Paracetamol (AAV 1)

1,51 g (10 mmol) Paracetamol werden in 30 ml EtOH vorgelegt. Nach Zugabe von 2,6 ml (30 mmol) Formaldehyd-Lösung 35 % und 30 mmol des jeweiligenamins (Pyrrolidin, Piperidin, Diethylamin) wird mehrere Tage unter Rühren rückfließend erhitzt. Zur Prozesskontrolle über den Fortschritt der Reaktion wird ein <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des i. Vak. zur Trockne eingedampften Rückstands aufgenommen. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz i. Vak. eingedampft, dreimal mit je 50 ml EtOH aufgenommen und jedes Mal i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es verbleibt eine zähe, gelbe Masse.

#### 3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hydrochloride der Phenol-Mannich-Basen (AAV 2)

Das Rohprodukt nach 3.6. wird in 50 ml 20%iger HCl 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsansatz wird i. Vak. weitgehend eingedampft. Daraufhin wird so lange EtOH zugegeben und anschließend i. Vak. zur Trockne eingedampft, bis ein zäher, brauner Rückstand verbleibt. Mittels Ölpumpenvakuum wird einige h getrocknet; zurück bleibt ein amorpher Schaum.

#### 3.8. 4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2-(piperidino-methyl)phenol (**4**)

1 mmol (0,26 g) **1** werden in 30 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 1 mmol (0,29 g) 4-Amino-2-(piperidinomethyl)phenol-dihydrochlorid und 0,30 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wird bei 140 °C und unter N<sub>2</sub> 9 h erhitzt. Nach SC (Eluent: Petroläther/HNEt<sub>2</sub> 10:1) wird die untere Fraktion i. Vak. eingedampft und mit EtOH angerieben. Ausbeute: 0,05 g (12 %). Gelbe Kristalle, Schmp. 165 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3498, 3435 (OH, NH), 2940 (CH), 1592 (C=C). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 246 nm (4,61), 278 (4,28), 360 (3,97). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,52 (s (br), 2H, 4''-H), 1,68 (t, J = 5,5 Hz, 4H, 3''-H, 5''-H), 2,58 (s (br), 4H, 2''-H, 6''-H), 3,21 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6,87 (m, 1H, 5-H), 7,20 (s, 1H, NH), 7,34

(t, J = 7,3 Hz, 1 H, 9'-H), 7,46 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, 8'-H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 7'-H), 8,15 (s, 1 H, 1'-H), 8,16 (d, J = 9,6 Hz, 1 H, 10'-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT: δ (ppm) = 23,92 (C-4''), 25,75 (C-3'', C-5''), 28,08 (4'-CH<sub>3</sub>), 53,94 (C-2'', C-6''), 62,09 (ArCH<sub>2</sub>), 114,04 (C-1'), 114,22 (C-4a'), 116,33 (C-5), 118,57 (C-10a'), 121,63 (C-3), 122,07 (C-6), 122,22 (C-2), 122,70 (C-10'), 123,56 (C-9'), 127,28 (C-7'), 131,00 (C-4), 131,52 (C-8'), 143,94 (C-10b'), 145,61 (C-6a'), 149,16 (C-2'), 150,67 (C-5'), 154,52 (C-1), 156,54 (C-4'). Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert! MS (EI): m/z (%) = 432 [M]<sup>++</sup> (<sup>35</sup>Cl) (<10), 347 (100). HPLC (MeCN/Puffer pH 2 80:20): t<sub>s</sub> = 0,65 min. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O · 0,25 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (444,5)

### 3.9. 4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2,6-bis[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenol-trihydrochlorid (5a)

1 mmol (0,26 g) **1** werden in 12 ml DMF gelöst und mit 1 mmol (0,38 g) 4-Amino-2,6-bis[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenol-trihydrochlorid unter N<sub>2</sub> 2,5 h bei 70 °C gerührt. Beim Abkühlen bildet sich ein Niederschlag<sup>4</sup>, der abgetrennt wird. Das Filtrat wird in einer Porzellanschale 12 h zum Abdunsten von DMF unter dem Abzug offen stehen gelassen. Der Rückstand wird in heißem EtOH gelöst und die ausgeschiedenen Kristalle<sup>4</sup> abgetrennt. Das Produkt wird aus dem Filtrat mit Et<sub>2</sub>O gefällt. Ausbeute: 0,32 g (48 %). Gelbes Pulver, Zers. ab 190 °C (EtOH/Et<sub>2</sub>O). IR (NaCl): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3383 (OH, NH), 2951 (CH), 2677, 2605, 2497 (NH<sup>+</sup>), 1630, 1593, 1567 (arom. C=C). UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 246 nm (4,62), 351 (3,99). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1,92 (m, 4 H, 3''-H, 4''-H), 2,05 (m, 4 H, 3'''-H, 4'''-H), 3,19 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3,21 (m, 4 H, 2''-H, 5''-H), 3,52 (m, 4 H, 2'''-H, 5'''-H), 4,49 (s, 2 H, ArCH<sub>2</sub>), 4,50 (s, 2 H, ArCH<sub>2</sub>), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, 9'-H), 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1 H, 8'-H), 7,93 (s (br), 3 H, 3-H, 5-H, 7'-H), 8,64 (s, 1 H, 1'-H), 8,65 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, 10'-H), 10,04 (s (br), 1 H, OH), 10,82 (s (br), 2 H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>pyrrolidin). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22,54 (C-3'', C-4'', C-3''', C-4'''), 27,06 (4'-CH<sub>3</sub>), 51,75 (ArCH<sub>2</sub>), 52,92 (C-2'', C-5'', C-2''', C-5'''), 113,82 (C-1'), 114,57 (C-4a'), 118,40 (C-10a'), 121,42 (C-2, C-6), 122,45 (C-7'), 124,54 (C-10'), 125,12 (C-9'), 129,52 (C-3, C-5), 132,65 (C-8'), 139,07 (C-6a'), 144,18 (C-10b'), 151,04 (C-2'), 151,64 (C-4), 152,78 (C-1), 161,08 (C-4'). Zuordnung der Signale durch HSQC und HMBC gesichert! MS (EI): m/z (%) = 501 [M]<sup>++</sup> (<sup>35</sup>Cl) (10), 70 (100). HPLC (MeCN/Puffer pH 2 80:20): t<sub>s</sub> = 0,50 min. C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O · 3 HCl · 2,5 H<sub>2</sub>O (665,5)

### 3.10. 4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2,6-bis(piperidin-1-yl-methyl)phenol-trihydrochlorid (5b)

1 mmol (0,26 g) **1** werden in 10 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 2 mmol (0,82 g) 4-Amino-2,6-bis(piperidinomethyl)phenol-trihydrochlorid wird unter N<sub>2</sub> 2 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter dem Abzug vertrieben, der Ansatz in EtOH aufgenommen und der Niederschlag<sup>4</sup> abgetrennt. Das Filtrat wird i. Vak. eingedunstet und das Produkt mit Et<sub>2</sub>O ausgefällt. Ausbeute: 0,32 g (50 %). Gelbes Pulver, Schmp. 206 °C (Zers., EtOH/Et<sub>2</sub>O). IR (NaCl): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3428 (NH, OH), 2941 (CH), 2537 (NH<sup>+</sup>), 1633, 1596, 1571 (arom. C=C). UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 246 nm (4,57), 351 (3,95). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1,47 (m, 2 H, 4''-H), 1,67 (m, 2 H, 4'''-H), 1,81–1,92 (m, 8 H, 3'-H, 5''-H, 3'''-H, 5'''-H), 3,11 (m, 4 H, 2''-H, 6''-H), 3,21 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3,42–3,53 (m, 4 H, 2'''-H, 6'''-H), 4,39 (s, 4 H, ArCH<sub>2</sub>), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, 9'-H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, 8'-H), 7,93 (s, 2 H, 3-H, 5-H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, 7'-H), 8,66 (s, 1 H, 1'-H), 8,67 (d, J = 5,3 Hz, 1 H, 10'-H), 9,99 (s (br), 1 H, OH), 10,52 (s (br), 2 H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>piperidin). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 21,24 (C-4'', C-4'''), 22,45 (C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 27,07 (4'-CH<sub>3</sub>), 51,63 (C-2'', C-6'', C-2''', C-6'''), 54,01 (ArCH<sub>2</sub>), 113,78 (C-1'), 114,59 (C-4a'), 118,28 (C-10a'), 120,33 (C-2, C-6), 121,90 (C-7'), 124,53 (C-10'), 125,02 (C-9'), 130,78 (C-3, C-5), 132,57 (C-8'), 138,61 (C-6a'), 144,15 (C-10b'), 151,12 (C-2'), 151,62 (C-4), 153,88 (C-1), 161,17 (C-4'). MS (EI): m/z (%) = 529 [M]<sup>++</sup> (<sup>35</sup>Cl) (8), 84 (100). HPLC (MeCN/Puffer pH 2 80:20): t<sub>s</sub> = 0,49 min. C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O · 3 HCl · 2 H<sub>2</sub>O (675,5)

### 3.11. 4-[(2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)amino]-2,6-bis(diethylaminomethyl)phenol (5c)

1 mmol (0,26 g) **1** werden in 10 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 0,39 (1 mmol) 4-Amino-2,6-bis(diethylaminomethyl)phenol-trihydrochlorid wird unter N<sub>2</sub> 4 h bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter dem Abzug vertrieben, der Ansatz in EtOH abs. aufgenommen und filtriert. Durch SC (Eluent: Petroläther/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> 10:2:1) wird das Produkt erhalten. Ausbeute: 0,08 g (15%). Gelber Farblack. IR (NaCl): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3499, 3429 (OH, NH), 2968, 2933, 2800 (CH), 1594 (C=C). UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 247 nm (4,61), 361 (4,03). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 12 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,65 (q, J = 7,1 Hz, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,23 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 4 H, ArCH<sub>2</sub>), 7,21 (s, 1 H, NH), 7,34 (ddd, J = 1,8 Hz, J = 6,5 Hz, J = 8,2 Hz, 1 H, 9'-H), 7,47 (s, 2 H, 3-H, 5-H), 7,58–7,70 (m, 2 H, 7'-H, 8'-H), 8,16 (s, 1 H, 1'-H), 8,18 (d, J = 6,9 Hz,

**Tabelle 2: Röntgenographische Daten**

| Verbindung   | 2c   |
|--|--|
| Summenformel   | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O |
| M <sub>r</sub>   | 335,78   |
| Habitus  | gelbe Tafel  |
| Kristallgröße (mm <sup>3</sup> )                           | 0,45 × 0,30 × 0,20                                 |
| Kristallsystem   | monoklin   |
| Raumgruppe   | P2 <sub>1</sub> /n                                 |
| Gitterkonstanten   |  |
| a (Å)  | 9,6918(8)  |
| b (Å)  | 8,3403(6)  |
| c (Å)  | 19,0881(14)  |
| α (°)  | 90   |
| β (°)  | 91,987(4)  |
| γ (°)  | 90   |
| V (Å <sup>3</sup> )  | 1542,0(2)  |
| Z  | 4  |
| Berechnete Dichte (Mg m <sup>-3</sup> )                    | 1,446  |
| Absorptionskoeffizient μ (mm <sup>-1</sup> )               | 0,259  |
| F (000)  | 696  |
| T (K)  | 133(2)   |
| Zahl der Reflexe:  |  |
| Gemessen   | 31799  |
| Unabhängig   | 4700   |
| R <sub>int</sub>   | 0,0273   |
| Daten  | 4700   |
| Parameter  | 226  |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>                          | 1,048  |
| Final R Indices [I > 2σ (I)]                               | R1 = 0,0382, wR2 = 0,0989                          |
| R Indices (alle Daten)                                     | R1 = 0,0493, wR2 = 0,1084                          |
| Größte Differenzpeaks (Max. und Min.) (e Å <sup>-3</sup> ) | 0,525 und -0,207                                   |

1 H, 10'-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT: δ (ppm) = 11,48 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28,09 (4'-CH<sub>3</sub>), 46,67 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53,98 (ArCH<sub>2</sub>), 113,98 (C-1'), 114,30 (C-4a'), 118,59 (C-10a'), 120,37 (C-6), 121,46 (C-2), 121,58 (C-3, C-5), 122,70 (C-10'), 123,41 (C-9'), 127,25 (C-7'), 130,42 (C-4), 131,45 (C-8'), 143,97 (C-10b'), 145,76 (C-6a'), 149,11 (C-2'), 150,86 (C-5'), 153,09 (C-1), 156,69 (C-4'). MS (EI): m/z (%) = 505 [M]<sup>++</sup> (<sup>35</sup>Cl) (5), 58 (100). HPLC (MeCN/Puffer pH 2 80:20): t<sub>s</sub> = 0,73 min. C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O · 1,5 H<sub>2</sub>O (533,1)

### 3.12. Röntgenstrukturanalyse

**Datensammlung:** Diffraktometer des Typs 'Bruker SMART 1000 CCD', Mo-Kα-Strahlung. Eine Absorptionskorrektur erfolgte mit der Multiscan-Methode (Programm SADABS). **Strukturlösung:** direkte Methoden. **Strukturverfeinerung:** anisotrop gegen F<sup>2</sup>, Programm SHELX-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen. Wasserstoffatome wurden wie folgt berücksichtigt: O-H und N-H frei, Methylgruppe als starr Gruppe, ansonsten mit Riding-Modell. Vollständige Daten (außer Strukturfaktoren) werden unter der Nummer CCDC 603389 beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcryst.cam.ac.uk).

### 3.13. In vitro-Kultur von *P. falciparum*

(Trager und Jensen 1976; Görlitzer et al. 2006b)

### 3.14. Bestimmung der in vitro-Antimalaria-Aktivität

(Ancelin et al. 1998; Desjardins et al. 1979; Görlitzer et al. 2006b)

<sup>4</sup> 2-Chlor-4-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5(6H)-on (Görlitzer et al. 2006b)

### Literatur

- Ancelin ML, Calas M, Bompard J, Cordina G, Martin D, Ben Bari M, Jui 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.
- Böhme H, Hartke K (1960) Über die Spaltung von Aminen und α-Dialkylamino-äthern mit Carbonsäurehalogeniden. Chem Ber 93: 1305–1309.

- Burckhalter JH, Tendick FH, Jones EM, Jones PA, Holcomb WF, Rawlins AL (1948) Aminoalkylphenols as antimalarials II. (Heterocyclic-amino)- $\alpha$ -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, Enge C, Jones PG (2006a) Anellierte Heterocyclen aus 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester. *Pharmazie* 61: 4–9.
- Görlitzer K, Enge C, Jones PG, Jomaa H, Wiesner J (2006b) Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-2-yl-, 5-yl- und 2,5-diyl-novaldiamine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria. *Pharmazie* 61: 975–980.
- Strekowski L, Hojjat M, Wolinska E, Parker AN, Paliakov E, Gorecki T, Tanious FA, Wilson WD New triple-helix DNA stabilizing agents. *Bioorg Med Chem Lett* 15: 1097–1100.
- Trager W, Jensen JB (1976) Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193: 673–675.