

**Synthese und antimikrobielle Eigenschaften von
N-aminooxyalkylsubstituierten 8-Aminochinolinen und
3-Hydroxypropanhydrazonamiden**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Leven
aus Haan

Düsseldorf, Mai 2013

aus dem Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Thomas Kurz
Korreferent: Prof. Dr. Matthias U. Kassack

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.2013

III

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2008 bis Mai 2013 am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz, dem ich für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und seine engagierte Betreuung herzlich danke.

Herrn Prof. Dr. Matthias U. Kassack möchte ich herzlich für die Übernahme des Korreferats danken.

Für die Durchführung der biologischen Untersuchungen danke ich Herrn Dr. Benjamin Mordmüller, Frau Dr. Jana Held und Frau Serena Tschan vom Institut für Tropenmedizin der Eberhard Karls Universität Tübingen, Frau Prof. Dr. Vicky Avery vom Eskitis Institute der Griffith University, Nathan, Frau Prof. Dr. Elizabeth Winzeler, Herrn Dr. Stephan Meister und Herrn David Plouffe vom Department of Pediatrics der University of California, San Diego, Herrn Dr. Michael Delves und Frau Dr. Andrea Rücker vom Department of Immunology and Infection des Imperial College, London, Herrn Dr. Sergio Wittlin, Herrn Dr. Christian Scheurer und Frau Sibylle Sax vom Department of Medical Parasitology and Infection Biology des Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Herrn Dr. Christoph Siethoff von der Swiss BioQuant AG, Reinach, Frau Prof. Dr. Heidrun Moll und Frau Dr. Uta Schurig vom Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg und Frau Prof. Dr. Heike Brötz-Oesterhelt, Frau Dr. Ilka Zerfaß und Herrn Clemens Lux vom Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Für die Aufnahme der Röntgenstruktur möchte ich Herrn Prof. Dr. Walter Frank vom Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie danken.

Herrn Peter Behm und Herrn Dr. Peter Tommes vom Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie danke ich für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren.

Bei Frau Gabriele Zerta vom Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie bedanke ich mich für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Frau Krystina Kuna und Frau Petra Stahlke danke ich herzlich für ihre Unterstützung bei der Synthese von Ausgangsverbindungen.

Bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe möchte ich mich von Herzen für die freundschaftliche Atmosphäre und den regen Gedankenaustausch bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meiner Freundin Christina für ihre Unterstützung und ihr Verständnis.

*ICH GEHE NICHT WEG
HAB' MEINE FRIST VERLÄNGERT
NEUE ZEITREISE
OFFENE WELT
HABE DICH SICHER
IN MEINER SEELE
ICH TRAG' DICH BEI MIR
BIS DER VORHANG FÄLLT
ICH TRAG' DICH BEI MIR
BIS DER VORHANG FÄLLT.*

(Herbert Grönemeyer, 2002)

Für Linda, in Liebe

VII

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
ACN	Acetonitril
ACT	artemisinin-based combination therapy
AMEDD	Army Medical Department of the United States Army
br	breit
CDT	1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol)
celTOS	cell traversal protein for ookinete and sporozoite
CSP	circumsporozoite protein
d	Dublett
DCM	Dichlormethan
DEET	Diethyltoluamid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d ₆	Dimethylsulfoxid, deuteriert
DNDi	Drugs for Neglected Diseases initiative
EBA-140	erythrozyte-binding antigen 140
EBA-175	erythrozyte-binding antigen 175
EEF	extraerythrozytäre Formen
EtOH	Ethanol
EtONa	Natriumethanolat
FDA	Food and Drug Administration
G6PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GAF	gamete activation factor
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathiondisulfid
GYPA	Glycophorin A
GYPC	Glycophorin C
HAc	Essigsäure
hERG	human Ether-a-go-go-Related Gene
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HRP-2	histidine rich protein 2
HSPGs	Heparansulfat-Proteoglykane
Hz	Hertz
IC ₅₀	Konzentration, die zu einer 50 %-igen Inhibition führt
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
<i>i</i> -PrONa	Natriumisopropanolat
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>L. major</i>	<i>Leishmania major</i>
LSG	late stage gametocytes
m	Multipllett
MAOP	membrane-attack ookinete protein
MEF	malaria exflagellation factor
MeOH	Methanol
MeONa	Natriummethanolat
MIC	minimum inhibitory concentration
MMH	Monomethylhydrazin
MMV	Medicines for Malaria Venture
MSP-1	merozoite surface protein 1

VIII

NADP ⁺	oxidierte Form von Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH	reduzierte Form von Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
<i>n</i> -PrOH	<i>n</i> -Propanol
<i>n</i> -PrONa	Natrium- <i>n</i> -Propanolat
<i>P. berghei</i>	<i>Plasmodium berghei</i>
<i>P. chabaudi</i>	<i>Plasmodium chabaudi</i>
<i>P. cynomolgi</i>	<i>Plasmodium cynomolgi</i>
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. gallinaceum</i>	<i>Plasmodium gallinaceum</i>
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vinckei</i>	<i>Plasmodium vinckei</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. yoelii</i>	<i>Plasmodium yoelii</i>
PbPL	<i>Plasmodium berghei</i> Phospholipase
PfAMA1	<i>Plasmodium falciparum</i> apical membrane antigen 1
PgCHT1	<i>Plasmodium gallinaceum</i> Chitinase 1
pLDH	parasitäre Lactatdehydrogenase
PMD	<i>p</i> -Menthan-3,8-diol
PPA	Polyphosphorsäure
PPLP1	<i>Plasmodium</i> perforin-like protein 1
ppm	parts per million
pTSA	<i>p</i> -Toluensulfonsäure
PV	parasitophore Vakuole
PyB	Pyridin-Boran
q	Quartett
rt	room temperature
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
SBET	stand-by emergency treatment
sept	Septett
SPECT	sporozoite microneme protein essential for cell traversal
spp.	species pluralis
t	Triplett
TEA	Triethylamin
TEP	Triethylphosphat
<i>tert</i> -BuOK	Kalium- <i>tert</i> -Butanolat
THF	Tetrahydrofuran
TRAP	thrombospondin-related anonymous protein
UIS-3	upregulated in infective sporozoites 3
UIS-4	upregulated in infective sporozoites 4
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WRAIR	Walter Reed Army Institute of Research

IX

Mit arabischen Ziffern bezeichnete Verbindungen werden erstmalig im Rahmen dieser Arbeit beschrieben, mit römischen Ziffern bezeichnete Verbindungen wurden bereits von anderen Autoren beschrieben oder vom Autor dieser Arbeit nicht in ausreichender Reinheit gewonnen.

X

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Lebenszyklus von <i>Plasmodium</i> spp.	2
1.1.1	Präerythrozytäre Schizogonie	2
1.1.2	Erythrozytäre Schizogonie	6
1.1.3	Sporogonie	8
1.2	Klinik der Malaria	11
1.2.1	<i>Malaria tropica</i>	11
1.2.2	<i>Malaria tertiana</i>	12
1.2.3	<i>Malaria quartana</i>	12
1.3	Prophylaxe der Malaria	12
1.3.1	Expositionsprophylaxe	12
1.3.2	Chemoprophylaxe	13
1.3.3	Stand-by-Therapie	14
1.4	Therapie der Malaria	15
1.4.1	Therapie der unkomplizierten durch <i>P. falciparum</i> hervorgerufenen Malaria	15
1.4.2	Therapie der schweren durch <i>P. falciparum</i> hervorgerufenen Malaria	16
1.4.3	Therapie der durch <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> oder <i>P. malariae</i> hervorgerufenen Malaria	17
1.4.4	Transmissionsblockade	17
1.5	Verschiedene Stadien des Lebenszyklus von <i>Plasmodium</i> spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention	18
1.5.1	Leberstadien von <i>Plasmodium</i> spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention	18
1.5.2	Die Blutstadien von <i>Plasmodium</i> spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention	20
1.5.3	Die sexuellen Stadien von <i>Plasmodium</i> spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention	21
1.5.4	Stadienspezifität der aktuell zur Prophylaxe und/oder Therapie der Malaria eingesetzten Arzneistoffe	22
1.6	Resistenzen gegenüber den aktuell zur Prophylaxe und Therapie der Malaria verwendeten Arzneistoffe	23
1.7	Die Entwicklung neuer Arzneistoffe gegen Malaria	24
1.7.1	Methoden zur Evaluation antiplasmodialer Aktivität	24

XII

1.7.2	Die Finanzierung von Forschung und Entwicklung	28
1.8	8-Aminoquinoline: Arzneistoffe mit Wirkung gegen Leber-, Blut- und sexuelle Stadien	29
1.8.1	Primaquin und Bulaquin	29
1.8.2	Tafenoquin	32
1.8.3	NPC1161B	33
1.8.4	Sitamaquin	34
1.8.5	Neue 8-Aminoquinoline und 8-Aminoquinolin-Analoga	34
1.9	Arylaminoalkohole: potente Blutschizontozide	37
1.9.1	Chinin, Mefloquin, Halofantrin und Lumefantrin	37
1.9.2	Neue Arylaminoalkohole und Arylaminoalkohol-Analoga	41
1.10	Ziele der Arbeit	45
2	SEITENKETTENMODIFIZIERTE OXAANALOGA DES PRIMAQUINS UND STRUKTURVERWANDTER DERIVATE	47
2.1	Retrosynthetische Analyse	47
2.2	Literaturübersicht zur Synthese <i>N</i>-aminooxyalkyl- und <i>N</i>-aminoalkylsubstituierter 8-Aminoquinoline	49
2.2.1	Methoden zur Darstellung von 8-Aminoquinolinen	49
2.2.2	Methoden zur Darstellung <i>N</i> -aminooxyalkylsubstituierter 8-Aminoquinoline	51
2.2.3	Methoden zur Darstellung <i>N</i> -aminoalkylsubstituierter 8-Aminoquinoline	52
2.3	Synthese der <i>N</i>-aminooxyalkylsubstituierten 8-Aminoquinoline	56
2.3.1	Darstellung der 8-Aminoquinoline	56
2.3.2	Darstellung der <i>N</i> -phthaloylgeschützten <i>O</i> -(Haloalkyl)hydroxylamine und des <i>N</i> -phthaloylgeschützten 4-(Aminoxy)butan-2-ons	60
2.3.3	Darstellung und Eigenschaften der <i>N</i> -phthalimidoxyalkylsubstituierten 8-Aminoquinoline	62
2.3.4	Darstellung und Eigenschaften der <i>N</i> -aminooxyalkylsubstituierten 8-Aminoquinoline	67
2.3.5	Darstellung und Eigenschaften der Oxime	71
2.3.6	Darstellung und Eigenschaften von 6-Methoxy- <i>N</i> -(4-((methylamino)oxy)butan-2-yl)chinolin-8-amin	72
2.3.7	Darstellung und Eigenschaften von <i>N</i> -(2-((6-Methoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)ethoxy)-2,2-dimethylhydrazincarboxamid	72
2.4	Biologische Evaluation der oxaanalogen 8-Aminoquinoline	73
2.4.1	Antiplasmodiale <i>in vitro</i> -Evaluation der oxaanalogen 8-Aminoquinoline	74
2.4.2	Antileishmaniale <i>in vitro</i> -Evaluation der oxaanalogen 8-Aminoquinoline	78
2.4.3	Antibakterielle <i>in vitro</i> -Evaluation der oxaanalogen 8-Aminoquinoline	79

3	HYDROXYHYDRAZONAMIDE ALS ARYLAMINOALKOHOL-ANALOGA	81
3.1	Synthese der α- und β-Hydroxyhydrazonamide	84
3.1.1	Darstellung der α - und β -Hydroxynitrile	84
3.1.2	Darstellung der α - und β -Hydroxyimidoester-Hydrochloride	86
3.1.3	Darstellung und Eigenschaften der α - und β -Hydroxyhydrazonamide	88
3.2	Biologische Evaluation der α- und β-Hydroxyamidrazone	93
3.2.1	Antiplasmodiale <i>in vitro</i> -Evaluation der Hydroxyhydrazonamide	94
3.2.2	Antiplasmodiale <i>in vivo</i> -Evaluation der Verbindungen 63 und 86	100
3.2.3	Lipinski's Rule of Five	101
3.2.4	Pharmakokinetischer Schnappschuss der Verbindungen 63 und 86	101
3.2.5	Antileishmaniale <i>in vitro</i> -Evaluation der Hydroxyhydrazonamide	102
3.2.6	Antibakterielle <i>in vitro</i> -Evaluation der Hydroxyhydrazonamide	104
4	EXPERIMENTELLER TEIL	107
4.1	Geräteverzeichnis und Analysemethoden	107
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) und analytische Daten	108
4.2.1	Verbindungen aus Kapitel 2.3.1	108
4.2.2	Verbindungen aus Kapitel 2.3.2	120
4.2.3	Verbindungen aus Kapitel 2.3.3	122
4.2.4	Verbindungen aus Kapitel 2.3.4	136
4.2.5	Verbindungen aus Kapitel 2.3.5	147
4.2.6	Verbindungen aus Kapitel 2.3.6	152
4.2.7	Verbindungen aus Kapitel 2.3.7	153
4.2.8	Verbindungen aus Kapitel 3.1.1	154
4.2.9	Verbindungen aus Kapitel 3.1.2	156
4.2.10	Verbindungen aus Kapitel 3.1.3	159
4.3	Untersuchung der biologischen Aktivität	182
4.3.1	Untersuchung der antiplasmodialen <i>in vitro</i> -Aktivität gegenüber Blutstadien von <i>P. falciparum</i>	182
4.3.2	Untersuchung der antiplasmodialen <i>in vitro</i> -Aktivität gegenüber Leberstadien von <i>P. yoelii</i> oder <i>P. berghei</i>	183
4.3.3	Untersuchung der antiplasmodialen <i>in vitro</i> -Aktivität gegenüber Gametozyten von <i>P. falciparum</i>	184
4.3.4	<i>P. falciparum</i> exflagellation assay und <i>P. berghei</i> ookinete development assay	184
4.3.5	Untersuchung der antiplasmodialen <i>in vivo</i> -Aktivität und der Pharmakokinetik	185
4.3.6	Untersuchung der antileishmanialen <i>in vitro</i> -Aktivität	186
4.3.7	Untersuchung der antibakteriellen <i>in vitro</i> -Aktivität	186
4.3.8	Untersuchung der Zytotoxizität gegenüber L6-Zellen	187

5	ZUSAMMENFASSUNG	189
6	SUMMARY	195
	LITERATURVERZEICHNIS	201

1 Einleitung

Malaria ist eine durch protozoische Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufene Infektionskrankheit. Sie wird während der Blutmahlzeit einer infizierten weiblichen Stechmücke der Gattung *Anopheles* auf den Menschen übertragen.

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) waren 1,2 Milliarden Menschen im Jahr 2010 einem hohen Malariarisiko ausgesetzt; das bedeutet, sie lebten in einer Region, in der mehr als eine Neuerkrankung pro 1 000 Einwohner und pro Jahr auftrat. Die Anzahl der weltweiten Neuerkrankungen wird auf 216 Millionen (5. bis 95. Perzentil: 149 Millionen bis 274 Millionen) und die der weltweiten Todesfälle auf 655 000 (5. bis 95. Perzentil: 537 000 und 907 000) geschätzt.¹ Malaria bedroht insbesondere die Bevölkerung des subsaharischen Afrikas. Kinder unter fünf Jahren sowie Schwangere sind am schwersten betroffen.

Fünf Arten der Gattung *Plasmodium* gelten zurzeit als humanpathogen: *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) als Erreger der *Malaria tropica*, *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) und *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) als Erreger der *Malaria tertiana*, *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) als Erreger der *Malaria quartana* und *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) als Erreger der *P. knowlesi* Malaria.

Nach Schätzungen der WHO wurden 91 % der weltweiten Neuerkrankungen im Jahr 2010 durch *P. falciparum* ausgelöst und dementsprechend nur 9 % durch einen der vier anderen humanpathogenen Erreger.¹ Mendis und Mitarbeiter schätzen hingegen, dass 17 bis 25 % der weltweiten Neuerkrankungen durch *P. vivax* ausgelöst werden.² Schätzungen anderer Autoren gehen sogar von einem Anteil von 25 bis 40 % aus.^{3, 4} Die Größe der Population, die dem Risiko einer durch *P. falciparum* hervorgerufenen Malaria ausgesetzt ist, entspricht annähernd der Größe der Population, die dem Risiko einer durch *P. vivax* hervorgerufenen Malaria ausgesetzt ist.^{5, 6} Durch *P. falciparum* hervorgerufene Malaria fordert allerdings weitaus mehr Todesopfer als durch *P. vivax* hervorgerufene Malaria.

Malaria aufgrund von *P. ovale*, *P. malariae* oder *P. knowlesi* kommt weitaus seltener vor als Malaria aufgrund von *P. falciparum* oder *P. vivax*. Abbildung 1 informiert darüber, welche der beiden letztgenannten Plasmodienarten in welchen Ländern die jeweils vorherrschende ist.

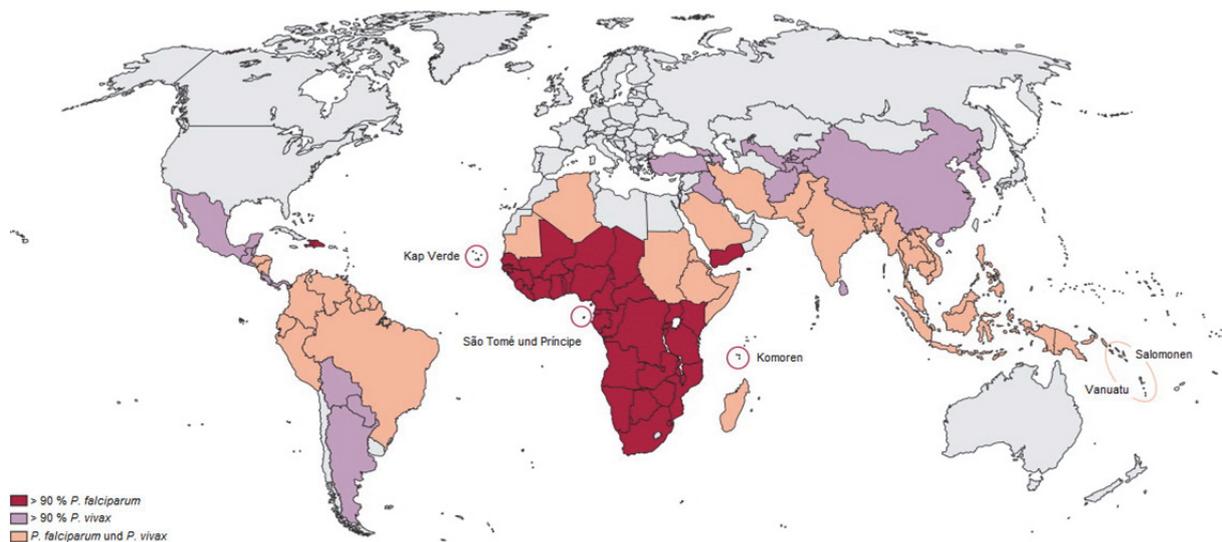


Abbildung 1. Die Verbreitung von *P. falciparum* und *P. vivax*, 2010 (modifiziert nach Feachem und Mitarbeitern⁷)

1.1 Lebenszyklus von *Plasmodium* spp.

Alle humanpathogenen Plasmodienarten haben grundsätzlich vergleichbare Lebenszyklen. Allerdings bilden *P. vivax* und *P. ovale* im Gegensatz zu *P. falciparum*, *P. malariae* und *P. knowlesi* hepatozytäre Ruheformen, die Hypnozoiten genannt werden. Hypnozoiten können nach Wochen bis Jahren Rezidive verursachen (siehe 1.1.1).

1.1.1 Präerythrozytäre Schizogonie

Durch den Stich einer infizierten weiblichen Mücke der Gattung *Anopheles* gelangen im Median 4,5 bis 39 infektiöse Sporozoiten in die Haut.⁸⁻¹⁰ Die injizierten Sporozoiten durchgleiten die Haut, um auf transzellulärem oder auf parazellulärem Weg zu den Blutgefäßen oder zu den Lymphgefäßen zu gelangen.¹¹⁻¹³ Es wird angenommen, dass für den transzellulären Transport von Sporozoiten der nagerpathogenen Plasmodienart *Plasmodium berghei* (*P. berghei*) eine an der Sporozoitenoberfläche lokalisierte Phospholipase, *P. berghei* Phospholipase (*PbPL*), erforderlich ist; Parasiten mit defizienter *PbPL* sind in ihrer Fähigkeit Zellmembranen zu überwinden deutlich eingeschränkt und weisen zudem eine geringere Infektiosität auf.¹⁴ Wie für *P. berghei* gezeigt werden konnte, werden Sporozoiten, die nach Durchgleiten der Haut den Blutkreislauf erreichen, rasch zur Leber transportiert. Intravenös injizierte *P. berghei*-Sporozoiten sind innerhalb von zwei Minuten im Zytoplasma von Hepatozyten junger Ratten nachweisbar.¹⁵ Sporozoiten, die ins lymphatische System gelangen, werden entweder zur Leber transportiert oder in den Lymphknoten durch dendritische Zellen phagozytiert. Einige Sporozoiten entwickeln sich innerhalb des lymphatischen Systems zu

exoerythrozytären Formen, bevor sie phagozytiert werden. Sporozoitien, die ihre Motilität einbüßen, verbleiben in der Haut und werden durch dendritische Zellen phagozytiert.¹³ Auch einige der in der Haut verbleibenden Sporozoitien entwickeln sich zu exoerythrozytären Formen (siehe Abbildung 2).¹⁶

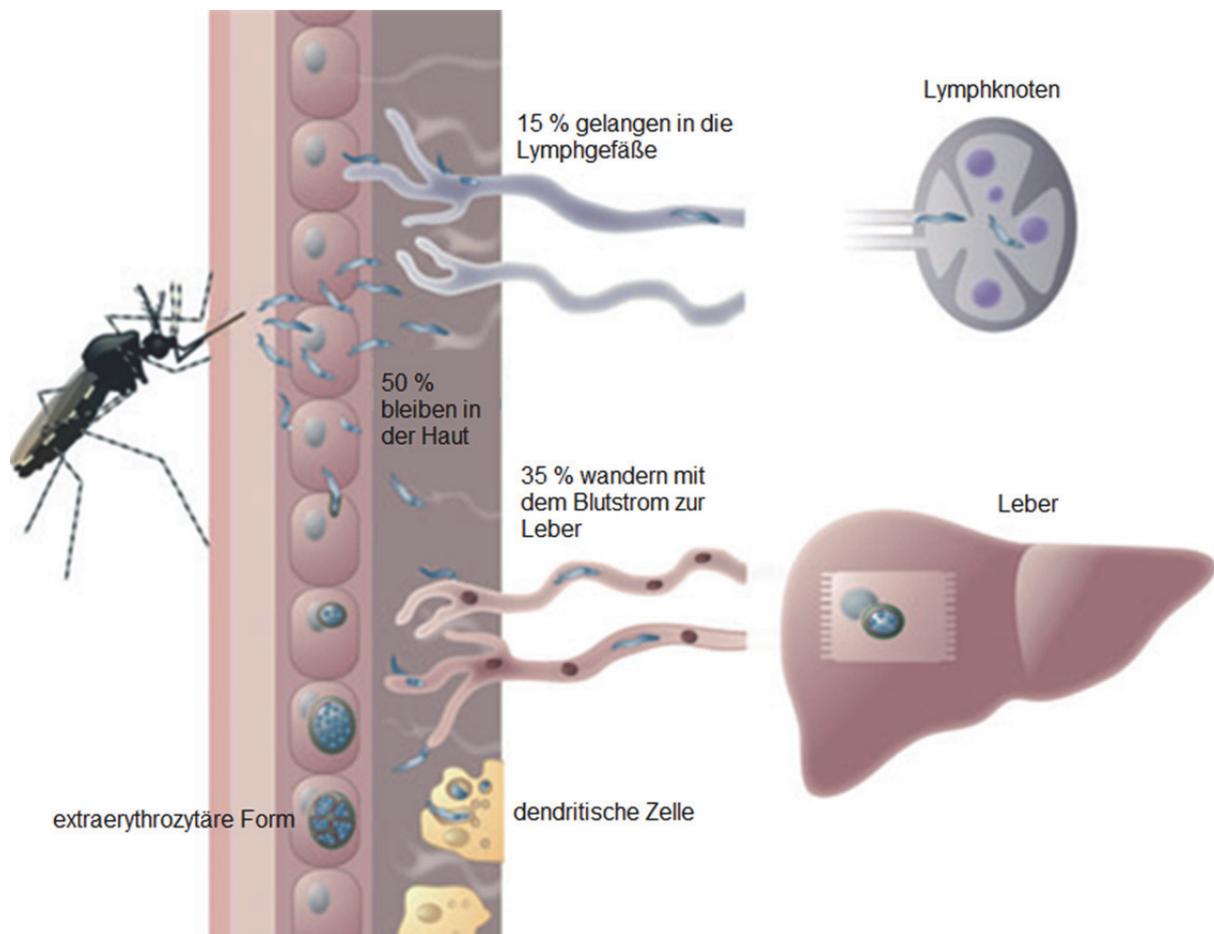


Abbildung 2. Schicksal von in die Haut injizierten Sporozoitien (modifiziert nach Graewe und Mitarbeitern¹⁷)

In den Sinusoiden der Leber kommt es zu einer Interaktion zwischen einem auf der Oberfläche der Sporozoitien lokalisierten Protein, dem circumsporozoite protein (CSP), und auf der Hepatozytenoberfläche ständigen Heparansulfat-Proteoglykanen (HSPGs), die durch Fenestrationen in den Leberendothelzellen in den Sinusoidalraum ragen.¹⁸ CSP erkennt nicht nur HSPGs auf Hepatozyten, sondern auch HSPGs auf Kupffer-Zellen und Sternzellen.¹⁹ Die über HSPGs an den Hepatozyten und an den Kupffer-Zellen und Sternzellen adhärierenden Sporozoitien durchqueren vermutlich Kupffer-Zellen, um in den Raum zwischen sinusoidalem Endothel und Hepatozyten, den sogenannten Disse-Raum, zu gelangen und von dort aus anschließend Hepatozyten zu invadieren (siehe Abbildung 3).²⁰ Die Fenestrationen in den Leberendothelzellen sind für eine Sporozoitienpassage zu klein.²¹ Eine Durchquerung von Kupffer-Zellen unter Ausbildung einer parasitophoren Vakuole (PV) wird ebenso erwogen

wie eine Durchquerung von Kupffer-Zellen unter Plasmamembranruptur vermittelt durch sporozoite microneme protein essential for cell traversal (SPECT) und *Plasmodium* perforin-like protein 1 (*PPLP1*).²²⁻²⁴ Ausgehend vom Disse-Raum durchbrechen die Sporozoiten die Plasmamembranen mehrerer Hepatozyten, bevor sie einen finalen Hepatozyten erreichen und unter Ausbildung einer PV invadieren.²⁵ Die Proteine *PPLP1*, *PbPL* und cell traversal proteins for ookinete and sporozoite (celTOS) sind an den Vorgängen des Durchbrechens und Durchquerens beteiligt.^{14, 24, 26} CSP ist für die Adhäsion der Sporozoiten von Bedeutung, thrombospondin-related anonymous protein (TRAP) hingegen für deren Internalisierung. Beide Proteine interagieren mit auf der Hepatozytenoberfläche ständigen HSPGs.^{27, 28}

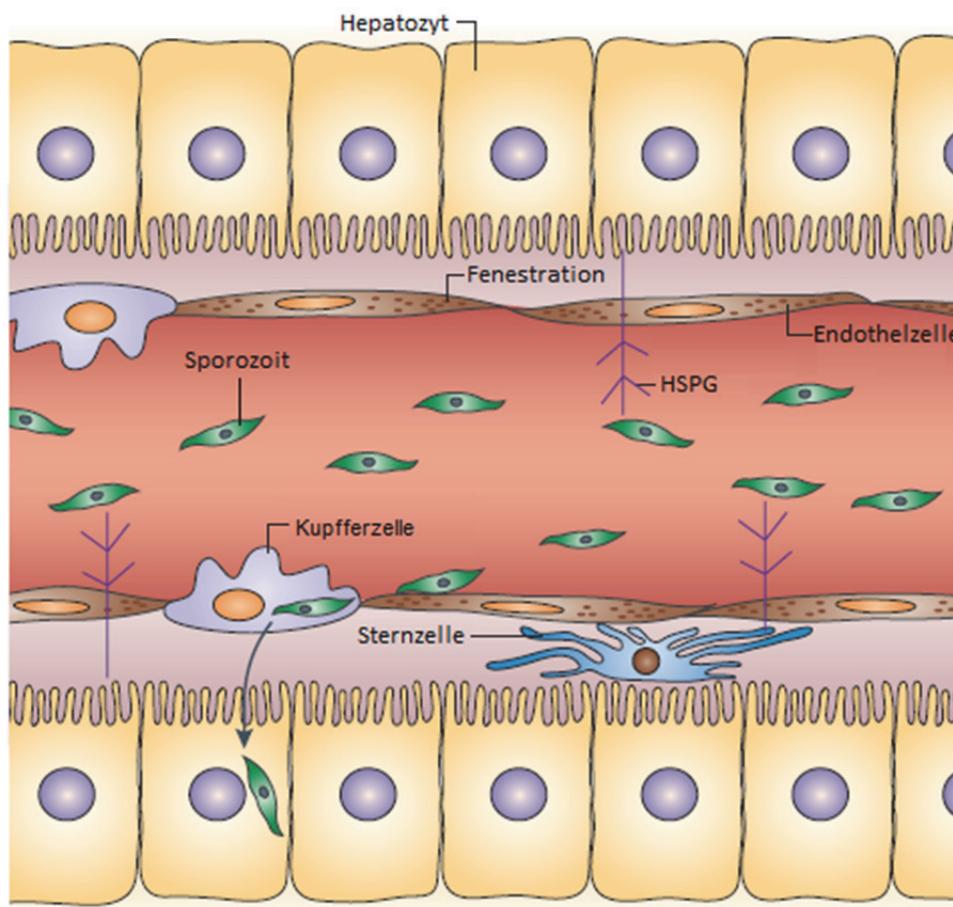


Abbildung 3. Invasion von Hepatozyten durch Sporozoiten (modifiziert nach Prudencio und Mitarbeitern²⁹)

In den Hepatozyten teilen sich intravakuolär die Nuklei der Sporozoiten, die Mitochondrien und Apikoplasten hingegen wachsen und verzweigen sich; es entsteht jeweils ein Synzytium, ein polyenergetischer Schizont. Die Nuklei binden an die sich zunehmend einstülpende Parasitenmembran und die wachsenden und sich verzweigenden Mitochondrien und Apikoplasten werden in Richtung der sich bildenden Merozoiten gelenkt.¹⁷ Jeder der 10 000 bis 30 000 entstehenden Merozoiten enthält letztendlich einen Kern, ein Mitochondrium und einen Apiko-

plasten. CSP ist auch an diesen Vorgängen beteiligt und trägt zur Entwicklung der intrahepatozytären Formen bei.³⁰ Außerdem wurden drei *P. berghei*-Proteine identifiziert, deren Entfernung die Entwicklung innerhalb der Hepatozyten negativ beeinträchtigt: Upregulated in infective sporozoites 3 (UIS-3) und upregulated in infective sporozoites 4 (UIS-4) sowie Pb36p. Immunisierung mit UIS-3-, UIS-4- oder Pb36p-defizienten Parasiten schützt vor einer Infektion bei Kontakt mit infektiösen *P. berghei*-Sporozoiten.³¹⁻³³

Die Merozoiten werden aus der PV ins Zytoplasma der Hepatozyten entlassen. Daraufgehend bilden sich, wie für *P. berghei* und für *Plasmodium yoelii* (*P. yoelii*) durch Sturm und Mitarbeiter gezeigt werden konnte, merozoitengefüllte Vesikel, die sich ins Lumen der Sinusoide abschnüren (siehe Abbildung 4).³⁴ Bis dato war angenommen worden, dass die Merozoiten aus den Hepatozyten durch deren Ruptur freigesetzt werden.

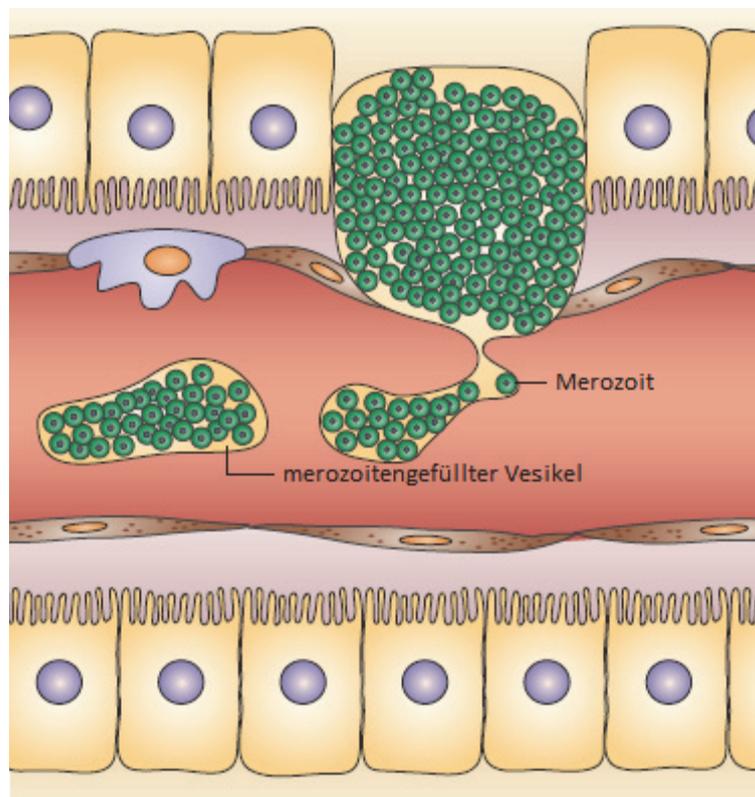


Abbildung 4. Abschnürung merozoitengefüllter Vesikel ins Blut (modifiziert nach Prudencio und Mitarbeitern²⁹)

Da alle in den vorangehenden Abschnitten innerhalb der Leber ablaufenden Phasen des plasmodialen Entwicklungszyklus asymptomatisch verlaufen, stellen diese Phasen der Infektion zwar keinen Angriffspunkt für therapeutische, dafür umso mehr für kausalprophylaktische Strategien dar (siehe 1.5.1).

P. vivax und *P. ovale* sind im Gegensatz zu den anderen humanpathogenen Arten in der Lage, persistierende hepatische Formen auszubilden, die Hypnozoiten genannt werden. Sie verbleiben über Wochen bis Jahre in der Leber, bevor sie sich zu Leberschizonten entwickeln und Rezidive verursachen. Obwohl die Präsenz von *P. vivax*-Hypnozoiten in Hepatomzelllinien gezeigt werden konnte, sind kaum Details ihrer Struktur und Biologie bekannt.^{35, 36} Kürzlich wurde die Existenz von *P. ovale*-Hypnozoiten aufgrund vermeintlich unzureichender Beweise in Frage gestellt.³⁷ An der Existenz von *P. vivax*-Hypnozoiten bestehen hingegen keinerlei Zweifel.

1.1.2 Erythrozytäre Schizogonie

Es wird postuliert, dass die rund dreißig Minuten dauernde Invasion von Merozoiten in Erythrozyten durch Interaktion des merozoite surface protein 1 (MSP-1) mit dem erythrozytären Glykoprotein Bande 3 beginnt.^{38, 39}

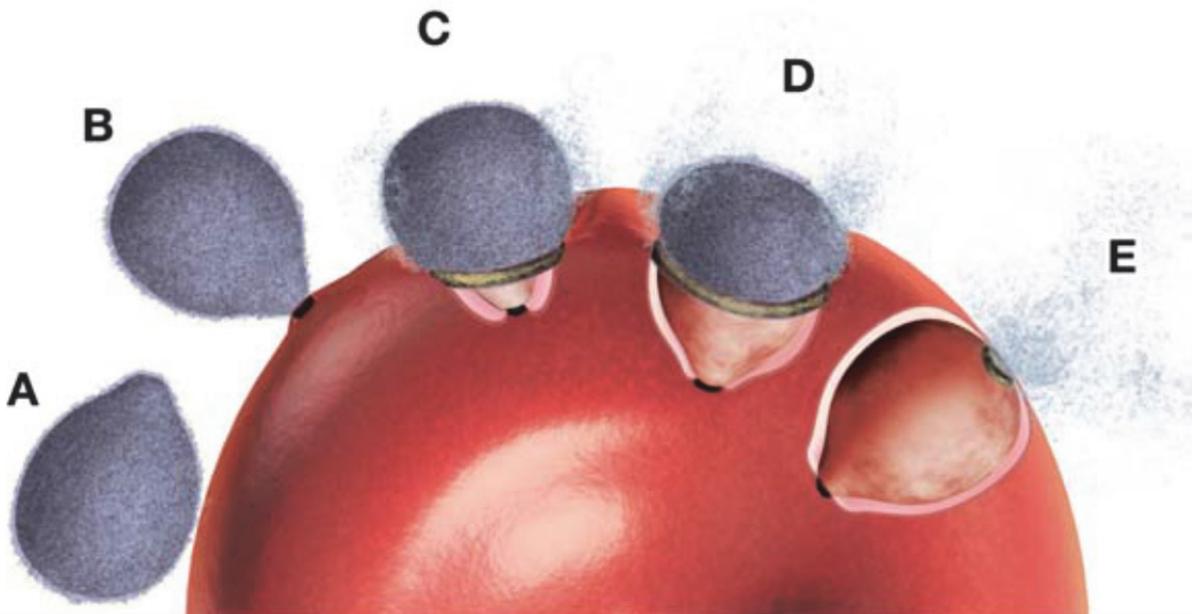


Abbildung 5. Invasion von Erythrozyten durch Merozoiten (modifiziert nach *Cowman* und Mitarbeitern⁴⁰): Ein Merozoit nähert sich einem Erythrozyten (A) und orientiert sich mit seinem apikalen Ende zu dessen Oberfläche (B). Die feste Verbindung zwischen Merozoit und Erythrozyt wird vom apikalen zum posterioren Ende vorangetrieben (C, D), so dass der Merozoit umgeben von einer aus erythrozytärer Plasmamembran bestehenden PV im Innern des Erythrozyten vorliegt (E).

Die Merozoiten orientieren sich mit ihren apikalen Enden zu den Erythrozyten hin. Spezialisierte sekretorische Organellen, Mikronemen, Rhoptrien und dichte Granula, richten sich auf die Kontaktstelle zwischen Merozoiten und Erythrozyten hin aus. Die Inhalte der Rhoptrien werden daraufhin in Erythrozyten sekretiert.⁴¹ Es kommt zu einer Deformation der Erythrozy-

tenmembran und zu einer festen Verbindung zwischen Merozoiten und Erythrozyten, die mit Hilfe des Aktin-Myosin-Motors vom apikalen zum posterioren Ende vorangetrieben wird; so entsteht eine PV unter Einbindung der erythrozytären Plasmamembran (siehe Abbildung 5).⁴²⁻⁴⁴ Mikronemen-Proteine, z. B. *P. falciparum* apical membrane antigen 1 (PfAMA1), erythrozyte-binding antigen 140 (EBA-140) und erythrozyte-binding antigen 175 (EBA-175), sind ebenso wie Rhoptrien-Proteine an den dargestellten Vorgängen beteiligt.⁴⁵⁻⁴⁸ EBA-140 bindet an Sialinsäurereste von Glycophorin C (GYPC) und EBA-175 an Sialinsäurereste von Glycophorin A (GYPA).^{49, 50} EBA-175 trägt vermutlich auch über einen sialinsäureunabhängigen Mechanismus zur Erythrozyteninvasion bei.⁵¹

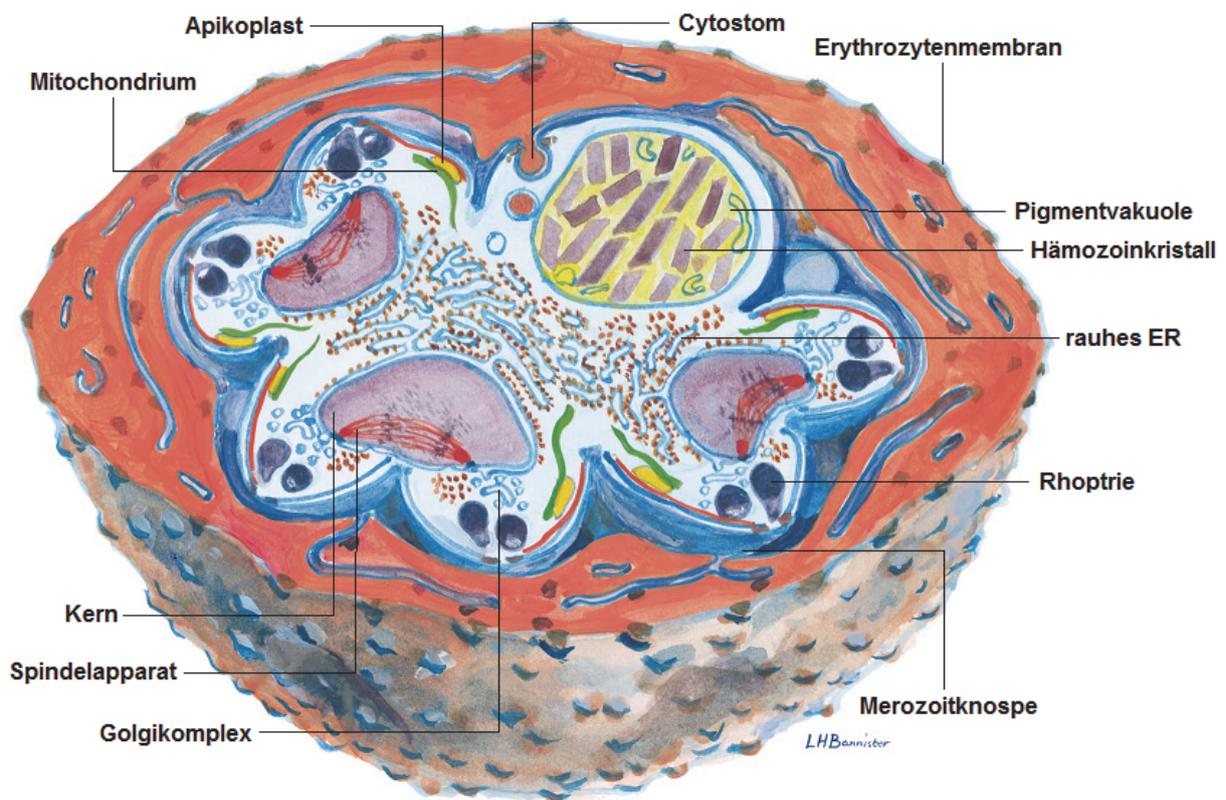


Abbildung 6. Noch nicht vollständig entwickelter Schizont (modifiziert nach Bannister und Mitarbeiter⁴³); Abkürzungen: ER = endoplasmatisches Retikulum

Innerhalb des Erythrozyten entwickeln sich die von einer PV eingeschlossenen Merozoiten zunächst zu ringförmigen Trophozoiten* und anschließend zu ausgereiften Trophozoiten. Ausgereifte Trophozoiten durchlaufen 3 bis 4 Runden Desoxyribonukleinsäuresynthese, Mitose und Kernteilung, um sich zu einem 16 bis 22 Kerne enthaltenden Schizonten zu entwickeln (siehe Abbildung 6). Die resultierenden 16 bis 22 Tochtermerozoiten werden mit dem Zerreißen der sie umgebenden PV und des Erythrozyten zusammen mit parasitären Stoff-

* Das Entwicklungsstadium ringförmiger Trophozoiten wird auch als Ringstadium bezeichnet.

wechselprodukten in den Blutkreislauf entlassen.^{52, 53} Die asymptomatische Infektion wird ab diesem Zeitpunkt zur symptomatischen Infektionskrankheit.

Alle intraerythrozytären Formen zehren durch ihr Cytostom vom Hämoglobin des sie umgebenden Erythrozyten.⁵⁴ Die aus dem Hämoglobinabbau erhaltenen Aminosäuren werden zur Synthese parasitärer Proteine verwendet.⁵⁵ Das für Plasmodien toxische Häm wird in schwerlösliche Hämozinkristalle[†] überführt, die in der Pigmentvakuole akkumulieren (siehe Abbildung 6).⁵⁶ Die blutschizontozide Wirkung einiger derzeit verwendeter Arzneistoffe, z. B. Chloroquin, wird mit einer Inhibition der Häm-Detoxifizierung erklärt.

Die freigesetzten Merozoiten befallen erneut Erythrozyten, reifen zu Trophozoiten und entwickeln sich anschließend entweder zu Schizonten oder differenzieren sich zu Gametozyten. Alle einem Schizonten entstammenden Merozoiten nehmen denselben Entwicklungspfad, entwickeln sich also entweder asexuell oder sexuell weiter. Wird der sexuelle Entwicklungspfad eingeschlagen, so produzieren alle einem Schizonten entstammenden Merozoiten Gametozyten desselben Geschlechts, also entweder männliche Mikrogametozyten oder weibliche Makrogametozyten.⁵⁷ Ungünstige Bedingungen zur asexuellen Replikation vergrößern den Anteil der sich zu Gametozyten entwickelnden Trophozoiten. *Buckling* und Mitarbeiter beobachteten unter Einfluss des ausschließlich blutschizontozid wirkenden Arzneistoffs Chloroquin eine um den Faktor 5 gesteigerte Gametozytogenese *in vitro*.⁵⁸

Die sich entwickelnden Gametozyten durchlaufen fünf morphologisch unterschiedliche Stadien bis zur vollständigen Reife. Während des Durchlaufens der letzten beiden Stadien, der Stadien IV und V, wird die Hämoglobinverdauung eingestellt. Arzneistoffe, die ausschließlich durch Inhibition der Häm-Detoxifizierung wirken, sind gegenüber parasitären Formen, die kein Hämoglobin verdauen, wirkungslos.

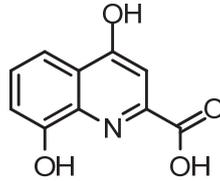
Während der Blutmahlzeit einer *Anopheles*-Stechmücke wird das Gametozyten und asexuelle Blutformen enthaltende Blut des menschlichen Wirts in den Mückendarm überführt.

1.1.3 Sporogonie

Im Mitteldarm der Mücke finden die Gametozyten eine andere Mikroumgebung als im Blut des Menschen vor; mit dem Wechsel des Wirts ändern sich sowohl die Temperatur als auch der pH-Wert abrupt. Die Gametozyten wandeln sich unter Desintegration der sie umgebenden PV und der erythrozytären Plasmamembran zu Gameten; von nun an liegen die Parasiten extrazellulär vor. Die Gametogenese wird durch Zusammenspiel der Stimuli Temperatur,

[†] Hämozin wird auch als Malariapigment bezeichnet.

pH-Wert und gamete activation factor (GAF), auch malaria exflagellation factor (MEF) genannt, induziert.^{59, 60} GAF wurde im Jahr 1998 als Xanthurensäure (siehe Abbildung 7) identifiziert.^{61, 62} GAF kommt nicht nur im Mitteldarm, sondern auch in den Speicheldrüsen der Mücke vor. Vermutlich gelangt GAF zusammen mit dem Speichel in den Mitteldarm und induziert dort die Gametogenese.⁶³



Xanthurensäure

Abbildung 7. Struktur der Xanthurensäure

Auf einen Mikrogametozyt kommen 3,6 Makrogametozyten.⁶⁴ Dieses Ungleichgewicht wird mit der Produktion von bis zu acht Mikrogameten pro Mikrogametozyt ausgeglichen.⁶⁵ Die Mikrogameten verlassen den Mikrogametozytenrest und hinterlassen parasitäre Plasmamembran und Hämozoin. Sie sind begeißelt und somit beweglich. Indem sie an nicht infizierte und infizierte Erythrozyten adhären, erleichtern sie sich den Weg durch die Blutmahlzeit.⁶⁶ Sie befruchten rasch die weiblichen Makrogameten. Nach Vereinigung beider Plasmamembranen kommt es zur Verschmelzung der Kerne und zur Zygotenbildung (siehe Abbildung 8).

Die unbeweglichen Zygoten wandeln sich innerhalb von 12 bis 30 Stunden zu beweglichen zunehmend bananenförmigen Ookineten.⁶⁷ Ookineten werden durch ihre aus drei Membranen bestehende Pellikula und einen darüber liegenden zweischichtigen Film vor Verdauung geschützt.⁶⁸

Während der Befruchtung und der Reifung zu Ookineten ändert sich die Umgebung der Parasiten drastisch. Die Blutmahlzeit wandelt sich durch Flüssigkeitsausscheidung aus dem Mückendarm zu einer kompakten erythrozytären Masse. Anschließend kommt es zur Absonderung einer chitinhaltigen extrazellulären peritrophen Matrix durch das Mitteldarmepithel; die extrazelluläre peritrophe Matrix umgibt die Reste der Blutmahlzeit und kompartimentiert das Darmlumen dadurch in einen äußeren und einen inneren peritrophen Raum.⁶⁹

Die Ookineten durchgleiten die Blutmahlzeit um den äußeren peritrophen Raum zu erreichen. Dazu müssen sie lokal extrazelluläre peritrophe Matrix mit Hilfe von Chitinasen auflösen.⁷⁰ Chitinasen stellen ein Target für transmissionsblockierende Strategien dar.[‡]



Abbildung 8. Entwicklung von Gametozyten zu Sporozoiten (modifiziert nach *Baton* und Mitarbeitern⁷²): Ein Mikrogametozyt entwickelt sich zu einem begeißelten und somit beweglichen Mikrogameten (A), ein Makrogametozyt entwickelt sich zu einem unbeweglichen Makrogameten (B). Dessen Befruchtung durch den Mikrogameten führt zur Zygotenbildung (C). Die unbewegliche Zygote wandelt sich zur beweglichen bananenförmigen Ookinete (D). An der Oberfläche des Mitteldarmepithels entwickelt sich die Ookinete zur Oozyste (E). In der Oozyste entstehen Sporozoit (F), die durch Ruptur der Oozyste entlassen werden (G) und nach Wanderung zu den Speicheldrüsen diese invadieren (H).

Die Ookineten bewegen sich entlang der Spalten zwischen angrenzenden Epithelzellen des Mitteldarms, um diese insbesondere an den Stellen zu durchdringen, wo drei Epithelzellen aneinandergrenzen.⁷³ Um die Plasmamembran zu durchdringen wird vermutlich mittels membrane-attack ookinete protein (MAOP) eine Pore gebildet.⁷⁴ Das Eindringen in die Zielzelle erfolgt ohne Ausbildung einer PV und unterscheidet sich damit von der Merozoiteninvasion in Erythrozyten. Den invadierten Mitteldarmzellen widerfährt der programmierte Zelltod, einige lysieren spontan. Die Zellüberreste werden danach aus dem Epithel ins Darmlumen gedrückt und die Lücken im Epithel werden wieder verschlossen.⁷⁵

Nach Erreichen der Oberfläche des Mitteldarmepithels, jedoch noch unterhalb der Basallamina befindlich, wandeln sich die beweglichen Ookineten zu unbeweglichen Oozysten.⁷⁶ Diese werden von einer dicken extrazellulären Kapsel umgeben.⁷⁷ Unterhalb der Oozysten bildet

[‡] Die Infektiosität von *Plasmodium gallinaceum* (*P. gallinaceum*) gegenüber *Anopheles aegypti* wird durch ein Immunsereum gegen *P. gallinaceum* Chitinase 1 (*PgCHT1*) signifikant gesenkt.⁷¹

sich eine neue Basallamina, so dass die Oozysten räumlich von den Epithelzellen getrennt sind.⁷⁸

Die DNA-Replikation und die Proteinbiosynthese werden für die folgende asexuelle Vervielfältigung, die Sporogonie, hochreguliert. Nach zahlreichen Runden der Mitose zerteilt sich der große Kern in viele kleine eiförmige Kerne.⁷⁹ Sporozoiten entknospen dem Sporoblasten, der sich durch Abhebung der Plasmamembran von der Kapsel gebildet hat, und nehmen dabei einen Kern auf. Mit zunehmender Ausdehnung der Oozyste bilden sich zahlreiche kleine Öffnungen in der Kapsel, die die Passage einzelner Sporozoiten erlauben. Die meisten Sporozoiten verlassen die Oozyste allerdings durch eine größere Ruptur.⁸⁰ Die Sporozoiten wandern auf ungeklärte Weise zu den Speicheldrüsen, penetrieren deren Basallamina und treten über ihre Pellikula mit der Plasmamembran in Kontakt. Sie erreichen das Innere der Speicheldrüsen durch Ausbildung einer PV. Die PV löst sich nach ihrer vollständigen Internalisierung auf und die Sporozoiten liegen im Zytoplasma der Speicheldrüsen vor (siehe Abbildung 8).⁸¹

Im Zuge einer Blutmahlzeit werden die in den Speichelgängen vorliegenden Sporozoiten auf einen anderen Wirt übertragen.

1.2 Klinik der Malaria

Wie bereits erwähnt, verursachen die fünf humanpathogenen Erreger der Malaria vier Krankheitsbilder: *Malaria tropica*, *Malaria tertiana*, *Malaria quartana* und *P. knowlesi* Malaria. Allen gemein sind die Symptome Fieber, Schüttelfrost und Krämpfe des Magen-Darm-Traktes. Wichtige Unterschiede zwischen den drei erstgenannten Krankheitsbildern werden nachfolgend erläutert. An dieser Stelle sei bereits erwähnt, dass die WHO eine Klassifizierung der Malaria nach dem Schweregrad ihrer Symptomatik bevorzugt – unkomplizierte Malaria und schwere Malaria.

1.2.1 *Malaria tropica*

Malaria tropica, auch maligne Malaria genannt, wird durch eine Infektion mit *P. falciparum* verursacht und zeichnet sich durch eine hohe Parasitämie mit bis zu 500 000 Parasiten pro Mikroliter Blut aus. Schwere Verlaufsformen können mit lebensgefährdenden Komplikationen einhergehen. Insbesondere kann es zu neurologischen, hämatologischen und nephrologischen Komplikationen kommen. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich zwölf Tage bei Übertragung durch *Anopheles*-Mücken; im Falle einer unzureichenden Chemoprophylaxe kann die Inkubationszeit jedoch deutlich verlängert sein. Eine rhythmische Fiebersymptoma-

tik wie bei *Malaria tertiana* und *Malaria quartana* ist bei *Malaria tropica* nicht zwangsläufig zu beobachten. Folglich kann allein aufgrund des Fehlens einer rhythmischen Fiebersymptomatik die Diagnose Malaria nicht ausgeschlossen werden.

1.2.2 *Malaria tertiana*

Malaria tertiana wird entweder durch *P. vivax* oder durch *P. ovale* hervorgerufen. Sie ist seltener lebensgefährdend als *Malaria tropica* und wird deshalb als benigne Malaria bezeichnet. In der Leber persistierende Formen der Erreger können zu innerhalb von Wochen oder Jahren auftretenden Rezidiven führen. Die Inkubationszeit beträgt 12 bis 18 Tage bei Übertragung durch *Anopheles*-Mücken. Nach einer Prodromalphase stellt sich der für *Malaria tertiana* typische Fiebrerrhythmus ein: Tag eins mit Fieber, Tag zwei fieberfrei und Tag drei wieder mit Fieber.

1.2.3 *Malaria quartana*

Malaria quartana wird durch *P. malaria* verursacht. Sie ist ebenso wie die *Malaria tertiana* selten lebensgefährdend und wird ebenso wie diese als benigne Malaria bezeichnet; allerdings können nephrologische Komplikationen die Behandlung erschweren. Die Inkubationszeit beträgt 16 bis 50 Tage und ist damit deutlich länger als bei *Malaria tropica* und *Malaria tertiana*. Der Prodromalphase folgt der für *Malaria quartana* typische Fiebrerrhythmus: Tag eins mit Fieber, Tage zwei und drei fieberfrei und Tag vier wiederum mit Fieber.

1.3 Prophylaxe der Malaria

1.3.1 Expositionsprophylaxe

Anopheles-Mücken nehmen zwischen Sonnenuntergang und Sonnenaufgang ihre Blutmahlzeiten ein. Ein Vektorschutz ist demnach insbesondere innerhalb dieses Zeitfensters dringend erforderlich.

Das Tragen von langärmeligen Oberteilen und langen Hosen, die in die Socken hineingesteckt werden sollten, ist obligatorisch. Helle Kleidung ist dunkler vorzuziehen. Repellentien, die in die Kleidung imprägniert werden, wirken länger als auf die Haut aufgetragene Repellentien. Zusätzlichen Schutz bietet Kleidung, die mit Insektiziden behandelt wurde.

Repellentien, sowohl synthetische als auch pflanzliche, wirken auf Arthropoden über die Beeinflussung ihrer Geruchswahrnehmung. Diethyltoluamid (DEET), IR3535 und Icaridin sind synthetische Repellentien. *p*-Menthan-3,8-diol (PMD) ist ein pflanzliches Repellens (siehe

Abbildung 9). Ein Übersichtsartikel aus dem Jahr 2010 bezeichnet DEET als den Goldstandard, wohingegen Icaridin und PMD als Repellentien zweiter Wahl eingestuft werden.⁸²

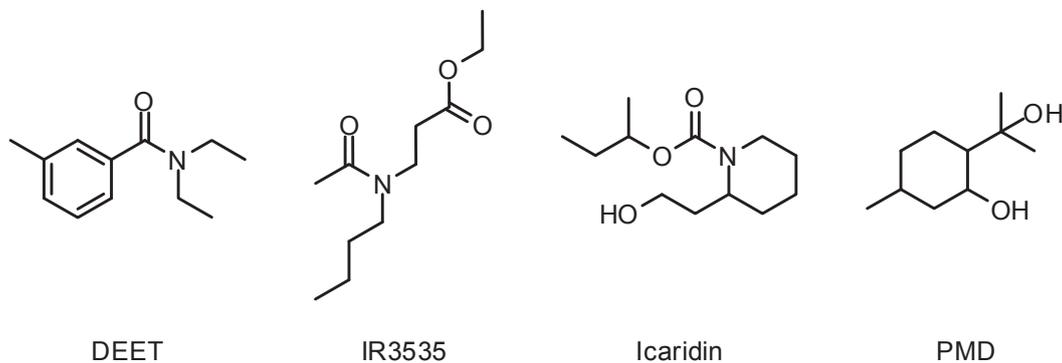


Abbildung 9. Strukturen der Repellentien DEET, IR3535, Icaridin und PMD

Neben der Anwendung von Repellentien hat die Anwendung mechanischer Barrieren ihren festen Platz in der Expositionsprophylaxe. Die Benutzung von Mosquitonetzen ist eng mit einem verminderten Infektionsrisiko assoziiert, insbesondere bei Kindern zwischen 5 und 15 Jahren.⁸³ Auch die regelmäßige Kontrolle der Dichtigkeit von Fenstern und Türen ist sinnvoll; dieses als house screening bezeichnete Prozedere reduziert die Anzahl der dort befindlichen Mücken um 59 %.⁸⁴

1.3.2 Chemoprophylaxe

Eine Chemoprophylaxe bietet Reisenden in endemische Gebiete einen effektiven, jedoch keinesfalls kompletten Schutz vor einer Malariainfektion. Sie reduziert aber das Risiko eines tödlichen Ausgangs einer Malariainfektion signifikant.⁸⁵

Die eingesetzten Arzneistoffe wirken gegenüber unterschiedlichen Stadien des Lebenszyklus der Plasmodien. Arzneistoffe, die gegenüber präerythrozytären Stadien wirken, bieten eine kausale Prophylaxe; ihre Einnahme muss nur eine Woche über die letzte Exposition hinaus erfolgen. Arzneistoffe, die gegenüber erythrozytären, nicht aber gegenüber präerythrozytären Stadien wirken, bieten hingegen nur eine suppressive Prophylaxe; ihre Einnahme wird vier Wochen über die letztmögliche Exposition hinaus fortgesetzt, um möglichst die sich noch innerhalb dieser Zeit in der Leber entwickelnden Parasiten in Gestalt ihrer erythrozytären Formen zu erfassen.

Die prophylaktische Anwendung von Primaquin bietet zusätzlich Schutz vor spät einsetzenden Erkrankungen, also vor Erkrankungen, die durch *P. vivax*- oder *P. ovale*-Hypnozoiten ausgelöst werden.

Die WHO empfiehlt dem jeweiligen Übertragungsrisiko für Malaria entsprechende präventive nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen (siehe Tabelle 1).⁸⁶

1.3.3 Stand-by-Therapie

Reisenden, die nicht innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten von malariaassoziierten Symptomen medizinische Versorgung erhalten können, empfiehlt die WHO Arzneimittel gegen Malaria mit sich zu führen und diese im Bedarfsfall eigenständig anzuwenden. Diese Therapie wird von der WHO als stand-by emergency treatment (SBET) bezeichnet und ist im deutschsprachigen Raum als Stand-by-Therapie bekannt (siehe Tabelle 1).⁸⁶

Tabelle 1. Malariarisiko und Art der Prävention (modifiziert nach WHO⁸⁶)

	Übertragungsrisiko	Art der Prävention
Typ 1	Sehr begrenztes Übertragungsrisiko	Ausschließlich Mückenstichprävention
Typ 2	Alleiniges Risiko einer durch <i>P. vivax</i> ausgelösten Malaria oder ausschließlich chloroquinsensitive <i>P. falciparum</i> -Stämme	Mückenstichprävention zusammen mit Chloroquin
Typ 3 ^a	Risiko einer durch <i>P. vivax</i> oder <i>P. falciparum</i> ausgelösten Malaria kombiniert mit aufkommender Chloroquinresistenz	Mückenstichprävention zusammen mit Chloroquin-Proguanil
Typ 4	Hohes Risiko einer durch <i>P. falciparum</i> ausgelösten Malaria, in Kombination mit gemeldeten Resistenzen; moderates bis geringes Risiko einer durch <i>P. falciparum</i> ausgelösten Malaria, in Kombination mit gemeldeten hohen Resistenzniveaus ^b	Mückenstichprävention zusammen mit Atovaquon-Proguanil, Doxycyclin oder Mefloquin (entsprechend der gemeldeten Resistenzen)

^a Die Gebiete der Prävention nach Typ 3 sind begrenzt auf Nepal, Sri Lanka und Tadschikistan und auf Teile Kolumbiens und Indiens. Eine Prävention gemäß Typ 4 kann stattdessen angewendet werden.

^b Bei Reisen in abgelegene Gebiete mit multiresistenten Stämmen und einem sehr geringen Risiko einer Infektion mit *P. falciparum* kann alternativ eine Mückenstichprävention mit einer Stand-by-Therapie kombiniert werden.

Die Stand-by-Therapie ist indiziert für Reisende, die sich regelmäßig für kurze Zeit in Risikogebieten aufhalten. Eine Chemoprophylaxe ist für entsprechende Reisende innerhalb der Saison und bei Aufhalten in Hochrisikogebieten vorzuziehen. Reisende, die sich in abgelegenen Gebieten mit multiresistenten Stämmen und einem geringen Übertragungsrisiko aufhalten, sollten eine Stand-by-Therapie erhalten, wenn das Risiko einer unerwünschten Wirkung einer Chemoprophylaxe das Risiko einer Infektion überwiegt. Bei der Stand-by-Therapie handelt es sich nur um eine Erste-Hilfe-Maßnahme. Medizinischer Rat sollte trotz begonnener

Stand-by-Therapie so schnell wie möglich nach Auftreten malariaassoziiertes Symptome eingeholt werden, um eine Diagnose zu stellen und eine diagnosebasierte Therapie einzuleiten.⁸⁶

1.4 Therapie der Malaria

Vor dem Beginn einer Pharmakotherapie gegen Malaria ist die Diagnose Malaria zu stellen. Dennoch erfolgt insbesondere in malariaendemischen Ländern die Behandlung von Fiebererkrankungen mit Malariamedikamenten gelegentlich immer noch unter Verzicht auf eine Diagnosestellung. Die Entwicklung von Schnelltests zur Detektion parasitärer Antigene im menschlichen Blut hat die Diagnosestellung jedoch wesentlich erleichtert. Bei den detektierten parasitären Antigenen handelt es sich um histidine rich protein 2 (HRP-2), parasitäre Lactatdehydrogenase (pLDH) und Aldolase.⁸⁷

Die Malariadiagnostik leistet auch zur Beantwortung epidemiologischer Fragestellungen ihren Beitrag. Sie ist ein wichtiges Werkzeug zur Beobachtung des Einflusses unterschiedlicher Strategien zur Kontrolle und Eliminierung der Malaria. In erster Linie jedoch dient sie der Einleitung einer adäquaten Pharmakotherapie.

1.4.1 Therapie der unkomplizierten durch *P. falciparum* hervorgerufenen Malaria

Der WHO nach ist unkomplizierte Malaria definiert als symptomatische Malaria ohne Anzeichen schwerer Malaria und ohne erwiesene Fehlfunktionen lebensnotwendiger Organe. Die WHO empfiehlt eine Artemisinin-basierte Kombinationstherapie (engl. artemisinin-based combination therapy, ACT), bestehend aus Artemisinin oder einem seiner Derivate und einem langsamer eliminiert werdenden Arzneistoff oder einer langsamer eliminiert werdenden Arzneistoffkombination. Die Wahl der ACT erfolgt entsprechend der aktuellen Resistenzsituation. Kombinationen aus Artesunat mit einem Antibiotikum und aus Chinin mit einem Antibiotikum stellen Therapieoptionen der 2. Wahl dar. Tabelle 2 informiert in Auszügen über die Therapieempfehlungen der WHO bei unkomplizierter Malaria durch *P. falciparum*.⁸⁸

Sowohl Artemisinin und seine Derivate als auch die empfohlenen Kombinationspartner sollen zur Therapie der unkomplizierten Malaria nicht monotherapeutisch eingesetzt werden, um so die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern bzw. zumindest zu verzögern.⁸⁸

Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe werden mit Antipyretika, Antiemetika und Antikonvulsiva behandelt. Patienten, die alles zu sich genommene erbrechen, und solche, die wiederholt Krämpfe erleiden, sollten nach den unter 1.4.2 dargestellten Empfehlungen behandelt werden.⁸⁸

Tabelle 2. Therapieempfehlungen der WHO bei unkomplizierter Malaria (modifiziert nach WHO⁸⁸)

	Arzneistoffe	Einnahmedauer
1. Wahl	Artemether plus Lumefantrin Artesunat plus Amodiaquin Artesunat plus Mefloquin Artesunat plus Sulfadoxin-Pyrimethamin Dihydroartemisinin plus Piperaquin	Mindestens drei Tage
2. Wahl	Artesunat plus Antibiotikum Chinin plus Antibiotikum	Sieben Tage

Für schwangere und stillende Patientinnen gibt die WHO ebenso wie für Kinder und Reisende besondere Empfehlungen.⁸⁸

1.4.2 Therapie der schweren durch *P. falciparum* hervorgerufenen Malaria

Die WHO bezeichnet eine Malaria als schwere Malaria, wenn mindestens eines der nachfolgenden Symptome auftritt oder mindestens einer der nachfolgenden Laborbefunde erstellt wird (siehe Tabelle 3).⁸⁸

Tabelle 3. Symptome und Laborbefunde einer komplizierten Malaria (modifiziert nach WHO⁸⁸)

Symptome	Laborbefunde
Bewusstlosigkeit, Koma, Erschöpfung, ausbleibende Nahrungsaufnahme, wiederholte Krämpfe, Luftnot, Schock, niedriger Blutdruck, Gelbsucht zusammen mit erwiesener Fehlfunktion eines anderen lebensnotwendigen Organs, Hämoglobinurie, spontane Blutungen, Lungenödem	Hypoglykämie, metabolische Azidose, normozytische Anämie, Hyperparasitämie, Hyperlaktatämie, Nierenfunktionsstörung

Schwere Malaria ist ein unverzüglich nach Diagnosestellung zu behandelnder Notfall. Die Behandlung erfolgt parenteral, und zwar intravenös oder intramuskulär; Erwachsene und Kinder erhalten den Empfehlungen der WHO entsprechend Artesunat, alternativ Artemether oder Chinin. Die Dosierung erfolgt entsprechend des Körpergewichtes. Die Behandlung besteht aus mindestens drei Infusionen, die im Abstand von zwölf Stunden verabreicht werden. Anschließend wird eine orale ACT empfohlen; ausgenommen ist die Kombination Artesunat plus Mefloquin. Alternativ kann eine Kombination aus Artesunat oder Chinin plus Doxycyclin oder Clindamycin verabreicht werden.⁸⁸

1.4.3 Therapie der durch *P. vivax*, *P. ovale* oder *P. malariae* hervorgerufenen Malaria

Infektionen mit *P. vivax* und *P. ovale* erfordern die Gabe eines gegen Hypnozoiten wirksamen Antimalariamittels. Die 8-Aminochinoline Primaquin und Bulaquin (siehe Abbildung 10) sind gegen Hypnozoiten wirksam und werden zur Rezidivprophylaxe eingesetzt. Primaquin ist in Deutschland nicht zugelassen; es muss aus dem Ausland bezogen werden. Bulaquin ist nur in Indien zugelassen. Die WHO empfiehlt die Gabe von Primaquin über einen Zeitraum von vierzehn Tagen. Da Primaquin jedoch nur schwach blutschizontozid wirkt, ist zusätzlich die Gabe eines blutschizontozid wirkenden Antimalariamittels notwendig. Die WHO schlägt dafür Chloroquin über drei Tage vor. Infektionen mit chloroquinresistenten Plasmodien sind mit Primaquin plus ATC zu behandeln. Primaquin ist bei defizienter Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) kontraindiziert. Ein hohes Reinfektionsrisiko stellt die Sinnhaftigkeit einer Rezidivprophylaxe mit Primaquin und den damit verbundenen möglichen unerwünschten Wirkungen infrage.⁸⁸

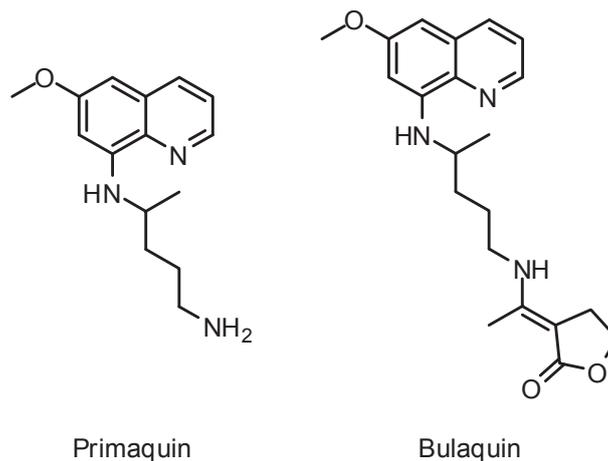


Abbildung 10. Strukturen der 8-Aminochinoline Primaquin und Bulaquin

Infektionen mit *P. malariae* sollen der WHO nach mit Chloroquin behandelt werden. Die Gabe eines gegen Hypnozoiten wirksamen Antimalariamittels ist nicht erforderlich, da *P. malariae* keine hepatozytären Ruheformen ausbildet.⁸⁸

1.4.4 Transmissionsblockade

Die Frequenz, mit der eine *Anopheles*-Mücke ausreichend Gametozyten enthaltendes Blut zu sich nimmt, bestimmt das Ausmaß der Malariaübertragung. Sie lässt sich demnach durch Arzneistoffe mit Wirkung gegenüber Gametozyten reduzieren.

Unter den zurzeit verfügbaren Arzneistoffen wirken nur Primaquin sowie Artemisinin und seine Derivate ausreichend gegen Gametozyten von *P. falciparum*. Primaquin wirkt gameto-

zytozid, Artemisinin und seine Derivate unterdrücken die Entwicklung der Gametozyten zu Gameten, also die Gametogenese. Zur Reduktion der Transmission empfiehlt die WHO, die zur Therapie ausgewählte ACT um eine Einzeldosis Primaquin zu ergänzen.⁸⁸

1.5 Verschiedene Stadien des Lebenszyklus von *Plasmodium* spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention

Fast alle der zurzeit gegen Malaria verwendeten Arzneistoffe zeichnen sich durch ihre blut-schizontozide Wirkung aus. Sie eliminieren verlässlich die parasitären Stadien, die für die malariaassoziierten Symptome verantwortlich sind. Nur wenige Arzneistoffe sind außerdem gegenüber sich entwickelnden Leberstadien und/oder gegenüber sexuellen Stadien wirksam. Nur die 8-Aminoquinoline zeigen neben ihrer Wirkung gegenüber den beiden letztgenannten Formen auch eine Aktivität gegenüber Hypnozoiten. Allerdings sind sie nur schwache bis mäßige Blutschizontozide.

Die einzelnen Stadien des Lebenszyklus von *Plasmodium* spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention werden in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

1.5.1 Leberstadien von *Plasmodium* spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention

Die Leberstadien von *Plasmodium* spp. gehen den Blutstadien zwingend voraus und repräsentieren somit ein attraktives Angriffsziel für Arzneistoffe, da z. B. die vollständige Unterdrückung der Entwicklung von Sporozoiten zu Merozoiten eine echte kausale Prophylaxe mit sich brächte.⁸⁹ Die ausschließliche Aktivität gegenüber Leberstadien ist für eine kausalprophylaktische Anwendung zumindest wünschenswert, da die verbreitete Einnahme eines gewebes-chizontoziden Arzneistoffes mit zusätzlicher Aktivität gegenüber Blutstadien zur Selektion und Ausbreitung resistenter Stämme beitrüge. Für eine rezidivprophylaktische Anwendung ist diese Überlegung aber weniger bedeutsam, da nur ein kleiner Anteil einer Population über einen kurzen Zeitraum dem entsprechenden Arzneistoff ausgesetzt ist.⁹⁰

Auch die Übertragung vom Wirt auf den Vektor wird durch Arzneistoffe mit Aktivität gegenüber Leberstadien unterbrochen, da sie von Gametozyten abhängig ist und Gametozyten als sexuelle Blutstadien asexuellen Blutstadien, denen wiederum die Leberstadien vorausgehen, entstammen. Einen Beitrag zur Malariakontrolle kann allerdings nur eine breite kausalprophylaktische Anwendung leisten, da eine individuelle rezidivprophylaktische Anwendung nur die

symptomatischen Wirte von *P. vivax* und *P. ovale* erreicht, nicht jedoch die asymptomatischen, deren Anzahl die der symptomatischen vermutlich bei weitem übersteigt. Allerdings eröffnet keine Studie, welchen anteiligen Beitrag die Aktivierung von Hypnozoiten einerseits und die Inokulation neuer Sporozoiten andererseits zur Auslösung symptomatischer Infektionen leisten.⁹¹ Die Zeit bis zur Aktivierung von Hypnozoiten und damit die bis zum erneuten Auftreten von Krankheitssymptomen reicht für *P. vivax* von 17 Tagen bis 9 Jahren, und zwar in Abhängigkeit vom jeweiligen Stamm.^{92, 93}

Wie bereits unter 1.1.1 erwähnt gelangen im Median nur 4,5 bis 39 infektiöse Sporozoiten pro Mosquito-Blutmahlzeit in die Haut und auch nicht alle der in die Haut injizierten Sporozoiten erreichen die Leber. Pro Sporozoit entstehen allerdings bis zu 30 000 Merozoiten. Die Parasitenlast in der Leber ist somit im Vergleich zur Parasitenlast im Blut relativ gering, so dass der Theorie nach die Infektion vor Erreichen des Blutes leichter zu unterdrücken ist als nach Erreichen desselben (siehe Abbildung 11).⁹⁴ Mit der Anzahl der zu eliminierenden Parasiten verringert sich auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von resistenten Parasiten.⁹⁰

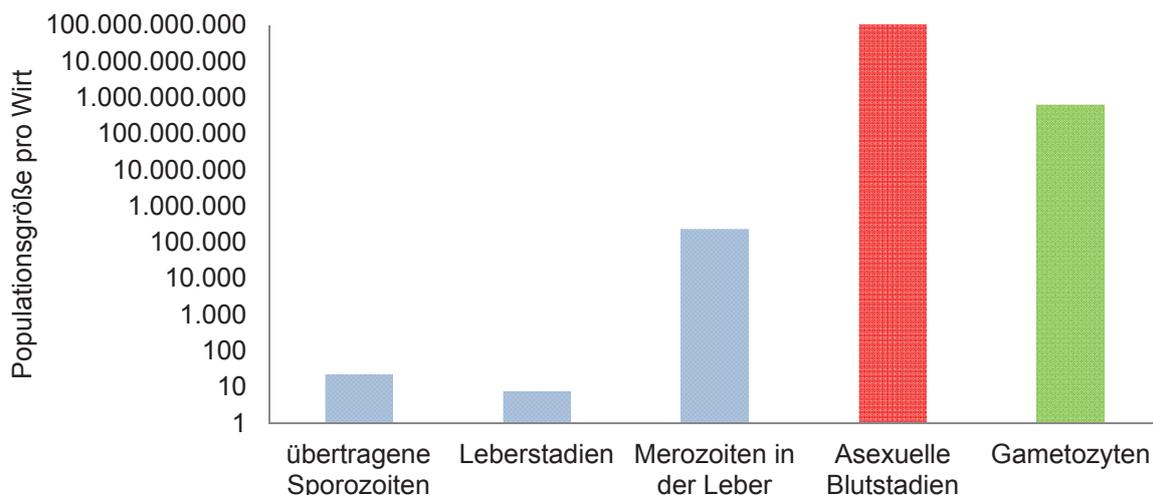


Abbildung 11. Angenäherte parasitäre Populationsspitzen während unterschiedlicher Phasen des Lebenszyklus: Blau, diagnostisch unzugängliche und asymptomatische präerythrozytäre Stadien; rot, mikroskopisch detektierbare und pathogene erythrozytäre Stadien; grün, nicht pathogene sexuelle Stadien

Die Entwicklung von Arzneistoffen gegen Leberstadien erfordert die Berücksichtigung ihrer Biologie: Die Zeit von der Injektion der Sporozoiten in die Haut bis zur Entlassung der Merozoiten in den Blutkreislauf variiert zwischen den Plasmodienarten; sie beträgt für *P. falciparum* ungefähr 5 bis 10 und für *P. vivax* ungefähr 8 bis 27 Tage.^{95, 96} Außerdem werden nicht alle Merozoiten gleichzeitig in den Blutkreislauf entlassen.⁹⁷

Impfstoffe, die auf Leberstadien von *Plasmodium* spp. basieren, sollen eine Malariainfektion vollständig verhindern. Die Zeit von der Injektion von Sporozoiten in die Haut bis zur Entlas-

sung von Merozoiten in den Blutkreislauf ist lang genug, um eine ausreichende Immunantwort durch Impfstoffe zu erhalten. Allerdings müssen präerythrozytäre Impfstoffe die Entwicklung ausnahmslos aller Sporozoiten verhindern, da ein einziger die Entwicklung in der Leber vollendender Sporozoit eine vollständige Infektion des Blutes und die damit einhergehenden Symptome hervorruft.⁹⁸

1.5.2 Die Blutstadien von *Plasmodium* spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention

Alle derzeit zur Therapie der Malaria eingesetzten Arzneistoffe weisen eine mehr oder weniger ausgeprägte Wirkung gegen asexuelle Blutstadien auf (siehe Tabelle 4, Seite 22).

Arzneistoffe, die praktisch ausschließlich gegen asexuelle Blutstadien wirken, schützen bei prophylaktischer Anwendung nicht vor einer Infektion; sie verhindern aber das Auftreten jeglicher Symptome und damit die Entstehung einer Infektionskrankheit. Eine derartige Prophylaxe wird suppressive Prophylaxe genannt. Um eine suppressive Heilung zu erreichen, muss sie solange fortgesetzt werden, bis alle präerythrozytären in intraerythrozytäre Parasiten übergegangen sind. Für *P. falciparum* werden dazu vier Wochen nach dem letzten infektiösen Stich respektive vier Wochen nach Ende der Exposition als ausreichend erachtet (siehe 1.3.2). Für *P. vivax* und *P. ovale* ist dazu aufgrund ihrer Fähigkeit Hypnozoiten zu bilden eine unbekannte, nicht mit Sicherheit bestimmbare Einnahmezeit erforderlich.

Die therapeutische Anwendung von Arzneistoffen, die ausschließlich gegen asexuelle Blutstadien wirken, führt zwar zur Eliminierung der im Blut befindlichen asexuellen Parasiten und damit zur Symptombefreiung, aber nicht zur Eliminierung von Hypnozoiten bei Infektionen mit *P. vivax* und *P. ovale*.

Arzneistoffe mit Wirkung gegen asexuelle Blutstadien sind zur Behandlung lebensbedrohlicher Zustände, wie sie im Rahmen der schweren durch *P. falciparum* hervorgerufenen Malaria auftreten, unverzichtbar. Alle von der WHO zur Behandlung schwerer Malaria empfohlenen Arzneistoffe, Artesunat, Artemether und Chinin, sind starke Blutschizontozide.

Proteine asexueller Blutstadien, z. B. MSP-1, PfAMA1, bilden die Basis einer Vielzahl derzeit in präklinischer und klinischer Entwicklung befindlicher Impfstoffe gegen Malaria.^{99, 100} Im Gegensatz zu Impfstoffen, die auf Proteinen hepatischer Stadien basieren und eine Malariainfektion vollständig verhindern sollen, zielen solche, die auf plasmodialen Blutstadien basieren, darauf ab, die Parasitenlast nach bereits eingetretener Infektion und mit ihr die Schwere der Erkrankung zu reduzieren.

1.5.3 Die sexuellen Stadien von *Plasmodium* spp. als Ziel pharmakologischer oder immunologischer Intervention

Weniger als 1 % der Merozoiten differenziert sich zu Gametozyten, den geschlechtlichen Formen.¹⁰¹ Sie gelangen im Zuge der Blutmahlzeit einer *Anopheles*-Mücke in deren Mitteldarm, wo sie während der nachfolgenden Entwicklungsschritte von menschlichem Blut umgeben sind. Arzneistoffe können sowohl im menschlichen Blut als auch im Mitteldarm der Mücke auf Gametozyten (gametozytozid) und nachfolgende Entwicklungsstadien (sporontozid) wirken, da sie zusammen mit der Blutmahlzeit in die Mücke überführt werden und sich bis zur Invasion der Ookineten in das Mitteldarmepithel auch dann in räumlicher Nähe befinden, wenn sie nicht bereits im menschlichen Körper in Gametozyten aufgenommen worden sind.

Wirkstoffe, die gegen Gametozyten wirken oder ihre Weiterentwicklung verhindern, sind geeignet um die Malariaübertragung zu reduzieren. Ein bereits infizierter Mensch hat keinen direkten Nutzen durch die Einnahme eines gametozytoziden und/oder sporontoziden Arzneistoffes; er reduziert damit nur die Wahrscheinlichkeit einen Mosquito und nachfolgend einen anderen Menschen zu infizieren. Ein indirekter Nutzen besteht allerdings darin, dass er die Wahrscheinlichkeit einer eigenen Reinfektion senkt.¹⁰² Die WHO empfiehlt, wie bereits unter 1.4.4 erwähnt, den Einsatz transmissionsblockierender Arzneistoffe in endemischen Gebieten.¹

Die Annahme, dass Arzneistoffe mit gametozytozider Aktivität die Geschwindigkeit, mit der sich Resistenzen ihnen gegenüber verbreiten, drosseln, indem sie die Übertragung resistenter Parasiten reduzieren, wird kontrovers diskutiert. Möglicherweise beschleunigen Arzneistoffe mit gametozytozider Aktivität die Resistenzverbreitung, da sie die Übertragung sensibler Parasiten stärker reduzieren als die Übertragung resistenter Parasiten.¹⁰³

Impfstoffe, die auf sexuellen Entwicklungsstadien von *Plasmodium* spp. basieren, sollen die Übertragung und mit ihr die Ausbreitung der Malaria reduzieren und letztendlich die Eradikation der Malaria herbeiführen. Das kommerzielle Interesse an derartigen Impfstoffen ist allerdings geringer als an solchen, die auf Leber- oder Blutstadien basieren, da der Reduktion der Malariatransmission insbesondere in Endemiegebieten, deren Bevölkerung arm ist, Bedeutung zukommt.

1.5.4 Stadienspezifität der aktuell zur Prophylaxe und/oder Therapie der Malaria eingesetzten Arzneistoffe

Tabelle 4 fasst die Stadienspezifität der aktuell zur Prophylaxe und/oder Therapie der Malaria eingesetzten Arzneistoffe zusammen.

Unter den derzeit zur Prophylaxe und/oder Therapie der Malaria eingesetzten Arzneistoffen befinden sich neben den Antibiotika Clindamycin, Doxycyclin und Tetracyclin nur fünf weitere die gegen hepatozytäre Formen von *Plasmodium* spp. wirken: die Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren Pyrimethamin und Proguanil, das Naphthochinon Atovaquon und die 8-Aminochinoline Bulaquin und Primaquin.

Tabelle 4. Die Aktivität aktuell verwendeter Arzneistoffe gegenüber den einzelnen Stadien des Lebenszyklus von *Plasmodium* spp. (modifiziert nach Mazier und Mitarbeitern⁹⁰)

Arzneistoffe	Sporozoit	Leberstadien	Blutstadien	Sexuelle Stadien
Amodiaquin	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Nein
Artemisinin	Nein	Nein	Ja	Ja
Atovaquon	Nein	Ja	Ja	Ja
Bulaquin	n. b.	Ja ^{b, c}	Ja	Ja ^d
Chinin	Nein ^a	Nein	Ja	Ja
Chloroquin	Nein	Nein	Ja	Nein
Clindamycin	Nein ^a	Ja	Ja	n. b.
Doxycyclin	Nein	Ja	Ja	Nein
Halofantrin	n. b.	Nein ^e	Ja ^e	Ja ^e
Lumefantrin	Nein ^b	Nein	Ja	Nein
Mefloquin	Nein	Nein	Ja	Ja
Piperaquin	Nein ^b	Nein	Ja	n. b.
Primaquin	Nein ^b	Ja ^c	Ja	Ja
Pyrimethamin	Nein	Ja	Ja	Ja
Proguanil	Nein	Ja	Ja	Ja
Pyronaridin	Nein	Nein	Ja	Ja
Sulfadoxin	Nein ^a	Nein ^a	Ja	Ja
Tetracyclin	Nein ^b	Ja	Ja	Nein

Abkürzungen: n. b. = nicht bekannt

^a abgeleitet von *in vivo*-Beobachtungen

^b entnommen aus^{104, 105}

^c auch wirksam gegenüber Hypnozoiten

^d entnommen aus¹⁰⁶

^e entnommen aus¹⁰⁷

Gegen asexuelle Blutstadien wirken alle der zurzeit eingesetzten Arzneistoffe. Allerdings befinden sich darunter auch die nur schwach blutschizontozid wirkenden 8-Aminochinoline. Diese attackieren auch sexuelle Stadien von *Plasmodium* spp. Außer den 8-Aminochinolinen wirken nur Atovaquon sowie Pyrimethamin und Proguanil gegen Leberstadien, asexuelle Blutstadien und sexuelle Stadien. Artemisinine, die Arylaminoalkohole Chinin, Halofantrin und Mefloquin sowie Pyronaridin und Sulfadoxin wirken gegen die beiden letztgenannten Stadien; gegen Leberstadien hingegen sind sie unwirksam.

Typische Blutschizontozide sind die 4-Aminochinoline Amodiaquin, Chloroquin und Piperaquin sowie der Arylaminoalkohol Lumefantrin.

Kürzlich veröffentlichten *Delves* und Mitarbeiter die Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung einer Vielzahl von antiplasmodial aktiven Arzneistoffen hinsichtlich ihrer *in vitro*- und *in vivo*-Effekte auf Leber-, asexuelle Blut- und sexuelle Stadien.¹⁰⁷ Die von ihnen ermittelten Daten decken sich nicht in jedem Fall mit der von *Mazier* und Mitarbeitern erstellten Übersicht.⁹⁰ Auch die von *Butcher* zusammengetragenen Informationen über gametozytozide und sporontozide Arzneistoffeffekte zeigen die Uneinigkeit der Literatur auf.¹⁰⁸

Tabelle 4 offenbart die insgesamt unzureichende Auswahl an Arzneistoffen, die Leberstadien und/oder sexuelle Stadien attackieren. Zur Eradikation der Malaria ist die Entwicklung gewebesizontozider, gametozytozider und/oder sporontozider Arzneistoffe unbedingt zu fördern.

1.6 Resistenzen gegenüber den aktuell zur Prophylaxe und Therapie der Malaria verwendeten Arzneistoffe

P. falciparum hat nahezu gegenüber allen derzeit verwendeten Arzneistoffen zur Prophylaxe und Therapie der Malaria Resistenzen entwickelt. Chloroquinresistente *P. falciparum*-Stämme sind praktisch überall aufzufinden, wo *P. falciparum* übertragen wird; eine Ausnahme stellt der mittelamerikanische Raum dar. Trotz der zwischen Chloroquin und Amodiaquin bestehenden Kreuzresistenz ist Letzteres wirksamer in Gebieten mit chloroquinresistenten Stämmen. Sulfadoxin-Pyrimethamin-resistente Stämme sind insbesondere in Südasien und Ostafrika[§] anzutreffen; für die letztgenannte Region ermittelte die WHO eine Therapieversagerate von 52,8 %.¹⁰⁹

Boudreau und Mitarbeiter berichteten bereits wenige Jahre nach der Einführung Mefloquins von resistenten Stämmen im Grenzgebiet von Kambodscha und Thailand.¹¹⁰ Dort anzutref-

[§] Die Region Ostafrika umfasst Burundi, Eritrea, Äthiopien, Kenia, Ruanda, Somalia, Sudan, Uganda und Tansania.

fende Stämme wiesen bereits zuvor eine verminderte Sensitivität gegenüber Chinin auf.¹¹¹ Zwischen 2000 und 2008 wurden in Südamerika und Afrika fünf Studien zur Wirksamkeit von Mefloquin durchgeführt. Die Therapieversagerrate lag nur zwischen 2,4 und 8,8 %. In Südostasien stellt sich die Situation allerdings deutlich bedrohlicher dar: Die ACT bestehend aus Artesunat und Mefloquin führte in einigen Studien in Kambodscha und Thailand zu Therapieversagerraten von mehr als 10 %. Auch die Therapieversagerraten der Kombination aus Artemether und Lumefantrin geben Anlass zur Sorge: Drei in Kambodscha durchgeführte Studien offenbarten zwischen 13,5 und 28,9 % Therapieversager.¹⁰⁹ Außerdem wurde eine reduzierte Empfindlichkeit von *P. falciparum* gegenüber Artesunat festgestellt.^{112, 113}

Die Entwicklung von Resistenzen gegenüber den von der WHO empfohlenen ACTs erfordert die Entwicklung neuer Arzneistoffe zur Prophylaxe und Therapie der Malaria.

1.7 Die Entwicklung neuer Arzneistoffe gegen Malaria

Die Entwicklung neuer Arzneistoffe gegen Malaria ist aus zahlreichen Gründen dringend notwendig:

1. Alle verfügbaren Arzneistoffe verlieren durch entstehende und sich ausweitende Resistenzen an Wirksamkeit (siehe 1.6.).
2. Einige der verfügbaren Arzneistoffe weisen zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen auf.
3. Nur wenige der verfügbaren Arzneistoffe besitzen ausgeprägte transmissionsblockierende Eigenschaften, die eine Eradikation der Malaria ermöglichen könnten (siehe 1.5.4.).

1.7.1 Methoden zur Evaluation antiplasmodialer Aktivität

Die für die Symptomatik der Malaria verantwortlichen Blutstadien wurden lange Zeit eingehender erforscht als die übrigen Entwicklungsstadien. Damit einhergehend wurde die Entwicklung von Methoden, die zur Evaluation gewebeschizontozider, gametozytozider und sporontozider Aktivität eingesetzt werden können, langsamer vorangetrieben als die von Methoden zur Einschätzung blutschizontozider Aktivität. Erst in den letzten Jahren wurden durchsatzstarke *in vitro*-Assays zur Aufdeckung von kausalprophylaktischen und transmissionsblockierenden Effekten zugänglich, so dass auch größere Substanzbibliotheken auf derartige Eigenschaften hin untersucht werden können.

Blutschizontozide Aktivität

Der Effekt eines Wirkstoffs auf das Wachstum von *P. falciparum* kann mit Hilfe von Ganzzell-Assays bestimmt werden. Gewöhnlich werden ausgewählte, *in vitro* antiplasmodial aktive Verbindungen danach in Mausmodellen getestet.

Die Mitte der 70er Jahre gelungene Kultivierung von *P. falciparum* in Erythrozyten revolutionierte die Suche nach blutschizontoziden Arzneistoffen.¹¹⁴ Die von *Rieckmann* und Mitarbeitern hervorgebrachten Kenntnisse über die Mikrokultivierung bereiteten den Weg zum High-Throughput-Screening.¹¹⁵

Zur Bestimmung der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität existieren verschiedene Methoden. Der Schizontenreifungstest der WHO basiert auf der Reifung von Trophozoiten zu Schizonten. Die Zahl der sich zu Schizonten entwickelnden Parasiten wird mikroskopisch bestimmt. Die übrigen Methoden basieren auf dem Parasitenwachstum, das durch radioaktiv markiertes inkorporiertes Hypoxanthin oder Ethanolamin, durch parasitäre Proteine (pLDH, HRP-2) oder durch DNA-bindende Farbstoffe ermittelt wird.

Vier der elf derzeit bekannten nagerpathogenen Plasmodiumarten werden als Modellparasiten zur Infektion von Labormäusen verwendet, und zwar *P. berghei*, *P. yoelii*, *Plasmodium vinckei* (*P. vinckei*) und *Plasmodium chabaudi* (*P. chabaudi*), deren natürliche Wirte afrikanische Galeriewaldratten (*Thamnomys surdaster*) sind. Humanpathogene Plasmodiumarten können keine Malaria in gewöhnlichen Labormäusen auslösen.

Einer der meist verwendeten Tests zur Untersuchung der antiplasmodialen *in vivo*-Aktivität von Arzneistoffen ist der viertägige Suppressionstest nach Peters.¹¹⁶ Albinomäusen wird am Tag der Infektion und an den drei darauffolgenden Tagen der zu evaluierende Arzneistoff in einer bestimmten Dosis appliziert. Am vierten Tag *postinfectionem* wird die Parasitämie der Mäuse bestimmt. Anschließend wird beobachtet, wie lange die Mäuse überleben. Zur quantitativen Bestimmung der antiplasmodialen *in vivo*-Aktivität, sprich zur Ermittlung von ED₅₀- beziehungsweise ED₉₀-Werten, muss ein Dosisbereich abgedeckt werden.

Über Variationen des viertägigen Suppressionstest nach Peters sowie weitere Testverfahren informiert die Literatur.¹¹⁷

Humane mit *P. falciparum* parasitierte Erythrozyten können in immundefizienten Mäusen zu einer Parasitämie führen, die durch regelmäßige Transfusion nichtinfizierter humaner Erythrozyten aufrechterhalten werden kann.^{118, 119} Das neuartige Modell wurde bereits zur Untersuchung antiplasmodialer Effekte eingesetzt.¹²⁰

Gametozytozide und sporontozide Aktivität

1976 gelang *Smalley* erstmals die *in vitro*-Produktion reifer Gametozyten; damit legte er den Grundstein für die *in vitro*-Untersuchung gametozytozider und sporontozider Arzneistoffeffekte.¹²¹ *Roncáles* und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss zahlreicher Parameter auf die Gametozytogenese systematisch und entwickelten auf der Grundlage ihrer Ergebnisse eine optimierte Methode zur Gametozytenproduktion.¹²²

Erst kürzlich entwickelten *Trenholme* und Mitarbeiter einen Assay, der sich eines Proteins früher sexueller Formen bedient um diese von asexuellen Formen zu unterscheiden.¹²³ Es gelang bereits, den Assay auf ein 96-Well Format zu übertragen; in Zukunft soll er auch auf ein 384-Well Format übertragbar sein. Die Quantifizierung funktionsfähiger Gametozyten erfolgt durch die Bestimmung der ATP-Biolumineszenz.¹²⁴ Ein anderer ebenfalls kürzlich entwickelter Assay beruht auf der mit Hilfe des Redoxindikators Rasazurin bestimmten metabolischen Aktivität.¹²⁵ Er wurde bereits auf ein 1596-Well Format übertragen.¹²⁶ Über weitere Assays zur Identifikation von Gametozytoziden informiert ein 2012 veröffentlichter Review.¹²⁷

Der Exflagellationsassay dient der Untersuchung des Einflusses von Arzneistoffen auf die Entwicklung reifer Mikrogametozyten zu begeißelten Mikrogameten. Diese binden an umliegende Erythrozyten unter Ausbildung multizellulärer Exflagellationszentren, die mikroskopisch detektiert und quantifiziert werden.¹⁰⁷ Durch Inkorporierung radioaktiven Hypoxanthins in die Mikrogameten-DNA lässt sich die Auswertung automatisieren.¹²⁸ Der Effekt von Arzneistoffen auf die Entwicklung von Gametozyten zu Ookineten lässt sich ebenfalls *in vitro* verfolgen. Die Auswertung erfolgt mikroskopisch.¹⁰⁷

In vivo können gametozytozide und sporontozide Effekte mit aufwändigen Feeding Assays ermittelt werden. Weibliche Stechmücken der Gattung *Anopheles* nehmen zusammen mit ihrer Blutmahlzeit Gametozyten auf, aus denen Gameten, Zygoten, Ookineten, Oozysten und letztlich Sporozoiten hervorgehen. Erfolgt die Blutmahlzeit über die Haut eines infizierten Wirts, z. B. einer Maus, so spricht man von einem Skin Feeding Assay; erfolgt sie hingegen über eine künstliche Membran, an die sich ein Reservoir infizierten Blutes anschließt, so handelt es sich um einen Membrane Feeding Assay. Der zu untersuchende Arzneistoff wird vor der Blutmahlzeit dem infizierten Wirt verabreicht beziehungsweise dem infizierten Blut zugeetzt. Sein Effekt wird anhand der Oozysten- oder der Sporozoitenzahl quantifiziert.¹²⁹

Gewebeschizontozide Aktivität

Die zu Beginn der 80er Jahre gelungene Kultivierung extraerythrozytärer Formen von *P. berghei* in humanen Hepatomzellen schuf die Grundlage für *in vitro*-Assays zur Identifikation von Geweschizontoziden.¹³⁰ Die erfolgreiche Kultivierung humanpathogener Plasmodienarten in humanen Hepatozyten ließ nicht lange auf sich warten.^{131, 132}

Doch die Gewinnung ausreichender Mengen infizierter Hepatozyten ist mit Schwierigkeiten verbunden: Die geringe Effizienz der Sporozoiteninvasion und Reifung erfordert große Sporozoitenmengen und geeignete Verfahren zu ihrer Produktion. Die Sporozoiten einiger Plasmodiumarten, z. B. *P. yoelii* und *P. falciparum*, können HepG2-Zellen nicht invadieren beziehungsweise sich nach erfolgreicher Invasion nicht weiter entwickeln. Humane Hepatozyten stellen zwar eine Alternative dar, lassen sich *in vitro* allerdings nicht vervielfältigen. Dadurch ist ihre Verfügbarkeit limitiert und nicht vorhersehbar.⁹⁰ CD81-transfizierte HepG2-Zellen können von *P. yoelii*, nicht aber von *P. falciparum*, invadiert und infiziert werden.¹³³

Die Anstrengungen, die zur *in vitro*-Untersuchung von *P. vivax*-Hypnozoiten unternommen wurden, haben noch keine einschneidenden Erfolge erbracht. Insbesondere sind zwei Probleme zu lösen: Erstens überwuchern und zerstören die sich täglich teilenden Wirtszellen die intrahepatozytären Parasiten, bevor tatsächlich ruhende Leberformen beobachtet werden können. Zweitens ist die eindeutige Unterscheidung von Hypnozoiten und jungen primären Schizonten komplex; derzeit können Hypnozoiten ausschließlich anhand parasitärer Oberflächenproteine und ihrer charakteristischen Morphologie identifiziert werden.

Die Evaluation inhibitorischer Aktivität verlangt nach Möglichkeiten zur Bestimmung der Anzahl hepatozytärer Formen. Zumeist wird dazu auf mikroskopische Methoden zurückgegriffen. Ihre Kombination mit bildgebenden Verfahren reduziert die zur Auswertung benötigte Zeit. Die quantitative Echtzeit-PCR repräsentiert den Goldstandard zur Bestimmung der Parasitenzahl. GFP- und luciferaseexprimierende Parasiten stellen Alternativen dar.

Kausalprophylaktische Eigenschaften *in vivo* können folgendermaßen ermittelt werden: Mäuse, die durch intravenöse Injektion einer Sporozoitensuspension mit *P. berghei* oder *P. yoelii* infiziert worden sind, erhalten im Anschluss den zu untersuchenden Arzneistoff. Bis vor kurzem wurde einzig und allein von einer ausbleibenden beziehungsweise sich verzögert einstellenden Parasitämie auf den geweschizontoziden Effekt eines Arzneistoffes geschlossen. Mittlerweile erlauben die oben genannten Methoden die Quantifizierung der extraerythrozytären Parasitenlast.

1.7.2 Die Finanzierung von Forschung und Entwicklung

558,8 Millionen US-Dollar wurden im Jahr 2011 für Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Malaria ausgegeben. 36,6 % davon wurden der Arzneimittelentwicklung zuteil. Der öffentliche Sektor steuerte 49,5 % bei, der private 18,2 % und der philanthropische 32,2 %. Mehr als 80 % der durch den philanthropischen Sektor bereitgestellten Geldmittel entfallen auf die Bill & Melinda Gates Foundation.¹³⁴

An ihrer Seite steht die Medicines for Malaria Venture (MMV), die die Verteilung der Geldmittel koordiniert. Die 1999 in der Schweiz gegründete gemeinnützige Organisation ersucht durch Public Private Partnerships den fehlenden finanziellen Anreiz und damit das nicht ausreichende finanzielle Engagement der pharmazeutischen Industrie zu überbrücken. Mehr als 300 Partner weltweit bilden ein kollaborierendes Netzwerk aus Regierungen, Forschungseinrichtungen, internationalen Organisationen, biotechnologischen und pharmazeutischen Unternehmen, Nichtregierungsorganisationen, gemeinnützigen Organisationen und klinischen Zentren.¹³⁵

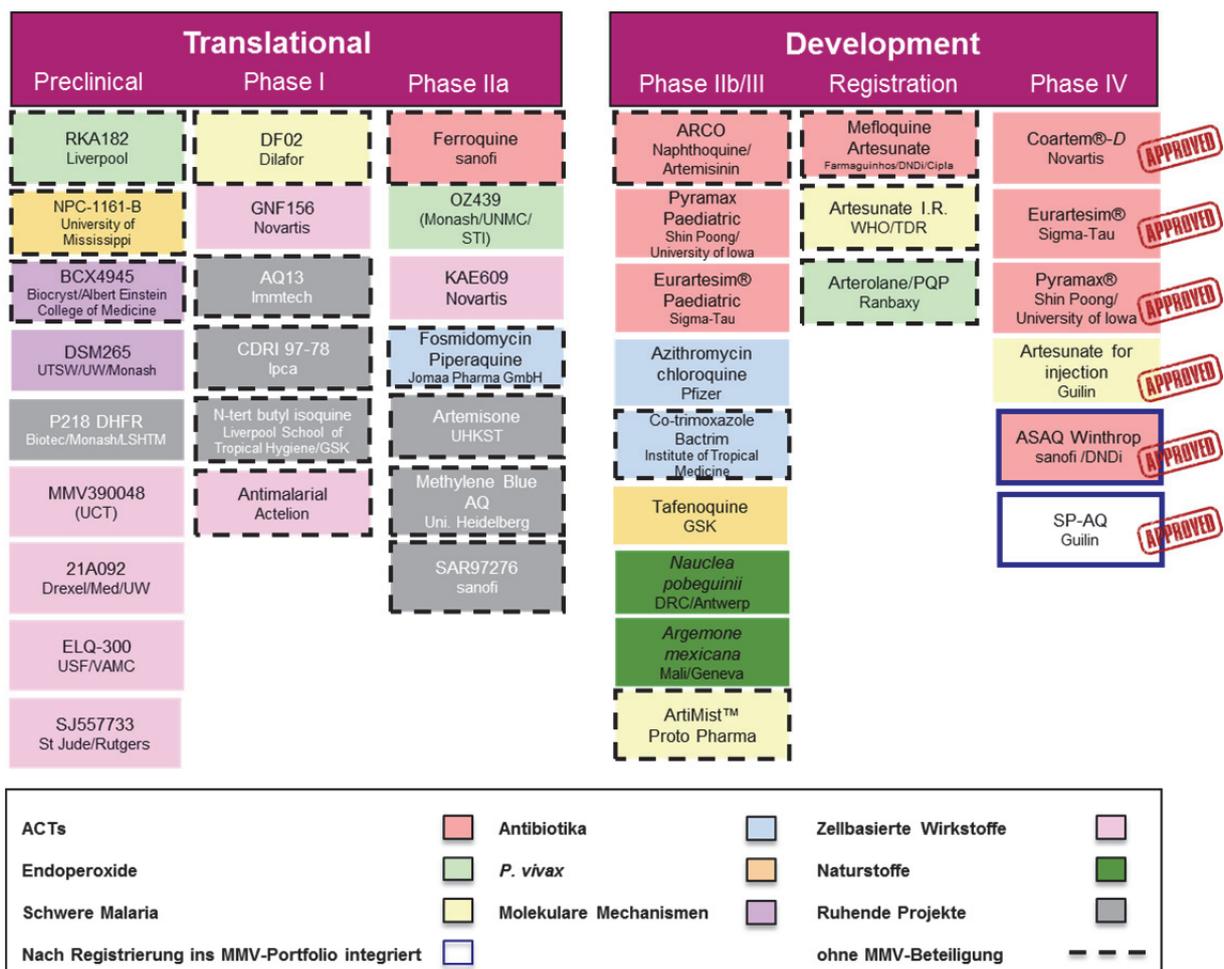


Abbildung 12. Das globale Malariaportfolio – Übersicht über die derzeit in Entwicklung befindlichen und kürzlich zugelassenen Antimalariamittel (modifiziert nach MMV¹³⁶)

Das kurz- und mittelfristige Ziel der MMV ist die Reduktion der Anzahl an Malariafällen in endemischen Gebieten. Dazu soll der unterversorgten Bevölkerung der Zugang zu neuen, wirksamen und erschwinglichen Antimalariamitteln erleichtert werden. Das langfristige Ziel der MMV ist eine malariafreie Welt. Deshalb unterstützt die MMV die Forschung und Entwicklung im Bereich der transmissionsblockierenden Wirkstoffe zunehmend intensiver.¹³⁷

Abbildung 12 zeigt das globale Malariaportfolio (Stand: 1. Quartal 2013): Die MMV ist an 21 von 40 Projekten beteiligt.¹³⁶

Eine weitere Initiative der MMV ist die Malariabox, eine Sammlung von 400 antiplasmodial aktiven Substanzen, die MMV interessierten Forschungseinrichtungen kostenfrei zur Verfügung stellt. Die Substanzen wurden aus ungefähr 20 000 Treffern eines Screenings von mehr als 4 Millionen Substanzen ausgewählt. Sie entstammen den Bibliotheken von GlaxoSmithKline, Novartis und dem St. Jude Children`s Research Hospital.¹³⁸

1.8 8-Aminochinoline: Arzneistoffe mit Wirkung gegen Leber-, Blut- und sexuelle Stadien

1.8.1 Primaquin und Bulaquin

In den 1920er Jahren synthetisierten *Schulemann*, *Schönhöfer* und *Wingler* in den Laboratorien der I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft in Wuppertal-Elberfeld ein zunächst Beprochin genanntes 8-Aminochinolin, dessen internationaler Freiname inzwischen Pamaquin lautet.¹³⁹ Pamaquin kam 1927 unter dem Handelsnamen Plasmochin auf den deutschen Markt.¹⁴⁰ 1928 beobachteten *Sinton* und *Bird*, dass Pamaquin die Rezidivrate der durch *P. vivax* hervorgerufenen Malaria reduziert.¹⁴¹ 1931 machten *James* und Mitarbeiter eine weitere Entdeckung, die auf der Wirkung Pamaquins gegenüber Leberstadien beruht: Pamaquin beugt stechmückeninduzierter Malaria vor.¹⁴² Die ausgeprägten unerwünschten Wirkungen Pamaquins veranlassten das Army Medical Department of the United States Army (AMEDD) 1943 von dessen Nutzung abzuraten.¹⁴³ Die vom AMEDD initiierte Suche nach Strukturanaloga führte zu Primaquin.¹⁴⁴ Primaquin kam 1952 auf den amerikanischen Markt. Außer Primaquin ist nur ein weiteres 8-Aminochinolin verfügbar – Bulaquin, ein Primaquin-Prodrug. Bulaquin kam im Jahr 2000 in Kombination mit Chloroquin unter dem Namen Aablaquin auf den indischen Markt (siehe Abbildung 10).

Primaquin ist sowohl gegenüber sich entwickelnden als auch gegenüber ruhenden Leberstadien von *P. vivax* und *P. ovale* aktiv. Allerdings ist es nur schwach blutschizontozid wirksam.

Deshalb muss Primaquin zusammen mit einem blutschizontoziden Arzneistoff zur Radikalbehandlung symptomatischer Patienten mit *P. vivax*- und *P. ovale*-Malaria angewendet werden, und zwar 30 mg Primaquin täglich über vierzehn Tage. Außerdem wird Primaquin im Rahmen einer terminalen Prophylaxe eingesetzt. Patienten, die einen gegenüber ruhenden Leberstadien inaktiven Arzneistoff zur Prophylaxe erhalten, ergänzen diesen am Ende des Expositionszeitraumes durch 30 mg Primaquin täglich über vierzehn Tage, um Leberstadien zu erfassen und damit einem Krankheitsausbruch vorzubeugen. Primaquin kann auch kausalprophylaktisch eingesetzt werden. Die Dosierung beträgt ebenfalls 30 mg Primaquin täglich; die Einnahme wird einen Tag vor Beginn der Reise begonnen und bis zum siebten Tag nach der Rückkehr fortgesetzt. Primaquin besitzt für diese Indikation allerdings keine Zulassung der Food and Drug Administration (FDA). Aufgrund seiner Aktivität gegenüber Gametozyten aller humanpathogenen Plasmodienarten wird Primaquin von der WHO zur Transmissionsreduktion in endemischen Gebieten empfohlen. Wie bereits zuvor erwähnt, ist Primaquin in Deutschland nicht zugelassen.

Primaquin ist der zurzeit einzige verfügbare Arzneistoff, der ruhende Leberformen und *P. falciparum*-Gametozyten abtötet.

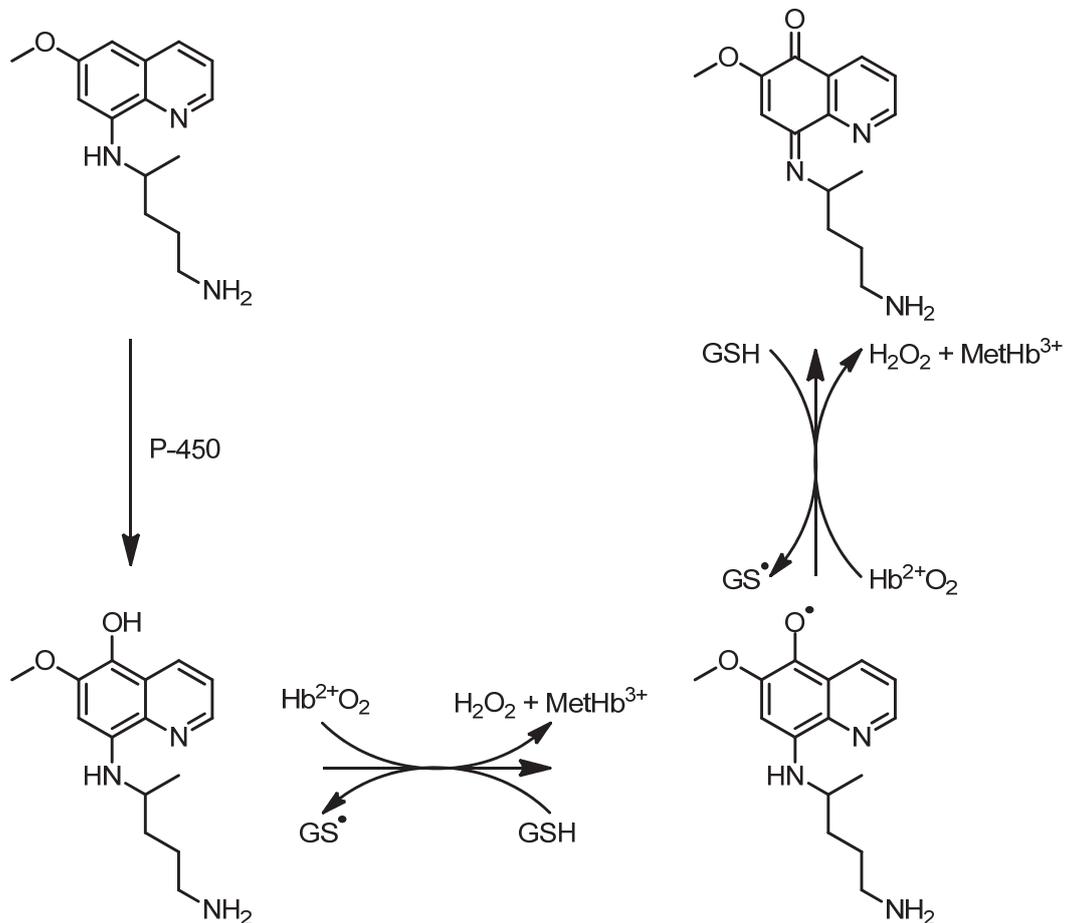
Primaquin wirkt auch gegenüber *Pneumocystis jirovecii*^{**}, allerdings schwächer als Tafenoquin, Sitamaquin und NPC1161B.^{145, 146} Außerdem besitzt Primaquin schwach bis moderat ausgeprägte antibakterielle Eigenschaften.¹⁴⁷

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, nämlich Methämoglobinämie und insbesondere hämolytische Anämie, limitieren das therapeutische Potential Primaquins. Patienten mit einer verminderten Aktivität der G6PD sind besonders gefährdet. Die Anwendung Primaquins erfordert deshalb zwingend einen vorausgehenden Test der G6PD-Aktivität.

Im Rahmen des Pentosephosphatweges katalysiert G6PD die Oxidation von Glucose-6-phosphat zu 6-Phosphoglucono- δ -lacton unter Reduktion von NADP⁺ zu NADPH und H⁺; NADPH reduziert Glutathiondisulfid (GSSG) zu Glutathion (GSH), das vor reaktiven Sauerstoffspezies schützt, indem es selbst zu GSSG oxidiert wird. NADPH ist demnach für die Regeneration von GSH unbedingt erforderlich. G6PD-Mangel führt zu einem Mangel an NADPH und damit zu einem verminderten Schutz vor reaktiven Sauerstoffspezies. Da Erythrozyten NADPH nur mit Hilfe des Pentosephosphatweges generieren können, sind sie bei G6PD-Mangel besonders gefährdet.

^{**} *Pneumocystis jirovecii* ist ein Pilz und der Erreger der Pneumocystispneumonie, die besonders bei Säuglingen und Immungeschwächten auftritt. Bis vor kurzem wurde *Pneumocystis carinii* für den Erreger der Pneumocystispneumonie des Menschen gehalten.

Die unerwünschten Wirkungen Primaquins auf das Blut werden wahrscheinlich durch dessen Metabolite ausgelöst. Die Vielzahl der Metabolite und ihre Instabilität erschweren die endgültige Aufklärung des Toxizitätsmechanismus. 5-Hydroxy- und 5,6-Dihydroxy-Metabolite können unter physiologischen Bedingungen Semichinoniminradikale und Iminochinolinone bilden und Wasserstoffperoxid sowie reaktive Sauerstoffspezies generieren (siehe Schema 1).



Schema 1. Oxidativer Stress durch Primaquin (modifiziert nach Shiraki und Mitarbeitern¹⁴⁸)

Primaquin ist aus den genannten Gründen bei G6PD-Mangel sowie bei NADH-Methämoglobin-Reduktase-Mangel kontraindiziert. Außerdem ist Primaquin während der Schwangerschaft kontraindiziert, da der G6PD-Status des Fetus nicht festgestellt werden kann.

Der Wirkungsmechanismus von Primaquin ist nicht bekannt. Vermutlich ist Primaquin nicht selbst für seine antiplasmodiale Wirkung verantwortlich, sondern einer oder mehrere seiner Metabolite. Dazu gehören neben den in Schema 1 dargestellten unter anderem Primaquin-Aldehyd, Carboxyprimaquin und Primaquin-Alkohol (siehe Abbildung 13),¹⁴⁹ sowie dessen Essigsäureester und Glukuronsäurekonjugat.¹⁵⁰

Die Eliminationshalbwertszeit von Primaquin beträgt 3,7 bis 9,6 Stunden.¹⁵¹ Seine tägliche Applikation ist deshalb zwingend erforderlich. Außerdem birgt das vierzehntägige Dosisregime ein hohes Risiko für Non-Compliance und daraus folgend für ein Versagen der Therapie.

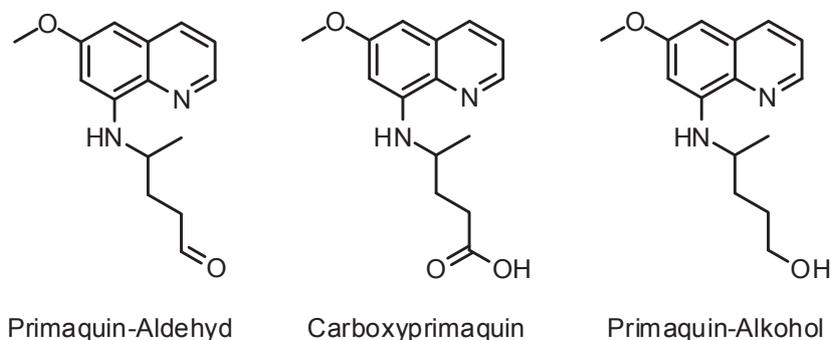


Abbildung 13. Die Strukturen von Primaquin-Aldehyd, Carboxyprimaquin und Primaquin-Alkohol

1.8.2 Tafenoquin

Tafenoquin (siehe Abbildung 14) ist das 2-methoxy-, 4-methyl- und 5-(3-trifluormethyl)-phenoxy-substituierte Analogon Primaquins. Es wurde bereits in den 70er Jahren vom Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) im Rahmen eines Screening Programms entdeckt.

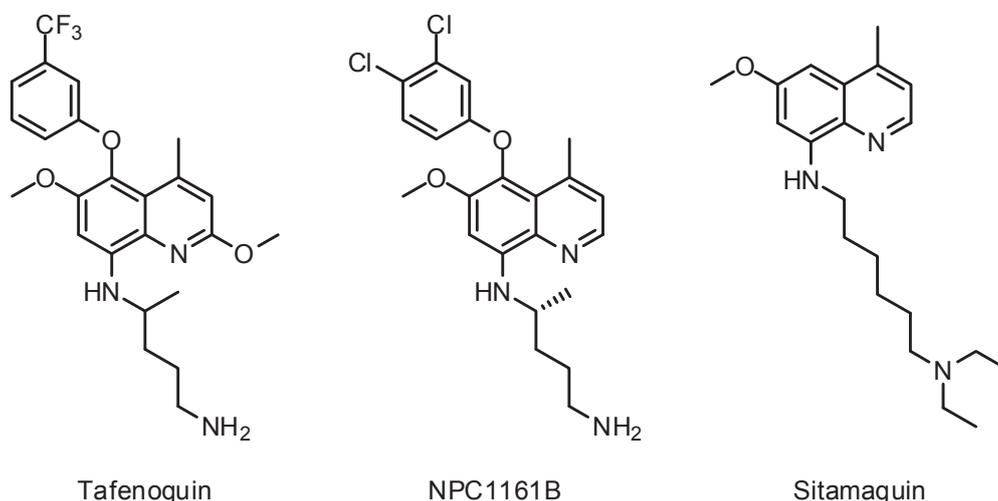


Abbildung 14. Die Strukturen der 8-Aminochinoline Tafenoquin, NPC1161B und Sitamaquin

Tafenoquin weist eine mit 14 Tagen weitaus längere Eliminationshalbwertszeit als Primaquin auf.¹⁵² Deshalb wird es von GlaxoSmithKline in Zusammenarbeit mit der MMV als potentielle Einmaldosisbehandlung bei *P. vivax*-Malaria entwickelt. Zurzeit werden im Rahmen einer

klinischen Studie der Phase IIb die rezidivprophylaktischen Eigenschaften Tafenoquins im Vergleich zu denen Primaquins untersucht.

Weiterhin unterscheiden sich die beiden 8-Aminochinolone deutlich in ihrer Wirkung gegenüber asexuellen Blutformen. Primaquin beeinträchtigt erythrozytäre Stadien von *P. falciparum* in therapeutischen Dosen nicht.¹⁵³ Erythrozytäre Stadien von *P. vivax* sind hingegen weitaus sensitiver gegenüber Primaquin. Tafenoquin weist eine deutliche *in vitro*-Aktivität gegenüber asexuellen Blutformen von *P. falciparum* auf. Die blutschizontozide Wirkung wird mit einer Hemmung der Polymerisation von β -Hämatin in Verbindung gebracht.¹⁵⁴ Auch *in vivo* ist Tafenoquin ein potenteres Blutschizontozid als Primaquin.¹⁵⁵ Tafenoquin besitzt ausgeprägte sporontozide Eigenschaften; vermutlich beeinflusst es die Oozystenreifung sowie die Sporoziteninvasion in die Speicheldrüsen. Seine direkte gametozytozide Aktivität scheint hingegen weniger stark als die des Primaquins ausgeprägt zu sein.¹⁵⁶

Neben seiner antiplasmodialen Aktivität zeigt Tafenoquin auch eine bemerkenswerte antileishmaniale Wirkung, die auf einer Hemmung der Cytochrom C Reduktase beruhen soll.¹⁵⁷ Seine Wirkung gegen *Pneumocystis jirovecii* ist weniger stark als die von NPC1161B.¹⁵⁰

Tafenoquin kann ebenso wie Primaquin, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter G6PD-Aktivität, zu hämolytischer Anämie führen. Eine klinische Studie, zu der zurzeit Teilnehmer angeworben werden, soll Aufschluss über das hämolytische Risiko von Tafenoquin im Vergleich zu dem von Primaquin geben.

1.8.3 NPC1161B

NPC1161B ist das (-)-Enantiomer von N^4 -(5-(3,4-Dichlorphenoxy)-6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)pentan-1,4-diamin (siehe Abbildung 14). Die Universität Mississippi und die MMV arbeiten derzeit an der präklinischen Entwicklung des gegen *P. vivax* oral wirksamen 8-Aminochinolins. Da NPC1161B auch antileishmanial wirkt, stellt Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) finanzielle Mittel für Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit bei viszeraler Leishmaniose bereit.

Dem Einfluss der Stereoisomerie auf die biologische Aktivität von 8-Aminochinolinen wurde bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Schmidt und Mitarbeiter verglichen Primaquin, dessen (+)- und dessen (-)-Enantiomer und stellten keinen Unterschied in der antiplasmodialen *in vivo*-Aktivität in mit *Plasmodium cynomolgi* (*P. cynomolgi*) infizierten Rhesus-Affen fest. Hinsichtlich ihrer akuten und subakuten Toxizität zeigten sich allerdings Differenzen.¹⁵⁸

Nanayakkara und Mitarbeiter untersuchten das Racemat NPC1161C, dessen (+)-Enantiomer NPC1161A und dessen (-)-Enantiomer NPC1161B in Mausmodellen. Das (-)-Enantiomer offenbarte eine dem (+)-Enantiomer und dem Racemat deutlich überlegene antiplasmodiale *in vivo*-Aktivität. Außerdem wies es eine reduzierte generelle Toxizität in Mäusen sowie eine reduzierte Methämoglobinbildung in Hunden auf. Des Weiteren zeigte NPC1161B eine ausgeprägte antileishmaniale *in vivo*-Aktivität, die der des Sitamaquins vergleichbar war. Gegenüber *Pneumocystis jirovecii* offenbarte NPC1161B eine achtmal stärkere *in vivo*-Aktivität als Tafenoquin und Sitamaquin.¹⁴⁶

1.8.4 Sitamaquin

Sitamaquin unterscheidet sich in seiner Struktur von Primaquin, Tafenoquin und NPC1161B: Es trägt eine nicht verzweigte Seitenkette, die zwei Kohlenstoffatome länger als die der genannten 8-Aminochinoline ist. Außerdem weist es eine tertiäre Aminogruppe auf (siehe Abbildung 14).

Sitamaquin wird zur oralen Behandlung der viszeralen Leishmaniose entwickelt. Die Ergebnisse bisher durchgeführter klinischer Studien sind allerdings widersprüchlich. Während Untersuchungen in Kenia und Indien die Wirksamkeit des 8-Aminochinolins eindrucksvoll belegen,¹⁵⁹⁻¹⁶¹ offenbarte eine in Brasilien durchgeführte Studie die ungewöhnliche klinische Eigenschaft abnehmender Wirksamkeit bis hin zum Wirkverlust bei gleichzeitig erhöhter Dosierung. Außerdem traten im Rahmen derselben Studie unerwartete Fälle von Nephropathie auf.¹⁶²

Sitamaquin soll seine antileishmaniale Wirkung durch Hemmung der Succinat-Dehydrogenase und daraus resultierendem oxidativen Stress entfalten.¹⁶³

Wie bereits erwähnt ist Sitamaquin gegen *Pneumocystis jirovecii* ähnlich wirksam wie Tafenoquin, jedoch schwächer als NPC1161B.¹⁴⁶

1.8.5 Neue 8-Aminochinoline und 8-Aminochinolin-Analoga

Eine Vielzahl von Primaquin-Analoga wurde in den letzten Jahrzehnten synthetisiert und hinsichtlich ihrer antiplasmodialen Aktivität untersucht. Einen anschaulichen Überblick gewährt die Literatur.¹⁶⁴ Ausgewählte Beispiele neuartiger ring- und/oder seitenkettenmodifizierter 8-Aminochinoline sollen nachfolgend vorgestellt werden.

Das von *Jain* und Mitarbeitern hergestellte in Position 2 des Chinolinringes einen tert-Butylsubstituenten tragende Primaquin-Analogon I (*P. falciparum* IC₅₀ = 39 ng/ml; Chloro-

quin: *P. falciparum* $IC_{50} = 113 \text{ ng/ml}^{\dagger\dagger}$) erwies sich *in vitro* und *in vivo* als hochpotentes blut-schizontozides 8-Aminochinolin (siehe Abbildung 15). Bemerkenswerterweise zeigte **I** keinerlei methämoglobinbildende Eigenschaften in südlichen Vielzitzenmäusen.¹⁶⁵

Lin und Mitarbeiter evaluierten die von ihnen dargestellten 5-phenylsubstituierten 8-Aminochinoline gegenüber den *P. falciparum*-Stämmen D6 und W2 und ermittelten **II** (*P. falciparum* D6 $IC_{50} = 0,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$, *P. falciparum* W2 $IC_{50} = 0,9 \text{ } \mu\text{g/ml}$; Primaquin: *P. falciparum* D6 $IC_{50} = 2,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$, *P. falciparum* D6 $IC_{50} = 0,09 \text{ } \mu\text{g/ml}$) als eine der aktivsten Verbindungen (siehe Abbildung 15). Die Strukturen der neuen Verbindungen ähneln der des Tafenoquins, das durch Oxidation und Hydrolyse zur Bildung von Iminoquinolinen befähigt ist. Durch Blockierung der Position 5 des Chinolinringes mit einem metabolisch stabilen Substituenten soll die Entstehung von Iminoquinolinen unterbunden werden.¹⁴⁸

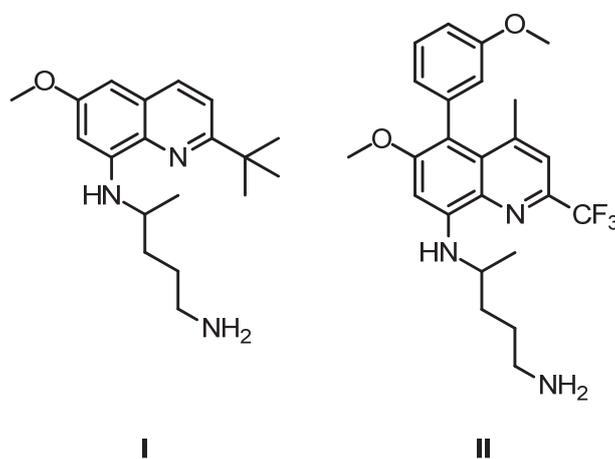


Abbildung 15. Neue ringmodifizierte 8-Aminochinoline

Jain und Mitarbeiter synthetisierten doppelt, dreifach und vierfach seitenkettenverlängerte Analoga Primaquins und anderer 8-Aminochinoline. Außer den in Position 4 ethyl- und in Position 5 alkoxy-substituierten Verbindungen offenbarten alle übrigen eine ausgeprägte antiplasmodiale *in vivo*-Aktivität gegenüber *P. berghei*. Beispielsweise führte **III** in einer Dosierung von $4 \times 25 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht zur Heilung aller Versuchstiere (siehe Abbildung 16).¹⁶⁶

Moreira und Mitarbeiter berichteten von Dipeptidderivaten, die ein Imidazolidin-4-on am terminalen Amin tragen. Sie reduzierten die Transmission der Infektion von Mäusen auf Mosquitos ebenso wirksam wie die offenkettigen Dipeptidderivate und Primaquin. **IV** ver-

^{††} Es wurde ein nicht näher bezeichneter chloroquinsensitiver *P. falciparum* Stamm verwendet.

mochte die am zehnten Tag nach der Blutmahlzeit ermittelte Oozystenzahl um 99,96 % zu senken (siehe Abbildung 16).¹⁶⁷

Das Ferrocen **V** offenbarte eine ausgeprägte gewebsschizontozide *in vitro*-Aktivität, gegenüber Blutschizonten zeigte es allerdings keine Aktivität. Auch wies **V** keine transmissionsblockierenden Eigenschaften auf. Im Gegensatz dazu genügten 50 $\mu\text{mol/kg}$ Körpergewicht des Ferrocens **VI** um den sporogonischen Zyklus vollständig zu inhibieren (siehe Abbildung 16).

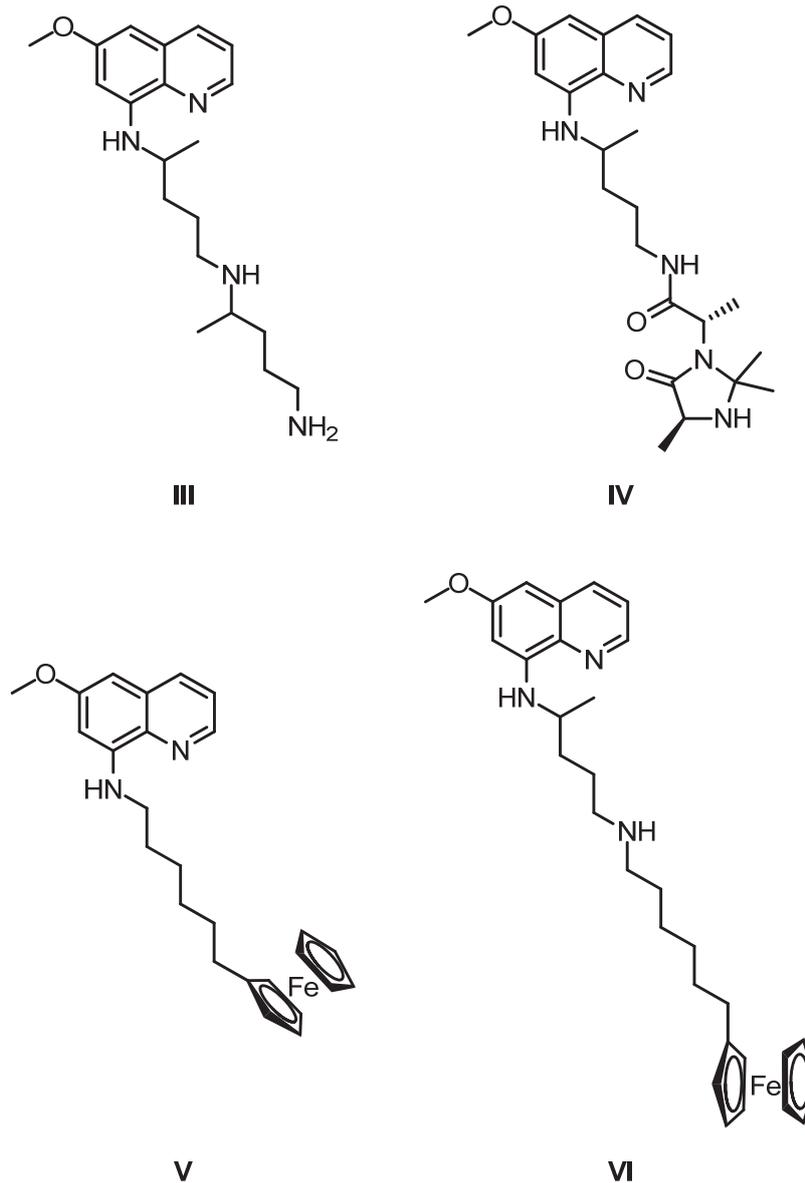


Abbildung 16. Neue seitenkettenmodifizierte 8-Aminochinoline

Zhu und Mitarbeiter synthetisierten eine Serie von Naphthyridin-Derivaten; **VII** (*P. falciparum* W2 $\text{IC}_{50} = 0,021 \mu\text{M}$; Chloroquin: *P. falciparum* W2 $\text{IC}_{50} = 0,31 \mu\text{M}$) zeigte die höchste antiplasmodiale *in vitro*-Aktivität. Der tertiäre Charakter des α -Kohlenstoffatoms

der basischen Seitenkette soll der Entstehung *N*-desalkylierter Metabolite vorbeugen (siehe Abbildung 17).¹⁶⁸

Das von *Talesara* und Mitarbeitern dargestellte seitenkettenmodifizierte oxaaanaloge 8-Aminochinolin **VIII** erwies sich als antiplasmodial aktiv. In Position 2 unsubstituierte sowie in Position 6 chloresubstituierte Derivate zeigten ebenso wie seitenkettenverkürzte Abkömmlinge keinerlei Aktivität (siehe Abbildung 17).¹⁶⁹ Oxaanaloge 8-Aminochinoline mit einer verzweigten Seitenkette sind bisher ebenso wenig bekannt wie 2-alkoxy-, 4-alkyl- und 5-aryloxysubstituierte Verbindungen.

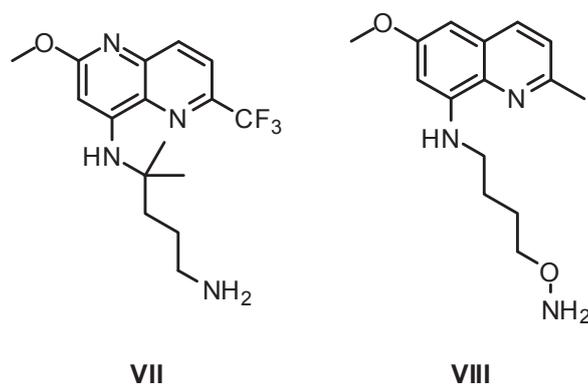


Abbildung 17. Neue 8-Aminochinolin-Analoga

1.9 Arylaminoalkohole: potente Blutschizontozide

1.9.1 Chinin, Mefloquin, Halofantrin und Lumefantrin

Die Klasse der als Arylaminoalkohole bezeichneten Antimalariamittel wird durch Chinin, Mefloquin, Halofantrin und Lumefantrin repräsentiert. Alle vier Arzneistoffe weisen eine lipophile carbo- oder heterozyklische Region, namentlich ein Chinolin-, ein Phenanthren- oder ein Fluorengerüst und eine Aminoethanol- oder Aminopropanolfunktion auf. Die Aminoalkoholfunktion besteht aus einer sekundären benzylicen Alkoholgruppe und einem sekundären oder tertiären aliphatischen Amin von acyclischer oder aber heterocyclischer Natur in Gestalt eines Chinuclidin- beziehungsweise Piperidinringes.

Chinin wurde in Form der Rinde des gelben Chinarindenbaumes, *Cinchona officinalis*, bereits zu Beginn des 17. Jahrhunderts zur Therapie der Malaria verwendet. Vor seiner Isolierung im Jahre 1820 durch *Pierre Joseph Pelletier* und *Joseph Caventou* wurde die getrocknete und fein zermahlene Rinde mit einem alkoholischen Getränk, zumeist Wein, zu sich genommen.¹⁷⁰ Neben Chinin hatten sich auch weitere Inhaltsstoffe des Chinarindenbaumes,

beispielsweise Chinidin, Chinchonin und Chinchonidin, als wirksame Arzneistoffe zur Bekämpfung der Malaria erwiesen. Chinin setzte sich allerdings aufgrund seines höheren Gehaltes in der leicht verfügbaren javanischen Chinarinde durch und blieb bis ins frühe 20. Jahrhundert das Mittel der Wahl zur Malariatherapie.¹⁷¹ Die Entwicklung effizienterer synthetischer Antimalariamittel, allen voran die des Chloroquins, zog zunächst einen enormen Rückgang des Chiningebrauches nach sich. Die zunehmende Verbreitung chloroquinresistenter Stämme machte Chinin jedoch zu einem bedeutsamen Reservetherapeutikum. Die WHO empfiehlt Chinin zusammen mit einem Antibiotikum als Mittel der 2. Wahl zur Behandlung der unkomplizierten durch *P. falciparum* verursachten Malaria. Zur Therapie der schweren durch *P. falciparum* verursachten Malaria ist Chinin zur parenteralen Anwendung eine Alternative bei Nichtverfügbarkeit von Artesunat zur parenteralen Anwendung. Eine *P. falciparum*-Malaria während des ersten Schwangerschaftstrimesters soll den Empfehlungen der WHO nach mit Chinin und Clindamycin behandelt werden.⁸⁸

Die weite Verbreitung chloroquinresistenter Plasmodienstämme im südostasiatischen Raum fügte den US-amerikanischen Truppen während des Vietnam-Krieges starke Verluste zu.¹⁷² Aufgrund dessen initiierte das WRAIR ein breit angelegtes Screening Programm zur Entwicklung neuer Antimalariamittel. Aus den mehr als 300 getesteten Chinolinmethanolen offenbarte eine bereits seit 1946 bekannte 6,8-dichlor- und 2-phenylsubstituierte Verbindung mit der Bezeichnung SN 10275 vielversprechende antiplasmodiale Eigenschaften, die allerdings von seiner ausgeprägten Phototoxizität überschattet wurden (siehe Abbildung 18).¹⁷³⁻¹⁷⁵ Der Austausch des heterozyklisch vorliegenden sekundären Amins gegen ein tertiäres Amin von azyklischer Natur sowie die 3,4-Dichlorsubstitution des Phenylsubstituenten reduzierten die Phototoxizität ausreichend, beeinflussten allerdings auch die pharmakokinetischen Eigenschaften negativ, so dass WR 030090, der Nachfolger von SN 10275, nur kurze Zeit an amerikanischen Soldaten zur Anwendung kam.^{176, 177} Die Weiterentwicklung von WR 030090 führte zu einem trifluormethylsubstituierten Chinolinmethanol mit der Bezeichnung WR 142490 beziehungsweise Mefloquin, das von Hoffmann-La Roche im Jahre 1984 als Lariam® auf den Markt gebracht wurde. Die WHO empfiehlt Mefloquin in Kombination mit Artesunat zur Behandlung unkomplizierter *P. falciparum* Malaria.⁸⁸

Mefloquin verursacht sehr häufig zentralnervöse Effekte. *Rendi-Wagner* und Mitarbeiter untersuchten an 22 gesunden Freiwilligen die Auswirkungen der üblichen zur Therapie eingesetzten Dosis von 1250 mg Mefloquin. Die von den Probanden am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Schwindel (96 %), Übelkeit und Erbrechen (82 %), Kopfschmerzen (73 %) und Schlaflosigkeit (59 %). 27 % der Probanden berichteten von Angststö-

rungen und 23 % von Depressionen.¹⁷⁸ In prophylaktischer Dosierung (250 mg pro Woche) löst Mefloquin signifikant häufiger moderate und schwere neuropsychiatrische Nebenwirkungen aus als andere zur Prophylaxe eingesetzte Arzneistoffe oder Arzneistoffkombinationen. Männer sind seltener betroffen als Frauen.^{179, 180} Es gibt Fallberichte über im Zusammenhang mit der Einnahme von Mefloquin stehende Suizide.¹⁸¹

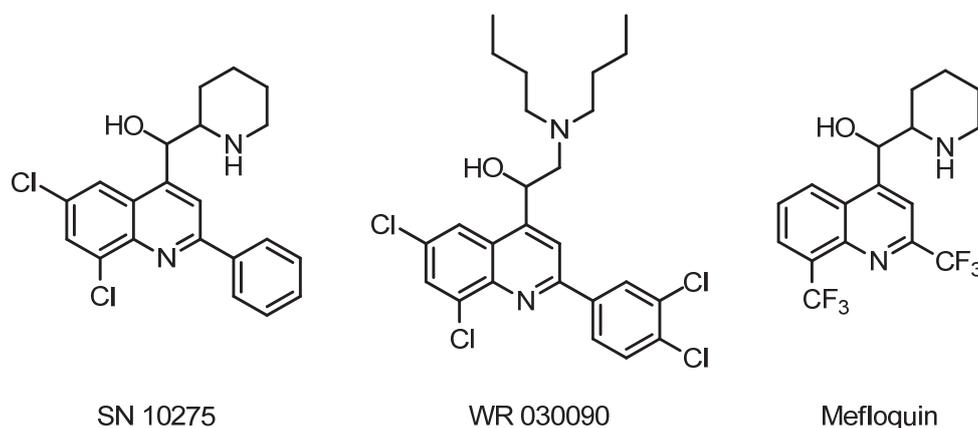


Abbildung 18. Mefloquin und seine Vorgänger SN 10275 sowie WR 030090

Das WRAIR untersuchte im Rahmen der Entwicklung des Chinolinmethanols Mefloquin auch die Auswirkungen eines Austausches des Chinolinringes gegen andere Aromaten. Das einen Phenanthrensubstituenten aufweisende WR 33036 wurde, wie der bereits erwähnte Chinolinmethanol WR 030090, innerhalb der US-amerikanischen Armee erfolgreich eingesetzt.¹⁷⁶ WR 171669, heute bekannt unter dem Namen Halofantrin, erwies sich als überlegen und wurde von GlaxoSmithKline bis zur Marktreife entwickelt (siehe Abbildung 19).¹⁸²

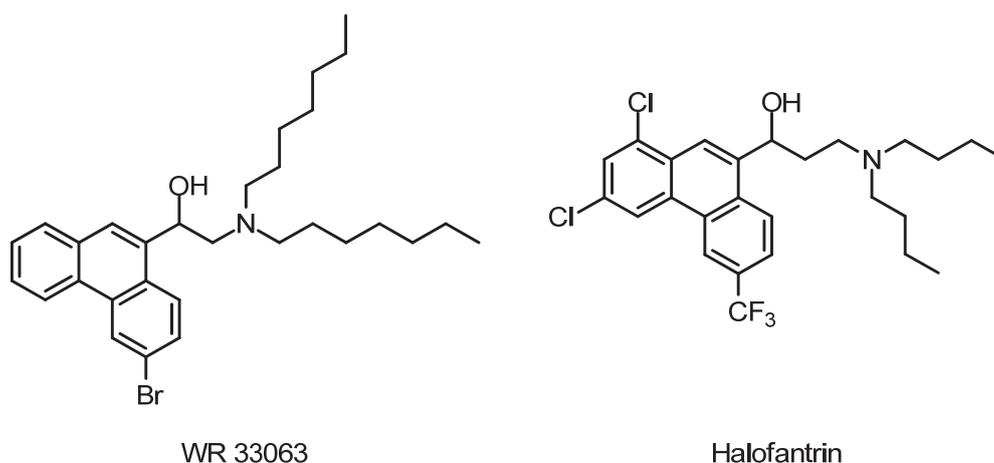


Abbildung 19. Halofantrin und sein Vorgänger WR 33063

Bereits kurz nach der Markteinführung (Halfan®) im Jahre 1988 traten allerdings mit einer Verlängerung des elektrokardiographischen QT-Intervalls assoziierte kardiotoxische Effekte

auf. 35 Todesfälle zwischen 1988 und 2005 sollen in Zusammenhang mit der Kardiotoxizität Halofantrins stehen.¹⁸³ Deshalb rät die WHO heute von seiner Nutzung ab. Halofantrin ist ein potenter Inhibitor von hERG-Kaliumkanälen.¹⁸⁴

Der Fluorenmethanol Lumefantrin wurde von der Beijing Academy of Military Medical Sciences entwickelt und von Novartis im Jahre 1999 in Kombination mit Artemether (Coartem®, Riamet®) auf den Markt gebracht. Lumefantrin ist nicht und war niemals als Monopräparat verfügbar. Die ACT wird zur Behandlung der unkomplizierten durch *P. falciparum* verursachten Malaria eingesetzt. Trotz seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Halofantrin kommt es unter Lumefantrin nicht zur Verlängerung des elektrokardiographischen QT-Intervalls, da Lumefantrin hERG-Kaliumkanäle deutlich schwächer inhibiert als Halofantrin.¹⁸⁵

Alle Arylaminoalkohole besitzen eine ausgeprägte blutschizontozide Wirkung. Gegenüber Leberstadien ist allerdings keiner der vier Vertreter der Arzneistoffklasse wirksam.

Chinin wirkt *in vivo* gegen *P. falciparum*-Gametozyten der Stadien I bis III, allerdings nicht gegen solche der Stadien IV und V.¹⁸⁶ Bhasin und Trager fanden heraus, dass Chinin *in vitro* die Entwicklung von Gametozyten inhibiert.¹⁸⁷ Mefloquin wirkt möglicherweise nur gegen sexuelle Stadien von *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*, aber anscheinend nicht gegen solche von *P. falciparum*.¹⁸⁸ Die Ergebnisse der *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen von Delves und Mitarbeitern lassen an dieser Einschätzung allerdings Zweifel aufkommen.¹⁰⁷ Halofantrin beeinträchtigt sexuelle Formen von *P. berghei* nicht.¹⁵⁶ Ob Halofantrin sexuelle Formen von *P. falciparum* beeinflusst, ist nicht eindeutig zu beurteilen. Die von Butcher zusammengetragenen Daten ergeben diesbezüglich kein eindeutiges Bild.¹⁰⁸ Während Mazier und Mitarbeiter Lumefantrin keine Aktivität gegenüber sexuellen Stadien zuschreiben,⁹⁰ stufen Delves und Mitarbeiter Lumefantrin und auch Halofantrin als sporontozid ein. Möglicherweise üben beide Arylaminoalkohole einen spezifischen Effekt auf die Oozystenentwicklung aus.¹⁰⁷

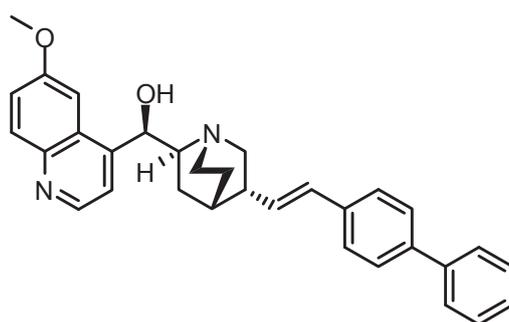
Es ist nicht abschließend geklärt, wie Arylaminoalkohole ihre blutschizontozide Wirkung ausüben. Vermutlich beeinflussen sie die Bildung von Hämozoïn und unterdrücken damit die Häm-Detoxifikation.

Neben seiner antiplasmodialen Wirkung zeigt Mefloquin auch antileishmaniale Effekte. Im Rahmen einer in Ecuador durchgeführten Studie konnten 15 von 16 Patienten mit kutaner Leishmaniose innerhalb von drei Wochen durch eine Gesamtdosis von 1500 mg Mefloquin vollständig geheilt werden.¹⁸⁹ Die Ergebnisse nachfolgend durchgeführter Studien lassen allerdings Zweifel an der antileishmanialen Wirkung Mefloquins aufkommen.^{190, 191}

Mefloquin wirkt gegenüber einigen grampositiven Bakterien bakterizid, darunter *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) und *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Gegenüber gramnegativen Bakterien zeigt es keine Wirkung.¹⁹² Die Wachstumshemmung von *S. pneumoniae* durch Mefloquin korreliert ausgezeichnet mit der Inhibition der membranassoziierten F_0F_1 - H^+ -ATPase-Aktivität.¹⁹³ Auch Chinin inhibiert das Wachstum von *S. pneumoniae* vermutlich durch Interaktion mit der F_0F_1 - H^+ -ATPase.¹⁹⁴ Mefloquin und einige seiner Derivate weisen antimycobakterielle Eigenschaften auf.¹⁹⁵

1.9.2 Neue Arylaminoalkohole und Arylaminoalkohol-Analoga

Per Heck-Reaktion modifizierten *Morgan* und Mitarbeiter die Vinylgruppe der Cinchona-Alkaloide, um eine Bibliothek arylsubstituierter Chinine, Chinidine, Chinchonine und Chinchonidine zu erhalten. Das Biphenyl **IX** (*P. falciparum* HB3 IC_{50} = 128 nM, *P. falciparum* Dd2 = 184 nM; Chinin: *P. falciparum* HB3 IC_{50} = 81 nM, *P. falciparum* Dd2 = 320 nM) erwies sich als meistversprechender Abkömmling des Chinins (siehe Abbildung 20).¹⁹⁶

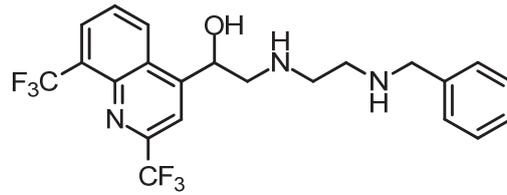


IX

Abbildung 20. Biphenylsubstituiertes Chinin

Milner und Mitarbeiter schufen eine Bibliothek nicht piperidinhaltiger Mefloquin-Analoga. Die Einführung eines zusätzlichen Wasserstoffbrückendonors in die Seitenkette führte zu einer Serie antiplasmodial aktiver Diamine mit *in vitro* reduzierter Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität^{‡‡}. Als neue Leitstruktur wurde das Benzylamin **X** ermittelt (siehe Abbildung 21).¹⁹⁷

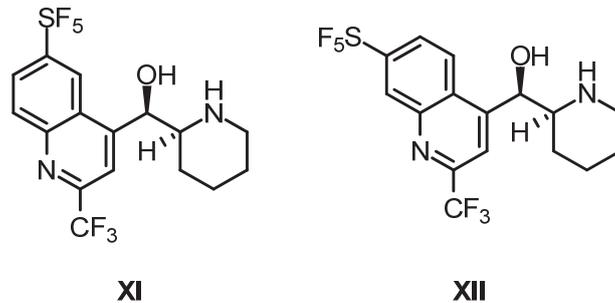
^{‡‡} Bestimmt wurde die Permeabilität durch MDR1-transfizierte MDCK-Zellen. Dieser Assay stellt ein *in vitro*-Surrogat zur Untersuchung der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität dar.



X

Abbildung 21. Mefloquin-Analogon mit Ethylendiaminstruktur

Die beiden ebenfalls von *Milner* und Mitarbeitern synthetisierten pentafluorsulfanylsubstituierten Mefloquin-Analoga **XI** und **XII** demonstrierten gegenüber vier multiresistenten *P. falciparum*-Stämmen ihre antiplasmodiale Aktivität (siehe Abbildung 22). Die zwischen 3,3 und 16 nM liegenden IC_{50} -Werte waren mit denen des Mefloquins vergleichbar.¹⁹⁸ Über Untersuchungen zur Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität wurde bisher nicht berichtet.

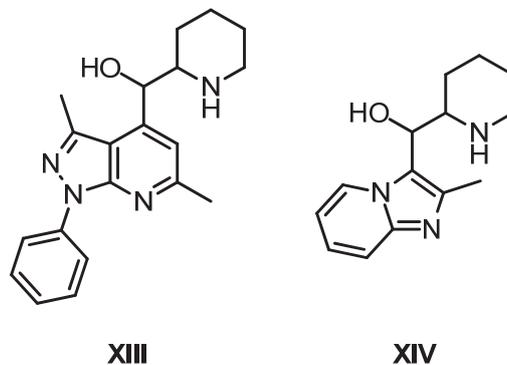


XI

XII

Abbildung 22. Pentafluorsulfanylsubstituierte Mefloquin-Analoga

McChesney und Mitarbeiter ersetzten den Chinolinring Mefloquins durch 1*H*-Pyrazol[3,4-*b*]-pyridin und erhielten antiplasmodial aktive Arylaminoalkohole, wie zum Beispiel **XIII**.¹⁹⁹ *Fraga* und Mitarbeiter synthetisierten das Imidazo[1,2-*a*]pyridin **XIV**, das sich allerdings als inaktiv erwies (siehe Abbildung 23).²⁰⁰



XIII

XIV

Abbildung 23. Ringmodifizierte Mefloquin-Analoga

Chibale und Mitarbeiter synthetisierten Aminoalkoholderivate des Naturstoffs Totarol^{§§} und ersetzten außerdem den Totarolgrundkörper durch einfache aromatische Systeme. Die meistversprechende Verbindung **XV** zeigte eine moderate antiplasmodiale *in vitro*-Aktivität mit IC₅₀-Werten von 0,61 und 0,63 μM gegenüber den *P. falciparum*-Stämmen D10 und K1. Phenyl- und naphthylsubstituierte Analoga, wie zum Beispiel Verbindung **XVI**, erwiesen sich als deutlich unterlegen (siehe Abbildung 24).²⁰¹

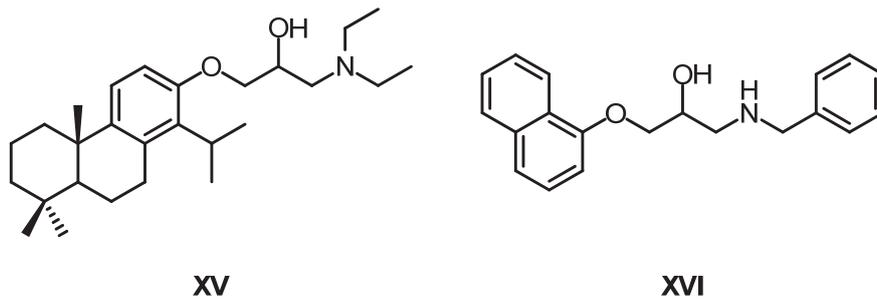


Abbildung 24. Totarolabkömmlinge mit Aminoethanolstruktur

Ebenfalls von *Chibale* und Mitarbeitern wurden Derivate des Chloroquins, die eine β-Aminoalkoholfunktion aufweisen, hergestellt und antiplasmodial evaluiert. Die neue Substanzklasse kombiniert strukturelle Merkmale der 4-Aminochinoline und der Arylaminoalkohole. Hervorzuheben ist die *in vitro*-Aktivität des *N*-Phenylpiperazins **XVII** sowohl gegenüber dem chloroquinsensitiven Stamm 3D7 als auch gegenüber dem chloroquinresistenten Stamm K1 (siehe Abbildung 25).²⁰²

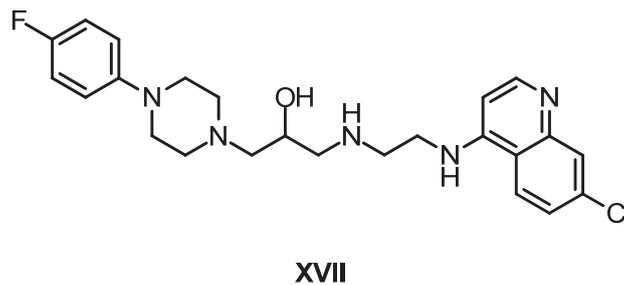
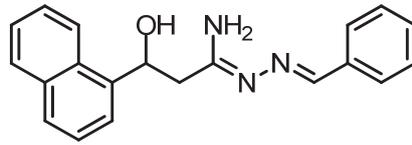


Abbildung 25. 4-Aminochinolin mit Aminoethanolstruktur

Kurz und Mitarbeiter synthetisierten einige β-Hydroxyhydrazonamide mit antiplasmodialer Aktivität. (1*Z*,*N**E*)-*N*'-Benzyliden-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **XVIII** erwies sich als potentester Wachstumsinhibitor des *P. falciparum*-Stammes 3D7 (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,20 μM; Pyrimethamin: *P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,070 μM).

^{§§} Totarol ist ein Terpenophenol, das aus *Podocarpus totara*, einem in Neuseeland heimischen Baum, gewonnen wird.

Cycloalkylidensubstituierte Derivate waren arylidensubstituierten Verbindungen unterlegen (siehe Abbildung 26).²⁰³



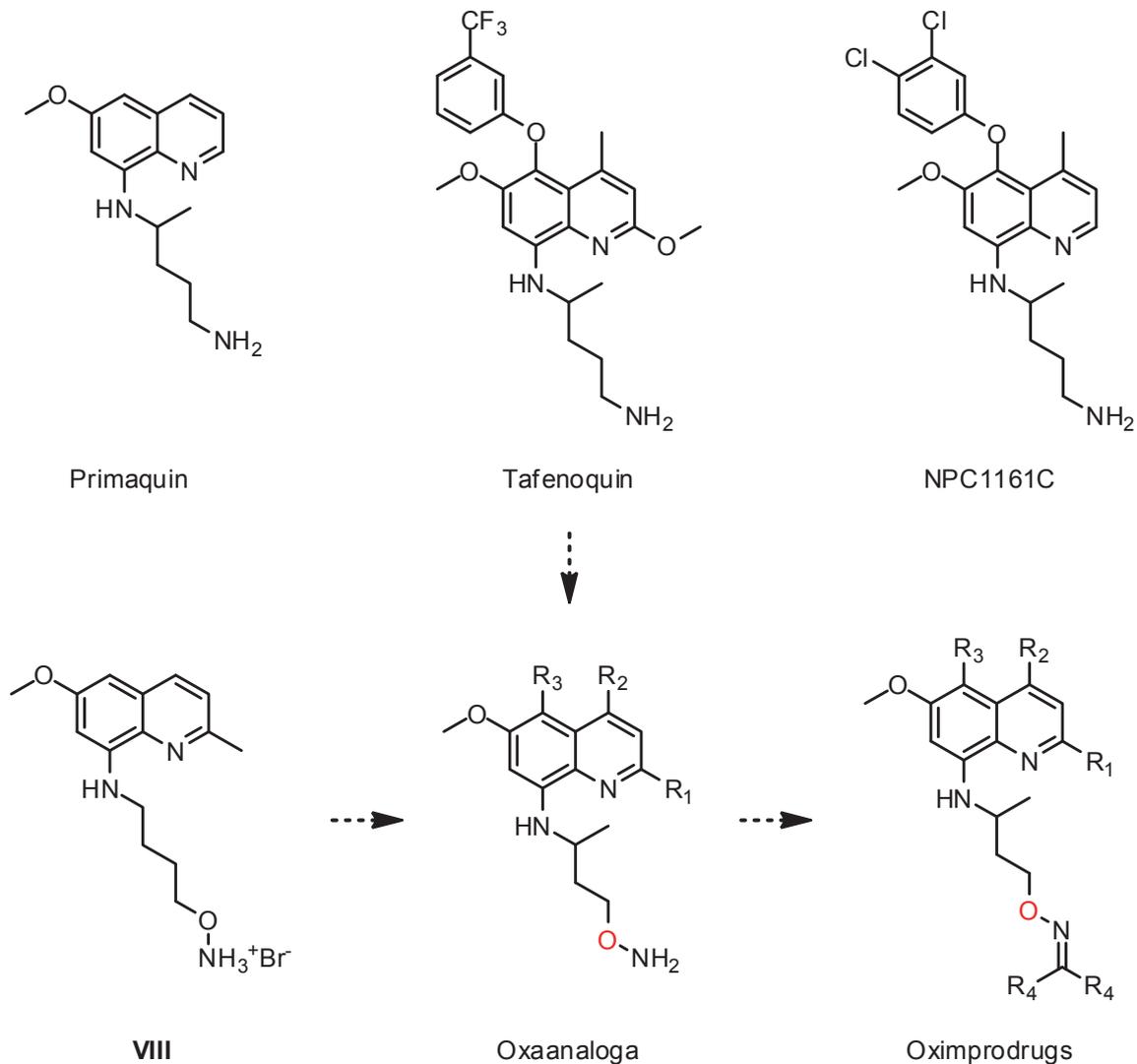
XVIII

Abbildung 26. β -Hydroxyamidrazon als Arylaminoalkohol-Analogon

1.10 Ziele der Arbeit

8-Aminochinoline

Basierend auf den Erkenntnissen von *Talesara* und Mitarbeitern¹⁶⁹ (siehe 1.8.5) sollten seitenkettenmodifizierte Oxaanaloga des Primaquins und strukturverwandter Derivate dargestellt werden (siehe Schema 2). Der Austausch des terminalen primären Amins gegen eine Aminooxyfunktion soll der unvorteilhaften oxidativen Desaminierung von 8-Aminochinolinen zu Aldehyden und Carbonsäuren vorbeugen. In Anlehnung an die Struktur Bulaquins (siehe Abbildung 10, Seite 17), das ein Enaminprodrug des Primaquins darstellt, sollten außerdem Oximprodrugs ausgewählter Oxyamine hergestellt werden.



Schema 2. Die Strukturen von Primaquin, Tafenoquin, NPC1161C und VIII sowie die daraus abgeleiteten Strukturen der Zielverbindungen; R₁ = H, Alkyl, Alkoxy; R₂ = H, Alkyl; R₃ = H, Aryloxy; R₄ = H, Alkyl

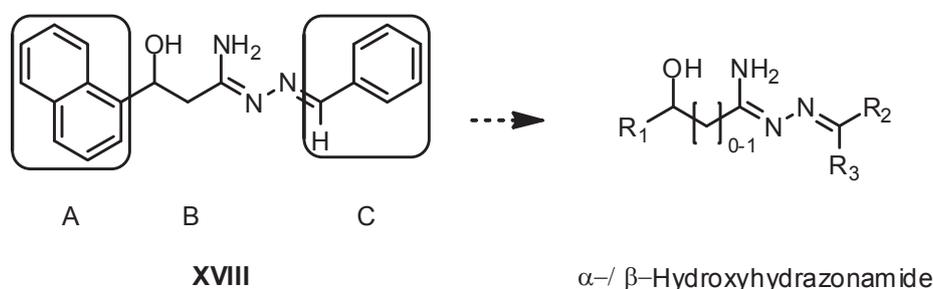
Alle 8-Aminochinoline sollten durch kooperierende Arbeitsgruppen auf ihre antiplasmodiale, antileishmaniale und antibakterielle *in vitro*-Aktivität hin untersucht werden. Die Untersuchung der antiplasmodialen Aktivität sollte sowohl Blutstadien als auch die erst seit kurzem durch Fortschritte in der Assayentwicklung zugänglichen sexuellen Stadien und Leberstadien von *Plasmodium* spp. umfassen.

Hydroxyhydrazonamide

Die von Kurz und Mitarbeitern im Rahmen der Synthese und antiplasmodialen Evaluation von 4-Alkyliden(aryliden)hydrazono-1,3-oxazinan-2-onen und 3-Hydroxy-*N*-alkyliden(aryliden)propanhydrazonamiden ermittelte Leitstruktur **XVIII**²⁰³ (siehe 1.9.2) sollte in drei Molekülregionen variiert werden, um einen Beitrag zur Aufklärung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der antiplasmodial aktiven 3-Hydroxypropanhydrazonamide zu leisten (siehe Schema 3).

1. Der Benzylidensubstituent sollte durch divers substituierte Aryliden- sowie durch Heteroaryliden-, Arylalkyliden- und Alkylidensubstituenten ausgetauscht werden (C).
2. Der Abstand zwischen der alkoholischen Funktion und dem Amidrazon sollte um eine Methylengruppe verkürzt werden (B).
3. Der 1-Naphthylsubstituent sollte durch einen 2-Naphthyl-, einen 9-Phenanthryl- und einen 4-Chinolinylsubstituenten ersetzt werden (A).

Alle neuen β -Hydroxyamidrazone sollten durch kooperierende Arbeitsgruppen *in vitro* antiplasmodial, antileishmanial und antibakteriell evaluiert werden. Der Schwerpunkt der antiplasmodialen Evaluation sollte auf der Untersuchung der Aktivität gegenüber Blutstadien liegen. Ausgewählte Verbindungen sollten auch gegenüber sexuellen Stadien und Leberstadien getestet werden.

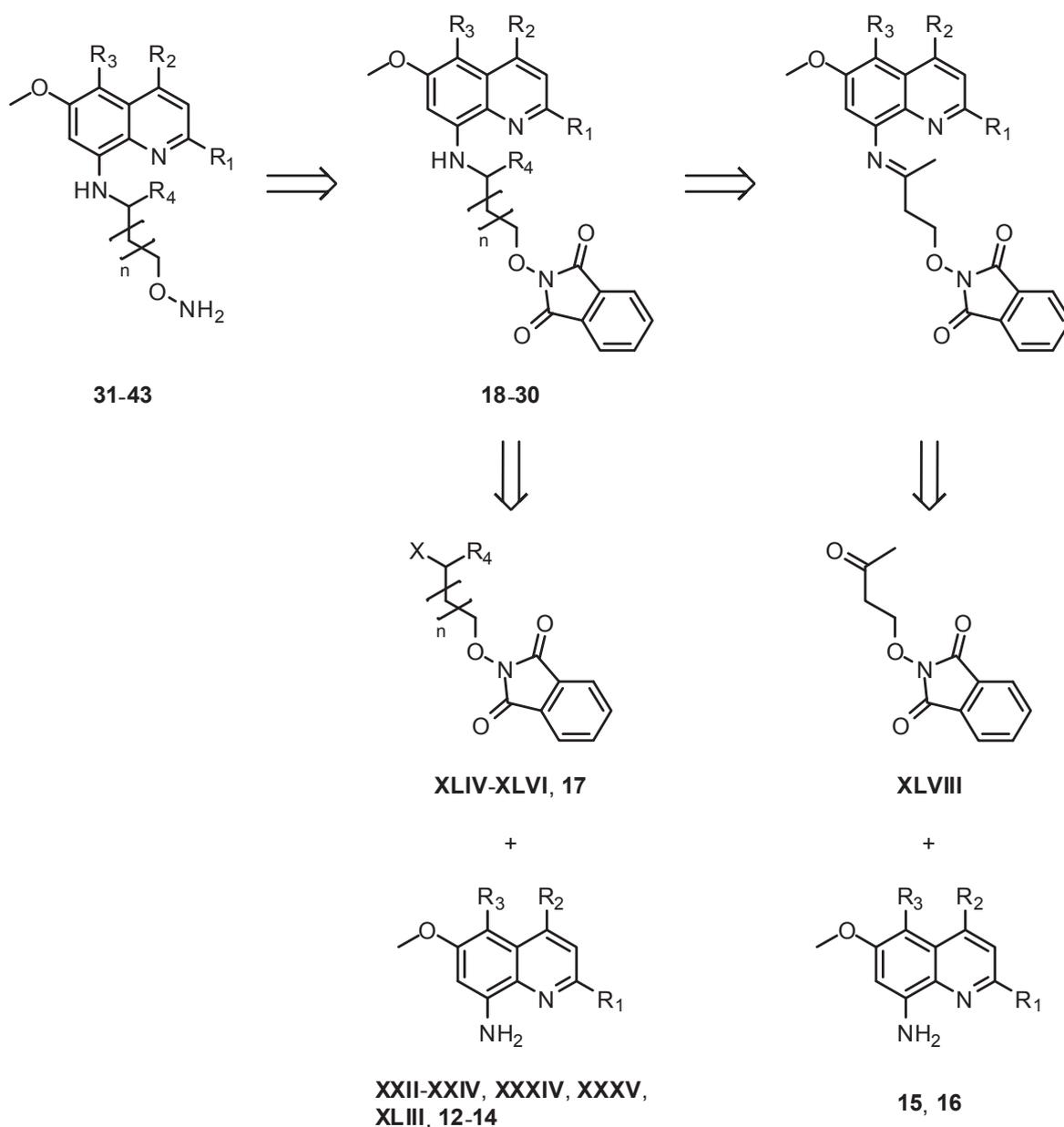


Schema 3. Die Leitstruktur XVIII und die daraus abgeleiteten Strukturen der Zielverbindungen; R₁ = Aryl; R₂ = Alkyl, Aryl, Heteroaryl; R₃ = H, Alkyl

2 Seitenkettenmodifizierte Oxaanaloga des Primaquins und strukturverwandter Derivate

2.1 Retrosynthetische Analyse

Der retrosynthetischen Analyse folgend sollten die Zielverbindungen **31–43** in Anlehnung an die Literatur aus den *N*-phthaloylgeschützten Hydroxylaminen **18–30** zu erhalten sein.¹⁶⁹

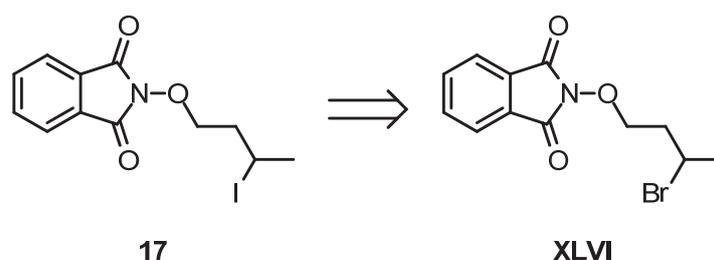


Schema 4. Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung der Zielverbindungen **31–43**; R_1 = H, Alkyl, Alkoxy; R_2 = H, Alkyl; R_3 = H, Aryloxy; R_4 = H, Alkyl

Als *N*-alkylsubstituierte 8-Aminochinolone könnten **18–30** entweder per nukleophiler Substitution ausgehend von 8-Aminochinolinen (**XXII–XXIV**, **XXXIV**, **XXXV**, **XLIII**, **12–14**) und *N*-phthaloylgeschützten *O*-(Haloalkyl)hydroxylaminen (**XLIV–XLVI**, **17**) oder per reduktiver Aminierung ausgehend von 8-Aminochinolinen (**15**, **16**) und 2-(3-Oxobutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVIII** hergestellt werden (siehe Schema 4).

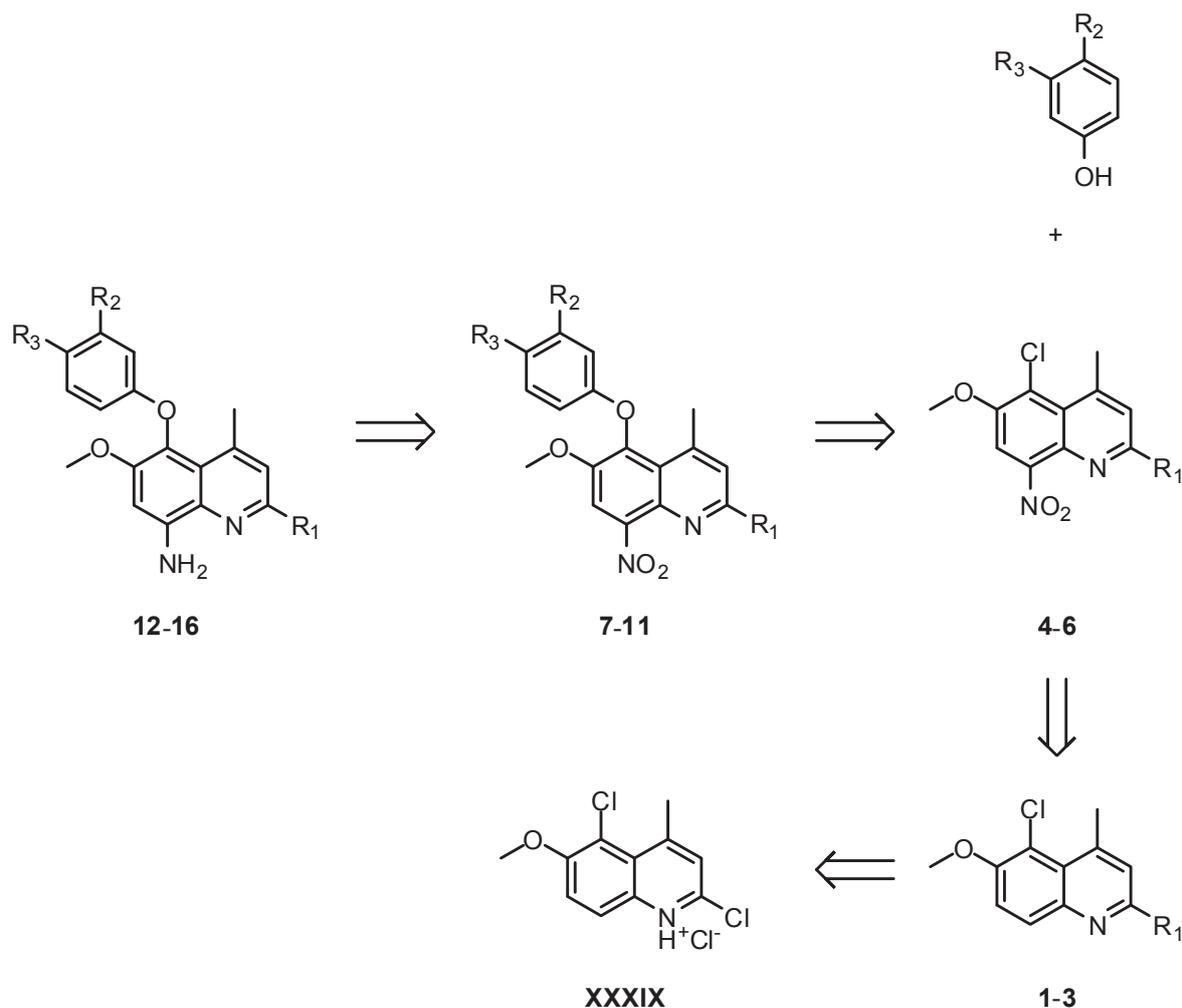
Da nukleophile Substitutionen an primären Kohlenstoffatomen gewöhnlich weitaus schneller ablaufen als an sekundären und außerdem nicht mit einem größeren Anteil an Eliminierungsprodukten zu rechnen ist, sollte die Herstellung der nicht verzweigten phthaloylgeschützten Hydroxylamine (**18**, **19**) weniger Probleme bereiten als die der verzweigten Intermediate (**20–30**).

2-(3-Iodbutoxy)isoindolin-1,3-dion **17** könnte durch Finkelstein-Reaktion aus 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVI** erhalten werden (siehe Schema 5).



Schema 5. Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung des *N*-phthaloylgeschützten *O*-(Iodalkyl)hydroxylamins **17**

Die bisher nicht in der Literatur beschriebenen 2-alkoxy- und 5-phenoxy-substituierten 8-Aminochinolone (**12–16**) könnten analog zur Synthese des 2-methoxy-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)-substituierten Tafenoquin-Grundgerüsts (**XLIII**) durch Reduktion der entsprechenden 8-Nitrochinoline (**7–11**) hergestellt werden. Diese wiederum sollten durch nukleophile aromatische Substitution des Chloratoms in Position 2 des Chinolinringes, nachfolgende Nitrierung und abschließende nukleophile aromatische Substitution des Chloratoms in Position 5 des Chinolinringes ausgehend von 2,5-Dichlor-6-methoxy-4-methylchinolin-Hydrochlorid **XXXIX** zu erhalten sein (siehe Schema 6).²⁰⁴

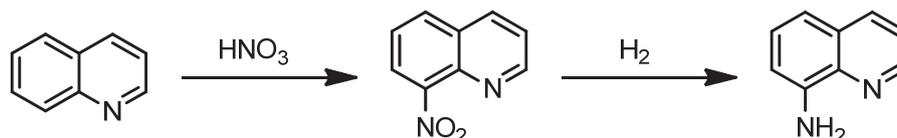


Schema 6. Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung der 2-alkoxy- und 5-phenoxy-substituierten 8-Aminochinoline **12–16**; R_1 = Alkoxy, R_2 = Trifluormethyl, Halogen, R_3 = H, Halogen

2.2 Literaturübersicht zur Synthese *N*-aminooxyalkyl- und *N*-aminoalkylsubstituierter 8-Aminochinoline

2.2.1 Methoden zur Darstellung von 8-Aminochinolin

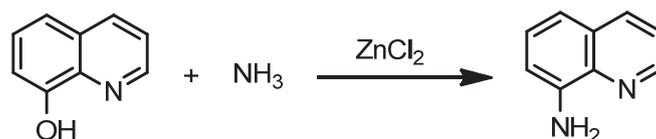
Königs synthetisierte 1879 8-Aminochinolin, indem er zunächst Chinolin, Salpetersäure und Schwefelsäure erwärmte und das erhaltene Zwischenprodukt 8-Nitrochinolin anschließend mit Zinn und Salzsäure reduzierte (siehe Schema 7).²⁰⁵ Die Nitrierung unsubstituierter Chinolins birgt allerdings die Gefahr, ein Gemisch stellungsisomerer Nitrochinoline zu erhalten.²⁰⁶



Schema 7. Darstellung von 8-Aminochinolin nach *Königs*²⁰⁵

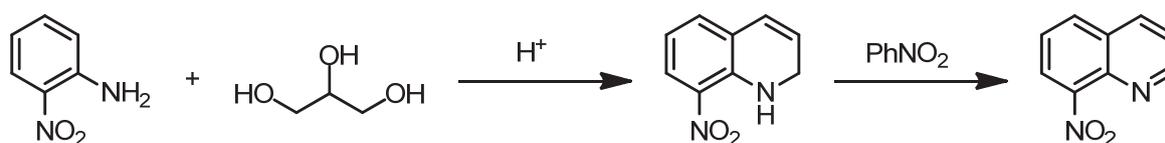
Entsprechend substituierte Chinoline erlauben selektive Nitrierungen der Position 8. Beispielsweise lässt sich aus 5-Chlor-2,6-dimethoxy-4-methylchinolin das gewünschte Produkt in 73 %iger Ausbeute erhalten.¹⁴⁸ 5-Chlor-2,6-dimethoxy-4-methyl-8-nitrochinolin ist ein wichtiges Intermediat zur Synthese von Tafenoquin.

1881 erhielten *Bedall* und *Fischer* 8-Aminochinolin, nachdem sie 8-Hydroxychinolin und Ammoniak in Gegenwart von Zinkchlorid auf 180 °C erhitzt hatten (siehe Schema 8).²⁰⁷ 8-Hydroxychinolin ist nach *Zdenko Hans Skraup*^{***} ausgehend von *ortho*-Aminophenol und Glycerol zugänglich.²¹²



Schema 8. Darstellung von 8-Aminochinolin ausgehend von 8-Hydroxychinolin und Ammoniak²⁰⁷

La Coste gelang 1883 die Darstellung von 8-Nitrochinolin in Anlehnung an *Skraup* ausgehend von *ortho*-Nitroanilin und Glycerin in Gegenwart von Schwefelsäure und Nitrobenzen als Oxidationsmittel (siehe Schema 9).²¹³

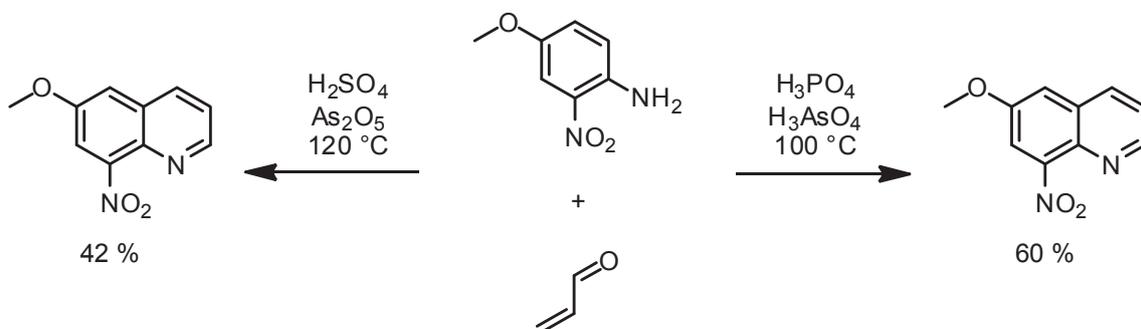


Schema 9. Darstellung von 8-Nitrochinolin nach *La Coste* in Anlehnung an *Skraup*²¹³

1947 berichtete *Yale* von einer Methode zur Herstellung von 6-Methoxy-8-nitrochinolin. In Anlehnung an *Doebner* und *von Miller* hatte er 4-Methoxy-2-nitroanilin, Acrolein und

*** *Zdenko Hans Skraup* gelang im Jahr 1880 die Darstellung von Chinolin durch Reaktion von Glycerol und Nitrobenzen in Gegenwart von Schwefelsäure.²⁰⁸ *Oskar Gustav Doebner* und *Wilhelm von Miller* propagierten Acrolein als Zwischenprodukt der Chinolinsynthese nach *Skraup*. Sie hatten Anilin, Ethylenglykol und Schwefelsäure zum Sieden erhitzt und 2-Methylchinolin erhalten und folgerten daraus, dass aus Ethylenglykol zunächst Acetaldehyd und aus Acetaldehyd wiederum Crotonaldehyd entstanden war.²⁰⁹ Außerdem hatten sie aus Anilin und Zimtaldehyd in Gegenwart von Salzsäure 2-Phenylchinolin gewonnen.²¹⁰ Über den Mechanismus der *Skraup*schen Chinolinsynthese und der verwandten *Doebner-von Miller*-Reaktion wurde kürzlich ausführlich berichtet.²¹¹

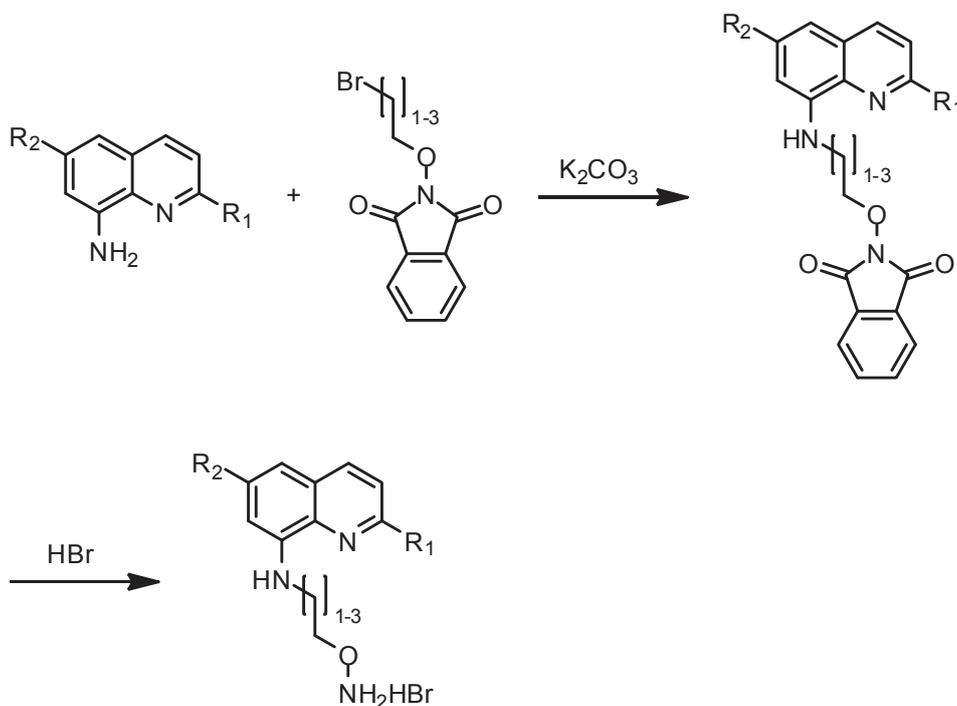
Schwefelsäure auf 120 °C erhitzt.²¹⁴ *Yale* und *Bernstein* optimierten gemeinsam die von *Yale* entwickelte Methode; sie tauschten Schwefelsäure gegen Phosphorsäure aus, ersetzten Arsenpentoxid durch Arsensäure und reduzierten die Reaktionstemperatur auf 100 °C. Dadurch gelang es ihnen die Ausbeute von 42 % auf 60 % zu steigern (siehe Schema 10).²¹⁵



Schema 10. Zwei Methoden zur Herstellung von 6-Methoxy-8-nitrochinolin^{214, 215}

Da 6-Methoxy-8-nitrochinolin ein wichtiges Intermediat zur Synthese von Primaquin darstellt, ist die optimierte Synthese nach *Yale* und *Bernstein* von besonderer Bedeutung für die pharmazeutische und medizinische Chemie.

2.2.2 Methoden zur Darstellung *N*-aminooxyalkylsubstituierter 8-Aminochinoline



Schema 11. Darstellung *N*-aminooxyalkylsubstituierter 8-Aminochinoline nach *Talesara* und Mitarbeitern¹⁶⁹

Talesara und Mitarbeiter alkylierten 8-Aminochinoline mit nicht verzweigten *N*-phthaloylgeschützten *O*-(Bromalkyl)hydroxylaminen in Gegenwart von Kaliumcarbonat. Die erhaltenen *N*-phthalimidoxyalkylsubstituierten 8-Aminochinoline hydrolysierten sie unter Verwendung von 47 %iger Bromwasserstoffsäure (siehe Schema 11).¹⁶⁹

2.2.3 Methoden zur Darstellung *N*-aminoalkylsubstituierter 8-Aminochinoline

Die meisten der in der Literatur beschriebenen *N*-aminoalkylsubstituierten 8-Aminochinoline wurden durch nukleophile Substitution, deutlich weniger durch reduktive Aminierung hergestellt. Die ersten Methoden zur Herstellung von sekundären und tertiären Aminen mittels direkter reduktiver Aminierung wurden in den frühen 1960er Jahre entwickelt – zu einer Zeit als bereits zahlreiche Derivate des Primaquins dargestellt worden waren.²¹⁶

Nukleophile Substitution

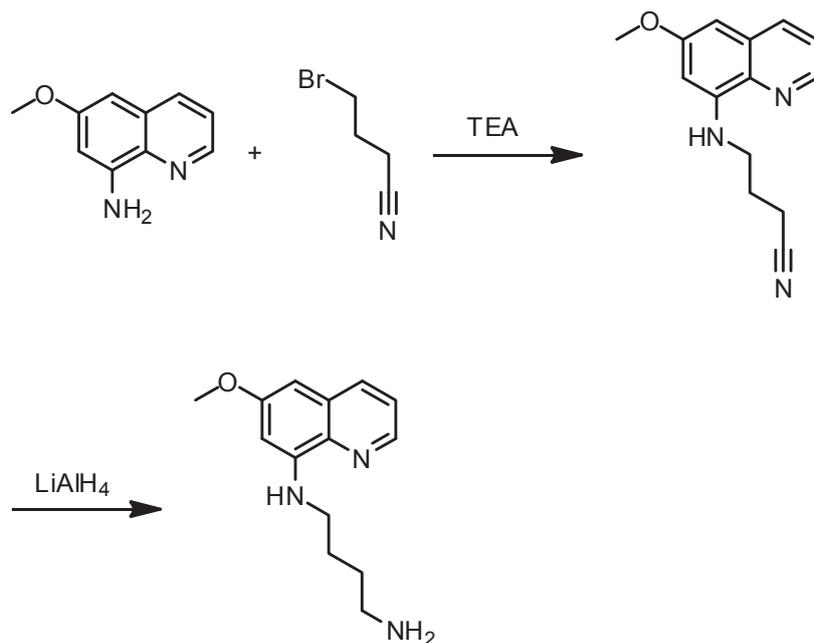
In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für die Alkylierung von 8-Aminochinolinen mit *N*-phthaloylgeschützten Haloalkylaminen in Gegenwart einer Base.

Bei den *N*-phthaloylgeschützten Haloalkylaminen handelt es sich zumeist um *N*-phthaloylgeschützte Brom- oder Iodalkylamine. Erstere werden gelegentlich durch Zusatz von Natriumiodid *in situ* in die entsprechenden *N*-phthaloylgeschützten Iodalkylamine überführt.

Chen und Mitarbeiter versuchten 5-phenoxy-substituierte 8-Aminochinoline mit 4-Brom-1-phthalimidopentan in Gegenwart von Triethylamin (TEA) zu alkylieren. Unzureichende Ausbeuten zwangen sie zur Variation der Reaktionsbedingungen. Der Zusatz von Natriumiodid blieb erfolglos. Der Austausch von 4-Brom-1-phthalimidopentan gegen 4-Iodo-1-phthalimidopentan führte hingegen zum Ziel.²¹⁷

Als Base dient zumeist TEA; ein weiteres häufig verwendetes tertiäres Amin ist *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA). Auch sekundäre Amine wie Diisopropylamin (DIPA) und Piperidin finden Verwendung. Unter entsprechenden Reaktionsbedingungen kommen auch anorganische Basen zum Einsatz.

Zur Darstellung *N*-aminoalkylsubstituierter 8-Aminochinoline muss nicht zwingend auf *N*-phthaloylgeschützte Haloalkylamine zurückgegriffen werden. Durch Alkylierung von 8-Aminochinolinen mit Haloalkylnitrilen und sich anschließende Reduktion beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid sind *N*-aminoalkylsubstituierte 8-Aminochinoline ebenfalls zugänglich (siehe Schema 12).²¹⁸



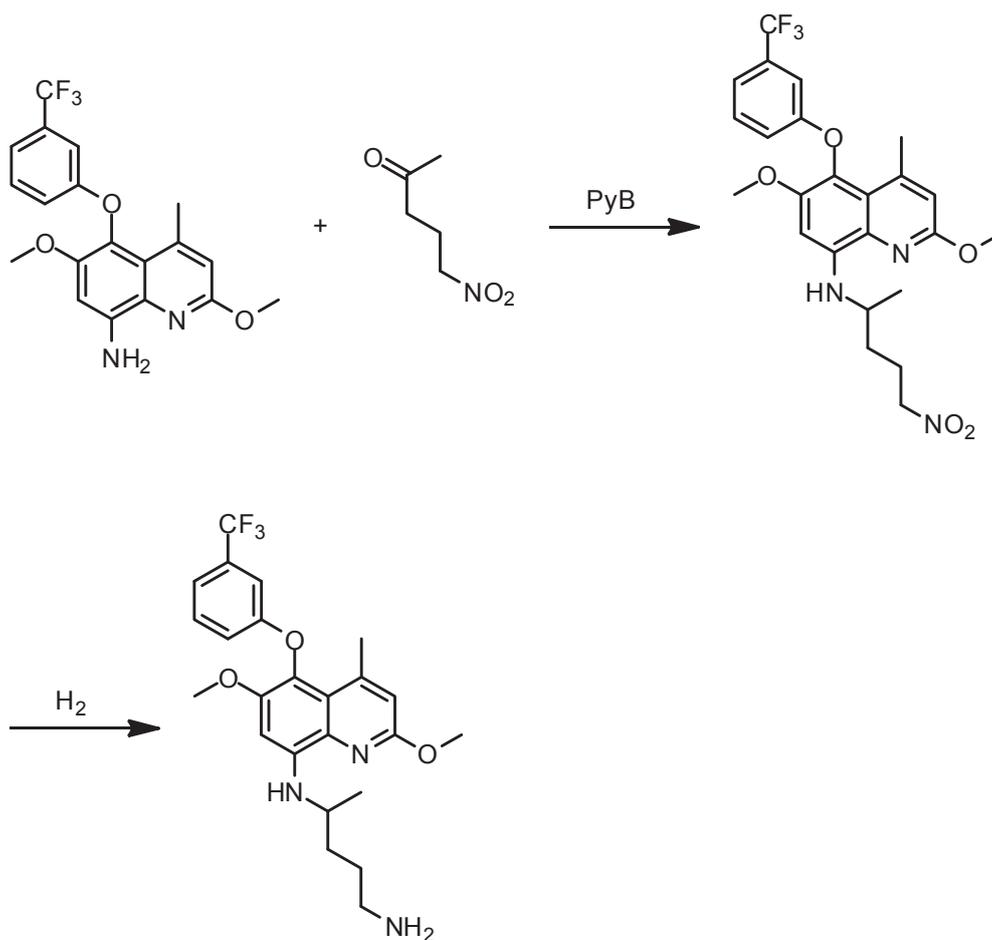
Schema 12. Methode nach *Ganesh* und Mitarbeitern²¹⁸

Reduktive Aminierung

N-Phthaloylgeschützte Aminoaldehyde und Aminoketone lassen sich durch 8-Aminoquinoline reaktiv aminieren.

Die Borhydride Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid und Pyridin-Boran werden besonders oft zur Reduktion von *in situ* erzeugten Iminen genutzt. In Abhängigkeit vom verwendeten Reduktionsmittel ist zumeist ein saurer bis neutraler pH-Wert einzustellen. Durch den Zusatz von Molekularsieb kann das Gleichgewicht der Reduktionsreaktion vorangehenden Kondensationsreaktion günstig beeinflusst werden. Um eine Reduktion der Carbonylverbindung gänzlich zu vermeiden, kann das Reduktionsmittel auch erst nach erfolgter Iminbildung zur Reaktion hinzugefügt werden. Zur reaktiven Aminierung von Ketonen ist insbesondere Natriumtriacetoxyborhydrid geeignet: Zwar reduziert es Aldehyde, Ketone werden aber nicht reduziert.

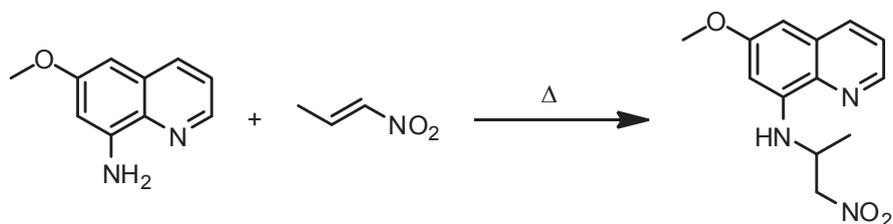
Die Verwendung eines *N*-phthaloylgeschützten Präkursors ist nicht zwingend notwendig: Tafenoquin kann, wie in Schema 13 gezeigt, ausgehend von 5-Nitropentan-2-on und 2,6-Dimethoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin durch reductive Aminierung in Gegenwart von Pyridin-Boran und anschließende palladiumkatalysierte Hydrierung in 49 %-iger Ausbeute erhalten werden.²¹⁹



Schema 13. Darstellung von Tafenoquin per reduktiver Aminierung von 5-Nitropentan-2-on²¹⁹

Michael-Addition

8-Aminochinoline können an Michael-Akzeptoren addiert werden; zum Beispiel sind Additionen an α,β -ungesättigte Nitrile²²⁰ und α,β -ungesättigte Nitroverbindungen²²¹ bekannt (siehe Schema 14). Die resultierenden Additionsprodukte lassen sich durch Reduktion in *N*-aminoalkylsubstituierte 8-Aminochinoline überführen.



Schema 14. Addition von 6-Methoxychinolin-8-amin an 1-Nitroprop-1-en nach *Cope*²²¹

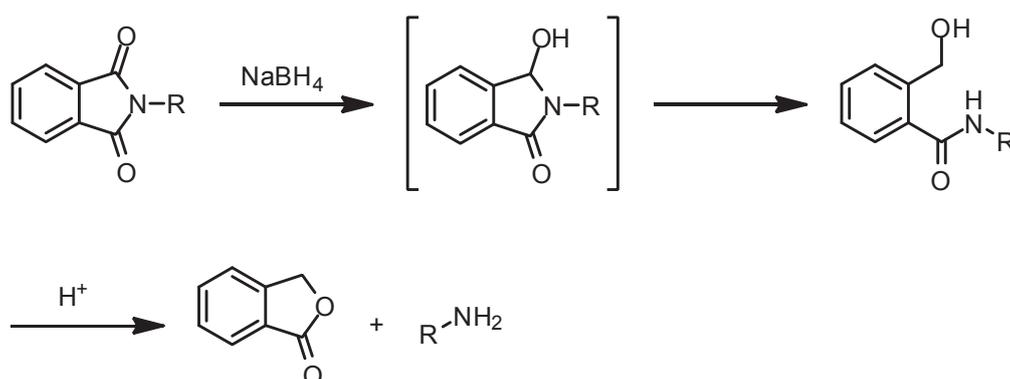
Additionen an α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone führen zu 1,10-Phenanthrolinen.²²²

Entfernung der Phthaloylschutzgruppe

Zumeist erfolgt die Entfernung der Phthaloylschutzgruppe unter Verwendung eines Stickstoffnukleophils. Besonders häufig werden Hydrazin und Monomethylhydrazin (MMH) eingesetzt. Auch Ammoniak und einige seiner Derivate, z. B. Methylamin, Dimethylamin, *n*-Butylamin, Ethylendiamin, *N,N*-Dimethylethylendiamin, Diethylentriamin sowie Ethanolamin, wurden, wenn auch deutlich seltener, erfolgreich eingesetzt. *Carroll* und Mitarbeitern gelang es nicht, die von ihnen dargestellten *N*-phthaloylgeschützten 4,5-disubstituierten Primaquin-Analoga durch Hydrazinolyse zu entschützen. Erfolg hatten sie indes mit einer Mischung aus Hydroxylamin-Hydrochlorid und Natriummethanolat im Verhältnis 1:1,75.²²³

Zur hydrolytischen Entschützung werden häufig Salzsäure und Bromwasserstoffsäure eingesetzt. Allerdings sind oft hohe Temperaturen sowie lange Reaktionszeiten erforderlich, so dass sonstige hydrolyseempfindliche funktionelle Gruppen in Mitleidenschaft gezogen werden können.

Eine weitere Möglichkeit zur Entfernung der Phthaloylschutzgruppe besteht in der Reduktion des Phthalimids zu einem *ortho*-hydroxymethylsubstituierten Benzamid und dessen säurekatalysierter Lactonisierung unter Freisetzung des primären Amins (siehe Schema 15).²²⁴ *N*-phthaloylgeschützte Hydroxylamine können analog entschützt werden.²²⁵



Schema 15. Reduktive Entfernung der Phthaloylschutzgruppe nach *Osby*²²⁴

Soll eine funktionelle Gruppe eines Moleküls, das zusätzlich eine Phthaloylschutzgruppe enthält, mit Natriumborhydrid reduziert werden, so besteht die Gefahr einer gleichzeitigen Reduktion oder gar Abspaltung der Phthaloylschutzgruppe.²²⁶

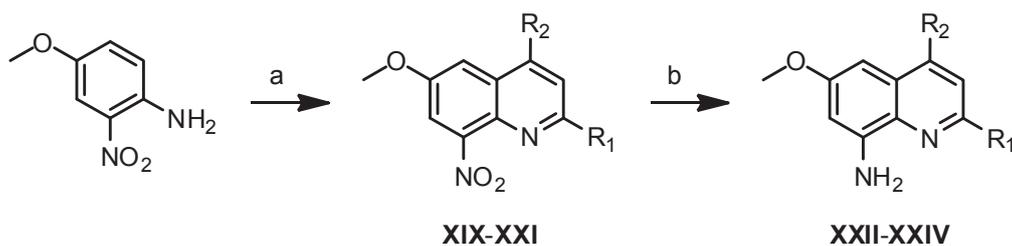
2.3 Synthese der *N*-aminooxyalkylsubstituierten 8-Aminochinoline

Die seitenkettenmodifizierten oxaanalogen 8-Aminochinoline wurden ausgehend von 4-Methoxy-2-nitroanilin beziehungsweise 4-Methoxyanilin über eine vier- bis zehnstufige Synthesesequenz hergestellt. Die bereits in der Literatur beschriebenen festen Zwischenprodukte wurden anhand ihrer Schmelzpunkte^{†††} und ihrer ¹H-NMR-Spektren identifiziert.

2.3.1 Darstellung der 8-Aminochinoline

6-Methoxy-8-nitrochinolin **XIX** sowie die in Position 2 beziehungsweise in Position 4 methylsubstituierten 6-Methoxy-8-nitrochinoline **XX** und **XXI** wurden im Sinne einer Doebner-von Miller-Reaktion aus 4-Methoxy-2-nitroanilin und der entsprechenden α,β -ungesättigten Carbonylverbindung in Gegenwart von Arsenpentoxid^{‡‡‡} als Oxidationsmittel entsprechend literaturbekannter Vorschriften dargestellt.^{215, 227, 228}

Die Reduktion der Nitroverbindungen **XIX–XXI** zu den entsprechenden Aminen **XXII–XXIV** gelang durch palladiumkatalysierte Hydrierung (siehe Schema 16).



XIX, XXII: R₁ = H, R₂ = H

XX, XXIII: R₁ = Me, R₂ = H

XXI, XXIV: R₁ = H, R₂ = Me

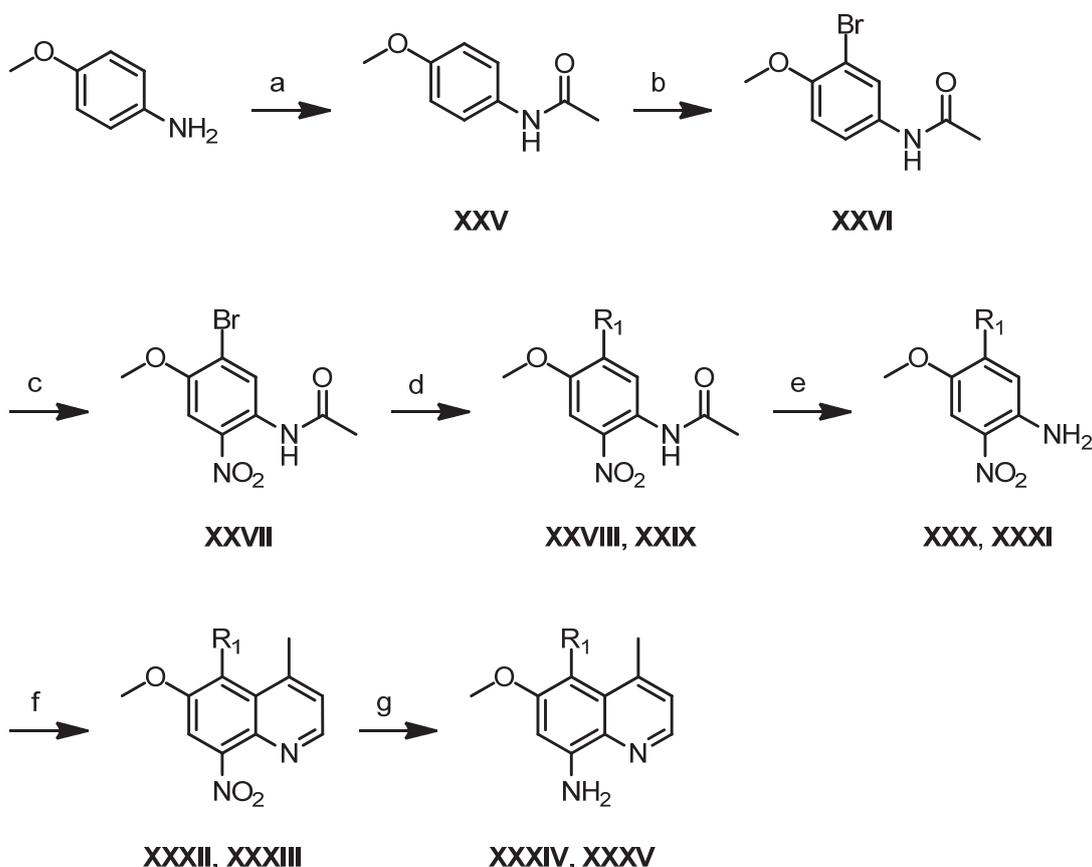
Schema 16. Synthese der 8-Aminochinoline **XXII–XXIV** ausgehend von 4-Methoxy-2-nitroanilin, Reagenzien und Bedingungen: (a) R₁CH=CHCOR₂, As₂O₅, H₃PO₄, 100 °C; (b) H₂, Pd/C, MeOH, RT

Ausgehend von *p*-Anisidin erfolgte die Synthese der in Position 2 des Chinolinringes unsubstituierten und in Position 5 phenoxy-substituierten 8-Aminochinoline **XXXIV** und **XXXV** nach literaturbekannten Vorschriften (siehe Schema 17).

^{†††} Das bereits in der Literatur beschriebene flüssige Zwischenprodukt **XLVII** wurde nur anhand seines ¹H-NMR-Spektrums identifiziert.

^{‡‡‡} Sowohl Acrolein, Crotonaldehyd und Methylvinylketon, als auch Arsenpentoxid sind nach dem Globally Harmonized System of Classification, Labelling and Packaging of Chemicals (GHS) mit dem Piktogramm giftig beziehungsweise sehr giftig versehen, weshalb die Herstellung von **XIX–XXI** äußerster Vorsicht bedurfte. Ferner neigen alle drei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen zur Polymerisation; im Zuge ihres Hinzutropfens führten zunehmend entstehende Polymerisationsprodukte zu einer schwarzen Verfärbung der Reaktionsansätze. Sie erschwerten die Kristallisation der gewünschten Produkte erheblich und erforderten gelegentlich eine säulenchromatographische Reinigung.

p-Anisidin wurde zunächst mit Acetanhydrid in Dichlormethan zum Acetanilid **XXV** umgesetzt.²²⁹ Durch langsames Hinzutropfen von Brom zu einer Lösung von **XXV** in konzentrierter Essigsäure wurde **XXVI** erhalten. Um Mehrfachbromierungen zu vermeiden durfte die Temperatur während des Hinzutropfens 50 °C nicht überschreiten. Der durch drei Substituenten mit +M-Effekt für elektrophile Substitutionsreaktionen aktivierte Aromat **XXVI** wurde mit rauchender Salpetersäure bei einer Temperatur von 5 °C innerhalb von drei Stunden nitriert um **XXVII** zu erhalten. Als Lösungsmittel diente ein aus Acetanhydrid und konzentrierter Essigsäure bestehendes Gemisch.²³⁰



XXVIII, **XXX**, **XXXII**, **XXXIV**: $R_1 = m\text{-CF}_3\text{PhO}$

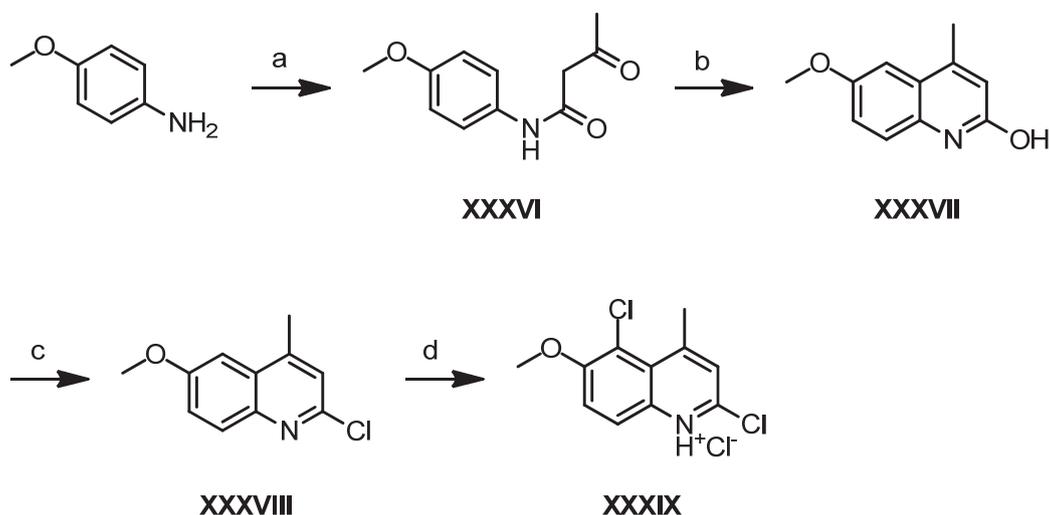
XXIX, **XXXI**, **XXXIII**, **XXXV**: $R_1 = 3,4\text{-diClPhO}$

Schema 17. Synthese der *N*-unsubstituierten 8-Aminochinoline **XXXIV** und **XXXV**, Reagenzien und Bedingungen: (a) Ac_2O , DCM, *n*-Hexan, RT; (b) Br_2 , Ac_2O , HAc, RT; (c) HNO_3 , Ac_2O , HAc, 5 °C; (d) **XXVIII**: *m*- CF_3PhOH , *tert*-BuOK, DMF, 80 °C; **XXIX**: 3,4-dichlorphenol, KOH, DMF, 120 °C; (e) HCl, EtOH, Reflux; (f) **XXXII**: Methylvinylketon, As_2O_5 , H_3PO_4 , 100 °C; **XXXIII**: Methylvinylketon, PPA, H_3PO_4 , 100 °C; (g) $\text{H}_2\text{NNH}_2\text{H}_2\text{O}$, Pd/C, EtOH, Reflux

Zur Einführung des *m*-Trifluormethylphenoxy- beziehungsweise des 3,4-Dichlorphenoxy-substituenten wurde das entsprechende Kaliumphenolat zusammen mit **XXVII** in Dimethyl-

formamid erhitzt. Die Entfernung der *N*-Acetylenschutzgruppe von **XXVIII** und **XXIX** erfolgte mit konzentrierter Salzsäure in Ethanol unter Erhitzen.^{220, 231} Das Anilin **XXX** wurde im Sinne einer Doebner-von Miller-Reaktion mit Methylvinylketon und Arsenpentoxid in *ortho*-Phosphorsäure zu **XXXII** zyklisiert.²²⁰ **XXXIII** wurde im Gegensatz zu **XXXII** aus **XXXI**, Methylvinylketon^{§§§} und Polyphosphorsäure hergestellt.²³¹ Die Reduktion der Nitrochinoline **XXXII** und **XXXIII** gelang mit Hydrazinhydrat als Wasserstoffdonor und Palladium auf Aktivkohle in Ethanol.²³²

Alle in Position 2 des Chinolinringes alkoxy-substituierten Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit hergestellt wurden, gehen auf 2,5-Dichlor-6-methoxy-4-methylchinolin-Hydrochlorid **XXXIX** zurück. **XXXIX** wurde ausgehend von 4-Methoxyanilin in vier Syntheseschritten entsprechend literaturbekannter Vorschriften hergestellt (siehe Schema 18).



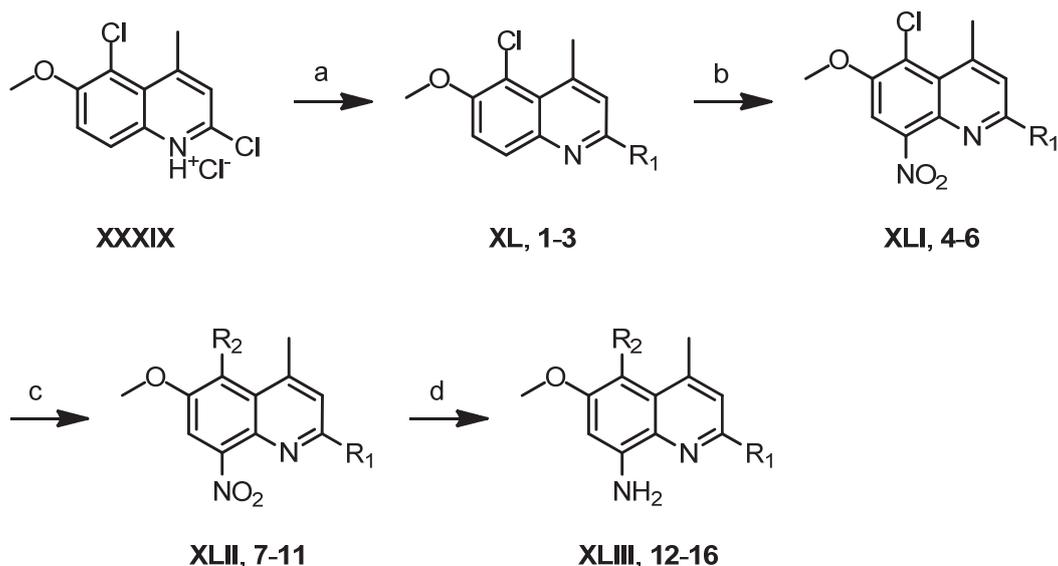
Schema 18. Synthese von 2,5-Dichlor-6-methoxy-4-methylchinolin-Hydrochlorid **XXXIX**, Reagenzien und Bedingungen: (a) Ethylacetoacetat, Triethanolamin, Xylen, Reflux; (b) H₂SO₄, Triethanolamin, 90–95 °C; (c) POCl₃, Reflux; (d) Sulfurylchlorid, HAc, 60–65 °C

Zunächst wurden 4-Methoxyanilin, Ethylacetoacetat und Triethanolamin in Xylen zum Rückfluss erhitzt, um das 3-Oxobuttersäureamid **XXXVI** zu erhalten. Anschließend wurde **XXXVI** im Sinne einer Knorr'schen Chinolinsynthese^{****} in heißer konzentrierter Schwefelsäure zum 2-Hydroxychinolin **XXXVII** zyklisiert. **XXXVII** konnte im Gegensatz zu den per Doebner-

§§§ Wie bereits für die in Position 5 unsubstituierten Chinoline **XIX–XXI** dargestellt, erschwerte die Entstehung von Polymeren des Methylvinylketons auch die Reinigung der in Position 5 phenoxy-substituierten Chinoline **XXXII** und **XXXIII**.

**** Hinter der Knorr'schen Chinolinsynthese verbirgt sich eine intramolekulare elektrophile Substitution eines β -Ketoanilids mit sich anschließender Eliminierung von Wasser unter Erhalt eines 2-Hydroxychinolins.²³³ Die Reaktion verläuft vermutlich über ein *O,O*-dikationisches Intermediat.²³⁴

von Miller-Reaktion gewonnenen Chinolinen **XIX–XXI**, **XXXII** und **XXXIII** in sehr guten Ausbeuten und von ausreichender Reinheit ohne Rekrystallisation oder gar säulenchromatographische Reinigung erhalten werden. Das 2-Hydroxychinolin **XXXVII**^{††††} wurde anschließend mit Phosphoroxychlorid zum Imidsäurechlorid **XXXVIII** aktiviert. **XXXVIII**, gelöst in Eisessig, wurde abschließend mit Sulfurylchlorid in Position 5 des Chinolinringes chloriert, um **XXXIX** zu erhalten.



- XL, XLI:** R₁ = MeO
1, 4: R₁ = EtO
2, 5: R₁ = *n*-PrO
3, 6: R₁ = *i*-PrO
XLII, XLIII: R₁ = MeO, R₂ = *m*-CF₃PhO
7, 12: R₁ = EtO, R₂ = *m*-CF₃PhO
8, 13: R₁ = *n*-PrO, R₂ = *m*-CF₃PhO
9, 14: R₁ = *i*-PrO, R₂ = *m*-CF₃PhO
10, 15: R₁ = MeO, R₂ = 3,4-diClPhO
11, 16: R₁ = MeO, R₂ = 3,4-diFPhO

Schema 19. Synthese der in Position 2 des Chinolinringes alkoxy-substituierten *N*-unsubstituierten 8-Aminochinoline **XLIII** und **12–16**, Reagenzien und Bedingungen: (a) **XL**: MeONa, MeOH, Reflux; **1**: EtONa, EtOH, Reflux; **2**: *n*-PrONa, *n*-PrOH, Reflux; **3**: *i*-PrONa, *i*-PrOH, Reflux; (b) KNO₃, Phosphorpentoxid, TEP, MeOH, *n*-Hexan, 35-40 °C, Reflux; (c) **XLII, 7–9**: *m*-CF₃PhOH, KOH, DMSO, 100 °C; **10**: 3,4-diClPhOH, KOH, DMSO, 100 °C; **11**: 3,4-diFPhOH, KOH, DMSO, 100 °C; (d) H₂NNH₂·H₂O, Pd/C, EtOH, 60 °C, Reflux

Die aus **XXXIX** hervorgegangenen in Position 2 des Chinolinringes methoxy- und in Position 5 *m*-trifluormethylphenoxy-substituierten Verbindungen **XL–XLIII** sind literaturbekannt.

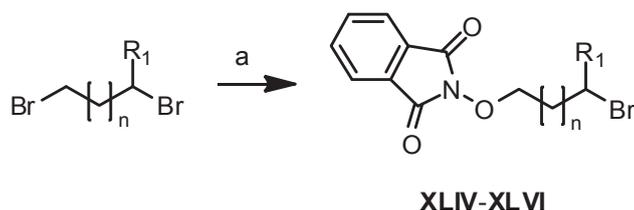
^{††††} **XXXVII** kann in zwei tautomeren Formen vorliegen, zum einen in Form des 2-Hydroxychinolins, zum anderen in Form des Chinolin-2-ons.

Die in Position 2 ethoxy-, *n*-propoxy- und *i*-propoxysubstituierten Verbindungen **1–9** und **12–14** wurden ebenso wie die in Position 2 methoxy- und in Position 5 3,4-dihalogenphenoxysubstituierten **10**, **11**, **15** und **16** bisher nicht in der Literatur beschrieben; sie wurden in Analogie zu den Verbindungen **XL–XLIII** hergestellt (siehe Schema 19).

XXXIX wurde durch nukleophile aromatische Substitution des Chloratoms in Position 2 des Chinolinringes in die 2-Alkoxychinoline **XL** und **1–3** überführt. Die Nitrierung von **XL** und **1–3** mittels Kaliumnitrat in Gegenwart von Phosphorpentoxid führte zu den 8-Nitrochinolinen **XLI** und **4–6**. Die erst jetzt durch den -M-Effekt der Nitrogruppe mögliche nukleophile Substitution des in Position 5 des Chinolinringes befindlichen Chloratoms erfolgte durch das entsprechend kernsubstituierte Kaliumphenolat in Dimethylsulfoxid und führte zu den phenoxy-substituierten Verbindungen **XLII** und **7–11**. Hydrazinhydrat diente als Wasserstoffdonor zur palladiumkatalysierten Reduktion von **XLII** und **7–11** zu den 8-Aminochinolinen **XLIII** und **12–16**. Die Identität der bisher nicht in der Literatur beschriebenen Zwischenprodukte **1–16** wurde IR-, ¹H-NMR und ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt, ihre Reinheit wurde elementaranalytisch überprüft.

2.3.2 Darstellung der *N*-phthaloylgeschützten *O*-(Haloalkyl)hydroxylamine und des *N*-phthaloylgeschützten 4-(Aminooxy)butan-2-ons

Die Synthese der unverzweigten Halogenalkane **XLIV** und **XLV** erfolgte gemäß literaturbekannter Vorschriften ausgehend von 1,2-Dibromethan beziehungsweise 1,3-Dibrompropan und *N*-Hydroxyphthalimid in Dimethylformamid; TEA diente hierbei als Protonenscavanger (siehe Schema 20).^{225, 235}



XLIV: R₁ = H, n = 0

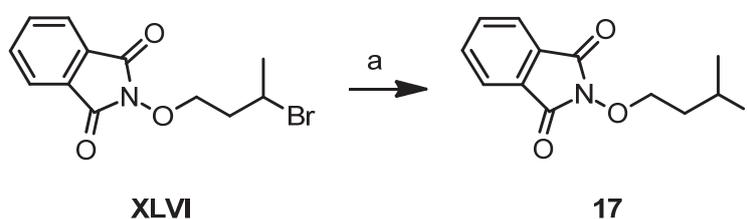
XLV: R₁ = H, n = 1

XLVI: R₁ = CH₃, n = 1

Schema 20. Synthese der phthaloylgeschützten *O*-(Bromoalkyl)hydroxylamine **XLIV–XLVI**, Reagenzien und Bedingungen: (a) **XLIV**, **XLV**: *N*-Hydroxyphthalimid, TEA, DMF, RT; **XLVI**: *N*-Hydroxyphthalimid, Aliquat® 336, NaHCO₃, H₂O, DCM, RT

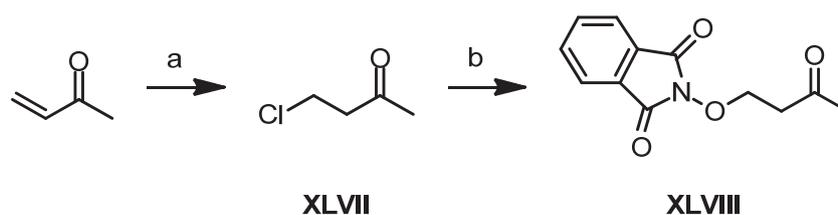
Abweichend von der Literatur wurde zur Herstellung des verzweigten Halogenalkans **XLVI** *N*-Hydroxyphthalimid zusammen mit 1,3-Dibrombutan in einem Zweiphasensystem bestehend aus Dichlormethan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung unter Zusatz des Phasentransferkatalysators Aliquat® 336^{****} 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktion von **XLVI** mit Natriumiodid in Aceton unter Lichtausschluss führte zur iodsubstituierten Verbindung **17** (siehe Schema 21). **17** konnte säulenchromatographisch allerdings nicht von der Ausgangsverbindung **XLVI** getrennt werden und wurde deshalb im Gemisch mit **XLVI** zur Synthese der Verbindungen **25–28** eingesetzt. Basierend auf dem ¹H-NMR-Spektrum von **17** betrug dessen Reinheit 90 %.^{§§§§}



Schema 21. Synthese von 2-(3-Iodobutoxy)isoindolin-1,3-dion **17**, Reagenzien und Bedingungen: (a) NaI, Aceton, Reflux

4-Chlorbutan-2-on **XLVII** wurde ausgehend von Methylvinylketon und Trichlorsilan nach der Methode von *Boudjouk* und Mitarbeitern hergestellt.²³⁶ Die *O*-Alkylierung von *N*-Hydroxyphthalimid mit **XLVII** zu **XLVIII** erfolgte gemäß der Literatur unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Hilfsbase in trockenem DMF (siehe Schema 22).



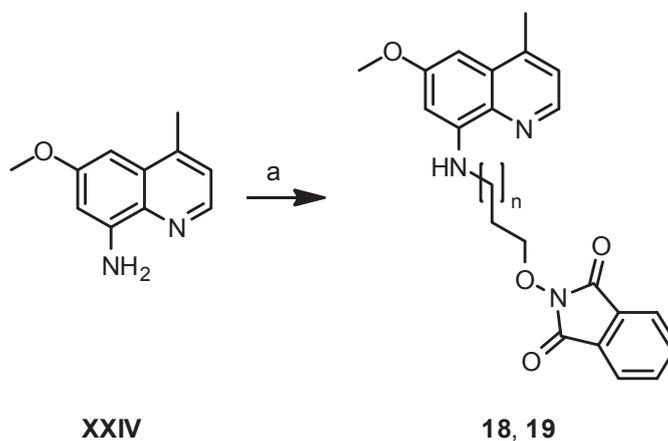
Schema 22. Synthese von 2-(3-Oxobutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVIII** ausgehend von Methylvinylketon, Reagenzien und Bedingungen: (a) Trimethylchlorosilan, Wasser, RT; (b) *N*-Hydroxyphthalimid, K₂CO₃, DMF, RT

^{****}Aliquat® 336 ist eine Mischung der quartären Ammoniumsalze Methyltrioctylammoniumchlorid und Tricaprylmethylammoniumchlorid.

^{§§§§} Mit Ausnahme des Dupletts der CH₃-Gruppe werden alle übrigen Signale der bromsubstituierten Verbindung **XLVI** durch die der iodsubstituierten Verbindung **17** überlagert.

2.3.3 Darstellung und Eigenschaften der *N*-phthalimidoxyalkylsubstituierten 8-Aminochinoline

Zur Darstellung der in der Seitenkette keine Verzweigung aufweisenden *N*-phthalimidoxyalkylsubstituierten 8-Aminochinoline **18** und **19** wurde 6-Methoxy-4-methylchinolin-8-amin **XXIV** mit 1,5 Äquivalenten des entsprechenden Alkylbromids und mit 1,5 Äquivalenten DIPEA als Hilfsbase acht Stunden bei einer Temperatur von 100 °C gerührt (siehe Schema 23). Zur Entfernung von DIPEA-Hydrobromid wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung in Dichlormethan (DCM) aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der ölige Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt um **18** in 43 %-iger und **19** in 76 %-iger Ausbeute zu erhalten.



18: $n = 0$

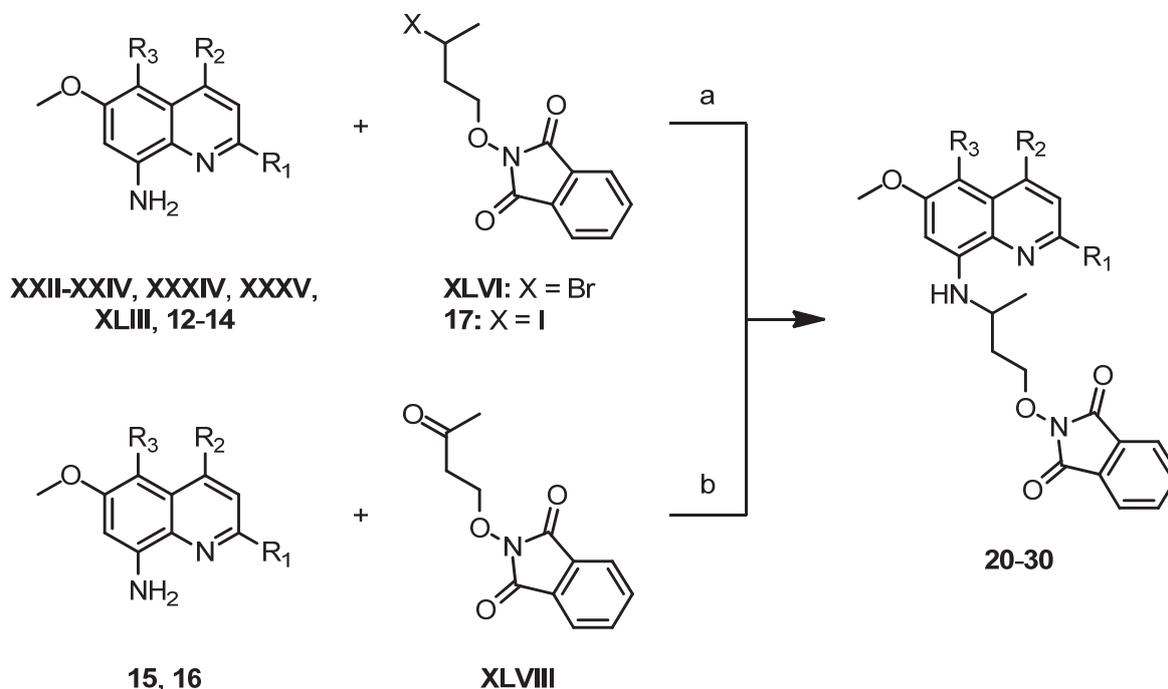
19: $n = 1$

Schema 23. Synthese der eine nichtverzweigte Seitenkette aufweisenden *N*-phthaloylgeschützten Vorstufen **18** und **19**, Reagenzien und Bedingungen: (a) **18:** **XLIV**, DIPEA, 100 °C; **19:** **XLV**, DIPEA, 100 °C

18 und **19** ließen sich aus Diethylether und *n*-Hexan in amorphe Feststoffe von gelboranger Farbe überführen.

Zur Darstellung der eine verzweigte Seitenkette tragenden *N*-phthalimidoxyalkylsubstituierten 8-Aminochinoline **20–24** waren aufgrund der verminderten Reaktivität sekundärer Halogenalkane längere Reaktionszeiten erforderlich. Zudem erwies sich ein Aufschlag von 0,5 Äquivalenten Alkylanz als sinnvoll. Die *N*-unsubstituierten 8-Aminochinoline **XXII–XXIV**, **XXXIV** und **XXXV** wurden demnach mit 2,0 Äquivalenten des verzweigten Alkylbromids **XLVI** und 2,0 Äquivalenten DIPEA 24 Stunden bei einer Temperatur von 100 °C gerührt (siehe Schema 24). Die Entfernung von DIPEA-Hydrobromid erfolgte wie bereits

zuvor beschrieben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die gewünschten Produkte wurden in Ausbeuten zwischen 50 und 82 % erhalten.



- 20:** R₁ = H, R₂ = H, R₃ = H
21: R₁ = Me, R₂ = H, R₃ = H
22: R₁ = H, R₂ = Me, R₃ = H
23: R₁ = H, R₂ = Me, R₃ = *m*-CF₃PhO
24: R₁ = H, R₂ = Me, R₃ = 3,4-diClPhO
25: R₁ = MeO, R₂ = Me, R₃ = *m*-CF₃PhO
26: R₁ = EtO, R₂ = Me, R₃ = *m*-CF₃PhO
27: R₁ = *n*-PrO, R₂ = Me, R₃ = *m*-CF₃PhO
28: R₁ = *i*-PrO, R₂ = Me, R₃ = *m*-CF₃PhO
29: R₁ = MeO, R₂ = Me, R₃ = 3,4-diClPhO
30: R₁ = MeO, R₂ = Me, R₃ = 3,4-diFPhO

Schema 24. Synthese der eine verzweigte Seitenkette aufweisenden *N*-phthaloylgeschützten Vorstufen **20–30**, Reagenzien und Bedingungen: (a) **20–24**: (**XLVI**) DIPEA, 100 °C; **25–28**: (**17**) DIPA, NMP, 100 °C; **29, 30**: PyB, HAc, RT

Im Gegensatz zu **20** konnten **21–24** mit Hilfe von Diethylether und *n*-Hexan in amorphe Feststoffe überführt werden. Während **22–24** von oranger Farbe sind, ist **21** grün gefärbt.

Zur Darstellung der sowohl 2-alkoxy- als auch 5-phenoxy-substituierten Intermediate **25–28** wurde anstelle des Alkylbromids **XLVI** das deutlich reaktivere Alkyljodid **17** verwendet. Die *N*-unsubstituierten 8-Aminochinoline **XLIII** und **12–14** wurden zusammen mit 1,75 Äquivalenten **17** und 1,75 Äquivalenten DIPA 24 Stunden in *N*-Methylpyrrolidon auf 80 °C erhitzt (siehe Schema 24). Nach Zugabe von Wasser und Extraktion mit DCM wurde

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Ausbeuten betragen zwischen 48 und 69 %.

Verbindung **25** konnte aus Diethylether und *n*-Hexan in einen orangefarbenen amorphen Feststoff überführt werden. Nach Anreiben mit Petrolether lagen auch die Verbindungen **27** und **28** als amorphe Feststoffe vor; sie sind von beige beziehungsweise oranger Farbe.

Die Darstellung der phthaloylgeschützten Hydroxylamine **29** und **30** per nukleophiler Substitution führte zu Nebenprodukten in Gestalt der 2-(5-(3,4-Dihalophenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methylchinolin-8-yl)isoindolin-1,3-dione **29a** und **30a** (siehe Abbildung 27), deren säulenchromatographische Abtrennung in Elutionsmittelgemischen bestehend aus Ethylacetat und *n*-Hexan, Chloroform und *n*-Hexan und auch Dichlormethan und *n*-Pentan aufgrund nahe 1 liegender Selektivitätskoeffizienten nur unbefriedigend verlief.

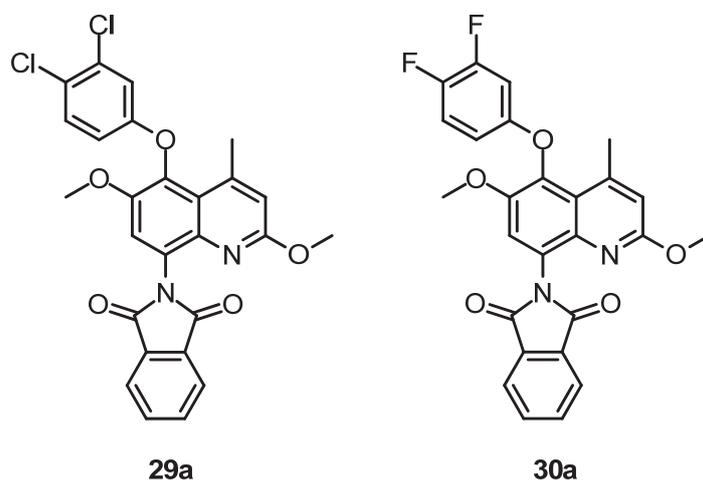


Abbildung 27. Strukturformeln der Nebenprodukte **29a** und **30a**

Deshalb wurden **29** und **30** per reduktiver Aminierung dargestellt. Dazu wurden die *N*-unsubstituierten 8-Aminochinoline **15** und **16** zusammen mit 4,75 Äquivalenten der Keto-Verbindung **XLVIII** in Gegenwart von Pyridin-Boran 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eisessig diente hierbei als Lösungsmittel (siehe Schema 24). Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden die gewünschten Zwischenprodukte in 48 beziehungsweise 52 %-iger Ausbeute erhalten. Die dichlorphenoxy-substituierte Verbindung **29** konnte aus Ethylacetat und *n*-Hexan als beigefarbener Feststoff gewonnen werden.

Alle im Rahmen dieser Arbeit hergestellten phthaloylgeschützten Zwischenstufen erwiesen sich bei einer Lagertemperatur von 8 °C als stabil.

Nachfolgend sollen die IR-, ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Eigenschaften der *N*-phthalimidoxyalkylsubstituierten 8-Aminochinoline beispielhaft anhand von Verbindung **20** erläutert werden.

Das IR-Spektrum von Verbindung **20** (siehe Abbildung 28) weist bei einer Wellenzahl von $3378,2\text{ cm}^{-1}$ die Bande der N–H-Streckschwingung des sekundären aromatischen Amins auf. Sowohl die C–N-Streckschwingung als auch die N–H-Wippschwingung des sekundären aromatischen Amins sind nicht eindeutig einer der dafür infrage kommenden Banden des IR-Spektrums zuzuordnen. Die bei einer Wellenzahl von $2965,2\text{ cm}^{-1}$ liegende Bande entstammt einer aliphatischen C–H-Streckschwingung. Außerdem sind bei Wellenzahlen von $1788,1$ und $1731,6\text{ cm}^{-1}$ die Banden der C=O-Streckschwingungen der Carbonylgruppen zu erkennen.

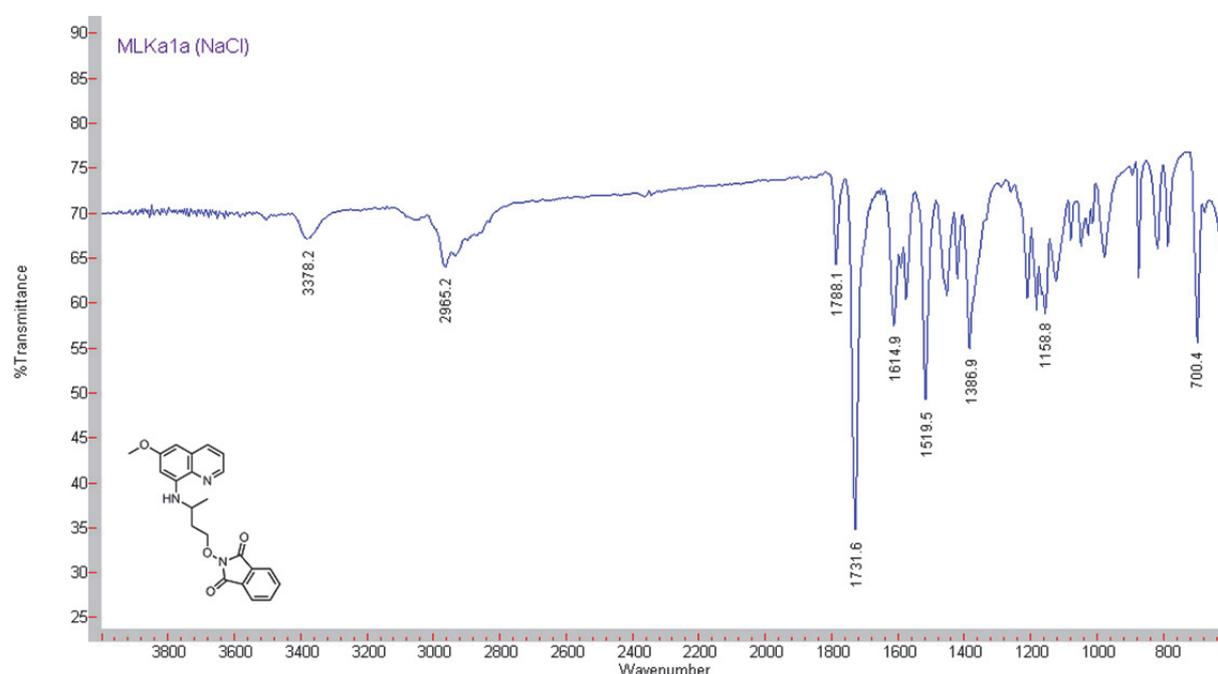


Abbildung 28. IR-Spektrum von Verbindung **20**, aufgenommen als Film

Abbildung 29 zeigt das ^1H -NMR Spektrum von Verbindung **20** in Chloroform- d . Die beiden Protonen der dem Stereozentrum benachbarten diastereotopen Methylengruppe *i* erzeugen zwei Multipletts. Die Differenz der chemischen Verschiebungen der Signale der beiden Protonen der zweiten diastereotopen Methylengruppe *j* ist hingegen so gering, dass nur ein Multiplett resultiert. Dieses ist aufgrund des elektronenziehenden Effektes des angrenzenden Sauerstoffatoms im Vergleich zu den Signalen der übrigen aliphatischen Protonen tiefelfverschoben. Das Signal des aminischen Protons *f* erscheint durch dessen Kopplung mit dem Methinproton *h* als Duplett. Die in *ortho*- und *para*-Position zu den +M-Substituenten befindlichen aromatischen Protonen *d* und *e* resonieren im Vergleich zu allen anderen aroma-

tischen Protonen am weitesten im Hochfeld; das doppelte Duplett des sich in *ortho*-Position zum Chinolinstickstoff befindlichen aromatischen Protons a erfährt durch dessen –M- und –I-Effekt den weitesten Tieffeld-Shift.

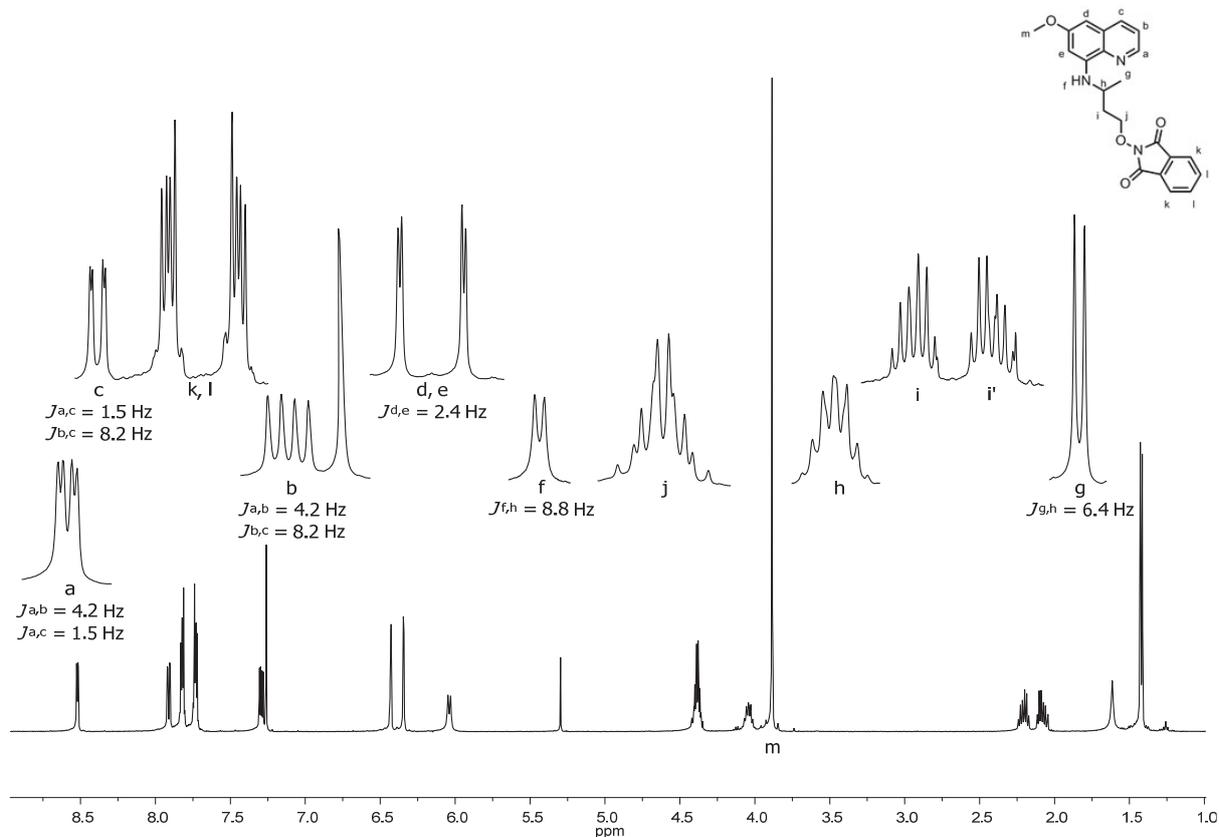


Abbildung 29. ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **20** in CDCl_3

Abbildung 30 zeigt das ^{13}C -NMR Spektrum von Verbindung **20** in Chloroform-d. Die Signale der sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome weisen chemische Verschiebungen zwischen 92,17 und 163,64 ppm auf. Am weitesten ins Hochfeld verschoben sind die Signale der sich in *ortho*- und *para*-Position zu den +M-Substituenten befindlichen aromatischen Kohlenstoffatome d und f. Das Signal der beiden Carbonylkohlenstoffatome n sowie das Signal des methoxysubstituierten aromatischen Kohlenstoffatoms e resonieren am weitesten im Tieffeld. Anhand des ^{13}C -NMR-Spektrums der entschützten Verbindung **33** konnte das Signal bei einer chemischen Verschiebung von 163,44 ppm eindeutig den Kohlenstoffatomen des Imids zugeordnet werden.

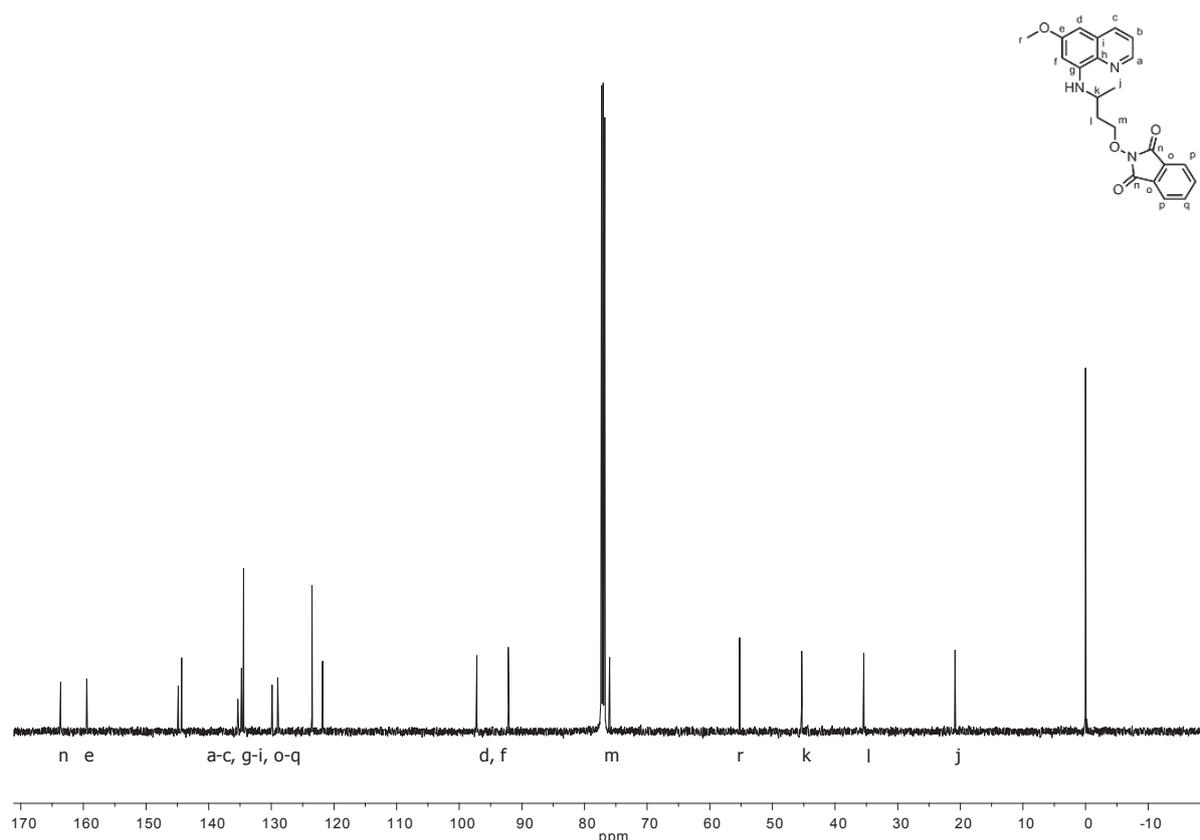


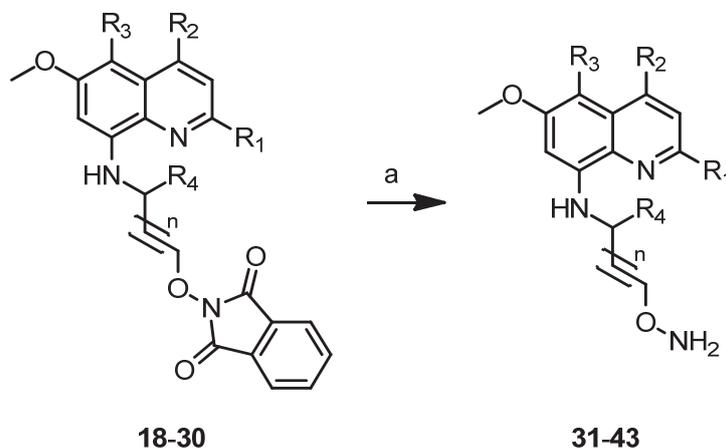
Abbildung 30. ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **20** in CDCl_3

2.3.4 Darstellung und Eigenschaften der *N*-aminooxyalkylsubstituierten 8-Aminochinoline

Die Verbindungen **18–30** ließen sich mit Hydrazinmonohydrat in Methanol bei Raumtemperatur in die *N*-aminooxyalkylsubstituierten 8-Aminochinoline **31–43** überführen (siehe Schema 25). Der Reaktionsfortschritt ließ sich IR-spektroskopisch anhand des Verschwindens der Banden der C-O-Streckschwingungen der Carbonylgruppen des Phthalimids verfolgen. Mehr als vier Stunden Reaktionszeit waren zur Entschützung nicht erforderlich. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat extrahiert, um das als Nebenprodukt anfallende in Ethylacetat unlösliche Phthalsäurehydrazid zu entfernen. Die organische Phase wurde anschließend mit einer 1:1-Mischung aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindungen wurden als gelb- oder orangefarbene Öle erhalten. Weitere Reinigungsschritte waren nicht erforderlich. Die Ausbeuten lagen zwischen 84 und 100 %.

Auch MMH wurde im Rahmen dieser Arbeit zur Entfernung der Phthaloyl-Schutzgruppe angewendet. Vierstündiges Rühren der *N*-Phthaloylhydroxylamine mit überschüssigem MMH in DCM, anschließende Filtration zur Entfernung des *N*-methylsubstituierten Phthalsäurehydra-

zids, Entfernung des Lösungsmittels, Versetzen des Rückstandes mit Diethylether und wiederholte Filtration zur Entfernung des restlichen Nebenproduktes lieferte zwar die Zielverbindungen, allerdings nicht elementaranalysenrein. Sich anschließende säulenchromatographische Reinigungsversuche misslingen.



- 31:** $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H}, n = 0$
32: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H}, n = 1$
33: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
34: $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
35: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
36: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
37: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = 3,4\text{-diClPhO}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
38: $R_1 = \text{MeO}, R_2 = \text{Me}, R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
39: $R_1 = \text{EtO}, R_2 = \text{Me}, R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
40: $R_1 = n\text{-PrO}, R_2 = \text{Me}, R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
41: $R_1 = i\text{-PrO}, R_2 = \text{Me}, R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
42: $R_1 = \text{MeO}, R_2 = \text{Me}, R_3 = 3,4\text{-diClPhO}, R_4 = \text{Me}, n = 1$
43: $R_1 = \text{MeO}, R_2 = \text{Me}, R_3 = 3,4\text{-diFPhO}, R_4 = \text{Me}, n = 1$

Schema 25. Hydrazinolysen zur Gewinnung der Hydroxylamine **31–43**, Reagenzien und Bedingungen:
 (a) $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH, RT

Die Hydrazinolysen der phthaloylgeschützten Intermediate **18–30** bedurfte uneingeschränkter Abwesenheit elektrophiler Lösungsmittel. Vermutlich führten Spuren von Aceton in Lösungsmitteln technischer Reinheit zu den entsprechenden Kondensationsprodukten. Durch Verwendung von Lösungsmitteln analytischer Reinheit konnte dieses Problem behoben werden.

Nur die Verbindungen **31**, **36**, **40** und **42** konnten aus Diethylether und *n*-Hexan beziehungsweise aus Petrolether 40/60 in amorphe Feststoffe überführt werden. Vermutlich aufgrund des Vorhandenseins von Spuren von Oxidationsprodukten des Hydrazins ist Verbindung **31** rosa-

farben. **36** ist von gelber Farbe und sowohl **40** als auch **42** sind beige gefärbt. Alle Hydroxylamine sind bei einer Temperatur von 8 °C lagerstabil.

Die IR-, ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Eigenschaften der Verbindungsklasse werden nachfolgend anhand des Primaquin-Analogons **33** beispielhaft erläutert.

Abbildung 31 zeigt das IR-Spektrum von Verbindung **33**. Es weist die Banden zweier N–H-Streckschwingungen auf: Die Bande bei einer Wellenzahl von $3380,8\text{ cm}^{-1}$ ist der N–H-Streckschwingung des sekundären aromatischen Amins zuzuordnen, die bei einer Wellenzahl von $3307,0\text{ cm}^{-1}$ der N–H-Streckschwingung des Hydroxylamins. Die Banden bei Wellenzahlen von $2961,9$ und $2866,5\text{ cm}^{-1}$ sind auf asymmetrische und symmetrische aliphatische C–H-Streckschwingungen zurückzuführen.

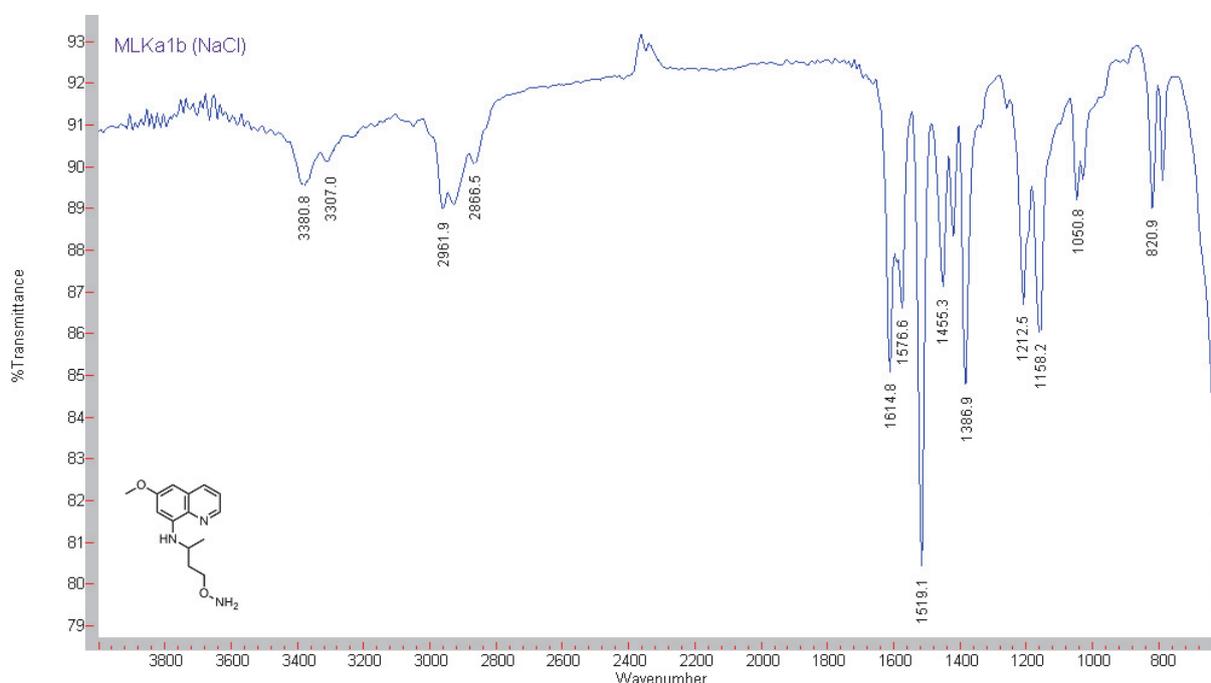


Abbildung 31. IR-Spektrum von Verbindung **33**, aufgenommen als Film

Das ^1H -NMR Spektrum von Verbindung **33** in Chloroform-d ist in Abbildung 32 dargestellt. Die beiden Protonen der diastereotopen Methylengruppe i erzeugen zwei Multipletts, die näher zusammen liegen als die entsprechenden Multipletts der *N*-phthaloylgeschützten Vorstufe **20**. Das durch die Protonen der zweiten diastereotopen Methylengruppe j hervorgerufene Multiplett wird vom Multiplett des Protons der Methingruppe h überlagert. Durch den Verlust des $-I$ - und $-M$ -Effektes der Carbonylgruppen der Imidfunktionalität sind die Signale der Protonen beider Methylengruppen weiter hochfeldverschoben als die entsprechenden Signale der Ausgangsverbindung (vgl. Abbildung 29). Die drei an Stickstoffatome gebundenen Protonen erzeugen zwei breite Singulets.

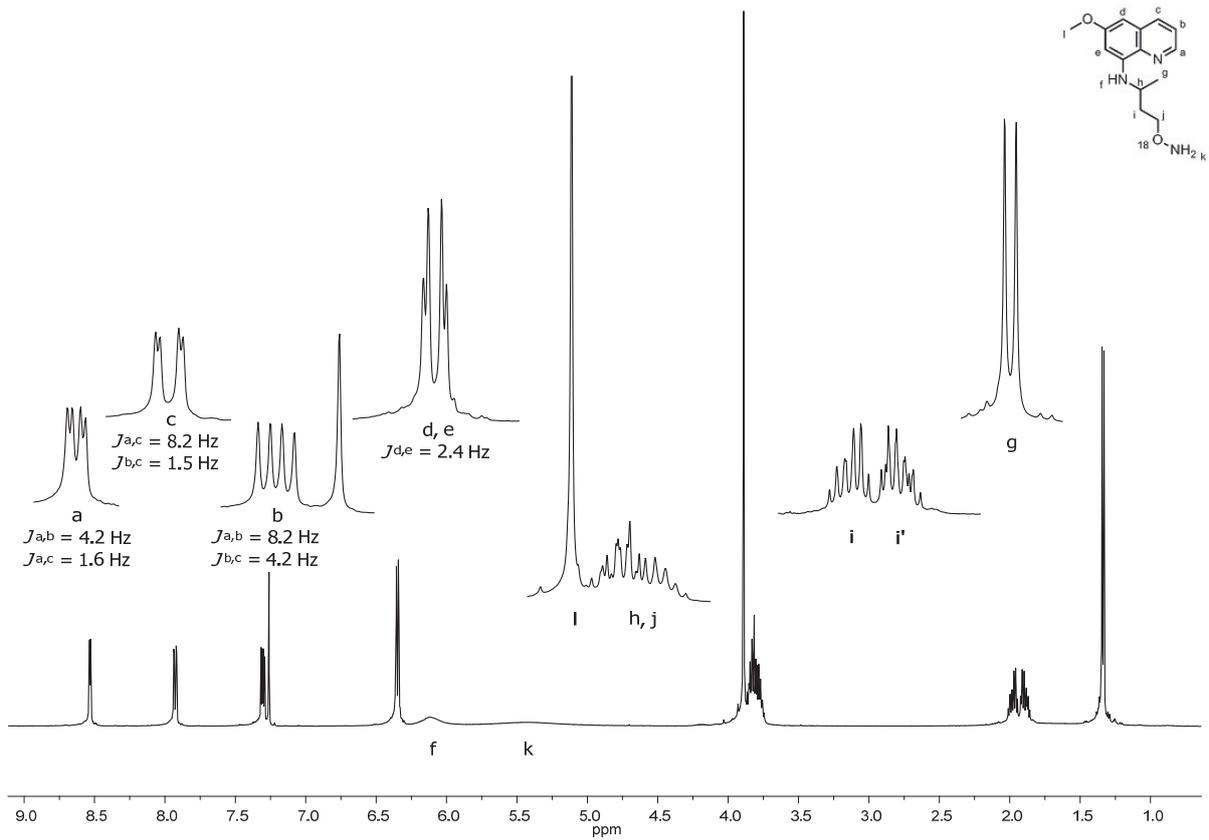
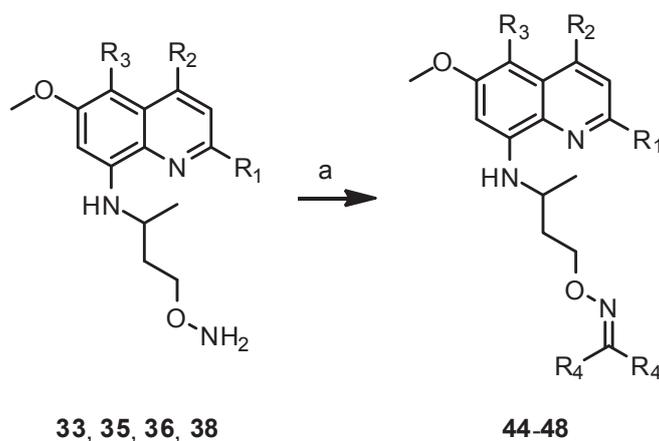


Abbildung 33 zeigt das ^{13}C -NMR Spektrum von Verbindung **33**. Die chemischen Verschiebungen der Signale der aromatischen Kohlenstoffatome liegen zwischen 91,70 und 159,53 ppm. In Analogie zum ^{13}C -NMR-Spektrum der Ausgangsverbindung **20** ist das Signal des methoxysubstituierten aromatischen Kohlenstoffatoms e durch den $-I$ -Effekt des Sauerstoffatoms am weitesten tieffeldverschoben. Die Signale der beiden diesem Kohlenstoffatom benachbarten Kohlenstoffatome d und f sind durch die $+M$ -Effekte der Methoxygruppe und des Amins am weitesten hochfeldverschoben.

2.3.5 Darstellung und Eigenschaften der Oxime

Zur Darstellung des Formaldehydoxims **44** wurde das *O*-substituierte Hydroxylamin **33** zusammen mit einer Menge an Paraformaldehyd, die 2,25 Äquivalenten Formaldehyd entspricht, 10 Stunden bei Raumtemperatur in DCM gerührt (siehe Schema 26). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit DCM als Elutionsmittel gereinigt, um das Produkt als gelbes Öl zu erhalten. **44** erwies sich bei einer Lagertemperatur von 8 °C als stabil.



- 44:** $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H}$
45: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Me}$
46: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Me}$
47: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}, R_4 = \text{Me}$
48: $R_1 = \text{MeO}, R_2 = \text{Me}, R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}, R_4 = \text{Me}$

Schema 26. Synthese der Oxime **44–48**, Reagenzien und Bedingungen: (a) **44**: Paraformaldehyd, DCM, RT; **45–48**: Aceton, RT

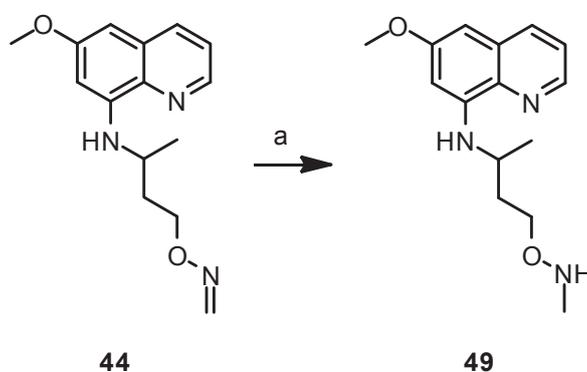
Die Hydroxylamine **33**, **35**, **36** und **38** wurden in Aceton gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt, um nach Entfernen des überschüssigen Acetons unter vermindertem Druck die Acetonoxime **45–48** in praktisch quantitativen Ausbeuten zu erhalten (siehe Schema 26). Das Oxim **47** konnte mit Hilfe von Diethylether und *n*-Hexan in einen amorphen Feststoff von

gelber Farbe überführt werden. Die als Öle vorliegenden Oxime **45**, **46** und **48** waren zunächst gelb gefärbt. Obwohl sie bei 8 °C gelagert wurden, verfärbten sie sich binnen einiger Wochen dunkel.

2.3.6 Darstellung und Eigenschaften von

6-Methoxy-*N*-(4-((methylamino)oxy)butan-2-yl)chinolin-8-amin

Um die Auswirkungen einer *N*-Alkylsubstitution auf die biologischen Eigenschaften untersuchen zu können, sollte das *N*-methylsubstituierte Derivat von Verbindung **33** hergestellt werden. Zur Vermeidung di- und trimethylsubstituierter Nebenprodukte wurde **33** nicht alkyliert, sondern auf dem Wege der reduktiven Aminierung in das gewünschte Produkt überführt.



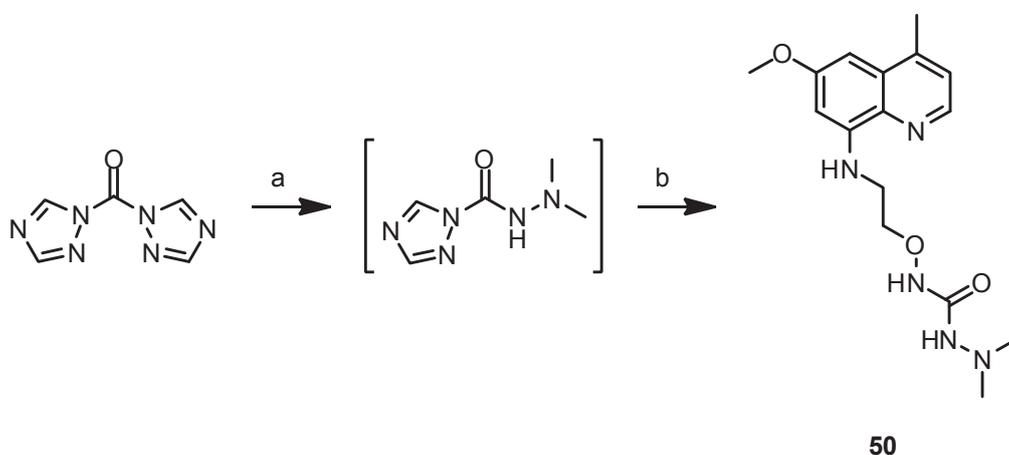
Schema 27. Synthese des *N*-methylsubstituierten Oxaanalogons **49** ausgehend vom Formaldehydoxim **44**, Reagenzien und Bedingungen: (a) NaCNBH₃, HAc, RT

Dazu wurde das aus **33** hervorgegangene Formaldehydoxim **44** zusammen mit 3,0 Äquivalenten Natriumcyanoborhydrid in Ethanol bei einem pH-Wert von 3 24 Stunden gerührt (siehe Schema 27). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel wurde wiederum entfernt und der Rückstand per Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan im Verhältnis 1 zu 1 gereinigt. **49** wurde als orange bis rot gefärbtes Öl in 44 %iger Ausbeute bezogen auf das *N*-unsubstituierte Hydroxylamin **33** erhalten. **49** verfärbte sich binnen weniger Monate bei einer Lagertemperatur von 8 °C dunkel.

2.3.7 Darstellung und Eigenschaften von *N*-(2-((6-Methoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)ethoxy)-2,2-dimethylhydrazincarboxamid

Zur Darstellung des Sitamaquin-Analogons mit Hydrazincarboxamidstruktur **50** wurden zu einer Lösung von 1,05 Äquivalenten 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) (CDT) in trockenem

DCM unter Eiskühlung 1,0 Äquivalente *N,N*-Dimethylhydrazin in DCM gelöst hinzuge tropft. Die Entstehung des Triazolids wurde IR-spektroskopisch verfolgt. **31**, gelöst in DCM, wurde zusammen mit 6 Tropfen TEA zum Reaktionsansatz hinzugefügt (siehe Schema 28). Nach sechzehnständigem Erhitzen zum Rückfluss konnte die Absorptionsbande der Carbonylgruppe des 1,2,4-Triazol-1-carbohydrazids nicht mehr nachgewiesen werden und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufnehmen des Rückstandes in Ethylacetat wurde zur Entfernung des 1,2,4-Triazoles mit Wasser ausgeschüttelt. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Elutionsmittelgemisch bestehend aus Chloroform und Ethanol im Verhältnis 95 zu 5 gereinigt.

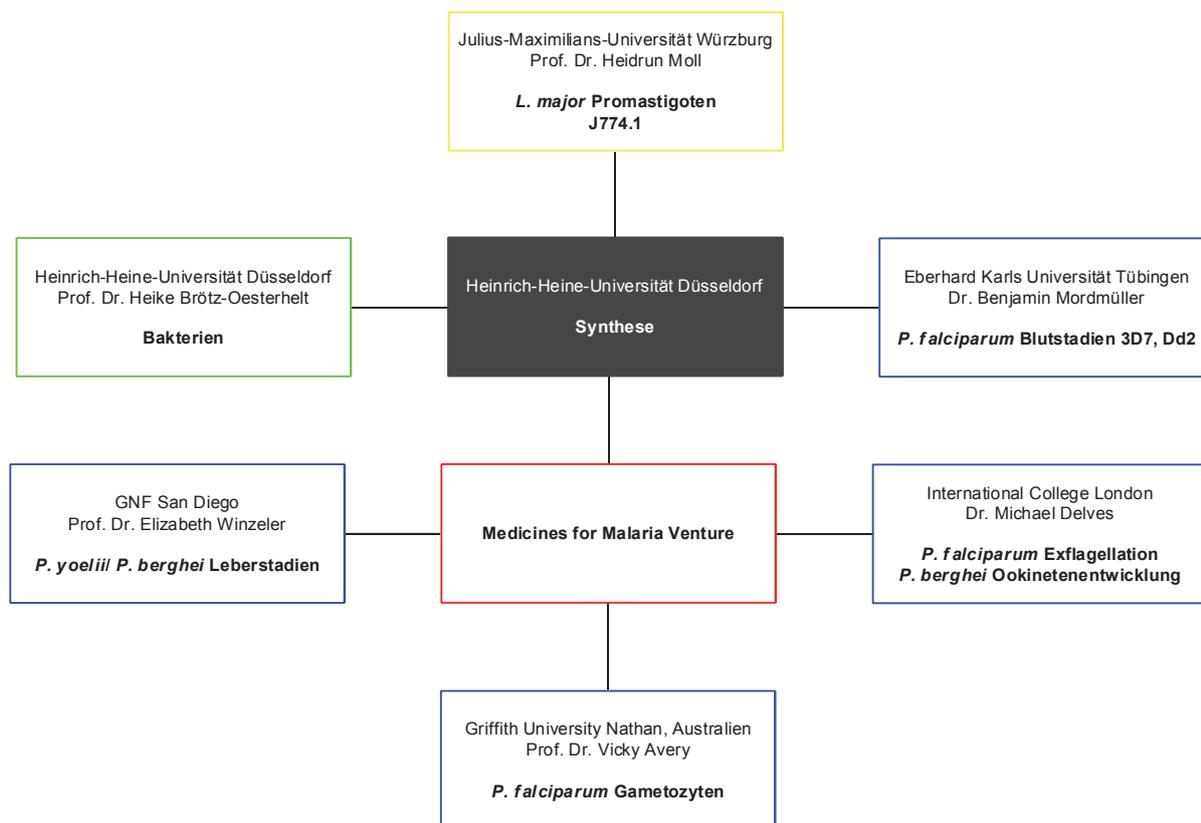


Schema 28. Synthese des sitamaquinanalogen Hydrazincarboxamids **50**, Reagenzien und Bedingungen: (a) *N,N*-Dimethylhydrazin, DCM, 0 °C bis RT; (b) **31**, TEA, DCM, Reflux

Das erhaltene Öl konnte mit Hilfe von Diethylether in einen amorphen, beigefarbenen Feststoff überführt werden. Da Verbindung **50** nicht elementaranalysenrein erhalten werden konnte, erfolgte ihre Identifikation mittels hochauflösender Massenspektroskopie.

2.4 Biologische Evaluation der oxaanalogen 8-Aminochinoline

Alle biologischen Untersuchungen der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten oxaanalogen 8-Aminochinoline erfolgten durch Kooperationspartner in Deutschland, Großbritannien, den Vereinigten Staaten von Amerika und Australien (siehe Schema 29).



Schema 29. Kooperationen zur biologischen Evaluation der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten 8-Aminochinoline; Abkürzungen: GNF = Genomics Institute of the Novartis Research Foundation

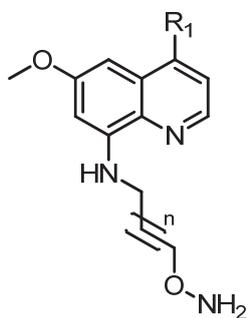
Wie Schema 29 zeigt, wurden einige Kontakte zu Kooperationspartnern, die an der antiplasmodialen Evaluation beteiligt waren, mit Hilfe der MMV hergestellt.

2.4.1 Antiplasmodiale *in vitro*-Evaluation der oxaanalogen 8-Aminochinoline

Zur Bestimmung der *in vitro*-Aktivität gegenüber asexuellen Blutstadien wurden der chloroquinsensitive *P. falciparum*-Stamm 3D7 und der multiresistente *P. falciparum*-Stamm Dd2^{*****} herangezogen. Primaquin, Tafenoquin und Chloroquin dienten als Referenzsubstanzen. Neben der *in vitro*-Aktivität gegenüber asexuellen Blutstadien von *P. falciparum* wurden außerdem die *in vitro*-Aktivität gegenüber Leberstadien von *P. yoelii* beziehungsweise *P. berghei* (Referenzsubstanz: Atovaquon) und die *in vitro*-Aktivität gegenüber Gametozyten von *P. falciparum* untersucht (Referenzsubstanzen: Tafenoquin, Chloroquin, Artesunat). Der *P. falciparum* exflagellation assay und der *P. berghei* ookinete development assay dienten der Aufdeckung sporontozider Eigenschaften.

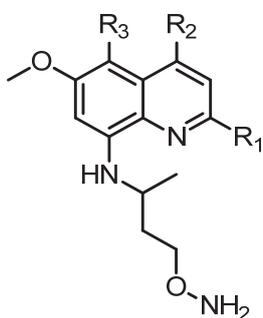
***** Der *P. falciparum*-Stamm Dd2 ist gegenüber Chloroquin sowie gegenüber Chinin, Pyrimethamin und Sulfadoxin resistent.

Abbildung 34 fasst die Strukturen der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten und biologisch evaluierten 8-Aminochinoline **31–50** zusammen. Die Ergebnisse der antiplasmodialen Evaluation dieser Verbindungen sind in Tabelle 5 dargestellt.



31: $R_1 = \text{Me}$, $n = 0$

32: $R_1 = \text{Me}$, $n = 1$



33: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

34: $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

35: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{H}$

36: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}$

37: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = 3,4\text{-diClPhO}$

38: $R_1 = \text{MeO}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}$

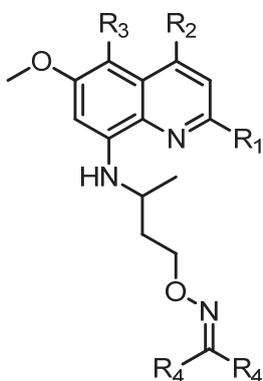
39: $R_1 = \text{EtO}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}$

40: $R_1 = n\text{-PrO}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}$

41: $R_1 = i\text{-PrO}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}$

42: $R_1 = \text{MeO}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = 3,4\text{-diClPhO}$

43: $R_1 = \text{MeO}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = 3,4\text{-diFPhO}$



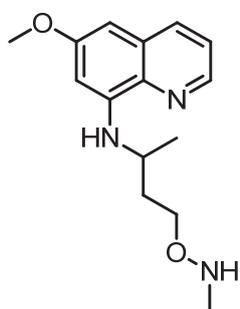
44: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$

45: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$

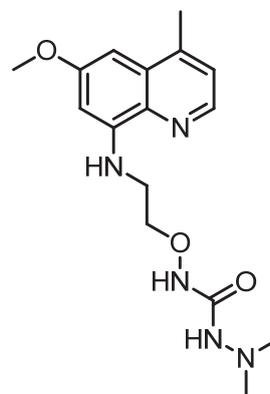
46: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$

47: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}$, $R_4 = \text{H}$

48: $R_1 = \text{MeO}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = m\text{-CF}_3\text{PhO}$, $R_4 = \text{Me}$



49



50

Abbildung 34. Biologisch evaluierte 8-Aminochinoline

Die in der Seitenkette keine Verzweigung aufweisenden 8-Aminochinoline **31** und **32** (*P. falciparum* 3D7 $IC_{50} \geq 8,3 \mu\text{M}$, *P. falciparum* Dd2 $IC_{50} = 5,6 \mu\text{M}$) offenbaren nur eine moderate *in vitro*-Aktivität gegenüber Blutstadien der *P. falciparum*-Stämme 3D7 und Dd2. Gegenüber Leberstadien sind sie inaktiv. Die eine verzweigte Seitenkette tragenden, in Position 5 des Chinolinringes unsubstituierten Verbindungen **33** und **35** (*P. falciparum* 3D7 $IC_{50} = 4,5\text{--}6,1 \mu\text{M}$, *P. falciparum* Dd2 $IC_{50} = 2,4\text{--}3,9 \mu\text{M}$) weisen eine stärkere *in vitro*-Aktivität gegenüber erythrozytären Formen auf. Allerdings zeigen auch sie keinerlei Aktivität gegenüber extraerythrozytären Formen. Das 2-methylsubstituierte Derivat **34** ist weder gegenüber Blut-, noch gegenüber Leberstadien aktiv.

Ein Phenoxy substituent in Position 5 des Chinolinringes verstärkt die *in vitro*-Aktivität gegenüber Blutstadien, führt aber nicht zu gegenüber Leberstadien aktiven Verbindungen (**36**, **37**: *P. falciparum* 3D7 $IC_{50} = 1,8\text{--}3,9 \mu\text{M}$, *P. falciparum* Dd2 $IC_{50} = 0,67 \mu\text{M}$). Ein zusätzlicher Alkoxy substituent in Position 2 des Chinolinringes, wie ihn die 8-Aminochinoline **38–43** (*P. falciparum* 3D7 $IC_{50} = 0,95\text{--}1,9 \mu\text{M}$, *P. falciparum* Dd2 $IC_{50} = 0,17\text{--}2,5 \mu\text{M}$) tragen, sorgt für eine weitere Verstärkung der Aktivität gegenüber Blutstadien. Einige Verbindungen dieses Typs weisen außerdem eine moderate Wachstumsinhibition extraerythrozytärer Formen auf (**38–42**: *P. yoelii* EEF $IC_{50} = 5,4\text{--}8,3 \mu\text{M}$).

Die sowohl in Position 2 als auch in Position 5 des Chinolinringes unsubstituierten Oxime **44–46** zeigen weder gegenüber Blut-, noch gegenüber Leberstadien eine wachstumsinhibierende Aktivität. Das 5-(3-trifluormethyl)phenoxy substituierte Oxim **47** und das 2-methoxy-5-(3-trifluormethyl)phenoxy substituierte Oxim **48** (*P. falciparum* 3D7 $IC_{50} = 1,2\text{--}1,6 \mu\text{M}$, *P. falciparum* Dd2 $IC_{50} = 1,3\text{--}1,6 \mu\text{M}$, *P. yoelii* EEF $IC_{50} = 5,4\text{--}6,7 \mu\text{M}$) hingegen sind gegenüber beiden parasitären Entwicklungsstadien aktiv. Sie sind den korrespondierenden Hydroxylaminen **36** und **38** nicht unterlegen.

Das *N*-methylsubstituierte Hydroxylamin **49** sowie das Sitamaquin-Analogon **50** weisen *in vitro* keine nennenswerte antiplasmodiale Aktivität auf.

Bemerkenswert ist, dass sieben der acht dargestellten und evaluierten 5-phenoxy substituierten seitenkettenmodifizierten Oxaanaloge (**36**, **38–43**) und beide 5-phenoxy substituierten Oxime (**47**, **48**) in ihrer Aktivität gegenüber dem Stamm 3D7 den der Klasse der 8-Aminochinoline angehörenden Referenzsubstanzen Primaquin und Tafenoquin überlegen sind. Gegenüber dem Stamm Dd2 gilt das allerdings nur für zwei der Oxaanaloge (**36**, **38**). Das Wachstum extraerythrozytärer Formen wird *in vitro* besser durch Primaquin als durch dessen seitenkettenmodifizierte Oxaanaloge inhibiert.

Tabelle 5. Ergebnisse der antiplasmodialen Evaluation der 8-Aminoquinoline **31–50**

Verbindung	<i>P. f.</i> 3D7 IC ₅₀ [μM] ^a	<i>P. f.</i> Dd2 IC ₅₀ [μM] ^a	<i>P. f.</i> LSG IC ₅₀ [μM] ^b	<i>P. y.</i> EEF IC ₅₀ [μM] ^b
31	8,3	5,6	n. b.	> 10
32	> 10	n. b.	n. b.	n. b.
33	6,1	3,9	Biphasisch	> 10
34	> 10	n. b.	n. b.	> 10 ^c
35	4,5	2,4	n. b.	> 10
36	1,8	0,67	n. b.	> 9,3
37	3,9	n. b.	Biphasisch	> 10 ^c
38	1,9	0,17	Biphasisch	8,3 ± 0,6
39	1,2	2,2	n. b.	8,3 ± 0,6
40	1,5	1,3	Biphasisch	5,4 ± 0,9
41	1,6	2,5	n. b.	9,3 ± 0,4
42	0,95	1,4	n. b.	8,0 ± 0,7
43	2,0	2,4	n. b.	> 9,9
44	> 10	> 10	n. b.	n. b.
45	> 10	n. b.	n. b.	> 10
46	> 10	> 10	n. b.	> 10
47	1,6	1,6	Biphasisch	5,4 ± 0,4
48	1,2	1,3	n. b.	6,7 ± 0,9
49	> 10	6,9	n. b.	> 10
50	> 10	> 10	n. b.	n. b.
Primaquin	2,5	1,1	n. b.	1,2 ± 0,1 ^d
Tafenoquin	2,1	0,50	6,3	n. b.
Chloroquin	0,0067	0,14	44 % (120 μM)	n. b.
Artesunat	n. b.	n. b.	0,044	n. b.
Atovaquon	n. b.	n. b.	n. b.	0,0017 ± 0,0004

Abkürzungen: *P. f.* 3D7 = *P. falciparum* 3D7, *P. f.* Dd2 = *P. falciparum* Dd2, *P. f.* LSG = *P. falciparum* Gametozyten der Stadien IV und V, *P. y.* EEF = *P. yoelii* Leberstadien

^a arithmetisches Mittel aus n Werten n ≥ 2 unabhängiger Doppelbestimmungen

^b arithmetisches Mittel technischer Replikate, zum Teil mit Standardabweichung

^c *P. berghei* Leberstadien

Die hinsichtlich ihrer antiplasmodialen Aktivität gegenüber Gametozyten der Stadien IV und V getesteten Hydroxylamine **33**, **37**, **38** und **40** sowie das Oxim **47** zeigten einen biphasischen Effekt, der sich durch negative IC₅₀-Werte äußert. Er beruht vermutlich auf dem Schutz einer

Subpopulation der Gesamtheit der Parasiten durch die jeweilige Testverbindung. Detaillierte Untersuchungen zum Phänomen des biphasischen Effektes werden zurzeit unternommen.

Keines der neuen 8-Aminochinoline inhibiert *in vitro* die Exflagellation oder die Entstehung von Ookineten (in Tabelle 5 nicht gezeigt). Bemerkenswerterweise offenbart auch Primaquin in beiden Assays nur eine äußerst schwache Aktivität. Es wird angenommen, dass für die *in vivo* zu beobachtende transmissionsblockierende Aktivität Primaquins einer oder mehrere seiner Metaboliten verantwortlich sind. Diese werden *in vitro* allerdings durch das Fehlen entsprechender Enzyme nicht generiert.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Aktivität der 8-Aminochinoline gegenüber Leberstadien wurde auch deren Zytotoxizität gegenüber HepG2-Zellen bestimmt: Keine der getesteten Verbindungen **31–43** und **45–49** zeigte bis zur Maximalkonzentration von 10 μM zytotoxische Effekte.

2.4.2 Antileishmaniale *in vitro*-Evaluation der oxaanalogen 8-Aminochinoline

Die antileishmaniale *in vitro*-Aktivität der 8-Aminochinoline wurde gegenüber Promastigoten von *Leishmania major* (*L. major*) untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Mit Ausnahme der in Position 2 isopropoxysubstituierten Verbindung **41** weisen alle in Position 5 phenoxy-substituierten Hydroxylamine **36–40**, **42** und **43** (*L. major* Promastigoten $\text{IC}_{50} = 54,7\text{--}70,7 \mu\text{M}$) eine hohe *in vitro*-Aktivität gegenüber *L. major* Promastigoten auf. Ein Alkoxy-substituent in Position 2 ist nicht zwingend notwendig; er ist allerdings auch nicht von Nachteil, solange sein Volumen nicht das eines Ethoxy-substituenten überschreitet. Interessanterweise sind alle getesteten Oxime **45**, **46** und **48** inaktiv. Auch das *N*-methylsubstituierte Hydroxylamin **49** sowie das Sitamaquin-Analogon mit Hydrazincarboxamidstruktur **50** zeigen *in vitro* keine antileishmaniale Aktivität.

Die IC_{50} -Werte der meistversprechenden Verbindungen sind mit den IC_{50} -Werten der Referenzsubstanzen Pentamidin (*L. major* Promastigoten $\text{IC}_{50} = 82,0 \mu\text{M}$) und Miltefosin (*L. major* Promastigoten $\text{IC}_{50} = 36,2 \mu\text{M}$) vergleichbar.

Die Verbindungen, die sich als aktiv erwiesen haben, werden zurzeit auf ihre Zytotoxizität gegenüber J774.1 Makrophagen geprüft, um eine Aussage zu ihrer Selektivität machen zu können.

Tabelle 6. Ergebnisse der antileishmanialen Evaluation der 8-Aminochinoline **31–43**, **45**, **46** und **48–50**.

Verbindung	<i>L. m.</i> IC ₅₀ [μM] ^a
31	> 100
32	> 100
33	> 100
34	> 100
35	> 100
36	54,9
37	58,4
38	60,4
39	54,7
40	70,7
41	> 100
42	58,9
43	70,7
45	> 100
46	> 100
48	> 100
49	> 100
50	> 100
Miltefosin	36,2 ^a
Pentamidin	82,0 ^a

Abkürzungen: *L. m.* = *L. major* Promastigoten

^a Doppelbestimmung

Im Anschluss soll die Aktivität ausgewählter Verbindungen gegenüber der klinisch relevanten Form von *L. major*, der amastigoten Form, untersucht werden; sollte eine der Verbindungen sich als aktiv herausstellen, so wird sie einem *in vivo*-Experiment zugeführt.

2.4.3 Antibakterielle *in vitro*-Evaluation der oxaanalogen 8-Aminochinoline

Die 8-Aminochinoline **33–38**, **40–42**, **47**, **49** und **50** wurden darüber hinaus hinsichtlich ihrer antibakteriellen Eigenschaften untersucht. Wie Tabelle 7 zeigt, wird das Wachstum einer Reihe grampositiver Bakterien (*Bacillus subtilis* 168, *Enterococcus faecalis* ATCC29212, *S. aureus* ATCC29213, *Micrococcus luteus* ATCC4698, *S. pneumoniae* ATCC49619) durch einzelne Vertreter der Stoffklasse inhibiert. Das Wachstum gramnegativer Bakterien (*Escherichia coli* ATCC25922, *Escherichia coli* HN818, *Pseudomonas aeruginosa* PA01,

Klebsiella pneumoniae ATCC12657) wird nur bei Anwesenheit permeabilisierender Agenzien wie Polymyxin B Nonapeptid unterdrückt. Keine der getesteten Verbindungen hemmt das Wachstum von Mykobakterien (*Mycobacterium smegmatis*). Die minimalen Hemmkonzentrationen für gramnegative Bakterien und Mykobakterien sind der Übersichtlichkeit halber nicht in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7. Minimale Hemmkonzentrationen der 8-Aminochinoline **33–38**, **40–42**, **47**, **49** und **50**.

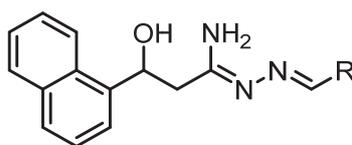
Verbindung	<i>B. s.</i> MHC [$\mu\text{g/ml}$]	<i>E. f.</i> MHC [$\mu\text{g/ml}$]	<i>S. a.</i> MHC [$\mu\text{g/ml}$]	<i>M. l.</i> MHC [$\mu\text{g/ml}$]	<i>S. p.</i> MHC [$\mu\text{g/ml}$]
33	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
34	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
35	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
36	32	32	32	16	> 64
37	16	16	> 64	16	> 64
38	16	32	64	> 64	64
40	> 64	32	> 64	32	64
41	> 64	32	> 64	32	64
42	32	32	> 64	16	64
47	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
49	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
50	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64

Abkürzungen: *B. s.* = *Bacillus subtilis* 168, *E. f.* = *Enterococcus faecalis* ATCC29212, *S. a.* = *S. aureus* ATCC29213, *M. l.* = *Micrococcus luteus* ATCC4698, *S. p.* = *S. pneumoniae* ATCC49619, MHK = minimale Hemmkonzentration

Nur die 5-phenoxy-substituierten Hydroxylamine **36–38** und **40–42** hemmen das Wachstum einiger grampositiver Bakterien moderat bis schwach. Die minimalen Hemmkonzentrationen aller übrigen getesteten Verbindungen, darunter die in Position 5 des Chinolinringes unsubstituierten Verbindungen **33–35** sowie das Oxim **47**, sind größer als 64 $\mu\text{g/ml}$.

3 Hydroxyhydrazonamide als Arylaminoalkohol-Analoga

Wie bereits in Kapitel 1.9.2 erwähnt, synthetisierten Kurz und Mitarbeiter eine kleine Bibliothek von *N*-Alkyliden- und *N*-Arylalkyliden-3-hydroxypropanhydrazonamiden, die sie hinsichtlich ihrer antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität untersuchten. Als potenteste Wachstumsinhibitoren des chloroquinsensitiven *P. falciparum*-Stammes 3D7 erwiesen sich die drei Vertreter der (1*Z,N**E*)-*N*-Arylalkyliden-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamide **XVIII**, **XLIX** und **L**; für sie wurden IC₅₀-Werte zwischen 0,20 und 0,56 μM ermittelt (siehe Abbildung 35). *N*-cycloalkyliden-, *N*-(tetrahydro-4*H*-(thio)pyran-4-yliden)-, *N*-propan-2-yliden- und *N*-cyclopropylmethylidensubstituierte 3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamide waren den Verbindungen **XVIII**, **XLIX** und **L** zum Teil deutlich unterlegen. Gleiches gilt für ein 3-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)- sowie ein 3-Hydroxy-3-(3-brom-4-fluorphenyl)propanhydrazonamid.²⁰³



XVIII: R = Ph, *Pf* 3d7 IC₅₀ = 0,20 μM

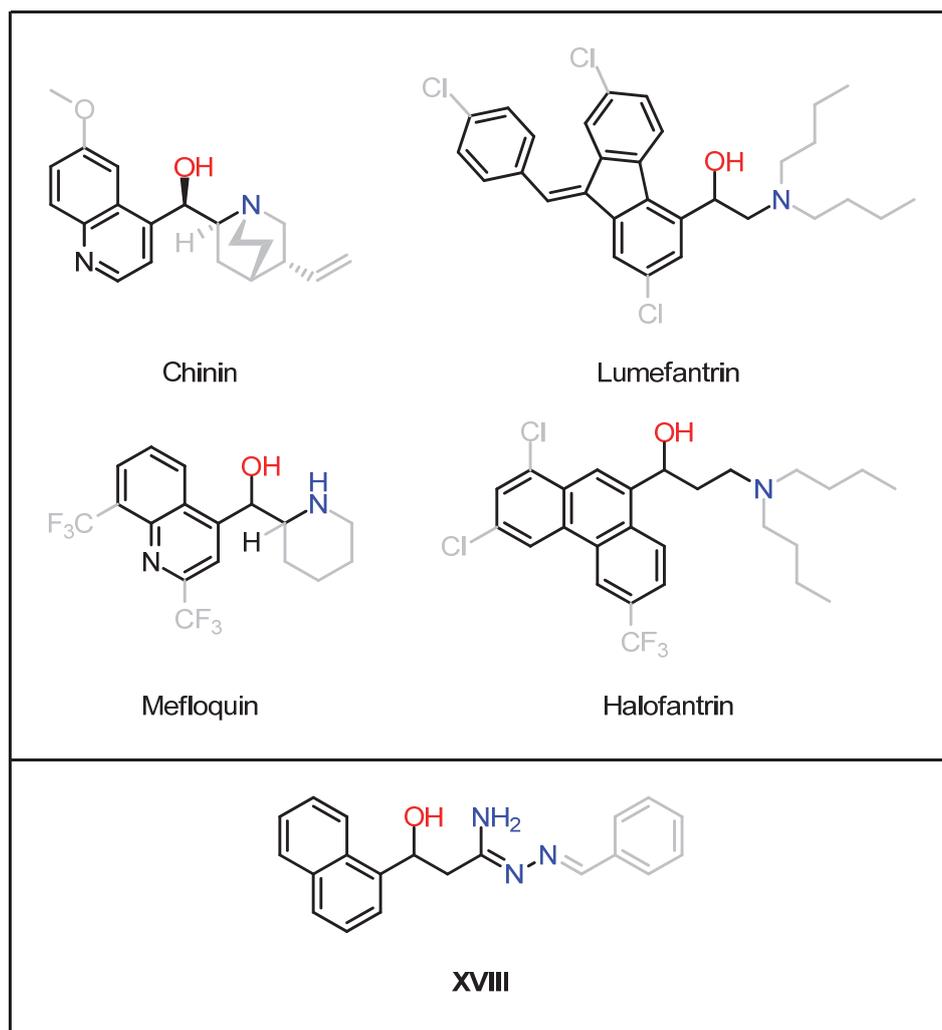
XLIX: R = 4-ClPh, *Pf* 3d7 IC₅₀ = 0,56 μM

L: R = 1-Naphthyl, *Pf* 3d7 IC₅₀ = 0,51 μM

Abbildung 35. Von Kurz und seinen Mitarbeitern dargestellte (1*Z,N**E*)-*N*-Arylalkyliden-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamide und ihre antiplasmodiale *in vitro*-Aktivität²⁰³; Abkürzungen: *Pf* 3D7 = *P. falciparum* Stamm 3D7

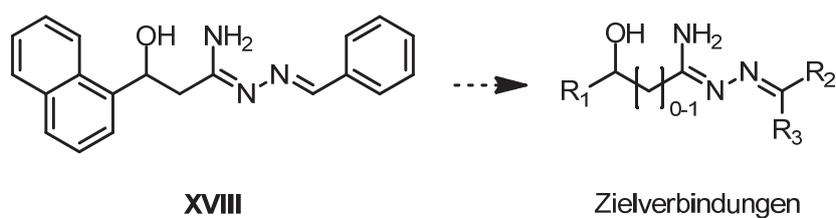
Bei genauerer Betrachtung der (1*Z,N**E*)-*N*-Arylalkyliden-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamide offenbaren sich strukturelle Ähnlichkeiten zu den vier gegen Malaria eingesetzten Arylaminoalkoholen Chinin, Mefloquin, Lumefantrin und Halofantrin.

Das Naphthalensystem der (1*Z,N**E*)-*N*-Arylalkyliden-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamide imitiert die in Gestalt eines Chinolin-, Phenanthren- oder Fluorensystems imponierende hetero- beziehungsweise carbocyclische Region der Arylaminoalkohole. Die Hydroxypropanhydrazonamidstruktur ähnelt der Aminoethanol- beziehungsweise der Aminopropanolstruktur. Der Abstand zwischen der alkoholischen Funktion und dem Hydrazonamid beträgt drei Kohlenstoffatome und entspricht somit dem im Molekül des Halofantrins vorzufindenden Abstand zwischen Alkohol und Amin (siehe Schema 30).



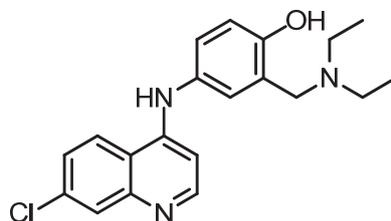
Schema 30. Strukturelle Ähnlichkeit zwischen den vier zur Therapie der Malaria eingesetzten Arylaminoalkoholen und (1Z,NE)-N'-Benzyliden-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **XVIII**. Die allen Verbindungen gemeinen Molekülteile, sprich das lipophile aromatische System sowie die Aminoalkohol-Funktionalität, sind farblich hervorgehoben.

Um einen Beitrag zur Aufklärung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der neuen Verbindungsklasse zu leisten, sollten die bereits in Kapitel 1.10 angeschnittenen und nachfolgend detailliert dargestellten Variationen der Leitstruktur **XVIII** erfolgen.



Schema 31. Variationen der Leitstruktur XVIII

Da sich insbesondere *N*-arylalkylidensubstituierte 3-Hydroxypropanhydrazonamide als antiplasmodial aktiv erwiesen hatten, sollte der Benzylidenrest von **XVIII** durch vielfältig substituierte Phenylmethyliden- beziehungsweise durch Heteroarylmethylidenreste ersetzt werden (siehe Schema 31: $R_2 = \text{Aryl- oder Heteroarylrest}$, $R_3 = \text{H}$). Um den Einfluss der Elektronendichte des Phenylkerns auf die antiplasmodiale Aktivität bewerten zu können, sollten sowohl Derivate mit elektronenziehenden als auch solche mit elektronenschiebenden Substituenten hergestellt werden. In Anlehnung an die von *Milner* und Mitarbeitern entwickelten Arylaminoalkohole mit Diaminstruktur sollten außerdem Verbindungen mit einer zweiten basischen Funktion synthetisiert werden.^{197, 237} Dazu sollte unter anderem das Substitutionsmuster des im Amodiaquin enthaltenen Phenylkerns aufgegriffen werden (siehe Abbildung 36). Auch ein basischer Heterozyklus sollte zur Einführung einer zweiten basischen Funktion verwendet werden. Neben *N*-phenylmethylidensubstituierten Hydrazonamiden sollten auch durch Kondensation mit Arylalkylketonen darstellbare *N*-(1-phenylalkyliden)substituierte Hydrazonamide gewonnen werden (siehe Schema 31: $R_2 = \text{Arylrest}$, $R_3 = \text{Alkylrest}$). Die *N,N*-Dibutylsubstitution der Arylaminoalkohole Halofantrin und Lumefantrin sollte in Gestalt voluminös *N*-alkylidensubstituierter Hydrazonamide aufgegriffen werden (siehe Schema 31: $R_2 = \text{Alkylrest}$, $R_3 = \text{H oder Alkylrest}$).



Amodiaquin

Abbildung 36. Struktur des 4-Aminochinolins Amodiaquin

Um den Einfluss des Abstandes zwischen Alkohol und Hydrazonamid auf die antiplasmodiale Aktivität der neuen Verbindungsklasse bewerten zu können, sollten in Anlehnung an die Ethanolaminstruktur der Arylaminoalkohole Chinin, Mefloquin und Lumefantrin 2-Hydroxyacetohydrazonamide hergestellt werden (siehe Schema 31: $n = 0$). Basierend auf den Ergebnissen von *Riegel* und Mitarbeitern sowie von *Perrine* und Mitarbeitern sollte auf die Darstellung von 4-Hydroxybutanhydrazonamiden verzichtet werden. *Riegel* und Mitarbeiter hatten eine Serie von 4-Amino-1-(naphthalen-1-yl)butan-1-olen hergestellt und antiplasmodial evaluiert.²³⁸ *Perrine* und Mitarbeiter hatten Chinolin- und Phenanthrenmethanole mit der allgemeinen Formel $\text{RCH(OH)(CH}_2\text{)}_{3-11}\text{N(C}_4\text{H}_9\text{)}_2$ synthetisiert und auf ihre antiplasmodia-

le Aktivität hin untersucht.²³⁹ Keiner der kettenverlängerten Arylaminoalkohole hatte bemerkenswerte antiplasmodiale Eigenschaften offenbart. Abbildung 37 zeigt beispielhaft zwei Verbindungen mit Aminobutanolstruktur.

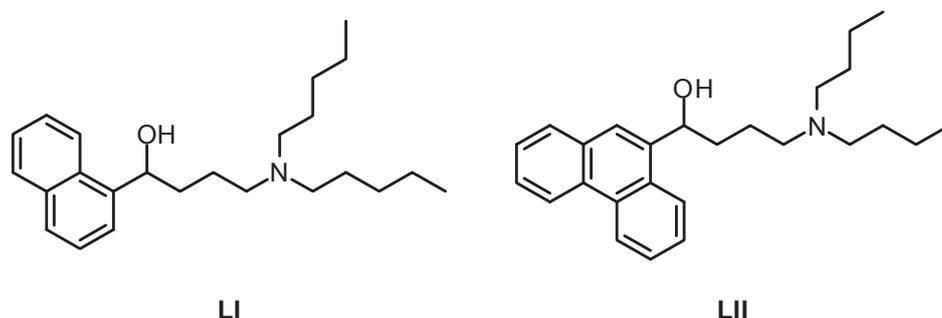


Abbildung 37. Arylaminobutanole mit Naphthalen- und Phenanthrengrundgerüst

Der 1-Naphthylsubstituent der Leitstruktur sollte durch andere aromatische beziehungsweise heteroaromatische Reste ersetzt werden (Schema 31: $R_1 = \text{Aryl- oder Heteroarylrest}$). Da *Kurz* und Mitarbeiter nur ein Beispiel eines 2-naphthylsubstituierten 3-Hydroxyhydrazonamids dargestellt und antiplasmodial evaluiert hatten, sollten weitere Derivate dieses Typs folgen. Die vermutete Unterlegenheit der 2-Naphthylsubstitution gegenüber der 1-Naphthylsubstitution sollte auf diese Weise überprüft werden. Außerdem sollten in Anlehnung an die Grundgerüste des Chinins beziehungsweise Mefloquins 4-chinolinylsubstituierte und in Analogie zur Struktur des Halofantrins 9-phenanthrenylsubstituierte Derivate hergestellt werden.

Auf eine retrosynthetische Analyse soll an dieser Stelle verzichtet und stattdessen auf die von *Khankischpur* entwickelte Methode verwiesen werden.²⁴⁰

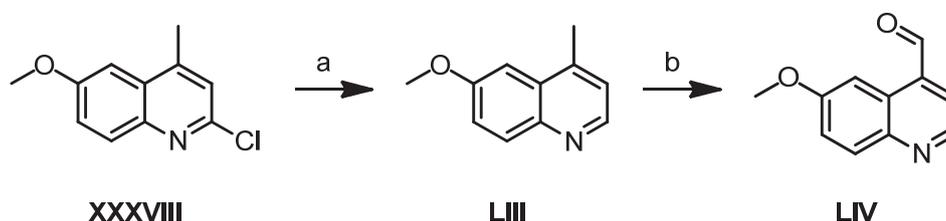
3.1 Synthese der α - und β -Hydroxyhydrazonamide

Die α - und β -Hydroxyhydrazonamide wurden ausgehend von aromatischen Aldehyden über eine dreistufige Synthesesequenz hergestellt. Die bereits in der Literatur beschriebenen Edukte und Zwischenprodukte wurden anhand ihrer Schmelzpunkte und ihrer $^1\text{H-NMR}$ -Spektren oder IR-Spektren identifiziert.

3.1.1 Darstellung der α - und β -Hydroxynitrile

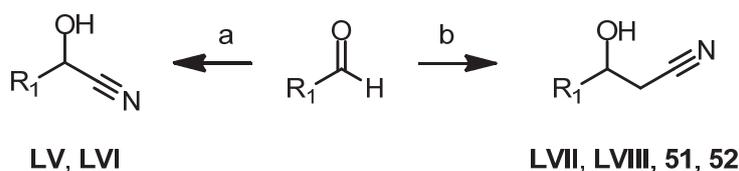
Die zur Synthese der α - und β -Hydroxynitrile benötigten Aldehyde wurden mit Ausnahme des 6-methoxysubstituierten Chinolin-4-carbaldehyds **LIV** käuflich erworben. **LIV** wurde entsprechend literaturbekannter Vorschriften ausgehend von 2-Chlor-6-methoxy-4-

methylchinolin **XXXVIII** hergestellt (siehe Schema 32). Die Darstellung von **XXXVIII** wurde bereits in Kapitel 2.3 erläutert. Zinkvermittelte Reduktion von **XXXVIII** lieferte das in Position 2 unsubstituierte Chinolin **LIII**, das anschließend durch Oxidation mit Selendioxid in den Aldehyd **LIV** überführt wurde.^{241, 242}



Schema 32. Synthese des 6-methoxysubstituierten Chinolin-4-carbaldehyds **LIV**, Reagenzien und Bedingungen: (a) HAc, H₂O, Zn, 70 °C; (b) SeO₂, 1,4-Dioxan, H₂O, 85 °C

Zur Synthese der α -Hydroxynitrile **LV** und **LVI** wurden die stellungsisomeren Naphthalaldehyde gemäß literaturbekannter Vorschriften mit Kaliumcyanid zur Reaktion gebracht (siehe Schema 33).^{243, 244}



LV: R₁ = 1-Naphthyl
LVI: R₁ = 2-Naphthyl
LVII: R₁ = 1-Naphthyl
LVIII: R₁ = 2-Naphthyl
51: R₁ = 9-Phenanthryl
52: R₁ = 4-(6-Methoxy)chinolinyl

Schema 33. Herstellung der α - und β -Hydroxynitrile **LV–LVIII**, **51** und **52**, Reagenzien und Bedingungen: (a) **LV:** KCN, HAc, Et₂O, 0–20 °C; **LVI:** KCN, H₂SO₄, H₂O, Et₂O, 20 °C; (b) ACN, *n*-BuLi, THF, –78 °C

Die Darstellung der β -Hydroxynitrile **LVII**, **LVIII**, **51** und **52** erfolgte gemäß der Methode nach *Kaiser* und Mitarbeitern.²⁴⁵ Durch *n*-Butyllithium deprotoniertes Acetonitril wurde in trockenem Tetrahydrofuran bei einer Reaktionstemperatur von –78 °C an die entsprechenden Aldehyde addiert. Nach saurer Aufarbeitung und Extraktion mit Diethylether wurden die Rohprodukte säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Vor der Extraktion des basischen Hydroxynitrils **52** war der pH-Wert der wässrigen Phase neutral einzustellen. Das bisher nicht in der Literatur beschriebene 3-Hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propannitril **51** ist ein weißer kristalliner Feststoff und wurde in einer Ausbeute von 66 % erhalten. **52**, bisher eben-

falls nicht bekannt, wurde in Form beigefarbener Kristalle in einer Ausbeute von 63 % gewonnen. Alle dargestellten Hydroxynitrile sind bei Raumtemperatur lagerstabil.

3.1.2 Darstellung der α - und β -Hydroxyimidoester-Hydrochloride

Die wohl bekannteste Reaktion zur Gewinnung von Imidoester-Hydrochloriden wurde 1876 erstmals von *Backunts* und *Otto* beschrieben. Diese hatten auf ein Gemisch aus Acetonitril und Ethanol Salzsäuregas einwirken lassen und ein Produkt erhalten, das sie als Essigsäureethylether bezeichneten.²⁴⁶ *Pinner* griff die Beobachtungen von *Backunts* und *Otto* auf; er leitete unter Kühlung Chlorwasserstoffgas in ein Gemisch aus Benzonitril und Isobutanol und klärte die Struktur des erhaltenen Imidoisobutylester-Hydrochlorid.²⁴⁷

Die säurekatalysierte nukleophile Addition eines Alkohols an ein Nitril unter Erhalt eines Imidoester-Hydrochlorids ist unter dem Namen Pinner-Reaktion bekannt. Sie wird gewöhnlich bei einer Temperatur von 0 °C in einem trockenen Lösungsmittel durchgeführt. Höhere Temperaturen können einen nukleophilen Angriff des Chloridions am Kohlenstoffatom der dem Sauerstoff benachbarten Methylengruppe unter Entstehung eines Carbonsäureamids und eines Chloralkans begünstigen. In Gegenwart von Feuchtigkeit können insbesondere aliphatische Imidoester-Hydrochloride rasch zu Carbonsäureestern hydrolysiert werden.²⁴⁸

Neben der Pinner-Reaktion ist die *O*-Alkylierung von Carbonsäureamiden ein etabliertes Verfahren zur Gewinnung von Imidoestern. Trialkyloxoniumtetrafluoroborate, nach ihrem Entdecker Hans Leberecht Meerwein auch Meerwein-Salze genannt, ermöglichen eine selektive Alkylierung des Carbonylsauerstoff von Carbonsäureamiden.^{249, 250} Die Anwesenheit weiterer nukleophiler Zentren, wie beispielsweise einer alkoholischen Funktion, erfordert allerdings deren Schützung.

Daher wurden die Hydroxynitrile **LV–LVIII** und **51** mit Hilfe der Pinner-Reaktion zu den korrespondierenden Imidoester-Hydrochloriden **LIX–LXII**, **53** und **54** umgesetzt (siehe Schema 34). Alle Versuche, das einen basischen Stickstoff aufweisende chinoliny substituierte Nitril **52** in ein Imidoester-Hydrochlorid zu überführen, scheiterten an der Löslichkeit des bei Zugabe von etherischer Salzsäure oder Einleiten von Chlorwasserstoff sofort entstehenden Chinolin-Hydrochlorids. Die Verwendung eines halogenhaltigen Lösungsmittels^{††††} führte ebenso wenig zum Erfolg wie die Verwendung methanolischer Salzsäure^{††††}.

^{††††} *Turner* und *Djerassi* war es gelungen, *N*-Benzyl-*N*-phenylglycinnitril unter Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel in das korrespondierende Imidoester-Hydrochlorid zu überführen.²⁵¹

^{††††} *Bakshiev* und *Gavrilov* hatten ausgehend von Aminonitril-Hydrochloriden und methanolischer Salzsäure die gewünschten Imidomethylester-Hydrochloride erhalten.²⁵²

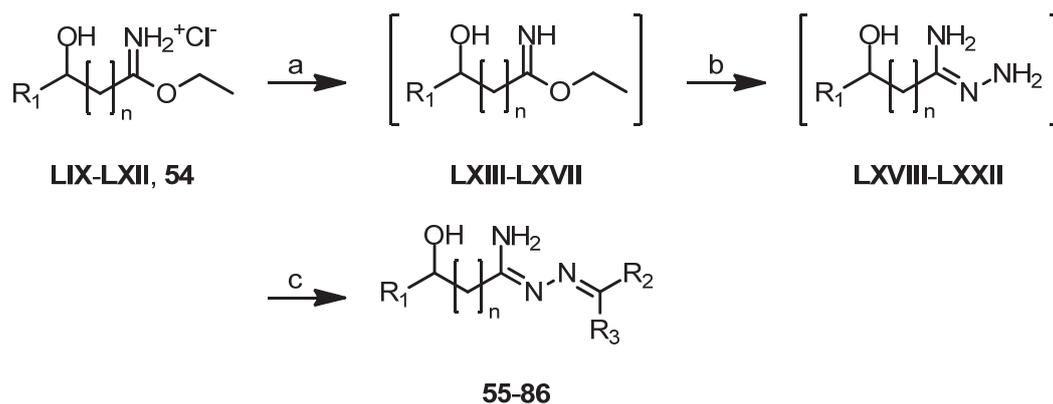
Die Darstellung des α -Hydroxyimidoester-Hydrochlorids **LX** wurde zwar von *Lafon* beschrieben, analytische Daten der Verbindung sind allerdings nicht verfügbar.²⁵³ **LX** sowie die bisher nicht bekannten β -Hydroxyimidoester-Hydrochloride **53** und **54** wurden IR-spektroskopisch charakterisiert.

3.1.3 Darstellung und Eigenschaften der α - und β -Hydroxyhydrazonamide

Die Imidoester-Hydrochloride **LIX–LXII** und **53** wurden mit Kaliumcarbonat in die freien Basen **LXIII–LXVII** überführt. Deren Reaktion mit der äquimolaren Menge Hydrazinhydrat in trockenem Ethanol beziehungsweise DCM führte zu den korrespondierenden, schwer löslichen Amidrazonen **LXVIII–LXXII** die mit aliphatischen und aromatischen Carbonylverbindungen direkt zu den Zielverbindungen **55–86** umgesetzt wurden (siehe Schema 35). Die Reinigung der α - und β -Hydroxyhydrazonamide erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan im Verhältnis 3 zu 7.

Die Umsetzung mit aliphatischen und aromatischen Ketonen bereitete aufgrund der geringeren Carbonylaktivität von Ketonen Probleme. Zum Beispiel wurde Verbindung **74** nur in einer Ausbeute von 5 % erhalten. Unter Zusatz von 5,0 Äquivalenten *p*-Toluensulfonsäure konnte die Ausbeute jedoch auf 61 % gesteigert werden.

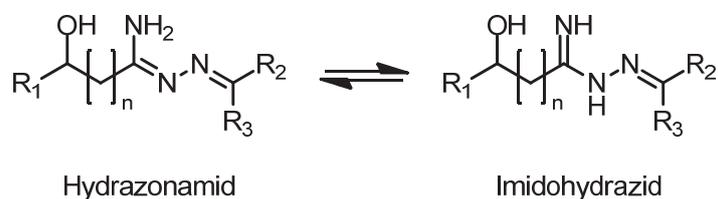
Mit Ausnahme von Verbindung **73** konnten alle dargestellten Arylaminoalkohol-Analoga als Feststoffe aus Ethylacetat und *n*-Hexan, Diethylether und *n*-Hexan oder aber *n*-Pentan erhalten werden. Sie sind bei Raumtemperatur lagerfähig.



- 55:** $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 0$
56: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 0$
57: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = n\text{-Propyl}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
58: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{tert-Butyl}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
59: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 5\text{-Nonyl}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
60: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-MePh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
61: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-CF}_3\text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
62: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-MeOPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
63: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
64: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3\text{-BrPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
65: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 2,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
66: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
67: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3,4\text{-diClPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
68: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3\text{-EtO}, 4\text{-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
69: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-Et}_2\text{NMePh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
70: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3\text{-Et}_2\text{NMe}, 4\text{-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
71: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 2\text{-Pyridyl}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
72: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3\text{-Furyl}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
73: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = n\text{-Butyl}$, $R_3 = n\text{-Butyl}$, $n = 1$
74: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = n\text{-Propyl}$, $n = 1$
75: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{Me}$, $n = 1$
76: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-MePh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
77: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-CF}_3\text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
78: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-MeOPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
79: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
80: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 2,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
81: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3,4\text{-diClPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
82: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3\text{-EtO}, 4\text{-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
83: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 2\text{-Pyridyl}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
84: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = 3\text{-Furyl}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
85: $R_1 = 9\text{-Phenanthryl}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$
86: $R_1 = 9\text{-Phenanthryl}$, $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$, $n = 1$

Schema 35. Herstellung der α - und β -Hydroxyamidrazone **55–86** ausgehend von den Imidoester-Hydrochloriden **LIX–LXII** und **54**, Reagenzien und Bedingungen: (a) K_2CO_3 , Et_2O , 0°C ; (b) **LXVIII**, **LXIX**: $\text{H}_2\text{NNH}_2\text{H}_2\text{O}$, EtOH , 20°C , 6 h; **LXX–LXXII**: $\text{H}_2\text{NNH}_2\text{H}_2\text{O}$, DCM , RT , 6 h; (c) **55**, **56**: RCHO , EtOH , RT , 12 h; **57–73**, **76–86**: R_2CO , DCM , RT , 12 h; **74**, **75**: R_2CO , pTSA , DCM , RT , 24 h

Die Verbindungen können theoretisch in zwei tautomeren Formen vorliegen, und zwar als Hydrazonamid oder als Imidohydrazid (siehe Schema 36). Das Hydrazonamidtautomer kann durch Inversion der Konfiguration der C-N-Doppelbindung *E-Z*-Isomerie aufweisen.



Schema 36. Hydrazonamid-Imidohydrazid-Tautomerie

Die dünnstschichtchromatographische Untersuchung lieferte keinerlei Hinweise auf das Vorhandensein eines Gemisches tautomerer oder isomerer Verbindungen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren offenbaren zumeist ein zwischen 6,22 und 7,02 ppm befindliches Singulett, dessen Integral zwei Protonen entspricht. Dieses Signal indiziert das Vorliegen des Hydrazonamidtautomers. Einige Verbindungen zeigen allerdings zwei zwischen 6,84 und 7,13 ppm liegende, ineinander übergehende Singuletts. Möglicherweise ist eines der beiden Protonen der NH_2 -Gruppe in eine Wasserstoffbrücke zum Sauerstoff der Hydroxylgruppe involviert und erscheint deshalb im Vergleich zum zweiten Proton der NH_2 -Gruppe tieffeldverschoben. Nahezu alle $^1\text{H-NMR}$ -Spektren lassen einen zweiten Signalsatz erkennen; der Anteil des Hauptisomers beträgt, wie HPLC-analytisch bestätigt werden konnte, jedoch mindestens 95 %.

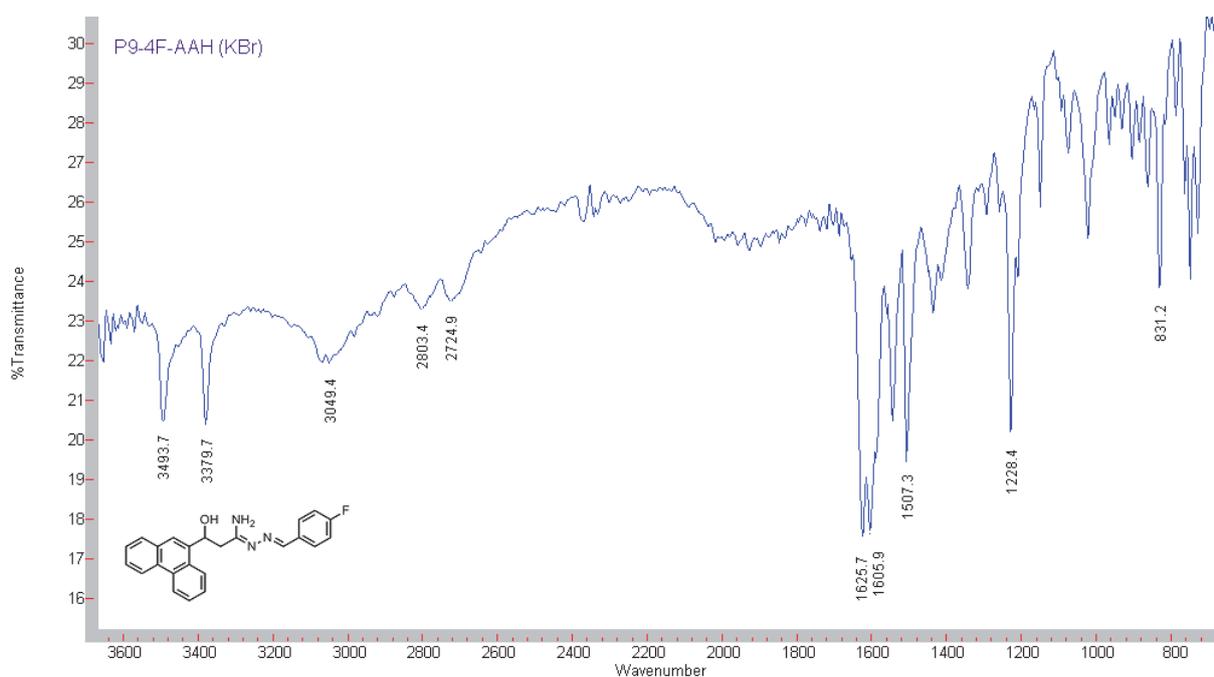


Abbildung 38. IR-Spektrum von Verbindung **86**, aufgenommen als KBr-Pressling

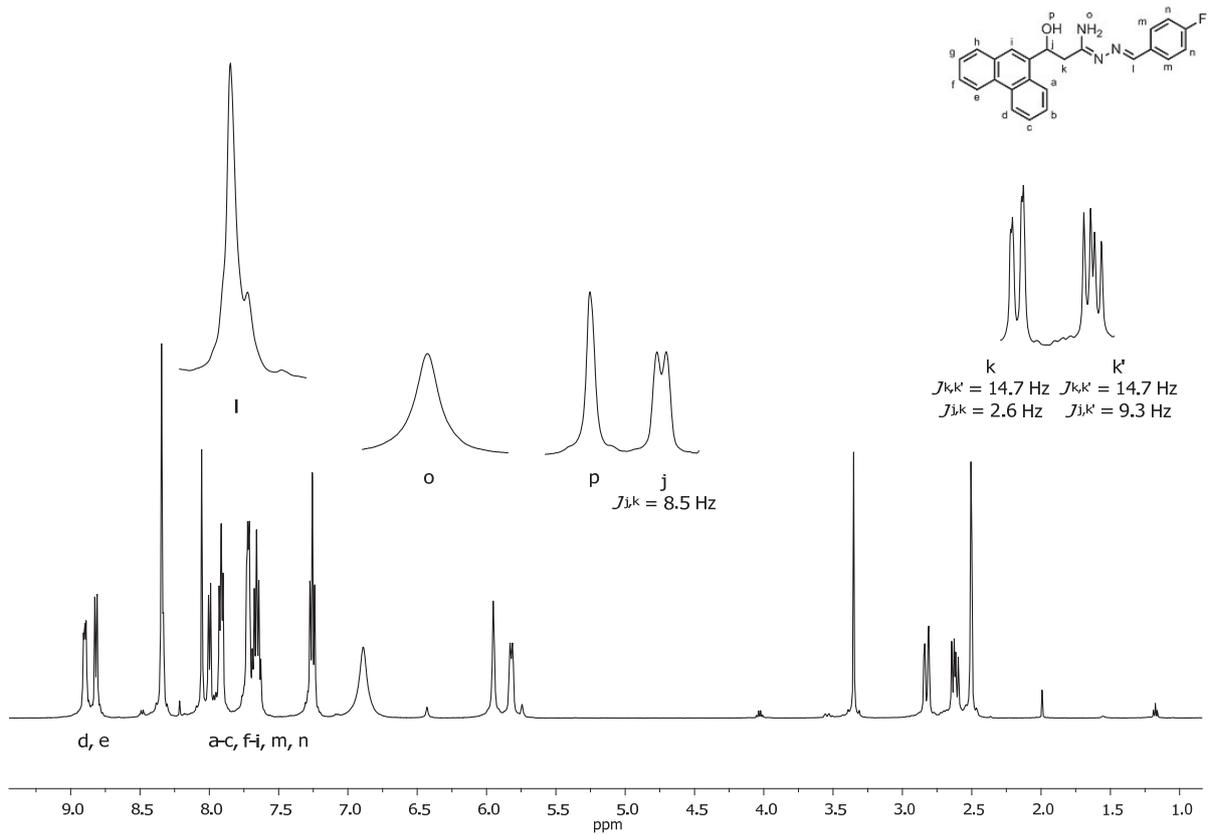


Abbildung 39. ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **86** in DMSO-d_6

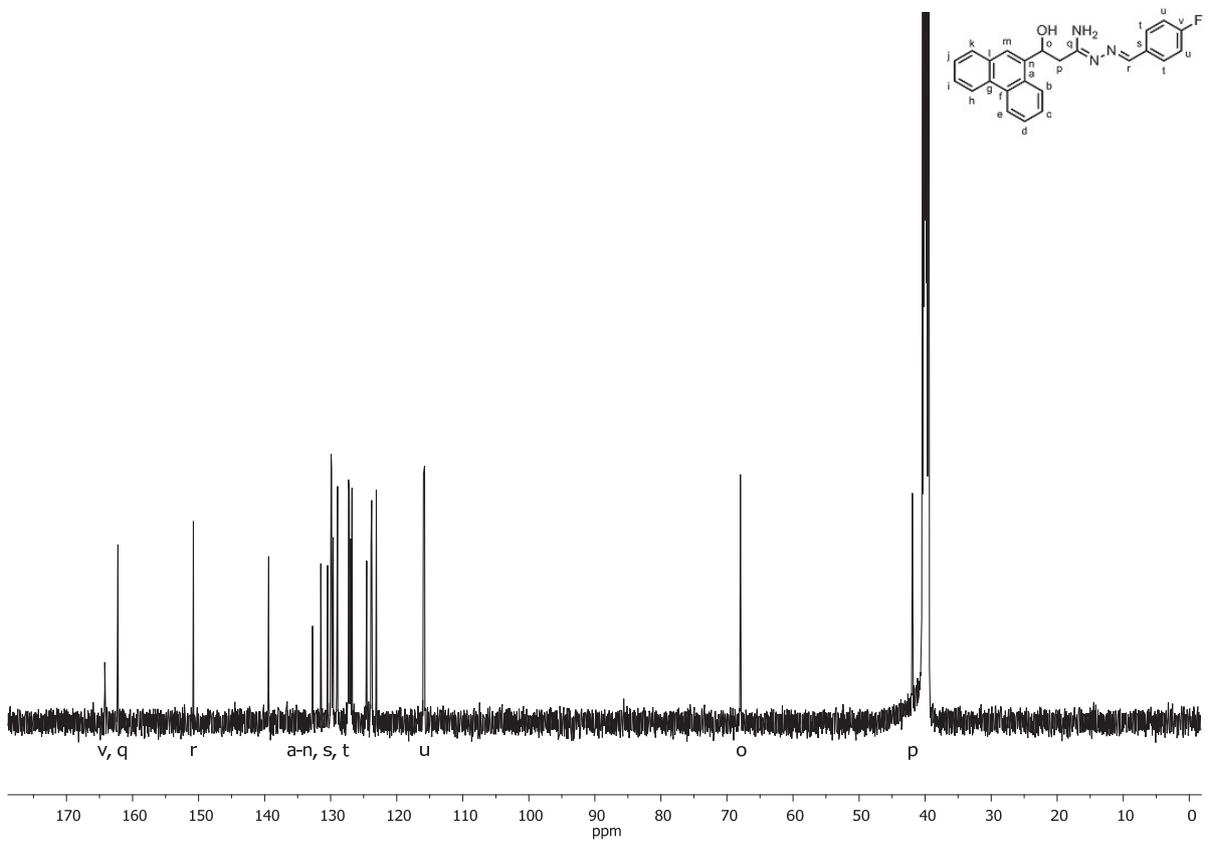


Abbildung 40. ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **86** in DMSO-d_6

Abbildung 38 zeigt das IR-Spektrum von Verbindung **86**. Die Banden bei Wellenzahlen von $3493,7\text{ cm}^{-1}$ und $3379,7\text{ cm}^{-1}$ sind der N–H- und der O–H-Streckschwingung zuzuordnen, die bei Wellenzahlen von $1625,7$ und $1605,9\text{ cm}^{-1}$ den C=N-Streckschwingungen.

Abbildung 39 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und Abbildung 40 das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **86** in DMSO-d_6 .

Wie Abbildung 41 offenbart, kristallisiert Verbindung **86** als (1*Z*,*N'E*)-*N'*-(4-Fluorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanhydrazonamid. Ein besonderes Merkmal der Molekülstruktur von **86** ist die intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der NH_2 -Gruppe der Hydrazonamidstruktur und der alkoholischen Funktion. Letztere fungiert als Wasserstoffbrückenakzeptor.

Kurz und Mitarbeiter hatten bereits *N'*-(Cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid röntgenkristallographisch untersucht und ebenfalls eine (1*Z*,*N'E*)-Konfiguration ermittelt.²⁰³

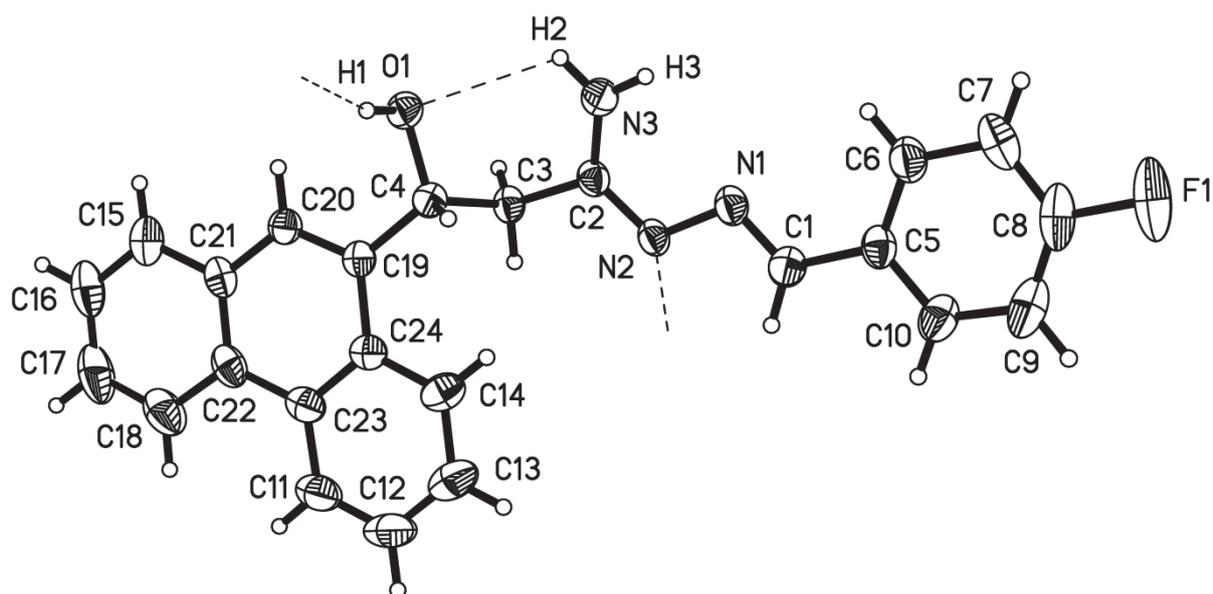


Abbildung 41. Kristallstruktur von Verbindung **86**; die Ellipsoide entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 30 %, Wasserstoffatome sind mit willkürlichen Radii gezeichnet; gestrichelte Linien kennzeichnen die Ausrichtung von intramolekularen und intermolekularen Wasserstoffbrücken im Kristall; ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°]: O1–C4 1,420 (4), N1–N2 1,406 (4), N1–C1 1,272 (5), N2–C2 1,301 (4), N3–C2 1,301 (4), C1–C5 1,475 (5), C2–C3 1,506 (5), C3–C4 1,545 (4), O1–H1 0,92 (3), H1···N2# 1,87 (3), O1···N2# 2,765 (4); O1–H1···N2# 163 (4), N3–H2 0,85 (3), H2···O1 2,48 (5), N3···O1 2,957 (5), N3–H2···O1 116 (4) (Symmetriecode #: $0,5-x, 0,5+y, 0,5-z$)

Abbildung 42 belegt, dass innerhalb des Kristalls die Moleküle durch intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen dem Alkohol als Wasserstoffbrückendonator und dem Stickstoffatom N2 als Wasserstoffbrückenakzeptor kettenförmig angeordnet sind.

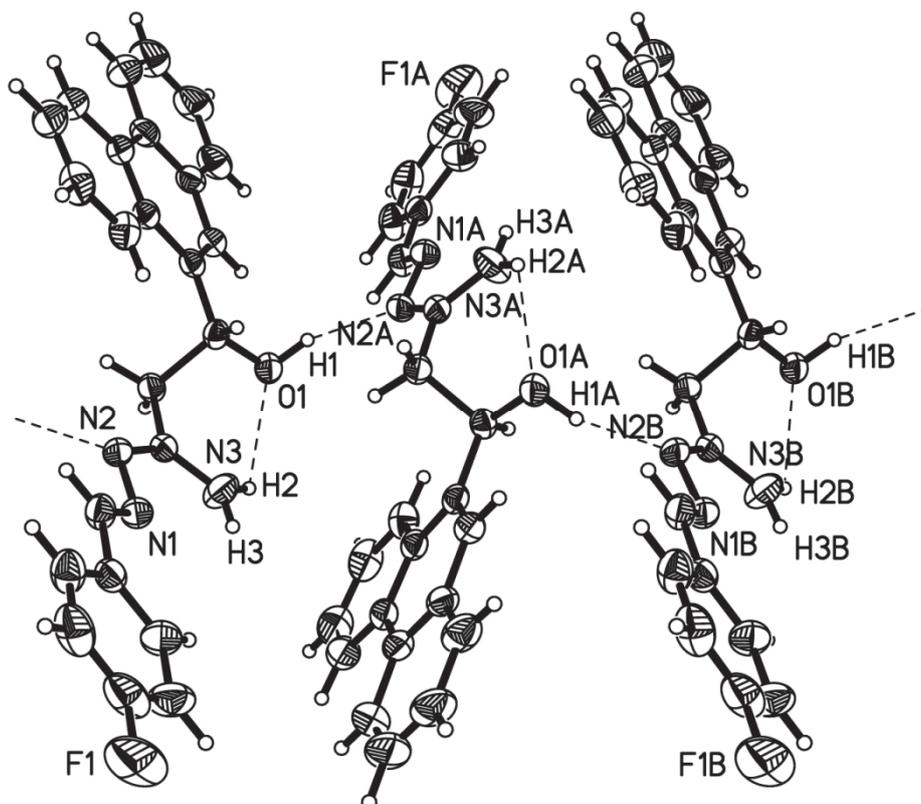
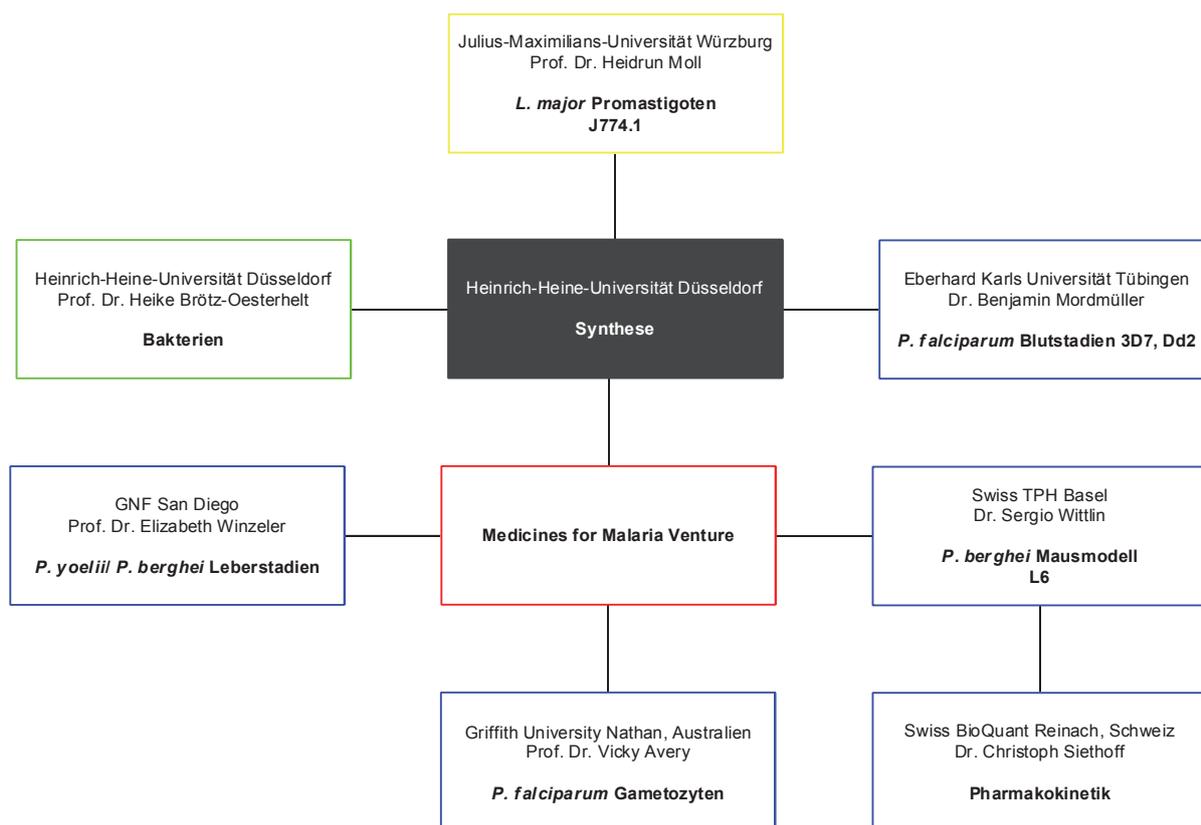


Abbildung 42. Kettenförmige Anordnung der Moleküle von **86** im Kristall

3.2 Biologische Evaluation der α - und β -Hydroxyamidrazone

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten α - und β -Hydroxyamidrazone wurden von den in Schema 37 auf Seite 94 aufgeführten Kooperationspartnern biologisch evaluiert. Die bereits an der Evaluation der seitenkettenmodifizierten oxaanalogen 8-Aminochinoline beteiligten Arbeitsgruppen konnten vermittelt durch die MMV um das Swiss Tropical and Public Health Institute in Basel und die Swiss BioQuant AG in Reinach ergänzt werden, wodurch zwei *in vitro* antiplasmodial aktive Verbindungen *in vivo*-Experimenten (*P. berghei* Mausmodell) zugeführt werden konnten.



Schema 37. Kooperationen zur biologischen Evaluation der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten α - und β -Hydroxyamidrazone; Abkürzungen: GNF = Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, Swiss TPH = Swiss Tropical and Public Health Institute

Da die Arylaminoalkohole Chinin, Mefloquin, Lumefantrin und Halofantrin potente Blutschizontozide sind und ihre Wirkung gegenüber anderen Entwicklungsstadien von *Plasmodium* spp. weniger stark ausgeprägt beziehungsweise nicht abschließend geklärt ist, wurden im Rahmen der antiplasmodialen Evaluation nur ausgewählte Vertreter der arylaminoalkoholanalogen α - und β -Hydroxyamidrazone hinsichtlich ihrer gametozytoziden und gewebeschizontoziden Eigenschaften untersucht.

3.2.1 Antiplasmodiale *in vitro*-Evaluation der Hydroxyhydrasonamide

Die dargestellten α - und β -Hydroxyamidrazone^{*****} (siehe Abbildung 45, Seite 97) wurden hinsichtlich ihrer antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität gegenüber einem chloroquinsensitiven (3D7) und einem chloroquinresistenten *P. falciparum*-Stamm (Dd2) untersucht. Als Referenz dienten die Leitstruktur **XVIII**, der Arylaminoalkohol Mefloquin und das 4-Aminochinolin Chloroquin. Die Ergebnisse der antiplasmodialen *in vitro*-Evaluation fasst Tabelle 8 auf Sei-

***** Zum Zeitpunkt des Druckes der vorliegenden Arbeit lagen für einige Verbindungen keine Daten zu ihrer antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität vor.

te 98 zusammen. Die Diskussion der Ergebnisse soll entsprechend der variierten Molekülregion (siehe Abbildung 43) erfolgen.

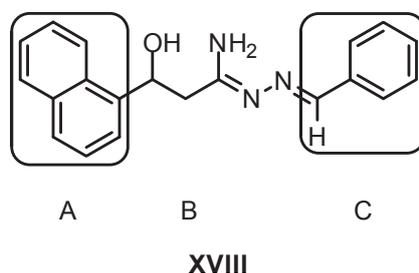


Abbildung 43. Die Leitstruktur **XVIII** mit den drei zu variiierenden Molekülregion A, B und C

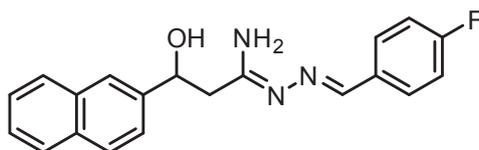
Variation der Molekülregion A

Der 1-Naphthylsubstituent der Leitstruktur **XVIII** wurde durch einen 2-Naphthyl- und durch einen 9-Phenanthrylsubstituenten ersetzt.

Mit Ausnahme der in der Molekülregion C *n*-propyl-, pyridyl- und furylsubstituierten Vertreter **57**, **71** und **72** sind alle in der Molekülregion A 1-naphthylsubstituierten Verbindungen **58**, **60–65**, **67** und **68** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,060–0,28 µM) allen in derselben Molekülregion 2-naphthylsubstituierten Verbindungen **76–84** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ ≥ 0,34) hinsichtlich ihrer *in vitro*-Aktivität gegenüber dem *P. falciparum*-Stamm 3D7 überlegen. Jedes 2-naphthylsubstituierte β-Hydroxyhydrazonamid weist einen mindestens um den Faktor 2,8 größeren IC₅₀-Wert auf als sein strukturell entsprechendes 1-naphthylsubstituiertes Pendant. Die beiden in der Molekülregion A 9-phenanthrylsubstituierten Arylaminoalkohol-Analoga **85** und **86** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,0083–0,016 µM, *P. falciparum* Dd2 IC₅₀ = 0,011–0,028 µM) sind *in vitro* weitaus potentere Wachstumsinhibitoren beider *P. falciparum*-Stämme als die 1-naphthylsubstituierten Arylaminoalkohol-Analoga **57**, **58**, **60–65**, **67**, **68**, **71** und **72** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ ≥ 0,060 µM, *P. falciparum* Dd2 IC₅₀ ≥ 0,062 µM). Der enorme Einfluss des in der Molekülregion A gelegenen Arylsubstituenten auf die antiplasmodiale *in vitro*-Aktivität der Arylaminoalkohol-Analoga ist in Abbildung 44 anhand der in der Molekülregion C 4-fluorphenylsubstituierten Verbindungen **79**, **63** und **86** dargestellt.

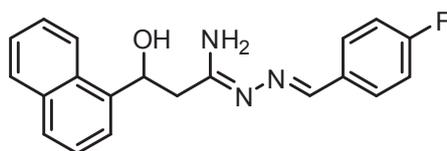
Die IC₅₀-Werte der am meisten versprechenden Verbindung (1*Z*,*N'E*)-*N'*-(4-Fluorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanhydrazonamid **86** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,0083 µM, *P. falciparum* Dd2 IC₅₀ = 0,011 µM) sind mit denen der Referenzsubstanzen Mefloquin (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,0065 µM, *P. falciparum* Dd2 IC₅₀ = 0,0066 µM) und Chloroquin (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,0067 µM, *P. falciparum* Dd2 IC₅₀ = 0,14 µM) vergleichbar.

96



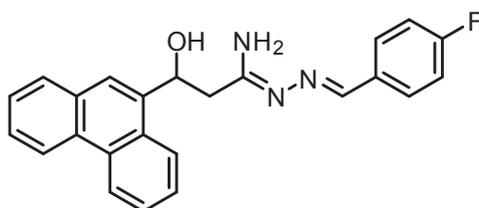
P. falciparum 3D7 IC₅₀ = 2,0 μM

79



P. falciparum 3D7 IC₅₀ = 0,060 μM

63



P. falciparum 3D7 IC₅₀ = 0,0083 μM

86

Abbildung 44. IC₅₀-Werte der drei in der Molekülregion C 4-fluorphenylsubstituierten Verbindungen **79**, **63** und **86** gegenüber dem *P. falciparum*-Stamm 3D7

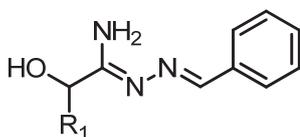
Variation der Molekülregion B

Von den beiden α -hydroxysubstituierten Verbindungen zeigt nur der 1-naphthylsubstituierte Vertreter **55** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 3,0 μM, *P. falciparum* Dd2 IC₅₀ = 3,9 μM) eine wenn auch moderate *in vitro*-Aktivität gegenüber den *P. falciparum*-Stämmen 3D7 und Dd2. Demnach ist die für die 3-Hydroxypropanhydrazonamide festgestellte Überlegenheit der 1-Naphthylsubstitution auf die 2-Hydroxyacetohydrazonamide übertragbar.

Variation der Molekülregion C

Unter den 3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamiden weisen drei in der Molekülregion C arylsubstituierte Verbindungen im zweistelligen nanomolaren Bereich liegende IC₅₀-Werte gegenüber dem *P. falciparum*-Stamm 3D7 auf und sind damit der Leitstruktur **XVIII** überlegen (**62–64**: *P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,60–0,91 μM). Neben den schon genannten Verbindungen inhibieren noch drei weitere in der Molekülregion C arylsubstituierte Vertreter

das Wachstum des chloroquinresistenten Stammes Dd2 besser als die Leitstruktur **XVIII** (**60**, **62–65** und **67**: *P. falciparum* Dd2 IC₅₀ = 0,062–0,21 µM).



55: R₁ = 1-Naphthyl

56: R₁ = 2-Naphthyl

57: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = *n*-Propyl, R₃ = H

58: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = *tert*-Butyl, R₃ = H

59: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 5-Nonyl, R₃ = H

60: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 4-MePh, R₃ = H

61: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 4-CF₃Ph, R₃ = H

62: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 4-MeOPh, R₃ = H

63: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 4-FPh, R₃ = H

64: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 3-BrPh, R₃ = H

65: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 2,4-diFPh, R₃ = H

66: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 3,4-diFPh, R₃ = H

67: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 3,4-diClPh, R₃ = H

68: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 3-EtO,4-OHPh, R₃ = H

69: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 4-Et₂NMePh, R₃ = H

70: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 3-Et₂NMe,4-OHPh, R₃ = H

71: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 2-Pyridyl, R₃ = H

72: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 3-Furyl, R₃ = H

73: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = *n*-Butyl, R₃ = *n*-Butyl

74: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = Ph, R₃ = *n*-Propyl

75: R₁ = 1-Naphthyl, R₂ = 4-FPh, R₃ = Me

76: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 4-MePh, R₃ = H

77: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 4-CF₃Ph, R₃ = H

78: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 4-MeOPh, R₃ = H

79: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 4-FPh, R₃ = H

80: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 2,4-diFPh, R₃ = H

81: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 3,4-diClPh, R₃ = H

82: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 3-EtO,4-OHPh, R₃ = H

83: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 2-Pyridyl, R₃ = H

84: R₁ = 2-Naphthyl, R₂ = 3-Furyl, R₃ = H

85: R₁ = 9-Phenanthryl, R₂ = Ph, R₃ = H

86: R₁ = 9-Phenanthryl, R₂ = 4-FPh, R₃ = H

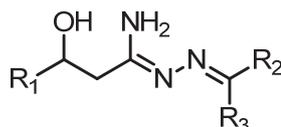


Abbildung 45. Biologisch evaluierte Arylaminoalkohol-Analoga

Von den einen Alkylsubstituenten tragenden in der Molekülregion A 1-naphthylsubstituierten Verbindungen **57** und **58** ist nur das *tert*-butylsubstituierte Derivat **58** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,28 µM, *P. falciparum* Dd2 IC₅₀ = 0,53 µM) aktiv. Den in der Molekülregion C arylsubstituierten Verbindungen ist es allerdings unterlegen. Die heteroarylsubstituierten Vertreter **71**, **72**, **83** und **84** sind den arylsubstituierten ebenfalls unterlegen.

Tabelle 8. Ergebnisse der antiplasmodialen Evaluation der α - und β -Hydroxyhydrazonamide **55–86**.

Verbindung	<i>P. f.</i> 3D7 IC ₅₀ [μ M] ^a	<i>P. f.</i> Dd2 IC ₅₀ [μ M] ^a	<i>P. f.</i> LSG IC ₅₀ [μ M] ^b	<i>P. b.</i> EEF IC ₅₀ [μ M] ^b
55	3,0	3,9	n. b.	n. b.
56	> 10	> 10	n. b.	n. b.
57	> 10	> 10	n. b.	n. b.
58	0,28	0,53	n. b.	n. b.
60	0,19	0,062	n. b.	n. b.
61	0,11	0,30	n. b.	n. b.
62	0,083	0,21	n. b.	n. b.
63	0,060	0,20	0,15	> 10
64	0,091	0,094	n. b.	n. b.
65	0,19	0,19	n. b.	n. b.
67	0,20	0,19	n. b.	n. b.
68	0,25	0,45	n. b.	n. b.
71	2,7	1,1	n. b.	n. b.
72	0,51	0,38	n. b.	n. b.
76	0,54	1,3	n. b.	n. b.
77	> 10	> 10	n. b.	n. b.
78	0,38	0,62	n. b.	n. b.
79	2,0	2,5	2,3	> 10
80	4,0	> 10	n. b.	n. b.
81	1,9	0,7	n. b.	n. b.
82	1,1	1,3	n. b.	n. b.
83	> 10	> 10	n. b.	n. b.
84	> 10	> 10	n. b.	n. b.
85	0,016	0,028	0,089	> 10
86	0,0083	0,011	0,095	> 10
XVIII	0,10	0,24	n. b.	n. b.
Mefloquin	0,0065	0,0066	n. b.	n. b.
Chloroquin	0,0067	0,14	44 % (120 μ M)	n. b.
Artesunat	n. b.	n. b.	0,044	n. b.
Atovaquon	n. b.	n. b.	n. b.	0,0017 \pm 0,0004

Abkürzungen: *P. f.* 3D7 = *P. falciparum* 3D7, *P. f.* Dd2 = *P. falciparum* Dd2, *P. f.* LSG = *P. falciparum* Gametozyten der Stadien IV und V, *P. b.* EEF = *P. berghei* Leberstadien

^a arithmetisches Mittel aus n Werten n \geq 2 unabhängiger Doppelbestimmungen

^b arithmetisches Mittel technischer Replikate, zum Teil mit Standardabweichung

Die beiden phenanthrylsubstituierten Derivate **85** und **86**, das in der Molekülregion C einen 4-Fluorphenylsubstituenten tragende 1-naphthylsubstituierte Derivat **63** und sein 2-naphthylsubstituiertes Pendant **79** wurden ausgewählt, um auf ihre Aktivität gegenüber Gametozyten von *P. falciparum* und gegenüber Leberstadien von *P. berghei* hin untersucht zu werden. **85**, **86** und **63** sind gegenüber *P. falciparum*-Gametozyten der Stadien IV und V *in vitro* hochaktiv. Die beiden phenanthrylsubstituierten Derivate **85** und **86** (*P. falciparum* LSG IC₅₀ = 0,089–0,095 µM) weisen sogar IC₅₀-Werte von unter 0,10 µM auf und sind damit inhibitorisch nahezu so aktiv wie die Referenzsubstanz Artesunat (*P. falciparum* LSG IC₅₀ = 0,044 µM). Gegenüber Leberstadien von *P. berghei* sind die getesteten Arylaminoalkohol-Analoga nicht aktiv.

Um die Selektivität der 3-Hydroxypropanhydrazonamide bewerten zu können, wurden die IC₅₀-Werte ausgewählter Vertreter gegenüber L6-Zellen ermittelt. Das Spindelgift Podophyllotoxin diente als Referenz. Die Zytotoxizitätsdaten sowie die auf die *P. falciparum*-Stämme 3D7 und Dd2 und die *P. falciparum*-Gametozyten der Stadien IV und V bezogenen Selektivitätsindizes sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9. Ergebnisse der Zytotoxizitäts- und Selektivitätsbestimmung der 3-Hydroxypropanhydrazonamide **57**, **58**, **60–64**, **71**, **72**, **85** und **86** unter Verwendung der L6-Zelllinie.

Verbindung	L6 IC ₅₀ [µM]	L6 IC ₅₀ / <i>P. f.</i> 3D7 IC ₅₀ ^a	L6 IC ₅₀ / <i>P. f.</i> Dd2 IC ₅₀ ^a	L6 IC ₅₀ / <i>P. f.</i> LSG IC ₅₀ ^a
57	316	< 32	< 32	n. b.
58	279	997	527	n. b.
60	6,8	36	110	n. b.
61	26	234	86	n. b.
62	6,3	76	30	n. b.
63	19	321	96	127
64	3,9	43	43	n. b.
71	22	8	20	n. b.
72	145	284	381	n. b.
85	6,1	383	219	69
86	16	1891	1427	165
XVIII	17	170	71	n. b.
Podophyllotoxin	0,0040	n. b.	n. b.	n. b.

Abkürzungen: *P. f.* 3D7 = *P. falciparum* 3D7, *P. f.* Dd2 = *P. falciparum* Dd2, *P. f.* LSG = *P. falciparum* Gametozyten der Stadien IV und V

^a berechnet unter Verwendung ungerundeter IC₅₀-Werte gegenüber L6-Zellen

Bemerkenswert ist die geringe Zytotoxizität der *tert*-butylsubstituierten Verbindung **58**; auch die furylsubstituierte Verbindung **72** weist einen über 100 μM liegenden IC_{50} -Wert gegenüber L6-Zellen auf.

Aufgrund ihrer herausragenden antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität einerseits und ihrer Selektivität andererseits wurden die 4-fluorphenylsubstituierten Arylaminoalkohol-Analoga **63** und **86** für *in vivo*-Experimente ausgewählt.

3.2.2 Antiplasmodiale *in vivo*-Evaluation der Verbindungen **63** und **86**

Die intravenös mit *P. berghei* infizierten NMRI-Mäuse wurden in drei Gruppen eingeteilt: Drei Mäuse erhielten die 1-naphthylsubstituierte Verbindung **63**, drei weitere erhielten die 9-phenanthrylsubstituierte Verbindung **86** und fünf weitere erhielten keine Behandlung. Die Testverbindungen wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht peroral verabreicht. Die am ersten Tag nach der letzten Applikation gemessene Parasitämiereduktion sowie die mittlere Überlebenszeit sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. Ergebnisse der antiplasmodialen *in vivo*-Evaluation der Verbindungen **63** und **86** mit dem Standard Peters Test

Verbindung	Parasitierte Erythrozyten [%]	Parasitämiereduktion [%]	Mittlere Überlebenszeit [d]
63 ^a	41,67	39,37	6,7
86 ^a	0,30	99,56	10
Kontrolle ^b	68,72	0	4

^a n = 3

^b n = 5

In diesem Modell überleben die Mäuse der Kontrollgruppe gewöhnlich sechs bis sieben Tage. Nach der Parasitämiebestimmung am vierten Tag *postinfectionem* wurden die Mäuse der Kontrollgruppe euthanasiert.

Die Behandlung mit der naphthylsubstituierten Verbindung **63** führte nur zu einer 39,37 %-igen Reduktion parasitierter Erythrozyten. Eine Maus verstarb am sechsten Tag *postinfectionem*, woraufhin die zwei noch lebenden Mäuse am darauffolgenden Tag euthanasiert wurden. Die mit der phenanthrylsubstituierten Verbindung **86** behandelten Mäuse wiesen eine 99,56 %-ige Reduktion parasitierter Erythrozyten auf. Nachdem die erste Maus am zehnten Tag *postinfectionem* tot aufgefunden worden war, wurden die zwei noch lebenden Mäuse am selben Tag euthanasiert. Beide Arylaminoalkohol-Analoga sind demnach *in vivo* antiplasmodial aktiv; das phenanthrylsubstituierte Arylaminoalkohol-Analogon **86** reduziert nicht nur die

intraerythrozytäre Parasitämie, sondern verlängert auch die mittlere Überlebenszeit der behandelten Mäuse. Zu einer Heilung führt es allerdings nicht.

3.2.3 Lipinski's Rule of Five

Die von *Lipinski* postulierte Rule of Five dient der Vorhersage der oralen Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs. Weist erstens diese nicht mehr als fünf Wasserstoffbrückendonatoren und nicht mehr als zehn Wasserstoffbrückenakzeptoren auf, liegt zweitens ihre Molekülmasse unter 500 g/mol und beträgt drittens der Logarithmus ihres Verteilungskoeffizienten, kurz log P, maximal 5, so erfüllt sie die Kriterien Lipinskis. Die Fünferregel wurde um zahlreiche Anforderungen ergänzt (z. B. aus maximal 20 bis 70 Atomen bestehend, eine molekulare Brechung zwischen 40 und 130 aufweisend) und bestehende Anforderungen wurden modifiziert (z. B. eine Molekülmasse zwischen 160 und 480 g/mol besitzend). Abbildung 46 legt dar, dass beide *in vivo* antiplasmodial aktiven Arylaminoalkohol-Analoga **63** und **86** den Anforderungen Lipinskis genügen.

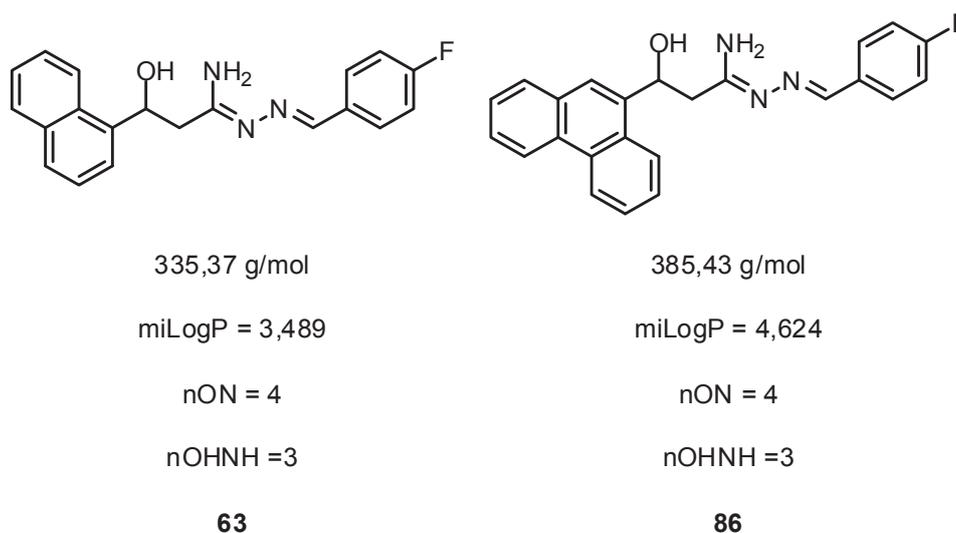


Abbildung 46. Die *in vivo* getesteten Verbindungen **63** und **86** erfüllen Lipinski's Rule of Five. Abkürzungen: miLogP = mit der Software Molinspiration, Version 2011.04, kalkulierter log P,²⁵⁴ nON = Anzahl der Wasserstoffbrückenakzeptoren, nOHNH = Anzahl der Wasserstoffbrückendonatoren

3.2.4 Pharmakokinetischer Schnappschuss der Verbindungen 63 und 86

Um einen Einblick in die pharmakokinetischen Eigenschaften der *in vivo* antiplasmodial aktiven Verbindungen zu bekommen, wurde den Mäusen der Behandlungsgruppen (siehe 3.2.2) 1 Stunde, 4 Stunden und 24 Stunden nach der ersten Applikation der jeweiligen Verbindung Blut entnommen. Tabelle 11 fasst die mittels LC-MS ermittelten Plasmakonzentrationen zusammen.

Tabelle 11. Pharmakokinetischer Schnappschuss der Verbindungen **63** und **86**

Verbindung	c [ng/ml], 1 h	c [ng/ml], 4 h	c [ng/ml], 24 h
63	316	145	< 5,0
86	4690	3100	86,1

Das lipophilere einen Phenanthrensubstituenten tragende Arylaminoalkohol-Analogon ist zu jedem der drei Messzeitpunkte in wesentlich höherer Konzentration im Blutplasma wiederzufinden als das weniger lipophile Analogon. Das naphthylsubstituierte 3-Hydroxypropanhydrazonamid ist demnach wesentlich schlechter bioverfügbar. Die Plasmakonzentrationen korrelieren gut mit der antiplasmodialen *in vivo*-Aktivität.

3.2.5 Antileishmaniale *in vitro*-Evaluation der Hydroxyhydrazonamide

Die beiden 2-Hydroxyaceto-hydrazonamide **55** und **56**, alle 1-naphthyl- und 9-phenanthrylsubstituierten 3-Hydroxypropanhydrazonamide **57–75**, **85** und **86** sowie das 2-naphthylsubstituierte Derivat **77** wurden bisher auf ihre antileishmaniale *in vitro*-Aktivität gegenüber Promastigoten von *L. major* untersucht. Die Ergebnisse fasst Tabelle 12 zusammen.

Die IC₅₀-Werte von drei Verbindungen liegen unterhalb des IC₅₀-Wertes der Referenzsubstanz Miltefosin. Bemerkenswerterweise handelt es sich bei diesen Verbindungen zum einen um die beiden *N*-alkylidensubstituierten, einen 1-Naphthylsubstituenten tragenden β -Hydroxyhydrazonamide **59** und **73** (*L. major* Promastigoten IC₅₀ = 9,4–19,8 μ M), und zum anderen um das phenanthrylsubstituierte Derivat **85** (*L. major* Promastigoten IC₅₀ = 10,7 μ M). Das zweite einen Phenanthrensubstituenten aufweisende *N*-(4-fluor)benzylidensubstituierte 3-Hydroxypropanhydrazonamid **86** ist deutlich schwächer antileishmanial aktiv als die drei zuvor genannten Verbindungen.

Die derzeit verfügbaren Testergebnisse erlauben keine sichere Aussage zu den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Molekülregion A, zumal erst eine Verbindung mit einem 2-Naphthylsubstituenten untersucht wurde. Festzustellen ist, dass 2-Hydroxyaceto-hydrazonamide *in vitro* inaktiv und damit 3-Hydroxypropanhydrazonamiden unterlegen sind. Außerdem sind lipophile *N*-alkylidensubstituierte Derivate *N*-arylalkylidensubstituierten deutlich überlegen. *N*-Heteroarylalkylidensubstituierte Verbindungen weisen keine antileishmaniale *in vitro*-Aktivität auf.

Tabelle 12. Ergebnisse der antileishmanialen Evaluation der Hydrazonamide **55–75**, **77**, **85** und **86**.

Verbindung	<i>L. m.</i> IC ₅₀ [µM]
55	> 100
56	> 100
57	> 100
58	> 100
59	9,4
60	45,8
61	48,3
62	54,9
63	58,4
64	57,4
65	58,5
66	58,1
67	61,9
68	59,4
69	63,7
70	48,7
71	> 100
72	> 100
73	19,8
74	53,2
75	55,9
77	> 100
85	10,7
86	47,5
Miltefosin	36,2
Pentamidin	82,0

Abkürzungen: *L. m.* = *L. major* Promastigoten

^a Doppelbestimmung

Die aktiven Verbindungen werden derzeit hinsichtlich ihrer Zytotoxizität gegenüber J774.1 Makrophagen untersucht. Ausgewählte Verbindungen sollen anschließend einem Amastigotentest zugeführt werden.

3.2.6 Antibakterielle *in vitro*-Evaluation der Hydroxyhydrazonamide

Die α - und β -Hydroxyhydrazonamide wurden auf ihre Aktivität gegenüber gramnegativen und grampositiven Bakterien gescreent. Gegenüber gramnegativen Bakterien wurde keine Aktivität festgestellt. Tabelle 13 fasst die vorläufigen Ergebnisse der antibakteriellen Evaluation zusammen.

Tabelle 13. Minimale Hemmkonzentrationen der Arylaminoalkohol-Analoga **55–86**.

Verb.	<i>B. s.</i> MHK [$\mu\text{g/ml}$]	<i>S. a.</i> MHK [$\mu\text{g/ml}$]	<i>M. l.</i> MHK [$\mu\text{g/ml}$]	<i>S. p.</i> MHK [$\mu\text{g/ml}$]	<i>S. p.</i> klin. MHK [$\mu\text{g/ml}$]
55	> 64	> 64	> 64	> 64	n. b.
56	> 64	> 64	> 64	> 64	n. b.
57	> 64	> 64	> 64	0,5–2	0,125–0,5
58	> 64	> 64	> 64	> 64	n. b.
59	8	16	4–8	0,0625	0,0625–0,125
60	> 64	> 64	> 64	$\leq 0,0625$	0,016
61	> 64	> 64	> 64	> 64	n. b.
62	n. b.	n. b.	n. b.	$\leq 0,031$	0,016–0,031
63	n. b.	n. b.	n. b.	$\leq 0,031$	0,016–0,031
64	> 64	> 64	> 64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$
65	64	> 64	64	$\leq 0,5$	0,016–0,0625
66	8	16	4–8	0,0625	0,031–0,125
67	4	> 64	2	$\leq 0,5$	0,016–0,031
68	64	64	64	0,25–8	0,0625–1
69	> 64	> 64	> 64	4	2–4
70	> 64	> 64	> 64	4–8	4–8
71	> 64	> 64	> 64	0,25–1	0,0625–0,5
72	> 64	> 64	> 64	> 64	n. b.
73	16	> 64	16	0,0625–0,125	0,0625–0,0125
74	> 64	> 64	16	0,25	0,0625–0,25
75	> 64	> 64	> 64	0,25–0,5	0,125–0,25
76	> 64	> 64	> 64	$\leq 0,0625$	$\leq 0,0625$
77	> 64	> 64	> 64	> 64	n. b.
78	n. b.	n. b.	n. b.	$\leq 0,125$	0,0625–0,125
79	n. b.	n. b.	n. b.	$\leq 0,125$	0,0625–0,125
80	n. b.	n. b.	n. b.	$\leq 0,125$	0,0625–0,125
81	n. b.	n. b.	n. b.	$\leq 0,0625$	$\leq 0,0625$

82	64	64	64	0,5–16	0,25–2
83	> 64	> 64	> 64	1–2	1–2
84	> 64	> 64	> 64	> 64	n. b.
85	> 64	> 64	> 64	0,008–0,016	0,004–0,016
86	> 64	> 64	> 64	≤ 0,031	0,008–0,031
XVIII	> 64	> 64	> 64	0,016–0,031	0,016–0,031

Abkürzungen: *B. s.* = *Bacillus subtilis* 168, *E. f.* = *Enterococcus faecalis* ATCC29212, *S. a.* = *S. aureus* ATCC29213, *M. l.* = *Micrococcus luteus* ATCC4698, *S. p.* = *S. pneumoniae* ATCC49619, *S. p. klin.* = multiresistente klinische Isolate von *S. pneumoniae*, MHK = minimale Hemmkonzentration

Nahezu alle β -Hydroxypropanhydrazonamide sind äußerst potente Inhibitoren des Wachstums von *S. pneumoniae*. Die phenanthrensubstituierten Verbindungen **85** und **86** sind ihrem jeweiligen 1-naphthylsubstituierten Pendant **XVIII** beziehungsweise **63** überlegen. Alle 2-naphthylsubstituierten Verbindungen (**76**, **78–84**) sind wiederum weniger aktiv als die korrespondierenden 1-Naphthylderivate.

Verbindungen, die eine mindestens aus 3 Kohlenstoffatomen bestehende Alkylkette (**59**, **73**, **74**) oder einen dihalogenierten Phenylkern (**66**, **67**) aufweisen, offenbaren ein erweitertes Wirkungsspektrum.

Die gegenüber *S. pneumoniae* aktiven Verbindungen wurden auch auf ihre Aktivität gegenüber multiresistenten klinischen Isolaten geprüft. Die minimalen Hemmkonzentrationen waren den gegenüber dem Laborstamm gemessenen vergleichbar. Demnach wird die *in vitro*-Aktivität der 3-Hydroxypropanhydrazonamide nicht von den konventionellen Resistenzmechanismen beeinträchtigt.

Nach Abschluss der antibakteriellen *in vitro*-Evaluation sollen ausgewählte Verbindungen zur Untersuchung ihrer *in vivo*-Aktivität einem Mausmodell zugeführt werden.

4 Experimenteller Teil

4.1 Geräteverzeichnis und Analysemethoden

Schmelzpunkte

Mettler FP5/Mettler FP51, Gallenkamp MPD350.BM2.5 (unkorrigiert)

IR-Spektren

Varian 800 FT-IR Scimitar series (Feststoffe in Form eines KBr-Presslings, Flüssigkeiten in Form eines Films auf einer NaCl-Platte)

¹H-NMR-Spektren

Bruker Avance DRX 500, 500 MHz (chemische Verschiebung δ relativ zum internen Standard Tetramethylsilan in ppm, Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration, Abkürzungen der Signalmultiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sept = Septett und m = Multiplett, sonstige Abkürzungen: br = breit, Angabe der Kopplungskonstanten J in Hz)

¹³C-NMR-Spektren

Bruker Avance DRX 500, 126 MHz (chemische Verschiebung δ relativ zum internen Standard Tetramethylsilan in ppm, Abkürzungen der Signalmultiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, q = Quartett, Angabe der Kopplungskonstanten J in Hz)

Elementaranalysen

Perkin Elmer PE 2400 CHN Elemental Analyzer

Massenspektren (ESI-HRMS)

Bruker Daltonics UHR-QTOF maXis 4G

Röntgenstrukturanalysen

Einkristalldiffraktometer Xcalibur (Eos), Firma Oxford Diffraction, graphische Darstellung Programmpaket SHELXTL

Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Natrium- oder Magnesiumsulfat

Dünnschichtchromatographie

DC-Aluminiumplatten Merck, Kieselgel 60, Fluoreszenzindikator F₂₅₄ (Kammersättigung, 8 cm Laufstrecke, Detektion durch Fluoreszenzlöschung bei UV-Licht der Wellenlänge 254 nm oder durch Anfärbung mit wässriger Kaliumpermanganat-Lösung)

Säulenchromatographie

Kieselgel 60 Macherey-Nagel (0,04–0,063 mm/230–400 mesh, Porengröße 60 Å)

Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Varian ProStar 210 System/ UV-Detektor 330, 254 nm; Phenomenex Luna C-18(2), 250 mm x 4,6 mm, Partikelgröße 1,8 µm, Phenomenex SecurityGuard C-18, 4 mm x 3,0 mm; Gradientenelution, 70 % Acetonitril in Wasser bis 100 % Acetonitril in 15 min, Flussrate 1 ml/min

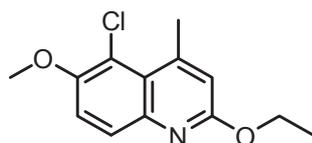
4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) und analytische Daten

4.2.1 Verbindungen aus Kapitel 2.3.1

AAV 1: Synthese der 2-Alkoxy-5-chlor-6-methoxy-4-methylchinoline 1–3 in Anlehnung an die Literatur²⁰⁴

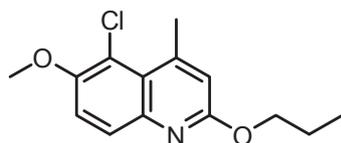
108 mmol des ausgewählten Natriumalkoholates (25 %-ige Lösung in dem entsprechenden trockenen Alkohol) werden über einen Zeitraum von 30 min über einen Tropftrichter zu einer Suspension von 5,01 g (18 mmol) 2,5-Dichlor-6-methoxy-4-methylchinolin-Hydrochlorid **XXI** in 30 ml des entsprechenden trockenen Alkohols getropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 h zum Rückfluss erhitzt, bevor 15 ml des Lösungsmittels durch Destillation bei Normaldruck entfernt werden. Die Heizquelle wird abgenommen und 15 ml Wasser werden langsam hinzugefügt. Die erhaltene Suspension wird auf 10 °C abgekühlt, das Produkt durch Saugfiltration abgetrennt und mit Wasser gewaschen.

Zur Herstellung von **3** wird Natriumpropan-2-olat als Feststoff portionsweise innerhalb von 30 min hinzugefügt.

5-Chlor-2-ethoxy-6-methoxy-4-methylchinolin 1

Hergestellt aus 2,5-Dichlor-6-methoxy-4-methylchinolin-Hydrochlorid **XXXIX** (5,01 g, 18 mmol) und Natriumethanolat (7,35 g, 108 mmol) nach AAV 1.

Ausbeute	46 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	48 °C
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.74 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H, H-8), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H, H-7), 6.71 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1 H, H-3), 4.46 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 3.99 (s, 3 H, OCH ₃), 2.97 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3 H, CH ₃), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	160.55, 151.95, 147.17, 143.58, 127.80, 124.27, 117.82, 116.78, 115.54, 61.35, 57.18, 25.59, 14.62
C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₂	(251.71)
Berechnet [%]	C, 62.03; H, 5.61; N, 5.56
Gefunden [%]	C, 61.77; H, 5.43; N, 5.61

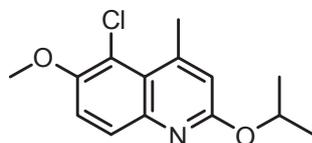
5-Chlor-6-methoxy-4-methyl-2-propoxychinolin 2

Hergestellt aus 2,5-Dichlor-6-methoxy-4-methylchinolin-Hydrochlorid **XXXIX** (5,01 g, 18 mmol) und Natriumpropan-1-olat (8,86 g, 108 mmol) nach AAV 1.

Ausbeute	73 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	79 °C
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.75 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H, H-8), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H, H-7), 6.73 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1 H, H-3), 4.35 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.99 (s, 3 H, OCH ₃), 2.98 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3 H, CH ₃), 1.88–1.77 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	160.76, 151.93, 147.15, 143.59, 127.79, 124.27, 117.82, 116.80, 115.53, 67.20, 57.18, 25.59, 22.36, 10.62
C ₁₄ H ₁₆ ClNO ₂	(265.74)
Berechnet [%]	C, 63.28; H, 6.07; N, 5.27

Gefunden [%]	C, 63.47; H, 6.09; N, 5.16
--------------	----------------------------

5-Chlor-2-isopropoxy-6-methoxy-4-methylchinolin 3

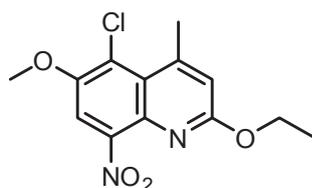


Hergestellt aus 2,5-Dichlor-6-methoxy-4-methylchinolin-Hydrochlorid **XXXIX** (5,01 g, 18 mmol) und Natriumpropan-2-olat (8,86 g, 108 mmol) nach AAV 1.

Ausbeute	61 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	102 °C
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.73 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H, H-8), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H, H-7), 6.68 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1 H, H-3), 5.48 (sept, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H, OCH(CH ₃) ₂), 3.98 (s, 3 H, OCH ₃), 2.96 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 3 H, CH ₃), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6 H, OCH(CH ₃) ₂)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	160.05, 151.85, 147.07, 143.69, 127.81, 124.12, 117.80, 117.29, 115.53, 67.65, 57.21, 25.54, 22.06
C ₁₄ H ₁₆ ClNO ₂	(265.74)
Berechnet [%]	C, 63.28; H, 6.07; N, 5.27
Gefunden [%]	C, 63.39; H, 6.02; N, 5.22

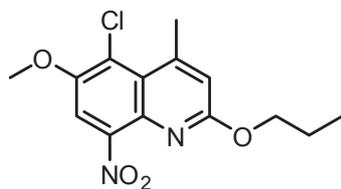
AAV 2: Synthese der 2-Alkoxy-5-chlor-6-methoxy-4-methyl-8-nitrochinoline 4–6 in Anlehnung an die Literatur²⁰⁴

Zu einer Lösung von 11 mmol des ausgewählten 2-Alkoxy-5-chlor-6-methoxy-4-methylchinolins in 34 ml Triethylphosphat werden unter Rühren 5,25 g (37 mmol) Phosphor-pentoxid in einer Portion hinzugefügt. Das Gemisch wird 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionstemperatur wird auf 35 °C eingestellt und 2,22 g Kaliumnitrat (22 mmol) werden hinzugefügt. Nach Zugabe von 10 ml *n*-Hexan wird die Reaktionstemperatur über einen Zeitraum von 2 h zwischen 35 und 40 °C gehalten. 22 ml Methanol werden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird 1 h zum Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Suspension wird auf 0 bis 5 °C abgekühlt und 2 h auf dieser Temperatur gehalten. Das Produkt wird durch Saugfiltration abgetrennt und zunächst mit Wasser bis zu einem neutralen pH-Wert des Waschwassers und anschließend mit Methanol gewaschen.

5-Chlor-2-ethoxy-6-methoxy-4-methyl-8-nitrochinolin 4

Hergestellt aus **1** (2,77 g, 11 mmol) nach AAV 2.

Ausbeute	56 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	178 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1534 (N–O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.61 (s, 1 H, H-7), 6.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-3), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 4.01 (s, 3 H, OCH ₃), 2.98 (d, $J = 0.9$ Hz, 3 H, CH ₃), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	161.38, 150.52, 147.46, 146.32, 134.86, 125.33, 122.12, 118.59, 109.34, 62.38, 57.43, 25.63, 14.33
C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	(296.71)
Berechnet [%]	C, 52.62; H, 4.42; N, 9.44
Gefunden [%]	C, 52.71; H, 4.68; N, 9.38

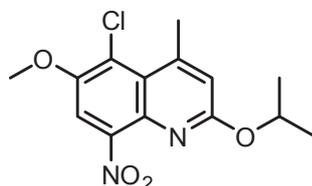
5-Chlor-6-methoxy-4-methyl-8-nitro-2-propoxychinolin 5

Hergestellt aus **2** (2,92 g, 11 mmol) nach AAV 2.

Ausbeute	61 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	172 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1535 (N–O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.61 (s, 1 H, H-7), 6.82 (d, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-3), 4.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.01 (s, 3 H, OCH ₃), 2.98 (d, $J = 0.6$ Hz, 3 H, CH ₃), 1.84–1.76 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	161.58, 150.51, 147.43, 146.32, 134.87, 125.33, 122.12, 118.61, 109.34, 68.04, 57.42, 25.63, 22.08, 10.51
C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	(310.73)

Berechnet [%]	C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02
Gefunden [%]	C, 54.09; H, 5.07; N, 9.01

5-Chlor-2-isopropoxy-6-methoxy-4-methyl-8-nitrochinolin 6



Hergestellt aus **3** (2,52 g, 9,5 mmol) nach AAV 2.

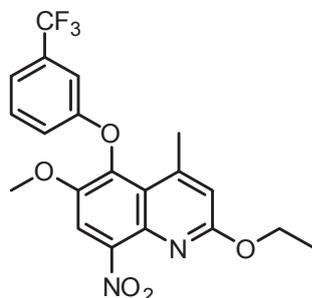
Ausbeute	60 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	168 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1527 (N–O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.60 (s, 1 H, H-7), 6.78 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H, H-3), 5.34 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H, OCH(CH ₃) ₂), 4.01 (s, 3 H, OCH ₃), 2.97 (d, $J = 0.7$ Hz, 3 H, CH ₃), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H, OCH(CH ₃) ₂)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	160.97, 150.42, 147.37, 146.31, 135.00, 125.21, 122.12, 119.04, 109.30, 69.39, 57.44, 25.58, 21.79
C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	(310.73)
Berechnet [%]	C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02
Gefunden [%]	C, 54.24; H, 4.90; N, 9.03

AAV 3: Synthese der 2-Alkoxy-5-aryloxy-6-methoxy-4-methyl-8-nitrochinoline 7–11 in Anlehnung an die Literatur²⁰⁴

Eine Lösung von 16,3 mmol des ausgewählten Phenols in 15 ml Dimethylsulfoxid wird mit 0,92 g (16,3 mmol) Kaliumhydroxid auf 100 °C erhitzt und 30 min auf dieser Temperatur gehalten. 14,2 mmol des ausgewählten 2-Alkoxy-5-chlor-6-methoxy-4-methyl-8-nitrochinolins werden unter Rühren in einer Portion hinzugefügt. Es entsteht eine dunkle Lösung, die 2,5 h auf einer Reaktionstemperatur von 100 °C gehalten wird. 30 ml Wasser werden langsam hinzugefügt und die Temperatur währenddessen oberhalb von 60 °C gehalten. Die Suspension wird anschließend auf 10 °C abgekühlt. Das Produkt wird durch Saugfiltration abgetrennt, mit Wasser gewaschen, an der Luft und anschließend unter stark vermindertem Druck getrocknet. Das Rohprodukt wird in 125 ml Toluol in Gegenwart von Aktivkohle zum Rückfluss erhitzt und heiß durch Kieselgur filtriert. 100 ml Toluol werden durch Destillation bei Normaldruck entfernt. Die Lösung wird auf 70 °C abgekühlt und 100 ml *n*-Hexan werden

hinzugefügt. Die Suspension wird auf 0 bis 5 °C abgekühlt. Das Produkt wird durch Saugfiltration abgetrennt und mit *n*-Hexan gewaschen.

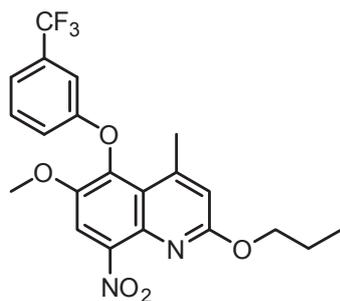
2-Ethoxy-6-methoxy-4-methyl-8-nitro-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin 7



Hergestellt aus **4** (1,31 g, 4,4 mmol) und 3-(Trifluormethyl)phenol (0,83 g, 5,1 mmol) nach AAV 3.

Ausbeute	43 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	204 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1528 (N–O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.75 (s, 1 H, H-7), 7.40 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4'), 7.08 (s, 1 H, H-2'), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H-6'), 6.75 (s, 1 H, H-3), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 3.81 (s, 3 H, OCH ₃), 2.62 (s, 3 H, CH ₃), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	162.11, 157.92, 146.34, 145.91, 144.43, 140.83, 135.06, 132.32 (q, $J = 32.4$ Hz), 130.36, 123.66 (q, $J = 272.6$ Hz), 121.87, 119.21 (q, $J = 3.7$ Hz), 118.16, 117.60, 112.22 (q, $J = 3.8$ Hz), 111.26, 62.44, 57.01, 23.14, 14.36
C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₅	(422.35)
Berechnet [%]	C, 56.87; H, 4.06; N, 6.63
Gefunden [%]	C, 56.62; H, 4.09; N, 6.46

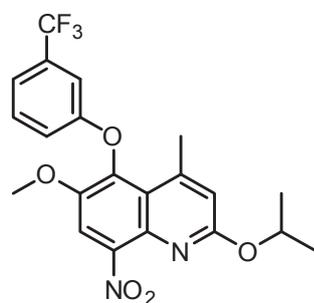
6-Methoxy-4-methyl-8-nitro-2-propoxy-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin 8



Hergestellt aus **5** (1,71 g, 5,5 mmol) und 3-(Trifluormethyl)phenol (1,02 g, 6,3 mmol) nach AAV 3.

Ausbeute	75 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	180 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	1528 (N–O)
$^1\text{H-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	7.75 (s, 1 H, H-7), 7.40 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4'), 7.08 (s, 1 H, H-2'), 6.92 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1 H, H-6'), 6.76 (s, 1 H, H-3), 4.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.80 (s, 3 H, OCH ₃), 2.62 (s, 3 H, CH ₃), 1.87–1.76 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
$^{13}\text{C-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	162.31, 157.92, 146.32, 145.88, 144.42, 140.83, 135.08, 132.32 (q, $J = 32.8$ Hz), 130.36, 123.66 (q, $J = 272.5$ Hz), 121.87, 119.20 (q, $J = 3.8$ Hz), 118.15, 117.61, 112.22 (q, $J = 3.7$ Hz), 111.26, 68.11, 57.01, 23.13, 22.10, 10.54
C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₅	(436.38)
Berechnet [%]	C, 57.80; H, 4.39; N, 6.42
Gefunden [%]	C, 57.81; H, 4.63; N, 6.49

2-Isopropoxy-6-methoxy-4-methyl-8-nitro-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin **9**

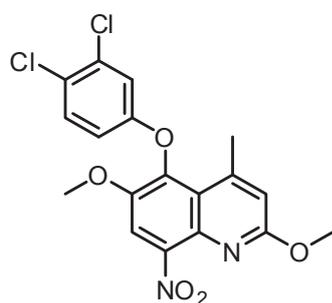


Hergestellt aus **6** (1,49 g, 4,8 mmol) und 3-(Trifluormethyl)phenol (0,89 g, 5,5 mmol) nach AAV 3.

Ausbeute	64 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt [°C]	155 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	1526 (N–O)
$^1\text{H-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	7.75 (s, 1 H, H-7), 7.40 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4'), 7.09 (s, 1 H, H-2'), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H-6'), 6.72 (s, 1 H, H-3), 5.41 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H, OCH(CH ₃) ₂), 3.80 (s, 3 H, OCH ₃), 2.61 (s, 3 H, CH ₃), 1.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H, OCH(CH ₃) ₂)

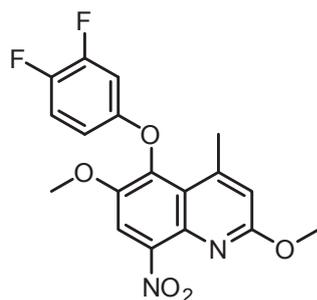
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	161.70, 157.94, 146.23, 145.81, 144.36, 140.84, 135.20, 132.32 (q, $J = 32.7$ Hz), 130.35, 123.68 (q, $J = 273.2$ Hz), 121.74, 119.19 (q, $J = 3.6$ Hz), 118.18, 118.04, 112.23 (q, $J = 3.5$ Hz), 111.22, 69.42, 57.03, 23.10, 21.82
$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$	(436.38)
Berechnet [%]	C, 57.80; H, 4.39; N, 6.42
Gefunden [%]	C, 57.65; H, 4.66; N, 6.45

5-(3,4-Dichlorphenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methyl-8-nitrochinolin **10**



Hergestellt aus 5-Chlor-2,6-dimethoxy-4-methyl-8-nitrochinolin **XLI** (4,01 g, 14,2 mmol) und 3,4-Dichlorphenol (2,66 g, 16,3 mmol) nach AAV 3.

Ausbeute	65 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	252 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	1538 (N–O)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	7.75 (s, 1 H, H-7), 7.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, H-5'), 6.89 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-2'), 6.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, H-3), 6.66 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1 H, H-6'), 4.01 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 2.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H, CH_3)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	162.59, 156.90, 146.58, 146.04, 144.70, 140.82, 134.98, 133.58, 131.20, 126.10, 122.01, 117.55, 117.23, 114.83, 111.34, 57.20, 53.94, 23.21
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$	(409.22)
Berechnet [%]	C, 52.83; H, 3.45; N, 6.85
Gefunden [%]	C, 52.59; H, 3.44; N, 6.85

5-(3,4-Difluorphenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methyl-8-nitrochinolin **11**

Hergestellt aus 5-Chlor-2,6-dimethoxy-4-methyl-8-nitrochinolin **XLI** (4,01 g, 14,2 mmol) und 3,4-Difluorphenol (2,12 g, 16,3 mmol) nach AAV 3.

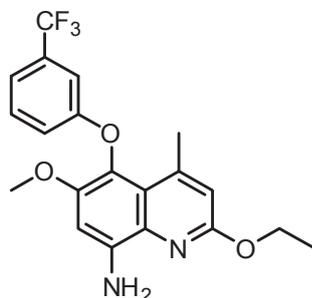
Ausbeute	58 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	231 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1538 (N–O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.75 (s, 1 H, H-7), 7.11–7.03 (m, 1 H, arom. H), 6.76 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-3), 6.68–6.61 (m, 1 H, arom. H), 6.52–6.43 (m, 1 H, arom. H), 4.01 (s, 3 H, OCH ₃), 3.83 (s, 3 H, OCH ₃), 2.63 (d, $J = 0.9$ Hz, 3 H, CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	162.43, 153.94 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz), 150.66 (dd, $J = 249.3, 14.4$ Hz), 146.57, 146.01 (dd, $J = 242.6, 12.7$ Hz), 146.00, 144.47, 141.10, 134.86, 121.96, 117.59 (d, $J = 19.3$ Hz), 117.34, 111.29, 110.26 (dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz), 104.90 (d, $J = 21.0$ Hz), 57.04, 53.79, 23.04
C ₁₈ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₅	(376.31)
Berechnet [%]	C, 57.45; H, 3.75; N, 7.44
Gefunden [%]	C, 57.71; H, 3.50; N, 7.33

AAV 4: Synthese der 2-Alkoxy-5-aryloxy-6-methoxy-4-methylchinolin-8-amine **12–16** in Anlehnung an die Literatur²⁰⁴

3,7 mmol des ausgewählten 2-Alkoxy-5-aryloxy-6-methoxy-4-methyl-8-nitrochinolins und 25 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %) werden in 50 ml trockenem Ethanol suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird auf 60 °C erhitzt und 0,90 ml (0,93 g, 18,5 mmol) Hydrazinhydrat werden über einen Zeitraum von 15 min mit einer Spritze portionsweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf einer Temperatur von 60 °C gehalten und anschließend 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 50 °C wird der Katalysator per Filtration durch Kieselgur entfernt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C wird Wasser über einen Zeitraum von 30 min über einen Tropftrichter zum Filtrat getropft. Die erhaltene Suspension wird

anschließend auf 5 °C abgekühlt. Das Produkt wird durch Saugfiltration abgetrennt und mit 5 ml eines Ethanol-Wasser-Gemisches gewaschen.

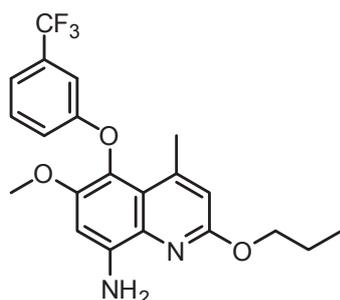
2-Ethoxy-6-methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **12**



Hergestellt aus **9** (1,56 g, 3,7 mmol) nach AAV 4.

Ausbeute	83 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	130 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3480, 3374 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, H-4'), 7.05 (s, 1 H, H-2'), 6.93 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1 H, H-6'), 6.77 (s, 1 H, H-3), 6.64 (s, 1 H, H-7), 4.70 (br s, 2 H, NH ₂), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 3.75 (s, 3 H, OCH ₃), 2.55 (s, 3 H, CH ₃), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.56, 159.37, 148.30, 146.04, 141.19, 131.23, 131.90 (q, $J = 32.4$ Hz), 129.99, 128.58, 123.92 (q, $J = 272.5$ Hz), 120.74, 118.19, 118.00 (q, $J = 3.7$ Hz), 115.82, 111.94 (q, $J = 3.8$ Hz), 99.22, 61.30, 56.65, 23.05, 14.55
C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃	(392.37)
Berechnet [%]	C, 61.22; H, 4.88; N, 7.14
Gefunden [%]	C, 61.14; H, 4.98; N, 6.96

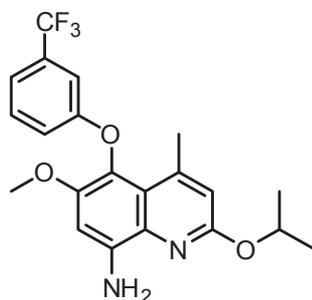
6-Methoxy-4-methyl-2-propoxy-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)quinolin-8-amin **13**



Hergestellt aus **10** (0,87 g, 2 mmol) nach AAV 4.

Ausbeute	39 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	76 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3477, 3373 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, H-4'), 7.05 (s, 1 H, H-2'), 6.93 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H, H-6'), 6.78 (s, 1 H, H-3), 6.65 (s, 1 H, H-7), 4.52 (br s, 2 H, NH ₂), 4.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.75 (s, 3 H, OCH ₃), 2.55 (s, 3 H, CH ₃), 1.89–1.79 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.57, 159.55, 148.26, 146.00, 141.06, 131.90 (q, $J = 32.4$ Hz), 131.27, 129.98, 128.59, 123.92 (q, $J = 272.4$, Hz), 120.72, 118.18, 117.99 (q, $J = 3.7$ Hz), 115.84, 111.94 (q, $J = 3.7$ Hz), 99.29, 67.18, 56.65, 23.03, 22.28, 10.71
C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃	(406.40)
Berechnet [%]	C, 62.06; H, 5.21; N, 6.89
Gefunden [%]	C, 61.88; H, 5.49; N, 6.65

2-Isopropoxy-6-methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **14**

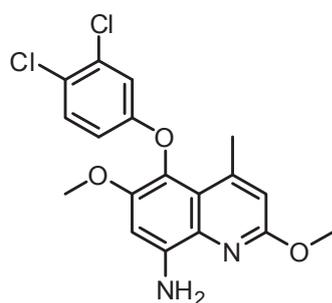


Hergestellt aus **11** (1,22 g, 2,8 mmol) nach AAV 4.

Ausbeute	44 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	91 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3454, 3360 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4'), 7.05 (s, 1 H, H-2'), 6.94 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1 H, H-6'), 6.77 (s, 1 H, H-3), 6.61 (s, 1 H, H-7), 5.46 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H, OCH(CH ₃) ₂), 4.69 (br s, 2 H, NH ₂), 3.75 (s, 3 H, OCH ₃), 2.54 (s, 3 H, CH ₃), 1.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H, OCH(CH ₃) ₂)

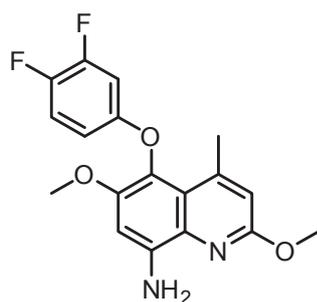
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	159.56, 158.87, 148.18, 146.00, 141.08, 131.89 (q, $J = 32.6$ Hz), 131.33, 129.98, 128.59, 123.93 (q, $J = 272.3$ Hz), 120.61, 118.20, 117.99 (q, $J = 3.8$ Hz), 116.36, 111.95 (q, $J = 3.7$ Hz), 99.25, 67.75, 56.68, 23.02, 22.00
$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$	(406.40)
Berechnet [%]	C, 62.06; H, 5.21; N, 6.89
Gefunden [%]	C, 62.01; H, 5.60; N, 6.80

5-(3,4-Dichlorphenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methylchinolin-8-amin **15**



Hergestellt aus **7** (1,51 g, 3,7 mmol) nach AAV4.

Ausbeute	90 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	157 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3466, 3367 (N-H)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, H-5'), 6.85 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-2'), 6.76 (s, 1 H, H-7), 6.67 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1 H, H-6'), 6.65 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-3), 4.85 (br s, 2 H, NH_2), 4.01 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 2.54 (d, $J = 0.8$ Hz, 3 H, CH_3)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	159.68, 158.55, 148.35, 145.99, 141.39, 133.02, 131.02, 130.75, 128.47, 124.50, 120.73, 116.84, 115.64, 114.76, 99.04, 56.66, 52.98, 22.99
$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$	(379.24)
Berechnet [%]	C, 57.01; H, 4.25; N, 7.39
Gefunden [%]	C, 56.83; H, 3.98; N, 7.27

5-(3,4-Difluorphenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methylchinolin-8-amin 16

Hergestellt aus **8** (1,51 g, 4 mmol) nach AAV 4.

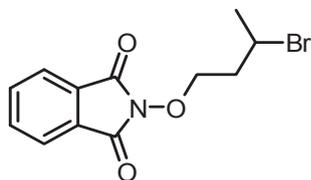
Ausbeute	80 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	147 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3483, 3376 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.06–6.96 (m, 1 H, arom. H), 6.76 (s, 1 H, H-7, arom. H), 6.65 (d, J = 0.8 Hz, 1 H, H-3), 6.61–6.55 (m, 1 H, arom. H), 6.54–6.47 (m, 1 H, arom. H), 4.84 (br s, 2 H, NH ₂), 4.01 (s, 3 H, OCH ₃), 3.77 (s, 3 H, OCH ₃), 2.55 (d, J = 0.6 Hz, 3 H, CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.67, 155.72 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 150.59 (dd, J = 247.5, 13.9 Hz), 148.51, 146.10, 145.30 (dd, J = 240.2, 12.8 Hz), 141.32, 131.06, 128.85, 120.85, 117.23 (d, J = 18.7 Hz), 115.57, 110.12 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz), 104.33 (d, J = 20.9 Hz), 99.15, 56.70, 52.99, 22.94
C ₁₈ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃	(346.33)
Berechnet [%]	C, 62.42; H, 4.66; N, 8.09
Gefunden [%]	C, 62.21; H, 4.64; N, 7.97

4.2.2 Verbindungen aus Kapitel 2.3.2AAV 5: Synthese von 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion XLVI

8,2 g (50 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid, 32,4 g 1,3-Dibrombutan (150 mmol) und 2,0 g Aliquat® 336 (5 mmol) werden in einem Zweiphasensystem aus 100 ml Dichlormethan und 100 ml 10 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung 3 h bei 20 °C gerührt. 2,0 g (5 mmol) Aliquat® 336 werden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wird weitere 24 h bei 20 °C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Zugabe von Petrolether 40/60 kristallisiert das Produkt aus, wird durch Saugfiltration abgetrennt und mit Petrolether 40/60 gewaschen. Das Produkt wird ge-

gegebenfalls säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.

2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVI**



Hergestellt aus *N*-Hydroxyphthalimid (8,2 g, 50 mmol) und 1,3-Dibrombutan (32,4 g, 150 mmol) nach AAV 5.

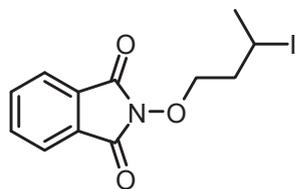
Ausbeute	37 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	89 °C (Literatur ²⁵⁵ : 86–89 °C)
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1788, 1725 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.93–7.82 (m, 2 H, arom. H), 7.82–7.71 (m, 2 H, arom. H), 4.61–4.49 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)Br), 4.46–4.30 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)Br), 2.33–2.25 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)Br), 2.25–2.15 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)Br), 1.82 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)Br)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.62, 134.60, 128.89, 123.63, 76.53, 46.86, 39.50, 26.52
C ₁₂ H ₁₂ BrNO ₃	(298.13)
Berechnet [%]	C, 48.34; H, 4.06; N, 4.70
Gefunden [%]	C, 48.62; H, 4.08; N, 4.69

AAV 6: Synthese von 2-(3-Iodobutoxy)isoindolin-1,3-dion **17** in Anlehnung an die Literatur²⁰⁴

4,0 g (13,4 mmol) 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVI** und 2,2 g (14,7 mmol) Natriumiodid werden in 30 ml Aceton 24 h unter Lichtausschluss zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 15 °C wird das präzipitierte Natriumbromid durch Saugfiltration abgetrennt und dreimal mit jeweils 3 ml Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 20 ml Dichlormethan versetzt. Das präzipitierte Natriumiodid wird durch Saugfiltration entfernt und dreimal mit jeweils 3 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 20 ml einer 5 %-igen Natriumbisulfidlösung und einmal mit 20 ml Wasser gewaschen. Das Lö-

sungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether und *n*-Hexan gewaschen.

2-(3-Iodobutoxy)isoindolin-1,3-dion **17**^{††††††}



Hergestellt aus 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XXVIII** (4,0 g, 13,4 mmol) nach AAV 6.

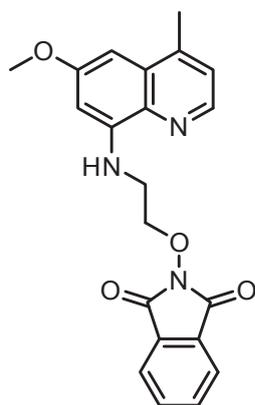
Ausbeute	89 % als beigefarbener Feststoff
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1786, 1731 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.95–7.81 (m, 2 H, arom. H), 7.81–7.66 (m, 2 H, arom. H), 4.63–4.51 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)I), 4.45–4.23 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)I), 2.35–2.21 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)I), 2.20–2.10 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)I), 2.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)I)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.59, 134.59, 128.89, 123.63, 78.11, 41.16, 28.96, 24.23
C ₁₂ H ₁₂ INO ₃	(345.13)

4.2.3 Verbindungen aus Kapitel 2.3.3

AAV 7a: Synthese der *N*-phthaloylgeschützten Hydroxylamine **18** und **19**

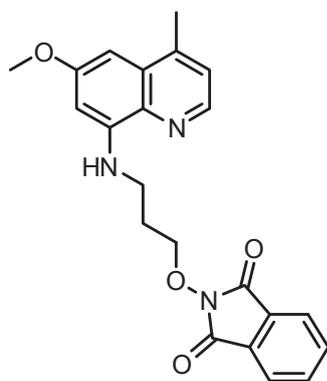
0,19 g (1 mmol) 6-Methoxy-4-methylchinolin-8-amin **XXIV**, 1 mmol des ausgewählten 2-(Bromalkoxy)isoindolin-1,3-dions und 0,13 mg (1 mmol) DIPEA werden 2 h bei 100 °C gerührt. 0,5 mmol des 2-(Bromalkoxy)isoindolin-1,3-dions sowie 65 mg (0,5 mmol) DIPEA werden hinzugefügt, bevor die Reaktionsmischung weitere 6 h bei 100 °C gerührt wird. Nach dem Abkühlen auf 20 °C wird die pastöse Masse in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1/19) gereinigt.

^{††††††} Verbindung 17 konnte nicht elementaranalysenrein erhalten werden.

2-(2-((6-Methoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)ethoxy)isoindolin-1,3-dion **18**

Hergestellt aus 6-Methoxy-4-methylchinolin-8-amin **XXIV** (0,79 g, 4,2 mmol) und 2-(2-Bromethoxy)isoindolin-1,3-dion **XLIV** (1,7 g, 6,3 mmol) nach AAV 7a.

Ausbeute	70 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	139 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3408 (N–H), 1788, 1734 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.46 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, H–2'), 7.89–7.80 (m, 2 H, arom. H), 7.76–7.66 (m, 2 H, arom. H), 7.17 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, H–3'), 6.87 (br s, 1 H, NH), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, arom. H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, arom. H), 4.51 (t, J = 5.5 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ N), 3.78–3.67 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ N), 2.59 (s, 3 H, CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.71, 159.04, 145.68, 144.16, 142.81, 134.78, 134.52, 129.55, 128.90, 123.62, 122.72, 96.52, 89.31, 76.31, 55.22, 41.70, 19.26
C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄	(377.39)
Berechnet [%]	C, 68.83; H, 5.07; N, 11.13
Gefunden [%]	C, 68.83; H, 4.86; N, 10.97

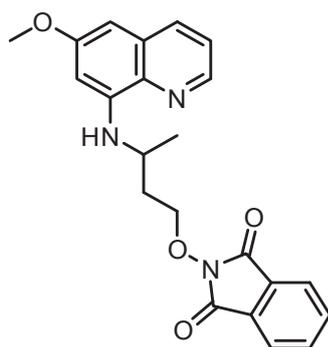
2-(3-((6-Methoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)propoxy)isoindolin-1,3-dion **19**

Aus 6-Methoxy-4-methylchinolin-8-amin **XXIV** (0,19 g, 1 mmol) und 2-(3-Brompropoxy)isoindolin-1,3-dion **XLV** (0,43 g, 1,5 mmol) nach AAV 7a.

Ausbeute	75 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	107 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3361 (N–H), 1788, 1737 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.42 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, H–2'), 7.96–7.81 (m, 2 H, arom. H), 7.80–7.67 (m, 2 H, arom. H), 7.16 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, H–3'), 6.43 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, arom. H), 6.39 (br s, 1 H, NH), 6.39 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, arom. H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 3.92 (s, 3 H, OCH ₃), 3.74–3.55 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 2.59 (s, 3 H, CH ₃), 2.34–2.13 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.66, 159.19, 146.13, 144.03, 142.66, 134.81, 134.46, 129.50, 128.94, 123.54, 122.70, 96.23, 88.86, 76.34, 55.22, 39.70, 27.84, 19.25
C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	(391.42)
Berechnet [%]	C, 67.51; H, 5.41; N, 10.74
Gefunden [%]	C, 67.29; H, 5.61; N, 10.75

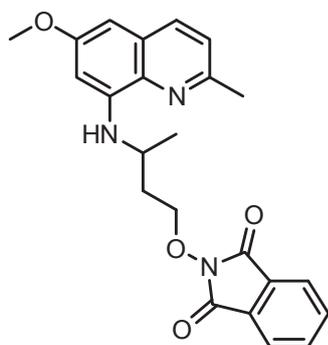
AAV 7b: Synthese der *N*-phthaloylgeschützten Hydroxylamine 20–24

1 mmol des ausgewählten 8-Aminochinolins, 0,30 g (1 mmol) 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVI** und 0,13 g (1 mmol) DIPEA werden bei 100 °C gerührt. Nach 8 und nach 16 h Reaktionszeit werden jeweils 0,15 g (0,5 mmol) 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVI** und 65 mg (0,5 mmol) DIPEA hinzugefügt. Nach 24 h Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung auf 20 °C abgekühlt, in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan beziehungsweise Ethylacetat/Dichlormethan 1/19) gereinigt.

2-(3-((6-Methoxychinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion **20**

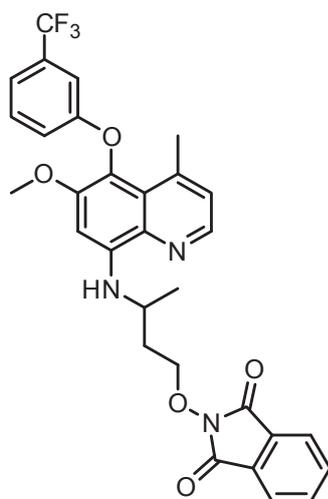
Hergestellt aus 6-Methoxychinolin-8-amin **XXII** (0,96 g, 5,5 mmol) und 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVI** (3,28 g, 11 mmol) nach AAV 7b.

Ausbeute	51 % als gelbes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3379 (N-H), 1788, 1732 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.52 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1 H, H-2'), 7.91 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 7.86–7.80 (m, 2 H, arom. H), 7.77–7.70 (m, 2 H, arom. H), 7.29 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1 H, H-3'), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, arom. H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, arom. H), 6.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, NH), 4.44–4.33 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 4.09–3.98 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.89 (s, 3 H, OCH ₃), 2.25–2.16 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.12–2.03 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.64, 159.48, 144.86, 144.32, 135.35, 134.76, 134.43, 129.87, 128.97, 123.51, 121.82, 97.19, 92.17, 76.00, 55.23, 45.31, 35.40, 20.8
C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	(391.42)
Berechnet [%]	C, 67.51; H, 5.41; N, 10.74
Gefunden [%]	C, 67.67; H, 5.63; N, 10.80

2-(3-(6-Methoxy-2-methylchinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion **21**

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	8.40 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-2'), 7.87–7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.77–7.69 (m, 2 H, arom. H), 7.15 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-3'), 6.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, arom. H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, arom. H), 6.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, NH), 4.47–4.31 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 4.09–3.99 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.91 (s, 3 H, OCH_3), 2.58 (s, 3 H, CH_3), 2.26–2.15 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 2.12–2.03 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	163.77, 159.37, 145.47, 144.01, 142.81, 134.89, 134.55, 129.72, 129.07, 123.63, 122.74, 96.77, 88.99, 76.14, 55.33, 45.41, 35.51, 20.93, 19.38
$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$	(405.45)
Berechnet [%]	C, 68.13; H, 5.72; N, 10.36
Gefunden [%]	C, 67.94; H, 5.89; N, 10.12

2-(3-((6-Methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion **23**

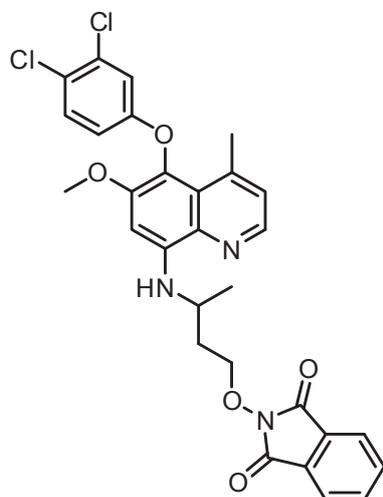


Hergestellt aus 6-Methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **XXXIV** (0,35 g, 1 mmol) und 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVI** (0,60 g, 2 mmol) nach AAV 7b.

Ausbeute	78 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	137 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3394 (N-H), 1784, 1732 (C=O)

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	8.38 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-2'), 7.95–7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.79–7.67 (m, 2 H, arom. H), 7.34 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5''), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, H-4''), 7.11 (s, 1 H, H-2''), 7.06 (dd, $J = 4.3, 0.6$ Hz, 1 H, H-3'), 6.93 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1 H, H-6''), 6.75 (s, 1 H, H-7'), 6.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, NH), 4.50–4.37 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 4.28–4.15 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.86 (s, 3 H, OCH_3), 2.61 (s, 3 H, CH_3), 2.27–2.15 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 2.13–2.01 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	163.66, 159.72, 151.01, 144.53, 143.63, 142.51, 134.53, 133.61, 131.86 (q, $J = 32.5$ Hz), 129.96, 128.89, 125.30, 124.89, 124.36, 123.96 (q, $J = 272.6$ Hz), 123.54, 118.12, 117.89 (q, $J = 3.7$ Hz), 112.16 (q, $J = 3.6$ Hz), 93.52, 75.95, 56.53, 45.31, 35.74, 23.17, 21.07
$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$	(565.54)
Berechnet [%]	C, 63.71; H, 4.63; N, 7.43
Gefunden [%]	C, 63.51; H, 4.60; N, 7.32

2-(3-((5-(3,4-Dichlorphenoxy)-6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion **24**



Aus 5-(3,4-Dichlorphenoxy)-6-methoxy-4-methylchinolin-8-amin **XXXV** (0,35 g, 1 mmol) und 2-(3-Brombutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVI** (0,60 g, 2 mmol) nach AAV 7b.

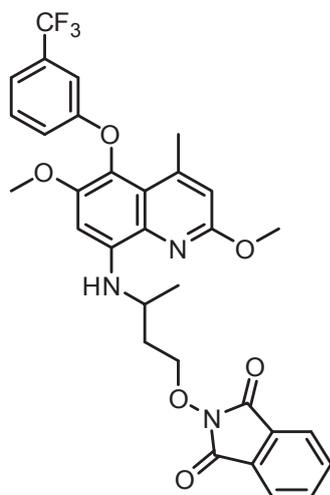
Ausbeute	59 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	170 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3397 (N-H), 1786, 1733 (C=O)

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	8.38 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-2'), 7.92–7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.79–7.68 (m, 2 H, arom. H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, H-5''), 7.06 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, H-3'), 6.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-2''), 6.74 (s, 1 H, H-7'), 6.69 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1 H, H-6''), 6.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, NH), 4.52–4.36 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 4.29–4.14 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 2.60 (s, 3 H, CH_3), 2.27–2.15 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 2.13–2.01 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	163.66, 158.74, 150.96, 144.54, 143.72, 142.36, 134.53, 133.52, 132.95, 130.71, 128.88, 125.25, 124.94, 124.33, 124.24, 123.54, 116.94, 114.80, 93.37, 75.92, 56.54, 45.29, 35.74, 23.08, 21.07
$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$	(566.43)
Berechnet [%]	C, 61.49; H, 4.45; N, 7.42
Gefunden [%]	C, 61.47; H, 4.39; N, 7.44

AAV 7c: Synthese der *N*-phthaloylgeschützten Hydroxylamine 25–28

1 mmol des ausgewählten 8-Aminochinolins, 0,38 g (1 mmol, 90 % Reinheit basierend auf $^1\text{H-NMR}$) **17** und 0,11 g (1,1 mmol) DIPA werden in 2 ml *N*-Methylpyrrolidon gelöst und 6 h bei 80 °C gerührt. Nach Zugabe von 0,29 g (0,75 mmol, 90 % Reinheit basierend auf $^1\text{H-NMR}$) **17** und 83 mg (0,83 mmol) DIPA wird die Reaktionsmischung weitere 18 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C werden 5 ml Wasser hinzugefügt und die Flüssigkeit wird abdekantiert. Nach erneuter Zugabe von 5 ml Wasser wird zweimal mit jeweils 5 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan 1/9) gereinigt.

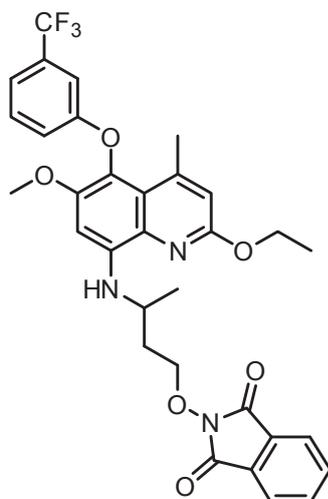
2-(3-((2,6-Dimethoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion **25**



Hergestellt aus 2,6-Dimethoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **XLIII** (0,38 g, 1 mmol) und **17** (0,67 g, 1,75 mmol, 90 % Reinheit) nach AAV 7c.

Ausbeute	63 % als orangefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	130 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3394 (N-H), 1788, 1734 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.90–7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.79–7.69 (m, 2 H, arom. H), 7.33 (t, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5''), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4''), 7.09 (s, 1 H, H-2''), 6.92 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1 H, H-6''), 6.74 (s, 1 H, H-7'), 6.63 (d, $J = 0.5$ Hz, 1 H, H-3'), 5.86 (br s, 1 H, NH), 4.57–4.37 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 4.21–4.08 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 4.00 (s, 3 H, OCH ₃), 3.82 (s, 3 H, OCH ₃), 2.54 (d, $J = 0.5$ Hz, 3 H, CH ₃), 2.28–2.16 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.16–2.06 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.62, 159.68, 159.41, 148.93, 146.27, 141.67, 134.52, 131.85 (q, $J = 32.0$ Hz), 130.88, 129.95, 128.87, 126.96, 123.95 (q, $J = 272.3$ Hz), 123.52, 120.57, 118.13, 117.89 (q, $J = 3.9$ Hz), 115.23, 112.10 (q, $J = 3.5$ Hz), 95.50, 75.93, 56.80, 52.93, 45.94, 35.59, 23.14, 21.16
C ₃₁ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₆	(595.57)
Berechnet [%]	C, 62.52; H, 4.74; N, 7.06
Gefunden [%]	C, 62.58; H, 4.82; N, 7.00

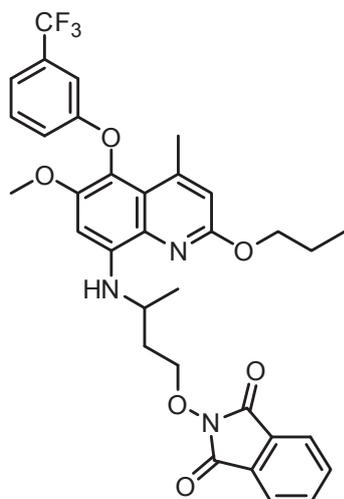
2-(3-((2-Ethoxy-6-methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dione **26**



Hergestellt aus **12** (0,39 g, 1 mmol) und **17** (0,67 g, 1,75 mmol, 90 % Reinheit) nach AAV 7c.

Ausbeute	65 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3388 (N-H), 1792, 1736 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.92–7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.78–7.68 (m, 2 H, arom. H), 7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5''), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4''), 7.09 (s, 1 H, H-2''), 6.92 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1 H, H-6''), 6.72 (s, 1 H, H-7'), 6.62 (s, 1 H, H-3'), 5.84 (br s, 1 H, NH), 4.54–4.36 (m, 4 H, OCH ₂ CH ₃ , OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 4.17–4.07 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.81 (s, 3 H, OCH ₃), 2.53 (s, 3 H, CH ₃), 2.26–2.16 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.15–2.04 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.63, 159.73, 159.10, 148.85, 146.15, 141.75, 134.52, 131.86 (q, $J = 32.2$ Hz), 131.01, 129.94, 128.90, 126.91, 123.96 (q, $J = 272.3$ Hz), 123.51, 120.48, 118.15, 117.86 (q, $J = 3.4$ Hz), 115.46, 112.13 (q, $J = 3.5$ Hz), 95.40, 75.97, 61.26, 56.84, 45.88, 35.66, 23.11, 21.17, 14.51
C ₃₂ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₆	(609.59)
Berechnet [%]	C, 63.05; H, 4.96; N, 6.89
Gefunden [%]	C, 63.12; H, 5.19; N, 6.67

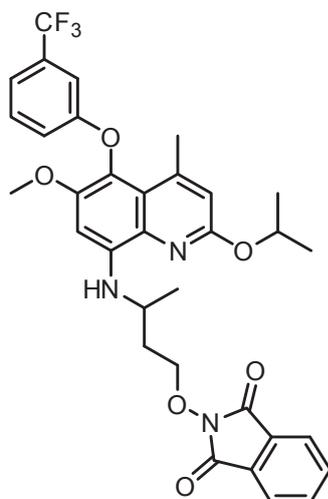
2-(3-((6-Methoxy-4-methyl-2-propoxy-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion 27



Hergestellt aus **13** (0,41 g, 1 mmol) und **17** (0,67 g, 1,75 mmol, 90 % Reinheit) nach AAV 7c.

Ausbeute	69 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	98 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3381 (N-H), 1789, 1731 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.89–7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.78–7.70 (m, 2 H, arom. H), 7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5"), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4"), 7.09 (s, 1 H, H-2"), 6.92 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1 H, H-6"), 6.72 (s, 1 H, 7'-H), 6.63 (s, 1 H, 3'-H), 5.84 (br s, 1 H, NH), 4.52–4.38 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 4.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.17–4.07 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.81 (s, 3 H, OCH ₃), 2.54 (s, 3 H, CH ₃), 2.27–2.16 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.15–2.05 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.92–1.76 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.62, 159.74, 159.31, 148.83, 146.12, 141.74, 134.52, 131.86 (q, $J = 32.3$ Hz), 131.03, 129.94, 128.91, 126.94, 123.97 (q, $J = 272.5$ Hz), 123.51, 120.46, 118.15, 117.86 (q, $J = 3.4$ Hz), 115.51, 112.13 (q, $J = 3.6$ Hz), 95.40, 75.98, 67.11, 56.84, 45.89, 35.66, 23.09, 22.28, 21.16, 10.76
C ₃₃ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₆	(623.62)
Berechnet [%]	C, 63.56; H, 5.17; N, 6.74
Gefunden [%]	C, 63.73; H, 5.13; N, 6.98

2-(3-((2-Isopropoxy-6-methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion **28**

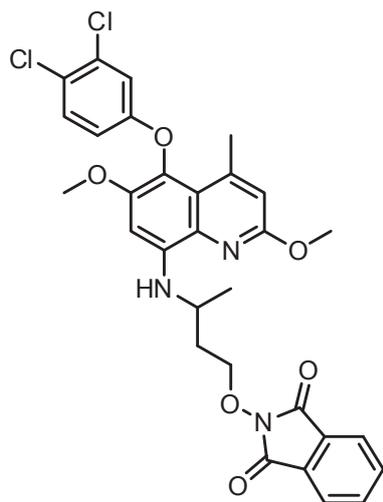


Hergestellt aus **14** (0,41 g, 1 mmol) und **17** (0,67 g, 1,75 mmol, 90 % Reinheit) nach AAV 7c.

Ausbeute	48 % als orangefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	121 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3394 (N-H), 1791, 1736 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.89–7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.79–7.70 (m, 2 H, arom. H), 7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5"), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4"), 7.09 (s, 1 H, H-2"), 6.93 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1 H, H-6"), 6.71 (s, 1 H, H-7"), 6.58 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H, H-3'), 5.83 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, NH), 5.38 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H, OCH(CH ₃) ₂), 4.52–4.38 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 4.15–4.05 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.81 (s, 3 H, OCH ₃), 2.52 (s, 2 H, CH ₃), 2.25–2.05 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, OCH(CH ₃) ₂), 1.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, OCH(CH ₃) ₂)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	163.62, 159.73, 158.57, 148.74, 146.11, 141.75, 134.52, 131.84 (q, $J = 32.1$ Hz), 131.09, 129.93, 128.89, 126.93, 123.97 (q, $J = 272.1$ Hz), 123.51, 120.30, 118.16, 117.84 (q, $J = 3.7$ Hz), 115.99, 112.12 (q, $J = 3.4$ Hz), 95.40, 75.97, 67.83, 56.84, 45.91, 35.70, 23.07, 21.94, 21.88, 21.15
C ₃₃ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₆	(623.62)
Berechnet [%]	C, 63.56; H, 5.17; N, 6.74
Gefunden [%]	C, 63.84; H, 5.45; N, 6.55

AAV 8: Synthese der *N*-phthaloylgeschützten Hydroxylamine **29** und **30**

1 mmol des ausgewählten 8-Aminochinolins und 59 mg (0,60 mmol, 95 % Reinheit) Pyridin-Boran werden zu einer Lösung von 0,35 g (1,5 mmol) 2-(3-Oxobutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVIII** in 7,5 ml Eisessig gegeben. Nach zweistündigem Rühren werden 1,1 g (4,75 mmol) Oxobutoxyisoindolin-1,3-dion **XLVIII** hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird weitere 19 h gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit verdünnter Natronlauge alkalisiert und dreimal mit jeweils 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan 1/4) gereinigt.

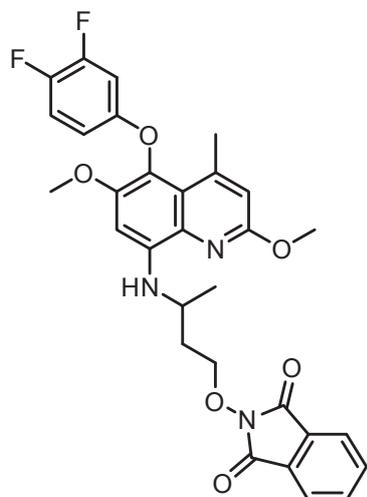
2-(3-((5-(3,4-Dichlorphenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion **29**

Hergestellt aus **15** (0,38 g, 1 mmol) und 2-(3-Oxobutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVIII** (1,46 g, 6,25 mmol) nach AAV 8.

Ausbeute	45 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	140 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1787, 1733 (C=O)

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	7.95–7.80 (m, 2 H, arom. H), 7.80–7.62 (m, 2 H, arom. H), 7.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H, H-5"), 6.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, H-2"), 6.74 (s, 1 H, H-7"), 6.67 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H, H-6"), 6.63 (s, 1 H, H-3'), 5.87 (br s, 1 H, NH), 4.57–4.33 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 4.21–4.08 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.99 (s, 3 H, OCH_3), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 2.53 (s, 3 H, CH_3), 2.33–2.16 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 2.16–1.96 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	163.62, 159.40, 158.71, 148.88, 146.11, 141.90, 134.53, 132.95, 130.77, 130.70, 128.87, 126.95, 124.33, 123.52, 120.44, 116.92, 115.30, 114.79, 95.23, 75.92, 56.81, 52.94, 45.81, 35.60, 23.06, 21.18
$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6$	(596.46)
Berechnet [%]	C, 60.41; H, 4.56; N, 7.04
Gefunden [%]	C, 60.21; H, 4.59; N, 7.06

2-(3-((5-(3,4-Dichlorphenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)butoxy)isoindolin-1,3-dion **30**



Hergestellt aus **16** (0,22 g, 0,64 mmol) und 2-(3-Oxobutoxy)isoindolin-1,3-dion **XLVIII** (0,93 g, 4 mmol) nach AAV 8.

Ausbeute	52 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (NaCl)	3364 (N-H), 1785, 1731 (C=O)

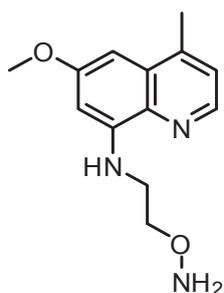
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	7.92–7.79 (m, 2 H, arom. H), 7.79–7.65 (m, 2 H, arom. H), 7.12–6.91 (m, 1 H, arom. H), 6.72 (s, 1 H, H-7), 6.68–6.56 (m, 2 H, H-3', arom. H), 6.56–6.45 (m, 1 H, arom. H), 5.84 (br s, 1 H, NH), 4.57–4.33 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 4.21–4.07 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.99 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 2.54 (s, 3 H, CH_3), 2.30–2.15 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 2.15–2.01 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	163.62, 159.39, 155.86 (d, $J = 8.1$ Hz), 150.57 (dd, $J = 247.3, 13.9$ Hz), 149.03, 146.21, 145.17 (dd, $J = 226.1, 14.1$ Hz), 141.76, 134.53, 130.79, 128.87, 127.23, 123.52, 120.56, 117.16 (d, $J = 18.5$ Hz), 115.23, 110.14 (dd, $J = 5.3, 2.8$ Hz), 104.34 (d, $J = 21.1$ Hz), 95.30, 75.91, 56.84, 52.93, 45.80, 35.62, 23.01, 21.20
$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$	(563.55)
Berechnet [%]	C, 63.94; H, 4.83; N, 7.46
Gefunden [%]	C, 63.72; H, 4.84; N, 7.28

4.2.4 Verbindungen aus Kapitel 2.3.4

AAV 9: Synthese der Hydroxylamine 31–43

0,5 mmol des ausgewählten *N*-phthaloylgeschützten Hydroxylamins werden in 8 ml Methanol gelöst. Unter Rühren werden 0,10 ml (0,10 g, 2 mmol) Hydrazinhydrat hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand viermal mit jeweils 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml einer 1:1-Mischung aus gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt.

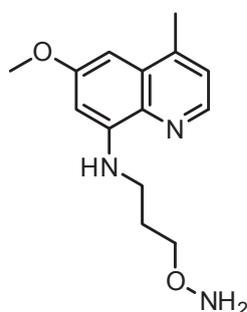
N-(2-(Aminoxy)ethyl)-6-methoxy-4-methylchinolin-8-amin 31



Hergestellt aus **18** (0,38 g, 1 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	93 % als rosaroter Feststoff
Schmelzpunkt	86 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3365, 3329 (N–H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.43 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, H-2), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, H-3), 6.47 (br s, 1 H, NH), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, arom. H), 6.34 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, arom. H), 5.57 (br s, 2 H, ONH ₂), 4.01 (t, J = 5.4 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ N), 3.91 (s, 3 H, OCH ₃), 3.50 (t, J = 5.3 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ N), 2.59 (s, 3 H, CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.19, 146.24, 143.95, 142.89, 134.71, 129.53, 122.68, 96.40, 88.92, 73.60, 55.21, 42.20, 19.20
C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	(247.29)
Berechnet [%]	C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99
Gefunden [%]	C, 63.25; H, 7.08; N, 16.77

N-(3-(Aminooxy)propyl)-6-methoxy-4-methylchinolin-8-amin **32**

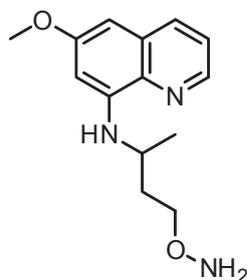


Hergestellt aus **19** (0,20 g, 0,5 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	100 % als gelbes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3402 (N–H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.42 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, H-2), 7.16 (d, J = 4.2 Hz, 1 H, H-3), 6.42 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, arom. H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, arom. H), 6.32 (br s, 1 H, NH), 5.44 (br s, 2 H, ONH ₂), 3.92 (s, 3 H, OCH ₃), 3.84 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 3.45–3.33 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 2.59 (s, 3 H, CH ₃), 2.10–1.99 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.25, 146.41, 143.99, 142.69, 134.84, 129.51, 122.68, 96.10, 88.62, 73.93, 55.20, 40.56, 28.03, 19.25

$C_{14}H_{19}N_3O_2$	(261.32)
Berechnet [%]	C, 64.35; H, 7.33; N, 16.08
Gefunden [%]	C, 64.21; H, 7.14; N, 16.08

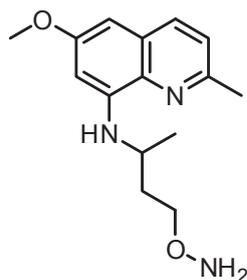
N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-6-methoxychinolin-8-amin **33**



Hergestellt aus **20** (0,39 g, 1 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	100 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (NaCl)	3381, 3307 (N–H)
1H -NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.53 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-2), 7.93 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1 H, H-4), 7.30 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, arom. H), 6.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. H), 6.07 (br s, 1 H, NH), 5.44 (br s, 1 H, ONH ₂), 3.89 (s, 3 H, OCH ₃), 3.87–3.66 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.06–1.93 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.93–1.79 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
^{13}C -NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.53, 144.99, 144.15, 135.14, 134.98, 129.95, 121.79, 96.90, 91.70, 73.18, 55.23, 45.62, 35.60, 20.74
$C_{14}H_{19}N_3O_2$	(261.32)
Berechnet [%]	C, 64.35; H, 7.33; N, 16.08
Gefunden [%]	C, 64.56; H, 7.55; N, 15.85

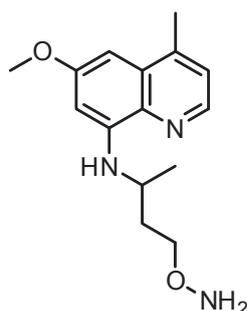
N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-6-methoxy-2-methylchinolin-8-amin **34**



Hergestellt aus **21** (0,12 g, 0,3 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	93 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (NaCl)	3380, 3318 (N–H)
$^1\text{H-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H–4), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H–3), 6.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, arom. H), 6.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, arom. H), 6.17 (br s, 1 H, NH), 5.42 (br s, 2 H, ONH ₂), 3.88 (s, 3 H, OCH ₃), 3.86–3.69 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.65 (s, 3 H, CH ₃), 2.04–1.94 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.94–1.84 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
$^{13}\text{C-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	158.74, 152.93, 144.58, 135.11, 134.50, 127.64, 122.48, 96.71, 91.63, 73.29, 55.17, 45.67, 35.61, 24.81, 20.76
C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	(275.35)
Berechnet [%]	C, 65.43; H, 7.69; N, 15.26
Gefunden [%]	C, 65.40; H, 7.60; N, 15.13

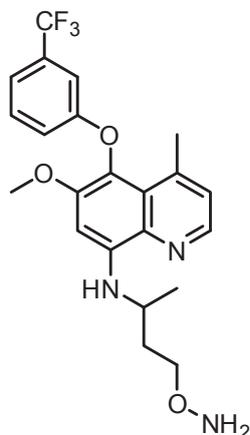
N-(4-(Aminoxy)butan-2-yl)-6-methoxy-4-methylchinolin-8-amin **35**



Hergestellt aus **22** (0,34 mg, 0,85 mmol) nach AAV 9.

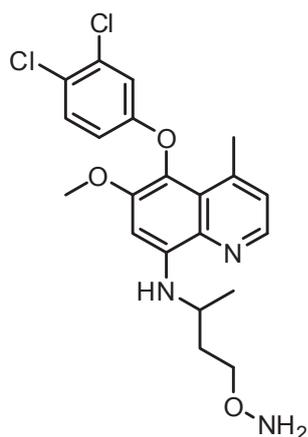
Ausbeute	89 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (NaCl)	3381, 3312 (N–H)
$^1\text{H-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	8.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H–2), 7.16 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H–3), 6.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, arom. H), 6.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, arom. H), 6.22 (br s, 1 H, NH), 5.53 (br s, 2 H, ONH ₂), 3.91 (s, 3 H, OCH ₃), 3.88–3.66 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.59 (s, 3 H, CH ₃), 2.06–1.93 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.93–1.79 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
$^{13}\text{C-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	159.33, 145.48, 143.65, 142.98, 134.53, 129.68, 122.62, 96.39, 88.32, 73.22, 55.19, 45.64, 35.60, 20.75, 19.31
C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	(275.35)
Berechnet [%]	C, 65.43; H, 7.69; N, 15.26
Gefunden [%]	C, 65.24; H, 7.68; N, 15.12

N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-6-methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **36**



Hergestellt aus **23** (0,28 g, 0,5 mmol) nach AAV 9.

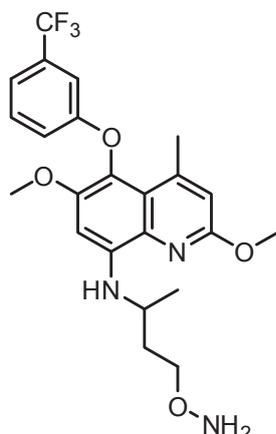
Ausbeute	100 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	82 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3367, 3310 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.40 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-2), 7.34 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4'), 7.09 (s, 1 H, H-2'), 7.07 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.94 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1 H, H-6'), 6.57 (s, 1 H, H-7), 6.37 (br s, 1 H, NH), 5.48 (br s, 2 H, ONH ₂), 4.02–3.72 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.84 (s, 3 H, OCH ₃), 2.62 (s, 3 H, CH ₃), 2.12–1.98 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.97–1.83 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.71, 151.04, 144.35, 143.59, 142.95, 133.32, 131.90 (q, $J = 32.3$ Hz), 129.99, 125.26, 124.90, 124.48, 123.94 (q, $J = 272.7$ Hz), 118.14, 117.96 (q, $J = 3.6$ Hz), 112.07 (q, $J = 3.5$ Hz), 93.19, 73.26, 56.57, 45.80, 35.69, 23.22, 20.78
C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃	(435.18)
Berechnet [%]	C, 60.68; H, 5.56; N, 9.65
Gefunden [%]	C, 60.44; H, 5.72; N, 9.55

N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-5-(3,4-dichlorphenoxy)-6-methoxy-4-methylchinolin-8-amin 37

Hergestellt aus **24** (0,14 g, 0,25 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	95 % als gelbes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (NaCl)	3378, 3318 (N-H)
$^1\text{H-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	8.39 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-2), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-5'), 7.07 (dd, $J = 4.3, 0.8$ Hz, 1 H, H-3), 6.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, H-2'), 6.69 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H, H-6'), 6.53 (s, 1 H, H-7), 6.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 5.41 (br s, 2 H, ONH ₂), 3.96–3.75 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.85 (s, 3 H, OCH ₃), 2.60 (s, 3 H, CH ₃), 2.11–1.98 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.97–1.86 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
$^{13}\text{C-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	158.77, 150.90, 144.61, 143.83, 142.39, 133.60, 132.98, 130.73, 125.20, 124.99, 124.38, 124.32, 116.89, 114.81, 92.82, 73.23, 56.59, 45.72, 35.71, 23.07, 20.81
C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	(436.33)
Berechnet [%]	C, 57.81; H, 5.31; N, 9.63
Gefunden [%]	C, 57.59; H, 5.32; N, 9.59

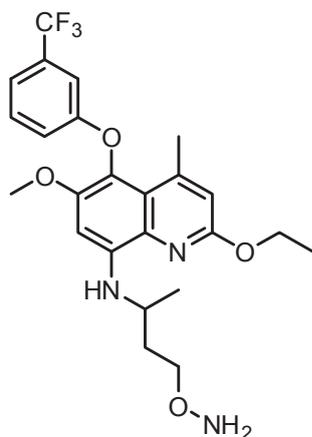
N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-2,6-dimethoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **38**



Hergestellt aus **25** (0,20 g, 0,35 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	100 % als gelbes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3387, 3320 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	7.50 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4'), 7.04 (s, 1 H, H-2'), 6.99 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1 H, H-6'), 6.78 (s, 1 H, H-7), 6.68 (s, 1 H, H-3), 6.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, NH), 5.99 (br s, 2 H, ONH ₂), 3.96 (s, 3 H, OCH ₃), 3.91–3.58 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.75 (s, 3 H, OCH ₃), 2.47 (s, 3 H, CH ₃), 1.98–1.89 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.88–1.74 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.67, 159.49, 148.87, 146.35, 141.37, 131.88 (q, $J = 32.7$ Hz), 131.02, 129.97, 127.18, 123.93 (q, $J = 272.5$ Hz), 120.64, 118.16, 117.94 (q, $J = 3.8$ Hz), 115.28, 112.02 (q, $J = 3.7$ Hz), 95.52, 73.32, 56.88, 52.92, 46.62, 35.71, 23.13, 20.76
C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄	(465.47)
Berechnet [%]	C, 59.35; H, 5.63; N, 9.03
Gefunden [%]	C, 59.62; H, 5.81; N, 8.78

N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-2-ethoxy-6-methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **39**

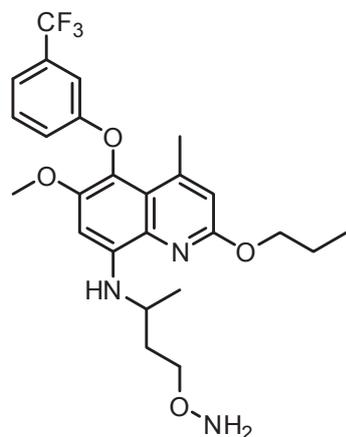


Hergestellt aus **26** (0,21 g, 0,35 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	95 % als gelbes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3379, 3322 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H-4'), 7.07 (s, 1 H, H-2'), 6.93 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1 H, H-6'), 6.68 (s, 1 H, H-7), 6.64 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H, H-3), 5.95 (br s, 2 H, ONH ₂), 4.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 4.02–3.71 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.79 (s, 3 H, OCH ₃), 2.55 (s, 3 H, CH ₃), 2.12–2.00 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.00–1.88 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₃), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)*****
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.71, 159.14, 148.78, 146.21, 141.58, 131.86 (q, $J = 32.3$ Hz), 131.06, 129.95, 127.01, 123.95 (q, $J = 272.6$ Hz), 120.53, 118.17, 117.91 (q, $J = 3.7$ Hz), 115.49, 112.03 (q, $J = 3.5$ Hz), 95.23, 73.30, 61.22, 56.89, 46.36, 35.79, 23.11, 20.85, 14.54
C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₄	(479.49)
Berechnet [%]	C, 60.12; H, 5.89; N, 8.76
Gefunden [%]	C, 60.29; H, 6.00; N, 8.49

*****Das Signal des aminischen Protons konnte nicht detektiert werden.

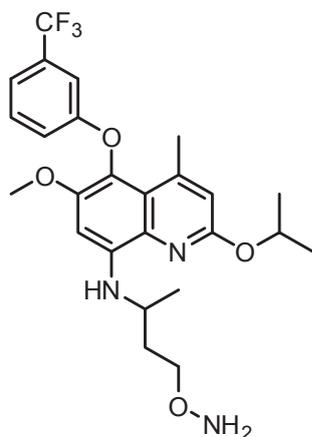
N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-6-methoxy-4-methyl-2-propoxy-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **40**



Hergestellt aus **27** (0,16 g, 0,25 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	100 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	80 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3358 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4'), 7.07 (s, 1 H, H-2'), 6.93 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1 H, H-6'), 6.64 (s, 1 H, H-7), 6.57 (s, 1 H, H-3), 5.88 (br s, 1 H, NH), 5.45 (br s, 2 H, ONH ₂), 4.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.00–3.80 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.79 (s, 3 H, OCH ₃), 2.54 (s, 3 H, CH ₃), 2.08–1.78 (m, 4 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.74, 159.35, 148.78, 146.19, 141.59, 131.88 (q, $J = 32.2$ Hz), 131.11, 129.95, 127.06, 123.95 (q, $J = 272.4$ Hz), 120.52, 118.18, 117.91 (q, $J = 3.7$ Hz), 115.54, 112.05 (q, $J = 3.6$ Hz), 95.30, 73.30, 67.09, 56.91, 46.38, 35.81, 23.09, 22.28, 20.85, 10.75
C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₄	(493.52)
Berechnet [%]	C, 60.84; H, 6.13; N, 8.51
Gefunden [%]	C, 60.63; H, 6.16; N, 8.40

N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-2-isopropoxy-6-methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-amin **41**

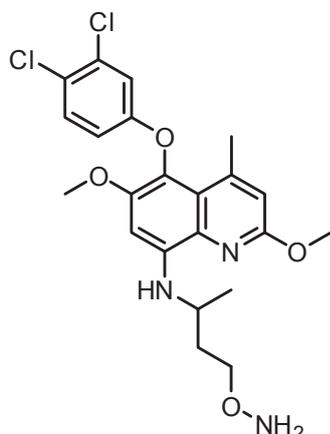


Hergestellt aus **28** (0,10 g, 0,16 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	84 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3387, 3322 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, H-4'), 7.08 (s, 1 H, H-2'), 6.93 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1 H, H-6'), 6.67 (s, 1 H, H-7), 6.60 (s, 1 H, H-3), 5.90 (br s, 2 H, ONH ₂), 5.39 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1 H, OCH(CH ₃) ₂), 4.02–3.73 (m, 6 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N, OCH ₃), 2.54 (s, 3 H, 4-CH ₃), 2.10–2.00 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.00–1.89 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H, OCH(CH ₃) ₂), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N) ^{§§§§§§}
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.76, 158.59, 148.71, 146.16, 141.90, 131.85 (q, $J = 32.5$ Hz), 131.09, 129.94, 126.83, 123.96 (q, $J = 273.3$ Hz), 120.35, 118.20, 117.87 (q, $J = 3.7$ Hz), 115.99, 112.04 (q, $J = 3.5$ Hz), 94.91, 73.25, 67.80, 56.92, 46.07, 35.93, 23.07, 21.94, 20.97
C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₄	(493.52)
Berechnet [%]	C, 60.84; H, 6.13; N, 8.51
Gefunden [%]	C, 60.70; H, 6.25; N, 8.31

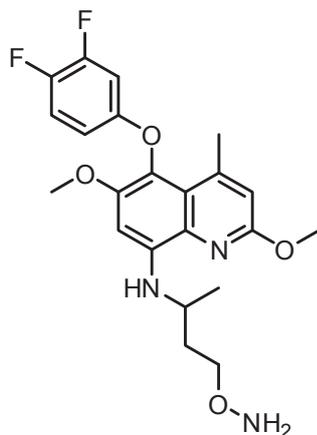
^{§§§§§§}Das Signal des aminischen Protons konnte nicht detektiert werden.

N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-5-(3,4-dichlorphenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methylchinolin-8-amin **42**



Hergestellt aus **29** (0,15 g, 0,25 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	95 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	66 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3356, 3321 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, H-5'), 7.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, H-2'), 6.79 (s, 1 H, H-7), 6.71 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1 H, H-6'), 6.66 (s, 1 H, H-3), 6.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, NH), 5.99 (br s, 2 H, ONH ₂), 3.95 (s, 3 H, OCH ₃), 3.76 (s, 3 H, OCH ₃), 3.90–3.63 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.47 (s, 3 H, CH ₃), 1.97–1.88 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.87–1.77 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	158.62, 158.60, 148.61, 145.34, 141.81, 131.63, 131.19, 129.65, 124.82, 122.92, 119.61, 116.53, 115.09, 114.88, 94.02, 72.14, 56.28, 52.71, 45.21, 35.03, 22.31, 20.21
C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄	(466.36)
Berechnet [%]	C, 56.66; H, 5.40; N, 9.01
Gefunden [%]	C, 56.88; H, 5.61; N, 9.10

N-(4-(Aminooxy)butan-2-yl)-5-(3,4-difluorophenoxy)-2,6-dimethoxy-4-methylchinolin-8-amin**43**Hergestellt aus **30** (0,14 g, 0,25 mmol) nach AAV 9.

Ausbeute	90 % als gelbes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (NaCl)	3357 (N–H)
$^1\text{H-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	7.09–6.95 (m, 1 H, arom. H), 6.64 (s, 1 H, arom. H), 6.63–6.54 (m, 2 H, H–3, arom. H), 6.54–6.49 (m, 1 H, arom. H), 5.75 (br s, 2 H, ONH ₂), 4.00 (s, 3 H, OCH ₃), 3.95–3.70 (m, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.82 (s, 3 H, OCH ₃), 2.55 (s, 3 H, CH ₃), 2.07–1.87 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N) ^{*****}
$^{13}\text{C-NMR}$ δ [ppm] (CDCl ₃)	159.41, 155.87 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz), 150.58 (dd, $J = 247.6, 14.3$ Hz), 148.99, 146.26, 145.23 (dd, $J = 240.4, 13.0$ Hz), 141.77, 130.84, 127.20, 120.62, 117.18 (d, $J = 18.2$ Hz), 115.23, 110.12 (dd, $J = 5.6$ Hz, 3.2 Hz), 104.30 (d, $J = 20.8$ Hz), 94.98, 73.31, 56.92, 52.89, 46.23, 35.78, 23.01, 20.86
C ₂₂ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₄	(433.45)
Berechnet [%]	C, 60.96; H, 5.81; N, 9.69
Gefunden [%]	C, 60.66; H, 5.97; N, 9.44

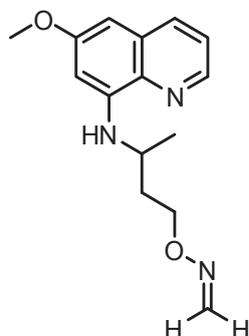
4.2.5 Verbindungen aus Kapitel 2.3.5AAV 10: Synthese des Formaldehydoxims **44**

Zu einer Lösung von 300 mg (1,15 mmol) **33** in 7,5 ml Dichlormethan werden 51 mg (1,7 mmol) Paraformaldehyd gegeben. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt. Nach 5 und nach 7,5 h Reaktionszeit werden jeweils 26 mg (0,85 mmol) Paraformaldehyd

*****Das Signal des aminischen Protons konnte nicht detektiert werden.

hinzugefügt. Nach 10 h Reaktionszeit wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.

Formaldehyd-*O*-(3-((6-methoxychinolin-8-yl)amino)butyl)oxim **44**

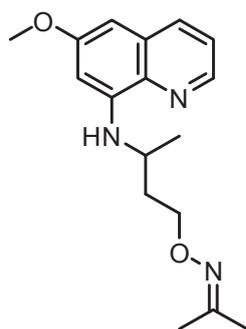


Hergestellt aus **33** (0,29 g, 1,1 mmol) nach AAV 10.

Ausbeute	78 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3380 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.53 (dd, $J = 4.2, 1.4$ Hz, 1 H, H-2), 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, H-4), 7.31 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1 H, H-3), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, ONCH ₂), 6.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, ONCH ₂), 6.40–6.27 (m, 2 H, arom. H), 6.12 (br s, 1 H, NH), 4.38–4.19 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.89 (s, 3 H, OCH ₃), 3.86–3.73 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.19–2.02 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.02–1.86 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.53, 144.93, 144.16, 137.20, 135.33, 134.84, 129.95, 121.78, 96.95, 91.78, 71.24, 55.23, 45.45, 36.04, 20.59
C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂	(273.33)
Berechnet [%]	C, 65.91; H, 7.01; N, 15.37
Gefunden [%]	C, 66.01; H, 7.28; N, 15.29

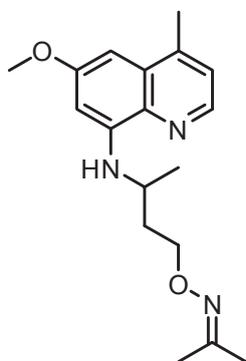
AAV 11: Synthese der Acetonoxime **45–48**

0,15 mmol des ausgewählten Hydroxylamins werden in 5 ml Aceton gelöst und 4 h bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand gegebenenfalls säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan 1/4) gereinigt.

Propan-2-on-*O*-(3-((6-methoxychinolin-8-yl)amino)butyl)oxim 45

Hergestellt aus **33** (0,13 g, 0,5 mmol) nach AAV 11.

Ausbeute	92 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3387 (N-H)
¹ H-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	8.51 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1 H, H-2), 7.91 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1 H, H-4), 7.29 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.38–6.29 (m, 2 H, arom. H), 6.13 (br s, 1 H, NH), 4.27–4.11 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 3.88 (s, 3 H, OCH ₃), 3.85–3.75 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 2.17–2.05 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.98–1.89 (m, 1 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.92 (s, 3 H, ONC(CH ₃) ₂), 1.88 (s, 3 H, ONC(CH ₃) ₂), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.53, 154.83, 144.99, 144.19, 135.46, 134.75, 129.89, 121.77, 96.89, 91.55, 70.50, 55.18, 45.65, 36.10, 21.90, 20.50, 15.70
C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂	(301.38)
Berechnet [%]	C, 67.75; H, 7.69; N, 13.94
Gefunden [%]	C, 67.98; H, 7.85; N, 13.71

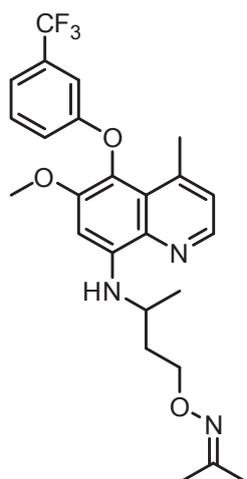
Propan-2-on-*O*-(3((6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)butyl)oxim 46

Hergestellt aus **35** (0,11 g, 0,4 mmol) nach AAV 11.

Ausbeute	99 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3384 (N-H)

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	8.39 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-2), 7.15 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, H-3), 6.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, arom. H), 6.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, arom. H), 6.22 (br s, 1 H, NH), 4.27–4.13 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.90 (s, 3 H, OCH_3), 3.84–3.73 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 2.58 (s, 3 H, CH_3), 2.16–2.05 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.99–1.89 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.91 (s, 3 H, $\text{ONC}(\text{CH}_3)_2$), 1.88 (s, 3 H, $\text{ONC}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	159.32, 154.80, 145.52, 143.75, 142.63, 134.88, 129.61, 122.61, 96.36, 88.15, 70.52, 55.14, 45.66, 36.12, 21.90, 20.51, 19.28, 15.70
$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	(315.41)
Berechnet [%]	C, 68.54; H, 7.99; N, 13.32
Gefunden [%]	C, 68.72; H, 8.10; N, 13.12

Propan-2-on-*O*-(3((6-methoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-yl)amino)butyl)oxim 47

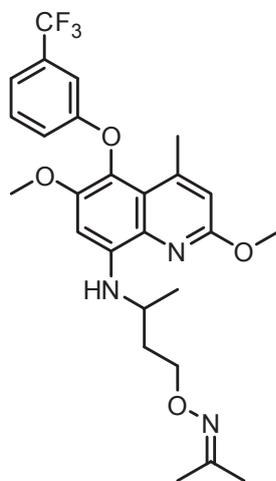


Hergestellt aus **36** (0,17 g, 0,4 mmol) nach AAV 11.

Ausbeute	91 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	86 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3371 (N-H)

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	8.38 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-2), 7.33 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H-4'), 7.09 (s, 1 H, H-2'), 7.06 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H-6'), 6.50 (s, 1 H, H-7), 6.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, NH), 4.32–4.15 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.92–3.83 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 2.61 (s, 3 H, CH_3), 2.20–2.08 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 2.05–1.94 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.90 (s, 3 H, $\text{ONC}(\text{CH}_3)_2$), 1.87 (s, 3 H, $\text{ONC}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (CDCl_3)	159.76, 154.76, 150.95, 144.51, 143.76, 142.47, 133.75, 131.88 (q, $J = 32.5$ Hz), 129.97, 125.24, 124.92, 124.41, 123.94 (q, $J = 272.3$ Hz), 118.13, 117.91 (q, $J = 3.8$ Hz), 112.09 (q, $J = 3.5$ Hz), 92.94, 70.53, 56.59, 45.87, 36.26, 23.15, 21.92, 20.68, 15.65
$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	(475.50)
Berechnet [%]	C, 63.15; H, 5.94; N, 8.84
Gefunden [%]	C, 62.86; H, 6.10; N, 8.50

Propan-2-on-*O*-(3-((2,6-dimethoxy-4-methyl-5-(3-(trifluormethyl)phenoxy)chinolin-8-yl)amino)butyl)oxim 48



Hergestellt aus **38** (70 mg, 0,15 mmol) nach AAV 11.

Ausbeute	80 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (NaCl)	3392 (N-H)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO-d_6)	7.50 (dd, $J_1 = J_2 = 8.0$ Hz, 1 H, H-5'), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, H-4'), 7.03 (s, 1 H, H-2'), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H-6'), 6.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H, H-3), 6.65 (s, 1 H, H-7), 5.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, NH), 4.18–4.03 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.96 (s, 3 H, OCH_3), 3.90–3.82 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 2.47 (s, 3 H, CH_3), 2.09–1.96 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.95–1.83 (m, 1 H,

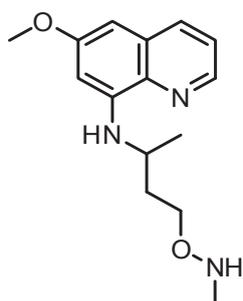
	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.78 (s, 6 H, , ONC(CH ₃) ₂), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.38, 158.65, 153.83, 148.66, 145.46, 141.72, 130.95, 129.81, 125.03, 123.82 (q, <i>J</i> = 271.8 Hz), 119.73, 118.57, 117.78 (q, <i>J</i> = 3.1 Hz), 114.89, 111.01 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz), 94.34, 69.74, 56.30, 52.69, 44.99, 35.82, 22.34, 21.23, 20.68, 15.19 ^{†††††††}
C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₄	(505.53)
Berechnet [%]	C, 61.77; H, 5.98; N, 8.31
Gefunden [%]	C, 62.03; H, 6.22; N, 8.19

4.2.6 Verbindungen aus Kapitel 2.3.6

AAV 12: Synthese des *N*-methylsubstituierten Hydroxylamins 49

0,23 g (0,85 mmol) Formaldehydoxim **44** werden in 4 ml trockenem Ethanol gelöst. Unter Rühren werden 0,16 g (2,55 mmol) Natriumcyanoborhydrid hinzugefügt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wird mit konzentrierter Salzsäure auf 3 eingestellt. Die resultierende Suspension wird 24 h gerührt. Der Ethanol wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der pH-Wert des Rückstandes wird mit konzentrierter Natronlauge auf 8 eingestellt. Es wird dreimal mit jeweils 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan 1/1) gereinigt.

6-Methoxy-*N*-(4-((methylamino)oxy)butan-2-yl)chinolin-8-amin 49



Hergestellt aus **44** (0,23 g, 0,85 mmol) nach AAV 12.

Ausbeute	57 % als orangefarbenes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3380 (N–H)
¹ H-NMR δ [ppm]	8.53 (dd, <i>J</i> = 4.1, 0.7 Hz, 1 H, H–2), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H, H–4),

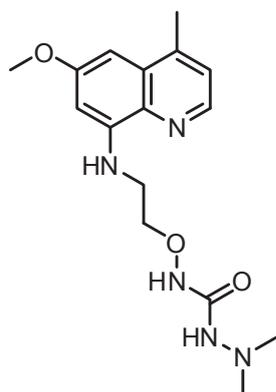
^{†††††††} Das Signal des der Trifluormethylgruppe benachbarten Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

(DMSO-d ₆)	7.30 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1 H, H-3), 6.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, arom. H), 6.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, arom. H), 6.11 (br s, 1 H, NH), 3.89 (s, 3 H, OCH ₃), 4.23–3.50 (m, 4 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N, ONHCH ₃), 2.73 (s, 3 H, ONHCH ₃), 2.07–1.78 (m, 2 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)N)
¹³ C-NMR δ [ppm] (CDCl ₃)	159.52, 145.09, 144.19, 135.31, 134.85, 129.92, 121.79, 96.84, 91.67, 70.52, 55.21, 45.72, 39.21, 35.89, 20.68
C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	(275.35)
Berechnet [%]	C, 65.43; H, 7.69; N, 15.26
Gefunden [%]	C, 65.43; H, 7.90; N, 14.99

4.2.7 Verbindungen aus Kapitel 2.3.7

AAV 13: Synthese des Hydrazincarboxamids 50

0,19 g (1,05 mmol, 90 % Reinheit) 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) werden in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. 60 mg (1 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin gelöst in 2,5 ml trockenem Dichlormethan werden hinzugetropft. Der Reaktionsfortschritt wird IR-spektroskopisch verfolgt. Sobald die Carbonylbande des Carbonylditriazols (1760 cm⁻¹) nicht mehr detektierbar ist, dafür aber die des Intermediates (1739 cm⁻¹), werden 0,25 g (1 mmol) des Hydroxylamins **31** gelöst in 2,5 ml trockenem Dichlormethan hinzugetropft. Nach Zugabe von 5 Tropfen Triethylamin wird die Reaktionsmischung solange zum Rückfluss erhitzt, bis die Carbonylbande des Intermediates nicht mehr detektierbar ist. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 5 ml Ethylacetat aufgenommen, zweimal mit jeweils 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Ethanol/Chloroform 1/19) gereinigt.

N-(2-((6-Methoxy-4-methylchinolin-8-yl)amino)ethoxy)-2,2-dimethylhydrazincarboxamid 50

Hergestellt aus **31** (0,25 g, 1 mmol) nach AAV 13.

Ausbeute	54 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	166 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3349 (N–H), 1689 (C=O)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	9.51 (s, 1 H, NHCO), 8.42 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, H-2), 7.50 (s, 1 H, NHCO), 7.30 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-3), 6.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H, NH), 6.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, arom. H), 6.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, arom. H), 3.94 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ N), 3.86 (s, 3 H, OCH ₃), 3.46 (dt, $J = 5.4, 5.3$ Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₂ N), 2.56 (s, 3 H, CH ₃), 2.37 (s, 6 H, N(CH ₃) ₂)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	158.75, 158.15, 145.84, 143.65, 142.32, 134.18, 129.05, 122.60, 95.56, 88.58, 73.19, 54.90, 47.08, 40.78, 18.65
C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₃	(333.39)
HRMS	berechnet für C ₁₆ H ₂₄ N ₅ O ₃ (M+H) ⁺ : 334.1874; gefunden: 334.1874
HPLC	3.55 min, 98.3 %

4.2.8 Verbindungen aus Kapitel 3.1.1

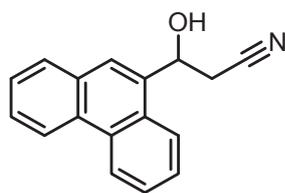
AAV 14: Synthese der β -Hydroxynitrile **51** und **52** in Anlehnung an die Literatur²⁴⁵

34,5 ml (55,2 mmol) *n*-Butyllithium (1,6-molare Lösung in *n*-Hexan) werden bei –78 °C in einen mit Stickstoff begasten Zweihalskolben überführt. Die Lösung wird mit 34,5 ml trockenem THF verdünnt. 2,63 ml (2,05 g, 50 mmol) trockenes Acetonitril werden gelöst in 50 ml trockenem THF über einen Zeitraum von 7 Minuten hinzugegossen, woraufhin sich eine Suspension bildet. Der Reaktionsansatz wird 1 h bei einer Temperatur von –78 °C gerührt. Danach werden 50 mmol des ausgewählten Aldehyds gelöst in 50 ml trockenem THF über einen Zeitraum von 5 min unter Rühren hinzugegossen. Die Reaktionsmischung wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf eine Eis-Wasser-HCl-Mischung gegossen.

Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Elutionsmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan 3/7) gereinigt.

Vor der Extraktion des Hydroxynitrils **52** ist der pH-Wert der wässrigen Phase neutral einzustellen.

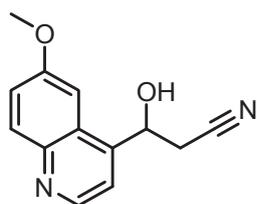
3-Hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propionitril **51**



Hergestellt aus Phenanthren-9-carbaldehyd (10,31 g, 50 mmol) nach AAV 14.

Ausbeute	78 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	147 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3468 (O–H), 2251 (C≡N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H, arom. H), 8.82 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H, arom. H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H, arom. H), 8.08 (s, 1 H, arom. H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1 H, arom. H), 7.87–7.54 (m, 4 H, arom. H), 6.24 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H, OH), 5.72 (ddd, <i>J</i> = 6.0, 4.7, 4.7 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 3.17 (dd, <i>J</i> = 16.9, 4.5 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 3.01 (dd, <i>J</i> = 16.9, 6.5 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	136.56, 130.80, 130.08, 129.60, 128.80, 128.75, 127.04, 126.61, 124.13, 123.81, 123.60, 122.76, 118.64, 65.02, 26.78 ^{*****}
C ₁₇ H ₁₃ NO	(247.29)
Berechnet [%]	C, 82.57; H, 5.30; N, 5.66
Gefunden [%]	C, 82.37; H, 5.48; N, 5.67

^{*****} Die Signale zweier Kohlenstoffatome konnten nicht detektiert werden.

3-Hydroxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)propannitril 52

Hergestellt aus 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd **LIV** (1,87 g, 10 mmol) nach AAV 14.

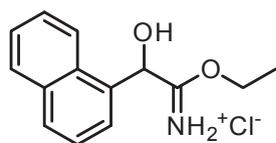
Ausbeute	63 % als beigefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	155 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3128 (O–H), 2245 (C≡N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.77 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, H-2), 7.97 (d, J = 9.9 Hz, 1 H, H-7), 7.65 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, H-3), 7.46–7.38 (m, 2 H, H-5, H-6), 6.30 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, OH), 5.72 (ddd, J = 5.7, 4.9, 4.8 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 3.95 (s, 3 H, OCH ₃), 3.12 (dd, J = 4.6, 16.9 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.99 (dd, J = 6.3, 17.0 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	157.28, 147.52, 146.38, 143.69, 131.17, 125.68, 121.46, 118.25, 101.68, 63.81, 55.62, 26.31 ^{§§§§§§§§}
C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂	(228.25)
Berechnet [%]	C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27
Gefunden [%]	C, 68.62; H, 5.56; N, 12.31

4.2.9 Verbindungen aus Kapitel 3.1.2AAV 15: Synthese der α - und β -Hydroxyimidoester-Hydrochloride **LIX–LXII**, **53** und **54**

Zu einer Lösung von 10 mmol des ausgewählten Hydroxynitrils in möglichst wenig trockenem Diethylether werden 15 mmol des entsprechenden trockenen Alkohols gegeben. Die Lösung wird bei –10 °C mit 10 ml einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoffgas in Diethylether versetzt. Der Reaktionskolben wird verschlossen und 5 bis 7 d bei –20 °C gelagert. Das präzipitierte Hydroxyimidoester-Hydrochlorid wird abfiltriert und mit trockenem Diethylether gewaschen.

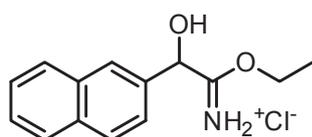
Zur Herstellung von **53** und **54** wird das β -Hydroxynitril **51** nicht in Diethylether, sondern in Dichlormethan gelöst. Der Reaktionsfortschritt wird IR-spektroskopisch verfolgt. Sollte das Produkt nicht präzipitieren, so wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und tropfenweise trockener Diethylether hinzugefügt.

^{§§§§§§§§} Das Signal eines Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

Ethyl-2-hydroxy-2-(naphthalen-1-yl)acetimidat-Hydrochlorid LIX

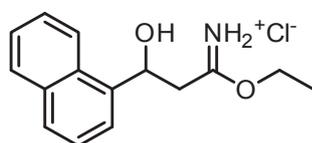
Hergestellt aus 2-Hydroxy-2-(naphthalen-1-yl)acetonitril LV (1,83 g, 10 mmol) und Ethanol (0,69 g, 15 mmol) nach AAV 15.

Ausbeute	65 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	124 °C (Literatur ²⁵⁶ : 125.2 °C)
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1647 (C=N)
C ₁₄ H ₁₆ ClNO ₂	(265.74)

Ethyl-2-hydroxy-2-(naphthalen-2-yl)acetimidat-Hydrochlorid LX

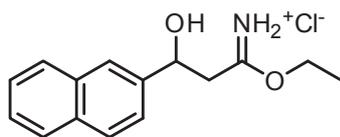
Hergestellt aus 2-Hydroxy-2-(naphthalen-2-yl)acetonitril LVI (1,83 g, 10 mmol) und Ethanol (0,69 g, 15 mmol) nach AAV 15.

Ausbeute	59 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	198 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1650 (C=N)
C ₁₄ H ₁₆ ClNO ₂	(265.74)

Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid LXI

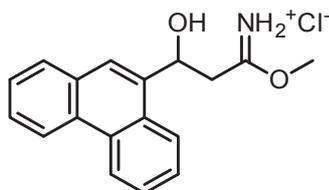
Hergestellt aus 3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propannitril LVII (5,92 g, 30 mmol) und Ethanol (2,07 g, 45 mmol) nach AAV 15.

Ausbeute	87 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	111 °C (Literatur ²⁵⁷ : 112.0 °C)
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1654 (C=N)
C ₁₅ H ₁₈ ClNO ₂	(279.76)

Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII**

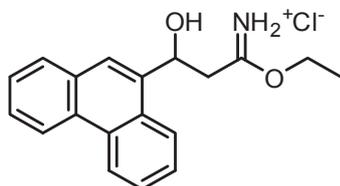
Hergestellt aus 3-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propannitril **LVIII** (5,92 g, 30 mmol) und Ethanol (2,07 g, 45 mmol) nach AAV 15.

Ausbeute	70 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	130 °C (Literatur ²⁴⁰ : 132.3 °C)
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1648 (C=N)
C ₁₅ H ₁₈ ClNO ₂	(279.76)

Methyl-3-hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanimidat-Hydrochlorid **53**

Hergestellt aus **51** (0,99 g, 4 mmol) und Methanol (0,19 g, 6 mmol) nach AAV 15.

Ausbeute	60 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	94 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1656 (C=N)
C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₂	(329.82)

Ethyl-3-hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanimidat-Hydrochlorid **54**

Hergestellt aus **51** (1,36 g, 5,5 mmol) und Ethanol (0,38 g, 8,25 mmol) nach AAV 15.

Ausbeute	22 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	113 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	1655 (C=N)
C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₂	(329.82)

4.2.10 Verbindungen aus Kapitel 3.1.3

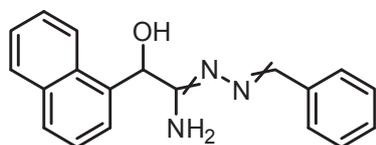
AAV 16: Synthese der α - und β -Hydroxyhydrazonamide 55-87

1 mmol des ausgewählten Hydroxyimidoester-Hydrochlorids wird in 10 ml Diethylether suspendiert und mit 5 ml einer eiskalten gesättigten Kaliumcarbonatlösung in die freie Base überführt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 7,5 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird auf eine Temperatur von 5 °C abgekühlt und unter Rühren mit der äquimolaren Menge Hydrazinhydrat versetzt. Nach 5 min wird das Eisbad entfernt und der Reaktionsansatz für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich eine Suspension. Das Produkt wird abfiltriert, mit trockenem Diethylether gewaschen und in 5 ml trockenem Dichlormethan suspendiert. 1,5 mmol der gewünschten Carbonylverbindung werden hinzugefügt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: n-Hexan/Ethylacetat 7/3).

Zur Herstellung von **55** und **56** wird Ethanol anstelle von Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet.

Zur Herstellung von **74** und **75** wird das Zwischenprodukt in Gegenwart von 5 mmol *p*-Toluensulfonsäure mit den entsprechenden Ketonen zur Reaktion gebracht. Nach 24 h wird wie oben beschrieben aufgearbeitet.

N'-Benzyliden-2-hydroxy-2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazonamid **55**

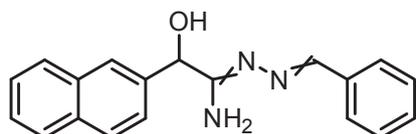


Hergestellt aus Ethyl-2-hydroxy-2-(naphthalen-1-yl)acetimidat-Hydrochlorid **LIX** (0,53 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	54 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	164 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3448, 3268 (N-H, O-H), 1630, 1609 (C=N)

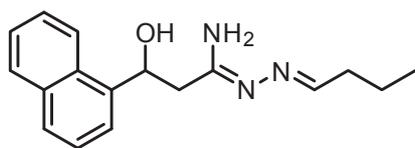
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, arom. H), 8.22 (s, 1 H, NCH), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, arom. H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, arom. H), 7.84–7.69 (m, 3 H, arom. H), 7.61–7.45 (m, 3 H, arom. H), 7.44–7.28 (m, 3 H, arom. H), 6.67 (br s, 2 H, NH_2), 6.24 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, OH), 5.88 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, OCHCN)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	164.09, 152.52, 137.76, 135.40, 133.20, 130.57, 129.39, 128.34, 128.24, 127.73, 127.41, 125.68, 125.36, 125.19, 124.66, 124.42, 69.81
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	(303.36)
Berechnet [%]	C, 75.23; H, 5.65; N, 13.85
Gefunden [%]	C, 74.98; H, 5.73; N, 13.78
HPLC	4.75 min, 98.6 %

N'-Benzyliden-2-hydroxy-2-(naphthalen-2-yl)acetohydrizonamid **56**



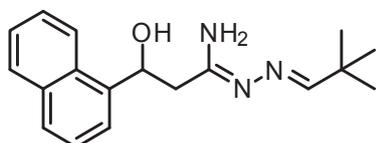
Hergestellt aus Ethyl-2-hydroxy-2-(naphthalen-2-yl)acetimidat-Hydrochlorid **LX** (0,53 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	52 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	194 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3497, 3378 (N–H, O–H), 1621, 1592 (C=N)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.30 (s, 1 H, NCH), 8.02 (s, 1 H, arom. H), 7.98–7.75 (m, 5 H, arom. H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, arom. H), 7.57–7.45 (m, 2 H, arom. H), 7.44–7.30 (m, 3 H, arom. H), 6.59 (br s, 2 H, NH_2), 6.21 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, OH), 5.33 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, OCHCN)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	164.17, 152.67, 139.83, 135.47, 132.60, 132.38, 129.41, 128.37, 127.75, 127.44, 127.41, 127.31, 125.99, 125.70, 124.71, 124.67, 72.36
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	(303.36)
Berechnet [%]	C, 75.23; H, 5.65; N, 13.85
Gefunden [%]	C, 75.02; H, 5.48; N, 13.96
HPLC	5.10 min, 98.0 %

(1*Z*,*N'E*)-*N'*-Butyliden-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid 57

Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	62 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	83 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3464, 3330 (N–H, O–H), 1642, 1619 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H, arom. H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H, arom. H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H, arom. H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H, arom. H), 7.61 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H, NCH), 7.58–7.44 (m, 3 H, arom. H), 6.40 (br s, 2 H, NH ₂), 5.88 (s, 1 H, OH), 5.71 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.61 (dd, <i>J</i> = 14.7, 3.0 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.48 (dd, <i>J</i> = 14.0, 8.7 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.29–2.14 (m, 2 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.59–1.46 (m, 2 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	159.73, 155.84, 140.76, 133.16, 129.75, 128.51, 127.17, 125.81, 125.34, 125.33, 123.34, 122.83, 67.27, 41.47, 34.18, 19.50, 13.71
C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O	(283.37)
Berechnet [%]	C, 72.06; H, 7.47; N, 14.83
Gefunden [%]	C, 71.87; H, 7.36; N, 15.03

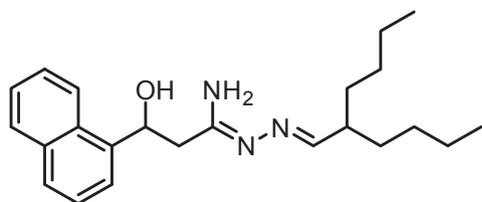
(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(2,2-Dimethylpropyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid 58

Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	50 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	148 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3487, 3373 (N–H, O–H), 1639, 1612 (C=N)

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, arom. H), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, arom. H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, arom. H), 7.64–7.45 (m, 4 H, NCH, arom. H), 6.37 (br s, 2 H, NH_2), 5.88 (br s, 1 H, OH), 5.72 (dd, $J = 9.5, 2.9$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.60 (dd, $J =$ 14.8, 3.1 Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.47 (dd, $J = 14.8, 9.7$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 1.09 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	162.98, 159.99, 140.82, 133.15, 129.72, 128.51, 127.17, 125.81, 125.35, 125.33, 123.31, 122.77, 67.27, 41.55, 34.27, 27.38
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$	(297.39)
Berechnet [%]	C, 72.70; H, 7.80; N, 14.13
Gefunden [%]	C, 72.83; H, 7.72; N, 14.02

(1*Z*,*N'**E*)-*N'*-(2-Butylhexyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **59**



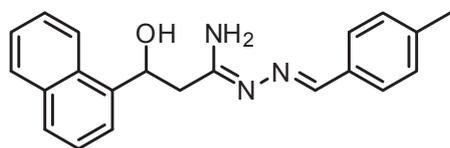
Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,18 g, 0,65 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	54 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	93 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3483, 3366 (N–H, O–H), 1640, 1613 (C=N)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, arom. H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, arom. H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, arom. H), 7.60–7.44 (m, 3 H, NCH, arom. H), 7.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.34 (br s, 2 H, NH_2), 5.86 (br s, 1 H, OH), 5.71 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.59 (dd, $J = 14.7, 3.3$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.49–2.43 (m, 1 H, OCHCH_2CN), 2.27–2.14 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.50–1.14 (m, 12 H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	159.82, 159.66, 140.81, 133.14, 129.74, 128.49, 127.16, 125.77, 125.32, 123.35, 122.85, 67.23, 41.55, 41.50, 32.05, 28.87, 22.18, 13.84*****
$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}$	(367.53)

***** Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

Berechnet [%]	C, 75.16; H, 9.05; N, 11.43
Gefunden [%]	C, 75.28; H, 8.99; N, 11.38

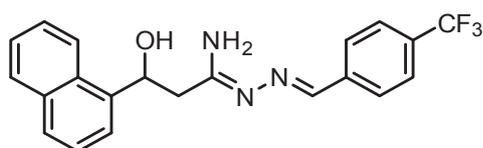
(1*Z*,*N'**E*)-3-Hydroxy-*N'*-(4-methylbenzyliden)-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **60**



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,42 g, 1,5 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	44 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	157 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3482, 3363 (N–H, O–H), 1619, 1595 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.40–8.21 (m, 2 H, NCH, arom. H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H, arom. H), 7.78–7.67 (m, 3 H, arom. H), 7.62–7.47 (m, 3 H, arom. H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2 H, arom. H), 6.78 (br s, 2 H, NH ₂), 5.87 (br s, 1 H, OH), 5.78 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.71 (dd, <i>J</i> = 14.7, 3.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.57 (dd, <i>J</i> = 14.7, 9.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.34 (s, 3 H, CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	161.44, 151.71, 140.86, 139.09, 133.28, 133.00, 129.88, 129.12, 128.62, 127.47, 127.31, 125.93, 125.45, 123.47, 122.97, 67.47, 41.83, 21.03 ^{††††††††}
C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O	(331.41)
Berechnet [%]	C, 76.11; H, 6.39; N, 12.68
Gefunden [%]	C, 76.04; H, 6.65; N, 12.67
HPLC	7.07 min, 98.6 %

(1*Z*,*N'**E*)-3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)-*N'*-(4-trifluormethyl)benzyliden)propanhydrazonamid **61**

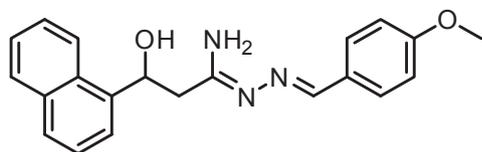


Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,42 g, 1,5 mmol) nach AAV 16.

^{††††††††}Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

Ausbeute	57 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	156 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3451, 3307 (N–H, O–H), 1627, 1599 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.39 (s, 1 H, NCH), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, arom. H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, arom. H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, arom. H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.66–7.43 (m, 3 H, arom. H), 7.02 (br s, 2 H, NH ₂), 6.02–5.53 (m, 2 H, OH, OCHCH ₂ CN), 2.74 (dd, J = 14.5, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.60 (dd, J = 14.5, 9.2 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	162.82, 149.94, 140.87, 139.78, 133.28, 129.87, 129.03 (d, J = 31.7 Hz), 128.63, 127.92, 127.34, 125.95, 125.46, 125.34 (d, J = 3.8 Hz), 123.46, 122.96, 67.48, 42.00 ^{*****}
C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O	(385.38)
Berechnet [%]	C, 65.45; H, 4.71; N, 10.90
Gefunden [%]	C, 65.43; H, 4.84; N, 10.91
HPLC	7.06 min, 99.8 %

(1*Z*,*N'**E*)-3-Hydroxy-*N'*-(4-methoxybenzyliden)-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **62**



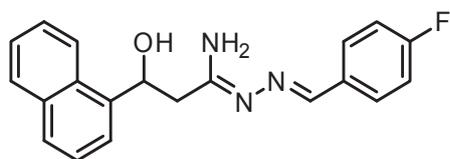
Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,42 g, 1,5 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	55 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	158 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3489, 3372 (N–H, O–H), 1624, 1608 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, arom. H), 8.26 (s, 1 H, NCH), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, arom. H), 7.73 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, arom. H), 7.63–7.44 (m, 3 H, arom. H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, arom. H), 6.73 (br s, 2 H, NH ₂), 5.88 (br s, 1 H, OH), 5.77 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 3.80 (s, 2 H, OCH ₃), 2.70 (dd, J = 14.7, 3.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.56 (dd, J = 14.7, 9.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)

^{*****}Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms und das Signal des Kohlenstoffs der Trifluormethylgruppe konnten nicht detektiert werden.

$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	160.89, 160.32, 151.33, 140.75, 133.17, 129.77, 128.89, 128.52, 128.25, 127.19, 125.82, 125.34, 123.36, 122.86, 113.90, 67.37, 55.13, 41.67 ^{§§§§§§§§}
$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	(347.41)
Berechnet [%]	C, 72.60; H, 6.09; N, 12.10
Gefunden [%]	C, 72.37; H, 6.19; N, 12.19
HPLC	7.30 min, 96.4 %

(1*Z*,*N'**E*)-*N'*-(4-Fluorbenzyliden)-3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **63**

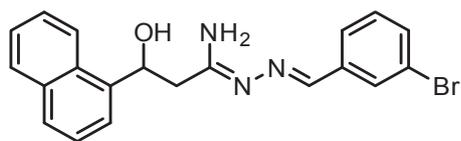


Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,28 g, 1 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	48 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	129 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3458, 3349 (N–H, O–H), 1632, 1604 (C=N)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.32 (s, 1 H, NCH), 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, arom. H), 7.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, arom. H), 7.90 (dd, $J = 8.6, 5.8$ Hz, 2 H, arom. H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, arom. H), 7.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, arom. H), 7.64–7.45 (m, 3 H, arom. H), 7.25 (dd, $J_1 = J_2 = 8.8$ Hz, 2 H, arom. H), 6.84 (br s, 2 H, NH_2), 5.84 (br s, 1 H, OH), 5.78 (dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.71 (dd, $J = 14.6, 3.3$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.58 (dd, $J = 14.6, 9.3$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	162.84 (d, $J = 246.8$ Hz), 161.78, 150.40, 140.85, 133.27, 132.35 (d, $J = 2.6$ Hz), 129.87, 129.51 (d, $J = 8.2$ Hz), 128.61, 127.30, 125.92, 125.44, 123.45, 122.95, 115.48 (d, $J = 21.5$ Hz), 67.46, 41.85 ^{*****}
$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$	(335.37)
Berechnet [%]	C, 71.63; H, 5.41; N, 12.53
Gefunden [%]	C, 71.75; H, 5.59; N, 12.64
HPLC	5.43 min, 100 %

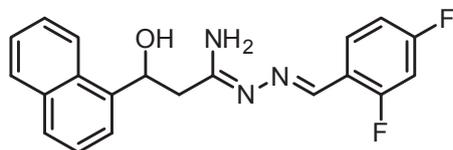
^{§§§§§§§§}Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

^{*****}Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(3-Brombenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid 64

Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,28 g, 1 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	58 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	141 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3465, 3333 (N–H, O–H), 1622, 1611 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.29 (s, 1 H, NCH), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H, arom. H), 8.14 (s, 1 H, arom. H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H, arom. H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H, arom. H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H, arom. H), 7.66–7.45 (m, 5 H, arom. H), 7.36 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 7.8 Hz, 1 H, arom. H), 7.05 (br s, 1 H, NH ₂), 6.92 (br s, 1 H, NH ₂), 5.84 (br s, 1 H, OH), 5.79 (dd, <i>J</i> = 9.1, 3.0 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.72 (dd, <i>J</i> = 14.6, 3.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.59 (dd, <i>J</i> = 14.5, 9.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	162.32, 149.82, 140.78, 138.19, 133.17, 131.74, 130.50, 129.77, 129.25, 128.53, 127.22, 126.69, 125.84, 125.35, 123.36, 122.86, 122.04, 67.38, 41.84 ^{††††††††††}
C ₂₀ H ₁₈ BrN ₃ O	(396.28)
HRMS	berechnet für C ₂₀ H ₁₉ BrN ₃ O (M+H) ⁺ : 396.0706; gefunden: 396.0707
HPLC	7.40 min, 99.1 %

(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(2,4-Difluorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid 65

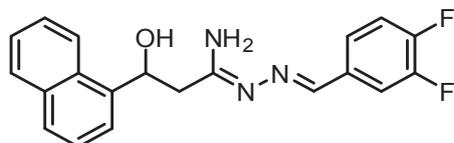
Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	54 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	134 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3476, 3358 (N–H, O–H), 1621, 1602 (C=N)

^{††††††††††} Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.39 (s, 1 H, NCH), 8.33–8.21 (m, 2 H, arom. H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, arom. H), 7.63–7.46 (m, 3 H, arom. H), 7.36–7.27 (m, 1 H, arom. H), 7.20–7.11 (m, 1 H, arom. H), 6.96 (br s, 2 H, NH_2), 5.88–5.72 (m, 2 H, OH, OCHCH_2CN), 2.72 (dd, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.60 (m, 1 H, OCHCH_2CN)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	162.85 (dd, $J = 249.6, 12.6$ Hz), 162.43, 160.75 (dd, $J = 252.5, 12.7$ Hz), 142.75, 140.80, 133.18, 129.78, 128.78 (dd, $J = 9.5, 4.4$ Hz), 128.53, 127.23, 125.85, 125.36, 123.39, 122.87, 119.86 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz), 112.05 (dd, $J = 21.5, 3.0$ Hz), 104.08 (dd, $J_1 = J_2 = 25.8, 25.8$ Hz), 67.37, 41.87 ^{*****}
$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$	(353.13)
Berechnet [%]	C, 67.98; H, 4.85; N, 11.89
Gefunden [%]	C, 67.68; H, 5.12; N, 11.67
HPLC	6.42 min, 98.6 %

(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(3,4-Difluorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **66**



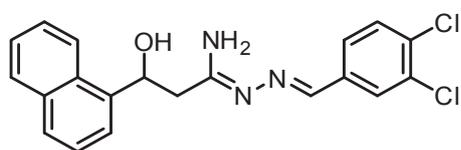
Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,18 g, 0,65 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	62 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	129 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3463, 3349 (N–H, O–H), 1629, 1609 (C=N)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.29 (s, 1 H, NCH), 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, arom. H), 8.05 (ddd, $J = 11.9, 8.2, 1.7$ Hz, 1 H, arom. H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, arom. H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, arom. H), 7.67–7.41 (m, 5 H, arom. H), 7.09 (br s, 1 H, NH_2), 6.88 (br s, 1 H, NH_2), 5.82 (s, 1 H, OH), 5.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.72 (dd, $J = 14.5, 3.5$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.58 (dd, $J = 14.5, 9.1$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN)

*****Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	162.39, 149.05, 149.98 (dd, $J = 248.5, 12.9$ Hz), 149.72 (dd, $J = 244.9, 13.0$ Hz), 140.79, 133.71 (dd, $J = 5.8, 3.3$ Hz), 133.19, 129.79, 128.54, 127.23, 125.85, 125.37, 124.87 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz), 123.37, 122.87, 117.48 (d, $J = 17.3$ Hz), 115.10 (d, $J = 17.9$ Hz), 67.39, 41.85 ^{§§§§§§§§§§}
$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$	(353.13)
Berechnet [%]	C, 67.98; H, 4.85; N, 11.89
Gefunden [%]	C, 68.15; H, 5.03; N, 11.85
HPLC	6.29 min, 97.5 %

(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(3,4-Dichlorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid 67

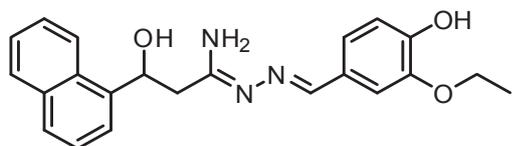


Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,42 g, 1,5 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	49 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	142 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3463, 3351 (N–H, O–H), 1626, 1601 (C=N)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.29 (s, 1 H, NCH), 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, arom. H), 8.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, arom. H), 7.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, arom. H), 7.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, arom. H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, arom. H), 7.61–7.47 (m, 3 H, arom. H), 7.13 (br s, 1 H, NH_2), 6.92 (br s, 1 H, NH_2), 5.93–5.71 (m, 2 H, OH, OCHCH ₂ CN), 2.72 (dd, $J = 14.6, 3.0$ Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.58 (dd, $J = 14.5, 8.9$ Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	162.63, 148.80, 140.77, 136.60, 133.18, 131.43, 131.28, 130.58, 129.77, 128.53, 128.44, 127.52, 127.23, 125.84, 125.36, 123.35, 122.86, 67.39, 41.88 ^{*****}
$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$	(386.27)
Berechnet [%]	C, 62.19; H, 4.44; N, 10.88
Gefunden [%]	C, 61.92; H, 4.58; N, 10.91
HPLC	8.36 min, 96.1 %

§§§§§§§§§§ Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.
***** Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

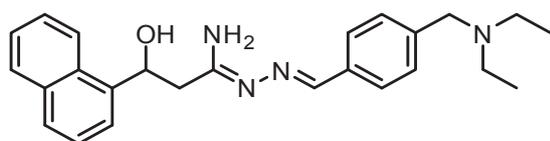
(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **68**



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,42 g, 1,5 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	65 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	153 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3483, 3350 (N–H, O–H), 1625, 1595 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	9.26 (br s, 1 H, arom. OH), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H, arom. H), 8.17 (s, 1 H, NCH), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.72 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1 H, arom. H), 7.63–7.44 (m, 4 H, arom. H), 7.48 (s, 1 H, arom. H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H, arom. H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H, arom. H), 6.71 (br s, 2 H, NH ₂), 5.92 (br s, 1 H, aliph. OH), 5.76 (dd, <i>J</i> = 9.1, 3.2 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 4.09 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 2.70 (dd, <i>J</i> = 14.7, 3.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.56 (dd, <i>J</i> = 14.6, 9.1 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 1.36 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	160.55, 151.89, 148.54, 146.88, 140.72, 133.17, 129.79, 128.52, 127.18, 127.11, 125.82, 125.34, 123.37, 122.87, 121.95, 115.15, 111.21, 67.40, 63.75, 41.60, 14.65 ^{††††††††††}
C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	(377.44)
Berechnet [%]	C, 70.01; H, 6.14; N, 11.13
Gefunden [%]	C, 70.02; H, 6.34; N, 10.85
HPLC	4.61 min, 98.2 %

(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(4-((Diethylamino)methyl)benzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **69**

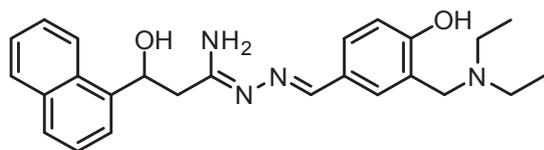


^{††††††††††}Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,28 g, 1 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	64 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	129 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3481, 3364 (N–H, O–H), 1618, 1594 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.29 (s, 1 H, NCH), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H, arom. H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H, arom. H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H, arom. H), 7.62–7.47 (m, 3 H, arom. H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2 H, arom. H), 6.80 (br s, 2 H, NH ₂), 5.87 (br s, 1 H, OH), 5.78 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 3.55 (s, 2 H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2.71 (dd, <i>J</i> = 14.6, 3.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.57 (dd, <i>J</i> = 9.3 Hz, 14.7 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.46 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4 H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6 H, CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	161.40, 151.50, 141.57, 140.77, 134.08, 133.16, 129.76, 128.51, 128.44, 127.18, 125.83, 125.34, 123.36, 122.86, 67.36, 56.68, 46.11, 41.73, 11.5 ^{*****}
C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O	(402.53)
Berechnet [%]	C, 74.59; H, 7.51; N, 13.92
Gefunden [%]	C, 74.29; H, 7.42; N, 13.73

(1*Z*,*N'**E*)-*N'*-(3-((Diethylamino)methyl)-4-hydroxybenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **70**



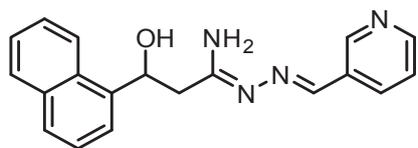
Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,28 g, 1 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	45 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	144 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3476, 3355 (N–H, O–H), 1625, 1605 (C=N)

***** Die Signale zweier aromatischer Kohlenstoffatome konnten nicht detektiert werden.

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, arom. H), 8.18 (s, 1 H, NCH), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, arom. H), 7.63–7.45 (m, 5 H, arom. H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, arom. H), 6.68 (br s, 2 H, NH_2), 5.89 (s, 1 H, OH), 5.76 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 3.79 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.69 (dd, $J = 14.7, 3.4$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.62–2.54 (m, 5 H, OCHCH_2CN , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) ^{§§§§§§§§§§}
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	160.55, 159.39, 151.67, 140.74, 133.17, 129.78, 128.51, 127.94, 127.76, 127.18, 126.37, 125.81, 125.34, 123.37, 122.88, 122.66, 115.41, 67.37, 55.26, 41.61, 45.62, 10.89 ^{*****}
$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$	(418.53)
Berechnet [%]	C, 71.74; H, 7.22; N, 13.39
Gefunden [%]	C, 71.53; H, 7.11; N, 13.10

(1*Z*,*N'**E*)-3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)-*N'*-(pyridin-3-ylmethyl)propanhydrazonamid 71



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,28 g, 1 mmol) nach AAV 16.

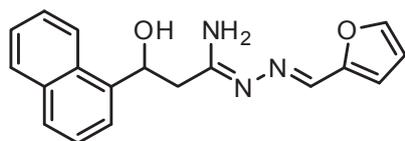
Ausbeute	47 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	91 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3449, 3392 (N–H, O–H), 1625 (C=N)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H, arom. H), 8.55 (dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1 H, arom. H), 8.36 (s, 1 H, NCH), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, arom. H), 8.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, arom. H), 7.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, arom. H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, arom. H), 7.66–7.46 (m, 3 H, arom. H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1 H, arom. H), 6.97 (br s, 2 H, NH_2), 5.99–5.67 (m, 2 H, OH, OCHCH_2CN), 2.73 (dd, $J = 14.5, 3.0$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.59 (dd, $J = 14.6, 9.0$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN)

§§§§§§§§§§ Das Signal des phenolischen Protons konnte nicht detektiert werden.

***** Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	162.34, 149.86, 148.88, 148.60, 140.77, 133.92, 133.18, 131.40, 129.78, 128.53, 127.23, 125.85, 125.36, 123.58, 123.35, 122.85, 67.38, 41.84††††††††††
C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	(318.37)
HRMS	berechnet für C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O (M+H) ⁺ : 319.1553; gefunden: 319.1553
HPLC	3.54 min, 100 %

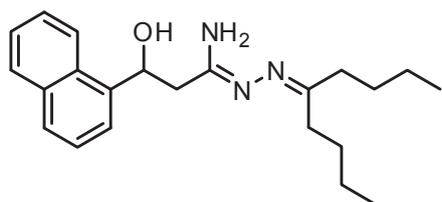
(1Z,N'E)-N'-(Furan-2-ylmethyl)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid 72



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

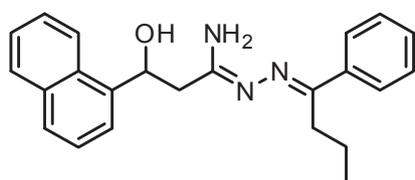
Ausbeute	39 % als orangefarbener Feststoff
Schmelzpunkt	94 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3462, 3378 (N–H, O–H), 1629 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.26 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H, arom. H), 8.16 (s, 1 H, NCH), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H, arom. H), 7.81–7.76 (m, 1 H, arom. H), 7.72 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1 H, arom. H), 7.62–7.45 (m, 3 H, arom. H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H, arom. H), 6.69 (br s, 2 H, NH ₂), 6.63–6.59 (m, 1 H, arom. H), 5.86–5.69 (m, 2 H, OH, OCHCH ₂ CN), 2.70 (dd, <i>J</i> = 14.6, 2.9 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.57 (dd, <i>J</i> = 14.6, 9.1 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	161.47, 150.81, 144.35, 141.33, 140.76, 133.15, 129.75, 128.51, 127.21, 125.82, 125.34, 123.37, 122.87, 112.21, 111.94, 67.33, 41.740
C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	(307.35)
Berechnet [%]	C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67
Gefunden [%]	C, 70.09; H, 5.67; N, 13.64
HPLC	5.27 min, 99.7 %

†††††††††† Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

(Z)-3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)-N'-(nonan-5-yliden)propanhydrazonamid 73

Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,28 g, 1 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	16 % als rosarotes Öl
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (NaCl)	3461, 3307 (N–H, O–H), 1620 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.29–8.15 (m, 1 H, arom. H), 7.97–7.89 (m, 1 H, arom. H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1 H, arom. H), 7.61–7.43 (m, 3 H, arom. H), 6.22 (br s, 2 H, NH ₂), 6.00 (br s, 1 H, OH), 5.73 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.65 (dd, J = 15.0, 3.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.54–2.47 (m, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.37 (t, J = 7.9 Hz, 2 H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 2.21 (t, J = 7.7 Hz, 2 H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 1.57–1.46 (m, 2 H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 1.45–1.20 (m, 6 H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 0.97–0.80 (m, 6 H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	164.53, 157.92, 140.66, 133.27, 129.89, 128.63, 127.24, 125.82, 125.40, 123.36, 122.84, 67.52, 41.46, 36.11, 29.62, 28.31, 28.13, 22.53, 22.14, 13.90, 13.79
C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O	(353.50)
Berechnet [%]	C, 74.75; H, 8.84; N, 11.89
Gefunden [%]	C, 74.89; H, 8.73; N, 11.60

(1Z,N'E)-3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)-N'-(1-phenylbutyliden)propanhydrazonamid 74

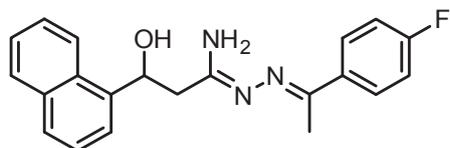
Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,14 mg, 0,5 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	55 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	93 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3450, 3328 (N–H, O–H), 1615 (C=N)

$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, arom. H), 8.00–7.93 (m, 1 H, arom. H), 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2 H, arom. H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, arom. H), 7.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, arom. H), 7.61–7.46 (m, 3 H, arom. H), 7.45–7.29 (m, 3 H, arom. H), 6.66 (br s, 2 H, NH_2), 5.98 (br s, 1 H, OH), 5.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.76 (dd, $J = 14.9, 3.5$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.61 (dd, $J = 14.9, 8.8$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 1.56–1.40 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	159.86, 159.36, 140.59, 138.14, 133.19, 129.82, 128.54, 128.49, 128.10, 128.07, 127.17, 126.36, 125.76, 125.31, 123.31, 122.75, 67.55, 41.77, 28.77, 20.12, 14.20
$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$	(359.20)
Berechnet [%]	C, 76.85; H, 7.01; N, 11.59
Gefunden [%]	C, 76.86; H, 7.08; N, 11.57

(1*Z*,*N'**E*)-*N'*-(1-(4-Fluorphenyl)ethyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid

75

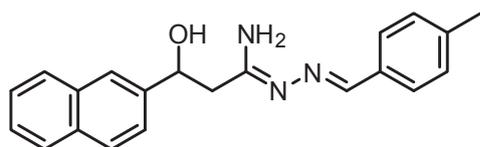


Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXI** (0,18 g, 0,65 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	61 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	111 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3442, 3298 (N–H, O–H), 1617 (C=N)
$^1\text{H-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, arom. H), 7.98 (dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 2 H, arom. H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, arom. H), 7.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, arom. H), 7.61–7.46 (m, 3 H, arom. H), 7.20 (t, $J = 8.9$ Hz, 2 H, arom. H), 6.71 (br s, 2 H, NH_2), 5.94 (br s, 1 H, OH), 5.81 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.75 (dd, $J = 14.7, 3.4$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.61 (dd, $J = 14.7, 9.0$ Hz, 1 H, OCHCH_2CN), 2.33 (s, 3 H, CH_3)
$^{13}\text{C-NMR } \delta$ [ppm] (DMSO- d_6)	162.62 (d, $J = 247.4$ Hz), 160.04, 154.55, 140.85, 135.70 (d, $J = 2.8$ Hz), 133.29, 129.94, 128.64, 128.46 (d, $J = 7.8$ Hz), 127.30, 125.93, 125.46, 123.52, 122.98, 114.88 (d, $J = 21.2$ Hz), 100.77, 67.57, 42.04, 13.79

$C_{21}H_{20}FN_3O$	(349.40)
Berechnet [%]	C, 72.19; H, 5.77; N, 12.03
Gefunden [%]	C, 72.14; H, 5.68; N, 11.93
HPLC	7.87 min, 98.6 %

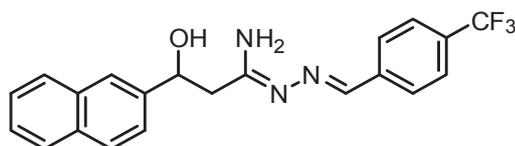
(1*Z*,*N'**E*)-3-Hydroxy-*N'*-(4-methylbenzyliden)-3-(naphthalen-2-yl)propanhydrazonamid 76



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII** (0,28 g, 1 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	55 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	174 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] (KBr)	3461, 3304 (N–H, O–H), 1616, 1601 (C=N)
1H -NMR δ [ppm] (DMSO- d_6)	8.23 (s, 1 H, NCH), 7.99–7.80 (m, 4 H, arom. H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, arom. H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, arom. H), 7.55–7.41 (m, 2 H, arom. H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, arom. H), 6.72 (br s, 2 H, NH_2), 5.83 (s, 1 H, OH), 5.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H, OCHCH $_2$ CN), 2.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H, OCHCH $_2$ CN)
^{13}C -NMR δ [ppm] (DMSO- d_6)	161.08, 151.56, 142.71, 138.97, 132.89, 132.74, 132.21, 129.01, 127.68, 127.43, 127.40, 127.38, 125.90, 125.47, 124.53, 123.95, 70.48, 42.34, 20.95
$C_{21}H_{21}N_3O$	(331.41)
Berechnet [%]	C, 76.11; H, 6.39; N, 12.68
Gefunden [%]	C, 75.92; H, 6.21; N, 12.76
HPLC	6.22 min, 97.6 %

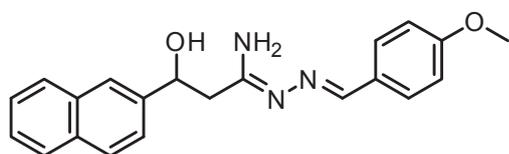
(1*Z*,*N'**E*)-3-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)-*N'*-(4-(trifluormethyl)benzyliden)propanhydrazonamid 77



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	52 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	195 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3463, 3308 (N–H, O–H), 1615, 1602 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.35 (s, 1 H, NCH), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, arom. H), 7.97–7.81 (m, 4 H, arom. H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, arom. H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, arom. H), 7.54–7.38 (m, 2 H, arom. H), 7.00 (br s, 1 H, NH ₂), 6.91 (br s, 1 H, NH ₂), 5.79 (s, 1 H, OH), 5.20 (t, J = 6.2 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.64 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	162.43, 149.80, 142.67, 139.64, 132.72, 132.21, 128.94 (q, J = 31.9 Hz), 127.82, 127.68, 127.46, 127.40, 125.92, 125.49, 125.22 (d, J = 3.8 Hz), 124.51, 124.17 (q, J = 272.3 Hz), 123.95, 70.48, 42.48
C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O	(385.38)
Berechnet [%]	C, 65.45; H, 4.71; N, 10.90
Gefunden [%]	C, 65.22; H, 4.65; N, 11.08
HPLC	6.57 min, 99.2 %

(1*Z*,*N'**E*)-3-Hydroxy-*N'*-(4-methoxybenzyliden)-3-(naphthalen-2-yl)propanhydrazonamid **78**

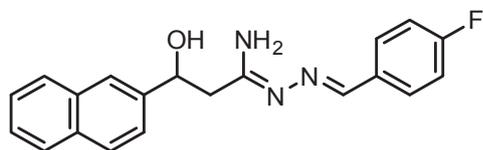


Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	31 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	170 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3455, 3306 (N–H, O–H), 1617, 1608 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.22 (s, 1 H, NCH), 7.99–7.82 (m, 4 H, arom. H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, arom. H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, arom. H), 7.54–7.40 (m, 2 H, arom. H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, arom. H), 6.68 (br s, 2 H, NH ₂), 5.89 (br s, 1 H, OH), 5.18 (t, J = 6.5 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 3.79 (s, 3 H, OCH ₃), 2.60 (d, J = 6.3 Hz, 2 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	160.63, 160.31, 151.28, 142.68, 132.71, 132.18, 128.90, 128.19, 127.66, 127.42, 127.39, 125.89, 125.46, 124.52, 123.93, 113.88, 70.46, 55.12, 42.27
C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	(347.41)
Berechnet [%]	C, 72.60; H, 6.09; N, 12.10

Gefunden [%]	C, 72.58; H, 6.23; N, 11.84
HPLC	6.38 min, 95.0 %

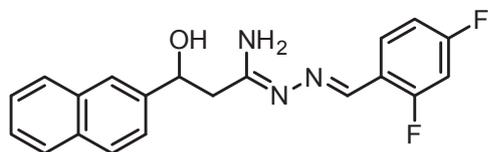
(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(4-Fluorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanhydrazonamid **79**



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	24 % als rosaroter Feststoff
Schmelzpunkt	178 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3464, 3307 (N–H, O–H), 1620, 1603 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.27 (s, 1 H, NCH), 7.98–7.83 (m, 6 H, arom. H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.3 Hz, 1 H, arom. H), 7.53–7.42 (m, 2 H, arom. H), 7.23 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 8.9 Hz, 2 H, arom. H), 6.78 (br s, 2 H, NH ₂), 5.81 (s, 1 H, OH), 5.18 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.61 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	162.75 (d, <i>J</i> = 247.4 Hz), 161.41, 150.27, 142.67, 132.71, 132.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 129.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 127.67, 127.43, 127.39, 125.90, 125.48, 124.52, 123.94, 115.37 (d, <i>J</i> = 21.6 Hz), 70.46, 42.34 ^{*****}
C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O	(335.37)
Berechnet [%]	C, 71.63; H, 5.41; N, 12.53
Gefunden [%]	C, 71.39; H, 5.56; N, 12.32

(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(2,4-Difluorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanhydrazonamid **80**



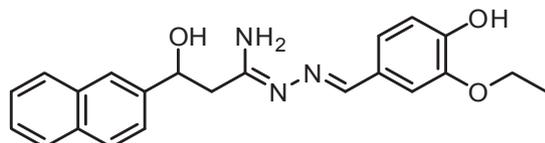
Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	47 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	168 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3464, 3315 (N–H, O–H), 1621, 1608 (C=N)

*****Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

Berechnet [%]	C, 62.19; H, 4.44; N, 10.88
Gefunden [%]	C, 62.41; H, 4.65; N, 10.86

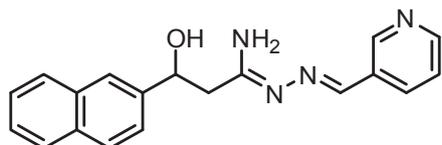
(1*Z*,*N'E*)-*N'*-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzyliden)-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanhydrazonamid **82**



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII** (0,28 g, 1 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	58 % als gelber Feststoff
Schmelzpunkt	143 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3474, 3361 (N-H, O-H), 1623 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	9.27 (s, 1 H, arom. OH), 8.12 (s, 1 H, NCH), 8.01–7.80 (m, 4 H, arom. H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H, arom. H), 7.54–7.41 (m, 3 H, arom. H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.2 Hz, 1 H, arom. H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H, arom. H), 6.66 (br s, 2 H, NH ₂), 5.88 (br s, 1 H, aliph. OH), 5.16 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 4.07 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2 H, OCH ₂ CH ₃), 2.59 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H, OCHCH ₂ CN), 1.35 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H, OCH ₂ CH ₃)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	160.27, 151.82, 148.52, 146.87, 142.66, 132.70, 132.17, 127.66, 127.40, 127.38, 127.06, 125.89, 125.46, 124.52, 123.93, 121.96, 115.11, 111.10, 70.47, 63.71, 42.20, 14.64
C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	(377.44)
HRMS	berechnet für C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ : 387.1812; gefunden: 378.1810
HPLC	6.03 min, 96.2 %

(1*Z*,*N'E*)-3-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)-*N'*-(pyridin-3-ylmethyliden)propanhydrazonamid **83**

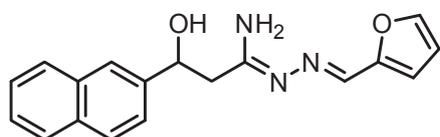


Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII** (0,56 mg, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	64 % als farbloser Feststoff
----------	------------------------------

Schmelzpunkt	180 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3454, 3317 (N–H, O–H), 1620 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.97 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, arom. H), 8.54 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H, arom. H), 8.31 (s, 1 H, NCH), 8.28–8.18 (m, 1 H, arom. H), 8.00–7.81 (m, 4 H, arom. H), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1 H, arom. H), 7.54–7.44 (m, 2 H, arom. H), 7.42 (dd, J = 7.8, 4.8, 1 H, arom. H), 6.98 (br s, 1 H, NH ₂), 6.84 (br s, 1 H, NH ₂), 5.80 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, OH), 5.19 (ddd, J = 6.4, 6.4, 4.1 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.63 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	162.04, 149.86, 148.86, 148.55, 142.66, 133.90, 132.70, 132.19, 131.34, 127.67, 127.44, 127.39, 125.91, 125.48, 124.51, 123.95, 123.55, 70.46, 42.40
C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	(318.37)
Berechnet [%]	C, 71.68; H, 5.70; N, 17.60
Gefunden [%]	C, 71.43; H, 5.46; N, 17.86
HPLC	3.61 min, 100 %

(1Z,N'E)-N'-(Furan-2-ylmethyl)-3-hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazonamid **84**



Hergestellt aus Ethyl-3-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)propanimidat-Hydrochlorid **LXII** (0,56 g, 2 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	40 % als farbloser Feststoff
Schmelzpunkt	166 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3455, 3308 (N–H, O–H), 1626, 1599 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.12 (s, 1 H, NCH), 7.98–7.80 (m, 4 H, arom. H), 7.78 (s, 1 H, arom. H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, arom. H), 7.55–7.38 (m, 2 H, arom. H), 6.86 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, arom. H), 6.64 (br s, 2 H, NH ₂), 6.60 (dd, J = 3.1, 1.7 Hz, 1 H, arom. H), 5.78 (br s, 1 H, OH), 5.17 (t, J = 6.5 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.60 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	161.21, 150.79, 144.35, 142.68, 141.30, 132.71, 132.20, 127.67, 127.42, 127.39, 125.90, 125.47, 124.51, 123.93, 112.19, 111.94, 70.45, 42.35
C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	(307.35)
Berechnet [%]	C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67

Gefunden [%]	C, 70.14; H, 5.82; N, 13.51
HPLC	4.48 min, 95.4 %

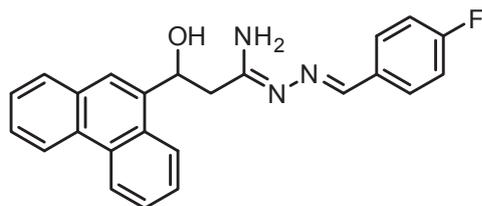
(1*Z*,*N'E*)-*N*-Benzyliden-3-hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanhydrazonamid **85**



Hergestellt aus **53** (0,33 g, 1 mmol) nach AAV 16.

Ausbeute	64 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	173 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3491, 3377 (N-H, O-H), 1626, 1608 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.90 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.4 Hz, 1 H, arom. H), 8.82 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H, arom. H), 8.50–8.23 (m, 2 H, NCH, arom. H), 8.06 (s, 1 H, arom. H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H, arom. H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2 H, arom. H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 6.2, 3.2 Hz, 2 H, arom. H), 7.72–7.59 (m, 2 H, arom. H), 7.52–7.31 (m, 3 H, arom. H), 6.87 (br s, 2 H, NH ₂), 5.96 (br s, 1 H, OH), 5.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.83 (dd, <i>J</i> = 14.7, 2.9 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.63 (dd, <i>J</i> = 14.7, 9.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	161.72, 151.59, 138.94, 135.64, 131.03, 130.01, 129.30, 129.18, 128.49, 128.40, 127.39, 126.82, 126.72, 126.53, 126.31, 124.09, 123.42, 123.35, 122.63, 67.52, 41.48*****
C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O	(367.44)
Berechnet [%]	C, 78.45; H, 5.76; N, 11.44
Gefunden [%]	C, 78.27; H, 5.89; N, 11.49
HPLC	7.71 min, 99.8 %

(1*Z*,*N'E*)-*N*-(4-Fluorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanhydrazonamid **86**



Hergestellt aus **53** (0,59 g, 1,8 mmol) nach AAV 16.

***** Das Signal eines aromatischen Kohlenstoffatoms konnte nicht detektiert werden.

Ausbeute	30 % als weißer Feststoff
Schmelzpunkt	169 °C
IR $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] (KBr)	3494, 3380 (N–H, O–H), 1627, 1606 (C=N)
¹ H-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	8.90 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 1 H, arom. H), 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, arom. H), 8.44–8.26 (m, 2 H, NCH, arom. H), 8.06 (s, 1 H, arom. H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, arom. H), 7.97–7.84 (m, 2 H, arom. H), 7.72 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 2 H, arom. H), 7.70–7.57 (m, 2 H, arom. H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 2 H, arom. H), 6.89 (br s, 2 H, NH ₂), 5.95 (br s, 1 H, OH), 5.82 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.83 (dd, J = 14.7, 2.6 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN), 2.62 (dd, J = 14.7, 9.3 Hz, 1 H, OCHCH ₂ CN)
¹³ C-NMR δ [ppm] (DMSO-d ₆)	163.22 (d, J = 246.8 Hz), 162.21, 150.79, 139.39, 132.74 (d, J = 2.9 Hz), 131.48, 130.46, 129.90 (d, J = 8.2 Hz), 129.75, 129.62, 128.95, 127.29, 127.18, 127.01, 126.77, 124.53, 123.88, 123.80, 123.09, 115.86 (d, J = 21.7 Hz), 67.97, 41.93
C ₂₄ H ₂₀ FN ₃ O	(385.43)
Berechnet [%]	C, 74.79; H, 5.23; N, 10.90
Gefunden [%]	C, 74.68; H, 5.39; N, 10.80
HPLC	8.51 min, 99.5 %

4.3 Untersuchung der biologischen Aktivität

4.3.1 Untersuchung der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität gegenüber Blutstadien von *P. falciparum*

Die Untersuchung der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität gegenüber Blutstadien von *P. falciparum* erfolgte am Institut für Tropenmedizin des Universitätsklinikums Tübingen durch die Arbeitsgruppe von Benjamin Mordmüller.

Die *P. falciparum*-Laborstämme 3D7 und Dd2 wurden kontinuierlich kultiviert. Die Testverbindungen wurden in DMSO gelöst, um Stammlösungen mit einer Konzentration von 100 mM zu erhalten. Alle weiteren Verdünnungsschritte erfolgten mit Nährmedium (RPMI 1640^{††††††††††††††††}, 25 mM HEPES^{††††††††††††††††}, 2,4 mM L-Glutamin, 50 µg/mL Gentamycin, 0,5 % [m/V]). Die Untersuchungslösungen wurden in 96-Well-Mikrotiterplatten vorgelegt und bei einer Temperatur von –20 °C gelagert. Die Zugabe der Ringstadien erfolgte in Nährmedium (1,5 % Hämatokrit, 0,05 % Parasitämie). Als Wachstumskontrolle dienten Ringstadien, die in

^{††††††††††††††††} RPMI 1640 ist ein am Roswell Park Memorial Institute entwickeltes Zellkulturmedium.

^{††††††††††††††††} HEPES, 2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)ethansulfonsäure, ist eine für physiologische pH-Werte geeignete Puffersubstanz.

4.3.3 Untersuchung der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität gegenüber Gametozyten von *P. falciparum*

Die Untersuchung der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität gegenüber Gametozyten von *P. falciparum* erfolgte am ESKITIS Institute for Cell and Molecular Therapies der Griffith University, Nathan, Australien, durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Vicky Avery.

Die benötigten Gametozyten des Stadiums IV wurden unter Verwendung des transgenen *P. falciparum*-Stammes NF54-Pfs16-GFP^{*****} erzeugt. Sie wurden nach sieben bis neun Tagen magnetisch isoliert, über Nacht ruhen gelassen und am Folgetag zu den in 384-Well-Mikrotiterplatten vorgelegten Testverbindungen gegeben. Die Gametozytenzahl pro Well betrug ungefähr 22 000. Anschließend wurden die Gametozyten 72 h unter sauerstoffarmen Bedingungen (5 % CO₂, 5 % O₂, 80 % N₂) inkubiert. Der Farbstoff Mitotracker® Red CM-H₂Xros wurde hinzugegeben, daraufhin wurde über Nacht inkubiert. Am nächsten Tag wurden die Mikrotiterplatten mit Hilfe des bildgebenden Systems OPERA® analysiert. GFP und Mitotracker® Red ermöglichen die Unterscheidung viabler von nicht viablen Zellen sowie die Untersuchung der Zellform.

Die Testsubstanzen wurden in DMSO gelöst. Die Stammlösungen (15 oder 30 mM) wurden zunächst weiter mit DMSO verdünnt, um so Lösungen 21 verschiedener Konzentration zu erhalten. Diese Lösungen wurden mit 25 Teilen Wasser vermischt und 5 µL davon wurden zu einem Gesamtassayvolumen von 50 µL ergänzt. Puromycin und DMSO dienten als Positiv- bzw. Negativkontrolle.

4.3.4 *P. falciparum* exflagellation assay und *P. berghei* ookinete development assay

Die Untersuchung des Effektes auf die Gametozytenentwicklung erfolgte am Imperial College London durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Robert Sinden.

P. falciparum exflagellation assay

P. falciparum-Gametozyten des Stammes 3D7 (Stadium V) wurden in Mikrokulturen von jeweils 200 µL aufgeteilt und in Gegenwart der Testverbindungen (1 µM) für 24 h inkubiert. Anschließend wurde durch Absenken der Temperatur von 37 auf 22 °C sowie durch Hinzufügen von Xanthurensäure (100 µM) die Exflagellation ausgelöst. Die Exflagellation wurde mikroskopisch beobachtet und computerunterstützt semiautomatisch quantifiziert. DMSO

***** Pfs16, *P. falciparum* parasitophorous vacuole membrane protein, ist ein für sexuelle Stadien spezifisches Protein. Es ist auf der Membran der PV lokalisiert. Das grün fluoreszierende Protein, kurz GFP, fluoresziert bei Anregung mit blauem oder ultraviolettem Licht.

diente als Negativkontrolle, eine Positivkontrolle wurde nicht verwendet. Alle Testverbindungen wurden mit Hilfe von drei unabhängigen Experimenten evaluiert.

P. berghei ookinete development assay

Der Assay bedient sich des transgenen *P. berghei*-Stammes 15cy1A, der GFP unter Kontrolle eines ookinetenspezifischen Promotors exprimiert.²⁶⁰

Gametozyten des Stammes 15cy1A enthaltendes Mausblut wurde zusammen mit den Testverbindungen (1 oder 10 μM) auf einer 96-Well-Mikrotiterplatte verteilt. Der finale Hämokrit des Nährmediums (RPMI 1640, 25 mM HEPES, 2 mM L-Glutamin, 2 g/L NaHCO_3 , 50 mg/L Hypoxanthin, 100 μM Xanthurensäure, NaOH zur Einstellung des pH-Wertes auf 7,4) belief sich auf ungefähr 4 %, das finale Assayvolumen betrug 200 μL . Die DMSO-Konzentration lag maximal bei 0,5 %. Die Mikrotiterplatten wurden in der Dunkelheit für 22 h bei 19 °C inkubiert. Anschließend wurden sie mit einem Plate-Reader ausgelesen. DMSO diente als Negativ- (100 % Ookinetenproduktion), das Antibiotikum Cycloheximid (10 μM) als Positivkontrolle (0 % Ookinetenproduktion). Alle Testverbindungen wurden mit Hilfe von drei unabhängigen Experimenten evaluiert.

Eine detaillierte Beschreibung des Assays liefert die aktuelle Literatur.²⁶¹

4.3.5 Untersuchung der antiplasmodialen *in vivo*-Aktivität und der Pharmakokinetik

Die Untersuchung der *in vivo*-Aktivität erfolgte am Swiss Tropical and Public Health Institute durch die Arbeitsgruppe von *Dr. Sergio Wittlin*.

Drei bis fünf weibliche NMRI-Mäuse (20 bis 22 g) wurden intravenös an Tag 0 mit dem *P. berghei*-Stamm ANKA infiziert ($2 \cdot 10^7$ parasitierte Erythrozyten pro ml). Die Testverbindungen wurden oral in einer Dosis von jeweils 50 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 0 bis 4 appliziert. Die durchflusszytometrische Bestimmung der Parasitämie erfolgte an Tag 4. Die Mäuse der Kontrollgruppe wurden nach der Bestimmung der Parasitämie an Tag 4 eingeschläfert. Sobald eine Maus einer Versuchsgruppe verstarb, wurden die übrigen Mäuse dieser Gruppe eingeschläfert.

Die Testverbindungen wurden in einer Mischung aus Tween 80 und Ethanol (70/30) gelöst oder suspendiert und anschließend mit dem 10fachen Volumen an Wasser verdünnt.

Den Mäusen beider Versuchsgruppen wurde 1, 4 und 24 h nach Applikation der Testverbindungen Blut entnommen. Es wurde mit Heparin, Complete®, Kaliumfluorid und EDTA versetzt, um das Risiko einer *ex vivo*-Zersetzung der enthaltenen Testverbindungen zu minimie-

ren. Die Proben wurden zentrifugiert und das überstehende Plasma zur Bestimmung der Plasmakonzentration per LC-MS (analytische Säule: YMC Hydrosphere C18, 2,1 x 33 mm, 3 µm; mobile Phase: Wasser, 0,1 % Ameisensäure, Acetonitril, 0,1 % Ameisensäure) verwendet. Diese erfolgte durch das in Reinach ansässige Unternehmen SwissBioquant.

4.3.6 Untersuchung der antileishmanialen *in vitro*-Aktivität

Die Untersuchung der antileishmanialen *in vitro*-Aktivität erfolgte am Institut für molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg durch die Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Heidrun Moll*.

Promastigoten (*L. major* MHOM/IL/81/FE/BNI) wurden auf Blutagar bei 27 °C, 5 % CO₂ und 95 % Luftfeuchtigkeit gezüchtet. Vor ihrer Benutzung wurden sie zweimal mit phosphat-gepufferter Salzlösung gewaschen und in einer Konzentration von $1 \cdot 10^8$ Zellen/mL in Nährmedium (RPMI 1640, 10 % fetales Kälberserum, 2 mM L-Glutamin, 10 mM HEPES, 100 U/mL Penicillin, 50 µg/mL Gentamycin, 50 µM 2-Mercaptoethanol) suspendiert.

Die Testsubstanzen wurden in DMSO gelöst und seriell verdünnt. Jede Lösung wurde anschließend im Verhältnis 1:90 mit Nährmedium verdünnt. 180 µL jeder Lösung wurden in die Vertiefungen der Mikrotiterplatten (96-Well) überführt und mit 20 µL der Zellsuspension, versetzt. Die Platten wurden bei 27 °C und einem CO₂-Gehalt von 5 % 24 h lang inkubiert. Pro Well wurden 20 µL AlamarBlue® hinzugefügt. Anschließend wurden die Platten 2mal für jeweils 24 h inkubiert. Nach 24 und nach 48 h wurde die optische Dichte bei 550 und bei 630 nm mittels ELISA bestimmt. Ist die optische Dichte der Wachstumskontrolle bereits nach 24 h größer als 0,6, so wird diese Messung zur Ergebnisauswertung herangezogen, sonst erst die nach 48 h. Die Untersuchung wurde als Doppelbestimmung durchgeführt, Amphotericin B diente als Referenz. Die IC₅₀-Werte wurden in Anlehnung an *Huber* und *Koella* durch lineare Interpolation bestimmt.²⁶²

Weitere Informationen zum Testverfahren können der Literatur entnommen werden.^{263, 264}

4.3.7 Untersuchung der antibakteriellen *in vitro*-Aktivität

Die antibakteriellen Eigenschaften der Testverbindungen wurden am Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durch die Arbeitsgruppe von *Prof. Heike Brötz-Oesterhelt* untersucht.

Die minimale inhibitorische Konzentration erfolgte durch die Bouillon-Mikrodilutionsmethode gemäß den Empfehlungen des Clinical and Laboratory Standards Institute.²⁶⁵

Zur Herstellung des Inokulums wurde die direkte Koloniesuspensionsmethode verwendet. Mit Ausnahme der Streptokokkenarten wurden alle bakteriellen Isolate auf Müller-Hinton-Agar herangezüchtet (18–24 h). Für die Streptokokkenarten wurde indes Columbia-Agar verwendet. Morphologisch ähnliche Kolonien wurden in physiologischer Kochsalzlösung oder, wenn es sich um Streptokokken handelte, in Müller-Hinton-Bouillon und hämolysiertem Pferdeblut (5 %) suspendiert. Anschließend wurden die Suspensionen auf eine optische Dichte von 0,1 (Wellenlänge 600 nm) eingestellt. Darauf folgende Verdünnung mit Müller-Hinton-Bouillon, gegebenenfalls ergänzt durch hämolysiertes Pferdeblut (5 %), führte zu einer Bakterienkonzentration von $2 \cdot 10^5$ KbE/mL.

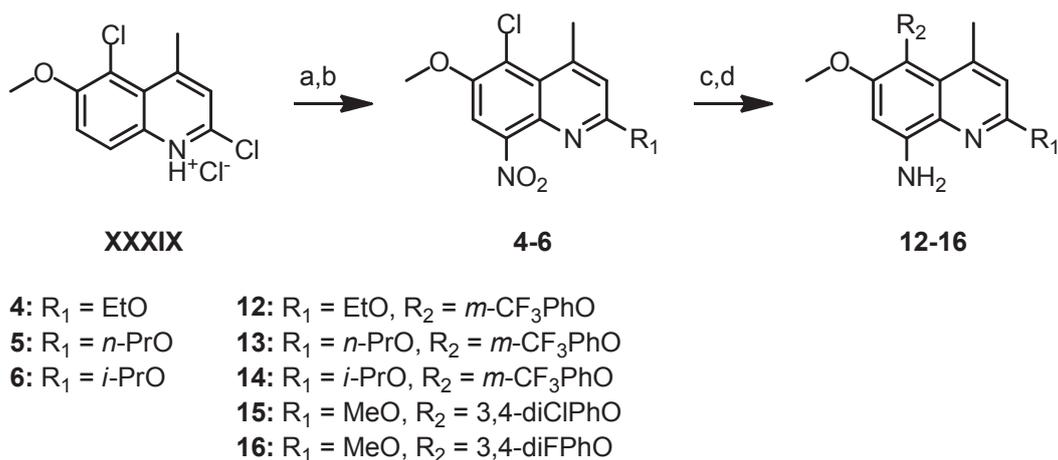
Zunächst wurden alle Testverbindungen einer Einpunktbestimmung unterzogen. Testverbindungen, die eine minimale Hemmkonzentration von ≤ 64 $\mu\text{g/mL}$ zeigten, wurden anschließend in Konzentrationen zwischen 0,031 und 64 $\mu\text{g/mL}$ (96-Well-Mikrotiterplatte) untersucht. Die finale Bakterienkonzentration lag bei ungefähr $1 \cdot 10^5$ KbE/mL. Jede Bestimmung schloss eine Wachstumskontrolle (Bakteriensuspension), eine Sterilkontrolle (Müller-Hinton-Bouillon) und eine Kontrolle zur Vermeidung fälschlicherweise positiver Ergebnisse (Testverbindung zusammen mit Müller-Hinton-Bouillon) ein. Zur Validierung des Assays wurden die minimalen Hemmkonzentrationen der Antibiotika Ciprofloxacin, Rifampicin, Tetracyclin und Vancomycin parallel bestimmt. Die Mikrotiterplatten wurden 16–20 h bei 37 °C inkubiert. Die Inkubation der Streptokokkenarten erfolgte bei einem Kohlenstoffdioxidgehalt von 5 %. Anschließend wurde die MHK bestimmt und mit Hilfe eines Plattenlesers überprüft.

4.3.8 Untersuchung der Zytotoxizität gegenüber L6-Zellen

Die Untersuchung der Zytotoxizität gegenüber L6-Zellen erfolgte am Swiss Tropical and Public Health Institute in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von *Dr. Sergio Wittlin*.

96-Well-Mikrotiterplatten wurden mit 100 μL RPMI 1640, 1 % L-Glutamin, 10 % fetalem Kälberserum und $4 \cdot 10^4$ L6-Zellen pro Well bestückt. Die Testverbindungen wurden gelöst und verdünnt, um Lösungen mit Konzentrationen zwischen 0,12 und 90 $\mu\text{g/mL}$ zu erhalten. Um das Wachstum der Kontrollen abzusichern, wurden die Platten nach 72 h Inkubation mit Hilfe eines invertierten Mikroskops untersucht. AlamarBlue® (10 μL , 12,5 mg Resazurin in 100 mL doppelt destilliertem Wasser) wurde hinzugefügt, anschließend wurde für weitere 2 h

inkubiert. Danach wurden die Platten mit einem Fluorometer (Anregungswellenlänge 536 nm, Emissionswellenlänge 588 nm) ausgelesen. Podophyllotoxin diente als Standard.



Schema 39. Synthese der 8-Aminochinoline **12–16**: Reagenzien und Bedingungen: (a) RONa, ROH, Reflux; (b) KNO₃, Phosphorpentoxid, TEP, MeOH, *n*-Hexan, 35–40 °C, Reflux; (c) PhOH, KOH, DMSO, 100 °C; (d) H₂NNH₂H₂O, Pd/C, EtOH, 60 °C, Reflux

Die ausgehend von 4-Methoxy-2-nitroanilin beziehungsweise 4-Methoxyanilin *via* Doebner-von-Miller-Reaktion hergestellten, bereits bekannten 8-Aminochinoline **XXII–XXIV**, **XXXIV**, **XXXV** und **XLIII** sowie die bisher nicht bekannten **12–16** wurden entweder per nukleophiler Substitution oder per reduktiver Aminierung in die *N*-phthalimidoxyalkyl-substituierten Intermediate **20–30** überführt. Die Entfernung der Schutzgruppe mit Hydrazinhydrat lieferte die gewünschten Zielverbindungen **33–43** (siehe Schema 40).

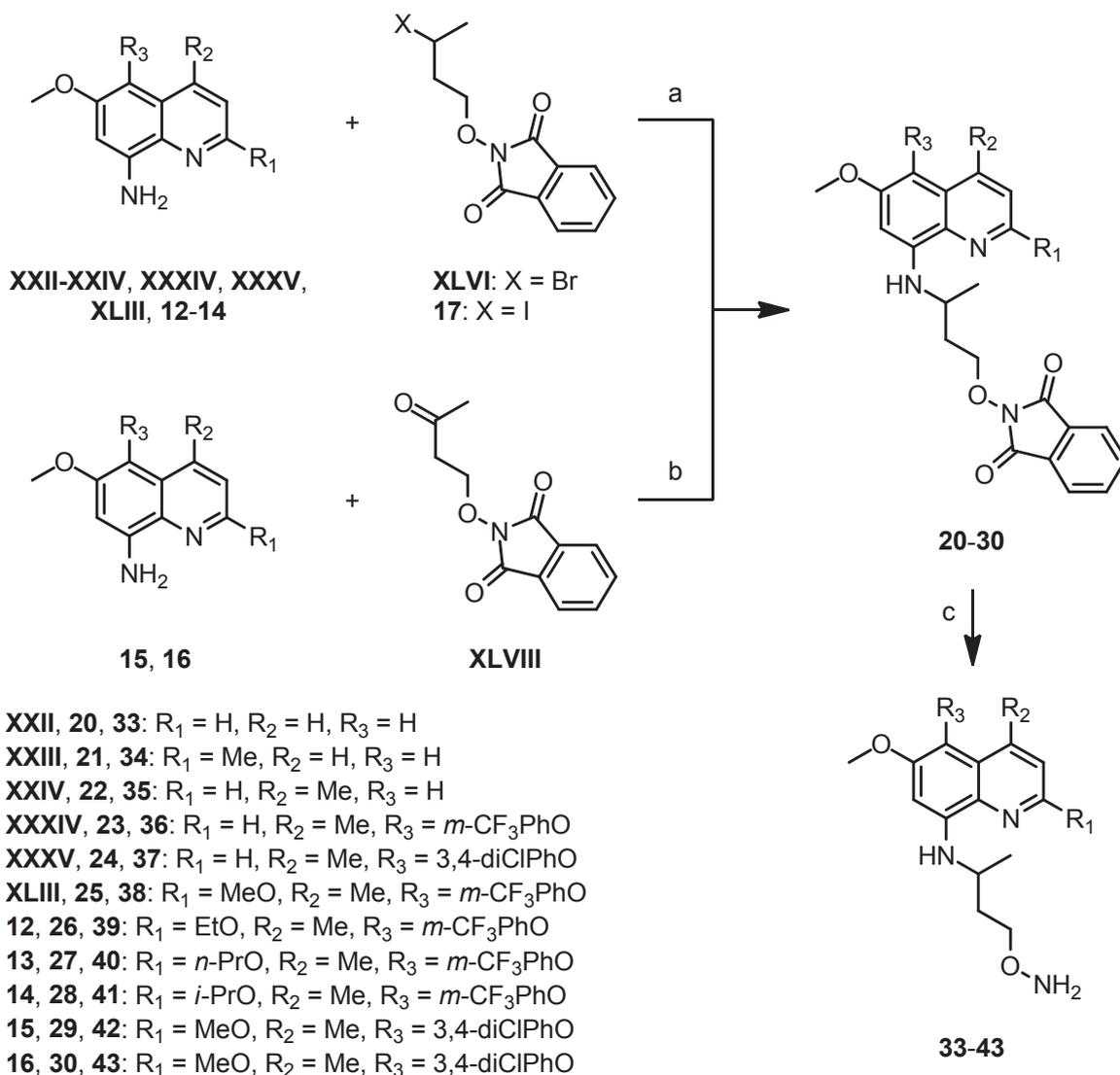
Alle oxaanalogen 8-Aminochinoline wurden antiplasmodial, antileishmanial und antibakteriell von Kooperationspartnern evaluiert. Die antiplasmodiale Evaluation umfasste asexuelle Blutstadien, Leberstadien, Gametozyten und Mückenstadien von *Plasmodium* spp.

Die 2-alkoxy- und 5-phenoxy-substituierten seitenkettenmodifizierten 8-Aminochinoline **38–43** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,95–2,0 μM) sind *in vitro* gegenüber asexuellen Blutstadien des *P. falciparum*-Stammes 3D7 aktiver als Primaquin (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 2,5 μM) und Tafenoquin (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 2,1 μM); einige Verbindungen dieses Typs weisen zudem eine moderate *in vitro*-Aktivität gegenüber Leberstadien von *P. yoelii* auf (**38–42**: *P. yoelii* EEF IC₅₀ = 5,4–9,3 μM).

Die 5-phenoxy-substituierten 8-Aminochinoline **36–40**, **42** und **43** (*L. major* Promastigoten IC₅₀ = 54,7–70,7 μM) sind *in vitro* gegenüber Promastigoten von *L. major* wirksam; ihre IC₅₀-Werte sind mit denen der Referenzsubstanzen Pentamidin (*L. major* Promastigoten IC₅₀ = 82,0 μM) und Miltefosin (*L. major* Promastigoten IC₅₀ = 36,2 μM) vergleichbar.

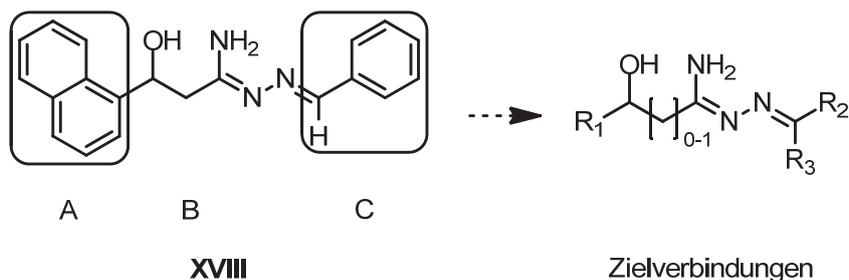
Ferner weisen einige der antibakteriell evaluierten 2-alkoxy- und 5-phenoxy-substituierten oxaanalogen 8-Aminochinoline eine moderate *in vitro*-Aktivität gegenüber

Bacillus subtilis 168 (**36–38**, **42**: MHK = 16–32 µg/ml), *Enterococcus faecalis* ATCC29212 (**36–38**, **40–42**: MHK = 16–32 µg/ml), *Staphylococcus aureus* ATCC29213 (**36**: MHK = 32 µg/ml) und *Micrococcus luteus* ATCC4698 auf (**36**, **37**, **40–42**: MHK = 16–32 µg/ml).



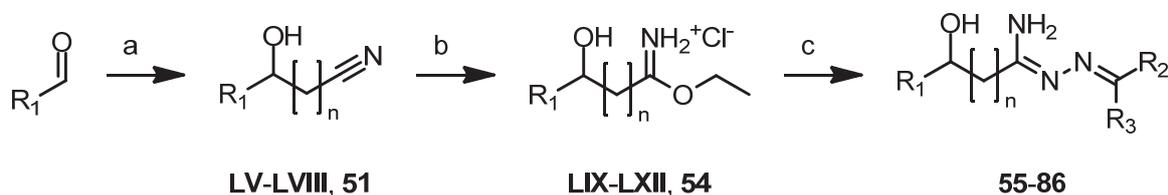
Schema 40. Synthese der oxaanalogen 8-Aminoquinoline **33–43**: Reagenzien und Bedingungen: (a) DIPEA, 100 °C oder DIPA, NMP, 100 °C; (b) PyB, HAc, RT; (c) H₂NNH₂H₂O, MeOH, RT

Das von Kurz und Mitarbeitern dargestellte, antiplasmodial aktive 3-Hydroxypropanhydrazonamid **XVIII** wurde im Rahmen dieser Arbeit zur Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in den Molekülregionen A, B und C variiert (siehe Schema 41).²⁰³



Schema 41. Allgemeine Zielstruktur der Hydroxyhydrazonamide

Die Darstellung der Zielverbindungen erfolgte über eine dreistufige Sequenz, die Schema 42 zusammenfassend darstellt.



LV, LIX: $n = 0$, $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$
LVI, LX: $n = 0$, $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$
LVII, LXI: $n = 1$, $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$
LVIII, LXII: $n = 1$, $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$
51, 54: $n = 1$, $R_1 = 9\text{-Phenanthryl}$

55, 56: $n = 0$

55: $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$
56: $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$

57-75: $n = 1$, $R_1 = 1\text{-Naphthyl}$

57: $R_2 = n\text{-Propyl}$, $R_3 = \text{H}$
58: $R_2 = \text{tert-Butyl}$, $R_3 = \text{H}$
59: $R_2 = 5\text{-Nonyl}$, $R_3 = \text{H}$
60: $R_2 = 4\text{-MePh}$, $R_3 = \text{H}$
61: $R_2 = 4\text{-CF}_3\text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$
62: $R_2 = 4\text{-MeOPh}$, $R_3 = \text{H}$
63: $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$
64: $R_2 = 3\text{-BrPh}$, $R_3 = \text{H}$
65: $R_2 = 2,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$
66: $R_2 = 3,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$
67: $R_2 = 3,4\text{-diClPh}$, $R_3 = \text{H}$
68: $R_2 = 3\text{-EtO}, 4\text{-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$

69: $R_2 = 4\text{-Et}_2\text{NMePh}$, $R_3 = \text{H}$
70: $R_2 = 3\text{-Et}_2\text{NMe}, 4\text{-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$
71: $R_2 = 2\text{-Pyridyl}$, $R_3 = \text{H}$
72: $R_2 = 3\text{-Furyl}$, $R_3 = \text{H}$
73: $R_2 = n\text{-Butyl}$, $R_3 = n\text{-Butyl}$
74: $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = n\text{-Propyl}$
75: $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{Me}$

76-84: $n = 1$, $R_1 = 2\text{-Naphthyl}$

76: $R_1 = R_2 = 4\text{-MePh}$, $R_3 = \text{H}$
77: $R_1 = R_2 = 4\text{-CF}_3\text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$
78: $R_1 = R_2 = 4\text{-MeOPh}$, $R_3 = \text{H}$
79: $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$
80: $R_2 = 2,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$
81: $R_2 = 3,4\text{-diClPh}$, $R_3 = \text{H}$
82: $R_2 = 3\text{-EtO}, 4\text{-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$
83: $R_2 = 2\text{-Pyridyl}$, $R_3 = \text{H}$
84: $R_2 = 3\text{-Furyl}$, $R_3 = \text{H}$

85, 86: $n = 1$, $R_1 = 9\text{-Phenanthryl}$

85: $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$
86: $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$

Schema 42. Synthese der Hydroxyhydrazonamide **55–86**: Reagenzien und Bedingungen: (a) **LV**: KCN, HAc, Et₂O, 0–20 °C; **LVI**: KCN, H₂SO₄, H₂O, Et₂O, 20 °C; **LVII, LVIII, 51**: ACN, *n*-BuLi, THF, –78 °C; (b) **LIX–LXII, 54**: EtOH, HCl/Et₂O, Et₂O oder DCM, –20 °C; (c) 1. K₂CO₃, Et₂O; 2. H₂NNH₂·H₂O, EtOH oder DCM, 20 °C; 3. **55–73, 76–86**: R₂CO, EtOH oder DCM, RT; **74, 75**: R₂CO, pTSA, DCM, RT

Die α - und β -Hydroxynitrile **LV–LVIII** und **51**, aus den entsprechenden aromatischen Aldehyden gewonnen, wurden per Pinner-Reaktion zu den Imidoester-Hydrochloriden **LIX–LXII** und **54** umgesetzt. Die aus ihren Salzen freigesetzten Imidoester wurden mit Hydrazinhydrat in Amidrazone überführt, deren Kondensation mit Carbonylverbindungen die *N*-Benzyliden-2-hydroxyaceto-hydrazoneamide **55** und **56** und die *N*-Alkyliden(arylkyliden)-3-hydroxypropanhydrazoneamide **57–86** lieferte.

Alle Hydroxyhydrazoneamide wurden antiplasmodial, antileishmanial und antibakteriell von Kooperationspartnern evaluiert. Die antiplasmodiale Evaluation umfasste asexuelle Blutstadien, Leberstadien und Gametozyten von *Plasmodium* spp.

Die 3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazoneamide **62–64** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,060–0,091 μ M) sowie insbesondere die 3-Hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanhydrazoneamide **85** und **86** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,0083–0,016 μ M) sind der Leitstruktur **XVIII** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0,10 μ M) hinsichtlich ihrer *in vitro*-Aktivität gegenüber Blutstadien der *P. falciparum*-Stämme 3D7 überlegen. Sowohl die 1-naphthylsubstituierte Verbindung **63** (*P. falciparum* LSG IC₅₀ = 0,15 μ M), als auch die phenanthrylsubstituierten Verbindungen **85** und **86** (*P. falciparum* LSG IC₅₀ = 0,089–0,095 μ M) offenbaren zudem eine bemerkenswerte Aktivität gegenüber *P. falciparum*-Gametozyten der Stadien IV und V. Das *N*-(4-Fluorbenzyliden)-3-hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanhydrazoneamid **86** weist darüber hinaus eine ausgeprägte antiplasmodiale *in vivo*-Aktivität auf: Es reduziert die Parasitämie von mit *P. berghei* infizierten Mäusen um 99,56 % (4 x 50 mg/kg Körpergewicht).

Darüber hinaus zeigen die 3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)propanhydrazoneamide sowie die 3-Hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanhydrazoneamide eine ausgeprägte antileishmaniale *in vitro*-Aktivität. Hervorzuheben sind die Verbindungen **59**, **73** und **85** (*L. major* Promastigoten IC₅₀ = 9,4–19,8 μ M), deren IC₅₀-Werte deutlich unterhalb derer der Referenzsubstanzen Pentamidin (*L. major* Promastigoten IC₅₀ = 82,0 μ M) und Miltefosin (*L. major* Promastigoten IC₅₀ = 36,2 μ M) liegen.

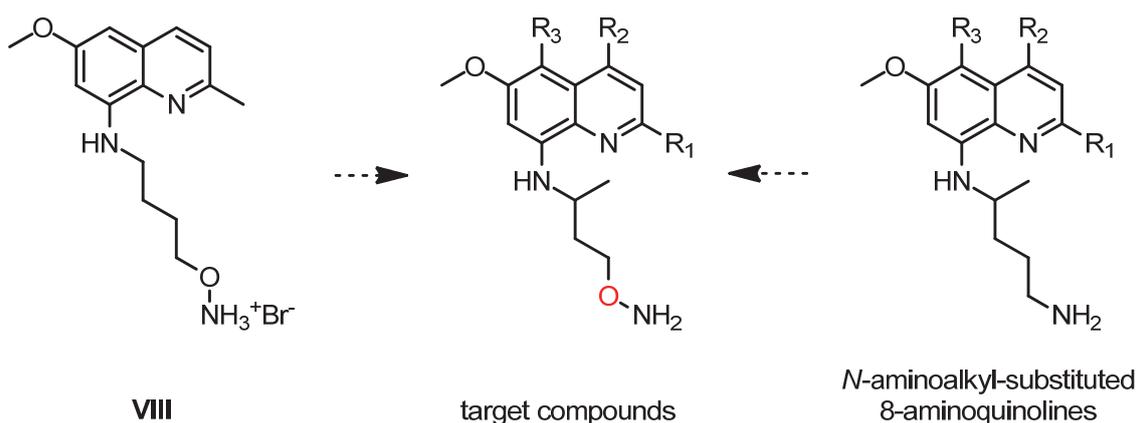
Nahezu alle naphthyl- und phenanthrylsubstituierten 3-Hydroxypropanhydrazoneamide besitzen außerdem eine ausgeprägte Aktivität gegenüber *Streptococcus pneumoniae*. Die minimale Hemmkonzentration des Phenanthrenderivats **85** gegenüber multiresistenten klinischen Isolaten beträgt 0,004–0,016 μ g/ml.

6 Summary

This work deals with the synthesis and biological properties of

1. side chain modified oxa-analogs of primaquine and structurally related derivatives and
2. 2-hydroxyaceto- und 3-hydroxypropanehydrazonamides as analogs of the aryl amino alcohol antimalarials quinine, mefloquine, halofantrine and lumefantrine.

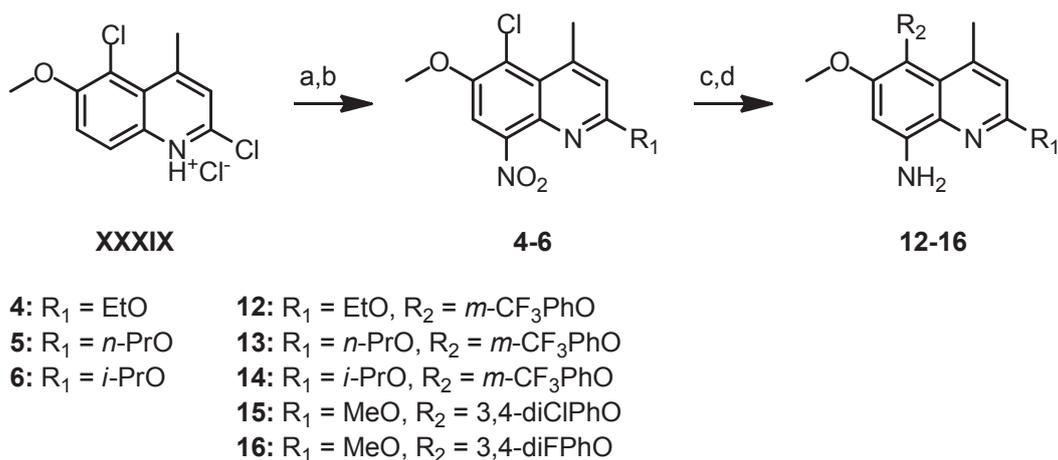
The *N*-aminoalkyl-substituted 8-aminoquinolines primaquine, tafenoquine and NPC1161C are effective against liver stages, asexual blood stages and gametocytes of *Plasmodium* species that affect humans. The structural modifications carried out in this work are based on the findings of *Talesara* and co-workers, who discovered the antiplasmodially active *N*-aminoalkyl-substituted 8-aminoquinoline **VIII** (see Scheme 1).¹⁶⁹



Scheme 1. General structure of side chain modified oxa-analogs

Target compounds were synthesized in four to ten steps. Scheme 2 shows the preparation of previously unknown 8-aminoquinolines **12–16**, starting from 2,5-dichloro-6-methoxy-4-methylquinoline hydrochloride **XXXIX**.

XXXIX, synthesized by Knorr reaction of *N*-(4-methoxyphenyl)-3-oxobutanamide, was treated with sodium alkoxides to afford 2-alkoxyquinolines that were converted to 8-nitroquinolines **4–6** by means of potassium nitrate. Nucleophilic substitution of the remaining chlorine with potassium phenoxides and subsequent nitro group reduction gave the 8-aminoquinolines **12–16** (see Scheme 2).



Scheme 2. Synthesis of 8-aminoquinolines **12–16**: reagents and conditions: (a) R₁ONa, ROH, reflux; (b) KNO₃, phosphorus pentoxide, TEP, MeOH, *n*-hexane, 35–40 °C, reflux; (c) PhOH, KOH, DMSO, 100 °C; (d) H₂NNH₂H₂O, Pd/C, EtOH, 60 °C, reflux

Known 8-aminoquinolines **XXII–XXIV**, **XXXIV**, **XXXV** and **XLIII**, prepared from 4-methoxy-2-nitroaniline or 4-methoxyaniline *via* Doebner-von Miller reaction, as well as new 8-aminoquinolines **12–16** were converted to *N*-phthalimidoxyalkyl-substituted intermediates **20–30** by nucleophilic substitution or reductive amination. The phthaloyl protecting group was removed with hydrazine hydrate to obtain the target compounds **33–43** (see Scheme 3).

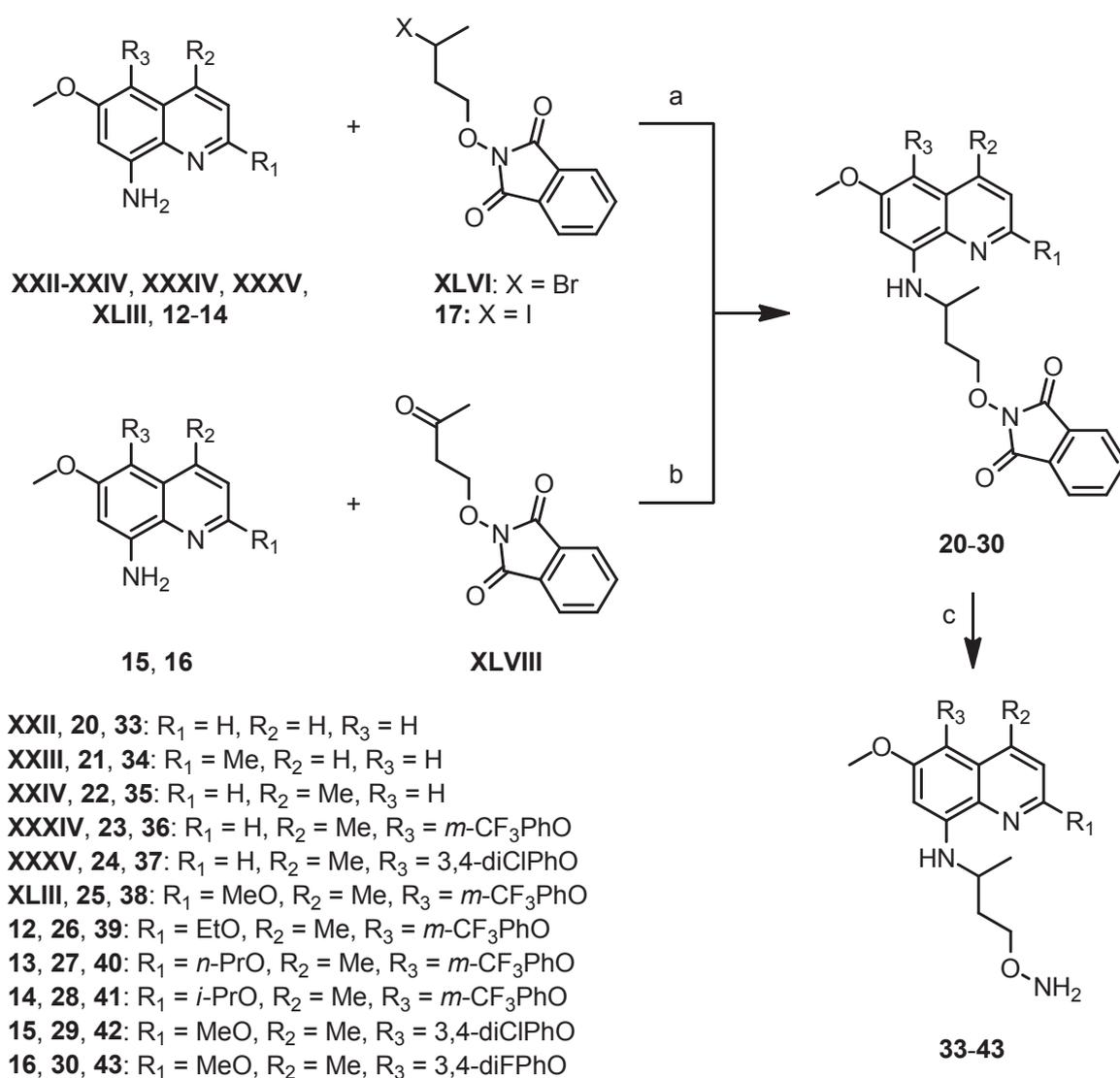
The new oxa-analogs were evaluated for their antiplasmodial, antileishmanial and antibacterial properties in cooperation with other working groups. The antiplasmodial evaluation included asexual blood stages, liver stages, gametocytes and mosquito stages of *Plasmodium* spp.

2-Alkoxy- and 5-phenoxy-substituted oxa-analogs **38–43** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0.95–2.0 μM) are more active *in vitro* against asexual blood stages of *P. falciparum* than reference compounds primaquine (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 2.5 μM) and tafenoquine (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 2.1 μM). In addition, some compounds of this type also exhibit *in vitro* activity against liver stages of *P. yoelii* (**38–42**: *P. yoelii* EEF IC₅₀ = 5.4–9.3 μM).

5-Phenoxy-substituted 8-aminoquinolines **36–40**, **42** and **43** are effective against *L. major* promastigotes *in vitro*. Their IC₅₀-values (*L. major* promastigotes IC₅₀ = 54.7–70.7 μM) are comparable to those of the reference compounds pentamidine (*L. major* promastigotes IC₅₀ = 82.0 μM) and miltefosine (*L. major* promastigotes IC₅₀ = 36.2 μM).

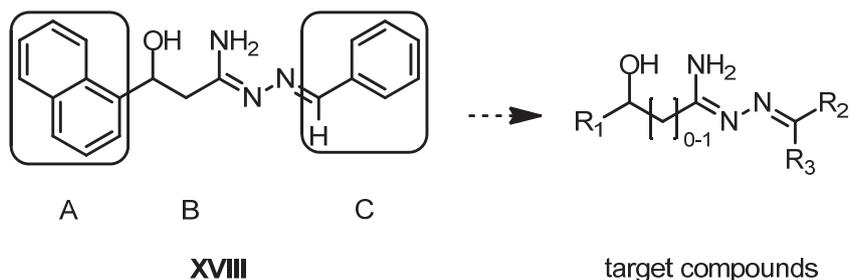
Furthermore, some antibacterially evaluated 2-alkoxy- and 5-phenoxy-substituted derivatives exhibit moderate *in vitro* activity against *Bacillus subtilis* 168 (**36–38**, **42**: MIC = 16–32 μg/ml), *Enterococcus faecalis* ATCC29212 (**36–38**, **40–42**: MIC = 16–32 μg/ml), *Staphy-*

lococcus aureus ATCC29213 (**36**: MIC = 32 $\mu\text{g/ml}$) and *Micrococcus luteus* ATCC4698 (**36**, **37**, **40–42**: MIC = 16–32 $\mu\text{g/ml}$).



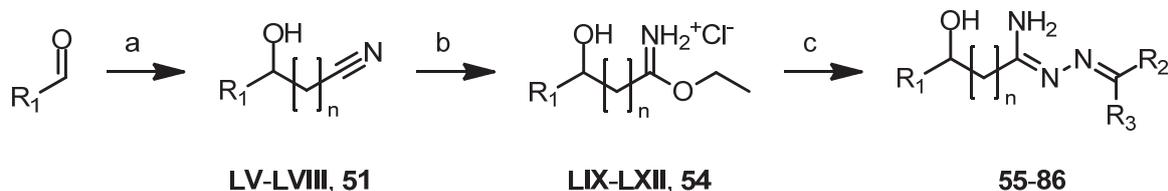
Scheme 3. Synthesis of oxa-analogs **33–43**: reagents and conditions: (a) DIPEA, 100 °C or DIPA, NMP, 100 °C; (b) PyB, HAc, rt; (c) H₂NNH₂·H₂O, MeOH, rt

The antiplasmodially active 3-hydroxypropanehydrazonamide **XVIII**, prepared by *Kurz* and co-workers, was modified in the molecular regions A, B and C to elucidate the structure-activity-relationships of this new class of compounds (see Scheme 4).²⁰³



Scheme 4. General structure of hydroxyhydrazonamides

Target compounds were prepared using a three-step synthesis depicted in Scheme 5.



LV, LIX: $n = 0$, $R_1 = 1\text{-naphthyl}$

LVI, LX: $n = 0$, $R_1 = 2\text{-naphthyl}$

LVII, LXI: $n = 1$, $R_1 = 1\text{-naphthyl}$

LVIII, LXII: $n = 1$, $R_1 = 2\text{-naphthyl}$

51, 54: $n = 1$, $R_1 = 9\text{-phenanthryl}$

55, 56: $n = 0$

55: $R_1 = 1\text{-naphthyl}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$

56: $R_1 = 2\text{-naphthyl}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$

57-75: $n = 1$, $R_1 = 1\text{-naphthyl}$

57: $R_2 = n\text{-propyl}$, $R_3 = \text{H}$

58: $R_2 = \text{tert-butyl}$, $R_3 = \text{H}$

59: $R_2 = 5\text{-nonyl}$, $R_3 = \text{H}$

60: $R_2 = 4\text{-MePh}$, $R_3 = \text{H}$

61: $R_2 = 4\text{-CF}_3\text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$

62: $R_2 = 4\text{-MeOPh}$, $R_3 = \text{H}$

63: $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$

64: $R_2 = 3\text{-BrPh}$, $R_3 = \text{H}$

65: $R_2 = 2,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$

66: $R_2 = 3,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$

67: $R_2 = 3,4\text{-diClPh}$, $R_3 = \text{H}$

68: $R_2 = 3\text{-EtO,4-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$

69: $R_2 = 4\text{-Et}_2\text{NMePh}$, $R_3 = \text{H}$

70: $R_2 = 3\text{-Et}_2\text{NMe,4-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$

71: $R_2 = 2\text{-pyridyl}$, $R_3 = \text{H}$

72: $R_2 = 3\text{-furyl}$, $R_3 = \text{H}$

73: $R_2 = n\text{-butyl}$, $R_3 = n\text{-butyl}$

74: $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = n\text{-propyl}$

75: $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{Me}$

76-84: $n = 1$, $R_1 = 2\text{-naphthyl}$

76: $R_1 = R_2 = 4\text{-MePh}$, $R_3 = \text{H}$

77: $R_1 = R_2 = 4\text{-CF}_3\text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$

78: $R_1 = R_2 = 4\text{-MeOPh}$, $R_3 = \text{H}$

79: $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$

80: $R_2 = 2,4\text{-diFPh}$, $R_3 = \text{H}$

81: $R_2 = 3,4\text{-diClPh}$, $R_3 = \text{H}$

82: $R_2 = 3\text{-EtO,4-OHPh}$, $R_3 = \text{H}$

83: $R_2 = 2\text{-pyridyl}$, $R_3 = \text{H}$

84: $R_2 = 3\text{-furyl}$, $R_3 = \text{H}$

85, 86: $n = 1$, $R_1 = 9\text{-phenanthryl}$

85: $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$

86: $R_2 = 4\text{-FPh}$, $R_3 = \text{H}$

Scheme 5. Synthesis of hydroxypropanehydrazonamides **55–86**: reagents and conditions: (a) **LV**: KCN, HAc, Et₂O, 0–20 °C; **LVI**: KCN, H₂SO₄, H₂O, Et₂O, rt; **LVII, LVIII, 51**: ACN, *n*-BuLi, THF, –78 °C; (b) **LIX–LXII, 54**: EtOH, HCl/Et₂O, Et₂O or DCM, –20 °C; (c) 1. K₂CO₃, Et₂O; 2. H₂NNH₂H₂O, EtOH or DCM, rt; 3. **55–73, 76–86**: R₂CO, EtOH or DCM, rt; **74, 75**: R₂CO, pTSA, DCM, rt

Hydroxynitriles **LV–LVIII** und **51**, prepared from the corresponding aldehydes, were converted to imidate hydrochlorides **LIX–LXII** and **54** by means of the Pinner reaction. Liberated from their hydrochlorides, the imidate bases were treated with hydrazine hydrate to obtain rather unstable amidrazones, which were directly condensed with aldehydes or ketones to give *N*-benzylidene-2-hydroxyacetohydrazoneamides **55** and **56** and *N*-alkylidene(arylalkylidene)-3-hydroxypropanehydrazoneamides **57–86**.

All new hydrazoneamides were evaluated for their antiplasmodial, antileishmanial and antibacterial properties in cooperation with other working groups. The antiplasmodial evaluation included asexual blood stages, liver stages, gametocytes and mosquito stages of *Plasmodium* spp.

The 1-naphthyl- and 9-phenanthryl-substituted 3-hydroxypropanehydrazoneamides **62–64** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0.060–0.091 μM), **85** and **86** (*P. falciparum* 3D7 IC₅₀ = 0.0083–0.016 μM) exhibit superior antiplasmodial activity *in vitro* against *P. falciparum* blood stages than lead compound **XVIII**. In addition, naphthyl derivative **63** (*P. falciparum* LSG IC₅₀ = 0.15 μM) as well as phenanthryl derivatives **85** and **86** (*P. falciparum* LSG IC₅₀ = 0.089–0.095 μM) show notable gametocytocidal activity *in vitro*.

Moreover *N*-(4-fluorobenzylidene)-3-hydroxy-3-(phenanthren-9-yl)propanehydrazoneamide **86** displays strong *in vivo* activity: **86** reduces the parasitemia of *P. berghei* infected mice by 99.56 % (4 x 50 mg/kg body weight).

The 1-naphthyl- and 9-phenanthryl-substituted 3-hydroxypropanehydrazoneamides show also distinct antileishmanial activity *in vitro*. The IC₅₀-values of compounds **59**, **73** and **85** (*L. major* promastigotes IC₅₀ = 9.4–19.8 μM) are lower than those of reference compound miltefosine (*L. major* promastigotes IC₅₀ = 36.2 μM).

Almost all 3-hydroxypropanehydrazoneamides possess marked activity against *Streptococcus pneumoniae*. Phenanthryl derivative **85** (MIC: 0.004–0.016 μg/ml) exhibits the highest activity of all tested compounds against multi-resistant clinical isolates.

Literaturverzeichnis

1. *World Malaria Report 2012*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012.
2. Mendis, K.; Sina, B. J.; Marchesini, P.; Carter, R., The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, *64* (1–2 Suppl), 97.
3. Hay, S. I.; Guerra, C. A.; Tatem, A. J.; Noor, A. M.; Snow, R. W., The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect. Dis.* **2004**, *4* (6), 327.
4. Price, R. N.; Tjitra, E.; Guerra, C. A.; Yeung, S.; White, N. J.; Anstey, N. M., Vivax Malaria: Neglected and Not Benign. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *77* (6 Suppl), 79.
5. Guerra, C. A.; Gikandi, P. W.; Tatem, A. J.; Noor, A. M.; Smith, D. L.; Hay, S. I.; Snow, R. W., The limits and intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: Implications for malaria control and elimination worldwide. *PLoS Med.* **2008**, *5* (2), e38.
6. Guerra, C. A.; Howes, R. E.; Patil, A. P.; Gething, P. W.; Van Boeckel, T. P.; Temperley, W. H.; Kabaria, C. W.; Tatem, A. J.; Manh, B. H.; Elyazar, I. R. F.; Baird, J. K.; Snow, R. W.; Hay, S. I., The international limits and population at risk of *Plasmodium vivax* transmission in 2009. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4* (8), e774.
7. Feachem, R. G. A.; Phillips, A. A.; Hwang, J.; Cotter, C.; Wielgosz, B.; Greenwood, B. M.; Sabot, O.; Rodriguez, M. H.; Abeyasinghe, R. R.; Ghebreyesus, T. A.; Snow, R. W., Shrinking the malaria map: Progress and prospects. *Lancet* **2010**, *376* (9752), 1566.
8. Beier, J. C.; Davis, J. R.; Vaughan, J. A.; Noden, B. H.; Beier, M. S., Quantitation of *Plasmodium falciparum* sporozoites transmitted in vitro by experimentally infected *Anopheles gambiae* and *Anopheles stephensi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1991**, *44* (5), 564.
9. Frischknecht, F.; Baldacci, P.; Martin, B.; Zimmer, C.; Thiberge, S.; Olivo-Marin, J.-C.; Shorte, S. L.; Ménard, R., Imaging movement of malaria parasites during transmission by *Anopheles* mosquitoes. *Cell. Microbiol.* **2004**, *6* (7), 687.
10. Medica, D. L.; Sinnis, P., Quantitative dynamics of *Plasmodium yoelii* sporozoite transmission by infected anopheline mosquitoes. *Infect. Immun.* **2005**, *73* (7), 4363.
11. Griffiths, R. B.; Gordon, R. M., An apparatus which enables the process of feeding by mosquitoes to be observed in the tissues of a live rodent; together with an account of the ejection of saliva and its significance in Malaria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1952**, *46* (4), 311.
12. Tardieux, I.; Ménard, R., Migration of Apicomplexa across biological barriers: The *Toxoplasma* and *Plasmodium* rides. *Traffic* **2008**, *9* (5), 627.
13. Amino, R.; Thiberge, S.; Martin, B.; Celli, S.; Shorte, S.; Frischknecht, F.; Menard, R., Quantitative imaging of *Plasmodium* transmission from mosquito to mammal. *Nat. Med.* **2006**, *12* (2), 220.

14. Bhanot, P.; Schauer, K.; Coppens, I.; Nussenzweig, V., A surface phospholipase is involved in the migration of *Plasmodium* sporozoites through cells. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (8), 6752.
15. Shin, S. C.; Vanderberg, J. P.; Terzakis, J. A., Direct infection of hepatocytes by sporozoites of *Plasmodium berghei*. *J. Protozool.* **1982**, *29* (3), 448.
16. Gueirard, P.; Tavares, J.; Thiberge, S.; Bernex, F.; Ishino, T.; Milon, G.; Franke-Fayard, B.; Janse, C. J.; Ménard, R.; Amino, R., Development of the malaria parasite in the skin of the mammalian host. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107* (43), 18640.
17. Graewe, S.; Stanway, R. R.; Rennenberg, A.; Heussler, V. T., Chronicle of a death foretold: *Plasmodium* liver stage parasites decide on the fate of the host cell. *FEMS Microbiol. Rev.* **2012**, *36* (1), 111.
18. Frevert, U.; Sinnis, P.; Cerami, C.; Shreffler, W.; Takacs, B.; Nussenzweig, V., Malaria circumsporozoite protein binds to heparan sulfate proteoglycans associated with the surface membrane of hepatocytes. *J. Exp. Med.* **1993**, *177* (5), 1287.
19. Pradel, G.; Garapaty, S.; Frevert, U., Proteoglycans mediate malaria sporozoite targeting to the liver. *Mol. Microbiol.* **2002**, *45* (3), 637.
20. Frevert, U.; Usynin, I.; Baer, K.; Klotz, C., Nomadic or sessile: Can Kupffer cells function as portals for malaria sporozoites to the liver? *Cell. Microbiol.* **2006**, *8* (10), 1537.
21. Wisse, E.; De Zanger, R. B.; Charels, K.; Van Der Smissen, P.; McCuskey, R. S., The liver sieve: Considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, the sinusoidal wall and the space of Disse. *Hepatology* **1985**, *5* (4), 683.
22. Pradel, G.; Frevert, U., Malaria sporozoites actively enter and pass through rat Kupffer cells prior to hepatocyte invasion. *Hepatology* **2001**, *33* (5), 1154.
23. Ishino, T.; Yano, K.; Chinzei, Y.; Yuda, M., Cell-passage activity is required for the malarial parasite to cross the liver sinusoidal cell layer. *PLoS Biol.* **2004**, *2* (1), e4.
24. Ishino, T.; Chinzei, Y.; Yuda, M., A *Plasmodium* sporozoite protein with a membrane attack complex domain is required for breaching the liver sinusoidal cell layer prior to hepatocyte infection. *Cell. Microbiol.* **2005**, *7* (2), 199.
25. Mota, M. M.; Pradel, G.; Vanderberg, J. P.; Hafalla, J. C. R.; Frevert, U.; Nussenzweig, R. S.; Nussenzweig, V.; Rodríguez, A., Migration of *Plasmodium* sporozoites through cells before infection. *Science* **2001**, *291* (5501), 141.
26. Kariu, T.; Ishino, T.; Yano, K.; Chinzei, Y.; Yuda, M., CelTOS, a novel malarial protein that mediates transmission to mosquito and vertebrate hosts. *Mol. Microbiol.* **2006**, *59* (5), 1369.
27. Pinzon-Ortiz, C.; Friedman, J.; Esko, J.; Sinnis, P., The binding of the circumsporozoite protein to cell surface heparan sulfate proteoglycans is required for *Plasmodium* sporozoite attachment to target cells. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276* (29), 26784.
28. Matuschewski, K.; Nunes, A. C.; Nussenzweig, V.; Menard, R., *Plasmodium* sporozoite invasion into insect and mammalian cells is directed by the same dual binding system. *EMBO J.* **2002**, *21* (7), 1597.
29. Prudencio, M.; Rodríguez, A.; Mota, M. M., The silent path to thousands of merozoites: The *Plasmodium* liver stage. *Nat. Rev. Microbiol.* **2006**, *4* (11), 849.

30. Singh, A. P.; Buscaglia, C. A.; Wang, Q.; Levay, A.; Nussenzweig, D. R.; Walker, J. R.; Winzeler, E. A.; Fujii, H.; Fontoura, B. M.; Nussenzweig, V., Plasmodium circumsporozoite protein promotes the development of the liver stages of the parasite. *Cell* **2007**, *131* (3), 492.
31. Mueller, A. K.; Camargo, N.; Kaiser, K.; Andorfer, C.; Frevert, U.; Matuschewski, K.; Kappe, S. H., *Plasmodium* liver stage developmental arrest by depletion of a protein at the parasite-host interface. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102* (8), 3022.
32. Mueller, A. K.; Labaied, M.; Kappe, S. H.; Matuschewski, K., Genetically modified *Plasmodium* parasites as a protective experimental malaria vaccine. *Nature* **2005**, *433* (7022), 164.
33. van Dijk, M. R.; Douradinha, B.; Franke-Fayard, B.; Heussler, V.; van Dooren, M. W.; van Schaijk, B.; van Gemert, G. J.; Sauerwein, R. W.; Mota, M. M.; Waters, A. P.; Janse, C. J., Genetically attenuated, P36p-deficient malarial sporozoites induce protective immunity and apoptosis of infected liver cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102* (34), 12194.
34. Sturm, A.; Amino, R.; van de Sand, C.; Regen, T.; Retzlaff, S.; Rennenberg, A.; Krueger, A.; Pollok, J. M.; Menard, R.; Heussler, V. T., Manipulation of host hepatocytes by the malaria parasite for delivery into liver sinusoids. *Science* **2006**, *313* (5791), 1287.
35. Hollingdale, M. R.; Collins, W. E.; Campbell, C. C.; Schwartz, A. L., *In vitro* culture of two populations (dividing and nondividing) of exoerythrocytic parasites of *Plasmodium vivax*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1985**, *34* (2), 216.
36. Karnasuta, C.; Watt, G., Enhanced detection of *Plasmodium vivax* liver stages by cytocentrifugation. *Parasitol. Today* **1996**, *12* (11), 451.
37. Richter, J.; Franken, G.; Mehlhorn, H.; Labisch, A.; Haussinger, D., What is the evidence for the existence of *Plasmodium ovale* hypnozoites? *Parasitol. Res.* **2010**, *107* (6), 1285.
38. Goel, V. K.; Li, X.; Chen, H.; Liu, S. C.; Chishti, A. H.; Oh, S. S., Band 3 is a host receptor binding merozoite surface protein 1 during the *Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100* (9), 5164.
39. Gilson, P. R.; Crabb, B. S., Morphology and kinetics of the three distinct phases of red blood cell invasion by *Plasmodium falciparum* merozoites. *Int. J. Parasitol.* **2009**, *39* (1), 91.
40. Cowman, A. F.; Crabb, B. S., Invasion of red blood cells by malaria parasites. *Cell* **2006**, *124* (4), 755.
41. Aikawa, M.; Miller, L. H.; Johnson, J.; Rabbege, J., Erythrocyte entry by malarial parasites. A moving junction between erythrocyte and parasite. *J. Cell Biol.* **1978**, *77* (1), 72.
42. Pinder, J. C.; Fowler, R. E.; Dluzewski, A. R.; Bannister, L. H.; Lavin, F. M.; Mitchell, G. H.; Wilson, R. J.; Gratzer, W. B., Actomyosin motor in the merozoite of the malaria parasite, *Plasmodium falciparum*: Implications for red cell invasion. *J. Cell Sci.* **1998**, *111* (Pt 13), 1831.
43. Bannister, L. H.; Hopkins, J. M.; Fowler, R. E.; Krishna, S.; Mitchell, G. H., A brief illustrated guide to the ultrastructure of *Plasmodium falciparum* asexual blood stages. *Parasitol. Today* **2000**, *16* (10), 427.

44. Baum, J.; Richard, D.; Healer, J.; Rug, M.; Krnajski, Z.; Gilberger, T. W.; Green, J. L.; Holder, A. A.; Cowman, A. F., A conserved molecular motor drives cell invasion and gliding motility across malaria life cycle stages and other apicomplexan parasites. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281* (8), 5197.
45. Camus, D.; Hadley, T. J., A *Plasmodium falciparum* antigen that binds to host erythrocytes and merozoites. *Science* **1985**, *230* (4725), 553.
46. Triglia, T.; Healer, J.; Caruana, S. R.; Hodder, A. N.; Anders, R. F.; Crabb, B. S.; Cowman, A. F., Apical membrane antigen 1 plays a central role in erythrocyte invasion by *Plasmodium* species. *Mol. Microbiol.* **2000**, *38* (4), 706.
47. Thompson, J. K.; Triglia, T.; Reed, M. B.; Cowman, A. F., A novel ligand from *Plasmodium falciparum* that binds to a sialic acid-containing receptor on the surface of human erythrocytes. *Mol. Microbiol.* **2001**, *41* (1), 47.
48. Alexander, D. L.; Arastu-Kapur, S.; Dubremetz, J. F.; Boothroyd, J. C., *Plasmodium falciparum* AMA1 binds a rhoptry neck protein homologous to TgRON4, a component of the moving junction in *Toxoplasma gondii*. *Eukaryot. Cell* **2006**, *5* (7), 1169.
49. Orlandi, P. A.; Klotz, F. W.; Haynes, J. D., A malaria invasion receptor, the 175-kilodalton erythrocyte binding antigen of *Plasmodium falciparum* recognizes the terminal Neu5Ac(α 2-3)Gal-sequences of Glycophorin A. *J. Cell Biol.* **1992**, *116* (4), 901.
50. Lobo, C. A.; Rodriguez, M.; Reid, M.; Lustigman, S., Glycophorin C is the receptor for the *Plasmodium falciparum* erythrocyte binding ligand PfEBP-2 (baebl). *Blood* **2003**, *101* (11), 4628.
51. Duraisingh, M. T.; Maier, A. G.; Triglia, T.; Cowman, A. F., Erythrocyte-binding antigen 175 mediates invasion in *Plasmodium falciparum* utilizing sialic acid-dependent and -independent pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100* (8), 4796.
52. Arnot, D. E.; Gull, K., The *Plasmodium* cell-cycle: Facts and questions. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1998**, *92* (4), 361.
53. Gerald, N.; Mahajan, B.; Kumar, S., Mitosis in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Eukaryot. Cell* **2011**, *10* (4), 474.
54. Aikawa, M.; Hepler, P. K.; Huff, C. G.; Sprinz, H., The feeding mechanism of avian malarial parasites. *J. Cell Biol.* **1966**, *28* (2), 355.
55. Sherman, I. W.; Tanigoshi, L., Incorporation of ^{14}C -amino acids by malarial plasmodia (*Plasmodium lophurae*): VI. Changes in the kinetic constants of amino acid transport during infection. *Exp. Parasitol.* **1974**, *35* (3), 369.
56. Sherman, I. W., Amino acid metabolism and protein synthesis in malarial parasites. *Bull. World Health Organ.* **1977**, *55* (2-3), 265.
57. Smith, T. G.; Walliker, D.; Ranford-Cartwright, L. C., Sexual differentiation and sex determination in the Apicomplexa. *Trends Parasitol.* **2002**, *18* (7), 315.
58. Buckling, A.; Crooks, L.; Read, A., *Plasmodium chabaudi*: Effect of antimalarial drugs on gametocytogenesis. *Exp. Parasitol.* **1999**, *93* (1), 45.
59. Billker, O.; Shaw, M. K.; Margos, G.; Sinden, R. E., The roles of temperature, pH and mosquito factors as triggers of male and female gametogenesis of *Plasmodium berghei* *in vitro*. *Parasitology* **1997**, *115* (Pt 1), 1.

60. Garcia, G. E.; Wirtz, R. A.; Rosenberg, R., Isolation of a substance from the mosquito that activates *Plasmodium* fertilization. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1997**, *88* (1–2), 127.
61. Billker, O.; Lindo, V.; Panico, M.; Etienne, A. E.; Paxton, T.; Dell, A.; Rogers, M.; Sinden, R. E.; Morris, H. R., Identification of xanthurenic acid as the putative inducer of malaria development in the mosquito. *Nature* **1998**, *392* (6673), 289.
62. Garcia, G. E.; Wirtz, R. A.; Barr, J. R.; Woolfitt, A.; Rosenberg, R., Xanthurenic acid induces gametogenesis in *Plasmodium*, the malaria parasite. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (20), 12003.
63. Hirai, M.; Wang, J.; Yoshida, S.; Ishii, A.; Matsuoka, H., Characterization and identification of exflagellation-inducing factor in the salivary gland of *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *287* (4), 859.
64. Robert, V.; Read, A. F.; Essong, J.; Tchuinkam, T.; Mulder, B.; Verhave, J. P.; Carnevale, P., Effect of gametocyte sex ratio on infectivity of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1996**, *90* (6), 621.
65. Janse, C. J.; Van der Klooster, P. F.; Van der Kaay, H. J.; Van der Ploeg, M.; Overdulve, J. P., Rapid repeated DNA replication during microgametogenesis and DNA synthesis in young zygotes of *Plasmodium berghei*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80* (1), 154.
66. Templeton, T. J.; Keister, D. B.; Muratova, O.; Procter, J. L.; Kaslow, D. C., Adherence of erythrocytes during exflagellation of *Plasmodium falciparum* microgametes is dependent on erythrocyte surface sialic acid and glycophorins. *J. Exp. Med.* **1998**, *187* (10), 1599.
67. Robert, V.; le Goff, G.; Gouagna, L. C.; Sinden, M.; Kieboom, J.; Kroneman, R.; Verhave, J. P., Kinetics and efficiency of *Plasmodium falciparum* development in the midguts of *Anopheles gambiae*, *An. funestus* and *An. nili*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1998**, *92* (1), 115.
68. Raibaud, A.; Lupetti, P.; Paul, R. E. L.; Mercati, D.; Brey, P. T.; Sinden, R. E.; Heuser, J. E.; Dallai, R., Cryofracture electron microscopy of the ookinete pellicle of *Plasmodium gallinaceum* reveals the existence of novel pores in the alveolar membranes. *J. Struct. Biol.* **2001**, *135* (1), 47.
69. Shahabuddin, M., *Plasmodium* ookinete development in the mosquito midgut: A case of reciprocal manipulation. *Parasitology* **1998**, *116 Suppl*, S83.
70. Huber, M.; Cabib, E.; Miller, L. H., Malaria parasite chitinase and penetration of the mosquito peritrophic membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88* (7), 2807.
71. Li, F.; Templeton, T. J.; Popov, V.; Comer, J. E.; Tsuboi, T.; Torii, M.; Vinetz, J. M., *Plasmodium* ookinete-secreted proteins secreted through a common micronemal pathway are targets of blocking malaria transmission. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (25), 26635.
72. Baton, L. A.; Ranford-Cartwright, L. C., Spreading the seeds of million-murdering death: Metamorphoses of malaria in the mosquito. *Trends Parasitol.* **2005**, *21* (12), 573.
73. Baton, L. A.; Ranford-Cartwright, L. C., How do malaria ookinetes cross the mosquito midgut wall? *Trends Parasitol.* **2005**, *21* (1), 22.

74. Kadota, K.; Ishino, T.; Matsuyama, T.; Chinzei, Y.; Yuda, M., Essential role of membrane-attack protein in malarial transmission to mosquito host. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101* (46), 16310.
75. Zieler, H.; Dvorak, J. A., Invasion *in vitro* of mosquito midgut cells by the malaria parasite proceeds by a conserved mechanism and results in death of the invaded midgut cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97* (21), 11516.
76. Carter, V.; Nacer, A. M.; Underhill, A.; Sinden, R. E.; Hurd, H., Minimum requirements for ookinete to oocyst transformation in *Plasmodium*. *Int. J. Parasitol.* **2007**, *37* (11), 1221.
77. Srinivasan, P.; Fujioka, H.; Jacobs-Lorena, M., PbCap380, a novel oocyst capsule protein, is essential for malaria parasite survival in the mosquito. *Cell. Microbiol.* **2008**, *10* (6), 1304.
78. Meis, J. F.; Pool, G.; van Gemert, G. J.; Lensen, A. H.; Ponnudurai, T.; Meuwissen, J. H., *Plasmodium falciparum* ookinetes migrate intercellularly through *Anopheles stephensi* midgut epithelium. *Parasitol. Res.* **1989**, *76* (1), 13.
79. Howells, R. E.; Davies, E. E., Nuclear division in the oocyst of *Plasmodium berghei*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1971**, *65* (4), 451.
80. Meis, J. F. G. M.; Wismans, P. G. P.; Jap, P. H. K.; Lensen, A. H. W.; Ponnudurai, T., A scanning electron microscopic study of the sporogonic development of *Plasmodium falciparum* in *Anopheles stephensi*. *Acta Trop.* **1992**, *50* (3), 227.
81. Pimenta, P. F.; Touray, M.; Miller, L., The journey of malaria sporozoites in the mosquito salivary gland. *J. Eukaryot. Microbiol.* **1994**, *41* (6), 608.
82. Goodyer, L. I.; Croft, A. M.; Frances, S. P.; Hill, N.; Moore, S. J.; Onyango, S. P.; Debboun, M., Expert review of the evidence base for arthropod bite avoidance. *J. Travel Med.* **2010**, *17* (3), 182.
83. Pullan, R. L.; Bukirwa, H.; Staedke, S. G.; Snow, R. W.; Brooker, S., *Plasmodium* infection and its risk factors in eastern Uganda. *Malaria J.* **2010**, *9*, 2.
84. Kirby, M. J.; Ameh, D.; Bottomley, C.; Green, C.; Jawara, M.; Milligan, P. J.; Snell, P. C.; Conway, D. J.; Lindsay, S. W., Effect of two different house screening interventions on exposure to malaria vectors and on anaemia in children in The Gambia: A randomised controlled trial. *Lancet* **2009**, *374* (9694), 998.
85. Krause, G.; Schoneberg, I.; Altmann, D.; Stark, K., Chemoprophylaxis and malaria death rates. *Emerg. Infect. Dis.* **2006**, *12* (3), 447.
86. International Travel and Health 2012. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012.
87. Moody, A., Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15* (1), 66.
88. Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010.
89. Rodrigues, T.; Moreira, R.; Lopes, F., New hope in the fight against malaria? *Future Med. Chem.* **2010**, *3* (1), 1.
90. Mazier, D.; Renia, L.; Snounou, G., A pre-emptive strike against malaria's stealthy hepatic forms. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8* (11), 854.

91. Mueller, I.; Galinski, M. R.; Baird, J. K.; Carlton, J. M.; Kochar, D. K.; Alonso, P. L.; del Portillo, H. A., Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. *Lancet Infect. Dis.* **2009**, *9* (9), 555.
92. Hulden, L.; Heliövaara, K., Natural relapses in *vivax* malaria induced by *Anopheles* mosquitoes. *Malaria J.* **2008**, *7*, 64.
93. Wells, T. N.; Burrows, J. N.; Baird, J. K., Targeting the hypnozoite reservoir of *Plasmodium vivax*: The hidden obstacle to malaria elimination. *Trends Parasitol.* **2010**, *26* (3), 145.
94. Cunha-Rodrigues, M.; Prudencio, M.; Mota, M. M.; Haas, W., Antimalarial drugs – host targets (re)visited. *Biotechnol. J.* **2006**, *1* (3), 321.
95. Trampuz, A.; Jereb, M.; Muzlovic, I.; Prabhu, R. M., Clinical review: Severe malaria. *Critical Care* **2003**, *7* (4), 315.
96. Coatney, G. R.; Collins, W. E.; Warren, M.; Contacos, P. G., *Plasmodium vivax*. In *The primate malarias*, United States National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Bethesda, 1971.
97. Vanderberg, J. P., Asynchronous maturation of *Plasmodium berghei* exo-erythrocytic forms in rats. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1982**, *76* (2), 251.
98. Vaughan, A.; Wang, R.; Kappe, S. H. I., Genetically engineered, attenuated whole-cell vaccine approaches for malaria. *Hum. Vaccin.* **2010**, *6* (1), 107.
99. Goodman, A. L.; Epp, C.; Moss, D.; Holder, A. A.; Wilson, J. M.; Gao, G. P.; Long, C. A.; Remarque, E. J.; Thomas, A. W.; Ammendola, V.; Colloca, S.; Dicks, M. D. J.; Biswas, S.; Seibel, D.; van Duivenvoorde, L. M.; Gilbert, S. C.; Hill, A. V. S.; Draper, S. J., New candidate vaccines against blood-stage *Plasmodium falciparum* malaria: Prime-boost immunization regimens incorporating human and simian adenoviral vectors and poxviral vectors expressing an optimized antigen based on merozoite surface protein 1. *Infect. Immun.* **2010**, *78* (11), 4601.
100. Kusi, K. A.; Faber, B. W.; Thomas, A. W.; Remarque, E. J., Humoral immune response to mixed PfAMA1 alleles; multivalent PfAMA1 vaccines induce broad specificity. *PLoS ONE* **2009**, *4* (12), e8110.
101. Eichner, M.; Diebner, H. H.; Molineaux, L.; Collins, W. E.; Jeffery, G. M.; Dietz, K., Genesis, sequestration and survival of *Plasmodium falciparum* gametocytes: Parameter estimates from fitting a model to malariatherapy data. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2001**, *95* (5), 497.
102. Kiszewski, A. E., Blocking *Plasmodium falciparum* malaria transmission with drugs: The gametocytocidal and sporontocidal properties of current and prospective antimalarials. *Pharmaceuticals* **2010**, *4* (1), 44.
103. Hastings, I. M., Gametocytocidal activity in antimalarial drugs speeds the spread of drug resistance. *Trop. Med. Int. Health* **2006**, *11* (8), 1206.
104. Dutta, G. P.; Puri, S. K.; Bhaduri, A. P.; Seth, M., Radical curative activity of a new 8-aminoquinoline derivative (CDRI 80/53) against *Plasmodium cynomolgi* B in monkeys. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1989**, *41* (6), 635.
105. Puri, S. K.; Dutta, G. P., Causal prophylactic activity of a new 8-aminoquinoline derivative against *Plasmodium cynomolgi* B in rhesus monkeys. *Indian J. Med. Res.* **1990**, *91*, 197.

106. Kshirsagar, N. A., Malaria: Antimalarial resistance and policy ramifications and challenges. *J. Postgrad. Med.* **2006**, *52* (4), 291.
107. Delves, M.; Plouffe, D.; Scheurer, C.; Meister, S.; Wittlin, S.; Winzeler, E. A.; Sinden, R. E.; Leroy, D., The activities of current antimalarial drugs on the life cycle stages of *Plasmodium*: A comparative study with human and rodent parasites. *PLoS Med.* **2012**, *9* (2), e1001169.
108. Butcher, G. A., Antimalarial drugs and the mosquito transmission of *Plasmodium*. *Int. J. Parasitol.* **1997**, *27* (9), 975.
109. *Global Report on Antimalarial Efficacy and Drug Resistance: 2000–2010*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010.
110. Boudreau, E.; Webster, H. K.; Pavanand, K.; Thosingha, L., Type II mefloquine resistance in Thailand. *Lancet* **1982**, *320* (8311), 1335.
111. Jaronvesama, N.; Harinasuta, T.; Munangmanee, L., Recrudescence, poor response or resistance to quinine of falciparum malaria in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **1974**, *5* (4), 504.
112. Noedl, H.; Se, Y.; Schaefer, K.; Smith, B. L.; Socheat, D.; Fukuda, M. M., Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *New Engl. J. Med.* **2008**, *359* (24), 2619.
113. Dondorp, A. M.; Nosten, F.; Yi, P.; Das, D.; Phyto, A. P.; Tarning, J.; Lwin, K. M.; Ariey, F.; Hanpithakpong, W.; Lee, S. J.; Ringwald, P.; Silamut, K.; Imwong, M.; Chotivanich, K.; Lim, P.; Herdman, T.; An, S. S.; Yeung, S.; Singhasivanon, P.; Day, N. P. J.; Lindegardh, N.; Socheat, D.; White, N. J., Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *New Engl. J. Med.* **2009**, *361* (5), 455.
114. Trager, W.; Jensen, J., Human malaria parasites in continuous culture. *Science* **1976**, *193* (4254), 673.
115. Rieckmann, K. H.; Campbell, G. H.; Sax, L. J.; Ema, J. E., Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*: An *in-vitro* microtechnique. *Lancet* **1978**, *311* (8054), 22.
116. Peters, W., The chemotherapy of rodent malaria, XXII. The value of drug-resistant strains of *P. berghei* in screening for blood schizontocidal activity. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1975**, *69* (2), 155.
117. Peters, W.; Robinson, B. L., Malaria. In *Handbook of Animal Models of Infection*, Oto, Z.; Merle, A. S., Eds. Academic Press: London, 1999; pp 757.
118. Moore, J. M.; Kumar, N.; Shultz, L. D.; Rajan, T. V., Maintenance of the human malarial parasite, *Plasmodium falciparum*, in SCID mice and transmission of gametocytes to mosquitoes. *J. Exp. Med.* **1995**, *181* (6), 2265.
119. Tsuji, M.; Ishihara, C.; Arai, S.; Hiratai, R.; Azuma, I., Establishment of a SCID mouse model having circulating human red blood cells and a possible growth of *Plasmodium falciparum* in the mouse. *Vaccine* **1995**, *13* (15), 1389.
120. Moreno, A.; Badell, E.; Van Rooijen, N.; Druilhe, P., Human malaria in immunocompromised mice: New *in vivo* model for chemotherapy studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45* (6), 1847.
121. Smalley, M. E., *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis *in vitro*. *Nature* **1976**, *264* (5583), 271.

122. Roncalés, M.; Vidal-Mas, J.; Leroy, D.; Herreros, E., Comparison and optimization of different methods for the *in vitro* production of *Plasmodium falciparum* gametocytes. *J. Parasitol. Res.* **2012**, 2012.
123. Dixon, M. W. A.; Peatey, C. L.; Gardiner, D. L.; Trenholme, K. R., A green fluorescent protein-based assay for determining gametocyte production in *Plasmodium falciparum*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2009**, 163 (2), 123.
124. Peatey, C. L.; Spicer, T. P.; Hodder, P. S.; Trenholme, K. R.; Gardiner, D. L., A high-throughput assay for the identification of drugs against late-stage *Plasmodium falciparum* gametocytes. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2011**, 180 (2), 127.
125. Tanaka, T. Q.; Williamson, K. C., A malaria gametocytocidal assay using oxidoreduction indicator, alamarBlue. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2011**, 177 (2), 160.
126. Tanaka, T. Q.; Dehdashti, S. J.; Nguyen, D.-T.; McKew, J. C.; Zheng, W.; Williamson, K. C., A quantitative high throughput assay for identifying gametocytocidal compounds. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2013**, (0).
127. Lucantoni, L.; Avery, V., Whole-cell *in vitro* screening for gametocytocidal compounds. *Future Med. Chem.* **2012**, 4 (18), 2337.
128. Raabe, A. C.; Billker, O.; Vial, H. J.; Wengelnik, K., Quantitative assessment of DNA replication to monitor microgametogenesis in *Plasmodium berghei*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2009**, 168 (2), 172.
129. Nogueira, F.; Rosário, V. E. d., Methods for assessment of antimalarial activity in the different phases of the *Plasmodium* life cycle. *Rev. Pan.-Amaz. Saúde* **2010**, 1, 109.
130. Hollingdale, M. R.; Leland, P.; Schwartz, A. L., *In vitro* cultivation of the exoerythrocytic stage of *Plasmodium berghei* in a hepatoma cell line. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1983**, 32 (4), 682.
131. Mazier, D.; Landau, I.; Druilhe, P.; Miltgen, F.; Guguen-Guillouzo, C.; Baccam, D.; Baxter, J.; Chigot, J. P.; Gentilini, M., Cultivation of the liver forms of *Plasmodium vivax* in human hepatocytes. *Nature* **1984**, 307 (5949), 367.
132. Smith, J. E.; Meis, J. F. G. M.; Ponnudurai, T.; Verhave, J. P.; Moshage, H. J., *In-vitro* culture of exoerythrocytic form of *Plasmodium falciparum* in adult human hepatocytes. *Lancet* **1984**, 324 (8405), 757.
133. Silvie, O.; Greco, C.; Franetich, J. F.; Dubart-Kupperschmitt, A.; Hannoun, L.; van Gemert, G. J.; Sauerwein, R. W.; Levy, S.; Boucheix, C.; Rubinstein, E.; Mazier, D., Expression of human CD81 differently affects host cell susceptibility to malaria sporozoites depending on the *Plasmodium* species. *Cell. Microbiol.* **2006**, 8 (7), 1134.
134. Moran, M.; Guzman, J.; Henderson, K.; Liyanage, R.; Wu, L.; Chin, E.; Chapman, N.; Abela-Oversteegen, L.; Gouglass, D.; Kwong, D. *G-FINDER 2012 – Neglected disease research and development: A five year review*; Policy Cures: 2012.
135. MMV, MMV's partnership network. www.mmv.org/partnering/mmvs-partnership-network (Abfragedatum 01.05.2013).
136. MMV, Global malaria portfolio, classified by therapeutic type at end of 1st quarter. www.mmv.org/research-development/rd-portfolio (Abfragedatum 08.05.2013).
137. MMV, MMV boilerplate 2013. www.mmv.org/newsroom/press-kit/boilerplate (Abfragedatum 01.05.2013).

138. Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Garcia-Bustos, J. F.; Diagana, T. T.; Gamo, F. J.; Guy, R. K., Global phenotypic screening for antimalarials. *Chem. Biol.* **2012**, *19* (1), 116.
139. Schulemann, W.; Schönhöfer, F.; Wingler, A. Verfahren zur Darstellung *N*-substituierter Aminochinoline. DE486079, 1929-02-12.
140. Eschenbruch, N.; Balz, V.; Klöppel, U.; Hulverscheidt, M., *Arzneimittel des 20. Jahrhunderts: Historische Skizzen von Lebertran bis Contergan*. Transcript: Bielefeld, 2009.
141. Sinton, J. A.; Bird, W., Studies in malaria, with special reference to treatment. Part IX. Plasmoquine in the treatment of malaria. *Indian J. Med. Res.* **1926**, *16*, 159.
142. James, S. P.; Nicol, W. D.; Shute, P. G., On the prevention of malaria with plasmoquine. *Lancet* **1931**, *218* (5633), 341.
143. Office of the Surgeon General, The drug treatment of malaria, suppressive and clinical. *JAMA* **1943**, *123*, 205.
144. Elderfield, R. C.; Gensler, W. J.; Head, J. D.; Hageman, H. A.; Kremer, C. B.; Wright, J. B.; Holley, A. D.; Williamson, B.; Galbreath, J.; Wiederhold, L.; Frohardt, R.; Kupchan, S. M.; Williamson, T. A.; Birstein, O., Alkylaminoalkyl derivatives of 8-aminoquinoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (8), 1524.
145. Bartlett, M. S.; Queener, S. F.; Tidwell, R. R.; Milhous, W. K.; Berman, J. D.; Ellis, W. Y.; Smith, J. W., 8-Aminoquinolines from Walter Reed Army Institute for Research for treatment and prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in rat models. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35* (2), 277.
146. Nanayakkara, N. P.; Ager, A. L., Jr.; Bartlett, M. S.; Yardley, V.; Croft, S. L.; Khan, I. A.; McChesney, J. D.; Walker, L. A., Antiparasitic activities and toxicities of individual enantiomers of the 8-aminoquinoline 8-[(4-amino-1-methylbutyl)amino]-6-methoxy-4-methyl-5-[3,4-dichlorophenoxy]quinoline succinate. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52* (6), 2130.
147. Toama, M. A.; el Fatatry, H. M.; el Falaha, B., *In vitro* studies on drug-antibiotic interactions I: Analgesics, antipyretics, antimalarials, and tranquilizers. *J. Pharm. Sci.* **1978**, *67* (1), 23.
148. Shiraki, H.; Kozar, M. P.; Melendez, V.; Hudson, T. H.; Ohrt, C.; Magill, A. J.; Lin, A. J., Antimalarial activity of novel 5-aryl-8-aminoquinoline derivatives. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (1), 131.
149. Frischer, H.; Mellovitz, R. L.; Ahmad, T.; Nora, M. V., The conversion of primaquine into primaquine-aldehyde, primaquine-alcohol, and carboxyprimaquine, a major plasma metabolite. *J. Lab. Clin. Med.* **1991**, *117* (6), 468.
150. Avula, B.; Tekwani, B. L.; Chaurasiya, N. D.; Nanayakkara, N. D.; Wang, Y. H.; Khan, S. I.; Adelli, V. R.; Sahu, R.; Elsohly, M. A.; McChesney, J. D.; Khan, I. A.; Walker, L. A., Profiling primaquine metabolites in primary human hepatocytes using UHPLC-QTOF-MS with ¹³C stable isotope labeling. *J. Mass Spectrom.* **2013**, *48* (2), 276.
151. U.S. National Library of Medicine, Toxnet. <http://toxnet.nlm.nih.gov> (Abfragedatum 07.03.2013).

152. Brueckner, R. P.; Lasseter, K. C.; Lin, E. T.; Schuster, B. G., First-time-in-humans safety and pharmacokinetics of WR 238605, a new antimalarial. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1998**, *58* (5), 645.
153. Baird, J. K.; Hoffman, S. L., Primaquine therapy for malaria. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *39* (9), 1336.
154. Vennerstrom, J. L.; Nuzum, E. O.; Miller, R. E.; Dorn, A.; Gerena, L.; Dande, P. A.; Ellis, W. Y.; Ridley, R. G.; Milhous, W. K., 8-Aminoquinolines active against blood stage *Plasmodium falciparum* *in vitro* inhibit hematin polymerization. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43* (3), 598.
155. Peters, W.; Robinson, B. L.; Milhous, W. K., The chemotherapy of rodent malaria. LI. Studies on a new 8-aminoquinoline, WR 238,605. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1993**, *87* (6), 547.
156. Coleman, R. E.; Clavin, A. M.; Milhous, W. K., Gametocytocidal and sporontocidal activity of antimalarials against *Plasmodium berghei* ANKA in ICR mice and *Anopheles stephensi* mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1992**, *46* (2), 169.
157. Carvalho, L.; Luque-Ortega, J. R.; Manzano, J. I.; Castanys, S.; Rivas, L.; Gamarro, F., Tafenoquine, an antiplasmodial 8-aminoquinoline, targets *Leishmania* respiratory complex III and induces apoptosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54* (12), 5344.
158. Schmidt, L. H.; Alexander, S.; Allen, L.; Rasco, J., Comparison of the curative antimalarial activities and toxicities of primaquine and its *d* and *l* isomers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *12* (1), 51.
159. Sherwood, J. A.; Gachihi, G. S.; Muigai, R. K.; Skillman, D. R.; Mugo, M.; Rashid, J. R.; Wasunna, K. M.; Were, J. B.; Kasili, S. K.; Mbugua, J. M.; et al., Phase 2 efficacy trial of an oral 8-aminoquinoline (WR6026) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.* **1994**, *19* (6), 1034.
160. Wasunna, M. K.; Rashid, J. R.; Mbui, J.; Kirigi, G.; Kinoti, D.; Lodenyo, H.; Felton, J. M.; Sabin, A. J.; Albert, M. J.; Horton, J., A phase II dose-increasing study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *73* (5), 871.
161. Jha, T. K.; Sundar, S.; Thakur, C. P.; Felton, J. M.; Sabin, A. J.; Horton, J., A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *73* (6), 1005.
162. Dietze, R.; Carvalho, S. F.; Valli, L. C.; Berman, J.; Brewer, T.; Milhous, W.; Sanchez, J.; Schuster, B.; Grogl, M., Phase 2 trial of WR6026, an orally administered 8-aminoquinoline, in the treatment of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania chagasi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, *65* (6), 685.
163. Carvalho, L.; Luque-Ortega, J. R.; Lopez-Martin, C.; Castanys, S.; Rivas, L.; Gamarro, F., The 8-Aminoquinoline analogue sitamaquine causes oxidative stress in *Leishmania donovani* promastigotes by targeting succinate dehydrogenase. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55* (9), 4204.
164. Vale, N.; Moreira, R.; Gomes, P., Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (3), 937.
165. Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Singh, S.; Singh, P. P.; Jena, G. B.; Tikoo, K.; Ramarao, P.; Kaul, C. L.; Jain, R., Discovery of a bulky 2-*tert*-butyl group containing primaquine analogue that exhibits potent blood-schizontocidal antimalarial

- activities and complete elimination of methemoglobin toxicity. *J. Med. Chem.* **2003**, *47* (2), 285.
166. Kaur, K.; Jain, M.; Khan, S. I.; Jacob, M. R.; Tekwani, B. L.; Singh, S.; Singh, P. P.; Jain, R., Extended side chain analogues of 8-aminoquinolines: Synthesis and evaluation of antiprotozoal, antimicrobial, β -hematin inhibition, and cytotoxic activities. *MedChemComm* **2011**, *2* (4), 300.
 167. Vale, N.; Nogueira, F.; do Rosario, V. E.; Gomes, P.; Moreira, R., Primaquine dipeptide derivatives bearing an imidazolidin-4-one moiety at the *N*-terminus as potential antimalarial prodrugs. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (6), 2506.
 168. Zhu, S.; Zhang, Q.; Gudise, C.; Meng, L.; Wei, L.; Smith, E.; Kong, Y., Synthesis and evaluation of naphthyridine compounds as antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (22), 6101.
 169. Talesara, G., Synthesis of 8-[2-(aminooxy)ethylamino]-6-methoxyquinoline hydrohalide and related compounds as potential antimalarials. *Asian J. Chem.* **1997**, *9* (4), 635.
 170. Greenwood, D., The quinine connection. *J. Antimicrob. Chemother.* **1992**, *30* (4), 417.
 171. Achan, J.; Talisuna, A.; Erhart, A.; Yeka, A.; Tibenderana, J.; Baliraine, F.; Rosenthal, P.; D'Alessandro, U., Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: Role in the treatment of malaria. *Malaria J.* **2011**, *10* (1), 144.
 172. Sheehy, T. W.; Reba, R. C., Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections in Vietnam. *Ann. Intern. Med.* **1967**, *66* (3), 616.
 173. Buchman, E. R.; Sargent, H.; Myers, T. C.; Howton, D. R., Potential antimalarials. (Chloro-2-phenylquinolyl-4)- α -piperidylcarbinols. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (12), 2710.
 174. Pullman, T. N.; Eichelberger, L.; Alving, A. S.; Jones, R.; Craige, B.; Whorton, C. M., The use of SN-10,275 in the prophylaxis and treatment of sporozoite-induced vivax malaria (Chesson strain). *J. Clin. Invest.* **1948**, *27* (3), 12.
 175. Ison, A. E.; Davies, C. M., Phototoxicity of quinoline methanols and other drugs in mice and yeast. *J. Invest. Dermatol.* **1969**, *52* (2), 193.
 176. Canfield, C. J.; Hall, A. P.; MacDonald, B. S.; Neuman, D. A.; Shaw, J. A., Treatment of falciparum malaria from Vietnam with a phenanthrene methanol (WR 33063) and a quinoline methanol (WR 30090). *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, *3* (2), 224.
 177. Dow, G. S.; Heady, T. N.; Bhattacharjee, A. K.; Caridha, D.; Gerena, L.; Gettayacamin, M.; Lanteri, C. A.; Obaldia, N., 3rd; Roncal, N.; Shearer, T.; Smith, P. L.; Tungtaeng, A.; Wolf, L.; Cabezas, M.; Yourick, D.; Smith, K. S., Utility of alkylaminoquinolinyl methanols as new antimalarial drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50* (12), 4132.
 178. Rendi-Wagner, P.; Noedl, H.; Wernsdorfer, W. H.; Wiedermann, G.; Mikolasek, A.; Kollaritsch, H., Unexpected frequency, duration and spectrum of adverse events after therapeutic dose of mefloquine in healthy adults. *Acta Trop.* **2002**, *81* (2), 167.
 179. Overbosch, D.; Schilthuis, H.; Bienzle, U.; Behrens, R. H.; Kain, K. C.; Clarke, P. D.; Toovey, S.; Knobloch, J.; Nothdurft, H. D.; Shaw, D.; Roskell, N. S.; Chulay, J. D., Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: Results from a randomized, double-blind study. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *33* (7), 1015.

180. Schlagenhauf, P.; Tschopp, A.; Johnson, R.; Nothdurft, H. D.; Beck, B.; Schwartz, E.; Herold, M.; Krebs, B.; Veit, O.; Allwinn, R.; Steffen, R., Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: Multicentre, randomised, double blind, four arm study. *Br. Med. J.* **2003**, 327 (7423), 1078.
181. Jousset, N.; Rouge-Maillart, C.; Turcant, A.; Guilleux, M.; Le Bouil, A.; Tracqui, A., Suicide by skull stab wounds: A case of drug-induced psychosis. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* **2010**, 31 (4), 378.
182. Schmidt, L. H.; Crosby, R.; Rasco, J.; Vaughan, D., Antimalarial activities of various 9-phenanthrenemethanols with special attention to WR-122,455 and WR-171,669. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, 14 (3), 292.
183. Bouchaud, O.; Imbert, P.; Touze, J.; Dodoo, A.; Danis, M.; Legros, F., Fatal cardiotoxicity related to halofantrine: A review based on a worldwide safety data base. *Malaria J.* **2009**, 8 (1), 289.
184. Mbai, M.; Rajamani, S.; January, C. T., The anti-malarial drug halofantrine and its metabolite *N*-desbutylhalofantrine block HERG potassium channels. *Cardiovasc. Res.* **2002**, 55 (4), 799.
185. Traebert, M.; Dumotier, B.; Meister, L.; Hoffmann, P.; Dominguez-Estevéz, M.; Suter, W., Inhibition of hERG K⁺ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 484 (1), 41.
186. Chotivanich, K.; Sattabongkot, J.; Udomsangpetch, R.; Looareesuwan, S.; Day, N. P.; Coleman, R. E.; White, N. J., Transmission-blocking activities of quinine, primaquine, and artesunate. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50 (6), 1927.
187. Bhasin, V. K.; Trager, W., Gametocytocidal effect *in vitro* of cinchona alkaloids and derivatives on a *Plasmodium falciparum* clone. *Acta Leiden.* **1987**, 55, 151.
188. Dechy-Cabaret, O.; Benoit-Vical, F., Effects of antimalarial molecules on the gametocyte stage of *Plasmodium falciparum*: The debate. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (23), 10328.
189. Gomez Landires, E. A.; Andrial, M.; Hosakawa, A.; Nonaka, S.; Hashiguchi, Y., Oral treatment of New World cutaneous leishmaniasis with anti-malarial drugs In Ecuador: A preliminary clinical trial. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.* **1995**, 23, 151.
190. Hendrickx, E. P.; Agudelo, S. P.; Munoz, D. L.; Puerta, J. A.; Velez Bernal, I. D., Lack of efficacy of mefloquine in the treatment of New World cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1998**, 59 (6), 889.
191. Correia, D.; Silva, C. A. d. C.; Matthes, Â. G. Z., Mefloquine in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **1999**, 32, 585.
192. Kunin, C. M.; Ellis, W. Y., Antimicrobial activities of mefloquine and a series of related compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44 (4), 848.
193. Martin-Galiano, A. J.; Gorgojo, B.; Kunin, C. M.; de la Campa, A. G., Mefloquine and new related compounds target the F₀ complex of the F₀F₁ H⁺-ATPase of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46 (6), 1680.
194. Munoz, R.; Garcia, E.; De la Campa, A. G., Quinine specifically inhibits the proteolipid subunit of the F₀F₁ H⁺-ATPase of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* **1996**, 178 (8), 2455.
195. Upadhayaya, R. S.; Vandavasi, J. K.; Kardile, R. A.; Lahore, S. V.; Dixit, S. S.; Deokar, H. S.; Shinde, P. D.; Sarmah, M. P.; Chattopadhyaya, J., Novel quinoline and

- naphthalene derivatives as potent antimycobacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (5), 1854.
196. Dinio, T.; Gorka, A. P.; McGinniss, A.; Roepe, P. D.; Morgan, J. B., Investigating the activity of quinine analogues versus chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*. *Biorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (10), 3292.
 197. Milner, E.; McCalmont, W.; Bhonsle, J.; Caridha, D.; Cobar, J.; Gardner, S.; Gerena, L.; Goodine, D.; Lanteri, C.; Melendez, V.; Roncal, N.; Sousa, J.; Wipf, P.; Dow, G. S., Anti-malarial activity of a non-piperidine library of next-generation quinoline methanols. *Malaria J.* **2010**, *9*, 51.
 198. Wipf, P.; Mo, T.; Geib, S. J.; Caridha, D.; Dow, G. S.; Gerena, L.; Roncal, N.; Milner, E. E., Synthesis and biological evaluation of the first pentafluorosulfanyl analogs of mefloquine. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (20), 4163.
 199. Dias, L. R.; Freitas, A. C.; Barreiro, E. J.; Goins, D. K.; Nanayakkara, D.; McChesney, J. D., Synthesis and biological activity of new potential antimalarial: 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives. *Boll. Chim. Farm.* **2000**, *139* (1), 14.
 200. Lima, P. C.; Avery, M. A.; Tekwani, B. L.; de Alves, H. M.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A., Synthesis and biological evaluation of new imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives designed as mefloquine analogues. *Farmaco* **2002**, *57* (10), 825.
 201. Tacon, C.; Guantai, E. M.; Smith, P. J.; Chibale, K., Synthesis, biological evaluation and mechanistic studies of totarol amino alcohol derivatives as potential antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (2), 893.
 202. Kobarfard, F.; Yardley, V.; Little, S.; Daryaei, F.; Chibale, K., Synthesis of aminoquinoline-based aminoalcohols and oxazolidinones and their antiplasmodial activity. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *79* (3), 326.
 203. Khankischpur, M.; Walter, R. D.; Kurz, T., Synthesis and antiplasmodial activity of 4-alkylidene(arylidene)hydrazono-1,3-oxazinan-2-ones and 3-hydroxy-*N'*-alkylidene(arylidene)propanehydrazonamides. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63* (10), 1430.
 204. Ugwuegbulam, C. O.; Foy, J. E. Process for the preparation of anti-malarial drugs. WO 9713753, 1997-04-17.
 205. Königs, W., Ueber Nitrochinolin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, *12* (1), 448.
 206. Paloque, L.; Verhaeghe, P.; Casanova, M.; Castera-Ducros, C.; Dumètre, A.; Mbatchi, L.; Hutter, S.; Kraiem-M'Rabet, M.; Laget, M.; Remusat, V.; Rault, S.; Rathelot, P.; Azas, N.; Vanelle, P., Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54* (0), 75.
 207. Bedall, C.; Fischer, O., Zur Kenntniss des Chinolins. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14* (2), 2570.
 208. Skrap, Z. H., Eine Synthese des Chinolins. *Monatshefte für Chemie* **1880**, *1* (1), 316.
 209. Doebner, O.; v. Miller, W., Ueber eine dem Chinolin homologe Base. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14* (2), 2812.
 210. Doebner, O.; v. Miller, W., Ueber Phenylchinolin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16* (2), 1664.
 211. Denmark, S. E.; Venkatraman, S., On the mechanism of the Skrap-Doebner-von Miller quinoline synthesis. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (4), 1668.

212. Skraup, Z. H., Synthetische Versuche in der Chinolinreihe. *Monatshefte für Chemie* **1882**, 3 (1), 531.
213. La Coste, W., Ueber das Verhalten der Mono-Nitraniline bei der Chinolinreaktion. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16 (1), 669.
214. Yale, H. L., The skraup reaction with acrolein and its derivatives. I. The preparation of 6-Methoxy-8-nitroquinoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69 (5), 1230.
215. Yale, H. L.; Bernstein, J., The skraup reaction with acrolein and its derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70 (1), 254.
216. Baxter, E. W.; Reitz, A. B., Reductive aminations of carbonyl compounds with borohydride and borane reducing agents. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
217. Chen, E. H.; Saggiomo, A. J.; Tanabe, K.; Verma, B. L.; Nodiff, E. A., Modifications of primaquine as antimalarials. 1. 5-Phenoxy derivatives of primaquine. *J. Med. Chem.* **1977**, 20 (8), 1107.
218. Ganesh, T.; Min, J.; Thepchattri, P.; Du, Y.; Li, L.; Lewis, I.; Wilson, L.; Fu, H.; Chiosis, G.; Dingleline, R.; Liotta, D.; Snyder, J. P.; Sun, A., Discovery of aminoquinolines as a new class of potent inhibitors of heat shock protein 90 (Hsp90): Synthesis, biology, and molecular modeling. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (14), 6903.
219. Bell, D.; Davies, B. J.; Kinzey, P. M. Process for the preparation of quinoline derivatives. 2003.
220. Shi, A.; Nguyen, T. A.; Battina, S. K.; Rana, S.; Takemoto, D. J.; Chiang, P. K.; Hua, D. H., Synthesis and anti-breast cancer activities of substituted quinolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18 (11), 3364.
221. Cope, A. C.; Nace, H. R.; Hatchard, W. R.; Jones, W. H.; Stahmann, M. A.; Turner, R. B., Synthesis of 6-methoxy-8-aminoquinoline derivatives; ethyleneimine rearrangements in attachment of monoalkylaminoalkyl side chains. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71 (2), 554.
222. Belser, P.; Bernhard, S.; Guerig, U., Synthesis of mono- and dialkylsubstituted 1,10-phenanthrolines. *Tetrahedron* **1996**, 52 (8), 2937.
223. Carroll, F. I.; Berrang, B. D.; Linn, C. P., 4,5-Disubstituted primaquine analogues as potential antimalarial agents. *J. Med. Chem.* **1986**, 29 (9), 1796.
224. Osby, J. O.; Martin, M. G.; Ganem, B., An exceptionally mild deprotection of phthalimides. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25 (20), 2093.
225. Canne, L. E.; Bark, S. J.; Kent, S. B. H., Extending the applicability of native chemical ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (25), 5891.
226. Gong, Y.; Sun, H.; Xie, J., Synthesis of oligosaccharide mimetics with glycoaminoxy acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009 (34), 6027.
227. Liao, T. K.; Nyberg, W. H.; Cheng, C. C., Synthetic studies of the antitumor antibiotic streptonigrin. I. Synthesis of the A-B ring portion of streptonigrin. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13 (5), 1063.
228. Jain, R.; Jain, S.; Gupta, R. C.; Anand, N.; Gutta, G. P.; Puri, S. K., Synthesis of amino acid derivatives of 8-(4-amino-1-methylbutyl)amino-6-methoxy-4-substituted/4,5-disubstituted-quinolines as potential antimalarial agents. *Indian J. Chem.* **1994**, 33, 251.

229. Tschaen, D. M.; Abramson, L.; Cai, D.; Desmond, R.; Dolling, U.-H.; Frey, L.; Karady, S.; Shi, Y.-J.; Verhoeven, T. R., Asymmetric synthesis of MK-0499. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (14), 4324.
230. Lauer, W. M.; Rondestvedt, C.; Arnold, R. T.; Drake, N. L.; Hook, J. v.; Tinker, J., Some derivatives of 8-aminoquinoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (8), 1546.
231. McChesney, J.; Nanayakkara, D. N.; Bartlett, M.; Ager, A. L. 8-Aminoquinolines. US2001007031, 2001-07-05.
232. Chaurasiya, N. D.; Ganesan, S.; Nanayakkara, N. P. D.; Dias, L. R. S.; Walker, L. A.; Tekwani, B. L., Inhibition of human monoamine oxidase A and B by 5-phenoxy 8-aminoquinoline analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (4), 1701.
233. Knorr, L., Synthetische Versuche mit dem Acetessigester. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236* (1-2), 69.
234. Sai, K. K.; Gilbert, T. M.; Klumpp, D. A., Knorr cyclizations and distonic superelectrophiles. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (25), 9761.
235. Ito, F.; Ando, S.; Iuchi, M.; Ukari, T.; Takasaki, M.; Yamaguchi, K., ¹⁵N-D-labeled ionic probes for mass spectrometry. *Tetrahedron* **2011**, *67* (41), 8009.
236. Boudjouk, P.; Kim, B.-K.; Han, B.-H., Trimethylchlorosilane and water. Convenient reagents for the regioselective hydrochlorination of olefins. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (18), 3479.
237. Milner, E.; McCalmont, W.; Bhonsle, J.; Caridha, D.; Carroll, D.; Gardner, S.; Gerena, L.; Gettayacamin, M.; Lanteri, C.; Luong, T.; Melendez, V.; Moon, J.; Roncal, N.; Sousa, J.; Tungtaeng, A.; Wipf, P.; Dow, G., Structure–activity relationships amongst 4-position quinoline methanol antimalarials that inhibit the growth of drug sensitive and resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (4), 1347.
238. Riegel, B.; Jackson, R. I.; Sandza, J. G.; Sherwood, L. T., The synthesis of certain 4-dialkylamino-1-(1-naphthyl)-1-butanols. *J. Org. Chem.* **1946**, *11* (5), 600.
239. Perrine, T. D., Attempts to find new antimalarials. Phenanthryl- and quinolyl-alkamines of the type RCHOH(CH₂)₃₋₁₁N(C₄H₉)₂. *J. Org. Chem.* **1953**, *18* (10), 1356.
240. Khankischpur, M., 4-Funktionalisierte 1,3-Oxazinan-2-one, *N'*-Alkyliden-3-hydroxypropanhydrazonamide und β -Hydroxy-hydrazonate als Leitstrukturen neuer antiparasitärer Wirkstoffe. Dissertation, Hamburg, 2009.
241. Campbell, K. N.; Tipson, R. S.; Elderfield, R. C.; Campbell, B. K.; Clapp, M. A.; Gensler, W. J.; Morrison, D.; Moran, W. J., Synthesis of ethyl quinate. *J. Org. Chem.* **1946**, *11* (6), 803.
242. Biot, C.; Delhaes, L.; Maciejewski, L. A.; Mortuaire, M.; Camus, D.; Dive, D.; Brocard, J. S., Synthetic ferrocenic mefloquine and quinine analogues as potential antimalarial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35* (7–8), 707.
243. Seefeld, M. A.; Rouse, M. B. Inhibitors of AKT activity. 2008.
244. Howe, R.; Crowther, A. F.; Stephenson, J. S.; Rao, B. S.; Smith, L. H., β -Adrenergic blocking agents. I. Pronethalol and related *N*-alkyl and *N*-aralkyl derivatives of 2-amino-1-(2-naphthyl)ethanol. *J. Med. Chem.* **1968**, *11* (5), 1000.

245. Kaiser, E. M.; Hauser, C. R., Ionization of an α -hydrogen of acetonitrile by *n*-butyllithium and alkali amides. Condensations with ketones and aldehydes to form β -hydroxynitriles. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (9), 3402.
246. Backunts, H.; Otto, R., Direkte Ueberföhrung der Nitrile in zusammengesetzte Aether. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9* (2), 1590.
247. Pinner, A.; Klein, F., Umwandlung der Nitrile in Imide. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10* (2), 1889.
248. Roger, R.; Neilson, D. G., The chemistry of imidates. *Chem. Rev.* **1961**, *61* (2), 179.
249. Meerwein, H.; Hinz, G.; Hofmann, P.; Kroning, E.; Pfeil, E., Über tertiäre Oxoniumsalze, I. *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147* (10–12), 257.
250. Meerwein, H.; Battenberg, E.; Gold, H., Über tertiäre Oxoniumsalze, II. *J. Prakt. Chem.* **1939**, *154* (3–5), 83.
251. Turner, R. A.; Djerassi, C., Preparation and derivatives of *N*-substituted glycinonitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (7), 3081.
252. Baksheev, A. N.; Gavrilov, N. I., Amidines of amino acids. *Zh. Obshch. Khim.* **1952**, *22*, 2021.
253. Lafon, L. Neue 1-Naphthyl-1-hydroxyacetamidine und ihre Verwendung gegen hohen Blutdruck. DE2019306, 1970-11-12.
254. Cheminformatics, M., <http://www.molinspiration.com> (Abfragedatum 01.03.2013).
255. Bauer, L.; Suresh, K. S., S-[ω -(Aminoöxy)alkyl]isothiuronium salts, ω, ω' -bis(aminoöxy)alkanes and related compounds. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (6), 1604.
256. Khankischpur, M.; Hansen, F. K.; Meurer, R.; Mauz, T.; Bergmann, B.; Walter, R. D.; Geffken, D., Facile synthesis and *in-vitro* antimalarial activity of novel α -hydroxy hydrazonates. *Arch. Pharm.* **2011**, *344* (11), 755.
257. Kurz, T.; Khankischpur, M., Synthesis and reactivity of 4-aralkoxy(alkoxy)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazine-2-ones. *Synthesis* **2009**, *2009* (23), 4068.
258. Noedl, H.; Bronnert, J.; Yingyuen, K.; Attlmayr, B.; Kollaritsch, H.; Fukuda, M., Simple histidine-rich protein 2 double-site sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for use in malaria drug sensitivity testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49* (8), 3575.
259. Ritz, C.; Streibig, J. C., Bioassay analysis using R. *J. Stat. Softw.* **12**, 1.
260. Vlachou, D.; Zimmermann, T.; Cantera, R.; Janse, C. J.; Waters, A. P.; Kafatos, F. C., Real-time, *in vivo* analysis of malaria ookinete locomotion and mosquito midgut invasion. *Cell. Microbiol.* **2004**, *6* (7), 671.
261. Delves, M. J.; Ramakrishnan, C.; Blagborough, A. M.; Leroy, D.; Wells, T. N.; Sinden, R. E., A high-throughput assay for the identification of malarial transmission-blocking drugs and vaccines. *Int. J. Parasitol.* **2012**, *42* (11), 999.
262. Huber, W.; Koella, J. C., A comparison of three methods of estimating EC₅₀ in studies of drug resistance of malaria parasites. *Acta Trop.* **1993**, *55* (4), 257.
263. Ponte-Sucre, A.; Faber, J. H.; Gulder, T.; Kajahn, I.; Pedersen, S. E.; Schultheis, M.; Bringmann, G.; Moll, H., Activities of naphthylisoquinoline alkaloids and synthetic analogs against *Leishmania major*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51* (1), 188.

264. Ponte-Sucre, A.; Gulder, T.; Wegehaupt, A.; Albert, C.; Rikanovic, C.; Schaefflein, L.; Frank, A.; Schultheis, M.; Unger, M.; Holzgrabe, U.; Bringmann, G.; Moll, H., Structure-activity relationship and studies on the molecular mechanism of leishmanicidal *N,C*-coupled arylisoquinolinium salts. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (3), 626.
265. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Ninth Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, Pennsylvania, 2012.