



## ZUSAMMENFASSUNG

Malaria ist bis heute eine der wichtigsten Infektionskrankheiten weltweit, welche mehr als 600 000 Todesfälle pro Jahr verursacht, die meisten von ihnen bei jungen Kindern. Die Infektion wird durch Parasiten der Gattung *Plasmodium* (darunter *P. falciparum*) verursacht und von Anopheles-Mücken übertragen. Malaria betrifft unverhältnismäßig stark die ärmsten Gemeinden in der Welt und stellt eine erhebliche Belastung für die Gesundheit und die wirtschaftliche Entwicklung dieser Bevölkerungsgruppen dar. Bisher konnte kein wirksamer Impfstoff entwickelt werden. Die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen der Parasiten gegen bisher wirksame Medikamente stellt eine große Bedrohung für die Kontrolle und Eliminierung der Infektion dar und begründet die dringende Notwendigkeit neue Wirkstoffe zu entwickeln. Kürzlich stellte das Labor für medizinische Chemie in Strassbourg (Dr. E. Davioud-Charvet) eine vielversprechende Wirkstoffserie mit ausgeprägten *in vitro* und *in vivo* Aktivitäten vor, die 3-[substituierte-benzyl]-Menadione (abgekürzt als Benzylmenadione). Das 3-[4-(Trifluoromethyl)benzyl]-Menadion **1c** wurde als Leitsubstanz für weitere Studien ausgewählt. Die Leitsubstanz **1c** ist gegen die Blutstadien von *P. falciparum* aktiv und hat den Vorteil einer einfachen und kostengünstigen Synthese. Laufende Untersuchungen belegen, dass Benzylmenadion-derivate das Redox-Gleichgewicht der infizierten Erythrozyten stören, indem sie als sogenannte Redox-Cycler agieren. Diese metabolische Wirkungsweise ist vielversprechend für die Entwicklung neuer Malariamedikamente.

Das Hauptziel meiner Doktorarbeit war die Bewertung der Benzylmenadion Serie als neue Wirkstoffe gegen Malariaparasiten hinsichtlich (I) der *in vitro* Aktivität von Benzylmenadionderivaten gegen kultivierte Blutstadien des Parasiten *P. falciparum* zum besseren Verständnis ihrer Struktur- Aktivitäts-Beziehungen, (II) der antiparasitären Wirksamkeit der Leitsubstanz Benzylmenadion **1c**, und schließlich (III) einem besseren Verständnis des Wirkmechanismus dieser Redox-Cycler. Diese Studien stellen einen Teil der Optimierungsphase im Laufe der Arzneimittelentwicklung dar. Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit die vielversprechende *in vitro* Wirksamkeit der Leitsubstanz Benzylmenadion **1c** und unterstützen daher die weitere Entwicklung der Benzylmenadionserie als Arzneimittelkandidaten gegen Malariaparasiten.