

Neue Antithrombotika mit Phthalazin- und Pyridazin-Partialstrukturen

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Chemie, Biologie, Pharmazie der
Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Matthias Johnsen
aus Eckernförde

Berlin 2002

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus Rehse

am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Für die Überlassung des Arbeitsthemas, seine stete Bereitschaft zu anregenden und kritischen Diskussionen sowie konstruktiver Kritik bei deren Abfassung, danke ich Herrn Prof. Dr. Rehse sehr herzlich.

Für meine Eltern,
ohne deren Unterstützung und Geduld
diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre

1. Gutachter : Prof. Dr. K. Rehse
2. Gutachter : PD Dr. B. Kleuser

Datum der Disputation : 19.11.2002

Bei den Mitgliedern des Arbeitskreises, insbesondere K. Yildiz, H. Gonska, K. Märschenz und K. Bethge, bedanke ich mich für die kollegiale Zusammenarbeit, fruchtbaren Anregungen und kritischen Diskussionen.

Frau U. Werner möchte ich für die reibungslose Organisation – insbesondere der Exkursionen – herzlich danken.

Für die Durchführungen der gerinnungsphysiologischen Tests möchte ich Frau N. Reitner und Frau H. Scheffler recht herzlich danken.

Danken möchte ich Frau B. Gartz und Frau G. Rehork für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Für die Durchführung der Elementaranalysen möchte ich Frau B. Gartz, Frau G. Rehork, Herrn A. Kannegiesser und Frau E. Christmann-Oesterreich danken.

Herrn A. Kannegiesser danke ich besonders für die Aufnahme der IR- und Massenspektren und Bereitstellung eines Computers zur Internet-Recherche.

Für die Durchführung der Massenspektroskopischen Messungen sowie Unterstützung bei deren Auswertung danke ich Herrn J. Lindemann.

Meinen Kollegen des Praktikums „Instrumentelle Analytik für Pharmazeuten“ möchte ich für das angenehme Arbeitsklima danken.

1	Einleitung	1
2	Chemisch-theoretischer Teil	4
2.1	Phthalazine	4
2.1.1	Allgemeines	4
2.1.2	N1-Substituierte 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazinamine	4
2.1.3	Synthese und Struktursicherung der 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazin-amine und deren Vorstufen	5
2.1.3.1	Vorstufen	6
2.1.3.1.1	2-Arylcarbonyl-benzoesäuren.....	6
2.1.3.1.2	4-Aryl-1(2H)-phthalazinone	6
2.1.3.1.3	3-(Aryl-methylen)-1(3H)-benzo[c]furanone.....	7
2.1.3.1.4	4-Arylalkyl-1(2H)-phthalazinone.....	9
2.1.3.1.5	4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-chlor-phthalazine	10
2.1.3.1.6	Darstellung ω -substituierter Alkylamine.....	13
2.1.4	N-substituierte 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazinamine	16
2.1.4.1	N-(Alkylamino)alkyl-1-phthalazinamine	23
2.1.4.2	N-[ω -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine.....	27
2.1.4.3	N-[ω -(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine	30
2.1.4.4	N-[ω -(Pyrrolidin-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine.....	33
2.1.4.5	N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-phthalazinamine	35
2.1.4.6	2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl-1-phthalazinamine	39
2.1.4.7	N-[ω -(Morpholin-4-yl)alkyl]-1-phthalazinamine	41
2.1.4.8	N-(Furan-2-yl-methyl)-1-phthalazinamine	43
2.2	4-Aryl- und 4-Arylalkyl-(2H)-phthalazin-1-one	46
2.2.1	Allgemeines	46
2.2.2	4-Aryl- und 4-Arylalkyl-(2H)-phthalazin-1-one mit Substituenten in 2-Stellung	46
2.2.2.1	2-[2-(Hydroxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one	48
2.2.2.2	2-[2-(Acetoxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one.....	50
2.2.2.3	2-(2-Acetoxyethyl)-(2H)-phthalazin-1-one	53
2.2.2.4	2-[(2-Methoxyethoxy)ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one	54
2.2.2.5	Weitere 4-Phenyl-(2H)-phthalazin-1-one.....	56

2.3 Amide der 3-(Arylalkyl)-(4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäuren	57
2.3.1 Vorstufen :	59
2.3.1.1 (3-Oxo-1(3H)-benzo[c]furanyliden)-essigsäureethylester	59
2.3.1.2 (4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureethylester	60
2.3.1.3 3-(Arylalkyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureethylester	60
2.3.2 N-(Dialkylaminoalkyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureamide	62
2.3.3 N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)- essigsäureamide	63
2.3.4 N-[ω-(Morpholin-4-yl)alkyl]-[3-(phenylmethyl)-(4-oxo-3,4-dihydro- phthalazin-1-yl)]-essigsäureamide	65
2.3.5 Sekundäre Amide der [3-(Phenylmethyl)-(4-oxo-3,4-dihydro- phthalazin-1-yl)]-essigsäure	67
2.4 Pyridazine	69
2.4.1 6-Phenyl-3-pyridazinamine und deren Vorstufen	69
2.4.1.1 N-[ω-Imidazol-1-yl)alkyl]-6-phenyl-1-pyridazinamine	72
2.4.1.2 N-[ω-(Morpholin-4-yl)alkyl]-6-phenyl-3-pyridazinamine	74
2.4.1.3 Weitere 6-Phenyl-3-pyridazinamine	75
3 Pharmakologischer Teil	77
3.1 Bestimmung der Thrombozytenaggregation <i>in vitro</i>	77
3.1.1 Kollageninduzierte Thrombozytenaggregation	78
3.1.1.1 N-(Alkylamino)alkyl-1-phthalazinamine	79
3.1.1.2 N-[ω-(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine	81
3.1.1.3 N-[ω-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine	82
3.1.1.4 N-[ω-(Pyrrolidin-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine	83
3.1.1.5 N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-phthalazinamine	84
3.1.1.6 2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl-1-phthalazinamine	85
3.1.1.7 N-[ω-(Morpholin-4-yl)alkyl]-1-phthalazinamine	86
3.1.1.8 N-(Furan-2-yl-methyl)-1-phthalazinamine	87
3.1.1.9 2-[2-(Hydroxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one	88
3.1.1.10 Derivate der 2-[2-(Hydroxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one	89
3.1.1.11 Weitere 4-Phenyl-(2H)-phthalazin-1-one	89
3.1.1.12 Amide der 3-(Arylalkyl)-(4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäuren	90
3.1.1.13 1-Alkylamino-6-phenyl-pyridazine	90

3.1.2	ADP-induzierte Aggregation.....	91
3.1.2.1	Auswahl der Testsubstanzen.....	92
3.1.2.2	Vergleichende Testergebnisse	93
3.1.3	Serotonin-induzierte Aggregation.....	95
3.1.3.1	Auswahl der Testsubstanzen.....	95
3.1.3.2	Vergleichende Testergebnisse	96
3.1.4	Bewertender Vergleich der Wirkung der Substanzen in den drei Testsystemen.....	98
3.2	Aktivierung der löslichen Guanylylcyclase (sGC)	100
3.2.1.1	Testmethode.....	100
3.2.1.2	Auswahl der Testsubstanzen.....	101
3.2.1.3	Ergebnisse.....	101
3.3	Hemmung der Phosphodiesterasen (PDEs)	102
3.3.1	Testmethode	102
3.3.2	Auswahl der Testsubstanzen	103
3.3.3	Ergebnisse	103
3.4	Blockade des 5-HT_{2A}-Rezeptors	104
3.4.1	Durchführung.....	104
3.4.2	Ergebnis.....	105
3.5	Zusammenfassung und Bewertung der <i>in vitro</i> Testergebnisse	107
3.6	Bestimmung der Thrombusbildung <i>in vivo</i>	110
3.6.1	4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazinamine	113
3.6.1.1	[N- ω -(Dimethylamino)alkyl]-4-phenyl-1-phthalazinamine.....	113
3.6.1.2	N-[ω -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine.....	113
3.6.1.3	N-[ω -(1H-Triazol-1-yl)alkyl]-4-phenyl-1-phthalazinamine	115
3.6.1.4	N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]- und 2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl-1- phthalazinamine	115
3.6.1.5	N-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-4-phenyl-1-phthalazinamin	116
3.6.1.6	N-(Furan-2-yl-methyl)-1-phthalazinamine	116
3.6.1.7	2-[2-(Hydroxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one (18) und 2-[2-(Acetoxyethoxy)ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one(19).....	117
3.6.1.8	Amide der 3-(Phenylmethyl)-(4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)- essigsäure	118
3.6.1.9	N-[ω -Imidazol-1-yl)alkyl]-6-phenyl-3-pyridazinamine	119

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse der in vivo Untersuchungen	119
4 Chemisch-experimenteller Teil	121
4.1 Allgemeine Angaben	121
4.2 Synthesvorschriften und analytische Daten	123
4.2.1 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazinamine und deren Vorstufen	123
4.2.1.1 Vorstufen	123
4.2.1.1.1 Vorstufen der 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-phthalazin-1(2H)-one (1, 4).....	123
4.2.1.1.2 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-phthalazin-1(2H)-one (2, 5).....	124
4.2.1.1.3 1-Chlor-4-aryl- und 1-Chlor-4-arylalkyl-phthalazine (6).....	127
4.2.1.1.4 ω -substituierte Alkylphthalimide (8).....	128
4.2.1.1.5 ω -Aminoalkyl-Heterocyclen (9)	132
4.2.2 N1-Substituierte 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazin-amine.....	134
4.2.2.1 N-(Alkylamino)alkyl-1-phthalazinamine (10).....	135
4.2.2.2 N-[ω -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine (11)	141
4.2.2.3 N-[ω -(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine (12)	147
4.2.2.4 N-[ω -(Pyrrolidin-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine (13)	150
4.2.2.5 2-[2-(4-Aryl-phthalazin-1-ylamino)ethoxy]ethanole (14).....	151
4.2.2.6 N-[2-(4-Aryl-phthalazin-1-ylamino)-ethylamino]ethanole (15).....	154
4.2.2.7 N-[ω -(Morpholin-4-yl)alkyl]-1-phthalazinamine (16).....	155
4.2.2.8 N-(Furan-2-yl-methyl)-1-phthalazinamine (17)	158
4.2.3 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-(2H)-phthalazin-1-one mit Substituenten in 2-Stellung	162
4.2.3.1 2-[2-(Hydroxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one (18).....	162
4.2.3.2 Essigsäure-2-[2-(1-oxo-4-aryl-2H-phthalazin-2-yl)-ethoxy]- ethyl-ester (19)	165
4.2.3.3 Essigsäure-2-(1-oxo-2H-phthalazin-2-yl)ethyl-ester (20).....	168
4.2.3.4 2-[(2-Methoxyethoxy)ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one (21).....	169
4.2.3.5 Weitere 4-Phenyl-(2H)-phthalazin-1-one (22)	170
4.2.4 Amide der 3-Arylalkyl-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäuren und deren Vorstufen	171
4.2.4.1 Vorstufen :	171
4.2.4.2 N-(Dialkylaminoalkyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)- essigsäureamide (27)	175

4.2.4.3	N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)- essigsäureamide (28)	178
4.2.4.4	N-[ω -(Morpholin-4-yl)alkyl]-[3-(phenylmethyl)-(4-oxo-3,4-dihydro- phthalazin-1-yl)]-essigsäureamide (29)	179
4.2.4.5	Sekundäre Amide der [3-(phenylmethyl)-(4-oxo-3,4-dihydro- phthalazin-1-yl)]-essigsäure	180
4.3	N-substituierte 6-Phenyl-3-pyridazinamine	181
4.3.1	Vorstufen	181
4.3.2	N3-substituierte 6-Phenyl-3-pyridazinamine	182
4.3.2.1	N-[ω -Imidazol-1-yl]alkyl]-6-phenyl-3-pyridazinamine (35)	182
4.3.2.2	N-[ω -(Morpholin-4-yl)alkyl]-6-phenyl-3-pyridazinamine (36)	183
4.3.2.3	Weitere 6-Phenyl-3-pyridazinamine (37)	184
5	Zusammenfassung	186
6	Literaturverzeichnis	191