

1 Einleitung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind seit Jahrzehnten die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Furchgott und Sawadzki^[1] entdeckten 1980 einen „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF). Dieser vermittelt die – bei diesem Krankheitsbild meist gewünschte – gefäßerweiternde Wirkung des Acetylcholins und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation. Dessen Identifizierung als Stickstoffmonoxid (NO) gelang schließlich einer Arbeitsgruppe um Palmer, Ferrige und Moncada^[2] im Jahre 1987. Im Jahre 1998 wurden R.F. Furchgott, L.J. Ignarro und F. Murad für ihre Arbeiten über die Rolle von Stickoxid als Botenstoff im Herz-Kreislaufsystem mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

Das im Endothel gebildete NO diffundiert, vermutlich an endogene Thiole gebunden^[3], entweder in die umgebende glatte Gefäßmuskulatur oder in die Thrombozyten. Dort bewirkt es die Aktivierung der löslichen Guanylylcyclase (sGC). Dieses Enzym katalysiert die Umsetzung von Guanosintriphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosin-3',5'-monophosphat (cGMP). Eine Erhöhung des cGMP-Spiegels bewirkt in den Zielzellen eine Senkung der freien Ca^{2+} -Konzentration. In den Zellen der glatten Gefäßmuskulatur führt dies zu einem verminderten Tonus, also zur Relaxation. In den Thrombozyten vermittelt cGMP auf diesem Wege eine verminderte Aggregation^[4] und Adhäsion^[5]. Somit ist die Erhöhung des cGMP-Spiegels in diesen Zelltypen ein vielversprechender therapeutischer Ansatz im Sinne einer Thromboseprophylaxe.

Lange Zeit wurde Glyceroltrinitrat (GTN) zur akuten Behandlung der Angina Pectoris angewandt, jedoch wurde erst kürzlich dessen Wirkmechanismus geklärt^[6]. Es wirkt als NO-Donor, also indirekt als Aktivator der sGC. GTN sowie weitere organische Nitrate sind jedoch aufgrund von Toleranzentwicklung^[7] nicht für eine dauerhafte Therapie geeignet.

Ein neuerer Ansatz zur Erhöhung der cGMP-Konzentration ergibt sich aus der Entdeckung NO-unabhängiger Aktivatoren der Guanylylcyclase. Der erste Vertreter dieser Art ist das von Ko et.al.^[8] beschriebene 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-phenylmethyl-indazol (YC-1) (siehe Abb. 1 auf der nächsten Seite).

Der Abbau von cyclischen Nucleotiden wird durch eine als Phosphodiesterase (PDE) bezeichnete Enzymfamilie katalysiert. In Thrombozyten und der glatten Gefäßmuskulatur findet man hauptsächlich die für cGMP spezifische PDE 5. Deren Hemmung führt ebenfalls zu einer Erhöhung der intrazellulären cGMP-Konzentration. Die Anzahl bekannter Hemmstoffe dieses Enzyms hat im Verlauf dieser Arbeit sprunghaft zugenommen, hat sich doch die Hemmung dieses Enzyms auch zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bewährt^[9] (Viagra®). Ein früher Vertreter dieser Klasse ist das 1-(3-Chloranilino)-4-phenyl-phthalazin (MY 5445)^[10] (siehe Abb. 1).

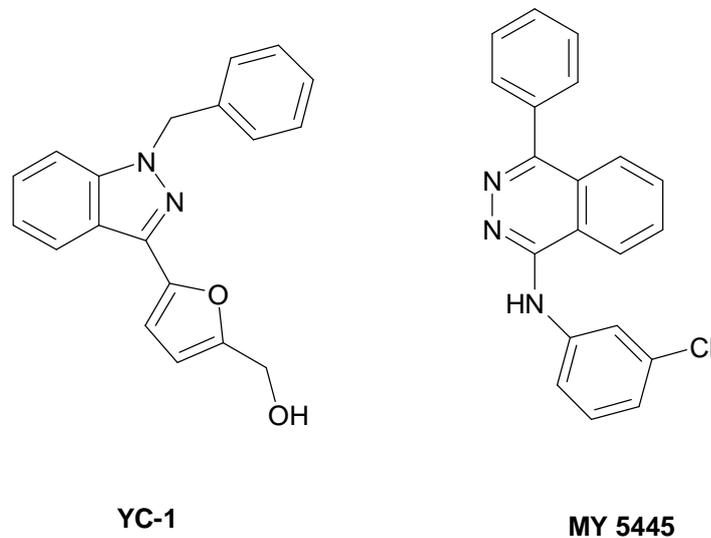


Abb. 1 : Strukturelle Ähnlichkeit von YC-1 und MY 5445

Die strukturellen Ähnlichkeiten von YC-1 und MY 5445 waren Anlass, ein Modell für Substanzen zu entwickeln, die potentiell beide Enzyme in der gewünschten Weise beeinflussen.

Das zentrale Element soll ein stickstoffreicher Heteroaromat bilden. An diesen soll ein benzoider Aromat entweder direkt oder über eine Methylenbrücke gebunden sein. Als weiterer Substituent am Heteroaromaten ist über einen Spacer ein Wasserstoffbrücken-Donor oder -Akzeptor gebunden (siehe Abb. 2).

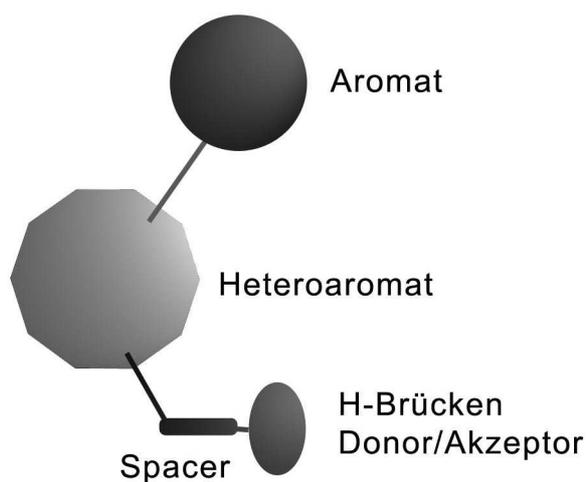


Abb. 2 : Modell für einen gemischten sGC-Aktivator/PDE-Hemmer

Ziel dieser Arbeit war es, Substanzen gemäß dem obigen Schema darzustellen und auf ihre antithrombotischen Eigenschaften zu testen.

Der Schwerpunkt wurde dabei auf das Phthalazin, (2*H*)-Phthalazin-1-on und Pyridazin als Heteroaromat gelegt.

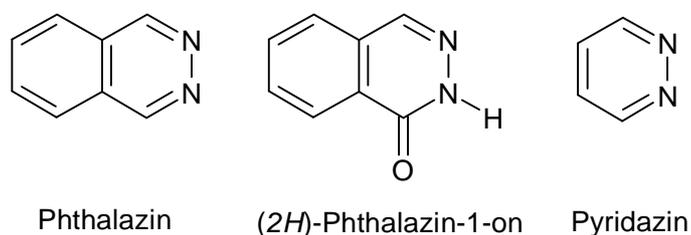


Abb. 3 : Ausgewählte Heteroaromaten

Als aromatische Substituenten wurden Benzol und substituierte Benzole gewählt. Die Substituenten sollten im Sinne einer Veränderung der Elektronendichte variiert werden.

Der aus Methylengruppen gebildete Spacer sollte in der Länge bezüglich einer Wirkungsmaximierung optimiert werden.

Als Wasserstoffbrücken-Donoren wurden sowohl Alkohole als auch sekundäre Amine verwendet. Als Wasserstoffbrücken-Akzeptoren sollten Amine, basische Heterocyclen und Ether eingebracht werden.