

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Blutgerinnung stellt ein empfindliches physiologisches System dar, dessen präzise Kontrolle für die Aufrechterhaltung des Blutstromes unabdingbar ist. Die im Blut zirkulierenden Thrombozyten sind dabei wichtige Regulatoren des Gefäßtonus und der Homöostase. Sie sind als partikuläre Blutbestandteile direkt an der Bildung von Thromben beteiligt, beeinflussen die Gerinnung jedoch auch über die Ausschüttung von aggregations- und vasoaktiven Substanzen. Eine pathologisch erhöhte Aktivität der Blutgerinnung findet man u.a. bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, die häufig mit stenosierte Blutgefäßen und verminderter Fließgeschwindigkeit des Blutes einhergehen. Die Entstehung

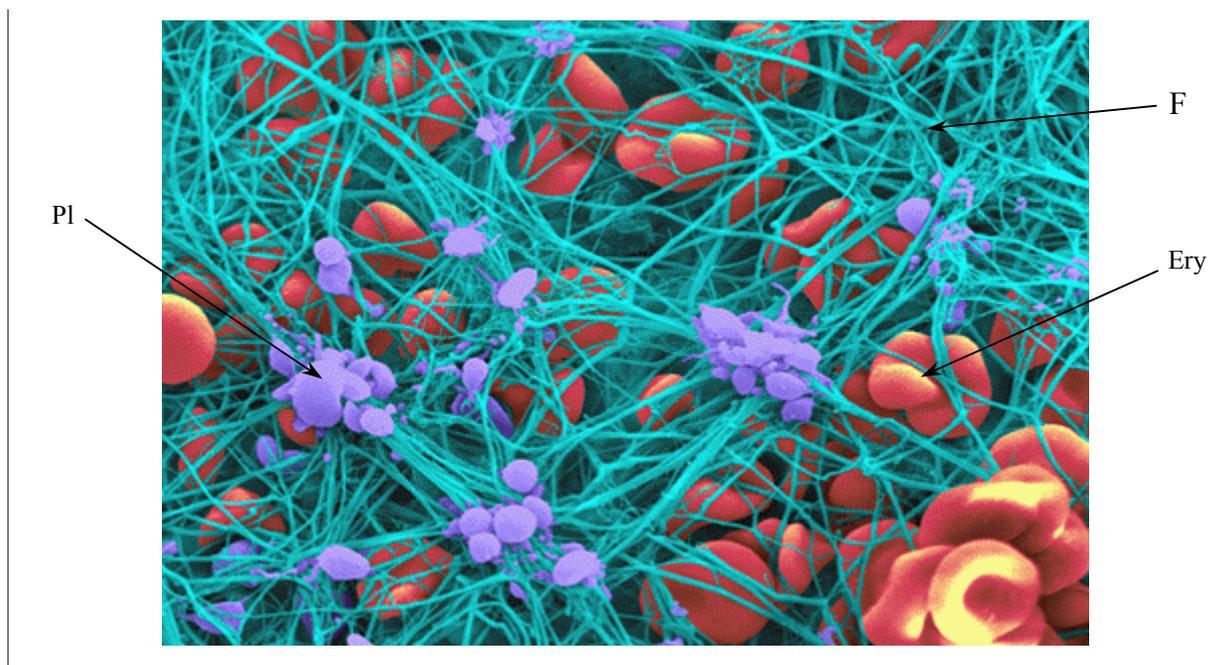


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Darstellung eines in vitro erzeugten Thrombus¹. (Ery = Erythrozyten, F = Fibrinstränge, Pl = Blutplättchen)

eines Thrombus im arteriellen Schenkel wird meist durch die Läsion einer Gefäßwand, z. B. die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque, initiiert, wobei subendotheliales Kollagen freigelegt wird, an das sich von-Willebrand-Faktor anlagert². Als Komplex mit Faktor VIII ermöglicht dieser seinerseits die Anlagerung von Blutplättchen an die geschädigte Stelle. Durch nachfolgende Aktivierung weiterer Gerinnungsfaktoren sowie die Sezernierung

prokoagulatorischer Substanzen wie Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und Ca^{2+} -Ionen aus den aktivierten Blutplättchen bildet sich an der defekten Gefäßwand ein Thrombus aus. Dieser kann durch Embolisierung zur Verstopfung des Gefäßes führen und lebensbedrohliche Ereignisse wie Herzinfarkt, Apoplex oder Lungenembolie zur Folge haben. Die Initiierung einer Venenthrombose dagegen verläuft nach etwas anderen Mechanismen und ist weit mehr von der Aktivierung der Gerinnungsfaktoren und der Thrombinbildung abhängig³. Aus diesem Grund zeigen Substanzen, die die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten hemmen, im venösen Schenkel des Blutkreislaufs einen geringeren Effekt als in den Arterien.

Zu erwähnen ist, dass im Gegensatz zu den genannten Krankheiten mit erhöhtem Thromboserisiko ein genetischer oder erworbener Defekt in der Bildung von Gerinnungsfaktoren zu nicht weniger bedrohlicher erhöhter Blutungsneigung führen kann. Die häufigsten genetischen Defekte stellen hier Hämophilie A und die von Willebrand-Krankheit, die sich durch das Fehlen des Faktors VIII manifestieren, sowie Hämophilie B (Fehlen des Faktors IX) dar.

Eine wichtige Entdeckung für die Herz-Kreislauf-Forschung gelang 1980 *Furchgott* und *Zawadzki*⁴, die eine vom intakten Gefäßendothel freigesetzte Substanz entdeckten, die zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führte. Die Substanz, deren Struktur zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt war, bezeichneten die Forscher als EDRF (Endothelium-derived relaxing factor). *Palmer*, *Ferrige* und *Moncada* konnten 1987 schließlich EDRF als Stickstoffmonoxid (NO) identifizieren^{5,6}.

Das NO-freisetzende Prodrug Glyceroltrinitrat wurde wegen seiner gefäßerweiternden Wirkung bereits seit 1879 zur Therapie der Angina pectoris, die sich in Spasmen der Koronararterien äußert, eingesetzt⁷; es folgten weitere NO-Donatoren wie Isosorbid-mono- und -dinitrat sowie Molsidomin. Der Wirkmechanismus des Stickstoffmonoxids konnte jedoch erst kürzlich aufgeklärt werden⁸. Physiologisch wird NO aus L-Arginin durch die NO-Synthase freigesetzt und diffundiert an seine Zielzellen, wo es an das Häm der löslichen Guanylatcylase (sGC) bindet und diese aktiviert. Die resultierende Erhöhung des cGMP-Spiegels in der Zelle führt zu einem vermehrten Ca^{2+} -Ausstrom und damit zu einer Relaxation der Muskelzelle. Auch auf der Ebene der Thrombozyten zeigt Stickstoffmonoxid Wirkung als Aktivator der sGC, was eine verminderte Aggregation und Adhäsion der Blutplättchen zur Folge hat⁹. Medikamentös induzierte Erhöhung des cGMP-Spiegels durch möglichst NO-unabhängige Aktivierung der sGC bietet demnach einen wichtigen Therapieansatz für Herz-

Kreislauf-Erkrankungen, die mit erhöhter Neigung zur Thrombusbildung und der Verengung von Blutgefäßen verbunden sind.

Eine Möglichkeit zur indirekten Erhöhung des cGMP-Spiegels in den Blutplättchen besteht zudem in der Hemmung des Abbaus des cyclischen Nucleotids durch Phosphodiesterasen (PDE). Von besonderer Relevanz in den Thrombozyten ist die cGMP-spezifische PDE5, welche die Hydrolyse von cGMP zu GMP katalysiert.

Während auf dem Arzneimittelmarkt noch keine cGMP-Aktivatoren zugelassen sind, findet sich mit **YC-1** in der Laborpraxis ein Vertreter dieser Substanzklasse. **YC-1** stimuliert sowohl NO-unabhängig als auch synergistisch mit spontan NO-freisetzenden Verbindungen (Natriumnitroprussid, DEA*) die lösliche Guanylatcyclase¹⁰. Der überadditive Effekt ist

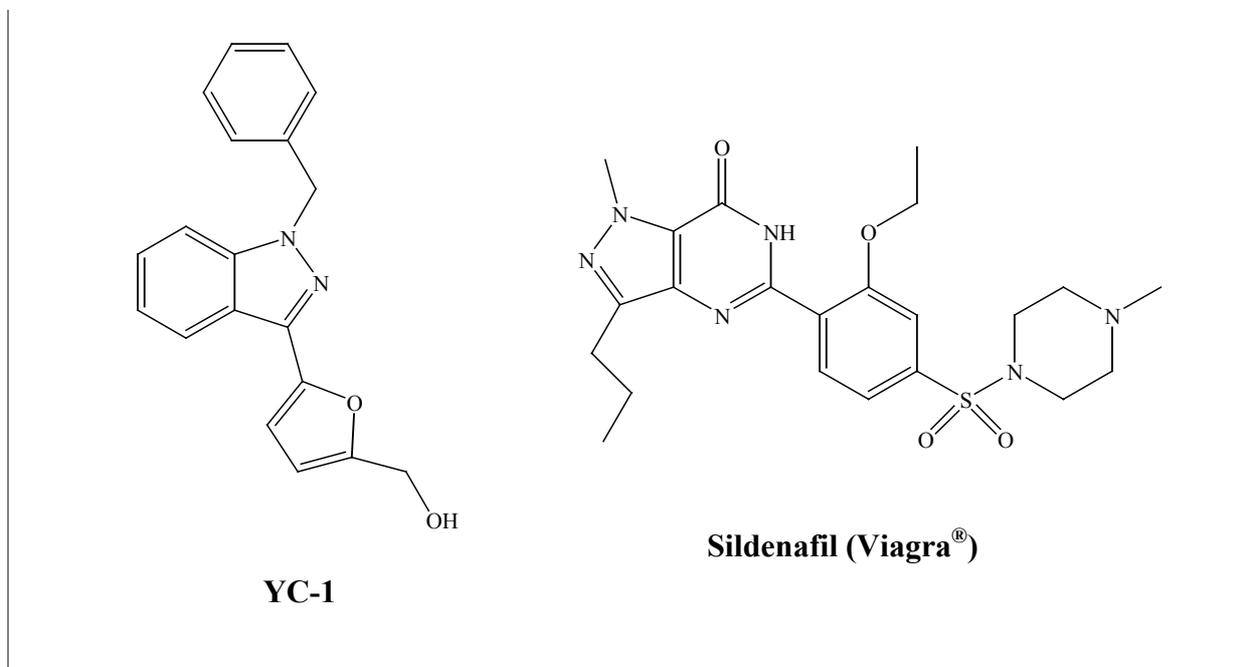


Abbildung 2: Struktur des sGC-Aktivators **YC-1** und des PDE5-Inhibitors **Sildenafil**

hierbei bemerkenswert. Die Steigerung der intramolekularen cGMP-Konzentration gelingt um mehr als den Faktor 10^3 ¹¹. Es kommt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu einer Hemmung von Plättchenaktivität und Thrombusbildung¹². Mittlerweile sind neben **YC-1** eine Reihe weiterer NO-unabhängiger Aktivatoren der sGC bekannt^{13,14}.

Die Zulassung des ersten PDE5-Hemmers Sildenafil (Viagra®), der ursprünglich zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden sollte, fand für die Indikation der erektilen Dysfunktion statt. Im Corpus cavernosum führt eine Inhibition der PDE5

* N,N-Diethylaminodiazennolat-2-oxid

ebenfalls über Erhöhung der cGMP-Konzentration zu einer Erschlaffung der Gefäßmuskulatur, was zu einem vermehrten Bluteinstrom führt und eine Erektion ermöglicht. Auf Viagra[®] folgte die Markteinführung weiterer PDE5-Hemmer, die sich in ihrer Pharmakokinetik, nicht jedoch im Wirkmechanismus unterscheiden (Levitra[®] (Vardenafil), Cialis[®] (Tadalafil)).

1.2 Zielsetzung und Syntheseplanung

Da die Aktivierung der thrombozytären sGC und die Hemmung der PDE5 als geeignete Mechanismen zur Verhinderung der Plättchenaggregation beschrieben werden, sollten ausgehend von der Struktur der bekannten Verbindung **YC-1** neue Verbindungen mit antiaggregatorischer Potenz synthetisiert werden. Strukturmerkmale des Sildenafil wie die aromatische Ether-Partialstruktur flossen in die Syntheseplanung ein. Abb. 3 zeigt schematisch die Strukturplanung und –ähnlichkeit zwischen **YC-1** und den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Zielverbindungen **6 – 20**.

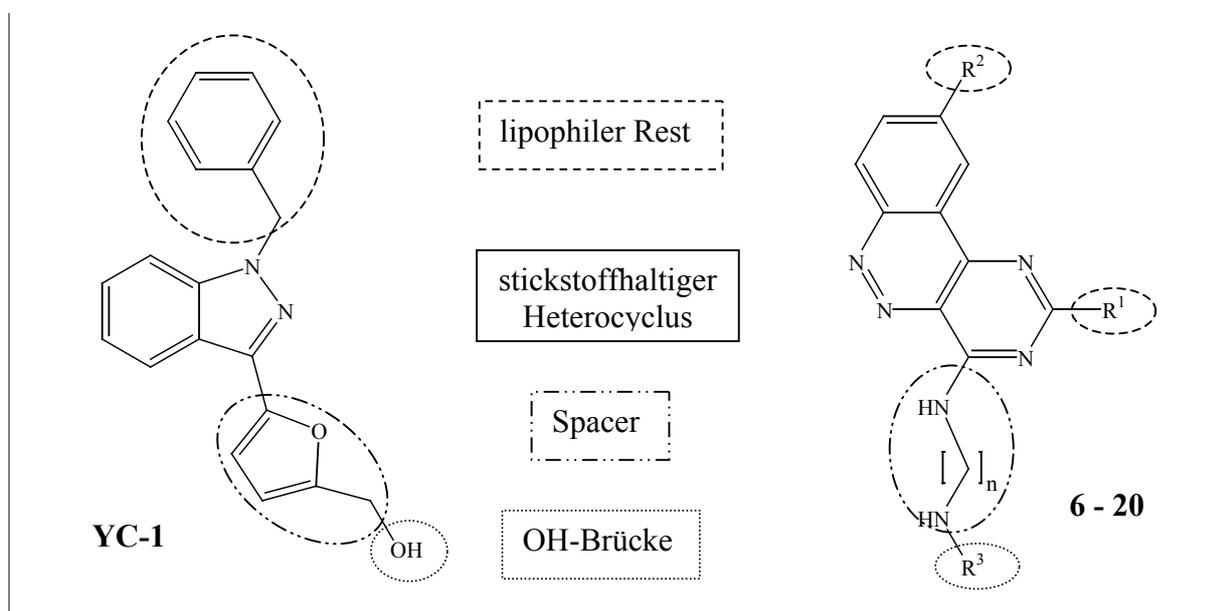


Abbildung 3: Strukturvergleich von **YC-1** mit den Zielverbindungen **6 – 20**

Charakteristische Merkmale des **YC-1**-Moleküls stellen neben dem zentralen stickstoffhaltigen Heterocyclus der lipophile Methylphenylrest, der heteroaromatische Spacer sowie die Wasserstoffbrücken-bildende OH-Gruppe dar.

Da im Arbeitskreis Prof. Rehse bereits seit einigen Jahren auf dem Gebiet der Antithrombotika geforscht wird, standen zur Planung der Zielverbindungen auch weitere Strukturmerkmale zur Verfügung, die sich im Rahmen anderer Dissertationen als pharmakologisch günstig erwiesen hatten^{15,16,17,18}. So stellte sich die Einführung eines basischen Zentrums in die Seitenkette des stickstoffhaltigen Heterocyclus als wichtige wirkungssteigernde Komponente heraus. Diese kann sowohl amidisch als auch über eine Amin-Struktur an den heterocyclischen Grundkörper gebunden sein. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Spacer nicht zwingend cyclischer Struktur sein muss, um eine antithrombotische Wirkung erzielen zu können. Der lipophile Phenylmethylrest wurde wirkungsvoll u. a. durch unterschiedlich substituierte Phenylsubstituenten sowie einen Hexylrest ersetzt.

Ebenfalls gezeigt wurde, dass die terminale OH-Gruppe der Seitenkette zwar für eine antithrombotische Wirkung der Verbindung günstig ist, jedoch nicht unbedingt benötigt wird. So wurde die Hydroxyethyl-Partialstruktur erfolgreich durch eine Vielzahl aliphatischer und cyclischer Alkylreste, Heterocyclen und Heteroaromaten ersetzt, was in vielen Fällen sogar zu einer Wirkungssteigerung führte.

Trotz des relativ hohen Syntheseaufwandes wurden im Rahmen dieser Arbeit 73 Zielverbindungen unter Berücksichtigung oben genannter Strukturvorgaben dargestellt und auf ihre antiaggregatorische und thrombusbildungshemmende Wirkung untersucht.