
Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
1.1	Guanylatcyclasen	2
1.2	Phosphodiesterasen (PDE)	5
1.3	Zielsetzung	6
2	Chemisch-theoretischer Teil	7
2.1	Allgemeines	7
2.2	6-Chlor-phenylmethyl-purin-2-amine	10
2.2.1	Darstellung der 6-Chlor-phenylmethyl-purin-2-amine	10
2.2.2	Struktursicherung der 6-Chlor-phenylmethyl-purin-2-amine	11
2.3	Purin-2,6-diamine	12
2.3.1	Purin-2,6-diamine mit basischem Zentrum in der N ⁶ -Alkylseitenkette	12
2.3.1.1	N ⁶ -Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine	13
2.3.1.1.1	Synthese der N ⁶ -Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine	13
2.3.1.1.2	Analytik der N ⁶ -Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine	14
2.3.1.2	Purin-2,6-diamine mit Pyrrolidin- und Piperidin-Substituenten	18
2.3.1.2.1	Synthese der Purin-2,6-diamine mit Pyrrolidin- und Piperidin-Substituenten	19
2.3.1.2.2	Struktursicherung der Purin-2,6-diamine mit Pyrrolidin- und Piperidin-Substituenten	19
2.3.1.3	Synthese und Analytik der Purin-2,6-diamine mit Morpholin- und Piperazin-Substituenten	23
2.3.1.4	Synthese und Analytik der Purin-2,6-diamine mit ungesättigtem Heterocyclus	25
2.3.1.5	Synthese und Struktursicherung der Purin-2-amine mit tertiärem, heterocyclischem Amin an C-6	26
2.3.2	Purin-2,6-diamine mit neutralen Resten in der N ⁶ -Alkylseitenkette	28
2.3.2.1	Purin-2,6-diamine mit Alkohol- und/oder Ether-Partialstruktur	28
2.3.2.1.1	Synthese der Purin-2,6-diamine mit Alkohol- und/oder Ether-Partialstruktur	29

2.3.2.1.2	Analytische Daten der Purin-2,6-diamine mit Alkohol- und/oder Ether-Partialstruktur.....	29
2.3.2.2	Synthese und Analytik der Purin-2-amine mit Anilin-Derivaten an C-6.....	29
2.3.3	Purin-2,6-diamine mit Ester-, Säure- oder Amid-Partialstruktur.....	32
2.3.3.1	Synthese und Struktursicherung der Purin-2,6-diamine mit Ester- oder Säure-Partialstruktur.....	32
2.3.3.2	Purin-2,6-diamine mit Amid-Partialstruktur.....	34
2.4	Purin-2-one	36
2.4.1	Purin-2-one mit basischem Zentrum in der N ⁶ -Alkylseitenkette.....	37
2.4.2	Purin-2-one mit neutralen Resten in der 6-Aminoseitenkette.....	39
2.5	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide	41
2.5.1	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide mit basischem Zentrum in der N ⁶ -Alkylseitenkette.....	41
2.5.2	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamid mit Ester-Partialstruktur.....	44
2.6	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide	45
2.6.1	Benzolcarbonsäuren mit Sulfonamid-Partialstruktur.....	45
2.6.1.1	Benzolcarbonsäuren mit Heterocyclen am Sulfonamid.....	45
2.6.1.2	Benzolcarbonsäuren mit N-Alkylsulfonamid-Partialstruktur.....	47
2.6.2	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide mit Sulfonamid-Partialstruktur.....	48
2.6.2.1	Darstellung und Struktursicherung der N-(Purin-2-yl)-benzolcarbonsäureamide mit Heterocyclen am Sulfonamid.....	50
2.6.2.2	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide mit N-Alkylsulfonamid-Partialstruktur.....	52
2.6.3	Weitere N-(Purin-2-yl)benzol- und N-(Purin-2-yl)furan-2-carbonsäureamide.....	54
3	Pharmakologischer Teil.....	57
3.1	Bestimmung der Thrombozytenaggregation in vitro	57
3.1.1	Allgemeines	57
3.1.2	Purin-2,6-diamine mit basischem Zentrum in der N ⁶ -Alkylseitenkette.....	59
3.1.2.1	N ⁶ -Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine.....	59
3.1.2.2	Purin-2,6-diamine mit basischem Heterocyclus in der N ⁶ -Alkylseitenkette.....	59
3.1.2.3	Purin-2-amine mit tertiärem, heterocyclischem Amin an C-6.....	61

3.1.3	Purin-2,6-diamine mit neutralen Resten in der N ⁶ -Alkylseitenkette	61
3.1.3.1	Purin-2,6-diamine mit Alkohol- und/oder Ether-Partialstruktur.....	61
3.1.3.2	Purin-2-amine mit Anilin-Derivaten an C-6	62
3.1.4	Purin-2,6-diamine mit Ester-, Säure- oder Amid-Partialstruktur.....	63
3.1.5	Purin-2-one mit basischen oder neutralen Substituenten in der 6-Aminoseitenkette	64
3.1.6	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide	65
3.1.7	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide mit Sulfonamid-Partialstruktur	66
3.1.7.1	N-(Purin-2-yl)- benzolcarbonsäureamide mit Heterocyclen am Sulfonamid	66
3.1.7.2	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide mit N-Alkylsulfonamid-Partialstruktur.....	67
3.1.8	Weitere N-(Purin-2-yl)benzol- und N-(Purin-2-yl)furan-2-carbonsäureamide	68
3.1.9	Andere Aggregationsinduktoren	69
3.1.10	Zusammenfassung der Ergebnisse im Born-Test.....	71
3.2	Bestimmung der Thrombusbildungshemmung in vivo	74
3.2.1	Allgemeines	74
3.2.2	Purin-2,6-diamine mit basischem Zentrum in der N ⁶ -Alkylseitenkette	77
3.2.3	Purin-2,6-diamine mit neutralem Rest in der N ⁶ -Alkylseitenkette.....	78
3.2.4	Purin-2,6-diamine mit Ester- oder Säure-Partialstruktur	78
3.2.5	Purin-2-one mit basischen und neutralen Substituenten in der N ⁶ -Alkylseitenkette.....	79
3.2.6	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide	80
3.2.7	N-(Purin-2-yl)- benzolcarbonsäureamide mit Sulfonamid-Partialstruktur	81
3.2.8	Weitere N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide	82
3.2.9	Zusammenfassung der in vivo-Ergebnisse	82
3.3	Untersuchungen zum Wirkmechanismus	83
3.3.1	Aktivierung der löslichen Guanylatcyclyase (sGC).....	85
3.3.2	Hemmung der Phosphodiesterasen (PDE)	86

4	Chemisch-experimenteller Teil	89
4.1	Allgemeine Angaben	89
4.2	Synthesevorschriften und analytische Daten.....	91
4.2.1	6-Chlor-phenylmethyl-purin-2-amine.....	91
4.2.2	Purin-2,6-diamine	92
4.2.2.1	Purin-2,6-diamine mit basischem Zentrum in der N ⁶ -Aminoseitenkette	93
4.2.2.1.1	N ⁶ -Alkylaminoalkylpurin-2,6-diamine	93
4.2.2.1.2	Purin-2,6-diamine mit Pyrrolidin- und Piperidin-Substituenten.....	97
4.2.2.1.3	Purin-2,6-diamine mit Morpholin- und Piperazin-Substituenten	99
4.2.2.1.4	Purin-2,6-diamine mit basischem, ungesättigtem Heterocyclus	103
4.2.2.1.5	Purin-2-amine mit tertiärem, heterocyclischem Amin an C-6.....	105
4.2.2.2	Purin-2,6-diamine mit neutralen Substituenten in der N ⁶ -Aminoseitenkette	107
4.2.2.2.1	Purin-2,6-diamine mit Alkohol- und/oder Ether-Partialstruktur.....	107
4.2.2.2.2	Purin-2-amine mit Anilin-Derivaten an C-6	109
4.2.2.3	Purin-2,6-diamine mit Ester-, Säure- oder Amid-Partialstruktur.....	111
4.2.2.3.1	Purin-2,6-diamine mit Ester-Partialstruktur.....	111
4.2.2.3.2	Purin-2,6-diamine mit Säure-Partialstruktur	112
4.2.2.3.3	Purin-2,6-diamine mit Amid-Partialstruktur	114
4.2.3	Purin-2-one.....	117
4.2.3.1	Purin-2-one mit basischem Zentrum in der N ⁶ -Alkylseitenkette.....	118
4.2.3.1.1	6-[Dialkylaminoalkylamino]purin-2-one	118
4.2.3.1.2	Purin-2-one mit basischem Heterocyclus	119
4.2.3.2	Purin-2-one mit neutralen Substituenten in der N ⁶ -Alkylseitenkette	122
4.2.3.2.1	Purin-2-one mit Alkohol-Partialstruktur	122
4.2.4	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide	123
4.2.4.1	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide mit basischem Zentrum in der N ⁶ -Alkylseitenkette.....	123
4.2.4.1.1	N-[6-(Dialkylamino)alkylaminopurin-2-yl]benzolsulfonamid	123
4.2.4.1.2	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamide mit basischem Heterocyclus.....	124
4.2.4.2	N-(Purin-2-yl)benzolsulfonamid mit Ester-Partialstruktur	127
4.2.5	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide.....	127

4.2.5.1	Benzolcarbonsäuren mit Sulfonamid-Partialstruktur	127
4.2.5.1.1	Benzolcarbonsäuren mit Heterocyclen am Sulfonamid	128
4.2.5.1.2	Benzolcarbonsäuren mit N-Alkylsulfonamid-Partialstruktur	130
4.2.5.2	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide mit Sulfonamid-Partialstruktur	133
4.2.5.2.1	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide mit Heterocyclen am Sulfonamid	133
4.2.5.2.2	N-(Purin-2-yl)benzolcarbonsäureamide mit N-Alkylsulfonamid-Partialstruktur	139
4.2.5.3	Weitere N-(Purin-2-yl)benzol- und N-(Purin-2-yl)furan-2-carbonsäureamide	145
5	Zusammenfassung.....	149
6	Literaturverzeichnis	155
7	Verzeichnis der beschriebenen Substanzen.....	161

