

Neue Pyrimido[5,4-c]cinnoline mit gerinnungsphysiologischer Aktivität

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von
Hedwig Ute Gonska
aus Köln

Berlin 2004

Dekan:	Prof. Dr. H. Hilger
1. Gutachter:	Prof. Dr. K. Rehse
2. Gutachter:	Prof. Dr. G. Wurm
Datum der Disputation:	08.04.04

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus Rehse

am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Für die Überlassung des Arbeitsthemas, die intensive Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft während der gesamten Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Rehse sehr herzlich.

Für die Übernahme des Koreferats möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. G. Wurm bedanken.

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises, speziell Frau Dr. Katrin Märschenz und Herrn Dr. Matthias Johnsen, möchte ich für die gute Zusammenarbeit, kollegiale Hilfsbereitschaft und ein freundliches Arbeitsklima danken.

Frau Nora Reitner danke ich für die Durchführung des Born-Tests und für ihr Engagement bei der Lösung dabei auftretender Probleme.

Frau Heike Scheffler danke ich für die Durchführung der Tests am Laser-Thrombose-Modell.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie, Frau E. Christmann-Oesterreich, Frau B. Gartz, Frau G. Rehork, Herrn A. Kannegießer und Herrn J. Lindemann für die Aufnahme der Spektren.

Frau U. Werner gilt besonderer Dank für ihre organisatorischen Tätigkeiten.

Herrn Dr. Mehnert von der Pharmazeutischen Technologie der Freien Universität Berlin danke ich herzlich für seine Bemühungen, die auftretenden technologischen Probleme zu lösen.

Frau Dr. U. Brümmer und den Assistenten des 1. Semesters danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Herrn Dr. J.-P. Stasch und Herrn Dr. E. Bischoff vom Forschungszentrum der Bayer AG/Wuppertal danke ich für die Durchführung der Enzymassays.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn A. Engels für seine unermüdliche Unterstützung in EDV-technischen Angelegenheiten.

Persönlicher Dank gilt Frau R. Jachertz, Frau S. Müller, Frau S. Ellegiers, Frau I. Nuss, Frau Dr. V. Lubczyk und natürlich meinem lieben Vater.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Zielsetzung und Syntheseplanung.....	4
2	Chemisch-theoretischer Teil	6
2.1	Allgemeines	6
2.2	Übersicht über die Syntheseplanung	7
2.2.1	Syntheschema der 2,4,9-substituierten Pyrimido[5,4-c]cinnoline	7
2.3	Darstellung und Struktursicherung der Vorstufen.....	8
2.3.1	2-Cyano-2-phenylhydrazonoacetamide	8
2.3.2	4-Aminocinnolin-3-carbonsäureamide	11
2.3.3	Pyrimido[5,4-c]cinnolin-(3<i>H</i>)-one.....	16
2.3.3.1	In 2-Position nicht substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnolin-(3 <i>H</i>)-one.....	16
2.3.3.2	In 2-Position substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-ole	19
2.3.4	4-Chlorpyrimido[5,4-c]cinnoline	25
2.4	Darstellung und Struktursicherung der Zielverbindungen.....	29
2.4.1	(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)alkohole mit basischem oder neutralem Zentrum in der Seitenkette	29
2.4.1.1	2-[3-(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-amino)propylamino]ethanole	29
2.4.1.2	2-(4-Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl-ethanole	32
2.4.1.3	Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-alkohole	33
2.4.2	(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine	35
2.4.2.1	N-Alkyl-N´-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine.....	35
2.4.2.2	N-Cyclohexyl-N´-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine.....	37
2.4.2.3	N,N-Dialkyl-N´-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine	39

2.4.3	Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem oder neutralem Heteroaromaten in der Seitenkette.....	43
2.4.3.1	(N-Furylmethyl)pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	43
2.4.3.2	N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	46
2.4.4	Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem Heterocyclus in der Seitenkette.....	48
2.4.4.1	N-Morpholinoalkyl-pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	48
2.4.4.2	4-(Heteroaryl)piperazino)-pyrimido[5,4-c]cinnoline	51
2.4.5	Sonstige in 4-Stellung substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnoline.....	54
3	Pharmakologischer Teil.....	56
3.1	Bestimmung der Thrombozytenaggregation <i>in vitro</i>	56
3.1.1	Allgemeines.....	56
3.1.2	Versuche zur Löslichkeitsverbesserung	57
3.1.3	Kollageninduzierte Thrombozytenaggregation	59
3.1.3.1	(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)alkohole mit basischem oder neutralem Zentrum in der Seitenkette.....	60
3.1.3.1.1	2-[3-(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-amino)propylamino]ethanole	60
3.1.3.1.2	2-(4-Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl-ethanole	61
3.1.3.1.3	Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-alkohole	62
3.1.3.2	(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine	63
3.1.3.2.1	N-Alkyl-N´-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine.....	63
3.1.3.2.2	N-Cyclohexyl-N´-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine.....	64
3.1.3.2.3	N,N-Dialkyl-N´-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine	66
3.1.3.3	Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem oder neutralem Heteroaromaten in der Seitenkette.....	68
3.1.3.3.1	(N-Furylmethyl)pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	68
3.1.3.3.2	N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	70
3.1.3.4	Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem Heterocyclus in der Seitenkette	71
3.1.3.4.1	N-Morpholinoalkyl-pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	71

3.1.3.4.2	4-(Heteroaryl)piperazino)pyrimido[5,4-c]cinnoline	73
3.1.3.5	Sonstige in 4-Stellung substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnoline.....	74
3.1.4	Andere Induktoren der Thrombozytenaggregation	75
3.1.5	Bewertung der <i>in vitro</i>-Testergebnisse.....	79
3.1.5.1	Bewertung der Hemmwirkung auf die durch Kollagen induzierte Aggregation.	79
3.1.5.2	Bewertung der Hemmwirkung auf die Aggregation durch andere Induktoren...	83
3.2	Bestimmung der Thrombusbildungshemmung <i>in vivo</i>	84
3.2.1	2-[3-(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-amino)propylamino]ethanole	86
3.2.2	Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-alkohole	87
3.2.3	N-Alkyl-N'-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine	88
3.2.4	N,N-Dialkyl-N'-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine.....	89
3.2.5	Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem oder neutralem Heteroaromaten in der Seitenkette.....	91
3.2.6	N-Morpholinoalkyl-pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	92
3.2.7	Bewertung der <i>in vivo</i>-Testergebnisse	93
3.3	Untersuchungen zum Wirkmechanismus.....	96
3.3.1	Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC)	96
3.3.2	Hemmung der Phosphodiesterasen (PDE)	97
4	Chemisch-experimenteller Teil	99
4.1	Allgemeine Angaben.....	99
4.2	Synthesevorschriften und analytische Daten.....	101
4.2.1	Synthese der Vorstufen	101
4.2.1.1	2-Cyano-2-phenylhydrazonoacetamide.....	101
4.2.1.2	4-Aminocinnolin-3-carboxamide.....	102
4.2.1.3	Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4(3 <i>H</i>)-one und Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-ole	103
4.2.1.3.1	In 2-Position unsubstituierte Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4(3 <i>H</i>)-one	103
4.2.1.3.2	In 2-Position substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-ole/ -one	104

4.2.1.4	Synthese der 4-Chlorpyrimido[5,4-c]cinnoline	109
4.2.1.4.1	In 2-Position unsubstituierte 4-Chlorpyrimido[5,4-c]cinnoline	110
4.2.1.4.2	In 2-Position substituierte 4-Chlorpyrimido[5,4-c]cinnoline	111
4.2.2	Synthese der Zielverbindungen	115
4.2.2.1	(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)alkohole mit basischem oder neutralem Zentrum in der Seitenkette.....	115
4.2.2.1.1	2-[3-(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-amino)propylamino]ethanole	115
4.2.2.2	2-(4-Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl-ethanole	119
4.2.2.3	Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl-alkohole	120
4.2.2.4	(Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine	122
4.2.2.4.1	N-Alkyl-N'-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine.....	122
4.2.2.4.2	N-Cyclohexyl-N'-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine.....	125
4.2.2.4.3	N,N-Dialkyl-N'-(pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-yl)propan-1,3-diamine	130
4.2.2.5	Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem oder neutralem Heteroaromaten in der Seitenkette.....	137
4.2.2.5.1	(N-Furylmethyl)pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	137
4.2.2.5.2	N-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)propyl]pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	140
4.2.2.6	Sonstige Pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine mit basischem Heterocyclus in der Seitenkette	143
4.2.2.6.1	N-Morpholinoalkyl-pyrimido[5,4-c]cinnolin-4-amine	143
4.2.2.6.2	4-(Heteroaryl-piperazino)pyrimido[5,4-c]cinnoline	147
4.2.2.7	Sonstige in 4-Stellung substituierte Pyrimido[5,4-c]cinnoline.....	149
5	Zusammenfassung	151
6	Literaturverzeichnis	158