
Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung.....	1
1.1	Guanylatcyclasen	5
1.2	Phosphodiesterasen (PDE).....	8
1.3	Zielsetzung.....	10
2	Chemisch-theoretischer Teil	13
2.1	Allgemeines.....	13
2.2	5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester	16
2.2.1	Herstellungsmethoden von Imidazolen	16
2.2.2	Analytik der 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester	18
2.3	5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.....	25
2.3.1	Synthese der 5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester	25
2.3.2	Analytik der 5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.....	27
2.4	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.....	31
2.4.1	Synthese der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.....	31
2.4.2	Analytik der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.....	32
2.5	5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.....	38
2.5.1	Synthese der 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.....	38

2.5.2	Analytik der 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester	39
2.6	Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1-H-imidazol-4-carboxylate.....	42
2.6.1	Synthese der Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1-H-imidazol-4-carboxylate.....	42
2.6.2	Analytik der Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1-H-imidazol-4-carboxylate.....	43
2.7	1H-Imidazol-4-carboxamide (Typ 12-20).....	46
2.7.1	Allgemeines zu den 1H-Imidazol-4-carboxamiden (Typ 12-20).....	46
2.7.2	Synthese der 1H-Imidazol-4-carboxamide (Typ 12-20).....	46
2.7.3	Vorstufen spezieller Amine: N-Alkyl-propan-1,3-diamine (Typ 10) und N-Alkyl-ethan-1,2-diamine (Typ 11).....	49
2.7.3.1	Allgemeines	49
2.7.3.2	Analytik der 3-(Alkylamino)-propionitrile (Typ 9).....	50
2.7.3.3	Analytik der N-Alkyl-propan-1,3-diamine (Typ 10) und des N-Alkyl-ethan-1,2-diamins (Typ 11)	52
2.7.4	Alkoholderivate (Typ 12)	55
2.7.5	Etherderivate (Typ 13).....	62
2.7.6	Dimethylaminoderivate (Typ 14)	68
2.7.7	Amide des Typs 15 mit einem Heterocyclus in der Seitenkette	72
2.7.8	Cycloaminoderivate (Typ 16)	75
2.7.9	Verzweigte Alkylaminoderivate (Typ 17)	79
2.7.10	Unverzweigte Alkylaminoderivate (Typ 18).....	83
2.7.11	Phenyl- und Phenylmethylaminoderivate (Typ 19).....	86
2.7.12	Primäre Aminoalkylderivate (Typ 20).....	89
3	Pharmakologischer Teil.....	93
3.1	Bestimmung der Thrombozytenaggregation in vitro	93
3.1.1	Allgemeines	93
3.1.2	Thrombozytenaggregation durch Kollagen induziert	95
3.1.2.1	Vorstufen: 1H-Imidazolcarbonsäure-ethylester (Typ 4 und Typ 5)	96

3.1.2.2	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-Imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Typ 6).....	97
3.1.2.3	5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Typ 7).....	100
3.1.2.4	Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1-H-imidazol-4-carboxylate (Typ 8)	101
3.1.2.5	1H-Imidazol-4-carboxamide (Typ 12-20)	103
3.1.2.5.1	Alkoholderivate (Typ 12)	103
3.1.2.5.2	Etherderivate (Typ 13).....	106
3.1.2.5.3	Dimethylaminoderivate (Typ 14)	107
3.1.2.5.4	Amide des Typs 15 mit einem Heterocyclus in der Seitenkette.....	108
3.1.2.5.5	Cycloaminoderivate (Typ 16).....	109
3.1.2.5.6	Verzweigte Alkylaminoderivate (Typ 17).....	113
3.1.2.5.7	Unverzweigte Alkylaminoderivate (Typ 18).....	115
3.1.2.5.8	Phenyl- und Phenylmethylaminoderivate (Typ 19).....	116
3.1.2.5.9	Primäre Aminoalkylderivate (Typ 20)	118
3.1.2.6	Untersuchung anderer Induktoren auf die Thrombozytenaggregation.....	120
3.1.2.7	Zusammenfassung der Ergebnisse im Born-Test	125
3.2	Bestimmung der Thrombusbildungshemmung <i>in vivo</i>	129
3.2.1	Allgemeines	129
3.2.1.1	1H-Imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Typ 6 und Typ 7) und Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylat (Typ 8).....	133
3.2.1.2	1H-Imidazol-4-carboxamide (Typ 12-19)	135
3.2.1.2.1	Alkoholderivate (Typ 12)	135
3.2.1.2.2	Etherderivate (Typ 13).....	136
3.2.1.2.3	1H-Imidazol-4-carboxamide des Typs 14 und des Typs 15	137
3.2.1.2.4	Cycloaminoderivate (Typ 16).....	138
3.2.1.2.5	Verzweigte Alkylaminoderivate (Typ 17).....	141
3.2.1.2.6	Unverzweigte Alkylaminoderivate (Typ 18).....	142
3.2.1.2.7	Phenyl- und Phenylmethylaminoderivate (Typ 19).....	143
3.2.1.2.8	Zusammenfassung der <i>in vivo</i> Ergebnisse.....	145

3.3	Untersuchungen zum Wirkmechanismus.....	149
3.3.1	Aktivierung der löslichen Guanylatcyclyase (sGC)	151
3.3.2	Hemmung der Phosphodiesterase 5 (PDE-5)	152
3.3.3	Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX-1).....	154
4	Chemisch-experimenteller Teil.....	161
4.1	Allgemeine Angaben	161
4.2	Synthesevorschriften und analytische Daten.....	163
4.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift: Imidazole und deren Vorstufen.....	163
4.2.2	5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Typ 4).....	163
4.2.3	5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure- ethylester (Typ 5)	169
4.2.4	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure- ethylester (Typ 6)	170
4.2.5	5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure- ethylester (Typ 7)	176
4.2.6	Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylat (Typ 8)	178
4.2.7	N-Alkyl-propan-1,3-diamine und N-Alkyl-ethan-1,2-diamine	179
4.2.7.1	Vorstufen: 3-(1-Alkylamino)-propionitrile (Typ 9).....	179
4.2.7.2	N-Alkyl-propan-1,3-diamine (Typ 10)	181
4.2.7.3	N-Alkyl-ethan-1,2-diamin (Typ 11)	184
4.2.8	1H-Imidazol-4-carboxamide (Typ 12-20)	184
4.2.8.1	Alkoholderivate (Typ 12)	185
4.2.8.2	Etherderivate (Typ 13).....	192
4.2.8.3	Dimethylaminoderivate (Typ 14)	194
4.2.8.4	Amide des Typs 15 mit einem Heterocyclus in der Seitenkette	197
4.2.8.5	Cycloaminoderivate (Typ 16)	199
4.2.8.6	Verzweigte Alkylaminoderivate (Typ 17).....	209
4.2.8.7	Unverzweigte Alkylaminoderivate (Typ 18).....	214
4.2.8.8	Phenyl- und Phenylmethylaminoderivate (Typ 19).....	220
4.2.8.9	Primäre Aminoalkylderivate (Typ 20).....	223

5	Biochemisch-experimenteller Teil	225
5.1	Material.....	225
5.1.1	Reagenzien und Materialien	225
5.1.2	Lösungen.....	226
5.2	Geräte.....	227
5.3	Methoden	228
5.3.1	Zellisolierung	228
5.3.2	Bestimmung der Cyclooxygenase-1-Hemmung	229
5.3.3	Auswertung	230
6	Zusammenfassung	233
7	Abstract.....	245
8	Literaturverzeichnis	247
9	Verzeichnis der beschriebenen Substanzen.....	255

