

Neue Antithrombotika mit Pyrazol-Partialstruktur

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Laleh KhademBashi

aus Teheran

September, 2006

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Gust

Disputation am: 21.12.06

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 Dissertationsthemas, für seine stete Diskussionsbereitschaft
sowie seine hilfreichen Anregungen während der gesamten Arbeit
danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus Rehse sehr herzlich.

Für meinen Mann und meine Tochter

Für die Übernahme des Koreferats möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. R. Gust bedanken.

Bei Frau Dr. D. Fredrich und Herrn H. U. Fredrich bedanke ich mich herzlich für ihre freundliche Unterstützung.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für ihre kollegiale Zusammenarbeit und für ihre Hilfsbereitschaft beim Erstellen dieser Arbeit. Mein spezieller Dank gilt meinen Kollegen T. Baselt, Dr. J. Steege und A. Schröder für ihre konstruktive Kritik.

Bei Frau U. Werner bedanke ich mich ganz herzlich für Ihre freundliche Unterstützung ganz besonders während des Zusammenschreibens dieser Arbeit.

Frau N. Reitner danke ich besonders für die Durchführung des Born-Tests und für Ihre Hilfsbereitschaft.

Für die Durchführung der Tests am Laser-Thrombose-Modell danke ich Frau H. Scheffler.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie, Frau E. Christmann-Oesterreich, Frau B. Gartz, Herrn A. Kannegießer, Herrn J. Lindemann und Frau G. Rehork für die Aufnahmen der Spektren und für die gute Zusammenarbeit.

Herrn Dr. J. P. Stasch und Herrn Dr. E. Bischoff von der Firma Bayer danke ich für die Durchführung der Untersuchungen an der löslichen Guanylatcyclase und an den Phosphodiesterasen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann für seine Unterstützung und sein Geduld.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1	Guanylatcyclasen	2
1.2	Phosphodiesterasen (PDE)	4
1.3	Zielsetzung	5
2	CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL	7
2.1	Allgemeines	7
2.2	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure ethylester	8
2.2.1	Synthese des 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carbonsäureethylesters	8
2.3	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide	13
2.3.1	Synthese der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carboxamide	13
2.3.2	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit basischem Zentrum in der Seitenkette	15
2.3.3	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit primäre Aminoalkyl-Partialstruktur(3)	15
2.3.4	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit unverzweigter Alkylamino-Partialstruktur(4)	17
2.3.5	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Dimethyl und Diethylpartialstruktur(5).....	22
2.3.6	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit verzweigte Alkylamino-Partialstruktur(6)	24
2.3.7	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit Cycloalkylamin-Partialstruktur(7)	26
2.3.8	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Phenyl und Phenylmethyl-Partialstruktur(8).....	28

2.3.9	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit gesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(9).....	32
2.3.10	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit ungesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(10).....	36
2.3.11	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit Morpholin-Partialstruktur(11)	39
2.3.12	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4- carboxamide mit Alkohol-Partialstruktur(12).....	41
2.3.13	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(13)	45
2.4	1-Phenyl-5-phenylsulfonylamino-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(14)	48
2.4.1	1-Phenyl -5-phenylsulfonylamino-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(15)	49
2.5	5-(3,4-Dichlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(16)	51
2.5.1	5-(3,4-Dichlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(17)	53
2.6	5-Benzoylamino-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carbonsäureethylester(18)	55
2.6.1	Synthese des 5-Benzoylamino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylesters	55
2.6.2	5-Benzoylamino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur (19)	56
2.7	5-(4-Chlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(20).....	58
2.7.1	5-(4-Chlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(21)	60
2.8	5-(2,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure ethylester(22).....	62
2.8.1	5-(2,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur(23).....	63
2.9	5-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure ethylester(24).....	66

2.9.1	5-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur(25)	68
2.10	5-(2-Naphthylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure	
	ethylester(26)	70
2.10.1	5-(2-Naphthylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur(27)	72
2.11	5-(1-Biphenylcarbonylamino)1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure	
	ethylester(28)	74
2.11.1	5-(1-Biphenylcarbonylamino)1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur(29)	76
3	PHARMAKOLOGISCHER TEIL	78
3.1	Bestimmung der Thrombozytenaggregation <i>in vitro</i>	78
3.1.1	Allgemeines	78
3.1.2	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure ethylester(2)	80
3.1.3	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide	80
3.1.3.1	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit basischem Zentrum in der Seitenkette	81
3.1.3.2	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit primärer Aminoalkyl-Partialstruktur(3)	81
3.1.3.3	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit unverzweigter Alkylamino-Partialstruktur(4)	82
3.1.3.4	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit mit Dimethyl und Diethylpartialstruktur(5)	83
3.1.3.5	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4- carboxamide mit verzweigte Alkylamino-Partialstruktur(6)	84
3.1.3.6	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Cycloalkylamin-Partialstruktur(7)	85
3.1.3.7	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Phenyl und Phenylmethyl-Partialstruktur(8)	85

3.1.3.8	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit gesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(9)	86
3.1.3.9	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit ungesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(10)	88
3.1.3.10	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Morpholin-Partialstruktur(11).....	89
3.1.3.11	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Alkohol-Partialstruktur(12).....	89
3.1.3.12	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(13)	90
3.1.4	Weitere Carbonsäureethylester und Carboxamide mit Ether- Partialstruktur	92
3.1.5	Andere Aggregationsinduktoren	94
3.1.6	Zusammenfassung der <i>In vitro</i> Testergebnisse	96
3.2	BESTIMMUNG DER THROMBUSBILDUNGSHEMMUNG <i>IN VIVO</i>.....	99
3.2.1	Allgemeines.....	99
3.2.2	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit primäre Aminoalkyl-Partialstruktur(3)	102
3.2.3	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit unverzweigter Alkylamino-Partialstruktur(4)	102
3.2.4	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Cycloalkylamin-Partialstruktur(7)	104
3.2.5	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit gesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(9).....	105
3.2.6	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether- Partialstruktur(13)	105
3.2.7	Weitere Carbonsäureethylester und Carboxamide mit Ether- Partialstruktur.....	107
3.2.8	Zusammenfassung der <i>in vivo</i> Ergebnisse	108
3.3	Untersuchung zum Wirkmechanismus	109
3.3.1	Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC).....	111
3.3.2	Hemmung der Phosphodiesterasen	112
4	CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL	114

4.1	Allgemeine Angaben	114
4.2	Synthesevorschriften und analytische Daten.....	116
4.2.1	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (2)	116
4.2.2	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide (3-13) ...	116
4.2.3	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit primäre Aminoalkyl-Partialstruktur(3)	117
4.2.4	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit unverzweigter Alkylamino-Partialstruktur(4)	118
4.2.5	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Dimethyl und Diethylpartialstruktur(5).....	121
4.2.6	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit verzweigte Alkylamino-Partialstruktur(6)	122
4.2.7	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Cycloalkylamin-Partialstruktur(7)	123
4.2.8	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Phenyl und Phenylmethyl-Partialstruktur(8).....	123
4.2.9	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit gesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(9).....	124
4.2.10	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit ungesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(10).....	126
4.2.11	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carboxamide mit Morpholin-Partialstruktur(11)	127
4.2.12	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Alkohol-Partialstruktur(12)	128
4.2.13	5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(13)	130
4.2.14	1-Phenyl-5-phenylsulfonylamino-1H-pyrazol-4- carbonsäureethylester (14) ...	132
4.2.15	1-Phenyl -5-phenylsulfonylamino-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur (15)	132
4.2.16	5-(3,4-Dichlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(16)	133
4.2.17	5-(3,4-Dichlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(17)	134

4.2.18	5-Benzoylamino-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carboxamide mit Ether- Partialstruktur (19)	135
4.2.19	5-(4-Chlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (20) ..	136
4.2.20	5-(4-Chlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carboxamide mit Ether- Partialstruktur(21)	137
4.2.21	5-(2,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure ethylester (22).....	138
4.2.22	5-(2,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur (23).....	139
4.2.23	5-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carbonsäureethylester (24)	140
4.2.24	5-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur (25).....	141
4.2.25	5-(2-Naphthylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure ethylester (26).....	142
4.2.26	5-(2-Naphthylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carboxamide mit Etherpartialstruktur (27).....	143
4.2.27	5-(1-Biphenylcarbonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure ethylester (28).....	145
4.2.28	5-(1-Biphenylcarbonylamino)1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether- Partialstruktur(29)	145
5	ZUSAMMENFASSUNG	147
6	SUMMARY.....	152
7	Literaturverzeichnis.....	156