

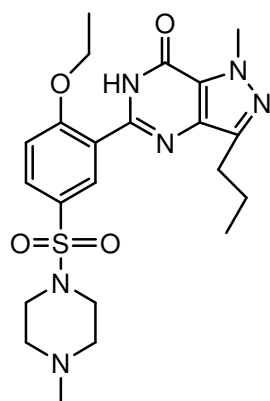
2 Chemisch-theoretischer Teil

2.1 Allgemeines

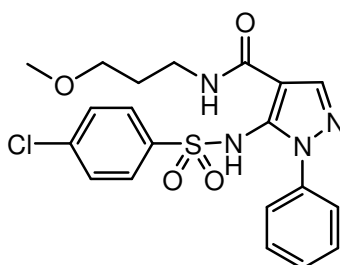
Im Arbeitskreis Rehse wurden nach dem allgemeinen Formelschema (siehe Unten), gerinnungsphysiologisch aktive Verbindungen dargestellt. Sie bestehen aus:

1. elektronenreichen N-Heterocyclen (Indazol, Triazole, Oxadiazole, Imidazole)
2. ein bis mehreren Carboxamid-und oder Sulfonamid-Teilstrukturen
3. zusätzlichen lipophilen Gruppen
4. zusätzliche(n) basische(n) Stickstofffunktion(en)

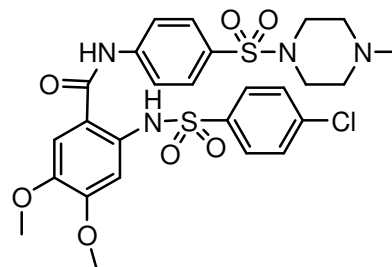
Auch PDE 5-Hemmer wie **Sildenafil** (Viagra[®])^[38] oder Substanz **A**^[39] weisen derartige Strukturmerkmale auf. In dieser Arbeit sollten Pyrazolderivate dieses Strukturmusters dargestellt werden. Abbildung 5 zeigt die Strukturähnlichkeit zwischen Substanz **A**, Substanz **13b** und **Sildenafil**.



Sildenafil (Viagra[®])



Substanz **13b**



Substanz **A**

Abb. 5: Strukturverwandschaft zwischen **Sildenafil** (Viagra[®]), Substanz **13b** und Substanz **A**

Die dargestellten Substanzen sollten auf gerinnungsphysiologische Aktivität überprüft und gegebenenfalls Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden.

Ausgangspunkt für die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen war 5-Amino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester.

Zuerst sollte die Aminogruppe in 5-Position mit 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid sulfoniert und anschließend mit verschiedenen basischen und neutralen Aminen zu den entsprechenden Carbonsäureamiden umgesetzt werden.

Während der Arbeit stellte sich heraus, dass die Carboxamide mit Ether-Partialstruktur in der Seitenkette die besten gerinnungsphysiologische Aktivitäten besitzen. Daher sollte die Aminogruppe in 5-Position des Pyrazolgrundgerüsts auch mit anderen elektronenziehenden Gruppen substituiert und anschließend mit verschiedenen Aminen zu den entsprechenden Carbonsäureamiden mit Ether-Partialstruktur umgesetzt werden.

2.2 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

In Anlehnung an die Arbeit von *Steege*^[40], der gerinnungsphysiologisch aktive Substanzen wie **JS (6c)** mit Sulfonamidpartialstrukturen dargestellt hat, und den sGC-Aktivator Substanz **A**^[39] sollte 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester dargestellt werden. Abbildung 6 zeigt die Strukturverwandschaft zwischen Substanz **2**, Substanz **A** und **JS (6c)**.

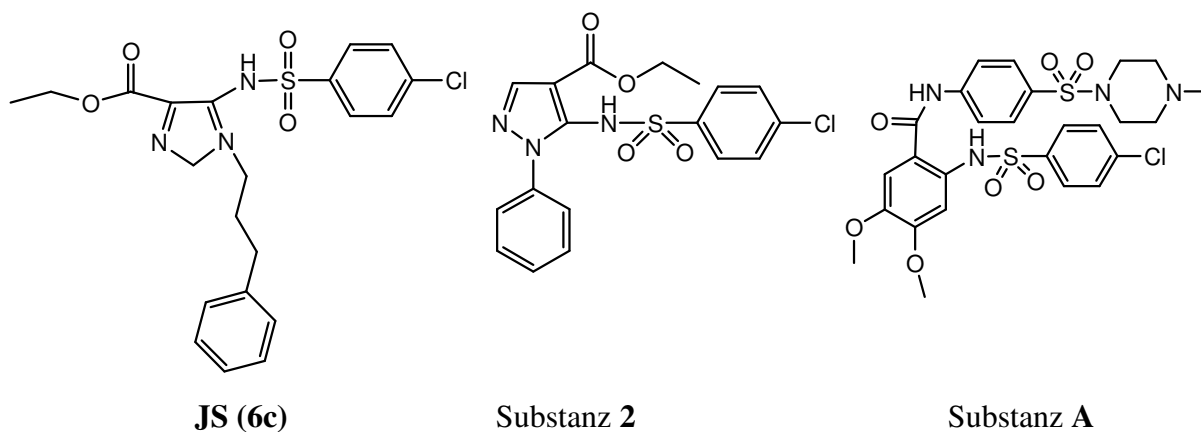


Abb. 6: Strukturverwandschaft zwischen Substanz **2**, Substanz **A** und **JS (6c)**

2.2.1 Synthese des 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylesters

Nach den optimierten Vorschriften von *Huultquist*^[41] (30 Minuten bei 120°C in wasserfreiem Pyridin) und *Wamhoff*^[42] (2 Stunden bei 100°C in wasserfreiem Pyridin) wurde die Synthese

des 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylesters durchgeführt.

Nach mehreren experimentellen Untersuchungen wurde festgestellt, dass die besten Ausbeuten durch Erhitzen bei 100°C über drei Tage lang erzielt werden konnten. Durch höhere Temperaturen wurde der unerwünschte 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester erhalten. Das wasserfreie Pyridin dient hierbei als Lösungsmittel und Säurefänger.

In Abbildung 7 wird die Synthese der 4-Chlorbenzolsulfonierung schematisch dargestellt.

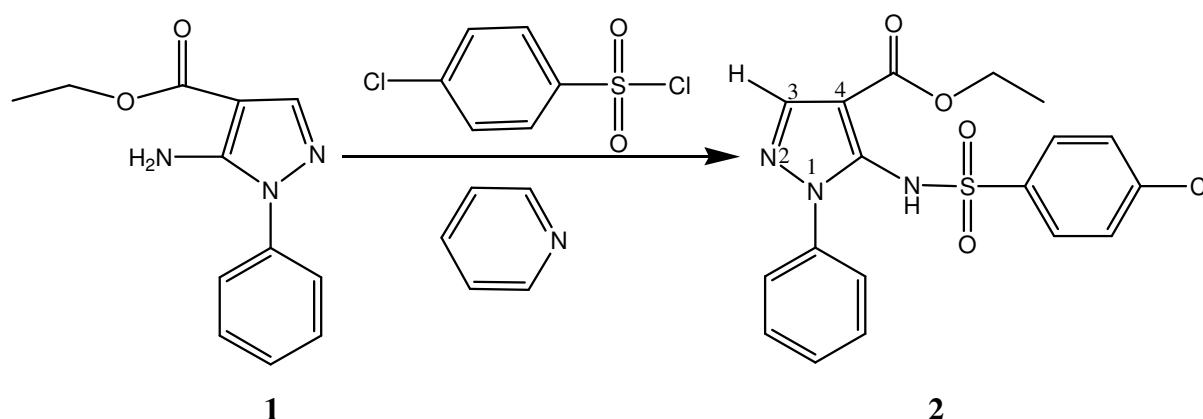


Abb. 7: Synthese des 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

¹H-NMR-Spektroskopie

Das erste Indiz für eine gelungene Synthese von der Substanz **2** ist das Fehlen der NH₂-Protonen von der Substanz **1** ($\delta = 6.33$ ppm) im ¹H-NMR-Spektrum.

Die Protonen der Methylgruppe des Esters sind bei $\delta = 1.19$ ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.0$ Hz zu finden. Die Protonen der Methylengruppe treten als Quartett bei $\delta = 4.01$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1$ Hz auf. Die Protonen des Phenylrestes und Phenylsulfonylrestes befinden sich als Multipllett im aromatischen Bereich zwischen $\delta = 7.37 - 7.45$ ppm.

Das Proton an Position 3 des Pyrazolringes der Substanz **2** zeigt im Vergleich zu der Ausgangssubstanz eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.3 ppm von 7.72 ppm nach 8.07 ppm, welche sich durch den Elektronenzug der 4-Chlorphenylsulfonylgruppe erklären lässt. Hierdurch wird das Proton an Position 3 des Pyrazolringes stärker entschirmt und tritt dadurch bei tieferem Feld in Resonanz.

Die charakteristische Daten der Substanz **2** sind in der Tabelle 2 auf Seite 10 zusammengefasst.

Tab. 2: Übersicht über IR-, ¹H-NMR- und massenspektroskopische Daten der Substanz **2**

Nr.	IR(KBr)			¹ H-NMR ([D ₆] DMSO)			MS
	ν [cm ⁻¹]			δ [ppm]			[m/z (%)]
	C=O	Sulfonamid		O-CH ₂	CH ₃	H-3	[M ⁺]
2	1717	1346	1170	4.01	1.19	8.07	405 (17)

Massenspektrometrie

Aus dem Molekülradikalkation **A** entsteht durch Wanderung des H-Atoms von der Sulfonamidgruppe zu dem Sauerstoffatom von der Ethylestergruppe das isomere Molekülradikalkation **B**. Durch anschließende Alkoholwanderung entsteht aus dem Fragment **B** das Radikalkation Fragment **C** [C₁₆H₁₀Cl N₃O₃S^{•+}] m/z = 359 mit einer relativen Intensität von 34%. Aus dem Fragment **C** entsteht durch Elimination von einem 4-Chlorphenylsulfonylradikal das Fragment **D** [C₁₀H₆N₃O⁺] m/z = 184, das in diesem EI-MS-Spektrum den Basispeak bildet. Aus diesem Fragment entsteht durch CO-Abspaltung das Fragment **E** [C₉H₆N₃⁺] m/z = 156 mit einer relativen Intensität von 9%. In dem EI-MS-Spektrum von der Substanz **2** wird das Fragment **F** [C₆H₄Cl O₂S⁺] m/z = 175 detektiert. Dieses Kation entsteht aus dem Molekülradikalkation durch Oniumspaltung an dem Stickstoff des Sulfonsäureamides mit einer relativen Intensität von 41%. Nach anschließender SO₂-Abspaltung wird das Fragment **G** [C₆H₄Cl⁺] m/z = 111 gebildet, das mit einer relativen Intensität von 38% erfasst wird. Das Fragment **H** entsteht aus dem Molekülradikalkation durch Oniumspaltung an dem Stickstoff des Sulfonsäureamides. Die wichtigsten Fragmente von Substanz **2** werden in Abbildung 8 auf Seite 11 exemplarisch vorgestellt.

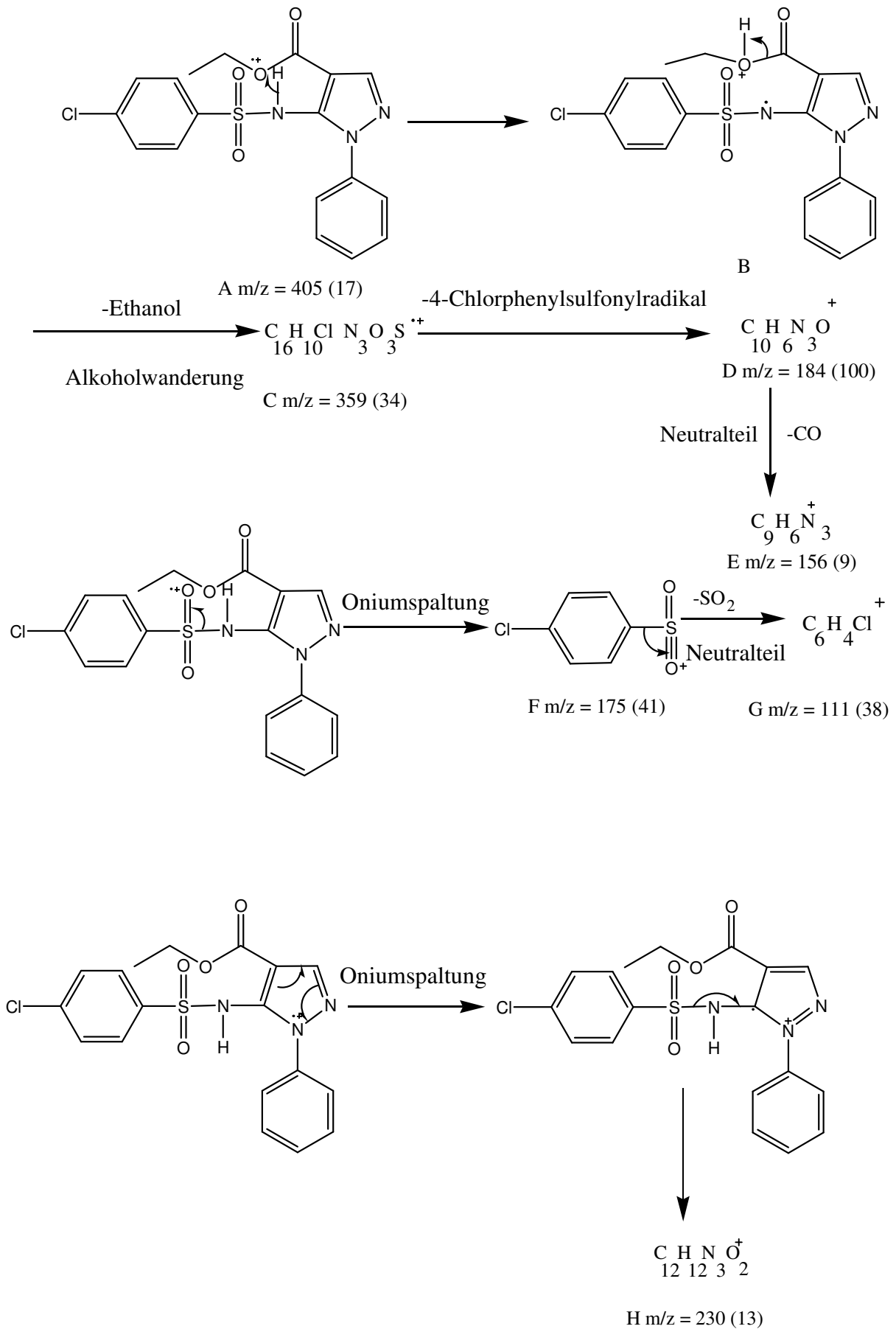


Abb. 8: Fragmentierungsverlauf der Substanz 2

IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum der Substanz **2** zeigt die charakteristische Carbonylvalenzschwingung des Esters bei $\nu = 1717 \text{ cm}^{-1}$. Die aromatische C-H-Valenschwingung wird bei $\nu = 3093 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen C-H-Valenschwingungen bei $\nu = 2984 \text{ cm}^{-1}$ und bei $\nu = 2938 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die C=C-Bindung des aromatischen Systems absorbiert bei $\nu = 1601 \text{ cm}^{-1}$. Im Fingerprint-Bereich sind zwei charakteristische Banden für Sulfonamide bei $\nu_1 = 1346 \text{ cm}^{-1}$ und bei $\nu_2 = 1170 \text{ cm}^{-1}$ zu finden. Abbildung 9 zeigt das IR-Spektrum der Substanz **2**.

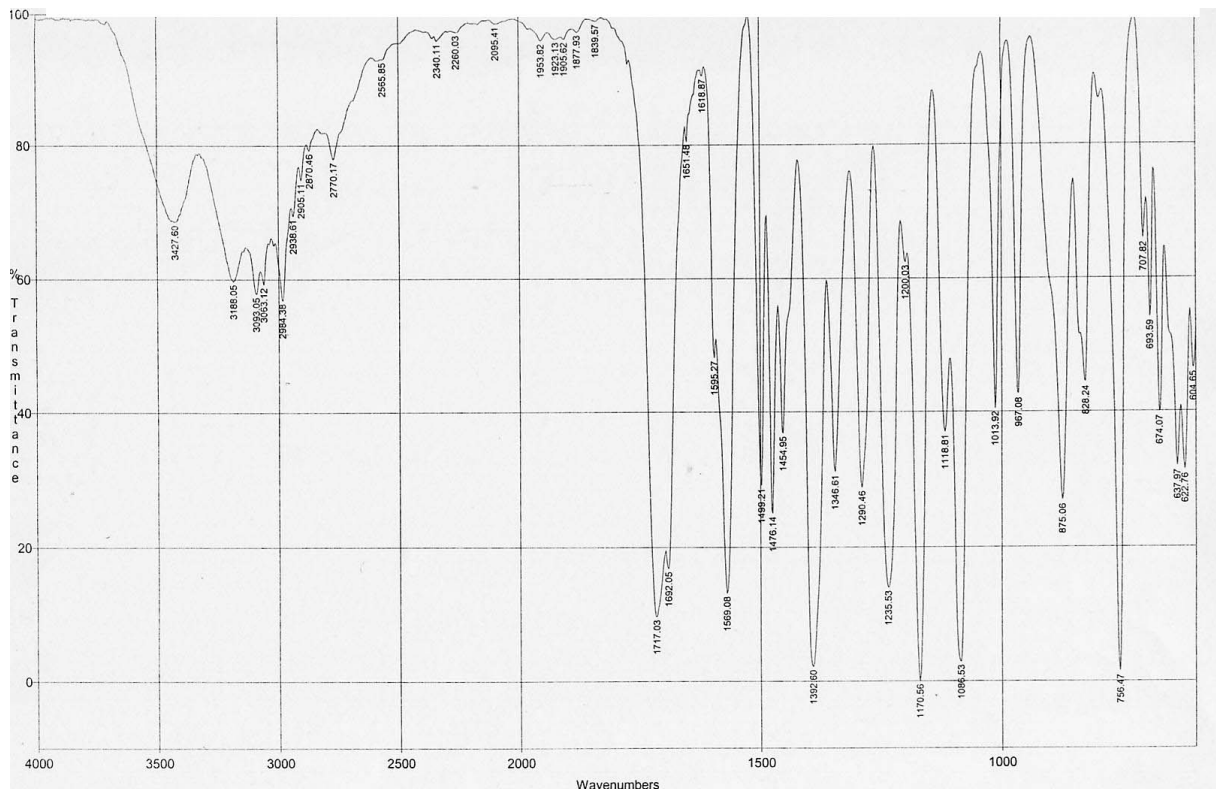


Abb. 9: IR-Spektrum der Substanz **2**

2.3 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide

In Anlehnung an die Arbeiten von *Cwiklicki*^[43], *Steege*^[40], *Yildiz*^[44] und Substanz **A**^[39] sollten aus 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester verschiedene Carboxamide dargestellt und Struktur-Wirkung-Beziehungen aufgestellt werden.

2.3.1 Synthese der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide

Es gibt verschiedene Möglichkeiten Carbonsäureamide herzustellen^[45,46].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide durch die direkte Umsetzung des Esters mit dem gewünschten Amin synthetisiert.

Durch mehrere experimentelle Untersuchungen wurde die folgende allgemeine Vorschrift entwickelt:

5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester wird in einem großen Überschuss eines primären aliphatischenamins gelöst, und bei 80°C bis 100°C in einen Zeitraum von drei Tagen bis drei Wochen unter Rühren erhitzt.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie [Fließmittel: CH₂Cl₂/ Ethylacetat/ mit NH₃ gesättigtes Methanol im Verhältnis 5 : 3 : 2 (V/V)] kontrolliert.

Nach dem Ende der Reaktion wurde der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, in Dichlormethan gelöst und mit Wasser ausgeschüttelt, um das nicht abreagierte Amin herauszulösen.

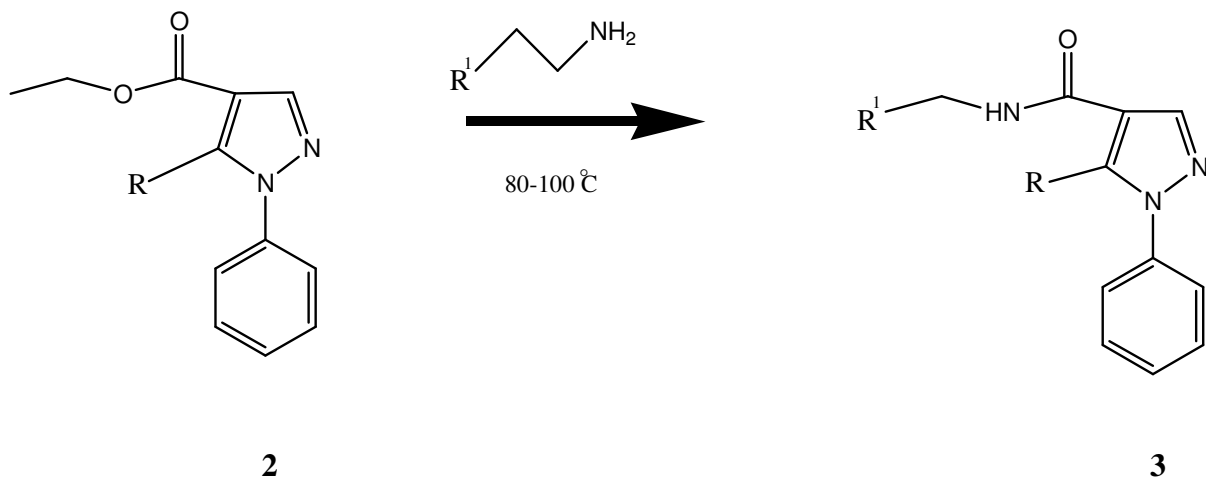
Abhängig davon ob das Produkt in der Dichlormethan-Phase gelöst ist oder in die Wasser-Phase übergegangen ist wurden zwei Aufreinigungsmethoden entwickelt.

Das Produkt, das in der Dichlormethan-Phase gelöst ist wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt. Wenn das Produkt in die Wasser-Phase übergegangen war, wurde zuerst die Wasserphase mit 20% iger Salzsäure auf pH = 7 eingestellt.

Falls das Produkt dann nicht ausgefallen ist, wurde die Wasser-Phase mit 20 %iger Salzsäure auf $\text{pH} = 1-2$ gebracht, Wenn das Produkt auch bei diesem pH nicht ausgefallen ist wurde die Wasser-Phase mit Ethylacetat oder Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum eingengt.

Nachdem das Gemisch einige Tage im Kühlschrank gelagert wurde, konnten die gebildeten Kristalle abgesaugt und mit Lösungsmittel gewaschen werden.

In dem Fall, dass nach dem Lagern im Kühlschrank keine Kristalle ausgefallen sind wurde das Lösungsmittel unter Vakuum eingengt und durch Umkristallisieren mit anderen Lösungsmittel oder durch Säulenchromatographie aufgereinigt.



$\text{R}^1 =$ verschiedene Reste

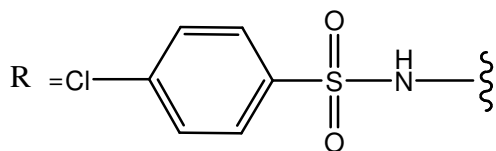


Abb. 10: Aminolyse der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

2.3.2 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit basischem Zentrum in der Seitenkette

Die Arbeitsgruppe um *Straub*^[47], *Steege*^[40] und *Johnsen*^[48] beobachteten eine Steigerung der gerinnungsphysiologische Effekte, nachdem sie in ihre Verbindungen basische Zentren eingeführt haben. Daher sollte nun versucht werden derartige Effekte auch in meiner Arbeit durch die Einführung basischer Gruppen in die Seitenkette zu erhöhen. Durch Protonierung dieses basischen Zentrum unter physiologischen Bedingungen wird die Hydrophilie der Verbindung vergrößert und die Möglichkeit zur Ausbildung von H-Brücken erweitert. Die Strukturvariationen am 1H-Pyrazol-4-carboxamide sind in der Abbildung 11 aufgezeichnet.

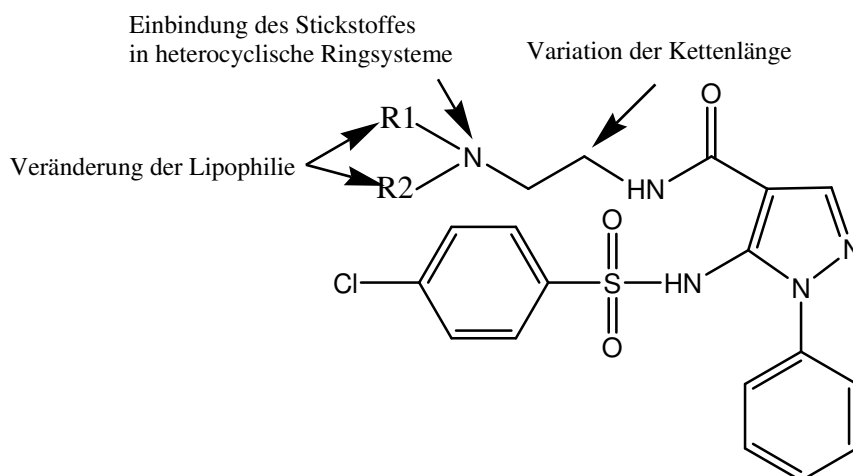


Abb. 11: Strukturvariationen am 1H-Pyrazol-4-carboxamide mit basischem Zentrum

2.3.3 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit primäre Aminoalkyl-Partialstruktur(3)

Zuerst sollte überprüft werden, ob die pharmakologische Aktivität der Substanzen durch die Einführung basischer Zentren ohne lipophile Partialstruktur erhöht wird.

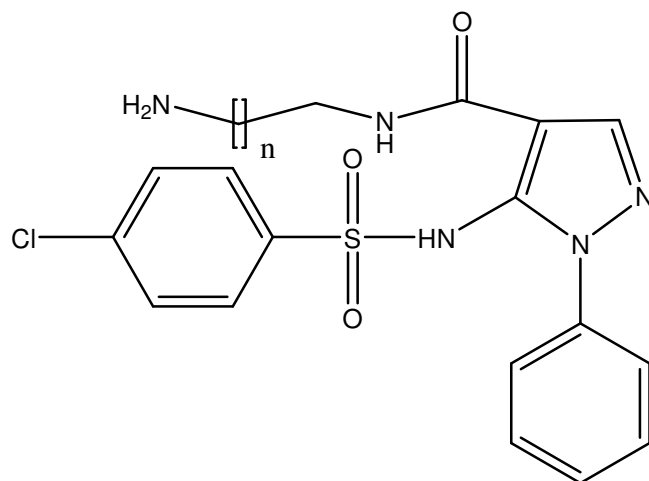
¹H-NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche Synthese der Substanzklasse **3** wird durch das NH-Proton der Carbonsäureamide angezeigt, das bei $\delta = 8.25$ ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.7$ Hz detektiert wird.

Dieses Proton wird nach Zugabe von D_2O bei der Substanz **3a** teilweise und bei der Substanz **3b** völlig ausgetauscht. Die Methylenprotonen in α -Position zur Amidfunktion werden bei dieser Substanzklasse zwischen $\delta = 3.06$ - 3.36 ppm als Pseudoquartett (dt) mit Kopplungskonstanten von $J = 6.1$ Hz registriert. Dieses Signal wird nach der Zugabe von D_2O als Triplet gefunden, weil die Kopplung zwischen den Methylenprotonen und das NH-Proton nach der Zugabe von D_2O fehlt. Die Signale der Methylenprotonen in benachbarter Position zu der Aminogruppe werden bei der Substanz **3a** bei $\delta = 2.82$ ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.0$ Hz und bei der Substanz **3b** als Pseudoquartett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.6$ Hz registriert. Aus dem Pseudoquartett wird nach der Zugabe von D_2O ein Triplet, weil dann keine Kopplung mehr zwischen der Methylenprotonen und den Protonen der Aminogruppe existiert.

Die aromatischen Protonen treten als Multipllett erwartungsgemäß zwischen $\delta = 7.11$ - 7.44 ppm auf. Tabelle 3 zeigt zusammenfassend die dargestellten Verbindungen der Substanzklasse **3**.

Tab. 3: Verbindungen der Substanzklasse **3**



3 a-b

Nr.	n
3a	1
3b	2

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen dieser Substanzklasse wird in einer relativen Intensitäten zwischen 7-11% erfasst.

Durch Oniumspaltung an der Amidfunktion entsteht bei diesen Verbindungen aus dem Molekülradikalkation das Kation $[C_{16}H_{11}Cl N_3 O_3 S^+]$ $m/z = 360$ und wird mit einer relativen Intensität von 6-7% detektiert. Durch die Elimination eines 4-Chlorphenylsulfonylradikals unter H-Wanderung entsteht aus diesem Fragment das Kation $[C_{10}H_8N_3O^+]$ $m/z = 186$ (100%) bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse als Basispeak. Das Fragment $[NH_2 = CH_2^+]$ $m/z = 30$ wird bei dieser Substanzklasse mit den relativen Intensitäten von 27-65% registriert. Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzen **3a** und **3b** sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Tab. 4: Charakteristische analytische Daten der Substanzen vom Typ **3**

Nr.	¹ H-NMR([D6] DMSO)		IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺⁺]	Oniumspaltung
3a	3.36	8.25	1630	419 (7)	30 (65)
3b	3.06	8.25	1636	433 (11)	30 (27)

IR-Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1630-1636$ cm⁻¹ registriert. Die NH-Valenzschwingung absorbiert zwischen $\nu = 3354-3448$ cm⁻¹.

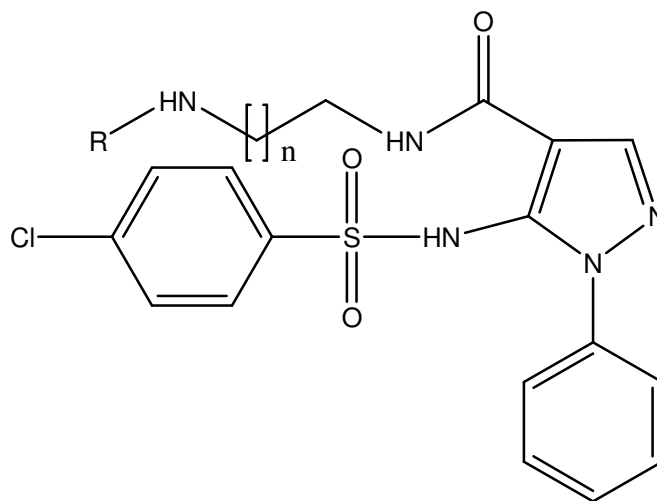
Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 2953-3063$ cm⁻¹ und die aliphatische CH-Valenzschwingung bei $\nu = 2907$ cm⁻¹. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1553-1577$ cm⁻¹ registriert.

2.3.4 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit unverzweigter Alkylamino-Partialstruktur(4)

Die Carboxamide der Substanzklasse **3** mit primärer Aminoalkylpartialstruktur in der Seitenkette erzielten nicht die gewünschten *in vitro*- und *in vivo*-Aktivitäten.

Deshalb sollte überprüft werden, ob durch die Einführung eines lipophilen Restes in der Seitenkette bessere pharmakologischen Effekte erzielt werden. Dadurch wird das primäre Amin zu einem sekundären Amin modifiziert. Tabelle 5 zeigt zusammenfassend die dargestellten Verbindungen der Substanzklasse 4.

Tab. 5: Verbindungen der Substanzklasse 4



4 a-g

Nr.	n	R
4a	1	n-Methyl
4b	1	n-Ethyl
4c	1	n-Propyl
4d	1	n-Butyl
4e	1	n-Hexyl
4f	2	n-Methyl
4g	2	n-Propyl

¹H-NMR-Spektroskopie

Das Auftreten des Carbonsäureamid-Protons bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse zwischen $\delta = 8.23-8.41$ ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.7-5.9$ Hz ist auch hier ein Indiz für eine gelungene Synthese. Dieses Proton wird bei den Substanzen **4a**, **4b**, **4e** und **4f** teilweise und bei der Substanz **4g** vollständig nach der Zugabe von D_2O ausgetauscht. Bei der Substanz **4c** wird dieses Proton nach der Zugabe von D_2O nicht ausgetauscht.

Die zur Struktursicherung beitragende Methylen-Gruppe am Amid (-C=O-NH-CH₂-CH₂-) wird zwischen $\delta = 3.11$ - 3.42 ppm als Pseudoquartett mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.7 - 6.2$ Hz registriert. Nach der Zugabe von D₂O wird dieses Signal als Triplet registriert. Ein Pseudoquartett welches eigentlich ein dt ist, kommt nur dann zustande, wenn die Kopplungskonstanten mit dem am Stickstoff gebundenem Wasserstoff und den Protonen den benachbarten Methylen Gruppe gleich sind. Hierdurch überlagern sich zwei Signale und dann kommt zu einer Verstärkung der Signalintensität (siehe Abbildung 12). Die Intensität der beiden inneren Signale sind dreimal so groß wie die äußeren. Die nicht vorhandene Kopplung zum NH-Proton nach D₂O-Austausch in [D₆] DMSO führt zum Auftreten eines Triplets statt eines Pseudoquartetts.

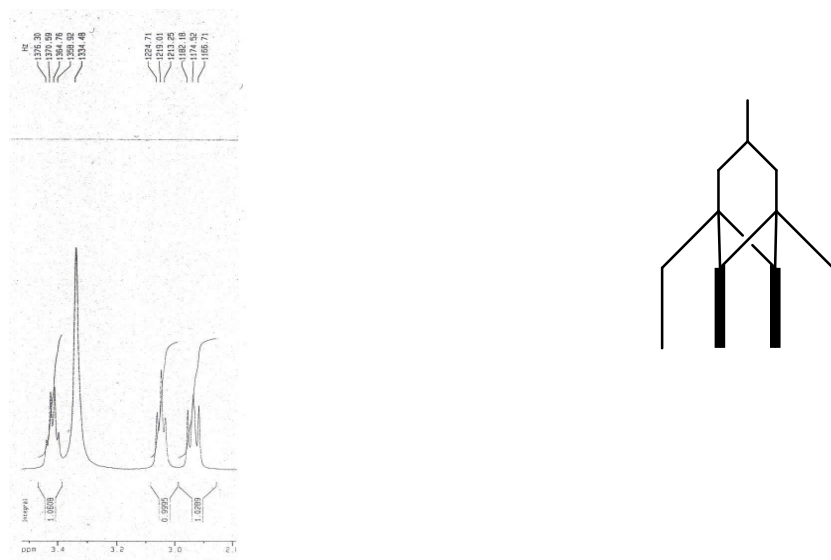


Abb. 12: Ausschnitt von ¹H-NMR-Spektrum von der Substanz **4e** mit Pseudoquartett

Eine weitere zur Struktursicherung beitragende Gruppe dieser Substanzklasse ist die endständige Methyl-Gruppe, die als Triplet bei den Substanzen **4b**, **4c**, **4d**, **4e** und **4g** bei $\delta = 0.84 - 1.17$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.8 - 7.4$ Hz registriert wird, und bei den Substanzen **4a** und **4f** als Singulett zu finden ist. Der Grund für diese Erscheinung ist die fehlende Kopplung der Methylprotonen mit dem benachbarten NH-Proton.

Die aromatischen Protonen werden als Multiplett in allen Spektren registriert. Tabelle 6 auf Seite 20 zeigt die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **4**.

Tab. 6: Charakteristische analytische Daten der Substanzklasse **4**

Nr.	H-NMR([D16]) DMSO		IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺⁺]	Oniumspaltung
4a	3.39	8.26	1650	433 (2)	30 (13)
4b	3.41	8.23	1647	447(2)	30 (21)
4c	3.42	8.25	1630	461 (3)	30 (28)
4d	3.41	8.25	1637	475 (2)	30 (75)
4e	3.41	8.24	1626	503 (1)	30 (41)
4f	3.21	8.41	1630	446 (21)	30 (16)
4g	3.11	8.30	1632	475 (26)	30 (57)

Massenspektrometrie

Bei allen Verbindungen konnte der Molpeak mit relativen Intensitäten zwischen 1-26% gefunden werden. Durch Oniumspaltung wird das Fragment $[\text{NH}_2 = \text{CH}_2^+]$ $m/z = 30$ mit den relativen Intensitäten von 13-75 % bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse registriert. Die wichtigsten Fragmente von **4a** werden in Abbildung 13 auf Seite 21 exemplarisch vorgestellt und im Folgenden diskutiert.

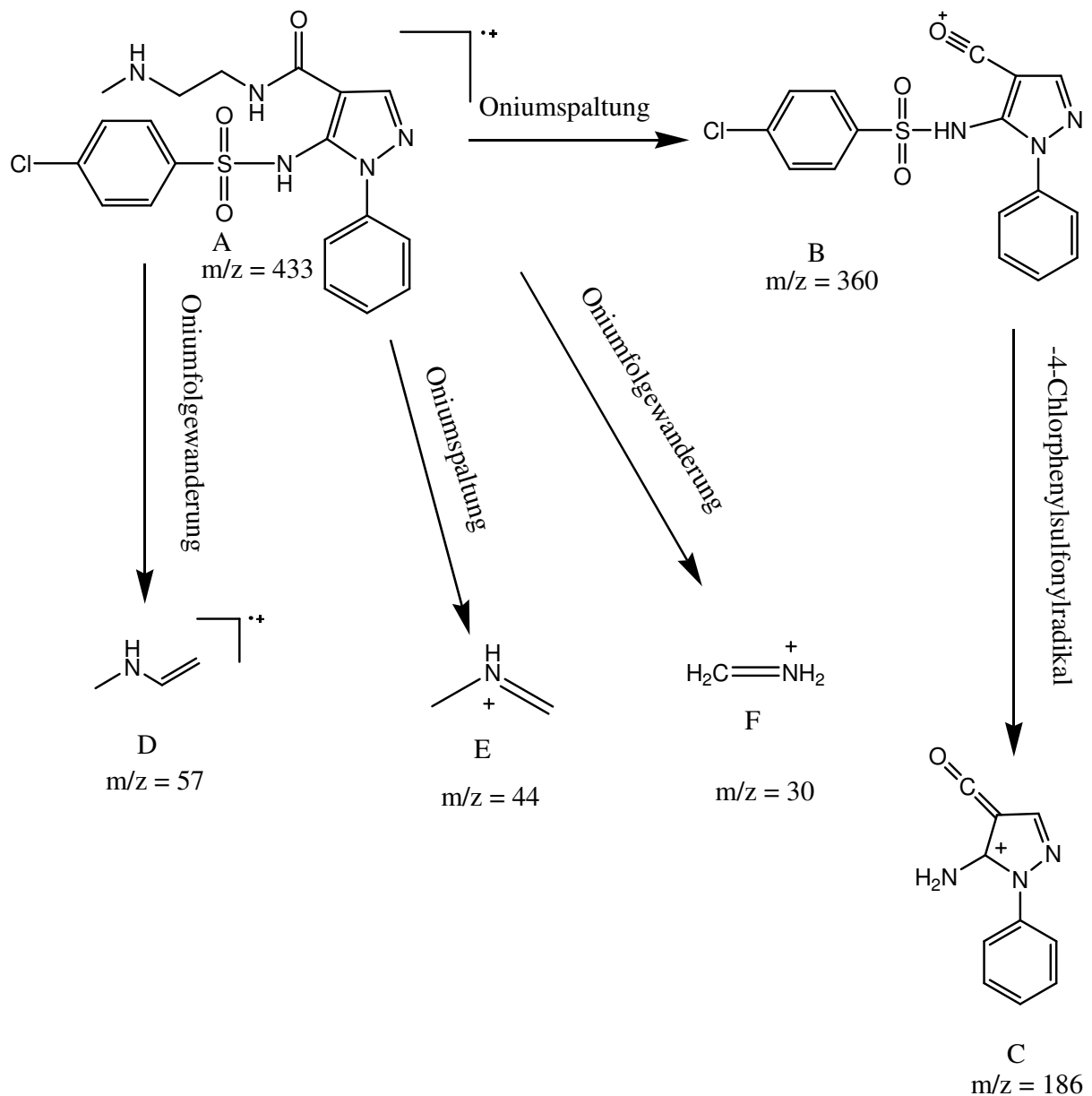


Abb. 13: Fragmentierungsverlauf der Substanz **4a**

Aus dem Molekülradikalkation **A** entsteht durch eine Oniumspaltung das Fragment **B** mit einer relativen Intensität von 8%. Durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals unter H-Wanderung entsteht aus Fragment **B** das Kation **C** [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}^+$] $m/z = 186$ mit einer relativen Intensität von 71%.

Durch Oniumspaltung an der β -ständigem Kohlenstoff zu der Amidfunktion und anschließende Oniumfolgewanderung entsteht aus dem Molekülradikalkation das Fragment **D** [$\text{C}_3\text{H}_7\text{N}^+$] $m/z = 57$ auch in einer relativ hohen Intensität von 63%.

Das Kation **E** [$\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$] $m/z = 44$ bildet bei diesem Spektrum den Basispeak. Das charakteristische Fragment dieser Substanzklasse ist das Fragment **F** [$\text{NH}_2 = \text{CH}_2^+$] $m/z = 30$, das bei der Substanz **4a** mit einer relative Intensität von 13% erfasst wird.

IR-Spektroskopie

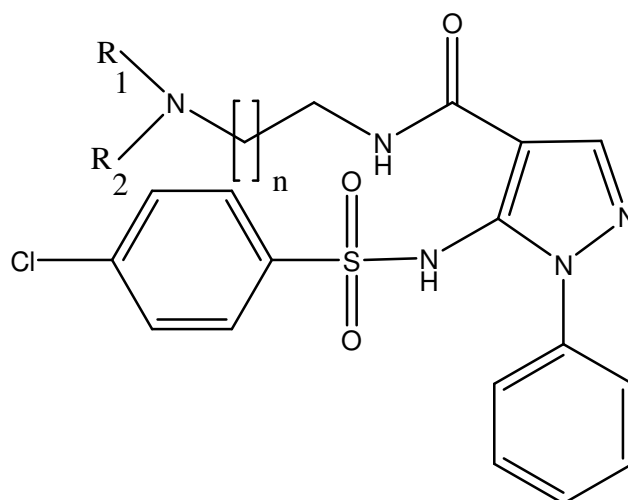
Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1626\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung absorbiert zwischen $\nu = 3288\text{-}3434\text{ cm}^{-1}$.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 2936\text{-}3032\text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen bei $\nu = 2821\text{-}2970\text{ cm}^{-1}$. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1536\text{-}1597\text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.3.5 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Dimethyl und Diethylpartialstruktur(5)

Die Substanzen der Substanzklasse 4 mit Aminoalkyl-Partialstruktur zeigten nicht die gewünschte antithrombotische Wirkungen. Deshalb sollte die Lipophilie der Seitenkette durch Dimethyl und Diethylpartialstruktur erhöht und auf antithrombotische Wirkungen getestet werden. Tabelle 7 zeigt die dargestellte Verbindungen dieser Sustanzklasse.

Tab. 7: Verbindungen der Substanzklasse 5



5 a-c

Nr.	n	R ₁	R ₂
5a	1	CH ₃	CH ₃
5b	2	CH ₃	CH ₃
5c	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird zwischen $\delta = 8.37$ - 8.43 ppm detektiert. Bei den Verbindungen **5b** und **5c** wird dieses Proton als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.7$ - 5.9 Hz, bei der Verbindung **5a** als ein bereites Singulett gefunden. Das bereite Singulett ergibt sich durch den bereits stattfindenden Austausch mit dem Wasser im DMSO so dass in der NMR-Skala das NH von den Protonen der Methylengruppe nicht mehr gesehen wird. Es tauscht bei Zugabe von D₂O aus.

Die zur Struktursicherung beitragende Methylen-Gruppe am Amid (-C=O-NH-CH₂-CH₂-) wird zwischen $\delta = 3.16$ - 3.24 ppm als Pseudoquartett mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.9$ - 6.2 Hz registriert. Tabelle 8 zeigt die wichtigsten spektroskopischen Daten.

Tab. 8: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse 5

Nr.	¹ H-NMR([D ₆])	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺⁺]	Oniumspaltung
5a	3.16	8.42	1637	447(1)	58 (100)
5b	3.22	8.37	1640	461(8)	58 (100)
5c	3.24	8.43	1635	489 (0.9)	58 (21)

Massenspektrometrie

Die relativen Intensitäten der Molpeaks liegen im Bereich von 0.9–8%. Das durch Oniumspaltung gebildete Fragment **B** [C₁₆H₁₁Cl N₃O₃⁺] m/z = 360 kann bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse außer bei **5c** registriert werden. Durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals entsteht das Kations [C₁₀H₈N₃O⁺] m/z = 186 bei allen Verbindungen mit den relativen Intensitäten von 2-25%. Bei den Substanzen **5a** und **5b** wird das Kation [C₃H₈N⁺] m/z = 58 und bei der Substanz **5c** das Kation [C₅H₁₂N⁺] m/z = 86 als Basispeak registriert.

IR-Spektroskopie

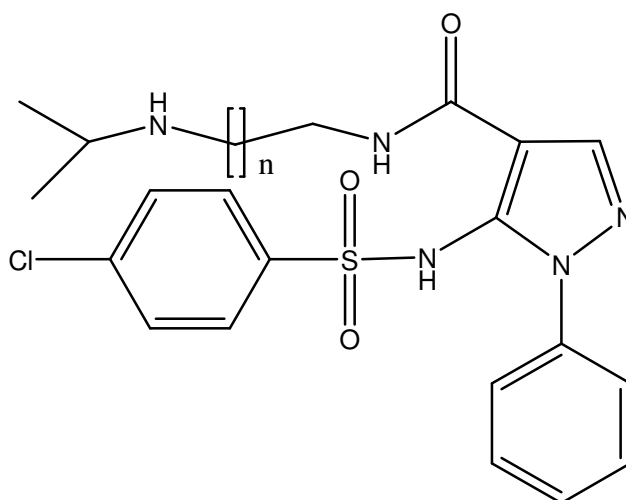
Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1635$ - 1640 cm⁻¹ registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3400$ - 3430 m⁻¹ beobachtet.

Außerdem treten die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3037\text{--}3057\text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2932\text{--}2982\text{ cm}^{-1}$ auf. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1553\text{--}1574\text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.3.6 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit verzweigte Alkylamino-Partialstruktur(6)

Bei den Verbindungen dieser Substanzklasse wurde die unverzweigte Alkylgruppe der Substanzklasse 4 durch eine Isopropylgruppe ersetzt. Es sollte überprüft werden, ob sich durch voluminöse Reste die pharmakologische Wirkung verbessert. Tabelle 9 zeigt die dargestellten Verbindungen dieser Substanzklasse.

Tab. 9: Verbindungen der Substanzklasse 6



6 a-b

Nr.	n
6a	1
6b	2

¹H-NMR-Spektroskopie

Wie bereits bei anderen Substanzklassen erwähnt, deutet das Triplet von dem Carbonsäureamid-Proton zwischen $\delta = 8.21\text{--}8.23\text{ ppm}$ auf die gelungene Synthese des Carboxamides hin.

Dieses Proton wird bei der Substanz **6a** nach der Zugabe von D_2O teilweise und bei der Substanz **6b** völlig ausgetauscht. Die zur Struktursicherung beitragende Methylen-Gruppe am Amid ($-C=O-NH-CH_2-CH_2-$) wird zwischen $\delta = 3.15-3.43$ ppm als Pseudoquartett mit einer Kopplungskonstante von 5.7-6.2 Hz registriert. Nach der Zugabe von D_2O wird dieses Signal als Triplett registriert, weil die Kopplung zwischen Methylenprotonen ($-C=O-NH-CH_2-CH_2-$) und NH-Proton nach der Zugabe von D_2O fehlt. Die zu der Isopropylaminogruppe benachbarten Methylenprotonen [$-CH_2-NH-CH(CH_3)_2$] werden als Triplett zwischen $\delta = 2.9-3.04$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.3$ Hz registriert. Ein weiteres charakteristisches Signal für diese Substanzklasse sind die Protonen der endständigen Methylgruppen, die als Dublett bei $\delta = 1.22$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.5$ Hz in 1H -NMR-Spektrum gefunden werden. Die aromatischen Protonen werden in allen 1H -NMR-Spektren registriert.

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen dieser Substanzklasse wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 7-37% registriert. Wie bei allen anderen Substanzklassen, werden auch bei der Substanzklasse **6** beide Fragmente [$C_{16}H_{11}ClN_3O_3^+$] $m/z = 360$ und [$C_{10}H_8N_3O^+$] $m/z = 186$ im EI-Massenspektrum detektiert. Durch Oniumspaltung entsteht bei beiden Substanzen das Kation [$C_4H_{10}N^+$] $m/z = 72$ in relativ hoher Intensitäten von 73 - 100%. Bei der Substanz **6b** wird durch Oniumspaltung und Oniumfolgewanderung das Fragment [$C_3H_8N^+$] $m/z = 58$ als Basispeak registriert. Bei beiden Substanzen wird das Fragment [$NH_2=CH_2^+$] $m/z = 30$ mit den relativen Intensitäten von 79-81% registriert. Tabelle 10 zeigt die wichtigsten spektroskopischen Daten.

Tab. 10: 1H -NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **6**

Nr.	1H -NMR([D ₆])	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺⁺]	Oniumspaltung
6a	3.43	8.21	1630	461 (7)	72 (100)
6b	3.15	8.24	1634	475 (37)	72 (73)

IR-Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide der beiden Substanzen werden zwischen $\nu = 1630\text{--}1634\text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung wird zwischen $\nu = 3367\text{--}3418\text{ cm}^{-1}$ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 2978\text{--}2984\text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen bei $\nu = 2779\text{--}2841\text{ cm}^{-1}$. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1548\text{--}1573\text{ cm}^{-1}$ registriert

2.3.7 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit Cycloalkylamin-Partialstruktur(7)

Die 1H-Pyrazol-4-carboxamide der Substanzklasse **6** mit verzweigte Alkylamino-Partialstruktur erzielten nicht die gewünschten *in vitro*- und *in vivo*-Aktivitäten. Daher sollten abgeleitet von den antiaggregatorisch und antithrombotisch wirksamen 1H-Imidazol-N-(3-cyclohexylaminopropyl)-4-carboxamiden (**JS**) **16c** und **16i** von Steege^[40] exemplarisch 1H-Pyrazol-4-carboxamide mit Cyclohexylaminpartialstruktur hergestellt werden.

Abbildung 14 zeigt die dargestellte Substanz.

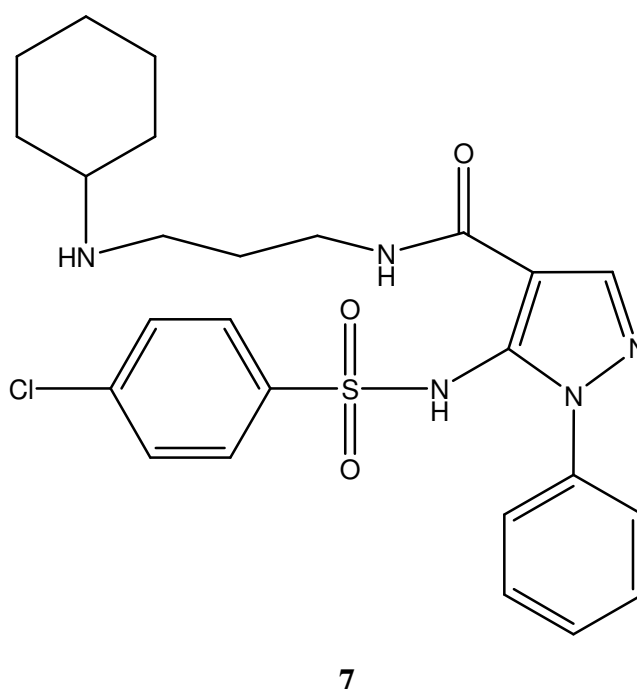


Abb. 14: 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)- N-(3-cyclohexylaminopropyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamid

¹H-NMR-Spektroskopie

Das Carbonsäureamid-Proton tritt bei dieser Substanz bei $\delta = 8.30$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.7$ Hz auf. Dieses Proton wird nach der Zugabe von D_2O völlig ausgetauscht. Die zur Struktursicherung beitragende Methylen-Gruppe am Amid ($-C=O-NH-CH_2-CH_2-$) wird bei $\delta = 3.13$ ppm als Pseudoquartett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.2$ Hz registriert. Nach der Zugabe von D_2O wird dieses Signal als Triplett registriert, weil die Kopplung zwischen den Methylenprotonen ($-C=O-NH-CH_2-CH_2-$) und dem NH-Proton nach der Zugabe von D_2O fehlt.

Die aromatischen Protonen werden bei dieser Substanz als Multipllett registriert. Tabelle 11 zeigt die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanz 7.

Tab. 11: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanz 7

Nr.	¹ H-NMR([D6])	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺]	Oniumspaltung
7	3.13	8.30	1635	515 (5)	360 (8)

Massenspektrometrie

Der Molpeak wird in dem EI-Massenspektrum in relative Intensität von 5% detektiert.

Das durch Oniumspaltung gebildete Fragment $[C_{16}H_{11}ClN_3O_3]^+$ $m/z = 360$ kann bei dieser Substanz mit einer relativen Intensität von 8% erfasst werden.

Das Kation $[C_{10}H_8N_3O^+]$ $m/z = 186$ wird bei dieser Substanz mit der relativen Intensität von 23% registriert.

Durch die Oniumspaltung wird das charakteristische Fragment dieser Substanz $[R-NH=CH_2]$ (R = Cyclohexyl) mit der relativen Intensität von 18% registriert.

IR-Spektroskopie

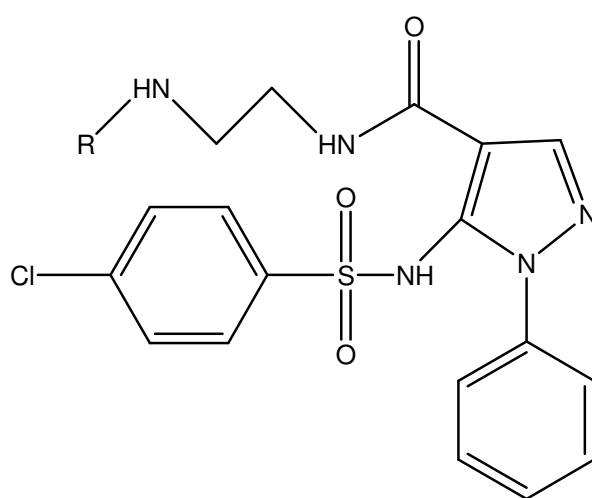
Die Absorptionsbande der (C=O)-Valenzschwingung dieser Substanz wird bei $\nu = 1635$ cm⁻¹ registriert. Die NH-Valenzschwingung wird bei $\nu = 3410$ cm⁻¹ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung bei $\nu = 2939$ cm⁻¹ und die aliphatische CH-Valenzschwingung bei $\nu = 2859$ cm⁻¹. Die Banden der C=C-Valenzschwingung des aromatischen Systems wird bei $\nu = 1573$ cm⁻¹ registriert.

2.3.8 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Phenyl und Phenylmethyl-Partialstruktur(8)

Bei dieser Substanzklasse wurde die Alkylstruktur durch eine planare Arylpartialstruktur ersetzt. Es sollte überprüft werden, ob durch die Einführung einer Arylpartialstruktur bessere pharmakologische Wirkungen erzielt werden. Tabelle 12 zeigt eine Zusammenfassung der dargestellten Substanzen.

Tab. 12: Verbindungen der Substanzklasse 8



8 a-b

Nr.	R
8a	Phenyl
8b	Phenylmethyl

¹H-NMR-Spektroskopie

Das Carbonsäureamid-Proton tritt bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse bei $\delta = 8.14 - 8.31$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.7$ Hz auf. Dieses Proton wird bei beiden Substanzen nach der Zugabe von D_2O völlig ausgetauscht. Die zur Struktursicherung beitragende Methylen-Gruppe am Amid ($-C=O-NH-CH_2-CH_2-$) wird bei $\delta = 3.17-3.41$ ppm als Pseudoquartett mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.5$ Hz registriert.

Nach der Zugabe von D_2O wird dieses Signal als Triplett registriert, weil die Kopplung zwischen den Methylenprotonen ($-C=O-NH-CH_2-CH_2-$) und dem NH-Proton nach der Zugabe von D_2O fehlt.

Die Methylenprotonen in der Nachbarschaft der Phenylaminogruppe [-CH₂-NH-Ph] bzw. von Phenylmethylaminogruppe [-CH₂-NH-CH₂-Ph] werden als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 4.5$ Hz zwischen $\delta = 3.04$ -3.14 ppm registriert.

Die aromatischen Protonen werden in allen ¹H-NMR-Spektren gefunden. Tabelle 13 zeigt die wichtigsten spektroskopischen Daten dieser Substanzklasse.

Tab. 13: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **8**

Nr.	¹ H-NMR(D6) DMSO		IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺⁺]	Oniumspaltung
8a	3.17	8.14	1647	495 (10)	360 (12)
8b	3.41	8.31	1631	509 (3)	360 (8)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen dieser Substanzklasse wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 3-10% registriert. Das durch Oniumspaltung gebildete Fragment [C₁₆H₁₁ClN₃O₃⁺] m/z = 360 kann bei beiden Substanzen mit einer relativen Intensität von 8-12% erfasst werden. Das Kation [C₁₀H₇N₃O⁺] m/z = 186 wird bei beiden Verbindungen dieser Substanzklasse mit den relativen Intensitäten von 49-52% registriert. Durch die Tropyliumspaltung entsteht das energetisch günstige Tropyliumkation [C₇H₇⁺] m/z = 91(100 %) bei der Substanz **8b** als Basispeak.

Die wichtigsten Fragmente von **8b** werden in Abb.15 auf Seite 30 vorgestellt und im Folgenden diskutiert.

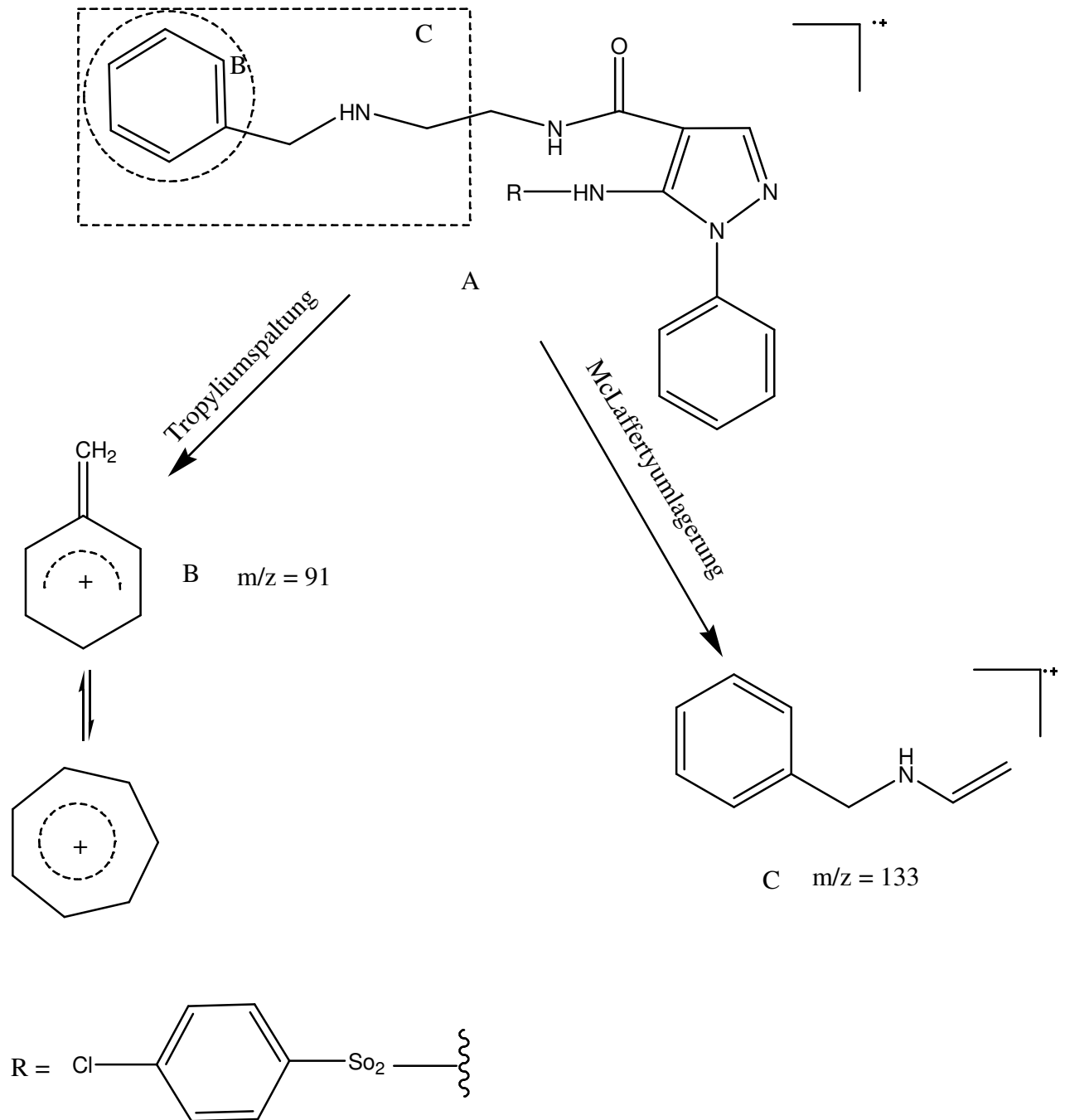


Abb. 15: Charakteristische Fragmentierung von **8b**

Im EI-MS-Spektrum der Substanz **8b** wird das durch Tropyliumspaltung gebildete Tropylium-Ion **D** [C_7H_7^+] $m/z = 91$ als Basispeak detektiert. Durch McLaffertyumlagerung gebildete Fragment **C** [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}^{+\bullet}$] $m/z = 133$ ist sehr stabil und wird in relativ hohen Intensität (91%) in EI-MS-Spektrum erfasst.

IR-Spektroskopie

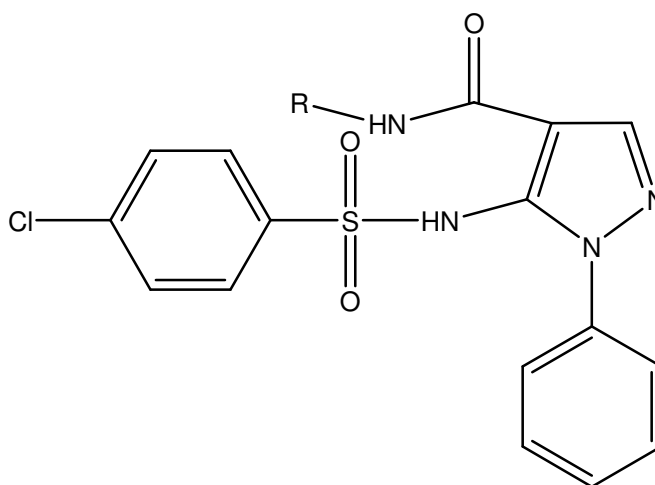
Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1631\text{-}1647\text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung absorbiert zwischen $\nu = 3430\text{-}3433\text{ cm}^{-1}$.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3063\text{-}3084\text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2813\text{-}2928\text{ cm}^{-1}$. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1551\text{-}1573\text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.3.9 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit gesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(9)

Straub et al^[47] beobachtete eine Aktivitätssteigerung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) durch die Variation an **YC-1** durch die Einführung basischer Heterocyclen in der Seitenkette, daher sollte bei dieser Substanzklasse die Aryl-Gruppe im basischen Zentrum durch cyclische Alkyl-Gruppe ausgetauscht und auf ihre gerinnungsphysiologische Aktivität getestet werden. Tabelle 14 zeigt eine Zusammenfassung der dargestellten Substanzen.

Tab. 14: Verbindungen der Substanzklasse **9**



9 a-e

Nr.	R
9a	2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl
9b	3-Pyrrolidin-1-yl-propyl
9c	1-Piperidin-4-yl-methyl
9d	2-Piperidin-1-yl-ethyl
9e	1-Phenylmethyl-4-piperidinyl

¹H-NMR-Spektroskopie

Das Carbonsäureamid-Proton tritt bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse zwischen $\delta = 8.26-8.51$ ppm auf. Bei allen Verbindungen wird dieses Proton außer bei **9e** als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.3-5.9$ Hz registriert. Bei der Substanz **9e** tritt dieses Proton als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.3$ Hz auf.

Tabelle 15 auf Seite 33 zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten spektroskopische Daten der Substanzklasse **9**.

Tab. 15: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **9**

Nr.	¹ H-NMR([D6])	DMSO	IR (KBr)	MS
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]
	CO-NH		C=O	[M ⁺]
9a	8.38		1636	-
9b	8.43		1655	473 (2)
9c	8.36		1625	473 (2)
9d	8.51		1646	487 (2)
9e	8.26		1608	549 (5)

Massenspektrometrie

Die Intensitäten der Molpeaks der Verbindungen dieser Substanzklasse liegen zwischen 2–5%. Das Fragment [C₁₀H₈N₃O⁺] m/z = 186 wird genau wie bei alle anderen Substanzklassen auch hier mit den relativen Intensitäten von 2-100% in den EI-Massenspektren erfaßt. Die wichtigsten Fragmente von **9e** werden in Abbildung 16 auf Seite 34 exemplarisch vorgestellt und im Folgenden diskutiert.

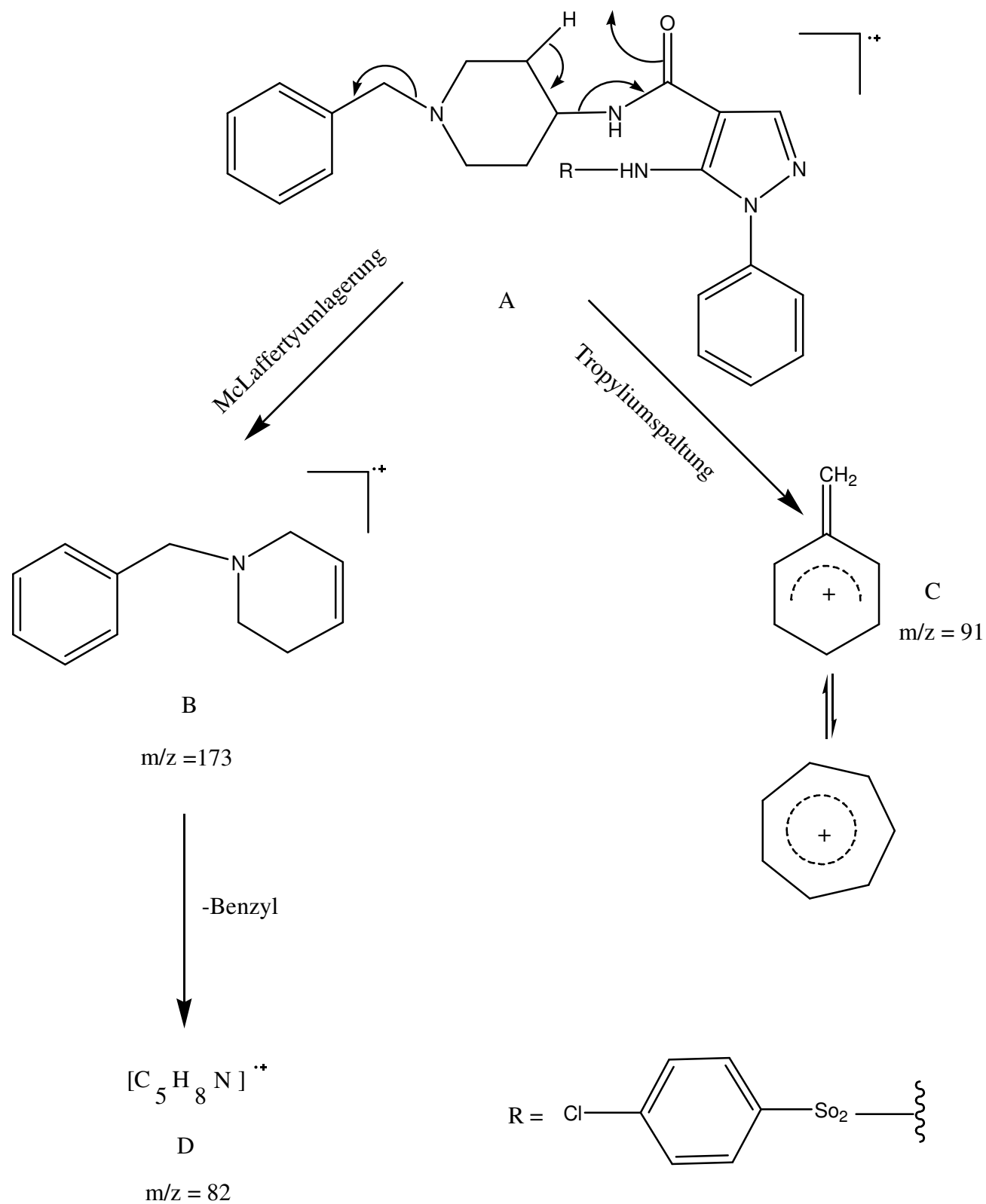


Abb. 16: Charakteristische Fragmentierung von 9e

Das stabile Tropyliumkation, das Fragment **C** [$C_7H_7^+$] $m/z = 91$ (100%) bildet im EI-MS-Spektrum der Substanz **9e** den Basispeak. Durch McLaffertyumlagerung gebildete Fragment **B** [$C_{12}H_{15}N^+$] $m/z = 173$ wird in relative Intensität von 31% registriert. Durch eine weitere Tropyliumspaltung entsteht aus dem Fragment **B** das Kation **D** [$C_5H_8N^+$] $m/z = 82$ das mit einer relativen Intensität von 46% erfasst wird.

IR-Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1608-1655\text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung absorbiert zwischen $\nu = 3399-3436\text{ cm}^{-1}$.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 2958-3086\text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2932-2967\text{ cm}^{-1}$. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1552-1599\text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.3.10 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit ungesättigtem Heterocyclus in der Seitenkette(10)

Der gesättigte Heterocyclus im basischen Zentrum sollte durch einen ungesättigten Heterocyclus ausgetauscht und auf gerinnungsphysiologische Aktivität getestet werden. Anlass zu diesem Schritt gab die von *Johnsen MJ (11K)*^[48] beobachtete Wirkungssteigerung durch Einführung eines basischen, ungesättigten Heterocyclus in die Seitenkette und Faktor -Xa-Inhibitor **C**^[49].

Eine Übersicht über die Strukturvariationen demonstriert Abbildung 17. Tabelle 16 auf Seite 37 zeigt die dargestellten Verbindungen dieser Substanzklasse.

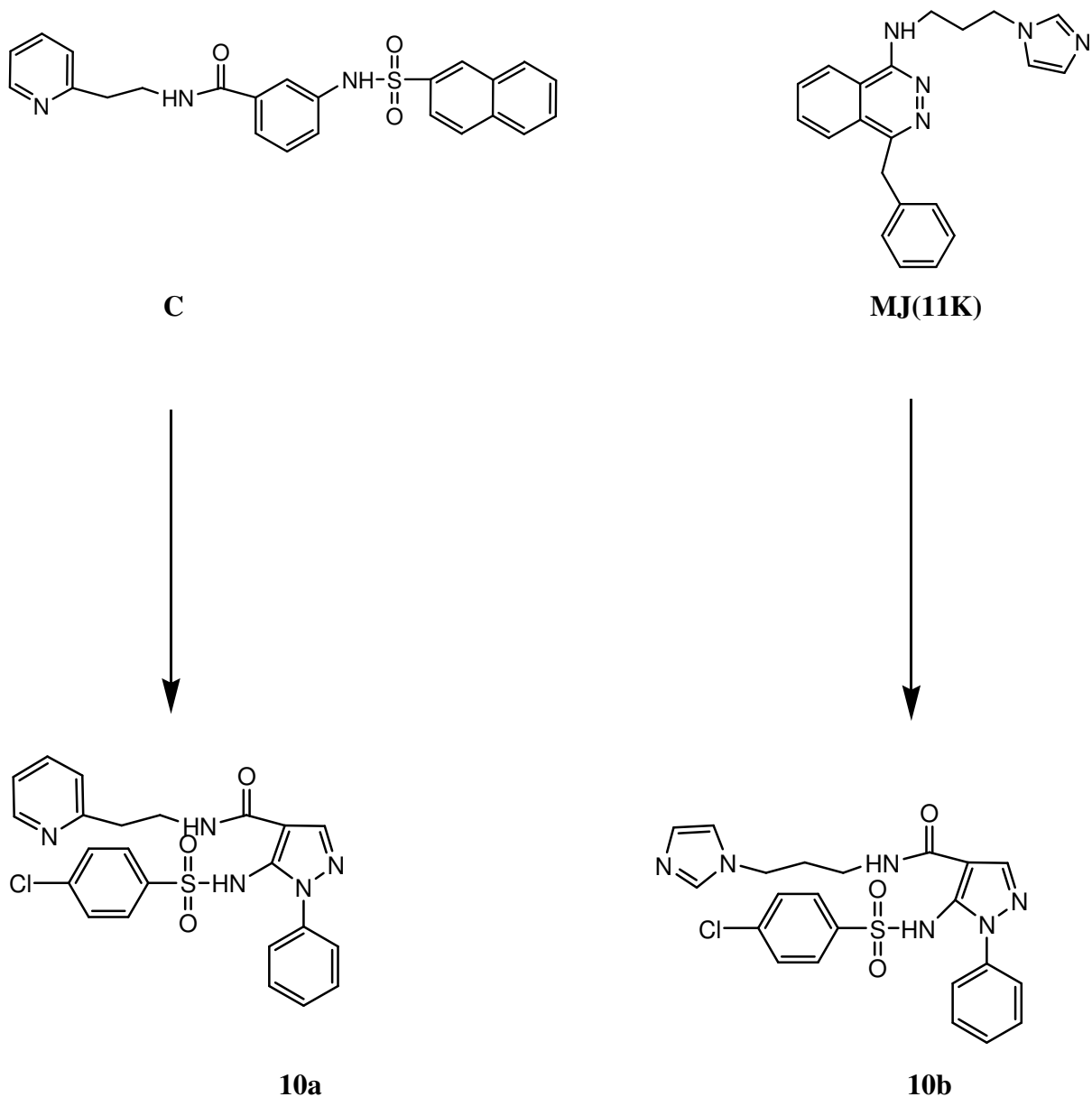
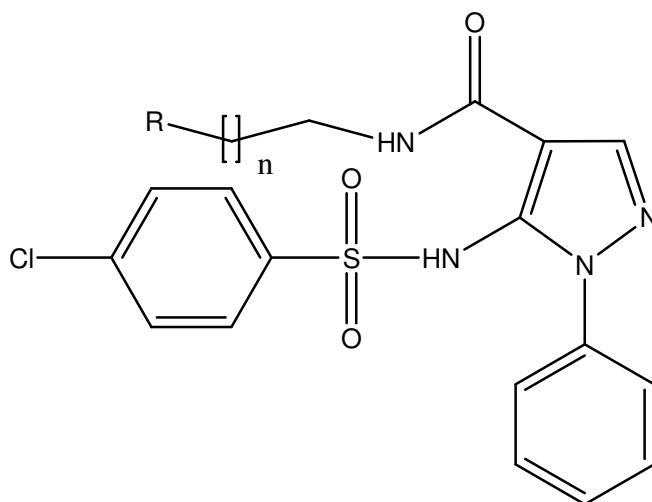


Abb. 17: Strukturvergleich MJ (11K), Substanz C, 10a und 10b

Tab. 16: Verbindungen der Substanzklasse 10



10 a-c

Nr.	n	R
10a	1	2-Pyridyl
10b	2	(Imidazol-1-yl)
10c	2	1-Pyrrolidinyl

¹H-NMR-Spektroskopie

Das Carbonsäureamid-Proton tritt bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse zwischen $\delta = 8.18-8.31$ ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.4-5.7$ Hz auf. Bei den Verbindungen dieser Substanzklasse fällt es auf, dass das Carbonsäureamidproton im Gegensatz zu den meisten bis jetzt dargestellten Verbindungen nicht sehr azide ist und deswegen nach D_2O Zugabe entweder gar nicht ausgetauscht wird oder nur teilweise. Die zur Struktursicherung beitragende Methylene-Gruppe am Amid ($-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$) wird zwischen $\delta = 3.00-3.11$ ppm als Pseudoquartett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.7-6.2$ Hz registriert. Tabelle 17 auf Seite 38 zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten spektroskopische Daten der Substanzklasse 10.

Tab. 17: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **10**

Nr.	¹ H-NMR([D6])	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺⁺]	Elimination von Chlorphenylsulfo- nylradikal
10a	3.07	8.18	1627	481 (59)	186 (87)
10b	3.11	8.31	1638	484 (9)	186 (6)
10c	3.00	8.20	1654	501 (17)	186 (100)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen dieser Substanzklasse wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 9 -59% registriert. Das Kation [C₁₀H₈N₃O⁺] m/z = 186 wird bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse mit den relativen Intensitäten von 6–100% detektiert.

.

IR-Spektroskopie

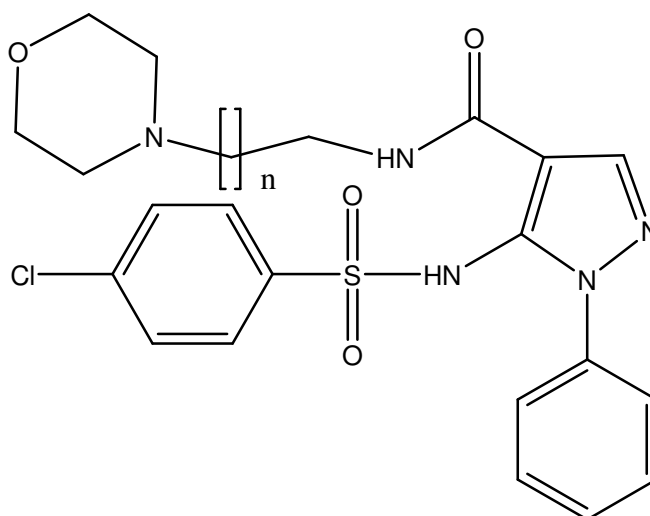
Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1627 - 1654 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung absorbiert zwischen $\nu = 3385 - 3433 \text{ cm}^{-1}$.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3063 - 3125 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2935 - 2963 \text{ cm}^{-1}$. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1550 - 1572 \text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.3.11 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit Morphin-Partialstruktur(11)

Aufgrund der Arbeit von *Straub et al*^[47]. sollte die Einführung von weiteren Heteroatomen in den Cyclus zu einer Wirkungssteigerung führen. In Tabelle 18 sind die Strukturen der Substanzklasse **11** angegeben.

Tab. 18: Verbindungen der Substanzklasse **11**



11 a-b

Nr.	n
11a	1
11b	2

¹H-NMR-Spektroskopie

Das Carbonsäureamid-Proton tritt bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse zwischen $\delta = 8.32-8.49$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.5$ Hz auf. Dieses Proton tauscht nach D_2O Zugabe aus. Tabelle 19 auf Seite 40 zeigt eine Übersicht der wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **11**.

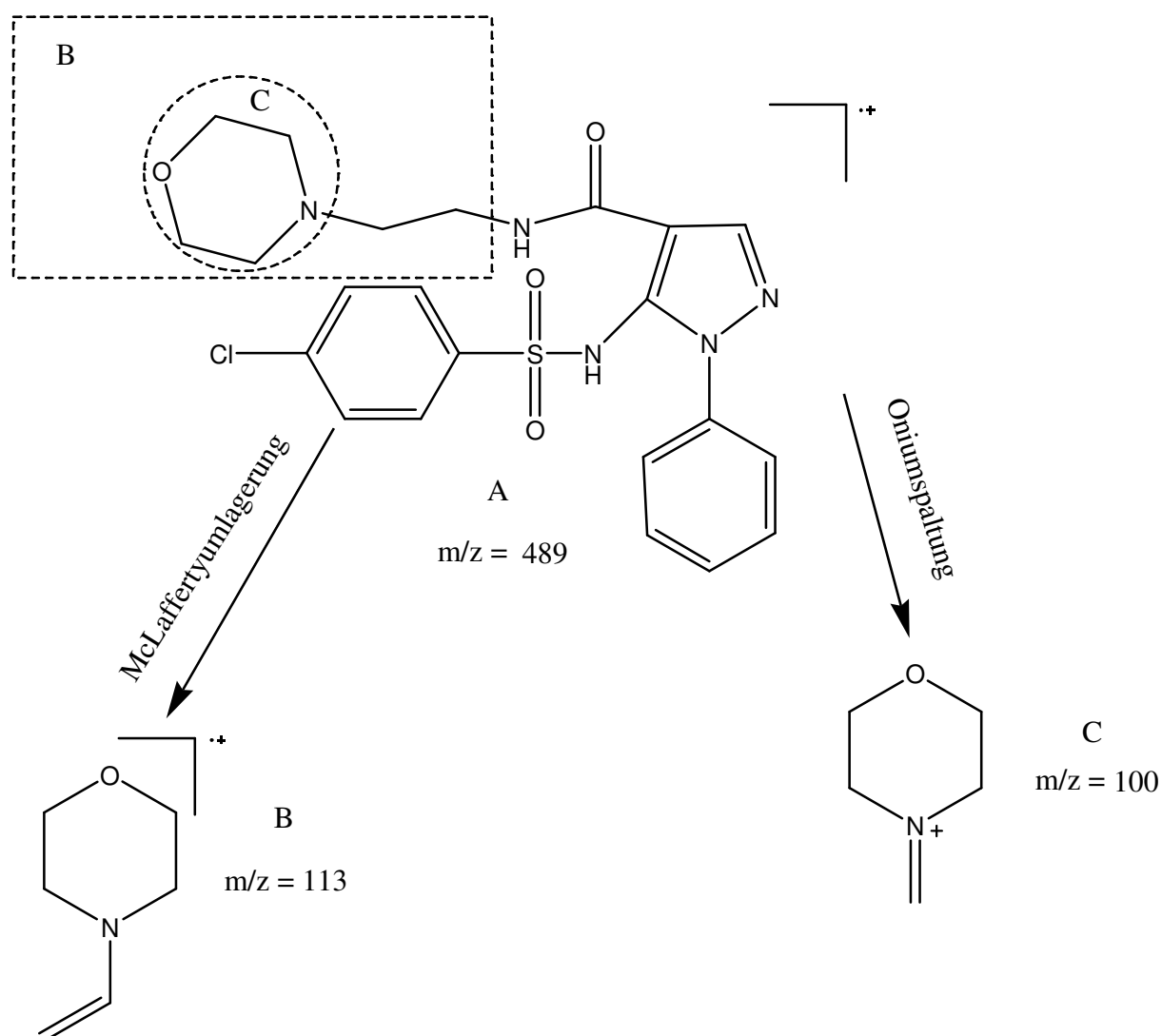
Tab. 19: $^1\text{H-NMR}$ -, IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **11**

Nr.	$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6)$	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]			$\nu[\text{cm}^{-1}]$	[M^{++}]
11a	8.49		1653	489 (5)	100 (100)
11b	8.32		1632	503 (4)	100 (100)

Massenspektrometrie

Die relativen Intensitäten der Molpeaks liegen im Bereich von 2-4%. Bei beiden Verbindungen wird das Fragment $[\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}^+]$ $m/z = 100$ als Basispeak registriert.

Abbildung. 18 zeigt die typischen Fragmente der Substanz **11a**.

**Abb. 18:** McLaffertyumlagerung und Oniumspaltung der Substanz **11a**

Im EI-MS-Spektrum der Substanz **11a** wird das durch McLafferty-Umlagerung gebildete Fragment **B** [$C_6H_{10}NO^+$] $m/z = 113$ in hoher Intensität (63%) erfasst. Das Fragment **C** [$C_9H_9NO^+$] $m/z = 100$, das durch die Oniumspaltung am Stickstoff des Morpholinringes entsteht, wird als Basispeak registriert.

IR-Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1632 - 1653 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3429 - 3432 \text{ cm}^{-1}$ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3057 - 3090 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2955 - 2936 \text{ cm}^{-1}$. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1555 - 1573 \text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.3.12 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit Alkohol-Partialstruktur(12)

In Anlehnung an die Arbeit von *Yildiz* **KY(10d)**^[44], der abgeleitet von **YC-1** einen Guanylatcyclaseaktivator, antithrombotisch wirksame Carboxamide mit Alkohol-Partialstruktur hergestellt hat, sollten 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Alkohol-Partialstruktur hergestellt werden.

YC-1, 3-(5-Hydroxymethyl-2-furyl)-1-phenylmethyl-1H-indazol, aktiviert direkt unabhängig von NO die lösliche Guanylatcyclase und über eine Erhöhung des cGMP-Spiegels führt diese Substanz zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation. Abbildung 19 auf der Seite 42 stellt die Strukturähnlichkeit der Substanzklasse **12** mit den Leitstrukturen **YC-1** und **KY(10d)** schematisch dar. Tabelle 20 auf der Seite 43 zeigt eine Zusammenfassung der dargestellten Substanzen.

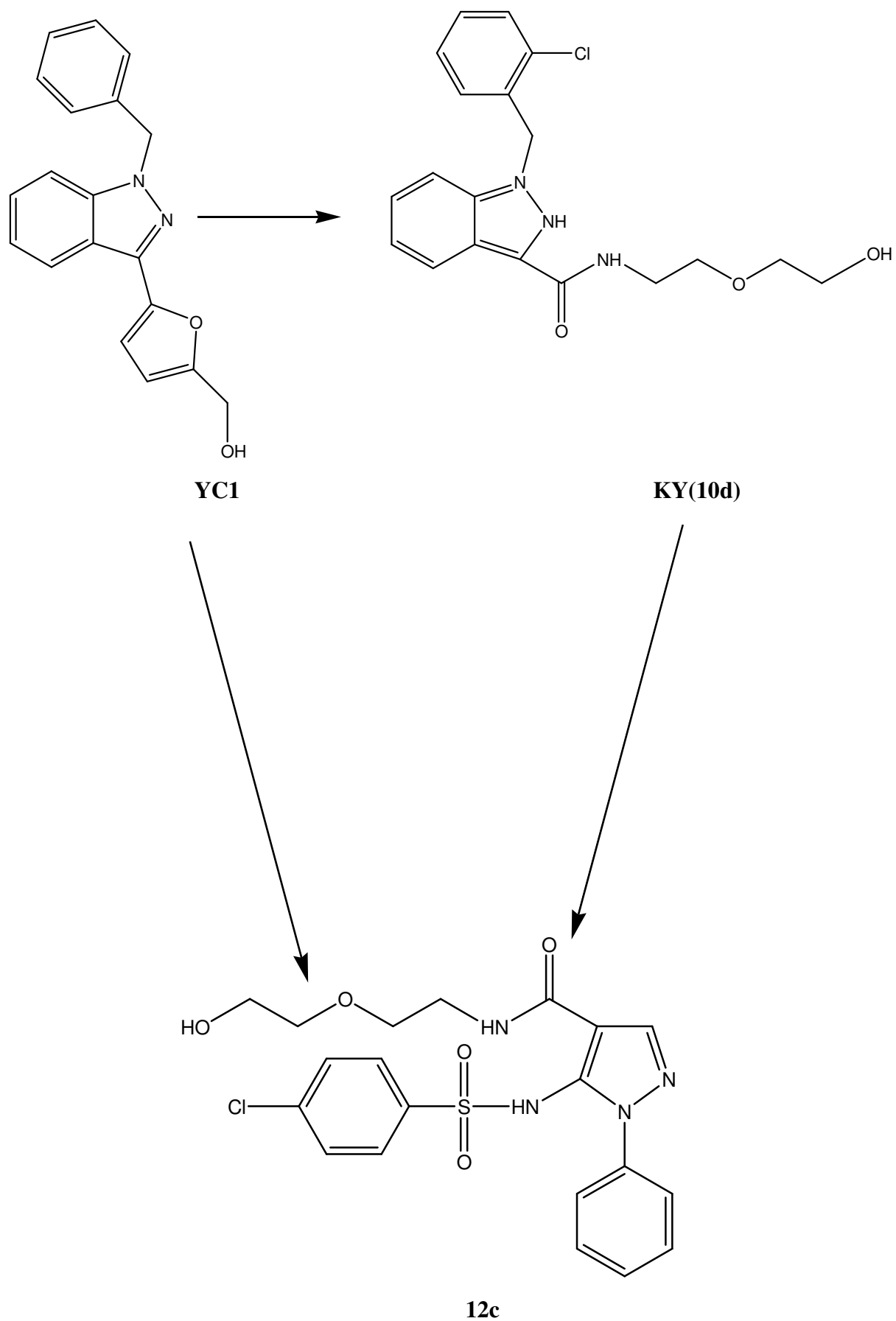
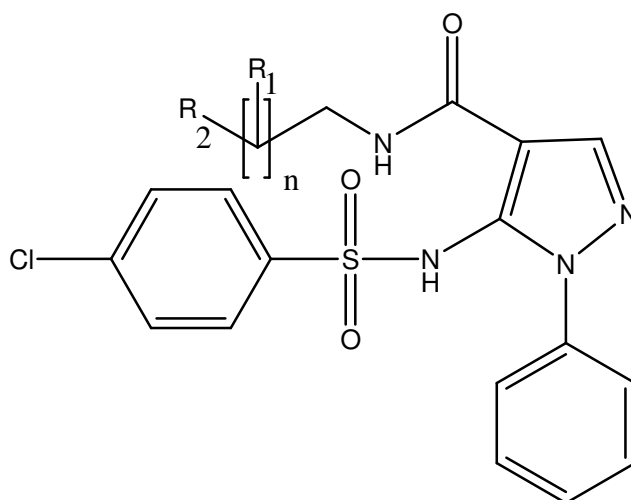


Abb. 19: Strukturvergleich der Substanz **12c** mit **YC1** und **KY (10d)**

Tab. 20: Verbindungen der Substanzklasse 12



12 a-e

Nr.	n	R ₁	R ₂
12a	2	H	OH
12b	2	OH	OH
12c	1	H	O-CH ₂ -CH ₂ -OH
12d	1	H	NH-CH ₂ -CH ₂ -OH
12e	2	H	NH-CH ₂ -CH ₂ -OH

¹H-NMR-Spektroskopie

Das wichtige Zeichen für die erfolgreich verlaufende Synthese der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Alkohol-Partialstruktur ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen $\delta = 7.84-8.41$ ppm. Dieses Proton wird im ¹H-NMR –Spektrum als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.3-6.0$ Hz bei alle Verbindungen der Substanzklasse 12 gesehen. Ein weiteres charakteristisches Signal für diese Verbindungsklasse wird im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) für die Protonen der Hydroxygruppe gesehen.

Bei den Substanzen 12a und 12b erscheint dieses Proton als breites Singulett zwischen $\delta = 4.45-4.68$ ppm. Bei der Substanzen 12d und 12e wird dieses Proton als Triplet zwischen $\delta = 5.17-5.21$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $J = 4.9$ Hz gesehen.

Die Kopplungskonstante von $J = 5 - 6$ Hz beruht auf den charakteristischen vicinalen $CH-OH$ -Kopplung. Bei der Substanz **12c** wird dieses Proton nicht gefunden. Erscheint für die OH-Gruppe kein Triplett, so liegt dies an der fehlenden Kopplung des OH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von D_2O wird dieses Signal gelöscht. Bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse außer bei der Substanz **12b** wird ein weiteres charakteristisches Signal im 1H -NMR –Spektrum ($[D_6]$ DMSO) für die Methylenprotonen in α -Position zur Amidfunktion ($-C=O-NH-CH_2-CH_2-$) zwischen $\delta = 3.03-3.41$ ppm in Form eines Pseudoquartetts mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.8-6.7$ Hz gefunden. Bei der Zugabe von D_2O wird aus dem Pseudoquartett ein Triplett.

Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **12** sind in der Tabelle 21 zusammengefasst.

Tab. 21: 1H -NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **12**

Nr.	1H -NMR($[D_6]$)	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm^{-1}]	[m/z (%)]	
	CO-NH- CH_2	CO-NH	C=O	$[M^{++}]$	Oniumspaltung
12a	3.04	7.84	1634	434 (9)	360 (18)
12b	-	7.85	1640	450 (11)	360 (60)
12c	3.13	7.92	1622	464 (9)	360 (55)
12d	3.41	8.32	1644	-	-
12e	3.20	8.41	1624	477 (3)	360 (22)

Massenspektrometrie

Bei den Verbindungen **12a-c** und **12e** wird der Molpeak in relativen Intensitäten zwischen 3 - 19% registriert. Bei der Substanz **12d** wird der Molekülpeak nicht gefunden.

IR-Spektroskopie

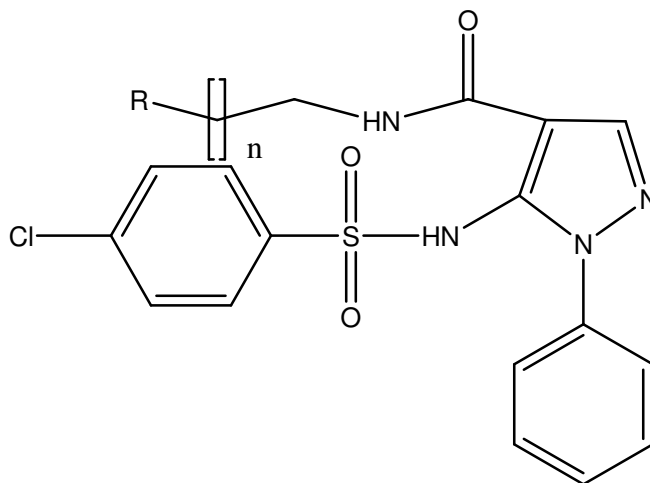
Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1622 - 1644$ cm^{-1} registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3372 - 3415$ cm^{-1} beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3050 - 3088 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2843 - 2886 \text{ cm}^{-1}$. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1536 - 1575 \text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.3.13 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1-H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(13)

Nachdem die Verbindungen der Substanzklasse **12** weder antiagreggatorisch noch antithrombotisch die erwünschten Resultate erbracht haben, wurde versucht die Wirkung der Substanzen durch das Ersetzen der hydrophilen Alkoholpartialstruktur durch eine lipophile Etherpartialstruktur zu erhöhen. Durch diese Änderung wurde die Membrandurchgängigkeit der Substanzen erhöht, aber die Fähigkeit der Verbindungen, H-Brückenbindung bilden zu können, ging nicht verloren. Tabelle 22 zeigt eine Übersicht über die Verbindungen.

Tab. 22: Verbindungen der Substanzklasse **13**



13 a-d

Nr.	n	R
13a	1	OCH ₃
13b	2	OCH ₃
13c	2	OC ₂ H ₅
13d	2	OC ₃ H ₇

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird zwischen $\delta = 7.83\text{-}7.93$ ppm detektiert. Bei den Verbindungen **13a** und **13b** wird dieses Proton als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.5$ Hz, bei der Verbindung **13c** als ein breites Singulett gefunden. Der Grund für diese Erscheinung ist die fehlende Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen.

Ein weiteres Merkmal dieser Substanzklasse sind die Protonen der Methoxygruppe der Verbindungen **13a** und **13b** bei $\delta = 3.27$ ppm und $= 3.24$ ppm als Singulett und die Methylprotonen der Ethoxygruppe der Verbindung **13c** als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.9$ Hz. Bei der Substanz **13d** treten die Methylprotonen der Isopropoxygruppe bei $\delta = 1.08$ als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.1$ Hz auf. Die zur Amidfunktion α -ständigen Methylenprotonen werden als Pseudoquartett zwischen $\delta = 3.02\text{-}3.13$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.7\text{-}6.5$ Hz gefunden. Bei den Verbindungen **13a** und **13c** werden die mittleren Methylenprotonen bei $\delta = 1.59$ ppm und bei der Verbindung **13 d** bei $\delta = 1.57$ ppm detektiert.

Die aromatischen Protonen sind als Multiplett zwischen $\delta = 7.36\text{-}7.45$ ppm zu sehen.

Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **13** sind in der Tabelle 23 zusammengefasst.

Tab. 23: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **13**

Nr.	¹ H-NMR(D6)	DMSO	IR (KBr)	MS
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺⁺]
13a	3.13	7.93	1636	433 (14)
13b	3.02	7.86	1626	448 (6)
13c	3.03	7.88	1616	462 (26)
13d	3.05	7.83	1631	476 (25)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Substanzen **13a-d** wird mit einer relativen Intensität zwischen 6-26% registriert.

IR-Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1616\text{-}1636\text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3385\text{-}3462\text{ cm}^{-1}$ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 2972 - 3064\text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2864\text{-}2981\text{ cm}^{-1}$. Die Banden zwischen $\nu = 2829\text{-}2870\text{ cm}^{-1}$ sowie $\nu = 1090\text{-}1094\text{ cm}^{-1}$ deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanzklasse **13**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1565\text{-}1576\text{ cm}^{-1}$ registriert.

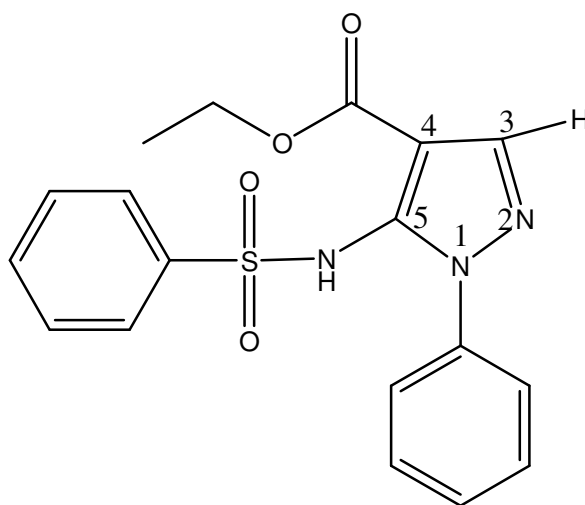
2.4 1-Phenyl-5-phenylsulfonylamino-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(14)

Die bisher dargestellten Carboxamide mit einer 4-Chlorphenylsulfonylamidgruppe an Position 5 des Pyrazolgrundgerüsts führten zu einer begrenzten Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Deshalb sollte überprüft werden, wie die Thrombozytenaggregation beeinflusst wird, wenn an der Aminogruppe an Position 5 des Pyrazolgrundgerüsts andere elektronenziehende oder lipophilere Gruppen eingeführt werden.

Als erstes sollte untersucht werden, inwieweit der Chlorsubstituent am Phenylring der 4-Chlorphenylsulfonylgruppe die Hemmung der Thrombozytenaggregation beeinflusst. Daher wird Substanz **1** mit Benzolsulfonsäurechlorid nach dem gleichen Vorschrift wie bei der Substanz **2** sulfoniert.

Abbildung 20 zeigt die dargestellte Substanz.



14

Abb. 20: 1-Phenyl-5-(phenylsulfonylamino)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

¹H-NMR-Spektroskopie

Das erste Indiz für eine gelungene Synthese von der Substanz **14** ist das Fehlen der NH_2 -Protonen von der Substanz **1** ($\delta = 6.33$ ppm) im ¹H-NMR-Spektrum.

Die Protonen der Methylgruppe des Esters sind bei $\delta = 1.14$ ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.0$ Hz zu finden. Die Protonen der Methylengruppe treten als Quartett bei $\delta = 3.92$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1$ Hz auf. Die Protonen des Phenylrestes und Phenylsulfonylrestes befinden sich als Multiplett im aromatischen Bereich bei $\delta = 7.41$ ppm.

Das Proton an Position 3 des Pyrazolringes der Substanz **14** zeigt im Vergleich zu der Ausgangssubstanz eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.3 ppm von $\delta = 7.72$ ppm nach $\delta = 8.06$ ppm, welche sich durch den Elektronenzug der Phenylsulfonylgruppe erklären lässt. Hierdurch wird das Proton an Position 3 des Pyrazolringes stärker entschirmt und tritt dadurch bei tieferem Feld in Resonanz.

Die charakteristische Daten der Substanz **14** sind in der Tabelle 24 zusammengefasst.

Tab. 24: Übersicht über IR- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten der Substanz **14**

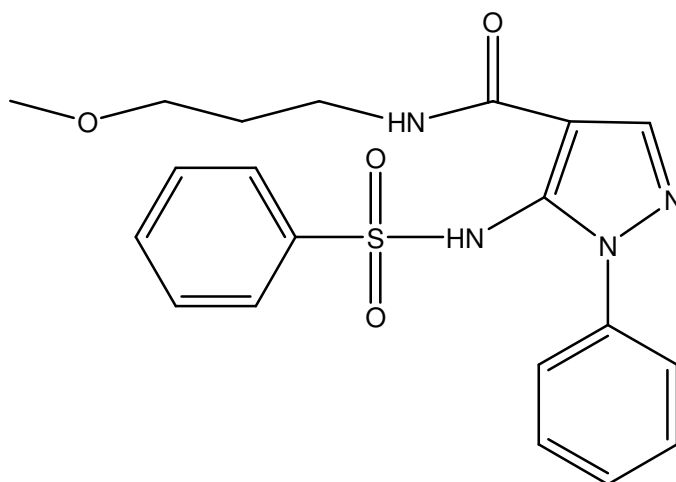
Nr.	IR(KBr)			$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO)		
	ν [cm^{-1}]			δ [ppm]		
	C=O	Sulfonamid		O-CH ₂	CH ₃	H-3
14	1714	1388	1175	3.92	1.14	8.06

IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum der Substanz **14** zeigt die charakteristische Carbonylvalenzschwingung des Esters bei $\nu = 1714 \text{ cm}^{-1}$. Die aromatischen C-H-Valenzschwingungen werden bei $\nu = 3100 \text{ cm}^{-1}$ und $\nu = 3067 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen bei $\nu = 2984 \text{ cm}^{-1}$ und bei $\nu = 2903 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die C=C-Bindung des aromatischen Systems absorbiert bei $\nu = 1563 \text{ cm}^{-1}$. Im Fingerprint-Bereich sind zwei charakteristische Banden für Sulfonamide bei $\nu_1 = 1388 \text{ cm}^{-1}$ und bei $\nu_2 = 1175 \text{ cm}^{-1}$ zu finden.

2.4.1 1-Phenyl -5-phenylsulfonylamino-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(15)

Die beste antithrombotische Wirkung unter den bisher dargestellte Carboxamide wurde bei der Substanz **13b** gemessen. Daher war von Interesse aus der Substanz **14** entsprechende Carboxamide mit Ether-Partialstruktur darzustellen. Abbildung 21 auf Seite 50 zeigt die dargestellte Substanz.

**15****Abb. 21:** N-(3-Methoxypropyl)-1-phenyl-5-(phenylsulfonylamino)-1H-pyrazol-4-carboxamid**¹H-NMR-Spektroskopie**

Das Amid-Proton der Substanz **15**, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird bei $\delta = 7.78$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante $J = 5.4$ Hz detektiert. Ein weiteres Merkmal für die erfolgreich verlaufende Synthese sind die Protonen der Methoxygruppe bei $\delta = 3.25$ ppm als Singulett. Die zur Amidfunktion α -ständigen Methylenprotonen werden als Pseudoquartett (dt) bei $\delta = 3.00$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.6$ Hz gefunden. Bei der Substanz **15** werden die mittleren Methylenprotonen bei $\delta = 1.58$ ppm als Multipllett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.6$ Hz detektiert.

Die aromatischen Protonen sind als Multipllett zwischen $\delta = 7.34$ - 7.56 ppm zu sehen.

Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanz **15** sind in der Tabelle 25 zusammengefasst.

Tab. 25: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanz **15**

Nr.	¹ H-NMR(D6)	DMSO	IR (KBr)	MS
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺⁺]
15	3.00	7.78	1637	414 (57)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Substanz **15** wird mit einer relativen Intensität von 57% registriert.

Durch Oniumspaltung an der Amidfunktion entsteht bei der Substanz **15** aus dem Molekülradikalkation das Kation [C₁₆H₁₂N₃O₃S⁺] m/z = 326 und wird mit einer relativen Intensität von 65% detektiert. Durch die Elimination eines Phenylsulfonylradikals unter H-

Wanderung entsteht aus diesem Fragment das Kation $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}^+]$ $m/z = 186$ als Basispeak.

IR-Spektroskopie

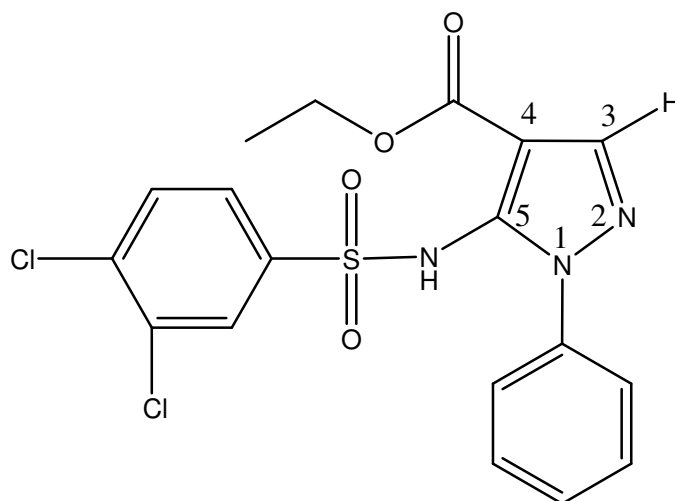
Die Absorptionsbande der (C=O)-Valenzschwingung der Substanz **15** wird bei $\nu = 1637 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung wird bei $\nu = 3395 \text{ cm}^{-1}$ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3062 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2872\text{-}2982 \text{ cm}^{-1}$. Die Banden bei $\nu = 2828 \text{ cm}^{-1}$ sowie $\nu = 1090 \text{ cm}^{-1}$ deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanz **15**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden bei $\nu = 1575 \text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.5 5-(3,4-Dichlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(16)

Die Substanz **15** erbrachte nicht die gewünschte antiaggregatorische Eigenschaften. Deshalb sollte überprüft werden, inwieweit das Einführen weiterer Chlorsubstituenten in der Phenylsulfonylamino-Gruppe die pharmakologische Wirkung beeinflusst.

Abbildung 22 zeigt die dargestellte Substanz **16**.



16

Abb. 22: 5-(3,4-Dichlorphenylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

¹H-NMR-Spektroskopie

Das erste Indiz für eine gelungene Synthese von der Substanz **16** ist das Fehlen der NH₂-Protonen von der Substanz **1** ($\delta = 6.33$ ppm) im ¹H-NMR-Spektrum.

Die Protonen der Methylgruppe des Esters sind bei $\delta = 1.22$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1$ Hz zu finden. Die Protonen der Methylengruppe treten als Quartett bei $\delta = 4.06$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1$ Hz auf. Die Protonen des Phenylrestes und Phenylsulfonylrestes befinden sich als Multipllett im aromatischen Bereich zwischen $\delta = 7.38$ -7.64 ppm.

Das Proton an Position 3 des Pyrazolringes der Substanz **16** zeigt im Vergleich zu der Ausgangssubstanz eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.3 ppm von $\delta = 7.72$ ppm nach $\delta = 8.09$ ppm, welche sich durch den Elektronenzug der 3,4-Dichlorphenylsulfonylgruppe erklären läßt. Hierdurch wird das Proton an Position 3 des Pyrazolringes stärker entschirmt und tritt dadurch bei tieferem Feld in Resonanz.

Die charakteristische Daten der Substanz **16** sind in der Tabelle 26 zusammengefasst.

Tab. 26: Übersicht über IR-, ¹H-NMR- und massenspektroskopische Daten der Substanz **16**

Nr.	IR(KBr)			¹ H-NMR ([D ₆] DMSO)			MS
	ν [cm ⁻¹]			δ [ppm]			[m/z (%)]
	C=O	Sulfonamid		O-CH ₂	CH ₃	H-3	[M ⁺]
16	1716	1347	1170	4.06	1.22	8.09	439 (19)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Substanz **16** wird mit einer relativen Intesität von 19% erfasst. Durch Alkoholwanderung entsteht aus dem Molekülradikalkation das Radikalkation [C₁₆H₉Cl₂N₃OS⁺] m/z = 393 mit einer relativen Intensität von 23%. Durch die Elimination von einem 3,4-Dichlorphenylsulfonylaminoradikals aus dem Radikalkation entsteht das Kation [C₁₀H₆N₃O⁺] m/z = 184, das in diesem EI-MS-Spektrum den Basispeak bildet.

IR-Spektroskopie

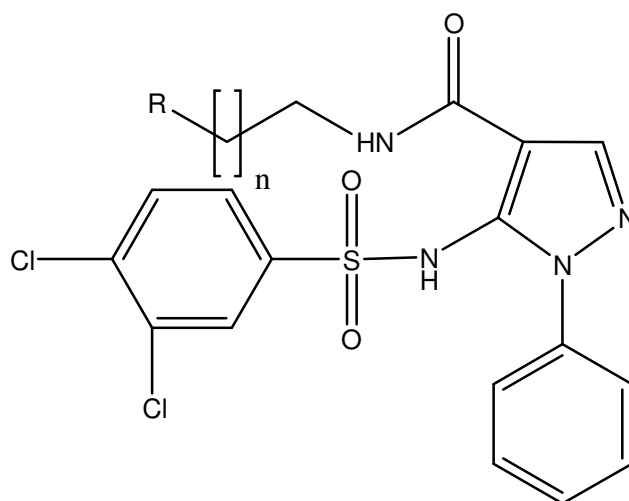
Das IR-Spektrum der Substanz **16** zeigt die charakteristische Carbonylvalenzschwingung des Esters bei $\nu = 1716$ cm⁻¹. Die aromatischen C-H-Valenschwingungen werden bei $\nu = 3065$ cm⁻¹ und $\nu = 3086$ cm⁻¹ und die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen bei $\nu =$

2853cm⁻¹ und bei $\nu = 2982 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die C=C-Bindung des aromatischen Systems absorbiert bei $\nu = 1571 \text{ cm}^{-1}$. Im Fingerprint-Bereich sind zwei charakteristische Banden für Sulfonamide bei $\nu_1 = 1347 \text{ cm}^{-1}$ und bei $\nu_2 = 1170 \text{ cm}^{-1}$ zu finden.

2.5.1 5-(3,4-Dichlorphenylsulfonamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Ether-Partialstruktur(17)

Die Substanz **16** sollte hier auch weiter zu entsprechenden Carboxamiden mit Ether-Partialstruktur entwickelt, und auf ihre gerinnungsphysiologische Aktivitäten getestet werden. Tabelle 27 zeigt die Strukturvariationen bei der Substanzklasse **17**.

Tab. 27: Verbindungen der Substanzklasse **17**



17 a-c

Nr.	n	R
17a	1	OCH ₃
17b	2	OCH ₃
17c	2	OC ₂ H ₅

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird bei den Verbindungen **17b** und **17c** zwischen $\delta = 7.97\text{-}7.98 \text{ ppm}$ als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.3\text{-}5.6 \text{ Hz}$ detektiert.

Bei beiden Verbindungen wird nach Zugabe von D₂O das Carbonsäureamidproton völlig ausgetauscht.

Bei der Verbindung **17a** wird das Signal des Carbonsäureamidprotons durch das Signal des Protons an Position 3 des Pyrazolringes überlagert. Ein weiteres Merkmal dieser Substanzklasse sind die Protonen der Methoxygruppe der Verbindungen **17a** und **17b** bei $\delta = 3.27$ ppm und $= 3.24$ ppm als Singulett und die Methylprotonen der Ethoxygruppe der Verbindung **17c** bei $\delta = 1.12$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.0$ Hz. Die zur Amidfunktion α -ständigen Methylenprotonen werden als Pseudoquartett (dt) zwischen $\delta = 3.04$ - 3.17 ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.8$ - 6.7 Hz gefunden. Bei den Verbindungen **17b** und **17c** werden die mittleren Methylenprotonen bei $\delta = 1.60$ - 1.61 ppm detektiert.

Die aromatischen Protonen werden in allen ¹H-NMR-Spektren gefunden. Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **17** sind in der Tabelle 28 zusammengefasst.

Tab. 28: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanz **17**

Nr.	¹ H-NMR([D ₆])	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺]	Oniumspaltung
17a	3.17	8.07	1631	468 (25)	394 (100)
17b	3.04	7.98	1632	482 (23)	394 (28)
17c	3.04	7.97	1632	496 (9)	394 (26)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen dieser Substanzklasse wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 9-25% registriert.

Durch Oniumspaltung an der Amidfunktion entsteht bei allen Verbindungen der Substanzklasse **17** aus dem Molekülradikalkation das Kation [C₁₆H₁₀Cl₂N₃O₃S⁺] m/z = 394, das bei der Substanz **17a** als Basispeak registriert wird.

IR- Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1631$ - 1632 cm⁻¹ registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3372$ - 3426 cm⁻¹ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3062 - 3082 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2868-2995 \text{ cm}^{-1}$. Die Banden zwischen $\nu = 2827-2868 \text{ cm}^{-1}$ sowie $\nu = 1099-1139 \text{ cm}^{-1}$ deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanzklasse **17**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1575-1578 \text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.6 5-Benzoylamino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(18)

Die bisher dargestellte Substanzen erzielten nicht die gewünschten *in vitro* und *in vivo*-Aktivitäten. Deshalb sollte anstelle der Phenylsulfonylgruppe an der exocyclischen Aminogruppe eine Benzoylgruppe eingeführt werden. Es sollte überprüft werden, inwieweit dieser Austausch die pharmakologische Wirkung beeinflusst.

2.6.1 Synthese des 5-Benzoylamino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylesters

Die Synthese des 5-(Benzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylesters wurde nach der optimierten Vorschrift aus Organikum^[50] (Zwei Tage bei 100°C in wasserfreiem Dioxan) durchgeführt. In der Abbildung 23 wird die Synthese der Substanz **18** schematisch dargestellt.

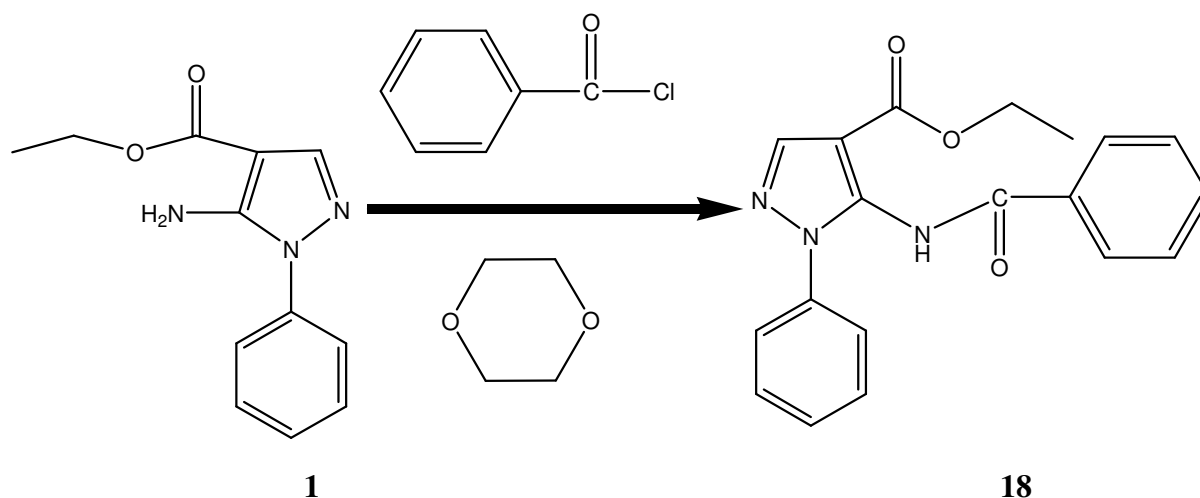
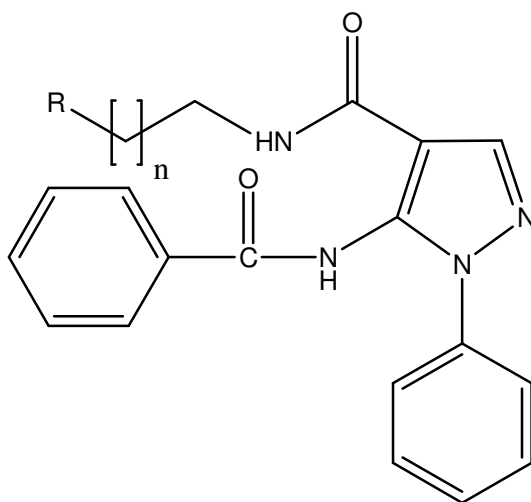


Abb. 23: Synthese der Substanz **18**

2.6.2 5-Benzoylamino-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carboxamide mit Ether-Partialstruktur (19)

Die Substanz **18** sollte zu entsprechenden Carboxamide mit Ether-Partialstruktur weiterentwickelt und Struktur-Wirkungsbeziehungen aufgestellt werden. Tabelle 29 zeigt eine Zusammenfassung der dargestellten Substanzen.

Tab. 29: Verbindungen der Substanzklasse **19**



19a-b

Nr.	n	R
19a	1	OCH ₃
19b	2	OCH ₃

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird bei beiden Verbindungen **19a** und **19b** zwischen $\delta = 8.09-8.13$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 4.9-5.5$ Hz detektiert. Dieses Proton wird nach Zugabe von D₂O bei beiden Verbindungen völlig ausgetauscht. Ein weiteres Merkmal dieser Substanzklasse sind die Protonen der Methoxygruppe der Verbindungen **19a** und **19b** bei $\delta = 3.21$ ppm und $\delta = 3.19$ ppm als Singulett.

Die zur Amidfunktion α -ständigen Methylenprotonen werden bei der Substanz **19b** als Pseudoquartett (dt) bei $\delta = 3.22$ ppm mit Kopplungskonstanten von $J = 6.6$ Hz gefunden. Bei der Substanz **19a** werden die Signale dieser Methylenprotonen von den Signalen der Methylenprotonen in der benachbarten Position zu Methoxygruppe überlagert. Alle Protonen der beiden Methylengruppen werden in $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 3.37$ ppm registriert. Bei der Substanz **19b** werden die mittleren Methylenprotonen bei $\delta = 1.69$ ppm detektiert. Die aromatischen Protonen werden in allen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gefunden. Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **19** sind in der Tabelle 30 zusammengefasst.

Tab. 30: $^1\text{H-NMR}$ -, IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **19**

Nr.	$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6)$	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm^{-1}]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺]	Benzoylkation
19a	3.37	8.13	1631	364 (8)	105 (100)
19b	3.22	8.09	1629	378 (14)	105 (100)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen dieser Substanzklasse wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 8-14% registriert.

Das Benzoylkation wird bei beiden Verbindungen der Substanzklasse **19** als Basispeak registriert.

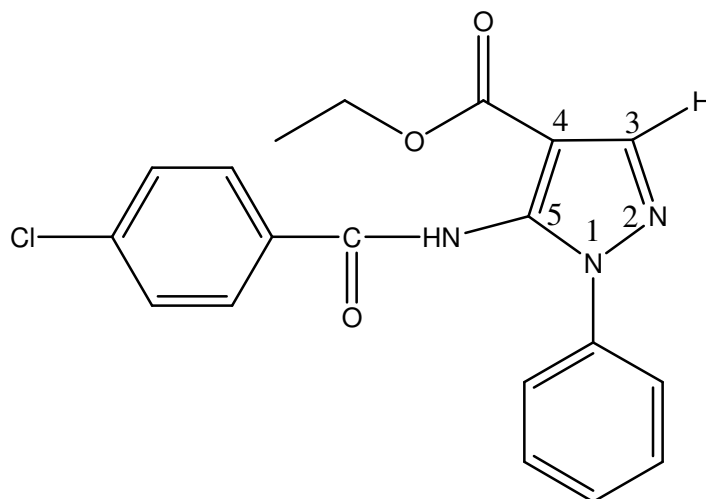
IR- Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1629\text{-}1631$ cm^{-1} registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3325\text{-}3428$ cm^{-1} beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung bei $\nu = 3067$ cm^{-1} und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2875\text{-}2982$ cm^{-1} . Die Banden bei $\nu = 2830$ cm^{-1} sowie $\nu = 1115\text{-}1120$ cm^{-1} deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanzklasse **19**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden bei $\nu = 1581$ cm^{-1} registriert.

2.7 5-(4-Chlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(20)

Es sollte überprüft werden, ob durch Einbau eines Chlorsubstituenten am Phenylring der Benzoylgruppe bessere gerinnungsphysiologische Effekte erzielt werden. Abbildung 24 zeigt die dargestellte Substanz.



20

Abb. 24: 5-(4-Chlorbenzoylamino)-1phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

¹H-NMR-Spektroskopie

Das erste Indiz für eine gelungene Synthese von der Substanz **20** ist das Fehlen der NH_2 -Protonen von der Substanz **1** ($\delta = 6.33$ ppm) im ¹H-NMR-Spektrum.

Die Protonen der Methylgruppe des Esters sind bei $\delta = 1.13$ ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.0$ Hz zu finden. Die Protonen der Methylengruppe treten als Quartett bei $\delta = 4.17$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.0$ Hz auf. Die Protonen des Phenylrestes und Benzoylrestes befinden sich erwartungsgemäß im aromatischen Bereich zwischen $\delta = 7.43$ -7.90 ppm.

Das Proton an Position 3 des Pyrazolringes der Substanz **20** zeigt im Vergleich zu der Ausgangssubstanz eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.5 ppm von $\delta = 7.72$ ppm nach $\delta = 8.18$ ppm, welche sich durch den Elektronenzug der 4-Chlorbenzoylgruppe erklären lässt. Hierdurch wird das Proton an Position 3 des Pyrazolringes stärker entschirmt und tritt dadurch bei tieferem Feld in Resonanz.

Die charakteristische Daten der Substanz **20** sind in der Tabelle 31 auf der Seite 59 zusammengefasst.

Tab. 31: Übersicht über IR-, ¹H-NMR- und massenspektroskopische Daten der Substanz **20**

Nr.	IR(KBr)	¹ H-NMR ([D ₆] DMSO)			MS
	ν [cm ⁻¹]	δ [ppm]			[m/z (%)]
	C=O	O-CH ₂	CH ₃	H-3	[M ⁺]
20	1687	4.17	1.13	8.18	369 (15)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Substanz **20** wird mit einer relativen Intensität von 15% erfasst. Das 4-Chlorbenzoylkation [C₇H₄ClO⁺] m/z = 139 wird in dem EI-Massenspektrum als Basispeak registriert.

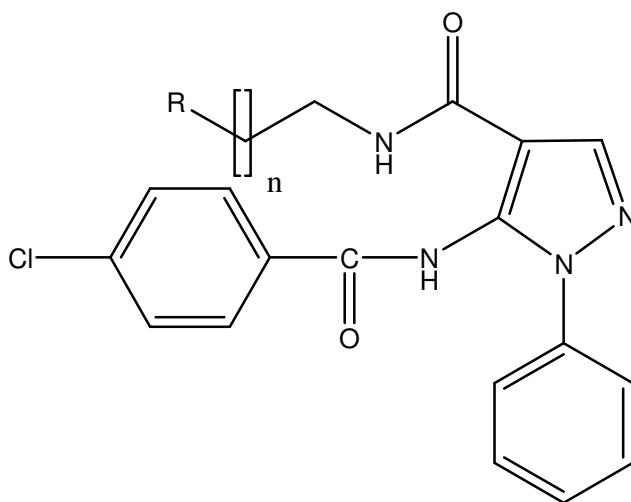
IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum der Substanz **20** zeigt die charakteristische Carbonylvalenzschwingung des Esters bei $\nu = 1687$ cm⁻¹. Die aromatische C-H-Valenzschwingung wird bei $\nu = 3053$ cm⁻¹ und die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen bei $\nu = 2841$ cm⁻¹ und bei $\nu = 2988$ cm⁻¹ registriert. Die C=C-Bindung des aromatischen Systems absorbiert bei $\nu = 1593$ cm⁻¹.

2.7.1 5-(4-Chlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4- carboxamide mit Ether-Partialstruktur(21)

Die Substanz **20** sollte hier auch zu den entsprechenden Carboxamiden mit Ether-Partialstruktur weiterentwickelt werden. Tabelle 32 zeigt die Strukturvariationen der Substanzklasse **21**.

Tab. 32: Verbindungen der Substanzklasse **21**



21a-c

Nr.	n	R
21a	1	OCH ₃
21b	2	OCH ₃
21c	2	OC ₂ H ₅

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird bei den Verbindungen der Substanzklasse **21** zwischen $\delta = 8.03-8.12$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.2-5.6$ Hz detektiert. Bei der Verbindung **21b** wird nach Zugabe von D₂O das Carbonsäureamidproton völlig ausgetauscht. Bei beiden anderen Verbindungen tauscht das Carbonsäureamidproton nach Zugabe von D₂O nicht aus.

Ein weiteres Merkmal dieser Substanzklasse sind die Protonen der Methoxygruppe der Verbindungen **21a** und **21b** bei $\delta = 3.09$ ppm und $= 3.20$ ppm als Singulett und die Methylprotonen der Ethoxygruppe der Verbindung **21c** bei $\delta = 1.07$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.0$ Hz. Die Signale der Methylenprotonen in α -Position zur Amidfunktion werden bei der Substanz **21a** teilweise von dem Signale der Methylenprotonen in benachbarter Position zur Methoxygruppe überlagert. Diese Protonen treten in $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwischen $\delta = 3.22$ - 3.27 ppm in Resonanz. Bei der Substanz **21b** werden die Signale dieser Protonen teilweise von dem Signal der Protonen der Methoxygruppe überlagert. Nach Zugabe von D_2O werden die Methylenprotonen als Triplett bei $\delta = 3.25$ mit einer Kopplungskonstanten von $J = 6.8$ Hz detektiert. Die zur Amidfunktion α -ständigen Methylenprotonen werden bei der Substanz **21c** als Pseudoquartett (dt) bei $\delta = 3.23$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 6.6$ Hz gefunden. Bei den Verbindungen **21b** und **21c** werden die mittleren Methylenprotonen bei $\delta = 1.68$ - 1.69 ppm detektiert. Die aromatischen Protonen werden in allen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gefunden. Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **21** sind in der Tabelle 33 zusammengefasst.

Tab. 33: $^1\text{H-NMR}$ -, IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **21**

Nr.	$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{O})$	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm^{-1}]	[M^{++}]	[m/z (%)]
	CO-NH- CH_2	CO-NH	C=O		Oniumspaltung
21a	3.22	8.03	1636	398 (11)	139 (100)
21b	3.25	8.12	1631	412 (12)	139 (100)
21c	3.23	8.12	1630	426 (7)	139 (100)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen dieser Substanzklasse wird in den EI-Massenspektren in - relativen Intensitäten zwischen 7-12% registriert.

Das 4-Chlorbenzoylkation [$\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl O}^+$] $\text{m/z} = 139$ wird bei allen Verbindungen der Substanzklasse **21** als Basispeak registriert.

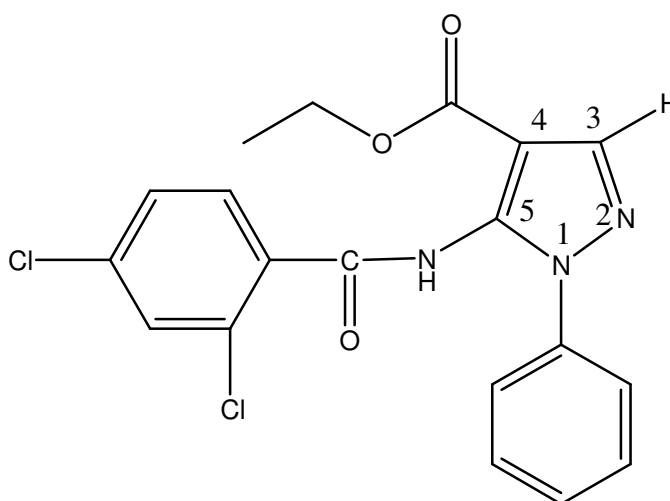
IR- Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1630$ - 1636 cm^{-1} registriert.

Die NH-Valenzschwingungen werden zwischen $\nu = 3299\text{-}3432\text{ cm}^{-1}$ beobachtet. Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3095\text{-}3098\text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2873\text{-}2987\text{ cm}^{-1}$. Die Banden bei $\nu = 2828\text{-}2869\text{ cm}^{-1}$ sowie $\nu = 1098\text{-}1119\text{ cm}^{-1}$ deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanzklasse **21**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1582\text{-}1595\text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.8 5-(2,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(**22**)

Bei der Substanz **22** wurde eine weitere Dichlorsubstitution am Phenylring der Benzoylgruppe durchgeführt. Abbildung 25 zeigt die dargestellte Substanz.



22

Abb. 25: 5-(2,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

¹H-NMR-Spektroskopie

Das erste Indiz für eine gelungene Synthese von der Substanz **22** ist das Fehlen der NH_2 -Protonen von der Substanz **1** ($\delta = 6.33\text{ ppm}$) im ¹H-NMR-Spektrum.

Die Protonen der Methylgruppe des Esters sind bei $\delta = 1.28\text{ ppm}$ als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.3\text{ Hz}$ zu finden. Die Protonen der Methylengruppe treten als Quartett bei $\delta = 4.27$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1\text{ Hz}$ auf. Die Protonen des Phenylrestes und Benzoylrestes befinden sich erwartungsgemäß im aromatischen Bereich zwischen $\delta = 7.47\text{-}7.74\text{ ppm}$.

Das Proton an Position 3 des Pyrazolringes der Substanz **22** zeigt im Vergleich zu der Ausgangssubstanz eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.4 ppm von $\delta = 7.72$ ppm nach $\delta = 8.13$ ppm, welche sich durch den Elektronenzug der 2,4-Dichlorbenzoylgruppe erklären lässt. Hierdurch wird das Proton an Position 3 des Pyrazolringes stärker entschirmt und tritt dadurch bei tieferem Feld in Resonanz.

Die charakteristischen Daten der Substanz **22** sind in der Tabelle 34 zusammengefasst.

Tab. 34: Übersicht über IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und massenspektroskopische Daten der Substanz **22**

Nr.	IR(KBr)	$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO)			MS
	ν [cm^{-1}]	δ [ppm]			[m/z (%)]
	C=O	O-CH ₂	CH ₃	H-3	[M ⁺]
22	1710	4.27	1.28	8.13	403 (19)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Substanz **22** wird mit einer relativen Intensität von 19% erfasst. Das 2,4-Dichlorbenzoylkation $[\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{O}^+]$ $m/z = 173$ wird in dem EI-Massenspektrum als Basispeak registriert.

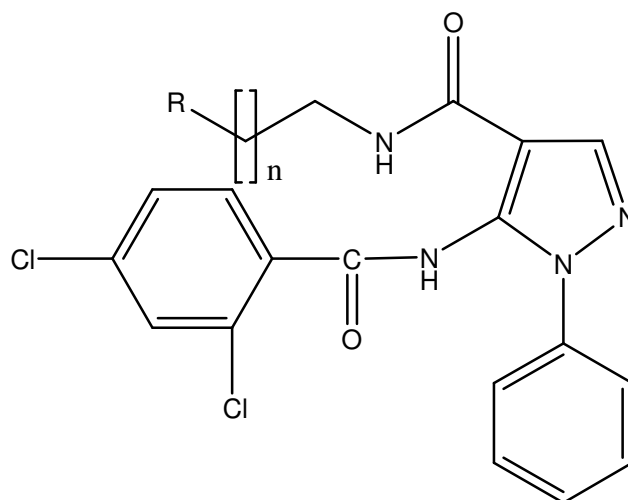
IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum der Substanz **22** zeigt die charakteristische Carbonylvalenzschwingung des Esters bei $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$. Die aromatische C-H-Valenzschwingung wird bei $\nu = 3082 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatische C-H-Valenzschwingung bei $\nu = 2983 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die C=C-Bindung des aromatischen Systems absorbiert bei $\nu = 1584 \text{ cm}^{-1}$.

2.8.1 5-(2,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur(23)

Substanz **22** sollte zu den entsprechenden Carboxamiden mit Ether-Partialstruktur weiterentwickelt werden. Tabelle 35 auf der Seite 64 zeigt die Strukturvariationen der Substanzklasse **23**.

Tab. 35: Verbindungen der Substanzklasse 23



23a-c

Nr.	n	R
23a	1	OCH ₃
23b	2	OCH ₃
23c	2	OC ₂ H ₅

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird bei den Verbindungen der Substanzklasse **23** zwischen $\delta = 8.18$ - 8.23 ppm detektiert. Bei allen Verbindung dieser Substanzklasse wird nach Zugabe von D₂O das Carbonsäureamidproton völlig ausgetauscht. Ein weiteres Merkmal dieser Substanzklasse sind die Protonen der Methoxygruppe der Verbindungen **23a** und **23b** bei $\delta = 3.27$ ppm und $= 3.23$ ppm als Singulett und die Methylprotonen der Ethoxygruppe der Verbindung **23c** bei $\delta = 1.11$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.9$ Hz.

Die Signale der Methylenprotonen in α -Position zur Amidfunktion werden bei der Substanz **23a** teilweise von den Signalen der Methylenprotonen in benachbarter Position zur Methoxygruppe überlagert. Diese Protonen treten in ¹H-NMR-Spektrum zwischen $\delta = 3.38$ - 3.44 ppm in Resonanz. Die zur Amidfunktion α -ständigen Methylenprotonen werden bei der Substanz **23b** als Pseudoquartett (dt) bei $\delta = 3.27$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 6.4$ Hz gefunden.

Bei der Substanz **23c** sind die Signale dieser Protonen unter dem Wassersignal verdeckt. Nach Zugabe von D₂O werden diese Protonen als Triplett bei $\delta = 3.27$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.2$ Hz in dem ¹H-NMR-Spektrum detektiert. Bei den Verbindungen **23b** und **23c** werden die mittlere Methylenprotonen bei $\delta = 1.73$ - 1.74 ppm detektiert.

Die aromatischen Protonen werden in allen ¹H-NMR-Spektren gefunden. Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **23** sind in der Tabelle 36 zusammengefasst.

Tab. 36: ¹H-NMR-,IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **23**

Nr.	¹ H-NMR([D6])	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺]	Oniumspaltung
23a	3.38	8.23	1634	432 (2)	358 (20)
23b	3.27	8.22	1628	446 (7)	358 (57)
23c	3.26	8.18	1627	460 (5)	358 (74)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen der Substanzklasse **23** wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 2-7% registriert.

Das 2,4-Dichlorbenzoylkation [C₇H₃Cl₂O⁺] m/z = 173 wird bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse als Basispeak registriert. Die Oniumspaltung an der Amidfunktion liefert m/z = 358 in hoher Intensität.

IR- Spektroskopie

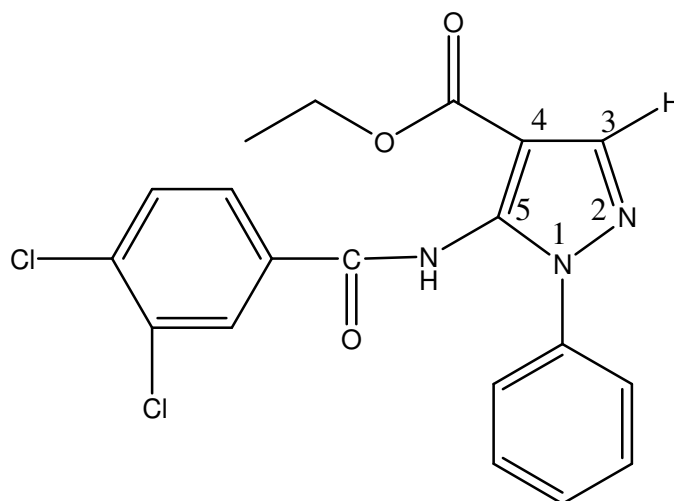
Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1627$ - 1686 cm⁻¹ registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3427$ - 3429 cm⁻¹ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3091$ - 3162 cm⁻¹ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2876$ - 2979 cm⁻¹. Die Banden bei $\nu = 2828$ - 2870 cm⁻¹ sowie $\nu = 1103$ - 1105 cm⁻¹ deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanzklasse **23**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1501$ - 1584 cm⁻¹ registriert.

2.9 5-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(24)

Als nächstes sollte überprüft werden, inwieweit die Position der Chlorsubstituenten am Phenylring der Benzoylgruppe die pharmakologische Wirkung beeinflusst.

Abbildung 26 zeigt die dargestellte Substanz.



24

Abb. 26: 5-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

¹H-NMR-Spektroskopie

Das erste Indiz für eine gelungene Synthese von der Substanz **24** ist das Fehlen der NH_2 -Protonen von der Substanz **1** ($\delta = 6.33$ ppm) im ¹H-NMR-Spektrum.

Die Protonen der Methylgruppe des Esters sind bei $\delta = 1.14$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1$ Hz zu finden. Die Protonen der Methylengruppe treten als Quartett bei $\delta = 4.18$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1$ Hz auf. Die Protonen des Phenylrestes und Benzoylrestes befinden sich erwartungsgemäß im aromatischen Bereich.

Das Proton an Position 3 des Pyrazolringes der Substanz **24** zeigt im Vergleich zu der Ausgangssubstanz eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.5 ppm von $\delta = 7.72$ ppm nach $\delta = 8.19$ ppm, welche sich durch den Elektronenzug der 3,4-Dichlorbenzoylgruppe erklären lässt. Hierdurch wird das Proton an Position 3 des Pyrazolringes stärker entschirmt und tritt dadurch bei tieferem Feld in Resonanz.

Die charakteristische Daten der Substanz **24** sind in der Tabelle 37 auf der Seite 67 zusammengefasst.

Tab. 37: Übersicht über IR-, ¹H-NMR- und massenspektroskopische Daten der Substanz **24**

Nr.	IR(KBr)	¹ H-NMR ([D ₆] DMSO)			MS
	ν [cm ⁻¹]	δ [ppm]			[m/z (%)]
	C=O	O-CH ₂	CH ₃	H-3	[M ⁺]
24	1716	4.18	1.14	8.19	403 (15)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Substanz **24** wird mit einer relativen Intensität von 15% erfasst. Das 3,4-Dichlorbenzoylkation [C₇H₃Cl₂O⁺] m/z =173 wird in dem EI-Massenspektrum als Basispeak registriert.

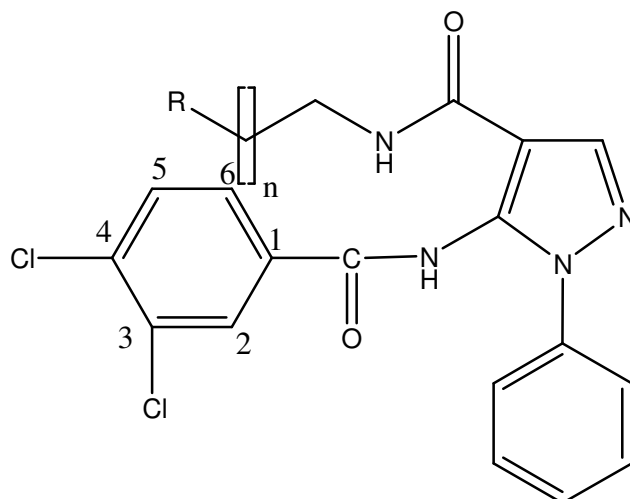
IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum der Substanz **24** zeigt die charakteristische Carbonylvalenzschwingung des Esters bei $\nu = 1716 \text{ cm}^{-1}$. Die aromatische C-H-Valenzschwingung wird bei $\nu = 3082 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatische C-H-Valenzschwingung bei $\nu = 2984 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die C=C-Bindung des aromatischen Systems absorbiert bei $\nu = 1500 \text{ cm}^{-1}$.

2.9.1 5-(3,4-Dichlorbenzoylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur(25)

Substanz **24** sollte zu den entsprechenden Carboxamiden mit Ether-Partialstruktur weiterentwickelt werden. Tabelle 38 zeigt die Strukturvariationen der Substanzklasse **25**.

Tab. 38: Verbindungen der Substanzklasse **25**



25a-c

Nr.	n	R
25a	1	OCH ₃
25b	2	OCH ₃
25c	2	OC ₂ H ₅

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird bei der Verbindung **25a** bei $\delta = 8.21$ ppm als bereites Singulett detektiert. Der bereite Singulett ergibt sich durch den bereits stattfindenden Austausch mit dem Wasser im DMSO. Bei den Verbindungen **25b** und **25c** wird das Signal des Carbonsäureamidprotons von dem Signal des Protons an Position 6 der 3,4-Dichlorbenzoylaminogruppe überlagert.

Ein weiteres Merkmal dieser Substanzklasse sind die Protonen der Methoxygruppe der Verbindungen **25a** und **25b** bei $\delta = 3.23$ ppm und $= 3.20$ ppm als Singulett und die Methylprotonen der Ethoxygruppe der Verbindung **25c** bei $\delta = 1.08$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.9$ Hz. Die Methylenprotonen in α -Position zur Amidfunktion werden bei der Substanz **25a** und **25b** nach D_2O -Austausch zwischen $\delta = 3.25$ - 3.37 ppm detektiert. Bei der Substanz **25c** werden diese Protonen bei $\delta = 3.22$ als Pseudoquartett (dt) mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.6$ Hz registriert. Bei den Verbindungen **25b** und **25c** werden die mittleren Methylenprotonen zwischen $\delta = 1.68$ - 1.70 ppm erfasst. Die aromatischen Protonen werden in allen 1H -NMR-Spektren gefunden. Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **25** sind in der Tabelle 39 zusammengefasst.

Tab. 39: 1H -NMR-, IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **25**

Nr.	1H -NMR([D ₆])	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm ⁻¹]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺]	Oniumspaltung
25a	3.37	8.21	1636	432 (13)	358 (100)
25b	3.25	-	1633	446 (15)	358 (64)
25c	3.22	-	1631	460 (10)	358 (90)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen der Substanzklasse **25** wird in den EI-Massenspektren in - relativen Intensitäten zwischen 10-15% registriert.

Das 3,4-Dichlorbenzoylkation [$C_7H_3Cl_2O^+$] $m/z = 173$ wird bei den Verbindungen **25b** und **25c** als Basispeak registriert. Bei der Verbindung **25a** bildet das durch Oniumspaltung gebildete Kation [$C_{17}H_{10}Cl_2N_3O_2^+$] $m/z = 358$ den Basispeak.

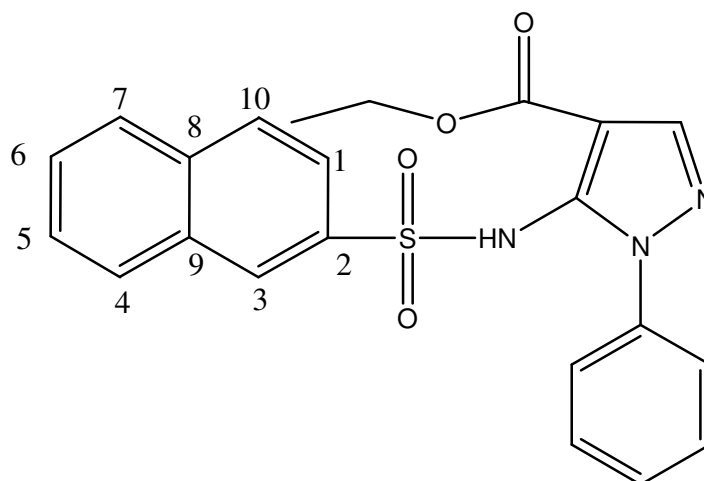
IR- Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1631$ - 1636 cm⁻¹ registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3384$ - 3432 cm⁻¹ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3074\text{-}3097\text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2876\text{-}2974\text{ cm}^{-1}$. Die Banden zwischen $\nu = 2808\text{-}2830\text{ cm}^{-1}$ sowie $\nu = 1107\text{-}1119\text{ cm}^{-1}$ deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanzklasse **25**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1583\text{-}1587\text{ cm}^{-1}$ registriert.

2.10 5-(2-Naphthylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(**26**)

Um zu untersuchen, ob der Einbau lipophilere voluminöse Reste an der exocyclischen Aminogruppe die antiaggregatorische Eigenschaften beeinflusst, sollte Substanz **26** dargestellt werden. Abbildung 27 zeigt die dargestellte Substanz.



26

Abb. 27: 5-(2-Naphthylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

¹H-NMR-Spektroskopie

Das erste Indiz für eine gelungene Synthese von der Substanz **26** ist das Fehlen der NH_2 -Protonen von der Substanz **1** ($\delta = 6.33\text{ ppm}$) im ¹H-NMR-Spektrum.

Die Protonen der Methylgruppe des Esters sind bei $\delta = 0.96\text{ ppm}$ als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1\text{ Hz}$ zu finden. Die Protonen der Methylengruppe treten als Quartett bei $\delta = 3.70$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1\text{ Hz}$ auf. Die Protonen des Phenylrestes und Naphthylsulfonylrestes befinden sich erwartungsgemäß im aromatischen Bereich.

Das Proton an Position 3 des Pyrazolringes der Substanz **26** zeigt im Vergleich zu der Ausgangssubstanz eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.3 ppm von $\delta = 7.72$ ppm nach $\delta = 8.04$ ppm, welche sich durch den Elektronenzug der Naphthylsulfonylgruppe erklären lässt. Hierdurch wird das Proton an Position 3 des Pyrazolringes stärker entschirmt und tritt dadurch bei tieferem Feld in Resonanz.

Die charakteristische Daten der Substanz **26** sind in der Tabelle 40 zusammengefasst.

Tab. 40: Übersicht über IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und massenspektroskopische Daten der Substanz **26**

Nr.	IR(KBr)			$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO)			MS
	ν [cm^{-1}]			δ [ppm]			[m/z (%)]
	C=O	Sulfonamid		O-CH ₂	CH ₃	H-3	[M ⁺]
26	1707	1339	1164	3.70	0.96	8.04	421 (28)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Substanz **26** wird mit einer relativen Intensität von 28% erfasst. Aus dem Molekülradikalkation entsteht durch Alkoholwanderung das Radikalkation $[\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^{+\bullet}]$ m/z = 375 mit einer relativen Intensität von 25%. Aus diesem Kation wird durch Elimination eines 2-Naphthylsulfonylradikals das Kation $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{O}^+]$ m/z = 184 gebildet, das in dem EI-Massenspektrum als Basispeak registriert wird.

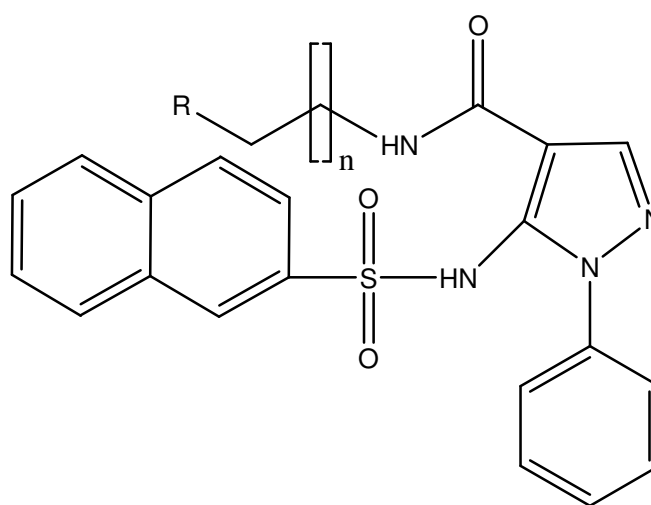
IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum der Substanz **26** zeigt die charakteristische Carbonylvalenzschwingung des Esters bei $\nu = 1707\text{cm}^{-1}$. Die aromatische C-H-Valenzschwingung wird bei $\nu = 3057\text{cm}^{-1}$ und die aliphatische C-H-Valenzschwingung zwischen $\nu = 2964\text{-}3002\text{ cm}^{-1}$ registriert. Die C=C-Bindung des aromatischen Systems absorbiert zwischen $\nu = 1568\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$.

2.10.1 5-(2-Naphthylsulfonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur(27)

Die Substanz **26** sollte zu den entsprechenden Carboxamiden mit Etherpartialstruktur weiterentwickelt, und Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Tabelle 41 zeigt die Strukturvariationen der Substanzklasse **27**.

Tab. 41: Verbindungen der Substanzklasse **27**



27a-c

Nr.	n	R
27a	1	OCH ₃
27b	2	OCH ₃
27c	2	OC ₂ H ₅

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird bei den Verbindungen der Substanzklasse **27** zwischen $\delta = 7.72$ - 7.91 ppm detektiert. Dieses Proton tauscht bei allen Verbindungen nach D₂O Zugabe völlig aus.

Ein weiteres Merkmal dieser Substanzklasse sind die Protonen der Methoxygruppe der Verbindungen **27a** und **27b** bei $\delta = 3.14$ ppm und $\delta = 3.17$ ppm als Singulett und die Methylprotonen der Ethoxygruppe der Verbindung **27c** bei $\delta = 1.08$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.0$ Hz.

Die Methylenprotonen in α -Position zur Amidfunktion werden bei allen Verbindungen der Substanzklasse **27** zwischen $\delta = 2.72$ - 2.84 ppm als Pseudoquartett (dt) mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.8$ - 6.5 Hz registriert. Bei den Verbindungen **27b** und **27c** werden die mittlere Methylenprotonen zwischen $\delta = 1.32$ - 1.33 ppm erfasst. Die aromatischen Protonen werden in allen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gefunden. Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **27** sind in der Tabelle 42 zusammengefasst.

Tab. 42: $^1\text{H-NMR}$ -, IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **27**

Nr.	$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6)$	DMSO	IR (KBr)	MS	
	δ [ppm]		ν [cm^{-1}]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺]	Oniumspaltung
27a	2.84	7.82	1631	450 (17)	376 (65)
27b	2.72	7.91	1635	464 (5)	376 (15)
27c	2.72	7.72	1634	478 (40)	376 (66)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen der Substanzklasse **27** wird in den EI-Massenspektren mit relativen Intensitäten zwischen 5-40% registriert.

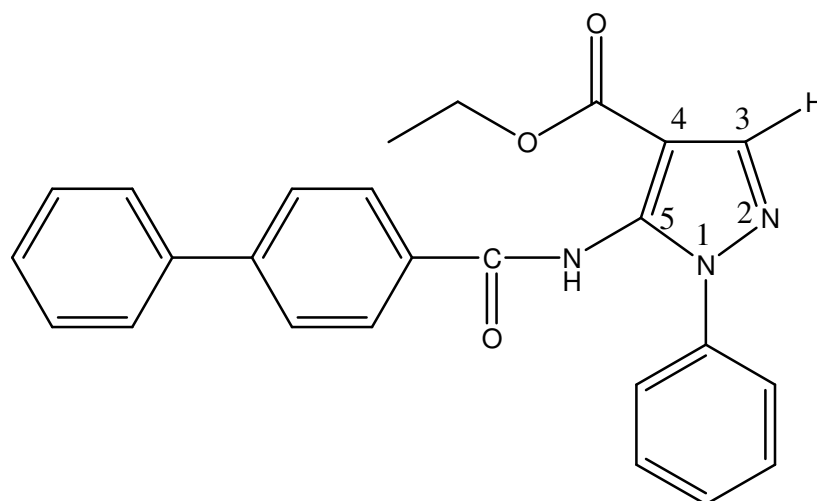
IR- Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1631$ - 1635 cm^{-1} registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3041$ - 3430 cm^{-1} beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung zwischen $\nu = 3057$ - 3059 cm^{-1} und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2875$ - 2988 cm^{-1} . Die Banden zwischen $\nu = 2822$ - 2870 cm^{-1} sowie $\nu = 1074$ - 1131 cm^{-1} deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanzklasse **27**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1574$ - 1575 cm^{-1} registriert.

2.11 5-(1-Biphenylcarbonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester(28)

Es sollte untersucht werden, ob Verbindungen mit 1-Biphenylcarbonylaminogruppe pharmakologische Wirkung zeigen. Abbildung 28 zeigt die Substanz **28**.



28

Abb. 28: 5-(1-Biphenylcarbonylamino)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

¹H-NMR-Spektroskopie

Das erste Indiz für eine gelungene Synthese von der Substanz **28** ist das Fehlen der NH_2 -Protonen von der Substanz **1** ($\delta = 6.33$ ppm) im ¹H-NMR-Spektrum.

Das NH-Proton wird bei $\delta = 10.57$ ppm als Singulett registriert. Dieses Proton tauscht nach Zugabe von D_2O völlig aus. Die Protonen der Methylgruppe des Esters sind bei $\delta = 1.15$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1$ Hz zu finden. Die Protonen der Methylengruppe treten als Quartett bei $\delta = 4.18$ mit einer Kopplungskonstante von $J = 7.1$ Hz auf. Die Protonen des Phenylrestes und Biphenylcarbonylrestes befinden sich erwartungsgemäß im aromatischen Bereich.

Das Proton an Position 3 des Pyrazolringes der Substanz **28** zeigt im Vergleich zu der Ausgangssubstanz eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.5 ppm von $\delta = 7.72$ ppm nach $\delta = 8.20$ ppm, welche sich durch den Elektronenzug der Biphenylcarbonylgruppe erklären lässt. Hierdurch wird das Proton an Position 3 des Pyrazolringes stärker entschirmt und tritt dadurch bei tieferem Feld in Resonanz.

Die charakteristische Daten der Substanz **28** sind in der Tabelle 43 auf der Seite 75 zusammengefasst.

Tab. 43: Übersicht über IR-, ¹H-NMR- und massenspektroskopische Daten der Substanz **28**

Nr.	IR(KBr)	¹ H-NMR ([D ₆] DMSO)			MS
	ν [cm ⁻¹]	δ [ppm]			[m/z (%)]
	C=O	O-CH ₂	CH ₃	H-3	[M ⁺]
28	1718	4.18	1.15	8.20	411 (17)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Substanz **28** wird mit einer relativen Intensität von 17% erfasst. Das Biphenylcarbonylkation [C₁₃H₉O⁺] m/z = 181(100) bildet in dem EI-Massenspektrum der Substanz **28** den Basispeak.

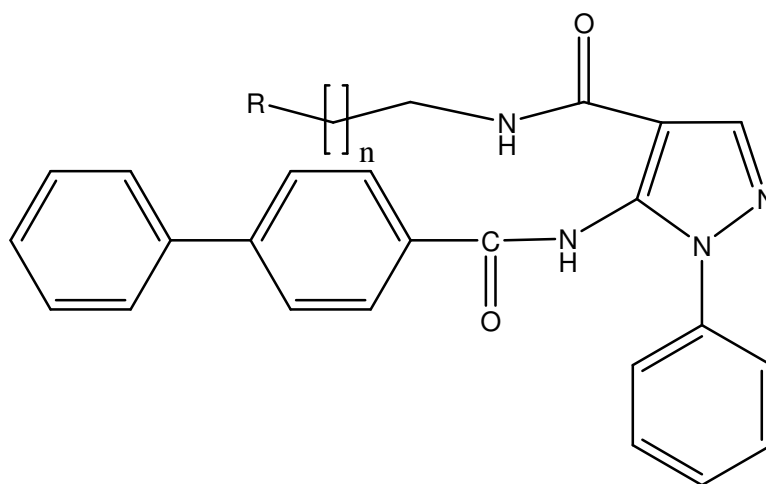
IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum der Substanz **26** zeigt die charakteristische Carbonylvalenzschwingung des Esters bei $\nu = 1718 \text{ cm}^{-1}$. Die aromatischen C-H-Valenzschwingungen werden zwischen $\nu = 3032\text{-}3061 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatische C-H-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2903\text{-}2983 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die C=C-Bindung des aromatischen Systems absorbieren zwischen $\nu = 1577\text{-}1607 \text{ cm}^{-1}$.

2.11.1 5-(1-Biphenylcarbonylamino)1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamide mit Etherpartialstruktur(29)

Die Substanz **28** sollte zu entsprechenden Carboxamide mit Etherpartialstruktur weiterentwickelt und Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Tabelle 44 zeigt die Strukturvariationen der Substanzklasse **29**.

Tab. 44: Verbindungen der Substanzklasse **29**



29a-b

Nr.	n	R
29a	1	OCH ₃
29c	2	OC ₂ H ₅

¹H-NMR-Spektroskopie

Das NH-Proton der Carbonsäureamide, das entscheidend zu Struktursicherung beiträgt, wird bei den Verbindungen der Substanzklasse **29** zwischen $\delta = 8.09-8.15$ ppm detektiert. Bei der Substanz **29a** wird das Carbonsäureamidproton als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 5.05$ Hz registriert. Dieses Proton tauscht nach D₂O Zugabe teilweise aus. Bei der Substanz **29b** wird dieses Proton als bereites Singulett detektiert, das nach D₂O Zugabe völlig austauscht. Das bereite Singulett ergibt sich durch den bereits stattfindenden Austausch mit dem Wasser im DMSO.

Ein weiteres Merkmal dieser Substanzklasse sind die Protonen der Methoxygruppe der Verbindung **29a** bei $\delta = 3.22$ ppm als Singulett und die Methylprotonen der Ethoxygruppe der Verbindung **29c** bei $\delta = 1.07$ ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7.0$ Hz. Die Methylenprotonen in α -Position zur Amidfunktion werden bei der Verbindung **29c** bei $\delta = 3.24$ ppm als Pseudoquartett (dt) mit einer Kopplungskonstanten von $J = 6.5$ Hz registriert. Bei der Verbindung **29c** werden die Signale dieser Protonen von den Methylenprotonen in Nachbarschaft der Methoxygruppe überlagert. Bei der Substanz **29c** werden die mittleren Methylenprotonen bei $\delta = 1.69$ ppm erfasst. Die aromatischen Protonen werden in allen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gefunden. Die wichtigsten spektroskopischen Daten der Substanzklasse **29** sind in der Tabelle 45 zusammengefasst.

Tab. 45: $^1\text{H-NMR}$ -, IR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten der Substanzklasse **29**

Nr.	$^1\text{H-NMR}([\text{D}_6])$	DMSO	IR (KBr)	MS
	δ [ppm]		ν [cm^{-1}]	[m/z (%)]
	CO-NH-CH ₂	CO-NH	C=O	[M ⁺]
29a	3.39	8.15	1635	440 (7)
29b	3.24	8.09	1630	468 (30)

Massenspektrometrie

Der Molpeak der Verbindungen der Substanzklasse **29** wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 7-30% registriert.

IR- Spektroskopie

Die Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingungen der Carbonsäureamide dieser Substanzklasse werden zwischen $\nu = 1630-1635 \text{ cm}^{-1}$ registriert. Die NH-Valenzschwingung werden zwischen $\nu = 3293-3432 \text{ cm}^{-1}$ beobachtet.

Außerdem beobachtet man die aromatische CH-Valenzschwingung bei $\nu = 3102 \text{ cm}^{-1}$ und die aliphatischen CH-Valenzschwingungen zwischen $\nu = 2930-2972 \text{ cm}^{-1}$. Die Banden zwischen $\nu = 2864-2801 \text{ cm}^{-1}$ sowie $\nu = 1112-1119 \text{ cm}^{-1}$ deuten auf die C-O-Valenzschwingungen der Etherpartialstruktur der Substanzklasse **29**. Die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen System werden zwischen $\nu = 1541-1581 \text{ cm}^{-1}$ registriert.