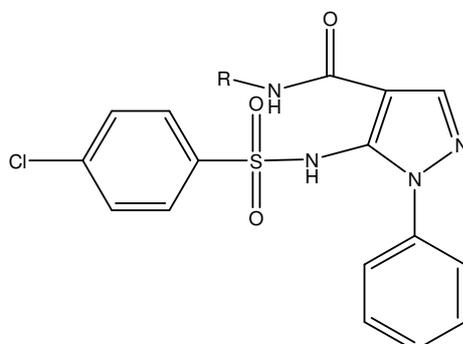


Die Ergebnisse der aktivsten Substanzen dieser Substanzklassen werden in der Tabelle 71 zusammengefasst.

Tab. 71: Halbmaximale Hemmkonzentrationen der Substanzen **4a**, **4d**, **7**, **13a** und **13b**



Nr.	R	IC ₅₀ [μmol/L]	
		4 min	20 min
4a	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -	>300	110
4d	C ₄ H ₉ -NH-CH ₂ -CH ₂ -	>300	95
7	C ₆ H ₁₁ -NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	>300	28
13a	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -	249	105
13b	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	190	50

Da die Substanz **13b** im Laser-Thrombose-Modell in den Arteriolen signifikante Hemmeffekte auf die Thrombusbildung (siehe Tab.72 auf Seite 150) und im Born-Test nach 20 minütiger Inkubationszeit mäßige antiaggregatorische Aktivität zeigte, wurden als nächstes die Verbindungen der Substanzklassen **14-29** hergestellt.

Um den Wirkmechanismus der Substanzen genauer zu untersuchen wurden einige Substanzen mit spezifischeren Aggregationsinduktoren als Kollagen untersucht.

Die Substanz **7** zeigte bei Zusatz von Kollagen einen IC₅₀-Wert von 28 μmol/L nach 20 minütiger Inkubationszeit. Nach Zusatz von PAF als Aggregationsauslöser wurde einen IC₅₀-Wert von 0.45 nmol/L gemessen. Bei der Substanz **13b** wurde die halbmaximale Hemmkonzentration von 50 μmol/L (Kollagen) bei Adrenalin auf 5.8 nmol/L bzw. nach Zusatz von

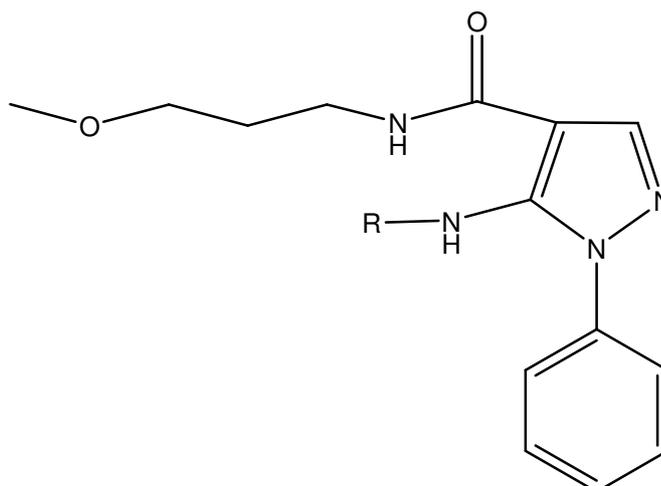
ADP auf 540 nmol/L reduziert, was auf einen Wirkmechanismus über α_2 - bzw. ADP-Rezeptoren zurückzuführen ist.

Die Substanz **4b** zeigt ebenfalls gute antiadrenerge und ADP-antagonistische Eigenschaften. ($IC_{50} = 94$ nmol/L, bei ADP-induzierter Aggregation und $IC_{50} = 580$ nmol/L bei Adrenalin-induzierter Aggregation). Sehr niedrige halbmaximale Hemmkonzentration von 120 nmol/L konnte auch bei der Substanz **9e** erreicht werden, wenn Adrenalin als Aggregationsinduktor verwendet wurde.

ADP-antagonistische Eigenschaften wurde auch bei der Substanz **4a** ($IC_{50} = 500$ nmol/L) festgestellt.

Als nächstes wurden die im Born-Test *in vitro* untersuchten Substanzen *in vivo* im Laser-Thrombose-Modell auf ihre antithrombotische Aktivität untersucht.

Die Substanz **7** die im Born Test nach Zusatz von Kollagen nach 20min. Inkubationszeit die beste antiaggregatorische Aktivität unter den dargestellten Substanzen zeigte ($IC_{50} = 28$ μ mol/L) und außerdem sehr gute PAF-antagonistische Eigenschaften besitzt, zeigte im Laser-Thrombose-Modell gegen alle Erwartungen keinen Effekt auf die Hemmung der Thrombusbildung. Die beste antithrombotische Aktivität der untersuchten Substanzen wurden bei den Substanzen **13b**, **19b** und **27b** gemessen. In der Tabelle 72 auf Seite 150 sind die Strukturformeln und die Hemmung der Thrombusbildung durch diese drei Substanzen zusammengefasst.

Tab.72: Hemmung der Thrombusbildung durch die Verbindungen **13b**, **19b** und **27b**

Nr.	R	Hemmung der Thrombusbildung			
		Venolen		Arteriolen	
		$\% \pm s_x$	α	$\% \pm s_x$	α
13b	4-Chlorphenylsulfonyl	2 ± 2	n.s.	7 ± 2	0.05
19b	Benzoyl	0 ± 1	n.s.	6 ± 1	0.05
27b	2-Naphthylsulfonyl	1 ± 1	n.s.	7 ± 2	0.02

Anhand der Strukturformel der Substanzen **13b**, **19b** und **27b** können folgende Strukturelemente der Substanzen für die antithrombotische Aktivität verantwortlich gemacht werden:

- Eine Methoxygruppe in der Seitenkette, deren Abstand zu der Amidfunktion drei CH_2 -Einheiten beträgt.
- Elektronenziehende Gruppe an der exocyclischen Aminogruppe in Position 5 des Pyrazolgrundkörpers, die ein Chlorsubstituent in para-Stellung des aromatischen Ringes der Benzoyl oder Phenylsulfonylgruppe trägt.

Um zu untersuchen, ob die antithrombotische Aktivität der Substanzen durch die Hemmung der Phosphodiesterase 5 oder durch die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) verursacht wird, wurden drei strukturell unterschiedliche Substanzen ausgewählt und von der Fa. Bayer in zwei Enzym-Assays getestet. Von den getesteten Substanzen konnte keine die Phosphodiesterase 5 (PDE-5) hemmen bzw. die lösliche Guanylatcyclase (sGC) aktivieren.

Das zeigt, dass die antithrombotische und/oder antiaggregatorische Aktivität der getesteten Substanzen nicht auf die Hemmung der PDE 5 oder Aktivierung der löslichen Guanylatcylase zurückzuführen ist.